

## Histamine H<sub>2</sub>-수용체길항제의 합성

— 5,6-Dihydroimidazo[2,1-b]thiazole 유도체의 합성 —

박상우 · 이강노\*

한국과학기술연구원, \*성균관대학교 약학대학

(Received August 26, 1991)

## Synthesis of Histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists

— Synthesis of 5,6-dihydro[2,1-b]thiazole derivatives —

Sang Woo Park and Kang Ro Lee\*

Division of Chemistry, Korea Institute of Science and Technology, Seoul 136-791, Korea

\*College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746, Korea

**Abstract**—For the development of new antiulcer agents 5,6-dihydroimidazo[2,1-b]-thiazoles substituted at the 3-position are synthesized. Thus, the reaction of 3-chloromethyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazole(2) with thiourea and subsequently with 3-chloro-propionitrile gives 3-[3-[5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazolyl]methylthio]propionitrile(4), which by partial alcoholysis with methanol is converted into methyl-3-[3-[5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazolyl]methylthio]propionimidate(5). This compound(5) is treated finally with sulfamide or sulfonamides. 3-[3-[5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazolyl]methylthio]-N<sup>2</sup>-sulfamoyl-propionamide(6) inhibited gastric acid secretion (45%) when administered intraduodenally (100 mg/kg) to pylorus-ligated rats.

**Keywords** □ Histamine, H<sub>2</sub>-receptor antagonist, antiulcer agents, 5,6-dihydroimidazo-[2,1-b]thiazole, partial alcoholysis, gastric acid secretion.

Black 등<sup>1)</sup>에 의해서 1972년 처음으로 histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist인 burimamide가 보고되었으며, 1976년에는 cimetidine이 연구개발되어 임상적으로 사용할 수 있게 되었다.<sup>2)</sup> 그 후 수많은 H<sub>2</sub>-receptor antagonist가 합성되었으며,<sup>3-5)</sup> 그 중에서 ranitidine, famotidine, roxatidine acetate 등이 개발되어 널리 사용되고 있다(Chart 1).<sup>5,6)</sup>

이들 제품에서는 cimetidine의 imidazole환이 furan, thiazole 및 benzene환으로 치환되었으며, guanidine 부위도 상당히 변화되어 작용이 현저하게 증강된 것을 알 수 있다. guanidine 부위에서는 호지성(lipophilicity)이 매우 중요하며 호지성(lipophilicity)이 클수록 H<sub>2</sub>-receptor antagonist 작용이 증가될 수 있다.<sup>7)</sup>

저자 등은 새로운 H<sub>2</sub>-receptor antagonist 개발의

일환으로 새로운 imidazole환 치환체로서 imidazo[2,1-b]thiazole환을 이용한 여러 유도체를 합성하였다. guanidine 부위는 호지성(lipophilicity)이 큰 amidine기를 도입하였으며, sulfamoyl amidine기는 famotidine의 극성부위(polar group)이기도 하다.<sup>8)</sup>

합성은 3-chloromethyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazole의 3번 위치에 thiopropionitrile기를 도입하고 부분 알콜분해반응(partial alcoholysis)을 시켜서 imidate 화합물을 얻었다. imidate 화합물에 sulfamide 및 sulfonamide를 작용시켜서 목적하는 N-sulfamoyl amidine 및 N-sulfonylamidine 유도체를 합성하였다(Scheme 1).

합성물질(6)에 대한 위산분비 억제작용은 100 mg/kg 용량에서 4시간 동안 위액분비에 미치는 영향은 거의 없었으며, 산분비량은 89.9 μEq/hr로서 대조군에

