

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 544–549 (1980)

## H<sub>2</sub>-Antihistaminika, 6. Mitt.<sup>1)</sup>

# Synthese und Wirkung N-substituierter 4-[(2-Amino-ethyl-mercapto)-methyl]-imidazole

Rainer Barzen\*\* und Walter Schunack\*

Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstr. 21, 6500 Mainz 1.  
Eingegangen am 11. September 1979

Es wurden die N-substituierten 4-[(2-Amino-ethylmercapto)-methyl]-imidazole **2** und **3** dargestellt und auf histaminartige Wirkung untersucht. Die Thioharnstoff- und Cyanoguanidin-Derivate von **3b** zeigten keine H<sub>2</sub>-antihistaminische Wirksamkeit.

## H<sub>2</sub>-Antihistaminics, VI: Synthesis and Activity of N-Substituted 4-[(2-Aminoethylmercapto)methyl]imidazoles

The N-substituted 4-[(2-aminoethylmercapto)methyl]imidazoles **2** and **3** were prepared and tested for their histamine-like activity. The thiourea and cyanoguanidine derivatives of **3b** showed no H<sub>2</sub>-antihistaminic activity.

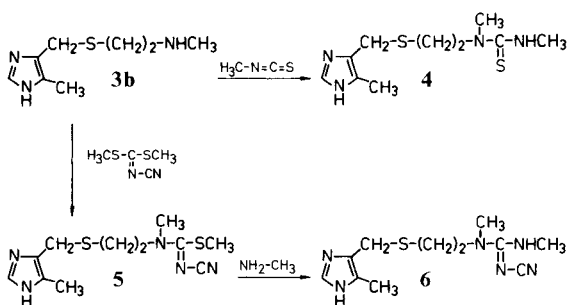
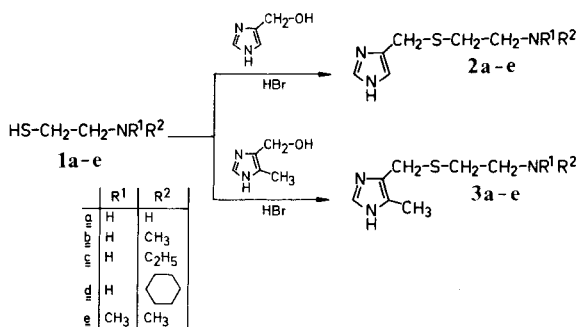
Die oral wirksamen H<sub>2</sub>-Antihistaminika Metiamid<sup>2,3)</sup> und Cimetidin<sup>4,5)</sup> besitzen u. a. 4-[(2-Amino-ethylmercapto)-methyl]-imidazol als charakteristisches Strukturelement. Untersuchungen über die Beeinflussung der pharmakologischen Wirkung durch Substitution der Aminogruppe liegen bisher nicht vor.

Es wurden daher unterschiedlich N-substituierte **2** und **3** dargestellt und zunächst deren pharmakologische Eigenschaften untersucht. Das N-Methylderivat **3b** wurde anschließend in Thioharnstoffe und Cyanoguanidine übergeführt und deren H<sub>2</sub>-antihistaminische Aktivität bestimmt.

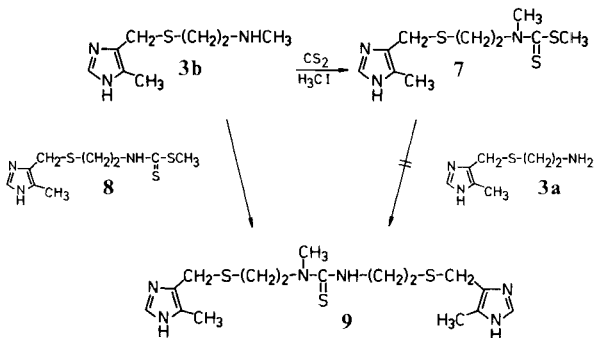
Als zentrale Ausgangsverbindung für die Darstellung der C-5-unsubstituierten **2** kommt 4(5)-Hydroxymethyl-imidazol<sup>6,7)</sup> in Betracht, während die 5-Methyl-analogen **3** aus 4(5)-Hydroxymethyl-5(4)-methyl-imidazol<sup>8,9)</sup> durch Erhitzen mit N-substituierten Cysteaminen in 48proz. wäßriger HBr gut darstellbar sind<sup>3,10)</sup>.

