

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 502-505 (1985)

## Synthese und antihypertensive Aktivität einiger Chinazolinon-Derivate

Kang-Chien Liu\* und Ling-Yih Hsu

Pharmazeutisches Institut der Nationaldefensiv-Medizinakademie, P. O. Box 8244, Taipei, Republik China

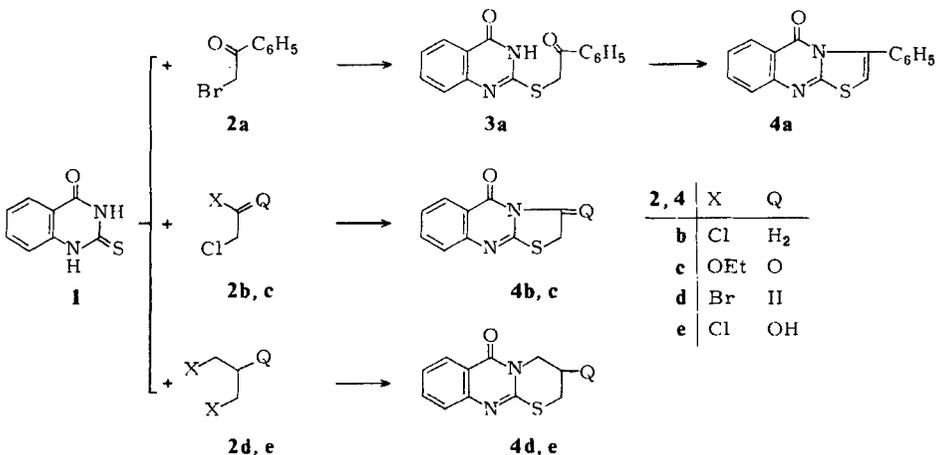
Eingegangen am 22. Februar 1984

Die kondensierten 4(3*H*)-Chinazolinon-Derivate **4a-e** wurden aus 2-Thioxo-1*H*,3*H*-chinazolin-4-on (**1**) durch Behandlung mit den Halogeniden **2a-e** dargestellt. Eine vorläufige pharmakologische Prüfung zeigte, daß die Verbindungen **4b-4d** nach i. v. Zufuhr von 5-10 mg/kg an anästhesierte Ratten sehr gute antihypertensive Aktivität aufweisen.

### Synthesis and Antihypertensive Activity of Some Quinazolinone Derivatives

The fused 4(3*H*)-quinazolinone derivatives **4a-e** were synthesized by treating 2-thioxo-1*H*,3*H*-quinazolin-4-one (**1**) with the halides **2a-e**. A preliminary pharmacological evaluation revealed that the compounds **4b-4d** act as antihypertensives in anesthetized rats at i. v. doses of 5-10 mg/kg.

Als eine Fortsetzung unserer Arbeit über die Bioaktivitäten der Chinazolin-Reihe<sup>1,2)</sup> möchten wir nun über die Synthese und die antihypertensive Aktivität einiger kondensierter 4(3*H*)-Chinazolinon-Derivate berichten. Das Ausgangsmaterial 2-Thioxo-1*H*,3*H*-chinazolin-4-on (**1**) wurde aus Anthranilamid durch Behandlung mit Schwefelkohlenstoff in alkalischem Milieu gewonnen<sup>3)</sup>. Reaktion von **1** mit dem  $\alpha$ -Halogenketon



Phenacylbromid (**2a**) ergab ein offenkettiges Zwischenprodukt (**3a**), das sich erst durch Dehydratisierung in 3-Phenyl-5-oxo-5H-thiazolo[2,3-b]chinazolin (**4a**) überführen ließ. Cyclocondensation von **1** mit den anderen Halogeniden, wie 1,2-Dichlorethan (**2b**), Chloressigester (**2c**), 1,3-Dibrompropan (**3d**) oder 1,3-Dichlor-2-propanol (**2e**), verlief unter ähnlichen Bedingungen viel leichter, und die Produkte **4b–e** resultierten, wenn auch nur in bescheidenen Ausbeuten von 20–30 %. Die Struktur der Produkte wurde durch Spektralanalysen bestätigt (vgl. Exp. Teil).

