

([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,4–2,2 (m; 14H, H am Adamantan-Rest), 3,5–4,1 (m; 1H, H am C-2 des Adamantan-Restes). – MS (100 eV): m/e = 193 (49 %, M⁺), 135 (100 %, M – CNS), 92 (45 %, M – CNS, – C₃H₇). – C₁₁H₁₅NS (193,3) Ber. C 68,3 H 7,82 N 7,2 Gef. C 68,0 H 8,05 N 7,2.

Literatur

- 1 23. Mitt.: A. Kreutzberger und A. Tantawy, Chem. Ztg. 107, 206 (1983).
- 2 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, Tetrahedron Lett. 1969, 5101.
- 3 A. Kreutzberger, J. E. Herz, R. E. Mantecón und A. Murillo, Chem. Ztg. 100, 195 (1976).
- 4 E. I. du Pont de Nemours & Co., Erf. G. W. Smith, US-Pat. 3257456 (4. Mai 1964); C. A. 65, 13576d (1966).
- 5 N. V. Philips' Gloeilampenfabrieken, Erf. C. A. de Bock und J. L. M. A. Schlatmann, DOS 1910560 (22. März 1968); C. A. 72, 21403k (1970).
- 6 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, Tetrahedron Lett. 1973, 687.
- 7 A. Kreutzberger und A. Tantawy, Arzneim. Forsch. 33, 512 (1983).
- 8 M. K. Bach und W. E. Magee, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 110, 565 (1962).
- 9 D. J. Bauer, L. S. Vincent, C. H. Kempe und A. W. Downie, Lancet 1963 I, 494.
- 10 B. R. Adels und T. E. Oppé, Lancet 1966 I, 18.
- 11 D. J. Bauer, Br. J. Exp. Pathol. 36, 105 (1955).
- 12 F. W. Sheffield, D. J. Bauer und S. M. Stephenson, Br. J. Exp. Pathol. 41, 638 (1960).
- 13 G. Cavallini, E. Massarani, D. Nardi, F. Magrassi, P. Altucci, P. Lorenzutti und U. Sapio, J. Med. Pharm. Chem. 1, 601 (1959).
- 14 A. Kreutzberger und B. Richter, J. Fluorine Chem. 20, 227 (1981).
- 15 L. Levintow, M. N. Thorén, J. E. Darnell jr. und L. L. Hooper, Virology 16, 220 (1962).
- 16 A. Kreutzberger, J. E. Herz, R. E. Mantecón und A. Murillo, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 41 (1981).
- 17 A. Kreutzberger und A. Tantawy, Liebigs Ann. Chem. 1977, 1625. [Ph 809]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 771–776 (1984)

Histaminanaloge, 26. Mitt.¹⁾

Racemische Histamin-H₁-Agonisten

Robert Steffens⁺ und Walter Schunack^{*}

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz 1
Eingegangen am 6. Juni 1983

Es wurden racemische α - und β -methylverzweigte 2-(2-Aminoethyl)-thiazole und 2-(2-Aminoethyl)-imidazole (Isohistamine) dargestellt und auf Histamin-H₁- und -H₂-agonistische Aktivität geprüft.

