

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 35–39 (1979)

H₂-Antihistaminika, 3. Mitt.¹⁾

Synthese und H₂-antihistaminische Wirksamkeit Metiamid-analoger Sulfoxide und Sulfone

Jürgen Herke** und Walter Schunack*

Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, 6500 Mainz 1.
Eingegangen am 2. Februar 1978

Als potentielle H₂-Antihistaminika wurden Sulfoxide und Sulfone dargestellt und auf ihre H₂-antihistaminische Wirksamkeit untersucht.

H₂-Antihistaminics, III:

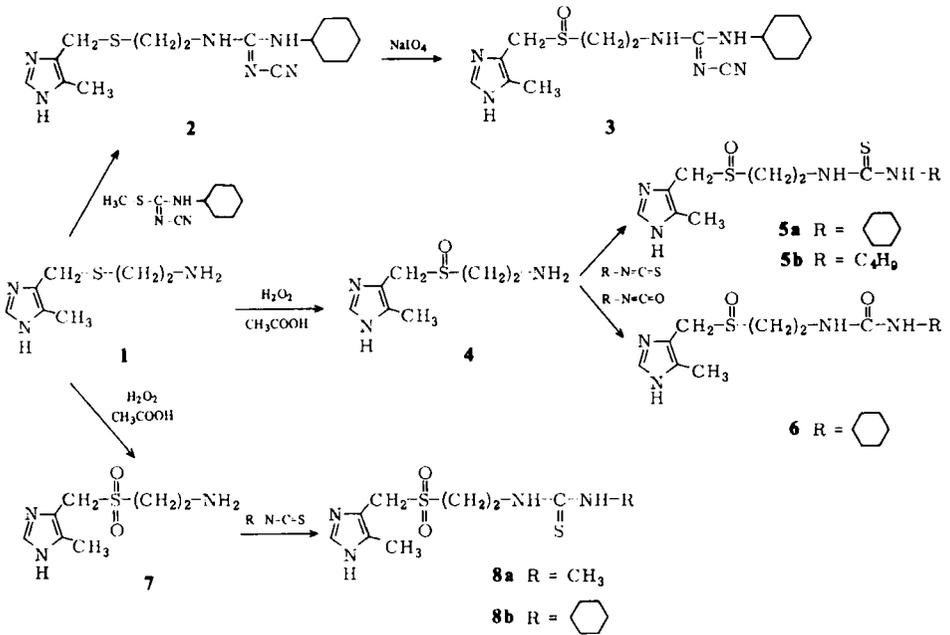
Synthesis and H₂-Antihistaminic Activity of Sulfoxides and Sulfones Analogous to Metiamide

Potentially active sulfoxides and sulfones were prepared and tested for their H₂-antihistaminic activity.

Als Hauptmetabolit des H₂-Antihistaminicums Metiamid kann im Urin von Mensch, Hund und Ratte das entsprechende Sulfoxid²⁾ nachgewiesen werden, das nur noch etwa 7 % relative H₂ antagonistische Aktivität besitzt^{3,4)}.

Dies veranlaßte uns, wirksame Metiamidanaloga in die entsprechenden Sulfoxide und Sulfone zu überführen und deren H₂-antihistaminische Wirksamkeit zu bestimmen.

Als zentrale Ausgangsverbindung diente 4(5)-[(2-Amino-ethylmercapto)-methyl]-5(4)-methyl-imidazol (**1**), das aus 4(5)-Hydroxymethyl- bzw. 4(5)-Methoxymethyl-5(4)-methyl-imidazol und Cysteamin gut zugänglich ist¹⁾. Zur Darstellung des analogen Sulfoxids **4** bewährte sich die Umsetzung von **1** mit einer äquimolaren Menge Peressigsäure nach ^{5,6)} am besten. Peressigsäure im Überschuß^{5,6)} lieferte das analoge Sulfon **7**. **4** bzw. **7** lassen sich mit Isocyanaten und Isothiocyanaten in üblicher Weise in die Metiamid-analogen Sulfoxide **5,6** und Sulfone **8** überführen. Die Darstellung des Cimetidin analogen Sulfoxids **3** aus **2** konnte auf gleiche Weise nur mit unbefriedigender Ausbeute realisiert werden. Hier bewährte sich die Oxidation mit Natriumtetraoxoperjodat in wäßriger Lösung^{4,7)}.



