

酞嗪类化合物的合成及活性研究进展^Δ

王超杰*,周聪聪,曹钦坡,崔飞,宋攀攀,王雪琪,随敏,郑梦琳,陈新丽,张秋荣,刘宏民[#](郑州大学药学院/新药创制与药物安全性评价河南省协同创新中心,郑州 450001)

中图分类号 R962 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)07-0978-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.07.35

摘要 目的:为进一步研究和开发具有新颖结构和生物活性的酞嗪类化合物提供理论依据。方法:以“酞嗪”“合成”“生物活性”“Phthalazine”“Synthesis”“Biological activity”为关键词,利用直接法、顺查法、追溯法等文献检索方法,组合查询2008年10月—2015年5月在美国《化学文摘》(网络版)、中国知网、万方、维普等数据库中酞嗪化合物合成方法、生物活性研究相关的文献,对其合成的主要方法及生物活性进行综述。结果:共检索到相关文献50篇,其中有效文献26篇。酞嗪类化合物的合成常运用3种方法,即运用拼合原理将酞嗪结构与具有生物活性的三氮唑、四氮唑等结构进行拼合,从而合成酞嗪类化合物;修饰瓦他拉尼等酞嗪类先导化合物的结构合成酞嗪类化合物;运用绿色化学多组分“一锅煮”合成酞嗪类化合物。酞嗪类化合物具有抗癌、抗菌、抗炎等广泛的生物活性。结论:酞嗪类化合物是一类具有广泛生物活性的分子,对其结构进行优化,有望筛选出高效、低毒的候选药物。
关键词 酞嗪类化合物;拼合原理;绿色化学;生物活性

在种类繁多的氮杂环中,含有胍结构的氮杂环因其广泛的生物活性受到了研究者的高度关注。酞嗪是一种杂环化合物,化学式为C₈H₆N₂,由1个苯环与1个哒嗪环稠合而成。研究发现,酞嗪具有多种生理活性,如抗癌、抗菌、抗炎等^[1-3]。合成具有新颖结构和较好生物活性的酞嗪化合物成为近年来的研

究热点。笔者以“酞嗪”“合成”“生物活性”“Phthalazine”“Synthesis”“Biological activity”为关键词,利用直接法、顺查法、追溯法等文献检索方法,组合查询2008年10月—2015年5月年美国《化学文摘》(网络版)、中国知网、万方、维普等数据库,结果共得到相关文献50篇,其中有效文献26篇。现就其合成方

所得到的纳米脂质体粒径均达到纳米要求,适合用作注射剂。

新的制备技术具有条件温和、工艺简单的优点,可实现规模化生产,且整个过程无溶剂残留、无污染,是制备纳米脂质体的理想选择。

4 结语

纳米脂质体由于粒径处于纳米范围,具有突出的纳米效应。其磷脂双分子层结构使其具有靶向性、长效性、生物相容性、无毒、生物利用度高、不引起免疫反应、保护所载药物等优点^[10-11],被誉为“生物导弹”,可作为药物和营养因子的靶向载体以及基因技术工具,被广泛地应用于医药、保健食品、化妆品和基因工程领域。纳米脂质体的优势越来越受到研究者的关注,有关其制备方法的文献及专利也不断涌现。本文主要综述的是纳米脂质体药物专利,而药物专利无论是产品专利还是制备方法专利,实现转化才能对社会形成贡献。在已授权的34项专利中,仅紫杉醇纳米脂质体和多柔比星纳米脂质体已成功转化用于临床,取得了一定的经济效益和社会效益;其他大多数纳米脂质体专利,无论是采用传统方法制备、多种方法联合制备,还是新技术制备,都只是停留在专利水平。专利转化率低与制备技术存在缺陷有关,比如成本高、产率低、有机溶剂残留、制备工艺重现性差、产品稳定性差等问题,无法实现规模化和工业化。还有些专利只是为了保护某个核心技术。鉴于纳米脂质体药物的优势,有关其制备方法的研究会不断深入地开展下去,实现专利转化才是科研的

