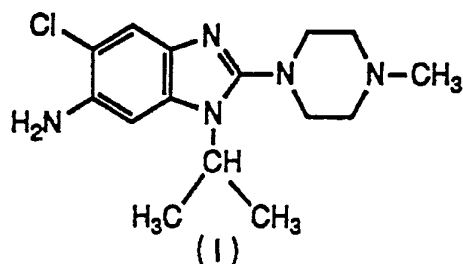


(51) 国際特許分類 5 C07D 235/30, A61K 31/495		A1	(11) 国際公開番号 WO 93/01176
			(43) 国際公開日 1993年1月21日(21.01.1993)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (30) 優先権データ 特願平3/189295 1991年7月2日(02. 07. 91) JP 特願平3/357558 1991年12月25日(25. 12. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 鐘紡株式会社 (KANEBO, LTD.) [JP/JP] 〒131 東京都墨田区墨田五丁目17番4号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 鈴木健司 (SUZUKI, Kenji) [JP/JP] 〒534 大阪府大阪市都島区友湖町1丁目6番5-305号 Osaka, (JP) 大高 博 (OHTAKA, Hiroshi) [JP/JP] 〒536 大阪府大阪市城東区鳴野西二丁目12番24号 Osaka, (JP) 尾崎昭夫 (OZAKI, Aki o) [JP/JP] 〒534 大阪府大阪市都島区友湖町1丁目6番8-302号 Osaka, (JP) 森元康夫 (MORIMOTO, Yasuo) [JP/JP] 〒534 大阪府大阪市都島区友湖町1丁目3番31-501号 Osaka, (JP) 洲加本孝幸 (SUKAMOTO, Takayuki) [JP/JP] 〒574 大阪府大東市川中新町16番409号 Osaka, (JP)		(74) 代理人 弁理士 青山 稔, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見2丁目1番61号 ツイン21 MIDタワー内 Osaka, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title : BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE, PRODUCTION THEREOF, ANTIEMETIC CONTAINING SAME AS ACTIVE INGREDIENT, AND INTERMEDIATE FOR PRODUCING SAME			
(54) 発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体、その製造法、それを有効成分とする制吐剤およびその製造用中間体			
<chem>CN1CCN(C1)c2nc3cc(Cl)cc(N)c3n2C(C)C</chem> (1)			
(57) Abstract A novel benzimidazole derivative represented by formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof, a process for the production thereof, an antiemetic containing the same as the active ingredient, and an intermediate for the production of the antiemetic. The derivative has a persistent 5-HT ₃ antagonism and the effects of preventing and curing vomit induced by cis-platin and is lowly toxic, thus being useful as an antiemetic for vomit accompanying the chemotherapy of cancer with the use of cisplatin or the like.			

(57) 要約 ベンズイミダゾール誘導体、その製造法、それを有効成分とする制

吐剤およびその製造中間体

下式 (I)



で示されるベンズイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩、その製造法、それを有効成分とする制吐剤およびその製造用中間体。上記の新規ベンズイミダゾール誘導体は、持続的な5-HT₃拮抗作用を有し、シスプラチンにより誘発された嘔吐に対する予防効果および治療効果を示し、また低毒性であることから、シスプラチン等による癌化学療法に伴う嘔吐に対する制吐剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
AU	オーストラリア	FR	フランス	MR	モーリタニア
BB	バルバドス	GA	ガボン	MW	マラウイ
BE	ベルギー	GN	ギニア	NL	オランダ
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	NZ	ニュージーランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	PL	ポーランド
BR	ブラジル	IE	アイルランド	PT	ポルトガル
CA	カナダ	IT	イタリア	RO	ルーマニア
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	RU	ロシア連邦
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SD	スーダン
CH	スイス	KR	大韓民国	SE	スウェーデン
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソヴィエト連邦
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
DE	ドイツ	MC	モナコ	TG	トーゴ
DK	デンマーク	MG	マダガスカル	UA	ウクライナ
ES	スペイン	ML	マリ	US	米国

明 細 書

ベンズイミダゾール誘導体、その製造法、それを有効成分とする制

吐剤およびその製造用中間体

技術分野

本発明は新規ベンズイミダゾール誘導体、その製造法、それを有効成分とする制吐剤およびその製造用中間体に関する。

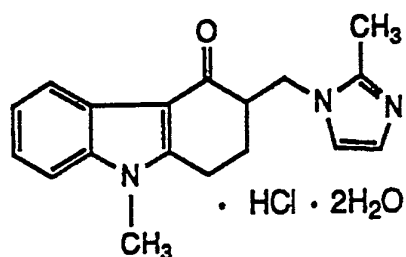
背景技術

癌治療においてシスプラチン等の化学療法剤の存在は欠くことのできないものである。しかし、その一方で嘔吐等の副作用が問題となり、治療の継続を困難にしている。

最近、この嘔吐の発現は、セロトニン [5-ヒドロキシトリプタミン (以下、5-HT と言う)] 受容体の 1 つと関連することが判ってきた。5-HT は体内の神経伝達物質の 1 つであり、5-HT が関与する受容体は大別すると 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃ の 3 つが知られている。このうち癌化学療法に伴う嘔吐には 5-HT₃ 受容体が関与している。つまり化学療法剤投与により 5-HT が遊離し、その