Pharmakologie

Die Substanzen wurden auf H_2 -antagonistische Wirkung am isolierten, spontan schlagenden Meerschweinchenvorhof nach der in^{1,8)} im Detail angegebenen Methodik untersucht.

Tab. 1: *Pharmakologische Parameter* ($p < 0,05$; $n = 4$).

Substanz	Meerschweinchen Atrium (H_2)	
	pA_2	Relat. Akt. (%)
Metiamid	6,25	100
2	5,75	31,6
3	3,92	0,5
5a	3,64	0,3
5b	—	0
6	—	0
8a	—	0
8b	—	0

Aus Tab. 1 ist ersichtlich, daß das Cimetidin-Analogue **2** gut H_2 -antagonistisch wirksam ist, während das entsprechende Sulfoxid **3** als auch das Thioharnstoff-Analogue **5a** nur

noch eine geringe H₂-antihistaminische Aktivität (< 1 %) besitzen. **5b** und das Harnstoff-Analoge **6** sind unwirksam. Desgleichen besitzen das Metiamidanaloge Sulfon **8a** als auch das 2-analoge Sulfon **8b** keine H₂-antagonistische Aktivität.

Überraschenderweise zeigte das als Synthesezwischenprodukt erhaltene Sulfon **7** am isolierten Meerschweinchenileum schwache H₁-agonistische Aktivität (intrinsic activity $\alpha^E = 0,32$; $pD_2 = 4,03$).

Verallgemeinernd kann gesagt werden, daß die Sulfoxide eine H₂-antagonistische Aktivität in der Größenordnung von etwa 1 % der Wirksamkeit der zugehörigen Thioether besitzen, die Sulfone dagegen wirkungslos sind.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli*.

Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.

N-Cyano-*N'*-cyclohexyl-*S*-methyl-isothioharnstoff

70 mmol Cyclohexylisothiocyanat, in 50 ml Ethanol gelöst, werden nach⁹⁾ in eine Aufschlammung von 70 mmol Natriumhydrogencyanamid in 50 ml Ethanol eingegossen und 30 min unter Rückfluß gekocht, wobei sich das Natriumhydrogencyanamid löst. Nach Abkühlen und Zugabe von 70 mmol Methyljodid wird unter Rühren nochmals 15 min erwärmt, filtriert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser digeriert und aus Methanol/Wasser kristallisiert. Schmp. 147–148°; Ausb.: 63 % d.Th. C₉H₁₅N₃S (197,3) Ber.: C 54,8 H 7,66 N 21,3; Gef.: C 55,1 H 7,56 N 21,6.

4(5)-[12-(*N*-Cyano-*N'*-cyclohexyl-guanidino)-ethylmercapto]-methyl]-5(4)-methyl-imidazol (2)

21 mmol **1**, dargestellt aus 1·2 HBr¹⁾ durch Alkalisieren der wäßr. Lösung mit Natriumhydrogencarbonat und Extraktion mit Acetonitril, und 23 mmol *N*-Cyano-*N'*-cyclohexyl-*S*-methyl-isothioharnstoff werden in 100 ml Acetonitril 70 h unter Rückfluß gekocht. Nach Konzentrieren i.Vak. auf 50 ml und Filtration kristallisierte **2** beim Stehenlassen langsam aus und wurde nacheinander aus Methanol/Wasser sowie aus 2-Butanon umkristallisiert. Schmp. 122–125°; Ausb.: 30 % d.Th. C₁₅H₂₄N₆S (320,5) Ber.: C 56,2 H 7,55 N 26,2; Gef.: C 56,6 H 7,78 N 26,2.

4(5)-[12-(*N*-Cyano-*N'*-cyclohexyl-guanidino)-ethylsulfinyl]-methyl]-5(4)-methyl-imidazol (3)

2 g **2** werden in einer Lösung von 1,4 g Natriumtetraoxoperjodat in 60 ml Wasser bei 0° suspendiert. Nach 1 h weiterer Kühlung läßt man während 12 h die Badtemp. langsam auf Raumtemp. ansteigen. Anschließend wird i.Vak. zur Trockne eingeengt, der Rückstand in absol. Isopropanol aufgenommen, filtriert und erneut i.Vak. eingeengt. Der hier verbleibende Rückstand wird nach sc Reinigung an Kieselgel aus Acetonitril kristallisiert. Schmp. 142–143° (Zers.); Ausb.: 30 % d.Th. C₁₅H₂₄N₆OS (336,5); Ber.: C 53,6 H 7,19 N 25,0; Gef.: C 53,3 H 7,26 N 25,3.