最终目标。相信随着纳米药物制备技术的发展,将可以制备出更为理想的具有智能效果的纳米药物,有效地解决人类重大疾病的诊断、治疗和预防等方面的难题。

参考文献

- [1] 杨水兵,刘伟,刘成梅,等. Vc纳米脂质体的制备研究[J]. 食品与机械,2011,27(6):222.
- [2] 金丽霞. 纳米药物载体的研究及临床应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(8):1 429.
- [3] 朱斌,许时婴,夏书芹. 薄膜水化法制备辅酶Q₁₀脂质体[J]. 食品与机械,2006,22(6):39.
- [4] 李春,冯祎飞,赵鹰,等. 纳米粒的制备方法在药物制剂中的应用概况[J]. 天津药学,2009,21(6):59.
- [5] 王东,张德权,张柏林. 纳米脂质体的制备技术研究现状[J]. 中国食物与营养,2009(5):34.
- [6] 郭建辉,张传福,湛菁,等. 超声波在粉体材料制备中的应用[J]. 有色金属,2001,53(3):81.
- [7] 李战军,杨明. 超声波溶剂扩散法制备单分散吡啶草胺纳米粉体[EB/OL]. (2007-03-01)[2014-05-20]. <http://www.paperedu.cn>.
- [8] 张钟月,孙萍. 高压匀质技术在纳米制剂中的研究进展[J]. 中国药房,2009,20(28):2 228.
- [9] 王嵩,张彩敬,朱长健. 超临界CO₂流体在分子领域的应用研究[J]. 安徽大学学报:自然科学版,2008,32(2):83.
- [10] 蒋正立,朱萍. 纳米脂质体研究新进展[J]. 海峡药学,2008,20(11):5.
- [11] 张俭俭,孙晓东. 新型脂质体的应用研究进展[J]. 中国药房,2007,18(31):2 465.

(收稿日期:2015-09-07 修回日期:2015-10-15)

(编辑:余庆华)

Δ 基金项目:郑州大学全国大学生创新创业训练计划资助项目(No.2015xjxm234)

* 硕士研究生。研究方向:药物化学。E-mail: 1506002516@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士。研究方向:新药研究与开发。E-mail: liuhm@zzu.edu.cn

法及生物活性等方面的内容进行归纳与总结。

1 酞嗪类化合物的合成

1.1 运用拼合原理合成酞嗪类化合物

在酞嗪类化合物的合成方法中,拼合原理广泛应用于酞嗪类化合物合成研究中。拼合原理主要是指将2种药物的结构拼合在1个分子内,或将两者的药效基团兼容在1个分子中,称之为杂交分子。新形成的杂交分子或兼具两者的性质,强化药理作用,减小各自相应的毒副作用;或使两者取长补短,发挥各自的药性,协同地完成治疗过程^[4]。

1.1.1 三氮唑结构与酞嗪结构的拼合 三氮唑结构具有广泛的生物活性,如抗肿瘤、抗真菌、抗细菌、抗人类免疫缺陷病毒、抗惊厥和抗炎等。很多上市的药物中都含有三氮唑结构,如用于抗病毒的病毒唑、抗真菌的特康唑等。

Xue DQ等^[5]为了寻求更好的抗肿瘤、抗菌活性的酞嗪类化合物,运用分子拼合原理将三氮唑结构与酞嗪结构拼合起来,其合成路线见图1。

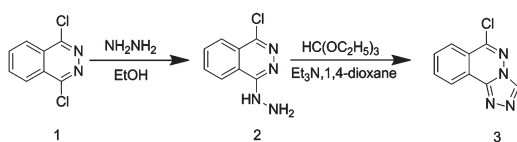


图1 Xue DQ等设计的含三氮唑结构的酞嗪类化合物的合成路线

在Xue DQ等设计的合成路线中,化合物1在乙醇中与水合肼发生单取代生成化合物2。化合物2在以二氧六环为溶剂、三乙胺为缚酸剂,和原甲酸三乙酯环合生成具有三氮唑结构的化合物3,至此实现拼合构思。此合成路线的优点是每步反应简单,反应收率都在80%以上。

同样是三氮唑结构与酞嗪结构的拼合, Ma LX等^[6]用甲酞肼与化合物1在正丁醇中反应直接环合生成6-氯-1,2,4-三氮唑并[3,4-a]酞嗪。相比于Xue DQ等的合成方法,此方法原料便宜,合成步骤得到简化,反应周期缩短,其合成路线见图2。

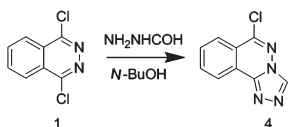


图2 Ma LX等设计的含三氮唑结构的酞嗪类化合物的合成路线

1.1.2 四氮唑结构与酞嗪结构的拼合 四氮唑类杂环化合物是含有4个氮原子的五元芳杂环化合物。四氮唑结构是拥有多氮富电子共轭体系的平面结构,它是一类在有机合成中极其重要的中间体化合物,在医药领域运用广泛^[7]。Ma LX等^[6]为了筛选出具有较强正性肌力活性的化合物,将四氮唑结构与酞嗪结构拼合起来,其合成路线见图3。