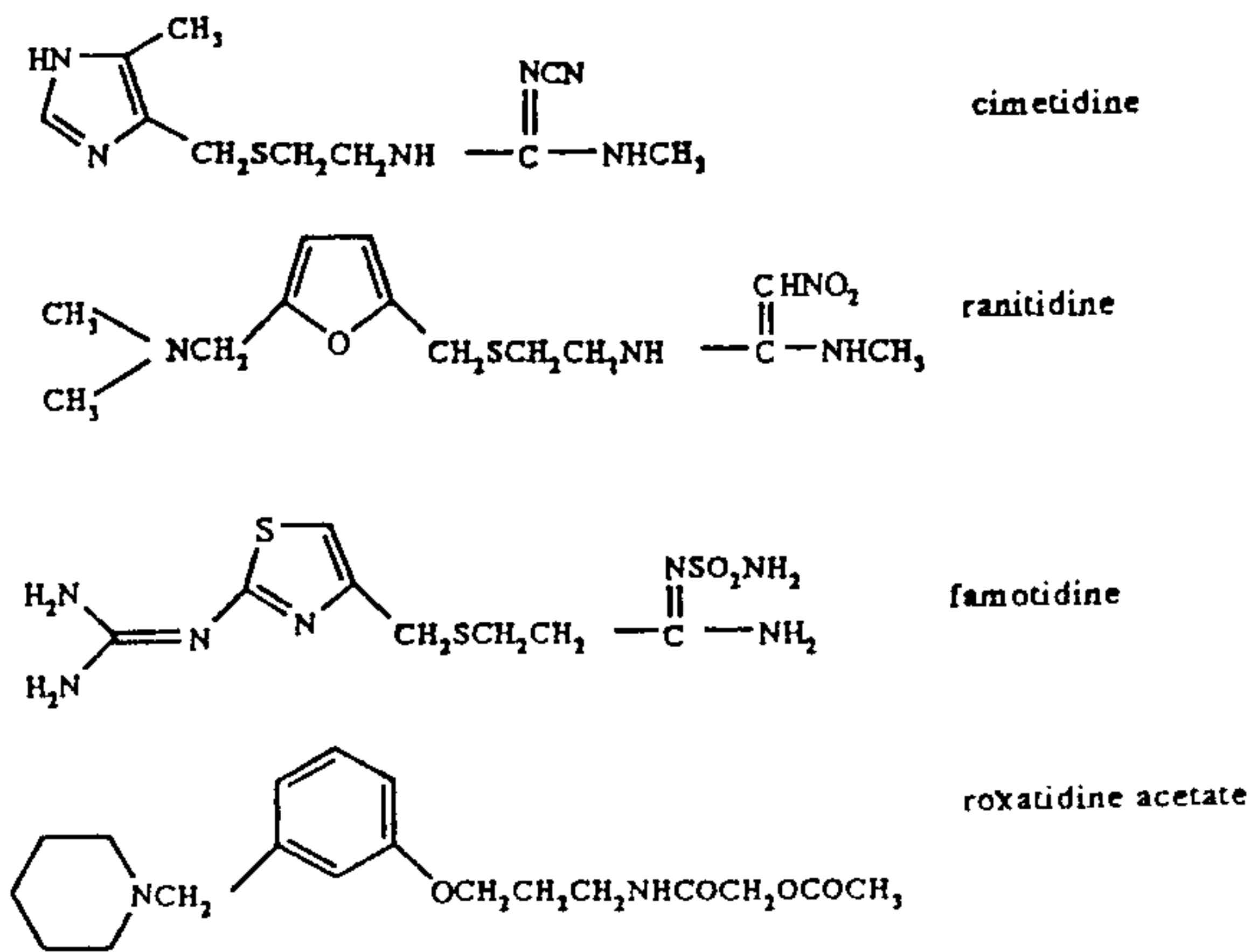


Chart 1.

비하여 45%의 감소를 나타내었고 famotidine은 30 mg/kg 용량에서 57.8  $\mu$ Eq/hr로서 65%의 감소를 나타내어서 합성물질(6)은 famotidine과 비교하여 약한 위산분비 억제효과를 나타내었다(Table 1).