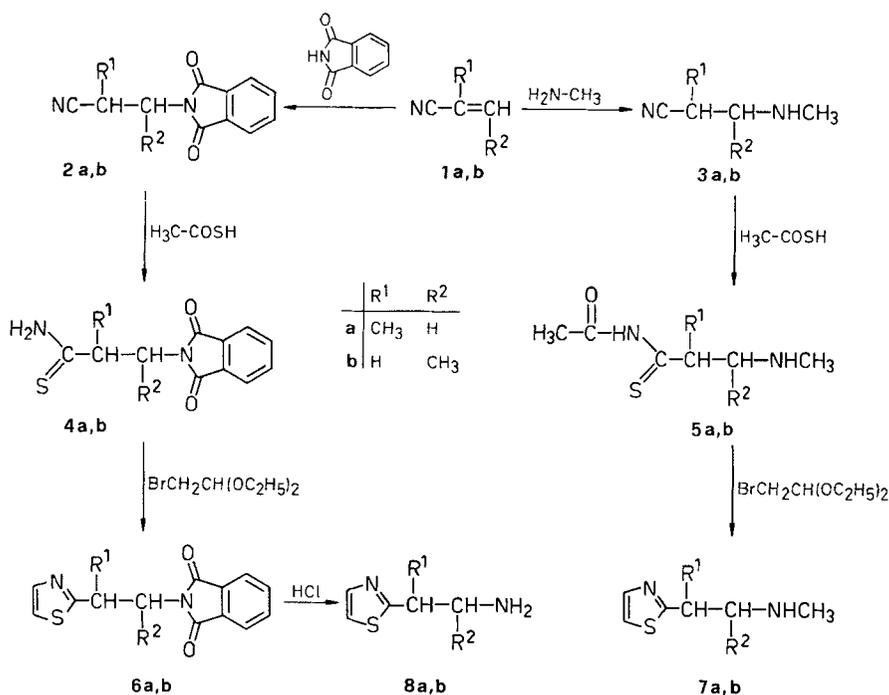
Histamine Analogues, XXVI: Racemic Histamine H₁-Agonists

Racemic α - or β -methylated 2-(2-aminoethyl)thiazoles and 2-(2-aminoethyl)imidazoles (isohistamines) were prepared and tested for histamine H₁- and H₂-agonistic activity.

Im Gegensatz zu Histamin H_2 -Agonisten sind spezifische H_1 -Agonisten hoher Aktivität nicht bekannt. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Darstellung racem. H_1 -Agonisten so hoher Aktivität, daß eine Racemattrennung lohnend erschien.

Als Leitsubstanz diente 2-(2-Aminoethyl)-thiazol, das zu den bestwirksamen selektiven H_1 -Agonisten zählt^{2,3}). Asymmetrische Analoge wurden durch Methylverzweigung in α - und β -Stellung der Aminoalkyl-Seitenkette dargestellt. Entsprechend substituierte Isohistamine sollten in die Untersuchungen einbezogen werden.

Die für die Synthese der Aminoethylthiazole **8** benötigten Phthalimidonitrile **2a,b** lassen sich durch Addition von Phthalimid an Methacrylsäurenitril (**1a**) bzw. Crotonnitril (**1b**) nach einer allgemeinen Methode der Cyanethylierung darstellen. Dabei beeinträchtigt der +I-Effekt der Methylgruppe die ansonsten sehr rasch verlaufende Reaktion so stark, daß die Umsetzung selbst bei 120° erst nach zwei Tagen vollständig ist. Dagegen verläuft die Addition von Methylamin an **1a,b** zu **3a,b**^{4,5}) schon unterhalb 30° problemlos. Die Thioamide **4a,b** und **5a,b** sind durch Umsetzung der Nitrile mit Thioessigsäure nach *Behringer*⁶) erhältlich, wobei **5a, b** als N-Acetylderivate anfallen⁶). Zyklisierung mit Bromacetaldehyddiethylacetal ergibt die Thiazole **6a,b** und **7a,b**. Die primären Amine **8a,b** sind durch saure Hydrolyse von **6a,b** leicht darstellbar.



Nach dem gleichen Syntheschema läßt sich auch **8c**, ein seitenkettenverkürztes Homologes von **8a** gewinnen. Das als Ausgangsverbindung dienende Phthalimidonitril **2c** ist aus 2-Chlorpropionitril (**1c**) durch *Gabriel*-Synthese erhältlich.

