

52. Synthese von *rac*-2-Cyano-1-methyl-3-[2-[(4,5,6,7-tetrahydro-4-benzimidazolyl)thio]äthyl]guanidin; ein konformationell gehindertes Cimetidin¹)-Analogon

von **Ernst-Peter Krebs**

Pharmazeutische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel

Zum ehrenden Andenken an *Dr. A. Langemann*

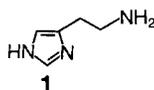
(6. XI. 78)

Synthesis of *rac*-2-Cyano-1-methyl-3-[2-[(4,5,6,7-tetrahydro-4-benzimidazolyl)thio]ethyl]guanidin, a Conformationally Restricted Cimetidine¹) Analogue

Summary

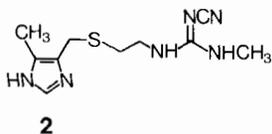
The physiological actions of histamine (**1**) are mediated by at least two classes of receptors. A short definition of histamine H₁- and H₂-receptors is given. Cimetidine (**2**) is a known specific H₂-blocking agent. Compound **3** is a cimetidine analogue with a conformationally restricted side chain. The synthesis of **3** as well as some physicochemical and pharmacological data of **3** are described.

Die physiologischen Wirkungen des Histamins (**1**) lassen sich verschiedenen Rezeptoren zuordnen. Histamin-Rezeptoren, die durch klassische Antihistaminika antagonisiert werden können, wurden von *Ash & Schild* [2] 1966 als H₁-Rezeptoren definiert. Die Kontraktion der glatten Muskulatur, vor allem an Darm und Bronchien, wird durch H₁-Rezeptoren gesteuert. Andere, durch klassische Antihistaminika nicht blockierbare Wirkungen, wie beispielsweise die Sekretion der Magensäure, wurden auf die Existenz eines zweiten Histamin-Rezeptors (heute H₂ genannt [3]) zurückgeführt.

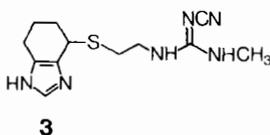


Einer Arbeitsgruppe der Firma *Smith, Kline & French* [4] gelang es in einer faszinierenden Arbeit, sogenannte Histamin-H₂-Antagonisten zu synthetisieren und ein Präparat als Therapeutikum zu entwickeln. Das sich seit kurzer Zeit im Handel befindliche Cimetidin (**2**)¹ ist ein wirksamer Magensäuresekretionshemmer.

¹) Internationaler Freiname ('generic name') für 2-Cyano-1-methyl-3-[2-[(5-methyl-imidazol-4-yl)-methylthio]äthyl]guanidin (**2**) [1].

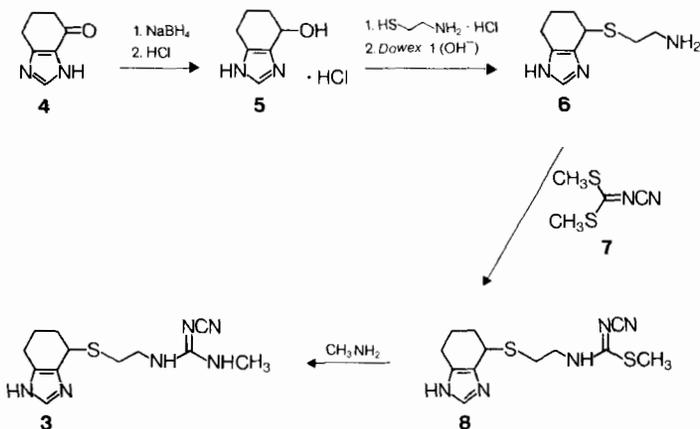


Über die Konformation der Verbindung **2** am Rezeptor sind keine Daten bekannt²⁾³⁾. Es war deshalb interessant, das Cimetidin-Analogon **3** mit einer konformationell fixierten Seitenkette zu synthetisieren und pharmakologisch zu prüfen. Die konformationelle Starrheit von **3** beschränkt sich auf die den Imidazolring substituierende Bindung: Diese (C-C)-Bindung ist, zusammen mit der bei **2** benachbarten Methylgruppe, unter Bildung eines Tetrahydrobenzimidazols, in einen zweiten Ring eingebaut.



Ausgangsmaterial für die Synthese von **3** ist das Acylimidazol **4** [6]. Verbindung **4** wurde unter milden Bedingungen zum racemischen Alkohol **5** reduziert (*Schema 1*). Kondensation von **5** mit 2-Aminoäthanthiol-hydrochlorid lieferte das Amin **6**, das sofort mit Cyaniminodithiokohlensäure-*S,S*-dimethylester (**7**) [7] in guter Ausbeute zum Isothioharnstoff **8** umgesetzt wurde. Austausch der Methylthio-Gruppe mit Methylamin ergab die Zielverbindung **3**.

