

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年10月23日 (23.10.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/126732 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 235/12 (2006.01)	A61P 15/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)	A61P 17/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	A61P 17/06 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 17/10 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 17/16 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)	A61P 19/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 27/14 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)	C07D 471/04 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 島田 神生 (SHIMADA, Kousei). 大西 朗之 (ONISHI, Yoshiyuki). 森 誠 (MORI, Makoto). 徳丸 恵理 (TOKUMARU, Eri).

(74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI, Koki et al.); 〒1340081 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/056541

(22) 国際出願日: 2008年4月2日 (02.04.2008)

(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2007-099413 2007年4月5日 (05.04.2007) JP

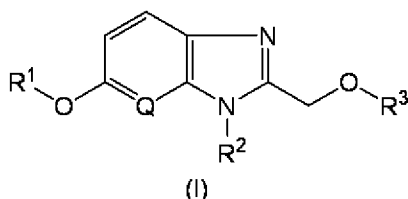
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038642 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (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
— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

(54) Title: FUSED BICYCLIC HETEROARYL DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 縮合二環式ヘテロアリール誘導体



(57) Abstract: A novel fused bicyclic heteroaryl derivative, which has a good hypoglycemic effect and treats sugar and lipid metabolic disorders or diseases mediated by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ and/or prevents the onset of these diseases, or a pharmacologically acceptable salt thereof. A compound having the following general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof: [Chemical formula 1] (I) wherein R^1 represents a C_{1-6} alkyl group, a C_{6-10} aryl group optionally substituted by one to five groups independently selected from the substituent group a, etc.; R^2 represents a C_{1-6} alkyl group; R^3 represents a C_{6-10} aryl group optionally substituted by one to five groups independently selected from the substituent group a, etc.; Q represents a group

represented by the formula =CH- or a nitrogen atom; and the substituent group a includes a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} hydroxyalkyl group and so on.

(57) 要約: 本発明は、良好な血糖低下作用を有し、糖および脂質代謝疾患、もしくはペルオキシソーム活性化受容体 (PPAR) γ が介在する疾病の治療及び/又は発症を予防する新規縮合二環式ヘテロアリール誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。一般式 (I) 【化1】 【式中、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル基、置換基群 a から選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい C_{6-10} アリール基等; R^2 は、 C_{1-6} アルキル基; R^3 は、置換基群 a から選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい C_{6-10} アリール基等; Q は、式 =CH- で表わされる基又は窒素原子; 置換基群 a は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基等] を有する化合物又はその薬理上許容される塩。

WO 2008/126732 A1

明 細 書

縮合二環式ヘテロアリアル誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬、殊に血糖低下作用を有する、あるいは、糖および脂質代謝疾患、もしくはペルオキシソーム活性化受容体(PPAR) γ が介在する疾病の治療及び/又は発症を予防する新規縮合二環式ヘテロアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。

[0002] また、本発明は、新規縮合二環式ヘテロアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する糖・脂質代謝改善作用、インスリン抵抗性改善作用、抗炎症作用、又は癌細胞増殖抑制作用を有し、糖尿病(特にII型糖尿病)、高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全、悪液質、乾癬、糖尿病合併症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、膵炎、多嚢胞卵巣症候群、脂肪肝、非アルコール性肝硬変(NASH)、妊娠糖尿病、炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、高尿酸血症、代謝性症候群等の治療薬及び/又は予防薬に関する。

背景技術

[0003] 近年、生活形態の変化等により、世界中においてII型糖尿病、高インスリン血症、脂質代謝異常、肥満、高血圧、動脈硬化性疾患といった代謝性症候群の患者が増加している。代謝性症候群の患者は、冠動脈疾患、脳梗塞、脳出血のリスクが数倍に増大し、さらに腎症、神経障害、網膜症をはじめとした慢性合併症の発症をまねく。合併症を併発した患者の増加は医療コストを引き上げる大きな要因となっている(非特許文献1)。

[0004] さらに近年の研究からPPAR γ に作用するリガンドがII型糖尿病、高インスリン血症、脂質代謝異常、肥満、高血圧、動脈硬化性疾患、インスリン抵抗性などの代謝性症候群と呼ばれる病態の予防や改善に有用であることが明らかとなってきている(非特許文献2)。またPPAR γ に作用するリガンドは、炎症性サイトカインの産生を抑制すること(非特許文献3、非特許文献4)やアポトーシスを誘導し癌細胞の増殖

を抑制すること(非特許文献5)から炎症疾患や癌の予防や改善にも有用である。PPAR γ を活性化するリガンドの具体例として、II型糖尿病の治療に医療で既に使用されているチアゾリジオン系薬剤に分類されるピオグリダゾン(非特許文献6)、ロジグリダゾン(非特許文献7)が挙げられる。これらチアゾリジオン系薬剤には体液貯留、体重増加、心疾患リスク増大等の副作用があることから、より安全性の高い医薬品の開発が望まれている(特許文献1)。現在も多くの研究者によってPPAR α 、 γ あるいは δ を活性化または抑制するリガンドの研究を通じ、インスリン抵抗性や炎症等に起因する疾病や代謝性症候群の予防や改善を指向した医薬品研究開発が行われている(非特許文献8)。

非特許文献1: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 39, 41-56(2004).

非特許文献2: Annual Reviews of Medicine, 53, 409-435(2002).

非特許文献3: Nature, 391, 79-82(1998).

非特許文献4: Nature, 391, 82-86(1998).

非特許文献5: Biochemical and Biophysical Research Communications, 270, 400-405(2000).

非特許文献6: Chem. Pharm. Bull., 39, 1440-1445(1991).

非特許文献7: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter, 4, 1181-1184(1994).

特許文献1: 国際公開第2004/014308号パンフレット

非特許文献8: Annual Report in Medicinal Chemistry, 38, 71-80(2003).

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明者らは、糖および脂質代謝疾患、もしくはペルオキシソーム活性化受容体(PPAR) γ が介在する疾病の治療薬及び／又は予防薬の開発を目的として鋭意研究を行い、特定の化学構造を有する縮合二環式ヘテロアリアル誘導体が良好な血糖低下作用を有すること、あるいは、糖・脂質代謝改善作用、インスリン抵抗性改善作用、動脈硬化、高血圧、心血管障害、これらに由来する合併症などのいわゆる代謝性症候群や諸種の炎症に起因する病態を改善する作用を有すること、さらに本化合物がPPAR γ に作用するLigandであることから、癌細胞増殖抑制作用を有してい

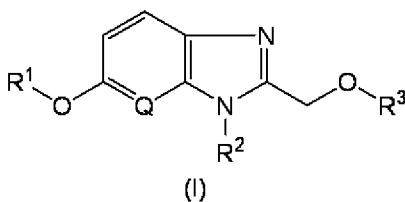
ることを見出し、本発明を完成した。

[0006] 即ち、本発明は、代謝性症候群、すなわち、糖尿病(特にII型糖尿病)、高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全(impaired glucose tolerance:IGT)、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全(impaired fasting glucose:IFG)、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変(NASH)、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)、多嚢胞卵巣症候群(poly cystic ovary syndrome:PCOS)等の疾病、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、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、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、クローン病、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)、膵炎、悪液質、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)、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、高尿酸血症、ドライアイ等の治療薬または予防薬として有用な、新規縮合二環式ヘテロアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を提供する。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、(1)一般式(I)

[0008] [化1]



[0009] [式中、

R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキル基、置換基群aから選択される基で独立に1乃至5個置換さ

れていてもよい C_6-C_{10} アリアル基、置換基群aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基又は C_3-C_6 シクロアルキル基を示し、

R^2 は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、

R^3 は、置換基群aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい C_6-C_{10} アリアル基又は置換基群aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基を示し、

Qは、式=CH-で表わされる基又は窒素原子を示し、

置換基群aは、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_2-C_7 アルキルカルボニル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_2-C_7 アルキルカルボニルオキシ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニルオキシ基、アミノ基、 C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、4-モルホリニル基及びジ- (C_1-C_6 アルキル)アミノ基からなる群を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

[0010] 本発明において、好適には、

(2) (1)において、

R^1 が、1-エチルプロピル基、(ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基及びアミノ基)から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよいフェニル基又は2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0011] (3) (1)において、

R^1 が、1-エチルプロピル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-エチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3-トリフルオロメトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3-メトキシ-4-メチルフェニル基、4-アミノ-3, 5-ジメチルフェニル基又は2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基である化合物又はその薬理上許

容される塩。

[0012] (4) (1)において、

R^1 が、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基又は2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0013] (5) (1)乃至(4)から選択されるいずれか一項において、

R^2 が、メチル基であり、Qが、式=CH-で表わされる基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0014] (6) (1)乃至(5)から選択されるいずれか一項において、

R^3 が、1乃至3個のフッ素原子及び/又はカルボキシル基で置換されているフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0015] (7) (1)乃至(5)から選択されるいずれか一項において、

R^3 が、3-カルボキシルフェニル基又は3-カルボキシル-5-フルオロフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0016] (8) R^1 が、1-エチルプロピル基、(ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基及びアミノ基)から選択される基で独立

に1乃至3個置換されていてもよいフェニル基又は2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基であり、 R^2 が、メチル基であり、 R^3 が、1乃至3個のフッ素原子及び/又はカルボキシル基で置換されているフェニル基であり、Qが、式=CH-で表わされる基又は窒素原子である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0017] (9) R^1 が、1-エチルプロピル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル

基、3-クロロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-エチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、3-メチルフェニル基、3-メチル-4-メチルフェニル基、4-アミノ-3, 5-ジメチルフェニル基又は2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基であり、 R^2 が、メチル基であり、 R^3 が、3-カルボキシルフェニル基又は3-カルボキシル-5-フルオロフェニ

ル基であり、Qが、式=CH-で表わされる基又は窒素原子である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0018] (10) R¹が、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基又は2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基であり、R²が、メチル基であり、R³が、3-カルボキシルフェニル基又は3-カルボキシル-5-フルオロフェニル基であり、Qが、式=CH-で表わされる基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0019] (11) 一般式(I)を有する化合物が、
 3-{[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸、
 3-[6-(3-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]安息香酸、
 3-{[6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸、
 3-{[6-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸、
 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]メキシ}安息香酸、
 3-{[6-(1-エチルプロポキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸、
 3-{[6-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸、
 3-{[1-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸、
 3-{[6-(3-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸、
 3-{[6-(3-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]

]メキシ}安息香酸、

3-({1-メチル-6-[3-(トリフルオロメキシ)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メキシ)安息香酸、

3-{{6-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メキシ}安息香酸、

3-{{6-(3,4-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}メキシ}安息香酸、

3-{{6-(3-メキシ-4-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}メキシ}安息香酸、

3-{{6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メキシ}安息香酸、

3-{{3-メチル-5-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}メキシ}安息香酸、

3-フルオロ-5-{{3-メチル-5-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}メキシ}安息香酸、又は、

3-{{5-(3,4-ジメチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}メキシ}安息香酸

である(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0020] (12) 一般式(I)を有する化合物が、

3-{{6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メキシ}安息香酸、

3-[6-(3-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメキシ]安息香酸、

3-{{6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メキシ}安息香酸、

3-{{6-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メキシ}安息香酸、

3-{{6-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イ

ル]メキシ}安息香酸、

3-{[1-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル

]メキシ}安息香酸、

3-{[6-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-

2-イル]メキシ}安息香酸、又は、

3-{[6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)-1-メチル-1H-

ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

である(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0021] (13) 一般式(I)を有する化合物が、

3-{[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル

]メキシ}安息香酸、

3-[6-(3-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメト

キシ}安息香酸、

3-{[6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾ

ール-2-イル]メキシ}安息香酸、

3-{[6-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾ

ール-2-イル]メキシ}安息香酸、

3-{[6-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル

]メキシ}安息香酸、

3-{[1-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル

]メキシ}安息香酸、

3-{[6-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-

2-イル]メキシ}安息香酸、又は、

3-{[6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)-1-メチル-1H-

ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

である(1)に記載の化合物。

[0022] (14) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその

薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

- [0023] (15) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血糖を低下させるための(14)に記載の医薬組成物。
- [0024] (16) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、糖尿病の治療及び／又は予防のための(14)に記載の医薬組成物。
- [0025] (17) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、II型糖尿病の治療及び／又は予防のための(14)に記載の医薬組成物。
- [0026] (18) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、PPAR γ を活性化させるための(14)に記載の医薬組成物。
- [0027] (19) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、糖・脂質代謝を改善させるため、インスリン抵抗性を改善させるため、炎症を抑制させるため、又は、癌細胞増殖を抑制させるための(14)に記載の医薬組成物。
- [0028] (20) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、代謝性症候群に起因する疾病の治療及び／又は予防のための(14)に記載の医薬組成物。
- [0029] (21) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変、糖尿病合併症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、妊娠糖尿病、又は、多嚢胞卵巣症候群の治療及び／又は予防のための(14)に記載の医薬組成物。
- [0030] (22) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、又は、高尿酸血症の治療及び／又は予防のための(14)に記載の医薬組成物。

- [0031] (23) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患、膵炎、悪液質、白血病、肉腫、又は、ドライアイの治療及び／又は予防のための(14)に記載の医薬組成物。
- [0032] (24) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、PPAR γ 活性化剤／モジュレーター。
- [0033] (25) 医薬組成物を製造するための、(1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の使用。
- [0034] (26) 医薬組成物が血糖を低下させるための組成物である(25)に記載の使用。
- [0035] (27) 医薬組成物が糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である(25)に記載の使用。
- [0036] (28) 医薬組成物がII型糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である(25)に記載の使用。
- [0037] (29) 医薬組成物がPPAR γ を活性化させるための組成物である(25)に記載の使用。
- [0038] (30) 医薬組成物が糖・脂質代謝を改善させるため、インスリン抵抗性を改善させるため、炎症を抑制させるため、又は、癌細胞増殖を抑制させるための組成物である(25)に記載の使用。
- [0039] (31) 医薬組成物が代謝性症候群に起因する疾病の治療及び／又は予防のための組成物である(25)に記載の使用。
- [0040] (32) 医薬組成物が高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変、糖尿病合併症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、妊娠糖尿病、又は、多嚢胞卵巣症候群の治療及び／又は予防のための組成物である(25)に記載の使用。

- [0041] (33) 医薬組成物が炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、又は、高尿酸血症の治療及び／又は予防のための組成物である(25)に記載の使用。
- [0042] (34) 医薬組成物がアクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患、膝炎、悪液質、白血病、肉腫、又は、ドライアイの治療及び／又は予防のための組成物である(25)に記載の使用。
- [0043] (35) 医薬組成物がPPAR γ 活性化剤／モジュレーターであるための組成物である(25)に記載の使用。
- [0044] (36) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、血糖を低下させるための方法。
- [0045] (37) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、PPAR γ を活性化させるための方法。
- [0046] (38) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、糖・脂質代謝を改善させるため、インスリン抵抗性を改善させるため、炎症を抑制させるため、又は、癌細胞増殖を抑制させるための方法。
- [0047] (39) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、疾病の治療及び／又は予防方法。
- [0048] (40) 疾病が糖尿病である(39)に記載の方法。
- [0049] (41) 疾病がII型糖尿病である(39)に記載の方法。
- [0050] (42) 疾病が代謝性症候群に起因する疾病である(39)に記載の方法。
- [0051] (43) 疾病が高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変、糖尿病合併症、動脈硬

化症、アテローム性動脈硬化症、妊娠糖尿病、又は、多嚢胞卵巣症候群である(39)に記載の方法。

[0052] (44) 疾病が炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、又は、高尿酸血症である(39)に記載の方法。

[0053] (45) 疾病がアクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患、膵炎、悪液質、白血病、肉腫、又は、ドライアイである(39)に記載の方法。

[0054] (46) 温血動物がヒトである(36)乃至(45)から選択されるいずれか一項に記載の方法を挙げることができる。

[0055] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。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、s-ブチル、t-ブチル、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、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-メチルペンチル又は3, 3-ジメチルブチル基であり、 R^1 において、好適には、1-エチルプロピル基であり、他において、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基(C_1-C_4 アルキル基)であり、より好適には、メチル基又はエチル基(C_1-C_2 アルキル基)であり、更により好適には、メチル基である。

[0056] 本発明において、「 C_3-C_6 シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、好適には、シクロペンチル基である。

[0057] 本発明において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子である。好適には、フッ素原子又は塩素原子である。

[0058] 本発明において、「 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基」は、ヒドロキシ基が前記「 C_1-C_6 アルキル基」に結合した基である。例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル又はヒ

ドロキシプロピル基であり、好適には、ヒドロキシ基が炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基に結合した基(ヒドロキシ基で置換されている C_1-C_4 アルキル基)であり、より好適には、ヒドロキシメチル基又は2-ヒドロキシエチル基であり、更により好適には、ヒドロキシメチル基である。

[0059] 本発明において、「 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_6 アルキル基」に結合した基である。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romo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romoエチル、2-クロロエチル又は2-フルオロエチル基であり、好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_4 アルキル基」に結合した基(C_1-C_4 ハロゲン化アルキル基)であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_2 アルキル基」に結合した基(C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基)であり、更により好適には、トリフルオロメチル基である。

[0060] 本発明において、「 C_2-C_7 アルキルカルボニル基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」がカルボニル基に結合した基である。例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル又はイソバレリル基であり、好適には、前記「 C_1-C_4 アルキル基」がカルボニル基に結合した基(C_2-C_5 アルキルカルボニル基)であり、より好適には、アセチル基又はプロピオニル基(C_2-C_3 アルキルカルボニル基)であり、更により好適には、アセチル基である。

[0061] 本発明において、「 C_1-C_6 アルコキシ基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」が酸素原子に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基である。例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ又は2-メチルブトキシ基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基(C_1-C_4 アルコキシ基)であり、より好適には、メキシ基又はイソプロポキシ基である。

[0062] 本発明において、「 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基」は、前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基である。例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソ

プトキシカルボニル、s-プトキシカルボニル、t-プトキシカルボニル又はペントキシカルボニル基であり、好適には、前記「C₁-C₄アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基(C₂-C₅アルコキシカルボニル基)であり、より好適には、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基(C₂-C₃アルコキシカルボニル基)であり、更により好適には、メトキシカルボニル基である。

[0063] 本発明において、「C₁-C₆ハロゲン化アルコキシ基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「C₁-C₆アルコキシ基」に結合した基である。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、フルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-クロロエトキシ又は2-フルオロエトキシ基であり、好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「C₁-C₄アルコキシ基」に結合した基(C₁-C₄ハロゲン化アルコキシ基)であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「C₁-C₂アルコキシ基」に結合した基(C₁-C₂ハロゲン化アルコキシ基)であり、更により好適には、トリフルオロメトキシ基である。

[0064] 本発明において、「C₂-C₇アルキルカルボニルオキシ基」は、前記「C₂-C₇アルキルカルボニル基」が酸素原子に結合した基である。例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ又はイソブチリルオキシ基であり、好適には、前記「C₂-C₅アルキルカルボニル基」が酸素原子に結合した基(C₂-C₅アルキルカルボニルオキシ基)であり、より好適には、アセトキシ基又はプロピオニルオキシ基(C₂-C₃アルキルカルボニルオキシ基)であり、更により好適には、アセトキシ基である。

[0065] 本発明において、「C₂-C₇アルコキシカルボニルオキシ基」は、前記「C₂-C₇アルコキシカルボニル基」が酸素原子に結合した基である。例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、プトキシカルボニルオキシ又はイソプトキシカルボニルオキシ基であり、好適には、前記「C₂-C₅アルコキシカルボニル基」が酸素原子に結合した基(C₂-C₅アルコキシカルボニルオキシ基)であり、より好適には、メトキシカルボニルオキシ基又はエトキシカルボニルオキシ基(C₂-C₃アルコキシカルボニル基)であり、更により好適には、メトキシカルボニル基である。

- [0066] 本発明において、「 C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基である。例えば、アセトアミド、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ又はブチルカルボニルアミノ基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基（ C_2-C_5 アルキルカルボニルアミノ基）であり、より好適には、アセトアミド基又はエチルカルボニルアミノ基（ C_2-C_3 アルキルカルボニルアミノ基）である。
- [0067] 本発明において、「 C_2-C_7 アルコキシカルボニルアミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」が結合したカルボニル基が、アミノ基に結合した基である。例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、イソプロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、イソブトキシカルボニルアミノ又はs-ブトキシカルボニルアミノ基であり、好適には、前記「 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基」が結合したカルボニル基が、アミノ基に結合した基（ C_2-C_5 アルコキシカルボニルアミノ基）であり、より好適には、メトキシカルボニルオキシアミノ基又はエトキシカルボニルオキシアミノ基（ C_2-C_3 アルコキシカルボニルアミノ基）であり、更により好適には、メトキシカルボニルアミノ基である。
- [0068] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したスルホニル基がアミノ基に結合した基である。例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ又はブチルスルホニルアミノ基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」が結合したスルホニル基がアミノ基に結合した基（モノ- C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基）であり、より好適には、メチルスルホニルアミノ基又はエチルスルホニルアミノ基（モノ- C_1-C_2 アルキルスルホニルアミノ基）であり、更により好適には、メチルスルホニルアミノ基である。
- [0069] 本発明において、「ジ-（ C_1-C_6 アルキル）アミノ基」は、同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」がアミノ基に結合した基である。例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジネオペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ

、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルアミノ、N-ブチル-N-メチルアミノ、N-イソブチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-ペンチルアミノ、N-イソペンチル-N-メチルアミノ、N-エチル-N-プロピルアミノ、N-エチル-N-イソプロピルアミノ、N-ブチル-N-エチルアミノ又はN-エチル-N-イソペンチルアミノ基であり、好適には、同一又は異なる2個の前記「C₁-C₄アルキル基」がアミノ基に結合した基(ジ-(C₁-C₄アルキル)アミノ基)であり、より好適には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又はN-エチル-N-メチルアミノ基(ジ-(C₁-C₂アルキル)アミノ基)であり、更により好適には、ジメチルアミノ基である。

[0070] 本発明において、「C₆-C₁₀アリアル基」は、炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基である。好適には、フェニル基又はナフチル基であり、より好適には、フェニル基である。

[0071] 本発明において、「複素環基」は、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含み、更に1又は2個の窒素原子を含有してよく、当該硫黄原子は2個の酸素原子が結合してよい4乃至7員複素環基である。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、ピリミジニル若しくはピラジニル基のような「芳香族複素環基」、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、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、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、ジオキサニル若しくはジオキサニル基のような「部分若しくは完全還元型の飽和複素環基」であり、上記複素環基は、ベンゼン環のような他の環式基と縮環していてもよく(「縮合二環式ヘテロアリアル基」)、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソベンゾフラニル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル、キノリル、1,3-ベンゾジオキサニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、インドリル、イソインドリル若しくはインドリニル基であり、好適には、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含む6員複素環基又は縮合二環式ヘテロアリアル基であり、より好適には、ピ

リジル基、モルホリニル基、テトラヒドロ-2H-ピラン基、テトラヒドロフラン基、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン基又は1, 3-ベンゾジオキソール基であり、更により好適には、3-ピリジル基、4-モルホリニル基、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル基、テトラヒドロフラン-3-イル基、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基又は1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル基であり、特に好適には、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基である。

[0072] 本発明において、「置換基群aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよいC₆-C₁₀アリアル基」は、置換基群aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい前記「C₆-C₁₀アリアル基」である。R¹において、好適には、ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロゲン化アルコキシ基及びアミノ基から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよいフェニル基であり、より好適には、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-エチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3-トリフルオロメキシフェニル基、3-メキシフェニル基、3-メキシ-4-メチルフェニル基又は4-アミノ-3, 5-ジメチルフェニル基であり、更により好適には、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基又は4-メチルフェニル基であり、R³において、好適には、1乃至3個のフッ素原子及び／又はカルボキシル基で置換されているフェニル基であり、より好適には、3-カルボキシルフェニル基又は3-カルボキシル-5-フルオロフェニル基である。

[0073] 本発明において、「置換基群aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基」は、置換基群aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい前記「複素環基」である。好適には、ハロゲン原子及びC₁-C₆アルコキシ基から選択される基で独立に1乃至3個置換されているピリジル基、ピリジル基、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル基、テトラヒドロフラン-3-イル基、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基又は1, 3-ベンゾジオキソール-5-

イル基であり、より好適には、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基である。

[0074] 本発明において、好適な R^1 は、1-エチルプロピル基、(ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基及びアミノ基)から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよいフェニル基又は2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基であり、より好適な R^1 は、1-エチルプロピル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-エチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3-トリフルオロメキシフェニル基、3-メキシフェニル基、3-メキシ-4-メチルフェニル基、4-アミノ-3, 5-ジメチルフェニル基又は2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基であり、更により好適な R^1 は、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基又は2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基である。

[0075] 本発明において、好適な R^2 は、メチル基である。

[0076] 本発明において、好適な R^3 は、1乃至3個のフッ素原子及び/又はカルボキシル基で置換されているフェニル基であり、より好適な R^3 は、3-カルボキシルフェニル基又は3-カルボキシル-5-フルオロフェニル基である。

[0077] 本発明において、好適な Q は、式=CH-で表わされる基である。

[0078] 本発明の一般式(I)を有する縮合二環式ヘテロアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩は、全ての異性体(ケト-エノール異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等)を有する。

[0079] 本発明の一般式(I)を有する縮合二環式ヘテロアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩は、その分子内に不斉炭素原子が存在するので、種々の異性体を有する。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(I)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0080] 本発明の一般式(I)を有する縮合二環式ヘテロアリアル誘導体又はその薬理上許

容される塩は、その分子内に二重結合が存在するので、種々の幾何異性体を有する。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(I)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0081] 上記のような立体異性体は、立体特異的な原料化合物を用いるか、又は不斉合成若しくは不斉誘導の手法を用いて本発明に係る化合物を合成するか、或いは合成した本発明に係る化合物を所望により通常の光学分割法又は分離法を用いて単離することにより得ることができる。

[0082] 「その薬理上許容される塩」とは、本発明の一般式(I)を有する縮合二環式ヘテロアリアル誘導体は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシル基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

[0083] 塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のようなアルキルスルホン酸塩；トリフルオロメタンスルホン酸塩のようなハロゲン化アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリアルスルホン酸塩；又は、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩のような有機酸塩を挙げることができる。

[0084] 一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；又は、アルミニウム塩、鉄塩のような金属塩を挙げることができる。

[0085] 本発明の一般式(I)を有する縮合二環式ヘテロアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり精製あるいは調製工程で水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0086] 本発明の一般式(I)を有する縮合二環式ヘテロアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

[0087] 本発明の一般式(I)を有する化合物の具体例としては、例えば、下記表1に示す化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの基に限定されるものではない。

[0088] 下記表1における、略号の意味は以下のとおりである。即ち、

Meは、メチル基を表し、

Etは、エチル基を表し、

1-Et-Prは、1-エチルプロピル基を表し、

Cycpentは、シクロペンチル基を表し、

Phは、フェニル基を表し、

3-CO₂H-Phは、3-カルボキシフェニル基を表し、

4-Morは、4-モルホリニル基を表し、

5-CO₂H-3-Pyは、5-カルボキシ-3-ピリジル基を表し、

Het(A)は、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル基を表し、

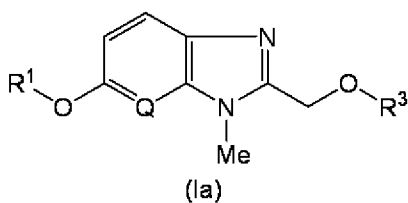
Het(B)は、テトラヒドロフラン-3-イル基を表し、

Het(C)は、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基を表し、

Het(D)は、1,3-ベンゾジオキサール-5-イル基を表す。

[0089] (表1)

[0090] [化2]



[0091]

化合物番号	R ¹	Q	R ³
1-1	Et	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1-2	Et	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-3	Et	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-4	Et	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-5	Et	=CH-	4-CO ₂ H-Ph

1-6	Et	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-7	Et	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-8	Et	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-9	Et	N	2-CO ₂ H-Ph
1-10	Et	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-11	Et	N	3-CO ₂ H-Ph
1-12	Et	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-13	Et	N	4-CO ₂ H-Ph
1-14	Et	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-15	Et	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-16	Et	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-17	Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1-18	Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-19	Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-20	Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-21	Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1-22	Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-23	Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-24	Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-25	Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1-26	Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-27	Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-28	Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-29	Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1-30	Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-31	Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-32	Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-33	3-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph

1-34	3-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-35	3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-36	3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-37	3-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1-38	3-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-39	3-F-Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-40	3-F-Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-41	3-F-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1-42	3-F-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-43	3-F-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-44	3-F-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-45	3-F-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1-46	3-F-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-47	3-F-Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-48	3-F-Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-49	3-Cl-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1-50	3-Cl-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-51	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-52	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-53	3-Cl-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1-54	3-Cl-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-55	3-Cl-Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-56	3-Cl-Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-57	3-Cl-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1-58	3-Cl-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-59	3-Cl-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-60	3-Cl-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-61	3-Cl-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph

1-62	3-Cl-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-63	3-Cl-Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-64	3-Cl-Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-65	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1-66	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-67	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-68	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-69	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1-70	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-71	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-72	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-73	3-(4-Mor)-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1-74	3-(4-Mor)-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-75	3-(4-Mor)-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-76	3-(4-Mor)-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-77	3-(4-Mor)-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1-78	3-(4-Mor)-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-79	3-(4-Mor)-Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-80	3-(4-Mor)-Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-81	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1-82	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-83	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-84	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-85	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1-86	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-87	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-88	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-89	2,4-Cl ₂ -Ph	N	2-CO ₂ H-Ph

1-90	2,4-Cl ₂ -Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-91	2,4-Cl ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-92	2,4-Cl ₂ -Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-93	2,4-Cl ₂ -Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1-94	2,4-Cl ₂ -Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-95	2,4-Cl ₂ -Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-96	2,4-Cl ₂ -Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-97	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1-98	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-99	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-100	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-101	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1-102	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-103	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-104	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-105	4-Cl-3-F-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1-106	4-Cl-3-F-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-107	4-Cl-3-F-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-108	4-Cl-3-F-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-109	4-Cl-3-F-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1-110	4-Cl-3-F-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-111	4-Cl-3-F-Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-112	4-Cl-3-F-Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-113	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1-114	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-115	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-116	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-117	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph

1-118	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-119	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-120	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-121	3-Cl-4-F-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1-122	3-Cl-4-F-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-123	3-Cl-4-F-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-124	3-Cl-4-F-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-125	3-Cl-4-F-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1-126	3-Cl-4-F-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-127	3-Cl-4-F-Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-128	3-Cl-4-F-Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-129	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1-130	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-131	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-132	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-133	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1-134	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-135	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-136	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-137	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1-138	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-139	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-140	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-141	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1-142	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-143	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-144	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-145	3-Py	=CH-	2-CO ₂ H-Ph

1-146	3-Py	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-147	3-Py	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-148	3-Py	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-149	3-Py	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1-150	3-Py	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-151	3-Py	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-152	3-Py	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-153	3-Py	N	2-CO ₂ H-Ph
1-154	3-Py	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-155	3-Py	N	3-CO ₂ H-Ph
1-156	3-Py	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-157	3-Py	N	4-CO ₂ H-Ph
1-158	3-Py	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-159	3-Py	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-160	3-Py	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-161	1-Et-Pr	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-162	Cycpent	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-163	Cychex	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-164	2-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-165	4-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-166	2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-167	3-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-168	4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-169	2-Et-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-170	3-Et-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-171	4-Et-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-172	2-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-173	3-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph

1-174	4-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-175	3-CF ₃ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-176	3-OCF ₃ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-177	3-NMe ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-178	2,4-F ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-179	2,5-F ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-180	3,4-F ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-181	3,5-F ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-182	2-F-4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-183	4-F-2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-184	2-F-5-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-185	5-F-2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-186	3-F-4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-187	4-F-3-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-188	3-F-5-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-189	2-F-4-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-190	4-F-2-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-191	2-F-5-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-192	5-F-2-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-193	3-F-4-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-194	4-F-3-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-195	3-F-5-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-196	2,4-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-197	2,5-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-198	3,4-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-199	3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-200	2-OMe-4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-201	4-OMe-2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph

1-202	2-OMe-5-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-203	5-OMe-2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-204	3-OMe-4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-205	4-OMe-3-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-206	3-OMe-5-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-207	3-Cl-5-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-208	Het(A)	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-209	Het(B)	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-210	Het(C)	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-211	Het(D)	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-212	3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1-213	4-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1-214	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1-215	4-Cl-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1-216	3-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1-217	4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1-218	3-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1-219	4-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1-220	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1-221	4-Me-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-222	4-Me-Ph	N	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1-223	3,4-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-224	3,4-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1-225	3,5-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-226	3,5-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1-227	3-F-4-Me-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-228	3-F-4-Me-Ph	N	3-CO ₂ H-5-F-Ph

[0092] 表1において、好適な化合物は、化合物番号1-19、1-27、1-35、1-43、1-50、1-59、1-99、1-107、1-115、1-123、1-131、1-139、1-161、1-164、1-168、1-170、1-173、1-175、1-176、1-179、1-188、1-198、1-204、1-210、1-217、1-220、1-221、1-222、1-223、1-224又は1-227である。

[0093] より好適な化合物は、

3-{[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-35)、

3-[6-(3-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-51)、

3-{[6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-99)、

3-{[6-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-115)、

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]メキシ}安息香酸(化合物番号1-131)、

3-{[6-(1-エチルプロポキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-161)、

3-{[6-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-164)、

3-{[1-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-168)、

3-{[6-(3-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-170)、

3-{[6-(3-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-173)、

3-({1-メチル-6-[3-(トリフルオロメキシ)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メキシ)安息香酸(化合物番号1-176)、

3- {[6-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-179)、
3- {[6-(3, 4-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]メキシ}安息香酸(化合物番号1-198)、
3- {[6-(3-メキシ-4-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]メキシ}安息香酸(化合物番号1-204)、
3- {[6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-210)、
3- {[3-メチル-5-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-221)、
3-フルオロ-5- {[3-メチル-5-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-222)、又は、
3- {[5-(3, 4-ジメチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-223)である。

[0094] 更により好適な化合物は、

3- {[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-35)、
3-[6-(3-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-51)、
3- {[6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-99)、
3- {[6-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-115)、
3- {[6-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-164)、
3- {[1-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-168)、
3- {[6-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-

2-イル]トキシ}安息香酸(化合物番号1-179)、又は、
3-{[6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)-1-メチル-1H-
ベンズイミダゾール-2-イル]トキシ}安息香酸(化合物番号1-210)である。

発明の効果

[0095] 本発明の前記一般式(I)を有する縮合二環式ヘテロアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩は、良好な血糖低下作用、糖・脂質代謝改善作用、インスリン抵抗性改善作用、動脈硬化、高血圧、心血管障害、これらに由来する合併症などのいわゆる代謝性症候群や諸種の炎症に起因する病態を改善する作用を有すること、さらに本化合物がPPAR γ に作用するLigandであることから、癌細胞増殖抑制作用を有していることを見出し、代謝性症候群、すなわち、糖尿病、高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全(impaired glucose tolerance:IGT)、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全(impaired fasting glucose:IFG)、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変(NASH)、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)、多嚢胞卵巣症候群(polycystic ovary syndrome:PCOS)等の疾病、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、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、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、クローン病、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)、睪炎、悪液質、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)、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、高尿酸血症、ドライアイの治療薬及び/又は予防薬において有用である。また、上記の疾患の治療及び/又は予防のための医薬として用いることができる。

図面の簡単な説明

[0096] [図1]試験例1で引用され、PPAR γ 発現プラスミドの模式図。

[図2]試験例1で引用され、PPREレポータープラスミドの模式図。

[図3]試験例1で引用され、用量依存曲線概念図。

[0097] 図3において、ポジティブコントロール群のルシフェラーゼ活性値を100%、コントロール群のルシフェラーゼ活性値を0%とする。被験化合物単独で示すルシフェラーゼ活性の最大値を E_{max} (%)、化合物A存在時の被験化合物のルシフェラーゼ活性抑制の最大値を I_{max} (%)とする。また、 $E_{max}/2$ の値を示す部分的アゴニストの薬剤濃度を EC_{50} 、 $(100 - I_{max})/2$ の値を示す部分的アンタゴニストの薬剤濃度を IC_{50} とする。——は化合物A存在時を、………は化合物A非存在時を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0098] 本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下に記載するA法乃至C法に従って製造することができる。

[0099] 下記A法乃至C法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される。溶媒群は、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロイン、シクロヘキサンのような炭化水素類；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-2-ピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；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；メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、t-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；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；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；アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、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；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ク

ロロベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸、蟻酸、プロピオン酸、ブチリル酸、トリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類；水；及び、これらの混合溶媒からなる。

[0100] 下記A法乃至C法の各工程の反応において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシ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；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗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、ナトリウム-*t*-ブトキシド、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；ナトリウムトリメチルシロキシド、カリウムトリメチルシロキシド、リチウムトリメチルシロキシドのようなアルカリ金属トリアルキルシロキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；*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]ノナー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である。

[0101] 下記A法乃至C法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なる。

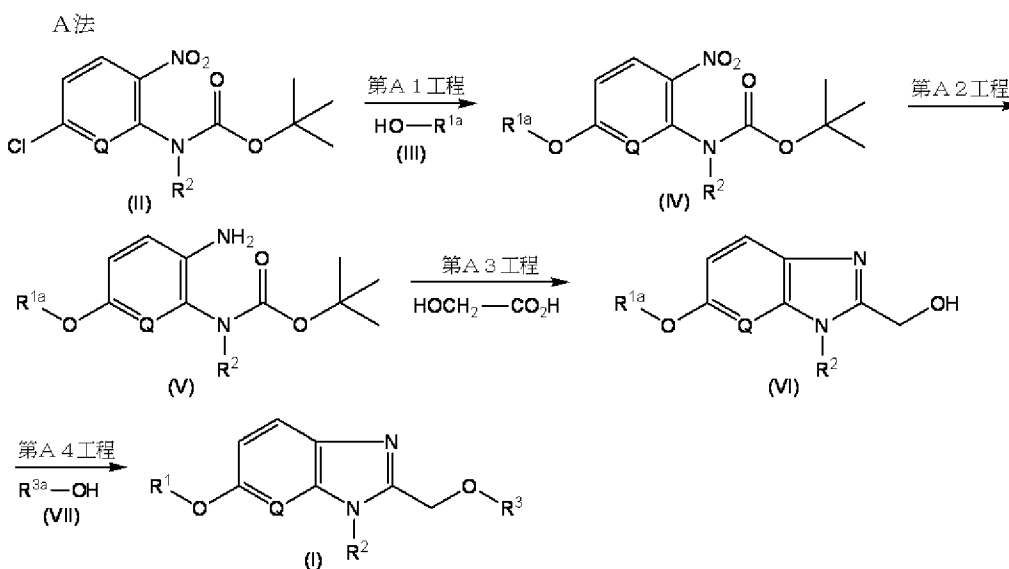
[0102] 下記A法乃至C法の各工程の反応において、反応終了後、各目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有

機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥、ろ過後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、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。溶媒に不溶の目的化合物では、得られた固体の粗生成物を溶媒で洗浄して、精製することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

[0103] 以下にA法乃至C法の各工程の反応を説明する。

[0104] A法は、一般式(I)を有する化合物を製造する方法である。

[0105] [化3]



[0106] 本発明において、R¹、R²、R³及びQは、前述したものと同意義を示し、R^{1a}及びR^{3a}は、R¹及びR³の基に置換基として含まれるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基が、保護されてもよいアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基である他、R¹及びR³の基の定義における基と同様の基を示す。

[0107] 第A1工程

本工程は、一般式(IV)を有する化合物を製造する工程である。

[0108] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(II)を有する化合物を、公知化合物又

は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(III)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0109] 本工程において使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、N, N-ジメチルホルムアミド又はN-メチル-2-ピロリドンである。

[0110] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類又はアルカリ金属水素化物類であり、より好適には、炭酸セシウム又は水素化ナトリウムである。

[0111] 本工程における反応温度は、通常、50°C乃至150°Cであり、好適には80°C乃至120°Cである。

[0112] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至48時間であり、好適には1時間乃至30時間である。

[0113] 第A2工程

本工程は、一般式(V)を有する化合物を製造する工程である。

[0114] 本工程は、溶媒中、塩化アンモニウムの存在下、一般式(IV)を有する化合物を、鉄と反応させることにより、又は、溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(IV)を有する化合物を、水素雰囲気下還元させることにより行われる。

[0115] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アルコール類又は水であり、より好適には、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール又は水であり、更により好適には、エタノール又はエタノールと水の混合溶媒である。

[0116] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、例えば、2価のパラジウム触媒又は0価のパラジウム触媒であり、好適には、パラジウム-活性炭素、酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、パラジウム黒、臭化パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、沃化パラジウム(II)、シアン化パラジウム(II)、硝酸パラジウム(II)、酸化パラジウム(II)、硫酸パラジウム(II)、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)、ジクロロビス(ベンズニトリル)パラジウム(II)、ジクロロ(1,5-シクロオクタジエン)パラジウム(II)、アセチルアセトンパラジウム(II)、硫化パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(アセトニトリル)パラジウム(II)テトラフルオロボレート又は塩化アリールパラジウムダイマーであり、より好適には、パラジウム-活性炭素である。

- [0117] 本工程における反応温度は、通常、 -20°C 乃至 120°C であり、好適には 0°C 乃至 100°C である。
- [0118] 本工程における反応時間は、通常、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。
- [0119] 第A3工程
本工程は、一般式(VI)を有する化合物を製造する工程である。
- [0120] 本工程は、溶媒中、塩酸(好適には、4規定塩酸)の存在下、一般式(V)を有する化合物を、グリコール酸と反応させることにより行われる。
- [0121] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類又は水であり、より好適には、ジオキサン又は水であり、更により好適には、ジオキサンと水の混合溶媒である。
- [0122] 本工程における反応温度は、通常、 50°C 乃至 150°C であり、好適には 80°C 乃至 120°C である。
- [0123] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至48時間であり、好適には1時間乃至24時間である。
- [0124] 第A4工程
本工程は、一般式(I)を有する化合物を製造する工程である。
- [0125] 本工程は、溶媒中、縮合剤の存在下、一般式(VI)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(VII)を有する化合物と反応させることにより行われた後、所望により R^{1a} 及び/又は R^{3a} におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び/又はカルボキシ基の保護基を除去することにより行われる。
- [0126] 本工程において使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適には、トルエンである。
- [0127] 本工程において使用される縮合剤は、例えば、アゾジカルボン酸エステルと3級ホスフィン類の組み合わせ、アゾジカルボン酸アミドと3級ホスフィン類の組み合わせ又は(トリアルキルホスホラニリデン)アセトニトリルであり、好適には、アゾジカルボン酸アミドと3級ホスフィン類の組み合わせであり、より好適には、トリブチルホスフィンと1,

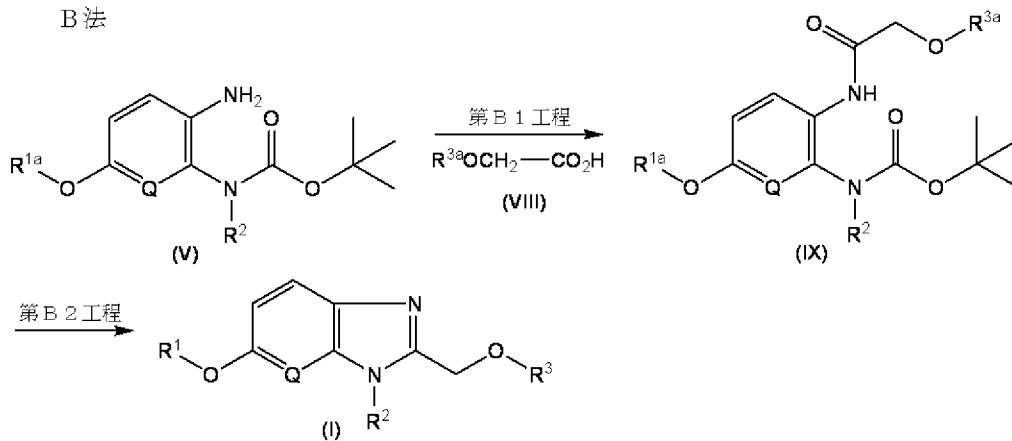
1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンの組み合わせである。

[0128] 本工程における反応温度は、通常、 -78°C 乃至 120°C であり、好適には 0°C 乃至 50°C である。

[0129] 本工程における反応時間は、通常、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。

[0130] B法は、一般式(I)を有する化合物を製造する別方法である。

[0131] [化4]



[0132] 本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 R^{1a} 及び R^{3a} は、前述したものと同意義を示す。

[0133] 第B1工程

本工程は、一般式(IX)を有する化合物を製造する工程である。

[0134] 本工程は、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、一般式(V)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(VIII)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0135] 本工程において使用される溶媒は、好適には、アミド類又はハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、N,N-ジメチルホルムアミド又はジクロロメタンである。

[0136] 本工程において使用される縮合剤は、例えば、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、1-プロパンホスホン酸環状無水物(T3P)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCD)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDAC)、クロギ酸イソブチル(IBCF)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)、シ

アノホスホン酸ジエチル (DEPC)、ジフェニルリン酸アジド (DPPA)、N-ヒドロキシサクシンイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド又はジピリジルジスルフィドであり、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール又は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) を共存させることもでき、好適には、EDAIである。

[0137] 本工程において使用される塩基は、好適には、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン又は4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンである。

[0138] 本工程における反応温度は、通常、-50°C乃至100°Cであり、好適には-20°C乃至60°Cである。

[0139] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至24時間であり、好適には0.5時間乃至10時間である。

[0140] 第B2工程

本工程は、一般式(I)を有する化合物を製造する工程である。

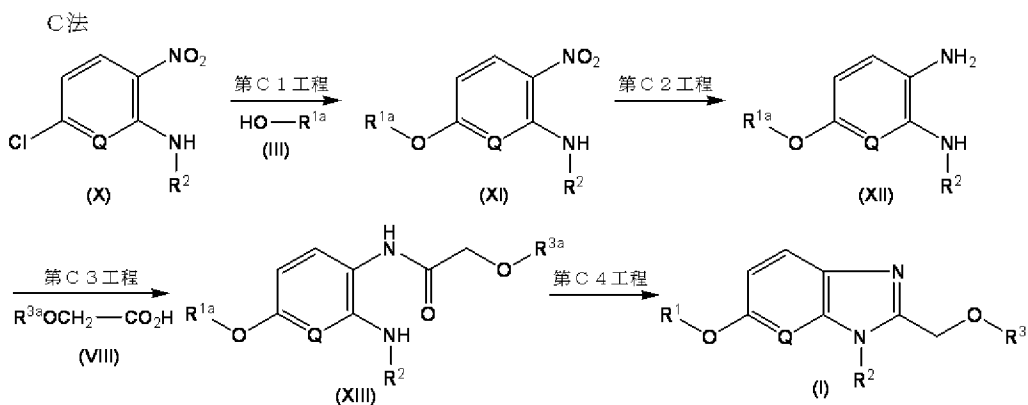
[0141] 本工程は、一般式(IX)を有する化合物を、塩酸と反応させることにより行われた後、所望によりR^{1a}及び/又はR^{3a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び/又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0142] 本工程における反応温度は、通常、-20°C乃至150°Cであり、好適には0°C乃至100°Cである。

[0143] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至150時間であり、好適には1時間乃至72時間である。

[0144] C法は、一般式(I)を有する化合物を製造する別方法である。

[0145] [化5]



- [0146] 本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 R^{1a} 及び R^{3a} は、前述したものと同意義を示す。
- [0147] 第C1工程
本工程は、一般式(XI)を有する化合物を製造する工程である。
- [0148] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(X)を有する化合物を、一般式(III)を有する化合物と反応させることにより行われる。
- [0149] 本工程において使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、N, N-ジメチルホルムアミド又はN-メチル-2-ピロリドンである。
- [0150] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水素化物類であり、より好適には、水素化ナトリウムである。
- [0151] 本工程における反応温度は、通常、 -78°C 乃至 150°C であり、好適には 0°C 乃至 100°C である。
- [0152] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至48時間であり、好適には1時間乃至24時間である。
- [0153] 第C2工程
本工程は、一般式(XII)を有する化合物を製造する工程である。
- [0154] 本工程は、溶媒中、塩化アンモニウムの存在下、一般式(XI)を有する化合物を、鉄と反応させることにより、又は、溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(XI)を有する化合物を、水素雰囲気下還元させることにより、前記A法の第A2工程と同様に行われる。
- [0155] 第C3工程
本工程は、一般式(XIII)を有する化合物を製造する工程である。
- [0156] 本工程は、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、一般式(XII)を有する化合物を、一般式(VIII)を有する化合物と反応させることにより前記B法の第B1程と同様に行われる。
- [0157] 第C4工程
本工程は、一般式(I)を有する化合物を製造する工程である。
- [0158] 本工程は、一般式(XIII)を有する化合物を、酢酸と反応させることにより、前記B法

の第B2工程と同様に行われた後、所望によりR^{1a}及び／又はR^{3a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0159] 一般式(II)、(III)、(VII)、(VIII)及び(X)を有する原料化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0160] 上記において、R^{1a}及びR^{3a}の定義における「保護されてもよいアミノ基」、「保護されてもよいヒドロキシ基」及び「保護されてもよいカルボキシル基」の保護基とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、有機合成化学で一般的に用いられる保護基を示す(例えば、T. W. Greeneら, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999年)参照)。

[0161] 上記において、R^{1a}及びR^{3a}の定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、「ヒドロキシ基のエステルに斯かる一般的保護基」であり、好適には、ホルミル基、前記「C₂-C₇アルキルカルボニル基」、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのようなアルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「アルキルカルボニル基」；ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのようなC₁-C₆アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのようなC₁-C₆アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのようなC₂-C₇アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「アリールカルボニル基」；前記「C₂-C₇アルコキシカルボニル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ- (C₁

C_6 -アルキル)シリル基で置換された C_2-C_7 アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」;テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」;テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」;トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ-(C_1-C_6 アルキル)シリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような(C_1-C_6 アルキル)ジアリールシリル又はジ-(C_1-C_6 アルキル)アリールシリル基等の「シリル基」;メキシメチル、1,1-ジメチル-1-メキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような(C_1-C_6 アルコキシ)メチル基、2-メキシエトキシメチルのような(C_1-C_6 アルコキシ)-(C_1-C_6 アルコキシ)メチル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのような(C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ)メチル等の「アルコキシメチル基」;1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような(C_1-C_6 アルコキシ)エチル基、2,2,2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」;ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンズリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された C_1-C_6 アルキル基、4-メチルベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、3,4,5-トリメチルベンジル、4-メキシベンジル、4-メキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された C_1-C_6 アルキル基等の「アラールキル基」;ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」;ベンジルオキシカルボニル、4-メキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカ

ルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1又は2個のC₁-C₆アルコキシ又はニトロ基でアリアル環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」であり、より好適には、アルキルカルボニル基、シリル基又はアラルキル基である。

[0162] 上記において、R^{1a}及びR^{3a}の定義における「保護されてもよいカルボキシル基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるカルボキシル基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、「カルボキシル基のエステルに斯かる一般的保護基」であり、好適には、前記「C₁-C₆アルキル基」；エテニル、1-プロペニル、2-プロペニルのような「C₂-C₆アルケニル基」；エチニル、1-プロピニル、2-プロピニルのような「C₂-C₆アルキニル基」；前記「C₁-C₆ハロゲン化アルキル基」；前記「C₁-C₆ヒドロキシアルキル基」；アセチルメチルのような(C₂-C₇アルキルカルボニル)-(C₁-C₆アルキル基)；前記「アラルキル基」；又は前記「シリル基」であり、より好適には、C₁-C₆アルキル基又はアラルキル基である。

[0163] 上記において、R^{1a}及びR^{3a}の定義における「保護されてもよいアミノ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「ヒドロキシ基のエステルに斯かる一般的保護基」における、「アルキルカルボニル基」；「アリアルカルボニル基」；「アルコキシカルボニル基」；「シリル基」；「アラルキル基」；「アルケニルオキシカルボニル基」；又は「アラルキルオキシカルボニル基」と同様な基を示すか或いはN, N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン、(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンのような「シッフ塩基を形成する置換されたメチレン基」であり、好適には、アルキルカルボニル基、アリアルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、より好適には、アルコキシカルボニル基である。

[0164] 保護・脱保護が必要な工程は、既知の方法(例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、1999年、A Wiley-Interscience Publication発行)等に記載の方法)に準じて行われる。

[0165] 本発明の前記一般式(I)を有する縮合二環式ヘテロアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩を、医薬として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理的に

許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

[0166] これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体;結晶セルロースのようなセルロース誘導体;アラビアゴム;デキストラン;プルランのような有機系賦形剤;軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体;燐酸水素カルシウムのような燐酸塩;炭酸カルシウムのような炭酸塩;及び、硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩;タルク;コロイドシリカ;ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類;硼酸;アジピン酸;硫酸ナトリウムのような硫酸塩;グリコール;フマル酸;安息香酸ナトリウム;DLロイシン;脂肪酸ナトリウム塩;ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩;無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類;及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体;及び、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;及び、ソルビン酸を挙げることができる。)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料及び香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0167] その使用量は患者(温血動物、特に人間)の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限0.0015mg/kg体重(好適には、0.008mg/kg体重)、上限70mg/kg体重(好適には、7mg/kg体重)を、静脈内投与の場合には、1回当たり1日下限0.00015mg/kg体重(好適には、0.0008mg/kg体重)、上限8.5mg/kg体重(好適には、5mg/kg体重)を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

実施例

[0168] 以下に、実施例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

[0169] 実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC(Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー)による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク(Merck)社製のシリカゲル60F₂₅₄を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のシリカゲルSK-85(230~400メッシュ)、シリカゲルSK-34(70~230メッシュ)もしくは富士シリシア化学 Chromatorex NH(200~350メッシュ)を用いた。通常のカラムクロマトグラフィーの他に、Biota社製の自動クロマトグラフィー装置(SP-1)を適宜使用した。尚、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

mg:ミリグラム, g:グラム, mL:ミリリットル, MHz:メガヘルツ。

[0170] 以下の実施例において、核磁気共鳴(以下、¹H NMR)スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値を δ 値(ppm)にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をq、五重線をquint、七重線をsepで示した。

[0171] 質量分析(以下、MS)は、FAB(Fast Atom Bombardment)法、EI(Electron Ionization)法、もしくはESI(Electron Spray Ionization)法で行った。

[0172] (実施例1)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]メキシ安息香酸メチル二塩酸塩(化合物番号1-132の二塩酸塩)

(1a) [6-(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)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

[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(13g, 43.7mmol)特開2004-123711)、(Boc)₂O(19g, 87mmol)をイソプロパノール150mLに溶解し、一晚攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、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(10%メタノール-酢酸エチル)に付し、得られた泡状物質を酢酸エチル、ヘキサンで結晶化し、目的化合物を得た(4.5g、収率26%)。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.26(9H, s)、2.21(6H, s)、3.75(3H, s)、4.89(2H, s)、6.67(2H, s)、6.93(1H, d, J=2 Hz)、6.96(1H, dd, J=2, 9 Hz)、7.63(1H, d, J=9 Hz)。

(1b) 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]メトキシ}安息香酸メチル 二塩酸塩

{6-[4-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-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(0.40g, 1.0mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.23g, 1.5mmol)のトルエン溶液に、トリn-ブチルホスフィン(0.41g, 2.0mmol)、1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.50g, 2.0mmol)を加え、10時間攪拌した。反応液を濃縮後、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)を用いて精製を行った後、4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(10mL)を添加し2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄。減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.32g, 収率63%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.25(6H, s)、3.87(3H, s)、3.87(3H, s)、5.60(2H, s)、6.74(2H, s)、7.03(1H, d, J=8.8 Hz)、7.41(1H, s)、7.45(1H, d, J=8.3 Hz)、7.52(1H, dd, J=7.8, 8.3 Hz)、7.63(1H, d, J=7.8 Hz)、7.69(1H, s)、7.72(1H, d, J=8.8 Hz)。

MS (ESI+) m/z: 432 (M + H)⁺。

HRMS (ESI+) m/Z: 432.19037 (M + H)⁺, calcd 432.19233 (-1.96 mmu)。

[0173] (実施例2)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]メキシ}安息香酸 二塩酸塩(化合物番号1-131の二塩酸塩)

実施例1で合成した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]メキシ}安息香酸メチル 二塩酸塩(0.22g, 0.4mmol)の1, 4-ジオキサン溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL, 10mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。濃塩酸(1.5mL)にて処理を行った後、反応液を濃縮し、得られた固体を水および酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.12g, 収率61%)を得た。

Mp 235-239 °C,

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.30 (6H, s), 3.91 (3H, s), 5.65 (2H, s), 6.78 (2H, s), 7.11 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.8 Hz).

MS (ESI+) m/z: 418 (M + H)⁺, 440 (M + Na)⁺, 462 (M + 2Na - H)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 418.18023 (M + H)⁺, calcd 418.17668 (3.55 mmu).

[0174] (実施例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]メキシ}安息香酸エチル 二塩酸塩(化合物番号1-134の二塩酸塩)

{6-[4-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-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(0.40g, 1.0mmol)、4-ヒドロキシ安息香酸エチル(0.25g, 1.5mmol)のトルエン溶液に、トリn-ブチルホスフィン(0.41g, 2.0mmol)、1, 1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.50g, 2.0mmol)を加え、10時間攪拌した。反応液を濃縮後、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)を用いて精製を行った後、4N塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液(10mL)を添加し2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄。減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.35g, 収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.31 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.12 (6H, s), 3.90 (3H,

s), 4.29 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.66 (2H, s), 6.71 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.51 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS (ESI+) m/z: 446 (M + H)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 446.20801 (M + H)⁺, calcd 446.20798 (0.03 mmu).

[0175] (実施例4) 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]メキシ}安息香酸 二塩酸塩(化合物番号1-133の二塩酸塩)

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]メキシ}安息香酸エチル 二塩酸塩(0.26g, 0.4mmol)の1, 4-ジオキサン溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL, 10mmol)を加え、60℃で2時間攪拌した。濃塩酸(1.5mL)にて処理を行った後、反応液を濃縮し、得られた固体を水および酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.15g, 収率77%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.30 (6H, s), 3.89 (3H, s), 5.64 (2H, s), 6.77 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS (ESI+) m/z: 418 (M + H)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 418.17523 (M + H)⁺, calcd 418.17668 (-1.45 mmu).

[0176] (実施例5) 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]メキシ}安息香酸エチル 二塩酸塩(化合物番号1-130の二塩酸塩)

{6-[4-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-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(0.40g, 1.0mmol)、2-ヒドロキシ安息香酸エチル(0.23g, 1.5mmol)のトルエン溶液に、トリn-ブチルホスフィン(0.41g, 2.0mmol)、1, 1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.50g, 2.0mmol)を加え、10時間攪拌した。反応液を濃縮後、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)を用いて精製を行った後、4N塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液(10mL)を添加し2時間攪拌した。析出した固体

を濾取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄。減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.34g, 収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.33 (6H, s), 3.94 (3H, s), 4.23 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.64 (2H, s), 6.79 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J=7.3, 7.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H, ddd, $J=1.4, 7.3, 8.4$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=1.4, 7.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 446 ($M + H$) $^+$, 468 ($M + Na$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/z : 446.21002 ($M + H$) $^+$, calcd 446.20798 (2.04 mmu).

