

であること⁷⁾を併わせ考察して、Iはこれまで世に知られている麻薬性鎮痛薬と化学構造上相関性に乏しいにもかかわらず、一般麻薬性鎮痛薬と類似の薬理効果を有することは構造活性相関のうえで興味ある事実と考えられる。

本研究に当たり、終始御指導いただきました東北大学 小澤光教授、御鞭撻いただいた当社 上原昭二副社長、井川俊一博士、田中一郎博士、実験に協力していただいた当社研究部、高橋雅夫、中根貞雄両氏に深謝致します。

大正製薬研究部

- 7) G. de Stevens : "Medicinal Chemistry, 5, Analgesics," 418 (1965), Academic Press.

[薬学雑誌]
YAKUGAKU ZASSHI
87 (3) 301 ~ 309 (1967)

UDC 547.785.07

51. 赤 輝也：2-ベンツイミダゾールチオール誘導体の研究 (第5報^{*1}) 1-(Di-alkylaminoalkyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole の鎮痛作用に関する構造活性相関

Teruya Seki : Studies on 2-Benzimidazolethiol Derivatives. V.*¹ Structure-Activity Relationship on Analgesic Action of 1-(Dialkylaminoalkyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole.

(Research Laboratory, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (I) is considered to be a morphine-like analgesic and its derivatives, 1-(diethylaminoalkyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazoles, were synthesized to test their analgesic effect by the pressure method. Except for the 1-(2-pyrrolidinoethyl)derivative showing better activities than I or morphine, other derivatives did not show much effect, such as 1-diethylaminomethyl, 3-diethylaminopropyl, 1-[2-(allylamo)ethyl], 1-(2-dialkylaminopropyl), and 1-(1-methyl-2-piperidinoethyl) derivatives. The allyl derivative did not show any antagonistic action against I or morphine.

Some discussions were made on the central atom, basic nitrogen, and the flat aromatic portion in the molecules of I and its analogs.

(Received September 3, 1966)

第2報¹⁾ 第4報^{*1}において、1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (I) が morphine と略同等の鎮痛効力を有し、かつ、morphine と類似の一般薬理効果を示すことより、本物質は morphine like であると考えられる旨報告したが、このことは I が morphine その他の麻薬性鎮痛薬と共に receptor に関与することを想定させる。I は既知の麻薬性鎮痛薬と構造上相関性に乏しいが、それにもかかわらずこれらと receptor を共有するすれば、一般麻薬性鎮痛薬分子に assign されている central carbon, aromatic flat portion, basic nitrogen²⁾ を I 分子に適用できるか否か、I の diethylaminoethyl 基の修飾、ならびに I の構造を modify することにより narcotic antagonist を得ようとする試みは検討の価値ありと考えられ、このため以下のように実験した。

合成法 合成方法を以下の Chart 1 に示す。すなわち 2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (II)¹⁾ をジオキサン中金属 Na により Na 塩となし、これに dialkylaminoalkylchloride を縮合せしめて 1-(dialkylaminoalkyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (III~XII) を得。II, HCHO, HN(C₂H₅)₂ による Mannich reaction により

*1 第4報：本誌、87, 296 (1967).

*2 3-Chome, Takata, Toshima-ku, Tokyo.

1) 赤、笛島、渡辺：本誌、85, 962 (1965).

2) O. J. Braenden, N. B. Eddy, et al. : Bull. Wld. Hlth. Org., 13, 937 (1955); A. H. Beckett, A. F. Casy : J. Pharm. Pharmacol., 6, 986 (1954).

Chart 1.

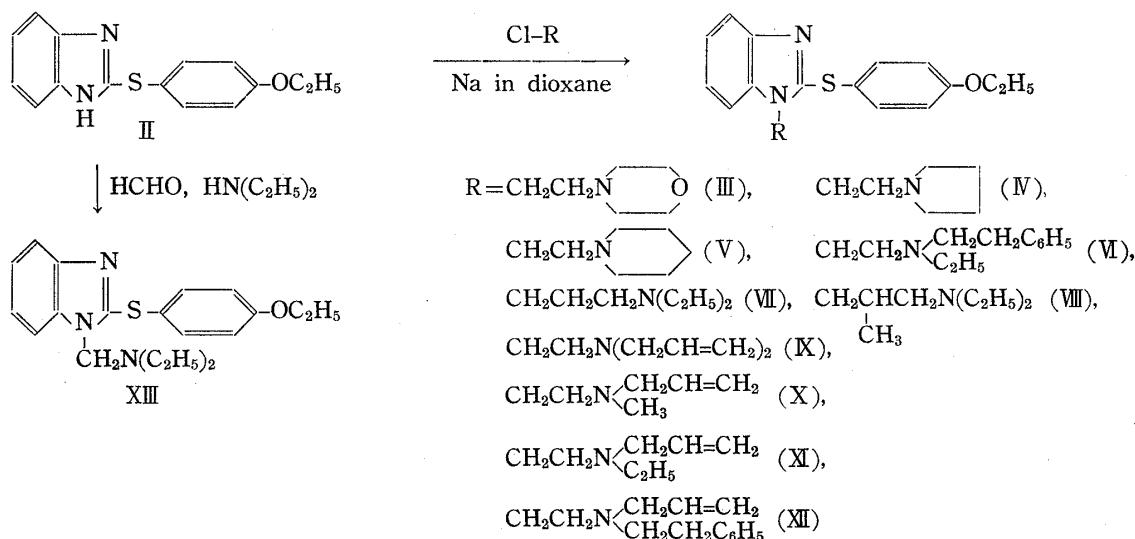
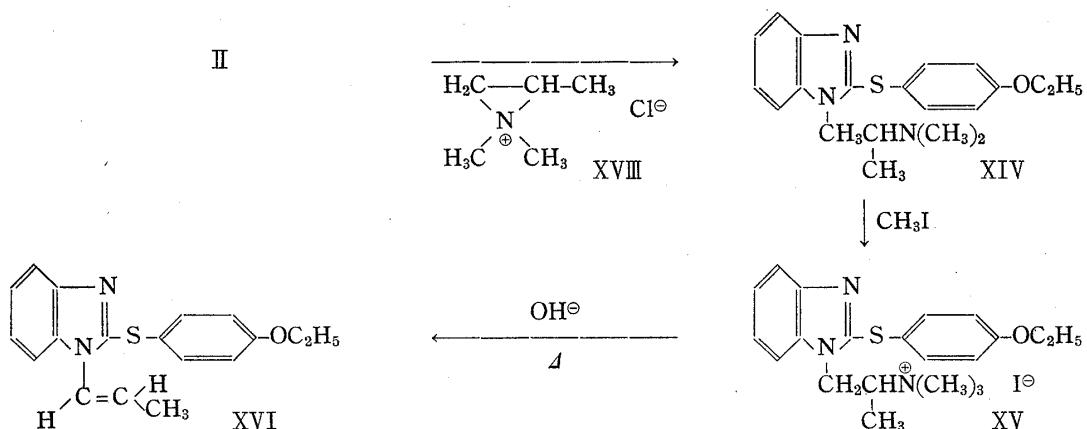


