2-ベンツイミダゾールチオール誘導体の研究 (第6報¹⁾) 1-(2-Diethylaminoethyl)-
2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-substituted Benzimidazole の合成および鎮痛効果

赤 輝也, 渡辺慶昭
大正製薬株式会社研究部²⁾

Studies on 2-Benzimidazolethiol Derivatives. VI.¹⁾ Synthesis and Analgesic
Effect of 1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-
5-substituted Benzimidazole

TERUYA SEKI and YOSHIKI WATANABE
Research Laboratory, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.²⁾

(Received April 26, 1968)

In continuation of the previous work on analgesics, 10 kinds of 5-substituted 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole were synthesized and tested but none of them showed any marked effect. Some of the previously prepared 5-unsubstituted 1-(2-*tert*-aminoethyl)-2-(*p*-substituted phenylthio)benzimidazoles showed a powerful analgesic effect. Comparison of infrared and nuclear magnetic resonance spectra of these two series of compounds showed a distinct difference between them in the absorption considered to be due to CH₂ neighboring the nitrogen in diethylaminoethyl group in 1-position, the former showing absorption at around 2800 cm⁻¹ which is absent in the latter. The nuclear magnetic resonance signal of the latter is shifted to a lower magnetic field than that in the former. These evidences suggest a difference in the steric structure of the diethylaminoethyl group in 1-position of the two series of compounds and this difference may be related to their pharmacological effect.

前報において,^{1,3)} 1-(2-*tert*-aminoethyl)-2-(*p*-substituted-phenylthio)benzimidazole のなかのいくつかが動物実験ですぐれた鎮痛効果を示し, 特に 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole (I) が morphine と同等の効力を有し, かつ, morphine 様の麻薬性鎮痛薬であることを報告した。

Hoffmann 等⁴⁾ は, 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxybenzyl)benzimidazole の 5 位に NO₂ 基を導入することによって鎮痛効力を著しく増強せしめることができ, 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxybenzyl)-5-nitro-benzimidazole (II) が morphine の 1000 倍もの効力を示すことを報告しているが, 著者等は 5 位置換基の鎮痛効果への影響を知ることを目的として I の 5 位置換誘導体 10 種を合成し, これらの鎮痛効力を検した。

合成法

各誘導体の合成経路を以下の Chart に示す (Chart 1). 1-(2-Diethylaminoethyl)-2-chloro-5-nitrobenzimidazole (III)⁵⁾ をアルカリ存在下に *p*-ethoxythiophenol (IV)⁶⁾ と縮合せしめて 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-

1) 第5報: 赤輝也, 薬誌, 87, 301 (1967).

2) Location: Takata-3-chome, Toshimaku, Tokyo.

3) 赤輝也, 薬誌, 85, 962 (1965); 赤輝也, 笹島道忠, 渡辺慶昭, 中島清, *ibid.*, 87, 296 (1967).

4) A. Hunger, J. Kerble, A. Rossi, K. Hoffmann., *Helv. Chim. Acta*, 43, 800 (1960); *ibid.*, 43, 1032 (1960).

5) A. Hunger, J. Kerble, A. Rossi, K. Hoffmann., *Helv. Chim. Acta*, 44, 1273 (1961).

6) C.M. Suter, H.L. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.*, 54, 4102 (1932).

ethoxyphenylthio)-5-nitrobenzimidazole (V) を得, これを SnCl_2 , HCl により還元して 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-aminobenzimidazole (VI) を合成した. VI の Sandmeyer 反応によって, 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-chlorobenzimidazole (VII) および 5-cyano 体 (VIII) が得られ, VI をアセチル化して 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-acetamidobenzimidazole (IX) を得た. VIII を EtOH - NaOH でケン化, つづいて CH_2N_2 によりエステル化して 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-benzimidazolecarboxylic acid (X) および methylester analogue (XI) をそれぞれ合成した (Chart 2). 1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-methylbenzimidazole (XV) は *N*-(2-diethylaminoethyl)-2-amino-4-methylaniline (XII)⁷⁾ を尿素で閉環して得られる 1-(2-diethylamino-

7) K. Hoffmann, A. Hunger, J. Kerble, A. Rossi., Ger Patent 1078131 (1960) [C.A., 55, 21146g (1961)].