Schema 1

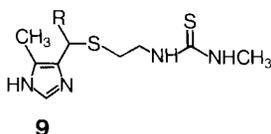


2) Über Berechnungen von Konformationen des Histamins und einiger Histaminderivate vgl. [5].

3) Über die Abhängigkeit der Wirkungsstärke der Histamin-H₂-Antagonisten von der inhärenten Lage des Gleichgewichts der Imidazolautomerie vgl. [4].

Verbindung **3** wurde an der Ratte und am Hund⁴⁾ auf magensäurehemmende Wirkung getestet. **3** zeigt im Gegensatz zum hochaktiven Cimetidin (**2**) in diesen Versuchen keine Wirkung.

Bei Struktur-Wirkungsbetrachtungen wird zwischen lipophilen, elektronischen und sterischen Effekten unterschieden. Bei der «Molekelmanipulation» **2** → **3** hat sich die Lipophilie nicht wesentlich verändert. Der Verteilungskoeffizient⁵⁾, ein grobes Mass für diesen Effekt, beträgt 2,5 für **2**⁶⁾ und 14,5 für **3**⁷⁾. Der elektronische Effekt kann für die formale Einschlebung einer Äthylengruppe vernachlässigt werden. Bleibt schliesslich der durch die Konformationsfixierung bedingte sterische Effekt. Dieser scheint für die biologische Inaktivität verantwortlich zu sein. Andere Autoren [11] haben die zu **3** bezüglich sterischen Effekten ähnlichen Verbindungen **9** synthetisiert und pharmakologisch geprüft. Ausser der bekannten Grundverbindung (R = H) [12], bewirken auch diese Substanzen keine Hemmung der Magensäuresekretion.



Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [6].

rac-4,5,6,7-Tetrahydrobenzimidazol-4-ol-hydrochlorid (5). Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 7,50 g Natriumborhydrid in 600 ml Wasser/Äthanol 4:1 wurden 12,45 g (91,54 mmol) **4** gegeben. Die Lösung wurde bei RT. 18 Std. gerührt, mit Natriumchlorid gesättigt und 4mal mit je 1200 ml Essigester/Tetrahydrofuran 7:3 extrahiert. Die organischen Auszüge wurden gewaschen, eingedampft und mit äthanolischer Salzsäurelösung behandelt. Umkristallisation aus 2-Propanol/Acetonitril gab 8,2 g (51%) **5** vom Smp. 116–117°. - IR.: 3260s, 3116s, 2790s, 1649w, 1491w. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 60 MHz): 1,6–2,2 (m, 4H); 2,65 (m, 2 H–C(7)); 4,80 (nicht aufgelöstes m, ΣJ = 12, H–C(4)); 8,05 (s, H–C(2)); 14,8 (br., HN, HCl). - MS.: 120 (M⁺ – H₂O, 79), 119 (100), 92 (34), 36 (HCl, 48).

C ₇ H ₁₁ ClN ₂ O (174,63)	Ber. C 48,15 H 6,35 Cl 20,30 N 16,04% Gef. „ 47,94 „ 6,52 „ 20,31 „ 15,94%
---	---

rac-4-[(2-Aminoäthyl)thio]-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol (6). 4,50 g (25,77 mmol) **5** und 2,93 g 2-Aminoäthanthiol-hydrochlorid wurden in 170 ml Eisessig 18 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde eingedampft, mit Äthanol/Toluol versetzt, wieder eingedampft, in Wasser aufgenommen und an 85 g Dowex 1 (OH⁻-Form) entsalzt. Nach Eindampfen und 16 Std. Trocknen i.HV. blieben 3,50 g (69%) **6** als farbloses Öl zurück. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 60 MHz): 1,4–2,2 (m, 2 H–C(5), 2 H–C(6)); 2,3–2,9 (m, SCH₂CH₂N und 2 H–C(7)); 4,00 (nicht aufgelöstes m, ΣJ ≈ 11, H–C(4)); 4,80 (br., HN und H₂N); 7,45 (s, H–C(2)).

- 4) Rattentests nach Shay [8] und Ghosh-Schild-Lai, modifiziert nach Balanzo & Glass [9]. Hundetest mit nach Heidenhain operierten Tieren ('Heidenhain Pouch Dog') [10]. Ich möchte Frau R. K. M. Müller, unter deren Leitung die pharmakologischen Messungen ausgeführt wurden, herzlich danken.
- 5) Verteilung zwischen Octanol und 0,02M wässrigem Phosphatpuffer von pH 7,4 bei 25°. Die Messungen wurden im Labor von Dr. P. Seiler ausgeführt, dem ich sehr dafür danke.
- 6) Gemessener pK_A = 6,95.
- 7) Gemessener pK_A = 6,75.