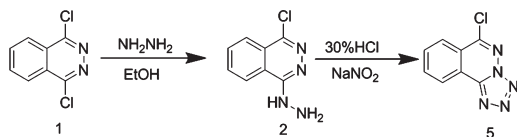


图3 Ma LX等设计的含四氮唑结构的酞嗪类化合物的合成路线

在这一合成路线中,化合物5的制备是通过化合物2在30%盐酸中与亚硝酸钠反应制得。四氮唑形成的机制一般认为化合物2先在含亚硝酸钠的30%盐酸溶液中形成重氮化化

合物中间体,之后发生分子内环合形成四氮唑。此合成方法的特点是简单易行,目标化合物的收率较高。

1.1.3 含硒氮杂环结构与酞嗪结构的拼合 硒是人体必需的微量元素,有关元素硒的化学反应具有良好的应用前景。有机硒化合物的生物活性引起了许多科学工作者的极大兴趣。很多硒醚、含硒杂环、二硒醚及硒氰类药物相继被研发出来,并对其药性展开了细致的研究。含硒药物的研发是目前乃至今后药物化学研究的一个热点,依布硒是有机硒药物开发的一个成功典范^[8-9]。El-Shamy IE等^[10]为寻找更好的抗微生物化合物,将含硒氮杂环与酞嗪结构拼合起来,其合成路线见图4。

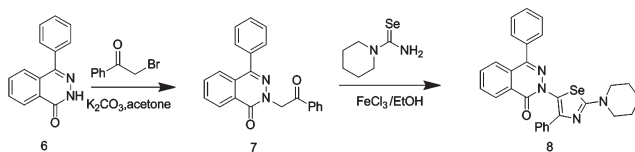


图4 El-Shamy IE等设计的含硒氮杂环结构的酞嗪类化合物的合成路线

其反应方法为4-苯基-1-(2H)-酞嗪酮(化合物6)与苯甲酰甲基溴在缚酸剂碳酸钾存在下,在回流的丙酮中发生取代反应生成化合物7。化合物8的合成是通过在氩气保护下,三氯化铁催化下,在绝对无水乙醇中,化合物7与硒脲衍生物反应生成。此合成的特点是反应条件要求高,影响反应进行的因素较多,特别是硒杂环的生成。

1.1.4 苯乙酮结构与酞嗪结构的拼合 苯乙酮衍生物具有显著的生物活性,特别是二羟基苯乙酮衍生物表现出了很好的抗菌活性。Zbancioc AM等^[11]采用独特的试验方法,将苯乙酮结构与酞嗪结构拼合到1个分子中,其合成路线见图5。

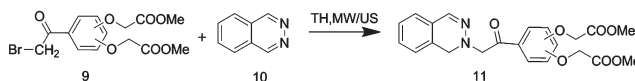


图5 Zbancioc AM等设计的含苯乙酮结构的酞嗪类化合物的合成路线

此反应的发生可通过加热、微波或超声方式进行。其中使用微波反应速度最快(5 min),使用超声反应速度较快(15 min),使用加热反应速度最慢(1 560 min)。

1.2 修饰先导化合物的结构合成酞嗪类化合物

以先导化合物进行化合物结构的修饰和改造是现代药物研发的一个出发点^[12]。在众多的酞嗪类化合物中,一些酞嗪类化合物具有生物活性优异、低毒等特点,适合作为合成研究的先导化合物,以研发出疗效好、副作用小的药物。

1.2.1 Zhang SL法 Zhang SL等^[13]以瓦他拉尼作为其先导化合物,进行结构修饰和改造,保留其吡啶亚甲基结构,然后再引入哌嗪环,在哌嗪环结构上引入乙酰取代芳香胺。根据此设计思路设计并合成了一系列新型的酞嗪类化合物,其合成路线见图6。

