

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 780–784 (1980)

**Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga, 22. Mitt.<sup>1)</sup>****Absolute Konfiguration und histaminartige Wirkung der enantiomeren  $\alpha$ ,  $N^\alpha$ -Dimethylhistamine**

Günther Gerhard\*\* und Walter Schunack\*

Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, 6500 Mainz 1.  
 Eingegangen am 14. November 1979

Es werden die Synthesen der enantiomeren  $\alpha$ ,  $N^\alpha$ -Dimethylhistamine (+)-**3** und (-)-**3**, die Ableitung der absoluten Konfiguration sowie die histaminartige Wirksamkeit der Enantiomere am Ileum ( $H_1$ ) und Atrium ( $H_2$ ) des Meerschweinchens beschrieben.

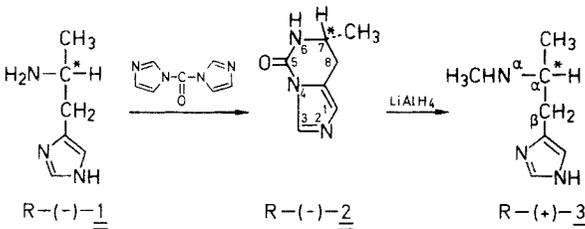
**Structure-Activity Relationship of Histamine Analogues. XXII: Absolute Configuration and Histamine-like Activity of the Enantiomeric  $\alpha$ ,  $N^\alpha$ -Dimethylhistamines**

The synthesis of the enantiomeric  $\alpha$ ,  $N^\alpha$ -Dimethylhistamines (+)-**3** and (-)-**3**, the determination of the absolute configuration and the histamine-like activity of the enantiomers on the guinea-pig ileum ( $H_1$ ) and atrium ( $H_2$ ) are reported.

Bei den von uns bisher untersuchten Histaminanaloga mit verzweigter Seitenkette zeigten die jeweiligen Enantiomerenpaare am Histamin  $H_1$ -Rezeptor stets gleiche Wirksamkeit, während am  $H_2$ -Rezeptor das jeweilige *S*-Enantiomer sowohl höhere Wirksamkeit, als auch ausgeprägte  $H_2$ -Selektivität aufwies<sup>2,3)</sup>.

Da  $N^\alpha$ -Methylhistamin am  $H_2$ -Rezeptor deutlich stärker wirksam ist als Histamin<sup>4)</sup>, wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, die  $H_2$ -agonistische Aktivität der enantiomeren  $\alpha$ -Methylhistamine<sup>2)</sup> durch zusätzliche  $N^\alpha$ -Methylierung zu verbessern.

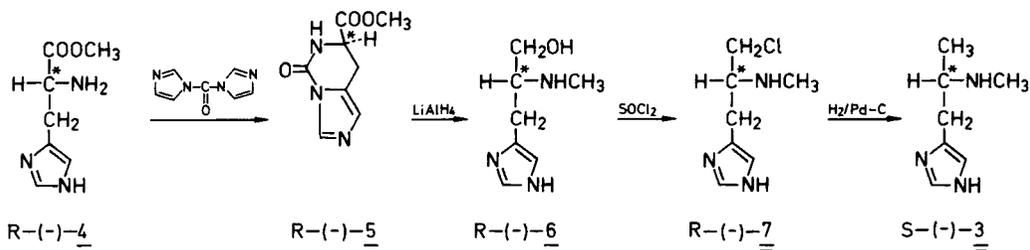
Ausgehend von *R*-(-)- $\alpha$ -Methylhistamin (*R*-(-)-**1**) wird zunächst durch intramolekulare Zyklisierung mit  $N,N'$ -Carbonyldiimidazol nach<sup>5)</sup> das *R*-konfigurierte 7-Methyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-c]pyrimidin-5-on (*R*-(-)-**2**) dargestellt, das durch anschließende Reduktion mit Lithiumalanat nach<sup>6)</sup> in *R*-(+)- $\alpha$ , $N^\alpha$ -Dimethylhistamin (*R*-(+)-**3**) übergeht.



0365-6233/80/0909-0780 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980

Die Darstellung des *S*-Enantiomers geht vom *D*-Histidinmethylester<sup>2)</sup> (*R*-(-)-**4**) aus, der mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol zu *R*-konfiguriertem 7-Methoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-*c*]pyrimidin-5-on (*R*-(-)-**5**) zyklisiert, das durch hydrierende Ringöffnung mit Lithiumalanat in *R*-(-)-*N*<sup>α</sup>-Methylhistidinol (*R*-(-)-**6**) übergeführt wird. Umsetzung mit Thionylchlorid ergibt das Chlormethylderivat *R*-(-)-**7**, aus dem *S*-(-)- $\alpha$ , *N*<sup>α</sup>-Dimethylhistamin (*S*-(-)-**3**) durch Druckhydrierung erhalten wird.