ethyl)-5-methyl-2-benzimidazolinone (XIII) を POCl_3 で Cl 化して 1-(2-diethylaminoethyl)-2-chloro-5-methylbenzimidazole (XIV) とし、これを精製することなく IV⁶⁾ と縮合せしめることにより得られた (Chart 3). また、1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-ethylbenzimidazole (XXII) および 5-ethoxy analogue (XXIX) をも合成したが、3-nitro-4-chloroacetophenone (XVI)⁸⁾ に 2-diethylaminoethylamine を反応せしめ N-(2-diethylaminoethyl)-2-nitro-4-acetylaniline (XVII) となし、これを SnCl_2 , HCl で還元して得られる N-(2-diethylaminoethyl)-2-amino-4-acetylaniline (XVIII) の粗油状物を尿素で閉環して 1-(2-diethylaminoethyl)-5-acetyl-2-benzimidazolinone (XIX) とし、ついで Clemmensen 還元により 5-ethyl 体

8) J.R. Keneford, J.C.E. Simpson, *J. Chem. Soc.*, 1947, 227.

(XX) を得、これを Cl 化することにより生成する 1-(2-diethylaminoethyl)-2-chloro-5-ethylbenzimidazole (XXI) の粗油状物に IV⁶⁾ を縮合せしめて XXII を合成した (Chart 4). XXIX の合成は、N-(*p*-ethoxy-*o*-nitrophenyl)-*p*-toluenesulfonamide (XXIII)⁹⁾ より出発して N-(2-diethylaminoethyl)-2'-nitro-4'-ethoxy-*p*-toluenesulfonanilide (XXIV) の粗油状物とし、この tosyl 基を H₂SO₄ ではずして N-(2-diethylaminoethyl)-2-nitro-4-ethoxy-aniline (XXV) を得、つづいて還元により得られる N-(2-diethylaminoethyl)-2-amino-4-ethoxy-aniline (XXVI) を精製することなく尿素で閉環せしめて 1-(2-diethylaminoethyl)-5-ethoxy-2-benzimidazolinone (XXVII) となし、ついで Cl 化して 2-Chloro 体 (XXVIII) を得、この粗製物に IV⁶⁾ を縮合せしめて、これを達成した。

以上のようにして合成した 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-substituted-benzimidazole の収率、物理的性状、元素分析結果を Table I に総括する。

TABLE I. 1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-R-benzimidazoles

No.	R	Appearance	Yield (%)	mp (°C)	HCl-salt mp (°C)	Picrate mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
V	NO ₂	pale yellow needles	87.4		147—148 (mono)		C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N ₄ SCl (mono-HCl)	55.90	6.04	12.43	55.78	5.99	12.50
VI	NH ₂	colorless needles	61.5		201.5—202.5 (decomp.) (di)		C ₂₁ H ₃₀ ON ₄ SCl ₂ • H ₂ O (di-HCl)	53.95	6.04	11.99	53.70	6.79	11.99
VII	Cl	yellow needles	45.5	57—58			C ₂₁ H ₂₆ ON ₃ SCl	62.44	6.47	10.41	62.21	6.51	10.83
VIII	CN	brown oil	69.0			152 (decomp.) (mono)	C ₂₈ H ₂₉ O ₈ N ₇ S (monopicrate)	53.92	4.69	15.72	53.40	4.75	16.17
IX	NHCOCH ₃	colorless needles	90.0	164—165			C ₂₃ H ₃₀ O ₂ N ₄ S	64.77	7.09	13.14	64.79	7.58	13.08
X	COOH	pale brown prisms	50.0		198—200 (decomp.) (mono)		C ₂₂ H ₂₈ O ₃ N ₃ SCl (mono-HCl)	58.72	6.27	9.34	58.60	6.11	9.60
XI	COOCH ₃	yellow plates	65.0	126—128			C ₂₃ H ₂₉ O ₃ N ₃ S	64.61	6.84	9.83	64.49	6.92	9.67
XV	CH ₃	colorless needles	39.0	78.5—79.0			C ₂₂ H ₂₉ ON ₃ S	68.87	7.63	10.96	68.41	7.41	10.68
XXII	Et	brown oil	47.3			84—85 (mono)	C ₂₉ H ₃₄ O ₈ N ₆ S (monopicrate)	55.58	5.47	13.41	55.54	5.67	13.38
XXIX	OEt	yellow oil	39.2			96—97 (mono)	C ₂₉ H ₃₄ O ₉ N ₆ S (monopicrate)	54.20	5.33	13.08	53.97	5.11	13.09

鎮痛効果

これら 10 種の 5 位置換誘導体を体重約 20 g の dd 系雄マウスに *i. p.* 投与し、圧刺激法¹⁰⁾ により、前報¹⁾ に準じて、これらの鎮痛効力を検した。結果を Table II に表示する。

Table II において明らかなように、すべての 5 位置換誘導体はほとんど効力を示さず、VIII, X の 2 物質が 50 mg/kg の高投与量において効力を示すに過ぎなかった。

9) Beilstein, 13, H, 524,.