其具体合成方法为以邻苯二甲酸酐(化合物12)为起始原料,在无水的四氢呋喃中被NaBH₄还原成化合物13;化合物13在甲醇钠处理过的甲醇和丙酸乙酯中与4-吡啶甲醛缩合得到化合物14;化合物15的合成是通过化合物14与80%水合肼环合得到;化合物15在三氯氧磷中发生取代反应得到化合物16;最重要中间体化合物17的合成是化合物16与哌嗪在乙醇中发生取代反应得到;化合物17在回流的丙酮中与乙酰取代芳香胺发生取代反应得到化合物18。

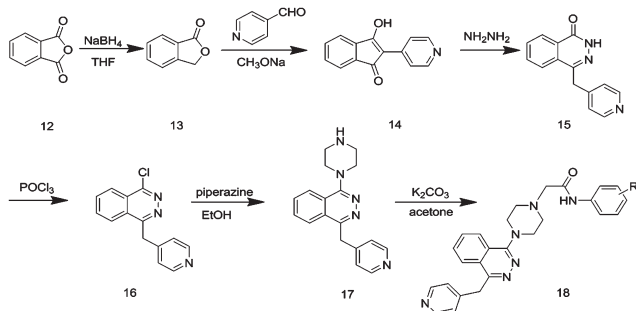


图6 Zhang SL等设计的酞嗪类化合物的合成路线

1.2.2 Liu YJ法 Liu YJ等^[14]同样以瓦他拉尼作为其先导化合物,进行结构修饰和改造,在母核苯并吡嗪的苯环上引入2个甲氧基,吡啶亚甲基改为苯甲基结构,通过哌嗪环将乙酰取代芳香胺与酞嗪结构相连,其合成路线见图7。

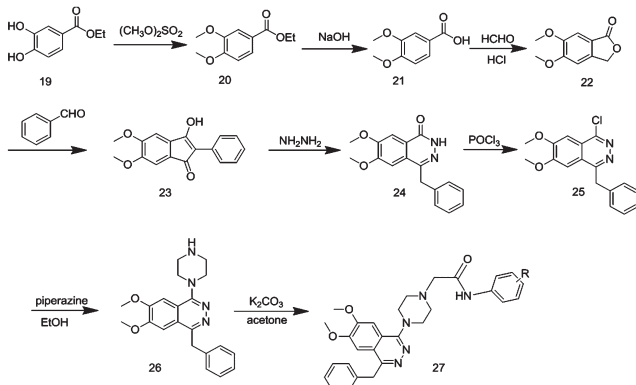


图7 Liu YJ等设计的酞嗪类化合物的合成路线

其合成方法是化合物19在碱性条件下发生甲基化得到化合物20;化合物20水解得到化合物21;化合物21在通有氯化氢的37%甲醛中还原得到化合物22;化合物22在甲醇钠处理过的甲醇和丙酸乙酯中与苯甲醛缩合得到化合物23;化合物23与水合肼环合反应得到化合物24;化合物24在三氯氧磷中发生取代反应得到化合物25;化合物26的合成是化合物25与哌嗪在乙醇中的反应得到;化合物26在碳酸钾存在下,在回流的丙酮中与乙酰取代芳香胺发生取代反应得到化合物27。

1.3 绿色化学多组分“一锅煮”合成酞嗪类化合物

绿色化学概念是由美国化学会提出,其核心理念就是要利用化学原理,从源头上消除可能的化学污染^[15]。近年来,随着酞嗪类化合物合成研究的深入,绿色环保的合成方法被不断发现,这极大地促进了酞嗪类化合物的研究。

1.3.1 Kidwai M法 Kidwai M等^[16]发现在无溶剂、80℃的条件下,使用的十二烷基磷酸(DPA)作为非均相固体酸催化剂。当催化剂的摩尔数为底物摩尔数的0.1倍时,芳香醛、1,3-二羰基化合物、酞嗪酮的3组分“一锅煮”缩合反应可以高效绿色地合成2-氢-吡啶并[1,2-b]酞嗪三酮类化合物,其合成路线见图8。