Da bei den Umsetzungen kein Angriff am Chiralitätszentrum erfolgt, ist die Zuordnung der absoluten Konfiguration deduktiv anhand der entsprechenden Ausgangsverbindung möglich. Danach besitzt (+)-**3** *R*-Konfiguration, während (-)-**3** *S*-konfiguriert ist, da sich beim Übergang von *R*-(-)-**7** nach (-)-**3** die Prioritätenfolge ändert.

## Pharmakologie

Die Bestimmung der  $H_1$ -agonistischen Aktivität am isolierten Meerschweinchenileum erfolgte nach der in<sup>4)</sup> im Detail wiedergegebenen Methodik. Dabei wurden die Konzentrations-Wirkungskurven an demselben Organ in folgender Reihenfolge ermittelt: Histamin, (+)-**3**, Histamin, (-)-**3**, Histamin. Die  $H_1$ -agonistische Wirksamkeit ließ sich mit Diphenhydramin antagonisieren.

Die  $H_2$ -agonistische Aktivität wurde am isolierten, spontanschlagenden Meerschweinchenvorhof ebenfalls nach der in<sup>4)</sup> angegebenen Methodik – jedoch ohne Propranolol – bestimmt. Die  $H_2$ -agonistischen Effekte ließen sich mit Cimetidin antagonisieren. Die Untersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse: (S. Seite 782.)

Am  $H_1$ -Rezeptor besitzt nur das *R*-Enantiomer volle intrinsic activity. Die gleiche relative Aktivität bedingt erneut ein Wirkverhältnis  $S/R = 1$ . Ein Vergleich der relativen Aktivitäten der  $\alpha$ , *N*<sup>α</sup>-Dimethylhistamine mit denen der  $\alpha$ -Methylhistamine<sup>2)</sup> am  $H_1$ -Rezeptor zeigt, daß sie in etwa der gleichen Größenordnung liegen.

Am  $H_2$ -Rezeptor zeigt das *S*-Enantiomer erwartungsgemäß höhere relative Aktivität als auch deutlich stärkere intrinsic activity. Das  $H_2$ -Aktivitätsverhältnis  $S/R = 2,3$  ist im Vergleich zu dem bei  $\alpha$ -Methylhistaminen gefundenen Wert ( $S/R = 1,7^2)$  deutlicher ausgeprägt.

**Tab. 1:** Pharmakologische Parameter

Meerschweinchen-Ileum (H <sub>1</sub> )					
Substanz	i.a.	pD <sub>2</sub>	Rel. Akt. [%]	VB	H <sub>1</sub> -Aktivitätsver- hältnis
Histamin	1	6,85	100	± 0	
R-(+)-3	1	4,69	0,69	0,65 – 0,78	$\frac{S-(-)}{R-(+)} = 1$
S-(-)-3	0,74	4,70	0,71	0,51 – 1,07	
Meerschweinchen-Atrium (H <sub>2</sub> )					
Substanz	i.a.	pD <sub>2</sub>	Rel. Akt. [%]	VB	H <sub>2</sub> -Aktivitätsver- hältnis
Histamin	1	5,95	100	± 0	
R-(+)-3	0,6	3,57	0,42	0,25 – 0,66	$\frac{S-(-)}{R-(+)} = 2,3$
S-(-)-3	0,9	3,94	0,98	0,74 – 1,26	

i.a. = intrinsic activity; pD<sub>2</sub> vgl.<sup>7,8)</sup>; Rel. Akt. (%) = relative agonistische Aktivität bezogen auf Histamin = 100 %; VB = 95 % Vertrauensbereich der rel. agonistischen Aktivität,  $p < 0,05$ ,  $N \geq 8$ .

Der Grad der Selektivität der Wirkung eines Enantiomers wird durch das Aktivitätsverhältnis H<sub>2</sub>:H<sub>1</sub> ausgedrückt. Für die untersuchten Verbindungen ergeben sich folgende Werte:

	Aktivitätsverhältnis H <sub>2</sub> : H <sub>1</sub>
S-(-)-3	1,4 : 1
R-(+)-3	0,6 : 1

Wie ersichtlich, sind die Wirkunterschiede beider Enantiomere so gering, daß von einer Selektivität der Wirkung kaum gesprochen werden kann, jedoch überwiegt bei dem S-Enantiomer die H<sub>2</sub>-, bei dem R-Enantiomer die H<sub>1</sub>-agonistische Wirkung geringfügig.

