Kurzmitteilung

Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 379–381 (1983)

Synthese und antihypertensive Aktivität von 2-Methyl-5,6-dihydro-4(H)-oxo-1,3-thiazino[2,3-b]chinazolin

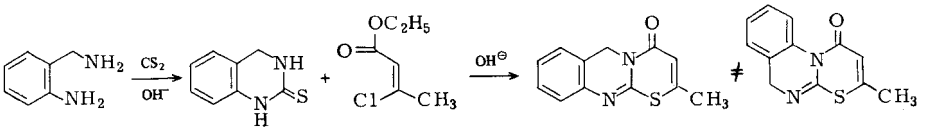
Synthesis and Antihypertensive Activity of 2-Methyl-4*H*,6*H*-[1,3]thiazino[2,3-*b*]quinazolin-4-one

Kang-Chien Liu*, Mou-Hsiung Yen, Ji-Wang Chern und Yueh-O Lin

Pharmazeutisches Institut und Pharmakologisches Institut der
Nationaldefensiv-Medizinakademie, P.O. Box 7432/8244, Taipeh, Republik China
Eingegangen am 30. November 1982

Im Rahmen der Untersuchungen über Antihypertonika der kondensierten Pseudothioharnstoff-Reihe haben wir vor einiger Zeit die Darstellung einiger aus cyclischem Pseudothioharnstoff aufgebauten Heterotetracyclen beschrieben[1–3]. Diese Verbindungen zeigten aber nur mäßige oder gar keine hypotensive Wirkung bei Ratten. Im Gegensatz dazu hatten *Jen* und Mitarb.[4–6] früher schon gefunden, daß manche coplanaren Heterotricyclen, wie z.B. Imidazo-, Pyrrolo-, Pyrimido[2,1-b]- oder Thiazino[2,3-b]chinazolin die beste Aktivität entfalteten. Noch jüngere Arbeiten[7] haben sogar zeigen können, daß die offenkettigen 3,4-Dihydrochinazolin-Derivate auch antihypertensive Wirkung besitzen. Dies veranlaßte uns, unsere synthetischen Versuche auf das Chinazolin-System auszudehnen.

Die Synthese ging von 2-Aminobenzylamin **(1)** aus, das durch Reduktion von 2-Aminobenzonitril mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellt und beim Erwärmen mit Schwefelkohlenstoff in alkalischem Milieu[8,9] in den cyclischen Pseudothioharnstoff 3,4-Dihydro-2(1*H*)-chinazolinthion **(2)** überführt wurde. Als 1,3-Dinucleophil reagierte **2** sehr leicht mit dem dielektrophilen 3-Chlorcrotonsäureethylester **(3)** in siedendem Ethanol unter Einwirkung von Natriumethylat[10]. Die Reaktion verlief unter primärer Knüpfung einer C-S-Bindung und ausschließlicher Cyclisierung zu dem einheitlichen Produkt **4** in befriedigender Ausbeute (42 %).



1 **2** **3** **4a** **4b**

Da zwei nucleophile Stickstoffatome vorhanden sind, konnte **2** entweder linear zu **4a** oder angular zu **4b** cyclisiert werden. Aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum haben wir auf das Vorliegen der Struktur **4a** geschlossen. Im ^{1}H-NMR-Spektrum von **4b** sollte das Signal des Protons am C-6 infolge des Anisotropie-Effekts der 4-Oxo-Funktion nach tieferem Feld nahe $\delta \sim 8{,}00$ ppm verschoben sein[3]; im Gegensatz dazu bemerkt man aber, daß die aromatischen Protonen alle bei δ 6,90–7,26 ppm

0365–6233/83/0404–0379 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1983

konzentriert sind. Die Abwesenheit einer solchen Verschiebung besagt deutlich die lineare Fusionierung des betreffenden Tricyclus.

