

Synthese und *in vitro* Pharmakologie von 2-Aryl-1-[[3-(imidazol-4-yl)propyl]-guanidinoalkyl]-2,3-dihydro-4(1*H*)-chinazolinonen

Servet Büyüktimkin*, Armin Buschauer⁺ und Walter Schunack⁺

Fakultät für Pharmazie der Universität Istanbul, Beyazit 34452, Istanbul, Türkei und ⁺ Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 22. Juli 1988

Ausgehend von entsprechenden Aminoalkylchinazolinonen wurden eine Reihe von 2-Aryl-1-[[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidinoalkyl]-2,3-dihydro-4(1*H*)-chinazolinonen hergestellt. Die Substanzen erwiesen sich am isolierten Meerschweinchen-Ileum als moderate H₁-Antagonisten, die gleichzeitig am isolierten spontan schlagenden Meerschweinchen-Vorhof als H₂-Agonisten bis zu 1.6fache Histaminaktivität erreichen. Substanzen mit dreigliedriger C-Kette zwischen Bicyklus und Guanidinsystem sind am Atrium bis zu 100mal stärker chronotrop wirksam als die entsprechenden niedrigeren Homologen.

Die Verknüpfung von Strukturelementen klassischer H₁-Antihistaminika mit dem Imidazolylpropylguanidin-System, einer Partialstruktur des H₂-Agonisten Impropidin²⁾, hat bei Substanzen vom Mepyramin³⁾ oder vom Phenothiazin-Typ⁴⁾ zu Verbindungen mit dominant H₁-antagonistischer (pA₂-Werte am Meerschweinchen-Ileum zwischen 8 und 9) und gleichzeitig schwacher H₂-agonistischer Wirkung geführt. Dagegen wurden unter Verwendung von Diphenylalkylaminen, insbesondere solchen, die sich von Pheniramin ableiten, Substanzen erhalten, bei welchen beide Wirkqualitäten stark ausgeprägt sind⁵⁾. Die letztgenannten Verbindungen stellen darüber hinaus aufgrund ihrer pharmakologischen Potenz und des vorteilhaften Wirkprofils Leitstrukturen für die Entwicklung einer neuen Klasse positiv inotroper Verbindungen dar^{5,6)}. Aus der Literatur sind 1-(ω -Dialkylaminoalkyl)-2-aryl-2,3-dihydro-4(1*H*)-chinazolinone als Substanzen mit H₁-antagonistischer Aktivität in der Größenordnung von Pheniramin oder Diphenhydramin bekannt^{7,8)}. In der vorliegenden Arbeit sollte anhand von Modellsubstanzen untersucht werden, ob sich solche Chinazolinone ebenfalls zur Verknüpfung mit dem Imidazolylpropylguanidin-System eignen.

Synthese

Die Synthese der Guanidine **6a-f** (Formelschema) erfolgte ausgehend von den Chinazolinylalkylaminen **1a-f**¹⁾. Durch Addition an Benzoylisothiocyanat (**2**) wurden die Benzoylthioharnstoffe **3a-f** erhalten, welche sich durch alkalische Hydrolyse mit Kaliumcarbonat in Methanol-Wasser durch kurzes Erhitzen ohne wesentliche Bildung von Nebenprodukten in die Thioharnstoffe **4a-f** überführen ließen. Bei längerem Erhitzen wurde dagegen zunehmende Zersetzung beobachtet. Die Alkylierung von **4a-f** mit Methyljodid

Quinazolinones, XVI: Synthesis and *in vitro* pharmacology of 2-aryl-1-[[3-(imidazol-4-yl)propyl]-guanidinylalkyl]-2,3-dihydro-4(1*H*)-quinazolinones

A series of 2-aryl-1-[[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidinylalkyl]-2,3-dihydro-4(1*H*)-quinazolinones were prepared starting with appropriate aminoalkyl-quinazolinones. The substances proved to be moderate H₁-antagonists at the isolated guinea-pig ileum as well as H₂-agonists, maximally achieving 1.6 times the activity of histamine at the isolated guinea-pig right atrium. Compounds with a three-membered carbon chain connecting the bicyclus and the guanidine system are up to 100 times more active at the atrium (chronotropic effect) than the corresponding lower homologues.

ergab die entspr. Isothiuroniumiodide, die ohne weitere Reinigung einer Aminolyse mit 3-(1*H*-Imidazol-4-yl)propylamin (**5**) in siedendem Acetonitril unterworfen wurden. Die Isolierung der Chinazolinone **6a-f** erfolgte chromatographisch. Dabei wurden die Substanzen aufgrund der hohen Basizität des Guanidinsystems trotz basischer Bedingungen (NH₃-Atmosphäre) als Hydroiodide erhalten.