Die insgesamt geringe Wirksamkeit der untersuchten Verbindung mag damit zusammenhängen, daß die trans-Konformation der Histaminseitenkette (Aminoethylgruppe) zugunsten der trans-konfigurierten Propylgruppe aufgehoben ist.

### Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Büchi Schmelzpunktapparatur nach Dr. Tottoli. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. Optische Drehung: Polarimeter 241 MC (Perkin Elmer).

*(-)-7-Methyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-c]pyrimidin-5-on* [(*-*)-**2**]

Aus 0,015 mol (*-*)-**1** · 2HCl<sup>2</sup>) wird (*-*)-**1** mit einer äquivalenten Menge Natriummethylat in Freiheit gesetzt und von ausgefallenem NaCl abgetrennt. Nach Einengen i. Vak. werden 0,018 mol N,N'-Carbonyldiimidazol zugefügt, 1 h bei 100–110° gerührt sowie nach Durchkristallisation des erkalteten Ansatzes mit Essigester aufgenommen, über Kieselgel filtriert, das Filtrat eingengt und (*-*)-**2** kristallisiert. Ausb.: 60 % d. Th., Schmp. von (*-*)-**2**: 165–166°,  $[\alpha]_{589}^{20} - 36,4^\circ$  (0,1 N-HCl,  $c=1,0$ ). C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O (151,2) Ber.: C 55,6 H 6,00 N 27,8; Gef.: C 55,4 H 6,02 N 28,5.

*(+)- $\alpha$ ,N<sup>n</sup>-Dimethylhistamin* [(*+*)-**3**]

In eine Suspension von 0,03 mol Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml absol. THF wird 0,01 mol (*-*)-**2** eingetragen und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zersetzung des überschüssigen Alanats mit 2,2 ml Wasser in 20 ml THF wird filtriert und der Rückstand zweimal mit je 50 ml Ethanol nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingengt, der Rückstand mit verd. HCl aufgenommen, mit Aktivkohle behandelt sowie nach Einengen i. Vak. zur Trockne in Isopropanol gelöst und die Kristallisation in der Siedehitze mit n-Heptan eingeleitet. Ausb.: 77 % d. Th., Schmp. von (*+*)-**3** · 2HCl: 158–159°,  $[\alpha]_{589}^{20} + 0,75^\circ$  (Wasser,  $c=1,0$ ). C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> · 2HCl (212,1) Ber.: C 39,6 H 7,13 N 19,8; Gef.: C 39,4 H 6,98 N 19,7.

*(-)- und (+)-7-Methoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-c]pyrimidin-5-on* [(*-*)-**5**; (*+*)-**5**]

0,1 mol D-Histidinmethylester-dihydrochlorid (*R*-(*-*)-**4** · 2HCl) wird mit 0,2 mol Triethylamin in 300 ml Chloroform suspendiert bis die Lösung fast klar ist. Nach Zusatz von 0,11 mol N,N'-Carbonyldiimidazol wird über Nacht gerührt, die Chloroformphase dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbad eingengt, wobei (*-*)-**5** ausfällt. Ausb.: 40 % d. Th., Schmp. von (*-*)-**5**: 160–167°,  $[\alpha]_{589}^{20} - 67,6^\circ$  (0,1 N-HCl,  $c=1,0$ ).

(*+*)-**2** wird analog aus *S*-(*+*)-**4** dargestellt. Schmp. von (*+*)-**5**: 159–166° (Lit.<sup>6</sup>) 166–168°,  $[\alpha]_{589}^{20} + 67,8^\circ$  (0,1 N-HCl,  $c=1,0$ ) (Lit.<sup>6</sup>) + 63° (0,1 N-HCl)).

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O (195,2) Ber.: C 49,2 H 4,65 N 21,5

(*-*)-**5** Gef.: C 49,6 H 4,86 N 21,5

(*+*)-**5** Gef.: C 49,3 H 4,76 N 21,6.