Chart 2.



1-diethylaminomethyl-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (XIII) を合成した (Chart 1).

Ⅱをジオキサン中金属 Na により Na 塩となしこれに 1-methyl-2-dimethylaminoethylchloride (XVII)³⁾ を縮合せしめると、XVII は immonium 体 (XVIII) を経て反応するため XIV とそのメチル基による位置異性体との生成が予想されたが、この際の反応成績体をカラムクロマト (シリカゲル, $\text{CHCl}_3\text{-EtOH}$) により検索するも XIV のみしか得られなかった。XIV を methiodide (XV) とし、これを Hofmann 分解すると 1-(1-*trans*-propenyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (XVI) を得、XVI は、元素分析値、ならびにその IR が $1680, 935 \text{ cm}^{-1}$ に *trans* 2重結合の特性スペクトルを示し末端 2重結合の特性である。 890 cm^{-1} 付近のスペクトルを示さないこと⁴⁾より、その構造が確認され、したがって XIV の構造が確定した。

同様に Ⅱ と 1-methyl-2-diethylaminoethylchloride (XXIVa)³⁾ とを反応せしめると、XXIVa が immonium 体 (XXVa) を経ることより、1-(2-diethylaminopropyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (XIXa) とそのメチル基による位置異性体が同時に生成すると予想されたが、XIV の場合と同様にカラムクロマト (シリカゲル, $\text{CHCl}_3\text{-EtOH}$) により検索するも反応成績体は XIXa のみを与えた。XIXa の構造確認は以下のように行なった。すなわち、XIXa を Raney Ni により脱硫すると、1-(2-diethylaminopropyl)benzimidazole (XXa) を与える。XXa は N-(2-chloropropyl)-*o*-nitroaniline (XXI)⁵⁾ を diethylamine と縮合せしめて N-(2-diethylaminopropyl)-*o*-nitroaniline (XXIIa) としこれを還元して得られる N-(2-diethylaminopropyl)-*o*-phenylenediamine (XXIIIa) を HCOOH

3) A. R. Goldfarb : J. Am. Chem. Soc., 63, 2280 (1941).

4) 中西：“赤外線吸収スペクトル、定性篇”，第 5 版，30 (1964)，南江堂。

5) G. R. Ramage, G. Trappe : J. Chem. Soc., 1952, 4406.

で閉環することにより別途合成して同定した。II と 1-methyl-2-benzylmethylaminoethylchloride⁶⁾ とを反応せしめ反応成績体をカラムクロマト(シリカゲル, CHCl₃)により分画すると 1-(2-benzylmethylaminopropyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (XIXb) のほかに、そのメチル基による位置異性体と思われる物質を単離し得たが、微量のためこれを精査し得なかった。XIXb の構造決定は Chart 3 に示すとおり、XIXa と同様にして行ない、これを確定した。

Chart 3.

