

Literatur

- 1 H. Sucker, P. Fuchs und P. Speiser, *Pharmazeutische Technologie*, S. 238, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978.
- 2 R. Voigt, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*, S. 487, Verlag Chemie, Weinheim – New York 1979.
- 3 A.N. Martin, J. Swarbrick und A. Camarata, *Physikalische Pharmazie*, S. 322, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1975.
- 4 P. Rohdewald, *Unveröffentlichte Ergebnisse*.
- 5 W. Schlenk, *Experientia* 6, 292 (1950).
W. Schlenk, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 573, 142 (1952).
- 6 H.U. Lenné, *Z. Kristallogr. Kristallgeom. Kristallphys. Kristallchem.* 118, 439 (1963).
H.U. Lenné, *ebenda* 118, 454 (1963).
H.U. Lenné, *ebenda* 118, 468 (1963).
- 7 C. K. Johnson, *Oak-Ridge Nat. Lab. Report*, ORNL-3794, 1965.
- 8 G. Germain, P. Main and M. M. Woolfson, *Acta Crystallogr.* A27, 368 (1971).
- 9 W. H. Zachariasen, *Acta Crystallogr.* 16, 1139 (1963).

[Ph 478]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 641–645 (1982)

H₂-Antihistaminika, 8. Mitt.¹⁾**Synthese potentieller H₂-Antihistaminika der Ethylendiamin-Reihe**

Jürgen Herke** und Walter Schunack*

Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, 6500 Mainz 1
Eingegangen am 21. August 1981

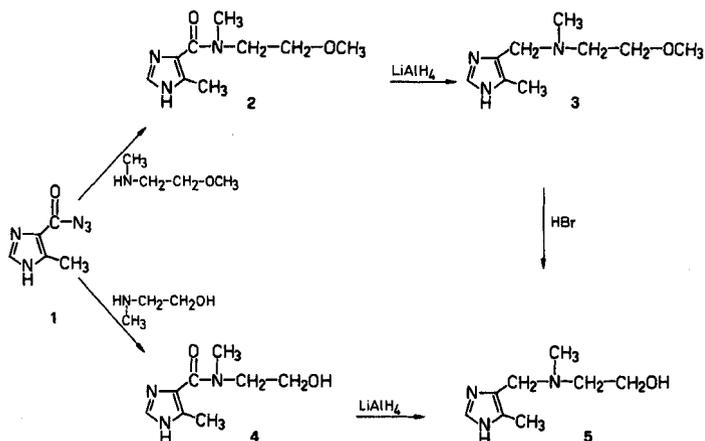
Als potentielle H₂-Antihistaminika wurden die Ethylendiaminderivate **8**, **9** und **13** dargestellt und auf ihre H₂-antihistaminische Wirksamkeit untersucht.

H₂-Antihistaminics, VIII: Synthesis of Potential H₂-Antihistaminics with Ethylenediamine Structure

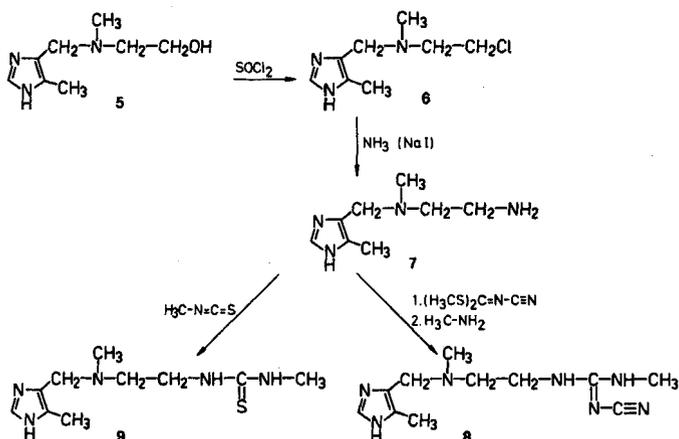
As potential H₂-antihistaminics, the ethylenediamine derivatives **8**, **9** and **13** were prepared and tested for their H₂-antihistaminic activity.