Ausgehend von **3b** ist der trisubstituierte Thioharnstoff **4** auf üblichem Weg erhältlich. Reaktion von **3b** mit N-Cyano-S,S'-dimethyldithioimidocarbonat<sup>11)</sup> ergibt **5**, das durch Behandeln mit ethanolischer Methyaminlösung in guter Ausbeute direkt in das Cyanoguanidin-Derivat **6** übergeführt werden kann.

Umsetzung von **3b** mit Schwefelkohlenstoff und Methyljodid liefert das N-methylierte Dithiocarbamat **7**, dessen Reaktion mit **3a** zu **9** nicht realisiert werden konnte. Dies steht in



Einklang mit<sup>12)</sup>, wonach N,N-disubstituierte Dithiocarbaminsäureester nicht weiterreagieren. Wird dagegen umgekehrt 3b mit dem N-monosubstituierten Dithiocarbamat 8 umgesetzt, so ist das Thioharnstoffderivat 9 leicht darstellbar.



## Pharmakologie

Zur Prüfung auf agonistische bzw. antagonistische Histaminwirkung wurden die Substanzen am isolierten Ileum des Meerschweinchens ( $H_1$ -Rezeptoren) und am isolierten spontan schlagenden rechten Atrium des Meerschweinchens ( $H_2$ -Rezeptoren) nach der in<sup>13,14)</sup> im Detail angegebenen Methodik untersucht. Hierbei zeigten einige der als Zwischenprodukte dargestellten **2** und **3** überraschenderweise schwache  $H_1$ - und  $H_2$ -agonistische Wirkung.

**Tab. 1:** *Pharmakologische Parameter* (i.a. = intrinsic activity;  $pD_2$  vgl. <sup>15,16)</sup>; Relat. Akt. (%) = relative agonistische Aktivität bezogen auf Histamin = 100 %;  $p < 0,05$ ;  $n \geq 4$ ).

| Substanz  | Meerschweinchen-Ileum<br>( $H_1$ ) |        |                    | Meerschweinchen-Atrium<br>( $H_2$ ) |        |                    |
|-----------|------------------------------------|--------|--------------------|-------------------------------------|--------|--------------------|
|           | i. a.                              | $pD_2$ | Relat. Akt.<br>(%) | i. a.                               | $pD_2$ | Relat. Akt.<br>(%) |
| Histamin  | 1                                  | 6,85   | 100                | 1                                   | 5,95   | 100                |
| <b>2a</b> | 0,5                                | 4,79   | 0,9                | 0,4                                 | 4,13   | 1,5                |
| <b>2b</b> | 0,5                                | 4,60   | 0,6                | 0,4                                 | 3,56   | 0,4                |
| <b>2c</b> | 0,6                                | 5,03   | 1,5                | 0                                   |        |                    |
| <b>2d</b> | 0,7                                | 4,61   | 0,6                | 0                                   |        |                    |
| <b>2e</b> | 0,5                                | 4,72   | 0,7                | 0                                   |        |                    |
| <b>3a</b> | 0                                  |        |                    | 0,8                                 | 3,50   | 0,4                |
| <b>3b</b> | 0                                  |        |                    | 0,4                                 | 3,87   | 0,8                |
| <b>3c</b> | 0,4                                | 4,42   | 0,4                | 0                                   |        |                    |
| <b>3d</b> | 0,4                                | 4,49   | 0,4                | 0                                   |        |                    |
| <b>3e</b> | 0                                  |        |                    | 0                                   |        |                    |

Aus Tab. 1 ist ersichtlich, daß sich insbesondere die am C-5 des Imidazolrings unsubstituierten **2** am  $H_1$ -Rezeptor als partielle Agonisten mit schwacher relativer Aktivität verhalten. Die Einführung der Methylgruppe an C-5 bewirkt eine deutliche Abnahme der agonistischen Aktivität.