rac-3-Cyano-2-methyl-1-[2-[(4,5,6,7-tetrahydro-4-benzimidazolyl)thio]äthyl]isothioharnstoff (**8**). 2,90 g (14,72 mmol) rohes **6** und 2,15 g Cyanaminodithiokohlensäure-S,S-dimethylester (**7**) [6] wurden in 100 ml Äthanol 65 Std. bei RT. gerührt. Die Lösung wurde eingedampft, der Rückstand mit 30 ml 2-Propanol gewaschen und getrocknet: 3,45 g (79%) rohes **8**. Für Spektren und Mikroanalyse wurde eine kleine Menge aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 193°, Rf 0,45 (CH₃CN/25proz. NH₃-Lösung 95:5). - IR.: 3274m, 2172s, 1561s. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 60 MHz): 1,6-2,3 (m, 2 H-C(5), 2 H-C(6)); ca. 2,5 (m, 2 H-C(7)); 2,60 (s, CH₃S); 2,80 (ca. t, J = 6,5, CH₂S); 3,55 (ca. t, CH₂N); 4,05 (nicht aufgelöstes m, ΣJ ca. 11, H-C(4)); 7,50 (s, H-C(2)); 9,0 (br., 2 HN). - MS.: 295 (M⁺, 0,8), 153 (13), 127 (100), 121 (81), 120 (77), 119 (70), 48 (60), 47 (81), 45 (58).

C ₁₂ H ₁₇ N ₅ S	Ber. C 48,79	H 5,80	N 23,71	S 21,70%
(295,42)	Gef. ,, 48,73	,, 6,06	,, 23,34	,, 21,85%

rac-2-Cyano-1-methyl-3-[2-[(4,5,6,7-tetrahydro-4-benzimidazolyl)thio]äthyl]guanidin (**3**). 2,97 g (10,05 mmol) rohes **8** wurden in 150 ml 4M methanolischer Methylaminlösung 24 Std. bei RT. gerührt. Die Lösung wurde eingedampft und der entstandene Schaum mit 50 ml Acetonitril zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle wurden abgenutscht und aus 150 ml Acetonitril umkristallisiert: 1,76 g (63%) **3**, Smp. 164-165°, Rf 0,35 (CH₃CN/25proz. NH₃-Lösung 95:5). - IR.: 3256m, 2160s, 1610s, 1495m. - ¹H-NMR. (DMSO-d₆, 60MHz): 1,5-2,3(m, 2 H-C(5), 2 H-C(6)); 2,4-3,0(m, CH₂S und 2 H-C(7)); 2,75 (d, J_{HN,CH₃} = 4,5, CH₃N); 3,40 (m, ΣJ ≈ 22, CH₂N); 4,10 (nicht aufgelöstes m, ΣJ ≈ 10, H-C(4)); 7,2-7,7 (m, 2 HN); 7,55 (s, H-C(2)); 12,0 (br., HN des Imidazols). - MS.: 158 (19), 157 (14), 125 (40), 120 (70), 119 (100), 116 (75), 111 (42), 99 (52), 82 (85), 57 (95). CI-MS. (NH₃/CH₄): 279 (M⁺ + H, 0,8), 159 (55), 121 (60), 117 (100).

C ₁₂ H ₁₈ N ₆ S	Ber. C 51,78	H 6,52	N 30,19	S 11,52%
(278,39)	Gef. ,, 51,59	,, 6,55	,, 29,80	,, 11,59%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Smith, Kline & French Laboratories*, deutsche Offenlegungsschrift 2,344,779.
- [2] *A. S. F. Ash & H. O. Schild*, Brit. J. Pharmac. 27, 427 (1966).
- [3] *J. W. Black, W. A. M. Duncan, C. J. Durant, C. R. Ganellin & E. M. Parsons*, Nature 236, 385 (1972).
- [4] *C. R. Ganellin*, J. appl. Chemistry Biotechnol. 28, 183 (1978).
- [5] *L. Farnell, W. G. Richards & C. R. Ganellin*, J. theor. Biol. 43, 389 (1974); *C. R. Ganellin, E. S. Pepper, G. N. J. Port & W. G. Richards*, J. med. Chemistry 16, 610 (1973); *C. R. Ganellin, G. N. J. Port & W. G. Richards*, ibid. 16, 616 (1973); *C. R. Ganellin*, ibid. 16, 620 (1973).
- [6] *E. P. Krebs & E. Bondi*, Helv. 62, 497 (1979).
- [7] *R. J. Timmons & L. S. Wittenbrook*, J. org. Chemistry 32, 1566 (1967).
- [8] *H. Shay, S. A. Komarov, S. S. Fels, D. Meranze, M. Gruenstein & H. Siplet*, Gastroenterology 5, 43 (1945).
- [9] *J. T. Balanzo & J. G. B. Glass*, Digestion 13, 291 (1975).
- [10] *J. Rudick, L. S. Semb & L. M. Nyhus*, J. surg. Research 7, 383 (1967).
- [11] *K. Wegner, E. Fritschi & W. Schunack*, Arch. Pharmaz. 311, 98 (1978).
- [12] *Smith, Kline & French Laboratories*, deutsche Offenlegungsschrift 2,211,454.