Tab. 1: Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung von **7a** und **8a,b**(i. a. = intrinsic activity; $pD_2^{8,9}$; Rel. Akt. (%) = relative agonistische Aktivität bez. auf Histamin = 100; n = Anzahl der Untersuchungen)

Substanz	Meerschweinchen-Ileum (H_1)				Meerschweinchen-Atrium (H_2)			
	i. a.	pD_2	Rel.Akt. (%)	n	i. a.	pD_2	Rel.Akt. (%)	n
Histamin	1,0	6,85	100	—	1,0	5,95	100	—
2-(2-Aminoethyl)-thiazol	1,0	5,9	11,2	40	0,6	4,3	2,2	5
8b	1,0	4,6	0,54	24	<0,2	—	—	2
8a	0,93	4,6	0,54	24	<0,2	—	—	2
7a	0,73	4,5	0,45	48	<0,2	—	—	2

0,5 % der Histaminaktivität, so daß sich die Substanzen für eine Racemattrennung nicht eignen. **7a** und **8a,b** können als selektive H_1 -Agonisten schwacher Affinität bezeichnet werden. Für das nichtverzweigte 2-(2-Aminoethyl)-thiazol wurde in 40 Versuchen eine relative H_1 -Aktivität von 11,2 % (10,4–11,5 %) ermittelt, was deutlich unter den Literaturwerten von 19,7–32 % liegt³⁾.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Gewährung einer Forschungsbeihilfe. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für eine Sachbeihilfe zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmp.- Bestimmungsapparat der Fa. Büchi. *Elementaranalysen:* Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.

Darstellung der Phthalimido-carbonitrile **2a,b**

0,2 mol Phthalimid wurden in 15 ml DMF mit 0,4 mol **1a** bzw. **1b** unter Rühren auf 70° erhitzt und 2 ml Triton B (40proz. in Methanol) in zwei Portionen zugegeben. Danach wurde bis zur vollständigen Umsetzung 2d bei 120° gerührt, der Ansatz in 300 ml Wasser gegossen und der Niederschlag aus Ethanol/Wasser kristallisiert.

Darstellung der Methylamino-carbonitrile **3a,b**

0,5 mol **1a** bzw. **1b** wurden bei einer Temp. unter 30° in 0,55 mol 40proz. Methylamin unter Zugabe von 5–10 ml Ethanol eingetropfelt, der Ansatz 12 h bei 20° aufbewahrt, i. Vak. zur Trockne eingengt und das erhaltene Öl ohne weitere Reinigung direkt weiterverarbeitet.

2-Phthalimido-propionitril (**2c**)

Darstellung nach ¹⁰⁾. Ausb.: 30 % d. Th.; Schmp.: 134–138° (Ethanol/Wasser) (Lit. ¹⁰⁾: 138–139°).

Die Substanzen **4**, **5**, **6** und **7** wurden analog⁶⁾ dargestellt. Die Thioamide **4** und **5** kristallisierten unter ständigem Rühren im Gegensatz zu⁶⁾ bereits nach 1–5 Wochen. Da die Basen **7a,b** wasserlöslich sind, wurden die Ansätze in Wasser gelöst, **7a,b** als Dipikrate gefällt und **7a** in das Dihydrochlorid übergeführt.

Darstellung der 2-(Aminoalkyl)-thiazole 8a-c

Je 50 mmol **6a-c** wurden in 200 ml 5 N-HCl gelöst, unter Rückfluß 6-8 h gekocht und die beim Abkühlen auskristallisierende Phthalsäure abfiltriert. Das Filtrat wurde i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand aus absol. Ethanol umkristallisiert.

Darstellung der Phthalimidoaldehyde 10a,b

10a,b wurden nach^{11,12)} dargestellt, wobei **10a** als erstarrtes Öl nicht umkristallisiert werden konnte. Schmp. von **10b**: 110° (DMF/H₂O) (Lit.¹¹⁾: 105-108°).

Die Substanzen **11a,b** und **12a,b** wurden nach¹³⁾ dargestellt und aus Ethanol/Essigester umkristallisiert.