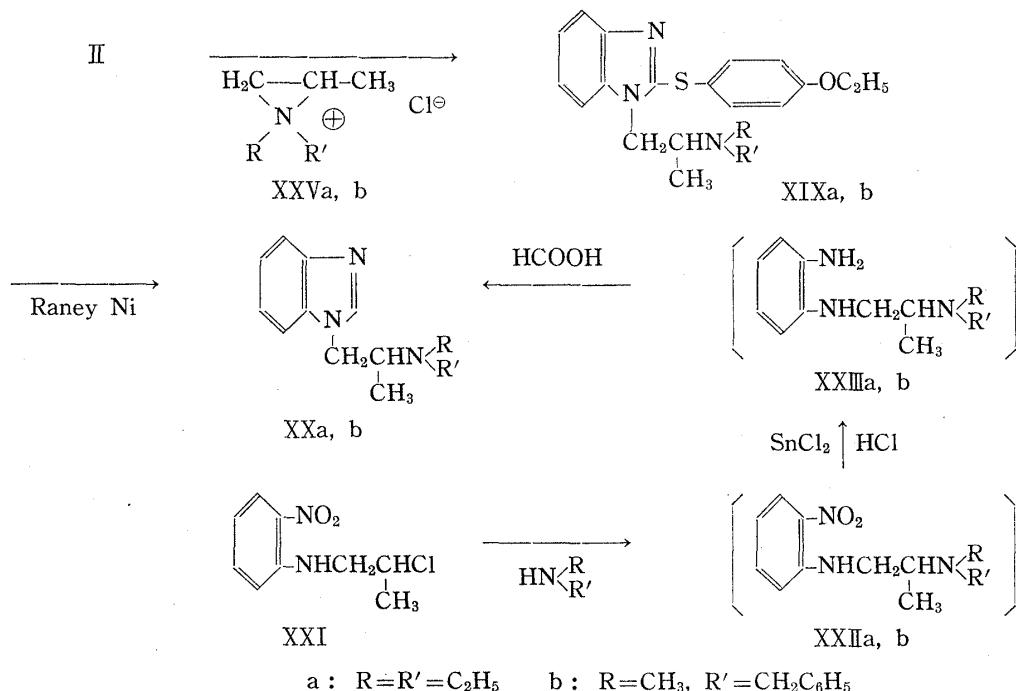
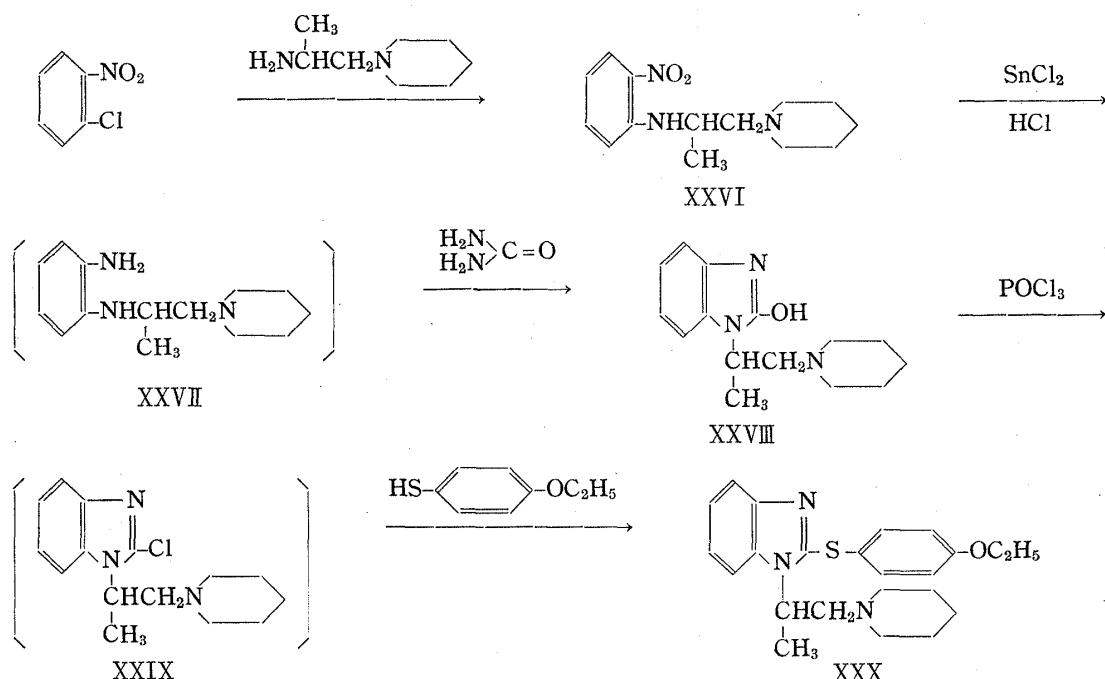
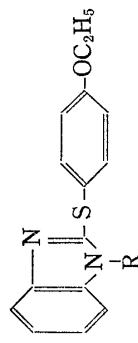


Chart 4.



6) B. Elpern, et al.: J. Am. Chem. Soc., 80, 4916 (1958).

TABLE I. 1-(Dialkylaminoalkyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazoles

No.	R	Appearance	Yield (%)	m.p. (°C)	HCl-salt m.p. (°C)	Picrate m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)				
								Calcd.	C	H	N	
III	CH ₂ CH ₂ N(R) ₂	colorless oil	64.2		210~211 (di)	C ₃₃ H ₃₁ O ₁₆ N ₉ S (dipicrate)	47.09	3.71	14.98	46.91	3.99	
IV	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	colorless oil	87.0		209.5~211 (di)	C ₃₃ H ₃₁ O ₁₆ N ₉ S (dipicrate)	48.00	3.78	15.27	47.72	3.91	
V	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅) ₂	white prisms	65.4	84.5~85		C ₂₂ H ₂₇ ON ₃ S	69.25	7.13	11.01	69.14	7.24	
VI	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅) ₂	colorless oil	72.0		178~179.5 (di)	C ₃₉ H ₃₇ O ₁₆ N ₉ S (dipicrate)	51.82	4.13	13.95	51.85	4.24	
VII	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	colorless oil	79.5		158~159.5 (mono)	C ₂₂ H ₃₀ ON ₃ SCl (monohydrochloride)	62.91	7.20	10.01	63.46	7.58	
VIII	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃	colorless oil	92.0		203~204 (di)	C ₃₅ H ₃₇ O ₁₆ N ₉ S (dipicrate)	49.12	4.36	14.73	48.70	4.47	
X	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	colorless oil	41.8			C ₃₆ H ₃₉ O ₁₆ N ₉ S (dipicrate)	49.35	3.91	14.80	49.10	4.11	
XI	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH=CH ₂) CH ₃	colorless oil	80.4			193.5~194.5 (di)	C ₃₃ H ₃₁ O ₁₆ N ₉ S (dipicrate)	48.00	3.78	15.27	47.60	3.88
XII	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH=CH ₂) C ₂ H ₅	colorless oil	92.0			194.5~196 (di)	C ₃₄ H ₃₃ O ₁₆ N ₉ S (dipicrate)	48.63	3.96	15.01	48.77	4.39
XIII	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH=CH ₂) CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	colorless oil	61.6		155.5~157.5 (di)	C ₄₀ H ₃₇ O ₁₆ N ₉ S (dipicrate)	52.45	4.07	13.77	52.84	4.23	
XIV	CH ₂ CHN(CH ₃) ₂ CH ₃	white prisms	45.0	64~65	207.5~209 (di)	C ₂₀ H ₂₇ ON ₃ SCl ₂ (dihydrochloride)	56.20	6.37	9.83	56.48	6.41	
XIXa	CH ₂ CHN(CH ₃) ₂ CH ₃	colorless oil	56.5		123~125 (di)	C ₂₀ H ₃₅ ON ₃ S	67.57	7.09	11.82	67.89	6.71	
XIXb	CH ₂ CHN(CH ₃) ₂ CH ₃	colorless oil	87.0			C ₂₂ H ₃₁ ON ₃ SCl ₂ •H ₂ O (dihydrochloride)	55.69	7.01	8.86	56.08	7.45	
XXX	CHCH ₂ N(CH ₃) ₂ CH ₃	pale yellow oil	86.5		195~196 (di)	C ₃₈ H ₃₅ O ₁₆ N ₉ S (dipicrate)	51.29	3.96	14.17	51.27	4.06	
					188~190 (di)	C ₃₅ H ₃₇ O ₁₆ N ₉ S (dipicrate)	49.24	4.13	14.77	49.07	4.31	
											14.65	