Die H₂-Antihistaminika Metiamid^{2,3)} und Cimetidin^{4,5)} besitzen u.a. eine Thioethergruppe als charakteristisches Strukturelement. Wie wir früher zeigen konnten, führt der Austausch des Schwefels durch Sauerstoff bzw. durch eine Sulfoxid- oder Sulfon-Gruppe zu einem relativ starken Wirkungsverlust^{6,7)}. Im Rahmen dieser Arbeit interessierte die Beeinflussung der pharmakologischen Wirkung bei Austausch des Schwefels durch eine substituierte Aminogruppe. Die zur präparativen Darstellung von **8** und **9** benötigte

Vorstufe **5**, konnte erstmals, ausgehend von 5-Methyl-4-imidazolcarboxylazid (**1**)⁷⁾, auf zwei verschiedenen Wegen erhalten werden. Durch Umsetzung von **1** mit N-Methyl-2-methoxyethylamin erhält man das Amid **2**. Reduktion mit Lithiumalanat ergibt das entsprechende N,N-disubstituierte 2-Methoxyethylamin **3**. Die Etherspaltung (**3**→**5**) läßt sich durch Umsetzung mit 48proz. Bromwasserstoffsäure in nahezu quantitativer Ausbeute erreichen.

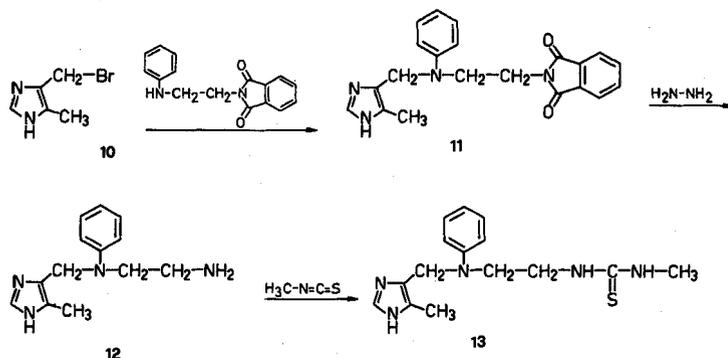


Der Aminoalkohol **5** ist jedoch auch in einem verkürzten Verfahren zugänglich. Umsetzung äquimolarer Mengen **1** und N-Methyl-2-aminoethanol ergibt **4**, wobei die dc-Überprüfung des Reaktionsansatzes keine Konkurrenzreaktion erkennen läßt. Das Amid **4** kann analog der Reaktionsfolge **2**→**3** zum N,N-disubstituierten 2-Aminoethanol **5** reduziert werden.



Das Ethylendiamin-Derivat **7** ist aus **5** durch Umsetzung mit Thionylchlorid und nachfolgende Behandlung mit konz. Ammoniak unter Zusatz von Natriumiodid darstellbar.

Ausgehend von 4-Brommethyl-5-methyl-imidazol (**10**)⁸⁾ erhält man **11** durch Reaktion mit 2-Anilino-ethylphthalimid, aus dem sich das N,N-disubstituierte Ethylendiamin **12** durch Hydrazinolyse darstellen läßt.



Die Überführung der so erhaltenen N-substituierten N-(5-Methyl-4-imidazolylmethyl)-ethylendiamine **7** und **12** in die Thioharnstoff- bzw. Cyanoguanidin-Derivate **9**, **13** und **8** erfolgte in bekannter Weise.

Bei der Untersuchung am isolierten, spontanschlagenden Vorhof des Meerschweinchens nach der in ^{9,10)} im Detail angegebenen Methode zeigten **8**, **9** und **13** keine H₂-antagonistische Aktivität.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Gewährung einer Forschungsbeihilfe.

Experimenteller Teil

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

[N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl]-5-methyl-4-imidazolcarboxamid (2)

9 g **1** wurden in 100 ml Dimethylformamid (DMF) suspendiert und eine Mischung aus 6 g N-Methyl-2-methoxyethylamin in 50 ml DMF unter Rühren langsam zugetropft. Das Reaktionsende wird durch eine klare Lösung angezeigt. Man rührt noch 15 min, dampft i. Vak. ein und wäscht mit kaltem Aceton nach. Ausb.: 64 % d. Th.; Schmp. von **2** · Pikrins.: 163° (Wasser). C₉H₁₅N₃O₂ · C₆H₃N₃O₇ (426,3) Ber.: C 42,3 H 4,26 N 19,7; Gef.: C 42,4 H 4,11 N 19,7.

N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-4-aminomethyl-5-methyl-imidazol (3)

5 g **2** werden portionsweise unter Rühren in eine Suspension von 2 g Lithiumalanat in 200 ml Tetrahydrofuran (THF) eingetragen und 2 h gelinde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird überschüssiges Lithiumalanat mit einem Gemisch aus THF/Wasser zerstört. Man filtriert und kocht den Rückstand mehrmals mit THF aus. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in absol. Isopropanol aufgenommen, erneut filtriert und mit wasserfreiem HCl-Gas versetzt. Der resultierende Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 65 % d. Th.; Schmp. von **3** · 2 Pikrins.: 201° (Wasser). C₉H₁₇N₃O · 2C₆H₃N₃O₇ (641,5) Ber.: C 39,3 H 3,61 N 19,6; Gef.: C 39,7 H 3,81 N 19,5.