Im Vergleich mit früheren Chinazolin-Analogen<sup>1,2)</sup> können die antihypertensiven Aktivitäten von **4b–d** (Tab. 1) als sehr gut bezeichnet werden. Bemerkenswert ist, daß diese Derivate die Herzfrequenz der Ratten nicht beeinflussten. Die Art der hypotensiven Wirkung dieser Verbindungen wurde ebenfalls untersucht. Diese Ergebnisse sollen ein andermal mitgeteilt werden.

**Tab. 1:** Antihypertensive Aktivität der Chinazolinon-Derivate **4b–d** bei anästhesierten Ratten

Nr. <sup>a)</sup>	Dosis i.v. (mg/kg)	Mitteldruck (mmHg)/(n=6)		Blutdrucksenkung (n=6)	
		Normale	Behandelte	mm Hg	%
<b>4b</b>	5,0	127,5 ± 11,8	90,0 ± 16,6	37,5 ± 15,5*	29,4 ± 12,1
	10,0	121,7 ± 14,6	73,3 ± 25,3	48,3 ± 18,6*	39,7 ± 15,3
<b>4c</b>	5,0	130,0 ± 10,8	112,5 ± 11,8	17,5 ± 3,8*	13,5 ± 2,9
	10,0	116,7 ± 6,2	77,5 ± 17,7	39,2 ± 15,1*	33,6 ± 12,9
<b>4d</b>	5,0	125,8 ± 11,3	93,3 ± 18,4	31,6 ± 11,8*	25,2 ± 9,4
	10,0	126,7 ± 13,1	75,0 ± 14,1	50,8 ± 10,2*	40,1 ± 8,0
Kontrolle <sup>b)</sup>		127,5 ± 9,5	124,2 ± 9,8	2,5 ± 2,5	1,9 ± 1,9
		112,5 ± 14,6	109,2 ± 15,1	3,3 ± 2,4	2,9 ± 2,0

<sup>a)</sup> **4a** und **4e** wurden wegen der Heterogenität im Vehikel nicht geprüft.

<sup>b)</sup> Tiere der Kontrollgruppe bekamen die gleiche Menge Vehikel.

\* P-Werte sind < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe nach dem Student-Test.

## Experimenteller Teil

### 2-Phenacylthio-4(3H)-oxo-chinazolin (**3a**)

Eine Lösung von 1,8 g (0,01 mol) **1** in 25 ml 2proz. methanol. NaOH wurde mit 2,0 g (0,01 mol) **2a** versetzt und 4 h bei Raumtemp. gerührt. Ausb. 0,92 g (31 % d. Th.). Schmp. 196–197° (Ethanol). UV (EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (loge) = 304 (3,35), 321 nm (3,39);  $\lambda_{\text{min}}$  (loge) = 307 nm (3,03). IR (KBr): 3200 (N-H), 3010 (=C-H), 1660 (C=O), 1580 (C=N), 1290 (C-N), 1200 (C-O), 760  $\text{cm}^{-1}$  (C-S). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 4,88 (s, CH<sub>2</sub>), 7,08–7,80 (m, 8H, ArH), 8,10 (m, H-5), 12,72 (s, NH). MS

(70 eV):  $m/e = 296 (M^+, 4), 264 (M-32, 5), 191 (M-105, 5), 144 (m-148, 4), 105 (C_6H_5CO, 100), 91 (20), 77 (82).$

### 3-Phenyl-5-oxo-5H-thiazolo[2,3-b]chinazolin (4a)

Eine Lösung von 0,9 (3 mmol) **3a** in 5 ml konz.  $H_2SO_4$  wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt, dann in 50 ml Eis-Wasser gegossen und weiterhin 1 h gerührt. Ausb. 0,7 g (93 % d. Th.). Schmp. 218–219° (Essigester-Methanol). UV (EtOH):  $\lambda_{max} (log\epsilon) = 318 (4,07), 344 \text{ nm} (3,97); \lambda_{min} (log\epsilon) = 334 \text{ nm} (3,91).$  IR (KBr): 3060 (=C-H), 1690 (C=O), 1570, 1540 (C=C/C=N), 1260 (C-N),  $750 \text{ cm}^{-1}$  (C-S).  $^1H$ -NMR (DMSO- $D_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.21 (s, H-2), 7.36–7.98 (m, 8H, ArH), 8.14 (m, H-6). MS (70 eV):  $m/e = 278 (M^+, 100), 250 (M-28, 10), 144 (M-134, 5,5), 118 (144-CN, 4), 116 (3), 90 (3,5).$   $C_{16}H_{10}N_2OS$  (278,3) Ber.: C 69,1 H 3,62 N 10,1 S 11,5; Gef.: C 68,8 H 4,05 N 9,8 S 11,3.