10) 高木敬次郎, 亀山 勉, 矢野剋二, 薬誌, 78, 553 (1958).

TABLE II. Analgesic Effects of 1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-R-benzimidazoles by Pressure Method¹²⁾ (Mice, *i.p.*)

No.	R	Analgesic effect (mg/kg)		Test sample ^{a)}
		25	50	
V	NO ₂	—	—	HCl salt
VI	NH ₂	—	—	HCl salt
VII	Cl	—	—	free base
VIII	CN	—	+	free base
IX	NHCOCH ₃	—	—	free base
X	COOH	—	+	HCl salt
XI	COOCH ₃	—	±	free base
XV	CH ₃	—	—	free base
XXII	Et	—	—	free base
XXIX	OEt	—	—	free base

a) VI was dissolved in physiologic saline, others were dissolved in propylene glycol.

赤外線吸収 (IR), 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルと効力との相関

このように, Hoffmann 等⁴⁾ によって示唆された benzimidazole 誘導体における 5 位 NO₂ 基の鎮痛効力への有用性は 2-benzimidazolethiol 系列においては適用されず, 逆に 5 位への NO₂ 基の導入は鎮痛効力の失活を招いた. また, その他の電子吸引性 radical, および電子供与基を I の 5 位に導入したが, 得られた誘導体は前記の通り, いずれもほとんど鎮痛効力を示さなかった.

前報^{1,3)} において報告した 1-(2-*tert*-aminoethyl)-2-arylthiobenzimidazole の IR, NMR スペクトルを今回合成した 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-substituted-benzimidazole のそれと比較観察すると, 両者ともに, おおの, 明らかな差異が認められる.

IR における差異は 2820—2790 cm⁻¹ 領域に認められ, Fig. 1 に例示したように, 前者の系列化合物はこの領域に吸収を示すが後者にはこれが認められない. このスペクトルの有無と鎮痛効力との関係を総括して Table III に示す.

Table III から明らかなように, 鎮痛薬として有効な物質は, Hoffmann 等⁴⁾ による II を含めて, すべて 2820—2790 cm⁻¹ 領域にスペクトルを示すが, 鎮痛活性をほとんど有しない 5 位置換誘導体には一致してこの吸収が認められない. この吸収は N の lone pair electron が関与する ν_{C-H} と解され, この種のスペクトルは diethylamine, triethylamine, piperidine, N-ethylpiperidine, morpholine などにも認められることから,¹¹⁾ 1 位の 2-diethylaminoethyl, 2-morpholinoethyl, 2-pyrrolidinoethyl および 2-piperidinoethyl 基の N の lone pair electron が関与した ν_{C-H} であると推測される. この推測より考察を進めるならば, 5 位置換誘導体がこの種の ν_{C-H} を示さない事実はこれら誘導体における 1 位の 2-diethylaminoethyl

Fig. 1. IR Spectra in 3000—2700 cm⁻¹ Region of Some 2-Benzimidazolethiol Derivatives

11) 中西香爾, “赤外線吸収スペクトル 定性と演習,” 第 4 版, 南江堂, 東京, 1963, p. 46.

TABLE III. Presence (+) or Absence (—) of IR Absorption Band in 2820—2790 cm⁻¹ Region of 2-Benzimidazoethiol Derivatives and Their Analgesic Activities