## 실 험

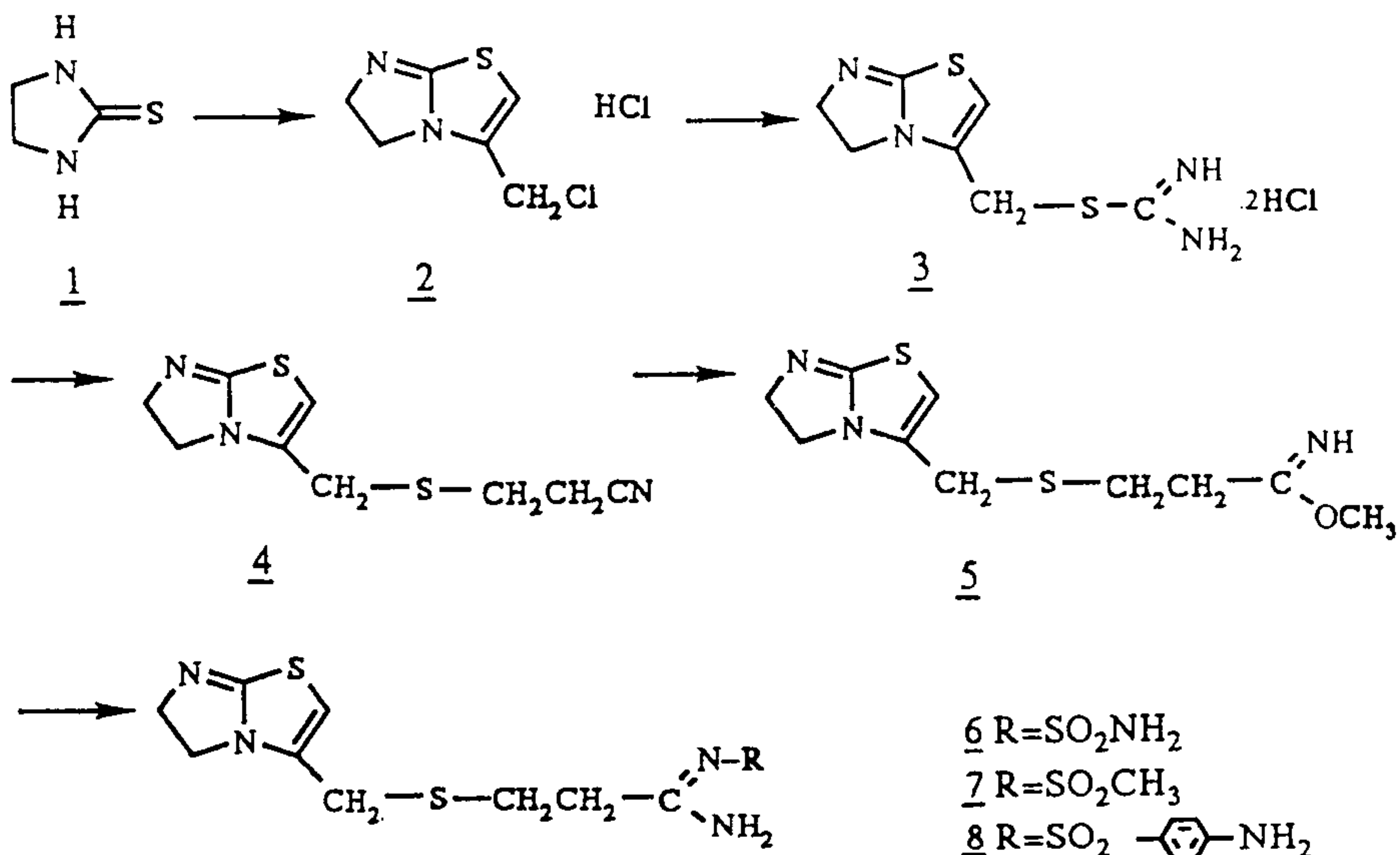
융점은 Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus를 사용하여 측정하였으며, NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하여 Jeol PMX60SI를 사용하여 얻었다. 칼럼 크로마토그래피는 silical gel (70~230 mesh, Merck) 및 basic alumina(70~230 Mesh, Merck)를 사용하였다.

**Imidazole-2-thiol(1)** – ethylenediamine(53.3 ml, 0.8 mole)을 120 ml EtOH과 120 ml H<sub>2</sub>O의 혼합액에 가한 다음 CS<sub>2</sub>(48.4 ml, 0.8 mole)을 서서히 적가한다. 1시간 환류교반한 후 농염산 7 ml를 적가한다. 10시간 더 환류교반한 다음 냉각시켜 석출된 결정을 100 ml Me<sub>2</sub>CO로 세척하여 백색의 결정을 얻는다.