o-nitrochlorobenzene に 1-(2-aminopropyl)piperidine⁷⁾ を縮合せしめ、N-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-*o*-nitroaniline (XXVI) を得。ついでこれを還元することにより生成する N-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-*o*-phenylenediamine (XXVII) を尿素で閉環して 1-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-2-benzimidazolinone (XXVIII) とし、続いてこれを POCl₃ でクロル化して得られる 1-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-2-chlorobenzimidazole (XXIX) を EtOH-KOH 中 *p*-ethoxythiophenol⁸⁾ と反応せしめて 1-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (XXX) を合成し得た (Chart 4)。

このようにして得られた諸物質の性状、収率、ならびに元素分析結果を Table I に表示する。

実験の部

Dialkylaminoalkylchloride 2-ethylaminoethanol 16 g. と 2-phenethylbromide 15 g. を EtOH 20 ml. とともに 7 hr. 還流後、EtOH 留去、残渣を水に溶かし K₂CO₃ を加えてアルカリ性としエーテル抽出。MgSO₄ 乾燥、蒸留 2-(N-phenethylamino)ethanol を得る。b.p._{3,5} 115~116°。無色粘稠油分。得量 10.5 g.

SOCl₂ 7.7 g. をベンゼン 15.5 ml. に溶かし冰水で冷却しつつ、上記油分 10 g. を 1 hr. にわたって滴下。後しだいに温度を上昇せしめ 2 hr. 還流を行ない減圧下に溶媒を留去すると 2-(N-phenethylamino)ethylchloride 塩酸塩の粗結晶を得る。得量 12.5 g. 2-(N-phenethylamino)ethanol⁹⁾ 7.8 g. と allylchloride 8.5 g. とをベンゼン 40 ml. 中 5 hr. 還流し 2-(N-phenethylallylaminio)ethanol を得る。b.p._{1,5} 145~147°。無色粘稠油分。得量 4.4 g.

ついで 2-(N-phenethylamino)ethanol と同様の操作によりクロル化を行ない 2-(N-phenethylallylaminio)ethylchloride 塩酸塩の粗結晶を得る。得量 4.0 g.

2-morpholinoethylchloride,¹⁰⁾ 2-pyrrolidinoethylchloride,¹¹⁾ 2-piperidinoethylchloride,¹²⁾ 3-diethylaminopropylchloride,¹³⁾ 2-methyl-3-diethylaminopropylchloride,¹⁴⁾ 2-diallylaminoethylchloride,¹⁵⁾ 2-(N-allylmethylamino)ethylchloride,¹⁵⁾ 2-(N-allylethylamino)ethylchloride,¹⁵⁾ 1-methyl-2-dimethylaminoethylchloride,³⁾ 1-methyl-2-diethylaminoethylchloride,³⁾ 1-methyl-2-(N-benzylmethylamino)ethylchloride,⁶⁾ の合成はおのおの文献により行なった。

1-(Dialkylaminoalkyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole II 2.7 g. を無水ジオキサン 60 ml. に溶解。攪拌、還流しつつ金属 Na 0.23 g. を少量ずつ加える。ついで 60~70° で 2-morpholinoethylchloride 2.2 g. をトルエン 25 ml. に溶かした溶液を約 1 hr. で滴下。後 70~85° で 3 hr. 攪拌する。冷却後沈殿せる NaCl を沪去。沪液を減圧下に濃縮、残渣を 2.5% HCl 20 ml. で抽出、アルカリ性としエーテルで抽出。MgSO₄ で乾燥、エーテル留去、1-(2-morpholinoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (III) を得る。無色粘稠油分。得量 2.4 g. (64.2%)。ジピクレート (アセトン-EtOH より再結)。m.p. 210~211°。黄色微細塊状結晶。C₃₃H₃₁O₁₆N₉S Anal. Calcd. : C, 47.09; H, 3.71; N, 14.98. Found : C, 46.91; H, 3.99; N, 15.34.