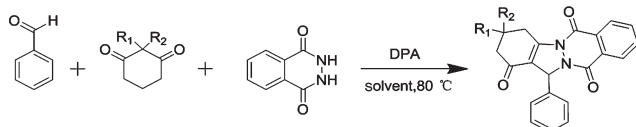


图8 Kidwai M等设计的酞嗪类化合物的合成路线

1.3.2 Shukla G法 Shukla G等^[17]发现在室温条件,超声波作用下或80℃温度下使用(S)-S-樟脑磺酸(CSA)作催化剂,芳

香醛、1,3-二羰基化合物、双酞嗪酮的3组分“一锅煮”缩合反应可以高效绿色地合成2-氢-吡啶并[1,2-b]酞嗪三酮衍生物,其合成路线见图9。

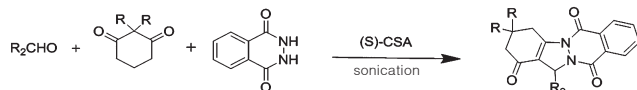


图9 Shukla G等设计的酞嗪类化合物的合成路线

1.3.3 Ziarani GM法 SBA-15是一种介孔分子筛,它在合成催化、手性分离、生物及纳米技术等领域有广泛的应用前景。Ziarani GM等^[18]研究发现分子孔径为6 nm的具有磺酸基官能团的SBA-15可催化2-氢-吡啶并[1,2-b]酞嗪三酮合成。其反应速度很快,反应时间为5~15 min,且产率一般可达80%以上,其合成路线见图10。

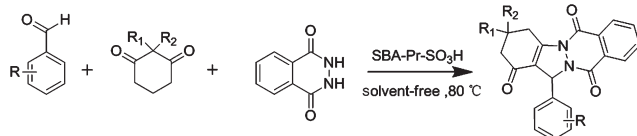


图10 Ziarani GM等设计的酞嗪类化合物的合成路线

1.3.4 Reddy MV法 由于1-氢-吡啶并[1,2-b]酞嗪-5,10-二酮具有很高的科研价值,因此其合成方法受到广泛研究。Reddy MV等^[19]发现硅胶负载钨酸(STA)可用于其合成,而且合成方法简单、廉价、产率高、反应时间短、催化剂可回收。合成原料有丙二腈、双酞嗪酮、苯甲醛衍生物,最优反应温度为70℃,其合成路线见图11。

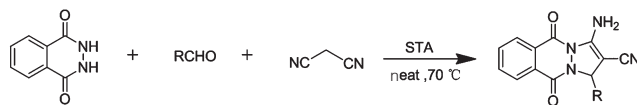


图11 Reddy MV等设计的酞嗪类化合物的合成路线

1.3.5 Pradhan K法 聚乙二醇磺酸酯(PEG-SAC)是一种具有良好选择性,较长的催化剂寿命,与产物易于分离的催化剂,因而在合成上得以广泛应用。Pradhan K等^[20]使用PEG-SAC作为其合成1-氢-吡啶并[1,2-b]酞嗪-5,10-二酮腈类化合物的催化剂,反应的进行不需要溶剂,且温度较低(60℃)、产率高、绿色环保,其合成路线见图12。

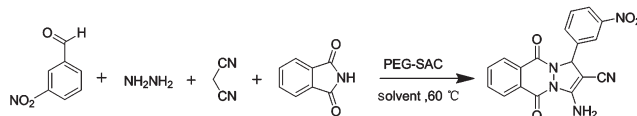


图12 Pradhan K等设计的酞嗪类化合物的合成路线

1.3.6 Shekouhy M法 Shekouhy M等^[21]发现在室温条件,超声波作用下使用1-丁基-3-甲基咪唑鎓溴化物中性离子液体作催化剂,结构不同醛类(带吸电子或给电子基团的芳香醛,以及杂芳族醛)、1,3-二羰基化合物、邻苯二甲酸酐及水合肼4组分“一锅煮”缩合反应可以高效、绿色地合成2-氢-吡啶并[1,2-b]酞嗪三酮,并且相应的产品能获得良好的收率,没有任何副产物,其合成路线见图13。

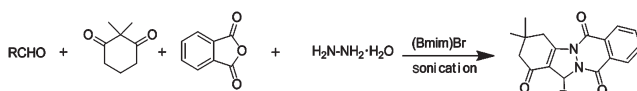


图13 Shekouhy M等设计的酞嗪类化合物的合成路线

1.4 其他合成方法

1.4.1 Bayoumi WA法 Bayoumi WA等^[22]为了寻到潜在的酞

噻类抗氧化药物,探索合成路线如图14所示。

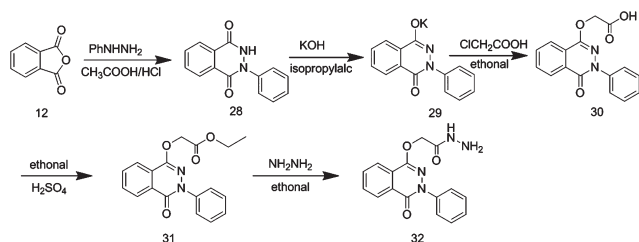


图14 Bayoumi WA等设计的噻类化合物的合成路线

具体合成方法为用邻苯二甲酸酐作起始原料,先在酸性条件下与苯肼环合成化合物28;化合物28在强碱环境中成化合物29;之后化合物29与氯乙酸发生取代反应生成化合物30;化合物30与乙醇在酸性条件成酯生成化合物31;化合物31与肼取代生成甘氨酸酰肼噻类化合物。