수득률 : 63g(85%)

융점 : 196°C(197~198°C)<sup>9)</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.8(s, 2H, NH), 3.7(s, 4H,



Scheme 1.

Table I—Effects of 6 and famotidine on the gastric acid secretion in pylorus-ligation rats

Treatments	Dose (mg/kg, i.d.)	No. of animals	Gastric contents	
			Volume(ml)	Acid output( $\mu$ Eq. hr.)
Control	—	5	7.8 $\pm$ 0.74	163.9 $\pm$ 19.36
6	100	5	6.0 $\pm$ 0.55	89.9 $\pm$ 9.81*(45%)
Famotidine	30	4	5.6 $\pm$ 1.07	57.8 $\pm$ 6.99**(65%)

Significantly different from the control group: \* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.001$ .

Experimental method: (4 hrs.). Parentheses showed the inhibitory percent.



N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N)

**3-Chloromethyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazole hydrochloride(2) - 1**(10.2g, 0.1 mole)을 200 ml EtOH에 가온 용해 후 1,3-dichloroacetone(12.7g, 0.1 mole)을 가하여 20시간 환류 교반한다. 냉각하여 형성된 침전물을 적당량의 EtOH, Me<sub>2</sub>CO, Et<sub>2</sub>O순서로 세척하여 백색결정을 얻는다.

수득률 : 13g(62%)

융점 : 234°C(229~231°C)<sup>10)</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.4~4.5(m, 4H, -N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-), 4.7(s, 2H, -CH<sub>2</sub>Cl), 6.9(s, 1H, =CH)

**3-[3-[5,6-Dihydroimidazo[2,1-b]thiazoyl]methylthio]propionitrile(4) - 2**(2.11g, 0.01 mole)를 20 ml EtOH에 가온용해한 후 thiourea(0.76g, 0.01 mole)를 가하여 4시간 환류 교반한다. 냉각하면 백색의 침전물(3)이 형성되며, (3)에 H<sub>2</sub>O 20 ml를 가하여 용해시킨 다음 0°C에서 3-chloropropionitrile(0.9 ml, 0.01 mole)와 10% NaOH 15 ml를 적가한다. 0°C에서 2시간 교반한 후 상온에서 4시간 더 교반한다. 반응물을 CHCl<sub>3</sub>로 추출한 후 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켜서 농축하면 미황색의 오일상물질을 얻는다.

수득율 : 1.3g(62%)

<sup>1</sup>H-NMR[CDCl<sub>3</sub>] δ : 2.7(m, 4H, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 3.5(s, 2H, =C-CH<sub>2</sub>-S-), 3.9~4.2(m, 4H, -N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-), 5.7(s, 1H, =CH)

**Methyl-3-[3-[5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoyl]methylthio]propionitrile(5) - 4**(4.5g, 0.02 mole)를 MeOH 10 ml와 CHCl<sub>3</sub> 20 ml의 혼합액에 용해시킨 후 0°C에서 HCl-gas를 7시간 통과시키면서 교반한다. 반응액을 밀봉하여 0°C에서 24시간 방치한 다음 냉각시킨 20% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 150 ml를 적가하여 1시간 교반한다. 반응물을 CHCl<sub>3</sub>로 추출하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켜 농축하면 미황색의 오일상물질을 얻는다.

수득율 : 3g(58%)

<sup>1</sup>H-NMR[CDCl<sub>3</sub>] δ : 2.6(m, 4H, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 3.4(s, 2H, =C-CH<sub>2</sub>-S-), 3.7(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.8~4.2(m, 4H, -N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-), 5.5(s, 2H, =CH), 6.9(s, NH).

**3-[3-[5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoyl]methylthio]-N<sup>2</sup>-sulfamyl-propionitrile(6) - 5**(5.16g, 0.02 mole)을 MeOH 10 ml에 용해한 액을 sulfamide(4.80 g, 0.05 mole)을 MeOH 30 ml에 용해한 액에 적가한

다. 상온에서 48시간 교반한 후 반응용매를 감압하여 제거한다. 얻어진 잔류물을 basic aluminium oxide 컬럼크로마토그래피(CHCl<sub>3</sub> : MeOH=8 : 2)로 정제하여 미황색의 고체를 얻었다.