遊離した 5-H T が腹部の 5-H T₃ 受容体に結合することにより、腹部迷走神経を介して延髄第 4 脳室に存在する化学受容器引金帯として嘔吐中枢が刺激され、その結果嘔吐が生じる。

5-H T₃ 拮抗作用を有するオンダンセトロン (GR38032F、下式参照) がシスプラチン等の化学療法剤の投与に伴う嘔吐の抑制に有効であることが報告されている [Cancer. Chemother. Pharmacol., 23, 389-391(1989)]。



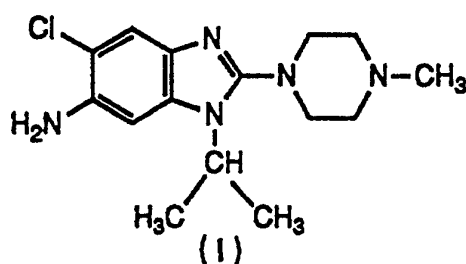
一方、2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾール誘導体の医薬への応用については、既に知られている。例えば、特開昭50-126682号には鎮痛、消炎作用を有する2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾール誘導体が開示されており、1-メチル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾール (化合物A) 等

が例示されている。しかし、2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾール誘導体の5-HT₃拮抗作用およびこれに基づく制吐作用については何ら知られていない（後記試験例1参照）。

本発明者等はシスプラチン等による癌化学療法に伴う嘔吐に対して、強力で、しかも持続的な抑制作用を示す5-HT₃拮抗作用に基づく新規な制吐剤の開発を目的として種々検討を加えた。

発明の開示

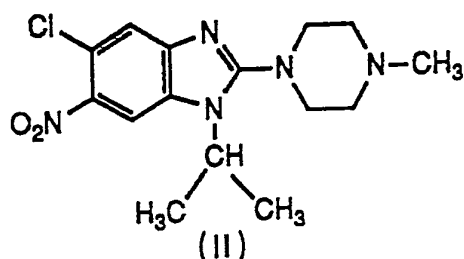
本発明者等は検討を重ねた結果、下式（I）



で示される新規なベンズイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩が、斯かる要請を満足することを見い出して本発明を完成した。

発明を実施するための最良の形態

本発明のベンズイミダゾール誘導体（I）は、下式（II）



で示される化合物に不活性溶媒中、化合物（II）に対して通常 4 ～ 7 当量の還元剤を室温から還流条件下で 1 ～ 10 時間作用させることによって製造することができる。還元剤としては、例えば亜鉛と塩酸、鉄と塩酸、塩化第一スズと塩酸等が用いられる。

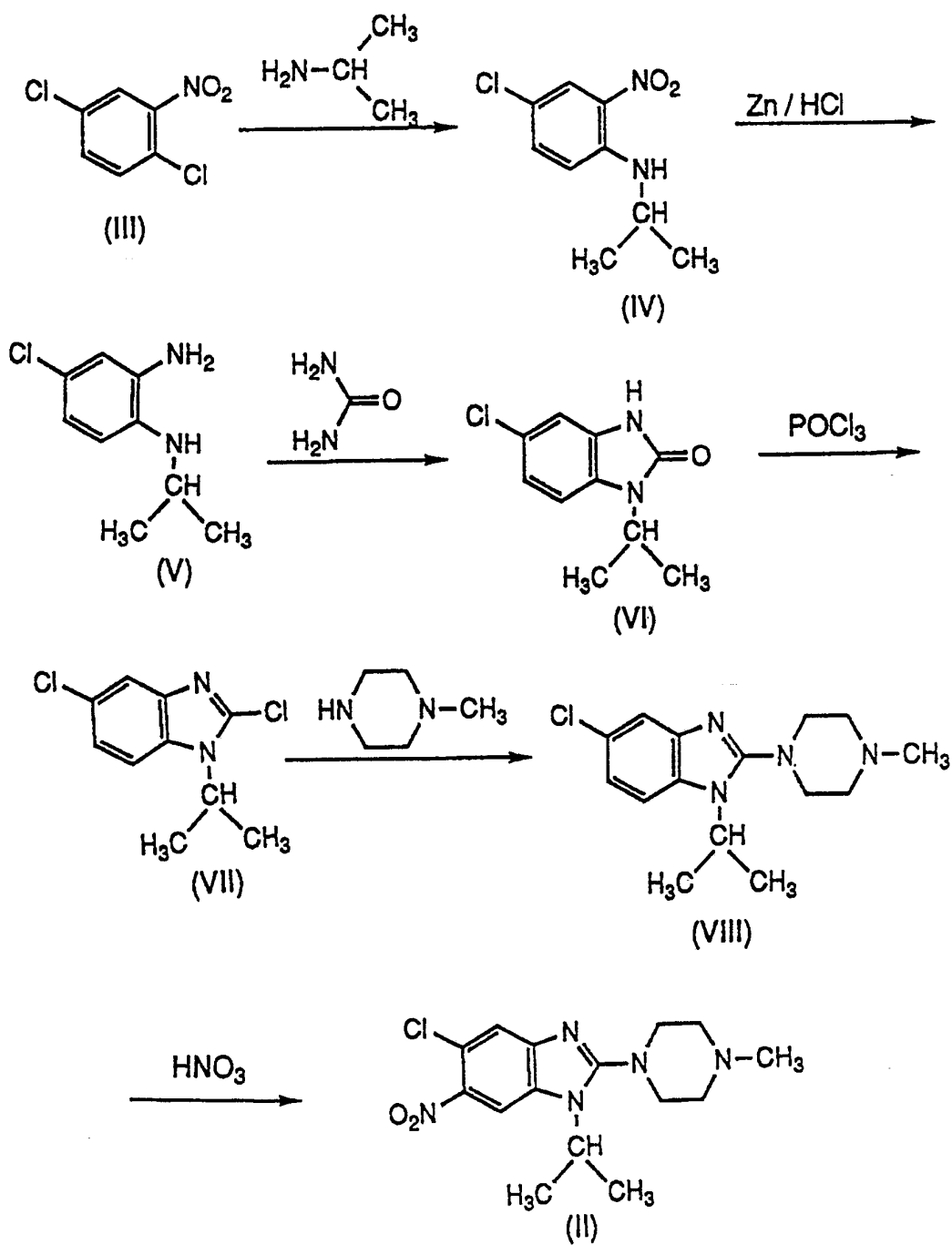
本発明化合物（I）は、更に必要に応じ、常法に従って薬理学的に許容される酸付加塩に導くことができる。