R ¹	R ²	R ³	Analgesic effect ^{a)} (25 mg/kg, mice)	IR absorption band in 2820—2790 ⁻¹ region		
				Liquid phase	KBr disks ^{b)}	CCl ₄ solution ^{c)}
NEt ₂	H	H	—	+		+
NEt ₂	iso-Pr	H	(7.3)	+		+
NEt ₂	NH ₂	H	—	+		+
NEt ₂	Cl	H	—	+		
NEt ₂	Br	H	—	+		
NEt ₂	CH ₃	H	—	+		+
NEt ₂	OCH ₃	H	—	+		
NEt ₂	OEt	H	(4.3)	+		+
NEt ₂	N(CH ₃) ₂	H	(23.5)	+		+
NEt ₂	NHCH ₃	H	(24.1)	+		+
NEt ₂	NEt ₂	H	(12.1)	+		+
NEt ₂	NHEt	H	(3.1)	+		+
NEt ₂	Et	H	—	+		+
NEt ₂	Pr	H	(16.1)	+		+
NEt ₂	Bu	H	—	+		+
NEt ₂	<i>tert</i> -Bu	H	(27.8)	+		+
NEt ₂	iso-Bu	H	(19.8)	+		+
NEt ₂	<i>sec</i> -Bu	H	(23.2)	+		+
NEt ₂	OPr	H	(4.5)	+	+	+
NEt ₂	NHPr	H	(7.6)		+	+
NEt ₂	NHCOEt	H	+		+	+
OEt	H	+	+		+
OEt	H	(1.4)	+		+
OEt	H	(6.2)		+	+
NEt ₂	OEt	NO ₂	—		—	—
NEt ₂	OEt	NH ₂	—	—		—
NEt ₂	OEt	Cl	—		—	—
NEt ₂	OEt	CN	—	—		—
NEt ₂	OEt	COOH	—	—		—
NEt ₂	OEt	COOCH ₃	—		—	—
NEt ₂	OEt	NHCOCH ₃	—		—	—
NEt ₂	OEt	CH ₃	—	—		—
NEt ₂	OEt	Et	—		—	—
NEt ₂	OEt	OEt	—		—	—
highly effective	+		+

a) +: effective; —: ineffective

The figure in parenthesis presents the ED₅₀ value.

b) concentration: 3 mg/600 mg

c) concentration: 5 mg/1 ml cell thickness: 0.1 mm

基の N の電子分布の異常性に起因するものと解される。

一方, NMR スペクトルにおいては, Fig. 2 に代表例を以て示したように, 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)benzimidazole の 1 位 diethylaminoethyl 基の $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$ の signal は τ 7.36 に triplet, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ のそれは 7.64 に quartet としてそれぞれあらわれるが, 5 位置換体である V の対応する signal は τ 6.85—7.2, ならびに τ 6.85 (quartet) としておのおのあらわれ, 前者に比し明らかに低磁場に shift している。

Table IV に各種誘導体の NMR スペクトルの解析結果を表示したが, ここでも同様に 5 位置換誘導体の 1 位 diethylaminoethyl 基の $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$ は 6.7—7.2 τ , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ は 6.7—7.0 τ に quartet の signal を示し, これらの値は, 強力な鎮痛効力を有する 5 位非置換誘導体^{1,3)} および Hoffmann 等による II⁴⁾ の対応する signal, 6.9—7.8 τ ならびに 7.3—7.7 τ (quartet) に比し, 明らかな低磁場 shift を示している。

Fig. 2. NMR Spectra of 2-Benzimidazolethiol Derivatives in CCl_4 at 60 Mcps

TABLE IV. NMR Characteristics of 2-Benzimidazolethiol Derivatives in CCl_4^a at 60 Mcps (τ Values from the Internal Standard TMS^b)

R^1	R^2	N $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—N}$	N CH_2CH_3 CH_2CH_3	N CH_2CH_3 CH_2CH_3	Miscellaneous
H	H	5.39	7.45	7.58 q	9.10 t	
iso-Pr	H	6.10	7.4—7.8	7.69 q	9.20 t	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$: 7.15, 8.93 d
NH_2	H	5.8—6.1	7.35	7.52 q	9.05 t	NH_2 : 5.94
CH_3	H	5.91	7.47	7.58 q	9.14 t	CH_3 : 7.81 s
OEt	H	6.02	7.36	7.64 q	9.17 t	OCH_2CH_3 : 6.33 q, 8.80 t
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	5.85	7.36	7.49 q	9.03 t	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$: 7.13 s
NHCH_3	H	5.87	7.32	7.3—7.65	9.03 t	NHCH_3 : 4.3—4.7, 7.35—7.6
NEt_2	H	5.84	7.38	7.49 q	9.04 t	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$: 6.74 q, 8.92 t
NHEt	H	5.86	6.9—7.5	7.48 q	9.04 t	NHCH_2CH_3 : 4.7—5.1, 6.9—7.5, 8.96 t
Et	H	5.87	7.2—7.7	7.57 q	9.12 t	CH_2CH_3 : 7.1—7.75, 8.86 t
Pr	H	5.90	7.2—7.6	7.57 q	9.10 t	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$: 7.1—7.6, 8.2—8.75, 8.9—9.25
tert-Bu	H	5.90	7.46	7.56 q	9.09 t	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$: 8.74 s
iso-Bu	H	5.98	7.3—7.7	7.64 q	9.0—9.3	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$: 7.3—7.7, 8.0—8.6, 9.0—9.3
sec-Bu	H	5.99	7.4—7.7	7.67 q	9.0—9.3	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$: 7.3, 8.92 d, 8.3—8.8, 9.0—9.4
OPr	H	5.84	7.37	7.50 q	9.05 t	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$: 6.19 t, 8.25, 9.00 t
NHPr	H	5.96	7.2—7.5	7.56 q	9.07 t	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$: 4.65—4.95, 7.1—7.5, 8.35—8.9, 9.0—9.35
OEt	NO_2	5.8—6.2	6.85—7.2	6.85 q	8.93 t	OCH_2CH_3 : 6.08 q, 8.62 t