Pharmakologische Ergebnisse

Die hergestellten Substanzen **6a-f** wurden als Hydroiodide am isolierten, spontan schlagenden rechten Vorhof des Meerschweinchens auf H₂-Agonismus sowie am isolierten Meerschweinchenileum auf H₁-Antagonismus geprüft. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Alle untersuchten Guanidine sind am Atrium partielle Agonisten mit einer intrinsic activity zwischen 60 und 80%. Während zwischen **6e** und **f** kein signifikanter Aktivitätsunterschied besteht, sind bei den Phenyl- und 2-Pyridyl-substituierten Chinazolinonen **6a-d** jeweils die Substanzen mit dreigliedriger Kohlenstoffkette zwischen Bicyklus und Guanidinsystem [**6b,d**] wesentlich stärker wirksam als die in der Kette kürzeren Homologen **6a,c**. **6d** erreicht in dieser Reihe mit 1.6facher Histaminwirkung am Atrium die höchste Aktivität und übertrifft die in der Kette um eine Methylengruppe kürzere Verbindung **6c** etwa um den Faktor 100. An den H₁-Rezeptoren des Meerschweinchen-Ileums erwiesen sich die phenylsubstituierten Verbindungen **6a, b** als etwa äquipotent.

Substanz Nr.	Atrium				Ileum	
	i.a.	pD ₂ (± 0.1)	rel. Akt.	n	pA ₂ (± 0.2)	n
Histamin	1.0	6.0	100.0		-	-
6a	0.8	4.9	7.9	5	7.5	6
6b	0.6	5.7	50.1	5	7.5	5
6c	0.8	4.2	1.6	3	5.3	2
6d	0.8	6.2	158.5	5	6.9	4
6e	0.7	5.1	12.6	3	5.1	2
6f	0.7	4.9	7.9	4	6.9	4

Tab. 1: Pharmakologische Daten von 6a-f am Vorhof und Ileum des Meerschweinchens; i.a. (intrinsic activity), bezogen auf Histamin = 1; pD₂, pA₂ vgl. Lit.¹³⁾; rel. Akt. (relative Aktivität) bezogen auf Histamin = 100; n = Anzahl der Untersuchungen

Nr.	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C	Summenformel (Molmasse)	Analyse		Ber. Gef. N	Masse ^{a)} m/z (%)
				C	H		
3a	91	179-180	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₂ S (430.5)	67.0 66.9	5.15 5.17	13.0 13.1	431 (M+H ⁺ , 2)
3b	89	180-181	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₂ S (444.6)	67.5 67.5	5.44 5.51	12.6 12.6	445 (M+H ⁺ , 3)
3c	87	213-214	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₂ S (431.5)	64.0 63.8	4.91 5.06	16.2 16.3	432 (M+H ⁺ , 2)
3d	90	171-172	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₂ S (445.5)	64.7 64.7	5.20 5.37	15.7 15.7	445 (M ⁺ , 3)
3e	86	170-171	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₂ S · 2H ₂ O (467.5)	59.1 59.4	5.39 5.33	15.0 14.8	432 (M+H ⁺ , 6)
3f	83	138-139	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₂ S · H ₂ O (463.6)	62.2 62.6	5.44 5.27	15.1 15.0	445 (M ⁺ , 4)
4a	90	205-206	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ OS (326.4)	62.6 62.7	5.56 5.77	17.2 16.9	327 (M+H ⁺ , 3)
4b	86	188-189	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ OS (340.45)	63.5 63.2	5.92 6.02	16.5 16.2	341 (M+H ⁺ , 4)
4c	84	169-171	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ OS (327.4)	58.7 58.7	5.23 5.46	21.4 21.0	328 (M+H ⁺ , 6)
4d	92	137-138	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ OS (341.4)	59.8 59.8	5.61 5.86	20.5 20.2	342 (M+H ⁺ , 10)
4e	88	135-137	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ OS · 0.5H ₂ O (336.4)	57.1 57.3	5.39 5.22	20.8 20.6	328 (M+H ⁺ , 12)
4f	91	176-178	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ OS · 0.5H ₂ O (350.4)	58.3 58.6	5.75 5.68	20.0 19.5	342 (M+H ⁺ , 14)
6a	71	166 (Sint.)	C ₂₃ H ₂₇ N ₇ O · HI (545.4)	50.6 50.4	5.18 5.19	18.0 17.7	418 (M+H ⁺ , 36)
6b	63	173-175	C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O · HI (559.5)	51.5 51.3	5.40 5.22	17.5 17.3	432 (M+H ⁺ , 21)
6c	38	129 (Sint.)	C ₂₂ H ₂₆ N ₈ O · HI (546.4)	48.4 48.1	4.99 5.16	20.5 20.8	419 (M+H ⁺ , 90)
6d	64	169-170	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O · HI (560.4)	49.3 48.9	5.22 5.27	19.2 19.5	433 (M+H ⁺ , 28)
6e	42	141-143	C ₂₂ H ₂₆ N ₈ O · HI · 0.5H ₂ O (546.4)	47.6 47.3	5.08 5.03	20.2 20.1	419 (M+H ⁺ , 2)
6f	73	251 (Sint.)	C ₂₂ H ₂₆ N ₈ O · HI (560.4)	49.3 49.5	5.22 5.32	19.2 19.3	433 (M+H ⁺ , 11)