本発明化合物の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸、硫酸等の無機酸との塩、マレイン酸、フマル酸等の有機酸との塩が挙げられる。

上記製造法に用いられる化合物（II）（製造用中間体）は文献未記載の新規化合物であり、例えば次の a 法、b 法によって製造す

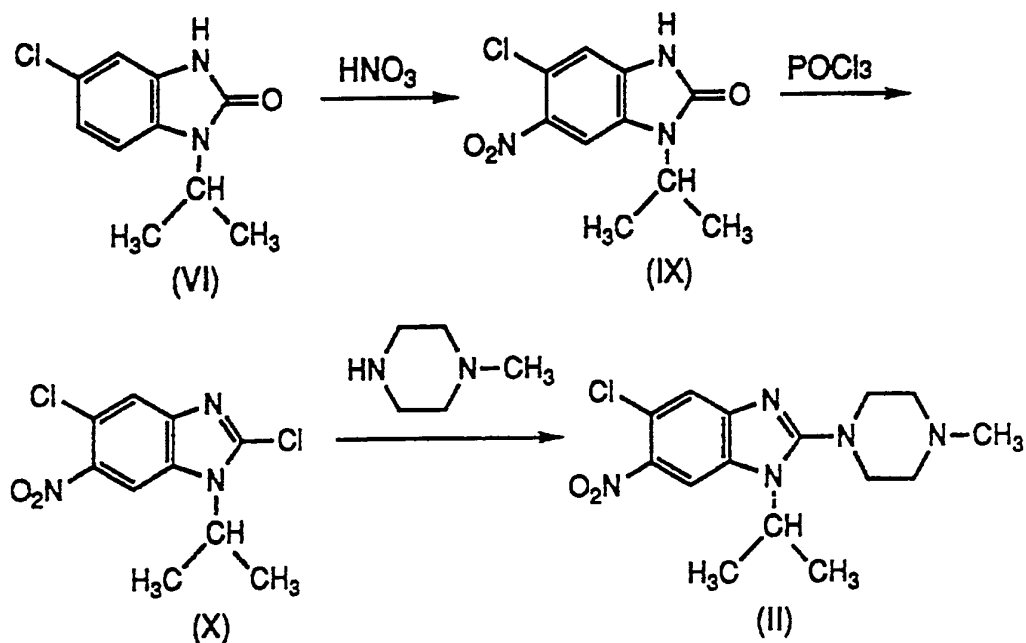
ることができる。

a 法 :



a 法は上記に示す通り、化合物 (I I I) とイソプロピルアミンを反応させることにより化合物 (I V) を得る。次に、(I V) に塩酸存在下、亜鉛を作用させることにより化合物 (V) とした後、尿素を反応させ化合物 (V I) を得る。この化合物 (V I) にオキシ塩化リンを作用させることにより化合物 (V I I) とし、これに N-メチルピペラジンを反応させ化合物 (V I I I) を得る。次に、化合物 (V I I I) に発煙硝酸を酢酸中で作用させるか、または化合物 (V I I I) に濃硝酸を濃硫酸中低温で作用させることにより化合物 (I I) を得る (後記製造例参照)。

b 法 :



b 法は上記に示す通り、a 法によって得られる化合物 (V I) をジクロロベンゼンに溶解後、硝酸を滴下してニトロ化し化合物 (I X) とした後、オキシ塩化リン等でクロロ化して化合物 (X) を得る。次に、化合物 (X) をベンゼン、トルエン等の不活性溶媒に溶解あるいは懸濁し、通常2 ～6 倍モルのN-メチルピペラジンを室温～60℃で添加した後、室温～溶媒の沸点温度、好ましくは60℃～溶媒の沸点温度で10分～1 時間反応させることにより化合物 (I I) を得る（後記製造例参照）。

