

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 496–501 (1985)

Chinazolinone, 3. Mitt.¹⁾Darstellung, Pharmakologie und Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Derivaten des 2-Methyl-3-(4-oxo-3-phenyl-thiazolidin-2-ylidenamino)-4(3*H*)-chinazolinons

Servet Büyüktimkin

Fakultät für Pharmazie, Universität Istanbul, Beyazit-Istanbul, Türkei

Eingegangen am 13. Februar 1984

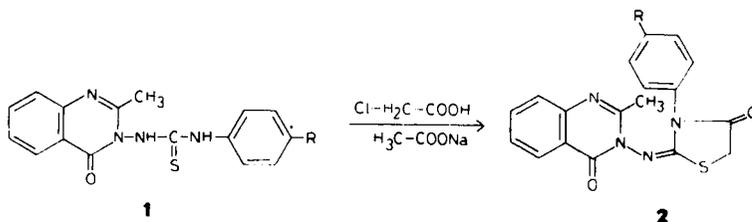
Es werden Synthese und pharmakologische Aktivität phenylsubstituierter 2-Methyl-3-(4-oxo-3-phenyl-thiazolidin-2-ylidenamino)-4(3*H*)-chinazolinone **2** beschrieben und Struktur-Wirkungsbeziehungen in dieser Stoffklasse diskutiert.

Quinazolinones, III: Syntheses, Pharmacology and Structure-Activity Relationships of 2-Methyl-3-(4-oxo-3-phenyl-thiazolidin-2-ylidenamino)-4(3*H*)-quinazolinone Derivatives

Syntheses and pharmacological activities of phenyl substituted 2-methyl-3-(4-oxo-3-phenyl-thiazolidin-2-ylidenamino)-4(3*H*)-quinazolinones **2** are described and structure-activity relationships are discussed.

In der 1. Mitt.²⁾ wurden Darstellung und Pharmakologie von **2a** beschrieben. Aufgrund des pharmakologisch interessanten Profils wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluß der Substituenten in *p*-Stellung des Phenylrings auf die antikonvulsive und hypnotische Wirkung untersucht.

Die Derivate von **2a** lassen sich durch Cyclisierung von entsprechend substituierten Thioharnstoffen¹⁾ mit Chloressigsäure darstellen^{2,3)}. Da für den Ringschluß beide Stickstoffatome des Thioharnstoffs in Betracht kommen, wurde die Struktur von **2a** mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt²⁾.



1, 2	a	b	c	d	e	f
R	H	F	Cl	Br	CH ₃	OCH ₃

IR und NMR-spektroskopische Befunde stehen in Einklang mit dieser Struktur. Im IR-Spektrum rufen die für Chinazolinon und Thiazolidinon zu erwartenden C=O Valenzschwingungen eine intensive Absorptionsbande bei etwa 1745 und 1675 cm^{-1} hervor. Im Bereich zwischen 1575–1595 cm^{-1} finden sich die Banden der $-\text{N}=\text{C}<$ Gruppe, die für diesen Strukturtyp charakteristisch ist. Im Gegensatz zu den Thioharnstoffderivaten treten in den IR-Spektren insbesondere $-\text{NH}-$ Valenzschwingungen nicht auf.

Tab. 1: Physikalische Daten von 2b–f

Verbindung	R	Schmp. ^o (Krist. aus)	Ausb. (%)	Summenformel (Molmasse)	Analysen		–Ber.: –Gef.:
					C	H	N
2b	F	216–218 (CHCl_3 -P.benzin)	31	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ (368.39)	58.7	3.56	15.2
					58.4	3.38	15.2
2c	Cl	207–208 (CHCl_3 -P.benzin)	22	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (384.84)	56.2	3.41	14.6
					56.2	3.67	14.3
2d	Br	208–209 (CHCl_3 -P.benzin)	21	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ (429.30)	50.4	3.05	13.1
					50.8	3.33	12.8
2e	CH_3	210–212 (ethanol)	28	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (364.43)	62.6	4.43	15.4
					62.5	4.34	15.5
2f	OCH_3	156–157 (ethanol)	51	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (380.43)	59.6	4.24	14.7
					59.9	4.15	14.8

Tab. 2: Spektroskopische Daten von 2b–f

Verbindung	$-\text{CH}_3$	¹ H-NMR (CDCl_3)		δ (ppm) Arom. H	IR (KBr); (cm^{-1})		
		$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2-$		C = O (Thiazolidinon)	C = O (Chinazolinon)	$-\text{C}=\text{N}-$
2b	2.45 (s, 3H)	–	4.05 (s, 2H)	7.2–8.45 (m, 8H)	1745	1675	1590
2c	2.45 (s, 3H)	–	4.05 (s, 2H)	7.35–8.5 (m, 8H)	1750	1680	1595
2d	2.4 (s, 3H)	–	4.05 (s, 2H)	7.3–8.45 (m, 8H)	1745	1675	1590
2e	2.45 (s, 3H)	–	4.05 (s, 2H)	7.3–8.5 (m, 8H)	1745	1670	1585
2f	2.45 (s, 3H)	3.8 (s, 3H)	4.1 (s, 2H)	6.95–8.45 (m, 8H)	1730	1670	1575