1.4.2 Wang LX法 Wang LX等^[23]为寻找到潜在的聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶1抑制剂,创新性地使用2-甲酰基苯甲酸作起始原料来构建其所需噻母核结构,其合成路线见图15。

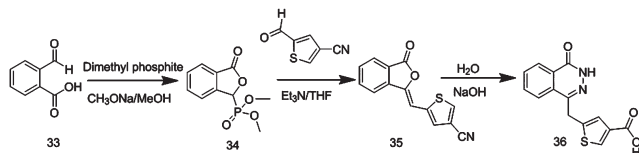


图15 Wang LX等设计的噻类化合物的合成路线

化合物33与亚磷酸二甲酯发生磷酸化反应生成化合物34;化合物34与噻吩醛类在氧化铜的催化下,在回流的 N,N -二甲基甲酰胺中生成碳碳双键得到化合物35;化合物35先在氮气保护下在90℃氢氧化钠水溶液中水解,接着在70℃盐酸中与水合肼环合成化合物36。

2 噻类化合物活性研究

2.1 抗肿瘤活性研究

2010年Zhang SL等^[13]对瓦他拉尼的结构进行修饰:吡啶亚甲基结构不变,在结构的基础上引入哌嗪环,再在哌嗪环结构上连接乙酰取代芳香胺。根据此设计思路设计并合成了一系列新型的噻类化合物,并测试了其抗肿瘤活性,其中活性最好的化合物37对人乳腺癌MDA-MB-231癌症细胞的半数抑制浓度(IC_{50})为0.84 nmol/L。化合物37的结构见图16。

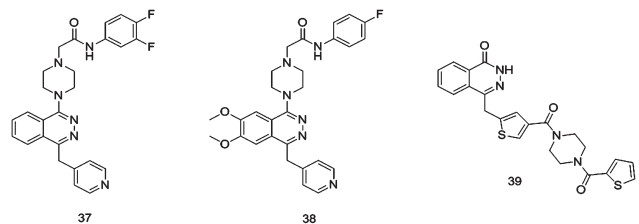


图16 化合物37~39结构图

Liu YJ等^[14]在此基础上对噻母核的苯环结构进行修饰改造,其中活性最好的化合物38对人乳腺癌MDA-MB-231癌症细胞的 IC_{50} 为13 nmol/L。因此认为,噻母核中苯环的修饰不利于其活性的提升。化合物38的结构见图16。

Wang LX等^[23]合成了一系列取代4-(2-甲酰基噻吩-2)-2H-噻酮,并发现化合物39对聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶1具有显著的抑制作用,其浓度为10.84 nmol/L时对聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶1的抑制率达99.13%。化合物39的结构见图16。

2.2 抗惊厥活性研究

卞明等^[24]合成出低神经毒性的化合物40,其对抗最大电惊厥实验的半数有效量为9.3 mg/kg;同时,该化合物展示出较低的神经毒性。综合评价该化合物抗惊厥活性明显优于卡马西平。化合物40的结构见图17。

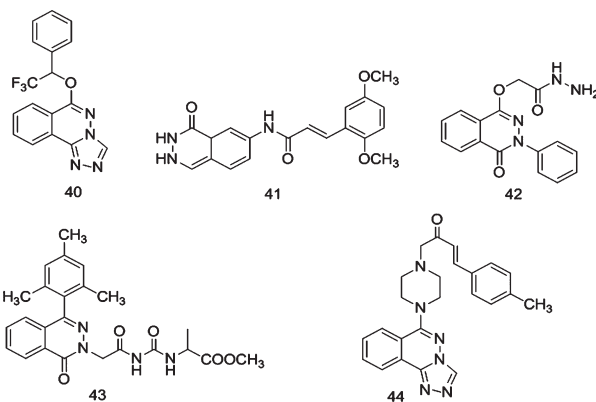


图17 化合物40~44结构图

2.3 免疫抑制活性研究

王亚丽等^[25]合成出化合物41,其展现出了对T细胞显著的抑制活性(IC_{50} =0.093 μ mol/L)。化合物41的结构见图17。

2.4 抗氧化活性研究

Bayoumi WA等^[22]合成了一系列的N烷基化的噻类化合物;并在体外通过2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐测定了化合物的抗氧化能力,发现化合物42具有很好的抗氧化活性,抑制率达77.20%。化合物42的结构见图17。