수득률 : 1g(16%)

융점 : 163~165°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO) δ : 2.7(m, 4H, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 3.6(s, 2H, =C-CH<sub>2</sub>-S), 3.9~4.2(m, 4H, -N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-), 5.8(s, 1H, =CH), 6.6(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.5(s, 1H, NH), 8.4(s, 1H, NH).

원소분석 : Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>S<sub>3</sub> : C, 33.6 ; H, 4.6 ; N, 21.8 ; S, 29.9

Found : C, 33.2 ; H, 4.7 ; N, 21.0 ; S, 29.7

**3-[3-[5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoyl]methylthio]-N<sup>2</sup>-(methylsulfonyl)propionamide(7) - 5**(5.16g, 0.02 mole)와 methanesulfonamide(2.85g, 0.03 mole)을 물질 6의 합성방법과 동일하게 조작하여 얻은 잔류물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(CHCl<sub>3</sub> : MeOH : NH<sub>4</sub>OH=85 : 15 : 3)로 정제하여 미황색의 오일상물질을 얻었다.

수득률 : 190 mg(3%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO) δ : 2.4~2.8(m, 4H, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 2.9(s, 2H, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.5(s, 2H, =C-CH<sub>2</sub>-s), 3.8~4.2(m, 4H, -N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-), 5.8(s, 1H, =CH), 7.8(s, 1H, NH), 8.4(s, 1H, NH).

**3-[3-[5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoyl]methylthio]-N<sup>2</sup>-(p-aminobenzenesulfonyl) propionamide(8) - 5**(5.16g, 0.02 mole)와 p-aminobenzenesulfonamide(5.16g, 0.03 mole)을 물질 6의 합성방법과 동일하게 조작하여 얻은 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CHCl<sub>3</sub> : MeOH : NH<sub>4</sub>OH=80 : 20 : 5)로 정제하여 미황색의 오일상물질을 얻었다.

수득률 : 160 mg(2%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO) δ : 2.3~2.6(m, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=), 3.4(s, 2H, =C-CH<sub>2</sub>-S-), 3.6~4.1(m, 4H, -N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-), 5.7(s, 1H, =CH), 6.7(d, 2H, Ar-H), 7.7(d, 2H, Ar-H), 7.8(s, 1H, NH), 8.5(s, 1H, NH)

## 문 헌

- 1) Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, G.J., Ganellin, C.R. and Parson, M.E.: Definition and antagonism

- of histamine H<sub>2</sub>-receptors. *Nature* **263**, 385(1972).
- 2) Playle, A.C.: Cimetidine. *Drugs of today* **13**(5), 183 (1977).
  - 3) Lipinski, C.A., LaMattina, J.L. and Oates, P.J.: Bioisosteric prototype design of biaryl imidazolyl and triazolyl competitive histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **29**, 2154(1986).
  - 4) Haaksma, E.E.J., Rademaker, B., Kramer, K., Eriks, J.C., Bast, A. and Timmermann, H.: Studies on the active molecular species of the H<sub>2</sub> receptor antagonists cimetidine and mifentidine. *J. Med. Chem.* **3**, 208(1987).
  - 5) Brown, T.H. and Young, R.C.: Antagonists of Histamine at its H<sub>2</sub>-receptors. *Drugs of the Future* **10**, 51(1985).
  - 6) Zaltidine. *Drugs of the Future* **12**, 640(1987).
  - 7) Ganellin, C.R.: *Quantitative Approach to Drug Design*, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, p.235(1983).
  - 8) Yanagisawa, I., Hirata, Y. and Ishii, Y.: Studies on histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists. 2. Synthesis and pharmacological activities of N-sulfamoyl and N-sulfamoyl and N-sulfonyl amidine derivatives. *J. Med. Chem.* **30**, 1787(1987).
  - 9) Allen, C.F.H., Edens, C.O. and Vanallan, J.: Ethylene thiourea. *Org. Syn. Coll. III*, 394(1955).
  - 10) Bigg, D.C.: *Thiazole derivatives and intermediates*. Japan Patent 79-81293(Jun. 1979).