本発明化合物は、後述する如く持続的な5-HT₃拮抗作用を有し、シスプラチンにより誘発された嘔吐に対する予防効果および治療効果を示し、また低毒性であることから、シスプラチン等による癌化学療法に伴う嘔吐に対する制吐剤として有用である。

本発明化合物を癌化学療法に伴う嘔吐の治療のために使用する場合、通常の剤形に製剤化した後、経口もしくは注射剤として用いる。

経口投与剤形としては、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の固形製剤等のほか、シロップ剤等の液剤が含まれる。斯かる製剤の調

製は常法によって行われ、固形製剤については通常の医薬添加物、例えば、乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク等を用いて製剤化される。カプセル剤はそのようにして調製された顆粒剤、散剤等を適当なカプセルに充填して得られる。

また、シロップ剤は白糖、カルボキシメチルセルロース等を含む水溶液に、本発明化合物を溶解または懸濁させて得られる。また、注射剤の調製は常法によって行われ、必要に応じて安定剤、溶解補助剤等を添加することができる。

本発明化合物の投与量は、症状、体重、年齢等によって一定しないが、経口投与の場合、通常、成人1日当たり0.2 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、これを1度にまたは2 ~ 3回に分けて投与する。また、注射の場合、通常、成人1日当たり0.1 ~ 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、これを1度にまたは2 ~ 3回に分けて投与する。

発明の効果

本発明化合物は5-HTにより誘発されたベゾルド・ヤーリッシュ

反射に対して強い拮抗作用（5-HT₃拮抗作用）を示し、その作用が長時間持続する（後記試験例1参照）。また、シスプラチンにより誘発された嘔吐に対して強い予防効果と治療効果を示す（後記試験例2参照）。そして、本発明化合物の毒性は低い（後記試験例3参照）。従って、本発明化合物は、シスプラチン等の癌化学療法に伴う嘔吐に対し、強力で、しかも持続的な抑制作用を示す安全性の高い制吐剤として有用である。

以下、本発明化合物の作用効果を試験例を挙げて説明する。

試験例1

5-HT₃拮抗作用：

（試験化合物）

- （1） 6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-（4-メチル-1-ピペラジニル）ベンズイミダゾール（本発明化合物1）
- （2） 6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-（4-メチル-1-ピペラジニル）ベンズイミダゾール・2マレイン酸塩（本発明化合物2）

(3) 1-メチル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベン
ズイミダゾール(化合物A、特開昭50-126682号記載の化合物)

(4) オンダンセトロン(対照化合物)

(試験方法)

5-HT₃拮抗作用は5-HTによって誘発される反射性徐脈[ベゾ
ルド・ヤーリッシュ反射(Bezold-Jarisch reflex)]に対する抑制作
用を指標にして、Collins 等の方法[Br. J. Pharmacol., 80, 570P (1
983)]に準じて測定した。

即ち、S.D.系雄性ラット(体重200-350g)をウレタン1.25mg/kg
の腹腔内投与により麻酔し、頸動脈にカニューレを挿入し、心拍数
を測定した。5-HTは生理食塩液に溶解し、静脈内投与(0.04mg/k
g)した。試験化合物は生理食塩液または5%エタノール生理食塩液
に溶解し、5-HT投与5分前に静脈内投与した。

試験化合物による反射性徐脈の抑制率の用量-反応曲線からED₅₀
値を求め、5-HT₃拮抗作用を比較した。

また、上記と同様にして試験化合物(上記ED₅₀値の約25倍量)お

よび5-HTを静脈内投与後、5-HTを経時的に静脈内投与（0.04mg/kg）し、試験化合物による反射性徐脈の抑制率が20%以下になるまでの時間を測定し、5-HT拮抗作用の作用持続時間を求めた（但し、化合物Aについては該拮抗作用が本発明化合物に比較して極めて弱かったので、測定しなかった）。

（試験結果）

結果を第1表に示す。

第1表（ベゾルド・ヤーリッシュ反射に対する拮抗作用）			
試験化合物	ED ₅₀ (μg/kg,i.v.) [95%信頼限界]	作用持続時間	
		投与量 (μg/kg,i.v.)	(hr)
本発明化合物1	0.044 [0.013 - 0.068]	1.0	≫8
本発明化合物2	0.071 [0.050 - 0.097]	1.0	≫8
化合物A	> 3.0	—	—
対照化合物	4.0 [2.7 - 6.3]	100	2

試験例 2

シスプラチンにより誘発された嘔吐に対する予防効果および治療

効果：

(試験化合物)

(1) 6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾール (本発明化合物 1)

(2) 6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾール・2マレイン酸塩

(本発明化合物 2)

(3) オンダンセトロン (対照化合物)

(試験方法)