*(-)- und (+)-4-(3-Hydroxy-2-methylamino-propyl)-imidazol* [(*-*)-**6**; (*+*)-**6**]

0,05 mol (*-*)-**5** werden in einem Tropftrichter mit Fritte vorgelegt und in eine Suspension von 0,3 mol Lithiumaluminiumhydrid in 500 ml absol. THF vollständig extrahiert. Nach weiteren 30 min Kochen unter Rückfluß wird der Überschuß an Reduktionsmittel mit 22 ml Wasser in 100 ml THF unter Eis/Kochsalz Kühlung zersetzt. Die Suspension wird anschließend im Soxhlet 36 h mit absol. THF extrahiert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, (*-*)-**6** mit Ethanol aufgenommen und nach dem Einleiten von HCl zur Kristallisation gebracht. Ausb.: 75 % d. Th., Schmp. von (*-*)-**6** · 2HCl: 174–176°,  $[\alpha]_{589}^{20} - 9,05^\circ$  (Wasser,  $c=1,0$ ). (*+*)-**6** wird analog aus (*+*)-**5** hergestellt. Schmp. von (*+*)-**6** · 2HCl: 174–177°,  $[\alpha]_{589}^{20} + 8,90^\circ$  (Wasser,  $c=1,0$ ).

C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O · 2HCl (228,1) Ber.: C 36,9 H 6,63 N 18,4

(*-*)-**6** Gef.: C 36,5 H 6,83 N 18,1

(*+*)-**6** Gef.: C 36,5 H 6,75 N 18,4.

(-)- und (+)-4-(3-Chlor-2-methylamino-propyl)-imidazol [(-)-7; (+)-7]

0,05 mol (-)-6 · 2HCl werden in 120 ml Sulfolan suspendiert und nach dem Eintropfen von 65 ml frisch dest. Thionylchlorid 3 h bei 55–60° gehalten. Aus der warmen Lösung fällt bei Zugabe von 500 ml Chloroform (-)-7 · 2HCl quantitativ aus. Ausb.: 93 % d. Th., Schmp. von (-)-7 · 2HCl: 209–213°,  $[\alpha]_{589}^{20} - 30,0^\circ$  (Wasser, c=1,0).

(+)-7 · 2HCl wird entsprechend aus (+)-6 · 2HCl hergestellt. Schmp. von (+)-7 · 2HCl: 208–211°,  $[\alpha]_{589}^{20} + 29,2^\circ$  (Wasser, c=1,0).

$C_7H_{12}ClN_3 \cdot 2HCl$  (246,6) Ber.: C 34,1 H 5,72 N 17,0

(-)-7 Gef.: 34,0 H 5,96 N 16,9

(+)-7 Gef.: C 34,0 H 5,70 N 17,0.

(-)- $\alpha$ , $N^m$ -Dimethylhistamin [(-)-3]

0,04 mol (-)-7 · 2HCl und 0,12 mol Natriumacetat werden in 100 ml 10proz. Essigsäure gelöst und in Gegenwart von 10 g Palladium auf Aktivkohle 24 h bei 30–40° und 25 bar hydriert. Nach Ansäuern auf pH 1 und Einengen i. Vak. wird mit Natriumcarbonatlösung auf pH 9 eingestellt, zur Trockne eingengt und die mit Ethanol aufgenommene Base über neutrales Aluminiumoxid chromatografiert (Elutionsmittel: Ethanol). Gesammelt wurden 20 ml Fraktionen. Ab Fraktion 6 erschien (-)-3, ab Fraktion 16 war Verunreinigung mit (-)-6 erkennbar. Die eingengten Eluate (6–15) wurden mit ethanolischer Salzsäure versetzt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, mit Isopropanol aufgenommen und (-)-3 · 2HCl in der Siedehitze mit n-Heptan zur Kristallisation gebracht. Ausb.: 60 % d. Th., Schmp. von (-)-3 · 2HCl: 157–159°,  $[\alpha]_{589}^{20} - 0,73^\circ$  (Wasser, c=1,0).  $C_7H_{13}N_3 \cdot 2HCl$  (212,1) Ber.: C 39,6 H 7,13 N 19,8; Gef.: C 39,4 H 7,39 N 19,6.

## Literatur

\*\* Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation G. Gerhard, Mainz.

- 1 21. Mitt.: M. Hepp und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 756 (1980).
- 2 G. Gerhard und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 709 (1980).
- 3 S. Schwarz und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 933 (1979).
- 4 H.-G. Lennartz, M. Hepp und W. Schunack, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 13, 229 (1978).
- 5 R. Mechoulam und A. Hirshfeld, Tetrahedron 23, 239 (1967).
- 6 K. Schlögl und H. Woidich, Monatsh. Chem. 87, 680 (1956).
- 7 J. M. van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 229 (1963).
- 8 E. Ariens, Arzneim. Forsch. 16, 1376 (1966).

[Ph 198]