Tab. 2: Präparative und analytische Daten a) MS: ⁺FAB (Xenon; DMSO/Glycerin); 3d,f: EI-MS (70 eV); die massenspektrometrischen Fragmentierungsmuster entsprechen den in Lit.¹⁴⁾ für Chinazolinone beschriebenen Befunden.

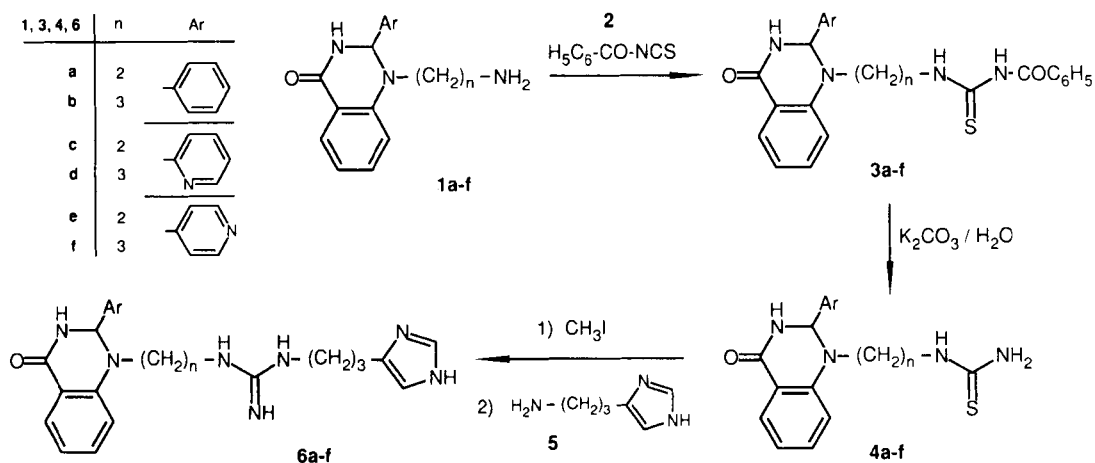
Verb.	(Lösungsm.)	δ (ppm)
3a	(A)	10.35 (s, 1H ^b), 9.50 (s, 1H ^b), 8.0-6.85 (m, 14H), 7.95 (s, 1H ^b), überlag., 5.85 (s, 1H), 3.9 (q, 2H), 3.6 (m, 2H).
3b	(B)	11.3 (s, 1H ^b), 10.9 (s, 1H ^b), 8.75 (s, 1H ^b), 8.10-6.70 (m, 14H), 5.90 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 1.95 (m, 2H).
3c	(B)	11.70 (s, 1H ^b), 11.35 (s, 1H ^b), 8.20 (s, 1H ^b), 8.0-6.70 (m, 13H), 5.43 (s, 1H), 3.62 (m, 4H).
3d	(B)	11.30 (s, 1H ^b), 10.90 (s, 1H ^b), 8.67 (s, 1H ^b), 8.55-6.55 (m, 13H), 5.82 (s, 1H), 3.60 (m, 4H), 2.04 (m, 2H).
3e	(B)	11.42 (s, 1H ^b), 11.04 (s, 1H ^b), 8.90 (s, 1H ^b), 8.80-6.80 (m, 13H), 5.96 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.54 (m, 2H).
3f	(A)	10.85 (s, 1H ^b), 10.70 (s, 1H ^b), 9.35 (s, 1H ^b), 8.80-6.80 (m, 13H), 5.81 (s, 1H), 3.67 (m, 4H), 2.11 (m, 2H).
4a	(B)	8.70 (s, 1H ^b), 7.70-6.75 (m, 9H), 7.15 (s, 3H ^b), überlag., 5.75 (s, 1H), 3.48 (m, 4H).
4b	(C)	8.41 (s, 1H ^b), 8.15-6.65 (m, 9H), 7.05 (s, 3H ^b), überlag., 5.90 (s, 1H), 3.54 (m, 4H), 1.96 (q, 2H).
4c	(B)	8.70 (s, 1H ^b), 8.55-6.70 (m, 8H), 7.20 (s, 3H ^b), überlag., 5.75 (s, 1H), 4.07 (m, 4H).
4d	(B)	8.66 (s, 1H ^b), 8.55-6.65 (m, 8H), 7.89 (s, 2H ^b), überlag., 6.94 (s, 1H ^b), überlag., 5.77 (s, 1H), 3.38 (m, 4H), 1.81 (m, 2H).
4e	(B)	8.87 (s, 1H ^b), 8.50-6.80 (m, 8H), 7.78 (s, 1H ^b), überlag., 7.2 (s, 2H ^b), überlag., 5.82 (s, 1H), 3.49 (m, 4H).