本試験はCostall 等の方法 [Neuropharmacology, 26, 1321-1326(1987)] に準じて行った。

即ち、雄性フェレット(ferret) (体重1.0-1.6kg, 1 群3 匹) の頸静脈に静脈内投与のためのカニューレの植え込み手術を施した。予防効果は、手術後3日経過したフェレットに生理食塩液または5 %

エタノール生理食塩液に溶解した試験化合物、または生理食塩液（対照群）を静脈内投与し、続いて5分後に生理食塩液に溶解したシスプラチン10mg/kg を30秒かけて静脈内投与し、シスプラチン投与後から4時間の間に誘発される嘔吐の回数を測定した。また、治療効果は、手術後3日経過したフェレットに生理食塩液に溶解したシスプラチン10mg/kg を30秒かけて静脈内投与し、嘔吐が発現した後（シスプラチン投与後およそ80分）、生理食塩液または5%エタノール生理食塩液に溶解した試験化合物、または生理食塩液（対照群）を静脈内投与し、引き続き4時間まで嘔吐の回数を測定した。抑制率は次式により求めた。

$$\text{抑制率 (\%)} = \{ 1 - (\text{試験化合物投与群の平均嘔吐回数} / \text{対照群の平均嘔吐回数}) \} \times 100$$

（試験結果）

結果を第2表に示す。

第2表			
(シスプラチン誘発嘔吐に対する予防効果および治療効果)			
試験化合物	投与量 (mg/kg,i.v.)	抑制率 (%)	
		予防効果	治療効果
本発明化合物 1	0.01	100	100
本発明化合物 2	0.01	85	100
対照化合物	0.1	31	77

試験例 3

急性毒性：

(試験化合物)

試験例 2 の場合と同じ。

(試験方法)

ddY 系雄性マウス (体重20~30g, 1群5匹) を一夜絶食し、試験化合物を生理食塩液または等モルの塩酸を含む生理食塩液に溶解して静脈内投与 (100mg/kg) し、投与後7日間にわたり死亡の有無を

観察した。

(試験結果)

本発明化合物投与群では死亡例は1例も認められなかったが、対照化合物投与群では全例が死亡した。従って、本発明化合物は対照化合物（オンダンセトロン）に比べて低毒性である。

実施例

以下に、製造例および実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明する。

製造例 1

4-クロロ-N-イソプロピル-2-ニトロアニリン（式IVの

化合物）：

2,5-ジクロロニトロベンゼン150gをイソプロピルアミン150gに加え封管中100℃で4時間攪拌した。冷却後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去して4-クロロ-N-イソプロピル-2-ニトロアニリン163gを得た。なお、この一部をとっ

てメタノールから再結晶したものは以下の物性値を示した。

mp 72.0-74.0°C

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.33(6H, d), 3.56-4.20(1H, m), 6.89(1H, d),

7.44(1H, dd), 8.09(1H, brs), 8.21(1H, d).

元素分析値 (C₉H₁₁ClN₂O₂ として) :

計算値 (%) C, 50.36; H, 5.17; N, 13.05

実測値 (%) C, 50.21; H, 5.10; N, 13.05

製造例 2

2-アミノ-4-クロロ-N-イソプロピルアニリン (式Vの化

合物) :

4-クロロ-N-イソプロピル-2-ニトロアニリン8gをエタノール20mlに溶解し、亜鉛末9.8gを加え、濃塩酸20mlを少しずつ加えた。混合物にアンモニア水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を蒸留 (bp 90 °C/0.4mmHg) することにより2-アミノ-4-クロロ-N-イソプロピルアニリン4.2gを得

た。

mp 35.0-36.0°C

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.22(6H, d), 2.50-4.10(4H, m), 6.38-7.08 (3

H, m).

元素分析値 (C₉H₁₃ClN₂ として) :

計算値 (%) C, 58.54; H, 7.10; N, 15.17

実測値 (%) C, 58.39; H, 7.09; N, 15.33

製造例 3

5-クロロ-1-イソプロピルベンズイミダゾール-2-オン (式

VI の化合物) :

2-アミノ-4-クロロ-N-イソプロピルアニリン14g と尿素

15g を160 °Cで3.5時間攪拌した。冷却後、反応混合物に水を加

え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を希塩酸、水酸化ナトリウ

ム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した

後、溶媒を減圧下に留去した。残渣にイソプロピルアルコールを加

え得られた結晶をろ取し、アセトニトリルから再結晶することによ

り5-クロロ-1-イソプロピルベンズイミダゾール-2-オン7g

を得た。

mp 183.0-186.0°C

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.55(6H, d), 4.46-5.01(1H, m), 6.85-7.41(3

H, m).

元素分析値 (C₁₀H₁₁ClN₂O として) :

計算値 (%) C, 57.02; H, 5.26; N, 13.30

実測値 (%) C, 57.07; H, 5.32; N, 13.38

製造例 4

2,5-ジクロロ-1-イソプロピルベンズイミダゾール (式 V I I

の化合物) :

5-クロロ-1-イソプロピルベンズイミダゾール-2-オン81

g をオキシ塩化リン207g中で1時間還流した。放冷後、反応混合物

を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水酸化ナト

リウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、

溶媒を減圧下に留去した。残渣をアセトニトリル400 mlに加えて不

溶物をろ別し、溶媒を減圧下に留去して2,5-ジクロロ-1-イソプロピルベンズイミダゾール73gを得た。なお、このものの一部をとってシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルムで溶出〕に付し、ヘキサンから再結晶したものは以下の物性値を示した。

mp 72.0-75.0°C

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.61(6H, d), 4.32-5.29(1H, m), 7.12(1H, dd), 7.37(1H, d), 7.58(1H, d).