OEt	NH ₂	5.9—6.3	6.8—7.15	6.95 q	9.01 t	OCH ₂ CH ₃ : 6.09 q, 8.65 t; NH ₂ : 6.81
OEt	Cl	6.1—6.3	7.0—7.15	6.90 q	8.99 t	OCH ₂ CH ₃ : 6.08 q, 8.61 t
OEt	CN	5.75—6.0	6.8—7.15	6.77 q	8.90 t	OCH ₂ CH ₃ : 5.98 q, 8.57 t
OEt	COOCH ₃	5.9—6.2	6.8—7.1	6.81 q	8.94 t	OCH ₂ CH ₃ : 5.98 q, 8.58 t; COOCH ₃ : 6.14 s
OEt	CH ₃	5.75—6.15	6.7—7.1	6.83 q	8.95 t	OCH ₂ CH ₃ : 5.95 q, 8.58 t; CH ₃ : 7.57 s
OEt	Et	5.9—6.2	6.9—7.25	6.96 q	9.04 t	OCH ₂ CH ₃ : 6.15 q, 8.68 t; CH ₂ CH ₃ : 7.39 q, 8.78 t
5.96	7.35—7.65	7.58 q	9.18 t	OCH ₂ CH ₃ : 6.10 q, 8.66 t; Ar-CH ₂ -Ar': 5.77 s

a) concentration: 40—50 mg/0.5 ml CCl₄ (Varian A-60)

b) s: singlet, t: triplet, q: quartet

このように, IR スペクトルは 5 位置換誘導体の 1 位 diethylaminoethyl 基の N の電子分布の異常性を示唆し, NMR スペクトルはこれら誘導体の 1 位置換基が 5 位非置換誘導体のそれと異なる状態にあることを示している。

これらの原因についてはなお検討中であるが, 恐らく, 5 位置換体の 1 位置換基の相対的な立体配置が 5 位非置換体の場合と著しく異なるためと推察される。

前報¹⁾において, 1-(2-diethylaminoethyl)-2-benzimidazolethiol 誘導体の鎮痛作用に関する構造活性相関について検討し, 1 位置換基の N を麻薬性鎮痛薬分子に共通する basic nitrogen¹²⁾に assign することができることを報告したが, 今回の実験事実, 2-benzimidazolethiol 誘導体においてこれらの 1 位置換基の立体的環境がその薬理効果に重大な影響を与えることを示唆するものと考えられる。

実験の部¹³⁾

1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(p-ethoxyphenylthio)-5-nitrobenzimidazole (V) 1-(2-Diethylaminoethyl)-2-chloro-5-nitrobenzimidazole (III) の HCl 塩³⁾ 7.7 g を EtOH 180 ml に懸濁, 攪拌しつつ KOH 1.3 g を EtOH 60 ml に溶かした溶液を注加. 30 min 後析出した KCl の沈殿を濾去, ついで p-ethoxythiophenol (IV)⁶⁾ 4.3 g, KOH 1.6 g を EtOH 70 ml に溶かして上記溶液に滴下し 1 昼夜放置する. その後 2 hr 還流を行ない, 冷後析出した KCl を濾去, 減圧下に EtOH を留去. 残渣をエーテル抽出, 希アルカリ溶液で洗浄, 水洗, 無水 MgSO₄ 乾燥, エーテル留去. 残渣油状物に 3% HCl 20 ml を加えて攪拌, HCl 塩として結晶化. iso-PrOH より再結晶 (Table I 参照).

1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(p-ethoxyphenylthio)-5-aminobenzimidazole (VI) V の HCl 塩 7.9 g を EtOH 50 ml に温時溶解, ついで攪拌下に SnCl₂ · 2H₂O 25.3 g を conc. HCl 30 ml に溶かした溶液を滴下しその後 50—60° で 3.5 hr 加熱する. 反応後減圧下で EtOH を留去. 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, 無水 MgSO₄ 乾燥, エーテル留去. HCl 塩とし iso-PrOH より再結晶 (Table I 参照).