[N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl]-5-methyl-4-imidazolcarboxamid (4)

Analog **2** aus 9 g **1** und 5 g N-Methyl-2-amino-ethanol. Ausb.: 74 % d. Th.; Schmp. 115–117° (THF). $C_8H_{13}N_3O_2$ (183,2) Ber.: C 52,4 H 7,15 N 22,9; Gef.: C 52,5 H 6,92 N 22,7.

N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-4-aminomethyl-5-methyl-imidazol (5)

A) 2 g **3**·2HCl werden in 50 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen verbleibt **5**·2HBr als kristalliner Rückstand.

B) Analog **3** aus 7 g **4** und 2,5 g Lithiumalanat. Ausb.: 46 % d. Th.; Schmp. von **5**·2HCl: 174–176° (Ethanol). $C_8H_{15}N_3O$ ·2HCl (242,1) Ber.: C 39,7 H 7,08 N 17,3; Gef.: C 39,4 H 7,10 N 17,2.

N-(2-Chlorethyl)-N-methyl-4-aminomethyl-5-methyl-imidazol (6)

5 g **5**·2HCl werden analog¹¹⁾ unter Eiskühlung in kleinen Portionen in 50 ml Thionylchlorid eingetragen und über Nacht bei RT gerührt. Überschüssiges Thionylchlorid wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der verbleibende feste Rückstand mit Benzol/Aceton nachgewaschen und in Ethanol aufgenommen. Auf Zusatz von Aceton erfolgt Kristallisation. Ausb.: 80 % d. Th.; Schmp. von **6**·2 Pikrins.: 196–198° (Zers.) (Wasser), Schmp. von **6**·2HCl: 255° (Zers.) (Ethanol/Aceton). $C_8H_{14}ClN_3$ ·2HCl (260,6) Ber.: C 36,9 H 6,19 N 16,1; Gef.: C 36,6 H 6,45 N 16,1.

N-Methyl-N-(5-methyl-4-imidazolylmethyl)-ethylendiamin (7)

5 g **6**·2HCl werden bei RT unter Rühren in 250 ml konz. Ammoniak eingetragen, in dem zuvor 7,5 g Natriumiodid gelöst wurden. Das DC zeigt bereits nach 30 min eine quantitative Umsetzung. Der Ansatz wird i. Vak. eingeengt, der verbleibende zähe Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit Salzsäure neutralisiert. Nach erneutem Einengen i. Vak. und Trockendestillation unter Zusatz von Benzol/Ethanol, läßt sich der größte Teil Natriumiodid durch mehrmaliges Digerieren mit Aceton entfernen. **7** wird über das Tripikrat gereinigt. Die Überführung in das Trihydrochlorid erfolgt in üblicher Weise. Ausb.: 71 % d. Th.; Schmp. von **7**·3HCl: 210–212° (Methanol/Aceton). $C_8H_{16}N_4$ ·3HCl (277,6) Ber.: C 34,6 H 6,90 N 20,2; Gef.: C 34,6 H 7,11 N 20,3.

N-Methyl-N-[2-(N'-cyano-N''-methyl-guanidino)-ethyl]-4-aminomethyl-5-methyl-imidazol (8)

Aus 2 g **7**·3HCl wird **7** in 30 ml absol. Ethanol mit Natriummethylat in Freiheit gesetzt. Nach Filtration von ausgefallenem Natriumchlorid wird eine ethanolische Lösung von 1,1 g N-Cyano-S,S'-dimethyl-dithioimidocarbonat, dargestellt nach ⁷⁾ unter Rühren langsam zugetropft und 24 h bei RT stehengelassen. Anschließend wird stark eingeengt, mit 50 ml ethanol. 40 proz. Methylamin versetzt und erneut 24 h bei RT stehengelassen. Nach erneutem Einengen erfolgt Reinigung an Kieselgel zunächst mit Ethylacetat später mit Ethanol als Elutionsmittel. **9** kristallisiert langsam aus Acetonitril. Ausb.: 25 % d. Th.; Schmp. 128–130°. $C_{11}H_{19}N_7$ (249,3) Ber.: C 53,0 H 7,68 N 39,3; Gef.: C 52,7 H 7,75 N 39,2.