元素分析値 (C₁₀H₁₀Cl₂N₂ として) :

計算値 (%) C, 52.42; H, 4.40; N, 12.23

実測値 (%) C, 52.56; H, 4.49; N, 12.37

製造例 5

5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラ

ジニル)ベンズイミダゾール (式VIIの化合物) :

2,5-ジクロロ-1-イソプロピルベンズイミダゾール7gとN-メチルピペラジン10gの混合物を140℃で3.5時間攪拌した。冷却後、2N塩酸を加え酢酸エチルで洗浄した。2N塩酸層を2N水酸化ナト

リウム水溶液でアルカリ性にし酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾール4.2gを得た。なお、このものの一部をとってアセトニトリルから再結晶したものは以下の物性値を示した。

mp 124.0-125.5°C

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.59(6H, d), 2.39(3H, s), 2.50-2.86(4H, m), 3.15-3.60(4H, m), 4.34-4.98(1H, m), 7.13(1H, dd), 7.39(1H, d), 7.67(1H, d).

元素分析値 (C₁₅H₂₁ClN₄として) :

計算値 (%) C, 61.53; H, 7.23; N, 19.13

実測値 (%) C, 61.30; H, 7.40; N, 19.25

製造例 6

5-クロロ-1-イソプロピル-6-ニトロベンズイミダゾール

-2-オン (式 I X の化合物) :

5-クロロ-1-イソプロピルベンズイミダゾール-2-オン4.

0gをo-ジクロロベンゼン80mlに溶解し、70% 硝酸2.0gを滴下した。

60℃で1 時間攪拌した後放冷し、析出した結晶をろ取した。結晶を

ジエチルエーテルと水で洗浄し、5-クロロ-1-イソプロピル-

6-ニトロベンズイミダゾール-2-オン4.1gを得た。なお、この

一部をとってエタノールから再結晶したものは以下の物性値を示し

た。 mp 270.0-272.0℃

NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 1.46(6H, d), 4.25-4.95(1H, m), 7.25(1H, s)

, 8.03(1H, s).

元素分析値 (C₁₀H₁₀ClN₃O₃として) :

計算値 (%) C, 46.98; H, 3.94; N, 16.44

実測値 (%) C, 47.04; H, 3.86; N, 16.59

製造例 7

2, 5-ジクロロ-1-イソプロピル-6-ニトロベンズイミダ

ゾール (式Xの化合物) :

5-クロロ-1-イソプロピル-6-ニトロベンズイミダゾール

ー2-オン1.0gに炭酸エチレン0.7gとオキシ塩化リン1.1mlを加え、5時間還流した。オキシ塩化リンを減圧下留去し、残渣を酢酸エチルに溶解して氷水中に加え、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去して2, 5-ジクロロ-1-イソプロピル-6-ニトロベンズイミダゾール0.9gを得た。なお、この一部をとってエタノールから再結晶したものは以下の物性値を示した。

mp 150.5-152.5°C

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.66(6H, d), 4.55-5.30(1H, m), 7.79(1H, s), 8.11(1H, s).

元素分析値 (C₁₀H₉Cl₂N₃O₂として) :

計算値 (%) C, 43.82; H, 3.31; N, 15.33

実測値 (%) C, 44.97; H, 3.38; N, 15.39

製造例 8

5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラ

ジニル)-6-ニトロベンズイミダゾール (式 I I の化合物) :

5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル) ベンズイミダゾール2.7gを酢酸15mlに溶解した。0℃で発煙硝酸3mlを加えた後、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にしクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム-メタノール(10:1, v/v)で溶出] に付し、5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-6-ニトロベンズイミダゾール 1.8gを得た。なお、この一部をとってアセトニトリルから再結晶したものは以下の物性値を示した。

mp 160.0-161.5℃

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.62(6H, d), 2.40(3H, s), 2.48-2.90(4H, m), 3.16-3.70(4H, m), 4.32-5.00(1H, m), 7.72(1H, s), 8.12(1H, s).