1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(p-ethoxyphenylthio)-5-chlorobenzimidazole (VII) VI の HCl 塩 2.0 g を conc. HCl 5 ml と水 2.5 g に溶かし 0° で NaNO₂ 0.3 g を水 2.5 ml に溶かした溶液を用いてジアゾ化する. ついで Cu₂Cl₂ 3.0 g を conc. HCl 15 ml に溶かし 60° に加温して上記溶液に滴下する. 滴下後さらに 60° で 30 min 加熱, 冷後 NH₄OH アルカリ性としエーテル抽出, 水洗, 無水 MgSO₄ 乾燥, エーテル留去. 残渣は結晶化, 石油エーテルより再結晶 (Table I 参照).

1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(p-ethoxyphenylthio)-5-benzimidazole Carbonitrile (VIII) VI の HCl 塩 5.0 g を conc. HCl 2.9 ml と水 9 g に溶かし冷却. 0—5° で NaNO₂ 755 mg を水 3 ml に溶かした溶液を 10 分間で滴下する. つぎにあらかじめ CuSO₄ · 5H₂O 5.6 g からすみやかに調製した CuCN 溶液¹⁴⁾を 10° 以下で

12) O.J. Braenden, N.B. Eddy, H. Halbach, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, **13**, 932 (1955); A.H. Beckett, A.F. Casy, *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 986 (1954).

13) 融点はすべて未補正.

14) H.T. Clarke, R.R. Read, "Organic Syntheses," Coll. Vol. II, ed. by A.H. Blatt, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1956, p. 515.

注加し、その後室温で 1 hr 攪拌、 NH_4OH アルカリ性とし、エーテル抽出、水洗、無水 MgSO_4 乾燥、エーテル留去 (Table I 参照).

1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-acetamidobenzimidazole (IX) VI 200 mg に Ac_2O 1.0 ml を加え 50° で 30 min 加温し放置. 析出した結晶を濾取水洗、乾燥、 MeOH より再結晶 (Table I 参照).

1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-benzimidazolecarboxylic Acid (X) VIII 1.0 g を 70% EtOH 70 ml に NaOH とともに溶解し 3.5 hr 還流を行なう. その後溶液の量を 50 ml 位まで濃縮しエーテル洗浄、 AcOH 酸性としてエーテル抽出、水洗、無水 MgSO_4 乾燥、エーテル留去. 残留物を HCl 塩としてエーテル EtOH より再結晶 (Table I 参照).

Methyl 1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-benzimidazolecarboxylate (XI) X の HCl 塩 400 mg を NH_4OH に溶かし AcOH 酸性とし CHCl_3 抽出、水洗、無水 MgSO_4 乾燥、 CHCl_3 留去、橙黄色の X の油状物を得る. ついで約 250 ml の無水エーテルに溶かし CH_2N_2 の 5% エーテル溶液 50 ml を滴下し 3 hr 放置. エーテル留去. 結晶を得る. エーテルより再結晶 (Table I 参照).

1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-methylbenzimidazole (XV) N-(2-Diethylaminoethyl)-2-amino-4-methylaniline (XII)⁷⁾ 20.0 g と尿素 10.0 g を *iso*-AmOH 100 ml に溶かし 24 hr 還流. 反応後減圧下に溶媒を留去. 残渣を 5% HCl 抽出、 NH_4OH で中和. 析出した油状物をエーテル抽出、水洗、無水 MgSO_4 乾燥、エーテル留去. 残渣を HCl 塩とする. エーテル・ MeOH より再結晶. 1-(2-Diethylaminoethyl)-5-methyl-2-benzimidazolinone (XIII)・ HCl 塩の帯黄色板状結晶を得る. mp $209-210^\circ$. 得量 16.5 g (64.5%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ON}_3\cdot\text{HCl}$: C, 59.23; H, 7.82. Found: C, 58.90; H, 7.84. XIII 3.5 g と POCl_3 12 ml をボンベンロール中油浴にて 125° 4 hr 加熱. 反応後減圧下に POCl_3 を留去. 残渣に氷水を注加して残存する POCl_3 を分解. 傾瀉により水を除きさらに水で数回洗浄し MeOH に溶解. 濃縮乾固して 1-(2-diethylaminoethyl)-2-chloro-5-methyl-benzimidazole (XIV)・ HCl 塩の油状物 4.0 g を得る. この油状物を EtOH 100 ml に溶かしついで KOH 0.8 g を EtOH 30 ml に溶かした溶液を加えしばらくして KOH 0.85 g, IV 2.3 g を EtOH 35 ml に溶かして注加し、1 夜放置後 2 hr 還流. 析出した沈殿を濾去、溶媒留去. 残留物をエーテルに溶かし 10% NaOH , ついで水にて洗浄、無水 MgSO_4 乾燥、エーテル留去. 油状物 4.0 g を得る. EtOH に溶解ピクリン酸 3.0 g を用いて picrate とする (mp $114-115^\circ$). この picrate をアセトンに溶かし Al_2O_3 のカラムに通して遊離塩基とする. 結晶化. 石油エーテルより再結晶 (Table I 参照).