[0177] (実施例6) 2- $\{[6-(4\text{-アミノ}-3, 5\text{-ジメチルフェノキシ})-1\text{-メチル}-1\text{H}-\text{ベンズイミダゾール}-2\text{-イル}] \text{メキシ}\}$ 安息香酸 二塩酸塩(化合物番号1-129の二塩酸塩)

3- $\{[6-(4\text{-アミノ}-3, 5\text{-ジメチルフェノキシ})-1\text{-メチル}-1\text{H}-\text{ベンズイミダゾール}-2\text{-イル}] \text{メキシ}\}$ 安息香酸エチル 二塩酸塩(0.26g, 0.4mmol)の1, 4-ジオキサン溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL, 10mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。濃塩酸(1.5mL)にて処理を行った後、反応液を濃縮し、得られた固体を水および酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.13g, 収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.30 (6H, s), 3.92 (3H, s), 5.62 (2H, s), 6.87 (2H, s), 7.10 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.55 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J=1.4, 7.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 418 ($M + H$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/z : 418.17421 ($M + H$) $^+$, calcd 418.17668 (-2.47 mmu).

[0178] (実施例7) 3- $\{[6-(3\text{-フルオロフェノキシ})-1\text{-メチル}-1\text{H}-\text{ベンズイミダゾール}-2\text{-イル}] \text{メキシ}\}$ 安息香酸メチル 塩酸塩(化合物番号1-36の塩酸塩)
(7a) tert-ブチル[5-(3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカーバメート

3-フルオロフェノール(3.53g, 31.5mmol)、tert-ブチル(5-クロロ-2-ニトロフェニル)メチルカーバメート(8.60g, 30.0mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド

(15mL)、テトラヒドロフラン(60mL)溶液に、氷冷下カリウムtert-ブトキシド(3.93g、35.0mmol)を添加し、100°Cで30時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチル(200mL)及び水(200mL)を加え抽出し、有機層を乾燥・濃縮することにより標記目的化合物(9.21g、収率81%)を得た。

(7b) (6-フルオロ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メタノール tert-ブチル[5-(3-フルオロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカーバメート(9.21g、25.4mmol)、塩化アンモニウム(0.80g、15.0mmol)の水(30mL)、エタノール(120mL)溶液に、鉄粉(7.53g、135.0mmol)を加え、70°Cで9時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた褐色固体に4N塩酸(90mL)を添加し、120°Cで30分攪拌することで均一な溶液を得た。この溶液にグリコール酸(6.84g、90.0mmol)を添加し、120°Cで4時間攪拌した。反応液を濃縮後、2N水酸化ナトリウム水溶液を徐々に加え、塩基性にするにより、固体を析出させた。得られた固体をエタノールで再結晶を行い、標記目的化合物(4.90g、収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.80 (3H, s), 4.71 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 5.59 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 6.75-6.82 (2H, m), 6.87-6.97 (2H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(7c) 3-{[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル 塩酸塩

[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.41g、1.5mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.34g、2.3mmol)のトルエン溶液に、トリn-ブチルホスフィン(0.61g、3.0mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.76g、3.0mmol)を加え、10時間攪拌した。反応液を濃縮後、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)を用いて精製を行った後、4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(10mL)を添加し2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄。減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.43g、収率64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.87 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.62 (2H, s), 6.82 (1H, ddd, $J=0.8, 2.4, 8.2$ Hz) 6.86 (1H, ddd, $J=2.4, 2.4, 8.2$ Hz), 6.96 (1H, dddd, $J=$

0.8, 2.4, 8.4, 8.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.41 (1H, ddd, J=6.9, 8.2, 8.4 Hz), 7.46 (1H, ddd, J=1.1, 2.6, 8.2 Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.5, 8.2 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.64 (1H, ddd, J=1.1, 1.5, 7.5 Hz), 7.70 (1H, dd, J=1.5, 2.6 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8 Hz).

MS (ESI+) m/z: 407 (M + H)⁺, 429 (M + Na)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 407.13957 (M + H)⁺, calcd 407.14071 (-1.14 mmu)。

[0179] (実施例8) 3- {[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸 塩酸塩(化合物番号1-35の塩酸塩)

実施例7で合成した3- {[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル 塩酸塩(0.33g, 0.74mmol)の1,4-ジオキサン溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(15mL, 15mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。濃塩酸(2.5mL)にて処理を行った後、反応液を濃縮し、得られた固体を水および酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.22g, 収率69%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.95 (3H, s), 5.70 (2H, s), 6.85 (1H, ddd, J=0.8, 2.4, 8.2 Hz), 6.89 (1H, ddd, J=2.3, 2.4, 8.2 Hz), 6.99 (1H, dddd, J=0.8, 2.3, 8.2, 8.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.2, 8.9 Hz), 7.42 (1H, ddd, J=6.9, 8.2, 8.2 Hz), 7.45 (1H, ddd, J=1.1, 2.6, 8.2 Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.5, 8.2 Hz), 7.64 (1H, ddd, J=1.1, 1.3, 7.5 Hz), 7.69 (1H, d, J=2.23 Hz), 7.71 (1H, dd, J=1.3, 2.6 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.9).

MS (ESI+) m/z: 393 (M + H)⁺, 415 (M + Na)⁺, 437 (M + 2Na - H)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 393.12228 (M + H)⁺, calcd 393.12506 (-2.78 mmu)。

[0180] (実施例9) 3- {[6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル 塩酸塩(化合物番号1-100の塩酸塩)

(9a) [(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-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

4-クロロ-3-フルオロフェノール(4.94g, 30.0mmol)と(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(8.60g, 30.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミ

ド(150mL)溶液に氷冷下、水素化ナトリウム(>56% in oil, 1.31g, 30.0mmol)を加えた。徐々に室温まで昇温した後、80度まで加温し、そのまま8時間攪拌した。さらに一晚室温で静置した後、再び80度にて1時間攪拌した。放冷後、反応液に水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的物(12.63g、収率100%)を淡黄色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 1.32(9H, s), 3.26(3H, s), 6.85–6.92(4H, m), 7.43(1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.93(1H, t, $J=8.6\text{Hz}$).

(9b) [6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

[4-クロロ-3-フルオロフェノキシ]-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(12.62g, 30.0mmol)をエタノール(150mL)、水(75mL)に溶かした後、鉄粉(8.03g, 150mmol)、塩化アンモニウム(803.2mg, 15.0mmol)を加え、4時間半加熱還流した。反応液を放冷後、水、飽和食塩水、酢酸エチルで薄め、セライトろ過した。ろ液を分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、[2-アミノ-5-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを白色固体(12.01g、収率100%)として得た。これに、グリコール酸(3.42g, 45.0mmol)、4規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液(150mL)を加え、2時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の中に氷冷下ゆっくり注ぎ、さらにジイソプロピルエーテルを加えて攪拌した。数分後、淡黄色粉末が生じたのでこれをろ取り、粉末を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合液、および水で順次洗浄、乾燥し目的物(3.85g、収率42%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 3.78(3H, s), 4.88(2H, s), 6.69(1H, dd, $J=3.9, 10.1\text{Hz}$), 6.73(1H, dd, $J=3.2, 10.1\text{Hz}$), 6.93–6.95(2H, m), 7.28(1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

(9c) 3-{[6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]オキシ}安息香酸メチル 塩酸塩

[6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール

−2−イル]メタノール(0.46g, 1.5mmol)、3−ヒドロキシ安息香酸メチル(0.34g, 2.3mmol)のトルエン溶液に、トリn−ブチルホスフィン(0.61g, 3.0mmol)、1,1′−(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.76g, 3.0mmol)を加え、10時間攪拌した。反応液を濃縮後、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)を用いて精製を行った後、4N塩化水素/1,4−ジオキサン溶液(10mL)を添加し2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄。減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.44g, 収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.87 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.66 (2H, s), 6.88 (1H, ddd, J=1.3, 2.8, 8.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J=2.8, 10.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.47 (1H, ddd, J=1.1, 2.6, 8.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J=7.5, 8.3 Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.8, 8.9 Hz), 7.64 (1H, ddd, J=1.1, 1.5, 7.5 Hz), 7.65 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.71 (1H, dd, J=1.5, 2.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.8 Hz).

MS (ESI+) m/z: 441 (M + H) $^+$, 443 (M + H + 2) $^+$, 463 (M + Na) $^+$, 465 (M + Na + 2) $^+$.

HRMS (ESI+) m/Z: 441.10171 (M + H) $^+$, calcd 441.10174 (−0.03 mmu).

[0181] (実施例10)3−{[6−(4−クロロ−3−フルオロフェノキシ)−1−メチル−1H−ベンズイミダゾール−2−イル]メキシ}安息香酸 塩酸塩(化合物番号1−99の塩酸塩)

実施例9で合成した3−{[6−(4−クロロ−3−フルオロフェノキシ)−1−メチル−1H−ベンズイミダゾール−2−イル]メキシ}安息香酸メチル 塩酸塩(0.33g, 0.69mmol)の1,4−ジオキサン溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL, 10mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。濃塩酸(1.5mL)にて処理を行った後、反応液を濃縮し、得られた固体を水および酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.23g, 収率72%)を得た。

Mp 197−201 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.94 (3H, s), 5.68 (2H, s), 6.88 (1H, ddd, J=1.3, 2.8, 8.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.8, 10.7 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.44 (1H, ddd, J=1.1, 2.6, 8.3 Hz), 7.50 (1H, dd, J=7.6, 8.3 Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.8, 8.9 Hz), 7.63 (1H, ddd, J=1.1, 1.3, 7.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.70 (1H, dd, J=1.3

, 2.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.8 Hz).

MS (ESI+) m/z: 427 (M + H)⁺, 429 (M + H + 2)⁺, 449 (M + Na)⁺, 451 (M + Na + 2)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 427.08529 (M + H)⁺, calcd 427.08609 (-0.80 mmu)。

[0182] (実施例11) 3- {[6-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸メチル 塩酸塩(化合物番号1-116の塩酸塩)

(11a) [(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-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-クロロ-4-フルオロフェノール(5.97g, 36.7mmol)と(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(10.40g, 36.3mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 1.58g, 36.3mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(200mL)より実施例7aと同様に合成し、目的物(15.50g、収率100%)を淡黄色針状晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.32(9H, s), 3.26(3H, s), 6.79-6.85(2H, m), 6.95-6.97(1H, m), 7.15-7.18(2H, m), 7.91-7.93(1H, m).

(11b) [2-アミノ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

[(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-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(7.51g, 18.1mmol)、鉄粉(4.84g, 90.5mmol)、塩化アンモニウム(0.48g, 9.05mmol)、エタノール(100mL)、水(50mL)より実施例7bと同様に合成し、目的物を淡茶色結晶として得た(6.98g、収率93%)。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.58(9H, s), 3.14(3H, s), 3.72(1H, broad), 6.74-6.82(4H, m), 6.90-6.99(1H, m), 7.05(1H, t, J=8.8Hz).

(11c) [6-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

[2-アミノ-5-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-フェニル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(6.89g, 16.6mmol)、グリコール酸(1.89g, 24.9mmol)、4規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液(120mL)より、実施例7bと同様に合成し、目的物を淡茶色結晶として得た(2.42g、収率48%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta: 3.78(3\text{H}, \text{s}), 4.89(2\text{H}, \text{s}), 6.85\text{--}7.00(4\text{H}, \text{m}), 7.09(1\text{H}, \text{t}, J=8.6\text{Hz}), 7.05(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz})$.

(11d) 3- {[6-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル 塩酸塩

[6-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.46g, 1.5mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.34g, 2.3mmol)のトルエン溶液に、トリn-ブチルホスフィン(0.61g, 3.0mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.76g, 3.0mmol)を加え、10時間攪拌した。反応液を濃縮後、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)を用いて精製を行った後、4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(10mL)を添加し2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄。減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.48g, 収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, 400\text{MHz}) \delta: 3.87(3\text{H}, \text{s}), 3.92(3\text{H}, \text{s}), 5.66(2\text{H}, \text{s}), 7.06(1\text{H}, \text{ddd}, J=3.0, 3.9, 9.1\text{Hz}), 7.19(1\text{H}, \text{dd}, J=2.2, 8.9\text{Hz}), 7.28(1\text{H}, \text{dd}, J=3.0, 6.3\text{Hz}), 7.46(1\text{H}, \text{dd}, J=8.9, 9.1\text{Hz}), 7.47(1\text{H}, \text{ddd}, J=1.1, 2.2, 8.2\text{Hz}), 7.53(1\text{H}, \text{dd}, J=7.6, 8.2\text{Hz}), 7.59(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz}), 7.65(1\text{H}, \text{ddd}, J=1.1, 1.5, 7.6\text{Hz}), 7.71(1\text{H}, \text{dd}, J=1.5, 2.2\text{Hz}), 7.79(1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz})$.

MS (ESI+) m/z: 441 (M + H)⁺, 443 (M + H + 2)⁺, 463 (M + Na)⁺, 465 (M + Na + 2)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 441.10182 (M + H)⁺, calcd 441.10174 (0.08 mmu).

[0183] (実施例12) 3- {[6-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸 塩酸塩(化合物番号1-115の塩酸塩)

実施例11で合成した3- {[6-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル 塩酸塩(0.34g, 0.7mmol)の1,4-ジオキサン溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL, 10mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。濃塩酸(1.5mL)にて処理を行った後、反応液を濃縮し、得られた固体を水および酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.23g, 収率70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3.94 (3H, s), 5.69 (2H, s), 7.07 (1H, ddd, $J=3.0, 3.9, 9.1$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J=2.2, 8.9$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=3.0, 6.2$ Hz), 7.44 (1H, ddd, $J=1.1, 2.7, 8.2$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J=9.1, 9.1$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J=7.6, 8.2$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.64 (1H, ddd, $J=1.1, 1.3, 7.6$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J=1.3, 2.7$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=8.9$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 427 ($M + H$) $^+$, 429 ($M + H + 2$) $^+$, 449 ($M + \text{Na}$) $^+$, 451 ($M + \text{Na} + 2$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/z : 427.08535 ($M + H$) $^+$, calcd 427.08609 (-0.74 mmu).

[0184] (実施例13) 3-[(1-メチル-6-フェノキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メキシ]安息香酸メチル 塩酸塩(化合物番号1-20の塩酸塩)

(13a) (6-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

2-ニトロ-4-クロロフェニル(メチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(22.5g, 78.6mmol)、フェノール(7.5g, 78.6 mmol)、テトラヒドロフラン(180mL)、DMF(20mL)に溶解し、水素化ナトリウム(3.4g, 78.6 mmol)を加え、80度で10時間攪拌した。反応溶液を氷水に明け、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下、留去した。残渣をエタノール250mLに溶解し、10%パラジウム炭素(8g)を加え、水素下、60度で4時間、攪拌した。セライトを用い、触媒を除き、溶媒を減圧下、留去した。残渣を1, 4-ジオキササン(80mL)、4規定塩酸—ジオキササン(80mL)に溶解し、グリコール酸(8.7g, 115mmol)を加え、2時間、加熱還流した。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、生じた結晶をろ過し、水、酢酸エチルで洗浄し、目的化合物14g(収率73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3.77 (3H, s)、4.70(2H, s)、6.85-6.97(3H, m)、7.05-7.11(1H, m)、7.23-7.28(3H, m)、7.58-7.61(1H, m)。

(13b) 3-[(1-メチル-6-フェノキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メキシ]安息香酸メチル 塩酸塩

(1-メチル-6-フェノキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メタノール(0.38g, 1.5mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.34g, 2.3mmol)のトルエン溶液に、トリn-ブチルホスフィン(0.61g, 3.0mmol)、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.76g, 3.0mmol)を加え、10時間攪拌した。反応液を濃縮後、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)を用いて精製を行った後、4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(10mL)を添加し2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄。減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.42g, 収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.69 (2H, s), 7.02 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.15 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.41 (2H, dd, $J=7.5, 8.7$ Hz), 7.48 (1H, ddd, $J=1.3, 2.6, 8.2$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=7.5, 8.2$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.66 (1H, ddd, $J=1.3, 1.5, 7.5$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=1.5, 2.6$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 389 ($M + H$) $^+$, 441 ($M + Na$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/Z : 389.15176 ($M + H$) $^+$, calcd 389.15013 (-0.03 mmu)。

[0185] (実施例14) 3-[(1-メチル-6-フェノキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メキシ]安息香酸 塩酸塩(化合物番号1-19の塩酸塩)

実施例13で合成した3-[(1-メチル-6-フェノキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メキシ]安息香酸メチル 塩酸塩(0.28g, 0.7mmol)の1,4-ジオキサン溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL, 10mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。濃塩酸(1.5mL)にて処理を行った後、反応液を濃縮し、得られた固体を水および酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.19g, 収率70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.95 (3H, s), 5.72 (2H, s), 7.04 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.41 (2H, dd, $J=7.5, 8.8$ Hz), 7.46 (1H, ddd, $J=1.1, 2.6, 8.2$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J=7.5, 8.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.64 (1H, ddd, $J=1.1, 1.5, 7.5$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J=1.5, 2.6$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 375 ($M + H$) $^+$, 397 ($M + Na$) $^+$, 419 ($M + 2Na - H$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/Z : 375.13441 ($M + H$) $^+$, calcd 375.13448 (-0.07 mmu)。

[0186] (実施例15) 3-[(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)メキシ]安息香酸メチル 二塩酸塩(化合物番号1-28の二塩酸塩)

(15a) (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

フェノール(12.08g, 128mmol)をTHF(200mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%、5.12g, 128mmol)を加えた。引き続き、6-クロロ-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン(20g, 107mmol)を加え、80度で4時間、攪拌した。反応液を水に明け、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1規定水酸化カリウム溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後濃縮した。残渣をTHF(50mL)-エタノール(50mL)に溶解し、水酸化パラジウム(500mg)を加え、水素下、1晩、攪拌した。セライトを用い、触媒を除き、溶媒を減圧下、留去した。残渣を1, 4-ジオキサン(150mL)、4規定塩酸-ジオキサン(150mL)に溶解し、グリコール酸(24.4g, 321mmol)を加え、10時間、加熱還流した。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。生じた結晶をジイソプロピルエーテルでよく洗浄し、目的化合物を21.8g(収率80%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.67(3H, s, J=7Hz)、4.69(2H, d, J=5Hz)、5.61(1H, t, J=5Hz)、6.84(1H, d, J=8Hz)、7.12-7.23(3H, m)、7.39-7.45(2H, m)、8.06(1H, d, J=8Hz)。

(15b) 3-[(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]安息香酸メチル 二塩酸塩

(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(0.38g, 1.5mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.34g, 2.3mmol)のトルエン溶液に、トリn-ブチルホスフィン(0.61g, 3.0mmol)、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.76g, 3.0mmol)を加え、10時間攪拌した。反応液を濃縮後、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)を用いて精製を行った後、4N塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液(10mL)を添加し2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄。減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.40g, 収率58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.72(3H, s), 3.86(3H, s), 5.54(2H, s), 6.96(1H, d, J=8.6 Hz), 7.18(1H, d, J=7.5 Hz), 7.22(1H, t, J=7.3 Hz), 7.43(2H, m), 7.45

(1H, dd, J=7.6, 8.2 Hz), 7.61 (1H, dd, J=1.5, 7.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J=1.5, 2.3 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: 390 (M + H)⁺, 412 (M + Na)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 390.14693 (M + H)⁺, calcd 390.14538 (1.55 mmu).

[0187] (実施例16) 3-[(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)メキシ]安息香酸 二塩酸塩(化合物番号1-27の二塩酸塩)

実施例15で合成した3-[(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)メキシ]安息香酸メチル 二塩酸塩(0.25g, 0.6mmol)の1,4-ジオキサン溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL, 10mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。濃塩酸(1.5mL)にて処理を行った後、反応液を濃縮し、得られた固体を水および酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.16g, 収率65%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.73 (3H, s), 5.53 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.22 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.38 (1H, ddd, J=1.1, 2.6, 8.2 Hz), 7.42 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J=7.6, 8.2 Hz), 7.59 (1H, ddd, J=1.1, 1.3, 7.6 Hz), 7.64 (1H, dd, J=1.3, 2.6 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: 376 (M + H)⁺, 398 (M + Na)⁺, 420 (M + 2Na-H)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 376.12947 (M + H)⁺, calcd 376.12973 (-0.26 mmu).

[0188] (実施例17) 5-{[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]メキシ}ニコチン酸メチル 5/2塩酸塩(化合物番号1-136の5/2塩酸塩)

{6-[4-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-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(0.60g, 1.5mmol)、5-ヒドロキシニコチン酸メチル(0.34g, 2.3mmol)のトルエン溶液に、トリn-ブチルホスフィン(0.61g, 3.0mmol)、1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.76g, 3.0mmol)を加え、10時間攪拌した。反応液を濃縮後、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)を用いて精製を行った後、4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(10mL)を添加し2時間攪拌した。析出した固体

を濾取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄。減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.48g, 収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.34 (6H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.80 (2H, s), 6.79 (2H, s), 7.15 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J=1.6, 2.7$ Hz), 8.75 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=1.6$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 433 (M + H) $^+$, 455 (M + Na) $^+$.

HRMS (ESI+) m/Z : 433.18576 (M + H) $^+$, calcd 433.18758 (-1.82 mmu)。

[0189] (実施例18)5-[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]メキシニコチン酸 二塩酸塩(化合物番号1-135の二塩酸塩)

5-[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]メキシニコチン酸メチル 5/2塩酸塩(0.35g, 0.7mmol)の1,4-ジオキサン溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL, 10mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。濃塩酸(1.5mL)にて処理を行った後、反応液を濃縮し、得られた固体を水および酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.17g, 収率52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.30 (6H, s), 3.89 (3H, s), 5.71 (2H, s), 6.76 (2H, s), 7.05 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J=1.6, 3.1$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 8.74 (1H, d, $J=1.6$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 419 (M + H) $^+$, 441 (M + Na) $^+$.

HRMS (ESI+) m/Z : 419.17103 (M + H) $^+$, calcd 419.17193 (-0.90 mmu)。

[0190] (実施例19)3-[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]メキシ安息香酸メチル 二塩酸塩(化合物番号1-68の二塩酸塩)

(19a)メチル-[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

(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(5.0g, 17m

mol), 水素化ナトリウム(761mg、17mmol)、3-モルホリン-4-イル-フェノール(3.2g、17mmol)を用い、実施例7aと同様にして得られた粗目的化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し目的化合物(6.5g、収率86%)を黄色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.32(9H, s), 3.15-3.22(4H, m), 3.25(3H, s), 3.81-3.88(4H, m), 6.57(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.62(1H, s), 6.79(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.82-6.91(2H, m), 7.24-7.33(1H, m), 7.92(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

(19b)[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19aで合成したメチル-[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(6.5g、15mmol)、パラジウム-炭素(10%、1.0g)を酢酸エチル(100mL)に懸濁し、水素雰囲気下2時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮し目的物(5.8g、収率96%)を淡橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.38(9H, s), 3.09-3.16(7H, m), 3.80-3.84(4H, m), 6.38(1H, br s), 6.51(1H, s), 6.56(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.70-6.80(3H, m), 7.13(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$).

(19c)[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]-メタノール

実施例19bで合成した[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-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(5.8g、15mmol)及びグリコール酸(1.66g、2mmol)を4規定塩酸(60mL)、1,4-ジオキサン(60mL)混合溶媒に溶解し加熱還流した。反応液から有機溶媒を減圧留去し、残留した水溶液を塩化メチレンにて洗浄、過剰の炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで希釈し攪拌した。生じた固体をろ過し、目的化合物(2.8g、収率57%)を淡茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3.03-3.08(4H, m), 3.67-3.71(4H, m), 3.76(3H, s), 4.66-4.69(2H, m), 6.30(1H, dd, $J=2.0, 7.8\text{Hz}$), 6.55(1H, t, $J=2.35$), 6.65(1H, dd, $J=2.2, 8.0\text{Hz}$), 6.86(1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{Hz}$), 7.14(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

(19d) 3- {[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]メキシ}安息香酸メチル 二塩酸塩

[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]メタノール(0.51g, 1.5mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.34g, 2.3mmol)のトルエン溶液に、トリ-n-ブチルホスフィン(0.61g, 3.0mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.76g, 3.0mmol)を加え、10時間攪拌した。反応液を濃縮後、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)を用いて精製を行った後、4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(10mL)を添加し2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄。減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.49g, 収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.13 (4H, t, J=4.7), 3.72 (4H, t, J=4.7), 3.87 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=2.0, 7.8 Hz), 6.70 (1H, dd, J=2.0, 2.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.0, 8.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J=7.8, 8.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.50 (1H, ddd, J=1.2, 2.4, 8.3 Hz), 7.54 (1H, dd, J=7.1, 8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J=2.3), 7.65 (1H, ddd, J=1.2, 1.6, 7.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J=1.6, 2.4 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: 474 (M + H)⁺, 496 (M + Na)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 474.20084 (M + H)⁺, calcd 474.20290 (-2.06 mmu).

[0191] (実施例20) 3- {[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]メキシ}安息香酸 1/2塩酸塩(化合物番号1-67の1/2塩酸塩)

3- {[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]メキシ}安息香酸メチル 二塩酸塩(0.34g, 0.7mmol)の1,4-ジオキサン溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL, 10mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。濃塩酸(1.5mL)にて処理を行った後、反応液を濃縮し、得られた固体を水および酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.18g, 収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.69 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.80 (4H, t, J=4.7 Hz),

5.45 (2H, s), 6.32 (1H, dd, J=2.0, 8.2 Hz), 6.57 (1H, dd, J=2.0, 2.4 Hz), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.2, 8.2 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.36 (1H, ddd, J=8.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J=7.4, 8.2 Hz), 7.55 (1H, ddd, J=7.4 Hz), 7.61 (1H, br), 7.62 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: 460 (M + H)⁺, 482 (M + Na)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 460.18678 (M + H)⁺, calcd 460.18725 (-0.47 mmu).

[0192] (実施例21) 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}安息香酸エチル 二塩酸塩(化合物番号1-70の二塩酸塩)

[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]メタノール(0.51g, 1.5mmol)、4-ヒドロキシ安息香酸エチル(0.37g, 2.3mmol)のトルエン溶液に、トリn-ブチルホスフィン(0.61g, 3.0mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.76g, 3.0mmol)を加え、10時間攪拌した。反応液を濃縮後、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)を用いて精製を行った後、4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(10mL)を添加し2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄。減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.55g, 収率65%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1.31 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.11 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.71 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.94 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.04 Hz), 5.73 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J=2.0, 7.8 Hz), 6.66 (1H, dd, J=2.0, 2.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J=2.0, 8.2 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J=7.8, 8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.4), 7.78 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.97 (2H, d, J=9.0 Hz).

MS (ESI+) m/z: 488 (M + H)⁺, 510 (M + Na)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 488.21667 (M + H)⁺, calcd 488.21855 (-1.87 mmu).

[0193] (実施例22) 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}安息香酸 二塩酸塩(化合物番号1-69の二塩酸塩)

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]メキシ}安息香酸エチル 二塩酸塩(0.43g, 0.8mmol)の1,4-ジオキサン溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL, 10mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。濃塩酸(1.5mL)にて処理を行った後、反応液を濃縮し、得られた固体を水および酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.24g, 収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.11 (4H, t, $J=4.7$ Hz), 3.71 (4H, t, $J=4.7$ Hz), 3.94 (3H, s), 5.72 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J=2.3, 7.8$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J=2.0, 2.3$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J=7.8, 8.2$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.94 (2H, d, $J=9.0$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 460 ($M + H$) $^+$, 482 ($M + Na$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/Z : 460.18703 ($M + H$) $^+$, calcd 460.18725 (-0.22 mmu).

[0194] (実施例23) 3-[(6-エトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メキシ]安息香酸メチル 塩酸塩(化合物番号1-4の塩酸塩)

(23a) (6-エトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メタノール

2-ニトロ-4-エトキシ(メチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(4g, 13.5mmol)をエタノール100mLに溶解し、10%パラジウム炭素(1g)を加え、水素下、2時間、攪拌した。セライトを用い、触媒を除き、溶媒を減圧下、留去した。残渣を1,4-ジオキサン(30mL)、4規定塩酸-ジオキサン(30mL)に溶解し、グリコール酸(2.05g, 27mmol)を加え、5.5時間、加熱還流した。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、生じた結晶をろ過し、水、酢酸エチルで洗浄し、目的化合物1.51g(収率54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.36 (3H, t, $J=7$ Hz)、3.77 (3H, s)、4.07 (2H, q, $J=7$ Hz)、4.65 (2H, s)、6.77 (1H, dd, $J=2$ Hz、8Hz)、7.05 (1H, d, $J=2$ Hz)、7.44 (1H, d, $J=8$ Hz).

(23b) 3-[(6-エトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メキシ]安息香酸メチル 塩酸塩

[6-(3-エトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.60g, 2.0mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.46g, 3.0mmol)

1)のトルエン溶液に、トリn-ブチルホスフィン(0.91g, 4.5mmol)、1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(1.13g, 4.5mmol)を加え、10時間攪拌した。反応液を濃縮後、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)を用いて精製を行った後、4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(10mL)を添加し2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄。減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.49g, 収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.39 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.88 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.71 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J=2.2, 8.9 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.49 (1H, ddd, J=1.3, 2.6, 8.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J=7.5, 8.2 Hz), 7.67 (1H, dd, J=1.3, 7.5 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: 341 (M + H) $^+$, 363 (M + Na) $^+$.

HRMS (ESI+) m/Z: 341.15051 (M + H) $^+$, calcd 341.15013 (0.37 mmu).

[0195] (実施例24) 3-[(6-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]安息香酸 塩酸塩(化合物番号1-3の塩酸塩)

3-[(6-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]安息香酸メチル 塩酸塩(0.38g, 1.0mmol)の1,4-ジオキサン溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL, 10mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。濃塩酸(1.5mL)にて処理を行った後、反応液を濃縮し、得られた固体を水および酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥させることにより標記目的化合物(0.22g, 収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.40 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.98 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.71 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J=2.2, 8.9 Hz), 7.45 (1H, ddd, J=1.1, 2.6, 8.2 Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.5, 8.2 Hz), 7.65 (1H, ddd, J=1.1, 1.3, 7.5 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.71 (1H, dd, J=1.3, 2.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: 327 (M + H) $^+$, 349 (M + Na) $^+$, 371 (M + 2Na-H) $^+$.

HRMS (ESI+) m/Z: 327.13292 (M + H) $^+$, calcd 327.13448 (-1.56 mmu).