2.5 抗菌和抗炎活性研究

El-Shamy IE等^[26]合成了一系列的4-(2,4,6-三甲苯基)-2H-噻酮。生物活性测定表明,化合物43对金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、伤寒沙门菌、大肠埃希菌都有较好的抑制作用,表现出广谱抗菌活性。通过角叉菜胶小鼠水肿实验表明,化合物43还具有较好的抗炎作用。化合物43的结构见图17。

2.6 抗充血性心力衰竭活性研究

Ma LX等^[6]合成了一系列的[1,2,4]三氮唑[3,4-a]噻类化合物,同时测定了化合物对家兔离体左心房搏出量的改变量。数据显示化合物44在 3×10^{-5} mol/L的测试浓度下,其正性肌力活性显著,优于对照药米力农。化合物44的结构见图17。

3 结语

噻类是一类具有抗癌、抗菌、抗炎等广泛生物活性的氮杂环化合物,具有重要的研发价值。其具有广泛的生物活性,对其结构进行优化,有望筛选出高效、低毒的候选药物。其新颖结构的合成与生物活性的研究是近年来的研究热点。其合成目前主要通过运用拼合原理引入其他具有生物活性的结构,以发挥结构的双效特点,从而提高生物活性。修饰噻类先导化合物的结构与绿色合成多组分“一锅煮”是将来的合成研究趋势。

参考文献

- [1] De P, Baltas M, Lamoral-Theys D, *et al.* Synthesis and anticancer activity evaluation of 2 (4-alkoxyphenyl) cyclopropyl hydrazides and triazolo phthalazines[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, doi: 10.1016/j.bmc.2010.02.041.