1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-ethylbenzimidazole (XXII) 3-Nitro-4-chloroacetophenone (XVI)⁸⁾ 45.3 g を無水 EtOH 230 ml に加温溶解. 70° で 2-diethylaminoethylamine 34.8 g を攪拌下に 1 hr で滴下し、さらに 5 hr 還流する. EtOH を減圧下に留去、残渣を 5% HCl に溶かし不溶の原料を濾去. 濾液を NH_4OH アルカリ性とする黄色結晶析出、濾取、水洗、 EtOH より再結晶. N-(2-Diethylaminoethyl)-2-nitro-4-acetylaniline (XVII) の黄色針状結晶を得る. mp $86-87^\circ$. 得量 30.0 g (48.3%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_3$: C, 60.20; H, 7.58; N, 15.04. Found: C, 60.06; H, 7.57; N, 14.87. XVI の回収量 10.0 g.

XVII 27.6 g を conc. HCl 120 ml に溶かし攪拌しつつ $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 150 g を conc. HCl 150 ml に溶かした溶液を 40° 以下で滴下する. その後 $60-70^\circ$ で 4 hr 加熱、冷後 30% NaOH でアルカリ性としエーテル 100 ml で 5 回抽出、水洗、無水 MgSO_4 乾燥、エーテル留去. N-(2-Diethylaminoethyl)-5-acetylaniline (XVIII) の褐色油状物 21.6 g (87.0%) を得る.

XVIII 21.6 g を尿素 10 g とともに *iso*-AmOH 100 ml に溶かし 30 hr 還流. 減圧下に *iso*-AmOH を留去. 残留物をエーテルで抽出、水洗、無水 MgSO_4 乾燥、エーテル留去、結晶化. AcOEt より再結晶. 1-(2-diethylaminoethyl)-5-acetyl-2-benzimidazolinone (XIX) の帯黄色柱状結晶を得る. mp $135-136^\circ$. 得量 10.0 g (42.0%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 65.43; H, 7.69; N, 15.26. Found: C, 65.46; H, 7.30; N, 15.50.

HgCl_2 3.6 g, Zn 粒 30 g を conc. HCl 1.8 ml と水 50 ml の混液に加え Zn アマルガムを作製し水洗、ついで XIX 9.5 g を 6N HCl 50 ml に溶かし上記 Zn アマルガムを加え 13 hr 還流を行ない熱時濾過して濾液を NH_4OH アルカリ性として CHCl_3 200 ml で抽出、水洗、無水 MgSO_4 乾燥、 CHCl_3 留去. 1-(2-Diethylaminoethyl)-5-ethyl-2-benzimidazolinone (XX) の褐色油状物 3.6 g を得る. Picrate: アセトンより再結晶. 黄色柱状結晶. mp $190.5-192^\circ$. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ON}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$: C, 51.42; H, 5.34; N, 17.14. Found: C, 51.50; H, 5.08; N, 17.16. XX の picrate 3.5 g をベンゼン 150 ml と 3N HCl 150 ml に懸濁、1 hr 還流して水層を分取しベンゼン 400 ml で洗浄、 NH_4OH アルカリ性としベンゼン抽出、水洗、無水 MgSO_4 乾燥、ベンゼン留去. XX の黄色油状物 2.0 g を得る.

XX 450 mg を POCl_3 5.0 ml とともにボンベンロール中浴温 $140-150^\circ$ で 4 hr 加熱、ついで減圧下に POCl_3 を留去. 残渣を氷水 0.5 ml で 2 回傾瀉により洗浄、 MeOH 30 ml に溶かし活性炭処理を行ない MeOH を留去. 1-(2-diethylaminoethyl)-2-chloro-5-ethylbenzimidazole (XXI)・ HCl 塩の褐色油状物 0.5 g を得る.