Am  $H_2$ -Rezeptor zeigen nur die N-unsubstituierten **2a** und **3a** sowie die N-methylierten **2b** und **3b**  $H_2$ -Aktivität. Dabei fällt auf, daß das als Synthesezwischenprodukt von Metamid und Cimetidin bedeutsame **3a** die größte i. a. besitzt. Überraschenderweise besitzen die N-methylierten Thioharnstoff- und Cyanoguanidin-Derivate **4**, **6** und **9** keine  $H_2$ -antagonistische Wirkung. Dies ist als erneuter Beleg dafür anzusehen, daß – im Gegensatz zum  $H_1$ -Rezeptor – am  $H_2$ -Rezeptor schon geringfügige Strukturänderungen an wirksamen Strukturen zu völliger Wirkungslosigkeit führen können.

## Experimenteller Teil

*Schmp.* (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.

### 2-Methylamino-ethylmercaptan (**1b**)<sup>17)</sup>

23,3 g N-Methyl-ethylenimin, das aus 75 g N-Methyl-2-aminoethanol über das Hydrogensulfat erhalten werden kann<sup>18)</sup>, werden zu einer Lösung von H<sub>2</sub>S in absol. Methanol während 2 h bei –60° getropft. Die Reaktionstemp. wird während 5 h konstant gehalten. Nach Erwärmen auf Raumtemp. kristallisiert **1b** beim Abdestillieren des Lösungsmittels in weißen Prismen. Ausb.: 50 % d. Th.; Schmp. 49–51° (Lit.<sup>18)</sup> 52–53°).

### 2-Ethylamino-ethylmercaptan (**1c**)

Analog **1b** aus N-Ethyl-ethylenimin. Ausb.: 53 % d. Th.; Sdp.<sub>27</sub> 53–58° (Lit.<sup>19)</sup> Sdp.<sub>21</sub> 51,5°).

### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von **2a–e** und **3a–e**<sup>3,10)</sup>

Je 0,1 mol **1a–e** Base oder Hydrochlorid und 4(5)-Hydroxymethyl-imidazol-hydrochlorid bzw. 4(5)-Hydroxymethyl-5(4)-methyl-imidazol-hydrochlorid werden in 150 ml 48proz. wäßr. HBr gelöst und 6–15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (dc-Überprüfung mit Chloroform – Methanol (4 + 1) und Ammoniakatmosphäre auf Kieselgelplatten) wird i. Vak. eingedampft. Das anfallende Öl versetzt man bis zur beginnenden Trübung mit Aceton. Nach 24 h werden die Kristalle von **2** · 2HBr bzw. **3** · 2HBr abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

### *N,N'*-Dimethyl-*N*-{2-[(4(5)-imidazolyl-5(4)-methyl)-methylthio]-ethyl}-thioharnstoff (**4**)

8,67 g **3b** · 2HBr werden mit 3 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 50 ml Wasser 15 min gerührt und danach mit 2,26 g Methylisothiocyanat 30 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die wäßrige Phase dekantiert und das verbleibende Öl zweimal mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird in 20 ml Isopropanol heiß gelöst und mit 10 ml Wasser versetzt. Aus der klaren Lösung kristallisiert **4** beim Erkalten. Ausb.: 65 % d. Th.; Schmp. 134–136° (Ethanol/Wasser) C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (258,4) Ber.: C 46,5 H 7,02 N 21,7; Gef.: C 46,5 H 6,96 N 21,8.