- [2] El-Hashash MAA, Soliman AY, El-Shamy IE, *et al.* Synthesis and antimicrobial evaluation of some annelated phthalazine derivatives and acyclo C-nucleosides from 1-chloro-4-(2, 4, 6-trimethylphenyl) phthalazine precursor[J]. *Turk J Chem*, 2012, 36(3): 347.
- [3] Sherif YE, Gouda MA, El-Asmy AA. Synthesis, characterization, analgesic and anti-inflammation activity of new phthalazines and their Cu(II) and Zn(II) complexes[J]. *Med Chem Res*, 2015, 24(11): 3853.
- [4] 刘敏, 章文军, 高宁. 拼合原理及其在新药设计中的应用[J]. *化学试剂*, 2009, 31(10): 795.
- [5] Xue DQ, Zhang XY, Wang CJ, *et al.* Synthesis and anticancer activities of novel 1, 2, 4-triazolo[3, 4-a]phthalazine derivatives[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, doi:10.1016/j.ejmech.2014.07.031.
- [6] Ma LX, Cui BR, Wu Y, *et al.* Synthesis and positive inotropic evaluation of [1, 2, 4] triazolo[3, 4-a]phthalazine and tetrazolo[5, 1-a]phthalazine derivatives bearing substituted piperazine moieties[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24(7): 1737.
- [7] 杨锦飞, 刘高生. 四氮唑类杂环化合物的研究进展[J]. *广东化工*, 2013, 40(11): 75.
- [8] Khalifa ME, Abdel-Hafez SH, Gobouri AA, *et al.* Synthesis and biological activity of novel arylazothiazole disperse dyes containing selenium for dyeing polyester fibers[J]. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2015, 190(4): 461.
- [9] 苟体忠, 徐绍琴, 孙大方. 110 味抗癌中草药中硒的分布特征研究[J]. *中国药房*, 2015, 26(12): 1676.
- [10] El-Shamy IE, Abdel-Mohsen AM, Al-Shehri MM, *et al.* Selenium containing heterocycles: synthesis and antimicrobial evaluation of some new 4-substituted-2-(4-phenyl-2-(piperidin-1-yl)-1, 3-selenazol-5-yl) phthalazin-1(2H)-ones[J]. *Life Science Journal*, 2014, 11(3): 385.
- [11] Zbancioc AM, Miron A, Tuchilus C, *et al.* Synthesis and in vitro analysis of novel dihydroxyacetophenone derivatives with antimicrobial and antitumor activities[J]. *Med Chem*, 2014, 10(5): 476.
- [12] 王江, 柳红. 先导化合物结构优化策略: 一: 改变代谢途径提高代谢稳定性[J]. *药学报*, 2013, 48(10): 1521.
- [13] Zhang SL, Zhao YF, Liu YJ, *et al.* Synthesis and antitumor activities of novel 1, 4-disubstituted phthalazine derivatives[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45(8): 3504.
- [14] Liu YJ, Zhang SL, Ye L, *et al.* Synthesis and cytotoxic evaluation of some new phthalazinylpiperazine derivatives[J]. *Arch Pharm*, 2012, doi:10.1002/ardp.201100250.
- [15] 刘艳, 顾戎西. 绿色化学特征及其最新发展趋势[J]. *新疆师范大学学报: 自然科学版*, 2014, 33(1): 46.
- [16] Kidwai M, Jahan A, Chauhan R, *et al.* Dodecylphosphonic acid (DPA): a highly efficient catalyst for the synthesis of 2H-indazolo[2, 1-b]phthalazine-triones under solvent-free conditions[J]. *Tetrahedron Letters*, 2012, 53(14): 1728.
- [17] Shukla G, Verma RK, Verma GK, *et al.* Solvent-free sonochemical one-pot three-component synthesis of 2H-indazolo[2, 1-b]phthalazine-1, 6, 11-triones and 1H-pyrazolo[1, 2-b]phthalazine-5, 10-diones[J]. *Tetrahedron Letters*, 2011, doi:10.1016/j.tetlet.2011.10.136.
- [18] Ziarani GM, Badieli A, Mohtasham NH, *et al.* Sulfonic acid functionalized nanoporous silica (SBA-Pr-SO₃H) as an efficient catalyst for the one-pot synthesis of 2H-indazolo[1, 2-b]phthalazine-triones[J]. *J Chil Chem Soc*, 2014, 59(1): 2271.
- [19] Reddy MV, Kumar PCR, Reddy GCS, *et al.* Silica gel-supported tungstic acid (STA): a new, highly efficient and recyclable catalyst for the synthesis of 1H-pyrazolo[1, 2-b] phthalazine-5, 10-dione carbonitriles and carboxylates under neat conditions[J]. *Comptes Rendus Chimie*, 2014, 17(12): 1250.
- [20] Pradhan K, Paul S, Das AR. Synthesis of a diversified combinatorial library of 1H-pyrazolo[1, 2-b]phthalazine-5, 10-dione derivatives applying sustainable carbon-based solid acid catalyst involving a domino four-component reaction[J]. *Monatsh Chem*, 2014, 145(8): 1343.
- [21] Shekouhy M, Hasaninejad A. Ultrasound-promoted catalyst-free one-pot four component synthesis of 2H-indazolo[2, 1-b]phthalazine-triones in neutral ionic liquid 1-butyl-3-methylimidazolium bromide[J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2012, 19(2): 307.
- [22] Bayoumi WA, Barghash AM, Gineinah MM, *et al.* Design, synthesis and antioxidant evaluation of certain new phthalazine derivatives[J]. *Der Pharma Chemica*, 2014, 6(3): 89.
- [23] Wang LX, Zhou XB, Xiao ML, *et al.* Synthesis and biological evaluation of substituted 4-(thiophen-2-ylmethyl)-2H-phthalazin-1-ones as potent PARP-1 inhibitors[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24(16): 3739.
- [24] 卞明. 酞嗪并杂环化合物的合成及其抗癫痫活性研究[D]. 延吉: 延边大学, 2013: 52.
- [25] 王亚丽, 王庆河, 杨红光, 等. 酞嗪酮类新型免疫抑制剂的合成与活性研究[J]. *药学报*, 2013, 48(10): 1579.
- [26] El-Shamy IE, Abdel-Mohsen AM, Alsheikh AA, *et al.* Synthesis, biological, anti-inflammatory activities and quantum chemical calculation of some [4-(2, 4, 6-trimethylphenyl)-1(2H)-oxo-phthalazin-2yl] acetic acid hydrazide derivatives[J]. *Dyes and Pigments*, 2015, doi: 10.1016/j.dyepig.2014.08.026.

(收稿日期: 2015-08-07 修回日期: 2015-12-14)

(编辑: 余庆华)