XXI・ HCl 塩 0.5 g と IV 0.3 g を EtOH 30 ml に溶かし攪拌しつつ KOH 0.5 g を EtOH 50 ml に溶かした溶液を滴下する. 1 夜放置後 2 hr 還流. EtOH 留去. 水を加えエーテル抽出、5% NaOH 洗浄、水洗、無水 MgSO_4 乾燥、エーテル留去. 得られた油状物を活性 Al_2O_3 カラムクロマトグラフィーに付しアセトンで溶出して精製 (Table I 参照).

1-(2-Diethylaminoethyl)-2-(*p*-ethoxyphenylthio)-5-ethoxybenzimidazole (XXIX) N-(*p*-Ethoxy-*o*-nitro-

phenyl)-*p*-toluenesulfonamide (XXIII)⁹⁾ 55.5 g を無水 xylene 400 ml に溶かし攪拌しつつ 40—50° で NaNH₂ 7.5 g を少量ずつ加える。ついで 2-diethylaminoethylchloride 29.7 g を xylene 170 ml に溶かした溶液を 50—60° で 1.5 hr にわたって滴下しさらにこの温度で 4 hr, 沸騰水浴中で 1.5 hr 加熱する。冷後 5% HCl 抽出, NH₄OH アルカリ性としエーテル抽出, 5% HCl 抽出 NH₄OH アルカリ性とし再びエーテル抽出, 水洗, 無水 MgSO₄ 乾燥, エーテル留去。N-(2-Diethylaminoethyl)-2-nitro-4-ethoxyaniline (XXV) の赤褐色油状物を得る。得量 31.5 g (80.5%)。Picrate (アセトンより再結); mp 164—166°。黄橙色針状結晶。Anal. Calcd. C₁₄H₂₃O₃N₃·C₆H₃O₇N₃: C, 47.04; H, 5.14; N, 16.47. Found: C, 47.08; H, 5.04; N, 16.66. XXV 30 g を conc. HCl 100 ml に溶かし, 攪拌下に SnCl₂·2H₂O 120 g を conc. HCl 150 ml に溶かした溶液を 40° 以下で 1 hr にわたって滴下し, 50° で 4 hr 攪拌, 反応後 30% NaOH でアルカリ性としエーテル抽出。水洗, 無水 MgSO₄ 乾燥。エーテル留去。N-(2-Diethylaminoethyl)-2-amino-4-ethoxyaniline (XXVI) の褐色油状物 20 g (77.0%) を得る。

XXVI 15.0 g と尿素 7.3 g を iso-AmOH 100 ml に溶かし 30 hr 還流を行ない, のち, 減圧下に溶媒留去, 残留物に石油エーテルを加えて研磨すると結晶化する。沝取, 水洗, 乾燥。MeOH より再結晶。1-(2-Diethylaminoethyl)-5-ethoxy-2-benzimidazolinone (XXVII) の帯褐色葉状結晶を得る。mp 95—96°。得量 9.7 g (55.5%)。Anal. Calcd. C₁₅H₂₃O₂N₃: C, 64.95; H, 8.36; N, 15.15. Found: C, 64.86; H, 8.01; N, 15.14.

XXVII 3.0 g と POCl₃ 10 ml をボンベンロール中浴温 150° で 4 hr 加熱。減圧下に POCl₃ を留去。残留物に氷水を加えて残存する POCl₃ を分解し傾瀉により水を除きさらに水で洗浄, MeOH 50 ml に溶かし活性炭処理。溶媒留去。1-(2-Diethylaminoethyl)-2-chloro-4-ethoxybenzimidazole (XXVIII) HCl 塩の褐色粉末状結晶 3.4 g を得る。ついでこの結晶 2.7 g を EtOH 50 ml に溶かしあらかじめ (IV) 1.3 g, KOH 0.9 g を EtOH 40 ml に溶かした溶液を攪拌下に滴下し 1 夜放置する。その後 2 hr 還流を行ない沈殿を沝去し, 減圧下に溶媒留去。残渣をエーテル抽出, 10% NaOH 洗浄, 水洗, 無水 MgSO₄ 乾燥。エーテル留去, 帯黄色油状物を得る (Table I 参照)。

謝辞 本研究に御指導いただいた東北大学医学部薬学科小澤 光教授, 御鞭撻下さった当社上原昭二常務, 井川俊一博士, 田中一郎博士, 実験に協力していただいた東京大学理学部化学科大学院中山重蔵氏に厚く感謝致します。