### 2,3-Dihydro-5-oxo-5H-thiazolo[2,3-b]chinazolin (4b)

Eine Lösung von 1,8 g (0,01 mol) **1** in 100 ml Ethanol wurde nach Zugabe von 2,5 g  $NaHCO_3$  und 1,6 ml (0,02 mol) **2b** 15 h rückfließend erhitzt und dann mit 100 ml Wasser verdünnt. Das Filtrat wurde mit 10proz. HCl angesäuert, filtriert und wieder alkalisch gestellt. Der Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0,61 g (30 % d. Th.). Schmp. 155–157°. UV (EtOH):  $\lambda_{max} (log\epsilon) = 235 (3,64), 275 (3,30), 315 \text{ nm} (2,67); \lambda_{min} (log\epsilon) = 253 (2,92), 305 \text{ nm} (2,63).$  IR (KBr): 3016 (=C-H), 1670 (C=O), 1620, 1590 (C=C/C=N), 1260 (C-N),  $700 \text{ cm}^{-1}$  (C-S).  $^1H$ -NMR (DMSO- $D_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,50 (t, 2H-2,  $J = 7,2 \text{ Hz}$ ), 4,48 (t, 2H-3,  $J = 7,2 \text{ Hz}$ ), 7,24–7,68 (m, 3H, ArH), 8,04 (m, H-6). MS (70 eV):  $m/e = 204 (M^+, 100), 162 (M-42, 32), 144 (M-60, 41), 116 (13,7), 90 (27).$   $C_{10}H_8N_2OS$  (204,2) Ber.: C 58,8 H 3,95 N 13,7 S 15,7; Gef.: C 58,7 H 3,85 N 13,3 S 16,0.

### 3,5-Dioxo-2H,5H-thiazolo[2,3-b]chinazolin (4c)

In eine Lösung von 1,8 g (0,01 mol) **1** und 2,5 g Natriumacetat in 50 ml Eisessig wurden unter Rühren 2,3 ml (0,03 mol) **2c** zugetropft und 9 h rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch in 150 ml Wasser gegossen und mit 10proz. HCl angesäuert. Das Filtrat wurde alkalisch gestellt und der Niederschlag aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 0,55 g (25 % d. Th.). Schmp. 203–204°. UV (EtOH):  $\lambda_{max} (log\epsilon) = 228 (3,21), 276 \text{ nm} (2,92); \lambda_{min} (log\epsilon) = 253 \text{ nm} (2,47).$  IR (KBr): 3010 (=C-H), 1700, 1650 (C=O), 1610, 1500 (C=C/C=N), 1300 (C-N),  $660 \text{ cm}^{-1}$  (C-S).  $^1H$ -NMR (DMSO- $D_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,98 (s, 2H-2), 7,26–7,76 (m, 3H, ArH), 7,94 (m, H-6). MS (70 eV):  $m/e = 218 (M^+, 100), 190 (M-28, 27), 144 (43), 116 (20), 90 (50).$   $C_{10}H_6N_2O_2S$  (218,2) Ber.: C 55,0 H 2,77 N 12,8 S 14,7; Gef.: C 54,7 H 3,06 N 12,6 S 14,3.