Wie in Tab. 1 gezeigt wird, zeigt **4a** recht gute antihypertensive Wirkung bei anästhesierten Katzen nach i.v. Zufuhr von 5–10 mg/kg, ohne die Herzfrequenz zu beeinflussen. Da **1** und **2** sich als unwirksam erwiesen, bestätigt dieser Befund, daß der volle kondensierte cyclische Pseudothioharnstoff-Rest für die hypotensive Aktivität bedeutungsvoll und erforderlich ist.

Tab. 1: *Kardiovaskuläre Wirkung von* **4a** *bei anästhesierten Katzen*

Dosis i.v. (mg/kg)	Herzfrequenz (min^{-1})/(n=6)		Mitteldruck (mm Hg)/(n=6)	
	Kontrolle[a)]	Behandelte	Kontrolle[a)]	Behandelte
5,0	210,0 ± 28,2	210,0 ± 30,8	129,5 ± 9,5	106,5 ± 12,1*
10,0	189,0 ± 16,9	175,0 ± 28,2	120,0 ± 7,1	77,5 ± 13,8*

[a)] Tiere der Kontrollgruppe bekamen die gleiche Menge Vehikel.
* Die p-Werte sind < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe nach dem Student-Test.

Experimenteller Teil

2-Aminobenzylamin **(1)**

1 wurde aus 5,9 g (0,05 mol) 2-Aminobenzonitril durch Reduktion mit 3,8 g (0,10 mol) $LiAlH_4$ in THF dargestellt. Schmp. 58–59°. Ausb. 6,0 g (98 % d. Th.). Dihydrochlorid: Schmp. 197° (Ethanol).

3,4-Dihydro-2(1H)-chinolinthion **(2)**

2 wurde aus 4,9 g (0,04 mol) **1** und 4,6 g (0,06 mol) Schwefelkohlenstoff in Ethanol unter Einwirkung von 2,8 g Kaliumhydroxid nach [8,9)] dargestellt und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 211–212° (Zers.). Ausb. 5,8 g (88 % d. Th.). UV (MeOH): λmax (log ε) = 277 nm (4,17); λmin (log ε) = 236 nm (3,77). IR (KBr): 3200 (N-H), 3000 (=C-H), 1610 (C=C), 1530, 1500 (C=S), 1295, 1160 cm^{-1} (C-N). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4,50 (s, 2H-4), 7,06 (m, 4H, aromat.), 8,52 (s, 2NH).

2-Methyl-5,6-dihydro-4(H)-oxo-1,3-thiazino[2,3-b]chinazolin **(4a)**

Zu einer Lösung von 1,4 g (0,06 mol) Natrium in 100 ml absol. Ethanol wurden 4,9 g (0,03 mol) **2** unter Rühren zugefügt. Das Gemisch wurde einer Lösung von 5,9 g (0,04 mol) frisch dargestelltem Ester **3**[11)] in 20 ml absol. Ethanol langsam zugetropft und nach 1 h Rühren bei Raumtemp. 5 h rückfließend erhitzt. Das Ethanol wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 10proz. NaOH gewaschen, dann in 150 ml Wasser suspendiert. Schmp. 197–200°. Ausb. 2,9 g (42 % d. Th.). $C_{12}H_{10}N_2OS$ (230,3) Ber.: C 62,6 H 4,38 N 12,2 S 13,9; Gef.: C 62,5 H 4,41 N 11,9 S 13,8. UV (MeOH): λmax (log ε) = 228 (4,25), 311 nm (4,09); λmin (log ε) = 268 nm (3,55). IR (KBr): 3060 (=C-H), 1660 (C=O), 1600, 1480 (C=C), 1550 (C=N), 1280 (C-N), 760 und 690 cm^{-1} (C-S). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2,18 (s, CH_3), 5,08 (s, 2H-6), 6,14 (s, H-3), 6,90–7,26 (m, 4H, aromat.).