以下 compd. No. IV~XII, XIV, XIX についても同様の操作により II と該当する dialkylaminoalkylchloride より目的物を得る。

1-Diethylaminomethyl-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (XIII) II 1.5 g., diethylamine 6 ml., 40% HCHO 水溶液 6 ml. を EtOH 20 ml. に溶かし 1 昼夜還流。後、減圧下に溶媒留去、残渣をエーテルに溶解、(不溶結晶沪過、未反応原料回収 0.6 g.) エーテル層を 5% HCl 抽出、アルカリ性とし再びエーテル抽出、水洗、乾燥、エーテル留去。残留油分を無水 EtOH-エーテルに溶かし、HCl ガスを飽和すると結晶析出。EtOH より再結晶。XIII HCl 塩の無色針状結晶を得る。m.p. 207.5~209°。得量 0.8 g. (58.0%, 回収量を除く)。C₂₀H₂₇ON₃SCl₂ Anal. Calcd. : C, 56.20; H, 6.37; N, 9.83. Found : C, 56.48; H, 6.41; N, 10.01.

1-(2-Dimethylaminopropyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (XIV) の精製 XIV の油分 3.5 g. をシリカゲル (100~200 mesh) 100 ml. のカラムに通じて最初 CHCl₃、ついで CHCl₃-EtOH (9:1) で溶出。2.8 g. の油分を得、しだいに結晶化。エーテル-石油エーテルより再結晶。XIV の無色柱状結晶、m.p. 64~65°。得量 2.4 g. (45.0%)。C₂₀H₂₅ON₃S Anal. Calcd. : C, 67.57; H, 7.09; N, 11.82. Found : C, 67.89; H, 6.71; N, 11.88.

XIXa についても同様の操作を行ない、得られた油分を塩酸塩として結晶化。XIXb は CHCl₃ のみにて同様に展開精製を行なった。

- 7) A. Lambert, J. D. Rose : J. Chem. Soc., 1947, 1511.
- 8) C. M. Suter, H. L. Hansen : J. Am. Chem. Soc., 54, 4102 (1932).
- 9) J. Barbière : Bull. soc. chim. France, 7, 621 (1940).
- 10) T. E. Jones, C. O. Wilson : J. Am. Pharm. Assoc., 42, 342 (1953).
- 11) J. B. Wright, et al. : J. Am. Chem. Soc., 70, 3098 (1948).
- 12) R. Hazard, et al. : Arch. intern. pharmacodynamie, 84, 237 (1950) (C. A., 45, 6745d (1951)).
- 13) A. Marxer : Helv. Chim. Acta, 24, 214E (1941).
- 14) R. M. Jacob, J. G. Robert : U.S., 2,837,518, June 3 (1958) (C. A., 52, 16382g (1958)).
- 15) J. B. Wright, et al. : J. Am. Chem. Soc., 72, 3536 (1950).

1-(2-Dimethylaminopropyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (XIV) の Hofmann 分解 XIV 430 mg. を EtOH 10 ml. に溶かし CH₃I 172 mg. を加えときどき振盪しつつ 4 hr. 放置。後 70~80° で 3 hr. 加温。減圧にて溶媒留去。残渣にエーテルを加えると結晶化する。EtOH より再結晶。XV の無色針状結晶を得る。得量 400 mg. m.p. 194~195.5°. C₂₁H₂₈ON₃S. *Anal.* Calcd.: C, 51.01; H, 5.10; N, 8.50. Found: C, 50.41; H, 5.50; N, 8.09.

XV 0.7 g., KOH 1.5 g. を 60% EtOH 水溶液 10 ml. に溶かし 4 hr. 還流を行なう。反応後溶媒を減圧にて留去。エーテル抽出、水洗、乾燥。エーテル留去。1-(1-trans-propenyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (XVI) の油分を得る。得量 0.15 g. モノピクレート (EtOH より再結晶), m.p. 208.5~209.5°. 黄色針状結晶。C₂₄H₂₁O₇N₅S. *Anal.* Calcd.: C, 53.43; H, 3.92; N, 12.99. Found: C, 53.69; H, 4.24, N, 12.58. ピクレートをアセトンに溶かしアルミナカラムクロマトにかけ、これを遊離塩基とし IR 測定。1680, 935 cm⁻¹ に trans 型 2 重結合を確認。

XIXa および XIXb の Raney Ni によるチオエーテルの開裂 XIXa 0.3 g. を EtOH 15 ml. に溶かし Raney Ni (W-6) 0.5 g. を加えて 8 hr. 搅拌還流、反応後 Ni catalyst を沪去し沪液を減圧下に濃縮、残渣をエーテルに溶解 5% HCl 抽出、30% NaOH でアルカリ性とし、エーテル抽出、水洗、MgSO₄ 乾燥。エーテル留去。XXa の油分を得る。得量 0.15 g. ピクレート (アセトン-EtOH より再結)。黄色塊状結晶。m.p. 164~165.5°. XIXb 0.3 g. より XIXa と同様の操作により XXb の油分 0.15 g. を得る。ピクレート (アセトン-EtOH より再結)。黄色塊状結晶。m.p. 184~185.5°.

XXa および XXb の同定 XXI⁵⁾ 13.5 g., diethylamine 11.5 g. をベンゼン 30 ml. に溶かしオートクレープ中浴温 140~160° にて 4 hr. 加熱。反応後内容物を 5% HCl 抽出、アルカリ性としエーテル抽出。MgSO₄ 乾燥。エーテル留去。XXIIa の油分を得る。得量 9.4 g.