元素分析値 (C₁₅H₂₀ClN₅O₂として) :

計算値 (%) C, 53.33; H, 5.97; N, 20.73

実測値 (%) C, 53.21; H, 5.85; N, 20.73

製造例 9

5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラ

ジニル)-6-ニトロベンズイミダゾール (式 I I の化合物) :

5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラ

ジニル) ベンズイミダゾール 24.1g を濃硫酸 160ml に溶解した。0

℃で濃硝酸 7.8g と濃硫酸 20.2g の混合物を滴下し、0℃で5分間攪

拌した。反応混合物を水に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液でアルカ

リ性にし、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、5-ク

ロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)

-6-ニトロベンズイミダゾール 25.5g を得た。なお、この一部を

とってアセトニトリルから再結晶したものの物性値は製造例 8 のそ

れと一致した。

製造例 10

5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラ

ジニル) - 6 - ニトロベンズイミダゾール (式 I I の化合物) :

2, 5 - ジクロロ - 1 - イソプロピル - 6 - ニトロベンズイミダ
ゾール 4. 6g をトルエン 31ml に懸濁し、N - メチルピペラジン 8. 4g を滴
下した後 30 分間還流した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水洗後 2N
塩酸で抽出した。水層を分取し、水酸化ナトリウム水溶液でアルカ
リ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去して 5 - クロロ - 1 -
イソプロピル - 2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 6 - ニト
ロベンズイミダゾール 4. 8g を得た。なお、この一部をとってアセト
ニトリルから再結晶したものの物性値は製造例 8 のそれと一致した。

実施例 1

6 - アミノ - 5 - クロロ - 1 - イソプロピル - 2 - (4 - メチル
- 1 - ピペラジニル) ベンズイミダゾール (式 I の化合物) :

5 - クロロ - 1 - イソプロピル - 2 - (4 - メチル - 1 - ピペラ
ジニル) - 6 - ニトロベンズイミダゾール 1. 2g を 2. 5N 塩酸 20ml に溶
解し、亜鉛末 1. 5g を少しずつ加え 80℃ で 4 時間攪拌した。アンモニ

ア水を加えてアルカリ性にし、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をアセトニトリルから再結晶し、6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾール0.6gを無色結晶として得た。

mp 192.0-193.0°C

NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.53(6H, d), 2.38(3H, s), 2.48-2.80(4H, m), 3.05-3.47(4H, m), 4.03(2H, brs), 4.30-4.92(1H, m), 6.84(1H, s), 7.57(1H, s).

元素分析値 (C₁₅H₂₂ClN₅として) :

計算値 (%) C, 58.53; H, 7.20; N, 22.75

実測値 (%) C, 58.48; H, 7.06; N, 22.77

2 塩酸塩 :

6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾール2.0gをエタノール5ml中に溶解し、11%(w/w)塩酸-エタノール10mlを加えた。冷後析出し

た結晶をろ取し、得られた結晶をエタノール-メタノールの混合溶媒から再結晶して6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾール・2塩酸塩1.7gを無色結晶として得た。

mp 275.0-280.0°C (分解)

NMR(CD₃OD, δ ppm): 1.69(6H, d), 3.02(3H, s), 3.43-4.09(8H, m), 4.30-5.30(5H, m), 7.41(1H, s), 7.55(1H, s).

元素分析値 (C₁₅H₂₂ClN₅・2HCl として) :

計算値 (%) C, 47.31; H, 6.35; N, 18.39

実測値 (%) C, 46.96; H, 6.19; N, 18.29

2マレイン酸塩:

マレイン酸0.8gにメタノール5mlを加え、加熱溶解した。この溶液に6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンズイミダゾール1.0gをメタノール5mlに溶かして加えた。冷後析出した結晶をろ取し、得られた結晶をアセトニトリルから再結晶し、6-アミノ-5-クロロ-1-イソプ

ロピルー 2 - (4 - メチルー 1 - ピペラジニル) ベンズイミダゾール

ル・2 マレイン酸塩 1.2g を無色結晶として得た。

mp 171.0-172.0°C (分解)

NMR(DMSO- d_6 , δ ppm): 1.51(6H, d), 2.93(3H, s), 3.16-3.71(8H, m), 4.32-5.00(1H, m), 6.17(4H, s), 7.08(1H, s), 7.34(1H, s), 10.00(6H, brs).

元素分析値 ($C_{15}H_{22}ClN_5 \cdot 2C_4H_4O_4$ として) :

計算値 (%) C, 51.16; H, 5.60; N, 12.97

実測値 (%) C, 50.97; H, 5.42; N, 13.06

実施例 2

製剤例 (注射剤) :

6 - アミノ - 5 - クロロ - 1 - イソプロピルー 2 - (4 - メチルー 1 - ピペラジニル) ベンズイミダゾール・2 マレイン酸塩 2g を注射用精製水に溶かし 1000ml とした後、メンブランフィルター (0.2 μ m) で無菌濾過し、アンプルに 1ml ずつ分注し、密封する。次いでこれを 120 °C で 20 分間滅菌する。

実施例 3

製剤例（錠剤）：

（処方）

成 分	配合量(g)
6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾイミダゾール	2
乳糖	80.5
トウモロコシデンプン	28
結晶セルロース	25
ヒドロキシプロピルセルロース	3.5
ステアリン酸マグネシウム	1
合計 140	

