

Histamine H₂-수용체길항제의 합성 — 5,6-Dihydroimidazo[2,1-b]thiazole 유도체의 합성 —

박상우 · 이강노*

한국과학기술연구원, *성균관대학교 약학대학

(Received August 26, 1991)

Synthesis of Histamine H₂-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]propionimide(5). This compound(5) is treated finally with sulfamide or sulfonamides. 3-[3-[5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazolyl]methylthio]-N²-sulfamoyl-propionamide(6) inhibited gastric acid secretion (45%) when administered intraduodenally (100 mg/kg) to pylorus-ligated rats.

Keywords □ Histamine, H₂-receptor antagonist, antiulcer agents, 5,6-dihydroimidazo-[2,1-b]thiazole, partial alcoholysis, gastric acid secretion.

Black 등¹⁾에 의해서 1972년 처음으로 histamine H₂-receptor antagonist인 burimamide가 보고되었으며, 1976년에는 cimetidine이 연구개발되어 임상적으로 사용할 수 있게 되었다.²⁾ 그 후 수많은 H₂-receptor antagonist가 합성되었으며,³⁻⁵⁾ 그 중에서 ranitidine, famotidine, roxatidine acetate 등이 개발되어 널리 사용되고 있다(Chart 1).^{5,6)}

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 H₂-receptor antagonist 작용이 증가될 수 있다.⁷⁾

저자 등은 새로운 H₂-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.⁸⁾

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

실 험

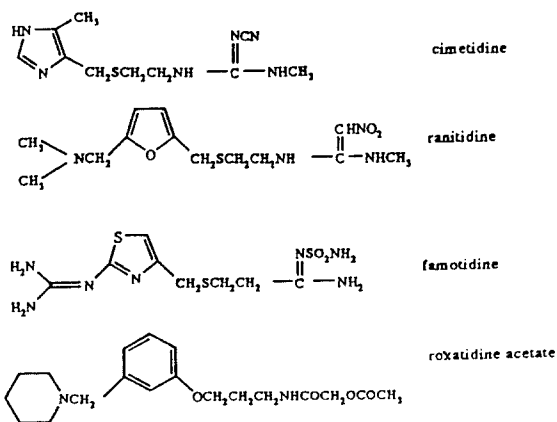


Chart 1.

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

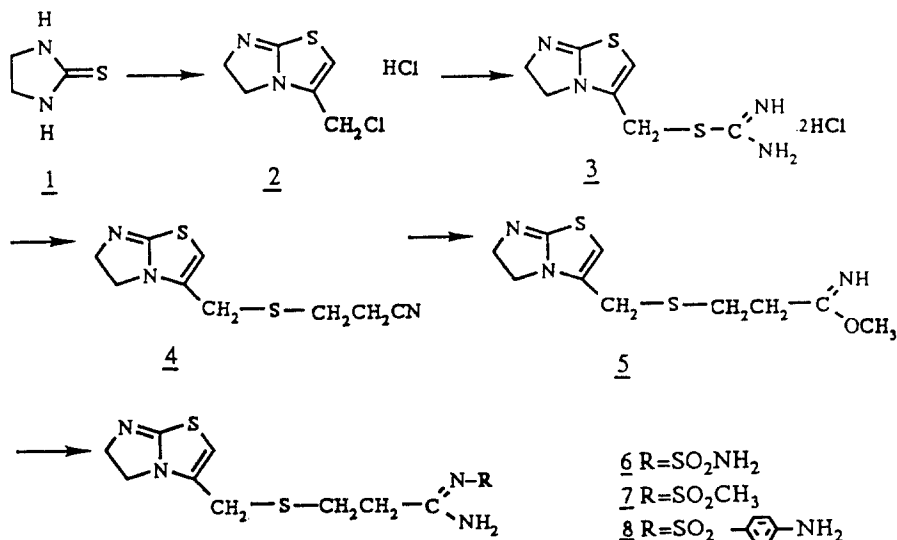
용점은 Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus를 사용하여 측정하였으며, NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하여 Jeol PMX60SI를 사용하여 얻었다. 칼럼 크로마토그래피는 silical gel (70~230 mesh, Merck) 및 basic alumina(70~230 Mesh, Merck)를 사용하였다.