4f	(B)	8.85 (s, 1H ^b), 8.60-6.75 (m, 8H), 7.71 (s, 1H ^b), überlag., 7.02 (s, 2H ^b), überlag., 5.85 (s, 1H), 3.41 (m, 4H), 1.87 (m, 2H).
6a	(B)	9.05 (s, 1H ^b), 8.70-6.75 (m, 11H), 7.45 (s, 2H ^b), überlag., 7.17 (s, 2H ^b), überlag., 5.85 (s, 1H), 3.43 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 1.71 (m, 4H).
6b	(B)	8.75 (s, 1H ^b), 8.70-6.75 (m, 11H), 7.40 (s, 4H ^b), überlag., 5.77 (s, 1H), 3.54 (m, 6H), 2.68 (m, 2H), 1.85 (m, 4H).
6c	(B)	8.55 (s, 1H ^b), 8.50-6.55 (m, 10H), 7.60 (s, 3H ^b), überlag., 6.86 (s, 1H ^b), überlag., 5.85 (s, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.07 (m, 3H), 1.51 (m, 4H).
6d	(B)	8.75 (s, 1H ^b), 8.55-6.70 (m, 10H), 8.21 (s, 1H ^b), überlag., 7.62 (s, 1H ^b), überlag., 7.10 (s, 1H ^b), überlag., 6.85 (s, 1H ^b), überlag., 5.89 (s, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 1.78 (m, 4H).
6e	(B)	9.0 (s, 1H ^b), 8.90-6.65 (m, 10H), 7.71 (s, 4H ^b), überlag., 5.70 (s, 1H), 3.21 (m, 6H), 1.48 (m, 4H).
6f	(B)	8.96 (s, 1H ^b), 8.70-6.75 (m, 10H), 7.85 (s, 2H ^b), überlag., 7.53 (s, 1H überlag.), 6.98 (s, 1H ^b), überlag., 5.83 (s, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 1.83 (m, 4H).

Tab. 3: ¹H-NMR-Daten^{a)} a) 250 MHz (4b: 60 MHz), Lösungsmittel A = CDCl₃, B = [D₆]DMSO, C = [D₇]DMF; überlag. = überlagert; b) austauschbar mit D₂O

Beide Substanzen erreichen mit einem pA₂-Wert von 7.5 etwa die Hälfte der Wirkstärke von Pheniramin (pA₂ = 7.8). Im Unterschied zu 6a,b übertrifft bei den Pyridinen 6c-f jeweils das Guanidinopropylchinazolinon [6d,f] das entsprechende niedrigere Homologe [6c,e] am H₁-Rezeptor deutlich.