（操作）

上記各成分を均一に混合し、常法に従って1錠140mg になるように

打錠する。

実施例 4

製剤例（散剤）：

（処方）

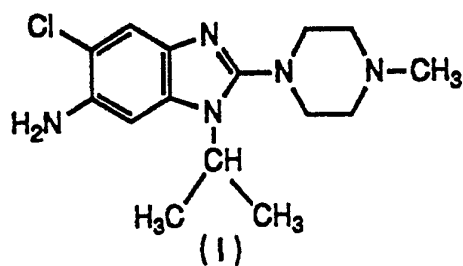
成 分	配合量(g)
6-アミノ-5-クロロ-1-イソプロピル-2- (4-メチル-1-ピペラジニル) ベンズ-	
イミダゾール	20
乳糖	825
トウモロコシデンプン	150
軽質無水ケイ酸	5
合計	1000

（操作）

上記各成分を十分混合して均一な混合粉末とし、1gずつ分包する。

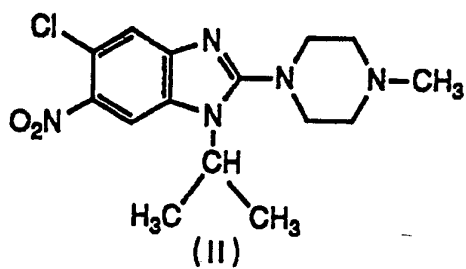
請 求 の 範 囲

1. 下式 (I)

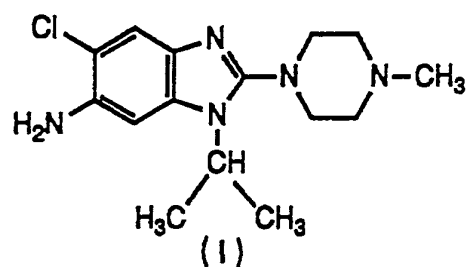


で示されるベンズイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

2. 下式 (II)

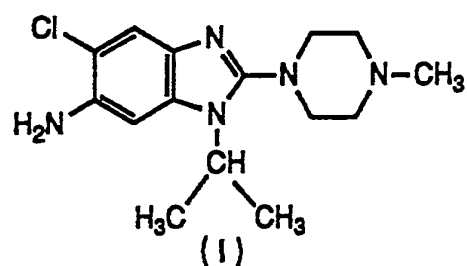


で示される化合物に不活性溶媒中、還元剤を作用させることを特徴とする下式 (I)



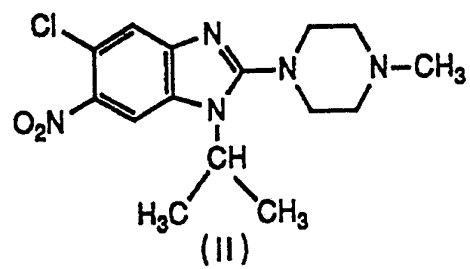
で示されるベンズイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩の製造法。

3. 下式 (I)



で示されるベンズイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする制吐剤。

4. 下式 (II)



で示される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00794

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl⁵ C07D235/30, A61K31/495											
II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched ⁷ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; text-align: left; font-size: 0.8em;">Classification System</th> <th style="text-align: left; font-size: 0.8em;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle; font-size: 1.2em;">IPC</td> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.2em;">C07D235/30, A61K31/495</td> </tr> </table> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸			Classification System	Classification Symbols	IPC	C07D235/30, A61K31/495					
Classification System	Classification Symbols										
IPC	C07D235/30, A61K31/495										
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; font-size: 0.8em;">Category [*]</th> <th style="font-size: 0.8em;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 10%; font-size: 0.8em;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="font-family: monospace; vertical-align: top;">JP, A, 53-71088 (Abbot Laboratories), June 24, 1978 (24. 06. 78)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="font-family: monospace; vertical-align: top;">JP, A, 1-242574 (Ube Industries, Ltd.), September 27, 1989 (27. 09. 89)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-4</td> </tr> </table>			Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	JP, A, 53-71088 (Abbot Laboratories), June 24, 1978 (24. 06. 78)	1-4	A	JP, A, 1-242574 (Ube Industries, Ltd.), September 27, 1989 (27. 09. 89)	1-4
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³									
A	JP, A, 53-71088 (Abbot Laboratories), June 24, 1978 (24. 06. 78)	1-4									
A	JP, A, 1-242574 (Ube Industries, Ltd.), September 27, 1989 (27. 09. 89)	1-4									
[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family									
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search August 24, 1992 (24. 08. 92) </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report September 8, 1992 (08. 09. 92) </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> International Searching Authority Japanese Patent Office </td> <td style="padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search August 24, 1992 (24. 08. 92)	Date of Mailing of this International Search Report September 8, 1992 (08. 09. 92)	International Searching Authority Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer					
Date of the Actual Completion of the International Search August 24, 1992 (24. 08. 92)	Date of Mailing of this International Search Report September 8, 1992 (08. 09. 92)										
International Searching Authority Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer										

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. ⁴		
C07D235/30, A61K31/495		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C07D235/30, A61K31/495	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 53-71088 (アボット・ラボラトリーズ), 24. 6月. 1978 (24. 06. 78)	1-4
A	JP, A, 1-242574 (宇部興産株式会社), 27. 9月. 1989 (27. 09. 89)	1-4
※ 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
24. 08. 92	08.09.92	
国際調査機関	権限のある職員	407252
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官 佐 伯 とも子	