Imidazole-2-thiol(1) - ethylenediamine(53.3 ml, 0.8 mole)을 120 ml EtOH과 120 ml H₂O의 혼합액에 가한 다음 CS₂(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 Me₂CO로 세척하여 백색의 결정을 얻는다.

수득률: 63g(85%)

용점: 196°C(197~198°C)⁹⁾

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 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(μ 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-CH₂-CH₂-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, Me₂CO, Et₂O순서로 세척하여 백색결정을 얻는다.

수득률 : 13g (62%)

융점 : 234°C (229~231°C)¹⁰⁾

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 4.4~4.5(m, 4H, -N-CH₂-CH₂-N-), 4.7(s, 2H, -CH₂Cl), 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 가온-용해한 후 thiourea (0.76g, 0.01 mole)를 가하여 4시간 환류 교반한다. 냉각하면 백색의 침전물 (3)이 형성되며, (3)에 H₂O 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 CHCl₃로 추출한 후 무수 MgSO₄로 건조시켜서 농축하면 미황색의 오일상물질을 얻는다.

수득율 : 1.3g (62%)

¹H-NMR[CDCl₃] δ : 2.7(m, 4H, -S-CH₂-CH₂-CN), 3.5(s, 2H, =C-CH₂-S-) 3.9~4.2(m, 4H, -N-CH₂-CH₂-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 CHCl₃ 20 ml의 혼합액에 용해시킨 후 0°C에서 HCl-gas를 7시간 통과시키면서 교반한다. 반응액을 밀봉하여 0°C에서 24시간 방치한 다음 냉각시킨 20% K₂CO₃ 수용액 150 ml를 적가하여 1시간 교반한다. 반응물을 CHCl₃로 추출하여 무수 MgSO₄로 건조시켜 농축하면 미황색의 오일상물질을 얻는다.

수득율 : 3g (58%)

¹H-NMR[CDCl₃] δ : 2.6(m, 4H, -S-CH₂-CH₂-CN), 3.4(s, 2H, =C-CH₂-S-), 3.7(s, 3H, -OCH₃), 3.8~4.2(m, 4H, -N-CH₂-CH₂-N-), 5.5(s, 2H, =CH), 6.9(s, NH).

3-[3-[5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoyl]methylthio]-N²-sulfamoyl-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 감압하에 제거한다. 얻어진 잔류물을 basic aluminium oxide 컬럼크로마토그래피(CHCl₃ : MeOH = 8 : 2)로 정제하여 미황색의 고체를 얻었다.

수득률 : 1g (16%)

융점 : 163~165°C

¹H-NMR(DMSO) δ : 2.7(m, 4H, -S-CH₂-CH₂-C=), 3.6(s, 2H, =C-CH₂-S), 3.9~4.2(m, 4H, -N-CH₂-CH₂-N-), 5.8(s, 1H, =CH), 6.6(s, 2H, NH₂), 7.5(s, 1H, NH), 8.4(s, 1H, NH).

원소분석 : Calcd for C₉H₁₅O₂N₅S₃ : 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]-N²-(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(CHCl₃ : MeOH : NH₄OH = 85 : 15 : 3)로 정제하여 미황색의 오일상물질을 얻었다.

수득률 : 190 mg (3%)

¹H-NMR(DMSO) δ : 2.4~2.8(m, 4H, -S-CH₂-CH₂-C=), 2.9(s, 2H, 3H, -SO₂CH₃), 3.5(s, 2H, =C-CH₂-s), 3.8~4.2(m, 4H, -N-CH₂-CH₂-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]-N²-(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(CHCl₃ : MeOH : NH₄OH = 80 : 20 : 5)로 정제하여 미황색의 오일상물질을 얻었다.

수득률 : 160 mg (2%)

¹H-NMR(DMSO) δ : 2.3~2.6(m, -S-CH₂-CH₂-C=), 3.4(s, 2H, =C-CH₂-S-), 3.6~4.1(m, 4H, -N-CH₂-CH₂-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 H₂-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 H₂-receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **29**, 2154(1986).
 - 4) Haakma, E.E.J., Rademaker, B., Kramer, K., Eriks, J.C., Bast, A. and Timmermann, H.: Studies on the active molecular species of the H₂ receptor antagonists cimetidine and mifentidine. *J. Med. Chem.* **3**, 208(1987).
 - 5) Brown, T.H. and Young, R.C.: Antagonists of Histamine at its H₂-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 H₂-recepto 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).