4(5)-[2-Amino-ethylsulfinyl]-methyl]-5(4)-methyl-imidazol (4)

0,023 mol 1·2HCl werden in 100 ml Eisessig suspendiert, mit der äquivalenten Menge 30 proz. Wasserstoffperoxid versetzt und 48 h bei Raumtemp. stengelassen. Die klare Lösung wird i.Vak. zur Trockne eingeengt und 4·2HCl aus Ethanol kristallisiert. Ausb.: 70 % d.Th.; Schmp. von 4·2Pikrins. 187–188° (Zers.). C₇H₁₃N₃OS·2C₆H₃N₃O₇ (645,5); Ber.: C 35,4 H 2,97 N 19,5; Gef.: C 35,0 H 2,99 N 19,7.

4(5)-[2-(N'-Cyclohexyl-thioureido)-ethylsulfinyl]-methyl-5(4)-methyl-imidazol (5a)

Zu 2 g 4, dargestellt aus 4·2HCl durch Umsetzung mit Natriumethylat in 100 ml Ethanol, werden 1,6 g Cyclohexylisothiocyanat zugefügt und der Ansatz 18 h bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wird i. Vak. auf die Hälfte eingeeengt und über neutr. Aluminiumoxid filtriert. Nach Eindampfen des ethanol. Filtrats reinigt man das Rohprodukt an Kieselgel¹⁰. Schmp. 146–147° (Zers.) (Ethanol/Wasser); Ausb.: 32 % d.Th. C₁₄H₂₄N₄O₂S (328,5); Ber.: C 51,2 H 7,36 N 17,1; Gef.: C 51,7 H 7,43 N 16,8.

4(5)-[2-(N'-n-Butyl-thioureido)-ethylsulfinyl]-methyl-5(4)-methyl-imidazol (5b)

Darstellung analog 5a aus 2 g 4 und 1,3 g n-Butylisothiocyanat. 5b wurde nach Eindampfen zur Trockne als Festsubstanz in dc-reiner Form erhalten. Ber.: Mol.-Masse 302 Gef.: 302 (ms).

4(5)-[2-(N'-Cyclohexyl-ureido)-ethylsulfinyl]-methyl-5(4)-methyl-imidazol (6)

Darstellung analog 5a aus 2 g 4 und 1,4 g Cyclohexylisocyanat. Schmp. 176–177° (Zers.) (Ethanol/Wasser); Ausb.: 50 % d.Th. C₁₄H₂₄N₄O₂S (312,4); Ber.: C 53,8 H 7,74 N 17,9; Gef.: C 53,6 H 7,94 N 17,7.

4(5)-[2-Amino-ethylsulfonyl]-methyl-5(4)-methyl-imidazol (7)

0,035 mol 1·2HCl werden in 150 ml Eisessig suspendiert und mit dem 3-fachen Überschuß 30 proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Nach 72 stdg. Rühren bei Raumtemp. wird i. Vak. auf die Hälfte eingeeengt und zur Kristallisation stehengelassen. 7·2HCl wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb.: 78 % d.Th.; Schmp. von 7·2Pikrins. 223° (Zers.) (Wasser). C₇H₁₃N₃O₂S·2C₆H₃N₃O₇ (661,5); Ber.: C 34,5 H 2,90 N 19,1; Gef.: C 34,7 H 2,92 N 19,0.

5(4)-Methyl-4(5)-[2-(N'-methyl-thioureido)-ethylsulfonyl]-methyl-imidazol (8a)

Aus 1,5 g 7·2HCl wird 7 in 75 ml absol. Ethanol mit Natriumethylat freigesetzt. Die Lösung wird auf 0° abgekühlt und ausgefallenes NaCl durch Filtration entfernt. Nach Zugabe von 460 mg Methylisothiocyanat läßt man 2 Tage stehen. 8a scheidet sich langsam kristallin ab. Schmp. 190–191° (Zers.) (Ethanol); Ausb.: 48 % d.Th. C₉H₁₆N₄O₂S₂ (276,4); Ber.: C 39,1 H 5,84 N 20,3; Gef.: C 39,3 H 5,73 N 20,4.