Die zur weiteren Struktursicherung aufgenommenen $^1\text{H-NMR}$ Spektren weisen das für die $-\text{CH}_2-$ Gruppe des Thiazolidinonrings erwartete Signal auf. Außerdem fehlen erwartungsgemäß die NH -Protonen. Die physikalischen und spektroskopischen Daten der dargestellten Verbindungen **2b-f** sind in Tab. 1 und 2 aufgeführt.

Pharmakologische Ergebnisse und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Für die Bestimmung der akuten Toxizität (LD_{50}) wurde bei männlichen und weiblichen Mäusen durch einmalige parenterale (i.p.) Applikation diejenige Dosierung gesucht, die bei 50 % der Mäuse zum Tod führt. Obwohl bis zu 1600 mg/kg verabreicht wurden, überlebten alle Mäuse.

Die hergestellten Verbindungen wurden nach bekannten Methoden¹⁻³⁾ auf zentrale Wirksamkeit geprüft. Von diesen zeigte **2e** eine signifikante krampfhemmende Wirkung mit einer ED_{50} , die unter 5 mg/kg liegt (s. Tab. 3). Bemerkenswerterweise war **2f** bei der

Tab. 3: Antikonvulsive Wirkung von **2a-f**

Verbindung	Dosis (mg/kg)									
	100		50		25		10		5	
	% Schutz	% Letalität	% Schutz	% Letalität	% Schutz	% Letalität	% Schutz	% Letalität	% Schutz	% Letalität
2a	100	–	100	–	60	30	50	40	–	100
2b	75	25	50	30	40	50	20	60	–	100
2c	60	40	50	40	20	80	10	80	–	100
2d	60	20	50	30	40	50	20	60	–	100
2e	100	–	100	–	100	–	70	30	60	40
2f	60	40	30	60	–	60	–	100	–	100

gleichen Dosis unwirksam. Erst bei höheren Konzentrationen (50 mg/kg) zeigt diese Verbindung antikonvulsive Wirkung, die jedoch in allen Fällen unter der von Ethosuximid oder Trimethadon liegt⁴⁾. Aufgrund der antikonvulsiven Wirkung der getesteten Verbindungen kann die folgende Aktivitätsrangfolge aufgestellt werden: **2e** > **2a** > **2b** > **2d** > **2c** > **2f**.

Alle Verbindungen zeigen ausgeprägte hypnotische Wirkungen. Die höchste Aktivität beobachtet man bei **2a** (10 mg/kg). Das als Vergleichssubstanz dienende Methaqualon zeigt bei dieser Konzentration keine hypnotische oder sedative Wirkung. Der mit allen Verbindungen erzielbare Schlaf kann durch sensorische Reize durchbrochen werden, insofern ähnelt er dem physiologischen Schlaf. Die hypnotischen Wirkungsrangfolgen der getesteten Verbindungen sind: **2a** > **2e** > **2d** > **2b** > **2c** > **2f**.

Vergleicht man die antikonvulsive, sedative und hypnotische Potenz aller in Tab. 3 und 4 angeführten Verbindungen miteinander, ergeben sich folgende Struktur-Wirkungs-Beziehungen: Substitution am Phenylring in p-Stellung ruft verschiedene antikonvulsive Wirkspektren hervor. Während das Methyl-Derivat die höchste krampfhemmende Aktivität besitzt, beobachtet man beim Methoxy-Derivat die niedrigste. Dies steht in Einklang mit Befunden in der Thioharnstoffreihe¹⁾. Welche Effekte wie z.B. sterische bzw. elektronische Substituenteneffekte oder unterschiedliche Verteilungskoeffizienten der Verbindungen für die antikonvulsive Wirkung maßgebend sind, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht mit Sicherheit beantwortet werden.

Wie aus Tab. 4 hervorgeht führt eine Substitution am Phenylring zum Verlust der hypnotischen Wirkung. Die Dauer der vor Schlaf Eintritt beobachtbaren sedativen Phase nimmt ab. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, daß stark wirkende Substanzen wegen ihrer relativ geringen Lipidlöslichkeit ein Verteilungsverhalten aufweisen, das zum langsamen Wirkungseintritt führt^{5,6)}.