XXIIa 4.7 g. を conc. HCl 15.3 ml. に溶解、搅拌しつつ 45~50° に保ち SnCl₂·2H₂O 15.3 g. を conc. HCl 22 ml. に溶解した溶液を滴下し、さらにこの温度で 3 hr. 搅拌。沈殿した赤褐色油状物を傾瀉により取り出し水に懸濁、冷却しつつ NaOH アルカリ性としエーテル抽出。MgSO₄ 乾燥。エーテル留去。XXIIIa の赤色油分を得る。得量 3.7 g. XXIIIa 1.1 g., HCOOH 0.35 g. を EtOH 10 ml. に加え 3 hr. 還流。反応後、溶媒を留去しエーテルに溶解。5% HCl 抽出、30% NaOH アルカリ性とし、エーテル抽出、水洗、MgSO₄ 乾燥。エーテル留去。1-(2-diethylaminopropyl)benzimidazole の油分を得る。帶黄色粘稠油分。得量 1.0 g. ジピクレート (アセトン-EtOH より再結)。黄色塊状結晶。m.p. 164~165.5°. C₂₆H₂₇O₁₄N₉. *Anal.* Calcd.: C, 45.28; H, 3.95; N, 18.28. Found: C, 45.45; H, 4.26; N, 18.12. 混融、IR とともに XXa に一致。

XXI 16.6 g., benzylmethylamine 14 g., triethylamine 10 g. をベンゼン 20 ml. とともにオートクレープ中 140~150° で 8 hr. 加熱。XXIIa と同様の後処理により XXIIb の油分 19.1 g. を得る。

XXIIb 9.5 g. より SnCl₂·2H₂O 26 g. を使用して還元を行ない、XXIIIb の油分 5.2 g. を得る。

XXIIIb 1 g., HCOOH 0.5 g. を EtOH 10 ml. 中 3 hr. 還流、1-[2-(N-benzylmethylamino)propyl]benzimidazole の帶黄色粘稠油分を得る。得量 0.85 g. ジピクレート (アセトン-EtOH より再結)。黄色塊状結晶。m.p. 184~185.5°. C₃₀H₂₇O₄N₉. *Anal.* Calcd.: C, 48.85; H, 3.69; N, 17.09. Found: C, 48.70; H, 4.23; N, 16.92.

1-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (XXX) o-nitrochlorobenzene 20 g. を溶融、搅拌しつつ 70° で 1-(2-aminopropyl)piperidine 22 g. を 30 min. にわたって滴下。その後徐々に温度をあげ 150° で 4 hr. 加熱する。ついでエーテル溶出を行ない、水洗、乾燥。エーテル留去。N-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-o-nitroaniline (XXVI) の褐色粘稠油分を得る。得量 18.5 g. (56.0%). モノピクレート (アセトン-EtOH より再結)。m.p. 191~193°. 鮮黄色板状結晶。C₂₀H₂₄O₉N₆. *Anal.* Calcd.: C, 48.78; H, 4.91; N, 17.07. Found: C, 48.25; H, 5.10; N, 16.94.

XXVI 20 g. を conc. HCl 65 ml. に溶解、ついで SnCl₂·2H₂O 76 g. を conc. HCl 96 ml. に溶かした溶液を 45° 以下で滴下する。その後 50~60° で 5 hr. 加熱する。反応後沈殿を沪取し、15° 以下を保ちながら 30% NaOH アルカリ性としエーテル抽出。水洗、MgSO₄ 乾燥。エーテル留去。N-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-o-phenylenediamine (XXVII) の帶褐色油分を得る。得量 16 g. (89.0%).

XXVII 16 g., 尿素 7.5 g. を iso-AmOH 160 ml. に溶解 1 昼夜還流。反応後溶媒を減圧下に留去、残渣に水を加えエーテル抽出、水洗、MgSO₄ 乾燥。エーテル留去。1-(1-methyl-2-piperidinoethyl)benzimidazolinone (XXVIII) の帶黄色油分を得る。得量 10 g. (56.3%). モノピクレート (アセトン-EtOH より再結)。m.p. 204~206°. 黄橙色柱状結晶。C₂₁H₂₄O₈N₆. *Anal.* Calcd.: C, 51.64; H, 4.95. Found: C, 51.39; H, 5.37.

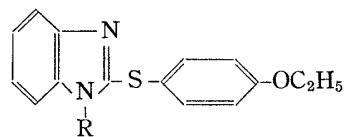
XXVIII ピクレート 5.0 g. をアセトン活性 Al₂O₃ にて遊離塩基とし 3.0 g. の油分を得る。この油分 1.0 g. を POCl₃ 10 ml. とともにポンペソロール中 150°, 4 hr. 加熱。減圧下に POCl₃ を留去 1-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-2-chlorobenzimidazole (XXIX) 塩酸塩の油分 1.0 g. を得る。

ついでこの油分を EtOH 40 ml. に溶かし、KOH 0.4 g. および *p*-ethoxythiophenol 0.5 g. を EtOH 20 ml. に溶かした溶液を滴下する。1 夜室温で放置後 2 hr. 還流、析出した。KCl を沪去し沪液を減圧下に濃縮。エーテルにて残渣を溶出。5% HCl 抽出、30% NaOH アルカリ性としエーテル抽出、水洗、MgSO₄ 乾燥。エーテル留去。1-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (XXX) の帶黄色粘稠油分を得る。得量 1.0 g. (86.5%). ジピクレート (アセトン-EtOH より再結)。m.p. 188~190°. 黄色柱状結晶。C₃₅H₃₅O₁₅N₉S. *Anal.*

Calcd. : C, 49.24; H, 4.13; N, 14.77. Found : C, 49.07; H, 4.31; N, 14.65.