4(5)-[2-(N'-Cyclohexyl-thioureido)-ethylsulfonyl]-methyl-5(4)-methyl-imidazol (8b)

Analog 5a wird 7 aus 1,5 g 7·2 HCl in Freiheit gesetzt. Nach Zugabe von 890 mg Cyclohexylisothiocyanat läßt man über Nacht stehen. Ausgefallenes NaCl und nichtumgesetztes 7 werden durch Filtration über neutr. Aluminiumoxid abgetrennt. 8b läßt sich nach sc Abtrennung des Überschusses von Cyclohexylisothiocyanat kristallisieren. Schmp. 145–146° (Essigsäureethylester); Ausb.: 32 % d.Th. C₁₄H₂₄N₄O₂S₂ (344,5); Ber.: C 48,8 H 7,02 N 16,3; Gef.: C 48,7 H 6,97 N 16,0.

Literatur

** Ergebnisse der zukünftigen Dissertation J. Herke, Mainz.

- 1 2. Mitt.: K. Wegner, E. Fritschi und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 98 (1978).
- 2 D.C. Taylor, in "International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists", p. 45, Eds.: C.J. Woods and M.A. Simkins, Deltacos Ltd., London 1973.

- 3 C.R. Ganellin, in „Handb. Exp. Pharm. XVIII/2, Histamine and Antihistaminics, Part 2“, p.251, Ed.: M. Rocha e Silva, Springer-Verlag, Berlin 1978.
4 Smith Kline and French Laboratories Ltd. (Erf. G.R. White) D.O.S. 2 406 166 (14.8.1974); ref.: C.A. 81, 136 144 e (1974).
5 O. Hinsberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 2836 (1908).
6 O. Hinsberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 43, 289 (1910).
7 N.J. Leonard and C.R. Johnson, J. Org. Chem. 27, 282 (1962).
8 H. Lennartz, M. Hepp und W. Schunack, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 13, 229 (1978).
9 O. Hecht, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 23, 1638 (1890).
10 B. Loev und M.M. Goodman, Chem. Ind. (London) 1967, 2026.

[Ph 957]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 39–45 (1979)

Acrylonitrile durch Aminomethinylierung von Acetonitrilen

Alfred Keutzberger*) **) und Dagmar Wiedemann

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin,
Königin-Luise-Straße 2–4, 1000 Berlin 33 (Dahlem).
Eingegangen am 6. Februar 1978

Durch die mittels *s*-Triazin (1) realisierbare Aminomethinylierungsreaktion werden Acetonitrile 2 in Gegenwart sekundärer Amine 5 in 2,3-disubstituierte Acrylonitrile 6 übergeführt. Analog gehen aus der zweifachen Aminomethinylierung von 2 unter Durchschreiten der Zwischenstufen 4 und 7 die Formimidoylacrylonitrile 8 hervor.

Acrylonitriles by Aminomethinylation of Acetonitriles

Acetonitriles 2 are converted into 2,3-disubstituted acrylonitriles 6 through aminomethinylation by *s*-triazine (1) in the presence of secondary amines 5. Similarly, formimidoylacrylonitriles 8 result from a double aminomethinylation of 2. Compounds 4 and 7 occur as intermediates.

Die Gegenwart des Acrylonitrilgerüsts in verschiedenen Wirkstoffgruppen, wie Tumorchemmern¹⁾, Bakteriziden²⁾, Entzündungshemmern³⁾ und Antihistaminika⁴⁾, legte die Weiterentwicklung dieses Strukturtyps durch die auch in dieses Gebiet führende Aminomethinylierungsreaktion nahe. Dieses durch den elektrophilen Eingriff des *s*-Triazins in einen H-aktiven Reaktionspartner initiierte Reaktionsprinzip hat in jüngster Zeit bei

**) Herrn Prof. Dr. Otto Dann, mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.