Tendenziell stimmen diese Ergebnisse mit Befunden überein, die in Gruppen analoger Substanzen mit ebenfalls

bizyklischer Partialstruktur, z.B. Naphthalin-⁹⁾, Chinolin- oder dem Benzimidazol System¹⁰⁾ erhoben wurden. Im Unterschied zu Monoaryl- oder Diarylalkylgruppen scheinen Bizyklen zur Synthese hochpotenter kombinierter H₂-Agonisten/H₁-Antagonisten offenbar aufgrund konformativer Unbeweglichkeit im Bereich des mit der Guanidinoalkyl-Seitenkette verknüpften Atoms wenig geeignet zu sein. Interessanterweise zeichnet sich jedoch auch in der hier be-



schriebenen Substanzklasse ab, daß beide Wirkqualitäten nicht zwangsläufig miteinander konkurrieren müssen, sondern daß – geeignete Substitution vorausgesetzt – an beiden Rezeptormodellen analoge strukturelle Anforderungen gelten, z.B. bezüglich der Kettenlänge. Ähnliche Relationen wurden beispielsweise bei Substanzen vom Pheniramin-Typ gefunden^{5,6)}.

Wir danken Frau *Monika Ewaldt-Feld* für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen an isolierten Organen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bedingungen vgl.¹¹⁾ Präp. Chromatographie: Chromatotron Modell 7924T (Harrison Research); Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig (Merck), Schichtdicke 4 mm. Zur Methodik der pharmakologischen Untersuchungen an Atrium und Ileum des Meerschweinchens vgl. Lit.¹²⁾.

Herstellung der N-Benzoyl-thioharnstoffe 3a-f

5 mmol 1a-f¹⁾ und 0.85 g 2 werden in 150 ml Methylenchlorid 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand abgesaugt, mit Ether gewaschen und aus Isopropanol (3c: aus Ethanol) umkristallisiert.

Herstellung der Thioharnstoffe 4a-f

5 mmol 3a-f werden mit 1.4 g Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser und 65 ml Methanol 30 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. eingedampft, der ausgefallene Feststoff mit Wasser gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert.

Herstellung der 2-Aryl-1-[[3-(imidazol-4-yl)propyl]guanidinoalkyl]-2,3-dihydro-4(1H)-chinazolinone 6a-f

3 mmol 4a-f werden mit 0.3 ml Methyljodid in 75 ml Ethanol bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Nach Einengen der Lösung i. Vak. wird das Isothiuroniumjodid mit Ether gefällt und anschließend mit 0.38 g (3 mmol) 5 in 20 ml Acetonitril 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. werden 6a-fHI mit Hilfe des Chromatotrons isoliert und gereinigt (Fließmittel: Chloroform/Methanol, 90 + 10, Ammoniak-Atmosphäre).

Literatur

15. Mitt.: S. Büyüktimkin, A. Buschauer und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 833 (1988).
- G. J. Durant, W. A. M. Duncan, C. R. Ganellin, M. E. Parsons, R. S. Blakemore und A. C. Rasmussen, Nature (London) 276, 403 (1978).
- A. Buschauer, H. Schickaneder, W. Schunack, S. Elz, I. Szelenyi, G. Baumann und K.-H. Ahrens, EP 0 199 845 (2.4.1985); C.A. 106, 84609y (1987).
- A. Buschauer, Sci. Pharm. 56, 81 (1988).
- A. Buschauer, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 888 (1987).
- A. Buschauer, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 335 (Suppl.), R60 (1987).
- K. H. Hauptmann, Arzneim.-Forsch. 15, 610 (1985).
- G. Muacević, H. Stötzer und H. Wick, Arzneim.-Forsch. 15, 613 (1965).
- A. Buschauer, Arzneim.-Forsch. 37, 1008 (1987).
- A. Buschauer, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 421 (1988).
- R. Mohr, A. Buschauer und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 221 (1988).
- A. Buschauer, Arzneim.-Forsch. 37, 1003 (1987).
- J. M. van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299 (1963).
- C. Bogentoft und B. Danielsson, J. Heterocycl. Chem. 9, 193 (1972).

[Ph 531]