薬理 合成した 1-(dialkylaminoalkyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazoles について、pressure method¹⁶⁾により鎮痛効力を検し、かつこれらの 1 部について急性毒性をテストした。その結果を Table II に表示する。Table II において明らかなように IV ならびに V が強力な鎮痛効果を示し、とくに IV は morphine あるいは I より強力な作用を有する。^{*1}

TABLE II. Analgesic Effects of 1-(Dialkylaminoalkyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-benzimidazoles by Pressure Method¹⁶⁾



No.	R	Analgesic effect (mice i.p.) ^{a)} (mg./kg.)				LD ₅₀ mg./kg. (mice i.p.)	ED ₅₀ mg./kg. (mice i.p.)	Sample
		5	10	25	50			
III	CH ₂ CH ₂ N	—	+					free base
IV	CH ₂ CH ₂ N	+ ^{b)}	+			68.8	1.4	"
V	CH ₂ CH ₂ N	±	+	++ ^{b)}		116	6.2	"
VI	CH ₂ CH ₂ N	—	—	—				"
VII	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	—	+					HCl salt
VIII	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃			±				free base
IX	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	—	—	±				"
X	CH ₂ CH ₂ N	—	+	+				"
XI	CH ₂ CH ₂ N	±	+	++ ^{c)}				"
XII	CH ₂ CH ₂ N	—	—					"
XIII	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₃	—	—					HCl salt
XIV	CH ₂ CHN(CH ₃) ₂ CH ₃	—	—	++ ^{b,c)}				free base
XIXa	CH ₂ CHN(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃	—	—					HCl salt
XIXb	CH ₂ CHN	—	—					free base
XXX	CHCH ₂ N	—	—					"
Morphine HCl						3.4 ^{*1}		

a) —; below 94 mm. Hg, ±; 95~105 mm. Hg, +; 106~150 mm. Hg, ++; 151~200 mm. Hg

b) positive Straub's reaction

c) toxic level

また、IX~XII について pressure method により、morphine-HCl ならびに I の鎮痛効果に対する antagonism を観察した。¹⁷⁾ おのおの 0.5, 1, 5 mg./kg. を morphine-HCl, 10 mg./kg. あるいは I 10 mg./kg. と同時投与したが、antagonism は認められず、morphine および I の鎮痛効果の増強のみが認められた。

16) 高木, 他: 本誌, 78, 553 (1958).

17) H. Kugita, et al.: J. Med. Chem., 7, 298 (1964); L. S. Harris, A. K. Pierson: J. Pharmacol. Exp. Therap., 143, 141 (1964).

鎮痛効力試験 第2報¹⁾に準ずる。free base の test sample は再結晶により精製した picrate を少量のアセトンに溶解しこれを Al_2O_3 カラム (picrate 1部に対し Al_2O_3 20~50部) に速やかに通し流液を減圧下に留去乾固して得た。free base および XIII は propylene glycol に溶解し、VII, XIXa は生理食塩液に溶解して投与した。なお、閾値は 200 mm. Hg 以上を cut off した。

Straub's reaction 鎮痛効力試験と並行して観察し、動物群 (1群, 10匹) 中 5匹以上 positive である場合を + と判定した。

ED₅₀ ならびに LD₅₀ 第2報¹⁾に準拠した。

Antagonism の検討¹⁷⁾ 検体の調製方法は第2報¹⁾ および鎮痛効力試験の項に準じ以後の操作は第4報^{*1}にしたがって行なった。

結論

以上の実験結果からつぎのように結論される。

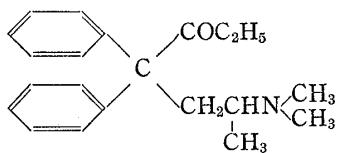
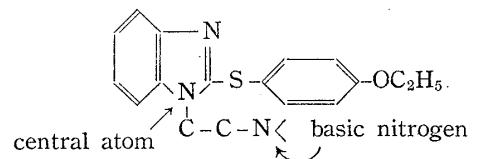
1. I が顕著な鎮痛活性を示す^{*1,1)} のに対し、dialkylaminoalkyl 基の alkyl 鎖を C 数 1 個とした XIII, C 数 3 個とした VII, VIII はほとんど鎮痛効力を示さない。
2. dialkylaminoalkyl 基の dialkylamino 部を pyrrolidino 基にすると鎮痛効力に飛躍的な増加がみられ、IV は I および morphine より強力な鎮痛作用を示す。
3. dialkylaminoalkyl 基の N に置換基として allyl 基を導入した IX, X, XI および XII はいずれも narcotic antagonism を示さず、かつ見るべき鎮痛作用も示さなかった。さらに phenethyl 基を導入した VI も無効である。
4. methadone analogue である XIV, XIXa, また diamide analogue としての XIXb, phenamamide-analogue の XXX はいずれもほとんど鎮痛活性をあらわさない。

考察

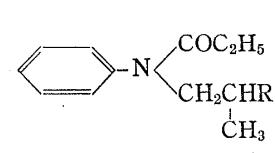
Braenden, Eddy 等²⁾は、一般麻薬性鎮痛薬の構造活性相関において最高の鎮痛活性は basic nitrogen と central carbon 間に 2 個の C atom を介在せしめた構造に現われ、強力な鎮痛作用の発現には central atom に少なくとも 1 個の芳香環の存在を必要とするという rule を提出したが、この rule を本系列の化合物にあてはめて考えようすれば、I が強力な鎮痛作用を示し XIII, VII および VIII がほとんど鎮痛効力を示さない前記事実から、I およびその誘導体分子において benzimidazole 核の 1 位 N を central carbon (central atom) に、1 位 N に結合している dialkylaminoethyl 基の N を basic nitrogen に、benzimidazole 環あるいはそのベンゼン核を aromatic flat portion に assign し得。以後、この仮定に基づいて考察を進めることが可能と思われる。Beckett¹⁸⁾ は、鎮痛作用を有する 1-(2-diethylaminoethyl)-2-benzylbenzimidazole 誘導体について benzimidazole の 1 位 N, これに結合する diethylaminoethyl 基の N をそれぞれ central atom, basic nitrogen に見なし得ると提議しているが、上記推論はこれを支持するものといえる。