Prüfung auf antihypertensive Wirkung

Katzen von 2–3 kg wurden in Gruppen geteilt und durch i.p. Injektion von 30mg/kg Pentobarbital-Natrium anästhetisiert. Trachealkatheter wurde appliziert. Die Verbindung wurde in einer Lösung aus gleichen Vol. von Polyethylenglykol und N,N-Dimethylacetamid in einer Menge von 0,5 ml/kg über eine Kanüle durch die Oberschenkelvene verabfolgt. Die Herzfrequenz und der Blutdruck der Oberschenkelschlagader wurden mittels eines Überträgers auf dem Polygraphen registriert.

Literatur

1 K.-C. Liu, C.-Y. Shih, J. Y. Tuan und S.-F. Chen, Arch. Pharm. (Weinheim) *311,* 269 (1978).
2 K.-C. Liu, S.-Y. Chow, T.-M. Tao und L.-C. Lee, Arch. Pharm. (Weinheim) *312,* 619 (1979).
3 K.-C. Liu, L.-C. Lee, B.-J. Shih, C.-F. Chen und T.-M. Tao, Arch. Pharm. (Weinheim) *315,* 872 (1982).
4 T. Jen, B. Dienel, H. Bowman, J. Petta, A. Helt und B. Loev, J. Med. Chem. *15,* 727 (1972).
5 T. Jen, P. Bender, H. Van Hoeven, B. Dienel und B. Loev, J. Med. Chem. *16,* 407 (1973).
6 T. Jen, B. Dienel, F. Dowalo, H. Van Hoeven, P. Bender und B. Loev, J. Med. Chem. *16,* 633 (1973).
7 J. A. Grosso, D. E. Nichols, M. B. Nichos und G. K. W. Yim, J. Med. Chem. *23,* 1261 (1980).
8 K.-C. Liu, J. Y. Tuan und B.-J. Shih, Arch. Pharm. (Weinheim) *309,* 928 (1976).
9 K.-C. Liu, J. Y. Tuan und B.-J. Shih, J. Chin. Chem. Soc. (Taipeh) *24,* 65 (1977); C.A. *87,* 135200g (1977).
10 K.-C. Liu, J. Y. Tuan, B.-J. Shih und L.-C. Lee, Arch. Pharm. (Weinheim) *310,* 522 (1977).
11 K.-C. Liu und L.-C. Lee, Arch. Pharm. (Weinheim) *309,* 1019 (1976).

[KPh 251]

Buchbesprechungen

Pharmazeutische Chemie von E. Schröder, C. Rufer und R. Schmiechen, unter Mitarbeit von R. Albrecht, K. Lübke und K. Prezewowsky, 278 Tab., 275 Abb., XVIII, 1138 S., Preis DM 368,00. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982.

Die vorliegende Darstellung der Pharmazeutischen Chemie ist der 4. Band der von *P. Fuchs* und *H. Sucker* herausgegebenen Reihe „Arbeitstechniken der Pharmazeutischen Industrie". Das Buch, verfaßt von 6 Autoren der Firma Schering, ist aus dem 1976 erschienenen 3-bändigen Taschenbuch „Arzneimittelchemie" hervorgegangen. Das Werk ist gegenüber dem Vorläufer beträchtlich erweitert, es enthält in 9 Kapiteln den Stoff nach pharmakologisch-therapeutischen Gesichtspunkten gegliedert. Jedem Kapitel bzw. Abschnitt ist eine kurze Erläuterung der anatomischen, physiologischen und pharmakologischen Grundlagen vorangestellt. Es folgen Angaben über Wirkungsmechanismus, Wirkort, Pharmakokinetik, Biotransformation, Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und die Synthese. Zahlreiche Tabellen, teilweise mit Dosierungsangaben, tragen zur Straffung und Übersichtlichkeit bei. Dies tun auch die klaren und präzisen Formeln und das gut angeordnete Druckbild. Am Ende des Buches findet sich ein ausführliches Verzeichnis von Literatur über die einzelnen Abschnitte (17 S.) und ein 35-seitiges Inhaltsverzeichnis.

Im ganzen handelt es sich um eine erfreuliche, in dieser Ausführlichkeit bisher nicht vorhandene Bereicherung der Darstellung der Pharmazeutischen Chemie.