[0196] (実施例25) 3-[[1-メチル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ]安息香酸メチル 二塩酸塩(化合物番号1-148の二塩酸塩)

(25a)[1-メチル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

2-アミノ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル(メチル)カルバミン酸 tert-ブチル(7.61g, 24.1mmol)[US6432993 B1]の1,4-ジオキサン(75mL)、4N塩酸水(75mL)混合溶液に、グリコール酸(2.75g, 36.2mmol)を加えて50°Cで30分間攪拌した後、7時間加熱還流した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、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、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:酢酸エチル/メタノール=5/1)を用いて精製することにより、標記目的化合物(4.31g, 16.9mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.78 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.96-7.01 (2H, m), 7.25-7.28 (2H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 8.34-8.42 (2H, m).

(25b)3-[[1-メチル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]オキシ]安息香酸メチル 二塩酸塩

実施例25aで合成した[1-メチル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(1.0g, 3.92mmol)をトルエン(17mL)に溶解させ、3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル(895mg, 5.88mmol)、1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン(2.97g, 9.65mmol)、n-トリブチルフォスフィン(2.90mL, 11.8mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。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:酢酸エチル/メタノール=5/1)を用いて精製し、3-[[1-メチル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]オキシ]安息香酸メチルエステル(1.5g, 3.85mmol)を得た。3-[[1-メチル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]オキシ]安息香酸メチルエステル(681mg, 1.75mmol)を酢酸エチル(15mL)に溶解させ、4N塩酸(1,4ジオキサン溶液,5mL)を加え、室温で10分攪拌した。固体を濾取し、エタノールで再結晶化させることにより、標記目的化合物(627mg, 1.36mmol)を得た。

Mp 195-208°C.

IR(KBr) ν max 1238, 1272, 1489, 1546, 1707.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.75 (2H, s), 7.36 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.50–7.56 (2H, m), 7.65–7.66 (1H, m), 7.73–7.82 (3H, m), 7.86–7.91 (2H, m), 8.57 (1H, dd, $J=5.1, 1.3\text{Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2(\text{HCl})$: C, 57.15; H, 4.58; Cl, 15.34; N, 9.09. Found C, 53.52; H, 4.99; Cl, 14.73; N, 8.48.

[0197] (実施例26)3-[1-メチル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ安息香酸(化合物番号1-147)

実施例25bで合成した中間体3-[1-メチル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ安息香酸メチルエステル(800mg, 2.05mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(2.26mL, 2.26mmol)を加え、70°Cで1時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸水を加え、pH7とし、析出した固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄することにより、標記目的化合物(332mg, 0.885mmol)を得た。

Mp 240–245°C.

IR(KBr) ν max 1219, 1290, 1421, 1478, 1586, 1697.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3.83 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.00 (1H, dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$), 7.34–7.47 (5H, m), 7.57–7.59 (1H, m), 7.63–7.70 (2H, m), 8.32 (1H, dd, $J=4.0, 1.5\text{Hz}$), 8.38 (1H, dd, $J=2.8, 0.9\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 376 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 67.19; H, 4.56; N, 11.19. Found C, 67.14; H, 4.71; N, 11.04.

[0198] (実施例27)3-{[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-165)

(27a)[5-(4-フルオロフェノキシ)-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

4-フルオロフェノール(1.1g, 10mmol)と(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(2.9g、10mmol)、水素化ナトリウム (>56% in oil、0.38g、10mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(40mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、ヘキサンにより結晶化し標記物質(3.2g、収率88%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.33 (6H, s), 1.50 (3H, s), 3.26 (3H, s), 6.81 (1H, dd, $J=2.7, 9.0$ Hz), 6.85 (1H, br s), 7.07-7.17 (4H, m), 7.93-7.97 (1H, m).

(27b) [2-アミノ-5-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(27a)で製造した[5-(4-フルオロフェノキシ)-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(3.2g、8.8mmol)と鉄粉(2.4g、12mmol)、塩化アンモニウム(0.24g、1.2mmol)、エタノール(40mL)、水(20mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(27c) [6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(27b)で製造した[2-アミノ-5-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.9g、8.8mmol)とグリコール酸(1.0g、13mmol)、4規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液(40mL)より、実施例(28c)と同様に合成し、得られた暗褐色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(27d) 3-{[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸メチル

実施例(27c)で製造した[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.30g、1.1mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.25g、1.7mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.55mL、2.2mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.56g、2.2mmol)、ジクロロメタン(6.0mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、目的化合物(0.36g、収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.94-7.05 (5

H, m), 7.29 (1H, br s), 7.38 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.69 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.71-7.74 (2 H, m).

MS (FAB) m/z: 407 (M+H)⁺.

(27e) 3- {[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(27d)で製造した3- {[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(0.34g, 0.84mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.3mL, 1.3mmol)、1,4-ジオキサンをを用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.10g, 収率37%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 3.81 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.01 - 7.04 (2H, m), 7.19 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.37 - 7.39 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.57 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.63 (1H, s), 13.03 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z: 393 (M+H)⁺.

Anal. calcd for C₂₄H₂₂N₂O₅+0.14H₂O: C, 66.91; H, 4.41; N, 7.09; F, 4.81. Found C, 66.85; H, 4.46; N, 7.21; F, 4.81。

[0199] (実施例28) 3- {[6-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-164)

(28a) [5-(2-フルオロフェノキシ)-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-フルオロフェノール(0.16mL, 1.7mmol)を窒素雰囲気下N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、(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(500mg, 1.7mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 0.84g, 1.9mmol)を加えて80度で7時間攪拌した。反応液を濃縮し、重曹水を加え、ジエチルエーテルで2回抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた黄色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(28b) [2-アミノ-5-(2-フルオロフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(28a)で製造した[5-(2-フルオロフェノキシ)-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(0.74g, 1.7mmol)とエタノール(8.0mL)、水(4.0mL)の混合物に、鉄粉(0.47g, 8.8mmol)、塩化アンモニウム(0.047g, 0.88mmol)を加え、2時間加熱還流させた。セライトを用いて不溶物を濾別し、濃縮した濾液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(28c) [6-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(28b)で製造した[2-アミノ-5-(2-フルオロフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.58g, 1.749mmol)を4規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液(10mL)に溶解し、グリコール酸(0.20g, 2.6mmol)を加えて1.5日加熱還流させた。反応液を濃縮し、重曹水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。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~酢酸エチルのみ~メタノール/ジクロロメタン=1/5)を用いて簡易精製を行った。減圧下溶媒を留去し、得られた暗褐色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(28d) 3-{[6-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸メチル

実施例(28c)で製造した[6-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.20g, 0.7mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.16g, 1.1mmol)のジクロロメタン溶液に、トリn-ブチルホスフィン(0.36mL, 1.4mmol)、1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.36g, 1.4mmol)を加え、12時間攪拌した。反応液を濃縮後、ヘキサン/酢酸エチル(=3/2)混合溶媒に懸濁させ、超音波にかけた後、析出した固体を濾別した。濾液を濃縮後、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)を用いて精製を行った。減圧下乾燥させることにより、目的化合物(0.16g、収率58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 7.20 (1H, t, $J=9.5$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.37 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.70-7.74 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(28e) 3- {[6-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(28d)で製造した3- {[6-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(0.16g, 0.36mmol)の1,4-ジオキサン溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.54mL, 0.54mmol)を加え、70°Cで1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加えて1規定塩酸水溶液を滴下し、中和した。析出した固体を濾取することにより、白色固体の目的化合物(0.096g, 収率68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.94 (1H, dd, $J=2.5, 8.8$ Hz), 7.04-7.09 (1H, m), 7.18 (2H, ddd, $J=3.1, 3.3, 6.1$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.35-7.42 (2H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.63 (1H, s), 13.03(1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 + 0.14\text{H}_2\text{O}$: C, 66.91; H, 4.41; N, 7.09; F, 4.81. Found C, 66.86; H, 4.48; N, 7.08; F, 4.80.

[0200] (実施例29) 3- {[6-(3-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-173)

(29a) [5-(3-メキシフェノキシ)-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-メキシフェノール(0.19mL, 1.7mmol)と(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(0.50g, 1.7mmol)、水素化ナトリウム(

>56% in oil, 0.84g, 1.9mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド(10mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(29b) [2-アミノ-5-(3-メトキシフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(29a)で製造した[5-(3-メトキシフェノキシ)-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(0.65g, 1.7mmol)と鉄粉(0.47g, 8.7mmol)、塩化アンモニウム(0.047g, 0.87mmol)、エタノール(8.0mL)、水(4.0mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(29c) [6-(3-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(29b)で製造した[2-アミノ-5-(3-メトキシフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.60g, 1.7mmol)とグリコール酸(0.20g, 2.6mmol)、4規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液(10mL)より、実施例(28c)と同様に合成し、得られた暗褐色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(29d) 3-{[6-(3-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸メチル

実施例(29c)で製造した[6-(3-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.24g, 0.85mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.20g, 1.3mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.43mL, 1.7mmol)、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.43g, 1.7mmol)、ジクロロメタン(6.0mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、目的化合物(0.23g, 収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.55-6.58 (2H, m), 6.61-6.69 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.03 (1H, s).

(29e) 3-{[6-(3-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸メチル

2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(29d)で製造した3-{[6-(3-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(0.23g, 0.56mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.83mL, 0.83mmol)、1,4-ジオキサンを用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.20g, 収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.55-6.58 (2H, m), 6.61-6.69 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.03 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 + 0.33\text{H}_2\text{O}$: C, 67.31; H, 5.08; N, 6.83. Found C, 67.47; H, 4.94; N, 6.92.

[0201] (実施例30) 3-{[6-(4-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-174)

(30a) [5-(4-メキシフェノキシ)-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-メキシフェノール(0.20g, 1.7mmol)と(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(0.50g, 1.7mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 0.84g, 1.9mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(30b) [2-アミノ-5-(4-メキシフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(30a)で製造した[5-(4-メキシフェノキシ)-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(0.65g, 1.7mmol)と鉄粉(0.47g, 8.7mmol)、塩化アンモニウム(0.047g, 0.87mmol)、エタノール(8.0mL)、水(4.0mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(30c) [6-(4-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(30b)で製造した[2-アミノ-5-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.60g, 1.7mmol)とグリコール酸(0.40g, 5.2mmol)、4規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液(20mL)より、実施例(28c)と同様に合成し、得られた暗褐色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(30d) 3-{[6-(4-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル

実施例(30c)で製造した[6-(4-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.23g, 0.79mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.18g, 1.2mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン(0.40mL, 2.0mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.39g, 2.0mmol)、ジクロロメタン(4.0mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、淡褐色油状の目的化合物(0.25g, 収率75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.88-6.91 (3H, m), 6.97-7.01 (3H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.66-7.73 (3H, m).

(30e) 3-{[6-(4-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(30d)で製造した3-{[6-(4-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(0.25g, 0.59mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.89mL, 0.89mmol)、1,4-ジオキサンを用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.21g, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.36 (2H, br. s.), 6.87-6.93 (3H, m), 6.98 (3H, d, $J=8.3$ Hz), 7.20-7.29 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.65-7.76 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 405 ($M+H$) $^+$.

Anal. calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_5 + 1.5H_2O$: C, 64.03; H, 5.37; N, 6.49. Found C, 63.96; H, 5.30; N, 6.52。

[0202] (実施例31) 3-[6-(3-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ]安息香酸 塩酸塩(化合物番号1-51の塩酸塩)

(31a) tert-ブチル [5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバメート

3-クロロフェノール(1.29g、10mmol)及びtert-ブチル 5-クロロ-2-ニトロフェニル]メチルカルバメート(2.87g、10mmol)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(56%、0.38g、10mmol)を加えた。反応混合物を80°Cにて6時間攪拌した。放冷後、反応混合物に水(100mL)を加えて、酢酸エチル(100mL)で抽出後、有機層を水(100mL)で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1)により精製し、標記化合物(3.79g、収率99%)を黄色オイルとして得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.33 (6H, s), 1.50 (3H, s), 3.27 (3H, s), 6.87 (1H, d, J=2.7, 8.6 Hz), 6.89 (1H, br s), 7.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.12 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.38 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.96 (1H, d, J=9.0 Hz).

(31b) tert-ブチル [2-アミノ-5-(3-クロロフェノキシ)フェニル]メチルカルバメート

実施例(31a)で得られたtert-ブチル [5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバメート(3.79g、10mmol)、塩化アンモニウム(0.27g、5.0mmol)及び鉄粉(2.79g、50mmol)のエタノール(50mL)及び水(25mL)溶液を1時間加熱還流下攪拌した。放冷後、反応混合物をセライトろ過した。ろ液を濃縮後、水(100mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1)により精製し、標記化合物(3.49g、収率99%)を黄色オイルとして得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.41 (9H, s), 3.16 (3H, s), 3.70 (2H, br s), 6.77 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.82-6.90 (4H, m), 6.99-7.01 (1H, m), 7.20 (1H, t, J=8.2 Hz).

(31c) [6-(3-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル

メタノール

実施例(31b)で得られたtert-ブチル [2-アミノ-5-(3-クロロフェノキシ)フェニル]メチルカルバメート(3.49g、10mmol)及びグリコール酸(1.52g、20mmol)の4M塩酸ジオキサン(10mL)溶液を9時間加熱還流下攪拌した。放冷後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)の中に注ぎ、酢酸エチル(100mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 95:5)により精製し、標記化合物(0.66g、収率23%)を淡茶色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.79 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.95 (1H, s), 6.98-7.01 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=9.4$ Hz).

(31d) 3-[[6-(3-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル]安息香酸 メチル

実施例(31c)で得られた[6-(3-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(660mg、2.3mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(522mg、3.4mmol)、トリn-ブチルホスフィン(925mg、4.6mmol)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(1.15g、4.6mmol)の塩化メチレン(5mL)溶液を3時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに(ヘキサン:酢酸エチル, 2:1)より精製し、標記化合物(935mg、収率97%)を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J=0.8, 3.1, 8.2$ Hz), 6.97 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 7.01-7.07 (3H, m), 7.24 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.39 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.70 (1H, dt, $J=1.1, 7.4$ Hz), 7.73-7.74 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J=9.4$ Hz).

(31e) 3-[6-(3-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル]安息香酸 塩酸塩

実施例(31d)で得られた3-[[6-(3-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル]安息香酸 メチル(933mg、2.21mmol)の2M水

酸化ナトリウム水溶液(5mL)及びジオキサン(10mL)溶液を2時間加熱還流下攪拌した。放冷後、反応混合物に5M塩酸(20mL)を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(829mg、収率84%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.91 (3H, s), 5.62 (2H, s), 6.98 (1H, dd, $J=3.1, 9.0$ Hz), 7.04 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.18-7.20 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.42-7.44 (1H, m), 7.49 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

MS (FAB+) m/z : 409 (M + H) $^+$.

Mp: 218-222 °C.

[0203] (実施例32)3-[1-メチル-6-(3-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸(化合物番号1-167)

(32a)メチル[5-(3-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル

m-クレゾール(0.36mL、3.5mmol)と(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(1.0g、3.5mmol)、水素化ナトリウム(>5% in oil、0.17g、3.8mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(32b)[2-アミノ-5-(3-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(32a)で製造したメチル[5-(3-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(1.2g、3.5mmol)と鉄粉(0.93g、17mmol)、塩化アンモニウム(0.093g、1.7mmol)、エタノール(16mL)、水(8.0mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(32c)[1-メチル-6-(3-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(32b)で製造したメチル[5-(3-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]

ーカルバミン酸 tert-ブチルエステル(1.1g, 3.5mmol)を4規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液(20mL)に溶解し、グリコール酸(0.80g, 10mmol)を加えて一晩加熱還流した。減圧下溶媒を留去した後、重曹水(100mL)を加え、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水(80mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、目的化合物(0.59g, 収率63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.32 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.80 (2H, s), 6.90 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.94-7.02 (2H, m), 7.21 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(32d) 3- {[1-メチル-6-(3-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル

実施例(32c)で製造したメチル[1-メチル-6-(3-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.24g, 0.89mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.20g, 1.3mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.45mL, 1.8mmol)、1, 1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.45g, 1.8mmol)、ジクロロメタン(6.0mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.31g, 収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.81 (3H, br s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.78-6.83 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.21 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.69 (1H, td, $J=1.2, 1.4, 7.6$ Hz), 7.71-7.75 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(32e) 3- {[1-メチル-6-(3-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(32d)で製造したメチル3- {[1-メチル-6-(3-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(0.29g, 0.72mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.1mL, 1.1mmol)、1, 4-ジオキサン(1.0mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目

的化合物(0.17g, 収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 2.27 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.74–6.83 (2H, m), 6.87–6.97 (2H, m), 7.32 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.36–7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.58 (1H, dt, $J=1.2, 1.4, 7.6$ Hz), 7.62–7.68 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 + 0.33\text{H}_2\text{O}$: C, 70.04; H, 5.28; N, 7.10. Found C, 69.99; H, 5.16; N, 7.15.

[0204] (実施例33) 3-({1-メチル-6-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メトキシ)安息香酸(化合物番号1-176)

(33a) tert-ブチル メチル{2-ニトロ-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル}カルバメート

3-トリフルオロメトキシフェノール(1.78g, 10mmol)、tert-ブチル 5-クロロ-2-ニトロフェニル)メチルカルバメート(2.87g, 10mmol)及び水素化ナトリウム(56%、0.38g, 10mmol)を使用して、実施例(31a)に記載した方法に従い、標記目的化合物(4.28g, 収率99%)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.33 (6H, s), 1.50 (3H, s), 3.27 (3H, s), 6.89–6.91 (2H, m), 6.99 (1H, s.), 7.05 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.47 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(33b) tert-ブチル {2-アミノ-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル}メチルカルバメート

実施例(33a)で得られたtert-ブチル メチル{2-ニトロ-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル}カルバメート(2.87g, 10mmol)及び鉄粉(2.79g, 50mmol)を使用して、実施例(31b)に記載した方法に従い、標記目的化合物(3.98g, 収率99%)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.41 (9H, brs), 3.15 (3H, s), 3.72 (2H, br s), 6.76–6.89 (5H, m), 7.26–7.30 (2H, m).

(33c) {1-メチル-6-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メタノール

実施例(33b)で得られたtert-ブチル {2-アミノ-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル}メチルカルバメート(3.98g, 10mmol)及びグリコール酸(1.52g, 20mmol)を使用して、実施例(31c)に記載した方法に従い、標記目的化合物(3.08g, 収率91%)を淡茶色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.79 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.85 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J=2.4, 8.6$ Hz), 6.92-6.95 (1H, m), 6.98-7.01 (2H, m), 7.32 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

(33d) 3-({1-メチル-6-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メトキシ)安息香酸 メチル

実施例(33c)で得られた{1-メチル-6-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メタノール(3.08g, 9.1mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(2.08g, 13.7mmol)、トリn-ブチルホスフィン(3.68g, 18.2mmol)及び1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(4.59g, 18.2mmol)を使用して、実施例(31d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(3.52g, 収率91%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.91 (1H, dd, $J=2.4, 7.4$ Hz), 6.93-6.96 (1H, m), 7.02-7.06 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.69-7.74 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

(33e) 3-({1-メチル-6-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メトキシ)安息香酸

実施例(33d)で得られた3-({1-メチル-6-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メトキシ)安息香酸 メチル(3.52g, 7.45mmol)の2M水酸化ナトリウム水溶液(20mL)及びジオキササン(40mL)溶液を2時間加熱還流下攪拌した。放冷後、反応混合物に1M塩酸(50mL)を加え、析出した固体をろ取した。この固体を1M水酸化ナトリウム水溶液(50mL)に溶解し、1M塩酸(50mL)を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(2.75g, 収率81%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3.83 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.95-6.97 (2H, m), 7.

00 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.07-7.09 (1H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.43-7.49 (3H, m), 7.58 (1H, dt, J=1.2, 7.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J=1.2, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.2 Hz), 13.08 (1H, br s).

MS (FAB+) m/z: 459 (M + H)⁺.

Mp: 221-227 °C.

[0205] (実施例34) 3-{[6-(4-フルオロ-3-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}安息香酸(化合物番号1-187)

(34a) [5-(4-フルオロ-3-メチルフェノキシ)-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

4-フルオロ-3-メチルフェノール(0.78mL, 7.0mmol)と(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(2.0g, 7.0mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 0.28g, 7.0mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(34b) [2-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(34a)で製造した[5-(4-フルオロ-3-メチルフェノキシ)-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(2.6g, 7.0mmol)と鉄粉(1.9g, 35mmol)、塩化アンモニウム(0.19g, 3.5mmol)、エタノール(20mL)、水(10mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(34c) [6-(4-フルオロ-3-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

実施例(34b)で製造した[2-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.4g, 7.0mmol)を5規定塩酸(20mL)、1,4-ジオキサン溶液(20mL)に溶解し、グリコール酸(0.80g, 10mmol)を加えて一晩加熱還流した。室温に冷まして重曹水(100mL)を加え、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水(80mL)で洗浄後、無水

硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡紅褐色固体の目的化合物(1.5g、収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.25 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.05 (1H, br s), 4.91 (2H, s), 6.75–6.81 (1H, m), 6.83 (2H, dd, $J=2.9, 6.1$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(34d) 3- {[6-(4-フルオロ-3-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]メキシ}安息香酸メチル

実施例(34c)で製造した[6-(4-フルオロ-3-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(0.25g, 0.88mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.20g, 1.3mmol)、トリ n -ブチルホスフィン(0.44mL, 1.8mmol)、1, 1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.44g, 1.8mmol)、ジクロロメタン(4mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.30g, 収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.25 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.76–6.86 (2H, m), 6.92–7.00 (3H, m), 7.27–7.31 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.71 (3H, d, $J=8.6$ Hz).

(34e) 3- {[6-(4-フルオロ-3-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]メキシ}安息香酸

実施例(34d)で製造した3- {[6-(4-フルオロ-3-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]メキシ}安息香酸メチル(0.31g, 0.72mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.2mL, 1.2mmol)、1, 4-ジオキサン(1.0mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.24g, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ : 2.20 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.80–6.87 (1H, m), 6.89–6.95 (2H, m), 7.12 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.36–7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.62–7.67 (2H, m), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Anal. calcd for $C_{23}H_{19}FN_2O_4 + 0.10HCl$: C, 67.37; H, 4.69; F, 4.63; N, 6.83; Cl, 0.86.
 Found C, 67.24; H, 4.70; F, 4.56; N, 7.00; Cl, 0.64.

[0206] (実施例35) 3- {[6-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-180)

(35a) [5-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-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-ジフルオロフェノール(0.95g, 7.0mmol)と(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(2.0g, 7.0mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 0.28g, 7.0mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色固体をそのまま次の反応に使用した。

(35b) [2-アミノ-5-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(35a)で製造した[5-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-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(2.7g, 7.0mmol)と鉄粉(1.9g, 35mmol)、塩化アンモニウム(0.19g, 3.5mmol)、エタノール(20mL)、水(10mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(35c) [6-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(35b)で製造した[2-アミノ-5-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.4g, 7.0mmol)とグリコール酸(0.80g, 10mmol)、5規定塩酸水溶液(20mL)、1,4-ジオキサン溶液(20mL)を用い、実施例(34c)に準じて反応および後処理を行うことにより、淡褐色固体の目的化合物(1.5g、収率76%)を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.78 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.67-6.74 (1H, m), 6.77-6.85 (1H, m), 6.97 (2H, s), 7.11 (1H, q, J=9.3 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.2 Hz).

(35d) 3- {[6-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾ

ールー2-イル]メキシ}安息香酸メチル

実施例(35c)で製造した[6-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.25g, 0.88mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.20g, 1.3mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン(0.44mL, 1.8mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.44g, 1.8mmol)、ジクロロメタン(4.0mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.30g, 収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.84 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.40 (2H, s), 5.41 (10H, br s), 6.69-6.75 (1H, m), 6.79-6.85 (1H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.67-7.71 (1H, m), 7.74 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 425 (M+H) $^+$.

(35e) 3-{[6-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(35d)で製造した3-{[6-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(0.31g, 0.72mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.2mL, 1.2mmol)、1,4-ジオキサン(1.0mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.25g, 収率82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 3.82 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.77-6.84 (1H, m), 6.97 (1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.10-7.18 (1H, m), 7.35-7.48 (4H, m), 7.55-7.70 (3H, m)

MS (FAB) m/z : 411 (M+H) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 + 0.10\text{HCl}$: C, 67.37; H, 4.69; F, 4.63; N, 6.83; Cl, 0.86. Found C, 67.24; H, 4.70; F, 4.56; N, 7.00; Cl, 0.64.

[0207] (実施例36) 3-({1-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メキシ)安息香酸(化合物番号1-175)

(36a) メチル{2-ニトロ-5-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチルエステル

3-(トリフルオロメチル)フェノール(0.87mL、7.0mmol)と(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(2.00g、7.0mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil、0.28g、7.0mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色固体をそのまま次の反応に使用した。

(36b) {2-アミノ-5-[3-(トリフルオロメチル)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(36a)で製造したメチル{2-ニトロ-5-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.9g、7.0mmol)と鉄粉(1.9g、35mmol)、塩化アンモニウム(0.19g、3.5mmol)、エタノール(20mL)、水(10mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(36c) {1-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メタノール

実施例(36b)で製造した{2-アミノ-5-[3-(トリフルオロメチル)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(2.4g、7.0mmol)とグリコール酸(0.80g、10mmol)、5規定塩酸水溶液(20mL)、1,4-ジオキサン溶液(20mL)を用い、実施例(34c)に準じて反応および後処理を行うことにより、淡褐色固体の目的化合物(1.3g、収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.78 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 7.09-7.18 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.43 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

(36d) 3-({1-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メトキシ)安息香酸メチル

実施例(36c)で製造した{1-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メタノール(0.25g、0.88mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.20g、1.3mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.44mL、1.8mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.44g、1.8mmol)、ジクロロメ

タン(4.0 mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.33g, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (8H, s), 5.41 (2H, s), 7.00–7.06 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J=2.4, 8.2$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.28–7.46 (4H, m), 7.68–7.79 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(36e) 3-({1-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メキシ)安息香酸

実施例(36d)で製造した3-({1-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メキシ)安息香酸メチル(0.33g, 0.72 mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.1 mL, 1.1 mmol)、1,4-ジオキサン(1.0 mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.28g, 収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3.84 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.01 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.22–7.28 (2H, m), 7.32–7.50 (4H, m), 7.60 (3H, s), 7.72 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

MS (FAB) m/z : 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4 + 0.10\text{HCl}$: C, 61.93; H, 3.86; F, 12.78; N, 6.28; Cl, 0.79. Found C, 61.78; H, 3.85; F, 12.55; N, 6.37; Cl, 0.83.

[0208] (実施例37) 3-{{6-(3-フルオロ-4-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}メキシ}安息香酸(化合物番号1-186)

(37a) [5-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-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-フルオロ-4-メチルフェノール(0.93g, 7.4 mmol)と(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(2.0g, 7.0 mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 0.29g, 7.4 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(37b) [2-アミノ-5-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバ

ミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(37a)で製造した[5-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-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(2.6g, 7.0mmol)と鉄粉(1.9g, 35mmol)、塩化アンモニウム(0.19g, 3.5mmol)、エタノール(20mL)、水(10mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(37c) [6-(3-フルオロ-4-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

実施例(37b)で製造した[2-アミノ-5-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.4g, 7.0mmol)とグリコール酸(0.80g, 10mmol)、5規定塩酸水溶液(20mL)、1,4-ジオキサン溶液(20mL)を用い、実施例(34c)に準じて反応および後処理を行うことにより、淡褐色固体の目的化合物(1.6g, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.24 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.63-6.72 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(37d) 3-{[6-(3-フルオロ-4-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]メチル}安息香酸メチル

実施例(37c)で製造した[6-(3-フルオロ-4-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(0.25g, 0.88mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.20g, 1.3mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.44mL, 1.8mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.44g, 1.8mmol)、ジクロロメタン(4mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.30g, 収率82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.24 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.66-6.71 (2H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 7.11 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.67-7.70 (1H, m), 7.71-7.75 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(37e) 3- {[6-(3-フルオロ-4-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]メキシ}安息香酸

実施例(37d)で製造した3- {[6-(3-フルオロ-4-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]メキシ}安息香酸メチル(0.30g, 0.72mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.1mL、1.1mmol)、1,4-ジオキサン(1.0mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.27g, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 2.18 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.72 (6H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 6.80 (6H, dd, J=2.5, 11.1 Hz), 6.95 (6H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.25 (6H, t, J=8.6 Hz), 7.35 - 7.40 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.45 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.63-7.69 (1H, m), 13.08 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 407 (M+H) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4$: C, 67.97; H, 4.71; F, 4.67; N, 6.89. Found C, 67.58; H, 4.63; F, 4.67; N, 6.91.

[0209] (実施例38) 3- {[6-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-207)

(38a) tert-ブチル [5-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバメート

3-クロロ-5-フルオロフェノール(2.93g, 20mmol)、tert-ブチル 5-クロロ-2-ニトロフェニル]メチルカルバメート(5.73g, 20mmol)及び水素化ナトリウム(56%, 0.76g, 20mmol)を使用して、実施例(31a)に記載した方法に従い、標記目的化合物(7.94g, 収率99%)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.33 (6H, s), 1.51 (3H, s), 3.28 (3H, s), 6.74 (1H, d, J=2.4, 9.0 Hz), 6.90-6.93 (3H, m), 7.00 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.6 Hz)

(38b) tert-ブチル [2-アミノ-5-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)フェニル]メチルカルバメート

実施例(38a)で得られたtert-ブチル [5-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバメート(7.94g、20mmol)及び鉄粉(5.59g、100mmol)を使用して、実施例(31b)に記載した方法に従い、標記目的化合物(7.34g、収率99%)を褐色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.42 (9H, s), 3.15 (3H, s), 3.74 (2H, br s), 6.53 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 6.68-6.82 (4H, m), 7.04 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz).

(38c)[6-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメタノール

実施例(38b)で得られたtert-ブチル [2-アミノ-5-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)フェニル]メチルカルバメート(7.34g、20mmol)及びグリコール酸(3.04g、40mmol)を使用して、実施例(31c)に記載した方法に従い、標記目的化合物(2.99g、収率49%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.80 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.58 (1H, dt, $J=2.4, 10.2$ Hz), 6.98-7.02 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J=2.0, 9.4$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(38d)3-[[6-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ]安息香酸 メチル

実施例(38c)で得られた[6-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメタノール(2.99g、9.75mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(2.22g、14.6mmol)、トリn-ブチルホスフィン(3.94g、19.5mmol)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(4.92g、19.5mmol)を使用して、実施例(31d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(1.30g、収率32%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.59 (1H, dt, $J=2.4, 9.8$ Hz), 6.75 (1H, s), 6.80 (1H, dt, $J=2.4, 7.8$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.31 (1H, ddd, $J=1.2, 2.7, 8.2$ Hz), 7.39 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J=1.2, 7.8$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(38e)3-[6-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミ

ダゾール-2-イルメキシ]安息香酸

実施例(38d)で得られた3-[6-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ]安息香酸 メチル(1.30g、2.95 mmol)を使用して、実施例(33e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(1.26g, 収率86%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.84 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.83-6.86 (2H, m), 7.02 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.15 (1H, dt, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.39 (1H, ddd, $J=1.2, 2.4, 8.2$ Hz), 7.45 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.58 (1H, dt, $J=1.2, 7.4$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=1.2, 2.4$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 13.04 (1H, s).

MS (FAB+) m/z : 427 (M + H) $^+$.

Mp: 209-213 °C.

[0210] (実施例39) 3-{[6-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-181)

(39a) [5-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-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, 5-ジフルオロフェノール(2.9g、22mmol)と(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(6.0g、21mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 0.88g、22mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド(30mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色固体をそのまま次の反応に使用した。

(39b) [2-アミノ-5-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(39a)で製造した[5-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-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(8.4g、22mmol)と鉄粉(5.9g、110 mmol)、塩化アンモニウム(0.59g、11mmol)、エタノール(30mL)、水(15mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた赤褐色固体をそのまま次の反応に使用した。

(39c) [6-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(39b)で製造した[2-アミノ-5-(3,5-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(7.7g, 22mmol)とグリコール酸(2.5g, 33mmol)、5規定塩酸水溶液(40mL)、1,4-ジオキサン溶液(40mL)を用い、実施例(34c)に準じて反応および後処理を行うことにより、淡灰色固体の目的化合物(4.5g, 収率69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.80 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.42-6.55 (3H, m), 7.00 (1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(39d) 3-{[6-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル

実施例(39c)で製造した[6-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.25g, 0.88mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.20g, 1.3mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン(0.44mL, 1.8mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.44g, 1.8mmol)、ジクロロメタン(4.0mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.32g, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.93 (9H, s), 5.41 (2H, s), 6.44-6.55 (2H, m), 7.03 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.27-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.67-7.71 (1H, m), 7.73 (1H, dd, $J=1.4, 2.5$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(39e) 3-{[6-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(39d)で製造した3-{[6-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(0.32g, 0.75mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.9mL, 1.9mmol)、1,4-ジオキサン(1.5mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.23g, 収率76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 3.85 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.69 (2H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 6.95 (1H, tt, $J=2.2, 9.3$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.30-7.36 (1H, m

), 7.42 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.6, 2.4 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 411 (M+H)⁺.

Anal. calcd for C₂₂H₁₆F₂N₂O₄+1.00H₂O: C, 61.68; H, 4.24; F, 8.87; N, 6.54. Found C, 61.58; H, 3.95; F, 9.06; N, 6.51。

[0211] (実施例40) 3-[6-(3-フルオロ-5-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]メキシ安息香酸(化合物番号1-188)

(40a) 1-フルオロ-3-メキシ-5-メチルベンゼン

3-ブロモ-5-フルオロアニソール(2.05g、10mmol)、トリメチルボロキシ(50%THF溶液、2.51g、20mmol)、PdCl₂(dppf)(0.82g、1.0mmol)及び炭酸セシウム(6.52g、20mmol)のジオキサン(100mL)及び水(50mL)の混合溶液を10時間加熱還流下攪拌した。放冷後、反応液に水(100mL)を加えて、酢酸エチル(200mL)で2回抽出した。有機層を水(100mL)で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、6:1)により精製し、標記化合物(1.40g、収率66%)を黄色オイルとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.78 (3H, s), 6.44 (1H, dd, J=2.0, 11.0 Hz), 6.50 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.51 (1H, s).

(40b) 1-フルオロ-5-メチルフェノール

実施例(40a)で得られた1-フルオロ-3-メキシ-5-メチルベンゼン(0.92g、6.56mmol)、三臭化ホウ素(1.0M塩化メチレン溶液、8.53mL、8.53mmol)の塩化メチレン(20mL)溶液を0°Cにて10時間攪拌した。反応液に水(100mL)を加えて、塩化メチレン(100mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、1:1)により精製し、標記化合物(0.83g、収率99%)を黄色オイルとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.06 (3H, s), 4.97 (1H, s), 6.37 (1H, dt, J=2.4, 10.2 Hz), 6.44 (1H, s), 6.48 (1H, d, J=8.6 Hz).

(40c) tert-ブチル [5-(3-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバメート

実施例(40b)で得られた1-フルオロ-5-メチルフェノール(0.83g、6.56mmol)、tert-ブチル 5-クロロ-2-ニトロフェニル)メチルカルバメート(1.88g、6.56mmol)及び水素化ナトリウム(56%、0.25g、6.56mmol)を使用して、実施例(31a)に記載した方法に従い、標記目的化合物(1.71g、収率69%)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.33 (6H, s), 1.51 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.27 (3H, s), 6.63 (1H, dt, $J=2.4, 9.4$ Hz), 6.71 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

(40d) tert-ブチル [2-アミノ-5-(3-フルオロ-5-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバメート

実施例(40c)で得られたtert-ブチル [5-(3-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバメート(1.71g、4.54mmol)及び鉄粉(1.27g、22.7mmol)を使用して、実施例(31b)に記載した方法に従い、標記目的化合物(1.38g、収率88%)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.41 (9H, s), 2.29 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.70 (2H, br s), 6.42-6.56 (3H, m), 6.75-6.83 (3H, m).

(40e) [6-(3-フルオロ-5-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

実施例(40d)で得られたtert-ブチル [2-アミノ-5-(3-フルオロ-5-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバメート(1.38g、3.98mmol)及びグリコール酸(0.61g、7.97mmol)を使用して、実施例(31c)に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.76g、収率67%)を淡茶色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.31 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.49 (1H, dt, $J=2.0, 10.2$ Hz), 6.58 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.99-7.01 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J=9.4$ Hz).

(40f) 3-[[6-(3-フルオロ-5-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]メチル]安息香酸 メチル

実施例(40e)で得られた[6-(3-フルオロ-5-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(0.76g, 2.65mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.61g, 3.98mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン(1.07g, 5.31mmol)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(1.34g, 5.31mmol)を使用して、実施例(31d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.82g, 収率74%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.30 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.49 (1H, dt, $J=2.4, 10.2$ Hz), 6.58 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.00-7.03 (2H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.68 (1H, dt, $J=1.6, 8.6$ Hz), 7.72-7.76 (2H, m).

(40g) 3-[[6-(3-フルオロ-5-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]メキシ]安息香酸

実施例(40f)で得られた3-[[6-(3-フルオロ-5-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]メキシ]安息香酸メチル(0.82g, 1.86mmol)を使用して、実施例(33e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.55g, 収率73%)を白色粉末として得た

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 2.25 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.58-6.60 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.37-7.39 (2H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.57 (1H, dt, $J=1.2, 7.8$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=1.2, 2.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 13.03 (1H, s).

MS (FAB+) m/z : 407 ($M + H$) $^+$.

Mp: 224-226 °C.

[0212] (実施例41) 3-[[6-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ]安息香酸(化合物番号1-179)

(41a) [5-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-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

2,5-ジフルオロフェノール(5.1g, 38mmol)と(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(9.8g, 34mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 1.5g, 38mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(90mL)を用い、実施

例(28a)に準じて反応および後処理を行うことにより黄色固体の目的化合物(12g、収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.32 (6H, s), 1.50 (3H, br. s.), 3.28 (3H, s), 6.81-7.07 (4H, m), 7.17-7.26 (1H, m), 7.96 (1 H, d, $J=9.0$ Hz).

(41b) [2-アミノ-5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(41a)で製造した[5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-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(12g, 31mmol)と鉄粉(8.4g, 160mmol)、塩化アンモニウム(0.84g, 16mmol)、エタノール(30mL)、水(15mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた赤褐色固体をそのまま次の反応に使用した。

(41c) [6-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(41b)で製造した[2-アミノ-5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(11g, 31mmol)とグリコール酸(3.6g, 47mmol)、5規定塩酸水溶液(40mL)、1,4-ジオキサン溶液(40mL)を用い、実施例(34c)に準じて反応および後処理を行うことにより、淡褐色固体の目的化合物(7.6g、収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.77 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.60-6.71 (1H, m), 6.71-6.82 (1H, m), 6.97-7.06 (2 H, m), 7.09-7.21 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

(41d) 3-{[6-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸メチル

実施例(41c)で製造した[6-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.25g, 0.86mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.20g, 1.3mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.43mL, 1.7mmol)、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.43g, 1.7mmol)、ジクロロメタン(4.0mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.28g, 収率78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm :3.84 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 5.40 (2 H, s), 6.65 - 6.71 (1 H, m), 6.73 - 6.80 (1 H, m), 7.01 - 7.05 (2 H, m), 7.11 - 7.18 (1 H, m), 7.29 (1 H, dd, $J=2.7, 8.2$ Hz), 7.38 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 7.67 - 7.77 (3 H, m).

(41e) 3- {[6-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(41d)で製造した3- {[6-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(0.28g, 0.67mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.0mL, 1.0mmol)、1, 4-ジオキサン(1.0mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.25g, 収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ : 3.83 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.88-6.95 (1H, m), 6.98-7.05 (2H, m), 7.38 (2H, s), 7.41-7.48 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 411 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 + 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 63.69; H, 4.01; F, 9.16; N, 6.75. Found C, 63.84; H, 4.05; F, 9.22; N, 6.83.

[0213] (実施例42) 3- {[6-(3-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-170)

(42a) tert-ブチル [5-(3-エチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバメート

3-エチルフェノール(6.72g, 55mmol)、tert-ブチル 5-クロロ-2-ニトロフェニル]メチルカルバメート(14.19g, 49.5mmol)及び水素化ナトリウム(56%、2.10g, 55.0mmol)を使用して、実施例(31a)に記載した方法に従い、標記目的化合物(20.5g, 収率97%)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.33 (6H, s), 1.50 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.26 (3H, s), 6.82-6.94 (4H, m), 7.11 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.35 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(42b) tert-ブチル [2-アミノ-5-(3-エチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバメ

ート

実施例(42a)で得られたtert-ブチル [5-(3-エチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバメート(19.8g、53.2mmol)及び鉄粉(14.9g、266mmol)を使用して、実施例(31b)に記載した方法に従い、標記目的化合物(18.2g、収率99%)を淡褐色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.56 (9H, s), 2.61 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.15 (3H, s), 3.66 (2H, br s), 6.73-6.84 (5H, m), 6.88 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

(42c)[6-(3-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(42b)で得られたtert-ブチル [2-アミノ-5-(3-エチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバメート(18.2g、53.2mmol)及びグリコール酸(8.09g、106mmol)を使用して、実施例(31c)に記載した方法に従い、標記目的化合物(15.0g、収率83%)を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 2.63 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.08 (2H, s), 6.80 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 6.86 (1H, s), 6.94-6.95 (2H, m), 6.98 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.24 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(42d)3-[[6-[3-エチルフェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル]安息香酸 メチル

実施例(42c)で得られた[6-(3-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(12.5g、44.3mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(10.1g、66.5mmol)、トリn-ブチルホスフィン(17.9g、88.7mmol)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(22.4g、88.7mmol)を使用して、実施例(31d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(18.5g、収率80%)を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 2.63 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.82 (1H, dd, $J=2.4, 8.2$ Hz), 6.87 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.23 (1

H, d, J=7.8 Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.70 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.72-7.74 (2H, m).

(42e) 3-[6-(3-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ]安息香酸

実施例(42d)で得られた3-[6-[3-エチルフェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ]安息香酸 メチル(14.7g, 35.3mmol)を使用して、実施例(33e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(14.2g, 収率83%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.15 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.57 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 6.84 (1H, s), 6.92-9.95 (2H, m), 7.25 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.63-7.65 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB+) m/z: 403 (M + H) $^+$.

Mp: 204-208 °C.

[0214] (実施例43) 3-[6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ]安息香酸(化合物番号1-178)

(43a) 5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-メチル-2-ニトロアニリン

2,4-ジフルオロフェノール(5.2g, 38mmol)と5-クロロ-N-メチルニトロアニリン(6.5g, 35mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 1.8g, 46mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(80mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色固体をそのまま次の反応に使用した。

(43b) 4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-N-メチルアミノアニリン

実施例(43a)で製造した5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-メチル-2-ニトロアニリン(9.8g, 35mmol)と鉄粉(9.3g, 170mmol)、塩化アンモニウム(0.93g, 17mmol)、エタノール(30mL)、水(15mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた赤褐色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(43c) [6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-

2-イル]メタノール

実施例(43b)で製造した4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-N-メチルアミノアニン(2.4g, 7.0mmol)とグリコール酸(3.1g, 41mmol)、5規定塩酸水溶液(40mL)、1,4-ジオキサン溶液(40mL)を用い、実施例(34c)に準じて反応および後処理を行うことにより、灰赤色固体の目的化合物(7.7g、収率76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.74 (3H, s), 4.58 (1H, br s), 4.87 (2H, s), 6.79-6.90 (2H, m), 6.90-7.07 (3H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(43d) 3-{[6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル

実施例(43c)で製造した[6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.25g, 0.86mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.20g, 1.3mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン(0.43mL, 1.7mmol)、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.43g, 1.7mmol)、ジクロロメタン(4.0mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.31g, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.81-6.88 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.94-7.07 (3H, m), 7.29 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.37 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.66-7.76 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 425 (M+H) $^+$.

(43e) 3-{[6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(43d)で製造した3-{[6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(0.31g, 0.73mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.2mL, 1.2mmol)、1, 4-ジオキサン(1.0mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.14g, 収率48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 3.80 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.93 (1H, dd, $J=2.5, 8.8$ Hz), 7.05-7.12 (1H, m), 7.19 (1H, dt, $J=5.9, 9.2$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.3

2-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=7.82 Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=1.4, 2.5 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 411 (M+H)⁺.

Anal. calcd for C₂₂H₁₆F₂N₂O₄ + 0.50H₂O: C, 63.01; H, 4.09; F, 9.06; N, 6.68. Found C, 63.13; H, 3.86; F, 9.20; N, 6.70.

[0215] (実施例44) 3-[1-メチル-6-(2-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ安息香酸(化合物番号1-166)

(44a) メチル[5-(2-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]カルバミン酸tert-ブチル

2-メチルフェノール(4.53g, 41.9mmol)、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(10.0g, 34.9mmol)及び水素化ナトリウム(63%、1.59g, 41.9mmol)を使用して、実施例(28a)に記載した方法に従い、標記目的化合物の粗生成物を褐色油状物として得た。これをそのまま次の反応に使用した。

(44b) [2-アミノ-5-(2-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例(44a)で得られたメチル[5-(2-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]カルバミン酸tert-ブチル(12.5g, 34.9mmol)、鉄粉(9.74g, 174mmol)及び塩化アンモニウム(0.933g, 17.4mmol)を使用して、実施例(28b)に記載した方法に従い、標記目的化合物の粗生成物を褐色油状物として得た。これをそのまま次の反応に使用した。

(44c) [1-メチル-6-(2-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(44b)で得られた[2-アミノ-5-(2-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(11.5g, 34.9mmol)及びグリコール酸(3.98g, 52.3mmol)を使用して、実施例(28c)に記載した方法に従い、標記目的化合物(6.71g, 収率72%)を茶色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.28 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.86 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.83-6.87 (1H, m), 6.91 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 7.1

2-7.18 (1H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=8.6 Hz).

(44d)3-[1-メチル-6-(2-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ安息香酸メチル

実施例(44c)で得られた[1-メチル-6-(2-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(6.00g, 22.4mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(4.08g, 26.8mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン(8.38mL, 33.5mmol)及び1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(8.46g, 33.5mmol)を使用して、実施例(28d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(7.33g, 収率81%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.29 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.84 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.97 (1 H, dd, J=2.3, 9.0 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.37 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.66-7.73 (3H, m).

(44e)3-[1-メチル-6-(2-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ安息香酸

実施例(44d)で得られた3-[1-メチル-6-(2-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ安息香酸メチル(6.50g, 16.2mmol)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(24.2mL, 24.2mmol)を使用して、実施例(28e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(6.13g, 収率98%)を白色粉末として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ : 2.25 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.81 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.06 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.14-7.21 (2 H, m), 7.32 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.57 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.3 Hz), 13.03 (1H, s).

MS(FAB) m/z: 389 (M + H)⁺。

[0216] (実施例45)3-[6-(2-フルオロ-5-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]メキシ安息香酸(化合物番号1-184)

(45a)[5-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-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-フルオロ-5-メチルフェノール(5.1g, 40mmol)と(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(10g, 36mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 1.6g, 40mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(70mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(45b) [2-アミノ-5-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(45a)で製造した[5-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-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(15g, 40mmol)と鉄粉(11g, 200mmol)、塩化アンモニウム(1.1g, 20mmol)、エタノール(30mL)、水(15mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(45c) [6-(2-フルオロ-5-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

実施例(45b)で製造した[2-アミノ-5-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(15g, 40mmol)とグリコール酸(4.0g, 52mmol)、5規定塩酸水溶液(30mL)、1,4-ジオキサン溶液(30mL)を用い、実施例(34c)に準じて反応および後処理を行うことにより、淡褐色固体の目的化合物(8.0g, 収率70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.27 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.89 (2H, s), 6.78-6.84 (1H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=8.6, 10.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

(45d) 3-{[6-(2-フルオロ-5-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]メキシ}安息香酸メチル

実施例(45c)で製造した[6-(2-フルオロ-5-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(0.25g, 0.94mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.16g, 1.0mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.47mL, 1.

9mmol)、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.47g, 1.9mmol)、ジクロロメタン(4mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.20g, 収率49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.27 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.86-6.92 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=8.2, 10.6$ Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.67-7.73 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(45e) 3-[6-(2-フルオロ-5-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]メキシ}安息香酸

実施例(45d)で製造した3-[6-(2-フルオロ-5-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]メキシ}安息香酸メチル(0.20g, 0.46mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.70mL, 0.70mmol)、1,4-ジオキサン(1.0mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.18g, 収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 2.23 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.87 (1H, s), 6.93 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 6.94-6.99 (1H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.45 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.62-7.68 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4+0.20\text{H}_2\text{O}$: C, 67.38; H, 4.77; F, 4.63; N, 6.83. Found C, 67.43; H, 4.71; F, 4.80; N, 6.87.

[0217] (実施例46) 3-[6-(4-フルオロ-2-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]メキシ}安息香酸(化合物番号1-183)

(46a) [5-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル

4-フルオロ2-メチルフェノール(5.28g, 41.9mmol)、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(10.0g, 34.9mmol)及び水素化ナトリウム(63%、1.59g, 41.9mmol)を使用して、実施例(28a)に記載した方法に従い、

標記目的化合物の粗生成物を褐色油状物として得た。これをそのまま次の反応に使用した。

(46b)[2-アミノ-5-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例(46a)で得られた[5-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(13.1g, 34.9mmol)、鉄粉(9.74g, 174mmol)及び塩化アンモニウム(0.933g, 17.4mmol)を使用して、実施例(28b)に記載した方法に従い、標記目的化合物の粗生成物を褐色粉末として得た。これをそのまま次の反応に使用した。

(46c)[6-(4-フルオロ-2-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

実施例(46b)で得られた[2-アミノ-5-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(12.1g, 34.9mmol)及びグリコール酸(3.98g, 52.3mmol)を使用して、実施例(28c)に記載した方法に従い、標記目的化合物(8.62g, 収率86%)を茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.25 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.86 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.84-6.90 (3H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(46d)3-{[6-(4-フルオロ-2-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]メキシ}安息香酸メチル

実施例(46c)で得られた[6-(4-フルオロ-2-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(7.50g, 26.2mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(4.78g, 31.4mmol)、トリn-ブチルホスフィン(7.85mL, 31.4mmol)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(7.93g, 31.4mmol)を使用して、実施例(28d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(8.49g, 収率77%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.25 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.77 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.84-7.02 (4H, m), 7.25-7.33 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.66-7.74 (3H, m).

(46e) 3- {[6-(4-フルオロ-2-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]メキシ}安息香酸

実施例(46d)で得られた3- {[6-(4-フルオロ-2-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]メキシ}安息香酸メチル(7.50g、17.8 mmol)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(26.8mL、26.8mmol)を使用して、実施例(28e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(6.48g、収率89%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 2.22 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.20 (1H, dd, J=3.1, 9.4 Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.55-7.59 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 13.03 (1H, s).

MS(FAB) m/z: 407 (M + H) $^+$.

[0218] (実施例47) 3- {[6-(3-フルオロ-5-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-195)

(47a) [5-(3-フルオロ-5-メキシフェノキシ)-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

公知[WO2005037763]の3-フルオロ-5-メキシフェノール(4.5g、32mmol)と(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(7.7g、27mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 1.3g、32mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(60mL)を用い、実施例(27a)に準じて反応および後処理を行うことにより、目的化合物(3.7g、収率57%)を得た。

^1H -NMR (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1.32 (6H, s), 1.50 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.37-6.46 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.86-6.96 (2H, m), 7.91-8.03 (1H, m).

(47b) [2-アミノ-5-(3-フルオロ-5-メキシフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(47a)で製造した[5-(3-フルオロ-5-メキシフェノキシ)-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(3.7g、9.5mmol)と鉄粉(2.5

g、47mmol)、塩化アンモニウム(0.25g、4.7mmol)、エタノール(30mL)、水(15mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた淡褐色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(47c) [6-(3-フルオロ-5-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(47b)で製造した[2-アミノ-5-(3-フルオロ-5-メトキシフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(3.1g、8.7mmol)とグリコール酸(0.86g、11mmol)、5規定塩酸水溶液(10mL)、1,4-ジオキサン溶液(10mL)を用い、実施例(34c)に準じて反応および後処理を行うことにより、淡褐色固体の目的化合物(2.0g、収率75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.90 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J=2.9, 6.8$ Hz), 6.57-6.63 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J=9.0, 10.6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(47d) 3-{[6-(3-フルオロ-5-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸メチル

実施例(47c)で製造した[6-(3-フルオロ-5-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.35g、1.2mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.19g、1.3mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.58mL、2.3mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.58g、2.3mmol)、ジクロロメタン(4mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.31g、収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.75 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.27 (1H, ddd, $J=2.0, 2.2, 10.0$ Hz), 6.32-6.37 (2H, m), 6.98-7.09 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J=2.7, 8.2$ Hz), 7.38 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.69 (1H, dt, $J=1.3, 7.5$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=1.4, 2.5$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J=1.2, 8.2$ Hz).

MS (FAB) m/z : 437 (M+H) $^+$.

(47e) 3-{[6-(3-フルオロ-5-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸

実施例(47d)で製造した3-{[6-(3-フルオロ-5-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(0.31g, 0.70mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.1mL、1.1mmol)、1,4-ジオキサン(1.0mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.20g, 収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.73 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.33 (1H, dt, $J=2.3, 10.3$ Hz), 6.56 (1H, dt, $J=2.4, 11.0$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.37-7.48 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 423 (M+H) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5 + 0.20\text{H}_2\text{O}$: C, 64.85; H, 4.59; F, 4.46; N, 6.58. Found C, 64.77; H, 4.50; F, 4.58; N, 6.65.

[0219] (実施例48) 3-{[6-(2-フルオロ-4-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]メキシ}安息香酸(化合物番号1-182)

(48a) [5-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-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-フルオロ-4-メチルフェノール(5.0g, 40mmol)と(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(10g, 36mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 1.6g, 40mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(48b) [2-アミノ-5-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(48a)で製造した[5-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-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(14g, 36mmol)と鉄粉(10g, 180mmol)、塩化アンモニウム(0.96g, 18mmol)、エタノール(30mL)、水(15mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた褐色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(48c) [6-(2-フルオロ-4-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

実施例(48b)で製造した[2-アミノ-5-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(13g, 36mmol)とグリコール酸(3.0g, 47mmol)、5規定塩酸水溶液(30mL)、1,4-ジオキサン溶液(30mL)を用い、実施例(34c)に準じて反応および後処理を行うことにより、得られた淡褐色固体の目的化合物(9.0g, 収率87%)をそのまま次の反応に使用した。

(48d) 3-{[6-(2-フルオロ-4-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]メチル}安息香酸メチル

実施例(48c)で製造した[6-(2-フルオロ-4-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(0.35g, 1.2mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.19g, 1.3mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.58mL, 2.3mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.58g, 2.3mmol)、ジクロロメタン(4mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.38g, 収率78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.36 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.88-7.04 (5H, m), 7.29 (1H, s), 7.37 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.65-7.75 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(48e) 3-{[6-(2-フルオロ-4-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]メチル}安息香酸

実施例(48d)で製造した3-{[6-(2-フルオロ-4-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]メチル}安息香酸メチル(0.38g, 0.90mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.4mL, 1.4mmol)、1,4-ジオキサン(1.5mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.41g, 収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 2.31 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.90 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 6.99-7.02 (2H, m), 7.21 (1H, t, $J=6.7$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.35-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.55-7.59 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.

63 (1H, dd, J=1.6, 2.4 Hz), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 407 (M+H)⁺.

Anal. calcd for C₂₃H₁₉FN₂O₄+0.20H₂O: C, 67.38; H, 4.77; F, 4.63; N, 6.83. Found C, 67.46; H, 4.72; F, 4.75; N, 6.89.

[0220] (実施例49)3-[1-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸(化合物番号1-168)

(49a)メチル[5-(4-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]カルバミン酸tert-ブチル

4-メチルフェノール(4.53g, 41.9mmol)、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(10.0g, 34.9mmol)及び水素化ナトリウム(63%、1.59g, 41.9mmol)を使用して、実施例(28a)に記載した方法に従い、標記目的化合物の粗生成物を黄色粉末として得た。これをそのまま次の反応に使用した。

(49b)[2-アミノ-5-(4-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例(49a)で得られたメチル[5-(4-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]カルバミン酸tert-ブチル(12.5g, 34.9mmol)、鉄粉(9.74g, 174mmol)及び塩化アンモニウム(0.933g, 17.4mmol)を使用して、実施例(28b)に記載した方法に従い、標記目的化合物の粗生成物を褐色粉末として得た。これをそのまま次の反応に使用した。

(49c)[1-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(49b)で得られた[2-アミノ-5-(4-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(11.5g, 34.9mmol)及びグリコール酸(3.98g, 52.3mmol)を使用して、実施例(28c)に記載した方法に従い、標記目的化合物(8.31g, 収率89%)を褐色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.34 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.86 (2H, s), 6.87-6.92 (3H, m), 6.95 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.6 Hz).

(49d)3-[1-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2

－イル]メキシ}安息香酸メチル

実施例(49c)で得られた[1-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(7.50g、28.0mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(5.10g、33.5mmol)、トリn-ブチルホスフィン(8.38mL、33.5mmol)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(8.46g、33.5mmol)を使用して、実施例(28d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(9.40g、収率83%)を白茶色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 2.34 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.89-6.97 (3H, m), 7.01 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.66-7.74 (3H, m).

(49e)3-{[1-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(49d)で得られた3-{[1-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(9.00g、22.4mmol)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(33.6mL、33.6mmol)を使用して、実施例(28e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(5.91g、収率68%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO-d_6 , 400MHz) : δ 2.28 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.87-6.94 (3H, m), 7.17 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 13.05 (1H, s).

MS(FAB) m/z: 389 (M + H)⁺。

[0221] (実施例50)3-{[6-(5-フルオロ-2-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]メキシ}安息香酸(化合物番号1-185)

(50a)[5-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル

5-フルオロ-2-メチルフェノール(5.28g、41.9mmol)、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(10.0g、34.9mmol)及び水素化ナトリウム(63%、1.59g、41.9mmol)を使用して、実施例(28a)に記載した方法に従

い、標記目的化合物の粗生成物を褐色油状物として得た。これをそのまま次の反応に使用した。

(50b)[2-アミノ-5-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例(50a)で得られた[5-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(13.1g, 34.9mmol)、鉄粉(9.74g, 174mmol)及び塩化アンモニウム(0.933g, 17.4mmol)を使用して、実施例(28b)に記載した方法に従い、標記目的化合物の粗生成物を褐色油状物として得た。これをそのまま次の反応に使用した。

(50c)[6-(5-フルオロ-2-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

実施例(50b)で得られた[2-アミノ-5-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(12.1g, 34.9mmol)及びグリコール酸(3.98g, 52.3mmol)を使用して、実施例(28c)に記載した方法に従い、標記目的化合物(8.52g, 収率85%)を茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ : 2.26 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 10.3$ Hz), 6.73 (1H, dt, $J=2.4, 8.3$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

(50d)3-{[6-(5-フルオロ-2-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]メキシ}安息香酸メチル

実施例(50c)で得られた[6-(5-フルオロ-2-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(7.50g, 26.2mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(4.78g, 31.4mmol)、トリn-ブチルホスフィン(7.85mL, 31.4mmol)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(7.93g, 31.4mmol)を使用して、実施例(28d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(7.15g, 収率65%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.27 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.53 (1H, dd, $J=2.7, 9.8$ Hz), 6.74 (1H, dt, $J=2.7, 8.2$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=2.0$ Hz),

6.98 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.67-7.76 (3H, m).

(50e) 3- {[6-(5-フルオロ-2-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]メキシ}安息香酸

実施例(50d)で得られた3- {[6-(5-フルオロ-2-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]メキシ}安息香酸メチル(7.00g, 16.7 mmol)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(25.0mL, 25.0mmol)を使用して、実施例(28e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(6.29g, 収率93%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 2.24 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J=2.5, 10.4 Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.31-7.41 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.63-7.66 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.6 Hz), 13.04 (1H, s).

MS(FAB) m/z: 407 (M + H) $^+$.

[0222] (実施例51) 3- {[6-(2-フルオロ-5-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-191)

(51a) [5-(2-フルオロ-5-メキシフェノキシ)-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

公知[Can. J. Chem.、1988年、66巻、p. 1479-1482]の2-フルオロ-5-メキシフェノール(4.6g, 32mmol)と(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(7g, 36mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil、1.3g, 32mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド(60mL)を用い、実施例(27a)に準じて反応および後処理を行うことにより、黄色油状の目的化合物(5.5g, 収率57%)を得た。

^1H -NMR (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1.32 (6H, s), 1.50 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.67-6.92 (4H, m), 7.15 (1H, t, J=9.4 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.6 Hz).

(51b) [2-アミノ-5-(2-フルオロ-5-メキシフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(51a)で製造した[5-(2-フルオロ-5-メトキシフェノキシ)-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(5.5g, 14mmol)と鉄粉(6.5g, 120mmol)、塩化アンモニウム(0.65g, 12mmol)、エタノール(30mL)、水(15mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(51c) [6-(2-フルオロ-5-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(51b)で製造した[2-アミノ-5-(2-フルオロ-5-メトキシフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(5.0g, 14mmol)とグリコール酸(1.4g, 18mmol)、5規定塩酸水溶液(30mL)、1,4-ジオキサン溶液(30mL)を用い、実施例(34c)に準じて反応および後処理を行うことにより、淡褐色固体の目的化合物(2.3g, 収率64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.90 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J=2.9, 6.8$ Hz), 6.57-6.63 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J=9.0, 10.6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(51d) 3-{[6-(2-フルオロ-5-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸メチル

実施例(51c)で製造した[6-(2-フルオロ-5-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(2.7g, 8.8mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(1.3g, 8.8mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン(4.4mL, 18mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(4.5g, 18mmol)、ジクロロメタン(4mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(3.7g, 収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.55 (1H, dd, $J=3.1, 6.7$ Hz), 6.61 (1H, dt, $J=3.3, 9.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J=9.0, 10.2$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=2.5, 9.2$ Hz), 7.37 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.67-7.70 (1H, m), 7.70-7.74 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(51e) 3-([6-(2-フルオロ-5-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ)安息香酸

実施例(51d)で製造した3-([6-(2-フルオロ-5-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ)安息香酸メチル(3.7g, 8.4mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(13mL、13mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(2.9g, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.68 (4H, s), 3.81 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.9, 6.8 Hz), 6.73 (1H, dt, J=3.3, 9.1 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 7.24-7.40 (4H, m), 7.54 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.61 (1H, br. s.), 7.65 (1H, d, J=9.0 Hz).
MS (FAB) m/z: 423 (M+H) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5 + 0.20\text{H}_2\text{O}$: C, 64.85; H, 4.59; F, 4.46; N, 6.58. Found C, 64.74; H, 4.38; F, 4.63; N, 6.51.

[0223] (実施例52) 3-([6-[3-(ジメチルアミノ)フェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ)安息香酸(化合物番号1-177)

(52a) 3-([6-[3-(ジメチルアミノ)フェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ)安息香酸メチル

公知[US6432993 B1]の{6-[3-(ジメチルアミノ)フェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メタノール(0.30g, 1.0mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.15g, 1.0mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン(0.50mL, 2.0mmol)、1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.51g, 2.0mmol)、ジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、無色油状の目的化合物(0.37g, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.93 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.27-6.35 (1H, m), 6.43 (1H, t, J=2.4 Hz), 6.4-6.51 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.17 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J=3.3, 8.8 Hz), 7.37 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.66-7.75 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 432 (M+H) $^+$.

(52b) 3-({6-[3-(ジメチルアミノ)フェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メキシ)安息香酸

実施例(52a)で製造した3-({6-[3-(ジメチルアミノ)フェノキシ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メキシ)安息香酸メチル(0.44g, 1.0mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5mL, 1.5mmol)、1,4-ジオキサン(1.0mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.33g, 収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 2.87 (6H, s), 3.81 (3 H, s), 5.46 (2H, s), 6.18 (1 H, dd, J=2.4, 7.4 Hz), 6.36 (1H, t, J=2.4 Hz), 6.46 (1H, dd, J=2.4, 7.8 Hz), 6.92 (1 H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.12 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J=1.2, 2.7 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 418 (M+H) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 + 0.20\text{H}_2\text{O}$: C, 68.46; H, 5.60; N, 9.98. Found C, 68.33; H, 5.52; N, 9.98.

[0224] (実施例53) 3-{{6-[3-(3-メトキシ-5-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]メキシ}安息香酸(化合物番号1-206) (R(53a) [5-(3-メトキシ-5-メチルフェノキシ)-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-メトキシ-5-メチルフェノール(4.9g, 35mmol)と(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(8.1g, 1.7mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 1.7g, 42mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(53b) [2-アミノ-5-(3-メトキシ-5-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(53a)で製造した[5-(3-メトキシ-5-メチルフェノキシ)-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(11g, 28mmol)と鉄粉(7.6g, 1

40mmol)、塩化アンモニウム(0.75g、14mmol)、エタノール(40mL)、水(10mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(53c) [6-(3-メトキシ-5-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

実施例(53b)で製造した[2-アミノ-5-(3-メトキシ-5-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(10g、28mmol)とグリコール酸(2.8g、37mmol)、5規定塩酸水溶液(20mL)、1,4-ジオキサン(20mL)より、実施例(34c)と同様に合成し、得られた淡褐色固体をそのまま次の反応に使用した。

(53d) 3-{[6-(3-メトキシ-5-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}安息香酸メチル

実施例(53c)で製造した[6-(3-メトキシ-5-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(5.1g、17mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(2.6g、17mmol)、トリn-ブチルホスフィン(8.6mL、34mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(8.6g、34mmol)、ジクロロメタン(50mL)を用い、実施例(28d)と同様に合成し、得られた淡褐色固体をそのまま次の反応に使用した。

(53e) 3-{[6-(3-メトキシ-5-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}安息香酸

実施例(53d)で製造した3-{[6-(3-メトキシ-5-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}安息香酸メチル(7.4g、17mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(26mL、26mmol)、1,4-ジオキサン(25mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(5.2g、収率70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 2.22 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.47(2H, s), 6.32 (1H, s), 6.36 (1H, t, J=2.4 Hz), 6.50 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.36-7.42 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.55-7.61 (1H, m), 7.66 (2H, d, J=9.0 Hz), 13.04 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 419 (M+H)⁺.

Anal. calcd for C₂₄H₂₂N₂O₅: C, 68.89; H, 5.30; N, 6.69. Found C, 68.64; H, 5.26; N, 6.59.

[0225] (実施例54) 3- {[6-(3-メトキシ-4-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}安息香酸(化合物番号1-204)

(54a) [5-(3-メトキシ-4-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル

5-フルオロ-2-メチルフェノール(5.78g, 41.9mmol)、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(10.0g, 34.9mmol)及び水素化ナトリウム(63%、1.59g, 41.9mmol)を使用して、実施例(28a)に記載した方法に従い、標記目的化合物の粗生成物を褐色油状物として得た。これをそのまま次の反応に使用した。

(54b) [2-アミノ-5-(3-メトキシ-4-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例(54a)で得られた[5-(3-メトキシ-4-メチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(13.6g, 34.9mmol)、鉄粉(9.74g, 174mmol)及び塩化アンモニウム(0.933g, 17.4mmol)を使用して、実施例(28b)に記載した方法に従い、標記目的化合物の粗生成物を褐色油状物として得た。これをそのまま次の反応に使用した。

(54c) [6-(3-メトキシ-4-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

実施例(54b)で得られた[2-アミノ-5-(3-メトキシ-4-メチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(12.5g, 34.9mmol)及びグリコール酸(3.98g, 52.3mmol)を使用して、実施例(28c)に記載した方法に従い、標記目的化合物(8.93g, 収率86%)を褐色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.19 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.87 (2H, s), 5.10 (1H, s), 6.45 (1H, dd, J=2.3, 8.2 Hz), 6.57 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.90 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.03-7.07 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.6 Hz).

(54d)3- {[6-(3-メトキシ-4-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}安息香酸メチル

実施例(54c)で得られた[6-(3-メトキシ-4-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(8.00g、26.8mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(4.90g、32.2mmol)、トリn-ブチルホスフィン(8.04mL、32.2mmol)及び1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(8.12g、32.2mmol)を使用して、実施例(28d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(8.26g、収率71%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ : 2.19 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.58 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.96 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.67-7.73 (3H, m).

(54e)3- {[6-(3-メトキシ-4-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}安息香酸

実施例(54d)で得られた3- {[6-(3-メトキシ-4-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}安息香酸メチル(8.00g、18.5mmol)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(27.8mL、27.8mmol)を使用して、実施例(28e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(7.44g、収率96%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 2.11 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J=2.3, 7.8 Hz), 6.67 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.36-7.42 (1H, m), 7.46 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.63-7.65 (1H, m).

MS(EI) m/z: 418 M^+ .

[0226] (実施例55)3- {[6-(3,4-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}安息香酸(化合物番号1-198)

(55a)[5-(3,4-ジメチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル

3, 4-ジメチルフェノール(5. 11g, 41. 9mmol)、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(10. 0g, 34. 9mmol)及び水素化ナトリウム(63%, 1. 59g, 41. 9mmol)を使用して、実施例(28a)に記載した方法に従い、標記目的化合物の粗生成物を褐色粉末として得た。これをそのまま次の反応に使用した。

(55b)[2-アミノ-5-(3, 4-ジメチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例(55a)で得られた[5-(3, 4-ジメチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(13. 0g, 34. 9mmol)、鉄粉(9. 74g, 174mmol)及び塩化アンモニウム(0. 933g, 17. 4mmol)を使用して、実施例(28b)に記載した方法に従い、標記目的化合物の粗生成物を褐色油状物として得た。これをそのまま次の反応に使用した。

(55c)[6-(3, 4-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

実施例(55b)で得られた[2-アミノ-5-(3, 4-ジメチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(11. 9g, 34. 9mmol)及びグリコール酸(3. 98g, 52. 3mmol)を使用して、実施例(28c)に記載した方法に従い、標記目的化合物(7. 98g, 収率81%)を褐色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.86 (2H, s), 4.94 (1H, s), 6.74 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 6.81 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.89 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.6 Hz)

(55d)3-{[6-(3, 4-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}安息香酸メチル

実施例(55c)で得られた[6-(3, 4-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(7. 00g, 24. 8mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(4. 53g, 29. 8mmol)、トリn-ブチルホスフィン(7. 43mL, 29. 8mmol)及び1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(7. 51g, 29. 8mmol)を使用して、実

実施例(28d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(8.36g, 収率81%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ : 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.66-7.73 (3H, m).

(55e)3-[6-(3,4-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]メキシ安息香酸

実施例(55d)で得られた3-[6-(3,4-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]メキシ安息香酸メチル(8.00g, 19.2mmol)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(28.8mL, 28.8mmol)を使用して、実施例(28e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(6.21g, 収率80%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 2.18 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.71 (1H, dd, $J=2.7, 7.8$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.61-7.65 (2H, m).

MS(FAB) m/z : 402 M^+ .

[0227] (実施例56)3-[6-(4-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ安息香酸(化合物番号1-171)

(56a)[5-(4-エチルフェノキシ)-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

4-エチルフェノール(4.0g, 33mmol)と(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(7.5g, 26mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 2.0g, 51mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(56b)[2-アミノ-5-(4-エチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(56a)で製造した[5-(4-エチルフェノキシ)-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(11g, 26mmol)と鉄粉(7.0g, 130mmol)、塩化アンモニウム(0.70g, 13mmol)、エタノール(30mL)、水(15mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた紅色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(56c) [6-(4-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(56b)で製造した[2-アミノ-5-(4-エチルフェノキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(9.0g, 26mmol)とグリコール酸(2.6g, 34mmol)、5規定塩酸水溶液(20mL)、1,4-ジオキサン溶液(20mL)を用い、実施例(34c)に準じて反応および後処理を行うことにより、得られた淡褐色固体の目的化合物(5.8g, 収率78%)をそのまま次の反応に使用した。

(56d) 3-{[6-(4-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}安息香酸メチル

実施例(56c)で製造した[6-(4-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(5.3g, 19mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(2.8g, 19mmol)、トリn-ブチルホスフィン(9.3mL, 37mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(9.4g, 37mmol)、ジクロロメタン(50mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、淡赤色固体の目的化合物(5.6g, 収率72%)を得た。

MS (FAB) m/z: 417 (M+H)⁺.

(56e) 3-{[6-(4-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}安息香酸

実施例(56d)で製造した3-{[6-(4-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メチル}安息香酸メチル(5.6g, 14mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL, 20mmol)、1,4-ジオキサン(25mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(5.1g, 収率94%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.17 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.3 Hz), 3

.80 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.87-6.94 (3H, m), 7.19 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J=2.7, 8.1 Hz), 7.45 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 403 (M+H)⁺.

Anal. calcd for C₂₄H₂₂N₂O₄+0.20H₂O: C, 70.99; H, 5.56; N, 6.90. Found C, 70.82; H, 5.32; N, 6.88。

[0228] (実施例57) 3-[6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-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}安息香酸(化合物番号1-210)

(57a) [5-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)-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

公知[J. Am. Chem. Soc.、1948年、70巻、p. 3619]の2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-オール(2.2g、16mmol)と(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(4.0g、14mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil、0.66g、16mmol)、N-メチルピロリジノン(30mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(57b) [2-アミノ-5-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-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(57a)で製造した[5-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)-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(5.4g、14mmol)と鉄粉(3.7g、70mmol)、塩化アンモニウム(0.37g、7.0mmol)、エタノール(40mL)、水(20mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(57c) 3-[2-({2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]-4-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)フェニル}アミノ)-2-オキソエトキシ]安息香酸メチル

実施例(57b)で製造した[2-アミノ-5-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-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(5.0g、14mmol)

と[3-(メキシカルボニル)フェノキシ]酢酸(2.9g, 14mmol)をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド塩酸塩(3.2g, 17mmol)を加え、室温で2.2時間攪拌した。重曹水を加え、ジクロロメタンで2回抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた固体をそのまま次の反応に使用した。

(57d) 3-{[6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル 1塩酸塩

実施例(57c)で製造した3-[2-({2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)フェニル}アミノ)-2-オキシエトキシ]安息香酸メチル(7.7g, 14mmol)を5規定塩酸-酢酸エチル溶液(50mL)に溶解し、2時間加熱還流した。室温に冷却した後、析出した淡赤色固体を濾取することにより、目的化合物(7.9g, 収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ : 3.15 (2H, t, J=8.8 Hz), 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.57 (2H, t, J=8.8 Hz), 5.69 (2H, s), 6.47 (2H, s), 7.16 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.47-7.56 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.72 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=9.3 Hz).

MS (FAB) m/z: 431 (M+H) $^+$.

(57e) 3-{[6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(57d)で製造した3-{[6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル 1塩酸塩(6.5g, 14mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(56mL, 56mmol)、1,4-ジオキササン(60mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(4.3g, 収率74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.13 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.81 (3H, s), 4.55 (2H, t, J=8.6 Hz), 5.46 (2H, s), 6.39-6.44 (2H, m), 6.91 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.36-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.58 (1H, dt, J=1.2, 1.4, 7.6 Hz), 7.62-7.66 (2H, m), 13.04 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 417 (M+H)⁺.

Anal. calcd for C₂₄H₂₀N₂O₅+0.33H₂O: C, 68.24; H, 4.93; N, 6.63. Found C, 68.34; H, 4.84; N, 6.79。

[0229] (実施例58) 3- {[6-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-211)

(58a) [5-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)-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

セサモール(2.9g, 21mmol)と(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(5.0g, 17mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 0.82g, 21mmol)、N-メチルピロリジノン(50mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた褐色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(58b) [2-アミノ-5-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-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[5-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)-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(6.8g, 17mmol)と鉄粉(4.7g, 87mmol)、塩化アンモニウム(0.47g, 8.7mmol)、エタノール(40mL)、水(20mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた褐色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(58c) 3-[2-({4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]フェニル}アミノ)-2-オキソエトキシ]安息香酸メチル

実施例(58b)で製造した[2-アミノ-5-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-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(6.7g, 17mmol)と[3-(メキシカルボニル)フェノキシ]酢酸(3.7g, 17mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド塩酸塩(4.0g, 21mmol)、ジクロロメタン(70mL)を用い、実施例(57c)に準じて反応および後処理を行うことにより、得られた固体をそのまま次の反応に使用した。

(58d) 3- {[6-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)-1-メチル-1H-

ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル 1塩酸塩

実施例(58c)で製造した3-[2-({4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]フェニル}アミノ)-2-オキソエトキシ]安息香酸メチル(9.6g, 17mmol)、5規定塩酸-酢酸エチル溶液(50mL)を用い、実施例(57d)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(7.3g, 収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.11 (3H, br. s.), 3.93 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=2.4, 8.2$ Hz), 6.58 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.82 (1H, br s), 6.86-6.93 (1H, m), 7.20 (1H, dd, $J=2.2, 8.0$ Hz), 7.42 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.63 (1H, br. s.), 7.74 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

(58e) 3-{{6-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(58d)で製造した3-{{6-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル 1塩酸塩(7.3g, 15mmol)、2規定水酸化ナトリウム水溶液(31mL, 62mmol)、1,4-ジオキサン(60mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(6.3g, 収率98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 3.80 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.03 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J=2.5, 8.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 13.07 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6 + 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 65.32; H, 4.41; N, 6.62. Found C, 65.54; H, 4.71; N, 6.65.

[0230] (実施例59) 3-{{6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}-5-フルオロ安息香酸(化合物番号1-220)

(59a) 3-{{6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイ

ミダゾール-2-イル]メキシ}-5-フルオロ安息香酸メチル

実施例(9b)で得られた[6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(300mg、0.978mmol)、5-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル(200mg、1.17mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.366mL、1.47mmol)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(370mg、1.47mmol)を使用して、実施例(28d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(362mg、収率81%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.71-6.76 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J=2.7, 10.2$ Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.31 (1H, dd, $J=8.6, 8.6$ Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.77 (1H, dd, $J=0.6, 8.6$ Hz).

(59b)3-{[6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}-5-フルオロ安息香酸

実施例(59a)で得られた3-{[6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}-5-フルオロ安息香酸メチル(354mg、0.772mmol)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.16mL、1.16mmol)を使用して、実施例(28e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(292mg、収率85%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 3.83 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.83 (1H, ddd, $J=1.2, 2.7, 9.0$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=2.7, 10.6$ Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.35 (1H, ddd, $J=2.3, 2.3, 10.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.54 (1H, dd, $J=8.6, 8.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

MS(FAB) m/z : 445 ($M + H$)⁺.

[0231] (実施例60)3-フルオロ-5-{[6-(3-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-218)

(60a)3-フルオロ-5-{[6-(3-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル

実施例(29c)で得られた[6-(3-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(300mg、1.06mmol)、5-フルオロ-3-ヒドロキ

シ安息香酸メチル(197mg, 1.16mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.395mL, 1.58mmol)及び1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(399mg, 1.58mmol)を使用して、実施例(28d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(387mg, 収率84%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.56-6.60 (2H, m), 6.63-6.67 (1H, m), 7.00-7.07 (3H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=9.0 Hz).

(60b)3-フルオロ-5- {[6-(3-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(60a)で得られた3-フルオロ-5- {[6-(3-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(376mg, 0.862mmol)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.29mL, 1.29mmol)を使用して、実施例(28e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(303mg, 収率83%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500MHz) δ : 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 6.56 (1H, t, J=2.2 Hz), 6.68 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.95 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.25 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.8 Hz).

MS(FAB) m/z: 423 (M + H)⁺.

[0232] (実施例61)3-フルオロ-5- {[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-212)

(61a)3-フルオロ-5- {[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル

実施例(7c)で得られた[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(300mg, 1.10mmol)、5-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル(206mg, 1.21mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.413mL, 1.65mmol)及び1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(417mg, 1.65mmol)を使用して、実施例(28d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(426mg, 収率9

1%)を桃色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.66–6.72 (1H, m), 6.75–6.81 (2H, m), 7.01–7.06 (3H, m), 7.23–7.30 (1H, m), 7.36–7.40 (1H, m), 7.54–7.56 (1H, m), 7.75–7.78 (1H, m).

(61b)3-フルオロ-5-{[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸

実施例(61a)で得られた3-フルオロ-5-{[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸メチル(395mg, 0.931mmol)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.40mL, 1.40mmol)を使用して、実施例(28e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(304mg, 収率80%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500MHz) δ : 3.83 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.77–6.85 (2H, m), 6.89–6.95 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.28–7.44 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 13.37 (1H, s).

MS(FAB) m/z : 411 ($M + H$) $^+$.

[0233] (実施例62)3-フルオロ-5-{[6-(4-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸(化合物番号1-219)

(62a)3-フルオロ-5-{[6-(4-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸メチル

実施例(30c)で得られた[6-(4-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(300mg, 1.06mmol)、5-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル(197mg, 1.16mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.395mL, 1.58mmol)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(399mg, 1.58mmol)を使用して、実施例(28d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(432mg, 収率94%)を黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.87–6.93 (3H, m), 6.97–7.05 (4H, m), 7.35–7.40 (1H, m), 7.52–7.55 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(62b)3-フルオロ-5- {[6-(4-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(62a)で得られた3-フルオロ-5- {[6-(4-メキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(420mg、0.962mmol)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.44mL、1.44mmol)を使用して、実施例(28e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(332mg、収率82%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 3.74 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.89 (1H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 6.92-7.01 (4H, m), 7.20 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.27-7.37 (2H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 13.37 (1H, s).

MS(FAB) m/z : 423 ($M + H$) $^+$.

[0234] (実施例63)3-フルオロ-5- {[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-213)

(63a)3-フルオロ-5- {[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル

実施例(27c)で得られた[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(300mg、1.10mmol)、5-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル(206mg、1.21mmol)、トリ n -ブチルホスフィン(0.413mL、1.65mmol)及び1, 1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(417mg、1.65mmol)を使用して、実施例(28d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(263mg、収率56%)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.81 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.92-7.09 (7H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

(63b)3-フルオロ-5- {[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(63a)で得られた3-フルオロ-5- {[6-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(255mg、0.601mmol)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.900mL、0.900mmol)を使用

して、実施例(28e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(197mg, 収率80%)を白色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.81 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.94 (1H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 7.00–7.06 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 7.28–7.32 (2H, m), 7.35 (1H, dd, $J=2.3, 10.6$ Hz), 7.47–7.50 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 13.37 (1H, s).

MS(FAB) m/z : 411 ($M + H$) $^+$.

[0235] (実施例64) 3- {[1-メチルー(6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-208)
(64a) [5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-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

テトラヒドロ-4-ピラノール(780mg, 7.5mmol)と(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(2.15g, 7.5mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 290mg, 7.5mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(30mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、自動生成装置(イスコ社、15%酢酸エチルーヘキサン)を用い精製することにより、標記物質(1.59g, 収率60%)を黄色油状物質として得た。

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.33 (6H, s), 1.50 (3H, s), 3.26 (3H, s), 6.81 (1H, dd, $J=2.7, 9.0$ Hz), 6.85 (1H, br s), 7.07–7.17 (4H, m), 7.93–7.97 (1H, m).

(64b) [2-アミノ-5-(6-テトラヒドロ-2H-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(64a)で製造した[5-(6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-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(3.2g, 8.8mmol)と鉄粉(2.4g, 12mmol)、塩化アンモニウム(0.24g, 1.2mmol)、エタノール(40mL)、水(20mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(64c) [6-(6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1-メチルー1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(64b)で製造した[2-アミノ-5-(6-テトラヒドロ-2H-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(2.9g, 8.8mmol)とグリコール酸(1.0g, 13mmol)、4規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液(40mL)より、実施例(28c)と同様に合成し、得られた暗褐色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(64d)3-[1-メチル-(6-テトラヒドロ-2H-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}安息香酸メチル

実施例(64c)で製造した[6-(6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(0.30g, 1.1mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.25g, 1.7mmol)、トリn-ブチルホスフィン(0.55mL, 2.2mmol)、1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.56g, 2.2mmol)、ジクロロメタン(6.0mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、目的化合物(0.36g, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.94-7.05 (5H, m), 7.29 (1H, br s), 7.38 (1H, t, $J=7.82$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=7.82$ Hz), 7.71-7.74 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 407 (M+H) $^+$.

(64e)3-[1-メチル-(6-テトラヒドロ-2H-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}安息香酸

実施例(64d)で製造した3-[1-メチル-(6-テトラヒドロ-2H-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}安息香酸メチル(0.34g, 0.84mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.3mL, 1.3mmol)、1,4-ジオキサンを用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(0.10g, 収率37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ : 3.81 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.93 (1H, dd, $J=2.44$, 8.79 Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.19 (2H, t, $J=8.79$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.44$ Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.81$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=7.81$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.79$ Hz), 7.63 (1H, s), 13.03 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 393 (M+H) $^+$.

Anal. calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_5 + 0.14H_2O$: C, 66.91; H, 4.41; N, 7.09; F, 4.81. Found C, 66.85; H, 4.46; N, 7.21; F, 4.81。

[0236] (実施例65)3-[(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)メトキシ]安息香酸(化合物番号1-162)

(65a) (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(861mg、10mmol)と(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(2.87g、10mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil、380mg、10mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(40mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた油状物(3.28g)をそのまま次の反応に使用した。

(65b)[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(65a)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(3.27g、9.7mmol)と鉄粉(2.6g、49mmol)、塩化アンモニウム(0.26g、4.9mmol)、エタノール(50mL)、水(25mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物(2.98g)をそのまま次の反応に使用した。

(65c)[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]メタノール

実施例(65b)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(2.98g、9.7mmol)とグリコール酸(1.1g、14.6mmol)、5規定塩酸水(25ml)、ジオキササン(25mL)を19時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後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、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、ろ過後ろ液を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテルを用いて洗浄することにより、目的化合物(0.75g、3工程収率31%)

1H -NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.76-1.92 (8H, m), 3.73 (3H, s), 4.76-4.81 (1H, m),

4.83 (2H, s), 6.69–6.72 (1H, m), 6.81–6.85 (1H, m), 7.51–7.54 (1H, m).

(65d)3-[(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)メトキシ]安息香酸メチル

実施例(65c)で製造した[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]メタノール(0.75g, 3.1mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.70g, 6.1mmol)、トリn-ブチルホスフィン(1.5mL, 6.1mmol)、1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン(1.54g, 2.2mmol)、ジクロロメタン(30mL)を用い、実施例(28d)に準じて反応および後処理を行うことにより、目的化合物(0.70g, 収率60%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.63–1.71 (2H, m), 1.81–2.00 (6H, m), 3.85 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.84–4.87 (1H, m), 5.40 (2H, s), 6.80–6.83 (1H, m), 6.90–6.94 (1H, m), 7.30–7.34 (1H, m), 7.37–7.41 (1H, m), 7.65–7.68 (1H, m), 7.69–7.72 (1H, m), 7.73–7.75 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 381 (M+H)⁺.

(65e)3-[(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)メトキシ]安息香酸

実施例(65d)で製造した3-[(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)メトキシ]安息香酸メチル(0.69g, 1.83mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.75mL, 2.75mmol)、1,4-ジオキサン(2.75mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、無色固体の目的化合物(0.21g, 収率31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 400MHz) δ : 1.50–1.61 (2H, m), 1.62–1.75 (4H, m), 1.84–1.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.82–4.88 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.73–6.77 (1H, m), 7.03–7.05 (1H, m), 7.31–7.35 (1H, m), 7.38–7.43 (1H, m), 7.44–7.47 (1H, m), 7.51–7.54 (1H, m), 7.57–7.59 (1H, m), 13.00 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 389 (M+Na)⁺.

Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 + 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 68.17; H, 6.10; N, 7.57. Found C, 68.34; H, 6.10; N, 7.54.

[0237] (実施例66) 3-[1-メチル-(6-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メトキシ}安息香酸(化合物番号1-209)

(66a) [5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-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-ヒドロキシテトラヒドロフラン(881mg, 10mmol)と(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(2.87g, 10mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 380mg, 10mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(40mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた油状物(2.93g)をそのまま次の反応に使用した。

(66b) [2-アミノ-5-(テトラヒドロフラン-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[5-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-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(2.93g, 8.7mmol)と鉄粉(2.3g, 43mmol)、塩化アンモニウム(0.23g, 4.3mmol)、エタノール(40mL)、水(20mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物(2.67g)をそのまま次の反応に使用した。

(66c) [6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール

実施例(66b)で製造した[2-アミノ-5-(テトラヒドロフラン-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(2.67g, 8.7mmol)とグリコール酸(1.0g, 13.0mmol)、5規定塩酸水(25ml)、ジオキサソ(25mL)を用いて実施例(28c)と同様に合成し、得られた油状物質(1.39g, 収率65%)をそのまま次の反応に用いた。

(66d) 3-[6-(テトラヒドロフラン-3-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}安息香酸メチル

実施例(66c)で製造した[6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メタノール(1.39g, 5.6mmol)と3-ヒドロキシ安息香酸メチル(2.83g, 11.2mmol)、トリn-ブチルホスフィン(2.8mL, 11.2

mmol)、1, 1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン (2. 83g, 11. 2mmol)、ジクロロメタン (56mL) を用い、実施例 (28d) に準じて反応および後処理を行うことにより、目的化合物 (1. 28g, 収率60%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.23-2.27 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.94-3.98 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.03-4.08 (3H, m), 5.01-5.05 (1H, m), 5.41 (2H, s), 6.80-6.82 (1H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.68-7.72 (2H, m), 7.73-7.75 (1H, m).

MS (EI) m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(66e) 3- {[6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例 (66d) で製造した 3- {[6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル (1. 28g, 3. 35mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5. 0mL、5. 0mmol)、1, 4-ジオキサン (5. 0mL) を用い、実施例 (28e) に準じて反応および後処理を行うことにより、無色固体の目的化合物 (0. 55g, 収率45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$, 400 MHz) δ : 1.92-2.01 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 3.71-3.91 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.03-5.08 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.76-6.81 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.47-7.53 (2H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 13.00 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 391 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 + 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 64.58; H, 5.53; N, 7.53. Found C, 64.55; H, 5.43; N, 7.43.

[0238] (実施例67) 3- {[6-(1-エチルプロポキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸 (化合物番号1-161)

(67a) [5-(1-エトキシプロポキシ)-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-ペンタノール (4. 23g, 48mmol) と (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 (11. 47g, 40mmol)、水素化ナトリウム (>56%

in oil、1.83g、48mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(200mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(67b)[2-アミノ-5-(1-エチルプロポキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

実施例(67a)で製造した[5-(1-エチルプロポキシ)-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(13.54g、40mmol)と鉄粉(10.71g、200mmol)、塩化アンモニウム(1.07g、20mmol)、エタノール(100mL)、水(100mL)を用いて(28b)と同様に合成し、得られた油状物をそのまま次の反応に使用した。

(67c)3-[2-({1-エチルプロポキシ}-2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]フェニル)アミノ]-2-オキシエトキシ]安息香酸メチル

実施例(67b)で製造した[2-アミノ-5-(1-エトキシプロポキシ)フェニル]メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(12.34g、40mmol)と[3-(メトキシカルボニル)フェノキシ]酢酸(8.41g、40mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド塩酸塩(8.43g、44mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(5.95g、44mmol)、ジクロロメタン(100mL)を用い、実施例(68d)に準じて反応および後処理を行うことにより、得られた固体をそのまま次の反応に使用した。

(67d)3-{{6-(1-エチルプロポキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メトキシ}安息香酸メチル

実施例(67c)で製造した3-[2-({1-エチルプロポキシ}-2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]フェニル)アミノ]-2-オキシエトキシ]安息香酸メチルを4規定塩酸-ジオキサンに溶解し、10分間加熱還流した。室温に冷却後反応液を減圧留去し、得られた残渣にジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後ろ液を減圧留去した。得られた残渣をイスコ社製自動生成装置(30%酢酸エチル-ヘキサン)を用いて精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンを用い洗浄することにより、無色固体の目的化合物(7.7g、4工程収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.95 (5H, t, $J=7.4$ Hz), 1.63-1.72 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.08-4.16 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.77-6.80 (1H, m), 6.86-6.91 (1

H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.57-7.70 (3H, m).

MS (EI) m/z: 369 (M+H)⁺.

(67e) 3- {[6-(1-エチルプロポキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(67d)で製造した3- {[6-(1-エチルプロポキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(7.69g, 20.11mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(30.16mL, 30.16mmol)、テトラヒドロフラン(100mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、無色固体の目的化合物(6.8g, 収率92%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆, 400MHz) δ : 0.89 (6H, t, J=7.4 Hz), 1.53-1.65 (4H, m), 3.77 (3H, s), 4.26 (1H, s), 5.38 (2H, s), 6.77-6.81 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 12.99 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 391 (M+Na)⁺.

Anal. calcd for C₂₁H₂₄N₂O₄: C, 68.46; H, 6.57; N, 7.60. Found C, 68.20; H, 6.52; N, 7.58.

[0239] (実施例68) 3- {[5-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-227)

(68a) 6-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン

6-クロロ-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン(J. Med. Chem., 43, 3052, 2000, 1.88g, 10mmol)及び3-フルオロ-4-メチルフェノール(1.51g, 12mmol)及び水素化ナトリウム(56%, 0.46g, 12.0mmol)を使用して、実施例(31a)に記載した方法に従い、標記目的化合物(1.94g, 収率70%)を黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 2.25 (3H, s), 2.76 (3H, d, J=4.7 Hz), 6.30 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.0, 10.6 Hz), 7.35 (1H, t, J=8.6 Hz), 8.44 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.75 (1H, br s).

(68b)6-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-N²-メチルピリジン-2,3-ジアミン

実施例(68a)で得られた6-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン(1.94g, 7.0mmol)及び鉄粉(1.95g, 35.0mmol)を使用して、実施例(31b)に記載した方法に従い、標記目的化合物(1.73g, 収率99%)を褐色オイルとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.24 (3H, s), 2.96 (3H, d, J=4.7 Hz), 4.41 (1H, brs), 5.95 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.80 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.11 (1H, t, J=8.2 Hz).

(68c)[3-(メキシカルボニル)フェノキシ]酢酸

ブromo酢酸t-ブチル(506g, 2.6mol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(395g, 2.60mol)及び炭酸カリウム(789g, 5.71mol)のDMF(2L)溶液を4時間室温にて攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチル(2L)を加えた。この混合物を水(1L)にて2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し粗製の[3-(メキシカルボニル)フェノキシ]酢酸t-ブチルを得た。このエステルの塩化メチレン(1L)溶液にアニソール(100mL)及びトリフルオロ酢酸(680mL)を加え3日間室温にて攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルにて結晶化し、標記化合物(476g, 87%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.93 (3H, s), 4.76 (2H, s), 7.18 (1H, dd, J=2.7, 8.2 Hz), 7.40 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J=1.6, 2.7 Hz), 7.73 (1H, d, J = 7.4 Hz).

(68d)3-(2-{[6-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル

実施例(68b)で得られた6-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-N²-メチルピリジン-2,3-ジアミン(1.11g, 4.49mmol)、実施例(68c)で得られた[3-(メキシカルボニル)フェノキシ]酢酸(0.94g, 4.49mmol)、WSC·HCl(0.86g, 4.49mmol)及びHOBt(0.61g, 4.49mmol)の塩化メチレン(100mL)溶液を1日室温にて攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1)により精製し、標記化合物(1.97g, 収率79%)を褐色オ

イルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.27 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.86 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.53 (1H, br s), 4.73 (2H, s), 6.05 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.85–6.90 (2H, m), 7.15 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 7.21 (1H, ddd, $J=0.8, 2.7, 8.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.46 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J=1.1, 2.4$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.78 (1H, dt, $J=1.1, 7.8$ Hz)

(68e) 3- {[5-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸メチル

実施例(68d)で得られた3-(2-{[6-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル(1.56g, 3.55mmol)および酢酸(20mL)を80°Cにて1日攪拌した。放冷後、反応混合物に水(100mL)を加えて、酢酸エチル(100mL)で抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム(100mL)で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1)により精製し、標記化合物(1.13g, 収率76%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.29 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.86–6.91 (2H, m), 7.18 (1H, t, $J=8.6$ Hz), 7.26–7.29 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.69–7.72 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(68f) 3- {[5-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(68e)で得られた3- {[5-(3-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(1.13g, 2.68mmol)を使用して、実施例(33e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(0.79g, 収率72%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 2.23 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.91–6.94 (1H, m), 7.05 (1H, dd, $J=2.4, 11.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J=1.2, 2.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

MS (FAB+) m/z: 408 (M + H)⁺.

Mp: 205-207 °C.

[0240] (実施例69) 3- {[3-メチル-5-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-221)

(69a) N-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-3-ニトロピリジン-2-アミン

4-メチルフェノール(5.0g, 46mmol)と6-クロロ-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン(7.4g, 39mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 2.0g, 51mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた暗褐色固体をそのまま次の反応に使用した。

(69b) 3-アミノ-2-N-メチルアミノ-6-(4-メチルフェノキシ)ピリジン

実施例(69a)で製造したN-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-3-ニトロピリジン-2-アミン(10g, 39mmol)と鉄粉(11g, 200mmol)、塩化アンモニウム(1.1g, 20mmol)、エタノール(30mL)、水(15mL)を用いて実施例(28b)と同様に合成し、得られた油状物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=6/1~3/2)を用いて精製した。減圧下乾燥させることにより、暗褐色油状の目的化合物(2.2g, 収率25%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.33 (3H, s), 2.91 (2H, br s), 2.97 (3H, d, J=5.1 Hz), 4.41 (1H, br. s.), 5.84 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.85 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.2 Hz).

(69c) 3-(2-{[2-(メチルアミノ)-6-(4-メチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル

実施例(69b)で製造した3-アミノ-2-N-メチルアミノ-6-(4-メチルフェノキシ)ピリジン(2.2g, 9.7mmol)と[3-(メキシカルボニル)フェノキシ]酢酸(2.0g, 9.7mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド塩酸塩(2.2g, 12mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物(1.8g, 12mmol)、ジクロロメタン(40mL)を用いて実施例(28c)と同様に合成し、得られた粗生成物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=3/1~6/5)を用いて精製した。減圧下乾燥させることにより、暗緑色油状の目的化合物(3.7g, 収

率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.35 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.96 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.02–7.08 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.20 (1H, ddd, $J=1.2, 2.7, 8.2$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.45 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=1.4, 2.5$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.77 (1H, dt, $J=1.0, 1.2, 7.6$ Hz).

MS (FAB) m/z : 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(69d) 3- {[6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル 1塩酸塩

実施例(69c)で製造した3-(2-{[2-(メチルアミノ)-6-(4-メチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]アミノ}-2-オキシエトキシ)安息香酸メチル(3.7g, 8.7mmol)を酢酸(40mL)に溶解し、3.5時間加熱還流した。室温に冷ました後濃縮した反応液に重曹水(100mL)を加え、酢酸エチル(120mL×2)で抽出した。得られた有機層を水(100mL)、飽和食塩水(80mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた淡褐色油状物をそのまま次の反応に使用した。

(69e) 3- {[6-(4-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(69d)で製造した3- {[6-(4-エチルフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(3.5g, 8.3mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(18mL, 18mmol)、1, 4-ジオキサン(20mL)を用い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(2.8g, 収率82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 2.32 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.35–7.39 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=1.4, 2.5$ Hz), 7.58 (1H, dt, $J=1.3, 7.5$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 13.05 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 67.86; H, 4.92; N, 10.79. Found C, 67.69; H, 4.71; N, 10.72。

[0241] (実施例70)3- {[5-(3,4-ジメチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-223)

(70a)6-(3,4-ジメチルフェノキシ)-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン
3,4-ジメチルフェノール(5.47g, 44.8mmol)、6-クロロ-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン(7.00g, 37.3mmol)及び水素化ナトリウム(63%、1.71g、44.8mmol)を使用して、実施例(28a)に記載した方法に従い、標記目的化合物の粗生成物を黄色粉末として得た。これをそのまま次の反応に使用した。

(70b)6-(3,4-ジメチルフェノキシ)-N2-メチルピリジン-2,3-ジアミン

実施例(70a)で得られた6-(3,4-ジメチルフェノキシ)-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン(10.2g, 37.3mmol)、鉄粉(10.4g, 187mmol)及び塩化アンモニウム(1.00g, 18.7mmol)を使用して、実施例(28b)に記載した方法に従い、標記目的化合物(2.83g, 収率31%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.05 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.98 (3H, d, J=5.1 Hz), 5.82 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.84 (2H, s), 6.90 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.2 Hz).

(70c)3-(2-{[6-(3,4-ジメチルフェノキシ)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル

実施例(70b)で得られた6-(3,4-ジメチルフェノキシ)-N2-メチルピリジン-2,3-ジアミン(2.83g, 11.6mmol)、[3-(メキシカルボニル)フェノキシ]酢酸(2.44g, 11.6mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド塩酸塩(2.23g, 11.6mmol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物(1.57g, 11.6mmol)を使用して、実施例(28c)に記載した方法に従い、標記目的化合物(4.45g, 収率88%)を褐色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.25 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.89 (1H, dd, J=2.7, 8.2 Hz), 6.94 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.7, 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.44 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 7.73-7.80 (2H, m).

(70d)3- {[5-(3,4-ジメチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸メチル

実施例(70c)で得られた3-(2-{[6-(3,4-ジメチルフェノキシ)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル(4.45g, 10.2mmol)及び酢酸(51.0mL)を使用して、実施例(28d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(3.21g, 収率75%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.27 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.3, 7.8 Hz), 6.95 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.38 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.67-7.73 (2H, m).

(70e)3-{[5-(3,4-ジメチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(70d)で得られた3-{[5-(3,4-ジメチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(3.16g, 7.57mmol)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(11.4mL, 11.4mmol)を使用して、実施例(28e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(2.90g, 収率95%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 2.22 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.88 (1H, dd, J=2.7, 8.2 Hz), 6.96 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.37 (1H, ddd, J=1.2, 2.7, 8.2 Hz), 7.45 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=8.2 Hz), 13.03 (1H, s).

MS(FAB) m/z: 404 (M + H)⁺.

[0242] (実施例71)3-{[5-(3,5-ジメチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-225)

(71a)6-(3,5-ジメチルフェノキシ)-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン
3,5-ジメチルフェノール(5.0g, 45mmol)と6-クロロ-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン(7.1g, 38mmol)、水素化ナトリウム(>56% in oil, 2.0g, 49mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)を用いて実施例(28a)と同様に合成し、得られた黄色固体をそのまま次の反応に使用した。

(71b)3-アミノ-6-(3,5-ジメチルフェノキシ)-2-N-メチルアミノピリジン

実施例(71a)で製造した6-(3, 5-ジメチルフェノキシ)-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン(10g, 37mmol)を窒素雰囲気下エタノール(100mL)に溶解し、10%パラジウム/炭素(2.0g)を加え、水素に置換して室温で1.2時間激しく攪拌した。窒素に再置換した後、セライトを用いて触媒を濾別し、濾液を減圧下乾燥させて得られた赤紫色油状の目的化合物をそのまま次の反応に使用した。

(71c) 3-(2-{[6-(3, 5-ジメチルフェノキシ)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル

実施例(71b)で製造した3-アミノ-6-(3, 5-ジメチルフェノキシ)-2-N-メチルアミノピリジン(12g, 37mmol)と[3-(メトキシカルボニル)フェノキシ]酢酸(7.7g, 37mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド塩酸塩(8.4g, 44mmol)、ジクロロメタン(150mL)を用いて実施例(57c)と同様に合成し、得られた灰色アモルファスの目的化合物をそのまま次の反応に使用した。

(71d) 3-{[5-(3, 5-ジメチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]メトキシ}安息香酸メチル 1塩酸塩

実施例(71c)で製造した3-(2-{[6-(3, 5-ジメチルフェノキシ)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル(16g, 37mmol)を酢酸(150mL)に溶解し、2.5時間加熱還流した。反応液を濃縮し、酢酸エチル(5mL)、重曹水を加え、超音波処理した。析出した淡褐色固体を濾取することにより、目的化合物(13g, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 2.32 (6H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.71-6.81 (3H, m), 6.84 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J=1.0, 2.5 Hz), 7.38 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.67-7.71 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J=1.4, 2.5 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 418 (M+H) $^+$.

(71e) 3-{[5-(3, 5-ジメチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]メトキシ}安息香酸

実施例(71d)で製造した3-{[5-(3, 5-ジメチルフェノキシ)-3-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]メトキシ}安息香酸メチル(13g, 32mmol)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(47mL, 47mmol)、1,4-ジオキサソ(50mL)を用

い、実施例(28e)に準じて反応および後処理を行うことにより、白色固体の目的化合物(11g, 収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 2.27 (6H, s), 3.72 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.75 (2H, s), 6.84 (2H, s), 7.34-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.63 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 404 (M+H) $^+$.

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 + 0.33\text{H}_2\text{O}$: C, 67.47; H, 5.33; N, 10.26. Found C, 67.69; H, 5.30; N, 10.28.

[0243] (実施例72)3-フルオロ-5-{[3-メチル-5-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸(化合物番号1-222)

(72a)3-フルオロ-5-(2-{[2-(メチルアミノ)-6-(4-メチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル

実施例(69b)で得られた6-(4-メチルフェノキシ)-N2-メチルピリジン-2,3-ジアミン(1.88g, 8.22mmol)、[3-フルオロ-5-(メキシカルボニル)フェノキシ]酢酸(1.88g, 8.22mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド塩酸塩(1.58g, 8.22mmol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物(1.11g, 8.22mmol)を使用して、実施例(68d)に記載した方法に従い、標記目的化合物(2.65g, 収率73%)を褐色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.36 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.71 (2H, s), 5.96 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.93 (1H, td, J=2.3, 9.4 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.71 (1H, s).

(72b)3-フルオロ-5-{[3-メチル-5-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸メチル

実施例(72a)で得られた3-フルオロ-5-(2-{[2-(メチルアミノ)-6-(4-メチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエトキシ)安息香酸メチル(2.65g, 6.09mmol)及び酢酸(30.0mL)を使用して、実施例(68e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(2.17g, 収率85%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ : 2.37 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.36 (2H, s),

6.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.06 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.36-7.40 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=8.3 Hz).

(72c)3-フルオロ-5- {[3-メチル-5-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸

実施例(72b)で得られた3-フルオロ-5- {[3-メチル-5-(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]メキシ}安息香酸メチル(2.17g, 5.15mmol)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(7.72mL, 7.72mmol)を使用して、実施例(28e)に記載した方法に従い、標記目的化合物(1.52g, 収率72%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 2.32 (3H, s), 3.69 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=8.6 Hz), 13.38 (1H, s).

MS(FAB) m/z: 408 (M + H) $^+$.

[0244] 試験例1: 血糖低下作用

雄性KKマウス(日本クレアより購入)は、6週齢で購入後、15-20週齢まで飼育し糖尿病を発症させた。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(FR2、船橋農場)は自由摂取とした。

[0245] 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、遠心後、血漿を分離した。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0.03%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。

[0246] 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。

[0247] 次式より血糖低下率を求めた。

血糖低下率 = [(対照群血糖値 - 化合物投与群血糖値) / 対照群血糖値] × 100

得られた結果を表2に示す。

(表2)

実施例	血糖低下率(%)
2	37
8	29
10	35
12	30
14	33
16	60
28	61
29	60
31	47
33	42
41	51
42	29
49	48
54	32
55	44
59	47
67	50
69	43
70	38
72	42

[0248] 表2より、本発明の化合物は優れた血糖低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(特にII型糖尿病治療薬)として有用であると考えられる。

- [0249] 下記試験例2乃至5において、各操作は特に記載がない限り、文献(Sambrook, J., Fritsch, E.F.及びManiatis, T.著,「Molecular Cloning」, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989年)に記載の方法により行った。また、市販の試薬やキットは添付の指示書に従って使用した。
- [0250] 試験例2: PPAR γ モジュレーター活性の評価
(手順1)ポリメラーゼ連鎖反応プライマーとなるDNAオリゴマーの化学合成
ポリメラーゼ連鎖反応(以下「PCR」という)プライマーの設計にあたっては、ヒトPPAR γ 2遺伝子配列(GenBANK accession No. D83233)に基づいて行なった。ヒトPPAR γ 2タンパク質をコードする遺伝子の上流域及び下流域には、該遺伝子の発現プラスミドpSG5(Staratagene社)の制限酵素部位BamHIに挿入せしめるために必要な制限酵素BglIIIによる認識配列を付加し、PCRプライマーとなる後記配列表の配列番号1及び2に示された2種のポリヌクレオチド(以下それぞれ「S1」、「AS1」という)を使用した。
- [0251] (手順2) PPAR γ 応答遺伝子配列を含むDNAオリゴマーの化学合成
PPAR γ を介した転写活性化能を測定する目的で、PPAR応答配列を有するレポータープラスミドを構築するために、以下の後記配列表の配列番号3及び4に示された2種のポリヌクレオチド(以下「S2」、「AS2」という)を使用した。挿入するDNA断片の設計は、ラットにおけるアシルCo-Aオキシダーゼのプロモーター領域の遺伝子配列(J. D. Tugwood, EMBO J, 1992年, 第11巻, 第2号, p.433-439)に基づいて行なった。レポータープラスミドpGV-P2(東洋インキ社)に挿入せしめるために、S2には制限酵素NheI、AS2にはXhoIによる認識配列を付加した。
- [0252] (手順3) ヒトPPAR γ 発現プラスミドの構築
図1にPPAR γ 発現プラスミドの模式図を示す。
- [0253] ヒト脂肪組織由来のcDNAライブラリー(Clontech社)を鋳型として、手順1で得られるPCRプライマーとなるDNAオリゴマーS1、AS1を用いて、PCRを耐熱性DNAポリメラーゼEx-Taq(宝酒造社)を用いて行ない、約1500塩基対(以下bpという)のDNA断片が増幅された。各サイクルは、94°Cで1分、55°Cで30秒、72°Cで30秒のインキュベーションの30サイクルからなる。得られた約1500bpのDNA断片を制限酵素BglIIIで部分的に

切断し、pSG5の制限酵素部位BamHIに挿入し、ヒトPPAR γ 発現プラスミドpSG5-hPPARgを得た。挿入されたDNA断片はジデオキシヌクレオチド鎖終結法により、そのDNAの塩基配列がヒトPPAR γ 2であることを確認した。

[0254] (手順4)レポータープラスミドの構築

図2にPPREレポータープラスミドの模式図を示す。

[0255] 制限酵素NheI、XhoIにより消化され、1.0%アガロースゲル電気泳動により精製されたベクターpGV-P2消化物を調製した。手順2で得られたDNAオリゴマーS2、AS2を混合し、94°Cの湯浴中1分間インキュベートした後、25°Cで1時間インキュベートしてS2とAS2がアニーリングした2本鎖DNAを形成させた。その後、DNAポリヌクレオチドキナーゼ(東洋紡績社)を用いて末端をリン酸化した後、先に調製したpGV-P2消化物と制限酵素部位NheI、XhoIを用いて連結し、PPAR応答配列を有するレポータープラスミドpGV-P2-PPREを得た。

[0256] (手順5)動物細胞への遺伝子導入

手順3、手順4で得られたプラスミド用いて、大腸菌HB-101株を常法により、形質転換した。プラスミドを有するHB-101株をアンピシリン100 μ g/mlを含むL-broth培地(10g トリプトン(Difco)、5g イーストエクストラクト(Difco)、5g 塩化ナトリウムをそれぞれ1Lの水溶液に含む)にて、37°Cで17時間培養を行なった。その後、アルカリSDS法により、各々のプラスミドを精製し、動物細胞への遺伝子導入に用いた。LipofectAMINE試薬の添付のマニュアルに準じて、pSG5-hPPARg、pGV-P2-PPRE、LipofectAMINE試薬(Invitrogen Cat.No.18324-020)を混合し、ヒト骨肉腫細胞株MG63に一過性に遺伝子導入したのち、細胞を回収した。回収された細胞は10%牛胎児血清(MORE GATE BATCH:474030)10%(v/v)、Penicillin-Streptomycin,Liquid(GIBCO BRL Cat.No.15140-122)を1%(v/v)となるように混合した α -MEM培地(GIBCO BRL Cat.No.12571-048)(以下10% α -MEMと略す)を用いて、96穴プレート(COSTAR 3917)に30000乃至40000 cells/wellになるように各ウェルに播種し、CO₂インキュベータ(NAPCO)を用いて37°C、5%CO₂、95%-RHの条件で24時間培養した。

[0257] (手順6)転写活性化促進作用評価のための試薬添加法

手順5で調整した培養プレートから培地を取り除いた。コントロール群には10% α -

MEMを95 μ l/wellずつ加えた。ポジティブコントロール群には10 μ M DMSO溶液に調製した下記の化合物A(一例として化合物Aを示すがPPAR γ アゴニストであれば、これに限らない)を10% α -MEMで千分の一になるよう希釈し、これを95 μ l/wellずつ加えた。その後、DMSOを10% α -MEMで20倍希釈したものを5 μ l/wellずつコントロール群及び、ポジティブコントロール群へ添加した。被験化合物添加群には10% α -MEMを95 μ l/wellずつ加えた。その後、DMSOにより種々の濃度に希釈した被験化合物を10% α -MEMで20倍希釈し、これを5 μ l/well添加した。

[0258] (化合物A及びその製造方法)

化合物A: N-[4-[2-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)フェノキシメチル]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イルオキシ]フェニル]ベンズアミド

5-[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]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン・二塩酸塩400mgの無水N,N-ジメチルホルムアミド8 mlの溶液に、トリエチルアミン0.36ml及びベンゾイルクロリド0.10mlを滴下した。この反応溶液を室温で1時間攪拌した後、減圧下、溶媒を留去し、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。酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1→2:1→3:1→4:1)により精製して、白色粉末の目的化合物247mgを得た。

[0259] 融点: 200-204°C。

[0260] (手順7) 転写活性化抑制作用評価のための試薬添加法

手順5で調整した培養プレートから培地を取り除いた。コントロール群には10% α -MEMを95 μ l/wellずつ加えた。ポジティブコントロール群には10 μ M DMSO溶液に調製した上記の化合物Aを10% α -MEMで千分の一になるよう希釈し、これを95 μ l/wellずつ加えた。その後、DMSOを10% α -MEMで20倍希釈し、これを5 μ l/wellずつ、コントロール群及び、ポジティブコントロール群へ添加した。被験化合物添加群には、10 μ M DMSO溶液に調製した化合物Aを10% α -MEMで千分の一になるよう希釈したものを95 μ l/wellずつ加えた。その後、DMSOにより種々の濃度に希釈した被験化合物を10% α -MEMで20倍希釈し、これを5 μ l/well添加した。

[0261] (手順8)ルシフェラーゼ活性の測定法

手順6及び手順7で調製した細胞を24時間培養後、培地を取り除き、ルシフェラーゼ発光基質LT2.0(和光純薬工業 Cat.No.309-05884)に等量のDulbecco's Phosphate-Buffered Saline(GIBCO BRL Cat.No.14040-117またはSIGMA CHEMICAL CO. Cat.No.D8662)を加えたものを50 μ l/wellずつ加え、室温で約10分間放置後、マイクロキサー(TAITEC E-36)で攪拌した。Analyst(Molecular Devices社)を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定し、用量依存曲線を描いた。

[0262] (手順9)IC₅₀ 及びEC₅₀ の算出方法

被験化合物のIC₅₀、Imax、EC₅₀ 及びEmaxを定めるにあたり、これらの値を次のように定義する。図3に概念図を示す。

[0263] ポジティブコントロール群のルシフェラーゼ活性値を100%、コントロール群のルシフェラーゼ活性値を0%とすると、被験化合物単独で示すルシフェラーゼ活性の最大値をEmax(%)、化合物A存在時に被験化合物によって抑制されたルシフェラーゼ活性の最大抑制値をImax(%)とする。そのとき、Emax/2の値を示す被験化合物の濃度をEC₅₀ として算出する。また、(100-Imax)/2の値を示す被験化合物の濃度をIC₅₀ として算出する。このようにして算出されたIC₅₀ 及びEC₅₀ をPPAR γ モジュレーター活性の評価に用いた。

[0264] 測定結果を表3に示す。

(表3)

実施例	EC ₅₀ (M)	Emax(%)	IC ₅₀ (M)	Imax(%)
2	3.28x10 ⁻⁹	70	5.61x10 ⁻⁸	-44
8	7.72x10 ⁻⁹	39	7.33x10 ⁻⁸	-34
10	2.06x10 ⁻⁹	42	3.32x10 ⁻⁸	-50
12	2.34x10 ⁻⁹	42	4.04x10 ⁻⁸	-43
14	5.17x10 ⁻⁸	54	6.37x10 ⁻⁸	-35
16	2.64x10 ⁻⁸	46	4.02x10 ⁻⁷	-44

- [0265] 表3に示されるように、本発明の化合物は、PPAR γ モジュレーター活性を有し、脂質代謝異常に基づく疾患、動脈硬化症、高脂血症、糖尿病、退行期骨粗鬆症、肥満若しくはガン等の治療薬又は予防薬として有用である。
- [0266] 試験例3: 脂肪細胞分化抑制試験
- ラット白色脂肪細胞は、プライマリーセル社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれる細胞を実験に供した。増殖用メディウム、分化誘導用メディウムは、プライマリーセル社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれるメディウムを用いた。本実験の細胞培養は、全てCO₂ インキュベーター (37°C、95%湿度、5%CO₂) で培養を行った。
- [0267] 購入した細胞は到着後直ちに輸送用培地を全量抜き取り、増殖用メディウム5ml(/25cm²-フラスコ)を加えて、1日培養した。その後、増殖用メディウムを用いて83,000cells/mLの細胞懸濁液を調整し、96穴I型コラーゲンコートマイクロプレート(Becton Dickinson社)に5,000-6,000cells/well(60 μ L/well)になるように細胞懸濁液を分注した。ブランク群として、細胞を含まない増殖用メディウムのみを分注したウェル(ブランクウェル)を各プレートに設けた。
- [0268] 翌日、増殖用メディウムを全量除去し、分化誘導用メディウムを147 μ L/wellずつ加えた。更に1)被験化合物添加群には、被験化合物の100 μ M DMSO溶液を分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3 μ L/well(被験化合物最終濃度:100nM、DMSO最終濃度:0.1%(v/v))及び前記化合物Aを最終濃度3.3nM(この際のDMSOは最終濃度0.01%となるので無視できる量とする)、2)ポジティブ対照群には、DMSOを分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3 μ L/well(DMSO最終濃度:0.1%(v/v))及び化合物Aを最終濃度3.3nM、3)ネガティブ対照群には、DMSOを分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3 μ L/well(DMSO最終濃度:0.1%(v/v))、細胞を撒いたウェルに加えた。
- [0269] 5日間培養した後、各ウェルの分化誘導用メディウムを全量除去し、10%(v/v)ホルムアルデヒド水溶液(固定液)60 μ Lを各ウェルに加えて、細胞を20分間室温で静置した。固定液を全量除去し、0.2%(v/v) Triton X-100(Sigma社)水溶液を60 μ L各ウ

エルに分注し5分間室温で静置した。Triton X-100水溶液を全量除去し、60%(v/v) イソプロパノール水溶液にOil Red O (Sigma社)を0.3% (w/v)になるように溶解した脂肪染色液60 μ Lを各ウエルに分注し、室温で10分間静置した。脂肪染色液を全量除去した後、60%(v/v)イソプロパノール水溶液60 μ Lを分注し除去することにより、各ウエルを2回ずつ洗浄した。その後、DMSOを各ウエルに100 μ Lずつ添加し、室温で5分間攪拌した。マルチプレートリーダー (BIO-TEK INSTRUMENTS INC.)などを用いて、550nmの吸光度 (ABS550)を測定し、Oil Red Oにより染色された量を測定した。ポジティブ対照群のABS550測定値を100%、ネガティブ対照群のABS550測定値を0として、被験化合物添加群の脂肪細胞分化度 (%)を算出した。

[0270] 結果を表4に示す。なお、N. D. は算出不可を示す。

(表4)

実施例	IC ₅₀ (M)	Imax (%)
2	1. 2x10 ⁻⁸	-33
8	5. 3x10 ⁻⁸	-29
10	4. 5x10 ⁻⁸	-29
12	N. D.	N. D.
14	N. D.	N. D.
16	N. D.	N. D.

[0271] 表4に示されるように、本発明の化合物は、脂肪細胞への分化を抑制し、抗肥満剤として有用である。

[0272] 試験例4:脂肪細胞分化促進試験

ラット白色脂肪細胞は、プライマリーセル社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれる細胞を実験に供した。増殖用メディウム、分化誘導用メディウムは、プライマリーセル社より購入した白色脂肪細胞培養キットに含まれるメディウムを用いた。本実験の細胞培養は、全てCO₂インキュベーター (37°C、95%湿度、5%CO₂)で培養を行

った。

- [0273] 購入した細胞は到着後直ちに輸送用培地を全量抜き取り、増殖用メディウム5ml(/25cm²-フラスコ)を加えて、1日培養した。その後、増殖用メディウムを用いて83,000cells/mLの細胞懸濁液を調整し、96穴I型コラーゲンコートマイクロプレート(SUMITOMO BAKELITE社)に5,000cells/well(60 μ L/well)になるように細胞懸濁液を分注した。ブランク群として、細胞を含まない増殖用メディウムのみを分注したウェル(ブランクウェル)を各プレートに設けた。
- [0274] 翌日、増殖用メディウムを全量除去し、分化誘導用メディウムを147 μ L/wellずつ加えた。更に1)被験化合物添加群には、被験化合物の100 μ M DMSO溶液を分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3 μ L/well(被験化合物最終濃度:100nM、DMSO最終濃度:0.1%(v/v))、2)ポジティブ対照群には、DMSOを分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3 μ L/well(DMSO最終濃度:0.1%(v/v))及び化合物Aを最終濃度3.3nM(この際のDMSOは最終濃度0.01%となるので無視できる量とする)、3)ネガティブ対照群には、DMSOを分化誘導用メディウムで20倍希釈したものを3 μ L/well(DMSO最終濃度:0.1%(v/v))、細胞を撒いたウェルに加えた。
- [0275] 5日間培養した後、各ウェルの分化誘導用メディウムを全量除去し、10%(v/v)ホルムアルデヒド水溶液(固定液)60 μ Lを各ウェルに加えて、細胞を20分間室温で静置した。固定液を全量除去し、0.2%(v/v) Triton X-100(Sigma社)水溶液を60 μ L各ウェルに分注し5分間室温で静置した。Triton X-100水溶液を全量除去し、60%(v/v)イソプロパノール水溶液にOil Red O(Sigma社)を0.3%(w/v)になるように溶解した脂肪染色液60 μ Lを各ウェルに分注し、室温で10分間静置した。脂肪染色液を全量除去した後、60%(v/v)イソプロパノール水溶液60 μ Lを分注し除去することにより、各ウェルを2回ずつ洗浄した。その後、DMSOを各ウェルに100 μ Lずつ添加し、室温で5分間攪拌した。マルチプレートリーダー(BIO-TEK INSTRUMENTS INC.)を用いて、550nmの吸光度(ABS550)を測定し、Oil Red Oにより染色された量を測定した。ポジティブ対照群ABS550測定値を100%、ネガティブ対照群のABS550測定値を0として、被験化合物添加群の脂肪細胞分化度(%)を算出した。
- [0276] 結果を表5に示す。

(表5)

実施例	EC ₅₀ (M)	E _{max} (%)
2	4.2x10 ⁻⁹	73
8	7.4x10 ⁻⁹	75
10	6.6x10 ⁻⁹	78
12	5.2x10 ⁻⁹	82
14	2.0x10 ⁻⁸	56
16	6.4x10 ⁻⁸	71

[0277] 表5に示されるように、本発明の化合物は、インスリン感受性を増強した結果、脂肪細胞への分化を部分的に促進したと考えられ、抗糖尿病薬として有用である。

[0278] 試験例5: PPAR γ 活性化作用/モジュレーター活性の測定

実施例中で用いたロシグリタゾン[®]は、市販されているPPAR γ 活性化剤であり、米国特許第5,002,953号公報に記載された化合物であり、該公報の方法に従って製造することができる。

[0279] 化合物がPPAR γ を活性化させる能力(以下、PPAR γ 活性化作用/モジュレーター活性)を測定する方法として、Kliwerらの報告(Journal of Biological Chemistry, 1995, vol.270(22), p.12953-12956)を参考にして、レポーターアッセイ法による試験を行った。詳細を以下に示す。

[0280] (1) GAL4-PPAR γ キメラ受容体発現プラスミドの作成

Kliwerらの報告を参考に、酵母転写因子GAL4のDNA結合領域(アミノ末端部位147アミノ酸が相当する)にヒトPPAR γ のリガンド結合領域(カルボキシ末端約300アミノ酸が相当する)を結合させた、GAL4-PPAR γ 受容体を発現する遺伝子を作成した。

[0281] ヒトPPAR γ 遺伝子の塩基配列は、遺伝子データベースGenBankにAccession番号X90563で記載されている。

[0282] (1-1) 細胞株HepG2からの総RNAの取得

大日本製薬株式会社から、細胞株HepG2(アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション HB-8065)を購入し、培養面積75平方センチメートルの組織培養フラスコ(BDバイオサイエンセズ社製)に培養した。培地として、ダルベッコ改変イーグル培地(Gibco D-MEM、インビトロジェン株式会社製)に、ウシ胎児血清(ハイクロン社製)を体積比10%、抗生物質溶液[Antibiotic Antimycotic Solution, stabilized (100x), シグマ社製]を体積比1%、それぞれ添加したものをを用いた。

[0283] 炭酸ガスインキュベーター内で37°C、95%炭酸ガス下で3日間培養し、おおよそ半コンフルエントの状態に生育したところで、フラスコ内の培地を吸引して除き、氷冷しておいたリン酸緩衝生理食塩水(Gibco Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline, インビトロジェン社製)を10ml添加して細胞を洗浄したのち同食塩水を吸引して除いた。その後フラスコ内の細胞に、7.5mlのトリゾール試薬(Gibco TRIZOL reagent, インビトロジェン社製)を添加しピペッティングを繰り返し、さらに室温で5分間ほど放置して、細胞を溶解させた。

[0284] この細胞溶解液を、トリゾール試薬の説明書に従いながら、イソプロピルアルコール沈殿などを行い、RNAの沈殿を得て、これを純水に溶解させ、約マイナス20°Cの冷凍庫に保存した。このときのRNA溶液は0.22mlあり、一部を取って純水で100倍希釈した試料の260nmにおける吸光度は0.562であった。吸光度1のとき39.5 μ g/mlのRNAが存在するとして計算し、総RNAの収量は、 $0.562 \times 100 \times 39.5 \times 0.22 = 488 \mu$ gとした。

[0285] (1-2) PPAR γ リガンド結合領域のcDNAのクローニング

PPAR γ リガンド結合領域のcDNAの逆転写ポリメラーゼチェーンリアクション法(reverse transcript polymerase chain reaction, 以下RT-PCR)による増幅用プライマーとして、ヒトPPAR γ の遺伝子配列を元に設計した、以下に示す2つのデオキシオリゴヌクレオチド(プライマーNo.3およびプライマーNo.4)を、Beckman Oligo 1000(Beckman社製)を使用して化学合成した。

[0286] 先に得たHepG2総RNAを鋳型とし、上記のプライマーNo. 3およびNo. 4をプライマーとして、Ready-To-Go RT-PCR Beads(アマシャム・ファルマシア・バイオテック株式会社製)を用いたRT-PCR法によって、PPAR γ のcDNAの増幅を行った。反応生成

物を1.5%アガロース電気泳動にかけ、増幅した約900塩基対のバンドを切り出して精製し、プラスミドpCRII(インビトロジェン社製)にクローニングした。増幅されたDNA断片は、ヒトPPAR γ のリガンド結合領域すなわち第175番から第475番までをコードする配列を含み、かつ5'側および3'側にそれぞれ制限酵素BamHI切断サイトおよび制限酵素HindIIIサイトが付加された、配列表の配列番号7に示したヌクレオチド配列を有していると考えられ、ヌクレオチド配列を確認して、配列番号7に示した配列を正しく含むプラスミドクローンを選択した。

[0287] (1-3) プラスミドpM-PPAR γ の取得

次に、選択したプラスミドを制限酵素BamHI及びHindIIIで処理し、PPAR γ リガンド結合領域の遺伝子を含む約900塩基対断片を得た。これを、酵母転写因子GAL4のDNA結合領域の遺伝子を有しているプラスミドpM(クローンテック社(CLONTECH Laboratories, Inc.)製)の、BamHI-HindIIIサイトに挿入してクローニングした。

[0288] 以上の操作によって得られたプラスミドpM-PPAR γ は、その中に配列表の配列番号8に示したヌクレオチド配列を含んでおり、アミノ末端部に酵母転写因子GAL4のアミノ酸番号1番から147番までを含み、かつカルボキシ末端部にヒトPPAR γ の第175番から475番および終始コドンを含む、配列表の配列番号9に示したアミノ酸配列を持つ、GAL4-PPAR γ キメラ受容体を、哺乳細胞において発現し得る遺伝子である。

[0289] (2) PPAR γ 活性化能の測定

先に取得したプラスミドpM-PPAR γ 、およびストラタジーン・クローニング・システムズ(STRATAGENE CLONING SYSTEMS)社から購入したプラスミドpFR-Lucについて、それぞれ1mLあたり1mgの濃度となるよう脱塩水に溶解した。

[0290] サル腎由来細胞株COS-7(アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション CRL-1651)を75平方センチメートル培養フラスコに播き、10%のウシ胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地(以下、培地)を用いて、おおよそ80%コンフルエントになるまで、37°C、5%炭酸ガスの条件下で培養した。

[0291] フラスコ当たり4.8マイクログラムのプラスミドpM-PPAR γ と19.2 μ gのプラスミドpFR-Lucを用いて、Lipofectamine 2000トランスフェクション試薬(インビトロジェン社製)を使用して、COS-7細胞へのトランスフェクションを行い、一夜培養した。

- [0292] 翌日、細胞をトリプシン処置して回収し、75mL10%のウシ胎児血清を含むフェノール・レッド不含ダルベッコ改変イーグル培地で懸濁し、白色96穴プレート(コスター社製)を用意し、1ウェル当り95 μ Lの用量で培地を用いて播き、一夜培養した。
- [0293] 被験化合物は30mM濃度でジメチルスルフォキシドに溶解した。ジメチルスルフォキシドで段階的に6倍ずつ希釈し、18nMまでの各濃度の化合物溶液を調製した。コントロール群用にはジメチルスルフォキシドを、ポジティブコントロール群用には30mM濃度でジメチルスルフォキシドに溶解したロジグリタゾンを用意した。これらを、培地を用いて150倍に希釈し、その5 μ Lを、細胞の成育しているウェルに添加した。細胞への披見化合物の処理濃度の範囲は10 μ M濃度から0.006nM濃度となる。添加後、一夜培養した。
- [0294] 翌日、培地を除き、Luc Lite (パーキンエルマー社)を添付文書に従い調製し、各ウェルに50マイクロリットルずつ添加した。約30分間攪拌し、Analyst (モレキュラー・デバイス社製)にかけ、各ウェルの発光量を0.5秒間測定し、ルシフェラーゼ活性とし、用量依存曲線を描いた。
- [0295] ポジティブコントロール群のルシフェラーゼ活性値を100%、コントロール群のルシフェラーゼ活性値を0%とするとき、被験化合物単独で示すルシフェラーゼ活性の最大値をE_{max}(%)、E_{max}/2の値を示す被験化合物の濃度をEC₅₀として算出した。
- [0296] 得られた結果を表6に示す。

(表6)

実施例	EC ₅₀ (microM)	E _{max} (%)
2	0.2987	73.3
8	4.7426	91.0
10	0.0670	46.5
12	0.0397	60.2
14	0.8446	89.6
16	0.5497	60.9

[0297] 表6に示す様に、本発明の化合物は、PPAR γ 活性化作用／モジュレーター活性を有し、脂質代謝異常に基づく疾患、動脈硬化症、高脂血症、糖尿病、退行期骨粗鬆症、肥満若しくはガン等の治療薬又は予防薬として有用である。

[0298] 製剤例1:カプセル剤

実施例16の化合物 50mg

乳糖 128mg

トウモロコシデンプン 70mg

ステアリン酸マグネシウム 2mg

250mg

上記処方方の粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250mgの3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0299] 製剤例2:錠剤

実施例16の化合物 50mg

乳糖 126mg

トウモロコシデンプン 23mg

ステアリン酸マグネシウム 1mg

200mg

上記処方方の粉末を混合し、トウモロコシデンプン糊を用いて湿式造粒、乾燥した後、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

産業上の利用可能性

[0300] 本発明の前記一般式(I)を有する縮合二環式ヘテロアリアル誘導体又はその薬理上許容される塩は、良好な血糖低下作用を有し、代謝性症候群、すなわち、糖尿病、高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全(impaired glucose tolerance:IGT)、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全(impaired fasting glucose:IFG)、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変(NASH)、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)、多嚢胞卵巣症

候群 (polycystic ovary syndrome:PCOS)等の疾病、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、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、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、クローン病、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)、膵炎、悪液質、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)、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、高尿酸血症、ドライアイの治療剤及び/又は予防剤として有用である。

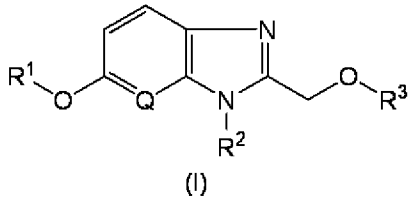
配列表フリーテキスト

- [0301] 配列番号1:PCRプライマーS1
配列番号2:PCRプライマーAS1
配列番号3:PCRプライマーS2
配列番号4:PCRプライマーAS2
配列番号5:PCRセンスプライマー
配列番号6:PCRアンチセンスプライマー
配列番号7:合成ヒトPPAR γ のcDNAのヌクレオチド配列
配列番号8:GAL4キメラPPAR γ 受容体の遺伝子のヌクレオチド配列
配列番号9:GAL4キメラPPAR γ 受容体のアミノ酸配列

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



[式中、

R^1 は、 C_1-C_6 アルキル基、置換基群aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい C_6-C_{10} アリアル基、置換基群aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基又は C_3-C_6 シクロアルキル基を示し、

R^2 は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、

R^3 は、置換基群aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい C_6-C_{10} アリアル基又は置換基群aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基を示し、

Qは、式=CH-で表わされる基又は窒素原子を示し、

置換基群aは、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_2-C_7 アルキルカルボニル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_2-C_7 アルキルカルボニルオキシ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニルオキシ基、アミノ基、 C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、4-モルホリニル基及びジ- (C_1-C_6 アルキル)アミノ基からなる群を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩。

[2] 請求項1において、 R^1 が、1-エチルプロピル基、(ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基及びアミノ基)から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよいフェニル基又は2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

- [3] 請求項1において、 R^1 が、1-エチルプロピル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-エチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3-トリフルオロメキシフェニル基、3-メキシフェニル基、3-メキシ-4-メチルフェニル基、4-アミノ-3, 5-ジメチルフェニル基又は2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩。
- [4] 請求項1において、 R^1 が、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基又は2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩。
- [5] 請求項1乃至4から選択されるいずれか一項において、 R^2 が、メチル基であり、 Q が、式=CH-で表わされる基である化合物又はその薬理上許容される塩。
- [6] 請求項1乃至5から選択されるいずれか一項において、 R^3 が、1乃至3個のフッ素原子及び/又はカルボキシル基で置換されているフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。
- [7] 請求項1乃至5から選択されるいずれか一項において、 R^3 が、3-カルボキシルフェニル基又は3-カルボキシル-5-フルオロフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。
- [8] 一般式(I)を有する化合物が、
3- {[6-(3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸、
3-[6-(3-クロロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメキシ]安息香酸、
3- {[6-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸、
3- {[6-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸、

3- {[6-(2-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸、

3- {[1-メチル-6-(4-メチルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸、

3- {[6-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸、又は、

3- {[6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イルオキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]メキシ}安息香酸

である請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

- [9] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [10] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血糖を低下させるための請求項9に記載の医薬組成物。
- [11] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、糖尿病の治療及び／又は予防のための請求項9に記載の医薬組成物。
- [12] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、II型糖尿病の治療及び／又は予防のための請求項9に記載の医薬組成物。
- [13] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、PPAR γ を活性化させるための請求項9に記載の医薬組成物。
- [14] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、糖・脂質代謝を改善させるため、インスリン抵抗性を改善させるため、炎症を抑制させるため、又は、癌細胞増殖を抑制させるための請求項9に記載の医薬組成物。
- [15] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上

許容される塩を有効成分として含有する、代謝性症候群に起因する疾病の治療及び／又は予防のための請求項9に記載の医薬組成物。

- [16] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変、糖尿病合併症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、妊娠糖尿病、又は、多嚢胞卵巣症候群の治療及び／又は予防のための請求項9に記載の医薬組成物。
- [17] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、又は、高尿酸血症の治療及び／又は予防のための請求項9に記載の医薬組成物。
- [18] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患、膵炎、悪液質、白血病、肉腫、又は、ドライアイの治療及び／又は予防のための請求項9に記載の医薬組成物。
- [19] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、PPAR γ 活性化剤／モジュレーター。
- [20] 医薬組成物を製造するための、請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の使用。
- [21] 医薬組成物が血糖を低下させるための組成物である請求項20に記載の使用。
- [22] 医薬組成物が糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である請求項20に記載の使用。
- [23] 医薬組成物がII型糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である請求項20に記載の使用。
- [24] 医薬組成物がPPAR γ を活性化させるための組成物である請求項20に記載の使

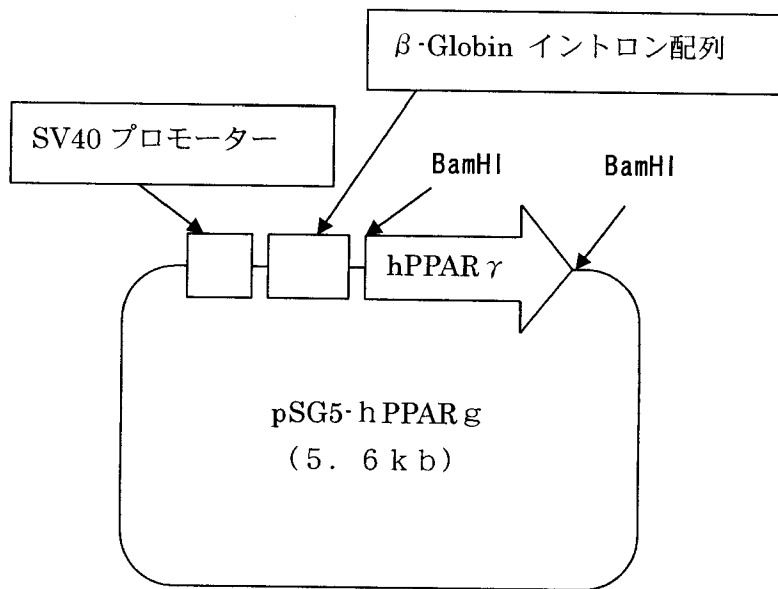
用。

- [25] 医薬組成物が糖・脂質代謝を改善させるため、インスリン抵抗性を改善させるため、炎症を抑制させるため、又は、癌細胞増殖を抑制させるための組成物である請求項20に記載の使用。
- [26] 医薬組成物が代謝性症候群に起因する疾病の治療及び／又は予防のための組成物である請求項20に記載の使用。
- [27] 医薬組成物が高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変、糖尿病合併症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、妊娠糖尿病、又は、多嚢胞卵巣症候群の治療及び／又は予防のための組成物である請求項20に記載の使用。
- [28] 医薬組成物が炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、又は、高尿酸血症の治療及び／又は予防のための組成物である請求項20に記載の使用。
- [29] 医薬組成物がアクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患、膵炎、悪液質、白血病、肉腫、又は、ドライアイの治療及び／又は予防のための組成物である請求項20に記載の使用。
- [30] 医薬組成物がPPAR γ 活性化剤／モジュレーターであるための組成物である請求項20に記載の使用。
- [31] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、血糖を低下させるための方法。
- [32] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、PPAR γ を活性化させるための方法。
- [33] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、糖・脂質代謝を改善させるため、インスリン抵抗性を改善させるため、炎症を抑制させるため、又は、癌細胞増殖を抑

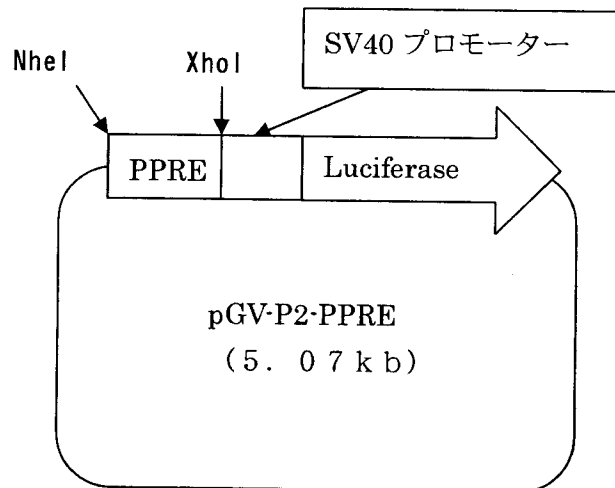
制させるための方法。

- [34] 請求項1乃至8から選択されるいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、疾病の治療及び／又は予防方法。
- [35] 疾病が糖尿病である請求項34に記載の方法。
- [36] 疾病がII型糖尿病である請求項34に記載の方法。
- [37] 疾病が代謝性症候群に起因する疾病である請求項34に記載の方法。
- [38] 疾病が高血糖症、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、インスリン抵抗性、空腹時血糖不全、高血圧症、脂肪肝、非アルコール性肝硬変、糖尿病合併症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、妊娠糖尿病、又は、多嚢胞卵巣症候群である請求項34に記載の方法。
- [39] 疾病が炎症性疾患、癌、骨粗鬆症、退行期骨粗鬆症、神経変性疾患、アルツハイマー病、又は、高尿酸血症である請求項34に記載の方法。
- [40] 疾病がアクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、黄斑浮腫、糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢性循環障害、自己免疫疾患、膵炎、悪液質、白血病、肉腫、又は、ドライアイである請求項34に記載の方法。
- [41] 温血動物がヒトである請求項31乃至40から選択されるいずれか一項に記載の方法。

[図1]

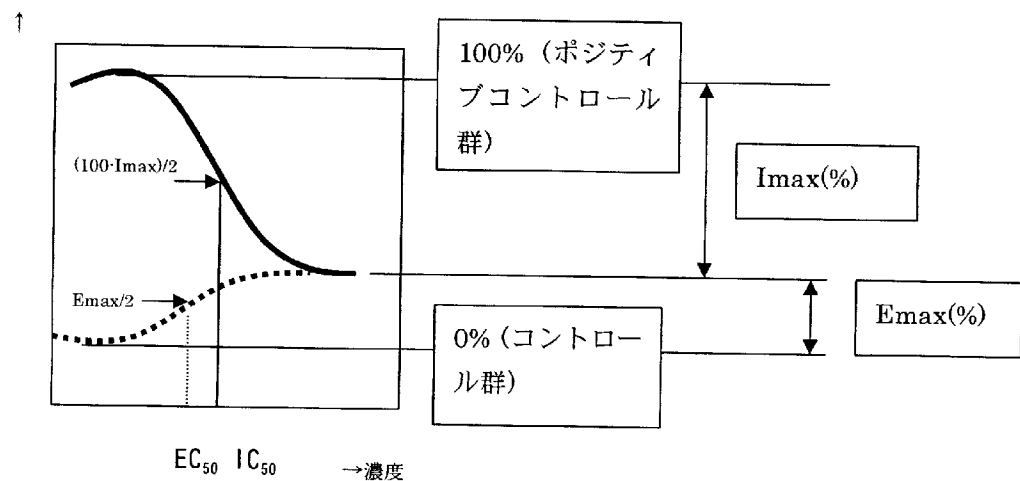


[図2]



[図3]

相対ルシフェラーゼ
活性値



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/056541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
see extra sheet.

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)
see extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN) , CAOLD (STN) , REGISTRY (STN)

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2004-67629 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 March, 2004 (04.03.04), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0014], [0015], [0029] (Family: none)	1-30
A	WO 2004/013109 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 12 February, 2004 (12.02.04), Full text; particularly, Claims; pages 1 to 3, 237 to 241 & JP 2004-123711 A & AU 2003254795 A1 & TW 200408628 A	1-30

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 08 May, 2008 (08.05.08)	Date of mailing of the international search report 20 May, 2008 (20.05.08)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/056541

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2000/059889 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 12 October, 2000 (12.10.00), Full text; particularly, Claims; pages 1 to 3, 197 & JP 2001-97955 A & EP 1167357 A1 & US 2003/069294 A1 & US 2004/002512 A1 & AU 200036707 A & NO 200104849 A & BR 200009593 A & CN 1353694 A & KR 2002060067 A & ZA 200108168 A & NZ 514661 A & MX 2001010109 A1	1-30
A	JP 2002-193948 A (Sankyo Co., Ltd.), 10 July, 2002 (10.07.02), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0354] (Family: none)	1-30
A	JP 2000-351769 A (Sankyo Co., Ltd.), 19 December, 2000 (19.12.00), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0016], [0017], [0678] (Family: none)	1-30
A	KAPOOR, Amit et al., QSAR and molecular modeling studies in imidazopyridinethiazolidine -2, 4- diones: PPAR γ agonists, Medicinal Chemistry Research, 2004, Vol.13, No.8/9, pp. 770-780	1-30
A	JP 2005-523292 A (Eli Lilly and Co.), 04 August, 2005 (04.08.05), Full text; particularly, Claims & WO 2003/072099 A1 & EP 1490058 A1 & US 2005/250831 A1 & AU 2003207808 A1	1-30
A	JP 2004-315404 A (Sankyo Co., Ltd.), 11 November, 2004 (11.11.04), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0099] to [0103] (Family: none)	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/056541

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D235/12(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P1/18(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P7/00(2006.01)i, A61P7/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P15/00(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i,
A61P17/10(2006.01)i, A61P17/16(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D405/12(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D235/12, A61K31/4184, A61K31/437, A61P1/04, A61P1/16, A61P1/18,
A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/00, A61P7/10, A61P9/00, A61P9/10,
A61P9/12, A61P11/06, A61P15/00, A61P17/04, A61P17/06, A61P17/10,
A61P17/16, A61P19/10, A61P25/28, A61P27/02, A61P27/14, A61P29/00,
A61P35/00, A61P43/00, C07D405/12, C07D471/04

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/056541

Box No. II 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.: 31-41
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 31 to 41 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), 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 No. III 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. 特別ページ参照

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. 特別ページ参照

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
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2008年
 日本国実用新案登録公報 1996-2008年
 日本国登録実用新案公報 1994-2008年

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)
 CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

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
X	JP 2004-67629 A (山之内製薬株式会社) 2004. 03. 04, 全文、特に、特許請求の範囲、【0014】、【0015】、【0029】段落 (ファミリーなし)	1-30
A	WO 2004/013109 A1 (三共株式会社) 2004. 02. 12, 全文、特に、特許請求の範囲、第 1-3 頁、第 237-241 頁 & JP 2004-123711 A & AU 2003254795 A1 & TW 200408628 A	1-30

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、一般的な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 08. 05. 2008	国際調査報告の発送日 20. 05. 2008
----------------------------	----------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 新留 素子	4 P	2939
	電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

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	WO 2000/059889 A1 (三共株式会社) 2000. 10. 12, 全文、特に、特許請求の範囲、第 1-3 頁、第 197 頁 & JP 2001-97955 A & EP 1167357 A1 & US 2003/069294 A1 & US 2004/002512 A1 & AU 200036707 A & NO 200104849 A & BR 200009593 A & CN 1353694 A & KR 2002060067 A & ZA 200108168 A & NZ 514661 A & MX 2001010109 A1	1-30
A	JP 2002-193948 A (三共株式会社) 2002. 07. 10, 全文、特に、特許請求の範囲、【0354】段落 (ファミリーなし)	1-30
A	JP 2000-351769 A (三共株式会社) 2000. 12. 19, 全文、特に、特許請求の範囲、【0016】、【0017】、【0678】段落 (ファミリーなし)	1-30
A	KAPOOR, Amit et al., QSAR and molecular modeling studies in imidazopyridinethiazolidine-2,4- diones: PPAR γ agonists, Medicinal Chemistry Research, 2004, Vol.13, No.8/9, pp.770-780	1-30
A	JP 2005-523292 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 2005. 08. 04, 全文、特に、特許請求の範囲 & WO 2003/072099 A1 & EP 1490058 A1 & US 2005/250831 A1 & AU 2003207808 A1	1-30
A	JP 2004-315404 A (三共株式会社) 2004. 11. 11, 全文、特に、特許請求の範囲、【0099】 - 【0103】段落 (ファミリーなし)	1-30

発明の属する分野の分類

C07D235/12(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P1/18(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i, A61P7/10(2006.01)i,
A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P15/00(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P17/10(2006.01)i,
A61P17/16(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P27/14(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D405/12(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D235/12, A61K31/4184, A61K31/437, A61P1/04, A61P1/16, A61P1/18, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/00, A61P7/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/06, A61P15/00, A61P17/04, A61P17/06, A61P17/10, A61P17/16, A61P19/10, A61P25/28, A61P27/02, A61P27/14, A61P29/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D405/12, C07D471/04