周知の morphinan, benzomorphan, 4-phenylpiperidine および basic anilide 系鎮痛薬において basic nitrogen の置換基として有用な phenethyl 基¹⁹⁾を有する VI は鎮痛作用を有せず、basic nitrogen の置換基を allyl 基に代えるとしばしば narcotic antagonist が得られるが I の構造をそのように modify した IX, X, XI, XII はいずれも morphine ならびに I と拮抗しない。

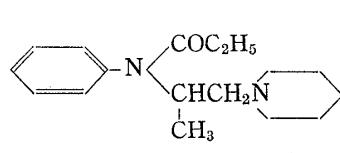
また、central atom に結合する aminoalkyl 基を公知の代表的な鎮痛薬のそれと同じくする化合物、methadone



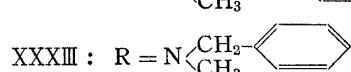
XXXI



XXXII : R = N<CH₂CH₂-C₆H₅>



XXXIV



18) "Progress in Medicinal Chemistry," Vol. IV, 201 (1965), Butterworths.

19) "Medicinal Chemistry," Vol. 5, "Analgetics," 143~205, 266 (1965), Academic Press.

(XXXI) に対応する XIV, XIXa, diampromide (XXXII) 系の強力な鎮痛薬 N-(2-benzylmethylaminopropyl)propionanilide (XXIII)²⁰ に対して XIXb, phenampromide XXXIV に対する XXX の鎮痛作用を検してみたがいずれもその効力にみるべきものがなかった。

以上総括して、I ならびにその analogue は Eddy 等の rule に適合し得ると考えられるが、一方、これらは、構造活性相関のうえで、XXXI, XXXII, XXXIV など公知の麻薬性鎮痛薬との類似に乏しく、この点で特徴的な鎮痛薬であると解釈し得る。

本研究に当たり、終始御懇篤な御指導を賜わった東北大学 小澤光教授、御鞭撻いただいた当社 上原昭二副社長、井川俊一博士、田中一郎博士、実験に協力していただいた当社研究部 渡辺慶昭氏、中山重蔵氏、木部美佐子嬢、IR、元素分析の労をとっていただいた当社研究部分析研究室の諸氏に深謝致します。

大正製薬株式会社研究部

20) W. B. Wright, Jr., R. A. Hardy, Jr.: J. Med. Chem., 6, 128 (1963).

[薬学雑誌]
87 (3) 309 ~ 314 (1967)

UDC 547.665.04.547.8.07

**52. 亀谷哲治,*¹ 菅原 宏, 菅野和子*²: Indene 関連化合物の研究(第5報*³)
2-Nitro-1-indanone Oxime の Polyphosphoric Acid による環拡大
反応について(複素環式化合物の合成研究 第173報*⁴)**

**Tetsuji Kametani,*¹ Hiroshi Sugahara, and Kazuko Kanno*²: Indene and
Related Compounds. V.*³ Ring Expansion of 2-Nitro-1-indanone
Oxime with Polyphosphoric Acid. (Studies on the Syntheses
of Heterocyclic Compounds. CLXXIII.*⁴)**

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine,*¹ and
Research Laboratories, Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.*²)

In an earlier work, it was found that the treatment of 2-nitro-1-tetralone oxime (II) with polyphosphoric acid resulted in the formation of 1-oxo-4,5-dihydro-1H-(1,2,4)-oxadiazolo-[4,3-a]quinoline (IV) and 4,5-dihydroneaphtho[1,2-c]furazan 3-oxide (V). In the anticipation that the same treatment of 2-nitro-1-indanone oxime (I) might produce the similar compounds (VI and VII) corresponding to those of II, I was treated with 20 volumes of polyphosphoric acid by warming at 45~50° for 40~50 minutes but the majority of the substance became resinous. The liquid obtained after removal of the resinous substance was salted out and extracted with ethyl acetate, affording two kinds of substances in 15% yield. These products were identified as 2-oximino-4-oxoisocarbostyril (VIII) and 2-oximino-1-indanone (IX).

(Received October 20, 1966)

われわれは 2-nitro-1-indanone oxime (I)¹⁾ の deoximation について種々検討してきたが、硫酸による方法²⁾、レブリン酸による方法³⁾では成功しなかったので、塩酸-ホルマリンによる方法^{4),5)} を種々条件を変えて検討した

*¹ Kita-4-bancho, Sendai.

*² Shinmachi-3-chome, Setagayaku, Tokyo.

*³ 第4報: T. Kametani, H. Sugahara, S. Asagi: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 14, 1408 (1966).

*⁴ 第172報: J. Chem. Soc. (C), 1967, in press.

1) 亀谷, 菅原: 本誌, 84, 399 (1964).

2) W. W. Hartman, L. J. Roll: Org. Synth. Coll. Vol. III, 20 (1955).

3) C. H. DePuy, B. W. Ponder: J. Am. Chem. Soc., 81, 4629 (1959).

4) J. A. Baltrop, A. J. Jonson, G. D. Meakins: J. Chem. Soc., 1957, 181.

5) M. P. Cava, R. L. Little, D. R. Napier: J. Am. Chem. Soc., 80, 2257 (1958).