

- 3 S. Abdou, S.M. Fahmy, K.U. Sadek, and M.H. Elnagdi, *Heterocycles* **16**, 2177 (1981).
- 4 H.A. Daboun, S.E. Abdou, M.M. Hussein, and M.H. Elnagdi, *Synthesis* **1982**, in press.
- 5 M.H. Elnagdi, M.R.H. Elmoghayar, E.A. Hafez, and H.H. Elnima, *J. Org. Chem.* **40**, 2604 (1975).
- 6 H. Junek, *Monatsh. Chem.* **94**, 192 (1963).

[Ph 622]

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 569–571 (1983)

Synthese und antihypertensive Aktivität einiger 2,3-Dihydro-5H-thiazolo[2,3-b]chinazolin-Derivate

Synthesis and Antihypertensive Activities of Some 2,3-Dihydro-5H-thiazolo[2,3-b]quinazoline Derivatives

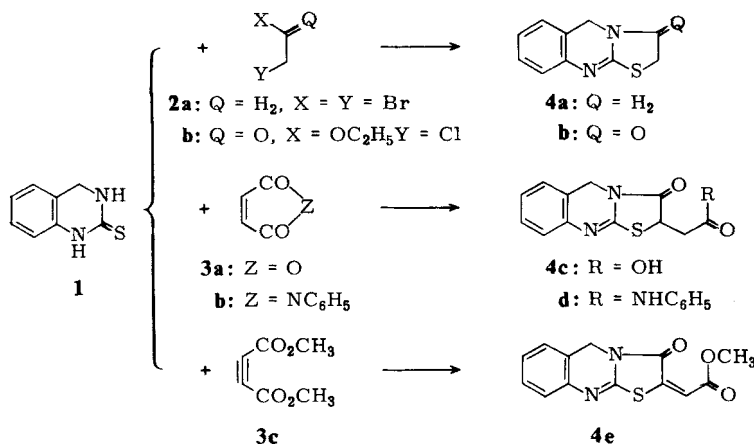
Kang-Chien Liu*, Ji-Wang Chern, Mou-Hsiung Yen und Yueh-O Lin

Pharmazeutisches Institut und Pharmakologisches Institut der
Nationaldefensiv-Medizinakademie, P.O. Box 8244, Taipeh, Republik China
Eingegangen am 9. Februar 1983

In einer vorangegangenen Mitt.¹⁾ haben wir über die Darstellung und antihypertensive Aktivität von 2-Methyl-4(*H*)-oxo-6*H*-1,3-thiazino[2,3-*b*]chinazolin berichtet. Um die Beeinflussung von Strukturänderungen auf die Wirkung zu untersuchen, versuchten wir, den Thiazinanteil dieser Verbindung durch einen Thiazolring zu ersetzen. Dies gelang durch alkali-katalysierte Kondensation von 3,4-Dihydro-2(1*H*)-chinazolinthion (**1**) mit Dielektrophilen, wie 1,2-Dibromethan (**2a**), Chloressigester (**2b**), oder Maleinsäureanhydrid (**3a**), *N*-Phenylmaleimid (**3b**) bzw. Acetylendicarbonsäuredimethylester (**3c**) in einem geeigneten Lösungsmittel. Die Produkte **4a–e** wurden in zufriedenstellenden bis vorzüglichen Ausbeuten gewonnen. Ihre Struktur wurde durch die spektralen Daten im Vergleich mit denen der bekannten Thiazino-Analogen^{1,2)} als lineare Annelierung erkannt. Analytische und spektrale Daten s. Exp. Teil.

Die antihypertensive Wirkung dieser Produkte wurde nach unserem früher angewandten Verfahren¹⁾ durch i.v. Gabe von 5 bzw. 10 mg/kg an anästhesierten Katzen geprüft. Die Verbindungen **4c**, **4d** und **4e** zeigten keine hypotensive Aktivität; **4a** erwies sich nur als mäßig wirksam mit einer Blutdrucksenkung von $15 \pm 1,8$ bzw. $26 \pm 3,0$ %. Lediglich Verbindung **4b** kann als gut wirksam angesehen werden. Sie setzte den Blutdruck der Oberschenkel Schlagader $24 \pm 2,3$ bzw. $35 \pm 2,6$ % ($P < 0,05$) herab, was der Wirkungsstärke des Thiazino-Analogen¹⁾ entspricht. Wie diese Ergebnisse zeigen, ist die

Thialactam-Struktureinheit dieses cyclischen Systems für die hypotensive Aktivität essentiell. Sie kann jedoch durch elektronische oder sterische Einflüsse negativ beeinflusst werden.



Experimenteller Teil

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

1 wurde aus 12,3 g (0,10 mol) frisch dargestelltem 2-Aminobenzylamin und 11,5 g (0,15 mol) CS₂ in Ethanol unter Einwirkung von 7,0 g KOH nach¹⁾ dargestellt. Schmp. 212° (Zers.). Ausb. 14,5 g (88 % d. Th.).

2,3-Dihydro-5H-thiazolo[2,3-b]chinazolin (**4a**)

Zu einer Lösung von 3,3 g (0,02 mol) **1** in 100 ml 2-Propanol wurden 6,5 g NaHCO₃ und 7,5 g (0,04 mol) **2a** zugefügt. Das Gemisch wurde unter Rühren 12 h rückfließend erhitzt und eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen, dann mit 10proz. HCl angesäuert und filtriert. Das Filtrat wurde alkalisch gestellt und der Niederschlag aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 125°. Ausb. 1,6 g (42 % d. Th.). UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 225 (4,18), 298 nm (4,01); λ_{min} (log ε) = 257 nm (3,34). IR (KBr): 3040 (=C-H), 1600, 1470 (C=C), 1560 (C=N), 1290 (C-N), 760, 690 cm⁻¹ (C-S). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,25 (t, 2H-2, J = 7,5 Hz), 3,45 (t, 2H-3, J = 7,5 Hz), 4,43 (s, 2H-5), 6,88–7,09 (m, 4H, arom.). C₁₀H₁₀N₂S (190,3) Ber.: C 63,1 H 5,30 N 14,7 S 16,9; Gef.: C 63,0 H 5,22 N 14,5 S 16,9.