### *N*-Cyano-*N',N''*-dimethyl-*N'*-{2-[(4(5)-imidazolyl-5(4)-methyl)-methylthio]-ethyl}-guanidin (**6**)

Aus 3,47 g **3b** · 2HBr in 50 ml Ethanol wird **3b** mit Natriumethylat in Freiheit gesetzt. Nach Filtration des ausgefallenen Natriumbromids wird die Lösung analog<sup>5)</sup> langsam in eine Lösung von 1,46 g *N*-Cyano-*S,S'*-dimethyl-dithiocarbonat, dargestellt aus dem Dikaliumsalz der Cyanimido-dithiokohlensäure<sup>11)</sup> durch Behandeln mit Dimethylsulfat nach<sup>20)</sup>, in 10 ml Ethanol unter Rühren eingetropft. Das gebildete **5** wird nach 48 h mit 20 ml einer 33proz. Methylaminlösung in Ethanol versetzt und 4 h bei Raumtemp. stehengelassen. Einengen und Kristallisation ergibt **6**. Ausb.: 38 % d. Th.; Schmp. 129–130° (Ethanol/H<sub>2</sub>O). C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>S (266,4) Ber.: C 49,6 H 6,81 N 31,6; Gef.: C 49,6 H 6,73 N 31,6.

### *N*-Methyl-*N*-{2-[(4(5)-imidazolyl-5(4)-methyl)-methylthio]-ethyl}-*S*-methyl-dithiocarbamat (**7**)

Aus 3,47 g **3b** · 2HBr wird **3b** in 50 ml wasserfreiem Ethanol mit Natriumethylat freigesetzt. Die Lösung wird abgekühlt, ausgefallenes NaBr abfiltriert, stark eingengt und mit Methanol aufgenommen. Zu dieser Lösung tropft man nacheinander 0,76 g CS<sub>2</sub> und 1,41 g Methyljodid. Nach 90 min

**Tab. 2:** Ausbeuten und analytische Daten

| Verbdg.<br>Nr. | Ausb.<br>% | Schmp. <sup>o</sup><br>· 2HBr | Summenf.<br>(Mol.-Masse)                                                    | Analyse      | Ber.:<br>Gef.: |              |
|----------------|------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                |            |                               |                                                                             | C            | H              | N            |
| 2a             | 58         | 175                           | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S<br>(319,1)  | 22,6<br>22,4 | 4,11<br>4,26   | 13,2<br>13,4 |
| 2b             | 22         | 127                           | C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S<br>(333,1)  | 25,2<br>25,0 | 4,54<br>4,54   | 12,6<br>12,8 |
| 2c             | 18         | 133                           | C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S<br>(347,1)  | 27,7<br>27,9 | 4,94<br>4,95   | 12,1<br>12,0 |
| 2d             | 75         | 172                           | C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S<br>(401,2) | 35,9<br>35,7 | 5,78<br>5,60   | 10,5<br>10,3 |
| 2e             | 79         | 151                           | C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S<br>(347,1)  | 27,7<br>27,7 | 4,94<br>4,92   | 12,1<br>12,0 |
| 3a             | 68         | 194                           | C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S<br>(333,1)  | 25,2<br>25,0 | 4,54<br>4,71   | 12,6<br>12,4 |
| 3b             | 88         | 159                           | C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S<br>(347,1)  | 27,7<br>27,6 | 4,94<br>4,81   | 12,1<br>12,2 |
| 3c             | 70         | 195                           | C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S<br>(361,1)  | 29,9<br>29,9 | 5,30<br>5,22   | 11,6<br>11,7 |
| 3d             | 66         | 181                           | C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S<br>(415,2) | 37,6<br>37,6 | 6,07<br>6,13   | 10,1<br>10,1 |
| 3e             | 83         | 226                           | C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S<br>(361,1)  | 29,9<br>29,8 | 5,30<br>5,13   | 11,6<br>11,5 |

Rühren wird die Lösung eingedampft, der Rückstand mit Isopropanol überschichtet und zur Kristallisation stehengelassen. Ausb.: 62 % d. Th.; Schmp. **7** · HI 175–178° (Ethanol) C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>IN<sub>3</sub>S<sub>3</sub> (403,4) Ber.: C 29,8 H 4,46 N 10,4; Gef.: C 30,0 H 4,62 N 10,6.

