



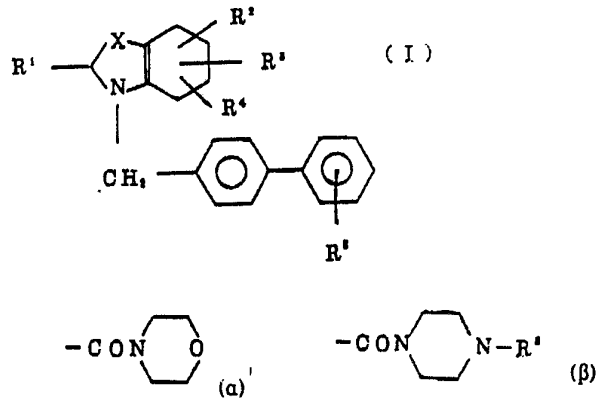
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 403/10, A61K 31/41 A61K 31/40</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 92/04343 (43) 国際公開日 1992年3月19日 (19.03.1992)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01155 (22) 国際出願日 1991年8月30日(30. 08. 91) (30) 優先権データ 特願平2/233867 1990年9月4日(04. 09. 90) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11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) 柳沢 勲(YANAGISAWA, Isao) [JP/JP] 〒177 東京都練馬区石神井台二丁目2番8号 Tokyo, (JP) 渡辺俊博(WATANABE, Toshihiro) [JP/JP] 〒300-03 茨城県稲敷郡阿見町竹来628-2 Ibaraki, (JP) 菊池和美(KIKUCHI, Kazumi) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市吾妻三丁目9番1号 日光ビル301 Ibaraki, (JP) 田中昭弘(TANAKA, Akihiro) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市春日二丁目35番2号 エトワール春日302 Ibaraki, (JP) 岡崎利夫(OKAZAKI, Toshio) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市春日二丁目35番2号 エトワール春日203 Ibaraki, (JP)</p>	<p>稲垣 治(INAGAKI, Osamu) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市春日二丁目35番2号 エトワール春日101 Ibaraki, (JP) 岡田 稔(OKADA, Minoru) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市春日二丁目35番2号 エトワール春日105 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, 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), JP, KR, LU(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</p>	

(54) Title : NOVEL TETRAHYDROBENZAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 新規なテトラヒドロベンズアゾール誘導体

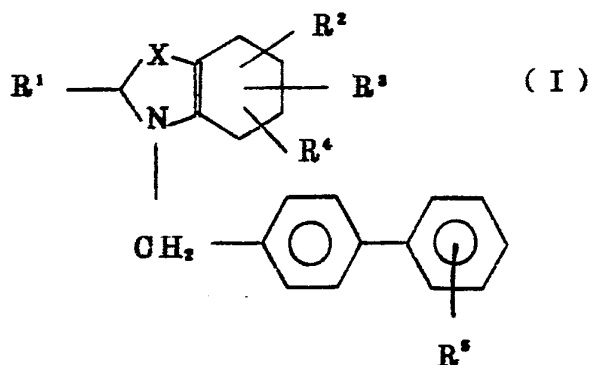


(57) Abstract

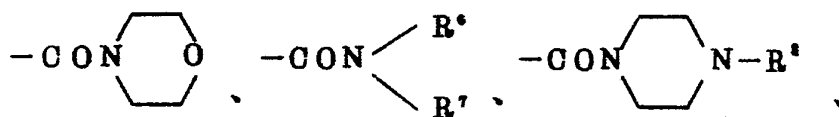
A compound represented by general formula (I) having an angiotensin II inhibitory activity wherein R¹ represents hydrogen, alkyl, cycloalkyl lower alkyl, carboxyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonyl alkyl or hydroxyalkyl; R² represents hydrogen, alkyl, alkoxycarbonyl, carboxyl, hydroxyalkyl, α, -CONR⁶R⁷ or β; R³ and R⁴ represent each hydrogen or hydroxyl, or they are combined together to represent OXO; R⁵ represents tetrazolyl; and X represents N or CR¹⁰.

(57) 要約

本発明は、次式 (I) で示される アンジオテンシン II 阻害作用を有する化合物に関する。



(式中、R¹ はH、アルキル、シクロアルキル低級アルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、ヒドロキシアリルを、R² はH、アルキル、アルコキシカルボニル、COOH、ヒドロキシアリル、



R³、R⁴ は、H、-OH、=O、R⁵ はテトラゾリル、XはN又は式GR¹⁰を意味する。)

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加盟国を特定するために使用されるコード

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

+SUの指定はロシア連邦の指定としての効力を有する。しかし、その指定が旧ソビエト連邦のロシア連邦以外の他の国で効力を有するかは不明である。

明 細 書

新規なテトラヒドロベンズアゾール誘導体

技術分野

本発明は、アンジオテンシンⅡ（AⅡ）拮抗作用を有する新規な
5 テトラヒドロベンズアゾール誘導体及びその製薬学的に許容される
塩、それらを含む薬剤組成物並びにそれらの製造法に関する。

背景技術

AⅡは、強力な昇圧作用を示す生理活性ペプチドであり、種々の
10 哺乳動物種における高血圧の原因物質とされてきた。生体内におい
て、AⅡが生成される経路として二、三のものが知られているが、
代表的な経路としては、酵素レニンの働きによりアンジオテンシノー
ゲンからアンジオテンシンⅠが生成し、ついでこれにアンジオテン
シン変換酵素（ACE）が作用してAⅡに変換するというものであ
15 る。

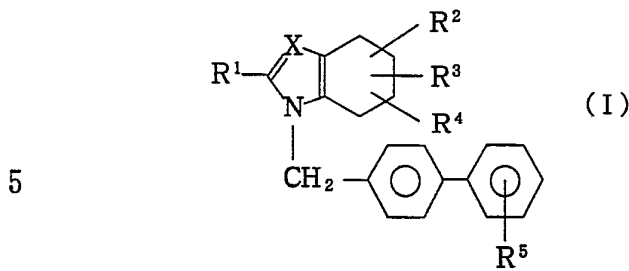
従って、AⅡによる昇圧作用を抑制することは、高血圧症等の疾
病に対し極めて有効であると考えられており、従来より抗AⅡ活性
を有する化合物の合成研究が種々試みられてきた。

従来知られている抗AⅡ活性を有する化合物としては、例えば欧
20 州公開特許公報253, 310号に記載の1-アラルキルイミダゾール
誘導体（代表的な化合物：Dup753（後記表1に引用））等
が挙げられる。

発明の開示

25 本発明者等は、種々の化合物を創製し、スクリーニングを進めて
きた結果、下記一般式（I）で示されるテトラヒドロベンズアゾール
誘導体及びその塩が上記公知化合物と比較して抗アンジオテンシ
ンⅡ活性に基く優れた抗高血圧症作用を有することを知見して、本

発明を完成させるに至った。



(式中、

10 R^1 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基又はヒドロキシ低級アルキル基を、

R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、モルホリノカルボニル

15 基 ($-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{O}$)、式 $-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \text{R}^6 \\ \diagdown \text{R}^7 \end{array}$ で示される基 (式中、 R^6 、 R^7

は同一又は異って水素原子、低級アルキル基又は窒素原子と一体と

なって4~6員環を形成する基を意味する。)又は式 $-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{R}^8$

20 で示される基 (式中、 R^8 は水素原子または低級アルキル基を意味す

る。)を、 R^3 、 R^4 は同一又は異って水素原子、水酸基または一体と

25 なってカルボニル酸素を、 R^5 は式 で示されるテトラゾ

リル基 (式中、 R^9 は水素原子またはアルキル基を意味する。)を、 X はN又は式 $\text{C} \text{R}^{10}$ で示される基 (式中、 R^{10} は水素原子又は低級アルキル基を意味する。)を夫々意味する。)

すなわち、本発明の目的は上記一般式 (I) で示されるテトラヒ

ドロベンズアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を提供することにある。

本発明のもう一つの目的は、上記誘導体又はその塩と製薬学的に許容可能な担体からなる薬剤組成物を提供することにある。

- 5 本発明の更にもう一つの目的は、上記誘導体又はその塩の製造法を提供することにある。

以下上記一般式 (I) の化合物につき詳述する。

本明細書中、『低級』なる語は、炭素数 1 ~ 6 個の直鎖状または支状の炭化水素鎖を意味する。

- 10 従って、『低級アルキル基』としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。
- 15
- 20

- 25 また、『アルキル基』としては、炭素数が 1 ~ 20 個の直鎖又は分枝状のものが好適であり、具体的には上記『低級アルキル基』の具体例に加えて、さらにヘプチル基、5-メチルヘキシル基、オクチル基、6-メチルヘプチル基、ノニル基、7-メチルオクチル基、デシル基、8-メチルノニル基、ウンデシル基、9-メチルデシル基、ドデシル基、10-メチルウンデシル基、トリデシル基、11-メチルドデシル基、テトラデシル基、12-メチルトリデシル基、

ペンタデシル基、13-メチルテトラデシル基、ヘキサデシル基、
14-メチルペンタデシル基、ヘプタデシル基、15-メチルヘキサ
5 デシル基、オクタデシル基、16-メチルヘプタデシル基、ノナ
デシル基、17-メチルオクタデシル基、アイコシル基、18-メ
チルノナデシル基等が挙げられる。

『シクロアルキル低級アルキル基』とは、上記低級アルキル基の
任意の位置にシクロアルキル基が置換したものである。ここに『シ
クロアルキル基』とは、炭素数3~7個の単環炭化水素から導れる
基を意味し、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シ
クロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げら
10 れる。

また『ヒドロキシ低級アルキル基』とは、上記の『低級アルキル
基』の任意の水素原子が水酸基で置換された基を意味し、具体的
には、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキ
15 シエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル
基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒ
ドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチ
ル基、1, 2-ジヒドロキシエチル基等が挙げられる。

『低級アルコキシカルボニル基』の代表的なものとしては、メト
20 キシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル
基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブ
トキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-
ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチ
ルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-
25 -ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が
挙げられる。

『低級アルコキシカルボニル低級アルキル基』とは、上記『低級
アルキル基』に上記『低級アルコキシカルボニル基』が置換したも
のを意味する。

また『アラルキル基』とは、上記『低級アルキル基』の任意の水素原子が1～3個のアリール基で置換された基を意味する。ここにアリール基としては、フェニル基、トリル基等が挙げられる。

5 また前記の式 $-\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$ において、 R^6 と R^7 によって構成され

る『窒素原子と一体となって4～6員環を形成する基』とは、具体的には、アゼチジニル基

10 $\left(\begin{array}{c} \text{---N---} \\ | \\ \square \end{array} \right)$ 、ピロリジニル基

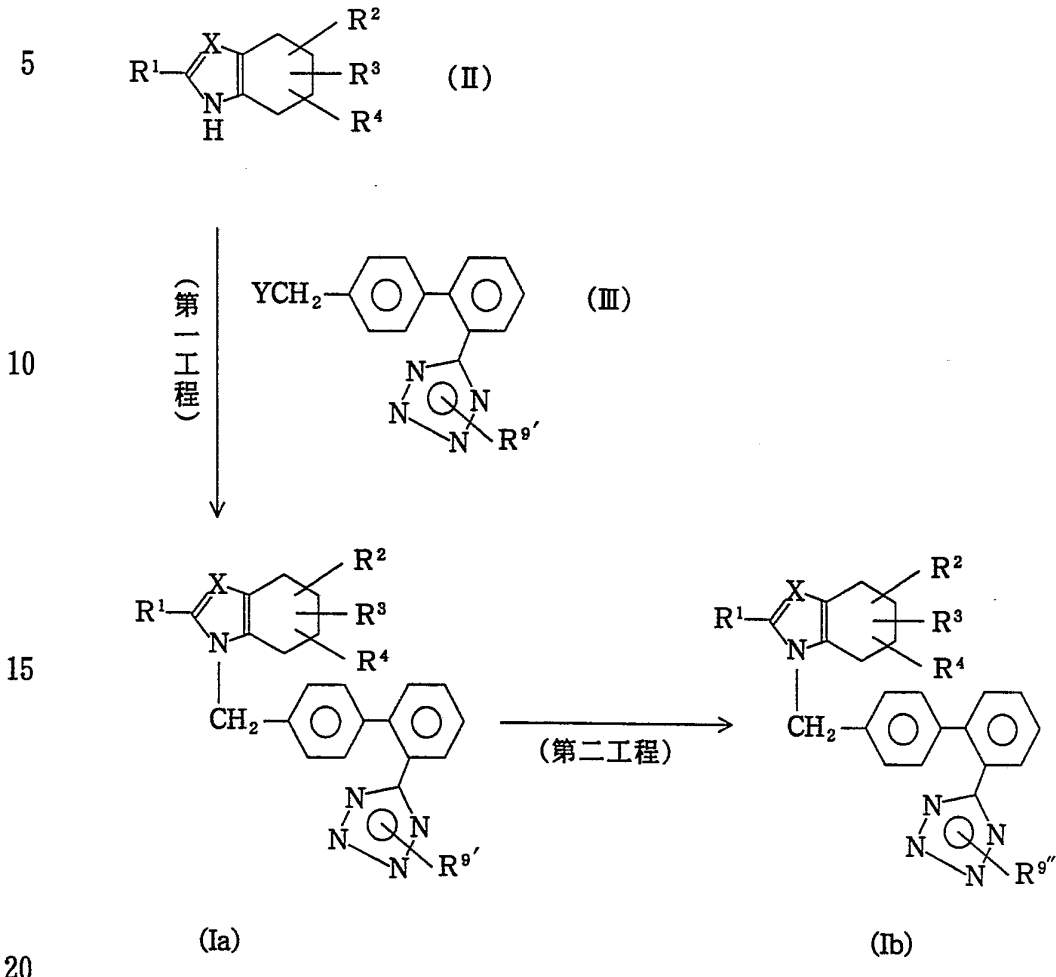
$\left(\begin{array}{c} | \\ \text{N} \\ | \\ \square \end{array} \right)$ 、ピペリジニル基 $\left(\begin{array}{c} | \\ \text{N} \\ | \\ \square \end{array} \right)$ 等を意味する。