3(2H)-Oxo-5H-thiazolo[2,3-b]chinazolin (**4b**)

Zu einer siedenden Lösung von 3,3 g (0,02 mol) **1** und 2,5 g wasserfreiem Natriumacetat in 60 ml Eisessig wurden 2,7 g (0,02 mol) **2b** gegeben. Das Gemisch wurde 9 h rückfließend erhitzt, dann in 160 ml Wasser gegossen und über Nacht stehen gelassen. Der Niederschlag wurde aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 152–153°. Ausb. 2,0 g (49 % d. Th.). UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 222 (4,21), 296 nm (3,98); λ_{min} (log ε) = 252 nm (3,33). IR (KBr): 3010 (=C-H), 1700 (C=O), 1610, 1460 (C=C), 1570 (C=N), 1280 (C-N), 770, 680 cm⁻¹ (C-S). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4,18 (s, 2H-2), 4,90 (s, 2H-5), 7,08–7,25 (m, 4H, arom.). C₁₀H₈N₂OS (204,3) Ber.: C 58,8 H 3,95 N 13,7 S 15,7; Gef.: C 59,1 H 3,96 N 13,8 S 15,7.

3(2H)-Oxo-5H-thiazolo[2,3-b]chinazolin-2-essigsäure (4c)

Eine Lösung von 1,6 g (0,01 mol) **1** und 1,0 g (0,01 mol) **3a** in 100 ml Benzol wurde unter Rühren 20 h rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 233–235°. Ausb. 2,5 g (96 % d. Th.). UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 219 (4,13), 293 \text{ nm} (4,15); \lambda_{\min}(\log \epsilon) = 249 \text{ nm} (3,48)$. IR (KBr): 3020 (=C-H), 2500 (O-H), 1720 (C=O), 1600, 1480 (C=C), 1570 (C=N), 1340 (C-N), 760, 660 cm^{-1} (C-S). $^1\text{H-NMR}$ (Pyridin- D_5): δ (ppm) = 3,60 (d, 2H, $J = 5,0 \text{ Hz}$), 4,82 (s, 2H-5), 4,90 (t, H-2, $J = 5,0 \text{ Hz}$), 7,05–7,35 (m, 4H, arom.), 8,52 (s, OH). $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (262,3) Ber.: C 55,0 H 3,84 N 10,7 S 12,2; Gef.: C 55,1 H 3,81 N 10,5 S 12,4.

3(2H)-Oxo-5H-thiazolo[2,3-b]chinazolin-2-acetanilid (4d)

Ein Gemisch aus 3,3 g (0,02 mol) **1**, 3,5 g (0,02 mol) **3b** in 100 ml Benzol und 40 ml absol. Ethanol wurde 20 h rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 186–190°. Ausb. 4,6 g (70 % d. Th.). UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 224 (4,56), 239 (4,53), 293 \text{ nm} (4,38); \lambda_{\min}(\log \epsilon) = 233 (4,50), 265 \text{ nm} (4,21)$. IR (KBr): 3340 (N-H), 3040 (=C-H), 1690 (C=O), 1610, 1430 (C=C), 1540 (C=N), 1250 (C-N), 760, 680 cm^{-1} (C-S). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ (ppm) = 3,68 (d, 2H, $J = 5,0 \text{ Hz}$), 4,92 (s, 2H-5), 5,16 (t, H-2, $J = 5,0 \text{ Hz}$), 7,15–7,55 (m, 9H, arom.). $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (337,4) Ber.: C 64,1 H 4,48 N 12,5 S 9,50; Gef.: C 63,9 H 4,16 N 12,3 S 9,69.

3-Oxo-5H-thiazolo[2,3-b]chinazolin-2-methincarbonsäuremethylester (4e)

Eine Lösung von 1,6 g (0,01 mol) **1** in 50 ml Methanol wurde mit 1,4 g (0,01 mol) **3c** unter Rühren zugetropft und 3 h rückfließend erhitzt. Der Niederschlag wurde aus DMF umkristallisiert. Schmp. 243–244°. Ausb. 1,5 g (55 % d. Th.). UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 213 (4,37), 362 \text{ nm} (4,26); \lambda_{\min}(\log \epsilon) = 290 \text{ nm} (3,91)$. IR (KBr): 3060 (=C-H), 1720, 1680 (C=O), 1610, 1480 (C=C), 1580 (C=N), 1325 (C-N), 1200 (C-O), 760, 680 cm^{-1} (C-S). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ (ppm) = 2,11 (s, CH_3), 4,08 (s, 2H-5), 5,28 (s, 1H), 7,36–7,65 (m, 4H, arom.). $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (274,3) Ber.: C 56,9 H 3,67 N 10,2 S 11,8; Gef.: C 57,2 H 3,51 N 9,96 S 11,9.

Literatur

- 1 K.-C. Liu, M.-H. Yen, J.-W. Chern und Y.-O. Lin, Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 379 (1983).
- 2 T. Jen, B. Dienel, F. Dowalo, H. Van Hoeven, P. Bendel und B. Loev, J. Med. Chem. **16**, 633 (1973).

[KPh 256]