N-Methyl-N-[2-(N'-methyl-thioureido)-ethyl]-4-aminomethyl-5-methyl-imidazol (9)

1 g **7**, dargestellt aus **7**·3HCl analog **8**, und 0,6 g Methylisothiocyanat werden 18 h bei RT stehengelassen. Nach Reinigung der eingeengten ethanol. Lösung an Kieselgel analog **8** wird **9** durch Zugabe ethanol. HCl in das Dihydrochlorid übergeführt. Die Kristallisation erfolgt auf Zugabe von Aceton. Ausb.: 36 % d. Th.; Schmp. von **9**·2HCl: 177–179° (Ethanol/Aceton). $C_{10}H_{19}N_5S$ ·2HCl (314,3) Ber.: C 38,2 H 6,74 N 22,3; Gef.: C 38,3 H 6,79 N 22,2.

N-(5-Methyl-4-imidazolylmethyl)-*N*-phenyl-2-aminoethylphthalimid (**11**)

10 g 2-Anilinoethylphthalimid¹²) werden portionsweise in eine Lösung von 13 g **10** · HBr⁸) und 2 g Tri-isopropanolamin in 30 ml Dimethylsulfoxid eingetragen und 30 min bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wird anschließend in 250 ml 3proz. Natriumhydrogencarbonat gegossen und dreimal mit je 150 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Eindampfen verbleibende Rückstand wird in wenig heißem Ethanol gelöst. **11** kristallisiert in der Kälte. Ausb.: 61 % d. Th.; Schmp. 169–170° (Ethanol). C₂₁H₂₀N₄O₂ (360,4) Ber.: C 70,0 H 5,59 N 15,6; Gef.: C 69,8 H 5,57 N 15,5.

N-(5-Methyl-4-imidazolylmethyl)-*N*-phenyl-ethylendiamin (**12**)

7 g fein gepulvertes **11** werden in ethanol. Lösung analog¹³) mit 1 g Hydrazinhydrat 30 min schwach erwärmt und nach Zusatz von 100 ml konz. Salzsäure noch 10 min unter Rückfluß erhitzt. Unlösliches Phthalyhydrazid wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird an bas. Aluminiumoxid so gereinigt, der nach dem Eindampfen des ethanol. Eluats verbleibende Rückstand in Wasser aufgenommen und **12** als Tripikrat gefällt. Ausb.: 15 % d. Th.; Schmp. von **12**·3 Pikrins.: 182° (Wasser) C₁₃H₁₈N₄·3 C₆H₃N₃O₇ (917,6) Ber.: C 40,6 H 2,97 N 19,8; Gef.: C 40,3 H 2,50 N 19,6.

N-[2-(*N'*-Methyl-thioureido)-ethyl]-*N*-phenyl-4-aminomethyl-5-methyl-imidazol (**13**)

Aus 1 g **12**·3HCl wird **12** analog **8** in 50 ml absol. Ethanol in Freiheit gesetzt. Nach Zugabe von 0,9 g Methylisothiocyanat läßt man über Nacht bei RT stehen und engt anschließend stark ein. Sc-Reinigung an Kieselgel mit Chloroform und nachfolgend Chloroform/Ethanol als Elutionsmittel ergibt **13**, das aus Acetonitril kristallisiert. Ausb.: 43 % d. Th.; Schmp. 155° (Acetonitril). C₁₅H₂₁N₅S (303,4) Ber.: C 59,4 H 6,98 N 23,1; Gef.: C 59,2 H 6,79 N 23,0.

Literatur

** Teilergebnisse der Dissertation *J. Herke*, Mainz 1980.

- 1 7. Mitt.: R. Barzen und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 617 (1981).
- 2 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. 2 211 454 (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. 2 344 779 (5.9.1973); C.A. *80*, 146 168j (1974).
- 6 J. Herke und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) *312*, 35 (1979).
- 7 J. Herke und W. Schunack, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. *14*, 203 (1979).
- 8 H.G. Lennartz und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) *310*, 1019 (1977).
- 9 J.W. Black, W.A.M. Duncan, G.J. Durant, C.R. Ganellin und M.E. Parsons, Nature (London) *236*, 385 (1972).
- 10 W. Schunack, H. Engler und E. Fritschi, Arzneim. Forsch. *29*, 595 (1979).
- 11 R.G. Jones und K. McLaughlin, J. Am. Chem. Soc. *71*, 2444 (1949).
- 12 S. Gabriel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *22*, 2224 (1889).
- 13 H.R. Ing und R.H.F. Manske, J. Chem. Soc. *1926*, 2348.