Tab. 4: Hypnotische Wirkung von 2 a-f

Verbindung	Dosis (mg/kg)	Zeit bis zum Sedationseintritt (min)*	Zeit bis zum Schlaf eintritt (min)*	Schlafzeit (min)*
2a	50	19	41	308
	25	21	43	273
	10	30	50	221
	5	33	54	98
2b	50	10	33	150
	20	18	38	145
	10	30	41	85
2c	50	10	25	140
	20	15	29	105
	10	18	32	80
2d	50	5	25	180
	20	7	25	140
	10	11	28	120
2e	50	5	40	275
	20	7	45	128
	10	10	48	100
	5	13	52	75
2f	50	15	35	110
	20	20	39	93
	10	28	47	60

* Mittelwert von 10 Bestimmungen

Tab. 5: Vergleich der hypnotischen Wirkung mit Log P und Rm_o -Werten

Verbindung	Rm_o	log P	Schlafzeit (min)*
2a	1.7386	-1.0579	308
2b	2.0610	-1.3565	150
2c	2.7317	-1.6020	140
2d	4.2954	-1.2596	180
2e	2.5402	-1.1249	275
2f	2.0586	-1.2291	110

* Dosis 50 mg/kg.

Ein Vergleich der log P-Werte der Verbindungen untereinander ergibt eine Beziehung zwischen hypnotischer Wirkung und Lipophilie (s. Tab. 5). Mit steigenden log P-Werten nimmt die Wirkung ab. Für die Verbindung **2f** konnte bei den gewählten Dosen keine Aktivität beobachtet werden, obwohl der log P-Wert in einem geeigneten Bereich liegt. Wie aus den in Tab. 4 und 5 aufgeführten Daten zu ersehen ist, kommt anderen Faktoren, wie z.B. der räumlichen Struktur, neben der Lipophilie für die Wirkung besondere Bedeutung zu. Die relativ geringere Aktivität von **2f** könnte möglicherweise auf elektronische Substituenteneffekte, größere Raumerfüllung sowie geringere Flexibilität des Moleküls zurückzuführen sein, wodurch eine Ausrichtung und Fixierung am Rezeptor unter Umständen schwierig wird.

Mit einigen Ausnahmen sind die in dieser Arbeit gemessenen Rm_o -Werte mit den aus Verteilungsversuchen im System n-Octanol/Puffer erhaltenen log P-Werten nicht vergleichbar.

Ich danke dem DAAD für die Gewährung eines zweijährigen Stipendiums.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp. (unkorr.); Schmp.-Bestimmungsapparat Büchi SMP-20. *Elementaranalysen;* Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der Universität Mainz. *NMR-Spektren:* VARIAN EM 360 A, 60 MHz, Angaben bez. auf TMS. *IR-Spektren:* BECKMAN IR 422.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 2a-f

0.03 mol **1** wurden mit 0.03 mol Chloressigsäure und 0.045 mol Natriumacetat in 5 ml Eisessig 5–6 h bei 150° unter Rückfluß erhitzt. Nach Neutralisierung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung

sung wurde der Ansatz 24 h im Kühlschrank stehen gelassen, das ausgefallene Rohprodukt mehrmals mit Wasser gewaschen und aus den in Tab. 1 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Bestimmung der R_{m_0} -Werte

Die Bestimmung der R_{m_0} -Werte erfolgte nach der in Lit.⁷⁾ im Detail gegebenen Methode.

Bestimmung der Verteilungskoeffizienten ($\log P$)

1 mg Substanz wurde in mit 20 ml n-Octanol gesättigtem Phosphatpuffer (pH = 7.4) suspendiert. Diese Suspension wurde mit 20 ml n-Octanol versetzt und 2 h bei Raumtemp. schwach gerührt. Nach vollständiger Phasentrennung wurden die Extinktionen bei 240 nm gemessen und die Verteilungskoeffizienten nach folgender Gleichung berechnet:

$$P = \frac{c(\text{Lipoid Phase})}{c(\text{Puffer Phase})} \quad (c = \text{Konzentration in mg})$$

Pharmakologie

Die Substanzen wurden auf ihre hypnotische und antikonvulsive Aktivität an der Maus in Anlehnung an die in ¹⁻³⁾ beschriebenen Methoden untersucht.

Literatur

- 1 2. Mitt.: S. Büyüktimkin, *Sci. Pharm.* 52, 296 (1984).
- 2 S. Büyüktimkin, S. Elz, M. Dräger und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 317, 797 (1984) und dort zit. Lit.
- 3 S.S. Parmar, A.K. Chaturvedi, A. Chaudhury und S.J. Brumleve, *J. Pharm. Sci.* 63, 356 (1974).
- 4 D.M. Woodbury, J.K. Penry und P.P. Schmidt, *Antiepileptic Drugs*, Raven Press, New York 1982.
- 5 C. Hansch und S.M. Anderson, *J. Med. Chem.* 10, 745 (1967).
- 6 C. Hansch, A.R. Steward, S.M. Anderson und D. Bentley, *J. Med. Chem.* 11, 1 (1968).
- 7 J.K. Seydel und K.J. Schaper, *Chemische Struktur und biologische Aktivität von Wirkstoffen*. S. 257, Verlag Chemie, Weinheim-New York 1979.

[Ph 918]