*N*-Methyl-*N*′-bis-{2-[(4(5)-imidazolyl-5(4)-methyl)-methylthio]-ethyl}-thioharnstoff (**9**)

Aus 6,93 g **3b** · 2HBr wird durch Umsetzung mit Natriumethylat in 80 ml Ethanol **3b** freigesetzt und analog<sup>21)</sup> in eine Lösung von 7,78 g **8** · HI, dargestellt nach <sup>21)</sup>, in 100 ml Ethanol, das 0,46 g Natrium gelöst enthält, eingetragen und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und das Rohprodukt se an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Isopropanol (4+1) als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Eindampfen des Eluats, Lösen in ethanolischer HCl und Zugabe von Aceton ergibt **9** · 2HCl. Ausb.: 8,5 % d. Th.; Schmp. 161–163° (Ethanol) C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>S<sub>3</sub> (471,5) Ber.: C 40,8 H 5,99 N 17,8; Gef.: C 41,0 H 6,13 N 17,6.

## Literatur

\*\* Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation *R. Barzen*, Mainz.

5. Mitt.: J. Herke und W. Schunack, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 14, 203 (1979).
- J. W. Black, W. A. M. Duncan, J. C. Emmett, C. R. Ganellin, T. Hesselbo, M. E. Parsons und J. H. Wyllie, Agents Actions 3, 133 (1973).

- 3 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G. J. Durant, J. C. Emmett und C. R. Ganellin), D.O.S. 2211454 (9. 3. 1972); C. A. 77, 164 704y (1972).
- 4 R. W. Brimblecombe, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin und M. E. Parsons, J. Int. Med. Res. 3, 86 (1975).
- 5 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G. J. Durant, J. C. Emmett und C. R. Ganellin), D.O.S. 2344779 (5. 9. 1973); C. A. 80, P 146 168j (1974).
- 6 P. Dziuron und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 347 (1973).
- 7 W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 46 (1974).
- 8 A. Windaus, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 758 (1909).
- 9 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin und A. M. Roe), Brit. Pat. 1.341.376; C. A. 80, P 95 958g (1974).
- 10 K. Wegner, E. Fritsch und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 98 (1978).
- 11 A. Hantzsch und M. Wolvekamp, Justus Liebigs Ann. Chem. 331, 265 (1904).
- 12 M. Delépine, Bull. Soc. Chim. Fr. (Ser. 3) 27, 589 und 814 (1902).
- 13 H. Lennartz, M. Hepp und W. Schunack, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 13, 229 (1978).
- 14 W. Schunack, H. Engler und E. Fritsch, Arzneim. Forsch. 29, 595 (1979).
- 15 J. M. Van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299 (1963).
- 16 E. Ariens, Arzneim. Forsch. 16, 1376 (1966).
- 17 D. S. Tarbell und D. P. Cameron, J. Am. Chem. Soc. 78, 2731 (1956).
- 18 E. D. Bergmann und A. Kaluszyn, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 78, 289 (1959).
- 19 H. M. Woodburn und B. G. Pantler, J. Org. Chem. 19, 863 (1954).
- 20 H. Bieling und A. Pogadl, Z. Chem. 3, 106 (1967).
- 21 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G. J. Durant und C. R. Ganellin), D.O.S. 2.433.625 (12. 7. 1974); C. A. 82, P 156303e (1975).

[Ph 170]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 549–557 (1980)

## Mass Spectra of Amides of 2-Amino-2-thiazoline

Marie-Pierre Viallet\*)\*\*, Jacques Ulrich\*\*\* and André Boucherle\*\*

\*\* Groupe d'étude et de recherche du médicament, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, Avenue de Verdun, 38240 Meylan (France).

\*\*\* Laboratoire de Spectrométrie de masse du Service d'Etudes et d'analyses Centre d'Etudes Nucléaires, 85X, F 38041 Grenoble Cédex.

Eingegangen am 12. September 1979

Five fragmentation patterns of the molecular ions of sixteen amides of 2-amino-2-thiazoline and of one deuteriophenyl derivative are described: when R is a phenyl group substituted in ortho position by an R'' group, the [M-R'']<sup>+</sup> ion is the main fragment, whereas in the other cases R'' = substituent in meta or para position it is the ion [M-H]<sup>+</sup>. The amino ⇌ imino tautomerism of these molecular ions was studied. In addition, a correlation was found between the fragmentation patterns of the molecules and their pharmacological activities.

0365-6233/80/0606-549\$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980