Substanzen	Ausb. (% d. Th.)	Schmp. °	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse Ber.:		
				Gef.:		
				C	H	N
2a	90	95-97	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂ (214,2)	67,3	4,71	13,1
				67,0	4,58	13,0
2b	90	91	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂ (214,2)	67,3	4,71	13,1
				67,4	4,69	12,9
4a	68	184-185	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (248,3)	58,1	4,87	11,3
				58,3	4,75	11,3
4b	70	162	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (248,3)	58,1	4,87	11,3
				58,2	4,79	11,6
4c	70	162-163	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S (234,3)	56,4	4,30	12,0
				56,6	4,36	12,2
5a	52	120-122	C ₇ H ₁₄ N ₂ OS (174,3)	48,3	8,10	16,1
				48,0	7,90	15,8
5b	50	124	C ₇ H ₁₄ N ₂ OS (174,3)	48,3	8,10	16,1
				48,5	8,02	16,0
6a	78	91-94	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (272,3)	61,8	4,44	10,3
				62,1	4,37	10,3
6b	82	105	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (272,3)	61,8	4,44	10,3
				61,6	4,37	10,5
6c	85	102	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ S (258,3)	60,5	3,90	10,9
				60,4	4,02	11,1
7a	50	150	C ₇ H ₁₂ N ₂ S · 2HCl (229,2)	36,7	6,16	12,2
				36,6	6,00	12,1
7a	56	164-167	C ₇ H ₁₂ N ₂ S · 2C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (614,5)	37,1	2,95	18,2
				37,2	2,85	18,2

Fortsetzung der Darstellung

Substanzen	Ausb. (% d. Th.)	Schmp. ^o	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse Ber.:		
				Gef.:		
				C	H	N
7b	15	122	C ₇ H ₁₂ N ₂ S · 2C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (614,5)	37,1 36,9	2,95 2,85	18,2 18,0
8a	68	163 (Zers.)	C ₆ H ₁₀ N ₂ S · 2HCl (215,2)	33,2 33,5	5,57 5,57	12,9 13,1
8a	80	163	C ₆ H ₁₀ N ₂ S · 2C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (600,4)	36,0 36,0	2,69 2,74	18,7 18,8
8b	90	185–188 (Zers.)	C ₆ H ₁₀ N ₂ S · 2HCl (215,2)	33,2 33,4	5,57 5,75	12,9 13,0
8c	65	168–173	C ₅ H ₈ N ₂ S · 2HCl (201,1)	29,9 30,0	5,01 5,08	13,9 14,2
11a	25	245 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ (255,3)	65,9 65,7	5,13 5,11	16,5 16,4
12a	20	204	C ₆ H ₁₁ N ₃ · 2HCl (198,1)	36,4 36,2	6,61 6,67	21,2 21,0
12b	20	243 (Zers.)	C ₆ H ₁₁ N ₃ · 2HCl (198,1)	36,4 36,5	6,61 6,50	21,2 21,4

Literatur

- + Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation R. Steffens, Mainz.
- 1 S. Büyüktimkin und W. Schunack, Pharm. Ztg. 128, 1239 (1983).
 - 2 H. M. Lee und R. G. Jones, J. Pharmacol. Exp. Ther. 95, 71 (1949).
 - 3 G. J. Durant, C. R. Ganellin und M. E. Parsons, J. Med. Chem. 18, 905 (1975).
 - 4 K. Takagi, Y. Kasuya und K. Hattori, J. Pharm. Soc. Jpn. 72, 1592 (1952).
 - 5 Asahi Chemical Industry Co. Ltd., J. P. 82 24, 343 (8. 2. 1982); C. A. 96, 199100t (1982).
 - 6 H. Behringer, L. Hauser und K. Kohl, Chem. Ber. 92, 910 (1959).
 - 7 H.-G. Lennartz, M. Hepp und W. Schunack, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 13, 229 (1978).
 - 8 J. M. van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299 (1963).
 - 9 E. Ariens, Arzneimittel. Forsch. 16, 1376 (1966).
 - 10 J. Jenni, H. Kuhne und B. Prijs, Helv. Chim. Acta 45, 1163 (1962).
 - 11 O. A. Moe und D. T. Warner, J. Am. Chem. Soc. 71, 1251 (1949).
 - 12 R. O. Atkins und F. Poppelsdorf, J. Am. Chem. Soc. 1952, 2448.
 - 13 A. Buschauer, K. Wegner und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim).