明細書

ベンズイミダゾール誘導体

技術分野

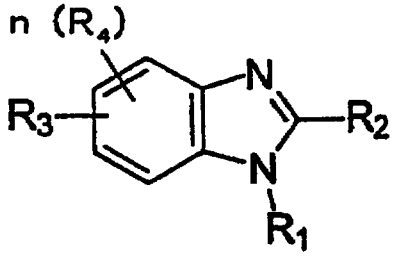
本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体に関し、さらに詳しくは血糖降下活性又はＰＤＥ５阻害作用を有する新規なベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるそれらの塩に関する。また本発明は上記ベンズイミダゾール誘導体又はそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

発明の開示

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩、並びに上記ベンズイミダゾール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポ

テンスなど）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

本発明者らは、次式（I）～（IV）および（VIII）～（XIV）で表されるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供した。



(I)

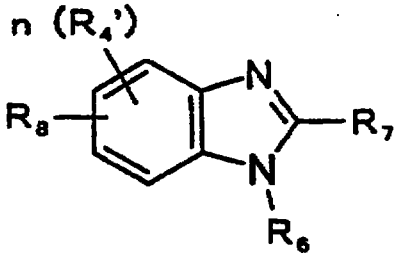
式（I）中、R_1は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、
ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基
で置換されていてもよい。

R_2は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_3はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、R_3は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4は中性の置換基である。

nは0～3の整数を意味する。

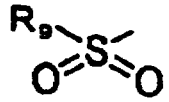


(II)

式（II）中、R_5は一個あるいは二個の、
ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_8はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基
あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、複素環基、及び



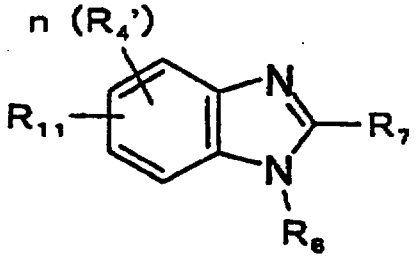
(IIa)

（式（IIa）中、R_9は炭素数8までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級ア

ルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよく、またR_8は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数を意味する。

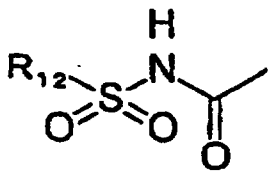


(III)

式（III）中、R_8は一個あるいは二個の、
ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_{11}は

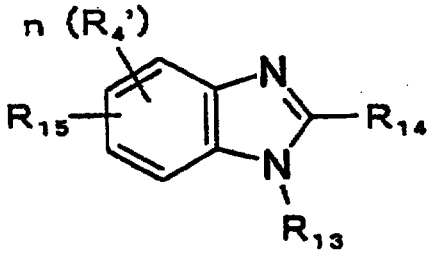


(IIIa)

（式（IIIa）中、R_{12}は炭素数８までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい）で表される置換基であり、R_{11}は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは０～３の整数を意味する。

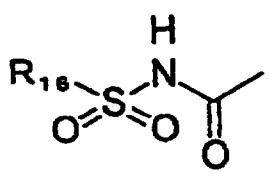


(IV)

式（IV）中、R_{13}は一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_{14}は低級アルキル基である。

R_{15}は

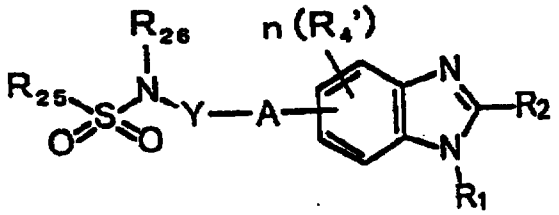


(IVa)

（式（IVa）中R_{16}は低級アルキル基又はアリール基である。）で表される置換基である。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数である。



(VIII)

式（VIII）中、R_1は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

R_2は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_{25}は炭素数8までのアルキル基、低級シクロアルキル基、ハロ低級アルキル

基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、又はヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

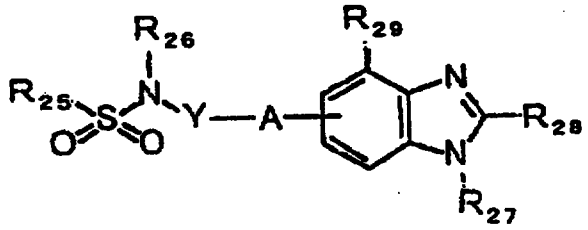
R_{26}は水素原子又は低級アルキル基であり、該R_{25}及びR_{26}が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数を意味する。



(IX)

式(IX)中、R_{27}は水素原子、炭素数7までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリールスルホニル基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、ハロ複素環低級アルキル基であり、該アリール低級アルキル基の芳香環は一個あるいは二個の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、アリールオキシ基、アリールカルボニル基、アリールカルボニルアミノ基、又は一個あるいは二個のハロゲン原子で置換されたアリール低級アルキルオキシ基で置換

されていてもよい。

R_{28}は水素原子、炭素数７までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミノ基又はカルボキシル基である。

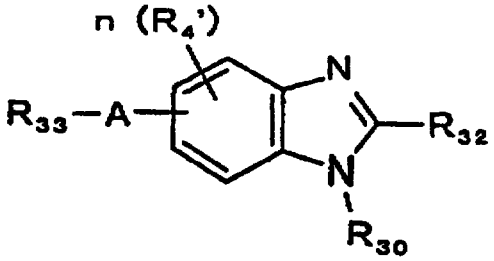
R_{25}は炭素数８までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

R_{26}は水素原子又は低級アルキル基であり、該R_{25}及びR_{26}が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Ｙはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

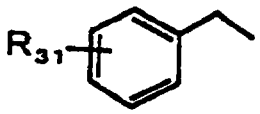
Ａは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R_{29}は水素原子又は低級アルキル基である。



(X)

式（X）中、R_{30}は水素原子、低級アルキル基、式

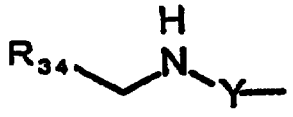


(Xa)

（式（Xa）中R_{31}は水素原子、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、又はアリールオキシ基である。）で表される置換されていてもよいアリール低級アルキル基、一個又は二個のハロゲン原子で置換されていてもよいアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル基、複素環低級アルキル基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、又は低級アルキレンジオキシアリール基であり、該アリール低級アルキル基のアルキル部分はさらに低級アルキルで置換されていてもよい。

R_{32}は水素原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基又は複素環低級アルキル基である。

R_{33}はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、（2－シアノアリール）オキシカルボニル基、又は式



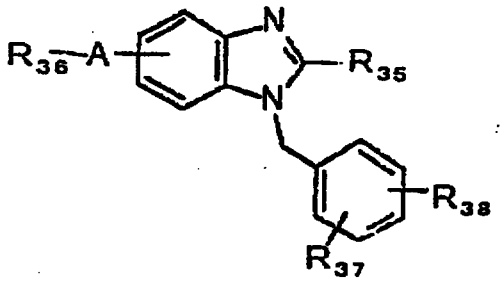
(Xb)

（式（Xb）中Yはカルボニル基又は低級アルキレン基であり、R_{34}は置換されていてもよいアリール基、あるいは複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、又は複素環基である。）で表される置換基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。R_4'にはアルキル基、アラルキル基、アルキニル基もしくはそれらのハロゲン置換体が含まれる。

R_4'は飽和もしくは不飽和のいずれでもよく、鎖状もしくは環状のいずれでもよく、場合によっては枝分かれしていてもよい。ハロゲン置換体の場合、ハロゲンの種類は問わず、またその数は任意である。nは0～3の整数を意味する。従って、R_4'が1個、2個、もしくは3個のいずれで結合していてもよく、また結合していなくてもよい。また、その結合位置は、他の置換基に対してオルト位、メタ位、パラ位のいずれであってもよい。ただし、R_{30}が水素原子の場合nは0である、すなわちR_4'は結合していない。



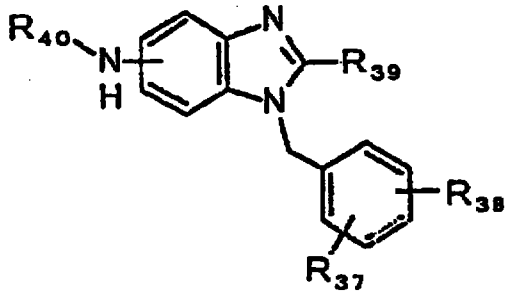
(XI)

式（XI）中、R_{35}は水素原子、アリール基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキル基又はアリール低級アルキル基である。

R_{36}はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、複素環低級アルキルアミノ基又は複素環低級アルキルカルバモイル基である。

R_{37}及びR_{38}はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味し、R_{35}が低級アルキル基であるときAは低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を意味する。

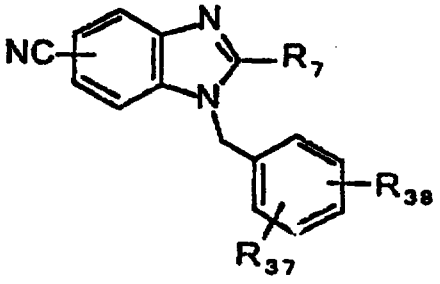


(XII)

式（XII）中、R_{37}及びR_{38}はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_{39}は低級アルキル基である。

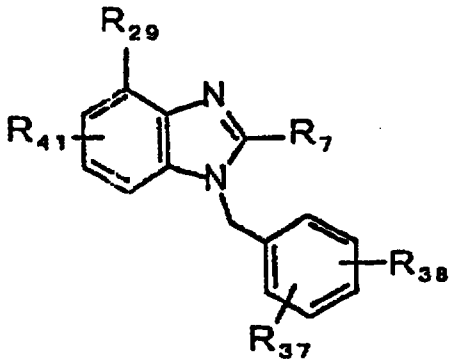
R_{40}は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカンスルホニル基又はカルバモイル基である。



(XIII)

式（XIII）中、R_{37}及びR_{38}はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_7は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。



(XIV)

式（XIV）中、R_{37}及びR_{38}はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

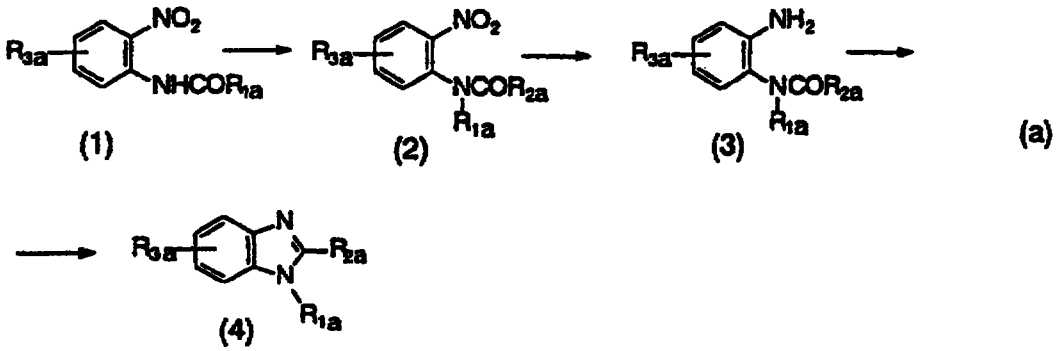
R_7は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_{41}は２－ピリジルカルバモイル基、２－カルボキシー１－ピロリジノカルボニル基、Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ピリジルメチル）カルバモイル基、ホモピペリジノカルボニル基、［２－（Ｎ－オキソ）－ピリジルメチル］カルバモイル基、４－（ジメチルアミノ）ベンジルカルバモイル基、ピペロニルカルバモイル基、Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ピリジル）カルバモイル基、チオモルホリノカルボニル基、ハロスルホニル基、アミノスルホニル基、アシルアミノスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基、又はカルボキシル基である。

R_{29}は水素原子又は低級アルキル基であり、R_{41}が低級アルキルカルボニル基又はカルボキシル基である場合は低級アルキル基である。

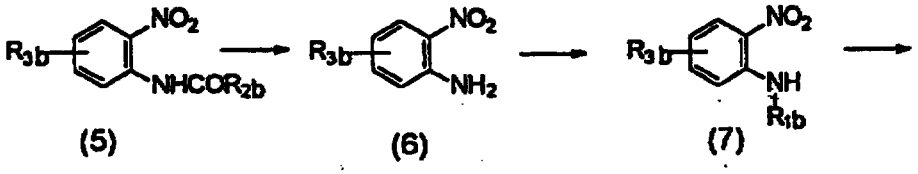
また、本発明は、上記の式（VIII）～（XIV）で表される新規なベンスイミダゾール誘導体又はその塩を提供した。

本発明によって提供されるベンズイミダゾール誘導体は、以下に示す反応式（a）～（f）に従って製造できる。

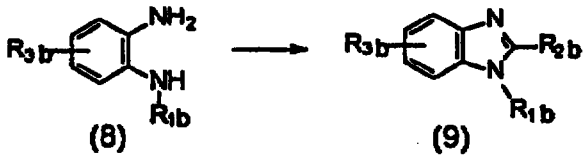


(1) (2) (3) (a)

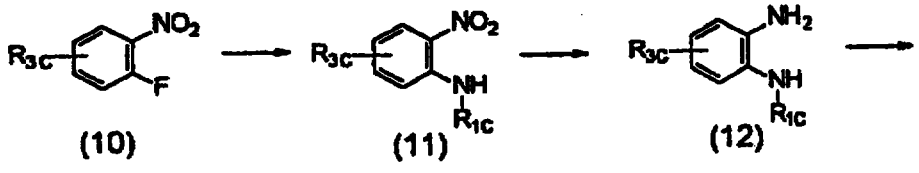
(4)



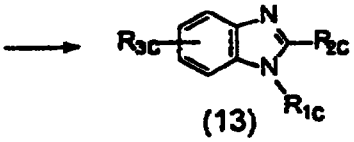
(5) (6) (7) (b)



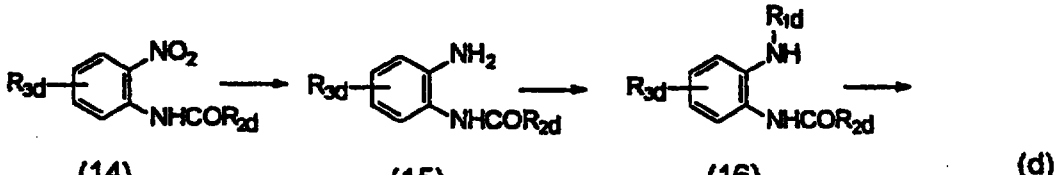
(8) (9)



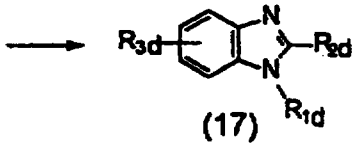
(10) (11) (12) (c)



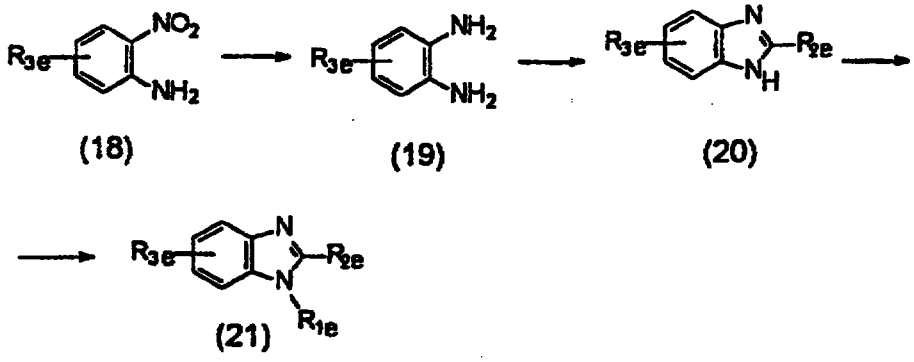
(13)



(14) (15) (16) (d)

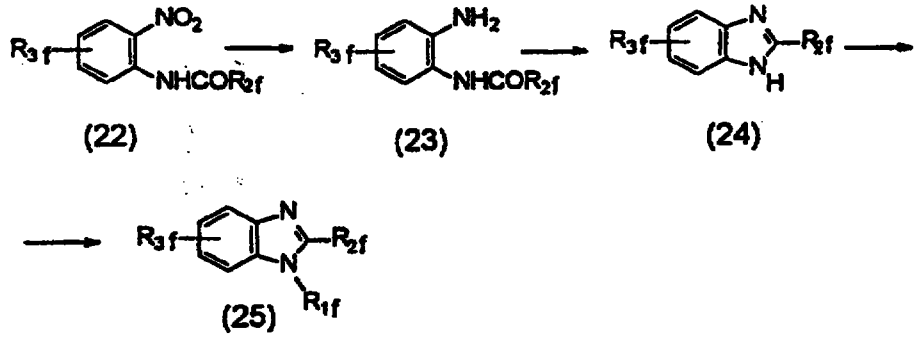


(17)



(18) (19) (20) (e)

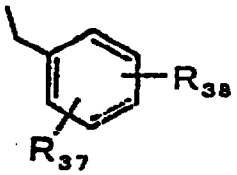
(21)



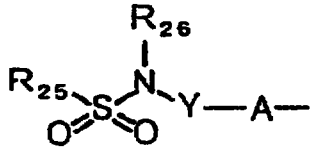
(22) (23) (24) (f)

(25)

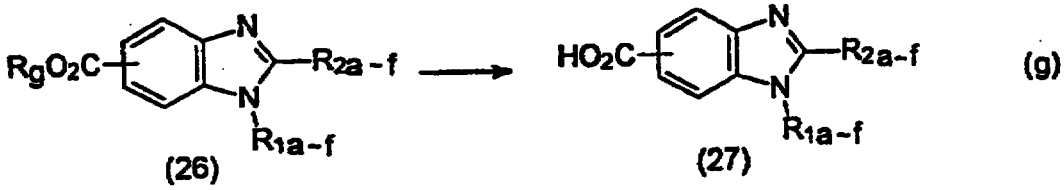
反応式中R_{1e}～R_{1f}は前記のR_1、R_6、R_{13}、R_{17}、R_{22}、R_{23}、R_{27}、R_{30}又は式



（式中R_{37}及びR_{38}は前記と同様の意味を表す）で表される置換ベンジル基から選ばれる。R_{2e}～R_{2f}は前記のR_2、R_7、R_{14}、R_{18}、R_{28}、R_{32}、R_{35}、又はR_{39}のうちから選ばれる。置換基R_{3e}～R_{3f}は式

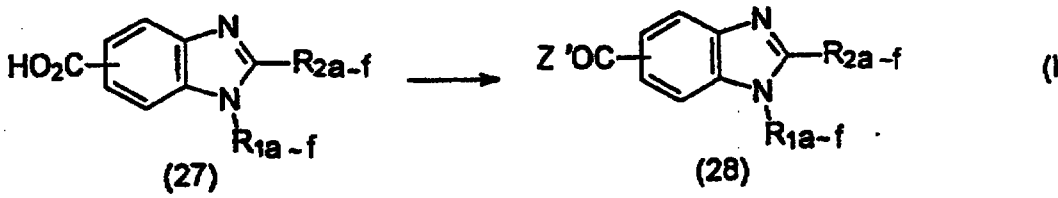


（式中R_{25}、R_{26}、Y及びAは前記と同様の意味を表す）で表される置換基、前記のR_3、R_8、R_{11}、R_{15}、R_{19}、R_{24}、AR_{33}、AR_{36}、NHR_{40}、CN又はR_{41}から選ばれる。また、R_{3a}～R_{3f}を規定する置換基は相互に変換可能である。例えば、反応式（g）又は（h）に示す如くエステル化合物（26）は酸化合物（27）又は酸ハライド化合物（28）に変換可能であり、これらにアミン類あるいはスルホンアミド類を作用させることにより、目的のベンズイミダゾールを製造することもできる。あるいは反応式（i）又は（j）又は（k）又は（l）又は（m）又は（n）に示す誘導体化も可能である。これらR_{3a}～R_{3f}の変換は反応式（a）～（f）中のいずれの行程で行ってもよく、式中R_{1a}～R_{1f}とR_{2a}～R_{2f}の安定性あるいは生成物の単離のしやすさなどによって選ばれる。



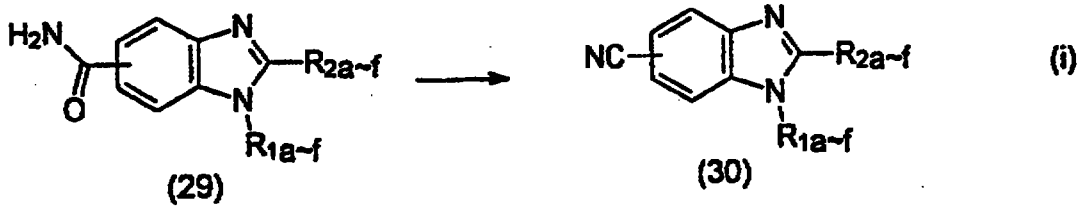
(26) (27) (g)

（反応式中R_gは低級アルキル基を表し、R_{1a}～$_f$及びR_{2a}～$_f$は前記と同様の意味を表す）

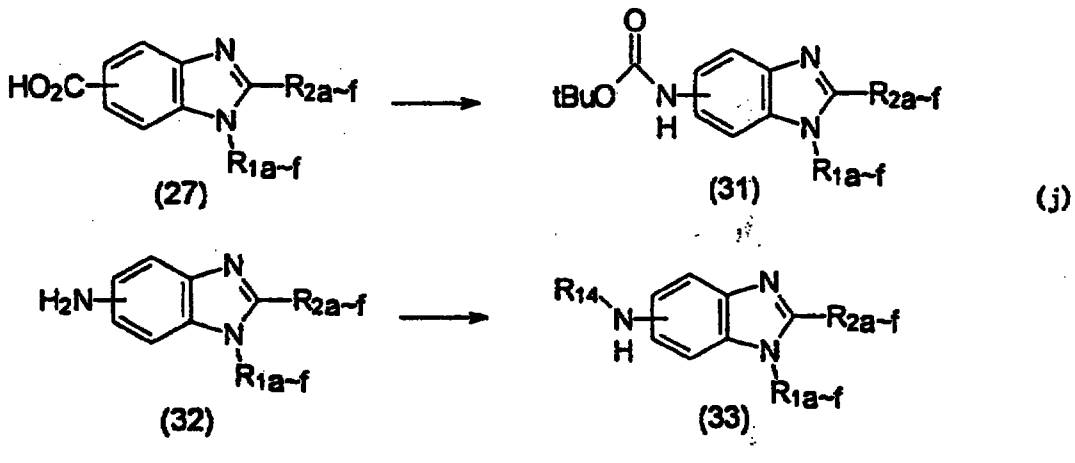


(27) (28) (h)

（反応式中Z'は塩素原子あるいは臭素原子を表し、R_{1a}～$_f$及びR_{2a}～$_f$は前記と同様の意味を表す）



（反応式中R$_{1a\sim f}$及びR$_{2a\sim f}$は前記と同様の意味を表す）



（反応式中R$_{1a\sim f}$及びR$_{2a\sim f}$は前記と同様の意味を表す）

反応式（a）において、式（1）の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、R$_{1a}$Z（Zは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す）で表される化合物を作用することにより、式（2）の化合物が製造できる。式（2）の化合物は、1）酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは2）水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは3）蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは4）ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式（3）の化合物に変換できる。1）の方法で

は式（３）の化合物が反応系中で環化して、式（４）の化合物が直接得られることが多く、また化合物によっては１）から４）のいずれの条件でも一部式（４）の化合物が生成する。式（３）の化合物は酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式（４）の化合物が製造できる。

反応式（ｂ）において、式（５）の化合物は炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基、あるいは酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸による加水分解あるいは加溶媒分解によって式（６）で表される化合物が製造できる。式（６）の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、$R_{1b}Z$（Ｚは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す）で表される化合物を作用させることにより、式（７）の化合物が製造できる。式（７）の化合物は１）酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは２）水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは３）蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは４）ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式（８）の化合物に変換できる。式（８）の化合物と対応するカルボン酸あるいは酸クロリドあるいは酸ブロミドあるいは酸無水物から式（９）の化合物が製造できる。

反応式（ｃ）において、式（１０）の化合物と$R_{1c}NH_2$で表される化合物から式（１１）の化合物が製造できる。式（１１）の化合物から式（１３）の化合物への変換は反応式（ｂ）における式（７）の化合物から式（９）の化合物への変

換と同様である。

反応式（ｄ）において、式（１４）の化合物は、１）水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは２）ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式（１５）の化合物が製造できる。式（１５）の化合物に炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基及び$R_{10}Z$（Ｚは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す）で表される化合物を作用させることにより、式（１６）の化合物が製造できる。式（１６）の化合物から酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式（１７）の化合物が製造できる。

反応式（ｅ）において、式（１８）の化合物は１）酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するかあるいは２）水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは３）蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは４）ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式（１９）の化合物に変換できる。式（１９）の化合物と対応するカルボン酸あるいは酸無水物あるいは酸クロリドあるいは酸ブロミドから式（２０）の化合物が製造できる。式（２０）の化合物に水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸水素リチウム、炭酸リチウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの塩基を作用させ、$R_{10}Z$（Ｚは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す）で表される化合物を作用させることにより、式（２１）の化合物が製造できる。

これらの方法では通常、式（２１）の化合物はR_{30}の置換位置が５位と６位の

混合物、あるいは4位と7位の混合物として得られ、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製することが可能である。

反応式（ｆ）において、式（２２）の化合物は１）酸性条件下で還元鉄又は亜鉛で還元するか、あるいは２）水素雰囲気下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは３）蟻酸の存在下でパラジウム、白金、ルテニウム、ニッケルで代表される遷移金属触媒で還元するかあるいは４）ソジウムハイドロスルファイトで還元するなどの方法により、式（２３）の化合物に変換できる。１）の方法では式（２３）の化合物が反応系中で環化して、式（２４）の化合物が直接得られることが多く、また化合物によっては１）から４）のいずれの条件でも一部式（２４）の化合物が生成する。式（２３）の化合物は酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、リン酸などのカルボン酸、スルホン酸あるいは無機酸により式（２４）の化合物が製造できる。式（２４）の化合物は、反応式（ｅ）における式（２０）から式（２１）の方法により式（２５）のベンズイミダゾール化合物に変換することができる。この方法では通常、式（２５）の化合物はR_{3f}の置換位置が５位と６位の混合物、あるいは４位と７位の混合物として得られる。再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製することが可能である。

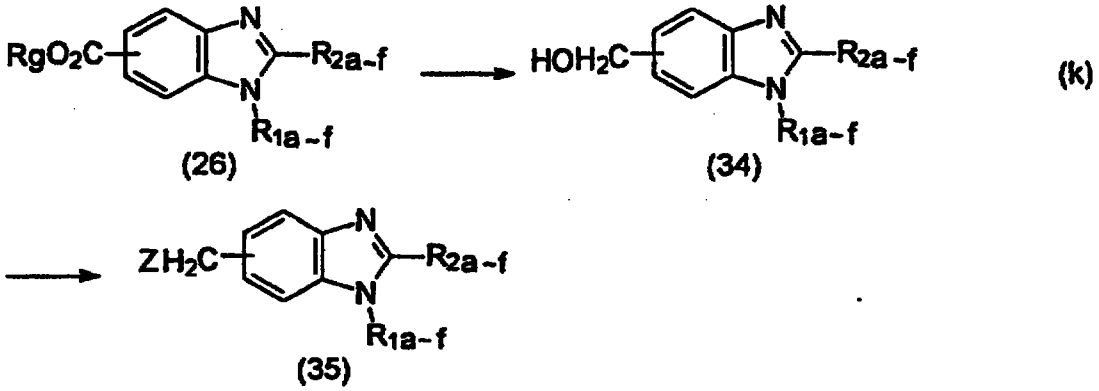
反応式（ｇ）において、式（２６）の化合物は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基により加水分解して式（２７）の化合物が製造できる。式（２７）の化合物はカルボニルジイミダゾールを作用させたのち、塩基の存在下でアミン類あるいはスルホンアミド類を作用させることにより、更なるベンズイミダゾール誘導体が製造できる。

反応式（ｈ）において、式（２７）の化合物は塩化チオニルあるいは臭化チオニルあるいは三塩化リンあるいは五塩化リンあるいはオキシ塩化リンなどにより

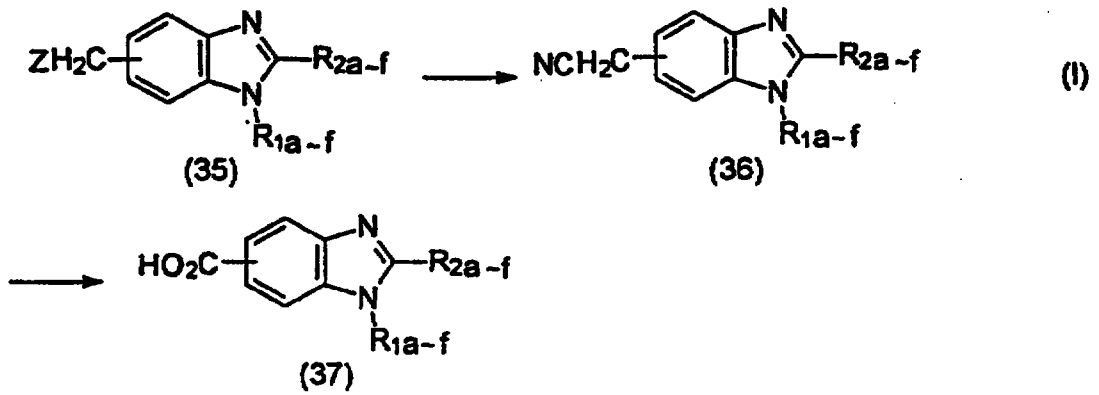
式（２８）で表される酸ハライドに変換できる。式（２８）の化合物にアミン類あるいはスルホンアミド類を反応させることにより更なるベンズイミダゾール誘導体が製造できる。

反応式（ｉ）において、式（２９）の化合物に四塩化チタンを作用させることにより式（３０）で表される化合物が製造できる。

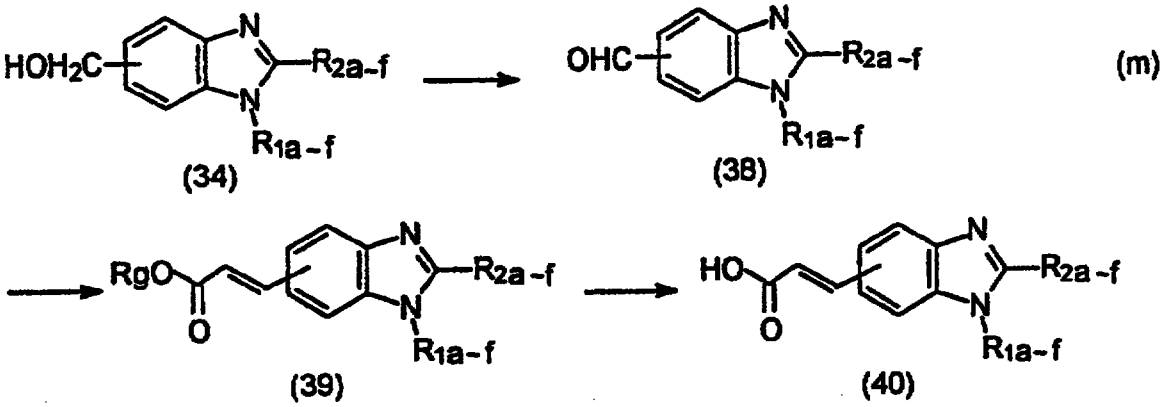
反応式（ｊ）において、ｔ－ブタノールに代表されるアルコール類の存在下、式（２７）の化合物とジフェニルフォスホリルアジドに代表されるアジド類を作用させることにより式（３１）の化合物が製造できる。式（３１）の化合物は酸で分解して式（３２）の化合物が得られる。式（３２）の化合物と$R_{40}Z$（Ｚは塩素原子あるいは臭素原子を表す）で表される化合物から式（３３）の化合物が製造できる。



（反応式中R_g、$R_{1a\sim f}$及び$R_{2a\sim f}$は前記と同様の意味を表し、Ｚは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基又はメタンスルホニルオキシ基を表す）

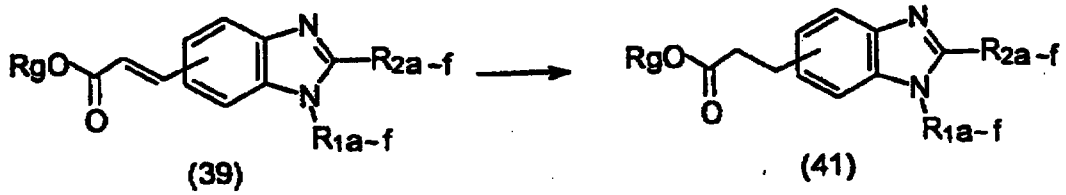


（反応式中R_{1a}～$_f$、R_{2a}～$_f$、Zは前記と同様の意味を表す）



(m)

（反応式中R_{1a}～$_f$、R_{2a}～$_f$、R_gは前記と同様の意味を表す）



(n)

（反応式中R_{1a}～$_f$、R_{2a}～$_f$、R_gは前記と同様の意味を表す）

反応式（k）において、式（２６）の化合物は還元して式（３４）の化合物に変換できる。さらに、塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩化メタンスルホニル、塩化トルエンスルホニルなどにより式（３５）で表される化合物に変換できる。

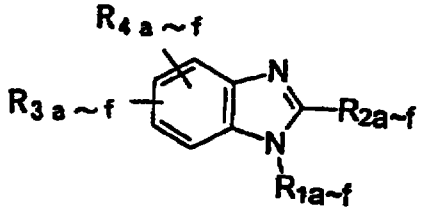
反応式（１）において、式（３５）の化合物にシアン化ナトリウムあるいはシアン化カリウムを作用させると式（３６）の化合物が製造できる。これを水酸化リチウムあるいは水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムで加水分解することにより式（３７）のカルボン酸が製造できる。

反応式（m）において、式（３４）の化合物を酸化して得られる式（３８）の化合物にアルキル（トリフェニルフォスフォラニリデン）アセテートを作用させて式（３９）の化合物が得られる。これに水酸化リチウムあるいは水酸化ナトリ

ウムあるいは水酸化カリウムで加水分解することにより式（４０）のカルボン酸が製造できる。式（３５）、（３７）又は（４０）の化合物をアミン類又はスルホニルアミド類と反応させることにより、更なるベンズイミダゾール化合物を製造することができる。

反応式（ｎ）において式（３９）の化合物を水素雰囲気下あるいは蟻酸存在下でパラジウム、白金、ルテニウム遷移金属触媒で還元することにより式（４１）の化合物が製造できる。

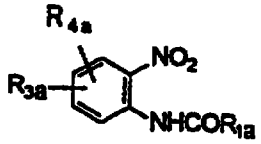
なお、



(1')

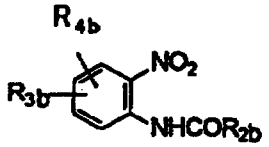
（式中$R_{1a\sim f}$、$R_{2a\sim f}$、$R_{3a\sim f}$は前記と同様の意味を表し、$R_{4a\sim f}$は前記のR_4、R_4'、R_{2a}のうちから選ばれる）

で表される化合物は、反応式（ａ）～（ｆ）においてそれぞれ出発原料として



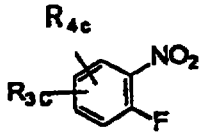
(2')

（式中R_{1a}、R_{2a}、R_{3a}は前記と同様の意味を表し、R_{4a}は前記のR_4、R_4'、R_{2a}のうちから選ばれる）



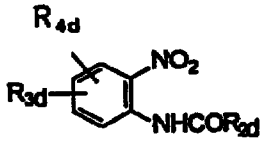
(3')

(式中R_{1b}、R_{2b}、R_{3b}は前記と同様の意味を表し、R_{4b}は前記のR_4、R_4'、R_{2g}のうちから選ばれる)



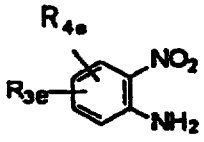
(4')

(式中R_{1c}、R_{2c}、R_{3c}は前記と同様の意味を表し、R_{4c}は前記のR_4、R_4'、R_{2g}のうちから選ばれる)



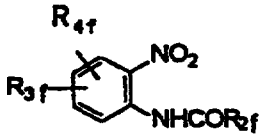
(5')

(式中R_{1d}、R_{2d}、R_{3d}は前記と同様の意味を表し、R_{4d}は前記のR_4、R_4'、R_{2g}のうちから選ばれる)



(6')

(式中R_{1e}、R_{2e}、R_{3e}は前記と同様の意味を表し、R_{4e}は前記のR_4、R_4'、R_{2g}のうちから選ばれる)



(7')

(式中R_{1f}、R_{2f}、R_{3f}は前記と同様の意味を表し、R_{4f}は前記のR_4、R_4'、R_{2g}のうちから選ばれる)

で表される化合物を用いることにより製造できる。

上記各反応の中間体はいずれも、必要に応じて通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製して用いることも可能である。反応の最終生成物である本発明の化合物は、必要に応じて通常の有機化合物精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製できる。また化合物の同定は、ＮＭＲスペクトル分析、マススペクトル分析、ＩＲスペクトル分析、元素分析、融点測定等により行われる。

本明細書の上記及び以下の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好ましい例および詳細を以下に説明する。

低級なる語は特に断りのない限り、炭素原子数１～６を意味し、低級アルキル基の好適なものとしてはメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｉ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｉ－ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｉ－ペンチル基、ｓｅｃ－ペンチル基、ｔ－ペンチル基、２－メチルブチル基、ｎ－ヘキシル基、１－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、４－メチルペンチル基、１－エチルブチル基、２－エチルブチル基、１，１－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、３，３－ジメチルブチル基、および１－エチル－１－メチルプロピル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基を挙げることができ、好適には炭素数１～３のものが挙げられる。

炭素数７までのアルキル基とはメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｉ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｉ－ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｉ－ペンチル基、ｓｅｃ－ペンチル基、ｔ－ペンチル基、２－メチルブチル基、ｎ－ヘキシル基、１－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、４－メチルペンチル基、１－エチルブチル基、２－エ

チルブチル基、３－エチルブチル基、１，１－ジメチルブチル基、２、２－ジメチルブチル基、３、３－ジメチルブチル基、１－エチル－１－メチルプロピル基、ｎ－ヘプチル基、１－メチルヘキシル基、２－メチルヘキシル基、３－メチルヘキシル基、４－メチルヘキシル基、５－メチルヘキシル基、１－エチルペンチル基、２－エチルペンチル基、３－エチルペンチル基、４－エチルペンチル基、１，１－ジメチルペンチル基、２，２－ジメチルペンチル基、３，３－ジメチルペンチル基、４，４－ジメチルペンチル基、および１－プロピルブチル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基である。

炭素数８までのアルキル基とはメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｉ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｉ－ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｉ－ペンチル基、ｓｅｃ－ペンチル基、ｔ－ペンチル基、２－メチルブチル基、ｎ－ヘキシル基、１－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、４－メチルペンチル基、１－エチルブチル基、２－エチルブチル基、３－エチルブチル基、１，１－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、３，３－ジメチルブチル基、１－エチル－１－メチルプロピル基、ｎ－ヘプチル基、１－メチルヘキシル基、２－メチルヘキシル基、３－メチルヘキシル基、４－メチルヘキシル基、５－メチルヘキシル基、１－エチルペンチル基、２－エチルペンチル基、３－エチルペンチル基、４－エチルペンチル基、１，１－ジメチルペンチル基、２，２－ジメチルペンチル基、３，３－ジメチルペンチル基、４，４－ジメチルペンチル基、１－プロピルブチル基、ｎ－オクチル基、１－メチルヘプチル基、２－メチルヘプチル基、３－メチルヘプチル基、４－メチルヘプチル基、５－メチルヘプチル基、６－メチルヘプチル基、１－エチルヘキシル基、２－エチルヘキシル基、３－エチルヘキシル基、４－エチルヘキシル基、５－エチルヘキシル基、１，１－ジメチルヘキシル基、２，２－ジメチルヘキシル基、３，３－ジメチルヘキシル基、４，４－ジメチルヘキシル基、５，５－ジメチルヘキシル基、１－プロピルペンチル基、および２－プロピルペ

ンチル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基であり、好適には炭素数３～６のものである。

低級アルキレンとはメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、およびヘキシレンなどの炭素数６以下のアルキレンであり、好適には炭素数１～３のものであり、低級アルケニレンとはエテニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、1-ヘキセニレン、2-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、4-ヘキセニレン、および5-ヘキセニレンなどの炭素数６以下のアルケニレンであり、好適には炭素数２～３のものである。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子であり、好適なものとしてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

ハロ低級アルキルとはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子が置換した炭素数８までの直鎖状または分岐状アルキル基であり、好適にはフッ素原子、塩素原子、および臭素原子が置換した炭素数８まで、より好適には炭素数１～３の直鎖状または分岐状アルキル基である。例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、１－フルオロエチル基、１－クロロエチル基、１－ブロモエチル基、２－フルオロエチル基、２－クロロエチル基、２－ブロモエチル基、１，２－ジフルオロエチル基、１，２－ジクロロエチル基、１，２－ジブロモエチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、１－フルオロプロピル基、１－クロロプロピル基、１－ブロモプロピル基、２－フルオロプロピル基、２－クロロプロピル基、２－ブロモプロピル基、３－フルオロプロピル基、３－クロロプロピル基、３－ブロモプロピル基、１，２－ジフルオロプロピル基、１，２－ジクロロプロピル基、１，２－ジブロモプロピル基、２，３－ジフルオロプロピル基、２，３－ジクロロプロピル基、２，３－ジブロモプロピル基、３，３

，３－トリフルオロプロピル基、２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロピル基、２－フルオロブチル基、２－クロロブチル基、２－ブロモブチル基、４－フルオロブチル基、４－クロロブチル基、４－ブロモブチル基、４，４，４－トリフルオロブチル基、２，２，３，３，４，４，４－ヘプタフルオロブチル基、パーフルオロブチル基、２－フルオロペンチル基、２－クロロペンチル基、２－ブロモペンチル基、５－フルオロペンチル基、５－クロロペンチル基、５－ブロモペンチル基、パーフルオロペンチル基、２－フルオロヘキシル基、２－クロロヘキシル基、２－ブロモヘキシル基、６－フルオロヘキシル基、６－クロロヘキシル基、６－ブロモヘキシル基、パーフルオロヘキシル基、２－フルオロヘプチル基、２－クロロヘプチル基、２－ブロモヘプチル基、７－フルオロヘプチル基、７－クロロヘプチル基、７－ブロモヘプチル基、およびパーフルオロヘプチル基などが挙げられる。

低級アルコキシ基とは炭素数６までの直鎖状および分岐状アルキルオキシ基である。例えばメトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロピルオキシ基、ｉ－プロピルオキシ基、ｎ－ブチルオキシ基、ｉ－ブチルオキシ基、ｓｅｃ－ブチルオキシ基、ｔ－ブチルオキシ基、ｎ－ペンチルオキシ基、ｉ－ペンチルオキシ基、ｓｅｃ－ペンチルオキシ基、ｔ－ペンチルオキシ基、２－メチルブトキシ基、ｎ－ヘキシルオキシ基、ｉ－ヘキシルオキシ基、ｔ－ヘキシルオキシ基、ｓｅｃ－ヘキシルオキシ基、２－メチルペンチルオキシ基、３－メチルペンチルオキシ基、１－エチルブチルオキシ基、２－エチルブチルオキシ基、１，１－ジメチルブチルオキシ基、２，２－ジメチルブチルオキシ基、３，３－ジメチルブチルオキシ基、および１－エチル－１－メチルプロピルオキシ基などが挙げられる。さらに好適にはメトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロピルオキシ基、ｉ－プロピルオキシ基、ｎ－ブチルオキシ基、ｉ－ブチルオキシ基、ｓｅｃ－ブチルオキシ基、およびｔ－ブチルオキシ基などが挙げられ、好適には炭素数１～３のものが挙げられる。

低級シクロアルキル基とは炭素数３～７のシクロアルキル基であり、好適には

シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基などが挙げられ、より好適には炭素数１～４のもの、シクロプロピル基、シクロブチル基が挙げられる。

低級アルコキシ低級アルキル基とは、炭素数８までの直鎖状および分岐状アルキルオキシ基が、炭素数８までの直鎖状および分岐状アルキル基に置換したものである。例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、メトキシペンチル基、メトキシヘキシル基、メトキシヘプチル基、メトキシオクチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシブチル基、エトキシペンチル基、エトキシヘキシル基、エトキシヘプチル基、エトキシオクチル基、プロピルオキシメチル基、プロピルオキシエチル基、プロピルオキシプロピル基、プロピルオキシブチル基、プロピルオキシペンチル基、ｉ－プロピルオキシメチル基、ｉ－プロピルオキシエチル基、ｉ－プロピルオキシプロピル基、ｉ－プロピルオキシブチル基、ｉ－プロピルオキシペンチル、ブチルオキシメチル基、ブチルオキシエチル基、ブチルオキシプロピル基、ブチルオキシブチル基、ｉ－ブチルオキシメチル基、ｉ－ブチルオキシエチル基、ｉ－ブチルオキシプロピル基、ｉ－ブチルオキシブチル基、ｓｅｃ－ブチルオキシメチル基、ｓｅｃ－ブチルオキシエチル基、ｓｅｃ－ブチルオキシプロピル基、ｓｅｃ－ブチルオキシブチル基、ｔ－ブチルオキシメチル基、ｔ－ブチルオキシエチル基、ｔ－ブチルオキシプロピル基、ｔ－ブチルオキシブチル基、ペンチルオキシメチル基、ペンチルオキシエチル基、ペンチルオキシプロピル基、ペンチルオキシブチル基、ヘキシルオキシメチル基、ヘキシルオキシエチル基、およびヘキシルオキシプロピル基などが挙げられ、好適には炭素数１～２のアルキルオキシ基が炭素数１～２のアルキル基に結合したものが挙げられる。

トリ低級アルキルシリル低級アルキル基とは、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、およびトリプロピルシリル基などが前記の低級アルキル基に結合したものである。

低級アルキルアミノ基とは炭素数６までの直鎖状および分岐状アルキルアミノ基である。例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ｎ－プロピルアミノ基、ｉ－プロピルアミノ基、ｎ－ブチルアミノ基、ｉ－ブチルアミノ基、ｓｅｃ－ブチルアミノ基、ｔ－ブチルアミノ基、ｎ－ペンチルアミノ基、ｉ－ペンチルアミノ基、ｓｅｃ－ペンチルアミノ基、ｔ－ペンチルアミノ基、２－メチルブチルアミノ基、ｎ－ヘキシルアミノ基、１－メチルペンチルアミノ基、２－メチルペンチルアミノ基、３－メチルペンチルアミノ基、４－メチルペンチルアミノ基、１－エチルブチルアミノ基、２－エチルブチルアミノ基、３－エチルブチルアミノ基、１，１－ジメチルブチルアミノ基、２，２－ジメチルブチルアミノ基、３，３－ジメチルブチルアミノ基、および１－エチル－１－メチルプロピルアミノ基が挙げられる。さらに好適には、炭素数１～４のもの、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ｎ－プロピルアミノ基、ｉ－プロピルアミノ基、ｎ－ブチルアミノ基、ｉ－ブチルアミノ基、ｓｅｃ－ブチルアミノ基、およびｔ－ブチルアミノ基が挙げられる。

低級アルキルチオ基とは炭素数６までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基である。例えばメチルチオ基、エチルチオ基、ｎ－プロピルチオ基、ｉ－プロピルチオ基、ｎ－ブチルチオ基、ｉ－ブチルチオ基、ｓｅｃ－ブチルチオ基、ｔ－ブチルチオ基、ｎ－ペンチルチオ基、ｉ－ペンチルチオ基、ｓｅｃ－ペンチルチオ基、ｔ－ペンチルチオ基、２－メチルブチルチオ基、ｎ－ヘキシルチオ基、ｉ－ヘキシルチオ基、ｔ－ヘキシルチオ基、ｓｅｃ－ヘキシルチオ基、２－メチルペンチルチオ基、３－メチルペンチルチオ基、１－エチルブチルチオ基、２－エチルブチルチオ基、１，１－ジメチルブチルチオ基、２，２－ジメチルブチルチオ基、３，３－ジメチルブチルチオ基、および１－エチル－１－メチルプロピルチオ基などが挙げられる。さらに好適にはメチルチオ基、エチルチオ基、ｎ－プロピルチオ基、ｉ－プロピルチオ基、ｎ－ブチルチオ基、ｉ－ブチルチオ基、ｓｅｃ－ブチルチオ基、およびｔ－ブチルチオ基など、炭素数１～４のものが挙げら

れる。

低級アルキルチオ低級アルキル基とは、先に規定した炭素数６までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基が、先に規定した炭素数６までの直鎖状および分岐状アルキル基に置換したものである。

低級アルコキシカルボニル基とはアルキル部分の炭素数が６までの直鎖状および分岐状アルキルオキシカルボニル基である。例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｎ－プロピルオキシカルボニル基、ｉ－プロピルオキシカルボニル基、ｎ－ブチルオキシカルボニル基、ｉ－ブチルオキシカルボニル基、ｓｅｃ－ブチルオキシカルボニル基、ｔ－ブチルオキシカルボニル基、ｎ－ペンチルオキシカルボニル基、ｉ－ペンチルオキシカルボニル基、ｓｅｃ－ペンチルオキシカルボニル基、ｔ－ペンチルオキシカルボニル基、２－メチルブチルオキシカルボニル基、ｎ－ヘキシルオキシカルボニル基、ｉ－ヘキシルオキシカルボニル基、ｔ－ヘキシルオキシカルボニル基、ｓｅｃ－ヘキシルオキシカルボニル基、２－メチルペンチルオキシカルボニル基、３－メチルペンチルオキシカルボニル基、１－エチルブチルオキシカルボニル基、２－エチルブチルオキシカルボニル基、１，１－ジメチルブチルオキシカルボニル基、２，２－ジメチルブチルオキシカルボニル基、３，３－ジメチルブチルオキシカルボニル基、１－エチル－１－メチルプロピルオキシカルボニル基などを挙げられる。さらに好適にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｎ－プロピルオキシカルボニル基、ｉ－プロピルオキシカルボニル基、ｎ－ブチルオキシカルボニル基、ｉ－ブチルオキシカルボニル基、ｓｅｃ－ブチルオキシカルボニル基、およびｔ－ブチルオキシカルボニル基など、炭素数１～４のアルコキシ基が結合したカルボニル基が挙げられる。

低級アルカノイル基とはアルキル部分の炭素数が６までの直鎖状および分岐状アルキルカルボニル基である。例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、ｎ－プロピルカルボニル基、ｉ－プロピルカルボニル基、ｎ－ブチルカルボニ

ル基、ｉ－ブチルカルボニル基、ｓｅｃ－ブチルカルボニル基、ｔ－ブチルカルボニル基、ｎ－ペンチルカルボニル基、ｉ－ペンチルカルボニル基、ｓｅｃ－ペンチルカルボニル基、ｔ－ペンチルカルボニル基、２－メチルブチルカルボニル基、ｎ－ヘキシルカルボニル基、ｉ－ヘキシルカルボニル基、ｔ－ヘキシルカルボニル基、ｓｅｃ－ヘキシルカルボニル基、２－メチルペンチルカルボニル基、３－メチルペンチルカルボニル基、１－エチルブチルカルボニル基、２－エチルブチルカルボニル基、１，１－ジメチルブチルカルボニル基、２，２－ジメチルブチルカルボニル基、３，３－ジメチルブチルカルボニル基、および１－エチル－１－メチルプロピルカルボニル基などが挙げられる。さらに好適にはメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、ｎ－プロピルカルボニル基、ｉ－プロピルカルボニル基、ｎ－ブチルカルボニル基、ｉ－ブチルカルボニル基、ｓｅｃ－ブチルカルボニル基、およびｔ－ブチルカルボニル基など、炭素数１～４のアルキル基が結合したカルボニル基が挙げられる。

低級アルカンスルホニル基とはアルキル部分の炭素数が６までの直鎖状および分岐状アルカンスルホニル基である。例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、１－プロパンスルホニル基、２－プロパンスルホニル基、１－ブタンスルホニル基、２－ブタンスルホニル基、１，１－ジメチルエタンスルホニル基、１－（２－メチルプロパン）スルホニル基、１－ペンタンスルホニル基、２－ペンタンスルホニル基、３－ペンタンスルホニル基、１－（３－メチルブタン）スルホニル基、１，１－ジメチルプロパンスルホニル基、１－ヘキサンスルホニル基、２－ヘキサンスルホニル基、３－ヘキサンスルホニル基、１－（２－メチルペンタン）スルホニル基、１－（３－メチルペンタン）スルホニル基、１－（４－メチルペンタン）スルホニル基、２－エチルブタンスルホニル基、３－エチルブタンスルホニル基、１，１－ジメチルブタンスルホニル基、２，２－ジメチルブタンスルホニル基、３，３－ジメチルブタンスルホニル基、１－エチル－１－メチルプロパンスルホニル基などを挙げることができる。好適には、炭素数１～

4のアルキルスルホニル基が挙げられる。

アリール基とは、本明細書全体において炭素数6～10のもの、例えばフェニル基、ナフチル基等を含み、単にナフチル基といった場合は1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む。また、そのベンゼン環上およびナフタレン環上に前記のハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基などの置換基を有していてもよい。

アリールスルホニル基とは、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基など、スルホニル基に前記のアリール基が結合したものを含む。

アリール低級アルキル基はベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、およびナフチルヘキシル基を含み、前記の低級アルキル基に前記のアリール基が結合したものを意味する。

アリール低級アルキルオキシ基は、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、フェニルブチルオキシ基、フェニルペンチルオキシ基、フェニルヘキシルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基、ナフチルプロピルオキシ基、ナフチルブチルオキシ基、ナフチルペンチルオキシ基等を含み、またそのベンゼン環上およびナフタレン環上に置換基を有していてもよい。

アリールスルホニル低級アルキル基は、ベンゼンスルホニルメチル基、トルエンスルホニルメチル基、ナフタレンスルホニルメチル基など、前記の低級アルキル基に前記のアリールスルホニル基が結合したものを意味する。

アリールスルホニルアミノ基は、ベンゼンスルホニルアミノ基、トルエンスルホニルアミノ基、ナフタレンスルホニルアミノ基など、アミノ基に前記のアリールスルホニル基が結合したものを含む。

アリールオキシ基は、フェノキシ基、1－ナフトキシ基、2－ナフトキシ基など、酸素原子に前記のアリール基が結合したものを含む。

アリールカルボニル基は、フェニルカルボニル基、ナフチルカルボニル基など、カルボニル基に前記のアリール基が結合したものを含む。

アリールカルボニルアミノ基は、フェニルカルボニルアミノ基、ナフチルカルボニルアミノ基など、アミノ基に前記のアリールカルボニル基が結合したものを含む。

アリール低級アルケニル基は、フェニルエテニル基、ナフチルエテニル基など、前記アリール基で置換された炭素数6以下のアルケニル基等を含む。

複素環基としては後記のものが挙げられ、具体的にはピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジベンゾフラニル基、チアナフタレニル基、1H－1，2，3－トリアゾリル基、1，2，4－トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基等を含み、これらは、例えばハロイソキノリル基、メチルイソキノリル基のように前記のハロゲン原子、低級アルキル基で置換されたものも含む。

複素環低級アルキル基とは、例えばピリジルメチル基等のように前記の複素環基により置換された前記の低級アルキル基を意味し、ハロ複素環低級アルキル基とは、前記の複素環低級アルキル基の複素環がハロゲンで置換されたものである。

複素環低級アルキルアミノ基とは、例えばピリジルメチルアミノ基等のように前記の複素環低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、複素環低級アルキルカルバモイル基とは、例えばピリジルメチルカルバモイル基等のように前記の複素環低級アルキル基で置換されたカルバモイル基を意味する。

また、単にピリジル基といった場合は、2－ピリジル基、3－ピリジル基、および4－ピリジル基を含み、結合位置を規定するものではない。同様に他の複素

環基についても結合位置を規定するものではない。

低級アルキレンジオキシベンジル基とは、メチレンジオキシベンジル基、エチレンジオキシベンジル基、およびプロピレンジオキシベンジル基などである。

好適な「複素環基」は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などの少なくとも１個の複素原子を有する飽和または不飽和の単環または多環複素環基を意味する。

より好ましい例としては、下記の複素環基、

－窒素原子１ないし５個を有する７ないし１２員、好ましくは９または１０員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリジル、テトラゾロピリダジニル（たとえばテトラゾロ［１，５－ｂ］ピリダジニルなど）、ジヒドロトリアゾロピリダジニルなど；

－硫黄原子１ないし３個を有する７ないし１２員、好ましくは９または１０員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）またはそのＳ，Ｓ－二酸化物、たとえばジチアナフタレニル（たとえば４Ｈ－１，３－ジチアナフタレニル、１，４－ジチアナフタレニルなど）、ベンゾチオフェニルまたはそのＳ，Ｓ－二酸化物（たとえばベンゾ［ａ］チオフェニルまたはそのＳ，Ｓ－二酸化物、ベンゾ［ｂ］チオフェニルまたはそのＳ，Ｓ－二酸化物など）など；

－窒素原子１ないし４個を有する３ないし８員、好ましくは５または６員の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルおよびそのＮ－オキサイド、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（たとえば４Ｈ－１，２，４－トリアゾリル、１Ｈ－１，２，３－トリアゾリル、２Ｈ－１，２，３－トリアゾリルなど）、テトラゾリル（たとえば１Ｈ－テトラゾリル、２Ｈ－テトラゾリルなど）、ジヒドロトリアジニル（たとえば４，５－ジヒドロ－１，２，４－トリアジニル、２，５－ジヒドロ－１，２，４－トリアジニルなど）など；

－窒素原子１ないし４個を有する３ないし８員、好ましくは５または６員の飽和複素単環基、たとえばアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニルなど；

－酸素原子１ないし２個および窒素原子１ないし３個を有する７ないし１２員、好ましくは９または１０員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；

－酸素原子１ないし２個および窒素原子１ないし３個を有する３ないし８員、好ましくは５または６員の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（たとえば１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリルなど)など；

－酸素原子１ないし２個および窒素原子１ないし３個を有する３ないし８員、好ましくは５または６員の飽和複素単環基、たとえばモルホリニルなど；

－硫黄原子１ないし２個および窒素原子１ないし３個を有する７ないし１２員、好ましくは９または１０員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、たとえば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；

－硫黄原子１ないし２個および窒素原子１ないし３個を有する３ないし８員、好ましくは５または６員の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、１，２－チアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（たとえば１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、１，２，３－チアジアゾリルなど）など；

－硫黄原子１ないし２個および窒素原子１ないし３個を有する３ないし８員、好ましくは５または６員の飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど；

－硫黄原子１個を有する３ないし８員、好ましくは５または６員の不飽和複素単環基、たとえばチエニルなど；などを挙げることができる。

好適な「エステル化されたカルボキシ基」としては、下記に示すものを挙げることができる。

エステル化されたカルボキシのエステル部分の好適な例としては、低級アルキルエステル（たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなど）、この低級アルキルエステルは適当な置換基を少なくとも１個有していてもよく、その例としては、たとえば低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル［たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1－（または２－）アセトキシエチルエステル、１－（または２－、または３－）アセトキシプロピルエステル、１－（または２－、または３－、または４－）アセトキシブチルエステル、１－（または２－）プロピオニルオキシエチルエステル、１－（または２－、または３－）プロピオニルオキシプロピルエステル、１－（または２－）ブチリルオキシエチルエステル、１－（または２－）イソブチリルオキシエチルエステル、１－（または２－）ピバロイルオキシエチルエステル、１－（または２－）ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、２－エチルブチリルオキシメチルエステル、３，３－ジメチルブチリルオキシメチルエステル、１－（または２－）ペンタノイルオキシエチルエステルなど］、低級アルカンスルホニル（低級）アルキルエステル（たとえば２－メシルエチルエステルなど）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル（たとえば２－ヨードエチルエステル、２，２，２－トリクロロエチルエステルなど）；低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル［たとえばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、第三級ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、１－（または２－）メトキシカルボニルオキシエチルエステル、１－（または２－）エトキシカルボニルオキシエチルエステル、１－（または２－）イソプロポキシカ

ルボニルオキシエチルエステルなど]、フタリジリデン（低級）アルキルエステル、または（５－低級アルキル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）（低級）アルキルエステル［たとえば（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルエステル、（５－エチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルエステル、（５－プロピル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）エチルエステルなど］；低級アルケニルエステル（たとえばビニルエステル、アリルエステルなど）；低級アルキニルエステル（たとえばエチニルエステル、プロピニルエステルなど）；適当な置換基を少なくとも１個有していてもよいアル（低級）アルキルエステル（たとえばベンジルエステル、４－メトキシベンジルエステル、４－ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、３，４－ジメトキシベンジルエステル、４－ヒドロキシ－３，５－ジ第三級ブチルベンジルエステルなど）；適当な置換基を少なくとも１個有していてもよいアリールエステル（たとえばフェニルエステル、４－クロロフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど）；フタリジルエステル；などを挙げることができる。

このように定義される保護されたエステル化されたカルボキシの好ましい例としては、低級アルコキシカルボニルおよびフェニル（またはニトロフェニル）（Ｃ１－Ｃ４）アルコキシカルボニルを挙げることができ、最も好ましいものとしては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルを挙げることができる。

好適な「アミド化されたカルボキシ基」としては、以下のものを挙げることができる。

カルバモイル基、

モノまたはジ低級アルキルカルバモイル基（低級アルキル基は前記のものを挙げ

ることができる）［例えばメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ｎ－ブチルカルバモイル、ｔ－ブチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－（ピリジルメチル）カルバモイル等］、

アリール低級アルキルカルバモイル基（アリール基および低級アルキル基は前記のものを挙げることができる）［例えばベンジルカルバモイル、３，４－メチレンジオキシベンジルカルバモイル、ジアミノベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル］、

炭素数３～７のシクロ低級アルキルカルバモイル基（シクロ低級アルキル基は前記のものを挙げることができる）［例えばシクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等］、

アリールカルバモイル（アリール基は前記のものを挙げることができる）［例えばフェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等］、

複素環カルバモイル基（複素環は前記のものを挙げることができる）［例えばチアゾリルカルバモイル、チアジアゾリルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、トリアゾリルカルバモイル、テトラゾリルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－ピリジンカルバモイル、モルホリノカルバモイル等］、

複素環低級アルキルカルバモイル基（複素環低級アルキル基は前記のものを挙げることができる）［例えばモルホリノエチルカルバモイル、ピリジルメチルカルバモイル、メチレンジオキシベンジルカルバモイル等］、

窒素原子が窒素含有複素環の一員となっているＮ－ジ置換カルバモイル（例えばモルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、１－パーヒドロアゼピニルカルボニル、１，１－ジオキソチアゾリジンカルボニル、ピペリジノカルボニル、１－ピペラジニルカルボニル、４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニルカルボニル、４－メチル－１－ピペラジニルカルボニル、カルボキシピロリジノカルボニル等）、

置換スルホニルカルバモイル基など。

また該置換スルホニルカルバモイル基の置換基としては、前記の、炭素数８までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、またはアリール基等が挙げられ、該アリール基は、前記の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基またはニトロ基等で置換されていてもよい。具体的には、ナフチルスルホニルカルバモイル、ベンゼンスルホニルカルバモイル、ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル、トリハロベンゼンスルホニルカルバモイル、低級アルコキシベンゼンスルホニルカルバモイル、ハロベンゼンスルホニルカルバモイル、モノ又はジ低級アルキルベンゼンスルホニルカルバモイル、炭素数１～８のアルキルスルホニルカルバモイル（ｔ－ブチルスルホニルカルバモイル、ブチルスルホニルカルバモイル、プロピルスルホニルカルバモイル、イソプロピルスルホニルカルバモイル、メチルスルホニルカルバモイル、オクチルスルホニルカルバモイル、ペンチルスルホニルカルバモイル、イソペンチルスルホニルカルバモイル、ヘキシルスルホニルカルバモイル等）、トリハロ（低級）アルキルスルホニルカルバモイル、フェニル（低級）アルキルスルホニルカルバモイル、トリ低級アルキルスルホニルカルバモイル、低級アルキルチオ低級アルキルスルホニルカルバモイル、低級アルコキシ（低級）アルキルスルホニルカルバモイル、キノリルスルホニルカルバモイル等が挙げられる。

好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル、芳香族アシル、複素環アシル、ならびに芳香族基または複素環基で置換された脂肪族アシルであって、カルボン酸、炭酸、スルホン酸、カルバミン酸などから誘導されたアシルを挙げることができる。

この脂肪族アシルとしては、飽和または不飽和の非環式または環式のもの、たとえば低級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリ

ル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなど）などのアルカノイル、低級アルキルスルホニル（たとえばメシル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなど）などのアルキルスルホニル、カルバモイル、Ｎ－アルキルカルバモイル（たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、低級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニルなど）などのアルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル（たとえばビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルなど）などのアルケニルオキシカルボニル、低級アルケノイル（たとえばアクリロイル、メタアクリロイル、クロトノイルなど）などのアルケノイル、シクロ（低級）アルカンカルボニル（たとえばシクロプロパンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなど）などのシクロアルカンカルボニルなどを挙げることができる。

芳香族アシルとしては、Ｃ６－Ｃ１０アロイル（たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイルなど）、Ｎ－（Ｃ６－Ｃ１０）アリールカルバモイル（たとえばＮ－フェニルカルバモイル、Ｎ－トリルカルバモイル、Ｎ－ナフチルカルバモイルなど）、Ｃ６－Ｃ１０アレーンスルホニル（たとえばベンゼンスルホニル、トシルなど）などを挙げることができる。

複素環アシル、たとえば複素環カルボニル；複素環（低級）アルカノイル（たとえば複素環アセチル、複素環プロパノイル、複素環ブタノイル、複素環ペンタノイル、複素環ヘキサノイルなど）；複素環（低級）アルケノイル（たとえば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなど）；複素環グリオキシロイル；複素環スルフィニル；複素環スルホニル；などを挙げることができる。

芳香族基で置換された脂肪族アシルとしては、フェニル（低級）アルコキシカ

ルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）などのアラルコキシカルボニルなどを挙げることができる。

これらのアシル基は、１個またはそれ以上の適当な置換基、例えばニトロなどでさらに置換されていてもよく、そのような置換基を有する好ましいアシルとしては、ニトロアラルコキシカルボニル（たとえばニトロベンジルオキシカルボニルなど）などを挙げることができる。

本発明のベンズイミダゾール誘導体の好適な塩は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などの無機塩基との塩、及びトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンアミンなどの有機アミン塩、及び塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩、及びギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸などの有機カルボン酸塩、及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸などのスルホン酸付加塩、及びアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性又は酸性アミノ酸といった塩基との塩又は酸付加塩が挙げられる。

本発明の化合物は１か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体またはジアステレオマーとして存在しうる。さらに、アルケニル基を含有する式の若干の化合物は、シス又はトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物及び各個の異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物は互変異性体の形で存在する場合もあり、本発明はそれらの混合物及び各個の互変異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物及びその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物及びエタノール和物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、式（IX）で表されるベンズイミダゾール誘導体では、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-エチルベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、5-(4-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-メタンスルホニルカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-オクタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-プロパンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、N-ベンゼンスルホニル-3－［1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル］アクリルアミド、N-ベンゼンスルホニル-2-［1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル］アセトアミド、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ナフタレンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(4-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(3-クロ

ロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-トリフルオロメタンスルホニルカルバモイルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(4-メトキシベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(α-トルエンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(2,5-ジメチルベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(4-ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール、6-(2-クロロベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-ヒドロキシベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メルカプトベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メトキシベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-カルボキシベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メチルアミノベンズイミダゾール、2-アミノ-6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-n-プロピ

ルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-n-ヘプチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-クロロメチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-i-プロピルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メチルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-エチルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-n-プロピルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-n-ヘキシルチオベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-フェニルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-ベンジルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルアミノメチル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、N-ベンゼンスルホニル-3- [1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-イル] プロピオンアミド、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(8-キノリンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(4-t-ブチルベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチル-1-[4-(トリフル

オロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-プロパンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-エタンスルホニルカルバモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(プロパンスルタム-1-イルカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-ベンゼンスルホニルカルバモイル-1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(3-メチルブタン)スルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(1-ヘキサンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、7-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[1-[3-(トリメチルシリル)プロパン]スルホニルカルバモイル]ベンズイミダゾール、4-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-エタンスルホニルカルバモイル)-1-[(2'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-[(3-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-メトキシエタン)スルホニルカルバモイル]-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(1-ヘキサンスルホニルカルバモイル)-2-メチ

ルベンズイミダゾール、1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチル（1－ペンタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル－4－イルメチル）－2－エチル－6［1－［3－（メチルチオ）プロパン］スルホニルカルバモイル］ベンズイミダゾール、1-（4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-（1-ペンタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール、6-（1-ブタンスルホニルカルバモイル）-1-（2,4-ジクロロベンジル）-2-エチルベンズイミダゾール、1-（4-ビフェニルメチル）-2-エチル-6-[1-（3-メチル）ブタンスルホニルカルバモイル］ベンズイミダゾール、5-（1-ブタンスルホニルカルバモイル）-1-（2,4-ジクロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール、1-（4-ビフェニルメチル）-5-（1-ブタンスルホニルカルバモイル）-2-エチルベンズイミダゾール、1-（4-ビフェニルメチル）-2-エチル-6-（2-メトキシエタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール、6-（1-ブタンスルホニルカルバモイル）-2-エチル-1-［4-（4-フルオロベンジルオキシ）ベンジル］ベンズイミダゾール、6-（1-ブタンスルホニルカルバモイル）-1-［4-（3,4-ジクロロベンジルオキシ）ベンジル］-2-エチルベンズイミダゾール、6-（1-ブタンスルホニルカルバモイル）-1-［sec-（2,4-ジクロロフェネチル）］-2-メチルベンズイミダゾール、6-（1-ブタンスルホニルカルバモイル）-1-［4-（2-ピリジル）ベンジル］-2-メチルベンズイミダゾール、6-（1-ブタンスルホニルカルバモイル）-1-（2,4-ジクロロベンジル）-2,4-ジメチルベンズイミダゾール、6-（1-ブタンスルホニルカルバモイル）-2-メチル-1-（4-フェノキシベンジル）ベンズイミダゾール、6－（ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メチル－1－（2－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール、1－［（4－ベンゾイルアミノ）ベンジル］－6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メチルベンズイミダゾール、6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メチル－［4－（2－フェニルエチル）ベンジル］ベンズイミダゾール、1－［（4－ベンゾイル）ベンジル］－6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メチルベンズイミダゾール、6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メチル－［4－

(2−フェニルエテニル）ベンジル] ベンズイミダゾール、1−（ジベンゾフラン−2−イルメチル）−6−（1−ブタンスルホニルカルバモイル）−2−メチルベンズイミダゾール、6−（1−ブタンスルホニルカルバモイル）−1−（2，4−ジクロロベンジル）−2−ヒドロキシベンズイミダゾール、6−（1−ブタンスルホニルカルバモイル）−2−メチル−1−（2−キノリルメチル）ベンズイミダゾール、及び6−（1−ブタンスルホニルカルバモイル）−2−メチル−1−［3−（4−ブロモイソキノリル）メチル] ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式（X）で表されるものとしては、具体的には、1-(2-シアノベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-N-プロピル-1-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-n-ブチル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(2-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-[2-(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-シアノベンジル)-6-(2-シアノベンジルオキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-2-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-エトキシカルボニル-1-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-メチル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-n-プロピル-1-i-プロピルベンズイミダゾール、1-n-ブチル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキ

シ-1-(2-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2-(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-シアノベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(ビフェニル-2-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-5-カルボキシ-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、2-ベンジル-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、5-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)ベンズイミダゾール、5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、1-メチル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-プロピル-1-i-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-n-ブチル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-メトキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-[2-(ベンゼンスルホニルメチル)ベンジル]-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-シアノベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-2-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ピリ

ジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-ナフチルメチル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-エチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-1-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ベンズイミダゾール、2-メチル-5- [(2-ピリジルメチル)カルバモイル] ベンズイミダゾール、1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンゼンスルホニル-2-メチル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-フェニルエチル)-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-アミノベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-アミノベンジル)-2-メチル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1- (ビフェニル-4-イルメチル) -2-メチル-6- [(2-ピリジルメチル) アミノメチル] ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-メチルベンズイミダゾール、4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミ

ダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-[(2'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[(2'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-[(3-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[(3-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-5-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-5-カルボキシ-2-エチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-エチル-1-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-エチルベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-6-(n-ブチルカルバモイル)-2-エチルベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(チアゾール-2-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)]-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-[sec-(2,4-ジクロロフェネチル)]-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(フェニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(テトラゾール-5-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ビフェニルメチル)-2-エチル-6-(1,3,4-トリアゾール-3-イルカルバモイル)ベンズイミダゾール、

1-（4-ビフェニルメチル）-2-エチル-（1,3,4-トリアゾール-2-イルカルバモイル）ベンズイミダゾール、1-（4-ビフェニルメチル）-2-エチル-6-（3-ピリジルカルバモイル）ベンズイミダゾール、1-（4-ビフェニルメチル）-2-エチル-6-（4-ピリジルカルバモイル）ベンズイミダゾール、1-（2,4-ジクロロベンジル）-2,4,-ジメチル-6-メトキシカルボニルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-（2,4-ジクロロベンジル）-2,4,-ジメチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-（4-フェノキシベンジル）ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-（4-フェノキシベンジル）ベンズイミダゾール、6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（2－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール、6－カルボキシー2－メチル－1－（2－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール、6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（4－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール、1－（4－アミノベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール、1－［（4－ベンゾイルアミノ）ベンジル］－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール、1－［（4－ベンゾイルアミノ）ベンジル］－6－カルボキシー2－メチルベンズイミダゾール、6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－［4－（2－フェニルエテニル）ベンジル］ベンズイミダゾール、6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－［4－（2－フェニルエチル）ベンジル］－ベンズイミダゾール、6－カルボキシー2－メチル－1－［4－（2－フェニルエチル）ベンジル］－ベンズイミダゾール、1－［（4－ベンゾイル）ベンジル］－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール、1－［（4－ベンゾイル）ベンジル］－6－カルボキシ－2－メチルベンズイミダゾール、6－カルボキシー2－メチル－［4－（2－フェニルエテニル）ベンジル］ベンズイミダゾール、1－（ジベンゾフラン－2－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール、6－カルボキシ－1－（ジベンゾフラン－2－イルメチル）－2－メチルベンズイミダゾール、6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（2－キノリルメチル）ベンズイミダゾール、6－カルボキシー2－メチル－（2－キノリルメチル）ベンズイミダゾール、1－

(2, 4−ジクロロベンジル) −2−ヒドロキシ−6−エトキシカルボニルベンズイミダゾール、6−エトキシカルボニル−2−メチル−1− [3− (4−ブロモイソキノリル) メチル] ベンズイミダゾール、及び6−カルボキシ−2−メチル− [3− (4−ブロモイソキノリル) メチル] ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式 (XI) で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-フェニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)ベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ベンジル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-酢酸、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸メチル、1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール-6-アクリル酸、1-(2-クロロベンジル)-6-[2-(ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-カルボキシ-2-メトキシメチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メトキシメチルベンズイミダゾール及び6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メトキシメチルベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式 (XII) で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、6-t-ブトキ

シカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-メシルアミノ-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-アセチルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-ウレイドベンズイミダゾール、6-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール及び6-(1-ブタンスルホニルアミノ)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールなどが挙げられる。

式（XIII）で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-2-n-プロピルベンズイミダゾールなどが挙げられ、式（VI）で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体例としては、1-(2-クロロベンジル)-6-(4-ジメチルアミノフェニルメチルカルバモイル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-チオモルホリノカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-(2-ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(2-カルボキシ-1-ピロリジノカルボニル)-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-ピペロニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-(ホモピペリジノカルボニル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジル)カルバモイル]-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-[N-メチル-N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-シクロプロピル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(ピペロニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、2-[[1-(2-クロロベンジル)-2-エチルベンズイミダゾール-6-イル]カルボニルアミノメチル]ピリジン－1-オキサイド、及び1-（2,4-ジクロロベンジル）-2-メチ

ル-6-（2-ピリジルカルバモイル）ベンズイミダゾールなどが挙げられる。

また本発明は以下の新規なベンズイミダゾール誘導体、即ち1-(2-ブロモベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(4-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(3-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2,6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-ペンチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-7-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-5-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-フェニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、

1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(4-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(3-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-エチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-7-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(2-ピリジルメチルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(4-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-メチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(4-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボ

キシ-1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-メチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンジル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-クロロベンジル)-2-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-メチルベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンジル-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-4-エ

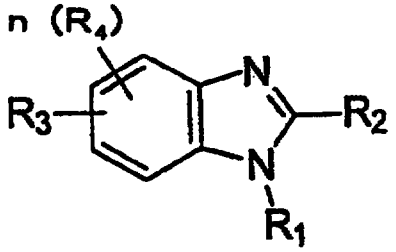
トキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、4-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、及び6-(n-ブチルカルバモイル)-1-(2,4,-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールもその範囲に含む。

以上に述べた本発明のベンズイミダゾール誘導体及びそれらの医薬として許容される塩は、血糖効果活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、及び高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、さらにはｃＧＭＰ－ＰＤＥ（特にＰＤＥ－Ｖ）阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用等に基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、腎炎、癌悪液質、ＰＣＴＡ後の再狭窄の種々の疾患の治療及び予防にも有用である。

また本発明者らは、本発明者らが特開平５－２２２０００において開示したｃ

－ＧＭＰホスホジエステラーゼ阻害剤としてのベンズイミダゾール誘導体においても新たに前記活性を示すことを認め、これらベンズイミダゾール誘導体が前記化合物と同様な治療剤又は予防剤として有効であることを見出した。

即ち本発明は、次式（Ｉ）



(I)

〔式（Ｉ）中、R_1は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、
ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基
で置換されていてもよい。

R_2は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_3はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド

基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、R_3は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4は中性の置換基である。R_4にはハロゲン原子、又はアルキル基、アラルキル基、アルキニル基、低級アルキルオキシ基もしくはそれらのハロゲン置換体が含まれる。R_4は、炭化水素基である場合、飽和もしくは不飽和のいずれでもよく、鎖状もしくは環状のいずれでもよく、場合によっては枝分かれしていてもよい。ハロゲン原子及びハロゲン置換体の場合、そのハロゲンの種類は問わず、またその数は任意である。

nは0～3の整数を意味する。従って、R_4が1個、2個、もしくは3個のいずれで結合していてもよく、また結合していなくてもよい。また、その結合位置は、他の置換基に対してオルト位、メタ位、パラ位のいずれであってもよい。）で表されるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症

候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を含む。

式（I）で表されるベンズイミダゾール誘導体の具体的な例としては、2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-（4-ブロモ-2-フルオロベンジル）-2-ブチル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-（2,4-ジクロロベンジル）-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-6-エトキシカルボニル-1-（4-メトキシカルボニルベンジル）ベンズイミダゾール、2-ブチル-6-エトキシカルボニル-1-（2-フルオロベンジル）ベンズイミダゾール、2-ブチル-6-エトキシカルボニル-1-（2-トリフルオロメチルベンジル）ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル）-6-エトキシカルボニル-2-エチルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-エトキシカルボニル-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-エトキシカルボニル-2-イソプロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）-5-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）-7-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-5-エトキシカルボニル-2-プロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）-6-カルボキシベンズイミダゾール、2-ブチル-6-カルボキシ-1-（4-カルボキシベンジル）ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-（2-クロロベンジル）-2-エチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-（2-クロロベンジル）-2-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-（2-クロロベンジル）-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-5-カルボキシ-1-（2-クロロベンジル）イミダゾール、2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）-6-ジメチルカルバモイルベンズイミ

ダゾール、6-（ベンジルカルバモイル）-2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）ベンズイミダゾール、2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）-6-モルホリノカルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-6-カルバモイル-（2-クロロベンジル）ベンズイミダゾール、2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）-6-（4-メチルピペラジニル）カルボニルベンズイミダゾール、2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）-6-（メチルカルバモイル）ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-（2-クロロベンジル）-2-エチルベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-（2-クロロベンジル）-2-プロピルベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-（2-クロロベンジル）-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2-ブチル-5-カルバモイル-1-（2-クロロベンジル）ベンズイミダゾール、2-ブチル-1-（2-クロロベンジル）-6-（イソプロプルカルボニル）ベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-クロロホルミル-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-（メチルカルバモイル）-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-（エチルカルバモイル）-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-（イソプロピル）カルバモイル-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-（ピペリジノカルボニル）-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-（モルホリノカルボニル）-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-（2-モルホリノエチル）カルバモイル-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-6-［4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジニル］カルボニル-2-プロピルベンズイミダゾール、1-（2-クロロベンジル）-2-プロピル-6-（2-ピリジルメチル）カルバモイルベンズイミダゾール及び1-（2-クロロベンジル）-2-プロピル-6-［4-（4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル）ブチル］カルバモイルベンズイミダゾールが挙げられる。

この発明のベンズイミダゾール誘導体を治療目的に用いるにあたっては、経口投与、非経口投与及び外用投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液体賦形剤のような、医薬として許容される担体と混合し、前記誘導体を有効成分とし

て含有する常用の医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液状であってもよい。

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤およびその他、乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しょ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

前記誘導体の使用量は患者の年齢、条件および疾患の種類や状態、使用する前記誘導体の種類により変化するが、一般的には経口投与の場合、１～１００ｍｇ／ｋｇ、筋注や静注の場合０．１～１０ｍｇ／ｋｇを一日に１～４回投与する。

図面の簡単な説明

図１は、化合物（４２）から化合物（４７）までの化学式を示す図である。

図２は、化合物（４８）から化合物（５３）までの化学式を示す図である。

図３は、化合物（５４）から化合物（５９）までの化学式を示す図である。

図４は、化合物（６０）から化合物（６５）までの化学式を示す図である。

図５は、化合物（６６）から化合物（７１）までの化学式を示す図である。

図６は、化合物（７２）から化合物（７７）までの化学式を示す図である。

図７は、化合物（７８）から化合物（８３）までの化学式を示す図である。

図８は、化合物（８４）から化合物（８９）までの化学式を示す図である。

図９は、化合物（９０）から化合物（９５）までの化学式を示す図である。

図１０は、化合物（９６）から化合物（１０１）までの化学式を示す図である。

図１１は、化合物（１０２）から化合物（１０７）までの化学式を示す図である。

図１２は、化合物（１０８）から化合物（１１３）までの化学式を示す図である。

図１３は、化合物（１１４）から化合物（１１９）までの化学式を示す図である。

図１４は、化合物（１２０）から化合物（１２５）までの化学式を示す図である。

図１５は、化合物（１２６）から化合物（１３１）までの化学式を示す図である。

図１６は、化合物（１３２）から化合物（１３７）までの化学式を示す図である。

図１７は、化合物（１３８）から化合物（１４３）までの化学式を示す図である。

図１８は、化合物（１４４）から化合物（１４９）までの化学式を示す図である。

図１９は、化合物（１５０）から化合物（１５５）までの化学式を示す図である。

図２０は、化合物（１５６）から化合物（１６１）までの化学式を示す図である。

図２１は、化合物（１６２）から化合物（１６７）までの化学式を示す図である。

図２２は、化合物（１６８）から化合物（１７３）までの化学式を示す図である。

図２３は、化合物（１７４）から化合物（１７９）までの化学式を示す図である。

図２４は、化合物（１８０）から化合物（１８５）までの化学式を示す図である。

図２５は、化合物（１８６）から化合物（１９１）までの化学式を示す図である。

図２６は、化合物（１９２）から化合物（１９７）までの化学式を示す図である。

図２７は、化合物（１９８）から化合物（２０３）までの化学式を示す図である。

図２８は、化合物（２０４）から化合物（２０９）までの化学式を示す図である。

図２９は、化合物（２１０）から化合物（２１５）までの化学式を示す図である。

図３０は、化合物（２１６）から化合物（２２１）までの化学式を示す図である。

図３１は、化合物（２２２）から化合物（２２７）までの化学式を示す図である。

図３２は、化合物（２２８）から化合物（２３３）までの化学式を示す図である。

図３３は、化合物（２３４）から化合物（２３９）までの化学式を示す図である。

図３４は、化合物（２４０）から化合物（２４５）までの化学式を示す図である。

図３５は、化合物（２４６）から化合物（２５１）までの化学式を示す図である。

図３６は、化合物（２５２）から化合物（２５７）までの化学式を示す図である。

図３７は、化合物（２５８）から化合物（２６３）までの化学式を示す図である。

図３８は、化合物（２６４）から化合物（２６９）までの化学式を示す図である。

図３９は、化合物（２７０）から化合物（２７５）までの化学式を示す図である。

図４０は、化合物（２７６）から化合物（２８１）までの化学式を示す図である。

図４１は、化合物（２８２）から化合物（２８７）までの化学式を示す図である。

図４２は、化合物（２８８）から化合物（２９３）までの化学式を示す図である。

図４３は、化合物（２９４）から化合物（２９９）までの化学式を示す図である。

図４４は、化合物（３００）から化合物（３０５）までの化学式を示す図である。

図４５は、化合物（３０６）から化合物（３１１）までの化学式を示す図である。

図４６は、化合物（３１２）から化合物（３１６）までの化学式を示す図である。

図４７は、化合物（３１７）から化合物（３２２）までの化学式を示す図である。

図４８は、化合物（３２３）から化合物（３２８）までの化学式を示す図である。

図４９は、化合物（３２９）から化合物（３３４）までの化学式を示す図である。

図５０は、化合物（３３５）から化合物（３４０）までの化学式を示す図である。

図５１は、化合物（３４１）から化合物（３４６）までの化学式を示す図である。

図５２は、化合物（３４７）から化合物（３５２）までの化学式を示す図である。

図５３は、化合物（３５３）から化合物（３５８）までの化学式を示す図である。

図５４は、化合物（３５９）から化合物（３６４）までの化学式を示す図である。

図５５は、化合物（３６５）から化合物（３７０）までの化学式を示す図である。

図５６は、化合物（３７１）から化合物（３７６）までの化学式を示す図である。

図５７は、化合物（３７７）から化合物（３８２）までの化学式を示す図である。

図５８は、化合物（３８３）から化合物（３８６）までの化学式を示す図である。

本発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

＜製造例１；３－［Ｎ－（２－ブロモベンジル）ブチリルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチルの製造＞

３－ブチリルアミノ－４－ニトロ安息香酸エチル（２４７ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）溶液に水素化ナトリウム（１００ｍｇ、６０％油中懸濁液）を窒素雰囲気中、室温下で数回に分けて添加した。反応懸濁液を同温度で１時間撹拌し、２－ブロモベンジルブロマイド（２４４ｍｇ）のＮ，Ｎ－

ジメチルホルムアミド（２ｍｌ）溶液を１０分に亘って徐々に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、氷水中に注いだ。析出した油状物質を塩化メチレンで抽出し、有機溶媒層を水洗、乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーに展開し、２５％酢酸エチル／ｎ－ヘキサンで溶出して黄色油状の３－［Ｎ－（２－ブロモベンジル）ブチリルアミノ－４－ニトロ安息香酸エチル（５４０ｍｇ）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：0.87 (3H, t, J=8Hz), 1.48 (3H, t, J=8Hz), 1.68 (2H, sextet, J=8Hz), 2.03 (2H, t, J=8Hz), 4.30-4.46 (2H, m), 4.70 (1H, d, J=15Hz), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 7.08-7.34 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.66 (1H, d, J=1Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz 8.16 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

＜製造例２；３－［Ｎ－（２－クロロベンジル）ベンゾイルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチルの製造＞

３－ベンゾイルアミノ－４－ニトロ安息香酸エチル（４５０ｍｇ）と２－クロロベンジルブロマイド（２４３ｍｇ）より製造例１と同様の方法で黄色結晶の３－［Ｎ－（２－クロロベンジル）ベンゾイルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチル（４８０ｍｇ）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.35 (3H, t, J=8Hz), 4.35 (2H, q, J=8Hz), 4.76 (1H, bd, J=15Hz), 5.82 (1H, bd, J=15Hz), 7.10-8.00 (12H, m)。

mp：111－113℃。

＜製造例３；３－［Ｎ－（２－フルオロベンジル）ブチリルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチルの製造＞

３－ブチリルアミノ－４－ニトロ安息香酸エチル（３００ｍｇ）と２－フルオロベンジルブロマイド（２４３ｍｇ）より製造例１と同様の方法で黄色油状の３

－［N－（２－フルオロベンジル）ブチリルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチル（３９４ｍｇ）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：0.85 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.65 (2H, sextet, J=8Hz), 1.98 (2H, t, J=8Hz), 4.30-4.45 (2H, m), 4.60 (1H, d, J=10Hz), 5.25 (1H, d, J=10Hz), 6.88 (2H, t, J=8Hz), 7.08 (2H, dd, J=5, 8Hz), 7.24 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.41 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.69 (1H, d, J=1Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

＜製造例４；３－［N－（４－フルオロベンジル）ブチリルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチルの製造＞

３－ブチリルアミノ－４－ニトロ安息香酸エチル（３００ｍｇ）と４－フルオロベンジルブロマイド（２４３ｍｇ）より製造例１と同様の方法で黄色油状の３－［N－（４－フルオロベンジル）ブチリルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチル（４００ｍｇ）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：0.86 (3H, t, J=8Hz), 1.37 (3H, t, J=8Hz), 1.56-1.76 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 4.32-4.46 (2H, m), 4.40 (1H, d, J=14Hz), 5.23(1H, d, J=14Hz), 6.95 (2H, t, J=8Hz), 7.10 (2H, dd, J=5, 8Hz), 7.47 (1H, d, J=1Hz), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

＜製造例５；３－［N－（２－シアノベンジル）ブチリルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチルの製造＞

３－ブチリルアミノ－４－ニトロ安息香酸エチル（２００ｍｇ）と２－シアノベンジルブロマイド（１５４ｍｇ）のN，N－ジメチルホルムアミド溶液に炭酸カリウム（２９６ｍｇ）を加え、２０℃で３時間撹拌した。反応混合液を酢酸エチルと水に分液し、有機層を水と食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、黄色油状の３－［N－（２－シアノベンジル）ブチ

リルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチル（３３０ｍｇ）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：0.86 (3H, t, J=8Hz), 1.49 (3H, t, J=8Hz), 1.67 (2H, sextet, J=8Hz), 2.02 (2H, t, J=8Hz), 4.28-4.52 (2H, m), 4.90 (1H, d, J=15Hz), 5.28 (1H, d, J=15Hz), 7.40 (1H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.70 (1H, d, J=1Hz), 7.74 (1H, dd, J=1, 8Hz), 8.02 (1H, d, J=10Hz), 8.22 (1H, dd, J=1, 10Hz)。

＜製造例６＞

製造例５と同様の方法により、下記化合物を製造した。

＜製造例６－１；３－［Ｎ－（３－フルオロベンジル）ブチリルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチル＞

［化合物の物性］

黄色油状。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5Hz), 1.68 (2H, m), 2.00 (2H, t, J=7.5Hz), 4.36 (1H, d, J=15Hz), 4.40 (2H, m), 5.31 (1H, d, J=15Hz), 6.85-7.28 (4H, m), 7.60 (1H, d, J=1.5Hz), 7.97 (1H, d, J=10Hz), 8.16 (1H, dd, J=10,1.5Hz)。

＜製造例６－２；４－ニトロ－３－［Ｎ－（２－ピリジルメチル）ｎ－ブチリルアミノ］安息香酸エチル＞

この化合物はただちに次の工程に使用した。

［化合物の物性］

黄色油状。

＜製造例６－３；３－［Ｎ－（２，６－ジクロロベンジル）ブチリルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチル＞

［化合物の物性］

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：0.89 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70

(2H, m), 2.03 (2H, t, J=7.5Hz), 4.36 (2H, m), 4.96 (1H, d, J=13.5Hz), 5.70(1H, d, J=13.5Hz), 7.10-7.28 (3H, m), 7.49 (1H, d, J=1.5Hz), 8.03 (1H, d, J=7.5Hz), 8.14 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz)。

mp : 85−89℃。

<製造例６－４；３－［N－（３－メチルベンジル)プロピオニルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチル>

この化合物はただちに次の工程に使用した。

［化合物の物性］

黄色油状。

<製造例６－５；３－［N－（２－フルオロベンジル）シクロプロパンカルボニルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチル>

［化合物の物性］

黄色油状。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.60-0.71 (2H, m), 0.99-1.14 (3H, m), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 4.37 (2H, m), 4.62 (1H, d, J=12Hz), 5.30 (1H, d, J=12Hz), 6.92 (1H, t, J=7.5Hz), 7.10 (1H, t, J=7.5Hz), 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, t, J=7.5Hz), 7.80 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=7.5Hz), 8.14 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz)。

<製造例６－６；３－［N－（２－クロロベンジル）シクロブタンカルボニルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチル>

［化合物の物性］

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.37 (3H, t, J=7.5Hz), 1.68-1.87 (4H, m), 2.22-2.58 (2H, m), 2.75-2.94 (1H, m), 4.23-4.46 (2H, m), 4.63 (1H, d, J=15Hz), 5.45 (1H, d, J=15Hz), 7.14-7.24 (3H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=2Hz), 7.97 (1H, d, J=9Hz), 8.13 (1H, dd, J=9, 2Hz)。

<製造例６－７；３－シクロブタンカルボニルアミノ－４－ニトロ安息香酸エ

チル>

[化合物の物性]

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, δ) : 1.43 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86-2.19 (2H, m), 2.22-2.54 (4H, m), 3.20-3.41 (1H, m), 4.43 (2H, q, J=7.5Hz), 7.80 (1H, dd, J=10, 2Hz), 8.26 (1H, d, J=10Hz), 9.45 (1H, d, J=2Hz)。

mp : 94−96℃。

<製造例７；３－アセチルアミノ－４－ニトロベンズアミドの製造>

窒素雰囲気中氷冷下、３－アセチルアミノ－４－ニトロ安息香酸（７．００ｇ）のジクロロメタン（５０ｍｌ）溶液に塩化オキサリル（３．９１ｍｌ）を滴下、氷冷下で１時間、室温で２時間半撹拌した。反応溶媒を減圧留去した後、テトラヒドロフラン（５０ｍｌ）に溶解し、窒素雰囲気中氷冷下、アンモニア水（２８％）中に滴下した。反応液を１時間撹拌後、水、酢酸エチルを加え、析出した固体を濾取（ｃａ．８ｇ）。濾液を分液後、有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を得た。析出した固体と残渣を合わせ、熱酢酸エチルで洗浄、濾取する事により、３－アセチルアミノ－４－ニトロベンズアミド（４．９４ｇ）を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 2.08 (3H, s), 7.68 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.94-8.05 (2H, m), 8.23 (1H, brs)。

Mass (FAB) : 224。

<製造例８；３－［Ｎ－（２－クロロベンジル）アセチルアミノ］－４－ニトロベンズアミドの製造>

製造例７と同様な方法で化合物から３－［Ｎ－（２－クロロベンジル）アセチルアミノ］－４－ニトロベンズアミドを製造した。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 1.86 (3H, s), 4.64 (1H, d, J=15Hz), 5.06 (1H, d,

J=15Hz), 7.22-7.40 (4H, m), 7.73 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J=2Hz), 8.03 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.14 (1H, d, J=9Hz), 8.22 (1H, br s)。

＜製造例９；３－［Ｎ－（２－クロロベンジル）アセチルアミノ］－４－ニトロベンズニトリルの製造＞

窒素雰囲気中氷冷下、四塩化チタン（１．７０ｍｌ）のジクロロメタン溶液（４ｍｌ）に、１，４－ジオキサン（３０ｍｌ）を滴下後、３－［Ｎ－（２－クロロベンジル）アセチルアミノ］－４－ニトロベンズアミド（２．７０ｇ）の１，４－ジオキサン溶液（６５ｍｌ）を滴下した。１５分撹拌後、トリエチルアミン（３．１４ｇ）を加え、氷冷下２時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル及び水を加えた。分液後、有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー［２００ｍｌ，ｎ－ヘキサン－酢酸エチル（４－１）］にて精製し、３－［Ｎ－（２－クロロベンジル）アセチルアミノ］－４－ニトロベンズニトリル（１．２１ｇ）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ)：1.92 (3H, s), 4.61 (1H, d, J=15Hz), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 7.18-7.50 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.01 (1H, d, J=9Hz)。

Mass (FAB)：300。

IR (Nujol)：2250cm^{-1}。

＜製造例１０；３－［Ｎ－（２－クロロベンジル）アミノ］－４－ニトロベンズニトリルの製造＞

３－［Ｎ－（２－クロロベンジル）アセチルアミノ］－４－ニトロベンズアミド（８５０ｍｇ）の１，４－ジオキサン（１０ｍｌ）溶液に、35%塩酸（１ｍｌ）を加え４日間加熱還流をした。反応液を減圧留去後、水、クロロホルムの混合液中にあけ分液した。有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー［５０ｍｌ，クロロホルム］にて精

製し、3－［N－（2－クロロベンジル）アミノ］－4－ニトロベンズニトリル（230mg）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, δ) : 4.65 (2H, d, J=6Hz), 6.93 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.10 (1H, d, J=2Hz), 7.25-7.40 (3H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=9Hz), 8.45 (1H, br s)。

Mass (FAB) : 258。

IR (Nujol) : 2220cm^{-1}。

＜製造例11；4－アミノ－3－［N－（2－クロロベンジル）アミノ］ベンズニトリルの製造＞

3－［N－（2－クロロベンジル）アミノ］－4－ニトロベンズニトリル（261mg）、メタノール（15ml）、1，4－ジオキサン（3ml）の混合溶液中に、10％パラジウム炭素（50mg）を加え、水素雰囲気下、3気圧にて接触還元を行った。反応終了後、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧留去した。得られた固体をエーテルにて洗浄、濾取する事により、4－アミノ－3－［N－（2－クロロベンジル）アミノ］ベンズニトリル（196mg）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 4.39 (2H, d, J=5Hz), 5.57 (1H, t, J=5Hz), 5.69 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=2Hz), 6.61 (1H, d, J=9Hz), 6.88 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.25- 7.41 (3H, m), 7.44-7.54 (1H, m)。

＜実施例1；1－（2－ブロモベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（42）の合成＞

3－［N－（2－ブロモベンジル）ブチリルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチル（390mg）と還元鉄（210mg）を酢酸（1ml）とエタノール（2ml）の混液に加えてなる懸濁液を激しく撹拌しながら1時間還流した。反応終了後冷却し、セライトにより濾過した後、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチ

ルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機溶媒層を乾燥した後、溶液を減圧留去すると褐色残渣が得られた。これをフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製すると黄色結晶の１－（２－ブロモベンジル）－６－エトキシカルボニル－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（４２）（１６０ｍｇ）が得られた。

[化合物（４２）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J=8Hz), 7.00 (1H, t, J=8Hz), 7.13 (1H, t, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=10Hz), 7.99 (1H, d, J=10Hz), 8.02 (1H, s)。

mp ：134－135℃。

＜実施例２；１－（２－シアノベンジル）－６－エトキシカルボニル－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（４３）の合成＞

３－[Ｎ－（２－シアノベンジル）ブチリルアミノ]－４－ニトロ安息香酸エチル（３９０ｍｇ）より実施例１と同様の方法で無色結晶の１－（２－シアノベンジル）－６－エトキシカルボニル－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（４３）（１６０ｍｇ）を得た。

[化合物（４３）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.80 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.62 (2H, s), 6.57-6.63 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.79 (1H, d, J=8Hz), 7.94 (1H, d, J=1Hz), 8.03 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp ：132－134℃。

＜実施例３；１－（２－クロロベンジル）－６－エトキシカルボニル－２－フェニルベンズイミダゾール（４４）の合成＞

３－[Ｎ－（２－クロロベンジル）ベンゾイルアミノ]－４－ニトロ安息香酸

エチル（４６０ｍｇ）より実施例１と同様の方法で黄色結晶の１－（２－クロロベンジル）－６－エトキシカルボニル－２－フェニルベンズイミダゾール（４４）（２２０ｍｇ）を得た。

［化合物（４４）の物性］

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.40 (3H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.56 (2H, s), 6.72 (H, dd, J=1, 8Hz), 7.18 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.30 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.45-7.55 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=1Hz), 7.68 (1H, d, J=1Hz), 7.90 (1H, d, J=10Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp ：140－142℃。

＜実施例４；６－エトキシカルボニル－１－（２－フルオロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（４５）の合成＞

３－［Ｎ－（２－フルオロベンジル）ブチリルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチル（３９０ｍｇ）より実施例１と同様の方法で無色結晶の６－エトキシカルボニル－１－（２－フルオロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（４５）（１６０ｍｇ）を得た。

［化合物（４５）の物性］

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J=8Hz), 7.00 1H, t, J=8Hz), 7.13 (1H, t, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=10Hz), 7.99 (1H, d, J=10Hz), 8.02 (1H, s)。

mp ：134－135℃。

＜実施例５；６－エトキシカルボニル－１－（４－フルオロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（４６）の合成＞

３－［Ｎ－（４－フルオロベンジル）ブチリルアミノ］－４－ニトロ安息香酸エチル（４００ｍｇ）より実施例１と同様の方法で無色結晶の６－エトキシカルボニル－１－（４－フルオロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール

（４６）（１６０ｍｇ）を得た。

[化合物（４６）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.38 (2H, s), 7.00 (4H, d, J=7Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=1Hz), 8.00 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp：134－135℃。

＜実施例6＞

実施例1と同様の方法で以下の化合物を合成した。

＜実施例６－１；６－エトキシカルボニル－２－ｎ－プロピル－１－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール（４７）＞

[化合物（４７）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (3H, t, J=7.5Hz), 1.89 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 4.38 (2H, q, J=7.5Hz), 5.50 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=7.5Hz), 7.24 (1H, m), 7.58 (1H, dt, J=7.5,1.5Hz), 7.79 (1H, d, J=7.5Hz), 7.96-8.02 (2H, m), 8.60 (1H, d, J=4Hz)。

mp：84－85℃。

＜実施例６－２；６－エトキシカルボニル－１－（３－フルオロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（４８）＞

[化合物（４８）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.04 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.39 (2H, q, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.70-6.84 (2H, m), 7.00 (1H, dt, J=8.5 及び 1.5Hz), 7.78 (1H, d, J=8.5Hz), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.5Hz)。

mp：142－146℃。

＜実施例６－３；１－（２，６－ジクロロベンジル）－６－エトキシカルボニ

ル－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（４９）＞

[化合物（４９）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=7.5Hz), 4.34 (2H, q, J=7.5Hz), 5.61 (2H, s), 7.26 (1H, d, J=7.5Hz), 7.39 (2H, d, J=7.5Hz), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz), 7.91 (2H, d, J=7.5Hz)。

mp：153－156℃。

＜実施例６－４；１－（３－メチルベンジル）－６－エトキシカルボニル－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（５０）＞

[化合物（５０）の物性]

無色固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.41 (3H, t, J=7.5Hz), 1.89 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=7.5Hz), 4.38 (2H, q, J=7.5Hz), 5.35 (2H, s), 6.79-6.86 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=7.5Hz), 7.20 (1H, t, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.95-8.02 (2H, m)。

＜実施例６－５；２－シクロプロピル－６－エトキシカルボニル－１－（２－フルオロベンジル）ベンズイミダゾール（５１）＞

[化合物（５１）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.10 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.40 (3H, t, J=7.5Hz), 1.95 (1H, m), 4.37 (2H, q, J=7.5Hz), 5.56 (2H, s), 6.77 (1H, t, J=7.5Hz), 7.03 (1H, t, J=7.5Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.29 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5Hz), 7.96 (1H, d, J=7.5Hz), 8.02 (1H, d, J=2Hz)。

mp：122－126℃。

＜実施例６－６；１－（２－クロロベンジル）－６－シアノ－２－シクロプロピルベンズイミダゾール（５２）＞

[化合物（５２）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04-1.24 (2H, m), 1.24-1.39 (2H, m), 1.83-2.01 (1H, m), 5.58 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=9Hz), 7.16 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.22-7.38 (1H, m), 7.43-7.56 (3H, m), 7.74 (1H, dd, J=9, 2Hz)。

Mass (FAB) : 308 (M+1)。

IR (Nujol) : 2210cm^{-1}。

＜実施例６－７；１－（２－クロロベンジル）－２－シクロプチル－６－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（５３）＞

[化合物（５３）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90-2.21 (2H, m), 2.21-2.24 (2H, m), 2.46-2.70 (2H, m), 3.52-3.73 (1H, m), 4.37 (2H, q, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.06 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.23 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.46 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.83 (1H, d, J=9Hz), 7.92 (1H, d, J=2Hz), 8.01 (1H, dd, J=9, 2Hz)。

mp : 111－113℃。

＜実施例６－８；１－（２－クロロベンジル）－６－エトキシカルボニル－２－ｎ－ペンチルベンズイミダゾール（５４）＞

[化合物（５４）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.22-1.47 (7H, m), 1.74-1.93 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.37 (2H, q, J=7.5Hz), 5.47 (2H, s), 6.39 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.08 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.19-7.33 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.79 (1H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, d, J=2Hz), 8.00 (1H,dd, J=9, 2Hz)。

＜実施例７；５－カルボキシ－１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（５５）＞

１－（２－クロロベンジル）－５－エトキシカルボニル－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（２．８ｇ）にエタノール（２０ｍｌ）及び１０％水酸化ナト

リウム水溶液（１０．４ｇ）を加え、４時間加熱還流した。反応液を冷却した後、１０％塩酸でｐＨ６に調製した。結晶を集め、水洗し、減圧乾燥することにより、無色固体の５－カルボキシー１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（５５）（２．４６ｇ）を得た。

[化合物（５５）の物性]

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 5.61 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz), 7.33 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.56 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (1H, d, J=7.5Hz), 8.20 (1H, s)。

＜実施例８＞

実施例７と同様の方法で以下の化合物を合成した。

＜実施例８－１；６－カルボキシー１－（３－メチルベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（５６）＞

[化合物（５６）の物性]

無色固体。

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.97 (3H, t, J=7.5Hz), 1.78 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.86 (2H, q, J=7.5Hz), 5.53 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1H,s), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz), 7.65 (1H, d, J=7.5Hz),7.79 (1H, d, J=7.5Hz), 8.04 (1H, s)。

＜実施例８－２；２－ｎ－ブチル－７－カルボキシー１－（２－クロロベンジル）ベンズイミダゾール（５７）＞

[化合物（５７）の物性]

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.84 (3H, t, J=7.5Hz), 1.34 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 5.89 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (2H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=7.5Hz), 7.63 (1H, d, J=7.5Hz), 7.87 (1H, d, J=7.5Hz)。

＜実施例８－３；６－カルボキシ－２－シクロプロピル－１－（２－フルオロベンジル）ベンズイミダゾール（５８）＞

[化合物（５８）の物性]

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 1.04-1.19 (4H, m), 2.37 (1H, m), 5.79 (2H, s), 7.00 (1H, t, J=7.5Hz), 7.15 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=10.5Hz), 7.37 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=7.5Hz), 7.82 (1H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, s)。

mp : 224－229℃。

＜実施例８－４；２－ｎ－ブチル－６－カルボキシ－１－（２－フルオロベンジル）ベンズイミダゾール（５９）＞

[化合物（５９）の物性]

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26-1.48 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.5Hz), 5.63 (2H, s), 6.89 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.13 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.20-7.44 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=9Hz), 7.80 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.08 (1H, d, J=2Hz)。

mp : 216－219℃。

＜実施例９；１－（２－クロロベンジル）－６－クロロカルボニル－２－シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩（６０）の合成＞

６－カルボキシ－１－（２－クロロベンジル）－２－シクロプロピルベンズイミダゾール（３９０ｍｇ）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１滴）を含む塩化メチレン（１０ｍｌ）に加えて調製された懸濁液に、室温下、数分を要して塩化オキサリル（０．２０８ｍｌ）を滴下した。同温度で２時間撹拌した後、混合物を減圧濃縮した。残留物にイソプロピルエーテルを加えて粉末化すると１－（２－クロロベンジル）－６－クロロカルボニル－２－シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩（６０）（４５０ｍｇ）を白色粉末として得た。本品は不安定であるので精製することなく次の工程の原料物質として用いた。

＜実施例１０；１－（２－クロロベンジル）－６－（４－ジメチルアミノフェ

ニルメチルカルバモイル）－2－n－プロピルベンズイミダゾール（６１）の合成>

６－カルボキシ－１－（２－クロロベンジル）－２－n－プロピルベンズイミダゾール（４００mg）をN，N－ジメチルホルムアミドを１滴加えた塩化メチレン（３ml）に溶解した。この溶液に塩化オキサリル（２８mg）を5℃で加えた。得られた溶液を室温で１時間撹拌した後、減圧濃縮した。残留物を塩化メチレン（３ml）に溶解し、４－ジメチルアミノベンジルアミン塩酸塩（２７１mg）とトリエチルアミン（１ml）を塩化メチレン（１０ml）に加えて調製しておいた混液中に室温下で加えた。得られた反応混合物を同温度で１時間撹拌し、水洗・乾燥後減圧濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィーで展開・精製し、１－（２－クロロベンジル）－６－（４－ジメチルアミノフェニルメチルカルバモイル）－２－n－プロピルベンズイミダゾール（６１）（２１５mg）を得た。

[化合物（６１）の物性]

無色結晶。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ)：1.01 (3H, t, J=7Hz), 1.88 (2H, sextet, J=7Hz), 2.76 (2H, t, J=7Hz), 2.95 (6H, s), 4.50 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 6.32 (1H, d, J=5Hz), 6.36 (1H, d, J=7Hz), 6.72 (2H, d, J=10Hz), 7.07 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, d, J=1Hz)。

mp：155－156℃。

<実施例１１；１－（２－クロロベンジル）－６－モルホリノカルバモイル－２－n－プロピルベンズイミダゾール（６２）の合成>

６－カルボキシ－１－（２－クロロベンジル）－２－n－プロピルベンズイミダゾール（２００mg）と４－アミノモルホリン（１２４mg）より実施例１０と同様の方法で１－（２－クロロベンジル）－６－モルホリノカルバモイル－２

－n－プロピルベンズイミダゾール（６２）（２０５ｍｇ）を得た。

[化合物（６２）の物性]

無色結晶。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.03 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.62 (4H, bs), 2.72 (2H, t, J=8Hz), 3.85 (4H, bs), 5.42 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.78 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp：195－197℃。

＜実施例１２；１－（２－クロロベンジル）－２－n－プロピル－６－チオモルホリノカルボニルベンズイミダゾール（６３）の合成＞

６－カルボキシ－１－（２－クロロベンジル）－２－n－プロピルベンズイミダゾール（２００ｍｇ）とチオモルホリン（１２５ｍｇ）より実施例１０と同様の方法で１－（２－クロロベンジル）－２－n－プロピル－６－チオモルホリノカルボニルベンズイミダゾール（６３）（１６０ｍｇ）を得た。

[化合物（６３）の物性]

無色結晶。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.03 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.78 (2H, t, J=8Hz), 2.96 (4H, bt, J=5Hz), 3.88 (4H, bt, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.26 (2H, dt, J=1, 8Hz), 7.47 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, bd, J=8Hz), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=8Hz)。

mp：160－162℃。

＜実施例１３；２－n－ブチル－１－（２－クロロベンジル）－６－[（２－ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（６４）の合成＞

６－カルボキシ－２－n－ブチル－１－（２－クロロベンジル）ベンズイミダゾール（２００ｍｇ）と２－アミノメチルピリジン（１２６ｍｇ）より実施例１

0と同様の方法で2－n－ブチル－1－（2－クロロベンジル）－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（64）（230mg）を得た。

［化合物（64）の物性］

無色結晶。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：0.92 (3H, t, J=8Hz), 1.42 (2H, sextet, J=8Hz), 1.82 (2H, quintet, J=8Hz), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 4.76 (1H, d, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.18-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.62 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.72 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.82 (1H, d, J=8Hz), 7.88 (1H, d, J=1Hz), 8.56 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

mp：175－176℃。

＜実施例14；2－n－ブチル－5－カルバモイル－1－（2－クロロベンジル）ベンズイミダゾール（65）の合成＞

2－n－ブチル－1－（2－クロロベンジル）－5－カルボキシベンズイミダゾール（100mg）より実施例10と同様の方法で2－n－ブチル－5－カルバモイル－1－（2－クロロベンジル）ベンズイミダゾール（65）（170mg）を得た。

［化合物（65）の物性］

無色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ）：0.84 (3H, t, J=8Hz), 1.35 (2H, sextet, J=8Hz), 1.68 (2H, quintet, J=8Hz), 2.78 (2H, t, J=8Hz), 5.58 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.25 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, bs), 7.35 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.42 (1H, d, J=10Hz), 7.56 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.74 (1H, dd, J=1, 10Hz), 7.96 (1H, bs), 8.20 (1H, d, J=1Hz)。

mp：195－198℃。

＜実施例１５；１－（２－クロロベンジル）－２－シクロプロピル－６－モルホリノカルボニルベンズイミダゾール（６６）の合成＞

塩化メチレン（１０ｍｌ）にモルホリン（２９８ｍｇ、３０％メタノール溶液）を加えて調製した溶液に、室温下１－（２－クロロベンジル）－６－クロロカルボニル－２－シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩（１４０ｍｇ）を加えた。反応混合物を同温で１時間撹拌した後、水洗・乾燥し減圧濃縮した。残渣をエーテルで再結晶して１－（２－クロロベンジル）－２－シクロプロピル－６－モルホリノカルボニルベンズイミダゾール（６６）（２０ｍｇ）を得た。

［化合物（６６）の物性］

無色結晶。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ)：1.04-1.12 (2H, m), 1.25-1.32 (2H, m), 1.82-1.96 (1H, m), 3.68 (8H, bs), 5.56 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.13 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=1Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz)、

mp：193－195℃。

＜実施例１６；１－（２－クロロベンジル）－２－シクロプロピル－６－［（２－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（６７）の合成＞

１－（２－クロロベンジル）－６－クロロカルボニル－２－シクロプロピルベンズイミダゾール塩酸塩（１５０ｍｇ）と２－アミノメチルピリジン（８５ｍｇ）より実施例１５と同様の方法で１－（２－クロロベンジル）－２－シクロプロピル－６－［（２－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（６７）（９５ｍｇ）を得た。

［化合物（６７）の物性］

無色結晶。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ)：1.02-1.13 (2H, m), 1.24-1.32 (2H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.59 (2H, s), 7.11 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7

.26 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.60 (1H, t, J=5Hz), 7.66 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.73 (1H, s), 7.88 (1H, s)。

mp : 134－135℃。

＜実施例１７＞

実施例１５と同様の方法により以下の化合物を合成した。

＜実施例１７－１；１－（２－クロロベンジル）－２－シクロプロピル－６－（２－ピリジルカルバモイル）ベンズイミダゾール（６８）＞

[化合物（６８）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.16 (2H, m), 1.32 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.61 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.15 (1H, dt, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.77 (1H, d, J=9Hz), 8.05 (2H, m)。

mp : 206－209℃。

＜実施例１７－２；６－（２－カルボキシ－１－ピロリジノカルボニル）－１－（２－クロロベンジル）－２－n－プロピルベンズイミダゾール（６９）＞

[化合物（６９）の物性]

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.99 (5H, m), 2.25 (1H, m), 2.77 (2H, t, J=7.5Hz), 3.50 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.52 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21-7.71 (6H, m)。

mp : 96℃。

＜実施例１７－３；１－（２－クロロベンジル）－２－シクロプチル－６－[（２－ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（７０）＞

[化合物（７０）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.90-2.21 (2H, m), 2.25-2.37 (2H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 3.64 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.39 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.05 (1H, t, J=7.5Hz), 7.16-7.26 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7

.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69-7.76 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=7.5Hz), 7.86 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 183－185℃。

＜実施例１７－４；（１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピル－５－[（２－ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（７１）＞

[化合物（７１）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.80 (2H, d, J=5Hz), 5.44 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.09 (1H, t, J=7.5Hz), 7.21-7.27 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.47 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64-7.72 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 8.30 (1H, d, J=2Hz), 8.56 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 115－116℃。

＜実施例１７－５；１－（２－クロロベンジル）－６－[Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ピリジルメチル）カルバモイル]－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（７２）＞

[化合物（７２）の物性]

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ）：1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.87 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05 (3H, brs), 4.60 (1H, brs), 4.87 (1H, brs), 5.40 (2H, d, J=未知), 6.38 (1H, d, J=未知), 7.05 (1H, brs), 7.20 (3H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 7.60-7.81 (2H, m), 8.54 (1H, brs)。

mp : 99℃。

＜実施例１７－６；１－（２－クロロベンジル）－６－ピペロニルカルバモイル－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（７３）＞

[化合物（７３）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 4.54 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.36 (1H, d, J

=7.5Hz), 6.44 (1H, t, J=5Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 7.08 (1H, t, J=7.5Hz), 7.23 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.5 , 2Hz), 7.78 (1H, d, J=7.5Hz), 7.83 (1H, s)。

mp : 131−134℃。

＜実施例１７−７；１−（２−クロロベンジル）−６−フェニルカルバモイル−２−ｎ−プロピルベンズイミダゾール（７４）＞

[化合物（７４）の物性]

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 5.47 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, t, J=7.5Hz), 7.35 (2H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64 (2H, d, J=7.5Hz), 7.72 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.85-7.95 (3H, m)。

mp : 168℃。

＜実施例１７−８；１−（２−クロロベンジル）−２−ｎ−プロピル−６−[（４−ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（７５）＞

[化合物（７５）の物性]

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 4.49 (2H, d, J=5Hz), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (2H, d, J=7.5Hz), 7.34 (1H, t, J=7.5Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (1H, d, J=7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.48 (2H, d, J=7.5Hz), 9.03 (1H, t, J=5Hz)。

mp : 170−173℃。

＜実施例１７−９；１−（２−クロロベンジル）−２−ｎ−プロピル−６−[（３−ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（７６）＞

[化合物（７６）の物性]

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.50 (2H, d, J=5Hz), 5.60 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.2

3 (1H, t, J=7.5Hz), 7.30-7.58 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=5Hz), 8.56 (1H, s), 9.0 (1H, t, J=5Hz)。

mp : 193−195℃。

＜実施例１７−１０；１−（２−クロロベンジル）−６−［Ｎ−メチル−Ｎ−（２−ピリジル）カルバモイル］−２−ｎ−プロピルベンズイミダゾール（７７）＞

［化合物（７７）の物性］

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 3.40 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.36 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46-7.57 (3H, m), 8.23 (1H, m)。

mp : 143−146℃。

＜実施例１７−１１；１−（２−クロロベンジル）−６−（ホモピペリジノカルボニル）−２−ｎ−プロピルベンズイミダゾール（７８）＞

［化合物（７８）の物性］

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.46-1.94 (10H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 3.32 (2H, brs), 3.64 (2H, t, J=7.5Hz), 5.41 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5Hz), 7.19-7.29 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz)。

mp : 136−137℃。

＜実施例１７−１２；１−（３−メチルベンジル）−２−ｎ−プロピル−６−［（２−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（７９）＞

［化合物（７９）の物性］

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.36 (2H, s), 6.78-6.84 (2H,

m), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.57-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=7.5Hz), 7.94 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 129−131℃。

＜実施例１７−１３；２−ｎ−ブチル−１−（２−フルオロベンジル）−６−[Ｎ−メチル−Ｎ−（２−ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（８０）＞

[化合物（８０）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.45 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 3.06 (3H, brs), 4.61 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 5.37 (2H, brd), 6.62 (1H, brd), 6.97 (1H, brs), 7.07-7.85 (8H, m), 8.57 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 97−100℃。

＜実施例１７−１４；１−（２−クロロベンジル）−２−エチル−６−[（２−ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（８１）＞

[化合物（８１）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.43 (3H, t, J=7.5Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5Hz), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 6.37 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5Hz), 7.19-7.28 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.62-7.75 (3H, m), 7.82 (1H, d, J=7.5Hz), 7.89 (1H, d, J=2Hz), 8.55 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 167−168℃。

＜実施例１７−１５；２−ｎ−ブチル−１−（２−クロロベンジル）−７−[（２−ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（８２）＞

[化合物（８２）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.42 (2H, m), 1.83 (2H, m),

2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.44 (2H, d, J=5Hz), 5.70 (2H, s), 6.13 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 6.85-6.97 (3H, m), 7.12-7.28 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.62 (1H, dt, J=7.5 及び 2Hz), 7.88 (1H, d, J=7.5Hz), 8.40 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 112－114℃。

＜実施例１７－１６；２－シクロプロピル－１－（２－フルオロベンジル）－６－（ピペロニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（８３）＞

[化合物（８３）の物性]

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 1.05 (4H, m), 2.27 (1H, m), 4.38 (2H, d, J=5Hz), 5.71 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.73-6.91 (4H, m), 7.14 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=7.5Hz), 7.36 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=7.5Hz), 7.73 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 8.04 (1H, s), 8.87 (1H, t, J=5Hz)。

mp : 170－173℃。

＜実施例１７－１７；２－［［１－（２－クロロベンジル）－２－エチルベンズイミダゾール－６－イル］カルボニルアミノメチル］－ピリジン１－オキサイド（８４）＞

[化合物（８４）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.42 (3H, t, J=7.5Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5Hz), 4.81 (2H, d, J=7.5Hz), 5.43 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, t, J=7.5Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=7.5Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz), 7.77-7.83 (2H, m), 7.96 (1H, t, J=7.5Hz), 8.23 (1H, dd, J=7.5 及び 2Hz)。

mp : 204－207℃。

＜実施例１７－１８；２－ｎ－ブチル－１－（２－フルオロベンジル）－６－（２－ピリジルメチルカルバモイル）ベンズイミダゾール（８５）＞

[化合物（８５）の物性]

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38-1.49 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 4.78 (2H, d, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.67 (1H, t, J=9Hz), 7.00 (1H, t, J=9Hz), 7.13 (1H, t, J=9Hz), 7.19-7.31 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=9Hz), 7.60 (1H, br ピーク), 7.65-7.74 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=9Hz), 7.97 (1H, d, J=2Hz), 8.58 (1H, d, J=5Hz)。

mp : 154－155℃。

＜実施例１８；６－t－ブトキシカルボニルアミノ－１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（８６）の合成＞

６－カルボキシ－１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（２００ｍｇ）をｔ－ブチルアルコール（５ｍｌ）に懸濁し、ジフェニルフォスフォリルアジド（０．１９ｍｌ）とジイソプロピルエチルアミン（０．２１ｍｌ）を室温で加えた。反応混合物を４時間還流した後、酢酸エチルと水に分液し、有機層を水洗・乾燥後減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより酢酸エチル／ヘキサン（１：１０－１：３）を用いて展開・精製し、さらに酢酸エチル／ヘキサンより再結晶して６－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（８６）（１６５ｍｇ）を得た。

[化合物（８６）の物性]

無色結晶。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, δ) : 0.98 (3H, t, J=8Hz), 1.50 (9H, s), 1.86 (2H, sextet, J=8Hz), 2.72 (2H, t, J=8Hz), 5.38 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J=1, 8Hz), 6.95 (1H, dd, J=1, 10Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.24 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, d, J=1Hz), 7.45 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.66 (1H, d, J=10Hz)。

mp : 166－168℃。

＜実施例１９；１－（２－クロロベンジル）－６－シアノ－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（８７）の合成＞

6－カルバモイル－1－（2－クロロベンジル）－2－n－プロピルベンズイミダゾール（200mg）のテトラヒドロフラン溶液（4ml）に四塩化チタンの1モル濃度のジクロロメタン溶液（0．14ml）とトリエチルアミン（0．36ml）を0℃で加え、20℃で2時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分液し、有機層を水洗・乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにより酢酸エチル／ヘキサン（1：10－1：3）を用いて展開・精製し、さらに酢酸エチル／ヘキサンより再結晶して、1－（2－クロロベンジル）－6－シアノ－2－n－プロピルベンズイミダゾール（87）（140mg）を得た。

[化合物（87）の物性]

無色結晶。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ）：1.05 (3H, t, J=8Hz), 1.90 (2H, sextet, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.15 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=10Hz), 7.54 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.85 (1H, d, J=10Hz)。

mp：124－126℃。

＜実施例20；1－（2－クロロベンジル）－6－メシルアミノ－2－n－プロピルベンズイミダゾール（88）の合成＞

1－（2－クロロベンジル）－2－n－プロピルベンズイミダゾール（150mg）とトリエチルアミン（61mg）を塩化メチレン（3ml）に溶解し、室温でメタンスルホニルクロライド（70mg）を加え1時間撹拌後、希塩酸で洗浄し、水洗後乾燥し、減圧留去した。残渣固体をエーテルで濾取し1－（2－クロロベンジル）－6－メシルアミノ－2－n－プロピルベンズイミダゾール（88）（124mg）を得た。

[化合物（88）の物性]

^{1}H-NMR（$CDCl_3$-CD_3OD, δ）：0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.71 (2H

, t, J=7.5Hz), 2.81 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98-7.22 (4H, m), 7.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59 (1H, d, J=7.5Hz)。

mp : 191－193℃。

＜実施例２１；６－アセチルアミノ－１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（８９）の合成＞

６－アミノ－１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（１５０ｍｇ）とトリエチルアミン（６１ｍｇ）の塩化メチレン（３ｍｌ）溶液に無水酢酸（６２ｍｇ）を、室温で加え１時間撹拌し水洗後、乾燥した後減圧留去した。残渣をエーテルで結晶化し６－アセチルアミノ－１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（８９）（１４３ｍｇ）を得た。

[化合物（８９）の物性]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98-7.11 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59 (1H, brs), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz)。

mp : 180－182℃。

＜実施例２２；６－アミノ－１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（９０）の合成＞

塩化メチレン（１０ｍｌ）、トリフルオロ酢酸（１ｍｌ）の混合溶媒に６－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（７００ｍｇ）を溶かし、室温下、５時間撹拌した。反応液に少量の塩化メチレンを加え、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、留去する。残渣をノルマルヘキサンとエーテルの混合溶媒より結晶化して６－アミノ－１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピルベンズイミダゾール（９０）（４５５ｍｇ）を得た。

[化合物（９０）の物性]

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, δ) : 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.30 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=1.5Hz), 6.48 (1H, d, J=7.5Hz), 6.66 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.10 (1H, t, J=7.5Hz), 7.25 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz)。

mp : 121－122℃。

＜実施例２３；１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピル－６－ウレイドベンズイミダゾール（９１）の合成＞

実施例２１と同様にして、１－（２－クロロベンジル）－２－ｎ－プロピル－６－ウレイドベンズイミダゾール（９１）を製造した。

[化合物（９１）の物性]

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.72 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.43 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.05 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.22 (1H, dt, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.33 (1H, dt, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 8.50 (1H, s)。

mp : 198℃。

＜製造例１２；3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチルの製造＞

3－アミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（18.4g）とN, N－ジメチルアニリン（200ml）の混合物に、氷浴下塩化アセチル（9ml）を加え、室温下2時間、さらに50℃で２時間撹拌した。反応液を冷した1N－塩酸にあけ、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を1N－塩酸、つづいて水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／10～1／4）で精製することにより、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（19.6g）を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR(CDCl$_3$, δ) : 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 2.32(3H, s), 4.43(2H, q, J=7.1 Hz), 7.82(1H, dd, J=1.8 及び 8.7Hz), 8.25(1H, d, J=8.7Hz), 9.35(1H, d, J =1.8Hz), 10.19(1H, s)。

＜製造例１３；4－ニトロ－3－フェニルアセチルアミノ安息香酸エチルの製造＞

製造例１２の方法に従い、3－アミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（2.02g）と塩化フェニルアセチル（1.87g）から、4－ニトロ－3－フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル（3.30g）を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR(CDCl$_3$, δ) : 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 3.85(2H, s), 4.42(2H, q, J=7.2 Hz), 7.34-7.49(5H, m), 7.79(1H, m), 8.19(1H, d, J=8.7Hz), 9.39(1H, d, J= 1.6Hz), 10.15(1H, s)。

＜製造例１４；3－［N－（2－クロロベンジル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルの製造＞

3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.706g）のN, N－ジメチルホルムアミド（12ml）溶液に、氷浴下で60%水素化ナトリウム（0.406g）を加え、室温で40分撹拌した。臭化2－クロロベンジル（1.806g）のN, N－ジメチルホルムアミド（10ml）溶液を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合を冷した1N－塩 酸にあけ、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を1N－塩酸、つづいて水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／10～1／4）で精製することにより、油状の3－［N－（2－クロロベンジル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチル（2.0 8g）を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR(CDCl$_3$, δ) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 1.92(3H, s), 4.28-4.45(2H, m), 4.72(1H, d, J=14.5Hz), 5.34(1H, d, J=14.5Hz), 7.16-7.44(4H, m), 7.69(1H

, d, J=1.7Hz), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(1H, dd, J=1.7 及び 8.4Hz)。

＜製造例１５；4－ニトロ－3－［N－［2－（トリフルオロメチル）ベンジル］アセチルアミノ］安息香酸エチルの製造＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.49g）と臭化2－（トリフルオロメチル）ベンジル（1.69g）から4－ニトロ－3－［N－［2－（トリフルオロメチル）ベンジル］アセチルアミノ］安息香酸エチル（1.82g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.37(3H, t, J=7.1Hz), 1.96(3H, s), 4.29-4.42(2H, m), 4.78(1H, d, J=15.4Hz), 5.40(1H, d, J=15.4Hz), 7.38(1H, t, J=7.6Hz), 7.51-7.58(2H, m), 7.61(1H, d, J=1.7Hz), 7.67(1H, d, J=7.8Hz), 7.92(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(1H, dd, J=1.7 及び 8.4Hz)。

mp：153.5－158.0℃。

＜製造例１６：4－ニトロ－3－［N－［4－（トリフルオロメチル）ベンジル］アセチルアミノ］安息香酸エチルの製造＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.50g）と臭化4－（トリフルオロメチル）ベンジル（1.71g）から4－ニトロ－3－［N－［4－（トリフルオロメチル）ベンジル］アセチルアミノ安息香酸エチル（1.52g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.36(3H, t, J=7.1Hz), 1.91(3H, s), 4.32-4.43(2H, m), 4.42(1H, d, J=14.6Hz), 5.33(1H, d, J=14.6Hz), 7.30(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, d, J=8.1Hz), 7.61(1H, d, J=1.8Hz), 7.96(1H, d, J=8.4Hz), 8.12(1H, dd, J=1.8 及び 8.4Hz)。

＜製造例１７；3－［N－（2－シアノベンジル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸2－シアノベンジルエステルの製造＞

室温下、60%水素化ナトリウム（0.802g）とN，N－ジメチルホルムアミド（10ml）のスラリーに、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸（1.50g）のN，N－ジメチルホルムアミド（10ml）溶液を滴下し、30分撹拌した。次に臭化2－シアノベンジル（3.93g）のN，N－ジメチルホルムアミド（10ml）溶液を滴下して、30分撹拌した。反応液に酢酸エチルを注ぎ、析出した結晶を濾別した。得られた結晶は酢酸エチルで洗浄し、さらにクロロホルムに溶かした。固体成分を除いた濾液を濃縮すると3－［N－（2－シアノベンジル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸2－シアノベンジルエステルの黄色結晶が1.96g得られた。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$，δ）：1.92(3H, s), 4.92(1H, d, J=4.8Hz), 5.24(2H, d, J=4.9Hz), 5.44(2H, dd, J=7.9 及び 2.9Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=7.7Hz), 7.52(1H, t, J=7.7Hz), 7.56-7.62(2H, m), 7.63-7.71(2H, m), 7.76(1H, d, J=7.8Hz), 7.80(1H, d, J=1.7Hz), 7.99(1H, d, J=8.4Hz), 8.25(1H, dd, J=8.4 及び 1.8Hz)。

＜製造例１８；4－アミノ－3－（N－i－プロピルブチリルアミノ）安息香酸エチルの製造＞

室温下、60%水素化ナトリウム（0.428g）とN，N－ジメチルホルムアミド（10ml）のスラリーに、3－ブチリルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（2.00g）のN，N－ジメチルホルムアミド（10ml）溶液を滴下し、30分間撹拌した。次にヨウ化イソプロピル（1.46g）のN，N－ジメチルホルムアミド（10ml）溶液を滴下して、5日間100℃で撹拌した。反応液を希塩酸（80g）と酢酸エチル（80g）の混合液に注ぎ分液し、得られた有機層は水洗（50g）後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル=4／1）で精製することにより、4－ニトロ－3－（N－i－プロピルブチリルアミノ）安息香酸エチルの粗精製物（0.260g）を得た。続いて、室温下、3－（N－i－プロピルブチリルアミノ）－4－ニトロ安息香酸エチル（0.260g）にエタノール（3ml）と酢

酸（2ml）を加え、さらに還元鉄（0.519g）を加え、4時間加熱還流した。濾過助剤を用いて固形物を除去し、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチル（30ml）と希塩酸（30ml）を加えて分液し、有機層は水洗（30ml）後、減圧濃縮した。残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1／1）で精製することにより、4－アミノ－3－（N－i－プロピルプチリルアミノ）安息香酸エチルを0.06g得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：0.82(3H, t, J=7.4Hz), 1.01(3H, d, J=6.9Hz), 1.24(3H, d, J=6.6Hz), 1.38(3H, t, J=7.0Hz), 1.54-1.62(2H, m), 1.87-2.04(2H, m), 4.34(2H, q, J=7.0Hz), 4.45(2H, s), 4.88-4.96(1H, m), 6.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, d, J=1.9Hz), 7.87(1H, dd, J=8.4 及び 1.9Hz)。

＜製造例１９；3－ニトロ－4－フェニルアセチルアミノ安息香酸エチルの製造＞

製造例１２の方法に従い、4－アミノ－3－ニトロ安息香酸エチル（4.04g）と塩化フェニルアセチル（3.74g）から3－ニトロ－4－フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル（6.00g）を得た。

＜製造例２０；N－ベンゼンスルホニル－3－アミノ－4－ニトロベンズアミドの製造＞

3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸（20.0g）のN，N－ジメチルホルムアミド（300ml）溶液にN，N'－カルボニルジイミダゾール（28.9g）を加え、室温で1時間撹拌した。さらにベンゼンスルホンアミド（28.00g）とジアザビシクロウンデセン（27.16g）を加え、100℃で4日間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にクロロホルムと10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、激しく撹拌した。水層に10%塩酸を加え中和し、クロロホルムを加え激しく撹拌した。析出した結晶を濾別、乾燥することによりN－ベンゼンスルホニル－3－アミノ－4－ニトロベンズアミド（14.4g）を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 6.93(1H, dd, J=1.8 及び 9.0Hz), 7.43(1H, d, J=1.8Hz), 7.52(2H, br s), 7.65(2H, t, J=7.5Hz), 7.74(1H, t, J=7.5Hz), 7.98-7.82(3H, m), 12.74(1H, s)。

＜製造例２１；N－ベンゼンスルホニル－3－（ビフェニル-4-イルメチルアミノ）－4－ニトロベンズアミドカリウム塩の製造＞

N－ベンゼンスルホニル－3－アミノ－4－ニトロベンズアミド（10.0g）のメタノール（150ml）溶液に20%炭酸水素カリウム水溶液（56.5g）と4－ブロモメチルビフェニル（11.5g）を加え、70℃で3時間撹拌した。冷却して析出した結晶を濾別、乾燥することによりN－ベンゼンスルホニル－3－（ビフェニル－4－イルメチルアミノ）－4－ニトロベンズアミドカリウム塩を4.27g得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.65(2H, d, J=5.8Hz), 7.19(1H, d, J=8.9Hz), 7.33-7.42(4H, m), 7.57-7.71(4H, m), 7.75-7.81(2H, m), 8.02(1H, d, J=8.9Hz), 8.61(1H, br t)。

IR(Nujol) : 1598cm^{-1}。

＜製造例２２；N－ベンゼンスルホニル－4－アミノ－3－（ビフェニル－4－イルメチルアミノ）ベンズアミドカリウム塩の製造＞

N－ベンゼンスルホニル－3－（ビフェニル－4－イルメチルアミノ）－4－ニトロベンズアミドカリウム塩（4.27g）、20%炭酸水素カリウム水溶液（10.7g）、及びメタノール（200ml）の混合物に5%パラジウム／炭素（0.64g）を加え、水素雰囲気下35℃で14時間撹拌した。アセトンと水の混合溶液（アセトン／水=5／2，400ml）を加えて析出した結晶を溶解し、固体を濾別した。濾液を濃縮して析出した結晶を濾別、乾燥することによりN－ベンゼンスルホニル－4－アミノ－3－（ビフェニル－4－イルメチルアミノ）ベンズアミドカリウム塩（3.15g）を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.31(2H, d, J=5.7Hz), 4.85(2H, s), 4.91(1H, br t, J=5.7Hz), 6.45(1H, d, J=7.9Hz), 7.07(1H, s), 7.13(1H, d, J=7.9Hz), 7.29-7.36(4H, m), 7.43-7.47(4H, m), 7.60(2H, d, J=8.1Hz), 7.65(2H, d, J=7.6Hz), 7.73-7.76(2H, m)。

IR(Nujol) : 1574cm^{-1}。

＜製造例２３；N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－ニトロベンズアミドの製造＞

4－アセチルアミノ－3－ニトロ安息香酸（1.00g）とN，N－ジメチルホルムアミド（0.20g）の塩化メチレン（15ml）溶液に塩化オキサリル（1.25g）を氷冷下で滴下した。さらに室温で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加え、結晶化させた。この結晶を、2－アミノメチルピリジン（0.483g）とトリエチルアミン（0.35g）の塩化メチレン（15ml）溶液に加えた。室温で1時間撹拌した後、有機層を水洗（100ml x 2回）、炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml）で洗浄した。有機層を濃縮してN－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－ニトロベンズアミドを0.99g得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.33(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 7.25(1H, dd, J=5.0 及び 7.2Hz), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.71(1H, dt, J=1.8 及び 7.8Hz), 7.84(1H, s), 8.14(1H, dd, J=2.1 及び 8.8Hz), 8.58(1H, d, J=4.9Hz), 8.77(1H, d, J=2.1Hz), 8.90(1H, d, J=8.0Hz), 10.47(1H, s)。

＜製造例２４；N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミドの製造＞

N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－ニトロベンズアミド（10.0g）のメタノール（150ml）溶液に5%パラジウム／炭素（2.53g）を加え、水素雰囲気下60℃で15時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=7／3

）で精製することにより、N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミドを8.02g得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.06(3H, s), 4.52(2H, d, J=5.9Hz), 5.09(2H, s), 7.10(1H, dd, J=1.9 及び 8.2Hz), 7.22-7.30(3H, m), 7.38(1H, d, J=8.2Hz), 7.75(1H, dt, J=1.7 及び 7.6Hz), 8.50(1H, d, J=4.6Hz), 8.84(1H, t, J=5.8Hz), 9.19(1H, s)。

＜製造例２５；N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－（4－ベンジルオキシベンジルアミノ）ベンズアミドの製造＞

N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミド（0.80g）のN，N－ジメチルホルムアミド（10ml）溶液に塩化4－ベンジルオキシベンジル（1.31g）と炭酸水素ナトリウム（1.18g）を加え、90℃で2時間撹拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を水洗、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－（4－ベンジルオキシベンジルアミノ）ベンズアミドを0.434g得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.07(3H, s), 4.30(2H, d, J=5.6Hz), 4.51(2H, d, J=5.9Hz), 5.07(2H, s), 5.68(1H, t, J=5.6Hz), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.14(2H, m), 7.25(2H, dd, J=3.4 及び 7.4Hz), 7.32(4H, t, 7.5Hz), 7.38(2H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, d, J=7.2Hz), 7.72(1H, dt, J=1.8 及び 7.7Hz), 8.49(1H, dd, J=1.9 及び 5.3Hz), 8.89(1H, t, J=5.9Hz), 9.28(1H, s)。

＜製造例２６；N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－（3，4－メチレンジオキシベンジルアミノ）ベンズアミドの製造＞

N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミド（0.80g）のN，N－ジメチルホルムアミド溶液（10ml）に塩化3，4－メチレンジオキ

シベンジル（0.962g）と炭酸水素ナトリウム（0.710g）を加え、80℃で4時間撹拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を水洗、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=9／1）で精製することにより、N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－（3，4－メチレンジオキシベンジルアミノ）ベンズアミドを0.49g得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6，δ)：2.08(3H，s)，4.29(2H，s)，4.52(2H，d，J=5.9Hz)，5.27(1H，s)，5.97(2H，s)，6.84-6.88(2H，m)，6.96(1H，s)，7.10(1H，d，J=1.3Hz)，7.13(1H，dd，J=1.6 及び 8.2Hz)，7.25-7.32(3H，m)，7.76(1H，dt，J=1.2 及び 7.6Hz)，8.51(1H，d，J=4.8Hz)，8.90(1H，t，J=5.8Hz)，9.28(1H，s)。

＜製造例２７；N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－［4－（1，2，3－チアジアゾール－4－イル）ベンジルアミノ］ベンズアミドの製造＞

N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミド（0.800g）のメタノール（10ml）溶液に4－（4－ブロモメチルフェニル）－1，2，3－チアジアゾール（1.08g）と炭酸水素ナトリウム（0.710g）を加え、70℃で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=9／1）で精製することにより、N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－［4－（1，2，3－チアジアゾール－4－イル）ベンジルアミノ］ベンズアミドを0.830g得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$，δ)：2.11(3H，s)，4.43-5.56(2H，m)，5.92(1H，t，J=5.9Hz)，7.51(1H，d，J=1.4Hz)，7.15(1H，dd，J=1.6 及び 8.1Hz)，7.22(2H，dd，J=1.9 及び 8.1Hz)，7.33(1H，d，J=8.1Hz)，7.57(2H，d，J=8.1Hz)，7.69(1H，dt，J=1.8 及び 7.7Hz)，8.09(2H，d，J=8.2Hz)，8.47(1H，dd，J=1.9 及び 5.2Hz)，8.89(1H，t，J=5.9Hz)，9.34(1H，s)，9.58(1H，s)。

＜製造例２８；N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－ニトロベンズアミドの製造＞

4－アセチルアミノ－3－ニトロ安息香酸（10.00g）のN，N－ジメチルホルムアミド（300ml）溶液にN，N'－カルボニルジイミダゾール（14.45g）を加え、室温で1時間撹拌した。次に、ベンゼンスルホンアミド（14.03g）とジアザビシクロウンデセン（13.58g）を加え、100℃で72時間撹拌した。クロロホルムと水を加え、分液した後、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=4／1）で精製することにより、N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－ニトロベンズアミドを12.67g得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.08(3H, s), 7.39-7.47(3H, m), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.84(2H, dd, J=1.4 及び 7.7Hz), 8.11(1H, dd, J=1.9 及び 8.4Hz), 8.38(1H, d, J=1.9Hz), 10.34(1H, s)。

＜製造例２９；N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミドの製造＞

N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－ニトロベンズアミド（12.67g）をメタノール（200ml）と水（30ml）に溶かし、炭酸水素カリウム（7.59g）を加えた。水素雰囲気下、40℃で24時間、5%パラジウム／炭素（2.53g）触媒で水素化した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=4／1）で精製することにより、N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミドを6.72g得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.06(3H, s), 7.07(1H, dd, J=1.8 及び 8.3Hz), 7.17(1H, d, J=1.8Hz), 7.44(1H, d, J=8.3Hz), 7.61(2H, t), 7.68(1H, t), 7.96(2H

, d, J=7.5Hz), 9.19(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1}。

<製造例３０；N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－（2－ニトロベンジルアミノ）ベンズアミドの製造>

製造例３２の方法に従い、N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミド（0.60g）と臭化2－ニトロベンジル（0.52g）からN－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－（2－ニトロベンジルアミノ）ベンズアミド（0.79g）を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.08(3H, s), 4.72(2H, d, J=5.0Hz), 5.92(1H, s), 6.86(1H, s), 7.13(1H, d, J=8.1Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.49-7.58(3H, m), 7.60(2H, d, J=7.6Hz), 7.66(1H, t, J=7.4Hz), 7.86(2H, d, J=7.7Hz), 8.11(1H, d, J=8.3Hz), 9.37(1H, s)。

<製造例３１；N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－ベンジルアミノベンズアミドの製造>

製造例３２の方法に従い、N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミド（0.60g）と臭化ベンジル（0.47g）からN－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－ベンジルアミノベンズアミド（0.38g）を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 2.07 (3H, s), 4.35(2H, d, J=5.5Hz), 5.73(1H, s), 7.06(1H, s), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.21-7.28(2H, m), 7.32(2H, t, J=7.3Hz), 7.37(2H, d, J=7.6Hz), 7.53(2H, t, J=7.4Hz), 7.59(1H, t, J=7.0Hz), 7.88(2H, d, J=7.7Hz), 9.29(1H, s), 12.34(1H, s)。

<製造例３２；N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－（2, 4－ジフルオロベンジルアミノ）ベンズアミドの製造>

N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミド（0.60g

）と臭化2，4－ジフルオロベンジル（0.656g）と炭酸水素カリウム（0.423g）のメタノール（7ml）溶液を60℃で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=9／1）で精製することにより、N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－（2，4－ジフルオロベンジルアミノ）ベンズアミドを0.370g得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6，δ)：2.05(3H，s)，4.34(2H，d，J=5.5Hz)，5.60(1H，s)，7.02(1H，t，J=8.0Hz)，7.06(1H，s)，7.16-7.27(3H，m)，7.38-7.51(4H，m)，7.82(2H，d，J=7.2Hz)，9.27(1H，s)，12.35(1H，s)。

＜製造例３３；N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－（4－ニトロベンジルアミノ）ベンズアミドの製造＞

製造例３２の方法に従い、N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミド（0.50g）と臭化4－ニトロベンジル（0.436g）から、N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－（4－ニトロベンジルアミノ）ベンズアミド（0.52g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6，δ)：2.09(3H，s)，4.54(2H，d，J=5.0Hz)，6.10(1H，s)，6.89(1H，d，J=1.8Hz)，7.14(1H，dd，J=1.8 及び 8.2Hz)，7.39(1H，d，J=8.2Hz)，7.58-7.65(4H，m)，7.68(1H，t，J=7.6Hz)，7.92(2H，dd，J=1.4 及び 7.4Hz)，8.20(2H，d，J=8.7Hz)，9.36(1H，s)，12.28(1H，s)。

＜製造例３４；N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－［4－（1，2，3－チアジアゾール－4－イル）ベンジルアミノ］ベンズアミドの製造＞

製造例３２の方法に従い、N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミド（0.50g）と4－（4－ブロモメチルフェニル）－1，2，3－チアジアゾール（0.45g）から、N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－［4－（1，2，3－チアジアゾール－4－イル）ベンジルアミノ］ベンズアミド（0

.38g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.10(3H, s), 4.46(2H, d, J=5.3Hz). 5.96(1H, s), 7.03(1H, s), 7.14(1H, dd, J=1.7 及び 8.2Hz), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.52-7.61(4H, m), 7.65(1H, t, J=7.1Hz), 7.93(2H, d, J=7.6Hz), 8.10(2H, d, J=8.2Hz), 9.35(1H, s), 9.58(1H, s), 12.31(1H, s)。

＜製造例３５；3－アミノ－2－ニトロ安息香酸エチルの製造＞

3－アセチルアミノ－2－ニトロ安息香酸（20.2g）、97%硫酸（11.4g）、及びエタノール（300ml）の混合物を23時間加熱還流下で撹拌した。減圧下エタノールを100ml留去し、室温まで冷却した後、反応液を炭酸水素ナトリウム（19.5g）を含む氷水（200ml）にあけた。析出した結晶を濾別、水洗した。さらに、結晶を酢酸エチルとヘキサンの1対2の混合液（30ml）に分散し、結晶を濾別、ヘキサン洗浄、続いて乾燥した。3－アミノ－2－ニトロ安息香酸エチルを18.0g得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：1.39(3H, t, J=7.1Hz), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 6.41(2H, br s), 6.83(1H, d, J=8.7Hz), 8.00(1H, dd, J=1.8 及び 8.7Hz), 8.85(1H, d, J=1.8Hz)。

＜製造例３６；3－アセチルアミノ－2－ニトロ安息香酸エチルの製造＞

3－アミノ－2－ニトロ安息香酸エチル（2.98g）とN, N－ジメチルアニリン（20ml）の溶液に塩化アセチル（13ml）を氷浴中で滴下した。室温で48時間撹拌した。10%塩酸で反応液を酸性にし、酢酸エチル抽出（2回）、有機層を水洗（3回）した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣にヘキサンを加え結晶化させた。結晶を濾別、ヘキサン洗浄し、乾燥することにより3－アセチルアミノ－2－ニトロ安息香酸エチルを3.30g得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：1.42(3H, t), 2.33(3H, s), 4.42(2H, q), 8.27(1H, dd,

J=1.9 及び 8.9Hz), 8.89(1H, d, J=1.9Hz), 8.91(1H, d, J=8.9Hz), 10.54(1H, br s)。

＜製造例３７；4－アセチルアミノ－3－アミノ安息香酸エチルの製造＞

水素雰囲気下、3－アセチルアミノ－2－ニトロ安息香酸エチル（149.4g）、5%パラジウム／炭素（14.9g）、及びエタノール（1500ml）の混合物を15時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣を少量のエタノールに溶かし、ジイソプロピルエーテルを加えた。析出した結晶を濾別、乾燥することにより4－アセチルアミノ－3－アミノ安息香酸エチルを114.4g得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.27(3H, t), 2.05(3H, s), 4.23(2H, q), 5.19(2H, s), 7.13(1H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, s), 7.47(1H, d, J=8.2Hz), 9.19(1H, s)

＜実施例２４；1－（2－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（９２）の 合成＞

3－[N－（2－クロロベンジル）アセチルアミノ]－4－ニトロ安息香酸エチル（2.07g）にエタノール（20ml）と酢酸（11ml）及び還元鉄（3.07g）を加え、4時間還流した。固体を濾別し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮後、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～70／30）で精製することにより、1－（2－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（９２）（1.46g）を得た。

[化合物（９２）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.8Hz), 7.25(1H, t), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, s), 8.00(1H, d d, J=1.5 及び 8.4Hz)。

＜実施例２５；6－エトキシカルボニル－1－メチル－2－n－プロピルベンズイ

ミダゾール（９３）の合成>

製造例１４の方法に従い、3－ブチリルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.00g）とヨウ化メチル（0.843g）から3－（N－メチルブチリルアミノ）－4－ニトロ安息香酸エチルの粗精製物（1.00g）を得た。続いて実施例２４の方法で6－エトキシカルボニル－1－メチル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（９３）（0.56g）を得た。

[化合物（９３）の物性]

^{1}H-NMR(CDCl$_3$, δ)：1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.89-1.97(2H, m), 2.89(2H, t, J=7.7Hz), 3.79(3H, s), 4.38-4.44(2H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz,), 8.05(1H, d, J=1.4Hz)。

<実施例２６；1－n－ブチル－6－エトキシカルボニル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（９４）の合成>

室温下、60%水素化ナトリウム（0.428g）とN, N－ジメチルホルムアミド（10ml）のスラリーに、3－ブチリルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.86g）のN, N－ジメチルホルムアミド（10ml）溶液を滴下し、30分間室温で撹拌した。次にヨウ化n－ブチル（1.97g）のN, N－ジメチルホルムアミド（10ml）溶液を滴下して、50℃で13時間加熱した。反応液を希塩酸（70g）と酢酸エチル（70g）の混合液に注ぎ抽出した。得られた有機層を水洗（2回）、乾燥後、減圧濃縮して3－（N－n－ブチルブチリルアミノ）－4－ニトロ安息香酸エチルの粗精製物（2.59g）を得た。続いて、実施例２４の方法で1－n－ブチル－6－エトキシカルボニル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（９４）（0.81g）を得た。

[化合物（９４）の物性]

^{1}H-NMR(CDCl$_3$, δ)：0.98(3H, t, J=7.4Hz), 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.43(3H, t, J=7.1Hz), 1.75-1.83(2H, m), 1.91-1.98(2H, m), 2.88(2H, t, J=7.6Hz), 4.15(2H, t, J=7.5Hz), 4.42(2H, q, J=7.2Hz), 7.73(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd, J=8.5 及び 1.5Hz), 8.06(1H, d, J=1.4Hz)。

＜実施例２７；1－（3－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（９５）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－ブチリルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.86g）と臭化3－クロロベンジル（1.64g）から3－［N－（3－クロロベンジル）ブチリルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で、1－（3－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（９５）（0.57g）に変換した。

［化合物（９５）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.85-1.92(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 7.04(1H, s), 7.21-7.29(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=8.5 及び 1.5Hz)。

＜実施例２８；1－ベンジル－6－エトキシカルボニル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（９６）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－ブチリルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.86g）と臭化ベンジル（1.36g）から3－［N－ベンジルブチリルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で1－ベンジル－6－エトキシカルボニル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（９６）（0.97g）に変換した。

［化合物（９６）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.83-1.91(2H, m), 2.81(2H, t, J=7.5Hz), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.40(2H, s), 7.03(1H, d, J=6.4Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=8.4 及び 1.2Hz), 8.00(1H, s)。

＜実施例２９；1－（4－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（９７）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－ブチリルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.86g）と臭化4－クロロベンジル（1.64g）から3－［N－（4－クロロベンジル）ブチリルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で1－（4－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（９７）（1.06g）に変換した。

［化合物（９７）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.83-1.92(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.8Hz), 4.38(2H, q, J=7.5Hz), 5.36(2H, s), 6.96(2H, d, J=8.2Hz), 7.29(2H, d, J=8.3Hz), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=8.3 及び 1.2Hz)。

＜実施例３０；6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－［2－（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（９８）の合成＞

実施例２４の方法に従い、4－ニトロ－3－［N－［2－（トリフルオロメチル）ベンジル］アセチルアミノ］安息香酸エチル（1.82g）から6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－［2－（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（９８）（1.32g）を得た。

［化合物（９８）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.53(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.58(2H, s), 6.47(1H, d, J=7.7Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.41(1H, t, J=7.5Hz), 7.75-7.97(2H, m), 7.94(1H, d, J=1.0Hz), 8.02(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz)。

＜実施例３１；6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－［4－（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（９９）の合成＞

実施例２４の方法に従い、4－ニトロ－3－［N－［4－（トリフルオロメチル）ベンジル］アセチルアミノ］安息香酸エチル（1.52g）から6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－［4－（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール

（９９）（1.22g）を得た。

[化合物（９９）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.44(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.2Hz), 7.59(2H, d, J=8.2Hz), 7.75(1H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, s), 8.00(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz)。

＜実施例３２；1－（3, 4－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１００）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.50g）と臭化3, 4－ジクロロベンジル（1.74g）から3－［N－（3, 4－ジクロロベンジル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で1－（3, 4－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１００）（0.76g）に変換した。

[化合物（１００）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 5.33(2H, s), 6.84(1H, dd, J=8.4 及び 2.3Hz), 7.16(2H, d, J=2.0Hz), 7.39(1H, d, J=8.3Hz), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 8.00(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz)。

＜実施例３３；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１０１）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.51g）と4－クロロメチルビフェニル（1.46g）から、3－［N－（ビフェニル－4－イルメチル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルの粗精製物（1.44g）を得た。続いて実施例２４の方法で1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１０１）（1.13g）を得た。

[化合物（１０１）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1

Hz), 5.42(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, m), 7.42(2H, m), 7.54(4H, m), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.06(1H, d, J=1.5Hz)。

＜実施例３４；6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（2－メチルベンジル）ベンズイミダゾール（１０２）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.50g）と臭化2－メチルベンジル（1.65g）から3－［N－（2－メチルベンジル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（2－メチルベンジル）ベンズイミダゾール（１０２）（0.81g）に変換した。

［化合物（１０２）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.43(3H, s), 2.54(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 5.33(2H, s), 6.35(1H, d, J=7.7Hz), 7.03(1H, t, J=8.2Hz), 7.18-7.25(2H, m), 7.75(1H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, d, J=1.2Hz), 7.98(1H, dd, J=8.5 及び 1.5Hz)。

＜実施例３５；6－エトキシカルボニル－1－（2－メトキシベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１０３）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.16g）と塩化2－メトキシベンジル（1.44g）から3－［N－（2－メトキシベンジル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例２４の方法で6－エトキシカルボニル－1－（2－メトキシベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１０３）（1.18g）を得た。

［化合物（１０３）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.39(3H, t, J=7.2Hz), 2.60(3H, s), 3.90(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 5.36(2H, s), 6.61(1H, d, J=7.4Hz), 6.82(1H, t, J=7.5Hz), 6.92(1H, d, J=8.3Hz), 7.27(1H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd,

J=1.5 及び 8.4Hz), 8.03(1H, d, J=1.3Hz)。

＜実施例３６；6－エトキシカルボニル－1－（4－メトキシベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１０４）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.60g）と塩化4－メトキシベンジル（1.49g）から、3－［N－（4－メトキシベンジル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例２４の方法で6－エトキシカルボニル－1－（4－メトキシベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１０４）（1.27g）を得た。

［化合物（１０４）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 3.77(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.31(2H, s), 6.84(2H, m), 7.00(2H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.03(1H, d, J=1.3Hz)。

＜実施例３７；1－［2－（ベンゼンスルホニルメチル）ベンジル］－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１０５）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.00g）と臭化2－（ベンゼンスルホニルメチル）ベンジル（1.93g）から3－［N－［2－（ベンゼンスルホニルメチル）ベンジル］アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で1－［2－（ベンゼンスルホニルメチル）ベンジル］－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１０５）（0.89g）に変換した。

［化合物（１０５）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 4.50(2H, s), 5.60(2H, s), 6.38(1H, d, J=6.7Hz), 6.88(1H, dd, J=1.5 及び 7.3Hz), 7.10-7.18(2H, m), 7.57(2H, t, J=7.6Hz), 7.69-7.78(2H, m), 7.79(1H, dd, J=0.8 及び 8.1Hz), 7.92(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz)。

＜実施例３８；1－（2－シアノベンジル）－6－（2－シアノベンジルオキシカルボニル）－2－メチルベンズイミダゾール（１０６）の合成＞

実施例２４の方法に従い、3－［N－（2－シアノベンジル)アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸2－シアノベンジルエステル（3.33g）から1－（2－シアノベンジル）－6－（2－シアノベンジルオキシカルボニル）－2－メチルベンズイミダゾール（１０６）（1.75g）を得た。

［化合物（１０６）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.60(3H, s), 5.55(2H, s), 5.60(2H, s), 6.68(1H, d, J=7.3Hz), 7.41-7.48(3H, m), 7.61(2H, m), 7.72(1H, d, J=7.6Hz), 7.76(1H, d, J=7.6Hz), 7.77(1H, d, J=8.6Hz), 8.02(1H, s), 8.05(1H, dd, J=8.4 及び1.5Hz)。

＜実施例３９；1－（ビフェニル－2－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１０７）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－４－ニトロ安息香酸エチル（1.00g）と2－ブロモメチルビフェニル（1.47g）から、3－［N－（ビフェニル－2－イルメチル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で1－（ビフェニル－2－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１０７）（1.31g）に変換した。

［化合物（１０７）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.41(3H, t, J=7.3Hz), 2.39(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.3Hz), 5.27(2H, s), 6.68(1H, d, J=7.9Hz), 7.21(1H, dt, J=9.0 及び 2.1Hz), 7.32-7.39(4H, m), 7.43(1H, dd, J=7.3 及び 1.9Hz), 7.46-7.51(2H, m), 7.68(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=1.3Hz), 7.95(1H, dd, J=8.4 及び 1.5H

＜実施例４０；1－ベンジル－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１０８）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.00g）と臭化ベンジル（1.02g）から3－（N－ベンジルアセチルアミノ）－4－ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で1－ベンジル－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１０８）（0.71g）に変換した。

［化合物（１０８）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.38(2H, s), 7.05(2H, dd, J=8.3 及び 1.8Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.02(1H, d, J=1.2Hz)

。

＜実施例４１；1－（4－t－ブチルベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１０９）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.00g）と臭化4－t－ブチルベンジル（1.35g）から3－［N－（4－t－ブチルベンジル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で1－（4－t－ブチルベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１０９）の粗精製物（1.60g）を得た。

＜実施例４２；6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（2－ナフチルメチル）ベンズイミダゾール（１１０）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.00g）と臭化2－ナフチルメチル（1.32g）から3－［N－（2－ナフチルメチル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（2－ナフチルメチル）ベンズイミダゾールの粗精製物（１１０）（1.28g）を得た。

＜実施例４３；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－エチルベンズイミダゾール（１１１）の合成＞

製造例１４の方法に従い、4－ニトロ－3－プロピオニルアミノ安息香酸エチル(2.00g)と4－クロロメチルビフェニル(2.28g)から3－[N－(ビフェニル－4－イルメチル)プロピオニルアミノ]－4－ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法により、1－(ビフェニル－4－イルメチル)－6－エトキシカルボニル－2－エチルベンズイミダゾール(１１１)(2.07g)に変換した。

[化合物(１１１)の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 1.45(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.2Hz), 5.43(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.3Hz), 7.33-7.36(1H, m), 7.43(2H, t, J=7.4Hz), 7.51-7.56(4H, m), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.05(1H, d, J=1.3Hz)。

＜実施例４４；1－(2－クロロベンジル)－5－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール(１１２)の合成＞

製造例１４の方法に従い、4－アセチルアミノ－3－ニトロ安息香酸エチル(3.15g)と臭化2－クロロベンジル(3.85g)から4－[N－(2－クロロベンジル)アセチルアミノ]－3－ニトロ－安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で1－(2－クロロベンジル)－5－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール(１１２)(2.54g)に変換した。

[化合物(１１２)の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 5.43(1H, s), 6.43(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.5Hz), 7.19(1H, d, J=8.5Hz), 7.25(1H, m), 7.46(1H, d, J=8.1Hz), 7.95(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.47(1H, s)。

＜実施例４５；1－(2,6－ジクロロベンジル)－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール(１１３)の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル(1.

50g）と臭化2，6－ジクロロベンジル（2.14g）から3－［N－（2，6－ジクロロベンジル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で1－（2，6－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１１３）（0.91g）に変換した。

［化合物（１１３）の物性］

^{1}H－NMR($CDCl_3$，δ）：1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.64(3H, s), 4.34(2H, q, J=7.1Hz), 5.61(2H, s), 7.30(1H, dd, J=7.6 及び 8.5Hz), 7.40(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=1.1Hz), 7.91(1H, dd, J=8.4 及び 1.5 Hz)。

＜実施例４６；6－エトキシカルボニル－2－n－プロピル－1－i－プロピルベンズイミダゾール（１１４）の合成＞

4－アミノ－3－（N－i－プロピルブチリルアミノ）安息香酸エチル（0.06g）に酢酸（2ml）を加え、90℃で14時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して、6－エトキシカルボニル－2－n－プロピル－1－i－プロピルベンズイミダゾール（１１４）を0.05 g得た。

［化合物（１１４）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$，δ）：1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.69(6H, d, J=6.9Hz), 1.85-1.92(2H, m), 2.91(2H, t, J=7.7Hz), 4.41(2H, q, J=7.3Hz), 4.67-4.76(1H, m), 7.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.94(1H, dd, J=8.7 及び 1.5Hz), 8.25(1H, d, J=1.2Hz)。

＜実施例４７；2－ベンジル－6－エトキシカルボニル－1－メチルベンズイミダゾール（１１５）の合成＞

4－ニトロ－3－フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル(0.924g) のN，N－ジメチルホルムアミド（10ml）溶液に、氷浴下で60%水素化ナトリウム（0.166g） を加え、室温で一時間撹拌した。ヨウ化メチル（0.50ml）を加え、室温で一時間撹拌した。反応液を冷した1N－塩酸にあけ、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を

1N－塩酸、つづいて水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／10～1／4）で精製することにより、4－ニトロ－3－［N－（メチル）フェニルアセチルアミノ］安息香酸エチル（0.510g）を得た。このもの（0.148g）にエタノール（2ml）、酢酸（1ml）、及び還元鉄（0.240g）を加え、2時間還流した。固体を濾別し、濾液を濃縮後、分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝2／1）で精製して、2－ベンジル－6－エトキシカルボニル－1－メチルベンズイミダゾール（１１５）を0.090g得た。

［化合物（１１５）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：1.41(3H, t, J=7.1Hz), 3.63(3H, s), 4.32(2H, s), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 7.21-7.26(3H, m), 7.27-7.32(2H, m), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.03(1H, d, J=1.3Hz)。

＜実施例４８；1－（2，4－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１１６）の合成＞

室温下、60%水素化ナトリウム（0.357g）とN，N－ジメチルホルムアミド（8ml）のスラリーに、3－アセチルアミド－4－ニトロ安息香酸エチル（1.50g）のN，N－ジメチルホルムアミド（8ml）溶液を滴下し、30分間撹拌した。次に塩化2，4－ジクロロベンジル（1.74g）のN，N－ジメチルホルムアミド（8ml）溶液を滴下して、30分間撹拌した。反応液を希塩酸（50g）と酢酸エチル（60g）の混合液に注ぎ分液し、得られた有機層を水（50g）で2回洗浄した。有機層を減圧濃縮して、3－［N－（2，4－ジクロロベンジル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を3.5g得た。このものは精製することなく、エタノール（23ml）、酢酸（12ml）に溶解し、さらに還元鉄（3.32g）を加え、6時間加熱還流した。濾過助剤を用いて固体を除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル（60ml）と希塩酸（50ml）を加え分液した。有機層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50g）で洗浄し、つづいて水（50g）で2回洗浄し、減圧濃縮した

。得られた残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル=4／1～1／1）で精製し、1－（2，4－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１１６）を0.94g得た。

[化合物（１１６）の物性]

^{1}H-NMR(CDCl$_3$，δ）：1.40(3H，t，J=7.1Hz)，2.56(3H，s)，4.38(2H，q，J=7.1Hz)，5.41(2H，s)，6.34(1H，d，J=8.4Hz)，7.09(1H，dd，J=8.4 及び 2.0Hz)，7.49(1H，d，J=2.0Hz)，7.75(1H，d，J=8.4Hz)，7.92(1H，s)，8.00(1H，dd，J=8.5 及び 1.4Hz)。

＜実施例４９；6－カルボキシ－1－（4－クロロベンジル）－2－n－プロピルベンズイミダゾール（１１７）の合成＞

1－（4－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（1.06g）に10%水酸化ナトリウム水溶液（3.57g）とエタノール（5ml）と水（3.57g）を加え、1時間加熱還流した。10%塩酸で反応液をpH6にした。減圧濃縮して得られた残渣にエタノールを加え、無機塩を濾別した。濾液を減圧濃縮して、0.80gの残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=4／1）で精製し、6－カルボキシ－1－（4－クロロベンジル）－2－n－プロピルベンズイミダゾール（１１７）を0.63g得た。

[化合物（１１７）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6，δ）：0.96(3H，t，J=7.3Hz)，1.76-1.88(2H，m)，3.10-3.23(2H，m)，5.83(2H，s)，7.27(2H，d，J=8.4Hz)，7.44(2H，d，J=8.4Hz)，7.89(1H，d，J=8.4Hz)，7.89(1H，d，J=8.5Hz)，8.28(1H，s)。

＜実施例５０；6－カルボキシ－1－メチル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（１１８）の合成＞

実施例４９の方法に従い、6－エトキシカルボニル－1－メチル－2－n－プロピルボニルベンズイミダゾール（0.56g）から6－カルボキシ－1－メチル－2－n－

プロピルベンズイミダゾール（１１８）（0.46g）を得た。

[化合物（１１８）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.00(3H, t, J=7.3Hz), 1.79-1.93(2H, m), 3.06(3H, t, J=7.4Hz), 3.92(3H, s), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, d, J=8.4Hz), 8.31(1H, s)。

＜実施例５１；6－カルボキシ－2－n－プロピル－1－i－プロピルベンズイミダゾール（１１９）の合成＞

実施例４９の方法に従い、6－エトキシカルボニル－2－n－プロピル－1－i－プロピルベンズイミダゾール（0.045g）から6－カルボキシ－2－n－プロピル－1－i－プロピルベンズイミダゾール（１１９）（0.045g）を得た。

[化合物（１１９）の物性]

^{1}H-NMR(CD_3OD, δ)：0.98(3H, t, J=7.4Hz), 1.61(6H, d, J=6.9Hz), 1.74-1.82(2H, m), 2.89(2H, t, J=7.5Hz), 3.21-3.24(2H, m), 4.78-4.83(1H, m), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.84(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.26(1H, s)。

＜実施例５２；1－n－ブチル－6－カルボキシ－2－n－プロピルベンズイミダゾール（１２０）の合成＞

実施例４９の方法に従い、1－n－ブチル－6－エトキシカルボニル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（0.81g）から1－n－ブチル－6－カルボキシ－2－n－プロピルベンズイミダゾール（１２０）（0.60g）を得た。

[化合物（１２０）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.02(3H, t, J=7.3Hz), 1.17(3H, t, J=7.3Hz), 1.33-1.41(2H, m), 1.70-1.77(2H, m), 1.85-1.93(2H, m), 3.07(2H, t, J=7.6Hz), 4.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=8.5 及び 1.0Hz), 8.35(1H, s), 13.13(1H, s)。

＜実施例５３；6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１２１）の合成＞

1－（2－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（10.0g）にエタノール（80ml）及び10%水酸化ナトリウム水溶液（37g）を加え4時間還流した。反応液を冷却した後、10%塩酸でpH6に調整した。沈殿物を集め、水洗し、減圧乾燥することにより、6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１２１）（8.30g）を得た。

＜実施例５４；6－カルボキシ－1－（2，6－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１２２）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（2，6－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（0.90g）から6－カルボキシ－1－（2，6－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１２２）（0.72g）を得た。

[化合物（１２２）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6，δ)：2.60(3H，s)，5.71(2H，s)，7.46(1H，t，J=7.9Hz)，7.57(3H，t，J=8.2Hz)，7.73(2H，m)，12.57(1H，s)。

＜実施例５５；6－カルボキシ－2－メチル－1－［2－（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（１２３）の合成＞

実施例５３の方法に従い、6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－［2－（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（1.17g）から6－カルボキシ－2－メチル－1－［2－（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（１２３）（0.98g）を得た。

[化合物（１２３）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6，δ)：2.49(3H，s)，5.70(2H，s)，6.46-6.51(1H，m)，7.51(2H，m)，7.65(1H，d，J=8.4Hz)，7.81(1H，dd，J=1.4 及び 8.4Hz)，7.82-7.87(1H，m)，7.91(1H，s)。

＜実施例５６；6－カルボキシ－2－メチル－1－［4－（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（１２４）の合成＞

実施例５３の方法に従い、6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－［4－（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（1.22g）から6－カルボキシ－2－メチル－1－［4－（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（１２４）（1.07g）を得た。

［化合物（１２４）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.85(3H, s), 5.92(2H, s), 7.50(2H, d, J=8.1Hz), 7.74(2H, d, J=8.1Hz), 7.88(1H, d, J=8.5Hz), 8.07(1H, d, J=8.5Hz), 8.31(1H, s), 13.3(1H, br s)。

＜実施例５７；6－カルボキシ－1－（3, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１２５）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（3, 4－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（0.76g）から6－カルボキシ－1－（3, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１２５）（0.55g）を得た。

［化合物（１２５）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.56(3H, s), 5.61(2H, s), 6.98(1H, dd, J=8.4 及び 1.9Hz), 7.46(1H, d, J=1.9Hz), 7.59(1H, d, J=8.3Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 8.07(1H, s), 12.76(1H, s)。

＜実施例５８；1－ベンジル－6－カルボキシ－2－n－プロピルベンズイミダゾール（１２６）の合成＞

1－ベンジル－6－エトキシカルボニル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（0.97g）に10%水酸化ナトリウム水溶液（3.61g）とエタノール（5ml）と水（3ml）を加え、1時間加熱還流した。10%塩酸で反応液をpH6に調整した。減圧濃縮し 得られた残渣にエタノールを加え、無機塩を濾別した。濾液を減圧濃縮して、1－ベンジル－6－カルボキシ－2－n－プロピルベンズイミダゾール（１２６）（0.85g）を得た。

[化合物（１２６）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.73-1.81(2H, m), 2.85(2H, t, J=7.3Hz), 5.59(2H, s), 7.07(2H, dd, J=1.1 及び 8.3Hz), 7.27(1H, t, J = 7.3Hz), 7.33(2H, t, J=7.4Hz), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.04(1H, s)。

＜実施例５９；6－カルボキシー1－（3－クロロベンジル）－2－n－プロピルベンズイミダゾール（１２７）の合成＞

実施例５８の方法に従い、1－（3－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（0.57g）から6－カルボキシー1－（3－クロロベンジル）－2－n－プロピルベンズイミダゾール（１２７）（0.35g）を得た。

[化合物（１２７）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)： 0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.70-1.79(2H, m), 2.83(2H, t, J=7.4Hz), 5.59(2H, s), 6.94(1H, s), 7.15(1H, s), 7.34(2H, d, J=4.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.1Hz), 8.02(1H, s)。

＜実施例６０；6－カルボキシー 2－メチルー 1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（１２８）の合成＞

実施例 ５８の方法に従い、6－エトキシカルボニルー 2－メチルー1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（0.61g）から、6－カルボキシー 2－メチルー 1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（１２８）（0.35g）を得た。

[化合物（１２８）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.51(3H, s), 5.96(2H, s), 6.33(1H, d, J=7.0Hz), 7.55-7.62(2H, m), 7.66(1H, d, J=8.3Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, s), 8.24(1H, d, J=7.0Hz), 12.66(1H, s)。

＜実施例６１；6－カルボキシー1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１２１）の合成＞

1－（2－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（1.456g）にエタノール（15ml）及び5％水酸化ナトリウム水溶液（10.6g）を加え一時間還流した。反応液を冷却した後、10％塩酸でpH6に調整した。沈殿物を集め、水洗し、減圧乾燥することにより、6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１２１）（0.645g）を得た。

＜実施例６２；6－カルボキシ－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１２９）の合成＞

1－（2，4－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（0.94g）に10％水酸化ナトリウム水溶液（3.10g）とエタノール（10ml）を加え、1時間加熱還流した。10％塩酸で反応液をpH6に調整した。析出した結晶を濾別し乾燥することにより、6－カルボキシ－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１２９）を0.68g得た。

［化合物（１２９）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6，δ)：2.52(3H，s)，5.61(2H，s)，6.54(1H，d，J=8.4Hz)，7.33(1H，dd，J=8.4 及び 2.1Hz)，7.64(1H，d，J=8.4Hz)，7.74(1H，d，J=2.1Hz)，7.81(1H，dd，J=8.4 及び 1.5Hz)，7.98(1H，s)，12.72(1H，s)。

＜実施例６３；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－カルボキシ－2－メチルベンズイミダゾール（１３０）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（1.10g）から1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－カルボキシ－2－メチルベンズイミダゾール（１３０）（0.83g）を得た。

［化合物（１３０）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6，δ)：2.53(3H，s)，5.61(2H，s)，7.18(2H，d，J=8.2Hz)，7.34(1H，m)，7.43(2H，m)，7.62(5H，m)，7.79(1H，dd，J=1.6 及び 8.5Hz)，8.09(1H，d，J=1.0Hz)，12.72(1H，br s)。

＜実施例６４；1－（4－t－ブチルベンジル）－6－カルボキシ－2－メチルベンズイミダゾール（１３１）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（4－t－ブチルベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（1.34g）から1－（4－t－ブチルベンジル）－6－カルボキシ－2－メチルベンズイミダゾール（１３１）（0.55g）を得た。

[化合物（１３１）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.22(9H, s), 2.57(3H, s), 5.52(2H, s), 7.03(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, d, J=8.3Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.06(1H, s), 12.71(1H, s)。

＜実施例６５；6－カルボキシ－2－メチル－1－（2－メチルベンジル）ベンズイミダゾール（１３２）の合成＞

実施例５３の方法に従い、6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（2－メチルベンジル）ベンズイミダゾール（0.81g）から6－カルボキシ－2－メチル－1－（2－メチルベンジル）ベンズイミダゾール（１３２）（0.49g）を得た。

[化合物（１３２）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.41(3H, s), 2.48(3H, s), 5.55(2H, s), 6.14(1H, d, J=7.6Hz), 7.02(1H, t, J=7.4Hz), 7.17(1H, t, J=7.3Hz), 7.26(1H, d, J=7.4Hz), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 7.97(1H, d, J=1.1Hz), 12.71(1H, s)。

＜実施例６６；6－カルボキシ－1－（2－メトキシベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１３３）の合成＞

実施例５３の方法に従い、6－エトキシカルボニル－1－（2－メトキシベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（1.63g）から6－カルボキシ－1－（2－メトキシベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１３３）（1.00g）を得た。

[化合物（１３３）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.55(3H, s), 3.81(3H, s), 5.42(2H, s), 6.77(1H, m), 6.85(1H, m), 7.05(1H, m), 7.28(1H, m), 7.58(1H, m), 7.76(1H, m), 7.99(1H, s), 12.65(1H, br s)。

＜実施例６７；6－カルボキシ－1－（4－メトキシベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１３４）の合成＞

実施例５３の方法に従い、6－エトキシカルボニル－1－（4－メトキシベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（1.27g）から6－カルボキシ－1－（4－メトキシベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１３４）（0.99g）を得た。

[化合物（１３４）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.86(3H, s), 3.71(3H, s), 5.69(2H, s), 6.92(2H, d, J=8.4Hz), 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, d, J=8.5Hz), 8.04(1H, d, J=8.5Hz), 8.33(1H, s), 13.25(1H, br t)。

＜実施例６８；6－カルボキシ－2－メチル－1－[2－（ベンゼンスルホニルメチル）ベンジル]ベンズイミダゾール（１３５）の合成＞

実施例５３の方法に従い、6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－[2－（ベンゼンスルホニルメチル）ベンジル]ベンズイミダゾール（0.89g）から6－カルボキシ－2－メチル－1－[2－（ベンゼンスルホニルメチル）ベンジル]ベンズイミダゾール（１３５）（0.74g）を得た。

[化合物（１３５）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.44(3H, s), 4.99(2H, s), 5.71(2H, s), 6.08(1H, d, J=6.5Hz), 7.12-7.20(3H, m), 7.64-7.70(3H, m), 7.77-7.83(2H, m), 7.89(2H, s), 7.90(1H, s), 12.71(1H, s)。

＜実施例６９；6－カルボキシ－1－（2－シアノベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１３６）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（2－シアノベンジル）－6－（2－シアノベンジルオキシカルボニル）－2－メチルベンズイミダゾール（2.04g）から6－カルボキ

シー1－（2－シアノベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１３６）（1.14g）を得た。

[化合物（１３６）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.54(3H, s), 5.80(2H, s), 6.78(1H, d, J=7.8Hz), 7.51(1H, t, J=7.4Hz), 7.61(1H, dt, J=7.8 及び 1.2Hz), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 7.94(1H, d, J=6.7Hz), 8.00(1H, d, J=1.1Hz), 12.70(1H, s)。

＜実施例７０；6－カルボキシー1－（ビフェニル－2－イルメチル）－2－メチルベンズイミダゾール（１３７）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（ビフェニル－2－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（1.31g）から6－カルボキシー1－（ビフェニル－2－イルメチル）－2－メチルベンズイミダゾール（１３７）（1.07g）を得た。

[化合物（１３７）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.32(3H, s), 5.45(2H, s), 6.61(1H, d, J=7.7Hz), 7.26(1H, dt, J=7.7 及び 1.4Hz), 7.31(1H, dd, J=7.5 及び 1.3Hz), 7.36(1H, dt, J=7.5 及び 0.7Hz), 7.40-7.46(1H, m), 7.46-7.52(4H, m), 7.57(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, dd, J=7.9 及び1.5Hz), 7.86(1H, d, J=1.2Hz), 12.72(1H, s)。

＜実施例７１；1－ベンジル－6－カルボキシー2－メチルベンズイミダゾール（１３８）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－ベンジル－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（0.71g）から1－ベンジル－6－カルボキシー2－メチルベンズイミダゾール（１３８）（0.59g）を得た。

[化合物（１３８）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.56(3H, s), 5.57(2H, s), 7.11(1H, d, J=8.0Hz), 7.

27(1H, t, J=7.2Hz), 7.32-7.35(2H, m), 7.61(1H, d, J=8.3Hz), 7.79(1H, dd, J=8.4 及び 1.3Hz), 8.06(1H, s), 12.75(1H, s)。

＜実施例７２；6－カルボキシ－2－メチル－1－（2－ナフチルメチル）ベンズイミダゾール（１３９）の合成＞

実施例５３の方法に従い、6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（2－ナフチルメチル）ベンズイミダゾール（1.28g）から6－カルボキシ－2－メチル－1－（2－ナフチルメチル）ベンズイミダゾール（１３９）（0.80g）を得た。

[化合物（１３９）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.61(3H, s), 5.74(2H, s), 7.29(1H, d, J=8.6Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.59(1H, s), 7.63(1H, d, J=8.3Hz), 7.78-7.92(4H, m), 8.09(1H, s), 12.68(1H, s)。

＜実施例７３；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－カルボキシ－2－エチルベンズイミダゾール（１４０）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－エチルベンズイミダゾール（2.07g）から1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－カルボキシ－2－エチルベンズイミダゾール（１４０）（1.70g）を得た。

[化合物（１４０）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.32(3H, t, J=7.4Hz), 2.94(2H, q, J=7.5Hz), 5.63(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.78(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.10(1H, d, J=1.2Hz), 12.73(1H, s)。

＜実施例７４；5－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１４１）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（2－クロロベンジル）－5－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（3.70g）から5－カルボキシ－1－（2－クロロベ

ンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１４１）（2.48g）を得た。

［化合物（１４１）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.49(3H, s), 5.57(2H, s), 6.53(1H, d, J=7.8Hz), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.33(1H, t, J=7.6Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.16(1H, d, J=1.3Hz), 12.71(1H, br s)。

＜実施例７５；5－カルボキシー 2－メチルー 1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（１４２）の合成＞

実施例５３の方法に従い、5－エトキシカルボニルー 2－メチルー1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（0.26g）から、5－カルボキシー 2－メチルー 1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（１４２）（0.15g）を得た。

［化合物（１４２）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.49(3H, s), 5.91(2H, s), 6.36(1H, dd, J=7.2 及び 1.8Hz), 7.52(1H, d, J=8.5Hz), 7.55-7.62(2H, m), 7.77(1H, dd, J=8.5 及び1.5Hz), 8.18(1H, d, J=1.3Hz), 8.24(1H, dd, J=7.4 及び 1.6Hz), 12.69(1H, s)。

＜実施例７６；2－ベンジルー5－カルボキシー1－（2－クロロベンジル）ベンズイミダゾール（１４３）の合成＞

実施例５３の方法に従い、2－ベンジルー1－（2－クロロベンジル）－5－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（0.635g）から2－ベンジルー5－カルボキシー1－（2－クロロベンジル）ベンズイミダゾール（１４３）（0.488g）を得た。

［化合物（１４３）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：4.27(2H, s), 5.57(2H, s), 6.27(1H, d, J=7.1Hz), 7.06(1H, t), 7.10-7.29(6H, m), 7.39(1H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, d, J=7.9Hz), 7.78(1H, dd, J=1.4 及び 8.6Hz), 8.21(1H, d, J=1.2Hz), 12.71(1H, br s)。

＜実施例７７；2－ベンジルー6－カルボキシー1－（2－クロロベンジル）ベン

ズイミダゾール（１４４）の合成>

実施例５３の方法に従い、2－ベンジル－1－（2－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（1.00g）から2－ベンジル－6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）ベンズイミダゾール（１４４）（0.780g）を得た。

[化合物（１４４）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：4.29(2H, s), 5.63(2H, s), 6.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.07(1H, t, J=7.6Hz), 7.15(1H, m), 7.19-7.29(5H, m), 7.49(1H, d, J=7.4Hz), 7.70(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, s), 12.73(1H, br s)。

<実施例７８；2－ベンジル－5－カルボキシ－1－（2, 4－ジクロロベンジル）ベンズイミダゾール（１４５）の合成>

実施例５３の方法に従い、2－ベンジル－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－5－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（0.50g）から2－ベンジル－5－カルボキシ－1－（2, 4－ジクロロベンジル）ベンズイミダゾール（１４５）（0.40g）を得た。

[化合物（１４５）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：4.28(2H, s), 5.55(2H, s), 6.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.08-7.22(6H, m), 7.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(1H, d, J=2.2Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.6Hz), 8.22(1H, s), 12.72(1H, br s)。

<実施例７９；2－ベンジル－6－カルボキシ－1－（2, 4－ジクロロベンジル）ベンズイミダゾール（１４６）の合成>

実施例５３の方法に従い、2－ベンジル－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（0.48g）から2－ベンジル－6－カルボキシ－1－（2, 4－ジクロロベンジル）ベンズイミダゾール（１４６）（0.35g）を得た。

[化合物（１４６）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.30(2H, s), 5.61(2H, s), 6.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.09-7.22(6H, m), 7.64(1H, d, J=2.1Hz), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.82(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.94(1H, d, J=1.2Hz), 12.78(1H, br s)。

＜実施例８０；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－カルボキシ－2－トリフルオロメチルベンズイミダゾール（１４７）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－トリフルオロメチルベンズイミダゾール（0.690g）から1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－カルボキシ－2－トリフルオロメチルベンズイミダゾール（１４７）（0.483g）を得た。

[化合物（１４７）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.87(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.98(2H, d, J=0.7Hz), 8.32(1H, s), 13.15(1H, s)。

＜実施例８１；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－5－カルボキシ－2－トリフルオロメチルベンズイミダゾール（１４８）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（ビフェニル－4－イルメチル）－5－エトキシカルボニル－2－トリフルオロメチルベンズイミダゾール（0.38g）から1－（ビフェニル－4－イルメチル）－5－カルボキシ－2－トリフルオロメチルベンズイミダゾール（１４８）（0.270g）を得た。

[化合物（１４８）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.80(2H, s), 7.19(2H, d, J=6.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.2Hz), 7.43(2H, t, J=7.3Hz), 7.82(1H, d, J=8.7Hz), 8.04(1H, d, J=8.7Hz), 8.45(1H, s)。

＜実施例８２；5－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１４９）の合成＞

3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（3.00g）に 還元鉄（6.64g）、

エタノール（48ml）及び酢酸（24ml）を加え、12時間加熱還流した。濾過助剤を用いて固形物を除去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にエタノール（100ml）と35%塩酸（5.2g）を加え、5時間加熱還流した。反応液は炭酸水素ナトリウム（6.3g）で中和し、濾過して得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル（70ml）と水（70ml）を加え分液した。有機層は水で3回洗浄し、水層は酢酸 エチルで３回抽出を行なった。得られた有機層を減圧濃縮すると、5－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（１４９）の粉末1.53gを得た。

［化合物（１４９）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.41(3H, t, J=6.9Hz), 2.67(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.1 Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.27(1H, d, J =1.4Hz)。

＜実施例８３；2－ベンジル－5－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（１５０）の合成＞

3－ニトロ－4－フェニルアセチルアミノ安息香酸エチル（3.60g）のエタノール（47ml）、酢酸（23ml）及び還元鉄（6.4g）の混合物を4時間加熱還流した。固体を濾別、濾液を濃縮した。残渣にエタノール（50ml）と35%塩酸（5g）を加え、加熱還流下で40時間撹拌した。炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルム抽出した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2－ベンジル－5－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（１５０）を2.30g得た。

［化合物（１５０）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.39(3H, t, J=7.1Hz), 4.26(2H, s), 4.37(2H, q, J=7.1 Hz), 7.22-7.36(5H, m), 7.50(1H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, dd, J=1.5 及び 8.6 Hz), 8.23(1H, d, J=1.3Hz)。

＜実施例８４、８５；6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（１５１）及び5－エトキシカルボニル－2－メチル

－1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（１５２）の合成>

5－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（1.00g）にN，N－ジメチルホルムアミド（15ml）、臭化2－ニトロベンジル（1.59g）及び炭酸水素ナトリウム（1.23g）を加え、60℃で1時間加熱した。反応液に酢酸エチル（70ml）と水（70ml）を加え分液した後、有機層は水で3回洗浄し、水層は酢酸エチルで３回抽出を行なった。得られた有機層を減圧濃縮して、6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾールと5－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾールの混合物を得た。中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル=1／4～0／100）で精製することにより、6－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（１５１）（0.614g）と5－エトキシカルボニル－2－メチル－1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（１５２）（0.259g）を得た。

[化合物（１５１）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.56(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1 Hz), 5.84(2H, s), 6.41(1H, d, J=6.8Hz), 7.44-7.53(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.88(1H, s), 8.02(1H, dd, J=8.3 及び 1.5Hz), 8.30(1H, dd, J=7.9 及び 1.5Hz)。

[化合物（１５２）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.42(3H, t, J=7.0Hz), 2.56(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.0 Hz), 5.80(2H, s), 6.43(1H, dd, J=7.6 及び 1.0Hz), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.45-7.53(2H, m), 7.95(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.27(1H, dd, J=8.0 及び 1.7Hz), 8.48(1H, d, J=1.2Hz)。

<実施例８６、８７；2－ベンジル－1－（2－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（１５３）及び2－ベンジル－1－（2－クロロベンジル）－5－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（１５４）の合成>

実施例８４、８５の方法に従い、2－ベンジル－5－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（2.37g）と臭化2－クロロベンジル（3.94g）から2－ベンジル－1－（2－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（１５３）（1.06g）と2－ベンジル－1－（2－クロロベンジル）－5－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（１５４）（0.640g）を得た。

［化合物（１５３）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.83(3H, t, J=7.1Hz), 4.23(2H, s), 4.35(2H, q, J=7.1Hz), 5.36(2H, s), 6.23(1H, d, J=7.8Hz), 6.97(1H, t, J=7.6Hz), 7.11-7.45(7H, m), 7.85(1H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, s), 8.02(1H, dd, J=1.2 及び 8.6Hz)。

［化合物（１５４）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.41(3H, t, J=7.1Hz), 4.25(2H, s), 4.41(2H, q, J=7.1Hz), 5.33(2H, s), 6.22(1H, d, J=6.9Hz), 6.97(1H, t, J=7.6Hz), 7.12-7.28(7H, m), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.95(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.60(1H, d, J=1.4Hz)。

＜実施例８８、８９；2－ベンジル－1－（2，4－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（１５５）及び2－ベンジル－1－（2，4－ジクロロベンジル）－5－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（１５６）の合成＞

実施例８４、８５の方法に従い、2－ベンジル－5－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（2.37g）と臭化2，4－ジクロロベンジル（4.45g）から2－ベンジル－1－（2，4－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（１５５）（0.49g）と2－ベンジル－1－（2，4－ジクロロベンジル）－5－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（１５６）（0.52g）を得た。

［化合物（１５５）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.39(3H, t), 4.24(2H, s), 4.37(2H, q), 5.32(2H, s),

6.08(1H, d, J=8.3Hz), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.12-7.24(5H, m), 7.41(1H, s), 7.84(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, s), 8.03(1H, d, J=8.4Hz)。

[化合物（１５６）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.42(3H, t, J=7.1Hz), 4.25(2H, s), 4.41(2H, q, J=7.1Hz), 5.28(2H, s), 6.07(1H, d, J=8.4Hz), 6.90(1H, dd, J=1.9 及び 8.4Hz), 7.08-7.28(6H, m), 7.40(1H, d, J=2.1Hz), 7.96(1H, dd, J=1.3 及び 8.3Hz), 8.56(1H, d, J=0.9Hz)。

＜実施例９０；5－エトキシカルボニル－2－トリフルオロメチルベンズイミダゾール（１５７）の合成＞

3－アミノ－4－ニトロ－安息香酸エチル（4.00g）のメタノール（100ml）溶液に5%パラジウム／炭素（0.50g）を加え、水素雰囲気下、50℃で16時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮することにより3，4－ジアミノ安息香酸エチルを得た。これにトリフルオロ酢酸（20ml）を加え、60℃で2時間撹拌した。反応液を 濃縮し、クロロホルムを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより5－エトキシカルボニル－2－トリフルオロメチルベンズイミダゾール（１５７）を4.46g得た。

[化合物（１５７）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ）：1.36(3H, t, J=7.0Hz), 4.36(2H, q, J=7.0Hz), 7.82(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.7Hz), 8.33(1H, s)。

＜実施例９１、９２；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－トリフルオロメチルベンズイミダゾール（１５８）及び1－（ビフェニル－4－イルメチル）－5－エトキシカルボニル－2－トリフルオロメチルベンズイミダゾール（１５９）の合成＞

実施例８４、８５の方法に従い、5－エトキシカルボニル－2－トリフルオロメチルベンズイミダゾール（2.00g）と4－ブロモメチルビフェニル（10.08g）から1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－トリフルオロ

メチルベンズイミダゾール（１５８）（0.69g）と1－（ビフェニル－4－イルメチル）－5－エトキシカルボニル－2－トリフルオロメチルベンズイミダゾール（１５９）（0.38g）を得た。

[化合物（１５８）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.39(3H, t), 4.38(2H, q), 5.64(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.52-7.57(4H, m), 7.95(1H, d, J=8.8Hz), 8.09(2H, dd, J=1.4 及び 8.8Hz), 8.14(1H, d, J=1.1Hz)。

[化合物（１５９）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.40(3H, t), 4.40(2H, q), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(2H, t, J=6.2Hz), 7.41(2H, t, J=7.5Hz), 7.53(4H, m), 8.08(1H, dd, J=1.3 及び 9.1Hz), 8.65(1H, s)。

＜製造例３８；1－（2－クロロベンジル）－6－ヒドロキシメチル－2－メチルベンズイミダゾールの製造＞

水素化リチウムアルミニウム（1.54g）のテトラヒドロフラン（20ml）溶液に、20～25℃の範囲で1－（2－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（2.66g）のテトラヒドロフラン（20ml）をゆっくり加えた。さらに、室温で1時間撹拌した。テトラヒドロフラン（30ml）を加え、反応液を希釈した。飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて水素化リチウムアルミニウムを分解、固化し、テトラヒドロフラン層を分離した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム／メタノール=9／1）で精製することにより、1－（2－クロロベンジル）－6－ヒドロキシメチル－2－メチルベンズイミダゾールを1.45g得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.53(3H, s), 4.77(2H, s), 5.39(2H, s), 6.40(1H, d, J=7.7Hz), 7.08(1H, t, J=7.7Hz), 7.20-7.28(3H, m), 7.45(1H, d, J=7.9Hz),

7.70(1H, d, JH=8.2Hz)。

＜製造例３９；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－ヒドロキシメチル－2－メチルベンズイミダゾールの製造＞

製造例３８の方法に従い、1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（5.30g）と水素化リチウムアルミニウム（2.17g）から1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－ヒドロキシメチル－2－メチルベンズイミダゾール（3.72g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.59(3H, s), 4.78(2H, s), 5.37(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, d, J=8.3Hz), 7.30-7.37(2H, m), 7.42(2H, t), 7.51-7.56(4H, m), 7.70(1H, d, J=8.2Hz)。

＜製造例４０；1－（2－クロロベンジル）－6－クロロメチル－2－メチルベンズイミダゾール塩酸塩の製造＞

1－（2－クロロベンジル）－6－ヒドロキシメチル－2－メチルベンズイミダゾール（3.56g）に塩化チオニル（5ml）を加え、室温で20分、80℃で20分撹拌した。過剰の塩化チオニルを減圧留去した後、残渣をクロロホルム（10ml）に溶解し、ヘキサンを加えて結晶化した。結晶を濾別、ヘキサン洗浄、乾燥することにより、1－（2－クロロベンジル）－6－クロロメチル－2－メチルベンズイミダゾール塩酸塩を4.07g得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：3.01(3H, s), 4.68(2H, s), 5.61(2H, s), 6.71(1H, d, J=7.5Hz), 7.24-7.29(1H, m), 7.38(1H, t, J=7.7Hz), 7.44(1H, s), 7.52(2H, d, J=8.2Hz), 7.92(1H, d, J=8.4Hz)。

＜製造例４１；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－クロロメチル－2－メチルベンズイミダゾールの製造＞

1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－ヒドロキシメチル－2－メチルベンズ

イミダゾール（3.62g）のクロロホルム溶液（30ml）に塩化チオニル（2ml）を室温で加え、60℃で1時間撹拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応を停止し、クロロホルム層を水洗、乾燥した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、酢酸エチルで洗浄後、乾燥することにより1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－クロロメチル－2－メチルベンズイミダゾールを2.04g得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.67(3H, s), 4.71(2H, s), 5.40(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.2Hz), 7.31-7.38(3H, m), 7.43(2H, t), 7.52-7.58(4H, m), 7.75(1H, d, J=8.2Hz)。

＜製造例４２；1－（2－クロロベンジル）－6－ホルミル－2－メチルベンズイミダゾールの製造＞

1－（2－クロロベンジル）－6－ヒドロキシメチル－2－メチルベンズイミダゾール（3.46g）のトルエン（100ml）溶液に二酸化マンガン（3.46g）を加え、モレキュラーシーブ4Aで脱水しながら3.5時間トルエンを加熱還流した。固体を濾別し、クロロホルム洗浄した。濾液を濃縮して1－（2－クロロベンジル）－6－ ホルミル－2－メチルベンズイミダゾールを3.35g得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.61(3H, s), 5.48(2H, s), 6.42(1H, d, J=7.8Hz), 7.11(1H, t, J=7.6Hz), 7.27(1H, t), 7.48(1H, d, J=8.0Hz), 7.76(1H, s), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.3Hz), 7.86(1H, d, J=8.3Hz), 10.02(1H, s)。

IR(KBr)：1676cm^{-1}。

mp：124.1－125.2℃。

＜製造例４３；1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－アセトニトリルの製造＞

1－（2－クロロベンジル）－6－クロロメチル－2－メチルベンズイミダゾール

(1.20g) のジメチルスルホキシド (10ml) 溶液にシアン化カリウム (0.450g) 及び18－クラウン－6 (0.450g) を加え、室温で18時間撹拌した。クロロホルムと水と少量のアンモニア水を加え、抽出した。有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム／メタノール=20／1) で精製することにより、1－ (2－クロロベンジル) －2－メチルベンズイミダゾール－6－アセトニトリル (0.500g) を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR(CDCl$_3$, δ) : 2.52(3H, s), 3.80(2H, s), 5.37(2H, s), 6.40(1H, d, J=7.6Hz), 7.09(1H, t), 7.10-7.19(2H, m), 7.23(1H, t), 7.44(1H, d, J=7.9Hz), 7.70(1H, d, J=8.2Hz)。

＜製造例４４；6－カルボキシー1－ (2－クロロベンジル) ベンズイミダゾールの製造＞

米国特許第5294631号に記載の方法で合成した4－アミノ－3－ (2－クロロベンジル) アミノ安息香酸 (0.490g) に98%蟻酸 (0.5ml) を加え、1時間還流した。反応液に析出した固体を集めた。水洗後、乾燥することにより6－カルボキシー1－ (2－クロロベンジル) ベンズイミダゾールを0.468g得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.69(2H, s), 7.02(1H, dd, J=1.5 及び 7.7Hz), 7.30(1H, t, J=7.5Hz), 7.36(1H, dt, J=1.7 及び 7.5Hz), 7.53(1H, dd, J=1.3 及び 7.9Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.83(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.09(1H, s), 8.54(1H, s), 12.8(1H, br s)。

＜実施例９３；1－ (2－クロロベンジル) －6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール (９２) の合成＞

4－アセチルアミノ－3－アミノ安息香酸エチル (86.0g) と炭酸カリウム (37.3g) のエタノール (750ml) 溶液に臭化2－クロロベンジル (100g) を加え、60℃で14時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を500mlまで減圧濃縮した。35%塩酸 (38

.7g）を加え、60℃で2時間撹拌した。固体を濾別後、炭酸水素ナトリウムで中和した後、エタノールを減圧留去した。酢酸エチルと水を加え、抽出した（3回）。有機層を水洗、乾燥後、有機層が300mlになるまで溶媒を留去した。析出した 結晶を濾別し、エタノールから再結晶することにより、1－（2－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾールを54.3g得た。また 、すべての濾液を集め、濃縮して得られた結晶をエタノールから再結晶することにより、1－（2－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（９２）を18.1g得た。

[化合物（９２）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1 Hz), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.8Hz), 7.25(1H, t), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, s), 8.00(1H, d d, J=1.5 及び 8.4Hz)。

mp ：126.0－127.0℃。

＜実施例９４；6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１２１）の合成＞

1－（2－クロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（60.0g）に10%水酸化ナトリウム水溶液（240g）とエタノール（200ml）を加え、2時間加熱還流した。冷却後、反応液を10%塩酸でpH6に調整し、析出した結晶を濾別、乾燥すると6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１２１）（54.7g）を得た。

[化合物（１２１）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ）：2.51(3H, s), 5.62(2H, s), 6.54(1H, d, J=7.7Hz), 7.23(1H, t, J=7.5Hz), 7.33(1H, t, J=7.7Hz), 7.55(1H, d, J=8.0Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, s)。

mp ：300.8－303.0℃。

＜実施例９５；1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－酢酸（１６０）の合成＞

1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－アセトニトリル（0.500g）に10%塩酸を加え、15時間加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム／メタノール=9／1～4／1）で精製することにより、1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－酢酸（１６０）（0.170g）を得た。

[化合物（１６０）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：2.42(3H, s), 3.56(2H, s), 5.15(2H, s), 6.33(1H, d), 6.96(1H, t), 7.03(1H, s), 7.13(2H, m), 7.35(1H, d, J=7.9Hz), 7.62(1H, d), 8.90(1H, br s)。

＜実施例９６；1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－アクリル酸メチル（１６１）の合成＞

1－（2－クロロベンジル）－6－ホルミル－2－メチルベンズイミダゾール（2.73g）の1，4－ジオキサン（50ml）溶液にトリフェニルホスホラニル酢酸メチル（4.49g）を加え、加熱還流下で6時間撹拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム/メタノール=9/1）で精製することにより1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－アクリル酸メチル（１６１）の粗精製物を7.43g得た。この粗精製物はすぐさま次の反応に用いた。

＜実施例９７；1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－アクリル酸（１６２）の合成＞

上記の1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－アクリル酸メチルの粗精製物3.29gをエタノール（20ml）に溶かし、5%水酸化ナトリウム水溶液（10.1g）を加え、2時間還流した。塩酸水溶液で反応液を中和し、溶媒

を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム／メタノール=9／1～6／1）で精製することにより、1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－アクリル酸（１６２）を1.10g得た。

［化合物（１６２）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.56(3H, s), 5.65(2H, s), 6.54(1H, d, J=15.9Hz), 6.62(1H, d, J=7.6Hz), 7.25(1H, t), 7.35(1H, t), 7.56(1H, d, J=8.1Hz), 7.60-7.70(3H, m), 7.99(1H, s), 12.35(1H, br s)。

＜実施例９８；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１６３）の合成＞

6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（45.0g）のN，N－ジメチルホルムアミド（950ml）溶液にN，N'－カルボニルジイミダゾール（45.8g）を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド（47.1g）及びジアザビシクロウンデセン（35.0g）を加え、100℃で70時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水（300ml）及びメタノール（200ml）を加え、さらに35%塩酸（60.7g）を加えて溶液をpH5.5に調整した。析出した結晶を濾別、メタノールと水（1／1）の混合液（200ml）で洗浄し、乾燥することにより6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾールを38.4g得た。また、濾液に水を加えて析出した結晶を濾別、水洗し、乾燥することにより13.3gを得た。結晶を合わせ、アセトン（3300ml）と水（900ml）を加え加熱することにより溶解した。この溶液を加熱下、溶媒を200ml留去し、冷却した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１６３）を33.8g得た。

［化合物（１６３）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.53(3H, s), 5.46(2H, s), 6.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.11(1H, m), 7.27(1H, m), 7.48(1H, m), 7.52(2H, m), 7.60(1H, m), 7.69(1H,d

, J=8.6Hz), 7.90(1H, m), 8.09(2H, m), 8.11(1H, s), 11.84(1H, br s)。

IR(KBr) : 1684, 1448cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 440(M+1)。

mp : 273.5−274.3℃。

＜実施例９９；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−エチルベンズイミダゾール（１６４）の合成＞

実施例９８の方法に従い、1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−エチル−6−カルボキシベンズイミダゾール（0.600g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.546g）、ベンゼンスルホンアミド（0.529g）、ジアザビシクロウンデセン（0.512g）から6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−エチルベンズイミダゾール（１６４）（0.473g）を得た。

[化合物（１６４）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.29(3H, t, J=7.4Hz), 2.88(2H, q, J=7.4Hz), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.37(1H, m), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.59-7.71(8H, m), 7.74(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 7.98-8.02(2H, m), 8.21(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1684cm^{-1}。

mp : 149.5−157.0℃。

＜実施例１００；5−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（１６５）の合成＞

実施例９８の方法に従い、5−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.450g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.485g）、ベンゼンスルホンアミド（0.470g）、ジアザビシクロウンデセン（0.456g）から5−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（１６５）（0.480g）を得た。

[化合物（１６５）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 6.57(1H, d, J=7.4Hz), 7.22(1H, t), 7.33(1H, t), 7.50(1H, d, J=8.6Hz), 7.54(1H, dd, J=7.9 及び 0.9Hz), 7.63(2H, t), 7.71(2H, m), 8.00(2H, d, J=7.3Hz), 8.21(1H, d, J=1.4Hz), 12.50(1H, br s)。

IR(KBr) : 1685cm^{-1}。

mp : 137.0−138.5℃。

＜実施例１０１；5−（4−クロロベンゼンスルホニルカルバモイル）−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（１６６）の合成＞

実施例９８の方法に従い、5−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.450g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.485g）、4−クロロベンゼンスルホンアミド（0.573g）、ジアザビシクロウンデセン（0.456g）から5−（4−クロロベンゼンスルホニルカルバモイル）−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（１６６）（0.520g）を得た。

[化合物（１６６）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.49(3H, s), 5.58(2H, s), 6.51(1H, d, J=7.6Hz), 7.21(1H, t), 7.32(1H, t), 7.45(1H, d, J=8.6Hz), 7.53(1H, d, J=7.8Hz), 7.69(3H, d, J=8.6Hz), 7.99(2H, d, J=8.6Hz), 8.18(1H, s), 12.58(1H, br s)。

IR(KBr) : 1619cm^{-1}。

mp : 261.5−263.0℃。

＜実施例１０２；1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−5−（2−ナフタレンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（１６７）の合成＞

実施例９８の方法に従い、5−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.450g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.485g）、2−ナフタレンスルホンアミド（0.620g）、ジアザビシクロウンデセン（0.456g）から1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−5−（2−ナフタレンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（１６７）（0.352g）を得た。

[化合物（１６７）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.48(3H, s), 5.56(2H, s), 6.49(1H, d, J=7.7Hz), 7.20(1H, t, J=7.6Hz), 7.31(1H, t, J=7.7Hz), 7.44(1H, d, J=8.6Hz), 7.52(1H, d, J=8.0Hz), 7.66-7.75(3H, m), 7.97(1H, d, J=8.8Hz), 8.04(1H, d, J=8.0Hz), 8.14(1H, d, J=8.8Hz), 8.19(1H, s), 8.23(1H, d, J=8.0Hz), 8.68(1H, s), 12.55(1H, br s)。

IR(KBr) : 1685cm^{-1}。

mp : 236.5−238.0℃。

＜実施例１０３；1−（2−クロロベンジル）−6−メタンスルホニルカルバモイル−2−メチルベンズイミダゾール（１６８）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.500g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.539g）、メタンスルホンアミド（0.316g）、ジアザビシクロウンデセン（0.506g）から1−（2−クロロベンジル）−6−メタンスルホニルカルバモイル−2−メチルベンズイミダゾール（１６８）（0.564g）を得た。

[化合物（１６８）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.49(3H, s), 3.35(3H, s), 5.60(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.8Hz), 7.23(1H, t), 7.34(1H, t, J=7.7Hz), 7.57(1H, d, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.13(1H, d, J=1.5Hz), 11.94(1H, br s)。

IR(KBr) : 1670cm^{-1}。

mp : 302.0−303.0℃。

＜実施例１０４；6−（1−ブタンスルホニルカルバモイル）−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（１６９）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.500g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.539

g）、1－ブタンスルホンアミド（0.456g）、ジアザビシクロウンデセン（0.506g）から6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１６９）（0.595g）を得た。

［化合物（１６９）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, m), 5.60(2H, s), 6.44(1H, d, J=7.6Hz), 7.23(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t), 7.56(1H, d, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 8.11(1H, d, J=1.4Hz), 11.86(1H, br s)。

IR(KBr)：1684cm^{-1}。

mp：214.0－217.0℃。

＜実施例１０５；1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－（1－オクタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（１７０）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.400g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.431g）、1－オクタンスホンアミド（0.406g）、ジアザビシクロウンデセン（0.404g）から1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－（1－オクタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（１７０）（0.309g）を得た。

［化合物（１７０）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.13-1.28(8H, m), 1.32-1.41(2H, m), 1.62-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.50(2H, t, J=8.5Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.7Hz), 7.24(1H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.58(1H, d, J=8.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.5Hz), 8.12(1H, s), 11.86(1H ,s)。

IR(KBr)：1674cm^{-1}。

mp：180.0－183.0℃。

＜実施例１０６；1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－（2－プロパンス

ルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（１７１）の合成>

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.400g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.431g）、2－プロパンスホンアミド（0.328g）、ジアザビシクロウンデセン（0.404g）から1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－（2－プロパンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（１７１）（0.417g）を得た。

[化合物（１７１）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.30(6H, d, J=6.9Hz), 2.50(3H, s), 3.81-3.87(1H, m), 5.62(2H, s), 6.46(1H, d, J=7.7Hz), 7.25(1H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.62(1H, d, J=7.9Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 8.12(1H, s), 11.83(1H, s)。

IR(KBr)：1670cm^{-1}。

mp：215.0－217.5℃。

＜実施例１０７；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メチルベンズイミダゾール（１７２）の合成>

実施例９８の方法に従い、1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－カルボキシ－2－メチルベンズイミダゾール（0.300g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.323g）、1－ブタンスルホンアミド（0.273g）、ジアザビシクロウンデセン（0.303g）から1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メチルベンズイミダゾール（１７２）（0.349g）を得た。

[化合物（１７２）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.36-1.43(2H, m), 1.63-1.72(2H, m), 2.57(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.60(2H, s), 7.21(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.68(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 8.26(1H, d, J=1.4Hz), 11.97(1H, s)。

IR(KBr)：1676cm^{-1}。

mp : 219.5−222.5℃。

＜実施例１０８；6−（1−ブタンスルホニルカルバモイル）−1−（2，4−ジクロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（１７３）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6−カルキボキシ−1−（2，4−ジクロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.400g）、N，N'−カルボニルジイミダゾール（0.431g）、1−ブタンスルホンアミド（0.364g）、ジアザビシクロウンデセン（0.404g）から6−（1−ブタンスルホニルカルバモイル）−1−（2，4−ジクロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（１７３）（0.459g）を得た。

［化合物（１７３）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.36-1.42(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.50(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.11(1H, d, J=1.3Hz), 11.90(1H, s)。

IR(KBr) : 1670cm^{-1}。

mp : 222.0−223.0℃。

＜実施例１０９；1−（ビフェニル−4−イルメチル）−6−（1−ブタンスルホニルカルバモイル）−2−エチルベンズイミダゾール（１７４）の合成＞

実施例９８の方法に従い、1−（ビフェニル−4−イルメチル）−6−カルボキシ−2−エチルベンズイミダゾール（0.300g）、N，N'−カルボニルジイミダゾール（0.340g）、ブタンスルホンアミド（0.300g）、ジアザビシクロウンデセン（0.320g）から1−（ビフェニル−4−イルメチル）−6−（1−ブタンスルホニルカルバモイル）−2−エチルベンズイミダゾール（１７４）（0.300g）を得た。

［化合物（１７４）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.35-1.44(2H, m), 1.64-1.72(2H, m), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.52(2H, t, J=7.7Hz)

, 5.61(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.67(4H, m), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.27(1H, d, J=1.3Hz), 12.01(1H, s)。IR(Nujol) : 1687,1682cm^{-1}。mp : 171.8−173.0℃。

＜実施例１１０；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−トリフルオロメチルベンズイミダゾール（１７５）＞

実施例９８の方法に従い、1−（ビフェニル−4−イルメチル）−6−カルボキシ−2−トリフルオロメチルベンズイミダゾール（0.483g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.396g）、ベンゼンスルホンアミド（0.383g）、ジアザビシクロウンデセン（0.371g）から6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−トリフルオロメチルベンズイミダゾール（１７５）（0.508g）を得た。

[化合物（１７５）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.81(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(6H, m), 7.70(1H, t, J=7.4Hz), 7.91(1H, dd, J=8.7 及び 1.4Hz), 7.96-8.01(3H, m), 8.42(1H, s), 12.65(1H, s)。

IR(KBr) : 1685cm^{-1}。

mp : 164.5−167.0℃。

＜実施例１１１；5−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−トリフルオロメチルベンズイミダゾール（１７６）の合成＞

実施例９８の方法に従い、1−（ビフェニル−4−イルメチル）−5−カルボキシ−2−トリフルオロメチルベンズイミダゾール（0.270g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.221g）、ベンゼンスルホンアミド（0.214g）、ジアザビシクロウンデセン（0.207g）から5−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニ

ル－4－イルメチル）－2－トリフルオロメチルベンズイミダゾール（１７６）（0.286g）を得た。

［化合物（１７６）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：5.79(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.59-7.67(6H, m), 7.72(1H, t, J=7.6Hz), 7.83(1H, d, J=8.8Hz), 7.94(1H, d, J=8.9Hz), 8.02(2H, d, J=7.4Hz), 8.49(1H, s), 12.69(1H, s)。

IR(KBr)：1699cm^{-1}。

mp：248.5－251.0℃。

＜実施例１１２；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－シクロプロピル－1－（2－フルオロベンジル）ベンズイミダゾール（１７７）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－2－シクロプロピル－1－（2－フルオロベンジル）ベンズイミダゾール（0.930ｇ）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.972ｇ）、ベンゼンスルホンアミド（0.942ｇ）、ジアザビシクロウンデセン（0.906ｇ）から6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－シクロプロピル－1－（2－フルオロベンジル）ベンズイミダゾール（１７７）（0.730ｇ）を得た。

［化合物（１７７）の物性］

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ)：1.04 (4H, m), 2.15 (1H, m), 5.70 (2H, s), 6.85 (1H, t, J=7.5Hz), 7.12 (1H, t, J=7.5Hz), 7.22-7.38 (2H, m), 7.54-7.70 (5H, m), 7.99 (2H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, s)。

白色粉末。

＜実施例１１３；N－ベンゼンスルホニル－3－［1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－イル］アクリルアミド（１７８）の合成＞

実施例９８の方法に従い、1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－アクリル酸（1.10g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（1.09g）

、ベンゼンスルホンアミド（1.06g）、ジアザビシクロウンデセン（1.02g）からN－ベンゼンスルホニル－３－［1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－イル］アクリルアミド（１７８）（1.05g）を得た。

［化合物（１７８）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.47(3H ,s), 5.55(2H, s), 6.46-6.55(2H, m), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.32(1H, t, J=7.7Hz), 7.40(1H, d, J=8.4Hz), 7.52-7.66(6H, m), 7.69(1H, t), 7.93(2H, d, J=7.9Hz), 12.17(1H, br s)。

IR(KBr)：1687cm^{-1}。

Mass(FAB)：m/e 466(M+1)。

mp：243.1－244.3℃。

＜実施例１１４；N－ベンゼンスルホニル－2－［1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－イル］アセトアミド（１７９）の合成＞

実施例９８の方法に従い、1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－酢酸（0.170g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.175g）、ベンゼンスルホンアミド（0.170g）、ジアザビシクロウンデセン（0.164g）からN－ベンゼンスルホニル－２－［1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－イル］アセトアミド（１７９）（0.09g）を得た。

［化合物（１７９）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.44(3H, s), 3.57(2H, s), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.7Hz), 6.96(1H, d, J=7.0Hz), 7.16(1H, s), 7.20(1H, t), 7.32(1H, t), 7.47(1H, d, J=8.2Hz), 7.52-7.59(3H, m), 7.67(1H, t, J=7.5Hz), 7.84(2H, d, J=7.4Hz), 12.28(1H, br s)。

IR(KBr) 1719cm^{-1}。

mp：236.2－237.8℃。

＜実施例１１５；1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８０）の合成＞

6－カルボキシ－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（9.00g）にジクロロメタン（150ml）と数滴のN，N－ジメチルホルムアミドを加え、氷冷した。塩化オキサリル（6.84g）を滴下し、数分間撹拌した。さらに室温で1.5時間撹拌した後、約3分の1容まで減圧濃縮した。析出を集め、これを氷冷下2－アミノメチルピリジン（2.69g）とトリエチルアミン（7.34g）のジクロロメタン（200ml）溶液に数回に分けて加えた。15時間撹拌した後、反応液を水で3回洗浄し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有 機層を減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化した。結晶を濾別し、乾燥すると1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバ モイル］ベンズイミダゾール（１８０）を4.35g得た。

［化合物（１８０）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$，δ）：2.56(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.40(2H, s), 6.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.22(1H, dd, J=7.4 及び 4.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.1Hz), 7.62-7.79(4H, m), 7.86(1H, d, J=1.1Hz)8.57, (1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr)：1645cm^{-1}。

mp：204.5－206.5℃。

＜実施例１１６；1－メチル－2－n－プロピル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８１）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6－カルボキシ－1－メチル－2－n－プロピルベンズイミダゾール（0.402g）、塩化オキサリル（0.468g）、2－アミノメチルピリジン（0.199g）、トリエチルアミン（0.559g）から1－メチル－2－n－プロピル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８１）（0.213g）を得た。

［化合物（１８１）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$，δ）：1.08(3H, t, J=7.4Hz) 1.92(2H, m) 2.88(2H, m) 3.76

(3H, s) 4.80(2H, d, J=4.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.5 及び 7.5Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.67-7.77(4H, m), 7.80(1H, s), 8.58(1H, dd, J=4.9 及び 0.9 Hz)。

IR(KBr) : 1647cm^{-1}。

mp : 140.5−141.5℃。

＜実施例１１７；1−（2−クロロベンジル)−2−メチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８２）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.300g）、塩化オキサリル（0.253g）、2−アミノメチルピリジン（0.108g）、トリエチルアミン（0.302g）から1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８２）（0.164g）を得た。

［化合物（１８２）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.45(2H, s), 6.40(1H, d, J=7.8Hz), 7.08(1H, t, J=7.6Hz), 7.20-7.27(2H, m), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.45(1H, dd, J=0.9 及び 8.1Hz), 7.64(1H, s), 7.65-7.69(1H, m), 7.72(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, d, J=1.2Hz), 8.56(1H, d, J=4.7Hz)。

IR(KBr) : 1646cm^{-1}。

mp : 156.5−157.5℃。

＜実施例１１８；2−n−プロピル−1−i−プロピル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８３）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6−カルボキシ−2−n−プロピル−1−i−プロピルベンズイミダゾール（0.095g）、塩化オキサリル（0.100g）、2−アミノメチルピリジン（0.039g）、トリエチルアミン（0.097g）から2−n−プロピル−1−i−プロピル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（1

８３）（0.020g）を得た。

［化合物（１８３）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.69(6H, d, J=7.1Hz), 1.87-1.93(2H, m), 2.90(2H, t, J=7.8Hz), 4.69-4.75(1H, m), 4.80(2H, d, J=4.9Hz), 7.23(1H, dd, J=7.3 及び 2.1Hz), 7.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.62-7.77(4H, m), 8.21(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.5Hz)。

IR(KBr)：1631cm^{-1}。

mp：155.0－156.9℃。

＜実施例１１９；1－n－ブチル－2－n－プロピル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８４）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、1－n－ブチル－6－カルボキシ－2－n－プロピルベンズイミダゾール（0.500g）、塩化オキサリル（0.487g）、2－アミノメチルピリジン（0.208g）、トリエチルアミン（0.582g）から1－n－ブチル－2－n－プロピル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８４）（0.283g）を得た。

［化合物（１８４）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：0.97(3H, t, J=7.3Hz), 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.46(2H, m), 1.76-1.83(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.86(2H, t, J=7.8Hz), 4.15(2H, t, J=7.6Hz), 4.81(2H, d, J=4.8Hz), 7.23(1H, dd, J=7.3 及び 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.63-7.76(4H, m), 8.02(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.7Hz)。

IR(KBr)：1631cm^{-1}。

mp：105.8－107.2℃。

＜実施例１２０；1－（3－クロロベンジル）－2－n－プロピル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８５）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6－カルボキシ－1－（3－クロロベンジル）－2－

n－プロピルベンズイミダゾール（0.580g）、塩化オキサリル（0.407g）、2－アミノメチルピリジン（0.173g）、トリエチルアミン（0.486g）から1－（3－クロロベンジル）－2－n－プロピル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８５）（0.311g）を得た。

［化合物（１８５）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.03(3H, t, J=7.4Hz), 1.85-1.93(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.5Hz), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.36(2H, s), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 7.02(1H, s), 7.20-7.28(3H, m), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.63-7.73(3H, m), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, d, J=1.3Hz), 8.57(1H, d, J=4.7Hz)。

IR(KBr)：1643cm^{-1}。

mp：157.7－158.8℃。

＜実施例１２１；1－ベンジル－2－n－プロピル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８６）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、1－ベンジル－6－カルボキシ－2－n－プロピルベンズイミダゾール（0.850g）、塩化オキサリル（0.949g）、2－アミノメチルピリジン（0.404g）、トリエチルアミン（1.132g）から1－ベンジル－2－n－プロピル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８６）（0.350g）を得た。

［化合物（１８６）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.83-1.92(2H, m), 2.82(2H, t, J=7.6Hz), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.40(2H, s), 7.03(2H, d, J=6.5Hz), 7.21(1H, dd, J=7.1 及び 2.1Hz), 7.18-7.34(4H, m), 7.60(1H, s), 7.65-7.72(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, d, J=1.2Hz), 8.56(1H,d,J=4.2Hz)。

IR(KBr)：1642cm^{-1}。

mp：121.9－123.1℃。

＜実施例１２２；1－（4－クロロベンジル）－2－プロピル－6－［（2－ピリ

ジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８７）の合成>

実施例１１５の方法に従い、6－カルボキシ－1－（4－クロロベンジル）－2－プロピルベンズイミダゾール（0.547g）、塩化オキサリル（0.384g）、2－アミノメチルピリジン（0.163g）、トリエチルアミン（0.458g）から1－（4－クロロベンジル）－2－プロピル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８７）（0.089g）を得た。

［化合物（１８７）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.84-1.92(2H, m), 2.77-2.83(2H, m), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.36(2H, s), 6.96(2H, d, J=8.3Hz), 7.22(1H, dd, J=6.4 及び 0.4Hz), 7.27(2H, dd, J=8.3 及び 1.3Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.62-7.73(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, d, J=0.9Hz), 8.56(1H, dd, J=4.9 及び 0.8Hz)。

IR(KBr)：1643cm^{-1}。

mp：158.8－161.0℃。

＜実施例１２３；2－ベンジル－1－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８８）の合成>

実施例１１５の方法に従い、2－ベンジル－6－カルボキシ－1－メチルベンズイミダゾール（0.310g）、塩化オキサリル（0.295g）、2－アミノメチルピリジン（0.108g）、トリエチルアミン（0.303g）から2－ベンジル－1－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８８）（0.171g）を得た。

［化合物（１８８）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：3.66(3H, s), 4.35(2H, s), 4,80(2H, d, J=4.8Hz), 7.21-7.37(7H, m), 7.66(1H, br t), 7.67-7.73(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.9Hz)

IR(KBr)：1632cm^{-1}。

mp : 168.5−169.5℃。

＜実施例１２４；1−（2，6−ジクロロベンジル）−2−メチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８９）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6−カルボキシ−1−（2，6−ジクロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.600g）、塩化オキサリル（0.472g）、2−アミノメチルピリジン（0.201g）、トリエチルアミン（0.188g）から1−（2，6−ジクロロベンジル）−2−メチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１８９）（0.040g）を得た。

［化合物（１８９）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$，δ）：2.62(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.7Hz), 5.62(2H, s), 7.23(1H, dd, J=7.1 及び 2.2Hz), 7.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.32(1H, d, J=7.9Hz), 7.39(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(1H, s), 7.66-7.71(3H, m), 7.78(1H, s), 8.60(1H, d, J=4.6Hz)。

IR(KBr)：1635cm^{-1}。

mp : 225.7−226.9℃。

＜実施例１２５；2−メチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］−1−［2−（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（１９０）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6−カルボキシ−2−メチル−1−［2−（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（0.970g）、塩化オキサリル（0.736g）、2−アミノメチルピリジン（0.261g）、トリエチルアミン（0.726g）から2−メチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］−1−［2−（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（１９０）（0.713g）を得た。

［化合物（１９０）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$，δ）：2.54(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.9Hz), 7.22(1H, t, J=5.8Hz), 7.34(2H, t, J=8.8Hz), 7.40(1H, t

, J=7.5Hz), 7.62(1H, br s), 7.68(1H, dt, J=1.7 及び 7.7Hz), 7.72-7.82(3H , m), 7.87(1H, s), 8.56(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1648cm^{-1}。

mp : 172−174℃。

＜実施例１２６；2−メチル−6−［(2−ピリジルメチル) カルバモイル］−1−［4−(トリフルオロメチル) ベンジル］ベンズイミダゾール（１９１）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6−カルボキシ−2−メチル−1−［4−(トリフルオロメチル) ベンジル］ベンズイミダゾール (0.970g)、塩化オキサリル (0.736g)、2−アミノメチルピリジン (0.261g)、トリエチルアミン (0.726g) から2−メチル−6−［(2−ピリジルメチル) カルバモイル］−1−［4−(トリフルオロメチル) ベンジル］ベンズイミダゾール（１９１） (0.194g) を得た。

［化合物（１９１）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.59(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.7Hz), 5.45(2H, s), 7.15 (2H, d, J=8.2Hz), 7.23(1H, m), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.58(2H, d, J=8.2Hz), 7.63(1H, br s), 7.67-7.74(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.3Hz), 7.93(1H, s), 8.57(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1637cm^{-1}。

mp : 188.5−190.0℃。

＜実施例１２７； 1−(3, 4−ジクロロベンジル) −2−メチル−6−［(2−ピリジルメチル) カルバモイル］ベンズイミダゾール（１９２）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6−カルボキシ−1−(3, 4−ジクロロベンジル) −2−メチルベンズイミダゾール (0.500g)、塩化オキサリル (0.393g)、2−アミノメチルピリジン (0.167g)、トリエチルアミン (0.469g) から1−(3, 4−ジクロロベンジル) −2−メチル−6−［(2−ピリジルメチル) カルバモイル］ベンズイミダゾール（１９２） (0.264g) を得た。

[化合物（１９２）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.58(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.33(2H, s), 6.85(1H, dd, J=8.3 及び 2.2Hz), 7.14(1H, d, J=2.1Hz), 7.22(1H, dd, J=7.3 及び 5.6Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.38(1H, d, J=8.3Hz), 7.65-7.77(4H, m), 7.92(1H, d, J=1.2Hz), 8.57(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(KBr) : 1638cm^{-1}。

mp : 219.0－220.7℃。

＜実施例１２８；2－メチル－1－（2－メチルベンジル）－6－[（2－ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（１９３）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6－カルボキシ－2－メチル－1－（2－メチルベンジル）ベンズイミダゾール（0.453g）、塩化オキサリル（0.411g）、2－アミノメチルピリジン（0.175g）、トリエチルアミン（0.490g）から2－メチル－1－（2－メチルベンジル）－6－[（2－ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（１９３）（0.100g）を得た。

[化合物（１９３）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.42(3H, s), 2.54(3H, s), 4.75(2H, d, J=4.9Hz), 5.32(2H, s), 6.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.01(1H, t, J=7.8Hz), 7.17-7.24(3H, m), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.60(1H, s), 7.63-7.73(2H, m), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, d, J=1.4Hz), 8.56(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1635cm^{-1}。

mp : 154.0－157.0℃。

＜実施例１２９；1－（2－メトキシベンジル）－2－メチル－6－[（2－ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（１９４）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6－カルボキシ－1－（2－メトキシベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.997g）、塩化オキサリル（0.858g）、2－アミノメチルピリジン（0.309g）、トリエチルアミン（1.02g）から1－（2－メトキシベ

ンジル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１９４）（0.918g）を得た。

［化合物（１９４）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.60(3H, s), 3.89(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.36(2H, s), 6.60(1H, d, J=7.4Hz), 6.79(1H, dt, J=0.8 及び 7.4Hz), 6.91(1H, d, J=7.4Hz), 7.20-7.28(2H, m), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.56(1H, br t), 7.66-7.75(3H, m), 7.95(1H, m), 8.57(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr)：1652cm^{-1}。

mp：136－138.5℃。

＜実施例１３０；1－（4－メトキシベンジル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１９５）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6－カルボキシ－1－（4－メトキシベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.985g）、塩化オキサリル（0.858g）、2－アミノメチルピリジン（0.309g）、トリエチルアミン（1.02g）から1－（4－メトキシベンジル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１９５）（0.697g）を得た。

［化合物（１９５）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.59(3H, s), 3.76(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.32(2H, s), 6.83(2H, m), 7.00(2H, m), 7.22(1H, dd, J=5.1 及び 6.8Hz), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.60(1H, br t), 7.67-7.76(3H, m), 7.97(1H, d, J=1.2Hz), 8.57(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr)：1652cm^{-1}。

mp：191.5－192.2℃。

＜実施例１３１；1－［2－（ベンゼンスルホニルメチル）ベンジル］－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１９６）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、1－［2－（ベンゼンスルホニルメチル）ベンジル］－6－カルボキシ－2－メチルベンズイミダゾール（0.74g）、塩化オキサリル（0.45g）、2－アミノメチルピリジン（0.19g）、トリエチルアミン（0.53g）から1－［2－（ベンゼンスルホニルメチル）ベンジル］－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１９６）（0.64g）を得た。

［化合物（１９６）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.57(3H, s), 4.50(2H, s), 4.74(2H, d, J=4.9Hz), 5.59(2H, s), 6.63(1H, d, J=7.7Hz), 6.87(1H, d, J=7.4 及び 1.5Hz), 7.09-7.19(3H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 7.53-7.61(3H, m), 7.64(1H, dt, J=7.6 及び 1.6Hz), 7.68-7.79(5H, m), 7.84(1H, s), 8.52(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(neat) 1646cm^{-1}。

液体。

＜実施例１３２；1－（2－シアノベンジル）－2－メチル－ 6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１９７）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6－カルボキシ－1－（2－シアノベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（1.14g）、塩化オキサリル（0.998g）、2－アミノメチルピリジン（0.425g）、トリエチルアミン（1.19g）から1－（2－シアノベンジル）－2－メチル－ 6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１９７）（1.03g）を得た。

［化合物（１９７）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.58(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.59(2H, s), 6.64(1H, d, J=7.4Hz), 7.21(1H, dt, J=5.6 及び 1.8Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.39-7.47(2H, m), 7.65-7.79(5H, m), 7.89(1H, s), 8.56(1H, dd, J=4.9 及び 0.9Hz)。

IR(KBr)：2223, 1642cm^{-1}。

mp : 150.5－151.4℃。

＜実施例１３３；1－（ビフェニル－2－イルメチル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１９８）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、1－（ビフェニル－2－イルメチル）－6－カルボキシ－2－メチルベンズイミダゾール（1.07g）、塩化オキサリル（0.796g）、2－アミノメチルピリジン（0.339g）、トリエチルアミン（0.950g）から1－（ビフェニル－2－イルメチル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１９８）（0.672g）を得た。

［化合物（１９８）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.38(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.27(2H, s), 6.64(1H, d, J=8.0Hz), 7.17-7.24(2H, m), 7.29-7.43(6H, m), 7.48(2H, t, J=5.5Hz), 7.49(1H, s), 7.57-7.73(3H, m), 7.80(1H, d, J=1.0Hz), 8.58(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr)：1630, 1619cm^{-1}。

mp：179.8－180.8℃。

＜実施例１３４；1－ベンジル－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１９９）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、1－ベンジル－6－カルボキシ－2－メチルベンズイミダゾール（0.59g）、塩化オキサリル（0.56g）、2－アミノメチルピリジン（0.24g）、トリエチルアミン（0.67g）から1－ベンジル－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（１９９）（0.66g）を得た。

［化合物（１９９）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.58(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.9Hz), 5.36(2H, s), 7.02-7.06(2H, m), 7.21(1H, dd, J=6.9 及び 5.0Hz), 7.27-7.35(4H, m), 7.65-7.75(4H, m), 7.96(1H, d, J=0.8Hz), 8.56(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(KBr) : 1640cm^{-1}。

mp : 124.0−124.9℃。

＜実施例１３５；1−（4−t−ブチルベンジル）−2−メチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２００）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、1−（4−t−ブチルベンジル）−6−カルボキシ−2−メチルベンズイミダゾール（0.544g）、塩化オキサリル（0.428g）、2−アミノメチルピリジン（0.183g）、トリエチルアミン（0.511g）から1−（4−t−ブチルベンジル）−2−メチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２００）（0.477g）を得た。

［化合物（２００）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.27(9H, s), 2.60(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.9Hz), 5.34(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.3Hz), 7.21(1H, dd, J=7.3 及び 5.1Hz), 7.29-7.35(3H, m), 7.62(1H, br s), 7.65-7.75(3H, m), 7.96(1H, d, J=1.1Hz), 8.57(1H, d, J =4.7Hz)。

IR(KBr) : 1646cm^{-1}。

mp : 140.4−142.8℃。

＜実施例１３６；2−メチル−1−（2−ナフチルメチル）−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２０１）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6−カルボキシ−2−メチル−1−（2−ナフチルメチル）ベンズイミダゾール（0.80g）、塩化オキサリル（0.64g）、2−アミノメチルピリジン（0.27g）、トリエチルアミン（0.77g）から2−メチル−1−（2−ナフチルメチル）−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２０１）（0.47g）を得た。

［化合物（２０１）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.60(3H, s), 4.75(2H, d, J=4.9Hz), 5.52(2H, s), 7.17-7.23(2H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 7.38(1H, s), 7.43-7.48(2H, m), 7.60-

7.82(7H, m), 8.00(1H, d, J=1.0Hz), 8.53(1H, d, J =4.7Hz)。

IR(KBr) : 1640cm^{-1}。

mp : 143.0−144.5℃。

＜実施例１３７；1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−エチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２０２）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、1−（ビフェニル−4−イルメチル）−6−カルボキシ−2−エチルベンズイミダゾール（0.500g）、塩化オキサリル（0.356g）、2−アミノメチルピリジン（0.151g）、トリエチルアミン（0.424g）から1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−エチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２０２）（0.410g）を得た。

［化合物（２０２）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.45(3H, t, J=7.7Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 4.77(2H, d, J=4.7Hz), 5.43(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.2Hz), 7.20(1H, dt, J=4.9 及び 7.7Hz), 7.33(2H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.5Hz), 7.49-7.55(4H, m), 7.61(1H, br t), 7.67(1H, dt, J=7.8 及び 1.8Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, s), 8.56(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1640cm^{-1}。

mp : 123.0−124.0℃。

＜実施例１３８；1−（2−クロロベンジル）−6−［2−（ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２０３）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）ベンズイミダゾール（0.461g）、塩化オキサリル（0.728g）、2−アミノメチルピリジン（0.174g）、トリエチルアミン（0.486g）から1−（2−クロロベンジル）−6−［2−（ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２０３）（0.110g）を得た。

［化合物（２０３）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.51(2H, s), 6.92(1H, d, J=6.5 Hz), 7.17-7.31(3H, m), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.45(1H, dd, J=1.1 及び 8.0 Hz), 7.69(1H, dt, J=1.8 及び 7.7Hz), 7.67-7.73(1H, br s), 7.76(1H, dd, J =1.5 及び 8.4Hz), 7.87(1H, d, J=8.4Hz), 8.05(2H, s), 8.57(1H, d, J =4.9H z)。

IR(KBr) : 1646cm^{-1}。

mp : 144.0−145.0℃。

＜実施例１３９；2−メチル−1−（2−ニトロベンジル）−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２０４）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、6−カルボキシ−2−メチル−1−（2−ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（0.367g）、塩化オキサリル（0.299g）、2−アミノメチルピリジン（0.217g）、トリエチルアミン（0.360g）から2−メチル−1−（2−ニトロベンジル）−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２０４）（0.241g）を得た。

［化合物（２０４）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.56(3H, s), 4.75(2H, d, J=4.8Hz), 5.83(2H, s), 6.41 (1H, d, J=7.8 及び 1.2Hz), 7.22(1H, dt, J=5.0 及び 1.7Hz), 7.32(1H, d, J =7.9Hz), 7.43-7.52(2H, m), 7.64(1H, s), 7.68(1H, dt, J=7.6 及び 1.7Hz),7 .75(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.82(1H, d, J=1.3Hz), 8.28(1H, dd, J=8.0 及び 1.7Hz), 8.56(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1645cm^{-1}。

mp : 194.8−196.7℃。

＜実施例１４０；2−メチル−1−（2−ニトロベンジル）−5−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２０５）の合成＞

実施例１１５の方法に従い、5−カルボキシ−2−メチル−1−（2−ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（0.096g）、塩化オキサリル（0.078g）、2−アミノメ

チルピリジン（0.048g）、トリエチルアミン（0.093g）から2－メチル－1－（2－ニトロベンジル）－5－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２０５）（0.079g）を得た。

［化合物（２０５）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.57(3H, s), 4.80(2H, d, J=4.7Hz), 5.80(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.4 及び 0.8Hz), 7.17(1H, d, J=8.4Hz), 7.22(1H, dt, J=5.5 及び 1.8Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.44-7.52(2H, m), 7.67(1H, s), 7.69(1H, dt, J=7.8 及び 1.9Hz), 7.82(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.27(1H, dd, J=8.0 及び 1.6Hz), 8.28(1H, d, J=1.4Hz), 8.56(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr)：1645cm^{-1}。

mp：～96℃(分解を伴う)。

＜実施例１４１；1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－（2－ナフタレンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾールナトリウム塩（２０６）の合成＞

6－カルボキシー1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.500g）のN, N－ジメチルホルムアミド（20ml）溶液にN, N'－カルボニルジイミダゾール（0.541g）を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、2－ナフタレンスルホンアミド（0.689g）及びジアザビシクロウンデセン（0.506g）のN, N－ジメチルホルムアミド（5ml）溶液を加え、100℃で48時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出（2回）して得られた有機 層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、撹拌した。析出した結晶を濾別し、少量のメタノールに溶かし、さらに酢酸エチルを加え、結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－（2－ナフ タレンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾールナトリウム塩（２０６）を0.508g得た。

[化合物（２０６）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.46(3H, s), 5.51(2H, s), 6.38(1H, d, J=7.9Hz), 7.17(1H, t, J=7.5Hz), 7.30(1H, t), 7.45(1H, d, J=8.5Hz), 7.51-7.57(3H, m), 7.77-7.93(5H, m), 7.99(1H, m), 8.35(1H, s)。

IR(KBr) : 1594cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 512(M+1)。

mp : 352.0−354.5℃。

＜実施例１４２；1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−6−（1−ナフタレンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾールナトリウム塩（２０７）の合成＞

実施例１４１の方法に従い、6−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.600g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.647g）、1−ナフタレンスルホンアミド（0.829g）、ジアザビシクロウンデセン（0.608g）から1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−6−（1−ナフタレンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾールナトリウム塩（２０７）（0.390g）を得た。

[化合物（２０７）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.46(3H, s), 5.49(2H, s), 6.39(1H, d, J=7.8Hz), 7.16(1H, t, J=7.5Hz), 7.31(1H, t, J=7.3Hz), 7.36(1H, t), 7.40-7.45(2H, m), 7.50(1H, t, J=7.7Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.75-7.81(2H, m), 7.87(1H, d, J=7.9Hz), 7.93(1H, d, J=8.2Hz), 8.09(1H, d, J=7.3Hz), 8.86(1H, d, J=8.5Hz)。

IR(KBr) : 1633cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 512(M+1)。

mp : ～265℃(分解を伴う)。

＜実施例１４３；6−（4−クロロベンゼンスルホニルカルバモイル）−1−（2

ークロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾールナトリウム塩（２０８）の合成＞

実施例１４１の方法に従い、6－カルボキシー1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.400g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.432g）、4－クロロベンゼンスルホンアミド（0.510g）、ジアザビシクロウンデセン（0.404g）から6－（4－クロロベンゼンスルホニルカルバモイル）－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾールナトリウム塩（２０８）（0.270g）を得た。

[化合物（２０８）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.46(3H, s), 5.52(2H, s), 6.38(1H, d, J=7.4Hz), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.31(1H, t, J=7.6Hz), 7.39(2H, d, J=8.5Hz), 7.45(1H, d, J=8.9Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.76-7.82(4H, m)。

IR(KBr)：1592cm^{-1}。

Mass(FAB)：m/e 496(M+1)。

mp：360－362℃(分解)。

＜実施例１４４；6－（3－クロロベンゼンスルホニルカルバモイル）－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２０９）の合成＞

実施例１４１の方法に従い、6－カルボキシー1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.450g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.486g）、3－クロロベンゼンスルホンアミド（0.573g）、ジアザビシクロウンデセン（0.456g）から6－（3－クロロベンゼンスルホニルカルバモイル）－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾールナトリウム塩を得た。これをメタノールと水の混合溶液にとかし、10%塩酸でpH5～6にした。析出した結晶を濾別、乾燥することにより、6－（3－クロロベンゼンスルホニルカルバモイル）－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２０９）（0.420g）を得た。

[化合物（２０９）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.51(3H, s), 5.63(2H, s), 6.48(1H, d, J=7.7Hz), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=7.7Hz), 7.56(1H, t, J=8.0Hz), 7.64(1H, t, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.78(2H, t, J=8.6Hz), 7.91(1H, d, J=7.6Hz), 7.95(1H, d, J=1.6Hz), 8.10(1H, s)。

IR(KBr) : 1687cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 474(M+1)。

mp : 254.5－257.5℃(分解を伴う)。

＜実施例１４５；5－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－ベンジル－1－（2－クロロベンジル）ベンズイミダゾール（２１０）の合成＞

実施例１４４の方法に従い、2－ベンジル－5－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）ベンズイミダゾール（0.466g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.401g）、ベンゼンスルホンアミド（0.389g）、ジアザビシクロウンデセン（0.377g）から5－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－ベンジル－1－（2－クロロベンジル）ベンズイミダゾール（２１０）（0.447g）を得た。

[化合物（２１０）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.28(2H, s), 5.57(2H, s), 6.23(1H, d, J=7.6Hz), 7.04(1H, t, J=7.6Hz), 7.10-7.26(6H, m), 7.40(1H, d, J=8.6Hz), 7.46(1H, d, J=8.0Hz), 7.61-7.73(4H, m), 8.00(2H, d, J=7.6Hz), 8.23(1H, s), 12.43(1H, br s)。

IR(KBr) : 1685cm^{-1}。

mp : 152.0－155.0℃。

＜実施例１４６；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－ベンジル－1－（2－クロロベンジル）ベンズイミダゾール（２１１）の合成＞

実施例１４４の方法に従い、2－ベンジル－6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）ベンズイミダゾール（0.760g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0

.654g)、ベンゼンスルホンアミド(0.634g)、ジアザビシクロウンデセン(0.614g)から6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－ベンジル－1－(2－クロロベンジル)ベンズイミダゾール(２１１)(0.803g)を得た。

[化合物(２１１)の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.41(2H, s), 5.71(2H, s), 6.32(1H, d, J=7.7Hz), 7.06(1H, t, J=7.7Hz), 7.14-7.30(6H, m), 7.50(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(2H, t), 7.70(1H, t), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 7.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.97(2H, d, J=8.2Hz), 8.16(1H, s), 12.60(1H, br s)。

IR(KBr) : 1704cm^{-1}。

mp : 143.0－144.5℃。

＜実施例１４７；1－(2, 4－ジクロロベンジル)－2－メチル－6－[(2－ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(１８０)の合成＞

6－カルボキシ－1－(2, 4－ジクロロベンジル)－2－メチルベンズイミダゾール(0.627g)にジクロロメタン(10ml)と一滴のN, N－ジメチルホルムアミドを加え、氷冷した。塩化オキサリル(0.493g)を滴下し、数分撹拌した。さらに室温で１時間撹拌した後、減圧濃縮を行ない、塩化オキサリルを除去し、残渣をジクロロメタン(10ml)に溶解した。氷冷下この溶液を、2－アミノメチルピリジン(0.167g)とトリエチルアミン(0.469g)の塩化メチレン(5ml)溶液に滴下した。1時間撹拌した後、反応液を水で3回洗浄し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒：アセトン／ジエチルエーテル=1／1)にて精製した。さらに酢酸エチル(5ml)に溶解し、ヘキサン(2ml)を加え結晶化した。結晶を濾別し、乾燥すると1－(2, 4－ジクロロベンジル)－2－メチル－6－[(2－ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール(１８０)を0.359g得た。

[化合物(１８０)の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.40(2H, s), 6.33

(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.22(1H, dd, J=7.4 及び 4.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.1Hz), 7.62-7.79(4H, m), 7.86(1H, d, J=1.1Hz), 8.57, (1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1645cm^{-1}。

mp : 204.1−206.3℃。

＜実施例１４８；1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−メチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２１２）の合成＞

1−（ビフェニル−4−イルメチル）−6−カルボキシ−2−メチルベンズイミダゾール（0.886g）とN, N−ジメチルホルムアミド（1滴）のジクロロメタン（13ml）溶液に、氷冷下で塩化オキサリル（0.655g）を加え、室温で15時間撹拌した。析出した結晶を濾別、塩化メチレン洗浄し、減圧乾燥した。この結晶を、2−アミノメチルピリジン（0.235g）とトリエチルアミン（0.653g）のジクロロメタン（15ml）溶液に氷冷下で加え、1時間撹拌した。反応液に水を加え反応を停止し、水洗（2回）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−メチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２１２）を0.774g得た。

［化合物（２１２）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.62(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.42(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.21(1H, m), 7.34(2H, m), 7.42(2H, m), 7.51-7.55(4H, m),7.62(1H, br t), 7.67(1H, dt, J=1.7 及び 7.7Hz), 7.71(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, d, J=1.2Hz), 8.56(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(KBr) : 1642cm^{-1}。

mp : 205.0−206.5℃。

＜実施例１４９；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（2−クロロベンジ

ル）－2－メチルベンズイミダゾール（１６３）の合成>

6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.902g）のN，N－ジメチルホルムアミド（20ml）溶液にN，N'－カルボニルジイミダゾール（0.973g）を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド（0.943g）及びジアザビシクロウンデセン（0.913g）のN，N－ジメチルホルムアミド（5ml）溶液を加え、100℃で70時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10％塩酸を加えた。クロロホルム抽出（2回）して得 られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を少量のクロロホルム溶解し、酢酸エチルを加えて、結晶化した。結晶を濾別、乾燥することにより6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（１６３）を0.667g得た。

＜実施例１５０；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－メチルベンズイミダゾールナトリウム塩（２１３）の合成>

実施例１４１の方法に従い、6－カルボキシ－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.637g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.533g）、ベンゼンスルホンアミド（0.516g）、ジアザビシクロウンデセン（0.500g）から6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－ イルメチル）－2－メチルベンズイミダゾールナトリウム塩（２１３）（0.365g）を得た。

[化合物（２１３）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.52(3H, s), 5.52(2H, s), 7.13(2H, d, J=8.1Hz), 7.31-7.37(4H, m), 7.39-7.45(3H, m), 7.58-7.63(4H, m), 7.78-7.82(3H, m), 7.97(1H, s)。

IR(Nujol)：1591cm^{-1}。

mp : 289.0−290.0℃(分解を伴う)。

＜実施例１５１；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（１６３）の合成＞

6−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（5.02g）のN，N−ジメチルホルムアミド（110ml）溶液にN，N'−カルボニルジイミダゾール（5.41g）を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド（5.24g）及びジアザビシクロウンデセン（5.08g）のN，N−ジメチルホルムアミド（20ml）溶液を加え、100℃で70時間撹拌した。反応液を冷却 し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出（2回）して得ら れた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を一部留去した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（１６３） を4.96g得た。

＜実施例１５２；1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−6−トリフルオロメタンスルホニルカルバモイルベンズイミダゾール塩酸塩（２１４）の合成＞

6−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.600g）のN，N−ジメチルホルムアミド（20ml）溶液にN，N'−カルボニルジイミダゾール（0.647g）を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、トリフルオロメタンスルホンアミド（0.596g）及びジアザビシクロウンデセン（0.609g）のN，N−ジメチルホルムアミド（5ml）溶液を加え、100℃で72時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及び酢酸エチルを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。析出した結晶をエタノール（25ml）とメタノール（25ml）の混合溶媒で洗浄した。結晶を乾燥することにより1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−6−トリフルオロメタンスルホニルカルバモイルベンズイミダゾール塩酸塩（２１４）（0.420g）を得た。

[化合物（２１４）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.84(3H, s), 5.82(2H, s), 7.08(1H, d, J=7.5Hz), 7.30(1H, t), 7.40(1H, t, J=7.7Hz), 7.58(1H, d, J=8.0Hz), 7.79(1H, d, J=8.6Hz), 8.07-8.13(2H, m)。

IR(KBr) : 1634cm^{-1}。

Mass(CI) : m/e 432(M+1-HCl)。

mp : 332－335℃(分解を伴う)。

＜実施例１５３、１５４；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール塩酸塩（２１５）及び6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２１６）の合成＞

実施例１５２の方法に従い、6－カルボキシ－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.460g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.445g）、ベンゼンスルホンアミド（0.431g）、ジアザビシクロウンデセン（0.418g）から6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール塩酸塩（２１５）（0.540g）を得た。

[化合物（２１５）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.71(3H, s), 5.74(2H, s), 6.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.63(2H, t), 7.71(1H, t), 7.78(1H, d, J=2.0Hz), 7.86(1H, d, J=8.7Hz), 7.95(1H, dd, J=1.4 及び 8.7Hz), 7.99(2H, m), 8.29(1H, s)。

IR(KBr) : 1686cm^{-1}。

mp : 236.0－238.0℃。

このものを炭酸水素カリウム水溶液とメタノールの混合溶媒に溶かし、10%塩酸でpH5～6に調整した。析出した結晶を集め、水洗、メタノール洗浄後、乾燥することにより、6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（2, 4－ジクロロベンジ

ル）－2－メチルベンズイミダゾール（２１６）が得られた。

［化合物（２１６）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.48(3H, s), 5.58(2H, s), 6.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.31(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.60-7.75(6H, m), 7.99(2H, d, J=7.4Hz), 8.06(1H, s), 12.40(1H, s)。

IR(KBr)：1540cm^{-1}。

mp：238.2.－239.9℃。

＜実施例１５５；1－（2－クロロベンジル）－6－（4－メトキシベンゼンスルホニルカルバモイル）－2－メチルベンズイミダゾール（２１７）の合成＞

6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.400g）のN, N－ジメチルホルムアミド（15ml）溶液にN, N'－カルボジイミダゾール（0.431g）を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、4－メトキシベンゼンスルホンアミド（0.498g）及びジアザビシクロウンデセン（0.405g）のN, N－ジメチルホルムアミド（5ml）溶液を加え、100℃で67時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出（2回）して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム／メタノール＝100／2～100／10）で精製し、濃縮後、酢酸エチルとジエチルエーテル の混合液から結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより1－（2－クロロベンジル）－6－（4－メトキシベンