

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 2 月 12 日 (12.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/013109 A1

(51) 国際特許分類: C07D 235/12, 401/12, 409/12, 471/04, 403/12, A61K 31/4184, 31/4188, 31/4439, 31/4709, 31/454, 31/496, 31/5377, A61P 1/04, 1/16, 1/18, 3/04, 3/06, 3/10, 7/00, 1/06, 9/00, 9/12, 11/06, 13/00, 13/12, 15/08, 17/06, 17/16, 19/02, 21/04, 25/00, 25/04, 29/00, 31/00, 35/00, 35/02, 37/04, 37/06, 37/08, 43/00

荒木 一司 (ARAKI, Kazushi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009834

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 1 日 (01.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-225980 2002 年 8 月 2 日 (02.08.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1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): 柴田 智之 (SHIBATA, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 和田 邦雄 (WADA, Kunio) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 中村 勇二 (NAKAMURA, Yuji) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 大野 彰夫, 外 (OHNO, Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

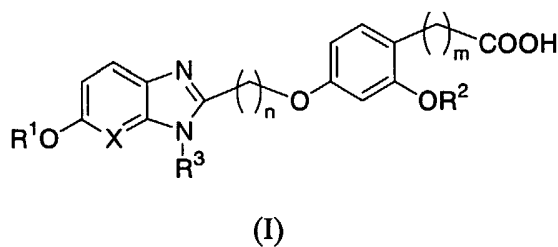
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: RESORCINOL DERIVATIVE

(54) 発明の名称: レゾルシノール誘導体



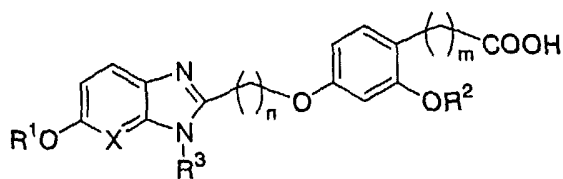
(57) Abstract: A compound represented by the following general formula (I): (I) (wherein X is CH or N; R¹ is C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₆₋₁₀ aryl, C₇₋₁₆ aralkyl, a 4- to 10-membered heterocycle containing one to three heteroatoms, etc.; R² is C₇₋₁₆ aralkyl, C₉₋₁₆ aralkenyl, alkyl substituted by a 5- to 10-membered heteroaromatic ring containing one to three heteroatoms, etc.; R³ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₆₋₁₀ aryl, etc.; m is 1 to 2; and n is 1 to 3); or a pharmacologically acceptable salt or ester of the compound. They have excellent activity and are highly safe, and are useful as a therapeutic and/or preventive agent for diabetes, etc.

[続葉有]



(57) 要約:

下記一般式 (I)



(I)

[X=CH又はN、 R^1 =C 1－6アルキル、C 3－10シクロアルキル、C 2－6アルケニル、C 6－10アリール、C 7－16アラルキル、1－3個のヘテロ原子を含む4－10員複素環等、 R^2 =C 7－16アラルギル、C 9－16アラルケニル、1－3個のヘテロ原子を含む5－10員複素芳香環アルキル等、 R^3 =水素原子、C 1－6アルキル、C 6－10アリール等、 $m=1-2$ 、 $n=1-3$]を有する化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルは、優れた活性及び安全性を有し、糖尿病等の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

明 細 書

レゾルシノール誘導体

5 (技術分野)

本発明は、新規なフェニルプロピオン酸誘導体及びその薬理上許容される塩並びにその薬理上許容されるエステルに関する。

また、本発明は、優れたPPAR（ペルオキシソーム活性化受容体） γ 活性化作用、インスリン抵抗性改善作用、血糖降下作用、脂質低下作用、抗炎症作用、癌細胞増殖抑制作用等を有するフェニルプロピオン酸誘導体及びその薬理上許容される塩並びにその薬理上許容されるエステルに関する。

更に本発明は、フェニルプロピオン酸誘導体又はその薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルを有効成分として含有する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、肥満症、高脂血症、糖尿病合併症、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、悪性腫瘍、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、免疫不全、炎症性疾患、神経障害、神経変性疾患、感染症、癌（例えば、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肝臓癌）、白血病、肉腫（例えば、脂肪肉腫）等の治療薬及び／又は予防薬（好適には糖尿病の治療薬及び／又は予防薬である。）に関する。

更に、本発明は上記化合物を有効成分として含有する上記疾病の予防薬若しくは治療薬、上記化合物を有効成分として含有する上記疾病の予防若しくは治療のための組成物、上記疾病の予防若しくは治療のための医薬を製造するための上記化合物の使用、又は上記化合物の薬理的な有効量を温血動物（好適には人間である。）に投与する上記疾病の予防若しくは治療方法に関する。

25 (背景技術)

現在知られている糖尿病、高血糖症治療薬としてはインシュリン、トリブタミド、グリピジド等のスルホニル尿素化合物、インシュリン非依存性糖尿病治療薬としては、チアゾリジンジオン誘導体などがある。

しかし、これらの化合物は、活性が不十分、副作用が生じる等の欠点を有する。従って、臨床上、さらに強力な安全なこれら疾病の治療薬及び予防薬が望まれている。

一方、本発明のフェニルプロピオン酸誘導体と共通する部分構造（ベンズイミダゾリル基又はイミダゾピリジル基）を有し、血糖降下作用を示す化合物は、国際公開第99/18081号公報（特開平11-193276号公報）、米国特許登録第5886014号公報（日本特許登録第3249490号公報）、国際公開第00/61581号公報（特開2000-351779号公報）、特開2001-97954号公報、国際公開第00/59889号公報（特開2001-97955号公報）などに開示されている。しかし、これらの公報に開示されている主な化合物は、カルボキシル基を有さずチアゾリジンジオン骨格が必須であるか、又はカルボキシル基を有していても α 位の置換基が必須である点において、本発明の化合物と異なる。

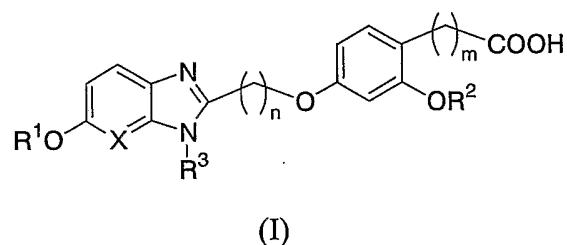
（発明の開示）

本発明者らは、優れた活性及び安全性を有する糖尿病等の治療薬及び／又は予防薬の開発を目的として鋭意研究を行い、新規フェニルプロピオン酸誘導体が優れたPPAR γ 活性化作用、インスリン抵抗性改善作用、血糖降下作用、脂質低下作用、抗炎症作用、癌細胞増殖抑制作用を有し、高脂血症、高血糖症、肥満症、耐糖能不全状態、インスリン抵抗性非耐糖能不全状態、インスリン抵抗性、悪液質、乾癬、糖尿病合併症、動脈硬化症、高血圧症、膵炎、多嚢胞卵巢症候群、脂肪肝、妊娠糖尿病、癌等を改善することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、高脂血症、高血糖症、肥満症、耐糖能不全（impaired glucose tolerance: IGT）状態、インスリン抵抗性非耐糖能不全（insulin resistant non-IGT: NGT）状態、高血圧症、膵炎、悪液質、脂肪肝、糖尿病合併症（例えば網膜症、腎症、神経障害等）、動脈硬化症、妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus: GDM）、多嚢胞卵巢症候群（polycystic ovar

y syndrome: PCOS) のようなインスリン抵抗性に起因する疾病、炎症性疾患 (例えば骨関節炎、疼痛、炎症性腸炎等)、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、GI潰瘍、心血管性疾患 (例えば虚血性心疾患等)、アテローム性動脈硬化症および虚血性疾患により惹起される細胞損傷 (例えば卒中により惹起される脳損傷等)、自己免疫疾患 (例えば全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群、全身性強皮症、混合型結合組織病、橋本病、潰瘍性大腸炎、特発性Addison病、男性不妊症、Goodpasture症候群、急性進行性糸球体腎炎、重症筋無力症、多発性筋炎、多発性硬化症、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、ベーチェット病、CREST症候群等)、癌 (例えば、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肝臓癌)、白血病、肉腫 (例えば、脂肪肉腫) 等の治療薬または予防薬として有用な、フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬理上許容される塩並びにその薬理上許容されるエステルを提供する。

15 本発明は、下記一般式 (I)



[式中、XはCH又はNを示し、R¹はC1-6アルキル基 (該アルキル基は置換基群αから選択される1-5個の置換基で置換されていてもよい)、C3-10シクロアルキル基、C2-6アルケニル基 (該アルケニル基は置換基群αから選択される1-5個の置換基で置換されていてもよい)、C6-10アリール基 (該アリール基は置換基群αから選択される1-5個の置換基で置換されていてもよい)、C7-16アラルキル基 (該アラルキル基は置換基群αから選択される1-5個の置換基で置換されていてもよい) 又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-3個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基 (該複素環基は置換

基群 α から選択される 1 - 5 個の置換基で置換されていてもよい) を示し、 R^2 は C 7 - 1 6 アラルキル基 (該アラルキル基は置換基群 α から選択される 1 - 5 個の置換基で置換されていてもよい)、C 9 - 1 6 アラルケニル基 (該アラルケニル基は置換基群 α から選択される 1 - 5 個の置換基で置換されていてもよい) 又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった 1 - 3 個のヘテロ原子を含む 5 - 1 0 員複素芳香環アルキル基 (該複素芳香環アルキル基は置換基群 α から選択される 1 - 5 個の置換基で置換されていてもよい) を示し、 R^3 は水素原子、C 1 - 6 アルキル基又は C 6 - 1 0 アリール基 (該アリール基は置換基群 α から選択される 1 - 5 個の置換基で置換されていてもよい) を示し、 m は 1 又は 2 を示し、 n は 1 乃至 3 の整数を示す。

(置換基群 α)

C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 ヒドロキシアルキル基、C 1 - 6 ハロアルキル基、C 1 - 6 アルキルチオ基、C 1 - 6 アルコキシ基、C 1 - 6 ハロアルコキシ基、C 2 - 6 アルケニル基、C 2 - 6 アルキニル基、C 1 - 6 アルキルスルホニル基、アミノ基、C 1 - 6 アルキルアミノ基、C 1 - 6 ジアルキルアミノ基、C 1 - 6 ヒドロキシアルキルアミノ基、C 3 - 1 0 シクロアルキルアミノ基、C 1 - 6 アルキル C 3 - 1 0 シクロアルキルアミノ基、C 3 - 1 0 ジシクロアルキルアミノ基、C 6 - 1 0 アリールアミノ基、C 1 - 6 アルキルスルホニルアミノ基、C 6 - 1 0 アリールスルホニルアミノ基、C 1 - 1 1 脂肪族アシルアミノ基、C 7 - 1 1 アリールカルボニルアミノ基、C 1 - 6 アルキルアミノカルボニル基、C 6 - 1 0 アリールアミノカルボニル基、C 1 - 6 アルコキシカルボニル基、C 7 - 1 6 アラルキルアミノカルボニル基、C 7 - 1 6 アラルキルオキシ基、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった 1 - 3 個のヘテロ原子を含む 4 - 1 0 員複素環基、C 6 - 1 0 アリール基、C 9 - 1 6 アラルケニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子] で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルである。

本発明において、「C 1 - 6 アルキル基」とは、炭素原子を 1 個乃至 6 個有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基であり、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル

、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-プロピルブチル、4, 4-ジメチルペンチル、オクチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-プロピルペンチル、2-エチルヘキシル若しくは5, 5-ジメチルヘキシル基を挙げることができる。 R^1 、 R^3 及び置換基群 α においては、好適には炭素数1乃至3個のアルキル基であり、最も好適にはメチル基である。

本発明において、「C3-10シクロアルキル基」とは、縮環していてもよい3乃至10員飽和環状炭化水素基であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチルを挙げることができる。 R^1 及び置換基群 α においては好適には3乃至7員飽和環状炭化水素基であり、更に好適にはシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルである。

本発明において、「C3-10シクロアルキルアミノ基」とは、前記「C3-10シクロアルキル基」がアミノ基に結合した基であり、例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘプチルアミノ、ノルボルニルアミノ、アダマンチルアミノ基を挙げることができる。置換基群 α においては好適にはシクロヘキシルアミノ基である。

本発明において、「C3-10ジシクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基に同一又は異なった前記「C3-10シクロアルキル基」が2個置換した基であり、例えば、ジシクロプロピルアミノ、ジシクロブチルアミノ、ジシクロペン

チルアミノ、ジシクロヘキシルアミノ、ジシクロヘプチルアミノ、ジノルボルニルアミノ、ジアダマンチルアミノ基を挙げることができる。置換基群 α においては好適にはジシクロヘキシルアミノ基である。

本発明において、「C 1－6 アルキルC 3－1 0 シクロアルキルアミノ基」とは、
5、アミノ基に前記「C 3－1 0 シクロアルキル基」及び上記「C 1－6 アルキル基」が置換した基であり、例えば、N，N－シクロプロピルメチルアミノ、N，N－シクロブチルメチルアミノ、N，N－シクロペンチルメチルアミノ、N，N－シクロヘキシルメチルアミノ、N，N－シクロヘプチルメチルアミノ、N，N－ノルボルニルメチルアミノ、N，N－アダマンチルメチルアミノ、N，N－シクロプロピルエチルアミノ、N，N－シクロブチルエチルアミノ、N，N－シクロペンチルエチルアミノ、N，N－シクロヘキシルエチルアミノ、基を挙げることができる。置換基群 α においては好適にはN，N－シクロヘキシルメチルアミノ基である。

本発明において、「C 1－6 アルキルチオ基」とは、前記「C 1－6 アルキル基」が硫黄原子に結合した基であり、例えば、メチルチオ、エチルチオ、t－ブチルチオ基を挙げることができ、置換基群 α においては、好適にはメチルチオ基である。

本発明において、「C 1－6 アルキルアミノ基」とは、前記「C 1－6 アルキル基」がアミノ基に結合した基であり、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n－プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n－ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s－ブチルアミノ、tert－ブチルアミノ、n－ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2－メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1－エチルプロピルアミノ、n－ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、4－メチルペンチルアミノ、3－メチルペンチルアミノ、2－メチルペンチルアミノ、1－メチルペンチルアミノ、3，3－ジメチルブチルアミノ、2，2－ジメチルブチルアミノ、1，1－ジメチルブチルアミノ、1，2－ジメチルブチルアミノ、1，3－ジメチルブチルアミノ、2，3－ジメチルブチルアミノ、2－エチルブチルアミノ、ヘプチルアミノ、1－メチルヘキシルアミノ、2－メチルヘキシルアミノ、3－メチルヘキシルアミノ、

4-メチルヘキシルアミノ、5-メチルヘキシルアミノ、1-プロピルブチルアミノ、4, 4-ジメチルペンチルアミノ、オクチルアミノ、1-メチルヘプチルアミノ、2-メチルヘプチルアミノ、3-メチルヘプチルアミノ、4-メチルヘプチルアミノ、5-メチルヘプチルアミノ、6-メチルヘプチルアミノ、1-プロピルペンチルアミノ、2-エチルヘキシアミノル若しくは5, 5-ジメチルヘキシルアミノ基を挙げることができ、置換基群 α においては、好適にはイソプロピルアミノ基である。

本発明において、「C 1-6 ジアルキルアミノ基」とは、アミノ基に同一又は異なった前記「C 1-6 アルキル基」が2個置換した基であり、例えば、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N, N-ジ n -プロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N, N-ジ n -ブチルアミノ、N, N-ジイソブチルアミノ、N, N-ジ s -ブチルアミノ、N, N-ジ $t e r t$ -ブチルアミノ、N, N-ジ n -ペンチルアミノ、N, N-ジイソペンチルアミノ、N, N-ジ2-メチルブチルアミノ、N, N-ジネオペンチルアミノ、N, N-ジ1-エチルプロピルアミノ、N, N-ジ n -ヘキシルアミノ、N, N-ジイソヘキシルアミノ、N, N-ジ4-メチルペンチルアミノ、N, N-ジ3-メチルペンチルアミノ、N, N-ジ2-メチルペンチルアミノ、N, N-ジ1-メチルペンチルアミノ、N, N-ジヘプチルアミノ、N, N-ジオクチルアミノ、N, N-エチルメチルアミノ、N, N-イソプロピルメチルアミノ基を挙げることができ、置換基群 α においては、好適にはジメチルアミノ基である。

本発明において、「C 1-6 ハロアルキル基」とは、前記「C 1-6 アルキル基」にハロゲン原子が置換した基であり、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、2, 2-ジブロモエチル基を挙げることができ、置換基群 α においては、好適にはトリフルオロメチル又はジフルオロメチル基である。

本発明において、「C 1－6ヒドロキシアシル基」とは、前記「C 1－6アルキル基」に水酸基が置換した基であり、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシヘキシル基を挙げることができる、置換基群 α においては、好適にはヒドロキシメチル基である。

5 本発明において、「C 1－6ヒドロキシアシルアミノ基」とは、前記「C 1－6ヒドロキシアシル基」にアミノ基が置換した基であり、例えば、ヒドロキシメチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、ヒドロキシブチルアミノ、ヒドロキシヘキシルアミノ基を挙げることができる、置換基群 α においては、好適にはヒドロキシエチルアミノ基である。

10 本発明において、「C 1－6アルキルスルホニル基」とは、前記「C 1－6アルキル基」がスルホニル基を介して結合する基であり、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、n－プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、n－ブタンスルホニル、イソブタンスルホニル、s－ブタンスルホニル、tert－ブタンスルホニル、n－ペンタンスルホニル、イソペンタンスルホニル、
15 2－メチルブタンスルホニル、ネオペンタンスルホニル、n－ヘキサンスルホニル、4－メチルペンタンスルホニル、3－メチルペンタンスルホニル、2－メチルペンタンスルホニル、3，3－ジメチルブタンスルホニル、2，2－ジメチルブタンスルホニル、1，1－ジメチルブタンスルホニル、1，2－ジメチルブタンスルホニル、1，3－ジメチルブタンスルホニル、2，3－ジメチルブタンスルホニル基を挙げることができる。置換基群 α のアミノ基の置換基においては、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルカンスルホニル基
20 であり、最も好適にはメタンスルホニル基である

本発明において、「C 1－6アルコキシ基」とは、前記「C 1－6アルキル基」が酸素原子に結合した基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、
25 イソプロポキシ、n－ブトキシ、イソブトキシ、s－ブトキシ、tert－ブトキシ、n－ペントキシ、イソペントキシ、2－メチルブトキシ、ネオペントキシ、n－ヘキシルオキシ、4－メチルペントキシ、3－メチルペントキシ、2－メチルペントキシ、3，3－ジメチルブトキシ、2，2－ジメチルブトキシ、1，1－ジメ

チルプトキシ、1, 2-ジメチルプトキシ、1, 3-ジメチルプトキシ、2, 3-ジメチルプトキシのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を挙げることができる、置換基群 α においては、好適にはメトキシ基である。

本発明において、「C 1-6ハロアルコキシ基」とは、前記「C 1-6ハロアルキル基」が酸素原子に結合した基であり、例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、ジブロモメトキシ、フルオロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-クロロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2-ジブロモエトキシのような基を挙げることができる、置換基群 α においては、好適にはトリフルオロメトキシ又はジフルオロメトキシ基である。

本発明において、「C 2-6アルケニル基」とは、炭素数2乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルケニル基であり、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル（又はアリル）、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル基を挙げることができる。R¹及び置換基群 α においては、好適には、炭素数3乃至5個の直鎖又は分枝鎖アルケニル基であり、更に好適には2-プロペニル又はエテニル基である。

本発明において、「C 2-6アルキニル基」とは、炭素数2乃至6個の直鎖又

は分枝鎖アルキニル基であり、例えば、エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル基を挙げることができる。置換基群 α においては、好適には、炭素数3乃至5個の直鎖又は分枝鎖アルキニル基である。

本発明において、「C6-10アリール基」とは、炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基であり、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル基を挙げることができる、 R^1 、 R^3 及び置換基群 α においては好適にはフェニル基である。

本発明において、「C6-10アリールアミノ基」とは、前記「C6-10アリール基」がアミノ基に結合した基であり、例えば、フェニルアミノ、インデニルアミノ、ナフチルアミノ基を挙げることができる、置換基群 α においては好適にはフェニルアミノ基である。

本発明において、「C7-16アラルキル基」とは、上記「C6-10アリール基」が前記「C1-6アルキル基」に結合した基であり、例えば、ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、インデニルメチル、フェナンスレニルメチル、アントラセニルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルプロピル、2-ナフチルプロピル、3-ナフチルプロピル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニルブチル、4-フェニルブチル、1-ナフチルブチル、2-ナフチル

ルブチル、3-ナフチルブチル、4-ナフチルブチル、1-フェニルペンチル、2-フェニルペンチル、3-フェニルペンチル、4-フェニルペンチル、5-フェニルペンチル、1-ナフチルペンチル、2-ナフチルペンチル、3-ナフチルペンチル、4-ナフチルペンチル、5-ナフチルペンチル、1-フェニルヘキシル、2-フェニルヘキシル、3-フェニルヘキシル、4-フェニルヘキシル、5-フェニルヘキシル、6-フェニルヘキシル、1-ナフチルヘキシル、2-ナフチルヘキシル、3-ナフチルヘキシル、4-ナフチルヘキシル、5-ナフチルヘキシル、6-ナフチルヘキシル基を挙げることができる。R¹及びR²においては、好適には、「アルキル基」の炭素数が1乃至4個の「アラルキル基」であり、更に好適にはベンジル基である。

本発明において、「C7-16アラルキルオキシ基」とは、上記「C7-16アラルキル基」が酸素原子に結合した基であり、例えば、ベンジルオキシ、 α -ナフチルメチルオキシ、 β -ナフチルメチルオキシ、インデニルメチルオキシ、フェナンスレニルメチルオキシ、アントラセニルメチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-ナフチルエチルオキシ、2-ナフチルエチルオキシ、1-フェニルプロピルオキシ、2-フェニルプロピルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、1-ナフチルプロピルオキシ、2-ナフチルプロピルオキシ、3-ナフチルプロピルオキシ、1-フェニルブチルオキシ、2-フェニルブチルオキシ、3-フェニルブチルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、1-ナフチルブチルオキシ、2-ナフチルブチルオキシ、3-ナフチルブチルオキシ、4-ナフチルブチルオキシ、1-フェニルペンチルオキシ、2-フェニルペンチルオキシ、3-フェニルペンチルオキシ、4-フェニルペンチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシ、1-ナフチルペンチルオキシ、2-ナフチルペンチルオキシ、3-ナフチルペンチルオキシ、4-ナフチルペンチルオキシ、5-ナフチルペンチルオキシ、1-フェニルヘキシルオキシ、2-フェニルヘキシルオキシ

、 3-フェニルヘキシルオキシ、 4-フェニルヘキシルオキシ、 5-フェニルヘキシルオキシ、 6-フェニルヘキシルオキシ、 1-ナフチルヘキシルオキシ、 2-ナフチルヘキシルオキシ、 3-ナフチルヘキシルオキシ、 4-ナフチルヘキシルオキシ、 5-ナフチルヘキシルオキシ、 6-ナフチルヘキシルオキシ基を挙げることができる。置換基群 α においては、好適には、ベンジルオキシ基である。

本発明において、「C 9-16 アラルケニル基」とは、上記「C 6-10 アリール基」が前記「C 3-6 アルケニル基」に結合した基であり、 R^2 及び置換基群 α においては、好適には、「アルケニル基」の炭素数が 2 乃至 4 個の「アラルケニル基」であり、更に好適には、3-フェニル-2-プロペニル、3-フェニル-2-メチル-2-プロペニル、3-フェニル-2-エチル-2-プロペニル、4-フェニル-2-ブテニル基である。

本発明において、「窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった 1-3 個のヘテロ原子を含む 4-10 員複素環基」とは、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を 1 乃至 3 個含む 4 乃至 10 員複素環基であり、例えばフリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができる。尚、上記「4 乃至 10 員複素環基」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニ

ル、アクリジニル、イソインドリニル基を挙げることができる。R¹及び置換基群 α において好適には、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい4乃至10員複素環基であり、例えばピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、さらに好適には、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル基である。

本発明において、「窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-3個のヘテロ原子を含む4-10員複素芳香環アルキル基」とは、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を1乃至3個含む上記「4乃至10員芳香族複素環基」が前記「C1-6アルキル基」に結合した基であり、R²において好適には「アルキル基」の炭素数が1乃至4の「4-10員複素芳香環アルキル基」であり、さらに好適には2-ピリジルメチル基、2-ピリジルエチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-キノリルメチル基、2-チエニルメチル基、2-チエニルエチル基である。

本発明において、「C1-6アルキルスルホニル基」とは、前記「C1-6アルキル基」がスルホニル基に結合した基であり、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、n-プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、n-ブタンスルホニル、イソブタンスルホニル、s-ブタンスルホニル、tert-ブタンスルホニル、n-ペンタンスルホニル、イソペンタンスルホニル、2-メチルブタンスルホニル、ネオペンタンスルホニル、n-ヘキサンスルホニル、4-メチルペンタンスルホニル、3-メチルペンタンスルホニル、2-メチルペンタンスルホニル、3-

、3-ジメチルブタンスルホニル、2, 2-ジメチルブタンスルホニル、1, 1-ジメチルブタンスルホニル、1, 2-ジメチルブタンスルホニル、1, 3-ジメチルブタンスルホニル、2, 3-ジメチルブタンスルホニル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルカンスルホニル基を挙げることができる。置換基群 α においては、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルカンスルホニル基であり、更に好適には、メタンスルホニル基である。

本発明において、「C1-6アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記「C1-6アルキルスルホニル基」がアミノ基に結合した基であり、例えば、メタンスルホニルアミノ、エタンスルホニルアミノ、n-プロパンスルホニルアミノ、イソプロパンスルホニルアミノ、n-ブタンスルホニルアミノ、イソブタンスルホニルアミノ、s-ブタンスルホニルアミノ、tert-ブタンスルホニルアミノ、n-ペンタンスルホニルアミノ、イソペンタンスルホニルアミノ、2-メチルブタンスルホニルアミノ、ネオペンタンスルホニルアミノ、n-ヘキサンスルホニルアミノ、4-メチルペンタンスルホニルアミノ、3-メチルペンタンスルホニルアミノ、2-メチルペンタンスルホニルアミノ、3, 3-ジメチルブタンスルホニルアミノ、2, 2-ジメチルブタンスルホニルアミノ、1, 1-ジメチルブタンスルホニルアミノ、1, 2-ジメチルブタンスルホニルアミノ、1, 3-ジメチルブタンスルホニルアミノ、2, 3-ジメチルブタンスルホニルアミノ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルカンスルホニルアミノ基を挙げることができる。置換基群 α においては、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルカンスルホニルアミノ基であり、更に好適には、メタンスルホニルアミノ基である。

本発明において、「C6-10アリールスルホニルアミノ基」とは、前記「C6-10アリール基」がスルホニルアミノ基に結合した基であり、例えば、ベンゼンスルホニルアミノ、 α -ナフタレンスルホニルアミノ、 β -ナフタレンスルホニルアミノ、2-メチルベンゼンスルホニルアミノ、3-メチルベンゼンスルホニルアミノ、4-メチルベンゼンスルホニルアミノ、2-エチルベンゼンスルホニルアミノ、3-エチルベンゼンスルホニルアミノ、4-エチルベンゼンスルホニルアミノ、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルアミノ、3, 4, 5-トリメチル

- ベンゼンスルホニルアミノ、2-n-プロピルベンゼンスルホニルアミノ、4-n-
プロピルベンゼンスルホニルアミノ、2-イソプロピルベンゼンスルホニルアミ
ノ、4-イソプロピルベンゼンスルホニルアミノ、2-ブチルベンゼンスルホニル
アミノ、4-ブチルベンゼンスルホニルアミノ、2-メトキシベンゼンスルホニル
5 アミノ、3-メトキシベンゼンスルホニルアミノ、4-メトキシベンゼンスルホニ
ルアミノ、2-エトキシベンゼンスルホニルアミノ、3-エトキシベンゼンスルホ
ニルアミノ、4-エトキシベンゼンスルホニルアミノ、2-n-プロポキシベンゼ
ンスルホニルアミノ、3-n-プロポキシベンゼンスルホニルアミノ、4-n-プロ
10 ポキシベンゼンスルホニルアミノ、2-イソプロポキシベンゼンスルホニルアミ
ノ、3-イソプロポキシベンゼンスルホニルアミノ、4-イソプロポキシベンゼン
スルホニルアミノ、2-n-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ、3-n-ブトキシ
ベンゼンスルホニルアミノ、4-n-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ、2-
トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ、3-トリフルオロメチルベンゼン
15 スルホニルアミノ、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ、2-ペン
タフルオロエチルベンゼンスルホニルアミノ、3-ペンタフルオロエチルベンゼン
スルホニルアミノ、4-ペンタフルオロエチルベンゼンスルホニルアミノ、2-（
2-クロロエチル）ベンゼンスルホニルアミノ、3-（2-クロロエチル）ベン
ゼンスルホニルアミノ、4-（2-クロロエチル）ベンゼンスルホニルアミノ、2-
20 （2-ブロモエチル）ベンゼンスルホニルアミノ、3-（2-ブロモエチル）
ベンゼンスルホニルアミノ、4-（2-ブロモエチル）ベンゼンスルホニルアミ
ノ、2-メトキシカルボニルベンゼンスルホニルアミノ、3-メトキシカルボニル
ベンゼンスルホニルアミノ、4-メトキシカルボニルベンゼンスルホニルアミノ、
2-エトキシカルボニルベンゼンスルホニルアミノ、3-エトキシカルボニルベン
25 ゼンスルホニルアミノ、4-エトキシカルボニルベンゼンスルホニルアミノ、2-
カルバモイルベンゼンスルホニルアミノ、3-カルバモイルベンゼンスルホニルア
ミノ、4-カルバモイルベンゼンスルホニルアミノ、2-メチルカルバモイルベン
ゼンスルホニルアミノ、3-メチルカルバモイルベンゼンスルホニルアミノ、4-
メチルカルバモイルベンゼンスルホニルアミノ、2-ジメチルカルバモイルベンゼ

ンスルホニルアミノ、3-ジメチルカルバモイルベンゼンスルホニルアミノ、4-ジメチルカルバモイルベンゼンスルホニルアミノ、2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ、4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ、2-クロロベンゼンスルホニルアミノ、3-クロロベンゼンスルホニルアミノ、4-クロロベンゼンスルホニルアミノ、2-フルオロベンゼンスルホニルアミノ、3-フルオロベンゼンスルホニルアミノ、4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ、2,6-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ、2,6-フルオロベンゼンスルホニルアミノ、2-ブロモベンゼンスルホニルアミノ、3-ブロモベンゼンスルホニルアミノ、4-ブロモベンゼンスルホニルアミノ、4-シアノベンゼンスルホニルアミノ、4-フェニルベンゼンスルホニルアミノ基を挙げることができる。置換基群 α のアミノ基の置換基において、好適にはベンゼンスルホニルアミノ基である。

本発明において、「C1-11脂肪族アシルアミノ基」とは、炭素数1乃至10個の脂肪族炭化水素基又は水素原子がカルボニルアミノ基に結合した基であり、例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、ペンタノイルアミノ、ピバロイルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、オクタノイルアミノ、ノニルカルボニルアミノ、デシルカルボニルアミノ、3-メチルノニルカルボニルアミノ、8-メチルノニルカルボニルアミノ、3-エチルオクチルカルボニルアミノ、3,7-ジメチルオクチルカルボニルアミノ基のようなアルキルカルボニルアミノ基、クロロアセチルアミノ、ジクロロアセチルアミノ、トリクロロアセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノのようなハロゲン化アルキルカルボニルアミノ基、メトキシアセチルアミノのような低級アルコキシアルキルカルボニルアミノ基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルアミノのような不飽和アルキルカルボニルアミノ基等が挙げられる。置換基群 α のアミノ基の置換基において、好適にはC1-6脂肪族アシルアミノ基である。

本発明において、「C7-11アリールカルボニルアミノ基」とは、前記「C1-10アリール基」がカルボニルアミノ基に結合した基であり、例えば、ベンゾイルアミノ、 α -ナフトイルアミノ、 β -ナフトイルアミノのようなアリール

カルボニルアミノ基、2-ブロモベンゾイルアミノ、4-クロロベンゾイルアミノのようなハロゲン化アリールカルボニルアミノ基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイルアミノ、4-トルオイルアミノのような低級アルキル化アリールカルボニルアミノ基、4-アニソイルアミノのような低級アルコキシ化アリールカルボニルアミノ基、4-ニトロベンゾイルアミノ、2-ニトロベンゾイルアミノのようなニトロ化アリールカルボニルアミノ基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルアミノのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニルアミノ基、4-フェニルベンゾイルアミノのようなアリール化アリールカルボニルアミノ基等の芳香族アシルアミノ基が挙げられる。置換基群 α において、好適にはベンゾイルアミノ基である。

本発明において、「C 1-6 アルコキシカルボニル基」とは、前記「C 1-6 アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基であり、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、n-ペントキシカルボニル、イソペントキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペントキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル、2-メチルペントキシカルボニル、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 3-ジメチルブトキシカルボニルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシカルボニル基を挙げることができ、置換基群 α においては、好適にはtert-ブトキシカルボニル又はメトキシカルボニル基であり、更に好適にはtert-ブトキシカルボニル基である。

本発明において、「C 1-6 アルキルアミノカルボニル基」とは、前記「C 1-6 アルキルアミノ基」がカルボニル基に結合した基であり、例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、n-ブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル

ル、s-ブチルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、n-ペンチルアミノカルボニル、イソペンチルアミノカルボニル、2-メチルブチルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル、1-エチルプロピルアミノカルボニル、n-ヘキシルアミノカルボニル、イソヘキシルアミノカルボニル、4-メチルペンチルアミノカルボニル、3-メチルペンチルアミノカルボニル、2-メチルペンチルアミノカルボニル、1-メチルペンチルアミノカルボニル、3, 3-ジメチルブチルアミノカルボニル、2, 2-ジメチルブチルアミノカルボニル、1, 1-ジメチルブチルアミノカルボニル、1, 2-ジメチルブチルアミノカルボニル、1, 3-ジメチルブチルアミノカルボニル、2, 3-ジメチルブチルアミノカルボニル、2-エチルブチルアミノカルボニル、ヘプチルアミノカルボニル、1-メチルヘキシルアミノカルボニル、2-メチルヘキシルアミノカルボニル、3-メチルヘキシルアミノカルボニル、4-メチルヘキシルアミノカルボニル、5-メチルヘキシルアミノカルボニル、1-プロピルブチルアミノカルボニル、4, 4-ジメチルペンチルアミノカルボニル、オクチルアミノカルボニル、1-メチルヘプチルアミノカルボニル、2-メチルヘプチルアミノカルボニル、3-メチルヘプチルアミノカルボニル、4-メチルヘプチルアミノカルボニル、5-メチルヘプチルアミノカルボニル、6-メチルヘプチルアミノカルボニル、1-プロピルペンチルアミノカルボニル、2-エチルヘキシアミノカルボニル若しくは5, 5-ジメチルヘキシルアミノカルボニル基を挙げることができ、置換基群 α においては、好適にはイソプロピルアミノカルボニル基である。

本発明において、「C6-10アリールアミノカルボニル基」とは、前記「C6-10アリールアミノ基」がカルボニル基に結合した基であり、例えば、フェニルアミノカルボニル、インデニルアミノカルボニル、ナフチルアミノカルボニル基を挙げることができ、置換基群 α においては好適にはフェニルアミノカルボニル基である。

本発明において、「C7-16アラルキルアミノカルボニル基」とは、上記「C7-16アラルキル基」がアミノ基を介してカルボニル基に結合した基であり、例えば、ベンジルアミノカルボニル、 α -ナフチルメチルアミノカ

ルボニル、 β -ナフチルメチルアミノカルボニル、インデニルメチルアミノカルボニル、フェナンスレニルメチルアミノカルボニル、アントラセニルメチルアミノカルボニル、ジフェニルメチルアミノカルボニル、トリフェニルメチルアミノカルボニル、1-フェネチルアミノカルボニル、2-フェネチルアミノカルボニル、1-ナフチルエチルアミノカルボニル、2-ナフチルエチルアミノカルボニル、1-フェニルプロピルアミノカルボニル、2-フェニルプロピルアミノカルボニル、3-フェニルプロピルアミノカルボニル、1-ナフチルプロピルアミノカルボニル、2-ナフチルプロピルアミノカルボニル、3-ナフチルプロピルアミノカルボニル、1-フェニルブチルアミノカルボニル、2-フェニルブチルアミノカルボニル、3-フェニルブチルアミノカルボニル、4-フェニルブチルアミノカルボニル、1-ナフチルブチルアミノカルボニル、2-ナフチルブチルアミノカルボニル、3-ナフチルブチルアミノカルボニル、4-ナフチルブチルアミノカルボニル、1-フェニルペンチルアミノカルボニル、2-フェニルペンチルアミノカルボニル、3-フェニルペンチルアミノカルボニル、4-フェニルペンチルアミノカルボニル、5-フェニルペンチルアミノカルボニル、1-ナフチルペンチルアミノカルボニル、2-ナフチルペンチルアミノカルボニル、3-ナフチルペンチルアミノカルボニル、4-ナフチルペンチルアミノカルボニル、5-ナフチルペンチルアミノカルボニル、1-フェニルヘキシルアミノカルボニル、2-フェニルヘキシルアミノカルボニル、3-フェニルヘキシルアミノカルボニル、4-フェニルヘキシルアミノカルボニル、5-フェニルヘキシルアミノカルボニル、6-フェニルヘキシルアミノカルボニル、1-ナフチルヘキシルアミノカルボニル、2-ナフチルヘキシルアミノカルボニル、3-ナフチルヘキシルアミノカルボニル、4-ナフチルヘキシルアミノカルボニル、5-ナフチルヘキシルアミノカルボニル、6-ナフチルヘキシルアミノカルボニル、6-ナフチルヘキシルアミノカルボニル基を挙げることができる。置換基群 α においては、好適には、ベンジルアミノカルボニル基である。

本発明において、「ハロゲン原子」とは、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり、置換基群 α において、好適には、弗素原子又は塩素原子である。

本発明の前記一般式 (I) を有するフェニルプロピオン酸誘導体は、常法に従って塩基性基を有する場合は酸付加塩にすることができる。そのような塩としては、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸のようなハロゲン化水素酸の塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルカンスルホン酸の塩；ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のようなアリースルホン酸の塩；グルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸の塩；酢酸、フマル酸、酒石酸、蔞酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、クエン酸のようなカルボン酸の塩を挙げることができる。好適にはハロゲン化水素酸の塩であり、最も好適には塩酸塩である。

更に、前記一般式 (I) を有するフェニルプロピオン酸誘導体は、カルボキシル基を有するため、常法に従って金属塩にすることができる。そのような塩としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属塩；カルシウム、バリウム、マグネシウムのようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩をあげることができる。好適にはアルカリ金属塩である。

本発明の前記一般式 (I) を有するフェニルプロピオン酸誘導体は、常法に従って薬理上許容されるエステルにすることができる。そのようなエステルとしては、前記一般式 (I) を有するフェニルプロピオン酸誘導体と比べて、医学的に使用され、薬理上受け入れられるものであれば特に限定はない。

本発明の前記一般式 (I) を有するフェニルプロピオン酸誘導体のエステルは、例えばC 1-6アルキル基（当該アルキル基は、トリアルキルシリル基により置換されていてもよい）、C 7-16アラルキル基、C 1-6アルカノイルオキシが置換したC 1-5アルキル基、C 1-6アルキルオキシカルボニルオキシが置換したC 1-5アルキル基、C 5-7シクロアルキルオキシカルボニルオキシが置換したC 1-5アルキル基、C 6-10アリールオキシカルボニルオキシが置換したC 1

－5アルキル基、5位に置換分としてC1－6アルキルを有する2－オキソ－1,3－ジオキソレン－4－イル基を挙げることができる。

ここで、C1－6アルキル基としては、好適には炭素数1乃至4個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基であり、更に好適にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル又はイソブチル基であり、最適にはメチル基又はエチル基である。

C5－7シクロアルキル基とは、5乃至7員飽和環状炭化水素基であり、例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基を挙げることができ、好適にはシクロヘキシル基である。

C6－10アリール基としては、例えばフェニル、ナフチルを挙げることができ、好適にはフェニル基である。

C7－16アラルキル基は、好適にはベンジルである。

好適なエステル残基の具体例としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*－ブチル、ベンジル、アセトキシメチル、1－(アセトキシ)エチル、プロピオニルオキシメチル、1－(プロピオニルオキシ)エチル、ブチリルオキシメチル、1－(ブチリルオキシ)エチル、イソブチリルオキシメチル、1－(イソブチリルオキシ)エチル、バレリルオキシメチル、1－(バレリルオキシ)エチル、イソバレリルオキシメチル、1－(イソバレリルオキシ)エチル、ピバロイルオキシメチル、1－(ピバロイルオキシ)エチル、メトキシカルボニルオキシメチル、1－(メトキシカルボニルオキシ)エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1－(エトキシカルボニルオキシ)エチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、1－(プロポキシカルボニルオキシ)エチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、1－(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、1－(ブトキシカルボニルオキシ)エチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、1－(イソブトキシカルボニルオキシ)エチル、*t*－ブトキシカルボニルオキシメチル、1－(*t*－ブトキシカルボニルオキシ)エチル、シクロペンタンカルボニルオキシメチル、1－(シクロペンタンカルボニルオキシ)エチル、シクロヘキサンカルボニルオキシメチル、1－(シクロヘキ

サンカルボニルオキシ) エチル、シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチル、
1- (シクロペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル、シクロヘキシルオキシカル
ボニルオキシメチル、1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル、
ベンゾイルオキシメチル、1- (ベンゾイルオキシ) エチル、フェノキシカルボニ
5 ルオキシメチル、1- (フェノキシカルボニルオキシ) エチル、(5-メチルー2
-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチル又は2-トリメチルシリルエ
チル基である。

なお、前記一般式 (I) を有するフェニルプロピオン酸誘導体は、種々の異性体
10 を有する。例えば一般式 (I) を有するフェニルプロピオン酸誘導体において、R²
部分に幾何異性に基づくシス異性体及びトランス異性体が存在し得る。また、R¹、
R²及びR³部分に不斉炭素に基づく光学異性体が存在し得る。前記一般式 (I)
においては、これら異性体及びこれら異性体の等量及び非等量混合物がすべて単
一の式で示されている。従って、本発明は、これらの異性体及びこれら異性体の種
15 々の割合での混合物をすべて含むものである。

更に本発明は、前記一般式 (I) を有するフェニルプロピオン酸誘導体、その塩
又はエステルが溶媒和物 (例えば水和物) を形成する場合には、これらもすべて含
むものである。

更に本発明において、生体内において代謝されて前記一般式 (I) を有するフェ
20 ニルプロピオン酸誘導体、その塩又はエステルに変換される化合物 (例えばアミド
誘導体のような、いわゆるプロドラッグ) もすべて含むものである。

また本発明の前記一般式 (I) を有するフェニルプロピオン酸誘導体、その塩又
はエステルは、他の薬剤と組み合わせて使用することができる。組み合わせて使用
することができる薬剤としては、例えば、スルホニルウレア剤、 α -グルコシダー
25 ゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ピグアナイド剤などの抗糖尿剤、利尿剤な
どを挙げることができる。

上記においてスルホニルウレア剤とは、インシュリンの分泌を促進させる薬剤で
あれば特に限定はないが、例えば、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド

、クロロプロパミド等を挙げることができる。

上記において α -グルコシダーゼ剤とは、消化酵素を阻害して、澱粉や蔗糖の消化を遅延させる作用を有する薬剤であれば特に限定はないが、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール等を挙げることができる。

- 5 上記においてアルドース還元酵素阻害剤とは、ポリオール経路の最初のステップの律速酵素を阻害することにより糖尿病合併症を阻止する薬剤であれば特に限定はないが、例えば、トルレスタット、エパルレスタット、イミレスタット、ゼナレスタット等を挙げることができる。

- 10 上記においてビグアナイド剤とは、嫌気性解糖促進作用、抹消でのインスリン作用増強、腸管からのグルコース吸収抑制、肝糖新生の抑制、脂肪酸酸化阻害などの作用を有する薬剤であれば特に限定はないが、例えば、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等を挙げることができる。

- 15 上記において利尿剤とは、尿の排泄量を増加させる薬物であれば特に限定はないが、例えば、アセタゾラミド、アゾセミド、アミロライド、イソソルビト、エタクリン酸、カンレノ酸カリウム、クロルタリドン、シクロペンチアジド、スピロノラクトン、トラセミド、トリウムテレン、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、メトラゾン、メフルシド、アミロライドを挙げることができる。

20

上記一般式 (I) において、Xは好適にはCHである。

- 25 R^1 は、好適にはC 1 - 6 アルキル基、C 6 - 1 0 アリール基（該アリール基は置換基群 α から選択される1 - 5個の置換基で置換されていてもよい）、又はC 7 - 1 6 アラルキル基（該アラルキル基は置換基群 α から選択される1 - 5個の置換基で置換されていてもよい）であり、さらに好適にはメチル基、又はフェニル基（該フェニル基は、置換基群 α から選択される1 - 5個の置換基で置換されていてもよい）であり、特に好適にはメチル基である。

R^2 は、好適にはC 7 - 1 6 アラルキル基（該アラルキル基は置換基群 α から選

択される 1 - 5 個の置換基で置換されていてもよい)、C 9 - 1 6 アラルケニル基
(該アラルケニル基は置換基群 α から選択される 1 - 5 個の置換基で置換されて
いてもよい) 又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった 1 - 3
個のヘテロ原子を含む 5 - 7 員複素芳香環アルキル基 (該複素芳香環アルキル基は
5 置換基群 α から選択される 1 - 5 個の置換基で置換されていてもよい) であり、さ
らに好適には C 7 - 1 6 アラルキル基 (該アラルキル基は、置換基群 α から選択さ
れる 1 - 5 個の置換基で置換されていてもよい) であり、さらに好適には、ベンジ
ル基 (該ベンジル基は、置換基群 α から選択される 1 - 5 個の置換基で置換されて
いてもよい) であり、特に好適にはベンジル基 (該ベンジル基は、メトキシ基又は
10 ハロゲン原子で 1 - 5 個置換されていてもよい) である。

R³は、好適には C 1 - 6 アルキル基であり、さらに好適にはメチル基である。

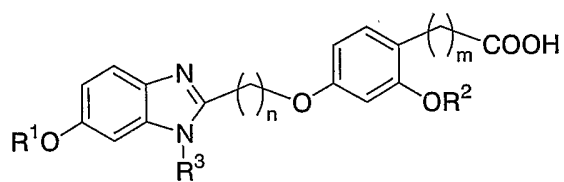
mは、好適には 2 である。

nは、好適には 1 である。

本発明の、前記一般式 (I) を有するフェニルプロピオン酸誘導体又はその薬理
15 上許容される塩若しくはエステル具体例としては、次に例示する化合物を挙げる
ことができる。但し、本発明は下記の例示化合物に限定されるものではない。

なお、以下の表 1 及び表 2 において「Me」はメチル基を、「Et」はエチル基
を、「ⁿPr」は n - プロピル基を、「ⁱPr」は i - プロピル基を、「ⁿBu」は n
- ブチル基を、「^tBu」は t - ブチル基を、「ⁱBu」は i - ブチル基を、「ⁿPn
20 」は n - ペンチル基を、「ⁿHex」は n - ヘキシル基を、「cHex」はシクロヘ
キシル基を、「cPn」はシクロペンチル基を、「cHp」はシクロヘプチル基を、
「MeO」はメトキシ基を、「EtO」はエトキシ基を、「Ph」はフェニル基を、
「diMe-Ph」はジメチルフェニル基を、「diCl-Ph」はジクロロフェ
ニル基を、「diMeO-Ph」はジメトキシフェニル基を、「Pfp」はペンタフ
25 ルオロフェニル基を、「styryl」はスチリル基を、「Naph」はナフチル基
を、「Pyr」はピリジル基を、「Piperidinyl」はピペリジニル基を、
「Quinoly l」はキノリル基を、「Thienyl」はチエニル基を、「cin
namyl」はシンナミル基を、「vinyl」はビニル基を、「Fur」はフリ

ル基を、「Thp」はテトラヒドロピラニル基を、「Thtp」はテトラヒドロチオピラニル基を、「Mor」はモルホリニル基を、「Piz」はピペラジニル基を、「Pyrd」はピロジニル基を、「All」はアリル基を、「SO₂」はスルホニル基を、「Boc」はtert-ブトキシカルボニル基をそれぞれ示す。



(Ia)

(表 1)

No.	R ¹	R ²	R ³	m	n
1-1	Me	PhCH ₂	Me	2	1
1-2	Me	2-Me-PhCH ₂	Me	2	1
1-3	Me	3-Me-PhCH ₂	Me	2	1
1-4	Me	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
1-5	Me	2-Et-PhCH ₂	Me	2	1
1-6	Me	3-Et-PhCH ₂	Me	2	1
1-7	Me	4-Et-PhCH ₂	Me	2	1
1-8	Me	2-Pr-PhCH ₂	Me	2	1
1-9	Me	3-Pr-PhCH ₂	Me	2	1
1-10	Me	4-Pr-PhCH ₂	Me	2	1
1-11	Me	2- ^t Bu-PhCH ₂	Me	2	1
1-12	Me	3- ^t Bu-PhCH ₂	Me	2	1
1-13	Me	4- ^t Bu-PhCH ₂	Me	2	1
1-14	Me	2-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-15	Me	3-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-16	Me	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-17	Me	2-EtO-PhCH ₂	Me	2	1
1-18	Me	3-EtO-PhCH ₂	Me	2	1
1-19	Me	4-EtO-PhCH ₂	Me	2	1
1-20	Me	4-CF ₃ O-PhCH ₂	Me	2	1
1-21	Me	4-CF ₂ O-PhCH ₂	Me	2	1
1-22	Me	2-PhCH ₂ O-PhCH ₂	Me	2	1
1-23	Me	3-PhCH ₂ O-PhCH ₂	Me	2	1
1-24	Me	4-PhCH ₂ O-PhCH ₂	Me	2	1
1-25	Me	2-F-PhCH ₂	Me	2	1
1-26	Me	3-F-PhCH ₂	Me	2	1
1-27	Me	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
1-28	Me	2-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-29	Me	3-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-30	Me	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-31	Me	2-Br-PhCH ₂	Me	2	1
1-32	Me	3-Br-PhCH ₂	Me	2	1

1-33	Me	4-Br-PhCH ₂	Me	2	1
1-34	Me	2-I-PhCH ₂	Me	2	1
1-35	Me	3-I-PhCH ₂	Me	2	1
1-36	Me	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
1-37	Me	2-OH-PhCH ₂	Me	2	1
1-38	Me	3-OH-PhCH ₂	Me	2	1
1-39	Me	4-OH-PhCH ₂	Me	2	1
1-40	Me	2-CN-PhCH ₂	Me	2	1
1-41	Me	3-CN-PhCH ₂	Me	2	1
1-42	Me	4-CN-PhCH ₂	Me	2	1
1-43	Me	2-NO ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-44	Me	3-NO ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-45	Me	4-NO ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-46	Me	2-CHF ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-47	Me	3-CHF ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-48	Me	4-CHF ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-49	Me	2-CF ₃ -PhCH ₂	Me	2	1
1-50	Me	3-CF ₃ -PhCH ₂	Me	2	1
1-51	Me	4-CF ₃ -PhCH ₂	Me	2	1
1-52	Me	2-vinyl-PhCH ₂	Me	2	1
1-53	Me	3-vinyl-PhCH ₂	Me	2	1
1-54	Me	4-vinyl-PhCH ₂	Me	2	1
1-55	Me	2-NH ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-56	Me	3-NH ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-57	Me	4-NH ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-58	Me	2-MeNH-PhCH ₂	Me	2	1
1-59	Me	3-MeNH-PhCH ₂	Me	2	1
1-60	Me	4-MeNH-PhCH ₂	Me	2	1
1-61	Me	2-Me ₂ N-PhCH ₂	Me	2	1
1-62	Me	3-Me ₂ N-PhCH ₂	Me	2	1
1-63	Me	4-Me ₂ N-PhCH ₂	Me	2	1
1-64	Me	2-COOH-PhCH ₂	Me	2	1
1-65	Me	3-COOH-PhCH ₂	Me	2	1
1-66	Me	4-COOH-PhCH ₂	Me	2	1
1-67	Me	2-CONH ₂ -PhCH ₂	Me	2	1

1-68	Me	3-CONH ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-69	Me	4-CONH ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-70	Me	2-CONHMe-PhCH ₂	Me	2	1
1-71	Me	3-CONHMe-PhCH ₂	Me	2	1
1-72	Me	4-CONHMe-PhCH ₂	Me	2	1
1-73	Me	2-COOMe-PhCH ₂	Me	2	1
1-74	Me	3-COOMe-PhCH ₂	Me	2	1
1-75	Me	4-COOMe-PhCH ₂	Me	2	1
1-76	Me	2-MeSO ₂ NH-PhCH ₂	Me	2	1
1-77	Me	3-MeSO ₂ NH-PhCH ₂	Me	2	1
1-78	Me	4-MeSO ₂ NH-PhCH ₂	Me	2	1
1-79	Me	2-CH ₃ CONH-PhCH ₂	Me	2	1
1-80	Me	3-CH ₃ CONH-PhCH ₂	Me	2	1
1-81	Me	4-CH ₃ CONH-PhCH ₂	Me	2	1
1-82	Me	2-PhCONH-PhCH ₂	Me	2	1
1-83	Me	3-PhCONH-PhCH ₂	Me	2	1
1-84	Me	4-PhCONH-PhCH ₂	Me	2	1
1-85	Me	2-MeSO ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-86	Me	3-MeSO ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-87	Me	4-MeSO ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
1-88	Me	2-MeS-PhCH ₂	Me	2	1
1-89	Me	3-MeS-PhCH ₂	Me	2	1
1-90	Me	4-MeS-PhCH ₂	Me	2	1
1-91	Me	2-Ph-PhCH ₂	Me	2	1
1-92	Me	3-Ph-PhCH ₂	Me	2	1
1-93	Me	4-Ph-PhCH ₂	Me	2	1
1-94	Me	2-styryl-PhCH ₂	Me	2	1
1-95	Me	3-styryl-PhCH ₂	Me	2	1
1-96	Me	4-styryl-PhCH ₂	Me	2	1
1-97	Me	2,6-diCl-PhCH ₂	Me	2	1
1-98	Me	2,4-diCl-PhCH ₂	Me	2	1
1-99	Me	3,4-diCl-PhCH ₂	Me	2	1
1-100	Me	3,5-diMeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-101	Me	Ph(CH ₂) ₂	Me	2	1
1-102	Me	Ph(CH ₂) ₃	Me	2	1

1-103	Me	cinnamyl	Me	2	1
1-104	Me	Naph-CH ₂	Me	2	1
1-105	Me	3-PyrCH ₂	Me	2	1
1-106	Me	4-PyrCH ₂	Me	2	1
1-107	Me	2-QuinolyCH ₂	Me	2	1
1-108	Me	5-Cl-2-ThienylCH ₂	Me	2	1
1-109	Me	2-Cl-5-Pyr-CH ₂	Me	2	1
1-110	Me	5-CH ₂ OH-2-Pyr-CH ₂	Me	2	1
1-111	Me	PhCH=CHCH ₂	Me	2	1
1-112	Me	PhCH ₂	Me	1	1
1-113	Me	4-F-PhCH ₂	Me	1	1
1-114	Me	4-Cl-PhCH ₂	Me	1	1
1-115	Me	4-I-PhCH ₂	Me	1	1
1-116	Me	4-Me-PhCH ₂	Me	1	1
1-117	Me	4-MeO-PhCH ₂	Me	1	1
1-118	Me	PhCH ₂	Me	2	2
1-119	Me	4-F-PhCH ₂	Me	2	2
1-120	Me	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
1-121	Me	4-I-PhCH ₂	Me	2	2
1-122	Me	4-Me-PhCH ₂	Me	2	2
1-123	Me	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	2
1-124	Me	PhCH ₂	Me	2	3
1-125	Me	4-F-PhCH ₂	Me	2	3
1-126	Me	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	3
1-127	Me	4-I-PhCH ₂	Me	2	3
1-128	Me	4-Me-PhCH ₂	Me	2	3
1-129	Me	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	3
1-130	Et	PhCH ₂	Me	2	1
1-131	Et	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
1-132	Et	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-133	Et	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
1-134	Et	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
1-135	Et	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-136	iPr	PhCH ₂	Me	2	1
1-137	iPr	4-F-PhCH ₂	Me	2	1

1-138	ⁱ Pr	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-139	ⁱ Pr	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
1-140	ⁱ Pr	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
1-141	ⁱ Pr	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-142	ⁿ Bu	PhCH ₂	Me	2	1
1-143	ⁿ Bu	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
1-144	ⁿ Bu	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-145	ⁿ Bu	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
1-146	ⁿ Bu	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
1-147	ⁿ Bu	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-148	^t Bu	PhCH ₂	Me	2	1
1-149	^t Bu	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
1-150	^t Bu	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-151	^t Bu	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
1-152	^t Bu	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
1-153	^t Bu	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-154	Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-155	Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
1-156	Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-157	Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
1-158	Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
1-159	Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-160	4-NH ₂ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-161	4-NH ₂ -Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
1-162	4-NH ₂ -Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-163	4-NH ₂ -Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
1-164	4-NH ₂ -Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
1-165	4-NH ₂ -Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-166	4-MeSO ₂ NH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-167	4-MeSO ₂ NH-Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
1-168	4-MeSO ₂ NH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-169	4-MeSO ₂ NH-Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
1-179	4-MeSO ₂ NH-Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
1-171	4-MeSO ₂ NH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-172	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1

1-173	3- ⁱ PrNH-Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
1-174	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-175	3- ⁱ PrNH-Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
1-176	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
1-177	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-178	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-179	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	Ph(CH ₂) ₂	Me	2	1
1-180	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
1-181	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-182	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
1-183	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Br-PhCH ₂	Me	2	1
1-184	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
1-185	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-186	4-OH-3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-187	4-OH-3,5-diMe-Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
1-188	4-OH-3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-189	4-OH-3,5-diMe-Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
1-190	4-OH-3,5-diMe-Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
1-191	4-OH-3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
1-192	4-Cl-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-193	4-CN-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-194	4-NO ₂ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-195	4-CF ₃ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-196	4-MeO-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-197	4-Ph-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-198	4-Et ₂ N-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-199	4-Piperidinyl-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-200	4-cHexNH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-201	4-cHex ₂ N-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-202	4-PhSO ₂ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-203	4-CH ₃ CONH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-204	4-PhCONH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-205	4-COOH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-206	4-CONH ₂ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-207	4-COOMe-Ph	PhCH ₂	Me	2	1

1-208	4-PhNH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-209	4-CONH PhCH ₂ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-210	4-CONHMe-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-211	4-CONHPh-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-212	4-cHex(Me)N-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-213	3-NH ₂ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-214	4-NH ₂ -Ph	ⁿ Bu	Me	2	1
1-215	3-MeSO ₂ NH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-216	4- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
1-217	PhCH ₂	PhCH ₂	Me	2	1
1-218	PhCH ₂	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-219	Ph(CH ₂) ₂	PhCH ₂	Me	2	1
1-220	2-PyrCH ₂	PhCH ₂	Me	2	1
1-221	4-Pyr CH ₂	PhCH ₂	Me	2	1
1-222	Me	PhCH ₂	Et	2	1
1-223	Me	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	1
1-224	Me	4-I-PhCH ₂	Et	2	1
1-225	Me	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	1
1-226	Me	PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
1-227	Me	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
1-228	Me	4-I-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
1-229	Me	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
1-230	Me	PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
1-231	Me	4-Cl-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
1-232	Me	4-I-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
1-233	Me	4-MeO-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
1-234	Me	PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
1-235	Me	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
1-236	Me	4-I-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
1-237	Me	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
1-238	Me	PhCH ₂	^t Bu	2	1
1-239	Me	4-Cl-PhCH ₂	^t Bu	2	1
1-240	Me	4-I-PhCH ₂	^t Bu	2	1
1-241	Me	4-MeO-PhCH ₂	^t Bu	2	1
1-242	Me	PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1

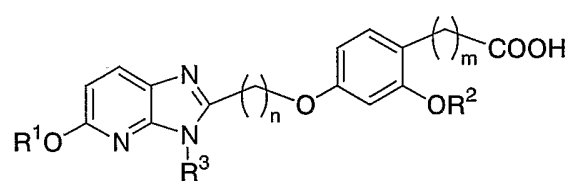
1-243	Me	4-Cl-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
1-244	Me	4-I-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
1-245	Me	4-MeO-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
1-246	Me	PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
1-247	Me	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
1-248	Me	4-I-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
1-249	Me	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
1-250	Me	PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
1-251	Me	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
1-252	Me	4-I-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
1-253	Me	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
1-254	Me	PhCH ₂	Et	2	2
1-255	Me	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	2
1-256	Me	4-I-PhCH ₂	Et	2	2
1-257	Me	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	2
1-258	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	Et	2	1
1-259	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	1
1-260	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	1
1-261	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Et	2	1
1-262	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	1
1-263	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	1
1-264	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
1-265	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
1-266	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
1-267	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
1-268	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
1-269	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
1-270	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
1-271	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
1-272	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
1-273	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
1-274	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
1-275	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
1-276	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
1-277	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1

1-278	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
1-279	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
1-280	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
1-281	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
1-282	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
1-283	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
1-284	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
1-285	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
1-286	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
1-287	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
1-288	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	^t Bu	2	1
1-289	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	^t Bu	2	1
1-290	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	^t Bu	2	1
1-291	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	^t Bu	2	1
1-292	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	^t Bu	2	1
1-293	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	^t Bu	2	1
1-294	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
1-295	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
1-296	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
1-297	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
1-298	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
1-299	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
1-300	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
1-301	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
1-302	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
1-303	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
1-304	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
1-305	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
1-306	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	Et	2	2
1-307	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	2
1-308	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	2
1-309	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Et	2	2
1-310	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	2
1-311	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	2
1-312	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	Et	2	3

1-313	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	3
1-314	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	3
1-315	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Et	2	3
1-316	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	3
1-317	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	3
1-318	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	Et	1	3
1-319	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	1	3
1-320	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	1	3
1-321	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Et	1	3
1-322	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	1	3
1-323	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	1	3
1-324	Me	PhCH ₂	Me	1	3
1-325	Me	4-F-PhCH ₂	Me	1	3
1-326	Me	4-Cl-PhCH ₂	Me	1	3
1-327	Me	4-I-PhCH ₂	Me	1	3
1-328	Me	4-Me-PhCH ₂	Me	1	3
1-329	Me	4-MeO-PhCH ₂	Me	1	3
1-330	Me	PhCH ₂	H	2	1
1-331	Me	4-Cl-PhCH ₂	H	2	1
1-332	Me	4-I-PhCH ₂	H	2	1
1-333	Me	4-MeO-PhCH ₂	H	2	1
1-334	Me	PhCH ₂	Ph	2	1
1-335	Me	4-Cl-PhCH ₂	Ph	2	1
1-336	Me	4-I-PhCH ₂	Ph	2	1
1-337	Me	4-MeO-PhCH ₂	Ph	2	1
1-338	Me	PhCH ₂	Naph	2	1
1-339	Me	4-Cl-PhCH ₂	Naph	2	1
1-340	Me	4-I-PhCH ₂	Naph	2	1
1-341	Me	4-MeO-PhCH ₂	Naph	2	1
1-342	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
1-343	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Me	2	2
1-344	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	Ph(CH ₂) ₂	Me	2	2
1-345	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	2
1-346	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	2
1-347	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Br-PhCH ₂	Me	2	2

1-348	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	2
1-349	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	2
1-350	Me	Pfp	Me	2	1
1-351	Me	2-Me-5-Thienyl-CH ₂	Me	2	1
1-352	Me	3-Br-5-Thienyl-CH ₂	Me	2	1
1-353	Me	2-Br-5-Thienyl-CH ₂	Me	2	1
1-354	Me	2-Cl-5-Thienyl-CH ₂	Me	2	1
1-355	Me	3-Br-Fur-CH ₂	Me	2	1
1-356	Me	2-Br-Fur-CH ₂	Me	2	1
1-357	HO-CH ₂ CH ₂	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-358	3-(HO-CH ₂ CH ₂ -NH)-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-359	Me ₂ N-CH ₂ CH ₂	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-360	4-Piperidiny	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-361	4-(1-Me-Piperidiny)	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-362	3-(1-Me-Piperidiny)	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-363	4-(1-MeSO ₂ -Piperidiny)	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-364	4-(1-Boc-Piperidiny)	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-365	1-Piperidiny-CH ₂ CH ₂	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-366	4-Mor-CH ₂ CH ₂	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-367	4-Mor-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-368	4-(4-Me-Piz)-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-369	3-(1-Me-Pyrd)	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-370	Thp	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-371	4-Thtp	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-372	cPn	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-373	cHex	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-374	cHp	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-375	All	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
1-376	Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
1-377	3-NH ₂ -Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
1-378	4-NH ₂ -Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
1-379	3-NH ₂ -Ph CH ₂	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
1-380	Thp	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
1-381	cPn	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
1-382	cHex	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2

1-383	cHp	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
1-384	All	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
1-385	3-(HO-CH ₂ CH ₂ -NH)-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
1-386	4-Mor-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
1-387	Me	2-Cl-5-Thienyl-CH ₂	Me	2	2



(Ib)

(表 2)

No.	R ¹	R ²	R ³	m	n
2-1	Me	PhCH ₂	Me	2	1
2-2	Me	2-Me-PhCH ₂	Me	2	1
2-3	Me	3-Me-PhCH ₂	Me	2	1
2-4	Me	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
2-5	Me	2-Et-PhCH ₂	Me	2	1
2-6	Me	3-Et-PhCH ₂	Me	2	1
2-7	Me	4-Et-PhCH ₂	Me	2	1
2-8	Me	2- ⁱ Pr-PhCH ₂	Me	2	1
2-9	Me	3- ⁱ Pr-PhCH ₂	Me	2	1
2-10	Me	4- ⁱ Pr-PhCH ₂	Me	2	1
2-11	Me	2- ^t Bu-PhCH ₂	Me	2	1
2-12	Me	3- ^t Bu-PhCH ₂	Me	2	1
2-13	Me	4- ^t Bu-PhCH ₂	Me	2	1
2-14	Me	2-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-15	Me	3-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-16	Me	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-17	Me	2-EtO-PhCH ₂	Me	2	1
2-18	Me	3-EtO-PhCH ₂	Me	2	1
2-19	Me	4-EtO-PhCH ₂	Me	2	1
2-20	Me	4-CF ₃ O-PhCH ₂	Me	2	1
2-21	Me	4-CF ₂ O-PhCH ₂	Me	2	1
2-22	Me	2-PhCH ₂ O-PhCH ₂	Me	2	1
2-23	Me	3-PhCH ₂ O-PhCH ₂	Me	2	1
2-24	Me	4-PhCH ₂ O-PhCH ₂	Me	2	1
2-25	Me	2-F-PhCH ₂	Me	2	1
2-26	Me	3-F-PhCH ₂	Me	2	1
2-27	Me	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
2-28	Me	2-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-29	Me	3-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-30	Me	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-31	Me	2-Br-PhCH ₂	Me	2	1
2-32	Me	3-Br-PhCH ₂	Me	2	1

2-33	Me	4-Br-PhCH ₂	Me	2	1
2-34	Me	2-I-PhCH ₂	Me	2	1
2-35	Me	3-I-PhCH ₂	Me	2	1
2-36	Me	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
2-37	Me	2-OH-PhCH ₂	Me	2	1
2-38	Me	3-OH-PhCH ₂	Me	2	1
2-39	Me	4-OH-PhCH ₂	Me	2	1
2-40	Me	2-CN-PhCH ₂	Me	2	1
2-41	Me	3-CN-PhCH ₂	Me	2	1
2-42	Me	4-CN-PhCH ₂	Me	2	1
2-43	Me	2-NO ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-44	Me	3-NO ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-45	Me	4-NO ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-46	Me	2-CHF ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-47	Me	3-CHF ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-48	Me	4-CHF ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-49	Me	2-CF ₃ -PhCH ₂	Me	2	1
2-50	Me	3-CF ₃ -PhCH ₂	Me	2	1
2-51	Me	4-CF ₃ -PhCH ₂	Me	2	1
2-52	Me	2-vinyl-PhCH ₂	Me	2	1
2-53	Me	3-vinyl-PhCH ₂	Me	2	1
2-54	Me	4-vinyl-PhCH ₂	Me	2	1
2-55	Me	2-NH ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-56	Me	3-NH ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-57	Me	4-NH ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-58	Me	2-MeNH-PhCH ₂	Me	2	1
2-59	Me	3-MeNH-PhCH ₂	Me	2	1
2-60	Me	4-MeNH-PhCH ₂	Me	2	1
2-61	Me	2-Me ₂ N-PhCH ₂	Me	2	1
2-62	Me	3-Me ₂ N-PhCH ₂	Me	2	1
2-63	Me	4-Me ₂ N-PhCH ₂	Me	2	1
2-64	Me	2-COOH-PhCH ₂	Me	2	1
2-65	Me	3-COOH-PhCH ₂	Me	2	1
2-66	Me	4-COOH-PhCH ₂	Me	2	1
2-67	Me	2-CONH ₂ -PhCH ₂	Me	2	1

2-68	Me	3-CONH ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-69	Me	4-CONH ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-70	Me	2-CONHMe-PhCH ₂	Me	2	1
2-71	Me	3-CONHMe-PhCH ₂	Me	2	1
2-72	Me	4-CONHMe-PhCH ₂	Me	2	1
2-73	Me	2-COOMe-PhCH ₂	Me	2	1
2-74	Me	3-COOMe-PhCH ₂	Me	2	1
2-75	Me	4-COOMe-PhCH ₂	Me	2	1
2-76	Me	2-MeSO ₂ NH-PhCH ₂	Me	2	1
2-77	Me	3-MeSO ₂ NH-PhCH ₂	Me	2	1
2-78	Me	4-MeSO ₂ NH-PhCH ₂	Me	2	1
2-79	Me	2-CH ₃ CONH-PhCH ₂	Me	2	1
2-80	Me	3-CH ₃ CONH-PhCH ₂	Me	2	1
2-81	Me	4-CH ₃ CONH-PhCH ₂	Me	2	1
2-82	Me	2-PhCONH-PhCH ₂	Me	2	1
2-83	Me	3-PhCONH-PhCH ₂	Me	2	1
2-84	Me	4-PhCONH-PhCH ₂	Me	2	1
2-85	Me	2-MeSO ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-86	Me	3-MeSO ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-87	Me	4-MeSO ₂ -PhCH ₂	Me	2	1
2-88	Me	2-MeS-PhCH ₂	Me	2	1
2-89	Me	3-MeS-PhCH ₂	Me	2	1
2-90	Me	4-MeS-PhCH ₂	Me	2	1
2-91	Me	2-Ph-PhCH ₂	Me	2	1
2-92	Me	3-Ph-PhCH ₂	Me	2	1
2-93	Me	4-Ph-PhCH ₂	Me	2	1
2-94	Me	2-styryl-PhCH ₂	Me	2	1
2-95	Me	3-styryl-PhCH ₂	Me	2	1
2-96	Me	4-styryl-PhCH ₂	Me	2	1
2-97	Me	2,6-diCl-PhCH ₂	Me	2	1
2-98	Me	2,4-diCl-PhCH ₂	Me	2	1
2-99	Me	3,4-diCl-PhCH ₂	Me	2	1
2-100	Me	3,5-diMeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-101	Me	Ph(CH ₂) ₂	Me	2	1
2-102	Me	Ph(CH ₂) ₃	Me	2	1

2-103	Me	cinnamyl	Me	2	1
2-104	Me	NaphtylCH ₂	Me	2	1
2-105	Me	3-PyrCH ₂	Me	2	1
2-106	Me	4-PyrCH ₂	Me	2	1
2-107	Me	2-QuinolyCH ₂	Me	2	1
2-108	Me	5-Cl-2-ThienylCH ₂	Me	2	1
2-109	Me	2-Cl-5-Pyr-CH ₂	Me	2	1
2-110	Me	5-CH ₂ OH-2-Pyr-CH ₂	Me	2	1
2-111	Me	PhCH=CHCH ₂	Me	2	1
2-112	Me	PhCH ₂	Me	1	1
2-113	Me	4-F-PhCH ₂	Me	1	1
2-114	Me	4-Cl-PhCH ₂	Me	1	1
2-115	Me	4-I-PhCH ₂	Me	1	1
2-116	Me	4-Me-PhCH ₂	Me	1	1
2-117	Me	4-MeO-PhCH ₂	Me	1	1
2-118	Me	PhCH ₂	Me	2	2
2-119	Me	4-F-PhCH ₂	Me	2	2
2-120	Me	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
2-121	Me	4-I-PhCH ₂	Me	2	2
2-122	Me	4-Me-PhCH ₂	Me	2	2
2-123	Me	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	2
2-124	Me	PhCH ₂	Me	2	3
2-125	Me	4-F-PhCH ₂	Me	2	3
2-126	Me	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	3
2-127	Me	4-I-PhCH ₂	Me	2	3
2-128	Me	4-Me-PhCH ₂	Me	2	3
2-129	Me	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	3
2-130	Et	PhCH ₂	Me	2	1
2-131	Et	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
2-132	Et	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-133	Et	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
2-134	Et	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
2-135	Et	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-136	iPr	PhCH ₂	Me	2	1
2-137	iPr	4-F-PhCH ₂	Me	2	1

2-138	ⁱ Pr	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-139	ⁱ Pr	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
2-140	ⁱ Pr	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
2-141	ⁱ Pr	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-142	Bu	PhCH ₂	Me	2	1
2-143	Bu	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
2-144	Bu	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-145	Bu	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
2-146	Bu	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
2-147	Bu	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-148	^t Bu	PhCH ₂	Me	2	1
2-149	^t Bu	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
2-150	^t Bu	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-151	^t Bu	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
2-152	^t Bu	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
2-153	^t Bu	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-154	Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-155	Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
2-156	Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-157	Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
2-158	Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
2-159	Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-160	4-NH ₂ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-161	4-NH ₂ -Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
2-162	4-NH ₂ -Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-163	4-NH ₂ -Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
2-164	4-NH ₂ -Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
2-165	4-NH ₂ -Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-166	4-MeSO ₂ NH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-167	4-MeSO ₂ NH-Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
2-168	4-MeSO ₂ NH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-169	4-MeSO ₂ NH-Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
2-179	4-MeSO ₂ NH-Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
2-171	4-MeSO ₂ NH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-172	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1

2-173	3- ⁱ PrNH-Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
2-174	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-175	3- ⁱ PrNH-Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
2-176	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
2-177	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-178	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-179	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	Ph(CH ₂) ₂	Me	2	1
2-180	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
2-181	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-182	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
2-183	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Br-PhCH ₂	Me	2	1
2-184	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
2-185	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-186	4-OH-3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-187	4-OH-3,5-diMe-Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	1
2-188	4-OH-3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-189	4-OH-3,5-diMe-Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	1
2-190	4-OH-3,5-diMe-Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	1
2-191	4-OH-3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	1
2-192	4-Cl-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-193	4-CN-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-194	4-NO ₂ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-195	4-CF ₃ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-196	4-MeO-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-197	4-Ph-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-198	4-Et ₂ N-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-199	4-Piperidiny-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-200	4-cHexNH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-201	4-cHex ₂ N-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-202	4-PhSO ₂ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-203	4-CH ₃ CONH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-204	4-PhCONH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-205	4-COOH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-206	4-CONH ₂ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-207	4-COOMe-Ph	PhCH ₂	Me	2	1

2-208	4-PhNH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-209	4-CONH PhCH ₂ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-210	4-CONHMe-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-211	4-CONHPh-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-212	4-cHex(Me)N-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-213	3-NH ₂ -Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-214	4-NH ₂ -Ph	Bu	Me	2	1
2-215	3-MeSO ₂ NH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-216	4- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	Me	2	1
2-217	PhCH ₂	PhCH ₂	Me	2	1
2-218	PhCH ₂	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-219	Ph(CH ₂) ₂	PhCH ₂	Me	2	1
2-220	2-PyrCH ₂	PhCH ₂	Me	2	1
2-221	4-Pyr CH ₂	PhCH ₂	Me	2	1
2-222	Me	PhCH ₂	Et	2	1
2-223	Me	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	1
2-224	Me	4-I-PhCH ₂	Et	2	1
2-225	Me	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	1
2-226	Me	PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
2-227	Me	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
2-228	Me	4-I-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
2-229	Me	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
2-230	Me	PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
2-231	Me	4-Cl-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
2-232	Me	4-I-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
2-233	Me	4-MeO-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
2-234	Me	PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
2-235	Me	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
2-236	Me	4-I-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
2-237	Me	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
2-238	Me	PhCH ₂	^t Bu	2	1
2-239	Me	4-Cl-PhCH ₂	^t Bu	2	1
2-240	Me	4-I-PhCH ₂	^t Bu	2	1
2-241	Me	4-MeO-PhCH ₂	^t Bu	2	1
2-242	Me	PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1

2-243	Me	4-Cl-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
2-244	Me	4-I-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
2-245	Me	4-MeO-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
2-246	Me	PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
2-247	Me	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
2-248	Me	4-I-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
2-249	Me	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
2-250	Me	PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
2-251	Me	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
2-252	Me	4-I-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
2-253	Me	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
2-254	Me	PhCH ₂	Et	2	2
2-255	Me	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	2
2-256	Me	4-I-PhCH ₂	Et	2	2
2-257	Me	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	2
2-258	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	Et	2	1
2-259	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	1
2-260	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	1
2-261	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Et	2	1
2-262	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	1
2-263	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	1
2-264	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
2-265	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
2-266	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
2-267	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
2-268	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
2-269	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Pr	2	1
2-270	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
2-271	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
2-272	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
2-273	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
2-274	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
2-275	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁱ Pr	2	1
2-276	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
2-277	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1

2-278	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
2-279	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
2-280	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
2-281	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Bu	2	1
2-282	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
2-283	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
2-284	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
2-285	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
2-286	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
2-287	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁱ Bu	2	1
2-288	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	^t Bu	2	1
2-289	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	^t Bu	2	1
2-290	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	^t Bu	2	1
2-291	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	^t Bu	2	1
2-292	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	^t Bu	2	1
2-293	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	^t Bu	2	1
2-294	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
2-295	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
2-296	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
2-297	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
2-298	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
2-299	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Pn	2	1
2-300	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
2-301	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
2-302	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
2-303	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
2-304	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
2-305	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	ⁿ Hex	2	1
2-306	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	Et	2	2
2-307	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	2
2-308	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	2
2-309	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Et	2	2
2-310	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	2
2-311	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	2
2-312	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	Et	2	3

2-313	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	3
2-314	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	3
2-315	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Et	2	3
2-316	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	2	3
2-317	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	2	3
2-318	3- ⁱ PrNH-Ph	PhCH ₂	Et	1	3
2-319	3- ⁱ PrNH-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	1	3
2-320	3- ⁱ PrNH-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	1	3
2-321	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Et	1	3
2-322	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Et	1	3
2-323	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Et	1	3
2-324	Me	PhCH ₂	Me	1	3
2-325	Me	4-F-PhCH ₂	Me	1	3
2-326	Me	4-Cl-PhCH ₂	Me	1	3
2-327	Me	4-I-PhCH ₂	Me	1	3
2-328	Me	4-Me-PhCH ₂	Me	1	3
2-329	Me	4-MeO-PhCH ₂	Me	1	3
2-330	Me	PhCH ₂	H	2	1
2-331	Me	4-Cl-PhCH ₂	H	2	1
2-332	Me	4-I-PhCH ₂	H	2	1
2-333	Me	4-MeO-PhCH ₂	H	2	1
2-334	Me	PhCH ₂	Ph	2	1
2-335	Me	4-Cl-PhCH ₂	Ph	2	1
2-336	Me	4-I-PhCH ₂	Ph	2	1
2-337	Me	4-MeO-PhCH ₂	Ph	2	1
2-338	Me	PhCH ₂	Naph	2	1
2-339	Me	4-Cl-PhCH ₂	Naph	2	1
2-340	Me	4-I-PhCH ₂	Naph	2	1
2-341	Me	4-MeO-PhCH ₂	Naph	2	1
2-342	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
2-343	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	PhCH ₂	Me	2	2
2-344	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	Ph(CH ₂) ₂	Me	2	2
2-345	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-F-PhCH ₂	Me	2	2
2-346	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-I-PhCH ₂	Me	2	2
2-347	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Br-PhCH ₂	Me	2	2

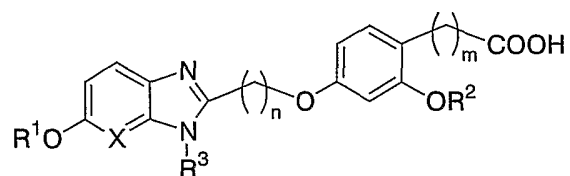
2-348	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-Me-PhCH ₂	Me	2	2
2-349	4-NH ₂ -3,5-diMe-Ph	4-MeO-PhCH ₂	Me	2	2
2-350	Me	Pfp	Me	2	1
2-351	Me	2-Me-5-Thienyl-CH ₂	Me	2	1
2-352	Me	3-Br-5-Thienyl-CH ₂	Me	2	1
2-353	Me	2-Br-5-Thienyl-CH ₂	Me	2	1
2-354	Me	2-Cl-5-Thienyl-CH ₂	Me	2	1
2-355	Me	3-Br-Fur-CH ₂	Me	2	1
2-356	Me	2-Br-Fur-CH ₂	Me	2	1
2-357	HO-CH ₂ CH ₂	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-358	3-(HO-CH ₂ CH ₂ -NH)-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-359	Me ₂ N-CH ₂ CH ₂	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-360	4 -PiperidinyI	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-361	4-(1-Me-PiperidinyI)	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-362	3-(1-Me-PiperidinyI)	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-363	4-(1-MeSO ₂ -PiperidinyI)	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-364	4-(1-Boc-PiperidinyI)	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-365	1 -PiperidinyI-CH ₂ CH ₂	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-366	4 -Mor-CH ₂ CH ₂	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-367	4 -Mor-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-368	4-(4-Me-Piz)-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-369	3-(1-Me-Pyrd)	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-370	Thp	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-371	4-Thtp	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-372	cPn	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-373	cHex	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-374	cHp	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-375	All	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	1
2-376	Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
2-377	3-NH ₂ -Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
2-378	4-NH ₂ -Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
2-379	3-NH ₂ -Ph CH ₂	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
2-380	Thp	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
2-381	cPn	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
2-382	cHex	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2

2-383	cHp	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
2-384	All	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
2-385	3-(HO-CH ₂ CH ₂ -NH)-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
2-386	4-Mor-Ph	4-Cl-PhCH ₂	Me	2	2
2-387	Me	2-Cl-5-Thienyl-CH ₂	Me	2	2

上記表中、好適なものとしては、1-1、1-4、1-7、1-10、1-13、
 1-14、1-15、1-16、1-19、1-20、1-21、1-24、1-
 5 27、1-30、1-33、1-36、1-49、1-50、1-51、1-54
 、1-66、1-81、1-87、1-90、1-93、1-97、1-98、1
 -99、1-101、1-102、1-105、1-106、1-107、1-1
 08、1-109、1-110、1-111、1-120、1-124、1-12
 0、1-162、1-165、1-168、1-171、1-174、1-177
 10 、1-178、1-181、1-185、1-342、1-350、1-351、
 1-352、1-353、1-355、1-356、1-357、1-358、1
 -359、1-360、1-361、1-362、1-363、1-364、1-
 365、1-366、1-367、1-368、1-369、1-370、1-3
 71、1-376、1-377、1-378、1-379、1-380、1-38
 15 1、1-382、1-383、1-384、1-385、1-387、2-30又
 は2-156が挙げられ、更に好適なものとしては、3-[4-[6-(4-アミ
 ノ-3,5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-
 2-イルメトキシ]-2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロ
 ピオン酸、3-[2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1
 -メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピ
 20 オン酸、3-[4-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチル-フェノキシ)-1-
 メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロ-ベ
 ンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸、3-[2-(4-ヨードベンジルオ
 キシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル
 25 メトキシ)-フェニル]-プロピオン酸、3-[2-(4-ブロモベンジルオキシ

) - 4 - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸、3 - [4 - [6 - (3 - イソプロピル - アミノ - フェノキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ] - 2 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸、3 - [4 - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - (4 - メチルベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸、3 - [4 - [6 - (3 - イソプロピル - アミノ - フェノキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ] - 2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸、3 - [2 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 4 - {1 - メチル - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イルフェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ} - フェニル - プロピオン酸、3 - [4 - {2 - [6 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] - エトキシ} - 2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸、3 - {2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 4 - [2 - (6 - シクロペンチルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - エトキシ] - フェニル} - プロピオン酸、3 - [4 - [2 - (6 - アリルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] - エトキシ] - 2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸又はその薬理上許容される塩若しくはエステルが挙げられ、特に好適なものとしては、3 - [4 - [6 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ] - 2 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸、3 - [2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 4 - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸、3 - [4 - [6 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ] - 2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸、又はその薬理上許容される塩若しくはエステルが挙げられる。

本発明の、下記一般式（I）を有する化合物は、例えば、以下の方法により公知化合物を出発原料として用いて、製造することができる。

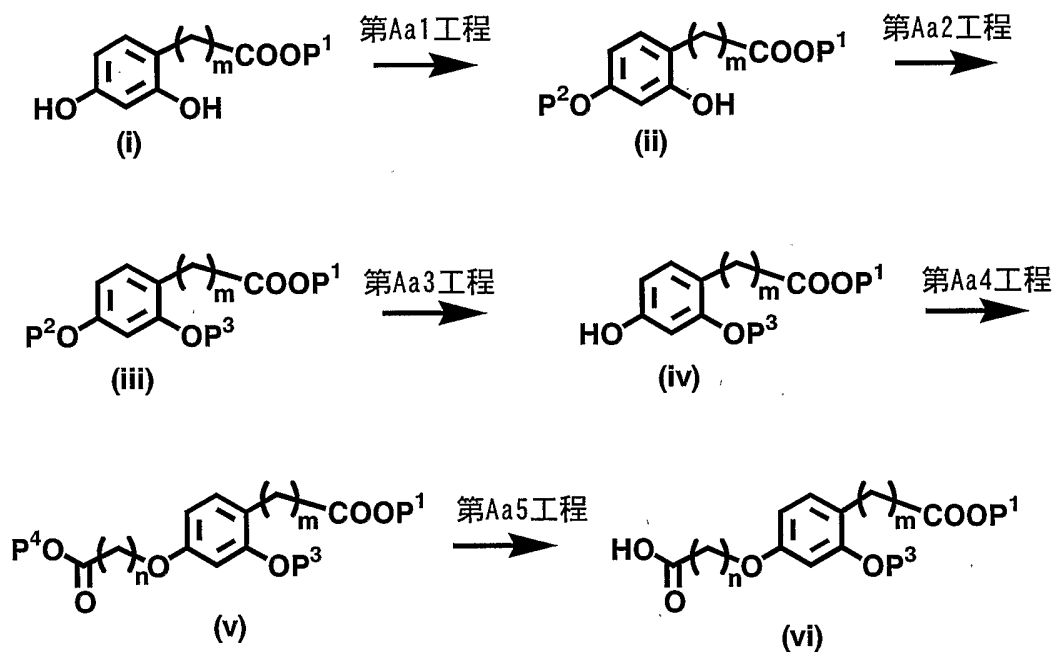


(I)

上記式中及び以下の記載において、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 及び n は、前述した
5 ものと同意義を示す。

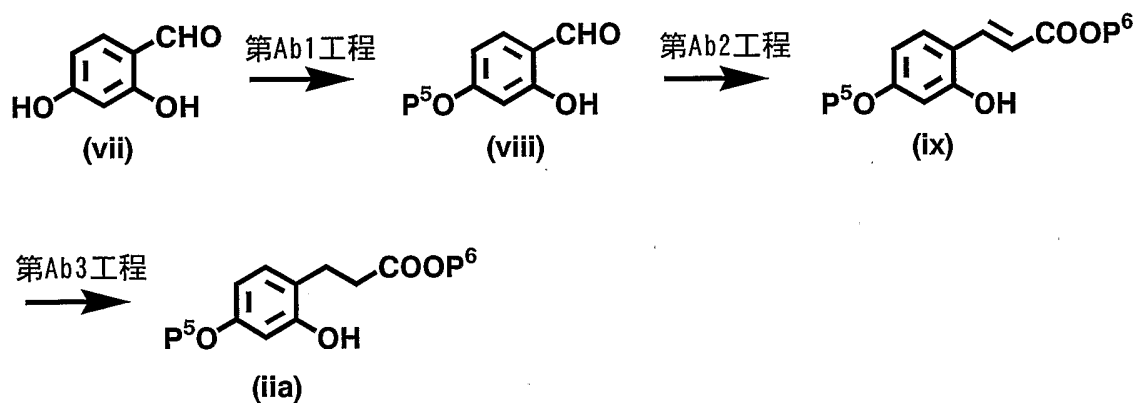
A工程

a 法



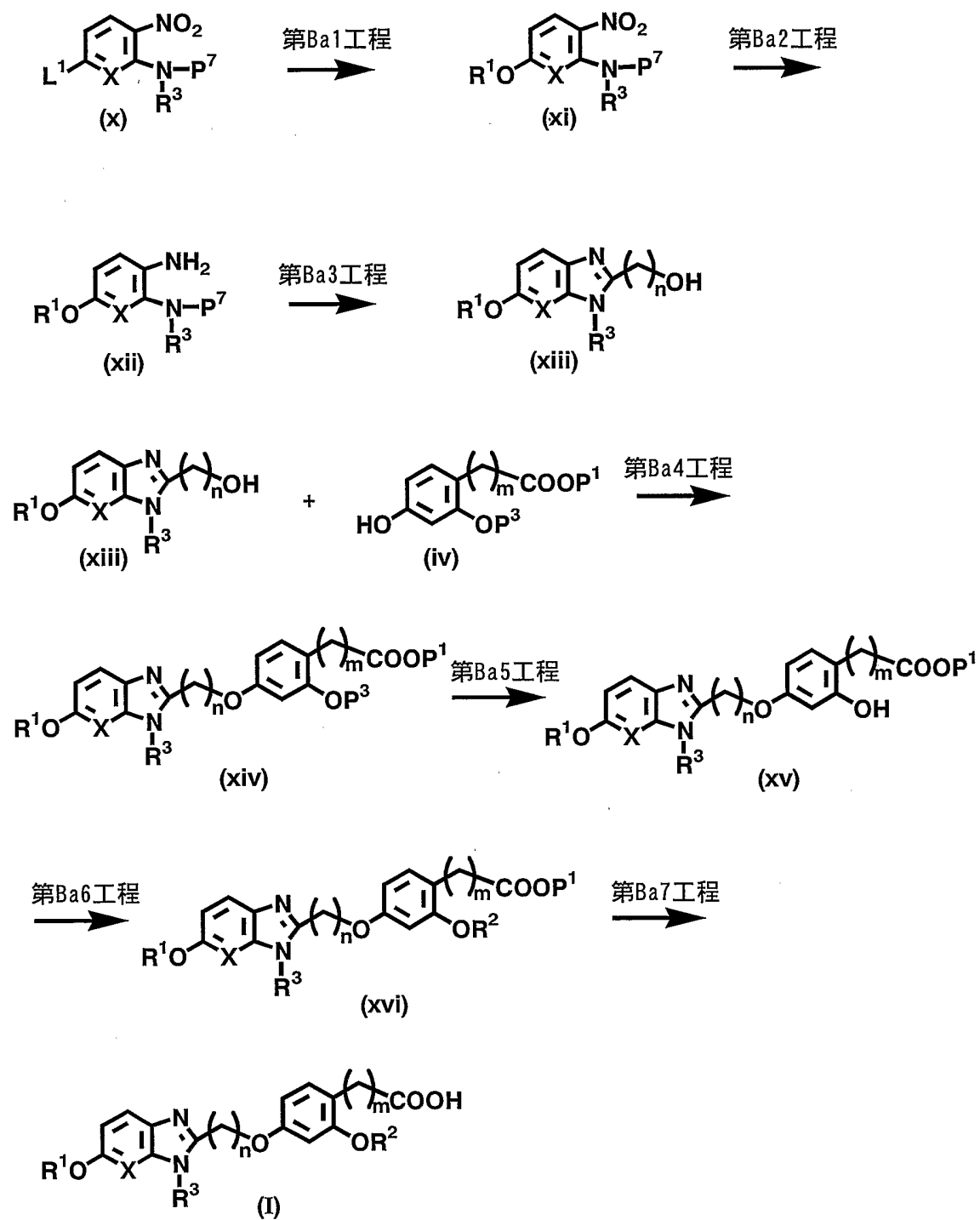
A工程

b 法



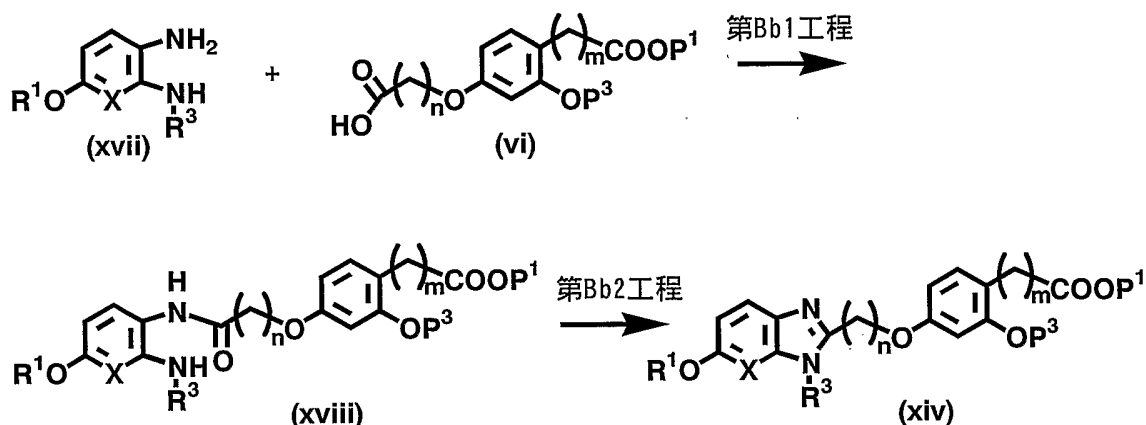
B工程

a 法



B工程

b法



上記工程中及び以下の記載において、 P^1 、 P^4 、及び P^6 は同一又は異なって、
 C 1 - 6 アルキル基（好適には、メチル基又はエチル基）、C 7 - 1 9 アラルキル
 基（好適には、ベンジル基）のようなエステル残基を示し、 P^2 、 P^3 、及び P^5 は
 5 同一又は異なって、C 1 - 6 アルコキシメチル基（好適には、メトキシメチル基）、
 C 7 - 1 6 アラルキル基（好適には、ベンジル基）のようなフェノールの保護基を
 示し、 P^7 は、C 1 - 6 アルコキシカルボニル基（好適には、*t*-ブトキシカル
 ボニル基）、C 7 - 1 6 アラルキルオキシカルボニル基（好適には、ベンジルオ
 キシカルボニル基）のようなアミノ基の保護基を示し、 L^1 は、ハロゲン原子（好
 10 適には、塩素原子）のような脱離基を示す。

本発明の化合物（I）を製造する工程は、以下の2工程からなる。

すなわち、

（1）A工程は、化合物（I）の右側部分である中間体（iv）及び（vi）を
 製造する工程である。

15 （2）B工程は、A工程で得られた中間体 [(iv) 又は (vi)] と、化合物（I）
 の左側部分となる中間体 [(xiii) 又は (xvii)] とを縮合し、本発明の化
 合物（I）を製造する工程であり、所望する化合物（I）に応じてa法、b法を選
 択できる。

以下、各工程につき、説明する。

(A工程)

(A a 法)

(第A a 1 工程)

本工程は、フェノール基が保護された化合物 (i i) を製造する工程であり、公
5 知化合物 (i) のフェノール性水酸基を塩基存在下、適当な保護基で保護すること
により達成される。

使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定は
ないが、好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒ
ドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類、ホルム
10 アミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メ
チル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミ
ドのようなアミド類、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエ
タン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類、アセト
ン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノ
15 ンのようなケトン類であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類又はアミド類で
あり、最も好適にはジクロロメタン又はN, N-ジメチルホルムアミドである。

使用される塩基は通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に
限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのよう
なアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウ
20 ムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素
化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、
水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類等の無機塩基
類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウ
ムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金
25 属アルコキシド類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミ
ン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、
N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,
N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、

キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(DBU)のような有機塩基類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類を挙げることができる。更に好適にはアルカリ金属炭酸塩類又は有機塩基類であり、最も好適にはジイソプロピルエチルアミン又は炭酸カリウムである。

使用される試薬としては、通常、フェノール基に保護基を導入する反応に用いるものであれば特に限定はないが、好適にはベンジルブロマイド、ベンジルクロライドのようなアラルキルハライド、メトキシメチルクロライドのようなアルコキシメチルハライドである。

反応温度は、0℃乃至50℃であり、好適には室温である。

反応時間は、0.5乃至96時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

(第A a 2工程)

15 本工程は、フェノール基が保護された化合物(i i i)を製造する工程であり、第A a 1工程と同様の条件で行うことにより達成される。

(第A a 3工程)

本工程は、フェノール基の保護基を脱保護した化合物(i v)を製造する工程であり、化合物(i i i)の保護基を選択的に脱保護することにより達成される。

20 保護基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

水酸基の保護基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、溶媒中、還元剤と接触させることにより(好適には、触媒下に常温にて接触還元)除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

25 接触還元による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ヘキサン、シ

クロヘキサンのような脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類、蟻酸、酢酸のような脂肪酸類、水、又はこれらの混合溶媒が好適であり、更に好適には、

5 アルコール類、エステル類、脂肪酸類である。

使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム黒、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

10 圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び触媒の種類等により異なるが、通常、0℃乃至100℃（好適には、20℃乃至70℃）、5分間乃至48時間（好適には、1時間乃至24時間）である。

水酸基の保護基が、アルコキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフラニル基又は置換されたエチル基である場合には、通常、溶媒中、酸で処理することにより除去される。

15

使用される酸としては、通常、ブレンステッド酸又はルイス酸として使用されるものであれば特に限定はなく、好適には、塩化水素；塩酸、硫酸、硝酸のような無機酸；又は酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸；三弗化ホウ素のようなルイス酸であるが、

20 ダウエックス50Wのような強酸性の陽イオン交換樹脂も使用することができる。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチ

25

ルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブ、のようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；水、又は、これらの混合溶媒が好適であり、更に好適には、ハロゲン化炭化水素類、エステル類又はエーテル類である。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される酸の種類・濃度等により異なるが、通常は -10°C 乃至 100°C （好適には、 -5°C 乃至 60°C ）で、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至10時間）である。

（第A a 4工程）

本工程は、化合物（i v）のフェノール性水酸基にアルカン酸ユニットを導入し化合物（v）を製造する工程であり、化合物（i v）を、不活性溶媒中、塩基存在下、ハロゲン化アルカン酸エステルと処理することにより達成される。

ハロゲン化アルカン酸エステルは、例えばブromo酢酸エチルエステル、ブromo酢酸 *t*-ブチルエステル、4-ブromoブチル酸エチルエステル、4-ブromo吉草酸エチルエステルが好適である。

使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類を挙げることができる。さらに好適にはアセトンである。

使用される塩基は通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナ

- トリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類等の無機塩基類、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、
- 5 N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデ
- 10 カー7-エン(DBU)のような有機塩基類が好適である。更に好適には、アルカリ金属炭酸塩類、有機塩基類であり、特に好適には炭酸セシウムである。

反応温度は、0℃乃至100℃であり、好適には室温乃至50℃である。

反応時間は、1時間乃至48時間であり、好適には2時間乃至24時間である。

(第A a 5工程)

- 15 本工程は、中間体(v i)を製造する工程であり、ジエステル化合物(v)の片方のエステルを選択的に加水分解し、カルボン酸にすることにより達成される。

カルボン酸の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

- 20 カルボン酸の保護基として、低級アルキル基又はアリール基を使用した場合には、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

- 25 酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸が用いられ、塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物又は濃アンモニア-メタノール溶液が用いられる。

使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるもので、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、水又はメタノール、エタノール、n-プロパノールのようなアルコール類若しくはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエー

テル類のような有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

反応温度は、出発物質、溶媒及び用いる試薬等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は10℃乃至50℃であり、好適には、室温である。反応時間は、1時間乃至48時間であり、好適には3時間乃至24時間である。

5 (A b 法)

本法によっても、化合物 (i i) のmが2である化合物が製造できる。

(第A b 1 工程)

本工程は、フェノール基が保護された化合物(v i i i)を製造する工程であり、第A a 1 工程と同様の条件で行うことにより達成される。

10 (第A b 2 工程)

本工程は、化合物 (i x) を製造する工程であり、化合物 (v i i i) のアルデヒド基にホーナーエモンズ試薬を反応させることにより達成される。

使用されるホーナーエモンズ試薬としては、ジエチルホスホン酢酸 エチルエステルのようなジアルキルホスホン酢酸 アルキルエステルである。

- 15 反応に使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；
- 20 アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、更に好適にはテトラヒドロフランである。

- 25 反応に使用される塩基としては、通常ホーナーエモンズ反応に用いる塩基であれば特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリ

ウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類； N -メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、 N -メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N , N -ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t -ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、 N , N -ジメチルアニリン、 N , N -ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類を挙げることができる。更に好適には無機塩基類であり、最も好適には水素化ナトリウムである。

- 15 反応温度は室温乃至100℃で行なわれるが、好適には50℃乃至80℃である。反応時間は、主に反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常6時間乃至48時間であり、好適には12時間乃至24時間である。

(第Ab3工程)

- 20 本工程は、化合物(i x)の2重結合を還元し、化合物(i i a)を製造する工程であり、化合物(i x)を、不活性溶媒中、水素雰囲気下で触媒存在下接触還元することにより達成される。

- 25 使用される触媒は、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えばパラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、ラネ-ニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムなどが挙げることができ、好適には水酸化パラジウム-炭素である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、好適にはメタノール、エタノールのようなアルコール類、テトラヒドロ

フラン、ジオキサンのようなエーテル類、酢酸のような脂肪酸、酢酸エチルのようなエステル類を挙げることができ、さらに好適には酢酸エチルである。

反応温度は、20℃乃至50℃であり、好適には室温である。

反応時間は、6時間乃至48時間であり、好適には12時間乃至24時間である。

- 5 A法の各工程の順序は特に制限なく、(v i)の製造のために、それぞれを組み合わせる。例えばA b 1工程を最初に行い、A a 2工程、A b 2工程、A b 3工程、A a 3工程、A a 4工程、A a 5工程の順序で行っても製造できる。

10 (B工程)

(B a法)

(第B a 1工程)

本工程は、化合物(x i)を製造する工程であり、公知化合物(x)に塩基存在下、アルコールR 1-OHと求核置換反応を行うことにより達成される。

- 15 使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、好適にはジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができる。さらに好適にはN，N-ジメチルホルムアミドである。

- 20 使用される塩基は通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類等の無機塩基類、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、
- 25

トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン(DBU)のような有機塩基類が好適である。更に好適には、無機塩基類であり、特に好適には水素化ナトリウムである。

反応温度は、50℃乃至150℃であり、好適には80℃乃至120℃である。

10 反応時間は、0.5時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

(第Ba2工程)

本工程は、アニリン化合物(xii)を製造する工程であり、化合物(xi)のニトロ基を、不活性溶媒中、触媒存在下、還元することにより達成される。

15 使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、酢酸のような脂肪酸、酢酸エチルのようなエステル類又はそれらの混合溶媒が挙げることができ、好適にはテトラヒドロフラン又はエタノールである。

20 使用される触媒は、通常、ニトロ基をアミノ基に還元する反応において使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、塩化ニッケル、塩化すず、水素化ホウ素ナトリウムなどを挙げることができ、最も好適にはパラジウム-炭素である。

反応は必要に応じて水素雰囲気下で行うこともできる。

25 反応温度は、20℃乃至50℃(使用溶媒の沸点)であり、好適には室温である。

還元時間は、6時間乃至48時間であり、好適には3時間乃至24時間である。

(第Ba3工程)

本工程は、イミダゾール誘導体化合物(xiii)を製造する工程であり、化合物

(x i i) を酸存在下環化することにより達成される。

なお、化合物 (x i i i) は、国際公開第 99/18081 号公報 (特開平 11-193276 号公報) に記載の方法に準じて製造することもできる。

(第 B a 4 工程)

- 5 本工程は、化合物 (x i v) を製造する工程であり、化合物 (x i i i) と A 工程で得られた中間体 (i v) を縮合剤存在下、縮合することにより達成される。

使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類であり、さらに好適にはトルエン又はテトラヒドロフランである。

- 10 使用される縮合剤としては、通常、フェノールとアルコールを縮合して、エーテル結合を形成するために使用する薬剤であれば特に限定はないが、例えば、アゾジカルボン酸ジエチルトリフェニルホスフィンのようなアゾジカルボン酸ジ低級アルキルトリフェニルホスフィン類、アゾジカルボニルジピペリジーントリブチルホスフィンのようなアゾジカルボニルジアミンートリアルキルホスフィン類のよう
- 15 縮合剤の存在下に行われる。好適にはアゾジカルボニルジピペリジーントリブチルホスフィンのようなアゾジカルボニルジアミンートリアルキルホスフィン類である。

- 20 反応温度は、 -10°C 乃至 60°C であり、好適には室温である。

反応時間は 30 分間乃至 24 時間であり、好適には 2 時間乃至 20 時間である。

(第 B a 5 工程)

本工程は、フェノール基の保護基を脱保護した化合物 (x v) を製造する工程であり、化合物 (x i v) を第 A a 3 工程と同様な条件で処理することにより達成される。

25

(第 B a 6 工程)

本工程は、 R^2 基を導入し化合物 (x i i) を製造する工程であり、化合物 (x i) を公知化合物である R^2 -ハライドを試薬として第 A a 1 工程と同様な条件で

処理することにより達成される。

(第B a 7 工程)

本工程は、目的化合物 (I) を製造する工程であり、化合物 (x v i) を第A a 5 工程と同様な条件で処理することにより達成される。

- 5 また、目的化合物 (I) は、常法に従って塩基性基を有する場合は酸付加塩にすることができ、好適には塩酸塩である。

(B b 法)

- 化合物 (x v i i) は、米国特許登録第 5 8 8 6 0 1 4 号 (日本特許登録第 3 2 4 9 4 9 0 号) 又は国際公開第 9 9 / 1 8 0 8 1 号公報 (特開平 1 1 - 1 9 3 2 7 6 号公報) に記載の方法に準じて製造することもできる。

(第B b 1 工程)

本工程は、化合物 (x v) を製造する工程であり、不活性溶媒中、アミン化合物 (x i v) とカルボン酸化合物 (v i) を縮合することにより達成される。

反応は、通常のペプチド合成法に準じて行われる。

- 15 即ち、不活性溶媒中、カルボン酸を活性化剤と反応させ、活性化した後、又は活性化すると同時にアミン化合物と反応させることによって行われる。なお、必要に応じて塩基を加えて行っても良い。

- 20 使用される溶媒としては、不活性であれば特に限定はないが、例えば、メチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、酢酸エチルのようなエステル類、又はこれらの混合溶媒が好適であり、更に好適にはエーテル類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類であり、特に好適にはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジオキサン又はジメチルホルムアミドである。

- 25 使用される活性化剤としては、例えば、1, 1' - オキザリルジイミダゾール、N, N' - カルボニルジイミダゾールのようなジイミダゾール化合物類; N, N' - ジサクシンイミジルカーボネートのようなコハク酸化合物類; N, N' - ビス(2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスホロアミジッククロライドのようなホスホ

ロアミジッククロライド化合物類; N, N' - ジサクシンイミジルオキサレート (DSO)、N, N' - ジフタールイミドオキサレート (DPO)、N, N' - ビス (ノールボルネニルサクシンイミジル) オキサレート (BNO)、1, 1' - ビス (ベンゾトリアゾリル) オキサレート (BBTO)、1, 1' - ビス (6-クロロベンゾトリアゾリル) オキサレート (BCTO)、1, 1' - ビス (6-トリフルオロメチルベンゾトリアゾリル) オキサレート (BTBO) のようなオキサレート化合物類; N-エチル-5-フェニルイソオキサゾリウム-3'-スルホナートのようなN-低級アルキル-5-アリールイソオキサゾリウム-3'-スルホナート類; ジエチルホスホリルサイアナイド (DEPC) のようなホスホリルサイアナイド類、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (WSC) -N-ヒドロキシサクシイミド、N', N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) カルボジイミド-N-ヒドロキシサクシイミド のようなカルボジイミド-N-ヒドロキシサクシイミド類; ジ-2-ピリジルジセレニド-トリフェニルホスフィンのようなジヘテロアリールジセレニド-トリアリールホスフィン類; ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィンのようなジスルフィド-トリアリールホスフィン類; p-ニトロベンゼンスルホニルトリアゾリドのようなアリールスルホニルトリアゾリド類; 2-クロル-1-メチルピリジニウム ヨーダイドのような2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウム ハライド; ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) のようなジアリールホスホリルアジド類; クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルのような炭酸低級アルキルハライド; 1-プロパンホスホン酸環状無水物 (T3P) のようなホスホン酸環状無水物である。好適には、ジエチルホスホリルサイアナイド (DEPC) のようなホスホリルサイアナイド類である。

反応温度は、活性エステル化反応では、-10℃乃至室温であり、活性エステル化合物とアミンとの反応では室温付近であり、反応時間は両反応共に30分間乃至10時間である。

使用される塩基は通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピル

アミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(DBU)のような有機塩基類が好適である。更に好適には、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンである。

- 5 また、本工程は、不活性溶媒中、カルボン酸化合物(v i)をハロゲン化剤で処理し酸ハライドとした後に、得られた酸ハライドとアミン化合物(x i v)を反応させることによって達成される。

- 15 酸ハライドとする反応で使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類、ギ酸エチル、酢酸エチルのようなエステル類、又はこれらの混合溶媒が好適であり、更に好適にはハロゲン化炭化水素類又はエーテル類
20 であり、特に好適にはジクロロメタン又はテトラヒドロフランである。

- 25 使用するハロゲン化剤は、通常、カルボン酸を酸ハライドとする反応に用いるものであれば特に限定はないが、チオニルクロリド、チオニルブロミド、チオニルアイオダイドのようなチオニルハライド類、スルフリルクロリド、スルフリルブロミド、スルフリルアイオダイドのようなスルフリルハライド類、三塩化燐、三臭化燐、三沃化燐のような三ハロゲン化燐類、五塩化燐、五臭化燐、五沃化燐のような五ハロゲン化燐類又はオキシ塩化燐、オキシ臭化燐、オキシ沃化燐のようなオキシハロゲン化燐類、塩化オキザリル、臭化オキザリルのようなハロゲン化オキザリル類を挙げることができ、好適には塩化オキザリルである。

反応温度は、0℃乃至加温下（使用する溶媒の沸点）であり、好適には室温乃至加温下（使用する溶媒の沸点）である。

反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

反応終了後、濃縮、乾燥し、アミン化合物（x i v）との反応に用いる。

- 5 酸ハライドとアミン化合物（x i v）との反応で使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類、ギ酸エチル、酢酸エチルのようなエステル類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類、
10 またはそれらの混合溶媒を挙げることができ、更に好適にはテトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドである。

酸ハライドとアミン化合物（x i v）との反応では必要に応じてトリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基を添加することもできる。

（第B b 2工程）

- 15 本工程は、化合物（x v）を環化し、（x i v）を製造する工程であり、第B a 3工程と同様の条件で行うことにより達成される。

また、目的化合物（I）は、常法に従って塩基性基を有する場合は酸付加塩にすることができ、好適には塩酸塩である。

- 20 上記各工程の反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

- 25 得られた目的物は必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、吸着カラムクロマトグラフィー法、分配カラムクロマトグラフィー法等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトグラフィーを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲル

による順相・逆相カラムクロマトグラフィー法を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

本発明の前記一般式（I）を有するフェニルプロピオン酸誘導体、その薬理上許容される塩及びそのエステルは、種々の形態で投与される。その投与形態としては特に限定はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独であるいはぶどう糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。好適には経口投与である。

これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤沢剤、溶解剤、矯味矯臭、コーティング剤等既知の医薬製剤分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ぶどう糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く

使用でき、例えばぶどう糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。

- 5 坐剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

- 10 注射剤として調製される場合には、液剤および懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するに十

- 15 更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有せしめてもよい。

上記医薬製剤中に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは1～30重量%含まれる量とするのが適当である。

- 20 その投与量は、症状、年齢、体重、投与方法および剤型等によって異なるが、通常は成人に対して1日、下限として0.001mg（好ましくは0.01mg、更に好ましくは0.1mg）であり、上限として2.000mg（好ましくは200mg、更に好ましくは20mg）を1回ないし数回投与することができる。

- 25 （発明を実施するための最良の形態）

次に実施例、参考例、試験例および製剤例をあげて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

（実施例1）

3-[2-ベンジルオキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-1)

(1a) 2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシベンズアルデヒド

- 5 2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (1 g, 7.24 mmol) のジクロロメタン (70 ml) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.03 ml, 17.37 mmol) とクロロメチルメチルエーテル (0.66 ml, 8.68 mmol) を加えて、室温で90分攪拌した。反応液を濃縮後、残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥
- 10 した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) を用いて精製することにより、目的化合物 (1.03 g, 収率78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm

- 3.48 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.60 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J=8.2, 2.2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 9.74 (1H, s), 11.36 (1H, s).
- 15

MS (EI) m/z : 182 (M)⁺

- (1b) 3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)アクリル酸 エチルエステル
- 20

- 実施例(1a)で製造した2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシベンズアルデヒド (1.03 g, 5.66 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、ジエチルホスホン酢酸ジエステル (1.35 ml, 6.79 mmol)、炭酸セシウム (2.76 g, 8.49 mmol) を加え、70度で4時間過熱攪拌した。
- 25 反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) を用いて精製することにより、目的化合物 (868 mg, 収率61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm

1.34 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.47 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 6.5 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.52 (1H, br), 6.55 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=8.7$, 2.1Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$).

(1c) 3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル

10 実施例(1b)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)アクリル酸 エチルエステル(868mg, 3.44mmol)の酢酸エチル(20ml)溶液に、触媒量の水酸化パラジウムを加えて、水素雰囲気下、室温で10分攪拌した。触媒をセライトを用いてろ過後、ろ液を減圧下濃縮することにより、目的化合物(874mg, 100%)を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm

1.23 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.65-2.68 (2H, m), 2.81-2.84 (2H, m), 3.46 (3H, s), 4.14 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.12 (2H, s), 6.56 (1H, dd, $J=2.1$, 8.0Hz), 6.61 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 6.97 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$), 7.38 (1H, s).

MS (EI) m/z : 254 (M)⁺

(1d) 3-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル

25 実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル(874mg, 3.44mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(30ml)溶液に、炭酸カリウム(1.42g, 10.32mmol)、ベンジルブロミド(0.62mmol, 5.16mmol)を

加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）を用いて精製することにより、目的化合物（1.23 g, 収率100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.59 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.46 (3H, s), 4.10 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.06 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J=2.1, 8.0\text{ Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.30–7.44 (5H, m).

MS (EI) m/z : 334 (M^+)

(1e) 3-(2-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシフェニル)-プロピオン酸エチルエステル

実施例(1d)で製造した3-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸エチルエステル(1.23 g, 3.56 mmol)のエタノール(10 ml)溶液に、p-トルエンスルホン酸(100 mg)を加えて、60度で3時間過熱攪拌した。反応溶液にトリエチルアミンを加えて、濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）を用いて精製することにより、目的化合物(1.09 g, 収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.21 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.59 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.91 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 4.10 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.86 (1H, br), 5.05 (2H, s), 6.33 (1H, dd, $J=2.1, 8.0\text{ Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$).

0 Hz), 7.30–7.43 (5H, m).

MS (EI) m/z : 300 (M)⁺

(1f) 3-[2-ベンジルオキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(1e)で製造した3-(2-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル(1.09g, 3.62mmol)と参考例(1b)で製造した2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール(697mg, 3.62mmol)のトルエン(30ml)溶液に、トリブチルホスフィン(1.13ml, 4.53mmol)と1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(1.14g, 4.53mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いて精製することにより、目的化合物(1.50g, 収率87%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm

1.20 (3H, t, J=7.3Hz), 2.57 (2H, t, J=7.7Hz), 2.91 (2H, t, J=7.7Hz), 3.80 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.08 (2H, q, J=7.3Hz), 5.04 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.1, 8.0Hz), 6.66 (1H, d, J=8.0Hz), 6.78 (1H, d, J=2.1Hz), 6.91 (1H, dd, J=2.1, 8.0Hz), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz), 7.29–7.43 (5H, m), 7.64 (1H, d, J=8.7Hz).

IR (KBr): 1721, 1614, 1507, 1243, 1212, 1172, 1120, 1041, 820 cm⁻¹

MS (FAB) m/z : 475 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₈H₃₁O₅N₂ (M

+H)⁺: 475.2233. Found: 475.2233.

Anal Calcd for C₂₈H₃₀O₅N₂: C, 70.87; H, 6.37; O, 5.90. Found: C, 70.81; H, 6.15; N, 5.88.

- 5 (1 g) 3-[2-ベンジルオキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸

実施例(1f)で製造した3-[2-ベンジルオキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(1.5 g, 3.152 mmol)のエタノール(7 ml)とテトラヒドロフラン(7 ml)の混合溶液に、1規定の水酸化ナトリウム水溶液(6.3 ml, 6.30 mmol)を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮後、1規定の塩酸と酢酸エチルを加えて攪拌した。生じた結晶をろ過し、水、ジエチルエーテルで洗浄。減圧下乾燥させることにより目的化合物(640 mg, 45%)を得た。

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm
 2.44 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.74 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.65 (1H, dd, J=2.2, 8.2 Hz), 6.80-6.84 (2H, m), 7.07
 20 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.12 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.06-7.46 (5H, m), 7.51 (1H, d, J=8.8 Hz), 12.06 (1H, br).

MS (FAB) m/z: 447 (M+H)⁺

- HR-MS (FAB) m/z: Calcd for C₂₆H₂₇O₅N₂ (M+H)⁺: 447.1920. Found: 447.1911.

(実施例2)

3-{2-ベンジルオキシ-4-[3-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-プロポキシ]-フェニル}-プロピオン酸 塩酸塩

(例示化合物番号 1-124)

(2a) 3-{2-ベンジルオキシ-4-[3-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-プロポキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル

- 5 実施例 (1e) で製造した 3-(2-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500mg, 1.665mmol)、参考例 2 で製造した 3-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-プロパン-1-オール (366mg, 1.665mmol)、トリブチルホスフィン (0.41ml, 2.498mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (629mg, 2.498mmol) 及びトルエン (17ml) を用いて、実施例 (1f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (472mg, 収率 56%) を得た。

MS (FAB) m/z: 503 (M+H)⁺

- 15 (2b) 3-{2-ベンジルオキシ-4-[3-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-プロポキシ]-フェニル}-プロピオン酸 塩酸塩

- 実施例 (2a) で製造した 3-{2-ベンジルオキシ-4-[3-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-プロポキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル (260mg, 0.517mmol)、1規定の水酸化ナトリウム (1ml, 1mmol)、エタノール (2ml) 及びテトラヒドロフラン (1ml) を用いて、実施例 (1g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (169mg, 64%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

- 2.25-2.31 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.72 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.29 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.07 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.91 (2H, s), 6.21 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.35 (1H, dd, J=

2. 3, 8. 4 Hz), 7. 02 (1H, d, $J=8. 2$ Hz), 7. 15 (1H, dd, $J=2. 3, 9. 0$ Hz), 7. 30–7. 40 (5 H, m), 7. 51 (1H, d, $J=2. 1$ Hz), 7. 67 (1H, d, $J=9. 0$ Hz), 12. 04 (1H, br).

5 IR (KBr): 2946, 1717, 1616, 1503, 1258, 1227, 1175, 1154 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 475 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_2$ (M+H)⁺: 475. 2233. Found: 475. 2231.

10 (実施例3)

3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-49)

(3a) 3-[4-メトキシメトキシ-2-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル
15

実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500mg, 1. 966mmol)、炭酸カリウム (815mg, 5. 889mmol)、2-トリフルオロメチルベンジルブロミド (705mg, 2. 949mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) を用いて、実施例(1d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (812mg, 100%) を得た。

20 MS (EI) m/z : 412 (M)⁺

(3b) 3-[4-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

25 実施例(3a)で製造した3-[4-メトキシメトキシ-2-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (812mg, 1. 959mmol)、p-トルエンスルホン酸 (82mg) 及びエタノール (20ml) を用いて、実施例(1e)に準じて反応及び後処理を行うことによ

り、目的化合物 (721mg, 100%) を得た。

MS (EI) m/z : 368 (M)⁺

(3c) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]
5 -プロピオン酸 エチルエステル

実施例(3b)で製造した3-[4-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(721mg, 1.959mmol)、2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール(377mg, 1.959mmol)、トリブチルホスフィン
10 (0.61ml, 2.449mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(617mg, 2.449mmol)及びトルエン(20ml)を用いて、実施例(1f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(981mg, 収率93%)を得た。

MS (FAB) m/z : 542 (M+H)⁺

(3d) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]
15 -プロピオン酸 塩酸塩

実施例(3c)で製造した3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(981mg, 1.815mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(3.6ml, 3.6mmol)、エタノール(5ml)及びテトラヒドロフラン(5ml)を用いて、実施例(1g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(676mg, 68%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

25 2.42 (2H, t, J=7.6Hz), 2.73 (2H, t, J=7.6Hz), 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.25 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.73 (1H, dd, J=2.3, 8.3Hz), 6.85 (1H, d, J=2.3Hz), 7.

0.3 (1H, dd, $J=2.3$, 8.9 Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.58–7.64 (2H, m), 7.71–7.75 (1H, m), 7.78–7.82 (2H, m), 12.00 (1H, br).

5 IR (KBr): 1711, 1611, 1504, 1315, 1296, 1261, 1218, 1170, 1120, 1095 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 515 ($M+H$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $C_{27}H_{26}O_5N_2F_3$ ($M+H$)⁺: 515.1794. Found: 515.1785

10 (実施例 4)

3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 (例示化合物番号 1-51)

(4a) 3-[4-メトキシメトキシ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

15 実施例 (1c) で製造した 3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500 mg, 1.966 mmol)、炭酸カリウム (815 mg, 5.889 mmol)、4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (705 mg, 2.949 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を用いて、実施例 (1d) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (815 mg) を得た。

20 MS (EI) m/z : 412 (M)⁺

(4b) 3-[4-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

25 実施例 (4a) で製造した 3-[4-メトキシメトキシ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (815 mg, 1.966 mmol)、p-トルエンスルホン酸 (81 mg) 及びエタノール (20 ml) を用いて、実施例 (1e) に準じて反応及び後処理を行うことによ

り、目的化合物 (723mg, 100%) を得た。

MS (EI) m/z : 368 (M)⁺

(4c) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]
5 -プロピオン酸 エチルエステル

実施例(4b)で製造した3-[4-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(723mg, 1.967mmol)、2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール(378mg, 1.982mmol)、トリブチルホスフィン
10 (0.62ml, 2.459mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(620mg, 2.459mmol)及びトルエン(20ml)を用いて、実施例(1f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(934mg, 収率88%)を得た。

MS (FAB) m/z : 543 (M+H)⁺

15 (4d) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(4c)で製造した3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(934mg, 1.728mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(3.5ml, 3.5mmol)、エタノール(5ml)及びテトラヒドロフラン(5ml)を用いて、実施例(1g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(526mg, 59%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

25 2.46 (2H, t, J=7.6Hz), 2.78 (2H, t, J=7.6Hz), 3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.24 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.67 (1H, dd, J=2.2, 8.3Hz), 6.81 (1H, d, J=2.2Hz), 6.

8.3 (1H, dd, $J=2.3, 8.8\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 12.06 (1H, s).

5 IR (KBr): 1734, 1614, 1506, 1324, 1258, 1215, 1192, 1161, 1120, 1066 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 515 ($M+H$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_2\text{F}_3$ ($M+H$)⁺: 515.1794. Found: 515.1797

10 (実施例5)

3-[2-(2-メトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-14)

15 (5a) 3-[2-(2-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500mg, 1.966mmol)、炭酸カリウム (815mg, 5.889mmol)、2-メトキシベンジルブロミド (593mg, 2.949mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) を用いて、実施例(1d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (705mg, 収率96%)を得た。

MS (EI) m/z : 374 (M)⁺

(5b) 3-[4-ヒドロキシ-2-(2-メトキシベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

25 実施例(5a)で製造した3-[2-(2-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (705mg, 1.882mmol)、p-トルエンスルホン酸 (70mg) 及びエタノール (20ml) を用いて、実施例(1e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化

合物 (583mg, 収率94%)を得た。

MS (EI) m/z : 330 (M)⁺

(5c) 3-[2-(2-メトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(5b)で製造した3-[4-ヒドロキシ-2-(2-メトキシベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(583mg, 1.765mmol)、2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール(339mg, 1.765mmol)、トリブチルホスフィン(0.55ml, 2.206mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(556mg, 2.206mmol)及びトルエン(20ml)を用いて、実施例(1f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(739mg, 収率83%)を得た。

MS (FAB) m/z : 505 (M+H)⁺

(5d) 3-[2-(2-メトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(5c)で製造した3-[2-(2-メトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(739mg, 1.466mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(3ml, 3mmol)、エタノール(5ml)及びテトラヒドロフラン(5ml)を用いて、実施例(1g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(599mg, 84%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.44 (2H, t, J=7.6Hz), 2.71 (2H, t, J=7.6Hz), 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.67 (1H, dd, J=2.2, 8.3Hz), 6.83 (1H,

d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.95 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.04–7.09 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 7.31–7.35 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J=1.0$, 7.3 Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 12.01–12.06 (1H, br).

IR (KBr): 1729, 1710, 1610, 1591, 1503, 1463, 1439, 1286, 1247, 1218, 1170, 1122, 1208 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 477 ($M+H$)⁺

10 HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}_2$ ($M+H$)⁺: 477.2026. Found: 477.2031
(実施例6)

3-[2-(4-メトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩
15 酸塩 (例示化合物番号1-16)

(6a) 3-[2-(4-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500mg, 1.966mmol)、炭酸カリウム (815mg, 5.889mmol)、4-メトキシベンジルクロリド (0.4ml, 2.949mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) を用いて、実施例(1d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (625mg, 収率85%)を得た。

MS (EI) m/z : 374 (M)⁺

25 (6b) 3-[4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(6a)で製造した3-[2-(4-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (625mg, 1.

669mmol)、p-トルエンスルホン酸(63mg)及びエタノール(20ml)を用いて、実施例(1e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(205mg, 収率37%)を得た。

MS(EI) m/z: 330 (M)⁺

- 5 (6c) 3-[2-(4-メトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

- 10 実施例(6b)で製造した3-[4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(205mg, 0.621mmol)、2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール(119mg, 0.621mmol)、トリブチルホスフィン(0.19ml, 0.776mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(196mg, 0.776mmol)及びトルエン(10ml)を用いて、実施例(1f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(211mg, 15 収率67%)を得た。

MS(FAB) m/z: 505 (M+H)⁺

- (6d) 3-[2-(4-メトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

- 20 実施例(6c)で製造した3-[2-(4-メトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(211mg, 0.419mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(0.9ml, 0.9mmol)、エタノール(2ml)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(1g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(51mg, 24%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.42 (2H, t, J=7.6Hz), 2.71 (2H, t, J=7.6Hz), 3.75 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.

8.4 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.37 (2H, s),
 6.64 (1H, dd, $J=2.2, 8.3$ Hz), 6.82 (1H,
 d, $J=2.2$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$
 Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.06 (1H, d,
 5 $J=8.3$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.37 (2
 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 12.04 (1H, br).

IR (KBr): 1711, 1612, 1513, 1504, 1467,
 1288, 1249, 1217, 1171, 1030 cm^{-1} .

10 MS (FAB) m/z : 477 ($M+H$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}_2$
 ($M+H$)⁺: 477.2026. Found: 477.2017

(実施例7)

3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメ
 15 トキシ)2-(3-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン
 酸 (例示化合物番号1-50)

(7a) 3-[4-メトキシメトキシ-2-(4-トリフルオロメチルベンジル
 オキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)
 20 -プロピオン酸 エチルエステル (500mg, 1.966mmol)、炭酸カ
 リウム (815mg, 5.889mmol)、3-トリフルオロメチルベンジル
 ブロミド (705mg, 2.949mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミ
 ド (20ml) を用いて、実施例(1d)に準じて反応及び後処理を行うことによ
 り、目的化合物 (694mg, 収率85%) を得た。

25 MS (EI) m/z : 412 (M)⁺

(7b) 3-[4-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルオキシ)
 -フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(7a)で製造した3-[4-メトキシメトキシ-2-(3-トリフルオロ

メチルベンジルオキシ) -フェニル] -プロピオン酸 エチルエステル (694 mg, 1.675 mmol)、p-トルエンスルホン酸 (70 mg) 及びエタノール (20 ml) を用いて、実施例 (1 e) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (616 mg, 100%) を得た。

5 MS (EI) m/z : 368 (M)⁺

(7 c) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(3-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

10 実施例 (7 b) で製造した 3-[4-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (616 mg, 1.675 mmol)、2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール (321 mg, 1.675 mmol)、トリブチルホスフィン (0.52 ml, 2.094 mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル) ジピペリジン (528 mg, 2.094 mmol) 及びトルエン (20 ml) を用いて、実施例 (1 f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (770 mg, 収率 85%) を得た。

MS (FAB) m/z : 543 (M+H)⁺

20 (7 d) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(3-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

25 実施例 (7 c) で製造した 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(3-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (770 mg, 1.419 mmol)、1 規定の水酸化ナトリウム (2.9 ml, 2.9 mmol)、エタノール (6 ml) 及びテトラヒドロフラン (6 ml) を用いて、実施例 (1 e) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (425 mg, 54%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.47 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.79 (2H, t, J

=7.6 Hz), 3.88 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J=2.2, 8.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.1, 9.0 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.63-7.71 (3H, m), 7.78 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.83 (1H, s).

IR (KBr): 1717, 1612, 1503, 1332, 1262, 1225, 1177, 1167, 1122, 1040 cm^{-1}

10 MS (FAB) m/z : 515 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₇H₂₆O₅N₂F₃ (M+H)⁺: 515.1794. Found: 515.1776

(実施例8)

3-[2-(3-メトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-15)

(8a) 3-[2-(3-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

20 実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル(500mg, 1.966mmol)、炭酸カリウム(815mg, 5.889mmol)、3-メトキシベンジルブロミド(0.42ml, 2.949mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)を用いて、実施例(1d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(615mg, 収率8.4%)を得た。

25 MS (EI) m/z : 374 (M)⁺

(8b) 3-[4-ヒドロキシ-2-(3-メトキシベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(8a)で製造した3-[2-(3-メトキシベンジルオキシ)-4-メト

キシメトキシフェニル]ープロピオン酸 エチルエステル (615mg, 1.642mmol)、p-トルエンスルホン酸 (62mg) 及びエタノール (20ml) を用いて、実施例 (1e) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (542mg, 100%) を得た。

5 MS (EI) m/z : 330 (M)⁺

(8c) 3-[2-(3-メトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]ープロピオン酸 エチルエステル

10 実施例 (8b) で製造した 3-[4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジルオキシ)-フェニル]ープロピオン酸 エチルエステル (542mg, 1.642mmol)、2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール (316mg, 1.642mmol)、トリブチルホスフィン (0.51ml, 2.053mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル) ジピペリジン (517mg, 2.053mmol) 及びトルエン (20ml) を用いて、実施例 (1f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (688mg, 収率 83%) を得た。

MS (FAB) m/z : 505 (M+H)⁺

20 (8d) 3-[2-(3-メトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]ープロピオン酸 塩酸塩

実施例 (8c) で製造した 3-[2-(3-メトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]ープロピオン酸 エチルエステル (688mg, 1.365mmol)、1 規定の水酸化ナトリウム (2.8ml, 2.8mmol)、エタノール (6ml) 及びテトラヒドロフラン (6ml) を用いて、実施例 (1g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (383mg, 57%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.45 (2H, t, J=7.6Hz), 2.75 (2H, t, J

=7.6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.09 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.65 (1H, dd, J=2.2, 8.2 Hz), 6.80 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.83 (1H, d, J=2.5, 8.8 Hz), 6.87-6.89 (1H, m), 7.01 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.12 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=8.8 Hz), 12.02-12.11 (1H, br).

10 IR (KBr): 1720, 1611, 1590, 1502, 1488, 1457, 1297, 1269, 1252, 1219, 1184, 1166, 1159, 1034 cm⁻¹

MS (FAB) m/z: 477 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z: Calcd for C₂₇H₂₉O₆N₂

15 (M+H)⁺: 477.2026. Found: 477.2030

(実施例9)

3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(3-フェニルプロポキシ)-フェニル]-プロピオン酸 (例示化合物番号1-102)

20 (9a) 3-[4-メトキシメトキシ-2-(3-フェニルプロポキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500mg, 1.966mmol)、炭酸カリウム (8.15mg, 5.889mmol)、1-ブロモ-3-フェニルプロパン (0.45ml, 2.973mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) を用いて、実施例(1d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (754mg, 収率100%) を得た。

25 MS (EI) m/z: 372 (M)⁺

(9b) 3-[4-ヒドロキシ-2-(3-フェニルプロポキシ)-フェニル]
-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(9a)で製造した3-[4-メトキシメトキシ-2-(3-フェニルプロ
ポキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(754mg, 1.96
5 6mmol)、p-トルエンスルホン酸(75mg)及びエタノール(20ml)
を用いて、実施例(1e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物
(645mg, 100%)を得た。

MS(EI) m/z: 328 (M)⁺

(9c) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-
10 2-イルメトキシ)-2-(3-フェニルプロポキシ)-フェニル]-プロピオン
酸 エチルエステル

実施例(9b)で製造した3-[4-ヒドロキシ-2-(3-フェニルプロポキシ)-
フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(645mg, 2.026mmol)
15 1)、2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾ
ール(378mg, 2.026mmol)、トリブチルホスフィン(0.63ml,
2.532mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(6
38mg, 2.532mmol)及びトルエン(20ml)を用いて、実施例(1
f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(885mg, 収率
90%)を得た。

20 MS(FAB) m/z: 503 (M+H)⁺

(9d) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-
2-イルメトキシ)-2-(3-フェニルプロポキシ)-フェニル]-プロピオン
酸

実施例(9c)で製造した3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズ
イミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(3-フェニルプロポキシ)-フェニル]
25 -プロピオン酸 エチルエステル(885mg, 1.761mmol)、1規定
の水酸化ナトリウム(3.5ml, 3.5mmol)、エタノール(8ml)及
びテトラヒドロフラン(8ml)を用いて、実施例(1g)に準じて反応及び後処

理を行うことにより、目的化合物 (643mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm

1.98–2.05 (2H, m), 2.45 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.72–2.77 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.96 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 5.31 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J=2.3, 8.3$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.16–7.30 (5H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 12.05 (1H, s).

IR (KBr): 1707, 1613, 1590, 1505, 1488, 1285, 1259, 1217, 1192, 1171, 1030 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 475 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 475.2233. Found: 475.2238

(実施例10)

3-[2-(4-*t*-ブチルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸塩酸塩 (例示化合物番号1-13)

(10a) 3-[2-(4-*t*-ブチルベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500mg, 1.966mmol)、炭酸カリウム (815mg, 5.889mmol)、4-*t*-ブチルベンジルブロミド (0.54ml, 2.949mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) を用いて、実施例(1d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (795mg, 収率100%) を得た。

MS (EI) m/z : 400 (M)⁺

(10b) 3-[2-(4-*t*-ブチルベンジルオキシ)-4-ヒドロキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(10a)で製造した3-[2-(4-*t*-ブチルベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(795mg, 1.985mmol)、*p*-トルエンスルホン酸(80mg)及びエタノール(20ml)を用いて、実施例(1e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(707mg, 100%)を得た。

MS (EI) m/z : 356 (M)⁺

10 (10c) 3-[2-(4-*t*-ブチルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(10b)で製造した3-[2-(4-*t*-ブチルベンジルオキシ)-4-ヒドロキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(707mg, 1.985mmol)、2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール(382mg, 1.985mmol)、トリブチルホスフィン(0.62ml, 2.481mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(625mg, 2.481mmol)及びトルエン(20ml)を用いて、実施例(1f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(889mg, 20 収率84%)を得た。

MS (FAB) m/z : 531 (M+H)⁺

(10d) 3-[2-(4-*t*-ブチルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

25 実施例(10c)で製造した3-[2-(4-*t*-ブチルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(889mg, 1.676mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(3.4ml, 3.4mmol)、エタノール(4ml)

1) 及びテトラヒドロフラン (4 ml) を用いて、実施例 (1 g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (771 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm

1.28 (9H, s), 2.46 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.
 5 76 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.9
 9 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.64 (2H, s),
 6.71 (1H, dd $J=2.2, 8.3$ Hz), 6.90 (1H,
 d, $J=2.2$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.1
 5 (1H, dd, $J=2.2, 8.9$ Hz), 7.37-7.42 (4
 10 H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.71 (1H,
 d, $J=8.9$ Hz).

IR (KBr): 2962, 1716, 1613, 1263, 1229,
 1171, 1155 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 503 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

15 HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_2$
 ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 503.2546. Found: 503.2581

(実施例 11)

3-[2-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチ
 ル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸
 20 塩酸塩 (例示化合物番号 1-98)

(11a) 3-[2-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4-メトキシメト
 キシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (1c) で製造した 3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)
 -プロピオン酸 エチルエステル (500 mg, 1.966 mmol)、炭酸カ
 25 リウム (815 mg, 5.889 mmol)、2,4-ジクロロベンジルクロリ
 ド (0.41 ml, 2.949 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (2
 0 ml) を用いて、実施例 (1d) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目
 的化合物 (783 mg, 収率 96%) を得た。

MS (EI) m/z : 412 (M)⁺

(11b) 3-[2-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4-ヒドロキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

5 実施例(11a)で製造した3-[2-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(781mg, 1.89mmol)、p-トルエンスルホン酸(80mg)及びエタノール(20ml)を用いて、実施例(1e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(697mg, 100%)を得た。

MS (EI) m/z : 368 (M)⁺

10 (11c) 3-[2-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

15 実施例(11b)で製造した3-[2-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4-ヒドロキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(1.89mmol)、2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール(363mg, 1.89mmol)、トリブチルホスフィン(0.59ml, 2.363mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(595mg, 2.363mmol)及びトルエン(20ml)を用いて、実施例(1f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(944mg, 収率92%)を得た。

MS (FAB) m/z : 543 (M+H)⁺

(11d) 3-[2-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

25 実施例(11c)で製造した3-[2-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(944mg, 1.737mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(3.5ml, 3.5mmol)、エタノール(4

m l) 及びテトラヒドロフラン (4 m l) を用いて、実施例 (1 g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (883 mg, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm

2.44 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.62 (2H, s), 6.74 (1H, dd, $J=2.2, 8.3$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.11–7.16 (2H, m), 7.47–7.49 (2H, m), 3.05–7.1.70 (3H, m), 12.05–12.11 (1H, br).
 IR (KBr): 2931, 1720, 1612, 1502, 1262, 1225, 1176 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 515 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 515.1141. Found: 515.1131

(実施例 12)

3-[2-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸塩酸塩 (例示化合物番号 1-99)

(12a) 3-[2-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (1c) で製造した 3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500 mg, 1.966 mmol)、炭酸カリウム (815 mg, 5.889 mmol)、3,4-ジクロロベンジルブロミド (0.41 ml, 2.949 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を用いて、実施例 (1d) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (781 mg, 収率 96%) を得た。

MS (EI) m/z : 412 (M)⁺

(12b) 3-[2-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-

フェニル] - プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (12a) で製造した 3 - [2 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 4 -
 - メトキシメトキシ - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステル (781mg,
 1.89mmol), p - トルエンスルホン酸 (80mg) 及びエタノール (20
 5 ml) を用いて、実施例 (1e) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的
 化合物 (697mg, 100%) を得た。

MS (EI) m/z : 368 (M)⁺

(12c) 3 - [2 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 4 - (6 - メトキ
 シー 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - フェニル] -
 10 プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (12b) で製造した 3 - [2 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 4 -
 - ヒドロキシ - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステル (697mg, 1.
 89mmol), 2 - ヒドロキシメチル - 6 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベン
 15 ズイミダゾール (363mg, 1.89mmol), トリブチルホスフィン (0.
 59ml, 2.363mmol), 1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジ
 ン (595mg, 2.363mmol) 及びトルエン (20ml) を用いて、実
 施例 (1f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (861mg,
 収率 84%) を得た。

MS (FAB) m/z : 543 (M+H)⁺

(12d) 3 - [2 - (2, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 4 - (6 - メトキ
 シー 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - フェニル] -
 20 プロピオン酸 塩酸塩

実施例 (12c) で製造した 3 - [2 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 4 -
 - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ)
 25 - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステル (861mg, 1.584mmol), 1 規定の水酸化ナトリウム (3.2ml, 3.2mmol), エタノール (4
 ml) 及びテトラヒドロフラン (4ml) を用いて、実施例 (1g) に準じて反応
 及び後処理を行うことにより、目的化合物 (912mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm

2.46 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.61 (2H, s), 6.73 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.10–7.15 (2H, m), 7.44–7.47 (2H, m), 7.64–7.69 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 12.12–12.15 (1H, br).

IR (KBr): 1720, 1612, 1503, 1262, 1224, 1178 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 515 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 515.1141. Found: 515.1125

(実施例13)

15 3-[2-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸塩酸塩 (例示化合物番号1-97)

(13a) 3-[2-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

20 実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500mg, 1.966mmol)、炭酸カリウム (815mg, 5.889mmol)、3,4-ジクロロベンジルクロリド (576mg, 2.949mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) を用いて、実施例(1d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (811mg, 収率99%) を得た。

MS (EI) m/z : 412 (M)⁺

(13b) 3-[2-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(13a)で製造した3-[2-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-4-
-メトキシメトキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(811mg,
1.962mmol)、p-トルエンスルホン酸(82mg)及びエタノール(2
0ml)を用いて、実施例(1e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目
5 的化合物(724mg, 100%)を得た。

MS(EI) m/z: 368 (M)⁺

(13c) 3-[2-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-4-(6-メトキ
シ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-
プロピオン酸 エチルエステル

10 実施例(13b)で製造した3-[2-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-4-
-ヒドロキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(724mg, 1.
962mmol)、2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベン
ズイミダゾール(377mg, 1.962mmol)、トリブチルホスフィン
(0.61ml, 2.452mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピ
15 ペリジン(618mg, 2.452mmol)及びトルエン(20ml)を用い
て、実施例(1f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(86
0mg, 収率81%)を得た。

MS(FAB) m/z: 543 (M+H)⁺

(13d) 3-[2-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-4-(6-メトキ
20 シ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-
プロピオン酸 塩酸塩

実施例(13c)で製造した3-[2-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-4-
-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-
フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(860mg, 1.583mmol)
25 1)規定の水酸化ナトリウム(3.2ml, 3.2mmol)、エタノール(4
ml)及びテトラヒドロフラン(4ml)を用いて、実施例(1g)に準じて反応
及び後処理を行うことにより、目的化合物(820mg, 95%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2, 38 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.63 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.90 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=2.2, 9.0\text{ Hz}$), 7.46–7.50 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.58–7.69 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

IR (KBr): 1696, 1610, 1502, 1437, 1227, 1216, 1196, 1177 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 515 ($M+H$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_2$ 515.1141 ($M+H$)⁺: 515.1141. Found: 515.1120

(実施例14)

3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-フェニルエトキシ-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-101)

(14a) 3-(4-メトキシメトキシ-2-フェネチロキシ-フェニル)-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500mg, 1.966mmol)、炭酸カリウム (815mg, 5.889mmol)、2-ブロモエチルベンゼン (0.4ml, 2.949mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) を用いて、実施例(1d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (338mg, 収率48%) を得た。

MS (EI) m/z : 358 (M)⁺

(14b) 3-(4-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ-フェニル)-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(14a)で製造した3-(4-メトキシメトキシ-2-フェニルエトキシ-
フェニル)-プロピオン酸 エチルエステル(338mg, 0.943mmol)、
p-トルエンスルホン酸(40mg)及びエタノール(10ml)を用いて、
実施例(1e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(291mg,
5 98%)を得た。

MS (EI) m/z: 314 (M)⁺

(14c) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-
2-イルメトキシ)-2-フェニルエトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチ
ルエステル

10 実施例(14b)で製造した3-(4-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ-フェ
ニル)-プロピオン酸 エチルエステル(291mg, 0.925mmol)、
2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール
(178mg, 0.925mmol)、トリブチルホスフィン(0.29ml,
1.156mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(291mg,
15 1.156mmol)及びトルエン(10ml)を用いて、実施例(1f)
に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(382mg, 収率8
5%)を得た。

MS (FAB) m/z: 489 (M+H)⁺

(14d) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-
2-イルメトキシ)-2-フェニルエトキシ-フェニル]-プロピオン酸 塩酸
20 塩

実施例(14c)で製造した3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベン
ズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-フェニルエトキシ-フェニル]-プロ
ピオン酸 エチルエステル(382mg, 0.782mmol)、1規定の水酸
25 化ナトリウム(1.6ml, 1.6mmol)、エタノール(2ml)及びテト
ラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(1g)に準じて反応及び後処理を行
うことにより、目的化合物(311mg, 81%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.32 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.67 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.05 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.19 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 5.6 (2H, s), 6.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.2\text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=2.2, 8.9\text{ Hz}$), 7.19–7.23 (1H, m), 7.27–7.34 (4H, m), 7.48 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 11.98–12.05 (1H, br).

IR (KBr): 2928, 1720, 1611, 1502, 1262, 1226, 1177 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 461 ($M+H$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_2$ ($M+H$)⁺: 461.2076. Found: 461.2079

15 (実施例15)

3-[2-(4-エチルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-7)、及び3-[2-(2-エチルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-5) の混合物

(15a) 3-[2-(4-エチルベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステルと3-[2-(2-エチルベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステルの混合物
 実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500mg, 1.966mmol)、炭酸カリウム (815mg, 5.889mmol)、4-エチルベンジルブロミドと2-エチルベンジルブロミドの混合物 (651mg, 2.949mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) を用いて、実施例(1d)に準じて反応及

び後処理を行うことにより、目的化合物（621mg， 収率78%）を得た。

MS (EI) m/z : 372 (M)⁺

(15b) 3-[2-(4-エチルベンジルオキシ)-4-ヒドロキシフェニル]
-プロピオン酸 エチルエステルと3-[2-(2-エチルベンジルオキシ)-4-
5 -ヒドロキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステルの混合物

実施例(15a)で製造した3-[2-(4-エチルベンジルオキシ)-4-メト
キシメトキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステルと3-[2-(2-エチ
ルベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエ
ステルの混合物（621mg， 1.535mmol）、p-トルエンスルホン酸

10 （62mg）及びエタノール（20ml）を用いて、実施例(1e)に準じて反応
及び後処理を行うことにより、目的化合物（504mg， 100%）を得た。

MS (EI) m/z : 328 (M)⁺

(15c) 3-[2-(4-エチルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1
-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピ
15 オン酸 エチルエステルと3-[2-(2-エチルベンジルオキシ)-4-(6-
メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニ
ル]-プロピオン酸 エチルエステルの混合物

実施例(15b)で製造した3-[2-(4-エチルベンジルオキシ)-4-ヒド
ロキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステルと3-[2-(2-エチルベン
20 ジルオキシ)-4-ヒドロキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステルの混
合物（504mg， 1.535mmol）、2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ
-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール（295mg， 1.535mmol）、
トリブチルホスフィン（0.48ml， 1.919mmol）、1,1'-（ア
ゾジカルボニル）ジピペリジン（484mg， 1.919mmol）及びトルエ
ン（20ml）を用いて、実施例(1f)に準じて反応及び後処理を行うことによ
り、目的化合物（732mg， 収率95%）を得た。

MS (FAB) m/z : 503 (M+H)⁺

(15d) 3-[2-(4-エチルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1

ーメチルー1Hーベンズイミダゾールー2ーイルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 塩酸塩と3ー[2ー(2ーエチルベンジルオキシ)ー4ー(6ーメトキシー1ーメチルー1Hーベンズイミダゾールー2ーイルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 塩酸塩の混合物

- 5 実施例(15c)で製造した3ー[2ー(4ーエチルベンジルオキシ)ー4ー(6ーメトキシー1ーメチルー1Hーベンズイミダゾールー2ーイルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 エチルエステルと3ー[2ー(2ーエチルベンジルオキシ)ー4ー(6ーメトキシー1ーメチルー1Hーベンズイミダゾールー2ーイルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 エチルエステルの混合物(732mg, 1.456mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(2.9ml, 2.9mmol)、エタノール(3ml)及びテトラヒドロフラン(3ml)を用いて、実施例(1g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(558mg, 76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm

- 15 1.15ー1.21 (3H, m), 2.40ー2.77 (6H, m), 3.89 (3H, s), 3.99 (1.8H, s), 4.00 (1.2H, s), 5.11 (1.2H, s), 5.13 (0.8H, s), 5.64 (1.2H, s), 5.66 (0.8H, s), 6.69ー6.74 (1H, m), 6.88ー6.96 (1H, m), 7.11ー7.45 (6H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

IR (KBr): 1723, 1611, 1502, 1262, 1225, 1174 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 475 ($M+H$) $^+$

- 25 HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_2$ ($M+H$) $^+$: 475.2233. Found: 475.2215
(実施例16)

3ー[4ー(6ーメトキシー1ーメチルー1Hーベンズイミダゾールー2ーイルメ

トキシ) - 2 - (3 - フェニルアリロキシ) - フェニル] - プロピオン酸 塩酸塩
(例示化合物番号 1 - 1 1 1)

(1 6 a) 3 - [4 - メトキシメトキシ - 2 - (3 - フェニルアリロキシ) - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステル

- 5 実施例 (1 c) で製造した 3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシメトキシフェニル) - プロピオン酸 エチルエステル (5 0 0 m g, 1. 9 6 6 m m o l)、炭酸カリウム (8 1 5 m g, 5. 8 8 9 m m o l)、シンナミル ブロミド (5 8 1 m g, 2. 9 4 9 m m o l) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) を用いて、実施例 (1 d) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (7 0 9 m g, 収率 9 7 %) を得た。

MS (E I) m/z : 3 7 0 (M) +

(1 6 b) 3 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (3 - フェニルアリロキシ) - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステル

- 15 実施例 (1 6 a) で製造した 3 - [4 - メトキシメトキシ - 2 - (3 - フェニルアリロキシ) - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステル (7 0 9 m g, 1. 9 1 4 m m o l)、p - トルエンスルホン酸 (7 1 m g) 及びエタノール (2 0 m l) を用いて、実施例 (1 e) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (3 5 4 m g, 5 7 %) を得た。

MS (E I) m/z : 3 2 6 (M) +

- 20 (1 6 c) 3 - [4 - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - (3 - フェニルアリロキシ) - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステル

- 25 実施例 (1 6 b) で製造した 3 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (3 - フェニルアリロキシ) - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステル (3 5 4 m g, 1. 0 8 5 m m o l)、2 - ヒドロキシメチル - 6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール (2 0 9 m g, 1. 0 8 5 m m o l)、トリブチルホスフィン (0. 3 4 m l, 1. 3 5 6 m m o l)、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (3 4 2 m g, 1. 3 5 6 m m o l) 及びトルエン (1 0 m l) を用いて、実施

例 (1 f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (428 mg, 収率 79%) を得た。

MS (FAB) m/z : 501 (M+H)⁺

(16 d) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(3-フェニルアリロキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例 (16 c) で製造した 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(3-フェニルアリロキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (428 mg, 0.855 mmol)、1 規定の水酸化ナトリウム (1.7 ml, 1.7 mmol)、エタノール (2 ml) 及びテトラヒドロフラン (2 ml) を用いて、実施例 (1 g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (353 mg, 81%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.46 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.79 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.88 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.78 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.63 (2H, s), 6.50-6.56 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.79 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.47-7.49 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=8.9 Hz).

IR (KBr): 1725, 1611, 1592, 1502, 1447, 1261, 1225, 1175 cm⁻¹

MS (FAB) m/z : 473 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₈H₂₉O₅N₂ (M+H)⁺: 473.2076. Found: 473.2084

(実施例 17)

3-[2-(4-カルボキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル

－1H－ベンズイミダゾール－2－イルメトキシ）－フェニル］－プロピオン酸塩酸塩（例示化合物番号1－66）

（17a） 3－[2－（4－メトキシカルボニルベンジルオキシ）－4－メトキシメトキシ－フェニル］－プロピオン酸 エチルエステル

- 5 実施例（1c）で製造した3－（2－ヒドロキシ－4－メトキシメトキシフェニル）－プロピオン酸 エチルエステル（500mg, 1.966mmol）、炭酸カリウム（815mg, 5.889mmol）、4－メトキシカルボニルベンジルクロリド（676mg, 2.949mmol）及びN,N－ジメチルホルムアミド（20ml）を用いて、実施例（1d）に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物（745mg, 収率94%）を得た。

MS（EI） m/z : 402（M）⁺

（17b） 3－[4－ヒドロキシ－2－（4－メトキシカルボニルベンジルオキシ）－フェニル］－プロピオン酸 エチルエステル

- 15 実施例（17a）で製造した3－[2－（4－メトキシカルボニルベンジルオキシ）－4－メトキシメトキシ－フェニル］－プロピオン酸 エチルエステル（745mg, 1.851mmol）、p－トルエンスルホン酸（75mg）及びエタノール（19ml）を用いて、実施例（1e）に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物（663mg, 100%）を得た。

MS（EI） m/z : 358（M）⁺

- 20 （17c） 3－[2－（4－メトキシカルボニルベンジルオキシ）－4－（6－メトキシ－1－メチル－1H－ベンズイミダゾール－2－イルメトキシ）－フェニル］－プロピオン酸 エチルエステル

- 25 実施例（17b）で製造した3－[4－ヒドロキシ－2－（4－メトキシカルボニルベンジルオキシ）－フェニル］－プロピオン酸 エチルエステル（663mg, 1.851mmol）、2－ヒドロキシメチル－6－メトキシ－1－メチル－1H－ベンズイミダゾール（356mg, 1.851mmol）、トリブチルホスフィン（0.58ml, 2.314mmol）、1,1'－（アゾジカルボニル）ジピペリジン（583mg, 2.314mmol）及びトルエン（19ml）を

用いて、実施例(1 f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(850 mg, 収率86%)を得た。

MS (FAB) m/z : 533 (M+H)⁺

(17 d) 3-[2-(4-カルボキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(17 c)で製造した3-[2-(4-メトキシカルボニルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(422 mg, 0.792 mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(3.2 ml, 3.2 mmol)、エタノール(3 ml)及びテトラヒドロフラン(3 ml)を用いて、実施例(1 g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(300 mg, 73%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.48 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.80 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.61 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J=2.3, 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.2 Hz).

IR (KBr): 2934, 1704, 1611, 1503, 1262, 1225, 1175 cm⁻¹

MS (FAB) m/z : 491 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₇H₂₇O₇N₂ (M+H)⁺: 491.1818. Found: 491.1830

(実施例18)

3-[2-(4-イソプロピルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸

塩酸塩（例示化合物番号1-10）、及び3-[2-(2-イソプロピルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩（例示化合物番号1-8）の混合物

- 5 (18a) 3-[2-(4-イソプロピルベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステルと3-[2-(2-イソプロピルベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステルの混合物

- 10 実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル(500mg, 1.966mmol)、炭酸カリウム(815mg, 5.889mmol)、4-イソプロピルベンジルクロリドと2-イソプロピルベンジルクロリドの混合物(553mg, 2.949mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)を用いて、実施例(1d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(574mg, 収率7
15 6%)を得た。

MS (EI) m/z : 386 (M)⁺

- (18b) 3-[2-(4-イソプロピルベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステルと3-[2-(2-イソプロピルベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステルの混
20 合物

- 実施例(18a)で製造した3-[2-(4-イソプロピルベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステルと3-[2-(2-イソプロピルベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステルの混合物(574mg, 1.485mmol)、p-トル
25 エンスルホン酸(57mg)及びエタノール(15ml)を用いて、実施例(1e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(508mg, 100%)を得た。

MS (EI) m/z : 342 (M)⁺

(18c) 3-[2-(4-イソプロピルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステルと3-[2-(2-イソプロピルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステルの混合物

実施例(18b)で製造した3-[2-(4-イソプロピルベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステルと3-[2-(2-イソプロピルベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステルの混合物(508mg, 1.485mmol)、2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール(285mg, 1.485mmol)、トリブチルホスフィン(0.46ml, 1.856mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(468mg, 1.856mmol)及びトルエン(15ml)を用いて、実施例(1f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(763mg, 収率99%)を得た。

MS (FAB) m/z: 517 (M+H)⁺

(18d) 3-[2-(4-イソプロピルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩と3-[2-(2-イソプロピルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩の混合物

実施例(18c)で製造した3-[2-(4-イソプロピルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステルと3-[2-(2-イソプロピルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステルの混合物(763mg, 1.477mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(3ml, 3mmol)、エタノール(3ml)及びテトラヒドロフラン(3ml)を用いて、実施例(1g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(611mg,

79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm

1.19–1.22 (6H, m), 2.39–2.48 (2H, m), 2.
68–2.77 (2H, m), 2.83–2.93 (1H, m), 3.
5 88 (3H, s), 3.98 (2.7H, s), 3.99 (0.3H,
s), 5.11 (1.8H, s), 5.13 (0.2H, s), 5.
61 (1.8H, s), 5.64 (0.2H, s), 6.68–6.7
3 (1H, m), 6.88 (0.9H, s), 6.98 (0.1H,
s), 7.11–7.48 (7H, m), 7.69 (1H, d, $J=$
10 8.9Hz).

IR (KBr): 2960, 1712, 1611, 1502, 1262,
1224, 1174, 821 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 489 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}_2$
15 ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 489.2389. Found: 489.2409

(実施例19)

3-[2-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メ
チル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン
酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-100)

20 (19a) 3-[2-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-4-メトキシメ
トキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)
-プロピオン酸 エチルエステル(500mg, 1.966mmol)、炭酸カ
リウム(815mg, 5.889mmol)、3,5-ジメトキシベンジルプロ
25 ミド(718mg, 2.949mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(2
0ml)を用いて、実施例(1d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目
的化合物(659mg, 収率83%)を得た。

MS (EI) m/z : 404 (M)⁺

(19b) 3-[2-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-4-ヒドロキシーフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(19a)で製造した3-[2-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシーフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(659mg, 1.629mmol)、p-トルエンスルホン酸(66mg)及びエタノール(17ml)を用いて、実施例(1e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(587mg, 100%)を得た。

MS(EI) m/z: 360 (M)⁺

(19c) 3-[2-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(19b)で製造した3-[2-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-4-ヒドロキシーフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(587mg, 1.629mmol)、2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール(313mg, 1.629mmol)、トリブチルホスフィン(0.51ml, 2.036mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(513mg, 2.036mmol)及びトルエン(17ml)を用いて、実施例(1f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(713mg, 収率82%)を得た。

MS(FAB) m/z: 535 (M+H)⁺

(19d) 3-[2-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(19c)で製造した3-[2-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(713mg, 1.334mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(2.7ml, 2.7mmol)、エタノール(3ml)及びテトラヒドロフラン(3ml)を用いて、実施例(1g)に準じ

て反応及び後処理を行うことにより、目的化合物（731mg, 100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm

2.48 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.79 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.74 (6H, s), 3.88 (3H, s), 2.97 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.44 (1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.62 (2H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=2.2, 8.2\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=2.2, 8.2\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

IR (KBr): 1718, 1608, 1596, 1503, 1459, 1430, 1262, 1225, 1204, 1180, 1157 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 507.2131. Found: 507.2129

(実施例20)

3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-20)

(20a) 3-[4-メトキシメトキシ-2-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500mg, 1.966mmol)、炭酸カリウム (815mg, 5.889mmol)、4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド (752mg, 2.949mmol) 及びN,N-ジメチルホルムア

ミド (20 ml) を用いて、実施例 (1 d) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (830 mg, 収率 98%) を得た。

MS (EI) m/z : 428 (M)⁺

5 (20 b) 3-[4-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (20 a) で製造した 3-[4-メトキシメトキシ-2-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (830 mg, 1.937 mmol), p-トルエンスルホン酸 (83 mg) 及びエタノール (20 ml) を用いて、実施例 (1 e) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (744 mg, 100%) を得た。

MS (EI) m/z : 384 (M)⁺

15 (20 c) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (20 b) で製造した 3-[4-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (744 mg, 1.937 mmol), 2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール (372 mg, 1.937 mmol), トリブチルホスフィン (0.6 ml, 2.421 mmol), 1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (610 mg, 2.421 mmol) 及びトルエン (20 ml) を用いて、実施例 (1 f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.034 g, 収率 96%) を得た。

MS (FAB) m/z : 559 (M+H)⁺

25 (20 d) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例 (20 c) で製造した 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-トリフルオロメトキシベンジル

オキシ) -フェニル] -プロピオン酸 エチルエステル (1.034 g, 1.851 mmol)、1 規定の水酸化ナトリウム (3.7 ml, 3.7 mmol)、エタノール (4 ml) 及びテトラヒドロフラン (4 ml) を用いて、実施例 (1 g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (899 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm

2.46 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.77 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.19 (2H, s), 5.55 (2H, s), 6.71 (1H, dd, $J=2.2, 8.3$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.38-7.60 (3H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 12.06-12.09 (1H, br).

IR (KBr): 1715, 1613, 1505, 1262, 1221, 1198, 1171 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 531 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_2\text{F}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 531.1743. Found: 531.1747.

(実施例 21)

3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-ビニルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-54)

(21a) 3-[4-メトキシメトキシ-2-(4-ビニルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (1c) で製造した 3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500 mg, 1.966 mmol)、炭酸カリウム (815 mg, 5.889 mmol)、4-ビニルベンジルクロリド (0.

42 ml, 2.949 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を用いて、実施例 (1 d) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (728 mg, 収率 99%) を得た。

MS (EI) m/z : 370 (M)⁺

5 (21 b) 3-[4-ヒドロキシ-2-(4-ビニルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (21 a) で製造した 3-[4-メトキシメトキシ-2-(4-ビニルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (728 mg, 1.965 mmol), p-トルエンスルホン酸 (73 mg) 及びエタノール (20 ml) を用いて、実施例 (1 e) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (641 mg, 100%) を得た。

MS (EI) m/z : 326 (M)⁺

15 (21 c) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-ビニルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (21 b) で製造した 3-[4-ヒドロキシ-2-(4-ビニルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (641 mg, 1.965 mmol), 2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール (378 mg, 1.965 mmol), トリブチルホスフィン (0.62 ml, 2.456 mmol), 1, 1'-(アゾジカルボニル) ジピペリジン (619 mg, 2.456 mmol) 及びトルエン (20 ml) を用いて、実施例 (1 f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (947 mg, 収率 96%) を得た。

MS (FAB) m/z : 501 (M+H)⁺

25 (21 d) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-ビニルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例 (21 c) で製造した 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベン

ズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-ビニルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (947mg, 1.892mmol)、1規定の水酸化ナトリウム (3.8ml, 3.8mmol)、エタノール (4ml) 及びテトラヒドロフラン (4ml) を用いて、実施例 (1g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (809mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm

2.46 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.27 (1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 5.60 (2H, s), 5.84 (1H, d, $J=17.6\text{Hz}$), 6.69-6.77 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.10-7.13 (2H, m), 7.42-7.49 (5H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 12.10-12.14 (1H, br).

IR (KBr): 1721, 1611, 1502, 1291, 1261, 1223, 1173, 828 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 473 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 473.2076. Found: 473.2084.

(実施例 22)

3-[2-(ビフェニル-4-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-93)

(22a) 4-ベンジルオキシ-2-メトキシメトキシベンズアルデヒド

2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (20g, 0.14mol) のジクロロメタン (200ml) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (55ml, 0.319mol) とベンジルブロミド (18.8ml, 0.158mol) を加えて、室温で4日間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に水を加え、酢酸エチルで

抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）を用いて精製することにより、4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド（22.3 g, 収率68%）を得た。

- 5 製造した4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド（22.3 g, 0.0979 mol）のジクロロメタン（150 ml）溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（51.2 ml, 0.147 mol）とクロロメチルメチルエーテル（22.3 ml, 0.293 mol）を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）を用いて精製することにより、目的化合物（26.65 g, 収率99%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm

- 3.51 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.26 (2H, s),
 15 6.68 (1H, dd, $J=2.2, 8.7$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.33–7.44 (5H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.33 (1H, s).

MS (EI) m/z : 272 (M)⁺

- (22b) 3-(4-ベンジルオキシ-2-メトキシメトキシフェニル)アクリル酸 エチルエステル
 20

ジエチルホスホン酢酸ジエステル（21.95 g, 0.0979 mol）のテトラヒドロフラン（100 ml）溶液に、零度で水素化ナトリウム（60%, 3.92 g, 0.0979 mol）を加え、室温で1時間攪拌した。その後、実施例（22a）で製造した4-ベンジルオキシ-2-メトキシメトキシベンズアルデヒド

- 25 （26.65 g, 0.0979 mol）のテトラヒドロフラン（100 ml）溶液を加え、70度で4時間過熱攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘ

キサン／酢酸エチル＝5／1）を用いて精製することにより、目的化合物（32.17 g, 収率96%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.33 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.49 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.07 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.39 (1H, d, $J=16.5\text{ Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=2.2, 8.7\text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.31–7.47 (6H, m), 7.95 (1H, d, $J=16.5\text{ Hz}$).

10 MS (FAB) m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(22c) 3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(22b)で製造した3-(4-ベンジルオキシ-2-メトキシメトキシフェニル)アクリル酸 エチルエステル(32.17 g, 0.094 mol)の酢酸エチル(200 ml)溶液に、触媒量の水酸化パラジウムを加えて、水素雰囲気下、室温で1日攪拌した。触媒をセライトを用いてろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)を用いて精製することにより、目的化合物(22.8 g, 収率95%)を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.24 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.56 (2H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 3.47 (3H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.76 (1H, s), 5.17 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J=2.2, 8.0\text{ Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 254 (M)⁺

(22d) 3-[2-メトキシメトキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1

H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(22c)で製造した3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル(15.13g, 0.0595mol)と
 5 2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール
 (11.44g, 0.0595mol)のトルエン(500ml)溶液に、トリ
 ブチルホスフィン(18.5ml, 0.0744mol)と1,1'-(アゾジ
 カルボニル)ジピペリジン(18.74g, 0.0744mol)を加え、室温
 で一晩攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶
 10 媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/2)を用いて精製することにより、目的化合物(2
 3.26g, 収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm

1.22 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.55 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.46 (3
 15 H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.1
 1 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 5.31
 (2H, s), 6.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$), 6.
 79 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=2.$
 2Hz), 6.91 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$), 7.0
 20 6 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.$
 8Hz).

MS (FAB) m/z : 429 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(22e) 3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエス
 25 テル

実施例(22d)で製造した3-[2-メトキシメトキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロ
 ピオン酸 エチルエステル(23.36g, 0.0543mol)のエタノール

(100ml) 溶液に、4規定塩酸-1, 4-ジオキサン溶液(100ml)を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、生じた結晶をジイソプロピルエーテルで洗
5 浄、減圧乾燥させることにより、目的化合物を(18.65g, 収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm

1.22 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.79 (3
10 H, s), 3.87 (3H, s), 4.13 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.23 (2H, s), 6.53 (1H, dd, $J=2.2$,
8.0Hz), 6.63 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.77
(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=2.2$,
8.8Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.59 (1
15 H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.63 (1H, br).

(22f) 3-[2-(ビフェニル-4イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(22e)で製造した3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン
20 酸 エチルエステル(400mg, 1.041mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、炭酸カリウム(431mg, 3.123mmol)と4-フェニルベンジルブロミド(386mg, 1.562mmol)を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層
25 を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いて精製することにより、目的化合物(478mg, 収率83%)を得た。

MS (FAB) m/z : 551 (M+H)⁺

(22 g) 3-[2-(ビフェニル-4イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

- 5 実施例(22 f)で製造した3-[2-(ビフェニル-4イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(473 mg, 0.868 mmol)のエタノール(2 ml)とテトラヒドロフラン(2 ml)の混合溶液に、1規定の水酸化ナトリウム水溶液(1.8 ml, 1.8 mmol)を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮後、1規定の塩酸と酢酸エチルを加えて攪拌した。生じた結晶をろ過し、水、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥させることにより目的化合物(446 mg, 93%)を得た。
- 10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm

- 2.49 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.79 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.87 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.22 (2H, s), 5.62 (2H, s), 6.71 (1H, dd, J=2.2, 8.2 Hz), 6.91 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.35-7.39 (1H, m), 7.45-7.49 (3H, m), 7.55 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.66-7.69 (5H, m).
- 15
- 20

IR (KBr): 1716, 1612, 1502, 1261, 1223, 1173 cm⁻¹

MS (FAB) m/z : 523 (M+H)⁺

- HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₂H₃₁O₅N₂ (M+H)⁺: 523.2233. Found: 523.2224.
- 25

(実施例23)

3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-スチリルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩

酸塩（例示化合物番号 1-96）

(23a) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-スチリルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

- 5 実施例(22e)で製造した3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(400mg, 1.041mmol)、炭酸カリウム(431mg, 3.123mmol)、4-スチリルベンジルブロミド(427mg, 1.562mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)を用いて、
10 実施例(22f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(459mg, 収率76%)を得た。

MS (FAB) m/z: 577 (M+H)⁺

- (23b) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-スチリルベンジルオキシ)-フェニル]-プロ
15 ピオン酸 塩酸塩

- 実施例(23a)で製造した3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-スチリルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(459mg, 0.796mmol)、
1 規定の水酸化ナトリウム(1.6ml, 1.6mmol)、エタノール(2m
20 1)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(597mg, 100%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

- 2.48 (2H, t, J=7.6Hz), 2.78 (2H, t, J=7.6Hz), 3.88 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.
25 18 (2H, s), 5.64 (2H, s), 6.71 (1H, dd, J=2.2, 8.3Hz), 6.89 (1H, d, J=2.2Hz), 7.
13-7.16 (2H, m), 7.26-7.29 (3H, m), 7.
37-7.40 (2H, m), 7.45-7.50 (3H, m), 7.

5.9–7.69 (4H, m), 7.71 (1H, d, $J=4.7$ Hz).

IR (KBr): 1715, 1612, 1503, 1261, 1227, 1169, 1153 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 549 ($M+H$)⁺

5 HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $C_{34}H_{33}O_5N_2$
($M+H$)⁺: 549.2389. Found: 549.2392.

(実施例 24)

3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメ
トキシ)-2-(4-メチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸

10 塩 (例示化合物番号 1-4)

(24a) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール
-2-イルメトキシ)-2-(4-メチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピ
オン酸 エチルエステル

実施例 (22e) で製造した 3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メ
15 チル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン
酸 エチルエステル (400 mg, 1.041 mmol)、炭酸カリウム (43
1 mg, 3.123 mmol)、4-メチルベンジルブロミド (289 mg, 1.
562 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) を用いて、実施
例 (22f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (410 mg,
20 収率 81%) を得た。

MS (FAB) m/z : 489 ($M+H$)⁺

(24b) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール
-2-イルメトキシ)-2-(4-メチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピ
オン酸 塩酸塩

25 実施例 (24a) で製造した 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベン
ズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-メチルベンジルオキシ)-フェ
ニル]-プロピオン酸 エチルエステル (410 mg, 0.839 mmol)、
1 規定の水酸化ナトリウム (1.7 ml, 1.7 mmol)、エタノール (2 ml

1) 及びテトラヒドロフラン (2 ml) を用いて、実施例 (22 g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (381 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm

2.30 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.68 (1H, dd, $J=2.2, 8.3\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.11–7.14 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

IR (KBr): 2923, 1723, 1611, 1502, 1446, 1291, 1262, 1227, 1171, 1122 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 461 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 461.2076. Found: 461.2076.

(実施例 25)

3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-30)

(25a) 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (22e) で製造した 3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (2 g, 5.203 mmol), 炭酸カリウム (2.157 g, 15.608 mmol), 4-クロロベンジルクロリド (1.26 g, 7.805 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) を用いて、実施

例(22f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(1.28g, 収率48%)を得た。

MS (FAB) m/z : 509 (M+H)⁺

(25b) 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(25a)で製造した3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(1.28g, 2.515mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(5.1ml, 5.1mmol)、エタノール(5ml)及びテトラヒドロフラン(5ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(729mg, 94%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.45 (2H, t, J=7.6Hz), 2.76 (2H, t, J=7.6Hz), 3.88 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.58 (2H, s), 6.70 (1H, dd, J=2.2, 8.3Hz), 6.85 (1H, d, J=2.2Hz), 7.09-7.12 (2H, m), 7.14-7.50 (5H, m), 7.67 (1H, d, J=8.8Hz).

IR (KBr): 1724, 1611, 1502, 1263, 1228, 1168 cm⁻¹

MS (FAB) m/z : 481 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₆H₂₆O₅N₂Cl (M+H)⁺: 481.1530. Found: 481.1531.

(実施例26)

3-[2-(4-ジフルオロメトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩(例示化合物番号1-21)

(26a) 3-[2-(4-ジフルオロメトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(22e)で製造した3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム(324mg, 2.34mmol)、4-ジフルオロメトキシベンジルブロミド(278mg, 1.17mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)を用いて、実施例(22f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(362mg, 収率86%)を得た。

MS (FAB) m/z : 541 (M+H)⁺

(26b) 3-[2-(4-ジフルオロメトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(26a)で製造した3-[2-(4-ジフルオロメトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(362mg, 0.67mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.4ml, 1.4mmol)、エタノール(2ml)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(322mg, 91%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.44 (2H, t, J=7.6Hz), 2.74 (2H, t, J=7.6Hz), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.67 (1H, dd, J=2.2, 8.3Hz), 6.82 (1H, d, J=2.3Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.3, 8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=8.3Hz), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23 (1H, d, J=2.2Hz), 7.25 (1H, t, J=74.1Hz), 7.51

(2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 12.06 (1H, br).

IR (KBr): 1710, 1613, 1510, 1259, 1222, 1171, 1123, 1030, 820 cm^{-1}

5 MS (FAB) m/z : 513 ($M+H$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}_2\text{F}_2$ ($M+H$)⁺: 513.1837. Found: 513.1834.

(実施例27)

10 3-[2-(4-ブロモベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-33)

(27a) 3-[2-(4-ブロモベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

15 実施例(22e)で製造した3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム(324mg, 2.341mmol)、4-ブロモベンジルブロミド(293mg, 1.17mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)を用いて、実施例(22f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(395mg, 収率92%)を得た。

MS (FAB) m/z : 553 ($M+H$)⁺

25 (27b) 3-[2-(4-ブロモベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(27a)で製造した3-[2-(4-ブロモベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(395mg, 0.714mmol)、

1 規定の水酸化ナトリウム (1.5 ml, 1.5 mmol)、エタノール (2 ml) 及びテトラヒドロフラン (2 ml) を用いて、実施例 (22 g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (300 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm

5 2.45 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.47 (2H, s), 6.68 (1H, dd, $J=2.2, 8.2$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.2$ Hz),
10 7.32 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.57–7.62 (3H, m), 12.05–12.06 (1H, br).

IR (KBr): 1724, 1612, 1503, 1290, 1261, 1223, 1171, 1121, 1011 cm^{-1}

15 MS (FAB) m/z : 524 ($M+H$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_2\text{BrNa}$ ($M+\text{Na}$)⁺: 547.0845. Found: 547.0836.

(実施例 28)

20 3-[2-(4-ヨードベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-36)

(28a) 3-[2-(4-ヨードベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル
25

実施例 (22e) で製造した 3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (300 mg, 0.78 mmol)、炭酸カリウム (324

mg, 2.341 mmol)、4-ヨードベンジルブロミド (348 mg, 1.17 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) を用いて、実施例 (22 f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (420 mg, 収率 90%) を得た。

5 MS (FAB) m/z : 601 ($M+H$)⁺

(28 b) 3-[2-(4-ヨードベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

10 実施例 (28 a) で製造した 3-[2-(4-ヨードベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (420 mg, 0.699 mmol)、1 規定の水酸化ナトリウム (1.4 ml, 1.4 mmol)、エタノール (2 ml) 及び テトラヒドロフラン (2 ml) を用いて、実施例 (22 g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (366 mg, 87%) を得た。

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.45 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.57 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=2.3, 8.4$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J=2.1, 8.9$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.73-7.76 (2H, m), 12.04-12.05 (1H, br).

25 IR (KBr): 1717, 1612, 1503, 1261, 1227, 1171, 1152, 1123, 1023, 1006 cm⁻¹

MS (FAB) m/z : 573 ($M+H$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₆H₂₆O₅N₂I

(M+H)⁺: 573.0886. Found: 573.0901.

(実施例29)

3-[2-(4-フルオロベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-
1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩
5 酸塩 (例示化合物番号1-27)

(29a) 3-[2-(4-フルオロベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-
1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロ
ピオン酸 エチルエステル

10 実施例(22e)で製造した3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メ
チル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン
酸 エチルエステル (300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム (324
mg, 2.341mmol)、4-フルオロベンジルブロミド (0.15ml,
1.17mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (8ml) を用いて、実施
15 例(22f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (277mg,
収率72%) を得た。

MS (FAB) m/z: 493 (M+H)⁺

(29b) 3-[2-(4-フルオロベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-
1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロ
ピオン酸 塩酸塩

20 実施例(29a)で製造した3-[2-(4-フルオロベンジルオキシ)-4-(6
-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェ
ニル]-プロピオン酸 エチルエステル (277mg, 0.562mmol)、
1規定の水酸化ナトリウム (1.2ml, 1.2mmol)、エタノール (2ml)
1) 及びテトラヒドロフラン (2ml) を用いて、実施例(22g)に準じて反応
25 及び後処理を行うことにより、目的化合物 (229mg, 86%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.44 (2H, t, J=7.6Hz), 2.74 (2H, t, J
=7.6Hz), 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.

1 1 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.68 (1H, dd, J=2.2, 8.2 Hz), 6.83 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.28 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.8 Hz), 12.00-12.10 (1H, br).
 IR (KBr): 1710, 1610, 1511, 1287, 1259, 1222, 1172, 1157, 1122, 1029, 824 cm⁻¹

10 MS (FAB) m/z: 465 (M+H)⁺
 HR-MS (FAB) m/z: Calcd for C₂₆H₂₅O₅N₂FNa (M+Na)⁺: 487.1645. Found: 487.1649.
 (実施例 30)

15 3-[2-(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-24)

(30a) 3-[2-(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

20 実施例 (22e) で製造した 3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム (324mg, 2.341mmol)、4-ベンジルオキシベンジルブロミド (273mg, 1.17mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (8ml) を用いて、
 25 実施例 (22f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (409mg, 収率 90%) を得た。

MS (FAB) m/z: 581 (M+H)⁺

(30b) 3-[2-(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)-4-(6-メト

キシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]
-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(30a)で製造した3-[2-(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)-
4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキ
5 シ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(409mg, 0.704m
mol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.4ml, 1.4mmol)、エタノー
ル(2ml)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(22g)に準
じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(340mg, 83%)を得
た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm

2.44 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.73 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.
06 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.56 (2H, s),
6.68 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.86 (1H,
15 d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.00-7.03 (2H, m), 7.07-7.
11 (2H, m), 7.31-7.46 (8H, m), 7.66 (1
H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

IR (KBr): 1706, 1612, 1511, 1503, 1454,
1293, 1243, 1225, 1173, 1122, 1024 cm^{-1}
20

MS (FAB) m/z : 553 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{N}_2$
($\text{M}+\text{H}^+$): 553.2339. Found: 553.2341.

(実施例31)

25 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメ
トキシ)-2-(4-メチルスルファニルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピ
オン酸 塩酸塩(例示化合物番号1-90)

(31a), 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール

－2－イルメトキシ)－2－(4－メチルスルファニルベンジルオキシ)－フェニル]－プロピオン酸 エチルエステル

実施例(22e)で製造した3－[2－ヒドロキシ－4－(6－メトキシ－1－メチル－1H－ベンズイミダゾール－2－イルメトキシ)－フェニル]－プロピオン酸 エチルエステル(300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム(324mg, 2.341mmol)、4－メチルスルファニルベンジルブロミド(0.18ml, 1.17mmol)及びN,N－ジメチルホルムアミド(8ml)を用いて、実施例(22f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(374mg, 収率92%)を得た。

10 MS (FAB) m/z : 521 (M+H)⁺

(31b) 3－[4－(6－メトキシ－1－メチル－1H－ベンズイミダゾール－2－イルメトキシ)－2－(4－メチルスルファニルベンジルオキシ)－フェニル]－プロピオン酸 塩酸塩

15 実施例(31a)で製造した3－[4－(6－メトキシ－1－メチル－1H－ベンズイミダゾール－2－イルメトキシ)－2－(4－メチルスルファニルベンジルオキシ)－フェニル]－プロピオン酸 エチルエステル(374mg, 0.718mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.5ml, 1.5mmol)、エタノール(2ml)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(338mg, 90%)を得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.45 (2H, t, J=7.6Hz), 2.47 (3H, s), 2.75 (3H, t, J=7.6Hz), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.60 (2H, s),
25 6.69 (1H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4Hz), 7.11-7.13 (2H, m), 7.26 (2H, d, J=8.2Hz), 7.40 (2H, d, J=8.2Hz), 7.46 (1H, d, J=2.1Hz), 7.68 (1H, d, J

= 8.9 Hz).

IR (KBr): 1725, 1707, 1611, 1502, 1441, 1295, 1261, 1226, 1174, 1123, 1093 cm^{-1}

5 MS (FAB) m/z : 493 (M+H)⁺
 HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$
 (M+H)⁺: 493.1797. Found: 493.1826.

(実施例 32)

3-[2-(4-メタンスルホニルベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-
 10 メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-87)

(32a) 3-[2-(4-メタンスルホニルベンジルオキシ)-4-(6-メ
 トキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニ
 ル]-プロピオン酸 エチルエステル

15 実施例 (22e) で製造した 3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メ
 チル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン
 酸 エチルエステル (300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム (324
 mg, 2.34mmol)、4-メタンスルホニルベンジルブロミド (240
 mg, 1.17mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (8ml) を用い
 20 て、実施例 (22f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (3
 71mg, 収率 86%) を得た。

MS (FAB) m/z : 553 (M+H)⁺

(32b) 3-[2-(4-メタンスルホニルベンジルオキシ)-4-(6-メ
 トキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニ
 25 ル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例 (32a) で製造した 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベン
 ズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-メチルスルファニルベンジルオ
 キシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (371mg, 0.671

mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.4ml, 1.4mmol)、エタノール(3ml)及びテトラヒドロフラン(3ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(349mg, 94%)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm
 2.48 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.81 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.30 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.73 (1H, dd, $J=2.2, 8.2\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=2.2, 8.9\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).
 10 IR (KBr): 1613, 1503, 1296, 1262, 1229, 1182, 1147, 1129, 1091 cm^{-1}
 MS (FAB) m/z : 525 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
 HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 525.1695. Found: 525.1728.

(実施例33)

- 20 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(ナフタレン-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩(例示化合物番号1-104)

- (33a) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(ナフタレン-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロ
 25 ピオン酸 エチルエステル

実施例(22e)で製造した3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム(324

mg, 2.341 mmol), 2-ナフチルベンジルブロミド (270 mg, 1.17 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) を用いて、実施例 (22 f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (281 mg, 収率 69%) を得た。

5 MS (FAB) m/z : 525 ($M+H$)⁺

(33b) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(ナフタレン-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

10 実施例 (33a) で製造した 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(ナフタレン-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (281 mg, 0.536 mmol), 1 規定の水酸化ナトリウム (1 ml, 1 mmol), エタノール (1 ml) 及び テトラヒドロフラン (1 ml) を用いて、実施例 (22 g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (268 mg, 94%) を得た。

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.49 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.82 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.34 (2H, s), 5.61 (2H, s), 6.71 (1H, dd, 2.4, 8.4 Hz), 6.94 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J=2.4, 8.9$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.51-7.55 (2H, m), 7.58-7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.90-7.96 (3H, m), 8.00 (1H, s).

25 IR (KBr): 1725, 1611, 1502, 1292, 1262, 1225, 1176, 829 cm⁻¹

MS (FAB) m/z : 497 ($M+H$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₀H₂₉O₅N₂

(M+H)⁺: 497.2076. Found: 497.2067.

(実施例34)

3-[2-(4-エトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-
1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩
5 酸塩 (例示化合物番号1-19)

(34a) 3-[2-(4-エトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-
1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロ
ピオン酸 エチルエステル

10 実施例(22e)で製造した3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メ
チル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン
酸 エチルエステル(300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム(324
mg, 2.341mmol)、4-エトキシベンジルクロリド(399mg, 1.
17mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)を用いて、実施例(2
2f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(401mg, 収
15 率99%)を得た。

MS (FAB) m/z: 519 (M+H)⁺

(34b) 3-[2-(4-エトキシベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-
1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロ
ピオン酸 塩酸塩

20 実施例(34a)で製造した3-[2-(4-エトキシベンジルオキシ)-4-(6
-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェ
ニル]-プロピオン酸 エチルエステル(401mg, 0.773mmol)、
1規定の水酸化ナトリウム(1.6ml, 1.6mmol)、エタノール(2ml)
及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応
25 及び後処理を行うことにより、目的化合物(349mg, 87%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

1.32 (3H, t, J=7.3Hz), 2.43 (2H, t, J
=7.6Hz), 2.72 (2H, t, J=7.6Hz), 3.87 (3

H, s), 3.93 (3H, s), 4.01 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.04 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.67 (1H, dd, $J=2.2, 8.0$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 12.06 (1H, br).

IR (KBr): 1713, 1612, 1512, 1503, 1291, 1246, 1229, 1172, 1118, 822 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 491 ($M+H$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_2$ ($M+H$)⁺: 491.2182. Found: 491.2205.

(実施例35)

3-[2-(4-アセチルアミノベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 (例示化合物番号1-81)

(35a) 3-[2-(4-アセチルアミノベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(22e)で製造した3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム (324mg, 2.341mmol)、4-アセチルアミノベンジルクロリド (215mg, 1.17mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (8ml) を用いて、実施例(22f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (318mg, 収率77%) を得た。

MS (FAB) m/z : 532 ($M+H$)⁺

(35b) 3-[2-(4-アセチルアミノベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸

実施例(35a)で製造した3-[2-(4-アセチルアミノベンジルオキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(318mg, 0.598mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.2ml, 1.2mmol)、エタノール(2ml)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(218mg, 72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm

2.04 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.73 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.04 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.0\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.94 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56-7.59 (3H, m), 9.99 (1H, s), 12.04 (1H, br).

IR (KBr): 1686, 1609, 1536, 1515, 1504, 1409, 1260, 1218, 1171 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 504 ($M+H$) $^+$

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_3$ ($M+H$) $^+$: 504.2135. Found: 504.2146.

(実施例36)

3-[4-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-メトキシベンジル

オキシ) -フェニル] -プロピオン酸 (例示化合物番号 1-185)

(36a) 3-[4-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-メトキシメトキシ-フェニル] -プロピオン酸 エチルエステル

- 5 参考例3で製造した[6-(4-アミノ-3,5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル] -メタノール (0.84 g)、3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシメトキシ-フェニル) -プロピオン酸 エチルエステル (0.60 g)、1,1'-(アゾジカルボニル) ジピペリジン (0.71 g) を無水トルエン (40 ml) に溶かし、トリ-n-ブチルホスフィン (0.70 ml) を加え、室温で一夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製して目的化合物 (1.17 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

- 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.13 (6H, s), 2.51 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.42 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.08 (2H, m), 5.13 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.64 (2H, s), 6.79 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

- (36b) 3-[4-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ) -フェニル] -プロピオン酸 エチルエステル

- 25 実施例(36a)で製造した3-[4-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-メトキシメトキシ-フェニル] -プロピオン酸 エチルエステル (1.17 g)

をエタノール (20 ml) に溶かし、4 規定塩酸 - 1, 4 - ジオキサン (20 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルに抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣 (0.98 g) を

5 無水 N, N - ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶かし、炭酸カリウム (0.83 g) ついで 4 - メトキシベンジルクロリド (0.41 ml) を加え、室温で 2.5 時間、60 °C で 1 時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した残渣を酢酸エチルに抽出し、水ついで飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:

10 ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 3) で精製して目的化合物 (0.93 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

1.15 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.06 (6H, s), 2.45 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 2.78 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.65 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.02

15 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.86 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.58 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.86 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 6.9

20 5 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s).

(36c) 3 - [4 - [6 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ] - 2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸

25

実施例 (36b) で製造した 3 - [4 - [6 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) - 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ] - 2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステ

ル (0.93 g) および水酸化カリウム (0.43 g) をメタノール (20 ml)、水 (10 ml)、1, 4-ジオキサン (8 ml) に溶かし、室温で一夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を水に抽出し、塩酸で酸性にした。得られた懸濁液に酢酸エチルを加え、超音波洗浄した後、沈殿をろ取した。得られた沈殿をエタノール/酢酸エチルから再沈殿して目的化合物 (0.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

2.31 (6H, s), 2.44 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.06 (2H, s), 5.56 (2H, s), 6.68 (1H, dd, $J=2.2, 8.2$ Hz), 6.79 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.10-7.14 (2H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

15 (実施例 37)

3-[4-[6-(3-イソプロピル-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 (例示化合物番号 1-177)

(37a) 3-[4-[6-(3-イソプロピル-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

参考例 4 で製造した [6-(3-イソプロピル-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-メタノール (716 mg)、3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシメトキシ-フェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (487 mg)、1, 1'-(アゾジカルボニル) ジピペリジン (580 mg)、トリ-n-ブチルホスフィン (0.57 ml)、無水トルエン (25 ml) を用いて、実施例 (36a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

1. 18 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1. 26 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 66 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2. 88 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3. 46 (3H, s), 3. 53–3. 60 (1H, m), 3. 80 (3H, s), 4. 09–4. 15 (2H, m), 5. 18 (2H, s), 5. 31 (2H, s), 6. 23 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6. 28 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 6. 31 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 6. 67 (1H, dd, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 6. 83 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 6. 99–7. 10 (4H, m), 7. 69 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

(37b) 3-[4-[6-(3-イソプロピル-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(37a)で製造した3-[4-[6-(3-イソプロピル-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(1. 1 g)、4規定塩酸-1, 4-ジオキサン(10 ml)、エタノール(10 ml)、4-メトキシベンジルクロリド(0. 29 ml)、水素化ナトリウム(55%, 79 mg)、無水N, N-ジメチルホルムアミド(20 ml)を用いて、実施例(37b)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(960 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

1. 14 (6H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 1. 22 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2. 51 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 2. 84 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 3. 48–3. 56 (1H, m), 3. 74 (3H, s), 3. 77 (3H, s), 4. 08 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 93 (2H, s), 5. 27 (2H, s), 6.

1.8 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.24 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 6.27 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 6.85 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 6.95–7.06 (4H, m), 7.29 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

(37c) 3-[4-[6-(3-イソプロピル-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸

- 10 実施例(37b)で製造した3-[4-[6-(3-イソプロピル-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (960 mg)、水酸化カリウム (432 mg)、エタノール (10 ml)、水 (5 ml)、1,4-ジオキサン (5 ml)を用いて、実施例(36c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (386 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

- 1.07 (6H, d, $J=6.5$ Hz), 2.42 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.71 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.42–3.47 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.35 (2H, s), 5.50 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.08 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.26 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 6.64 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

(実施例 38)

3-[4-[6-(4-メタンスルホニル-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 (例示化合物番号 1-168)

5 (38a) 3-[4-[6-(4-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

参考例 5 で製造した [6-(4-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-メタノール (857 mg)、3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシメトキシ-フェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (675 mg)、1, 1'-(アゾジカルボニル) ジピペリジン (801 mg)、トリ-n-ブチルホスフィン (0.79 ml)、無水トルエン (35 ml) を用いて、実施例 (36a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.4 g) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm
 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.55 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.46 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.08-4.14 (2H, m), 5.17 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.49 (2H, br s), 6.64-6.67 (1H, m), 6.68 (2H, dd, $J=2.2, 6.6\text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.87 (2H, dd, $J=2.2, 6.6\text{ Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

25 (38b) 3-[4-[6-(4-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(38a)で製造した3-[4-[6-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(1.4 g)、4規定塩酸-1,4-ジオキサン(1.5 ml)、エタノール(1.5 ml)、4-クロロベンジルクロリド(216 mg)、水素化ナトリウム(55%, 49 mg)、無水N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 ml)を用いて、実施例(36b)に準じて反応及び後処理を行った。ただし、4-クロロベンジル化は室温で行った。目的化合物(457 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

1.15 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.50 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.70 (3H, s), 4.04 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.95 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.56 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.62-6.65 (2H, m), 6.79 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.81-6.85 (2H, m), 6.92 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.22-7.31 (4H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

(38c) 3-[4-[6-(4-メタンスルホニル-アミノフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸

実施例(38b)で製造した3-[4-[6-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(200 mg)を無水ジクロロメタン(20 ml)に溶かし、ピリジン(0.146 ml)およびメタンスルホンクロリド(0.046 ml)を加え室温で6時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した残渣を酢酸エチルに抽出し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留居した残渣にエタノール(6 ml)

1)、水酸化カリウム (84 mg)、水 (3 ml)、1, 4-ジオキサン (3 ml) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物に水を加え、1 規定塩酸で酸性にした後、少量の酢酸エチルを加え、生じた沈殿をろ取して目的化合物 (94 mg) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm
 2.46 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.97 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.55 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.44-7.52 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.66 (1H, s).
- 10

(実施例 39)

- 15 3-[4-[6-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 (例示化合物番号 1-162)

- 実施例 (38b) で製造した 3-[4-[6-(4-アミノフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (257 mg)、水酸化カリウム (109 mg)、エタノール (10 ml)、水 (5 ml) を用いて、実施例 (36c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (104 mg) を得た。
- 20

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm
 2.46 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.91 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.56 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d,
- 25

$J=8.8\text{ Hz}$), 7.11–7.14 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J=2.2$, 8.8 Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.44–7.51 (4H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

5 (実施例40)

3-[4-[6-(4-メタンスルホニル-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 (例示化合物番号1-171)

(40a) 3-[4-[6-(4-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-
10 ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(38a)で製造した3-[4-[6-(4-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(1.31 g)、4規定塩酸-1,
15 4-ジオキサン(15 ml)、エタノール(15 ml)、4-メトキシベンジルクロリド(0.14 ml)、水素化ナトリウム(55%, 38 mg)、無水N,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)を用いて、実施例(36b)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(468 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ ppm

20 1.12 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.80 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.67 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.00 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.89 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=2.2$, 8.1 Hz), 6.58 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$),
25 6.61 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.76 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.78–6.83 (3H, m), 6.89 (1H, dd, $J=2.2$, 8.8 Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.58 (1

H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

(40b) 3-[4-[6-(4-メタンスルホニル-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸

- 5 実施例(40a)で製造した3-[4-[6-(4-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(234 mg)、メタンスルホンクロリド(0.031 ml)、ピリジン(0.097 ml)、無水ジクロロメタン(20 ml)、水酸化カリウム(112 mg)、エタノール
- 10 (10 ml)、水(5 ml)を用いて、実施例(38c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(128 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

- 2.41 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.94 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.35 (2H, s),
- 15 6.64 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.91-6.99 (5H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.20 (2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$),
- 20 7.65 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

(実施例41)

3-[4-[6-(4-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 (例示化合物番号1-165)

- 25 実施例(40a)で製造した3-[4-[6-(4-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(234 mg)、水酸化カリウム(112 mg)、エタノール(6 ml)、水(3 ml)、1,

4-ジオキササン (4 ml) を用いて、実施例 (36c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (174 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

2.42 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.02 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.59 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 6.76 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

(実施例 42)

3-[4-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 (例示化合物番号 1-181)

(42a) 3-[4-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

参考例 3 で製造した [6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-メタノール (319 mg)、3-[4-ヒドロキシ-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (300 mg)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (272 mg)、トリ-n-ブチルホスフィン (0.27 ml)、無水トルエン (20 ml) を用いて、実施例 (36a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (402 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

1.26 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.17 (6H, s), 2.

5 5 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.89 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.75 (3H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.01 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 6.64 (1H, brs), 6.69 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.31–7.86 (4H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

10 (42b) 3-[4-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸

実施例(42a)で製造した3-[4-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル
15 (401 mg)、水酸化カリウム(183 mg)、エタノール(10 ml)、水(5 ml)、1,4-ジオキサン(4 ml)を用いて、実施例(36c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(297 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

20 2.07 (6H, s), 2.43 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.74 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.74 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.58 (2H, s), 6.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.43–7.49 (4H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

(実施例43)

3-[4-(6-ベンジルオキシ-1-メチル1H-ベンズイミダゾール-2-イ

ルメトキシ) - 2 - (4-クロロ-ベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸
(例示化合物番号 1 - 2 1 8)

(4 3 a) 3 - [4 - *tert*-ブトキシカルボニルメトキシ - 2 - (4-クロ
ロ-ベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステル

- 5 3 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (4-クロロ-ベンジルオキシ) - フェニル] - プロ
ピオン酸 エチルエステル (9 7 0 mg) をアセトン (3 0 ml) に溶かし、
ブromo酢酸 *tert*-ブチルエステル (0. 7 5 ml) および炭酸セシウム (1.
4 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を
酢酸エチルに抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾
10 燥した。減圧下、溶媒を留去して目的化合物 (1. 6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz, CDCl_3) : δ ppm

1. 1 7 (3 H, t, $J = 7. 3 \text{ Hz}$), 1. 4 4 (9 H, s), 2.
5 3 (2 H, t, $J = 7. 7 \text{ Hz}$), 2. 8 7 (2 H, t, $J = 7.$
7 Hz), 4. 0 5 (2 H, q, $J = 7. 3 \text{ Hz}$), 4. 4 2 (2 H,
15 s), 4. 9 7 (2 H, s), 6. 3 0 (1 H, dd, $J = 2. 9,$
8. 8 Hz), 6. 4 9 (1 H, d, $J = 2. 9 \text{ Hz}$), 7. 0 2 (1
H, d, $J = 8. 8 \text{ Hz}$), 7. 2 2 (2 H, s), 7. 3 1 (2 H,
s).

- (4 3 b) 3 - [4 - (6 - ベンジルオキシ - 1 - メチル 1 H - ベンズイミダゾ
ール - 2 - イルメトキシ) - 2 - (4-クロロ-ベンジルオキシ) - フェニル] -
20 プロピオン酸 エチルエステル

- 実施例 (4 3 a) で製造した 3 - [4 - *tert*-ブトキシカルボニルメトキシ -
2 - (4-クロロ-ベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステ
ル (8 0 0 mg) を 1, 4 - ジオキサン (5 ml) に溶かし、4 規定塩酸 - 1,
25 4 - ジオキサン (1 5 ml) を加えて、室温で一夜攪拌した。減圧下、溶媒を留
去して得られた残渣を無水テトラヒドロフラン (2 0 ml) に溶かし、(2 - ア
ミノ - 5 - ベンジルオキシフェニル) - メチル - カルバミン酸 *tert*-ブチ
ルエステル (特開 2 0 0 1 - 8 7 3 7 2) (2 2 2 mg)、シアノホスホン酸 ジ

エチルエステル (0.12 ml) およびトリエチルアミン (0.11 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した残渣を酢酸エチルに抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2:1) で精製して中間体 (300 mg) を得た。この中間体に4規定塩酸-1,4-ジオキサン (20 ml) を加え、室温で一夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去した残渣を酢酸エチル、エタノール、エーテル、ヘキサンで洗浄して目的化合物 (164 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

1.11 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.50 (2H, m), 2.77 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.99 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.13 (2H, s), 5.19 (2H, s), 5.48 (2H, s), 6.67 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 6.81 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.31-7.35 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.42-7.43 (1H, m), 7.44-7.49 (5H, m), 7.48 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

(43c) 3-[4-(6-ベンジルオキシ-1-メチル1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸

実施例 (43b) で製造した 3-[4-(6-ベンジルオキシ-1-メチル1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (164 mg) にエタノール (6 ml)、水 (3 ml)、水酸化カリウム (74 mg)、1,4-ジオキサン (4 ml) を加え、室温で6時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した残渣を水に抽出し、酢酸を加え酸性とし、生じた沈殿をろ取して目的化合物 (134 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

2. 43 (2H, t, J=7.3 Hz), 2. 74 (2H, t, J=7.3 Hz), 3. 80 (3H, s), 5. 12 (2H, s), 5. 17 (2H, s), 5. 32 (2H, s), 6. 66 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 6. 80 (1H, d, J=2.2 Hz), 6. 92 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7. 01 (1H, d, J=8.1 Hz), 7. 26 (1H, d, J=2.9 Hz), 7. 34 (2H, d, J=7.3 Hz), 7. 39-7. 48 (6H, m), 7. 50 (1H, d, J=2.9 Hz), 7. 53 (1H, d, J=8.8 Hz), 12. 03 (1H, brs).

10 (実施例 44)

3-[4-[6-(3-イソプロピル-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 (例示化合物番号 1-174)

15 (44a) 3-[4-[6-(3-イソプロピル-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (43a) で製造した 3-[4-tert-ブトキシカルボニルメトキシ-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (800 mg)、1, 4-ジオキサン (5 ml)、4 規定塩酸-1, 4-ジオキサン (15 ml)、[2-アミノ-5-(3-イソプロピルアミノ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (特願 2001-319631) (350 mg)、シアノホスホン酸 ジエチルエステル (0.17 ml)、トリエチルアミン (0.16 ml)、無水テトラヒドロフラン (20 ml)、4 規定塩酸-1, 4-ジオキサン (20 ml) を用いて、実施例 (43b) に準じて反応及び後処理を行うことにより目的化合物 (423 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm

1. 14 (3H, t, J=7.3 Hz), 1. 14 (6H, d, J=6.0 Hz), 2. 50 (2H, t, J=7.3 Hz), 2. 78 (2

H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.42 (1H, q, $J=6.0\text{ Hz}$),
 3.89 (3H, s), 3.97–4.04 (2H, m), 5.14 (2
 H, s), 5.54 (2H, s), 6.69 (1H, dd, $J=2.2$,
 8.1 Hz), 6.83 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.04
 5 (1H, dd, $J=2.2$, 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J
 $=8.1\text{ Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=2.2$, 8.8 Hz), 7.
 43–7.48 (6H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 7.76 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

(44b) 3-[4-[6-(3-イソプロピル-アミノ-フェノキシ)-1-
 10 メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロ-ベン
 ジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸

実施例(44a)で製造した3-[4-[6-(3-イソプロピル-アミノ-フェ
 ノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4
 -クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(42
 15 3 mg)、水酸化カリウム(178 mg)、エタノール(8 ml)、水(4 ml)
 1)、1,4-ジオキサン(4 ml)を用いて、実施例(43c)に準じて反応
 及び後処理を行うことにより目的化合物(193 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm

1.16 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.46 (2H, t, J
 20 $=7.7\text{ Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.56 (1
 H, m), 3.91 (3H, s), 4.02 (1H, q, $J=6.6$
 6 Hz), 5.15 (2H, s), 5.55 (2H, s), 6.70
 (1H, dd, $J=2.2$, 8.1 Hz), 6.84 (1H, d, J
 $=2.9\text{ Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.16 (1
 25 H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.44–7.50 (8H, m), 7.5
 7 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

(実施例45)

3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(5-メトキシ-3-メチル-3

H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 2-30)

(45a) 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

- 5 実施例(1c)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (500mg, 1.966mmol)、炭酸カリウム (815mg, 5.889mmol)、4-クロロベンジルクロリド (475mg, 2.949mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) を用いて、実施例(1d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物
- 10 (406mg, 収率55%)を得た。

MS (EI) m/z: 378 (M)⁺

(45b) 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

- 15 実施例(45a)で製造した3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-メトキシメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (406mg, 1.072mmol)、p-トルエンスルホン酸 (41mg) 及びエタノール (10ml) を用いて、実施例(1e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (358mg, 100%)を得た。

MS (EI) m/z: 334 (M)⁺

- 20 (45c) 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(5-メトキシ-3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

- 25 実施例(45b)で製造した3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (300mg, 0.896mmol)、(5-メトキシ-3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-メタノール (173mg, 0.896mmol)、トリブチルホスフィン (0.28ml, 1.12mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (282mg, 1.12mmol) 及びトルエン (10ml) を用

いて、実施例(1f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(371mg, 収率81%)を得た。

MS (FAB) m/z : 510 (M+H)⁺

(45d) 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(5-メトキシ-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(45c)で製造した3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(5-メトキシ-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(371mg, 0.727mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.5ml, 1.5mmol)、エタノール(2ml)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(1g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(319mg, 89%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.44 (2H, t, J=7.6Hz), 2.75 (2H, t, J=7.6Hz), 3.81 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.67 (1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.76 (1H, d, J=8.8Hz), 6.80 (1H, d, J=2.2Hz), 7.09 (1H, d, J=8.0Hz), 7.43-7.49 (4H, m), 8.00 (1H, d, J=8.8Hz).

IR (KBr): 1711, 1609, 1592, 1505, 1406, 1288, 1262, 1167, 1026 cm⁻¹

MS (FAB) m/z : 482 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₅H₂₅O₅N₃Cl (M+H)⁺: 482.1483. Found: 482.1493.

(実施例46)

3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(3-メチル-5-フェノキシ-

3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロ
ピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 2-156)

(46a) 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(3-メチル-5-
フェノキシ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イルメトキシ)-フェ
5 ニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(45b)で製造した3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-ヒド
ロキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(300mg, 0.896
mmol)、(3-メチル-5-フェノキシ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジ
ン-2-イル)-メタノール(229mg, 0.896mmol)、トリブチル
10 ホスフィン(0.28ml, 1.12mmol)、1, 1'-(アゾジカルボニ
ル)ジピペリジン(282mg, 1.12mmol)及びトルエン(10ml)
を用いて、実施例(1f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物
(358mg, 収率70%)を得た。

MS (FAB) m/z: 572 (M+H)⁺

15 (46b) 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(3-メチル-5-
フェノキシ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イルメトキシ)-フェ
ニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(46a)で製造した3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(3-
メチル-5-フェノキシ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イルメ
20 トキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(358mg, 0.62
6mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.3ml, 1.3mmol)、エタ
ノール(2ml)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(1g)に
準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(128mg, 34%)を
得た。

25 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.42 (2H, t, J=7.6Hz), 2.74 (2H, t, J
=7.6Hz), 3.70 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.
38 (2H, s), 6.67 (1H, dd, J=2.2, 8.0H

z), 6.80 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.17–7.24 (3H, m), 7.42–7.49 (6H, m), 8.17 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

5 IR (KBr): 1710, 1612, 1591, 1506, 1485, 1410, 1353, 1258, 1194, 1178 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 544 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}_3$
1 (M+H)⁺: 544.1639. Found: 544.1616.

10 (実施例 47)

3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(キノリン-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-107)

(47a) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(キノリン-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロ
15 ピオン酸 エチルエステル

実施例 (22e) で製造した 3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム (324
20 mg, 2.341mmol)、2-クロロメチルキノリン (250mg, 1.17mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (8ml) を用いて、実施例 (22f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (327mg, 収率 80%) を得た。

MS (FAB) m/z : 526 (M+H)⁺

25 (47b) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(キノリン-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例 (47a) で製造した 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベン

ズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(キノリン-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (327mg, 0.622mmol)、1規定の水酸化ナトリウム (1.2ml, 1.2mmol)、エタノール (2ml) 及びテトラヒドロフラン (2ml) を用いて、実施例 (22g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (247mg, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm

2.55 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.50 (2H, s), 5.66 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J=2.2, 8.0\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.15-7.19 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.65-7.70 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82-7.86 (1H, m), 8.04-8.09 (2H, m), 8.53 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

IR (KBr): 1723, 1612, 1599, 1503, 1295, 1261, 1225, 1175, 829 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 498 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(実施例 48)

3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-105)

(48a) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (22e) で製造した 3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム (324mg, 2.341mmol)、3-(クロロメチル) ピリジン (192mg, 1.

17 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) を用いて、実施例 (22 f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (248 mg, 収率 67%) を得た。

MS (FAB) m/z : 476 (M+H)⁺

- 5 (48 b) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

- 10 実施例 (48 a) で製造した 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (248 mg, 0.522 mmol)、1 規定の水酸化ナトリウム (1 ml, 1 mmol)、エタノール (2 ml) 及びテトラヒドロフラン (2 ml) を用いて、実施例 (22 g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (181 mg, 67%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm

- 15 2.45 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.79 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.89 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.39 (2H, s), 5.69 (2H, s), 6.77 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.73 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J=5.1, 8.0 Hz), 8.51 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.82-8.84 (1H, m), 8.99 (1H, d, J=1.5 Hz).

- 20 IR (KBr): 1719, 1612, 1540, 1502, 1443, 1299, 1262, 1178 cm⁻¹

MS (FAB) m/z : 448 (M+H)⁺

(実施例 49)

3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメ

トキシ) - 2 - (ピリジン-4-イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸 塩
酸塩 (例示化合物番号 1-106)

(49a) 3 - [4 - (6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール
- 2-イルメトキシ) - 2 - (ピリジン-4-イルメトキシ) - フェニル] - プロ
5 ピオン酸 エチルエステル

実施例 (22e) で製造した 3 - [2-ヒドロキシ-4 - (6-メトキシ-1-メ
チル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン
酸 エチルエステル (300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム (324
mg, 2.341mmol)、4 - (ブロモメチル) ピリジン (296mg, 1.
10 17mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (8ml) を用いて、実施例 (2
2f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (303mg, 収
率 82%) を得た。

MS (FAB) m/z: 476 (M+H)⁺

(49b) 3 - [4 - (6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール
- 2-イルメトキシ) - 2 - (ピリジン-3-イルメトキシ) - フェニル] - プロ
15 ピオン酸 塩酸塩

実施例 (49a) で製造した 3 - [4 - (6-メトキシ-1-メチル-1H-ベン
ズイミダゾール-2-イルメトキシ) - 2 - (ピリジン-4-イルメトキシ) - フェ
ニル] - プロピオン酸 エチルエステル (303mg, 0.637mmol)、
20 1規定の水酸化ナトリウム (1.3ml, 1.3mmol)、エタノール (2ml)
1) 及びテトラヒドロフラン (2ml) を用いて、実施例 (22g) に準じて反応
及び後処理を行うことにより、目的化合物 (233mg, 70%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2.52 (2H, t, J=7.6Hz), 2.87 (2H, t, J
25 =7.6Hz), 3.89 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.
54 (2H, s), 5.66 (2H, s), 6.78 (1H, dd,
J=2.2, 8.8Hz), 6.90 (1H, d, J=2.2Hz), 7.
16 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.19 (1H, d,

$J=8.8\text{ Hz}$), 7.50 (1H , d , $J=2.2\text{ Hz}$), 7.70 (1H , d , $J=8.8\text{ Hz}$), 8.01 (2H , d , $J=6.6\text{ Hz}$), 8.89 (2H , d , $J=6.6\text{ Hz}$).

IR (KBr): 1723 , 1638 , 1609 , 1503 , 1440 ,

5 1298 , 1261 , 1223 , 1178 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 448 ($M+H$)⁺

(実施例 50)

3-[2-(5-クロロチオフエン-2-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-
1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロ
10 ピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-108)

(50a) 3-[2-(5-クロロチオフエン-2-イルメトキシ)-4-(6-
メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェ
ニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (22e) で製造した 3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メ
15 チル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン
酸 エチルエステル (600 mg , 1.562 mmol), 炭酸カリウム (647 mg ,
 4.682 mmol), 2-クロロ-5-クロロメチルチオフエン (1 g ,
 5.986 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) を用
いて、実施例 (22f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (7
20 11 mg , 収率 88%) を得た。

MS (FAB) m/z : 515 ($M+H$)⁺

(50b) 3-[2-(5-クロロチオフエン-2-イルメトキシ)-4-(6-
メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェ
ニル]-プロピオン酸 塩酸塩

25 実施例 (50a) で製造した 3-[2-(5-クロロチオフエン-2-イルメトキ
シ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメ
トキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (711 mg , 1.381 mmol), 1 規定の水酸化ナトリウム (2.8 ml , 2.8 mmol), エタ

ノール (3 ml) 及びテトラヒドロフラン (3 ml) を用いて、実施例 (22 g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (623 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm

5 2.43 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.71 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.29 (2H, s), 5.54 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=2.2, 8.0$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.09–7.12 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

10 IR (KBr): 1716, 1611, 1502, 1453, 1290, 1261, 1216, 1170, 1121, 1021 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 487 ($M+H$) $^+$

15 (実施例 51)

3-[2-(6-クロロピリジン-3-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-109)

20 (51a) 3-[2-(6-クロロピリジン-3-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (22e) で製造した 3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (300 mg, 0.78 mmol)、炭酸カリウム (324 mg, 2.34 mmol)、2-クロロ-5-クロロメチルピリジン (190 mg, 1.17 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) を用いて、実施例 (22f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (453 mg, 収率 100%) を得た。

MS (FAB) m/z : 510 ($M+H$)⁺

(51b) 3-[2-(6-クロロピリジン-3-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

- 5 実施例(51a)で製造した3-[2-(6-クロロピリジン-3-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(453mg, 0.888mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.8ml, 1.8mmol)、エタノール(2ml)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(338mg, 75%)を得た。
- 10

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm

- 2.44 (2H, t, J=7.6Hz), 2.75 (2H, t, J=7.6Hz), 3.86 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.71 (1H, dd, 2.9, 8.0Hz), 6.87 (1H, d, J=2.9Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 7.34 (1H, d, J=2.2Hz), 7.56 (1H, d, J=8.0Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8Hz), 7.95 (1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 8.53 (1H, d, J=2.2Hz).
- 15
- 20

IR (KBr): 1718, 1611, 1591, 1503, 1460, 1290, 1260, 1220, 1173, 1105, 1024, 823 cm⁻¹

- 25 MS (FAB) m/z : 482 ($M+H$)⁺

(実施例52)

3-[2-(6-ヒドロキシメチルピリジン-3-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸

ル]ープロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-110)

(52a) 3-[2-(6-ヒドロキシメチルピリジン-3-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]ープロピオン酸 エチルエステル

- 5 実施例(22e)で製造した3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]ープロピオン酸 エチルエステル(300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム(324mg, 2.341mmol)、(5-クロロメチルピリジン-2-イル)-メタノール(237mg, 1.17mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)を用いて、実施例(22f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(444mg, 収率100%)を得た。

MS (FAB) m/z: 506 (M+H)⁺

- 15 (52b) 3-[2-(6-ヒドロキシメチルピリジン-3-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]ープロピオン酸 塩酸塩

- 実施例(52a)で製造した3-[2-(6-ヒドロキシメチルピリジン-3-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]ープロピオン酸 エチルエステル(444mg, 0.879mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.8ml, 1.8mmol)、エタノール(2ml)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(270mg, 55%)を得た。

- 25 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm
2.51 (2H, t, J=7.3Hz), 2.82 (2H, t, J=7.3Hz), 3.89 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.33 (2H, s), 5.68 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.90 (1H, d, J=2.2Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.55 (1

H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$),
 7.58 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$).

IR (KBr): 1719, 1626, 1614, 1502, 1440,
 1300, 1262, 1225, 1180, 1094 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 478 ($M+H$)⁺

(実施例 53)

3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [2- (6-メトキシ-1-メ
 チル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) -エトキシ] -フェニル} -プロピ
 オン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-120)

(53a) 3- [3- (4-クロロベンジルオキシ) -4- (2-エトキシカル
 ボニルエチル) -フェノキシ] -プロピオン酸

実施例 (45b) で製造した 3- [2- (4-クロロベンジルオキシ) -4-ヒ
 ドロキシ-フェニル] -プロピオン酸 エチルエステル (1g, 3.0mmol)
 の N, N-ジメチルホルムアミド (30ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム
 (60%, 120 mg) を加え、室温で 30 分攪拌した後、オキセタン-2-オ
 ン (0.375ml, 6mmol) を加え 3 時間攪拌した。反応混合物に 1N 塩
 酸を加えて pH を 3 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次
 洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1~
 1/1) を用いて精製することにより、目的化合物 (769mg, 収率 63%) を
 得た。

MS (FAB) m/z : 406 (M)⁺

(53b) 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [2- (6-メト
 キシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) -エトキシ] -フェニ
 ル} -プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (53a) で製造した 3- [3- (4-クロロベンジルオキシ) -4- (2
 -エトキシカルボニルエチル) -フェノキシ] -プロピオン酸 (760mg, 1.

9 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.182 ml, 2.1 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残さをジクロロメタン (15 ml) に溶かし、参考例 (1a) で製造した (2-アミノ-5-メトキシフェニル)-1-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (480 mg, 1.9 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に 4 規定塩酸-1, 4-ジオキサン (30 ml) を加え一夜攪拌した後、60 度で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 1/1) を用いて精製することにより、目的化合物 (400 mg, 収率 40%) を得た。

MS (FAB) m/z : 523 (M+H)⁺

(53c) 3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 塩酸塩

実施例 (53b) で製造した 3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル (100 mg, 0.19 mmol) のエタノール (2 ml) と 1, 4-ジオキサン (1 ml) の混合溶液に、1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (0.4 ml, 0.4 mmol) を加えて、室温で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、1 規定の塩酸を加えて攪拌した。生じた結晶をろ過し、水、酢酸エチルで洗浄。減圧下乾燥させることにより目的化合物 (81 mg, 87%) を得た。

MS (FAB) m/z : 495 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₇H₂₈ClO₅N₂ (M+H)⁺: 495.1687. Found: 495.1725.

(実施例 5 4)

3- {4- {2- [6- (3-アミノフェノキシ) -1-メチル-1H-ベンズ
イミダゾール-2-イル] -エトキシ} -2- (4-クロロベンジルオキシ) -
フェニル} -プロピオン酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1-377)

5 (54a) 3- {4- {2- [6- (3-アミノフェノキシ) -1-メチル-
1H-ベンズイミダゾール-2-イル] -エトキシ} -2- (4-クロロベンジ
ルオキシ) -フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (53a) で製造した 3- [3- (4-クロロベンジルオキシ) -4- (2-
-エトキシカルボニルエチル) -フェノキシ] -プロピオン酸 (830mg, 2.
10 04mmol)、ジクロロメタン (10ml)、オキザリルクロリド (0.196m
l, 2.24mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (触媒量)、[2-アミ
ノ-5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ) -フェニル]
-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (876mg, 2.04m
mol)、ジクロロメタン (10ml) および 4 規定塩酸-1, 4-ジオキサン (3
15 0ml) を用いて、実施例 (53b) に準じて反応及び後処理を行うことにより、
目的化合物 (480mg, 39%) を得た。

MS (FAB) m/z : 600 (M+H)⁺

(54b) 3- {4- {2- [6- (3-アミノフェノキシ) -1-メチル-
1H-ベンズイミダゾール-2-イル] -エトキシ} -2- (4-クロロベンジ
20 ルオキシ) -フェニル} -プロピオン酸 2 塩酸塩

実施例 (54a) で製造した 3- {4- {2- [6- (3-アミノフェノキシ)
-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル] -エトキシ} -2- (4-
クロロベンジルオキシ) -フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル (480
mg, 0.8mmol)、エタノール (8ml)、1, 4-ジオキサン (4ml)
25 および 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.6ml, 1.6mmol) を用
いて、実施例 (53c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (3
60mg, 79%) を得た。

MS (FAB) m/z : 572 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $C_{32}H_{31}ClO_5N$
 3 (M+H)⁺: 572.1952. Found: 572.1974.

(実施例 55)

5 3- {4- {2- [6- (4-アミノフェノキシ) -1-メチル-1H-ベンズ
 イミダゾール-2-イル] -エトキシ} -2- (4-クロロベンジルオキシ) -
 フェニル} -プロピオン酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 1-378)

(55a) 3- {4- {2- [6- (4-アミノフェノキシ) -1-メチル-
 1H-ベンズイミダゾール-2-イル] -エトキシ} -2- (4-クロロベンジ
 ルオキシ) -フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル

10 実施例 (53a) で製造した 3- [3- (4-クロロベンジルオキシ) -4- (2-
 -エトキシカルボニルエチル) -フェノキシ] -プロピオン酸 (833mg, 2.
 05mmol)、ジクロロメタン (10ml)、オキサリルクロリド (0.197m
 1, 2.25mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (触媒量)、[2-アミ
 15 -ノ-5- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ) -フェニル]
 -メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (880mg, 2.05m
 mol)、ジクロロメタン (10ml) および 4 規定塩酸-1, 4-ジオキサン (3
 0ml) を用いて、実施例 (53b) に準じて反応及び後処理を行うことにより、
 目的化合物 (370mg, 30%) を得た。

MS (FAB) m/z : 600 (M+H)⁺

20 (55b) 3- {4- {2- [6- (4-アミノフェノキシ) -1-メチル-
 1H-ベンズイミダゾール-2-イル] -エトキシ} -2- (4-クロロベンジ
 ルオキシ) -フェニル} -プロピオン酸 2塩酸塩

25 実施例 (55a) で製造した 3- {4- {2- [6- (4-アミノフェノキシ)
 -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル] -エトキシ} -2- (4-
 クロロベンジルオキシ) -フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル (370
 mg, 0.62mmol)、エタノール (6ml)、1, 4-ジオキサン (3ml)
 および 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.2ml, 1.2mmol) を用
 いて、実施例 (53c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (2

10 mg, 59%)を得た。

MS (FAB) m/z : 572 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₂H₃₁ClO₅N₃ (M+H)⁺: 572.1952. Found: 572.1985.

5 (実施例56)

3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[6-(2-ヒドロキシーエトキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-357)

(56a) 酢酸 2-[3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-4-ニトロフェノキシ]-エチルエステル

2-アセトキシエタノール (1.2 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (55%, 550 mg) を加え30分攪拌した。反応混合物に (5-クロロ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (3 g) を加え、90度で20分攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を加え2時間半攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をジクロロメタン (20 ml) に溶かし、無水酢酸 (2 ml) およびピリジン (3 ml) を加え、80度で2時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1~3/1) を用いて精製することにより、目的化合物 (2.4 g, 収率65%) を得た。

MS (FAB) m/z : 355 (M+H)⁺

(56b) 酢酸 2-[4-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェノキシ]-エチルエステル

実施例 (56a) で製造した酢酸 2-[3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-4-ニトロフェノキシ]-エチルエステル (2.4 g) のエタノール (25 ml) 溶液に10%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下、室

温で2時間半激しく攪拌した。触媒をセライトろ過して除き、溶媒を減圧下留去して目的化合物(2.1g, 95%)を得た。

MS (FAB) m/z : 325 (M+H)⁺

(56c) 3-[4-{[4-(2-アセトキシ-エトキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ}-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(56b)で製造した酢酸 2-[4-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェノキシ]-エチルエステル(551mg)、
 実施例(53a)で製造した3-[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸(800mg)、シアノリン酸ジエチル(0.31ml)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液にトリエチルアミン(0.28ml)を加え、室温で4時間半攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/1~3/1)を用いて精製することにより、目的化合物(820mg, 収率69%)を得た。

MS (FAB) m/z : 698 (M)⁺

(56d) 3-[4-[6-(2-アセトキシ-エトキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(56c)で製造した3-[4-{[4-(2-アセトキシ-エトキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ}-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(810mg)を4規定塩酸-1,4-ジオキサン(20ml)に溶かし、室温で一夜攪拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して目的化合物(180mg, 収率27%)を得た。

MS (FAB) m/z : 581 (M+H)⁺

(56e) 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [6- (2-ヒドロキシ-エトキシ) -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 塩酸塩

- 5 実施例(56d)で製造した3- [4- [6- (2-アセトキシ-エトキシ) -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -2- (4-クロロベンジルオキシ) -フェニル] -プロピオン酸 エチルエステル(180mg)のエタノール(4ml) -1, 4-ジオキサン(2ml)溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(0.61ml)を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥
- 10 した。濃縮し、4規定塩酸-1, 4-ジオキサンを加えて得られた沈殿をろ取し、乾燥して目的化合物(107mg, 収率68%)を得た。

MS (FAB) m/z : 511 ($M+H$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for $C_{27}H_{28}ClO_6N_2$ ($M+H$)⁺: 511.1636. Found: 511.1628.

- 15 (実施例57)

3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [6- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 2塩酸塩(例示化合物番号1-359)

- (57a) [5- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -2-ニトロフェニル] -メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
- 20

- 2-ジメチルアミノエタノール(1.26ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(55%, 550 mg)を加え30分攪拌した。反応混合物に(5-クロロ-2-ニトロフェニル) -メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(3g)を加え、80度で3時間半攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=10/1)を用いて精製することにより、目的
- 25

化合物 (2.7 g, 収率 76%) を得た。

MS (FAB) m/z : 340 (M+H)⁺

(57b) [2-アミノ-5-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-
-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

- 5 実施例 (57a) で製造した [5-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-ニトロ-
フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2.7 g)、
エタノール (25 ml) および 10% パラジウム-炭素を用いて、実施例 (56b)
に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (2.4 g, 97%) を
得た。

- 10 MS (FAB) m/z : 310 (M+H)⁺

(57c) 3-[4-{[2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミ
ノ)-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ
}-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチル
エステル

- 15 実施例 (57b) で製造した [2-アミノ-5-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-
フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (525 mg)、実施例 (53a) で製造した 3-[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-
4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸 (800 mg)、シアノリン酸ジエチル (0.31 ml)、テトラヒドロフラン (20 ml) お
よびトリエチルアミン (0.28 ml) を用いて、実施例 (56c) に準じて反応
20 及び後処理を行うことにより、目的化合物 (680 mg, 58%) を得た。ただ
し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチ
ル=1/1~酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=10/1を用いた。

MS (FAB) m/z : 684 (M+H)⁺

- 25 (57d) 3-{2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-[6-(2-ジメ
チルアミノ-エトキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメト
キシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (57c) で製造した 3-[4-{[2-(tert-ブトキシカルボニ

ルーメチルーアミノ) - 4 - (2-ジメチルアミノ-エトキシ) - フェニルカルバ
モイル] - メトキシ} - 2 - (4-クロロ-ベンジルオキシ) - フェニル] - プロ
ピオン酸 エチルエステル (670 mg) および4規定塩酸-1, 4-ジオキサン
(20 ml) を用いて、実施例 (56 d) に準じて反応及び後処理を行うことによ
り、目的化合物 (300 mg, 54%) を得た。

MS (FAB) m/z : 566 (M+H)⁺

(57 e) 3 - {2 - (4-クロロ-ベンジルオキシ) - 4 - [6 - (2-ジメ
チルアミノ-エトキシ) - 1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメト
キシ] - フェニル} - プロピオン酸 2塩酸塩

10 実施例 (57 d) で製造した 3 - {2 - (4-クロロ-ベンジルオキシ) - 4 -
[6 - (2-ジメチルアミノ-エトキシ) - 1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] - フェニル} - プロピオン酸 エチルエステル (300 mg)、エタノール (8 ml)、1, 4-ジオキサン (4 ml) 溶液および1規定の水
酸化ナトリウム水溶液 (2.6 ml) を用いて、実施例 (56 e) に準じて反応及
び後処理を行うことにより、目的化合物 (100 mg, 35%) を得た。

MS (FAB) m/z : 538 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₉H₃₃ClO₅N
3 (M+H)⁺: 538.2108. Found: 538.2098.

(実施例 58)

20 3 - {2 - (4-クロロ-ベンジルオキシ) - 4 - [1-メチル-6 - (1-メチ
ルーピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキ
シ] - フェニル} - プロピオン酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 1-361)

(58 a) メチルー [5 - (1-メチルーピペリジン-4-イルオキシ) - 2-
ニトロ-フェニル] - カルバミン酸 tert-ブチルエステル

25 1-メチルーピペリジン-4-オール (1.45 g) のN, N-ジメチルホルム
アミド (20 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (55%, 550 mg)
を加え30分攪拌した。反応混合物に (5-クロロ-2-ニトロ-フェニル) - メ
チルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル (3 g) を加え、90度で3時間

半攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～酢酸エチル～酢酸エチル／メタノール＝10／1）を用いて精製することにより、目的化合物（2.9g, 収率76%）を得た。

MS (FAB) m/z : 366 (M+H)⁺

(58b) [2-アミノ-5-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(58a)で製造したメチル-[5-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-2-ニトロ-フェニル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.9g)、エタノール(25ml)および10%パラジウム-炭素を用いて、実施例(56b)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(2.6g, 98%)を得た。

MS (FAB) m/z : 336 (M+H)⁺

(58c) 3-[4-{[2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-4-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ}-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル

実施例(58b)で製造した[2-アミノ-5-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(713mg)、実施例(53a)で製造した3-[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸(1g)、シアノリン酸ジエチル(0.387ml)、テトラヒドロフラン(25ml)およびトリエチルアミン(0.353ml)を用いて、実施例(57c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(900mg, 59%)を得た。

MS (FAB) m/z : 710 (M+H)⁺

(58d) 3-{2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6

— (1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] - フェニル} - プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (58c) で製造した 3- [4- { [2- (tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ) - 4- (1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - フェニルカルバモイル] - メトキシ} - 2- (4-クロロ-ベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステル (900mg) および 4 規定塩酸-1, 4-ジオキサン (20ml) を用いて、実施例 (56d) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (750mg, 100%) を得た。

MS (FAB) m/z : 592 (M+H)⁺

10 (58e) 3- {2- (4-クロロ-ベンジルオキシ) - 4- [1-メチル-6- (1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] - フェニル} - プロピオン酸 2 塩酸塩

実施例 (58d) で製造した 3- {2- (4-クロロ-ベンジルオキシ) - 4- [1-メチル-6- (1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] - フェニル} - プロピオン酸 エチルエステル (750mg) のエタノール (12ml) - 1, 4-ジオキサン (6ml) 溶液に 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (2.7ml) を加え、室温で 5 時間攪拌した後、60度で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、析出した結晶をろ取し、4 規定塩酸-1, 4-ジオキサンに溶解させた。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をエタノール-酢酸エチルから再沈殿して、目的化合物 (350mg, 49%) を得た。

MS (FAB) m/z : 564 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₁H₃₅ClO₅N₃ (M+H)⁺: 564.2265. Found: 564.2269.

25 (実施例 59)

3- [4- [6- (4-アミノ-3, 5-ジメチル-フェノキシ) - 1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] - 2-ベンジルオキシ-フェニル] - プロピオン酸 2 塩酸塩 (例示化合物番号 1-178)

(59a) 3-(2-ベンジルオキシ-4-{{[4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ}-フェニル)-プロピオン酸 エチルエステル

- 5 {4-[4-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェノキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.1g)、実施例(53a)で製造した3-[3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸 (1g)、シアノリン酸ジエチル (0.44ml)、テトラヒドロフラン (30ml) およびトリエチルアミン (0.4ml) を用いて、実施例(56c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.5g, 78%) を得た。
- 10 (59b) 3-[4-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-ベンジルオキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

- 15 実施例(59a)で製造した3-(2-ベンジルオキシ-4-{{[4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ}-フェニル)-プロピオン酸 エチルエステル (1.5g) および4規定塩酸-1,4-ジオキサン (30ml) を用いて、実施例(56d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (360mg, 33%) を得た。ただし、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1~1/3) を用いて行った。
- 20 (59c) 3-[4-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-ベンジルオキシフェニル]-プロピオン酸 2塩酸塩

- 25 実施例(59b)で製造した3-[4-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-2-ベンジルオキシフェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (360mg)

のエタノール (5 ml) - 1, 4-ジオキサン (2.5 ml) 溶液に 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に酢酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、1 規定塩酸を加えて得られた沈殿をろ取

し、酢酸エチルで洗浄、乾燥して目的化合物 (280 mg, 収率 82%) を得た。

MS (FAB) m/z : 552 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₃H₃₄O₅N₃ (M+H)⁺: 552.2499. Found: 552.2468.

(実施例 60)

3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [6- (1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ) -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-363) (60a) 4- [3- (tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ) -4-ニトロ-フェノキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-ヒドロキシーピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.5 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml)、水素化ナトリウム (55%, 550 mg)、(5-クロロ-2-ニトロ-フェニル) -メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (3 g) を用いて、実施例 (58a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (4.6 g, 97%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=10/1~3/1を用いた。

MS (FAB) m/z : 452 (M+H)⁺

(60b) 4- [4-アミノ-3- (tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ) -フェノキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

実施例 (60a) で製造した 4- [3- (tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ) -4-ニトロ-フェノキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 ter

tert-ブチルエステル (4.6 g)、エタノール (30 ml) および 10%パラジウム-炭素を用いて、実施例 (56b) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (4 g, 93%) を得た。

MS (FAB) m/z : 421 (M)⁺

- 5 (60c) 4-(3-(2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-4-{2-[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-アセチルアミノ}-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

- 10 実施例 (60b) で製造した 4-[4-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.2 g)、実施例 (53a) で製造した 3-[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸 (1.34 g)、シアノリン酸ジエチル (0.52 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml) およびトリエチルアミン (0.47 ml) を用いて、
15 実施例 (56c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.4 g, 62%) を得た。

(60d) 3-{2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル

- 20 実施例 (60c) で製造した 4-(3-(2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-4-{2-[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-アセチルアミノ}-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.4 g) を 4 規定塩酸-1,4-ジオキサン (30 ml) に溶かし、室温で一夜攪拌した。生じた沈殿をろ取し、酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層
25 を水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下、溶媒を留去して目的化合物 (900 mg, 収率 89%) を得た。

(60e) 3-{2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-[6-(1-メタ

ンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダ
ゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル

- 実施例(60d)で製造した3-{2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-
[1-メチル-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール
5 -2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル(400mg)、
メタンスルホニルクロリド(0.064ml)のジクロロメタン(10ml)溶液
にトリエチルアミン(0.115ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合
物を水にあけ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減
圧下、溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘ
10 キサン/酢酸エチル=1/1~1/5)を用いて精製することにより、目的化合物
(410mg, 収率91%)を得た。

MS (FAB) m/z : 656 (M+H)⁺

- (60f) 3-{2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-[6-(1-メタ
ンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダ
15 ゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 塩酸塩

- 実施例(60e)で製造した3-{2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-
[6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-メチル-1
H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチ
ルエステル(410mg)のエタノール(5ml)-1,4-ジオキサン(2.5
20 ml)溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(1.3ml)を加えて、室温で一
夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、1規定塩酸を加えて生じた沈殿をろ取し、水お
よび酢酸エチルで洗浄して、目的化合物(280mg, 71%)を得た。

MS (FAB) m/z : 628 (M+H)⁺

- HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₁H₃₅ClO₇N
3S (M+H)⁺: 628.1885. Found: 628.1896.

(実施例61)

3-{2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-(1-*tert*-
ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダ

ゾール-2-イルメトキシ}-フェニル}-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-364)

(61a) 4-{2-[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシメチル]-3-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

実施例 (60d) で製造した 3-{2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル (500 mg)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (218 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にエチルアミン (0.132 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) を用いて精製することにより、目的化合物 (410 mg, 収率 70%) を得た。

MS (FAB) m/z : 678 (M+H)⁺

(61b) 3-{2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 塩酸塩

実施例 (61a) で製造した 4-{2-[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニル-エチル)-フェノキシメチル]-3-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (410 mg)、エタノール (5 ml)、1, 4-ジオキサン (2.5 ml) および 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 ml) を用いて、実施例 (60f) に準じて反応及び後処理を行うことにより目的化合物 (320 mg, 81%) を得た。

MS (FAB) m/z : 650 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₅H₄₁ClO₇N

3 (M+H)⁺: 650.2633. Found: 650.2629.

(実施例62)

3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- (ピペリジン-4-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 2塩酸塩 (例示化合物番号1-360)

実施例(60d)で製造した3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- (ピペリジン-4-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル(230mg)を4規定塩酸-1,4-ジオキサン(15ml)に溶かし、室温で2時間攪拌した。

10 反応混合物を濃縮し、生じた沈殿をろ取し、酢酸エチルで洗浄することにより目的化合物(180mg, 91%)を得た。

MS (FAB) m/z: 550 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z: Calcd for C₃₀H₃₃ClO₅N

3 (M+H)⁺: 550.2109. Found: 550.2098.

15 (実施例63)

3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル- (6-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-370)

(63a) メチル- [2-ニトロ-5- (テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) -フェニル] -カルバミン酸 tert-ブチルエステル

20 テトラヒドロピラン-4-オール(0.8ml)、N,N-ジメチルホルムアミド(15ml)、水素化ナトリウム(55%, 370mg)および(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(2g)を用いて、実施例(58a)に準じて反応及び後処理を行うことにより目的化合物(1.9g, 77%)を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1を用いた。

MS (FAB) m/z: 353 (M+H)⁺

(63b) [2-アミノ-5- (テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) -フェニル]

エニル]ーメチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(63a)で製造したメチルー[2-ニトロ-5-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニル]ーカルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.0 g)、エタノール(30 ml)および10%パラジウム-炭素を用いて、実施例
5 (56b)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(1.5 g, 75%)を得た。

MS (FAB) m/z : 323 (M+H)⁺

(63c) 3-[4-{[2-(tert-ブトキシカルボニルーメチルーアミノ)-4-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニルカルバモイル]ーメトキシ}-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]ープロピオン酸
10 エチルエステル

実施例(63b)で製造した[2-アミノ-5-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニル]ーメチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル(1 g)、実施例(53a)で製造した3-[3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]ープロピオン酸(1.46
15 g)、シアノリン酸ジエチル(0.56 ml)、テトラヒドロフラン(30 ml)およびトリエチルアミン(0.52 ml)を用いて、実施例(56c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(680 mg, 58%)を得た。

MS (FAB) m/z : 696 (M)⁺

20 (63d) 3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[1-メチルー(6-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]ーフェニル}ープロピオン酸 エチルエステル

実施例(63c)で製造した3-[4-{[2-(tert-ブトキシカルボニルーメチルーアミノ)-4-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニルカルバモイル]ーメトキシ}-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]ープロピオン酸 エチルエステル(1.5 g)および4規定塩酸-1,4-ジオキサン(30 ml)を用いて、実施例(56d)に準じて反応及び後処理を行うこと
25 により、目的化合物(940 mg, 75%)を得た。ただし、精製はシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）を用いて行った。

MS (FAB) m/z : 579 (M+H)⁺

(63e) 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル- (6-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 塩酸塩

実施例 (63d) で製造した 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル- (6-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル (930mg)、エタノール (15ml)、1, 4-ジオキサン (7.5ml) 溶液および規定の水酸化ナトリウム水溶液 (3.2ml) を用いて、実施例 (60f) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (610mg, 69%) を得た。

MS (FAB) m/z : 551 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₀H₃₂ClO₆N₂Cl (M+H)⁺: 551.1949. Found: 551.1951.

(実施例 64)

3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- (1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 1-362)

(64a) メチル- [5- (1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ) -2-ニトロフェニル] -カルバミン酸 tert-ブチルエステル

1-メチル-ピペリジン-3-オール (0.99ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (15ml)、水素化ナトリウム (55%, 365mg)、(5-クロロ-2-ニトロフェニル) -メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2g) を用いて、実施例 (58a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (2.5g, 98%) を得た。

(64b) [2-アミノ-5- (1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ) -

フェニル] - メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(64a)で製造したメチルー[5-(1-メチルーピペリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェノキシ]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.5g)、エタノール(30ml)および10%パラジウム-炭素を用いて、
 5 実施例(56b)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(2.3g, 100%)を得た。

MS (FAB) m/z : 336 (M+H)⁺

(64c) 3-[4-{[2-(tert-ブトキシカルボニル-メチルーアミノ)-4-(1-メチルーピペリジン-3-イルオキシ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ}-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸
 10 エチルエステル

実施例(64b)で製造した[2-アミノ-5-(1-メチルーピペリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.95g)、実施例(53a)で製造した3-[3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸
 15 (1.34g)、シアノリン酸ジエチル(0.5ml)、テトラヒドロフラン(25ml)およびトリエチルアミン(0.47ml)を用いて、実施例(56c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(2g, 99%)を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル/酢酸エチル/メタノール=3/1を用いた。

MS (FAB) m/z : 710 (M+H)⁺

(64d) 3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[1-メチルー6-(1-メチルーピペリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル

25 実施例(64c)で製造した3-[4-{[2-(tert-ブトキシカルボニル-メチルーアミノ)-4-(1-メチルーピペリジン-3-イルオキシ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ}-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(2g)および4規定塩酸-1,4-ジオキ

サン (30 ml) を用いて、実施例 (56 d) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.36 g, 82%) を得た。

(64 e) 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- (1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 2 塩酸塩

実施例 (64 d) で製造した 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- (1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル (700 mg) のエタノール (15 ml) -1, 4-ジオキサン (7.5 ml) 溶液に 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、1 規定塩酸を加え生じた沈殿をろ取り酢酸エチルで洗浄した。得られた結晶を 1 規定の水酸化ナトリウムに溶かし、酢酸酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、1 規定塩酸を加えて生じた沈殿をろ取りして目的化合物 (270 mg, 41%) を得た。

MS (FAB) m/z : 564 ($M+H$)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₁H₃₅ClO₅N₃ ($M+H$)⁺: 564.2265. Found: 564.2249.

(実施例 65)

3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- (テトラヒドロチオピラン-4-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-371)

(65 a) メチル- [2-ニトロ-5- (テトラヒドロチオピラン-4-イルオキシ) -フェニル] -カルバミン酸 tert-ブチルエステル

テトラヒドロチオピラン-4-オール (990 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml)、水素化ナトリウム (55%, 365 mg)、(5-クロロ-2-ニトロフェニル) -メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2 g) を用いて、実施例 (60 a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的

化合物 (2.5 g, 97%) を得た。

MS (FAB) m/z : 369 (M+H)⁺

(65b) [2-アミノ-5-(テトラヒドロチオピラン-4-イルオキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

- 5 実施例 (65a) で製造したメチル-[2-ニトロ-5-(テトラヒドロチオピラン-4-イルオキシ)-フェニル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2.5 g)、鉄 (1.9 g)、塩化アンモニウム (触媒量) にエタノール-水 (3:1) を加えて、80度で3時間攪拌した。反応混合物を冷却後、不溶物をセライトろ過して除き、ろ液を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して目的化合物 (2 g, 87%) を得た。

MS (FAB) m/z : 338 (M)⁺

- 15 (65c) 3-[4-{[2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-4-(テトラヒドロチオピラン-4-イルオキシ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ}-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

- 20 実施例 (65b) で製造した [2-アミノ-5-(テトラヒドロチオピラン-4-イルオキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2 g)、実施例 (53a) で製造した 3-[3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸 (2.78 g)、シアノリン酸ジエチル (1 ml)、テトラヒドロフラン (50 ml) およびトリエチルアミン (0.98 ml) を用いて、実施例 (56c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (3 g, 71%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=10/1~5/1を用いた。

MS (FAB) m/z : 712 (M)⁺

(65d) 3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-(テトラヒドロチオピラン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-

2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(64c)で製造した3-[4-{[2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-4-(テトラヒドロ-チオピラン-4-イルオキシ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ}-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(3g)および4規定塩酸-1,4-ジオキサン(40ml)を用いて、実施例(56d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(2.3g, 92%)を得た。

MS (FAB) m/z: 595 (M+H)⁺

(65e) 3-{2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-(テトラヒドロ-チオピラン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(65d)で製造した3-{2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-(テトラヒドロ-チオピラン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル(500mg)、エタノール(15ml)、1,4-ジオキサン(7.5ml)および1規定の水酸化ナトリウム水溶液(6ml)を用いて、実施例(60f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(240mg, 50%)を得た。ただし、洗浄は酢酸エチルおよびエタノールを用いて行った。

MS (FAB) m/z: 567 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z: Calcd for C₃₀H₃₂ClO₅N₂ClS (M+H)⁺: 567.1721. Found: 567.1727.

(実施例66)

3-{2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-(1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 2塩酸塩(例示化合物番号1-369)

(66a) メチル-[5-(1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロ-フェニル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

1-メチル-ピロリジン-3-オール (1.28 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml)、水素化ナトリウム (55%, 365 mg)、(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2 g) を用いて、実施例 (58a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (2.4 g, 98%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=3/1を用いた。

MS (FAB) m/z : 352 (M+H)⁺

(66b) [2-アミノ-5-(1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例 (66a) で製造したメチル-[5-(1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2.5 g)、エタノール (30 ml) および10%パラジウム-炭素を用いて、実施例 (56b) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (2.3 g, 100%) を得た。

MS (FAB) m/z : 322 (M+H)⁺

(66c) 3-[4-{[2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-4-(1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ}-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル

実施例 (66b) で製造した [2-アミノ-5-(1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.7 g)、実施例 (53a) で製造した 3-[3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸 (1.03 g)、シアノリン酸ジエチル (0.4 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびトリエチルアミン (0.36 ml) を用いて、実施例 (64c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (2 g, 99%) を得た。

MS (FAB) m/z : 696 (M+H)⁺

(66d) 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- (1-メチルピロリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル

5 実施例(66c)で製造した3- [4- {[2- (tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ) -4- (1-メチルピロリジン-3-イルオキシ) -フェニルカルバモイル] -メトキシ} -2- (4-クロロベンジルオキシ) -フェニル] -プロピオン酸 エチルエステル (1.3g) および4規定塩酸-1, 4-ジオキサン (20ml) を用いて、実施例(56d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (800mg, 74%) を得た。

10 MS (FAB) m/z : 578 (M+H)⁺

(66e) 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- (1-メチルピロリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 2塩酸塩

15 実施例(66d)で製造した3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- (1-メチルピロリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル (800mg)、エタノール (15ml)、1, 4-ジオキサン (7.5ml) および1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (6ml) を用いて、実施例(59c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (250mg, 33%) を得た。

20 MS (FAB) m/z : 550 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₀H₃₃ClO₅N₃ (M+H)⁺ : 550.2109. Found : 550.2108.