15 また本発明化合物には二重結合が存在し、また置換基の種類によっては不斉窒素原子を含む場合もある。従って本発明化合物には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体など各種の異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

製造法

本発明化合物及びその塩はその基本骨格あるいは置換基の種類に基づき特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法を例示する。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び X は前記の意味を有し、 $R^{9'}$ はアルキル基を意味し、 $R^{9''}$ は水素原子を意味し、 Y はハロゲン原子を意味する。)

本発明の化合物のうち、式(Ia)で示される化合物は、一般式(II)で表わされるテトラヒドロベンズアゾール誘導体と、一般式(III)で示されるビフェニルメチルハライド誘導体とを適当な溶媒中で室温乃至加温下で反応させることにより製造することができる(第一工程)。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール、アセトン、トルエン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド(DMF)、

テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、エーテル、ジメチルスルホキシド等が適宜用いられる。反応を促進させる為に、たとえば炭酸カリウム、ナトリウムヒドリド、金属ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドの如き塩基を添加することが好ましい。

また、本発明の化合物のうち、 $R^{9''}$ が水素原子である化合物 (I b) は、 $R^{9'}$ がアラルキル基である化合物 (I a) を接触還元、液相還元のような還元反応もしくは酸で処理することによって得ることができる (第二工程)。酸としては、たとえば酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、塩酸、硫酸、HBr-酢酸等が用いられる。この反応は、通常メタノール、エタノール、アセトン等の有機溶媒中、あるいは蒸留水中で、室温乃至加温下 (還流下) で行われる。

本発明化合物中には種々の置換基を有する目的化合物が含まれており、これらはその種類に応じた置換基を更に変更することにより製造することができる。 $R^2 \sim R^4$ の置換基の変換については詳述しないが、以下の様な慣用法を用いて実施することができる。

a) 本発明化合物中、ヒドロキシ低級アルキル基を有する目的化合物は、低級アルコキシカルボニル基を有する目的化合物から公知のエステルの還元反応により、あるいはカルボキシル基を有する目的化合物から公知のカルボン酸の還元反応により製造することができる。

b) 本発明化合物中、カルボキシル基を有する目的化合物は、低級アルコキシカルボニル基を有する目的化合物から公知のエステルの加水分解反応により製造することができる。

c) 本発明化合物中、モルホリノカルボニル基、式 $-\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$ で

示される基 (式中、 R^6 、 R^7 は前記の意味を有する。) 又は式

$-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{R}^8$ で示される基 (式中、 R^8 は前記の意味を有する。)

を有する目的化合物は、カルボキシル基を有する目的化合物から公知のアミド結合形成反応により製造することができる。

5

産業上の利用可能性

A IIは細胞膜上のA II受容体を刺激することにより、血管収縮、ひいては血圧上昇を引き起こす。

本発明の化合物は、A II拮抗作用を有するから、A IIの生理作用に起因する種々の疾患（高血圧症、慢性心不全、糖尿病性腎症の早期腎症（尿微量アルブミン）、慢性糸球体腎炎の尿蛋白等）の治療又は抑制に有用である。また、本発明の化合物は、レニンやACEを介さないで生成したA IIに対しても拮抗作用を示すから、ACE阻害薬やレニン拮抗薬に比べてより広い降圧スペクトラムが期待できる。

15 本発明の化合物のA II受容体遮断作用の効力は、摘出ウサギ大動脈のA II収縮に対する拮抗作用 (in vitro) および脊髄破壊ラットのA II昇圧反応に対する抑制作用 (in vivo) より検討した。

20

25

In vitro :

ウサギの大動脈を摘出し、ラセン条片標本を作製し、Krebs-Henseleit液中に懸垂した。本ラセン条片標本は、Krebs-Henseleit液中へのAIIの添加により用量依存的な収縮を起こす。AII受容体に対し遮断作用を有する薬物は、このAIIによる収縮の用量作用曲線を高濃度側に移動させることから、被験薬添加前と添加後の用量作用曲線移動幅を計算した。AII受容体遮断活性の効力はpA2値（用量作用曲線を2倍高濃度側に移動させるのに必要な遮断薬の濃度の負対数值）で表記した。

10 In vivo :

ラットを人工呼吸下に脊髄を破壊し、動脈および静脈にカニューレを挿入しそれぞれ血圧測定および薬物投与に用いた。本脊髄破壊ラットはAII(100ng/kg/min)の静脈内持続投与により50~70mmHgの持続的な血圧上昇を示す。AII受容体に対し遮断作用を有する薬物は、このAIIによる持続的な血圧上昇を用量依存的に抑制することから、被験薬投与後の血圧の下降幅よりAII拮抗作用を検討した。AII受容体遮断作用の効力は、IC₃₀値（AII投与後の血圧を30mmHg下降させる用量）で表示した。

以下表1に上記実験により得られた結果を示す。

20 表1. 本発明化合物のAII受容体遮断作用

	In vitro (pA2値)	In vivo (IC ₃₀ mmHg(mg/kg, iv))
25 Dup 753 (EP253310 実施例 89E 記載の化合物)	8.2	0.1
実施例 51 (本発明化合物)	8.23	0.06
実施例 52 (本発明化合物)	8.76	0.053
実施例 48 (本発明化合物)	8.14	0.07

上記結果より、本発明化合物は、対照化合物と比較して特に *in vivo* において優れた作用を示すことが知見された。

一般式で (I) で示された化合物又はその塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する製薬組成物は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人 1 日当り 10 ~ 100 mg 程度であり、これを 1 回で、あるいは 2 ~ 4 回に分けて投与する。

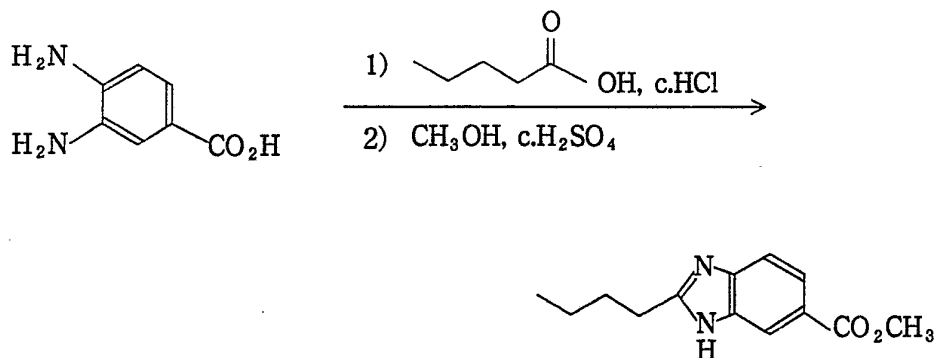
(実施例)

以下に実施例を掲記し本発明を更に詳細に説明する。

なお、本発明原料化合物には新規な物質も含まれており、その製法を参考例に示す。

また、原料化合物の製法及び本発明化合物の製法を一連で処理したのものについては実施例に合わせて記載する。

参考例 1.



3, 4-ジアミノ安息香酸 25 g、吉草酸 26.8 ml を濃塩酸
 10 75 ml 中で、2 日間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、トルエ
 ンを加え、更に減圧濃縮した。これをメタノール 150 ml に溶解
 し、濃硫酸 5 ml を加え、1 晩加熱還流した。冷後、炭酸水素ナト
 リウムにより中和し、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え、酢酸
 15 エチルで抽出した。抽出液を、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、
 飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を
 減圧留去した。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=50：1）にて精製し、メチル 2-ブチ
 ルベンズイミダゾール-5-又は-6-カルボキシレート 33 g
 を固形物として得た。

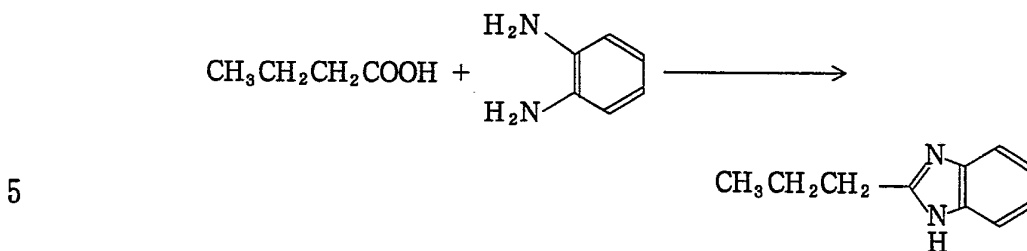
20 ¹H-NMR (CDCl₃) :

25

δ (ppm) 8.26 (1H, d),
 7.93 (1H, dd),
 7.52 (1H, d),
 3.90 (3H, s),
 2.97 (3H, t),
 1.20-2.00 (4H, m),
 0.84 (3H, t)

マススペクトル (EI) : m/z 232 (M⁺)

参考例 2.



n-酪酸 21.18 g および オルトフェニレンジアミン 20 g を
 ポリリン酸 70 g 中 140°C に加熱し、2 時間攪拌した。反応液を
 氷水に加え、炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、析出した結晶を濾
 10 取し、水洗後乾燥させると、融点 154~156°C を示す 2-プロ
 ピルベンズイミダゾール 30.0 g が得られた。

マススペクトル (EI) : m/z 160 (M⁺)

同様にして以下の化合物を得た。

参考例 3.

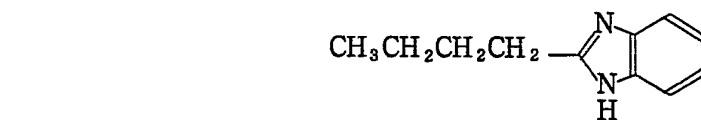


2-エチルベンズイミダゾール

融点 : 169-171°C

20 マススペクトル (EI) : m/z 145 (M⁺-1)

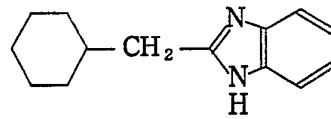
参考例 4.



2-ブチルベンズイミダゾール

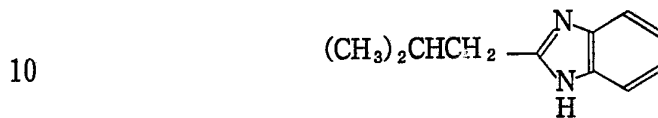
マススペクトル (EI) : m/z 174 (M⁺)

参考例 5.



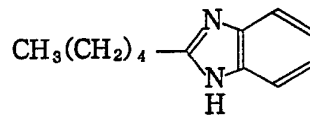
- 5 2-シクロヘキシルメチルベンズイミダゾール
 融点：232-234°C
 マススペクトル (E I) : m/z 214 (M⁺)

参考例 6.



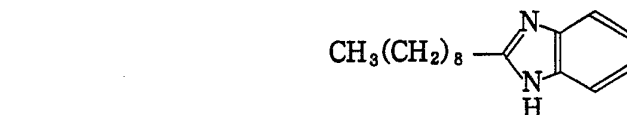
- 2-(2-メチルプロピル)ベンズイミダゾール
 融点：167-171°C
 マススペクトル (E I) : m/z 174 (M⁺)

15 参考例 7.



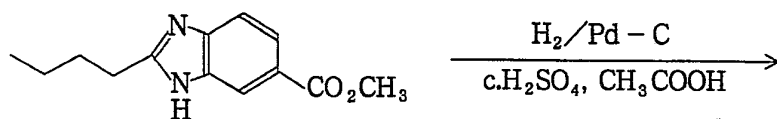
- 2-ペンチルベンズイミダゾール
 融点：161-163°C
 マススペクトル (E I) : m/z 188 (M⁺)

参考例 8.

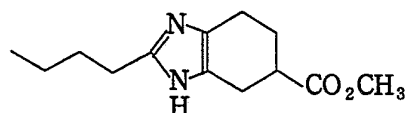


- 2-ノニルベンズイミダゾール
 融点：122-124°C
 マススペクトル (E I) : m/z 244 (M⁺)

参考例 9.



5



メチル 2-ブチルベンズイミダゾール-5-又は-6-カルボキシレート27.32gの酢酸550ml溶液に、濃硫酸10.96g、
 10 10%パラジウム炭素6.83gを加え、60kg/cm²、80℃
 にて14時間接触還元した。触媒を濾取後、濾液を濃縮した。これ
 に水を加え炭酸水素ナトリウムにより中和後、クロロホルムで抽出
 した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、メ
 15 チル 2-ブチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール-5-又は-6-カルボキシレートを粗固形物として、定量的に
 得た。このものを更に精製することなしに次の反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) :

δ (ppm) 3.68 (3H, s),
 2.50-2.90 (7H, m),
 0.86 (3H, t)

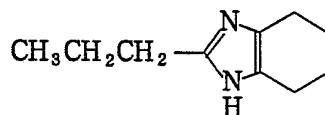
20

マススペクトル (EI) : m/z 236 (M⁺)

同様にして以下の化合物を得た。

参考例 10.

25

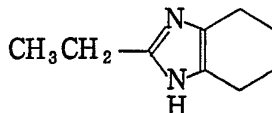


2-プロピル-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール

融点 : 180-181℃

マススペクトル (E I) : m/z 164 (M^+)

参考例 11.

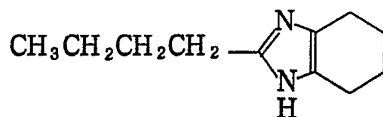


2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール

融点 : 196 - 197 °C

マススペクトル (E I) : m/z 150 (M^+)

参考例 12.

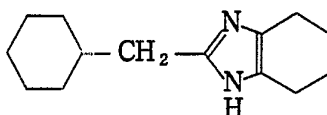


2-ブチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール

融点 : 141 - 143 °C

15 マススペクトル (E I) : m/z 178 (M^+)

参考例 13.

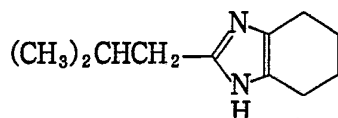


20 2-シクロヘキシルメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール

融点 : 275 - 276 °C

マススペクトル (E I) : m/z 218 (M^+)

参考例 14.



2-(2-メチルプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール

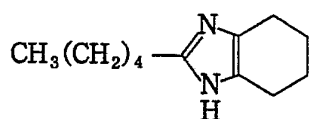
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

δ (ppm) 2.46 - 2.85 (6H, m),
 2.05 - 2.35 (1H, m),
 1.68 - 1.92 (4H, m),
 0.93 (6H, d).

5

マススペクトル (GC-MS) : m/z 178 (M^+)

参考例 15.



10

2-ペンチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール

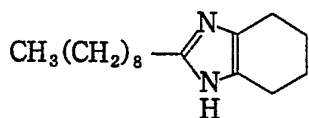
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

δ (ppm) 2.40 - 2.90 (6H, m),
 1.53 - 1.88 (6H, m),
 1.05 - 1.40 (4H, m),
 0.82 (3H, t)

15

マススペクトル (EI) : m/z 192 (M^+)

参考例 16.



20

2-ノニル-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール

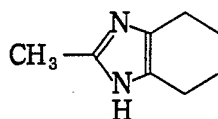
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

δ (ppm) 2.40 - 2.78 (6H, m),
 1.55 - 1.90 (6H, m),
 1.16 - 1.40 (12H, m),
 0.74 - 0.98 (3H, m)

25

マススペクトル (GC-MS) : m/z 248 (M^+)

参考例 17.



5 2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール

 $^1\text{H-NMR}$ (CDC1₃) : δ (ppm) 8. 89 (1H, bs),

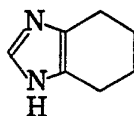
2. 30-2. 70 (4H, m),

2. 36 (3H, s),

10 1. 60-2. 00 (4H, m).

マススペクトル (GC-MS) : m/z 136 (M⁺)

参考例 18.



15

4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール

 $^1\text{H-NMR}$ (CDC1₃) : δ (ppm) 9. 69 (1H, bs),

7. 47 (1H, s),

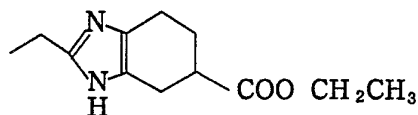
20 2. 40-2. 80 (4H, m),

1. 60-2. 00 (4H, m)

マススペクトル (GC-MS) : m/z 122 (M⁺)

参考例 19.

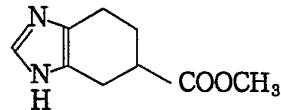
25

エチル 2-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミ
ダゾール-5-又は-6-カルボキシレート

融点 : 170-171°C

マススペクトル (GD-MS) : m/z 222 (M^+)

参考例 20.



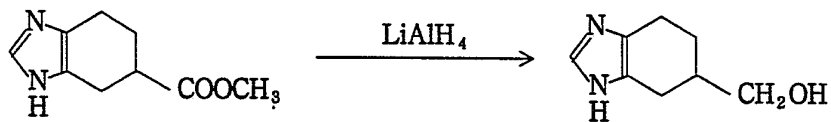
5

メチル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-5-
-又は-6-カルボキシレート

融点: 138-139°C

マススペクトル (EI) : m/z 180 (M^+)

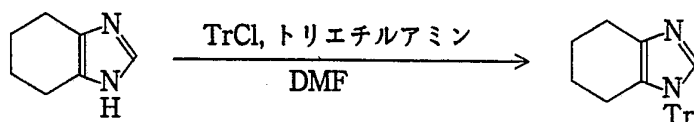
10 参考例 21.



アルゴン気流中、LiAlH₄ 4.0 g 乾燥テトラヒドロフラン
15 150 ml 中の懸濁液にメチル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベ
ンズイミダゾール-5-又は-6-カルボキシレート 12.0 g の
乾燥テトラヒドロフラン 150 ml 中の溶液を滴下した。滴下終了
後 2 時間加熱還流し、反応液に酢酸エチル 20 ml、続いて水 20 ml
を注意深く加え、更に 1 時間加熱還流後無水硫酸ナトリウムを加え、
20 不溶物を濾去した。溶媒を減圧留去後、残渣をエタノール中の塩酸
で処理し、エタノール-エーテルで再結晶すると、融点 137-138
°C を示す 5-又は 6-ヒドロキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラ
ヒドロベンズイミダゾール 10.6 g が得られた。

参考例 22.

25 a)



(式中、Tr はトリフェニルメチル基を意味する。以下、同様)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール 2 g のジメチルホルムアミド 40 ml 溶液に氷冷下で、トリエチルアミン 3.42 ml さらにトリフェニルチルクロリド 6.85 g を加え、室温にて 1 晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。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=100：1）にて精製後、ジイソプロピルエーテルにより結晶化させ、1-トリフェニルメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール 3.67 g を固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

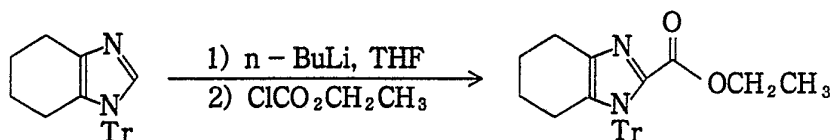
δ (ppm) 7.00-7.40 (16H, m),

2.50-2.70 (2H, m),

1.30-2.00 (6H, m)

マススペクトル (FAB) : m/z 365 ($\text{M}^+ + 1$)

b)



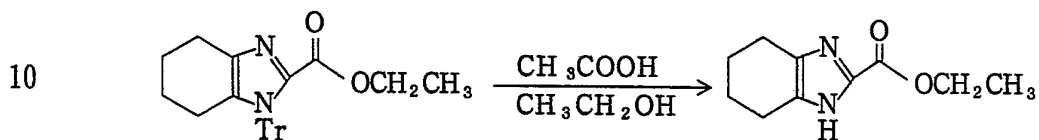
1-トリフェニルメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール 2 g のテトラヒドロフラン 60 ml 溶液に氷冷下で、*n*-ブチルリチウムの 1.58 M ヘキサン溶液 3.82 ml を滴下し、室温にて 1 時間 30 分攪拌後、氷冷下にてクロロ炭酸エチル 0.58 ml を滴下し、室温にて 2 時間攪拌した。これに氷冷下で水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し、エチル 1-トリフェニルメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-2-カルボキシレート 533 mg を固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

δ (ppm) 7.10-7.40 (15H, m),
 3.68 (2H, q),
 2.50-2.80 (2H, m),
 1.30-1.80 (6H, m),
 1.16 (3H, t)

マススペクトル (FAB) : m/z 437 ($M^+ + 1$)

c)



15 エチル 1-トリフェニルメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ
 ロベンズイミダゾール-2-カルボキシレート 427 mg の 5% 酢
 酸-エタノール 10 ml 溶液を 3 時間加熱還流した。溶媒を減圧留
 去後、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 50 : 1) にて精製し、エチル 4,5,6,7-テト
 ラヒドロロベンズイミダゾール-2-カルボキシレート 149 mg を
 固形物として得た。

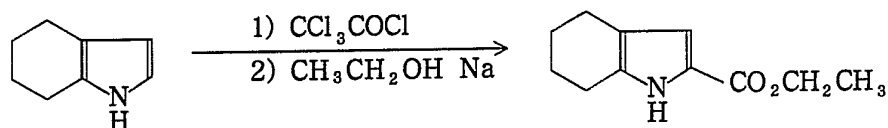
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

20 δ (ppm) 4.41 (2H, q),
 2.50-2.80 (4H, m),
 1.70-2.00 (4H, m),
 1.40 (3H, t)

マススペクトル (GC-MS) : m/z 194 (M^+)

25

参考例 23.



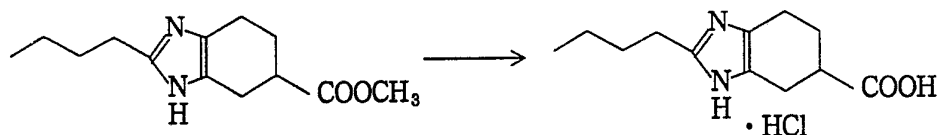
- 5 トリクロロアセチルクロリド 12.3 g のエーテル溶液 40 ml 中に 4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール 8.0 g のエーテル溶液 40 ml を 8°C にて 35 分かけて滴下した後、3 時間加熱還流した。冷却後、反応液に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、エーテル層を分離した。水層をエーテル 20 ml で 2 回抽出した後、先
- 10 のエーテル層とあわせ無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したところ途中で結晶が析出したので濾取し、冷エーテルで洗浄することにより、2-トリクロロアセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール 9.1 g を得た。このうち 4.3 g をナトリウム 380 mg を含むエタノール 40 ml 中に加え、室温下 30
- 15 分間攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をエタノール/n-ヘキサンで再結晶し、エチル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-2-カルボキシレート 2.5 g を得た。

融点：109-110°C

マススペクトル (GC-MS) : m/z 193 (M⁺)

20 参考例 24.

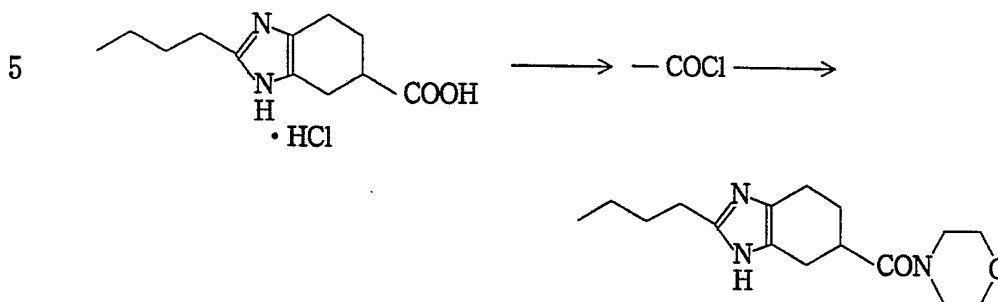
(a)



- 25 メチル 2-ブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-5-又は-6-カルボキシレート 10.0 g を 3 N 塩酸 100 ml 中、20 時間加熱還流した後、減圧濃縮し、残渣をエタノール-エーテルで再結晶すると、2-ブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-5-又は-6-カルボン酸塩酸

塩 11.07 g が得られた。

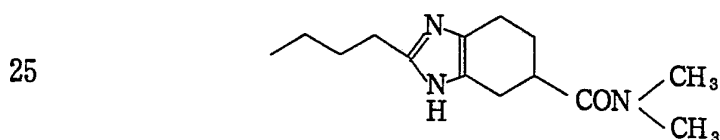
マススペクトル (E I) : m/z 222 (M^+ 、ベースとして)
(b)



10 2-ブチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール
-5-又は-6-カルボン酸塩酸塩 2.0 g を塩化チオニル 30 ml
中 65°C で 1 時間攪拌したあと、過剰の塩化チオニルを減圧留去し、
残渣に塩化メチレン 30 ml を加え懸濁液として、モルホリン 3 g
の塩化メチレン溶液 30 ml に氷冷下滴下した。室温に戻して 1 時
15 間攪拌した後、反応液を 10% 炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、塩化メチレン-メチ
ルアルコール混合溶媒を展開溶媒としてシリカゲルカラムクロマト
グラフィで精製すると、泡状の 2-ブチル-5-又は-6-モル
ホリノカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール
20 0.85 g が得られた。

マススペクトル (E I) : m/z 291 (M^+), 249, 177
同様に以下化合物を得た。

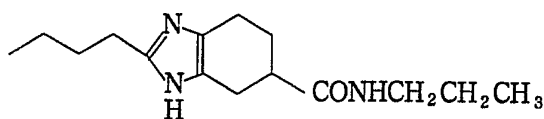
参考例 25.



2-ブチル-5-又は-6-ジメチルアミノカルボニル-4,5,
6,7-テトラヒドロベンズイミダゾール

マススペクトル (E I) : m/z 249 (M^+), 207, 177

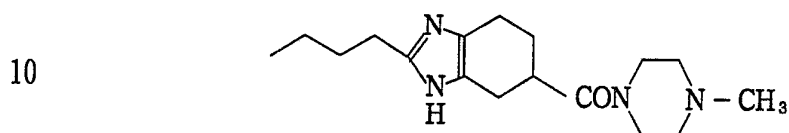
参考例 26.



5 2-ブチル-5-又は-6-プロピルアミノカルボニル-4, 5,
6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール

マススペクトル (E I) : m/z 263 (M^+), 221, 177

参考例 27.



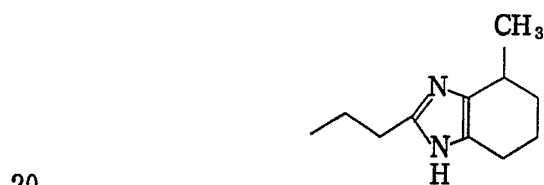
2-ブチル-5-又は-6-(4-メチルピペラジノ)カルボニ
ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール

マススペクトル (E I) : m/z 304 (M^+), 262, 234,

15

177

参考例 28.



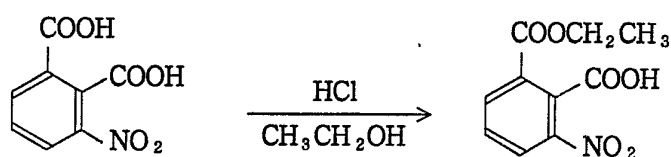
4-又は7-メチル-2-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒ
ドロベンズイミダゾール

マススペクトル (E I) : m/z 178 (M^+)

参考例 29.

25

(a)



エタノール 200 ml 中の 3-ニトロフタル酸 50 g に、氷冷下で 1 時間塩化水素ガスを吹き込んだ後に、3 時間加熱還流した。反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、ベンゼンより再結晶して、エチル 2-カルボキシ-3-ニトロベンゾエート 41.0 g を結晶として得た。

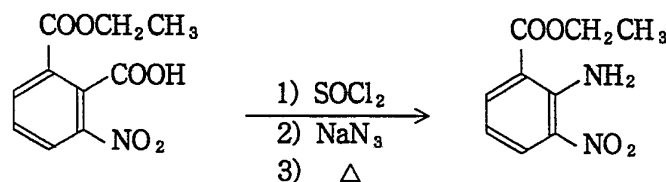
マススペクトル (E I) : m/z 239 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

δ (ppm) 8.79 (1H, s),
 8.39 (2H, d),
 7.72 (1H, dd),
 4.50 (2H, q),
 1.45 (3H, t)

(b)

15



エチル 2-カルボキシ-3-ニトロベンゾエート 41 g の塩化チオニル 120 ml 溶液を、1 時間加熱還流後、濃縮した。これをアセトン 200 ml に溶解し、氷冷下でアジ化ナトリウム 22.29 g の 120 ml 水溶液を滴下し、室温で激しく攪拌後、水 400 ml を加え、不溶物を分取した。これを、酢酸 150 ml および水 50 ml 混合溶媒に溶解し、攪拌下徐々に加熱し、発砲終了後、さらに 10 分間 85°C で攪拌した。冷後、水 300 ml を加え、析出した結晶を濾取し、水洗後、減圧乾燥して、エチル 3-ニトロアントラニレート 33.7 g を粗結晶として得た。このものを、さらに精製することなしに、次の反応に使用した。

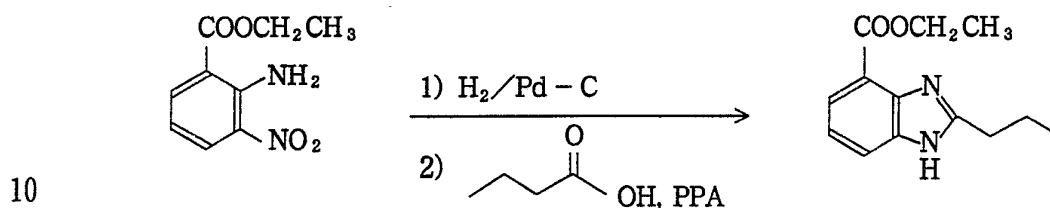
マススペクトル (G C) : m/z 210 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

δ (ppm) 8.1 - 8.5 (2H, m),
6.64 (1H, t),
4.38 (2H, q),
1.41 (3H, t)

5

(c)



10

エチル 3-ニトロアントラニレート 1.0 g のエタノール 20 ml 溶液に、10%パラジウム-炭素 50 mg を加え、常圧接触還元後、触媒を濾過し、濾液を濃縮した。これに、酪酸 629 mg およびポリリン酸 10 g を加え、140°C で 30 分間攪拌後、氷水中に注いだ。これを、炭酸水素ナトリウムで pH 8 とし、クロロホルムで抽出して、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）にて精製して、エチル 2-プロピルベンズイミダゾール-4-又は-7-カルボキシレート 391 mg を結晶として得た。

15

20

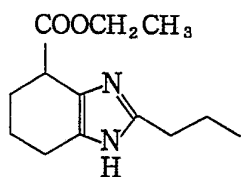
マススペクトル (EI) : m/z 232 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

δ (ppm) 7.8 - 8.0 (2H, m),
7.1 - 7.4 (1H, m),
4.45 (2H, q),
2.93 (2H, t),
1.7 - 2.2 (2H, m),
1.44 (3H, t),
1.04 (3H, t)

25

(d) 同様にして以下の化合物を得た。



5

エチル 2-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイ
ミダゾール-4-又は-7-カルボキシレート

マススペクトル (FAB) : m/z 237 ($M^+ + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

10

δ (ppm) 8.49 (1H, s),

4.18 (2H, q),

3.5 - 3.8 (1H, m),

2.4 - 2.8 (4H, m),

1.5 - 2.2 (6H, m),

15

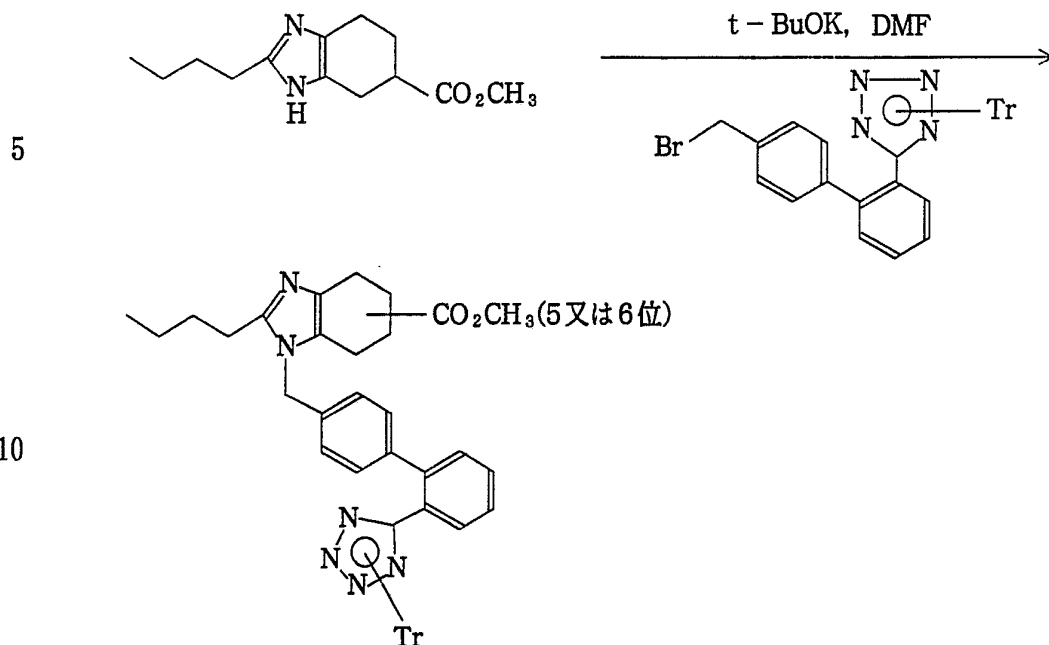
1.27 (3H, t),

0.97 (3H, t)

20

25

実施例 1



- アルゴン雰囲気下、メチル 2-ブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-5-又は-6-カルボキシレート 0.50 g のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に室温にて potassium *t*-ブトキシド 0.24 g を加え、同条件にて 15 分間攪拌後、*N*-トリフェニルメチル-5-[2-(4'-ブromoメチルビフェニル)]-1*H*-テトラゾール 1.30 g のジメチルホルムアミド 5 ml 溶液を滴下し、50 °C にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。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 = 50 : 1）にて精製し、メチル 2-ブチル-1-[[2'-(*N*-トリフェニルメチル-1*H*-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1*H*-ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート及び 6-カルボキシレートの混合物 0.68 g を固形物として得た。

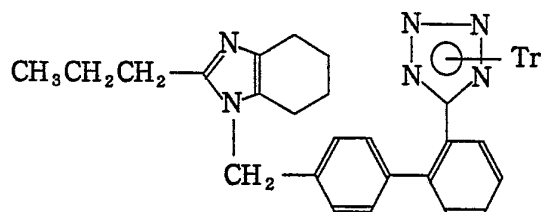
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

δ (ppm) 6.72 - 7.93 (23H, m),
 4.78 - 4.89 (2H, m),
 ca. 3.7 (3H, s),
 1.26 - 1.33 (2H, m),
 0.83 - 0.88 (3H, m)

マススペクトル (FAB) : m/z 713 ($M^+ + 1$)

実施例 1 と同様にして以下の実施例 2 ~ 18 の化合物を製造した。

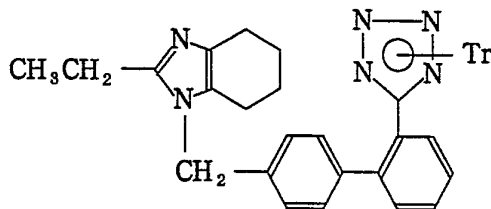
実施例 2



2-プロピル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチル-1H-
 テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル]-4,
 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール
 油状物

マススペクトル (FAB) : m/z 641 ($M^+ + 1$)

実施例 3



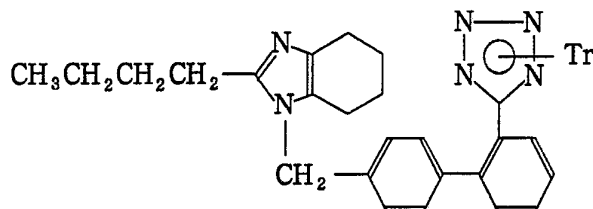
2-エチル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチル-1H-
 テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル]-4,
 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

融点 : 169 - 170°C

マススペクトル (FAB) : m/z 627 ($M^+ + 1$)

実施例 4

5



2-ブチル-1-[[[2'-(N-トリフェニルメチル-1H-
テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] - 4,

10

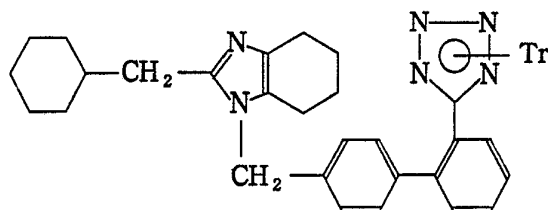
5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

油状物

マススペクトル (FAB) : m/z 655 ($M^+ + 1$)

実施例 5

15



2-シクロヘキシルメチル-1-[[[2'-(N-トリフェニル
メチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル]

20

メチル] - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

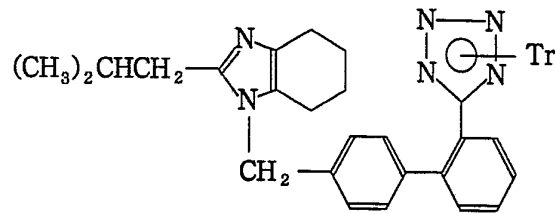
油状物

マススペクトル (FAB) : m/z 695 ($M^+ + 1$)

25

実施例 6

5



2 - (2 - メチルプロピル) - 1 - [[2' - (N - トリフエニ
ルメチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル]
メチル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) :

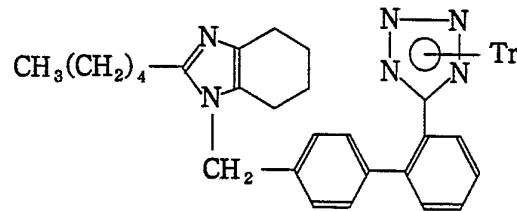
15

δ (ppm) 6.72 - 7.96 (23H, m),
4.89 (2H, s),
2.47 - 2.65 (4H, m),
2.16 - 2.25 (2H, m),
1.60 - 1.80 (4H, m),
1.22 - 1.30 (1H, m),
0.92 (6H, d)

マススペクトル (FAB) : m/z 656 ($M^+ + 1$)

20 実施例 7

25



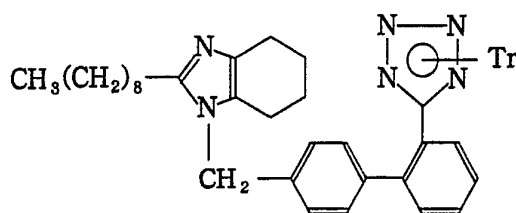
2 - ペンチル - 1 - [[2' - (N - トリフエニルメチル - 1 H
- テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] - 4,
5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) :

	δ (ppm)	6.76 - 8.08 (23H, m),
		4.85 (2H, m),
		2.87 - 2.95 (4H, m),
		2.45 - 2.61 (2H, m)
5		2.16 - 2.22 (2H, m),
		1.60 - 1.80 (4H, m),
		1.16 - 1.32 (4H, m),
		0.80 - 0.88 (3H, m)

マススペクトル (FAB) : m/z 669 ($M^+ + 1$)

10 実施例 8



15

2-ノニル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチル-1H-
テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル]メチル]-4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

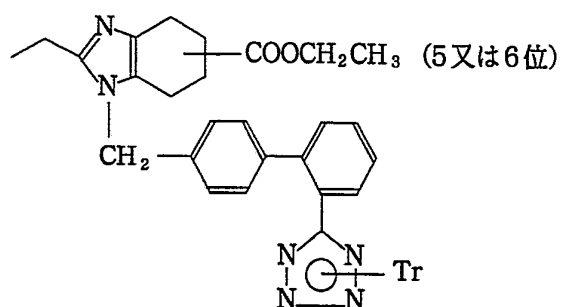
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) :

20	δ (ppm)	6.72 - 7.96 (23H, m),
		4.85 (2H, s),
		2.92 - 3.00 (1H, m),
		2.45 - 2.68 (4H, m),
		2.17 - 2.28 (2H, m),
25		1.60 - 1.84 (4H, m),
		1.16 - 1.40 (12H, m),
		0.87 (3H, t)

マススペクトル (FAB) : m/z 725 ($M^+ + 1$)

実施例 13

5

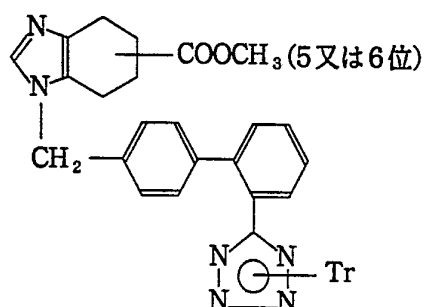


エチル 2-エチル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチル
-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル]
10 -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5
-および-6-カルボキシレートの混合物

マススペクトル (FAB) : m/z 699 ($M^+ + 1$)

実施例 14

15

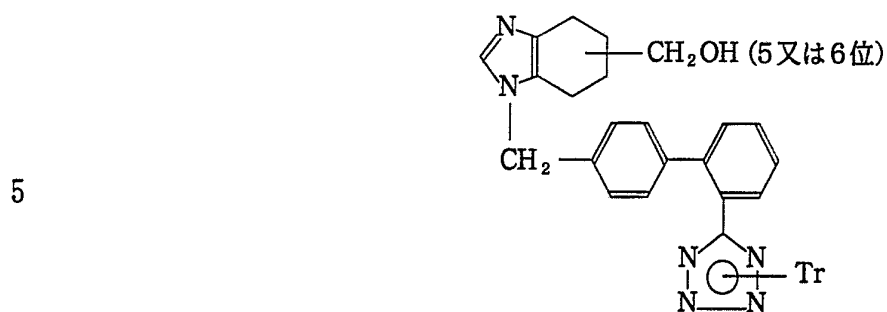


20 メチル 1-[[2'-(N-トリフェニルメチル-1H-テト
ラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル]-4, 5,
6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-および-
6-カルボキシレートの混合物

マススペクトル (FAB) : m/z 657 ($M^+ + 1$)

25

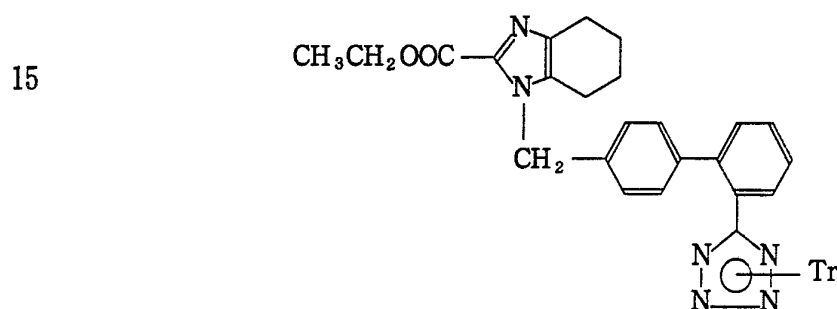
実施例 15



5-および6-ヒドロキシメチル-1-[[2'-(N-トリフ
 10 エニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-
 イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイ
 ミダゾールの混合物

マススペクトル (FAB) : m/z 629 ($M^+ + 1$)

実施例 16



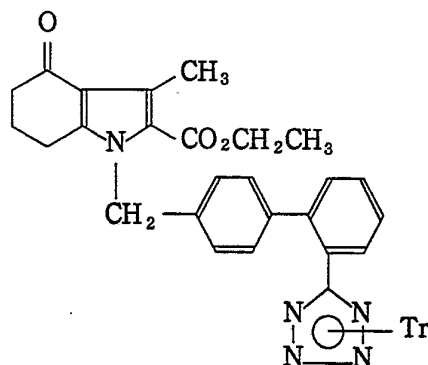
20 エチル 1-[[2'-(N-トリフェニルメチル-1H-テト
 ラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,
 6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキ
 シレート

マススペクトル (FAB) : m/z 671 ($M^+ + 1$)

25

実施例 17

5



10 エチル 3-メチル-4-オキソ-1-[[2'-(N-トリフ
 フェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-
 イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インド
 ル-2-カルボキシレート

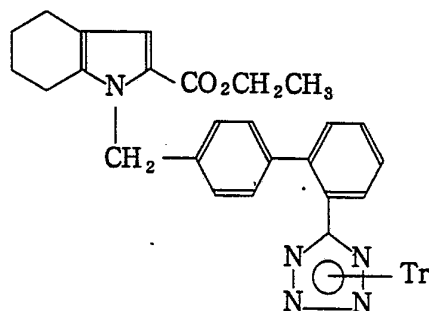
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

15 δ (ppm) 6.78-7.93 (23H, m),
 5.50 (2H, s),
 4.23 (2H, q),
 2.70 (3H, s),
 2.46-2.53 (2H, m),
 2.32-2.40 (2H, m),
 20 1.88-2.00 (2H, m),
 1.28 (3H, t)

マススペクトル (FAB) : m/z 696 ($M^+ - 1$)

実施例 18

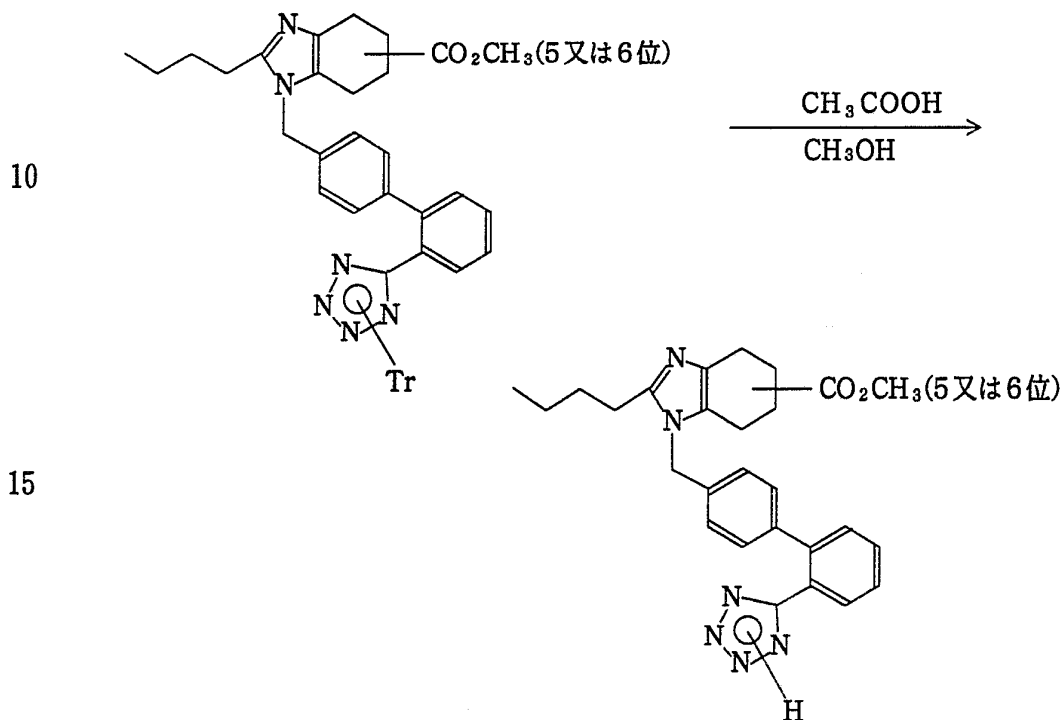
25



エチル 1 - [[2' - (N - トリフェニルメチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート
融点 : 147 - 149 °C

5 マススペクトル (F A B) : m / z 670 (M⁺ + 1)

実施例 19



20 メチル 2 - ブチル - 1 - [[2' - (N - トリフェニルメチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル]
4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - およ
び - 6 - カルボキシレートの混合物 0.66 g の 5 % 酢酸 - メタノール
10 ml 溶液を 3 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣を
25 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) にて精製し、メチル 2 - ブチル - 1 - [[2' - (1 H -
テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] - 4 ,
5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - およ
び - 6 - カルボキシレートの混合物 0.42 g を固形物として得た。

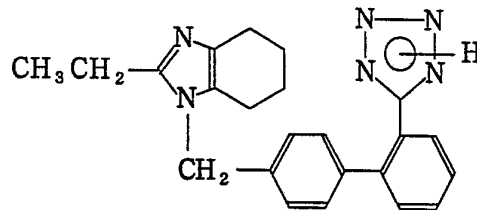
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

δ (ppm) 6.61-7.83 (8H, m),
 4.90-5.02 (2H, m),
 3.67 (3H, s),
 1.24-1.53 (4H, m),
 0.83-0.88 (3H, m)

マススペクトル (FAB) : m/z 471 ($M^+ + 1$)

同様にして以下の化合物を得た。

実施例 20



15 2-エチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

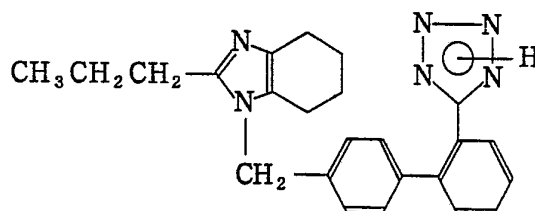
融点 : 161-162°C

マススペクトル (EI) : m/z 384 (M^+)

20 元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6 \cdot 1/5 \text{CH}_3\text{COOH}$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	70.88	6.30	21.19
実測値	70.67	6.21	21.49

実施例 21



25

2-プロピル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

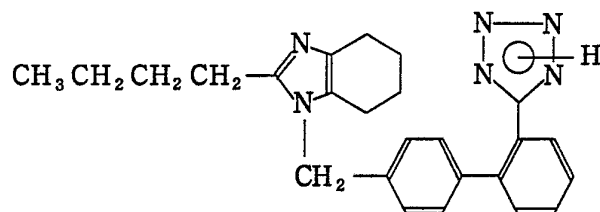
融点：231-232°C

5 マススペクトル (EI) : m/z 398 (M^+)

元素分析値 ($C_{24}H_{26}N_6$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	72.34	6.58	21.09
実測値	72.17	6.56	21.04

10 実施例 22



15

2-ブチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

融点：208-209°C

20 マススペクトル (EI) : m/z 412 (M^+)

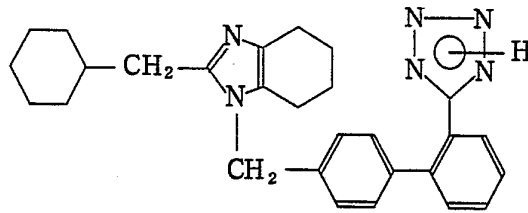
元素分析値 ($C_{25}H_{28}N_6$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	72.79	6.84	20.37
実測値	72.67	6.93	20.53

25

実施例 23

5



2-シクロヘキシルメチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

10

融点：217-218℃

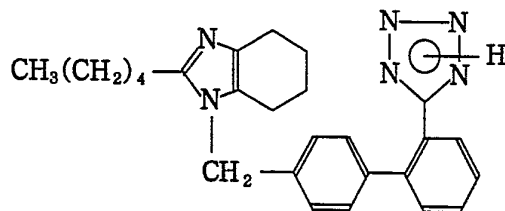
マススペクトル (EI) : m/z 452 (M⁺)

元素分析値 (C₂₈H₃₂N₆ · 0.1CH₃CNとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	74.31	7.13	18.57
15 実測値	74.16	7.13	18.71

実施例 24

20



2-ペンチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

25

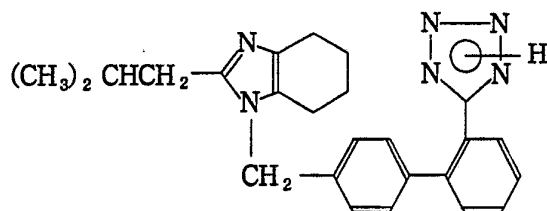
融点：197-200℃

マススペクトル (FAB) : m/z 427 (M⁺+1)

元素分析値 (C₂₆H₃₀N₆ · 0.1 H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	72.89	7.11	19.62
実測値	72.71	7.11	19.66

5 実施例 25



10

2-(2-メチルプロピル)-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

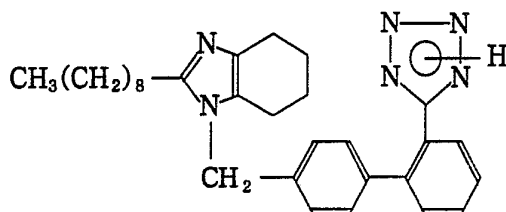
融点: 249-251°C

15 マススペクトル (FAB) : m/z 413 (M⁺+1)

元素分析値 (C₂₅H₂₈N₆ · 0.2 H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	72.15	6.88	20.20
実測値	72.03	6.84	20.22

20 実施例 26



25

2-ノニル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

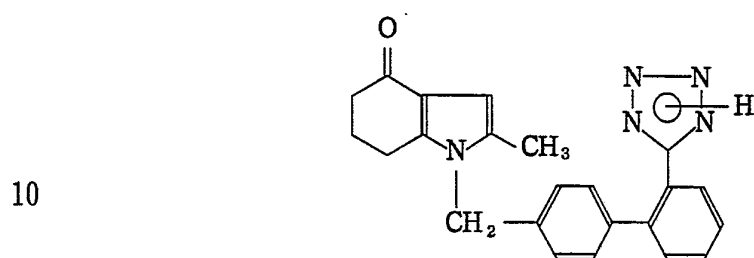
融点: 196-198°C

マススペクトル (FAB) : m/z 483 ($M^+ + 1$)

元素分析値 ($C_{30}H_{38}N_6$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	74.65	7.94	17.41
5 実測値	74.60	8.04	17.44

実施例 27



2-メチル-4-オキソ-1-[[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール

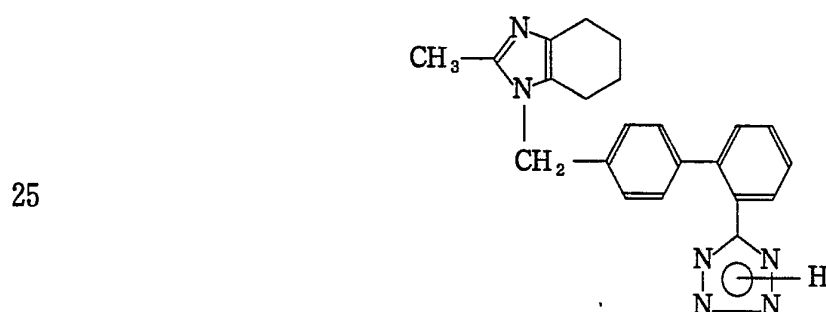
15 融点 : 228-230°C

マススペクトル (FAB) : m/z 384 ($M^+ + 1$)

元素分析値 ($C_{29}H_{21}N_5 \cdot 0.1H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	71.70	5.55	18.18
20 実測値	71.61	5.59	18.26

実施例 28



2-メチル-1-[[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ

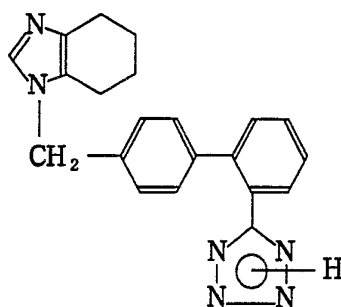
— 1H—ベンズイミダゾール

融点：244℃

マススペクトル (FAB) : m/z 371 ($M^+ + 1$)

実施例 29

5



10

1 - [[2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

融点：271℃

15

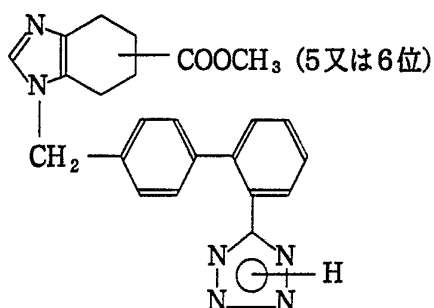
マススペクトル (FAB) : m/z 357 ($M^+ + 1$)

元素分析値 ($C_{21}H_{20}N_6 \cdot 0.5H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	69.02	5.79	23.00
実測値	68.77	5.69	22.86

20

実施例 30



25

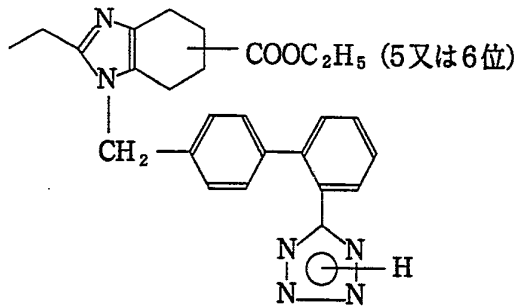
メチル 1 - [[2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-および-6-カルボキシレートの混合

物

マススペクトル (FAB) : m/z 415 (M⁺ + 1)

実施例 31

5



10

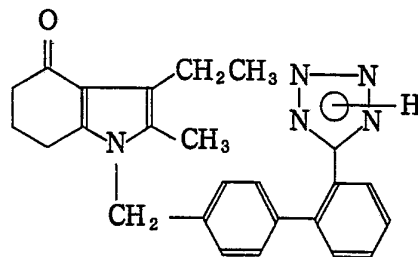
エチル 2-エチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-および-6-カルボキシレートの混合物

マススペクトル (FAB) : m/z 457 (M⁺ + 1)

15

実施例 32

20



3-エチル-2-メチル-4-オキソ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール

融点 : 224-226°C

25

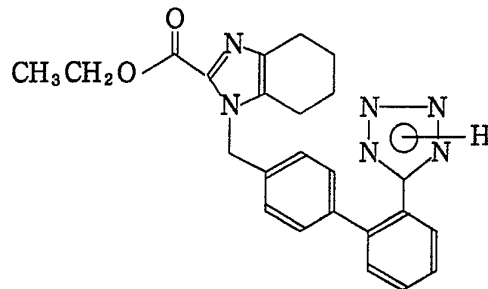
マススペクトル (FAB) : m/z 412 (M⁺ + 1)

元素分析値 (C₂₅H₂₅N₅Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	72.97	6.12	17.02
実測値	72.77	6.21	16.81

実施例 33

5



エチル 1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキシレート

10

融点：166-167°C

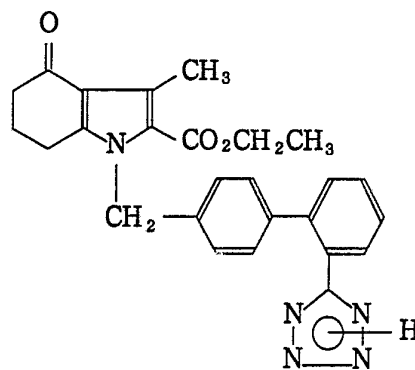
マススペクトル (FAB) : m/z 429 ($M^+ + 1$)

元素分析値 ($C_{24}H_{24}N_6O_2 \cdot 0.25CH_3CO_2C_2H_5$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	66.65	5.82	18.65
15 実測値	66.48	5.81	18.61

実施例 34

20



エチル 3-メチル-4-オキソ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート

1H -NMR ($CDCl_3$) :

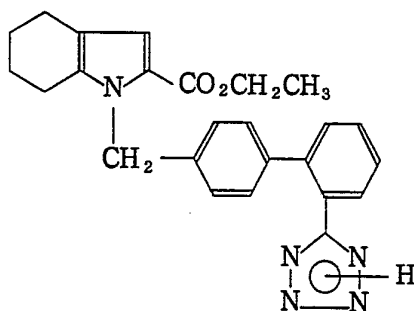
δ (ppm) 6.98-8.11 (8H, m),
5.57 (2H, s),

4. 24 (2H, q), 2. 72 (2H, s),
 2. 63 (3H, s),
 2. 45 - 2. 48 (2H, m),
 1. 32 (3H, t)

5 マススペクトル (FAB) : m/z 456 ($M^+ + 1$)

実施例 35

10



15

エチル 1 - [[2' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート

融点 : 188 - 190 °C

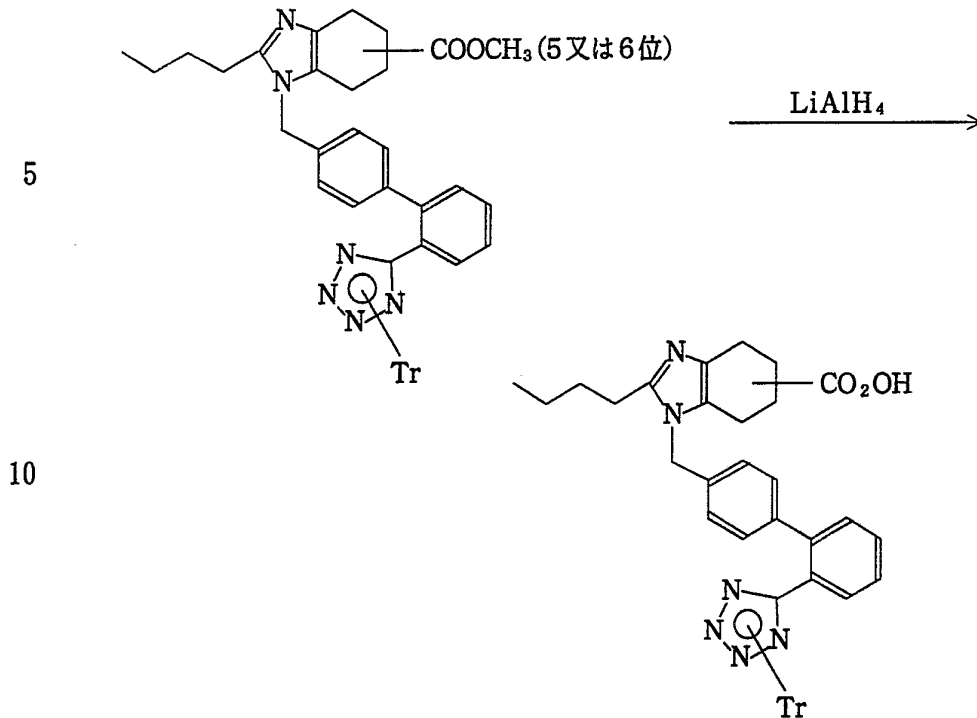
マススペクトル (FAB) : m/z 428 ($M^+ + 1$)

元素分析値 ($C_{25}H_{25}N_5O_2$ として)

		C (%)	H (%)	N (%)
20	計算値	70.24	5.89	16.38
	実測値	70.23	5.96	16.38

25

実施例 36



アルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン 3 ml 中のリチウムアルミニウムヒドリド 0.06 g に、氷冷下でメチル 2-ブチル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-および-6-カルボキシレートの混合物 0.95 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液を滴下し、同条件にて 30 分間攪拌後、水 1 ml を滴下した。不溶物を濾過し、濾液を濃縮後、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 = 50 : 1）にて精製し、5-および6-ヒドロキシメチル-2-ブチル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールの混合物 0.72 g を固形物として得た。

マスペクトル (FAB) : m/z 685 ($M^+ + 1$)

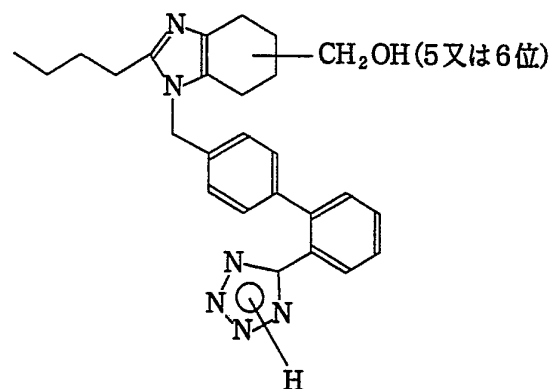
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

δ (ppm) 6.70-7.95 (23H, m),
 4.80-4.90 (2H, m),
 3.52-3.70 (2H, m),
 0.80-0.90 (3H, m)

5

更に実施例19と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 37



10

15 5-および6-ヒドロキシメチル-2-ブチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールの混合物

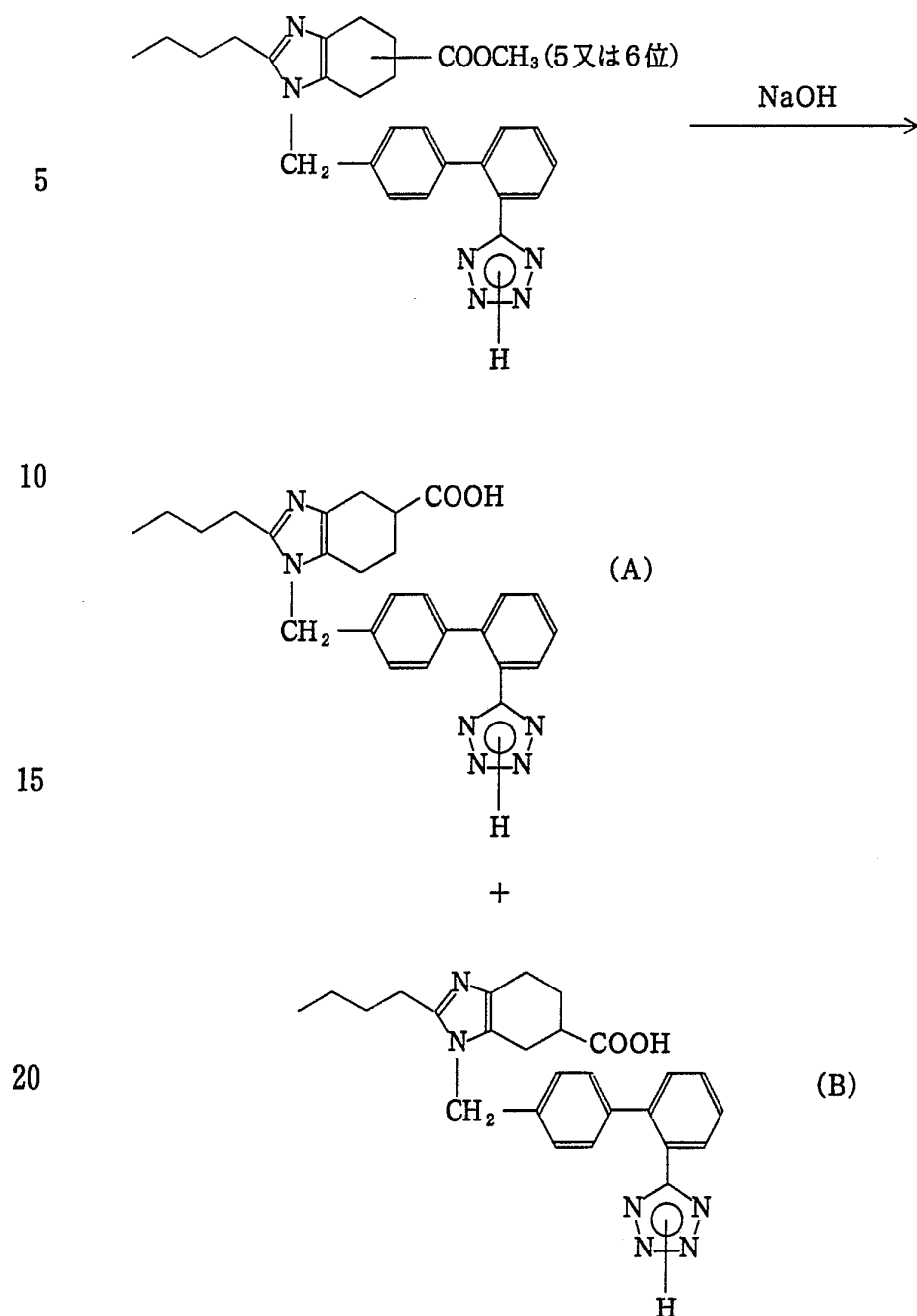
マススペクトル (FAB) : m/z 443 ($M^+ + 1$)

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

δ (ppm) 7.06-7.60 (8H, m),
 5.17-5.26 (2H, m),
 1.67-1.72 (2H, m),
 1.34-1.41 (2H, m),
 0.84-0.88 (3H, m)

25

実施例 38



25 メチル 2-ブチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-
 -イル) ビフェニル-4-イル] メチル]-4, 5, 6, 7-テト
 ラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-および6-カルボキ
 シレート混合物 1.4g をアルゴン気流中 1 規定水酸化ナトリウ
 ム 10ml を含むメタノール 50ml 中で 6 時間、50℃ で攪拌し

た。

反応液を氷冷後、1規定塩酸10mlを加え、溶媒を減圧留去した。残渣をエタノールで熱時抽出し抽出物をメタノールより2回再結晶すると（高速液体クロマトグラフィー（HPLC）での純度97
5 - 98%）、融点273-274℃を示す2-ブチル-1-[[2'-
(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキシリックアシッド(A)0.26gが得られた。

元素分析値 ($C_{26}H_{28}N_6O_2 \cdot 0.5H_2O$ として)

10	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	67.08	6.28	18.05
実測値	67.09	6.21	18.13

マススペクトル (FAB) : m/z 457 ($M^+ + 1$)

又、前記の母液を濃縮し、エタノール-シクロヘキサン混合溶媒
15 で精製すると、2-ブチル-1-[[2'-
(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-
テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキシリック
アシッド(B)0.5gが得られた(HPLCでの純度90%)。

マススペクトル (FAB) : m/z 457 ($M^+ + 1$)

20 HPLC条件: カラム ODS-80T

溶媒 25%アセトニトリル in

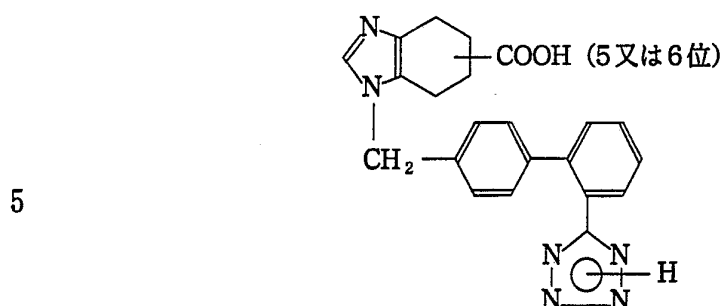
0.01N KH_2PO_4

流速 1.0ml/min

実施例38と同様にして以下の化合物を得た。

25

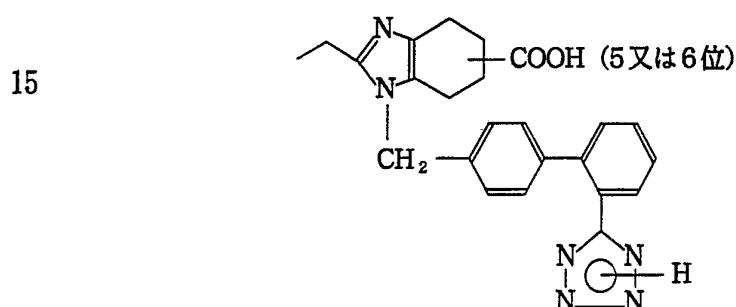
実施例 39



10 1 - [[2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-および-6-カルボキシリック アシッドの混合物

マススペクトル (FAB) : m/z 401 ($M^+ + 1$)

実施例 40

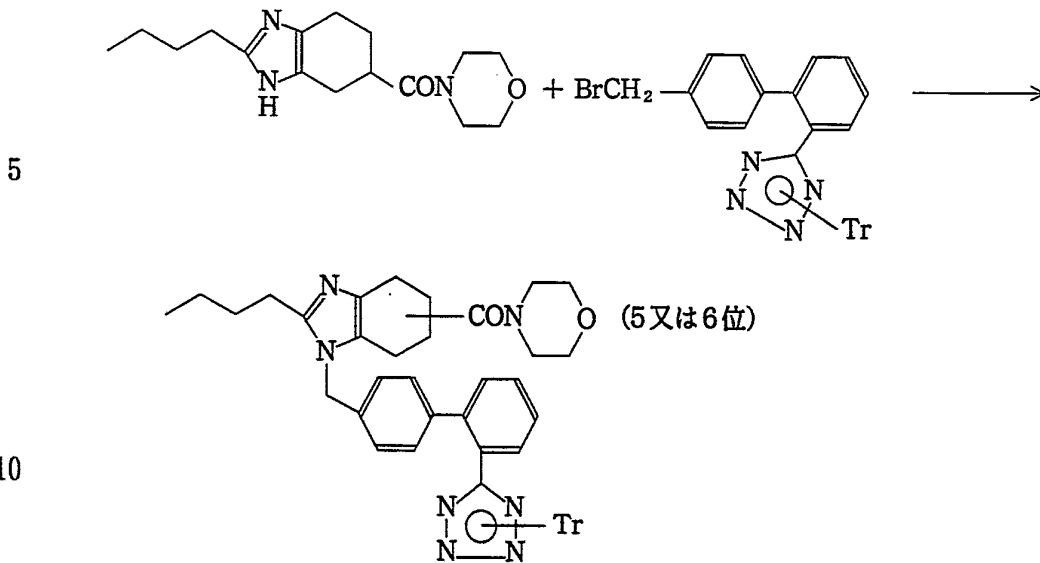


20 2-エチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-および-6-カルボキシリック アシッドの混合物

マススペクトル (FAB) : m/z 429 ($M^+ + 1$)

25

実施例 4 1

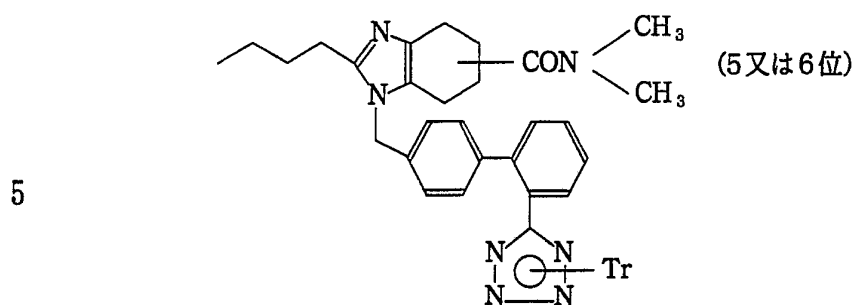


実施例 1 と同様にして、2-ブチル-5-又は-6-モルホリノ
 カルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダ
 ザールとN-トリフェニルメチル-5-[2-(4'-プロモメチ
 15 ルビフェニル)]-1H-テトラゾールから泡状の2-ブチル-5
 -モルホリノカルボニル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチ
 ル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチ
 ル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール
 20 と2-ブチル-6-モルホリノカルボニル-1-[[2'-(N-
 トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル
 -4-イル]メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベ
 ンズイミダゾールの混合物を得た。

マススペクトル (FAB) : m/z 768 (M⁺+1)

25 以下同様にして実施例 4 2 ~ 4 5 の化合物を得た。

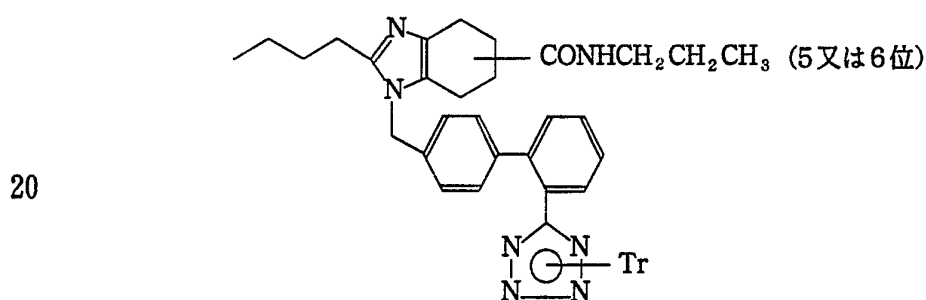
実施例 4 2



2-ブチル-5-ジメチルアミノカルボニル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールと2-ブチル-6-ジメチルアミノカルボニル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールの混合物

15 マススペクトル (FAB) : m/z 726 (M⁺+1)

実施例 4 3

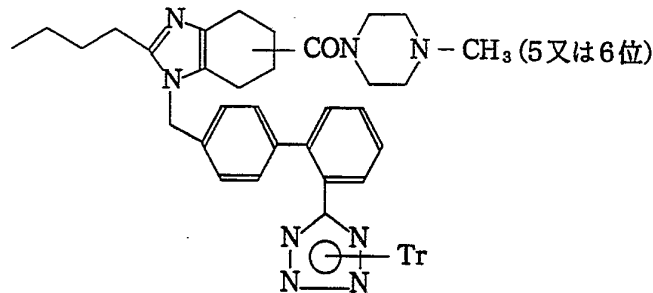


2-ブチル-5-プロピルアミノカルボニル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールと2-ブチル-6-プロピルアミノカルボニル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールの混合物

マススペクトル (FAB) : m/z 740 ($M^+ + 1$)

実施例 44

5

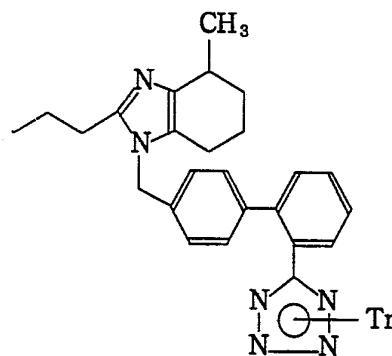


2-ブチル-5-(4-メチルピペラジノ)カルボニル-1-[[2'
 10 ' - (N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)
 ビフェニル-4-イル] メチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ
 ベンズイミダゾールと2-ブチル-6-(4-メチルピペラジノ)
 カルボニル-1-[[2' - (N-トリフェニルメチル-1H-テ
 15 トラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -4, 5,
 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールの混合物

マススペクトル (FAB) : m/z 782 ($M^+ + 1$)

実施例 45

20



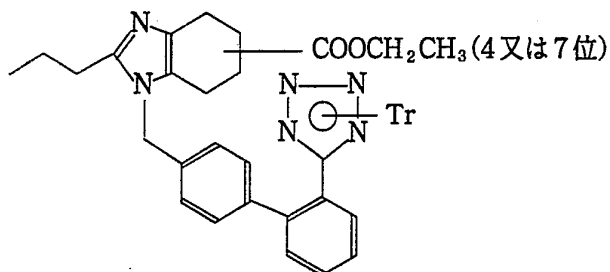
25

2-プロピル-4-メチル-1-[[2' - (N-トリフェニル
 メチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル]
 メチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾ
 ル

マススペクトル (FAB) : m/z 655 ($M^+ + 1$)

実施例 46

5



10 エチル 2-プロピル-1-[[2'-(N-トリフェニルメチ
ル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチ
ル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール
-4-および-7-カルボキシレートの混合物

マススペクトル (FAB) : m/z 713 ($M^+ + 1$)

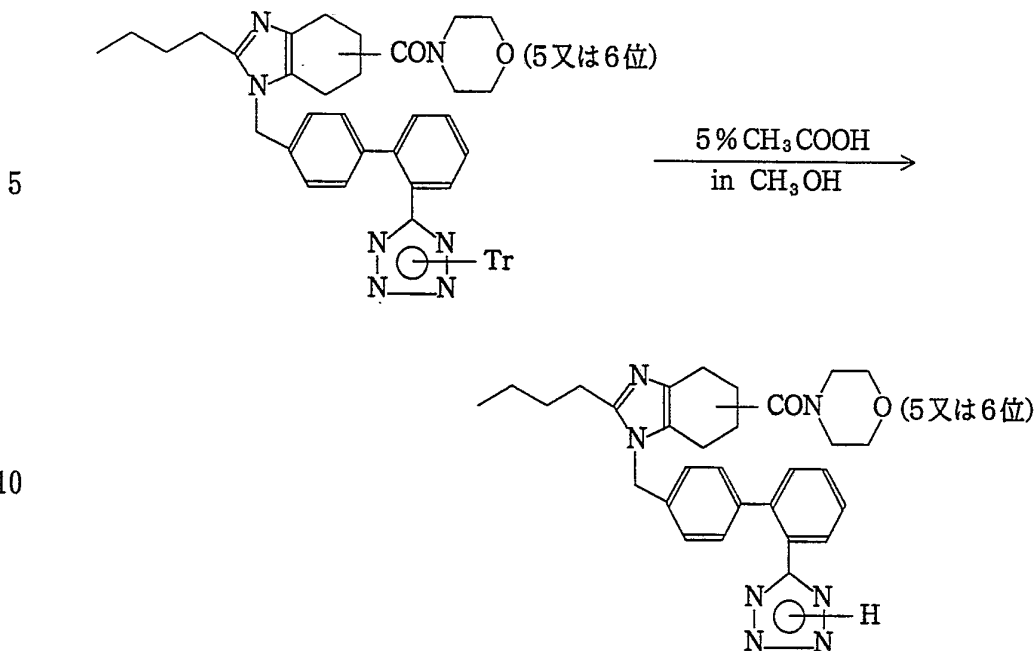
¹H-NMR (CDCl₃) :

15 δ (ppm) 6.6 - 8.1 (23H, m),
4.8 - 5.0 (2H, m),
4.20 (2H, q),
0.88 (3H, t)

20

25

実施例 47

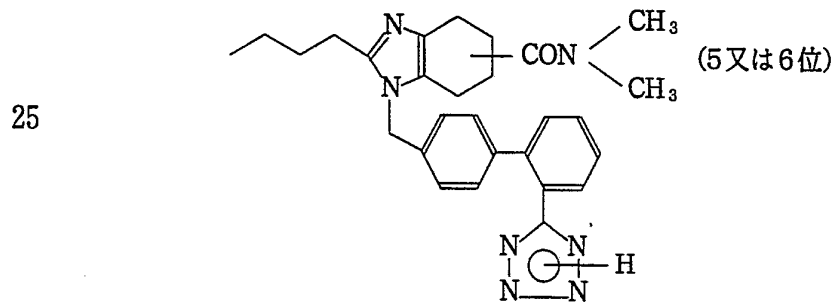


実施例 19と同様にして以下の化合物を得た。

15 2-ブチル-5-モルホリノカルボニル-1-[[2'-(1H-
 テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,
 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールおよび2-
 ブチル-6-モルホリノカルボニル-1-[[2'-(1H-テト
 20 ラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4, 5,
 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールの混合物

マススペクトル (FAB) : m/z 526 (M⁺ + 1)

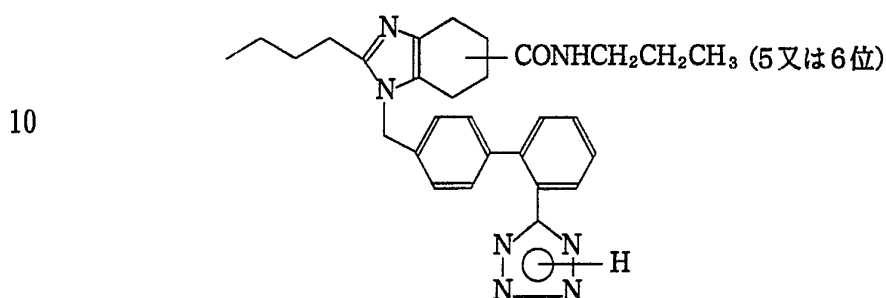
実施例 48



2-ブチル-5-ジメチルアミノカルボニル-1-[[2'-(1H

-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -4,
 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールと2-ブチ
 ル-6-ジメチルアミノカルボニル-1-[[2'-(1H-テト
 ラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -4, 5,
 5 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールの混合物
 マススペクトル (FAB) : m/z 484 (M⁺+1)

実施例 49

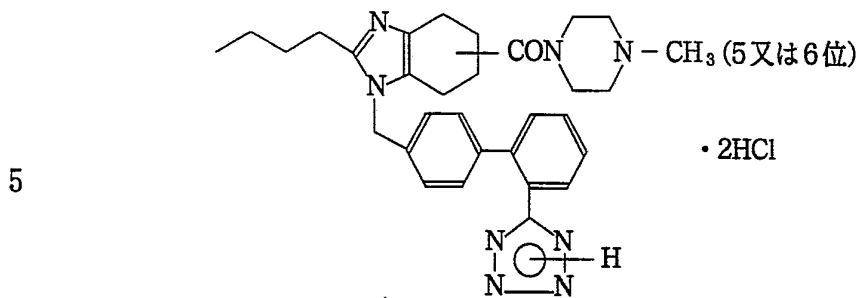


2-ブチル-5-プロピルアミノカルボニル-1-[[2'-(1H
 15 -テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -4,
 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールと2-ブチ
 ル-6-プロピルアミノカルボニル-1-[[2'-(1H-テト
 ラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -4, 5,
 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールの混合物
 20 マススペクトル (FAB) : m/z 498 (M⁺+1)

元素分析値 (C₂₉H₃₅N₇O · 1/2 H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	68.75	7.16	19.35
実測値	68.47	7.13	19.25

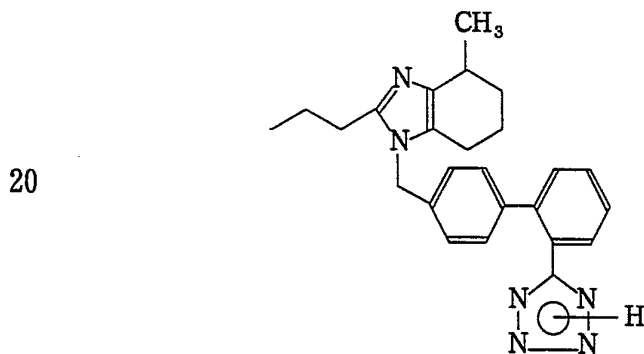
実施例 50



2-ブチル-5-(4-メチルピペラジノ)カルボニル-1-
[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]
10 [メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミ
ダゾール2塩酸塩および2-ブチル-6-(4-メチルピペラジノ)
カルボニル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビ
フェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-
1H-ベンズイミダゾール2塩酸塩の混合物

15 マススペクトル (FAB) : m/z 539 (M⁺+1)

実施例 51



4-メチル-2-プロピル-1-[[2'-(1H-テトラゾー
25 ル-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4,5,6,7
-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

融点: 161-163°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) :

δ (ppm) 0.84 (3H, t), 1.14 (3H, d),
 1.33-1.91 (6H, m),
 2.36-2.75 (5H, m),
 5.17 (2H, s),
 6.89-7.66 (8H, m)

5

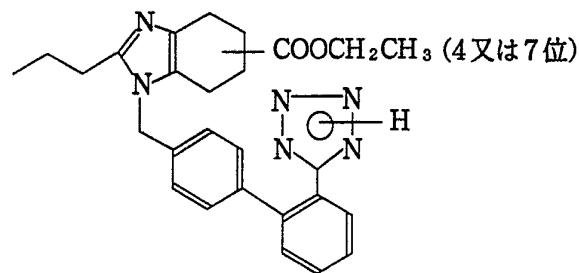
マススペクトル (FAB) : m/z 413 ($M^+ + 1$)

元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
10 計算値	70.33	6.99	19.68
実測値	70.36	6.82	19.85

実施例 52

15



エチル 2-プロピル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-
 20 5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] -4, 5, 6, 7-テ
 トラヒドロベンズ-1H-イミダゾール-4-および-7-カルボ
 キシレート混合物

マススペクトル (FAB) : m/z 471 ($M^+ + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) :

25

δ (ppm) 7.4-7.7 (4H, m),
 6.8-7.1 (4H, m),
 4.9-5.2 (2H, m),
 3.7-4.2 (2H, m),
 1.0-1.3 (3H, m),

0.8 - 0.9 (3 H, m)

5

10

15

20

25

原子またはアラルキル基を意味する。)を、

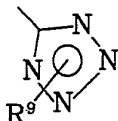
XはN又は式 CR^{10} で示される基(式中、 R^{10} は水素原子又は低級アルキル基を意味する。)を夫々意味する。)

2. R^1 がアルキル基であり、 R^2 が低級アルキル基、低級アルコキシ

5

カルボニル基、又は式 $-\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$ (式中、 R^6 、 R^7 は低級アルキ

10

ル基を意味する)であり、 R^5 が  (式中、 R^9 は水素原

子を意味する)であり、XがNである請求項1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩

3. 2-ブチル-5-ジメチルアミノカルボニル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールと2-ブチル-6-ジメチルアミノカルボニル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールの混合物

4. 4-メチル-2-プロピル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール

5. エチル 2-プロピル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-4-および-7-カルボキシレートの混合物

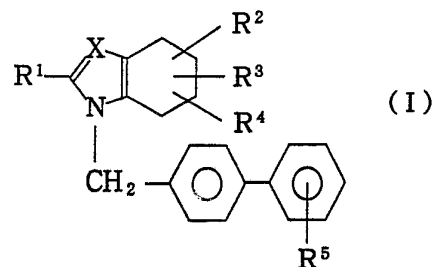
6. 請求項1記載の薬理的に有効量のテトラヒドロベンズアゾール誘導体(I)又はその製薬学的に許容される塩、及び製薬学的に許容される担体とからなる薬剤組成物。

7. 抗高血圧症剤、抗慢性心不全剤、糖尿病性腎症の早期腎症（尿微量アルブミン）の抑制剤及び／又は慢性糸球体腎炎の尿蛋白の抑制剤である請求項5記載の薬剤組成物。

8. 請求項6記載の薬剤組成物の治療有効量を患者に投与することからなる、患者の血圧の上昇を抑制する方法、患者の慢性心不全症を治療する方法、患者の糖尿病性腎症の早期腎症（尿微量アルブミン）を抑制する方法及び／又は患者の慢性糸球体腎炎の尿蛋白を抑制する方法。

9. 下記一般式（I）

10



15 (式中、 R^1 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基又はヒドロキシ低級アルキル基を、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、モルホリノカルボニ

20

ル基（ $-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{array}$ ）、式 $-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{array}$ で示される基（式中、 R^6 、

R^7 は同一又は異って水素原子、低級アルキル基又は窒素原子と一

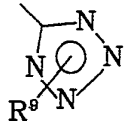
25

体となって4～6員環を形成する基を意味する。)又は

式 $-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^8 \\ \text{R}^8 \end{array}$ で示される基（式中、 R^8 は水素原子または低

級アルキル基を意味する。)を、

R^3 、 R^4 は、同一又は異って水素原子、水酸基または一体となってカルボニル酸素を、

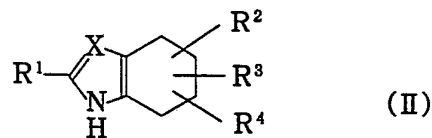
R^5 は、式  で示されるテトラゾリル基

5

(式中、 R^9 は水素原子またはアラルキル基を意味する。) を、
XはN又は式 CR^{10} で示される基 (式中 R^{10} は水素原子又は低級アラルキル基を意味する。) を夫々意味する。) で示されるテトラヒドロベンズアゾール誘導体又はその薬理的に許容される塩を製造する方法において、

10

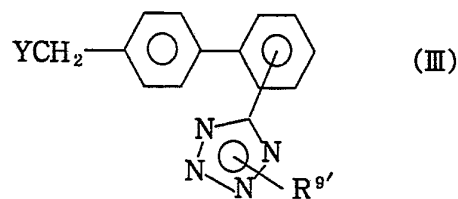
一般式 (II)



15

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及びXは前記の意味を表わす。) で示されるテトラヒドロベンズアゾール誘導体と、
一般式 (III)

20

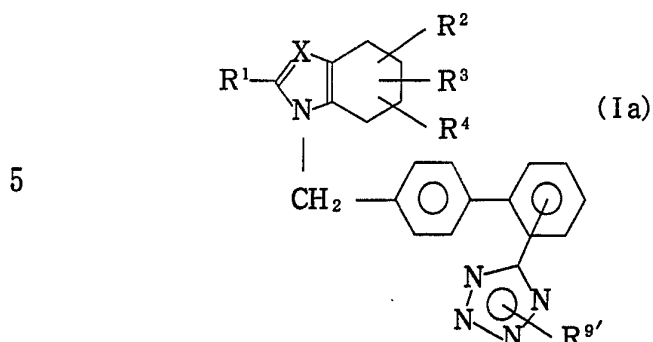


(式中、 R^9 はアラルキル基を意味し、Yはハロゲン原子を意味する。)

25

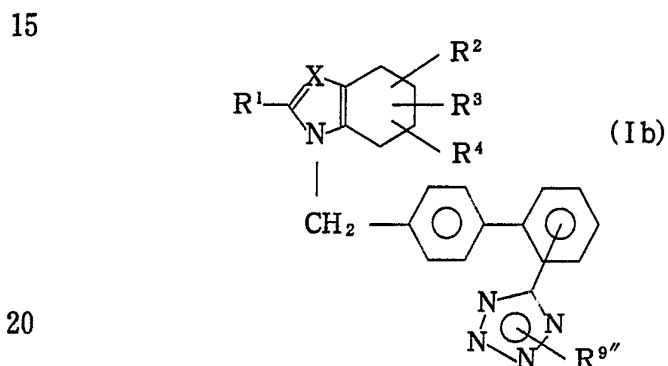
で示されるビフェニルメチルハライド誘導体とを反応させて、

一般式 (I a)



10 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{9'}$ 及びXは前記の意味を有する。) 5
 で示されるテトラヒドロベンズアゾール誘導体を製造し、次いで所望により上記一般式 (I a) の化合物を還元反応に付すか、又は酸処理を行い、

一般式 (I b)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及びXは前記の意味を有し、 $R^{9''}$ は水素原子を意味する。)

25 で示されるテトラヒドロベンズアゾール誘導体を製造することを特徴とする方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01155

I. CLASSIFICATION AND SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int. Cl. ⁵ C07D403/10, A61K31/41, 31/40				
II. FIELDS SEARCHED				
Minimum Documentation Searched ⁷				
Classification System	Classification Symbols			
IPC	C07D403/10, A61K31/41, 31/40			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸				
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹				
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³		
A	JP, A, 01-117876 (E.I. DuPont de Nemours and Co.), May 10, 1989 (10. 05. 89) & EP, A2, 291969	1-9		
A,P	JP, A, 03-184976 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), August 12, 1991 (12. 08. 91) & EP, A, 426021	1-9		
A,P	JP, A, 03-95181 (Merck & Co., Inc.), April 19, 1991 (19. 04. 91) & EP, A, 400974	1-9		
A,P	JP, A, 03-5480 (Imperial Chemical Industries PLC), January 11, 1991 (11. 01. 91) & EP, A, 399731	1-9		
A,P	JP, A, 03-106879 (CIBA-Geigy AG), May 7, 1991 (07. 05. 91) & EP, A, 415886	1-9		
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>			
IV. CERTIFICATION				
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report			
November 15, 1991 (15. 11. 91)	December 2, 1991 (02. 12. 91)			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer			
Japanese Patent Office				

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

A,P	JP, A, 03-5464 (Imperial Chemical Industries PLC), January 11, 1991 (11. 01. 91) & EP, A, 399732	1-9
-----	--	-----

V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. Claim numbers _____, because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claim numbers _____, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claim numbers _____, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. C07D403/10, A61K31/41, 31/40		
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	C07D403/10, A61K31/41, 31/40	
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, 01-117876 (イー・アイ・デュボン・ド・ネモアース・アンド・コンパニー), 10. 5月. 1989 (10. 05. 89) &EP, A 2, 291969	1-9
A, P	JP, A, 03-184976 (藤沢薬品工業株式会社), 12. 8月. 1991 (12. 08. 91) &EP, A, 426021	1-9
A, P	JP, A, 03-95181 (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 19. 4月. 1991 (19. 04. 91) &EP, A, 400974	1-9
A, P	JP, A, 03-5480 (インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・ピーエルシー),	1-9
<p>※ 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	15. 11. 91	国際調査報告の発送日 02.12.91
国際調査機関	日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 渡 辺 仁 ⊕
4 C 8 2 1 3		

第2ページから続く情報

(第Ⅷ欄の続き)

11. 1月. 1991 (11. 01. 91)
&EP, A, 399731

A, P	JP, A, 03-106879 (チバガイギー アクチエンゲゼル シヤフト), 7. 5月. 1991 (07. 05. 91) &EP, A, 415886	1-9
------	---	-----

A, P	JP, A, 03-5464 (インペリアル・ケミカル・インダストリ ーズ・ビーエルジー),	1-9
------	---	-----

V. 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
3. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
4. 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたため、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。

Ⅲ. 関連する技術に関する文献 (第2ページからの続き)		
引用文献の カテゴリ*	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
	<p>11. 1月. 1991 (11. 01. 91) &EP, A, 399732</p>	