### 3,4-Dihydro-6-oxo-2H,6H-1,3-thiazino[2,3-b]chinazolin (4d)

**4d** wurde aus 1,8 g (0,01 mol) **1** und 2,2 ml (0,02 mol) **2d** analog **4b** dargestellt. Ausb. 0,48 g (22 % d. Th.). Schmp. 113–115° (Methanol). UV (EtOH):  $\lambda_{max} (log\epsilon) = 236 (3,45), 284 \text{ nm} (3,27); \lambda_{min} (log\epsilon) = 257 \text{ nm} (2,59).$  IR (KBr): 3010 (=C-H), 1690 (C=O), 1620, 1590 (C=C/C=N), 1350 (C-N),  $705 \text{ cm}^{-1}$  (C-S).  $^1H$ -NMR ( $CD_3COCD_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,54 (m, H-3), 3,26 (t, 2H-2,  $J = 6,2 \text{ Hz}$ ), 4,16 (t, 2H-4,  $J = 6,2 \text{ Hz}$ ), 7,22–7,76 (m, 3H, ArH), 8,04 (m, H-6). MS (70 eV):  $m/e = 218 (M^+, 100), 186 (M-32, 60), 162 (M-56, 70), 144 (41), 116 (12), 90 (27).$   $C_{11}H_{10}N_2OS$  (218,3) Ber.: C 60,5 H 4,62 N 12,8 S 14,7; Gef.: C 60,1 H 4,60 N 12,7 S 14,6.

### 3,4-Dihydro-3-hydroxy-6-oxo-2H,6H-1,3-thiazino[2,3-b]chinazolin (4e)

Ein Gemisch von 1,8 g (0,01 mol) **1**, 2,0 ml (0,02 mol) **2e** und 1,8 g frisch hergestelltes Natriumethylat in 80 ml absol. Ethanol wurde 15 h rückfließend erhitzt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt, dann mit 80 ml 10proz. HCl angesäuert und der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb. 0,47 g (20 % d. Th.). Schmp. 190–191°. UV (EtOH):  $\lambda_{\max}$  (log $\epsilon$ ) = 221 (3,75), 311 nm (2,70);  $\lambda_{\min}$  (log $\epsilon$ ) = 265 nm (1,80). IR (KBr): 3310–3000 (OH), 2940 (=C-H), 1720 (C=O), 1620, 1500 (C=C/C=N), 1290 (C-N), 1170 (C-O), 700  $\text{cm}^{-1}$  (C-S).  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,51 (m, H-3), 3,78 (dd, 2H-2, J = 8,1/7,7 Hz), 4,39 (dd, 2H-4, J = 4,8/4,0 Hz), 7,13–7,74 (m, 3H, ArH), 7,92 (m, H-6), 11,46 (s, OH). MS (70 eV): m/e = 234 ( $\text{M}^+$ , 23), 202 (M-32, 100), 188 (M-46, 26), 164 (M-70, 26), 120 (42), 90 (38).  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (234,3) Ber.: C 56,4 H 4,30 N 12,0 S 13,7; Gef.: C 56,6 H 4,48 N 12,1 S 13,7.

#### Prüfung auf antihypertensive Wirkung

Männliche Ratten von 250–300 g wurden durch i. p. Injektion von 30 mg/kg Pentobarbital-Natrium anästhesiert. Es wurden 10 mg/ml **4b–4d** in einem Vehikel aus Tween 80 und Physiolog. Kochsalz-Lösung (1:3) über eine Kanüle durch die Oberschenkelvene verabfolgt. Die Herzfrequenz und der Blutdruck der Oberschenkel Schlagader wurden auf einem Polygraphen registriert.

#### Literatur

- 1 K.-C. Liu, M.-H. Yen, J.-W. Chern und Y.-O. Lin, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 379 (1983).
- 2 K.-C. Liu, J.-W. Chern, M.-H. Yen und Y.-O. Lin, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 569 (1983).
- 3 K.-C. Liu, J.-Y. Tuan und B.-J. Shih, J. Chin. Chem. Soc. (Taipei) 24, 65 (1977); C. A. 87, 135200g (1977).

[Ph 919]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 505–514 (1985)

## Vinyloge Carbonsäuren vom 1,6-Dihydropyridin-Typ

Hans Möhrle<sup>\*)</sup> und Hans W. Reinhardt

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1,  
4000 Düsseldorf 1  
Eingegangen am 23. Februar 1984

---

Aus C-Aminomethylverbindungen von N-sekundären Enaminonen entstehen mit Malon- oder Cyanessigestern unter Zusatz von Kalium-tert.-butylat die Kalium-Salze vinyloger Carbonsäuren vom 1,6-Dihydropyridin-Typ. Der mehrstufige Reaktionsverlauf wird untersucht.

---

<sup>\*)</sup> Herrn Professor Dr. H.-H. Perkampus mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.