(実施例67)

25 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 2塩酸塩 (例示化合物番号1-365)

(67a) メチル-[2-ニトロ-5- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) -フェニル] -カルバミン酸 tert-ブチルエステル

2-ピペリジン-1-イル-エタノール (0.51 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml)、水素化ナトリウム (55%, 183 mg)、(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1 g) を用いて、実施例 (58a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、
 5 目的化合物 (2.4 g, 98%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=3/1 を用いた。

MS (FAB) m/z : 380 (M+H)⁺

(67b) [2-アミノ-5-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
 10

実施例 (67a) で製造したメチル-[2-ニトロ-5-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.2 g)、エタノール (20 ml) および 10% パラジウム-炭素を用いて、実施例 (56b) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.1 g, 100%) を得た。
 15

MS (FAB) m/z : 350 (M+H)⁺

(67c) 3-[4-{[2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ}-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル
 20

実施例 (67b) で製造した [2-アミノ-5-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (740 mg)、実施例 (53a) で製造した 3-[3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸 (998 mg)、シアノリン酸ジエチル (0.39 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびトリエチルアミン (0.353 ml) を用いて、実施例 (56c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (800 mg, 52%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/

酢酸エチル=1/1～酢酸エチルを用いた。

MS (FAB) m/z : 724 (M+H)⁺

(67d) 3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(67c)で製造した3-[4-{[2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ}-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(800mg)および4規定塩酸-1,4-ジオキサン(20ml)を用いて、実施例(56d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(660mg, 99%)を得た。

MS (FAB) m/z : 606 (M+H)⁺

(67e) 3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 2塩酸塩

実施例(67d)で製造した3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル(660mg)、エタノール(15ml)、1,4-ジオキサン(7.5ml)および1規定の水酸化ナトリウム水溶液(4.5ml)を用いて、実施例(59c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(320mg, 61%)を得た。

MS (FAB) m/z : 578 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₂H₃₆ClO₅N₃ (M+H)⁺: 578.2422. Found: 578.2424.

(実施例68)

3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 2塩酸塩(例示化合物番号1-366)

(68a) メチルー[5-(2-モルホリン-1-イル-エトキシ)-2-ニトロ-フェニル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

2-モルホリン-1-イル-エタノール (0.55 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml)、水素化ナトリウム (55%, 183 mg)、(5-クロロ-2-ニトロ-フェニル)-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル (1 g) を用いて、実施例 (66a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.1 g, 99%) を得た。

MS (FAB) m/z : 382 (M+H)⁺

(68b) [2-アミノ-5-(2-モルホリン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例 (68a) で製造したメチルー[5-(2-モルホリン-1-イル-エトキシ)-2-ニトロ-フェニル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.2 g)、エタノール (20 ml) および 10% パラジウム-炭素を用いて、実施例 (56b) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.1 g, 99%) を得た。

MS (FAB) m/z : 352 (M+H)⁺

(68c) 3-[4-{[2-(tert-ブトキシカルボニル-メチルーアミノ)-4-(2-モルホリン-1-イル-エトキシ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ}-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (68b) で製造した [2-アミノ-5-(2-モルホリン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル (750 mg)、実施例 (53a) で製造した 3-[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸 (1 g)、シアノリン酸ジエチル (0.38 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) および トリエチルアミン (0.35 ml) を用いて、実施例 (57c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.6 g, 100%) を得た。

MS (FAB) m/z : 726 (M+H)⁺

(68d) 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- (2-モルホリン-1-イル-エトキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル

実施例(68c)で製造した3- [4- {[2- (tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ) -4- (2-モルホリン-1-イル-エトキシ) -フェニルカルバモイル] -メトキシ} -2- (4-クロロベンジルオキシ) -フェニル] -プロピオン酸 エチルエステル (1.6 g) および4規定塩酸-1, 4-ジオキサン (30 ml) を用いて、実施例(56d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.1 g, 82%) を得た。

10 MS (FAB) m/z : 608 (M+H)⁺

(68e) 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- (2-モルホリン-1-イル-エトキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 2塩酸塩

実施例(68d)で製造した3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- (2-モルホリン-1-イル-エトキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル (1.1 g)、エタノール (25 ml)、1, 4-ジオキサン (13 ml) および1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml) を用いて、実施例(59c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (670 mg, 64%) を得た。ただし、
20 洗浄は酢酸エチルおよびエタノールを用いて行った。

MS (FAB) m/z : 580 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₁H₃₅ClO₆N₃ (M+H)⁺ : 580.2214. Found: 580.2212.

(実施例69)

25 3- [4- (6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ) -2- (5-メチルチオフェン-2-イルメトキシ) -フェニル] -プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-351)

(69a) 3- [4- (6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール

－２－イルメトキシ）－２－（５－メチルチオフエン－２－イルメトキシ）－フェニル]－プロピオン酸 エチルエステル

実施例（２２e）で製造した３－[２－ヒドロキシ－４－（６－メトキシ－１－メチル－１H－ベンズイミダゾール－２－イルメトキシ）－フェニル]－プロピオン酸 エチルエステル（３００mg, ０．７８mmol）、炭酸カリウム（３２４mg, ２．３４mmol）、２－クロロメチル－５－メチルチオフエン（１．０７１g, ７．３０３mmol）及びN,N－ジメチルホルムアミド（１０ml）を用いて、実施例（２２f）に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物（３０３mg, 収率７９％）を得た。

10 MS (FAB) m/z : 495 (M+H)⁺

(69b) ３－[４－（６－メトキシ－１－メチル－１H－ベンズイミダゾール－２－イルメトキシ）－２－（５－メチルチオフエン－２－イルメトキシ）－フェニル]－プロピオン酸 塩酸塩

15 実施例（６９a）で製造した３－[４－（６－メトキシ－１－メチル－１H－ベンズイミダゾール－２－イルメトキシ）－２－（５－メチルチオフエン－２－イルメトキシ）－フェニル]－プロピオン酸 エチルエステル（３０３mg, ０．６１３mmol）、１規定の水酸化ナトリウム（１．３ml, １．３mmol）、エタノール（２ml）及びテトラヒドロフラン（２ml）を用いて、実施例（２２g）に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物（２５９mg, ８４％）を得た。

20 MS (FAB) m/z : 467 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₅H₂₆O₅N₂S (M+H)⁺: 467.1641. Found: 467.1649.

(実施例 70)

25 ３－[２－（４－ブロモチオフエン－２－イルメトキシ）－４－（６－メトキシ－１－メチル－１H－ベンズイミダゾール－２－イルメトキシ）－フェニル]－プロピオン酸 塩酸塩（例示化合物番号 1-352）

(70a) ３－[２－（４－ブロモチオフエン－２－イルメトキシ）－４－（６

ーメトキシー1ーメチルー1Hーベンズイミダゾールー2ーイルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 エチルエステル

実施例(22e)で製造した3-[2-ヒドロキシー4-(6-メトキシー1-メチルー1H-ベンズイミダゾールー2-イルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 エチルエステル(500mg, 1.3mmol)、炭酸カリウム(539mg, 3.902mmol)、4-ブロモー2-クロロメチルチオフェン(845mg, 3.995mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(13ml)を用いて、実施例(22f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(483mg, 収率66%)を得た。

10 MS (FAB) m/z : 559 (M+H)⁺

(70b) 3-[2-(4-ブロモチオフェンー2-イルメトキシ)ー4-(6-メトキシー1-メチルー1H-ベンズイミダゾールー2-イルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 塩酸塩

15 実施例(70a)で製造した3-[2-(4-ブロモチオフェンー2-イルメトキシ)ー4-(6-メトキシー1-メチルー1H-ベンズイミダゾールー2-イルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 エチルエステル(483mg, 0.863mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.8ml, 1.8mmol)、エタノール(2ml)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(435mg, 88%)を得た。

20 MS (FAB) m/z : 531 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₄H₂₄O₅N₂BrS (M+H)⁺ : 531.0589. Found : 531.0599.

(実施例71)

25 3-[2-(5-ブロモチオフェンー2-イルメトキシ)ー4-(6-メトキシー1-メチルー1H-ベンズイミダゾールー2-イルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 塩酸塩(例示化合物番号1-353)

(71a) 3-[2-(5-ブロモチオフェンー2-イルメトキシ)ー4-(6

ーメトキシー1ーメチルー1Hーベンズイミダゾールー2ーイルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 エチルエステル

実施例(22e)で製造した3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 エチルエステル(500mg, 1.3mmol)、炭酸カリウム(539mg, 3.902mmol)、5-ブロモ-2-クロロメチルチオフェン(1.082g, 5.117mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(13ml)を用いて、実施例(22f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(474mg, 収率65%)を得た。

10 MS (FAB) m/z : 559 (M+H)⁺

(71b) 3-[2-(5-ブロモチオフェン-2-イルメトキシ)ー4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 塩酸塩

15 実施例(71a)で製造した3-[2-(5-ブロモチオフェン-2-イルメトキシ)ー4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 エチルエステル(474mg, 0.847mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.7ml, 1.7mmol)、エタノール(2ml)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(427mg, 88%)を得た。

20 MS (FAB) m/z : 531 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₄H₂₄O₅N₂BrS (M+H)⁺ : 531.0589. Found : 531.0576.

(実施例72)

25 3-[2-(4-ブロモフラン-2-イルメトキシ)ー4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)ーフェニル]ープロピオン酸 塩酸塩(例示化合物番号1-355)

(72a) 3-[2-(4-ブロモフラン-2-イルメトキシ)ー4-(6-メ

トキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(22e)で製造した3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(300mg, 0.78mmol)、炭酸カリウム(324mg, 2.341mmol)、4-ブロモ-2-クロロメチルフラン(1.051g, 5.379mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)を用いて、実施例(22f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(451mg, 収率64%)を得た。

10 MS (FAB) m/z : 544 (M+H)⁺

(72b) 3-[2-(4-ブロモフラン-2-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

15 実施例(72a)で製造した3-[2-(4-ブロモフラン-2-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(451mg, 0.83mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.7ml, 1.7mmol)、エタノール(2ml)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(343mg, 75%)を得た。

20 MS (FAB) m/z : 515 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₄H₂₄O₆N₂Br (M+H)⁺ : 515.0818. Found : 515.0806.

(実施例73)

25 3-[2-(5-ブロモフラン-2-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩(例示化合物番号1-356)

(73a) 3-[2-(5-ブロモフラン-2-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

ル] -プロピオン酸 エチルエステル

実施例(22e)で製造した3-[2-ヒドロキシ-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(500mg, 1.3mmol)、炭酸カリウム(539mg, 3.902mmol)、5-ブロモ-2-クロロメチルフラン(1.025g, 5.249mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(13ml)を用いて、実施例(22f)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(351mg, 収率50%)を得た。

MS (FAB) m/z: 544 (M+H)⁺

10 (73b) 3-[2-(5-ブロモフラン-2-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(73a)で製造した3-[2-(5-ブロモフラン-2-イルメトキシ)-4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(351mg, 0.646mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.3ml, 1.3mmol)、エタノール(2ml)及びテトラヒドロフラン(2ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(301mg, 84%)を得た。

20 MS (FAB) m/z: 515 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z: Calcd for C₂₄H₂₄O₆N₂Br (M+H)⁺: 515.0818. Found: 515.0799.

(実施例74)

25 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-ペンタフルオロフェニルメトキシ-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩(例示化合物番号1-350)

(74a) 3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)アクリル酸 tert-ブチルエステル

実施例(1a)で製造した2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシベンズアルデヒド(4.4g, 24.153mmol)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、ジエチルホスホン酸tert-ブチルエステル(7.62g, 30.191mmol)、炭酸セシウム(11.8g, 36.23mol)を加え、70度
5 で1日過熱攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)を用いて精製することにより、目的化合物(2.6g, 38%)を得た。
MS(EI) m/z: 280(M)⁺

10 (74b) 3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル

実施例(74a)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)アクリル酸 tert-ブチルエステル(2.6g, 9.28mmol)の酢酸エチル(30ml)溶液に、触媒量の水酸化パラジウムを加えて、水素雰囲気
15 下、室温で10分攪拌した。触媒をセライトを用いてろ過後、ろ液を減圧下濃縮することにより、目的化合物(2.62g, 100%)を得た。

MS(EI) m/z: 282(M)⁺

(74c) 3-(4-メトキシメトキシ-2-ペンタフルオロフェニルメトキシフェニル)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル

20 実施例(74b)で製造した3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(500mg, 1.771mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、炭酸カリウム(734mg, 5.312mmol)、1-ブロモメチル-2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンゼン(0.4ml, 2.656mmol)を加え、50度で一晩
25 攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)を用いて精製することにより、目的化合物(918mg, 収率100%)を得

た。

MS (EI) m/z : 462 (M)⁺

(74d) 3-(4-ヒドロキシ-2-ペンタフルオロフェニルメトキシフェニル)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル

- 5 実施例(74c)で製造した3-(4-メトキシメトキシ-2-ペンタフルオロフェニルメトキシフェニル)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(918 mg, 1.985 mmol)のエタノール(20 ml)溶液に、p-トルエンスルホン酸(92 mg)を加えて、50度で3時間過熱攪拌した。反応溶液にトリエチルアミンを加えて、濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、目的化合物
- 10 (830 mg, 収率100%)を得た。

MS (EI) m/z : 418 (M)⁺

- (74e) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-ペンタフルオロフェニルメトキシフェニル]-プロ
- 15 ピオン酸 tert-ブチルエステル

- 実施例(74d)で製造した3-(4-ヒドロキシ-2-ペンタフルオロフェニルメトキシフェニル)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(830 mg, 1.771 mmol)と参考例(1b)で製造した2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール(340 mg, 1.771 mmol)
- 20 のトルエン(20 ml)溶液に、トリブチルホスフィン(0.55 ml, 2.214 mmol)と1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(558 g, 2.214 mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いて精製することにより、目的化合物(484 mg, 収率46%)を得た。

- 25 MS (FAB) m/z : 565 (M+H)⁺

(74f) 3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-ペンタフルオロフェニルメトキシフェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(74e)で製造した3-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベン
ズイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-ペンタフルオロフェニルメトキシ-
フェニル]-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(484mg, 0.817
mmol)に、4規定塩酸-1, 4-ジオキサン溶液(10ml)を加えて、室温
5 で1日攪拌した。生じた結晶をろ過後、ジイソプロピルエーテルで洗浄、減圧乾燥
させることにより、目的化合物を(316mg, 収率68%)を得た。

MS (FAB) m/z: 537 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z: Calcd for C₂₆H₂₂O₅N₂F₅ (M+H)⁺: 537.1449. Found: 537.1442.

10 (実施例75)

3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-{1-メチル-6-(3-モルホ
リン-4-イルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ}-
フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩(例示化合物番号1-367)

(75a) メチル-{5-(3-モルホリン-4-イルフェノキシ)-2-ニト
15 ロフェニル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

3-モルホリン-4-イルフェノール(1.501g, 8.377mmol)のN,
N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(33
5mg, 8.377mmol)を加え、室温で1時間攪拌した後、(5-クロロ
-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル
20 (2g, 6.981mmol)を加え、100度で1.5時間過熱攪拌した。室
温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次
洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/
1)を用いて精製することにより、目的化合物(2.18g, 収率73%)を得
25 た。

MS (EI) m/z: 429 (M)⁺

(75b) {2-アミノ-5-(3-モルホリン-4-イルフェノキシ)-フェ
ニル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(75a)で製造したメチルー{5-(3-モルホリン-4-イルフェノキシ)-2-ニトロフェニル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.18g, 5.076mmol)の酢酸エチル(20ml)溶液に10%水酸化パラジウムを加え、水素雰囲気下、室温で一夜攪拌した。触媒をろ過して除き、減圧下、
 5 溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)を用いて精製することにより、目的化合物(1.986g, 収率98%)を得た。

MS(EI) m/z: 399 (M)⁺

(75c) 3-[4-[[2-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)-4-(3-モルホリン-4-イルフェノキシ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ]-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチル
 10 エステル

実施例(75b)で製造した{2-アミノ-5-(3-モルホリン-4-イルフェノキシ)-フェニル}-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステル(500mg, 1.501mmol)のテトラヒドロフラン(11ml)溶液に、3-{4-カルボキシメトキシ-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル}-プロ
 15 ピオン酸 エチルエステル酢酸エチル(590mg, 1.501mmol)、トリエチルアミン(0.26ml, 1.877mmol)、ジエチルシアノホスホン酸(0.28ml, 1.877mmol)を加え、室温で一夜攪拌した。反応溶液を濃縮後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘ
 20 キサン/酢酸エチル=2/1)を用いて精製することにより、目的化合物(805mg, 収率83%)を得た。

25 MS(FAB) m/z: 774 (M+H)⁺

(75d) 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-{1-メチルー6-(3-モルホリン-4-イルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ}-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(75c)で製造した3-[4-{{2-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)-4-(3-モルホリン-4-イルフェノキシ)-フェニルカルバモイル}-メトキシ]-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(805mg, 1.04mmol)を4N塩酸-1,4-ジオキサン溶液(10ml)に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いて精製することにより、目的化合物(343mg, 収率50%)を得た。

MS (FAB) m/z : 656 (M+H)⁺

(75e) 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-{1-メチル-6-(3-モルホリン-4-イルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ}-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(75d)で製造した3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-{1-メチル-6-(3-モルホリン-4-イルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ}-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(343mg, 0.515mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(1.1ml, 1.1mmol)、エタノール(1ml)及びテトラヒドロフラン(1ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(267mg, 74%)を得た。

MS (FAB) m/z : 628 (M+H)⁺ (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₅H₃₅O₆N₃Cl (M+H)⁺: 628.2214. Found: 628.2225.

(実施例76)

3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-{4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェノキシ}-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩(例示化合物番号1-368)

(76a) 4-[4-{3-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)-4-ニトロフェノキシ}-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

5 4-(4-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.136 g, 4.081 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml)、水素化ナトリウム (180 mg, 4.489 mmol)、及び (5-クロロ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.28 g, 4.489 mmol) を用いて、実施例 (75a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.894 g, 88%)
10 を得た。

MS (EI) m/z: 528 (M)⁺

(76b) 4-[4-{4-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)-フェノキシ}-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

15 実施例 (76a) で製造した 4-[4-{3-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)-4-ニトロフェノキシ}-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.894 g, 3.583 mmol)、酢酸エチル (20 ml)、及び 10% 水酸化パラジウムを用いて、実施例 (75b) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.751 g, 98%) を
20 得た。

MS (EI) m/z: 498 (M)⁺

(76c) 4-[4-{3-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)-4-[2-{3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ}-アセチルアミノ]-フェノキシ}-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

25 実施例 (76b) で製造した 4-[4-{4-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)-フェノキシ}-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (500 mg, 1.002 mmol)、テトラ

ヒドロフラン (10 ml) 溶液、3- {4-カルボキシメトキシ-2- (4-クロロベンジルオキシ) -フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル酢酸エチル (472 mg, 1.202 mmol)、トリエチルアミン (0.21 ml, 1.503 mmol)、及びジエチルシアノホスホン酸 (0.23 ml, 1.503 mmol) を用いて、実施例 (75c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (790 mg, 90%) を得た。

MS (FAB) m/z : 873 (M+H)⁺

(76d) 3- [2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- {1-メチル-6- (4-ピペラジン-1-イルフェノキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ} -フェニル] -プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (76c) で製造した 4- [4- {3- (tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) -4- [2- {3- (4-クロロベンジルオキシ) -4- (2-エトキシカルボニルエチル) -フェノキシ} -アセチルアミノ] -フェノキシ} -フェニル] -ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (790 mg, 0.904 mmol) 及び、4N塩酸-1, 4-ジオキサン溶液 (10 ml) を用いて、実施例 (75d) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (266 mg, 44%) を得た。

MS (FAB) m/z : 655 (M+H)⁺

(76e) 3- [2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [1-メチル-6- {4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェノキシ} -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ] -フェニル] -プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (76d) で製造した 3- [2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- {1-メチル-6- (4-ピペラジン-1-イルフェノキシ) -1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ} -フェニル] -プロピオン酸 エチルエステル (266 mg, 0.4 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (17.6 mg, 0.44 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、ヨウ化メチル (27.1, 0.44 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液にメタノールを加え、濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝20／1）を用いて精製することにより、目的化合物（186mg，収率69％）を得た。

5 MS (FAB) m/z : 669 (M+H)⁺

(76f) 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[1-メチル-6-{4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノキシ}-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

10 実施例(76e)で製造した3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[1-メチル-5-{6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノキシ}-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(186mg, 0.278mmol)、1規定の水酸化ナトリウム(0.56ml, 0.56mmol)、エタノール(1ml)及びテトラヒドロフラン(1ml)を用いて、実施例(22g)に準じて反応及び後処理を行うことにより、
15 目的化合物(186mg, 94％)を得た。

MS (FAB) m/z : 641 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₃₆H₃₈O₅N₄Cl (M+H)⁺: 641.2531. Found: 641.2565.

(実施例77)

20 (77a) 3-{2-ヒドロキシ-4-[2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル(例示化合物番号1-387)

実施例(53b)で製造した3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル(6.26g, 11.969mmol)のエタノール(20ml)と酢酸エチル(20ml)の混合溶液に、触媒量の水酸化パラジウムを加えて、水素雰囲気下、50度で一晩攪拌した。触媒をセライトを用いてろ過後、ろ液を濃縮し、メタノールから再結晶を行うことで、目

的化合物 (3.373 g, 71%) を得た。

MS (FAB) m/z : 399 (M+H)⁺

(77b) 3-{2-(5-クロロチオフエン-2-イルメトキシ)-4-[2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (77a) で製造した 3-{2-ヒドロキシ-4-[2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル (250 mg, 0.627 mmol) のアセトン (8 ml) 溶液に、炭酸セシウム (307 mg, 0.941 mmol)、2-クロロ-5-クロロメチルチオフエン (0.12 ml, 0.941 mmol) を加え、6 時間加熱還流した。反応溶液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/3) を用いて精製することにより、目的化合物 (308 mg, 収率 93%) を得た。

MS (FAB) m/z : 529 (M+H)⁺

(77c) 3-{2-(5-クロロチオフエン-2-イルメトキシ)-4-[2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 塩酸塩

実施例 (77b) で製造した 3-{2-(5-クロロチオフエン-2-イルメトキシ)-4-[2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル (308 mg, 0.582 mmol)、1 規定の水酸化ナトリウム (1.2 ml, 1.2 mmol)、エタノール (1 ml) 及びテトラヒドロフラン (1 ml) を用いて、実施例 (22g) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (215 mg, 69%) を得た。

MS (FAB) m/z : 501 (M+H)⁺

HR-MS (FAB) m/z : Calcd for C₂₅H₂₆O₅N₂Cl

1 S (M+H)⁺: 501.1251. Found: 501.1254.

(実施例 78)

3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [2- (1-メチル-6-フェ
ノキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) -エトキシ] -フェニル} -プロ
5 ピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-376)

(78a) 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [2- (1-
メチル-6-フェノキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) -エトキシ] -
フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル

10 実施例 (53a) で製造した 3- [3- (4-クロロベンジルオキシ) -4-
(2-エトキシカルボニルエチル) -フェノキシ] -プロピオン酸 (0.47 g,
1.2 mmol) のジクロロメタン (10 ml)、オキザリルクロリド (0.17
ml, 1.9 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (触媒量)、(2-アミ
ノ-5-フェノキシ-フェニル) -メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエス
15 テル (0.25 g, 1.2 mmol)、ジクロロメタン (15 ml)、および 4 規
定塩酸-1, 4-ジオキサン (20 ml) を用いて、実施例 (53b) に準じて反
応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (0.30 g, 44%) を得た。た
だし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エ
チル=1/1 を用いた。

(78b) 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [2- (1-メチ
20 ル-6-フェノキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) -エトキシ] -フェ
ニル} -プロピオン酸 塩酸塩

実施例 (78a) で製造した 3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4-
[2- (1-メチル-6-フェノキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) -
エトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 エチルエステル (0.30 g, 0.5
25 mmol)、エタノール (5.0 ml)、1, 4-ジオキサン (2.5 ml) およ
び 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml) を用いて、実施例 (53c) に
準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (0.21 g, 70%) を
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm

2.43 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.73 (3H, s), 4.42 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 5.11 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.31–7.36 (2H, m), 7.43–7.47 (4H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 12.0 (1H, brs),

MS (FAB) m/z : 557 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

HR-MS (ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_2$ C_1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 557.1844. Found: 557.1824.

(実施例79)

3-(2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-{6-[3-(2-ヒドロキシーエチルアミノ)フェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ}-フェニル)-プロピオン酸 2塩酸塩(例示化合物番号1-358) (79a) [5-(3-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エチル]-アミノ}-フェノキシ)-2-ニトロフェニル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

[5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ)-2-ニトロフェニル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(3.4 g, 7.4 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(40 ml)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(55%, 0.64 g)を加え、室温で30分攪拌した後、(2-ブロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン(1.6 ml, 7.4 mmol)を加え、60度で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサ

ン／酢酸エチル＝9／1)を用いて精製する事により、目的化合物(2.3 g, 収率50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm

0.01 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.31 (9H, s),
 5 1.44 (9H, s), 3.26 (3H, s), 3.74 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 3.78 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.9, 9.5\text{Hz}$), 6.88-6.90 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

(79b) [2-アミノ-5-(3-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-アミノ}-フェノキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(79a)で製造した、[5-(3-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-アミノ}-フェノキシ)-2-ニトロ-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.3 g, 3.7mmol)、エタノール(30ml)および10%パラジウム-炭素(1.0g)を用いて、実施例(56b)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(2.0 g, 91%)を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン／酢酸エチル＝4／1を用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm

0.02 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.42 (18H, s), 3.14 (3H, s), 3.70 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
 25 3.74 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.71-6.75 (2H, m), 6.78-6.80 (2H, m), 6.89 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$)

(79c) 3-[4-tert-ブトキシカルボニルメトキシ-2-(4-クロ
ローベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実験例(45b)で製造した3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-ヒド
ロキシ-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル(1.0g, 3.0mmo
5 1)のアセトン(30ml)溶液に、炭酸セシウム(1.5g)、ブromo酢酸tert
ブチルエステル(0.77ml)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に
水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィ(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)を用いて精製することに
10 より、目的化合物(1.5g, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm

1.21 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.48 (9H, s), 2.
57 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.91 (2H, t, $J=7.$
7Hz), 4.09 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.45 (2H,
15 s), 5.01 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J=8.1,$
2.2Hz), 6.53 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.05 (1
H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35 (4H, s)

(79d) 3-[4-カルボキシメトキシ-2-(4-クロロベンジルオキシ)
-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

20 実験例(79c)で製造した3-[4-tert-ブトキシカルボニルメトキシ
-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエス
テル(1.3g, 2.9mmo1)の1,4-ジオキサン(10ml)溶液に4
規定塩酸-1,4-ジオキサン(30ml)を加え、室温で一夜攪拌した。減圧下
濃縮し、トルエンを加えて得られた沈殿をろ取り、乾燥して目的化合物(1.1g,
25 収率100%)を得た。

MS (FAB) m/z : 393 ($M+H$)⁺

(79e) 3-[4-{2-[4-(3-{tert-ブトキシカルボニル-[2
-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-アミノ}-フェ

ノキシ) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ) - フェニルカルバモイル] - メトキシ} - 2 - (4-クロロ-ベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステル

5 実験例(79b)で製造した[2-アミノ-5-(3-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-アミノ}-フェノキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチル
 エステル(1.0g, 1.7mmol)、実験例(79d)で製造した3-[4-カルボキシメトキシ-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロ
 10 ピオン酸 エチルエステル(0.80g, 2.0mmol)、シアノリン酸ジエ
 チル(0.30ml)、テトラヒドロフラン(30ml)およびトリエチルアミン
 (0.27ml)を用いて、実験例(56c)に準じて反応及び後処理を行うこと
 により、目的化合物(1.4g, 収率84%)を得た。ただし、シリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=5/1を用い
 た。

15 (79f) 3-(2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-4-{6-[3-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)フェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾ
 ール-2-イルメトキシ}-フェニル)-プロピオン酸 エチルエステル

20 実験例(79e)で製造した3-[4-{2-[4-(3-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-アミノ}-フェノキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミ
 ノ)-フェニルカルバモイル]-メトキシ} - 2 - (4-クロロ-ベンジルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸 エチルエステル(1.4g, 1.4mmol)お
 よび4規定塩酸-1,4-ジオキサン(40ml)を用いて、実施例(56d)に
 準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(0.51g, 収率60%)
 25 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ ppm

1.18 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.58 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.47 (2

H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.77 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$),
 4.03–4.08 (5H, m), 5.16 (2H, s), 5.68 (2
 H, s), 6.71 (1H, dd, $J=8.0, 2.2\text{ Hz}$), 6.
 83 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.05–7.21 (3H, m),
 5 7.37–7.46 (m, 5H), 7.54 (1H, t, $J=8.8$
 Hz), 7.66 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d,
 $J=8.8\text{ Hz}$)

実施例 (7.9 g) 3-(2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-{6-[3-
 -(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイ
 10 ミダゾール-2-イルメトキシ}-フェニル)-プロピオン酸 2塩酸塩

実施例 (7.9 f) で製造した 3-(2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-
 {6-[3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェノキシ]-1-メチル-1H-
 15 -ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ}-フェニル)-プロピオン酸 エチル
 エステル (0.50 g, 0.80 mmol)、エタノール (8.5 ml)、1,4-
 ジオキサン (4.0 ml) 溶液および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.7 ml)
 を用いて、実施例 (5.6 e) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的
 化合物 (0.30 g, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm

2.46 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.77 (2H, t, J
 20 $=7.7\text{ Hz}$), 3.10 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.5 (2
 H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.94 (3H, s), 5.16 (2H,
 s), 5.62 (2H, s), 6.29 (1H, brs), 6.43
 (1H, brs), 6.55 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.72
 (1H, dd, $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, J
 25 $=2.2\text{ Hz}$), 7.12–7.21 (3H, m), 7.44–7.50 (4
 H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.79 (1H,
 d, $J=8.8\text{ Hz}$),

MS (FAB) m/z : 602 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

HR-MS (ESI) m/z : Calcd for $C_{33}H_{33}O_6N_3$
 C1 (M+H)⁺: 602.2058. Found: 602.2026.

(実施例 80)

3-[4-{2-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メ
 5 チル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エトキシ}-2-(4-クロロ
 ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 1-3
 42)

(80a) 3-[4-{2-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エトキシ}-2-(4
 10 -クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (53a) で製造した 3-[3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-
 (2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸 (0.80 g,
 2.0 mmol) のジクロロメタン (20 ml)、オキザリルクロリド (0.19
 ml, 2.2 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (触媒量)、{4-[4
 15 -アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェノキシ]
 -2,6-ジメチルフェニル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.
 91 g, 2.0 mmol)、ジクロロメタン (30 ml)、および 4 規定塩酸-1,
 4-ジオキサン (20 ml) を用いて、実施例 (53b) に準じて反応及び後処理
 を行うことにより、目的化合物 (0.33 g, 26%) を得た。

(80b) 3-[4-{2-[6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エトキシ}-2-(4
 20 -クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 2塩酸塩

実施例 (80a) で製造した 3-[4-{2-[6-(4-アミノ-3,5-ジ
 メチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エ
 25 トキシ}-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エ
 チルエステル (0.33 g, 0.50 mmol)、エタノール (5.0 ml)、1,
 4-ジオキサン (2.5 ml) および 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml)
 1) を用いて、実施例 (53c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的

化合物 (0.27 g, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm

2.25 (6H, s), 2.42 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.73 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.63 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.94 (3H, s), 4.44 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 5.10 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.74 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$), 7.43–7.48 (4H, m), 7.58 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$)

MS (FAB) m/z : 600 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

HR-MS (ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_3$
C1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 600.2265. Found: 600.2264.

(実施例 81)

3-[4-{2-[6-(3-アミノベンジルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エトキシ}-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 2塩酸塩 (例示化合物番号 1-379).

(81a) [5-(3-アミノベンジルオキシ)-2-ニトロフェニル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

3-アミノベンジルアルコール (5.0 g, 40 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (60 ml)、水素化ナトリウム (1.8 g, 40 mmol)、(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (12 g, 40 mmol) を用いて、実施例 (58a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (11 g, 73%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=4/1を用いた。

MS (FAB) m/z : 373 (M)⁺

(81b) [5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノベンジルオキシ)

－2－ニトロフェニル]－メチルーカルバミン酸 tert－ブチルエステル

実施例(81a)で製造した[5－(3－アミノベンジルオキシ)－2－ニトロフェニル]－メチルーカルバミン酸 tert－ブチルエステル(4.0g, 10mmol)、ジ－tert－ブチルジカーボネート(3.5g, 15mmol) のエタノール(45ml)、テトラヒドロフラン(45ml)混合溶液にトリエチルアミン(2.2ml, 15mmol)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝8

5 1)を用いて精製する事により、目的化合物(3.6g, 72%)を得た。

MS (FAB) m/z : 474 (M+H)⁺

(81c) [2－アミノ－5－(3－tert－ブトキシカルボニルアミノベンジルオキシ)－フェニル]－メチルーカルバミン酸 tert－ブチルエステル 鉄粉(0.56g)、塩化アンモニウム(70mg)のエタノール(15ml)、

15 水(5.0ml)混合溶液を100度で15分攪拌後、実施例(81b)で製造した[5－(3－tert－ブトキシカルボニルアミノベンジルオキシ)－2－ニトロフェニル]－メチルーカルバミン酸 tert－ブチルエステル(1.0g)を加え、3時間100度で攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加え、沈殿物をろ過除去し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層

20 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)を用いて精製する事により、目的化合物(0.83g, 89%)を得た。

(81d) 3－[4－{2－[4－(3－tert－ブトキシカルボニルアミノベンジルオキシ)－2－(tert－ブトキシカルボニル－メチルーアミノ)－フェニルカルバモイル]－エトキシ}－2－(4－クロロフェノキシ)－フェニル]－プロピオン酸 エチルエステル

25

実験例(53a)で製造した3－[3－(4－クロロベンジルオキシ)－4－

(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸 (0.82 g, 2.0 mmol)、実験例 (81c) で製造した [2-アミノ-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンジルオキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.74 g, 1.7 mmol)、シアノリン酸ジエチル (0.30 ml)、テトラヒドロフラン (20 ml) およびトリエチルアミン (0.28 ml) を用いて、実験例 (56c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.2 g, 収率 86%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=2/1を用いた。

- 10 (81e) 3-[4-{2-[6-(3-アミノ-ベンジルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エトキシ}-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

実験例 (81d) で製造した 3-[4-{2-[4-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンジルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェニルカルバモイル]-エトキシ}-2-(4-クロロ-フェ

15 ノキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (1.2 g, 1.4 mmol) および 4 規定塩酸-1, 4-ジオキサン (40 ml) を用いて、実施例 (56d) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (0.44 g, 収率 50%) を得た。

- 20 (81f) 3-[4-{2-[6-(3-アミノ-ベンジルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エトキシ}-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 2 塩酸塩

実施例 (81e) で製造した 3-[4-{2-[6-(3-アミノ-ベンジルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エトキシ}-2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (0.43 g, 0.70 mmol)、エタノール (7.0 ml)、1, 4-ジオキサン (3.5 ml) および 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を用いて、実施例 (53c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (0.12 g,

25

26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm

2.42 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.73 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.64 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.99 (3
5 H, s), 4.44 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=8.0$,
2.2Hz), 6.62 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.06 (1
H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.13 (1H, brs), 7.23-7.
39 (3H, m), 7.41-7.48 (5H, m), 7.64 (1
10 H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

MS (FAB) m/z : 586 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

HR-MS (ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}_3$
C1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 586.2109. Found: 586.2118.

(実施例82)

15 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-{6-[3-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)フェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-エトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号1-385)

(82a) 3-[4-{2-[4-(3-{tert-ブトキシカルボニル-[2
20 -(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-アミノ}-フェ
ノキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェニルカル
バモイル]-エトキシ}-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-
プロピオン酸 エチルエステル

実験例(53a)で製造した3-[3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-
25 (2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸(1.1g, 2.
7mmol)、実験例(79b)で製造した[2-アミノ-5-(3-{tert-
ブトキシカルボニル-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-
エチル]-アミノ}-フェノキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 te

tert-ブチルエステル (1.3 g, 2.2 mmol)、シアノリン酸ジエチル (0.41 ml)、テトラヒドロフラン (20 ml) およびトリエチルアミン (0.37 ml) を用いて、実験例 (56c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (1.6 g, 収率 76%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマト

5 グラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル = 4/1 を用いた。

(82b) 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-{6-[3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-エトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル

10 実験例 (82a) で製造した 3-[4-{2-[4-(3-{tert-ブトキシカルボニル-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エチル]-アミノ]-フェノキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-フェニルカルバモイル]-エトキシ}-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (1.6 g, 1.6 mmol) および 4 規定塩酸-1, 4-ジオキサン (45 ml) を用いて、実施例 (56d) に

15 準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (0.66 g, 収率 67%) を得た。

(82c) 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-{6-[3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-エトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

20

実施例 (82b) で製造した 3-[2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-{6-[3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-エトキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (0.66 g, 1.0 mmol)、エタノール (10 ml)、

25 1, 4-ジオキサン (5.0 ml) および 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml) を用いて、実施例 (53c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (0.14 g, 20%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm

2. 43 (2H, t, J=7.3 Hz), 2. 74 (2H, t, J=7.3 Hz), 3. 02 (2H, m), 3. 50 (2H, t, J=6.6 Hz), 3. 72 (3H, s), 4. 41 (2H, t, J=6.6 Hz), 4. 62 (1H, brs), 5. 11 (2H, s), 5. 62 (1H, t, J=5.5 Hz), 6. 08 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz), 6. 16 (1H, t, J=2.2 Hz), 6. 28 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 6. 50 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 6. 60 (1H, d, J=2.2 Hz), 6. 85 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 6. 99 (1H, t, J=8.1 Hz), 7. 05 (1H, d, J=8.1 Hz), 7. 22 (1H, d, J=2.2 Hz), 7. 43-7. 48 (4H, m), 7. 53 (1H, d, J=8.8 Hz), 12. 0 (1H, brs),

MS (FAB) m/z: 616 (M+H)⁺

15 HR-MS (ESI) m/z: Calcd for C₃₄H₃₅O₆N₃C1 (M+H)⁺: 616.2215. Found: 616.2217.

(実施例 83)

3-(2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-{2-[1-メチル-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エトキシ}-フェニル)-プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-380) (83a) メチル-[2-ニトロ-5-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

25 テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オール (1.1 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml)、水素化ナトリウム (0.52 g)、(5-クロロ-2-ニトロ-フェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.1 g) を用いて、実施例 (58a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (2.8 g, 74%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=3/1を用いた。

(83b) [2-アミノ-5-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(83a)で製造したメチル-[2-ニトロ-5-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.8 g, 7.9 mmol)、エタノール(30 ml)、および10%パラジウム-炭素を用いて、実施例(56b)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(2.4 g, 96%)を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=3/1を用いた。

10 (83c) 3-(2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-{2-[1-メチル-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エトキシ}-フェニル)-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(53a)で製造した3-[3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸(0.60 g, 1.5 mmol)のジクロロメタン(15 ml)、オキザリルクロリド(0.14 ml, 1.6 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(触媒量)、実施例(83b)で製造した[2-アミノ-5-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.48 g, 1.5 mmol)、ジクロロメタン(20 ml)、および4規定塩酸-1,4-ジオキサン(20 ml)を用いて、実施例(53b)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(0.37 g, 42%)を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=1/6を用いた。

25 (83d) 3-(2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-{2-[1-メチル-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エトキシ}-フェニル)-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(83c)で製造した3-(2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-{2-[1-メチル-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エトキシ}-フェニル)-プロピオン酸 エチル

エステル (0.37 g, 0.62 mmol)、エタノール (6.0 ml)、1,4-ジオキサン (3.0 ml) および1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を用いて、実施例 (53c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (0.18 g, 46%) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm
 1.60 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.42 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.73 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.41 (2H, brs), 3.49 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.87 (2H, m), 4.40 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$) 4.6
 10 3 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.3 (1H, s), 7.43-7.48 (4H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 12.0 (1H, brs),

15 MS (FAB) m/z : 565 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
 HR-MS (ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2$
 C1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 565.2105. Found: 565.2118.

(実施例 84)

3- {2- (4-クロロベンジルオキシ) -4- [2- (6-シクロペンチルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) -エトキシ] -フェニル} -プロピオン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 1-381)

(84a) (5-シクロペンチルオキシ-2-ニトロフェニル) -メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

シクロペンタノール (1.6 ml, 17 mmol)、N, N-ジメチルホルム
 25 アミド (25 ml)、水素化ナトリウム (0.82 g, 17 mmol)、(5-クロロ-2-ニトロフェニル) -メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (5 g, 17 mmol) を用いて、実施例 (58a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (4 g, 70%) を得た。ただし、シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン／酢酸エチル＝25／1～20／1を用いた。

MS (FAB) m/z : 337 (M+H)⁺

(84b) (2-アミノ-5-シクロペンチルオキシフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(84a)で製造した(5-シクロペンチルオキシ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(4.0g, 12mmol)、エタノール(50ml)、および10%パラジウム-炭素(1.5g)を用いて、実施例(56b)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(3.2g, 86%)を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン／酢酸エチル＝4／1を用いた。

(84c) 3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[2-(6-シクロペンチルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル

実施例(53a)で製造した3-[3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸(600mg, 1.5mmol)のジクロロメタン(15ml)、オキザリルクロリド(0.14ml, 1.6mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(触媒量)、実施例(84b)で製造した(2-アミノ-5-シクロペンチルオキシフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.46g, 1.5mmol)、ジクロロメタン(20ml)、および4規定塩酸-1,4-ジオキサン(20ml)を用いて、実施例(53b)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(0.41g, 47%)を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン／酢酸エチル＝1／2を用いた。

(84d) 3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[2-(6-シクロペンチルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]フェニル}-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(84c)で製造した3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-

[2-(6-シクロペンチルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル (0.40 g, 0.69 mmol)、エタノール (8.0 ml)、1,4-ジオキサン (4.0 ml) および1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml) を用いて、実施例 (53c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (0.23 g, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm

1.59-1.65 (2H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.42 (2H, t, $J=7.3$ Hz),
 10 2.73 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.60 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.96 (3H, s), 4.42 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 4.96 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=8.1, 2.2$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.10 (1
 15 H, dd, $J=9.5, 2.2$ Hz), 7.43-7.47 (5H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 12.0 (1H, brs),
 MS (FAB) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

HR-MS (ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{N}_2$
 C1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 549.2156. Found: 549.2147.

20 (実施例 85)

3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[2-(6-シクロヘプチルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 (例示化合物番号 1-383)

(85a) (5-シクロヘプチルオキシ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

シクロヘプタノール (2.1 ml, 17 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (25 ml)、水素化ナトリウム (0.82 g, 17 mmol)、(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステ

ル (5.0 g, 17 mmol) を用いて、実施例 (58 a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (3.7 g, 60%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=25/1を用いた。

- 5 (85 b) (2-アミノ-5-シクロヘプチルオキシフェニル)-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例 (85 a) で製造した (5-シクロヘプチルオキシ-2-ニトロフェニル)-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.7 g, 10 mmol)、エタノール (50 ml)、テトラヒドロフラン (40 ml)、および10%パラジウム-炭素 (1.0 g) を用いて、実施例 (56 b) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (3.3 g, 100%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=5/1を用いた。

MS (FAB) m/z : 335 ($M+H$)⁺

- 15 (85 c) 3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[2-(6-シクロヘプチルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (53 a) で製造した 3-[3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸 (0.60 g, 1.5 mmol) のジクロロメタン (15 ml)、オキザリルクロリド (0.14 ml, 1.6 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (触媒量)、実施例 (85 b) で製造した (2-アミノ-5-シクロヘプチルオキシフェニル)-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.50 g, 1.5 mmol)、ジクロロメタン (20 ml)、および4規定塩酸-1,4-ジオキサン (20 ml) を用いて、実施例 (53 b) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (0.38 g, 42%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=1/1を用いた。

- (85 d) 3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[2-(6-シク

ロヘプチルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 塩酸塩

実施例(85c)で製造した3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[2-(6-シクロヘプチルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル(0.38g, 0.63mmol)、エタノール(8.0ml)、1,4-ジオキサン(4.0ml)および1規定の水酸化ナトリウム水溶液(2.0ml)を用いて、実施例(53c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(0.15g, 40%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm
 1.42-1.55 (2H, m), 1.55-1.59 (4H, m), 1.64-1.75 (4H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7.7Hz), 2.74 (2H, t, J=7.7Hz), 3.27 (2H, t, J=7.6Hz), 3.71 (3H, s), 4.39 (2H, t, J=7.6Hz), 4.53 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=8.1, 2.2Hz), 6.59 (1H, d, J=2.2Hz), 6.74 (1H, dd, J=8.1, 2.2Hz), 7.03-7.06 (2H, m), 7.38-7.48 (5H, m), 12.0 (1H, brs),

MS (FAB) m/z: 577 (M+H)⁺
 HR-MS (ESI) m/z: Calcd for C₃₃H₃₈O₅N₂Cl (M+H)⁺: 577.2470. Found: 577.2460.

(実施例86)

3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[2-(6-シクロヘキシルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 塩酸塩(例示化合物番号1-382)

(86a) (5-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

シクロヘキサノール (3.5 g, 35 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml)、水素化ナトリウム (1.7 g)、(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (10 g) を用いて、実施例 (58 a) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (10 g, 83%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=20/1 を用いた。

(86 b) (2-アミノ-5-シクロヘキシルオキシフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例 (86 a) で製造した (5-シクロヘキシルオキシ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (10 g, 29 mmol)、エタノール (90 ml)、テトラヒドロフラン (60 ml)、および10%パラジウム-炭素 (3.6 g) を用いて、実施例 (56 b) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (8.8 g, 95%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=4/1 を用いた。

MS (FAB) m/z : 321 (M+H)⁺

(86 c) 3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[2-(6-シクロヘキシルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]}-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (53 a) で製造した 3-[3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸 (0.60 g, 1.5 mmol) のジクロロメタン (15 ml)、オキザリルクロリド (0.14 ml, 1.6 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (触媒量)、実施例 (86 b) で製造した (2-アミノ-5-シクロヘキシルオキシフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.48 g, 1.5 mmol)、ジクロロメタン (20 ml)、および4規定塩酸-1, 4-ジオキサン (20 ml) を用いて、実施例 (53 b) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (0.55 g, 62%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー

一では溶出溶媒としてヘキサン／酢酸エチル＝1／2を用いた。

(86d) 3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[2-(6-シクロヘキシルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 塩酸塩

- 5 実施例(86c)で製造した3-{2-(4-クロロベンジルオキシ)-4-[2-(6-シクロヘキシルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸 エチルエステル(0.54g, 0.90mmol)、エタノール(9.0ml)、1,4-ジオキサン(4.5ml)および1規定の水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)を用いて、実施例(53c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物(0.24g, 42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm

- 1.28-1.57 (6H, m), 1.72-1.75 (2H, m), 1.94-1.98 (2H, m), 2.42 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$),
 15 2.73 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.58 (2H, brs),
 3.95 (3H, s), 4.42 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.49 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
 20 7.43-7.47 (5H, m), 7.64 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 12.0 (1H, brs),

MS (FAB) m/z : 563 ($M+H$) $^+$

HR-MS (ESI) m/z : Calcd for $C_{32}H_{36}O_5N_2$
 C1 ($M+H$) $^+$: 563.2313. Found: 563.2293.

- 25 (実施例87)

3-[4-[2-(6-アリルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エトキシ]-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩(例示化合物番号1-384)

(87a) (5-アリルオキシ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.0 g, 10 mmol) のアリルアルコール (25 ml) 溶液
 5 に水酸化カリウム (1.2 g, 20 mmol) を加え、100度で6時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) を用いて精製する事により、目的化合物 (3.3 g, 収率100%) を得た。

10 MS (FAB) m/z: 309 (M+H)⁺

(87b) (5-アリルオキシ-2-アミノフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例 (87a) で製造した (5-アリルオキシ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.0 g, 3.2 mmol)
 15 をエチルアルコール (15 ml)、水 (5.0 ml) の混合溶液に溶かし、鉄粉 (0.86 g, 16 mmol) および塩化アンモニウム (0.11 g, 2.1 mmol) を加え、80度で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加える。鉄粉をセライトろ過して除き、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
 20 グラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) を用いて精製する事により、目的化合物 (0.87 g, 収率98%) を得た。

MS (FAB) m/z: 279 (M+H)⁺

(87c) 3-[4-[2-(6-アリルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイ
 25 ミダゾール-2-イル)-エトキシ]-2-(4-クロロフェノキシノフェニル)-プロピオン酸 エチルエステル

実施例 (53a) で製造した 3-[3-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-エトキシカルボニルエチル)-フェノキシ]-プロピオン酸 (1.3 g, 3.

1 mmol) のジクロロメタン (30 ml)、オキザリルクロリド (0.54 ml, 6.2 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (触媒量)、実施例 (87b) で製造した (5-アリルオキシ-2-アミノフェニル)-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.87 g, 3.1 mmol)、ジクロロメタン (40 ml)、および4規定塩酸-1, 4-ジオキサン (40 ml) を用いて、実施例 (53b) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (0.70 g, 41%) を得た。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは溶出溶媒としてヘキサン/酢酸エチル=1/2を用いた。

(87d) 3-[4-[2-(6-アリルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-エトキシ]-2-(4-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオン酸 塩酸塩

実施例 (87c) で製造した 3-[4-[2-(6-アリルオキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-エトキシ]-2-(4-クロロフェノキシ)-フェニル]-プロピオン酸 エチルエステル (0.69 g, 1.3 mmol)、エタノール (16 ml)、1, 4-ジオキサン (8.0 ml) および1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 ml) を用いて、実施例 (53c) に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (0.32 g, 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm

2.42 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.51 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.41 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 4.67 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 5.09 (2H, s), 5.29 (1H, d, $J=10.2, 1.5$ Hz), 5.46 (1H, m), 6.10 (1H, m), 6.49 (1H, dd, $J=8.1, 2.2$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.05-7.08 (2H, m), 7.40-7.48 (5H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 12.0 (1H, brs),

MS (FAB) m/z : 521 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

HR-MS (ESI) m/z : Calcd for $C_{29}H_{30}O_5N_2$
 C1 (M+H)⁺: 521.1844. Found: 521.1860.

(参考例1)

2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール
 5 (1a) (2-アミノ-5-メトキシフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

米国特許登録第5886014号(日本特許登録第3249490号)に準じて製造した(5-メトキシ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(65.17g)のエタノール(250ml)-テトラヒドロフラン(150ml)溶液に10%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下、室温
 10 で一夜攪拌した。触媒をろ過して除き、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに溶かし、大量のヘキサンを加え、超音波洗浄した。得られた個体をろ取して目的化合物(48.68g, 84.4%)を得た。

MS (FAB) m/z : 241 (M+H)⁺

15 (1b) 2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール

参考例(1a)で製造した(2-アミノ-5-メトキシフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(46.68g)およびグリコール酸(44.30g)を4N塩酸(300ml)に溶かし、4時間半加熱還流した。減圧下、
 20 溶媒を留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えて攪拌した。得られた固体をろ取して目的化合物(25.92g, 71%)を得た。

MS (FAB) m/z : 193 (M+H)⁺

(参考例2)

25 3-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-プロパン-1-オール

参考例(1a)で製造した(2-アミノ-5-メトキシフェニル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(15.15g)およびγ-ブチロラクト

ン (9.7 ml) を 4 規定塩酸 (120 ml) およびジオキサン (60 ml) に溶かし、5 時間加熱還流した。減圧下、ジオキサンを留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルを加え、不溶物をろ取して、目的化合物 (11.14 g, 80%) を得た。

5 MS (FAB) m/z : 221 ($M+H$)⁺

(参考例 3)

[6-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-メタノール

国際公開第 99/18081 号公報 (特開平 11-193276 号公報) に準じて製造した、{4-[4-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)フェノキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (12.5 g)、グリコール酸 (6.23 g) を 4 規定塩酸 (120 ml) に溶かし、3 時間加熱還流した。減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル-メタノールで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン、酢酸エチルで洗浄して、目的化合物 (6.25 g, 77%) を得た。

MS (FAB) m/z : 298 ($M+H$)⁺

(参考例 4)

20 [6-(3-イソプロピルアミノフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-メタノール

(4a) N-(5-(3-アミノフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

2.18 g の水素化ナトリウム (55 重量%) を含む 80 ml の無水 N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液中に 5.45 g の 3-アミノフェノールを加え、室温で 20 分間攪拌した。次いで、国際公開第 99/18081 号公報 (特開平 11-193276 号公報) に準じて製造した、14.3 g の N-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを少しずつ加え、1

0 0℃で6時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、3規定塩酸及び重曹粉末を用いて中和した。析出した不溶性の生成体を濾取、水洗後、減圧下乾燥して、標記化合物（16.6g、収率92%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

- 5 1.23及び1.42 (計9H, 各s), 3.18 (3H, s), 5.38 (2H, s; 重水添加により消失), 6.25 (1H, dd, $J=7.6$ 及び2.4Hz), 6.31 (1H, s), 6.46 (1H, dd, $J=8.1$ 及び1.0Hz), 6.88 (1H, dd, $J=9.0$ 及び2.1Hz), 7.09 (1H, t, $J=8.0$ Hz),
 10 7.16 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=9.0$ Hz).
 (4b) N-(2-アミノ-5-(3-イソプロピルアミノフェノキシ)-フェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

- 14.4gのN-(5-(3-アミノフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル、2.90gのアセトン、3.00g
 15 の酢酸、10.6gのトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム及び200mlの無水テトラヒドロフランの混合物を室温で4日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：酢酸エチル/n-ヘキサン=2/3）で精製して、中間体であるN-(5-(3-イソプロ
 20 ピルアミノフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを得た。この中間体を200mlのメタノールに溶解し、2.02gの10%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下室温で2.5時間激しく攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、溶媒を留去して、標記化合物（12.0g、収率81%）を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.08 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.29 (9H, s), 2.98 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 4.78 (2H, s; 重水添加により消失), 5.45 (1H, d, $J=7.8$ Hz; 重水

添加により消失), 5.96 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.07 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.20 (1H, dd, $J=8.1$ 及び 1.9 Hz), 6.60 (1H, s), 6.71 (2H, s), 6.93 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$)

- 5 (4c) [6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-メタノール
N-[2-アミノ-5-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-フェニル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.5 g)、グリコール酸 (921 mg)、4規定塩酸 (30 ml) およびジオキサン (10 ml) を用い、
10 参考例2に準じて反応及び後処理を行うことにより、目的化合物 (716 mg, 57%) を得た。

MS (FAB) m/z : 312 ($M+H$)⁺

(参考例5)

- 15 [6-(4-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-メタノール
国際公開第99/18081号公報 (特開平11-193276号公報) に準じて製造した、[2-アミノ-5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェノキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.0 g) およびグリコール酸 (1.59 g) を4規定塩酸 (30 ml) およびジオキサン (10 ml) に溶かし、2時間加熱還流した。減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、
20 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=10:1) で精製して、目的化合物 (857 mg, 46%) を得た。
25

MS (FAB) m/z : 270 ($M+H$)⁺

生物試験例

(試験例 1)

血糖降下作用

雄性KKマウス（日本クレアより購入）は、6週齢で購入後、15週齢まで飼育し高血糖を発症させた。マウスは、馴化期間および試験期間にわたり個別に飼育され、水および飼料（F2、船橋農場）は自由摂取とした。

5

実験開始にあたり、体重測定後、マウスの尾静脈よりヘパリンコートしたガラス管で採血し、血糖値を測定した。血漿中のグルコース濃度はグルコローダGXT（A & T社）を用いて測定し、血糖値が350mg/dl程度以上になっている個体を選抜した。実験には一群3-4匹を用い、平均体重及び平均血糖値が近似値を示すように群分けした。化合物投与群には、各化合物を0.01%含有するように飼料に混ぜて混餌投与した。別に、飼料のみを与えた群を対照群とした。

10

実験期間（薬物投与期間）は、3日間とした。群分けの日を0日目とし、3日目に体重測定および尾静脈から採血を行い血糖値を測定した。

次式より血糖降下率を求めた。

15

血糖降下率 = $\left[\frac{(\text{対照群血糖値} - \text{化合物投与群血糖値})}{\text{対照群血糖値}} \right] \times 100$
得られた結果を表3に示す。

(表 3)

実施例番号	血糖降下率(%)
実施例 6	68
実施例 24	57
実施例 25	55
実施例 27	58
実施例 28	59
実施例 29	49
実施例 36	70
実施例 37	57
実施例 42	62
実施例 43	56
実施例 44	57
実施例 71	53
実施例 72	55
実施例 75	69
実施例 79	62
実施例 80	71
実施例 84	54
実施例 87	58

表 3 より、本発明の化合物は優れた血糖降下作用を有することが分かった。従って、本発明の化合物は糖尿病治療薬として有用であると考えられる。

(試験例 2)

5 ヒト大腸癌細胞 COL-2-JCK に対する抗腫瘍効果

本発明の試験例に用いたヒト大腸癌細胞 COL-2-JCK (中分化型腺癌) は日本実験動物中央研究所より固形腫瘍株として購入し、これを培養細胞株化したものを使用した。また、細胞の継代維持並びに試験例における実験には 10% の牛胎児血清を含む D-MEM/F-12 培養液 (GIBCO 社) を用いて癌細胞の培養を行なった。

10

試験例は以下の手順に従って行なった。すなわち、内径 100 mm の細胞培養用シャーレにコンフルエントの状態に生育した COL-2-JCK 細胞を EDTA ならびに 0.05% トリプシン液を用いてシャーレよりはがし、培養液を用いて 100 細胞/ml の細胞密度に希釈した。次にこの細胞希釈液を細胞培養用 6 穴プレート

15

の各ウェルに 3 ml ずつ播種した (300 細胞/ウェル)。同時に DMSO

に溶解した試験化合物を最終濃度 1 nM、10 nM、100 nM、1 μ M ならびに 10 μ M となるように添加した。この時各ウェルに添加する DMSO の濃度は最終濃度 0.1 % になるようにした。また、対照群には 0.1 % DMSO のみを添加したものをおいた。試験検体添加後の細胞は 5 % CO₂ 存在下 37℃ で 10 日間培養を行なった。培養終了後の細胞は各ウェルを一回ダルベッコーリン酸緩衝生理食塩水（二価イオン マイナス）にて洗浄し、その後 0.02 % クリスタルバイオレット含有 10 % 中性ホルマリン液を 1 ml 添加して 5 分間放置し、細胞を固定染色した。固定染色後の細胞は水で洗浄した後風乾し、画像解析装置 PCA-11（システムサイエンス社）を用いて固定染色された癌細胞由来コロニーの面積の総和（m²）を算出した。得られた面積値の中で最大値の 1/2 にあたる面積値をはさむ 2 点の試験検体濃度より、一次関数として面積値が 1/2 になる濃度を算出した。この計算から得られた濃度を、各々の試験検体に対する IC₅₀ 値とし、試験検体の抗腫瘍効果を表す指標として用いた。

得られた結果を表 4 に示す。

(表 4)

実施例番号	IC ₅₀ (μM)	実施例番号	IC ₅₀ (μM)
実施例 2	0.92	実施例 42	0.0016
実施例 4	0.92	実施例 43	0.0080
実施例 6	0.038	実施例 44	0.0070
実施例 11	0.81	実施例 55	0.0032
実施例 12	0.37	実施例 59	0.049
実施例 16	0.45	実施例 61	0.070
実施例 18	0.81	実施例 63	0.0089
実施例 22	0.98	実施例 65	0.0068
実施例 23	0.14	実施例 75	0.0057
実施例 24	0.88	実施例 76	0.030
実施例 25	0.93	実施例 78	0.0052
実施例 27	0.023	実施例 79	0.029
実施例 28	0.016	実施例 80	0.0026
実施例 29	0.50	実施例 81	0.015
実施例 31	0.039	実施例 82	0.0081
実施例 33	0.12	実施例 83	0.011
実施例 34	0.041	実施例 84	0.0037
実施例 36	0.0024	実施例 85	0.0042
実施例 37	0.0028	実施例 86	0.0059
実施例 38	0.0072	実施例 87	0.0055

表 4 より、本発明の化合物は優れた抗腫瘍作用を有することが分かった。従って、本発明の化合物は抗癌剤としても有用であると考えられる。

5 製剤例

(1) カプセル剤

実施例 1 の化合物	10 mg
ラクトース	110 mg
コーン・スターチ	58 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
合計	180 mg

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、60メッシュの篩（メッシュの基準はTyler基準による）を通す。得られる粉末180mgをはかり分け、ゼラチンカプセル（No. 3）に充填し、カプセル剤を調製する。

(2) 錠剤

	実施例 1 の化合物	1 0 m g
	ラクトース	8 5 m g
	コーン・スターチ	3 4 m g
5	微結晶セルロース	2 0 m g
	ステアリン酸マグネシウム	1 m g
	合計	1 5 0 m g

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、各 1 5 0 m g 重量の錠剤に圧縮成型する。必要ならば、これらの錠剤は糖またはフィルムで被覆してもよい。

10 (3) 顆粒剤

	実施例 1 の化合物	1 0 m g
	ラクトース	8 3 9 m g
	コーン・スターチ	1 5 0 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	1 m g
15	合計	1 0 0 0 m g

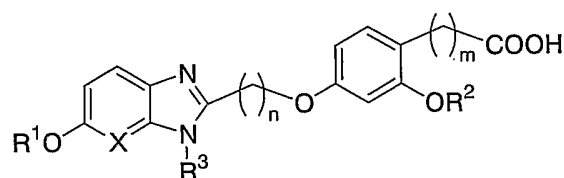
上記で示される各成分の粉末を良く混合し、純水で湿らし、バスケット式顆粒化機で顆粒化し、乾燥して顆粒剤を得る。

(産業上の利用の可能性)

- 20 本発明の化合物である、新規フェニルプロピオン酸誘導体及びその薬理上許容される塩並びにその薬理上許容されるエステルは、優れた P P A R γ 活性化作用、インスリン抵抗性改善作用、血糖降下作用、脂質低下作用、抗炎症作用、癌細胞増殖抑制作用を有し、糖尿病、高脂血症、高血糖症、肥満症、耐糖能不全状態、インスリン抵抗性非耐糖能不全状態、インスリン抵抗性、悪液質、乾癬、糖尿病合併症、
- 25 動脈硬化症、高血圧症、膵炎、多嚢胞卵巣症候群、脂肪肝、妊娠糖尿病、癌（例えば、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肝臓癌）、白血病、肉腫（例えば、脂肪肉腫）等の治療薬及び／又は予防薬（好適には糖尿病の治療薬及び／又は予防薬である。）として有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I)



(I)

- 5 [式中、XはCH又はNを示し、 R^1 はC 1－6アルキル基（該アルキル基は置換基群 α から選択される1－5個の置換基で置換されていてもよい）、C 3－10シクロアルキル基、C 2－6アルケニル基（該アルケニル基は置換基群 α から選択される1－5個の置換基で置換されていてもよい）、C 6
- 10 －10アリール基（該アリール基は置換基群 α から選択される1－5個の置換基で置換されていてもよい）、C 7－16アラルキル基（該アラルキル基は置換基群 α から選択される1－5個の置換基で置換されていてもよい）又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1－3個のヘテロ原子を含む4－10員複素環基（該複素環基は置換基群 α から選択される1－5個の置換基で置換されていてもよい）を示し、 R^2 はC 7－16アラ
- 15 ルキル基（該アラルキル基は置換基群 α から選択される1－5個の置換基で置換されていてもよい）、C 9－16アラルケニル基（該アラルケニル基は置換基群 α から選択される1－5個の置換基で置換されていてもよい）又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1－3個のヘテロ原子を含む5－10員複素芳香環アルキル基（該複素芳香環アルキル基は置換基群 α から選択される1－5個の置換基で置換されていてもよい）を示し、 R^3 は水素原子、C 1－6アルキル基又はC 6－10アリール基（該アリール基は置換基群 α から選択される1－5個の置換基で置換されていてもよい）を示し、mは1又は2を示し、nは1乃至3の整数を示す。

（置換基群 α ）

5 C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 ヒドロキシアルキル基、C 1 - 6 ハロアル
キル基、C 1 - 6 アルキルチオ基、C 1 - 6 アルコキシ基、C 1 - 6 ハロア
ルコキシ基、C 2 - 6 アルケニル基、C 2 - 6 アルキニル基、C 1 - 6 アル
キルスルホニル基、アミノ基、C 1 - 6 アルキルアミノ基、C 1 - 6 ジアル
10 キルアミノ基、C 1 - 6 ヒドロキシアルキルアミノ基、C 3 - 10 シクロア
ルキルアミノ基、C 1 - 6 アルキルC 3 - 10 シクロアルキルアミノ基、C
3 - 10 ジシクロアルキルアミノ基、C 6 - 10 アリールアミノ基、C 1 -
6 アルキルスルホニルアミノ基、C 6 - 10 アリールスルホニルアミノ基、
C 1 - 11 脂肪族アシルアミノ基、C 7 - 11 アリールカルボニルアミノ基、
10 C 1 - 6 アルキルアミノカルボニル基、C 6 - 10 アリールアミノカルボ
ニル基、C 1 - 6 アルコキシカルボニル基、C 7 - 16 アラルキルアミノカル
ボニル基、C 7 - 16 アラルキルオキシ基、窒素、酸素及び硫黄から選択さ
れる同一若しくは異なった 1 - 3 個のヘテロ原子を含む 4 - 10 員複素環
15 基、C 6 - 10 アリール基、C 9 - 16 アラルケニル基、カルボキシ基、
カルバモイル基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子] で表わさ
れる化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

2. 請求項 1 において、X が CH である化合物又はその薬理上許容される塩若し
くはエステル。

20

3. 請求項 1 又は 2 において、R¹ が C 1 - 6 アルキル基又は C 6 - 10 アリー
ル基（該アリール基は同一若しくは異なった、C 1 - 6 アルキル基、アミノ
基、C 1 - 6 アルキルアミノ基又は C 1 - 6 アルキルスルホニルアミノ基で
1 - 3 個置換されていてもよい）である化合物又はその薬理上許容される塩
25 若しくはエステル。

4. 請求項 1 乃至 3 において、R² が C 7 - 16 アラルキル基（該アラルキル基
は同一若しくは異なった、C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 ハロアルキル基、

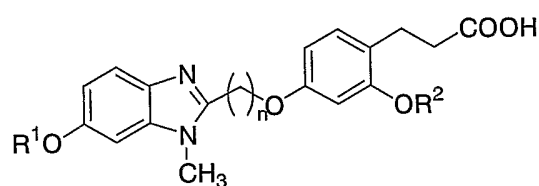
C 1 - 6 アルキルチオ基、C 1 - 6 アルコキシ基、C 1 - 6 ハロアルコキシ基、C 2 - 6 アルケニル基、C 1 - 6 アルキルスルホニル基、C 1 - 11 脂肪族アシルアミノ基、C 7 - 16 アラルキルオキシ基、C 6 - 10 アリール基、C 9 - 16 アラルケニル基、カルボキシ基又はハロゲン原子で1 - 3個置換されている（以下、置換基群 α として表す）である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

5. 請求項1乃至4において、 R^3 がC 1 - 6 アルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

6. 請求項1において、XがCH又はNであり、 R^1 がC 1 - 6 アルキル基（該アルキル基は置換基群 α から選択される1 - 5個の置換基で置換されている）、C 6 - 10 アリール基（該アリール基は置換基群 α から選択される1 - 5個の置換基で置換されている）、C 7 - 16 アラルキル基（該アラルキル基は置換基群 α から選択される1 - 5個の置換基で置換されている）又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1 - 3個のヘテロ原子を含む4 - 10員複素環基（該複素環基は置換基群 α から選択される1 - 5個の置換基で置換されている）であり、 R^2 がC 7 - 16 アラルキル基（該アラルキル基は置換基群 α から選択される1 - 5個の置換基で置換されている）、C 9 - 16 アラルケニル基（該アラルケニル基は置換基群 α から選択される1 - 5個の置換基で置換されている）又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1 - 3個のヘテロ原子を含む5 - 10員複素芳香環アルキル基（該複素芳香環アルキル基は置換基群 α から選択される1 - 5個の置換基で置換されている）であり、 R^3 が水素原子、C 1 - 6 アルキル基又はC 6 - 10 アリール基（該アリール基は置換基群 α から選択される1 - 5個の置換基で置換されている）であり、mが1又は2であり、nが1乃至3の整数であり、置換基群 α が、C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 ヒドロキシア

ルキル基、C 1 - 6 ハロアルキル基、C 1 - 6 アルキルチオ基、C 1 - 6 ア
 ルコキシ基、C 1 - 6 ハロアルコキシ基、C 2 - 6 アルケニル基、C 2 - 6
 アルキニル基、C 1 - 6 アルキルスルホニル基、アミノ基、C 1 - 6 アルキ
 ルアミノ基、C 1 - 6 ジアルキルアミノ基、C 3 - 10 シクロアルキルアミ
 5 ノ基、C 1 - 6 アルキルC 3 - 10 シクロアルキルアミノ基、C 3 - 10 ジ
 シクロアルキルアミノ基、C 6 - 10 アリールアミノ基、C 1 - 6 アルキル
 スルホニルアミノ基、C 6 - 10 アリールスルホニルアミノ基、C 1 - 11
 脂肪族アシルアミノ基、C 7 - 11 アリールカルボニルアミノ基、C 1 - 6
 アルキルアミノカルボニル基、C 6 - 10 アリールアミノカルボニル基、C
 10 1 - 6 アルコキシカルボニル基、C 7 - 16 アラルキルアミノカルボニル基、
 C 7 - 16 アラルキルオキシ基、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若
 しくは異なった 1 - 3 個のヘテロ原子を含む 4 - 10 員複素環基、C 6 - 1
 0 アリール基、C 9 - 16 アラルケニル基、カルボキシ基、カルバモイル
 基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子である化合物又はその薬理
 15 上許容される塩若しくはエステル。

7. 下記一般式 (I I)



(II)

[式中、R¹はC 1 - 6 アルキル基 (該アルキル基は置換基群 α から選択さ
 れる 1 - 5 個の置換基で置換されていてもよい)、C 3 - 10 シクロアルキ
 ル基、C 2 - 6 アルケニル基、(該アルケニル基は置換基群 α から選択され
 る 1 - 5 個の置換基で置換されていてもよい)、C 6 - 10 アリール基 (該
 アリール基は置換基群 α から選択される 1 - 5 個の置換基で置換されてい
 てもよい)、C 7 - 16 アラルキル基 (該アラルキル基は置換基群 α から選
 20

5 択される1-5個の置換基で置換されていてもよい)又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-3個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基(該複素環基は置換基群 α から選択される1-5個の置換基で置換されていてもよい)を示し、 R^2 はC7-16アラルキル基(該アラルキル基は置換基群 α から選択される1-5個の置換基で置換されていてもよい)、C9-16アラルケニル基(該アラルケニル基は置換基群 α から
10 選択される1-5個の置換基で置換されていてもよい)又は窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-3個のヘテロ原子を含む5-10員複素芳香環アルキル基(該複素芳香環アルキル基は置換基群 α から選択される1-5個の置換基で置換されていてもよい)を示し、 n は1乃至3の整数を示す。

(置換基群 α)

15 C1-6アルキル基、C1-6ヒドロキシアルキル基、C1-6ハロアルキル基、C1-6アルキルチオ基、C1-6アルコキシ基、C1-6ハロアルコキシ基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C1-6アルキルスルホニル基、アミノ基、C1-6アルキルアミノ基、C1-6ジアルキルアミノ基、C1-6ヒドロキシアルキルアミノ基、C3-10シクロアルキルアミノ基、C1-6アルキルC3-10シクロアルキルアミノ基、C3-10ジシクロアルキルアミノ基、C6-10アリールアミノ基、C1-6アルキルスルホニルアミノ基、C6-10アリールスルホニルアミノ基、
20 C1-11脂肪族アシルアミノ基、C7-11アリールカルボニルアミノ基、C1-6アルキルオキシカルボニル基、C1-6アルキルアミノカルボニル基、C6-10アリールアミノカルボニル基、C1-6アルコキシカルボニル基、C7-16アラルキルアミノカルボニル基、C7-16アラルキルオキシ基、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一若しくは異なった1-3個のヘテロ原子を含む4-10員複素環基、C6-10アリール基、C9-16アラルケニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子] で表わされる化合物又はその薬理上許容される

塩若しくはエステル。

- 5 8. 請求項7において、 R^1 がC 1－6アルキル基又はC 6－10アリール基（該アリール基は同一若しくは異なった、C 1－6アルキル基、アミノ基、C 1－6アルキルアミノ基又はC 1－6アルキルスルホニルアミノ基で1－3個置換されていてもよい）である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。
- 10 9. 請求項7又は8において、 R^1 がメチル基又はフェニル基（該フェニル基は同一若しくは異なった、C 1－6アルキル基、アミノ基、C 1－6アルキルアミノ基又はC 1－6アルキルスルホニルアミノ基で1－3個置換されていてもよい）である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。
- 15 10. 請求項7乃至9において、 R^2 がC 7－16アラルキル基（該アラルキル基は同一若しくは異なった、C 1－6アルキル基、C 1－6アルコキシ基、又はハロゲン原子で1－3個置換されていてもよい）である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。
- 20 11. 請求項7乃至10において、 R^2 がベンジル基（該ベンジル基は同一若しくは異なったハロゲン原子で1－3個置換されていてもよい）である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。
- 25 12. 請求項7乃至11において、 n が1又は2である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。
13. 3－[4－[6－（4－アミノ－3，5－ジメチルフェノキシ）－1－メチル－1H－ベンズイミダゾール－2－イルメトキシ]－2－（4－メトキシベンジルオキシ）－フェニル]－プロピオン酸、3－[2－（4－メ

- トキシベンジルオキシ) - 4 - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズ
イミダゾール - 2 - イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸、3 - [4
- [6 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - メチル - 1
H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ] - 2 - (4 - クロロ - ベンジ
5 ルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸、3 - [2 - (4 - ヨードベンジル
オキシ) - 4 - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール -
2 - イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸、3 - [2 - (4 - ブロモ
ベンジルオキシ) - 4 - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール - 2 - イルメトキシ) - フェニル] - プロピオン酸、3 - [4 - [6
10 - (3 - イソプロピル - アミノ - フェノキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンズ
イミダゾール - 2 - イルメトキシ] - 2 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ)
- フェニル] - プロピオン酸、3 - [4 - (6 - メトキシ - 1 - メチル - 1
H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - (4 - メチルベンジル
オキシ) - フェニル] - プロピオン酸、3 - [4 - [6 - (3 - イソプロピ
15 ル - アミノ - フェノキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 -
イルメトキシ] - 2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - プロ
ピオン酸、又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。
14. 3 - [2 - (4 - クロロベンジルオキシ) - 4 - {1 - メチル - 6 - (3
20 - モルホリン - 4 - イルフェノキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イ
ルメトキシ} - フェニル] - プロピオン酸、3 - [4 - {2 - [6 - (4 - ア
ミノ - 3, 5 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール - 2 - イル] - エトキシ} - 2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) -
フェニル] - プロピオン酸、3 - {2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) -
25 4 - [2 - (6 - シクロペンチルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダ
ゾール - 2 - イル) - エトキシ] - フェニル} - プロピオン酸、3 - [4 -
[2 - (6 - アリルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2
- イル] - エトキシ] - 2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - フェニル]

ープロピオン酸、又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

15. 請求項1乃至14に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する医薬。

5

16. 請求項1乃至14に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを有効成分として含有するインスリン抵抗性の改善、血糖の低下又は癌細胞の増殖抑制をするための医薬組成物。

10

17. 請求項1乃至14に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを有効成分として含有するインスリン抵抗性の改善をするための医薬組成物。

15

18. 請求項1乃至14に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを有効成分として含有する糖尿病、耐糖能不全、肥満症、抗脂血症、糖尿病合併症若しくは癌の予防又は治療のための医薬組成物。

20

19. 請求項1乃至14に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを有効成分として含有する糖尿病の予防若しくは治療のための医薬組成物。

25

20. 糖尿病の予防若しくは治療のための医薬を製造するための、請求項1乃至14に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの使用。
21. インスリン抵抗性を改善するための医薬を製造するための、請求項1乃至14に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの使用。

22. 請求項1乃至14に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエ

ステルの薬理的な有効量を温血動物に投与する糖尿病の予防若しくは治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09834

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D235/12, C07D401/12, C07D409/12, C07D471/04, ,
C07D403/12, A61K31/4184, A61K31/4188, A61K31/4439,
A61K31/4709, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/5377,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D235/00, C07D401/00, C07D409/00, C07D471/00, C07D403/00,
A61K31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 03/24937 A1 (LIPHA SAS), 27 March, 2003 (27.03.03), & FR 2829765 A1	1-21
A	WO 00/59889 A1 (SANKYO CO., LTD.), 12 October, 2000 (12.10.00), & AU 2000/36707 B & JP 2001-97955 A & EP 1167357 A1 & US 2003/69294 A	1-21
A	JP 2002-193948 A (SANKYO CO., LTD.), 10 July, 2002 (10.07.02), (Family: none)	1-21
A	WO 00/61582 A1 (SANKYO CO., LTD.), 19 October, 2000 (19.10.00), & JP 2000-351777 A & AU 2000/36709 B	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"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

"I" 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 when the document is taken alone
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 November, 2003 (04.11.03)

Date of mailing of the international search report
18 November, 2003 (18.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09834

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-114781 A (SANKYO CO., LTD.), 16 April, 2002 (16.04.02), (Family: none)	1-21
A	WO 99/18081 A1 (SANKYO CO., LTD.), 15 April, 1999 (15.04.99), & AU 9894587 B & JP 11-193276 A & EP 1022272 A1 & US 6432993 A	1-21
A	WO 00/61581 A1 (SANKYO CO., LTD.), 19 October, 2000 (19.10.00), & JP 2000-351779 A & AU 2000/36708 B & EP 1167366 A1 & US 2003/78426 A	1-21
A	JP 2002-179568 A (SANKYO CO., LTD.), 26 June, 2002 (26.06.02), (Family: none)	1-21
A	JP 2001-97954 A (SANKYO CO., LTD.), 10 April, 2001 (10.04.01), (Family: none)	1-21
A	JP 2000-351769 A (SANKYO CO., LTD.), 19 December, 2000 (19.12.00), (Family: none)	1-21
A	WO 00/71540 A1 (SANKYO CO., LTD.), 30 November, 2000 (30.11.00), & JP 2001-39976 A & AU 2000/49487 B & EP 1180519 A1 & US 2002/11373 A	1-21
A	WO 00/61581 A1 (SANKYO CO., LTD.), 19 October, 2000 (19.10.00), & JP 2000-351779 A & AU 2000/36708 B & EP 1167366 A1 & US 2003/78426 A	1-21
A	EP 745600 A1 (SANKYO CO., LTD.), 04 December, 1996 (04.12.96), & US 5886014 A & CA 2177858 A1 & JP 9-295970 A & AU 712390 B	1-21
A	US 3147274 A (DOW CHEM. CO.), 01 September, 1964 (01.09.64), (Family: none)	1-21
A	MUSSER, J.H. et al., 'N-[(arylmethoxy)phenyl] carboxylic acids, hydroxamic acids, tetrazoles, and sulfonyl carboxamides., Potent orally active leukotriene D ₄ antagonists of novel structure.', J.Med.Chem., 1990, Vol. 33, No 1, pages 240 to 245 Full text; page 242; table I	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09834

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 22

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 22 pertains to method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

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. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ 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 claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09834

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61P1/04, A61P1/16, A61P1/18, A61P3/04, A61P3/06,
A61P3/10, A61P7/00, A61P7/06, A61P9/00, A61P9/12,
A61P11/06, A61P13/00, A61P13/12, A61P15/08, A61P17/06,
A61P17/16, A61P19/02, A61P21/04, A61P25/00, A61P25/04,
A61P29/00, A61P31/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P37/04,
A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl ⁷ C07D235/12, C07D401/12, C07D409/12, C07D471/04, C07D403/12, A61K31/4184, A61K31/4188, A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/5377, A61P1/04, A61P1/16,		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl ⁷ C07D235/00, C07D401/00, C07D409/00, C07D471/00, C07D403/00, A61K31/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO 03/24937 A1 (LIPHA SAS) 2003.03.27 & FR 2829765 A1	1-21
A	WO 00/59889 A1 (SANKYO CO LTD) 2000.10.12 & AU 2000/36707 B & JP 2001-97955 A & EP 1167357 A1 & US 2003/69294 A	1-21
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 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」 国際出願日前の出願または特許であるが、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日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日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文献		
国際調査を完了した日 04.11.03	国際調査報告の発送日 18.11.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大久保元浩 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 8828 印

C (続き) . 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-193948 A (三共株式会社) 2002. 07. 10 (ファミリーなし)	1-21
A	WO 00/61582 A1 (SANKYO CO LTD) 2000. 10. 19 & JP 2000-351777 A & AU 2000/36709 B	1-21
A	JP 2002-114781 A (三共株式会社) 2002. 04. 16 (ファミリーなし)	1-21
A	WO 99/18081 A1 (SANKYO CO LTD) 1999. 04. 15 & AU 9894587 B & JP 11-193276 A & EP 1022272 A1 & US 6432993 A	1-21
A	WO 00/61581 A1 (SANKYO CO LTD) 2000. 10. 19 & JP 2000-351779 A & AU 2000/36708 B & EP 1167366 A1 & US 2003/78426 A	1-21
A	JP 2002-179568 A (三共株式会社) 2002. 06. 26 (ファミリーなし)	1-21
A	JP 2001-97954 A (三共株式会社) 2001. 04. 10 (ファミリーなし)	1-21
A	JP 2000-351769 A (三共株式会社) 2000. 12. 19 (ファミリーなし)	1-21
A	WO 00/71540 A1 (SANKYO CO LTD) 2000. 11. 30 & JP 2001-39976 A & AU 2000/49487 B & EP 1180519 A1 & US 2002/11373 A	1-21
A	WO 00/61581 A1 (SANKYO CO LTD) 2000. 10. 19 & JP 2000-351779 A & AU 2000/36708 B & EP 1167366 A1 & US 2003/78426 A	1-21
A	EP 745600 A1 (SANKYO CO LTD) 1996. 12. 04 & US 5886014 A & CA 2177858 A1 & JP 9-295970 A & AU 712390 B	1-21

C (続き) . 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求の範囲の番号
A	US 3147274 A (DOW CHEM CO) 1964.09.01 (ファミリーなし)	1-21
A	MUSSER, J. H. et al. 'N-[(arylmethoxy)phenyl]carboxylic acid s, hydroxamic acids, tetrazoles, and sulfonyl carboxamides. Potent orally active leukotriene D ₄ antagonists of novel stru cture. ' J. Med. Chem., 1990, vol.33, no.1, p.240-245 文献全体、p.242 Table I	1-21

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲22は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度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。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査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ので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<国際特許分類（IPC）の続き>

A61P1/18, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/00, A61P7/06, A61P9/00, A61P9/12,
A61P11/06, A61P13/00, A61P13/12, A61P15/08, A61P17/06, A61P17/16, A61P19/02,
A61P21/04, A61P25/00, A61P25/04, A61P29/00, A61P31/00, A61P35/00, A61P35/02,
A61P37/04, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00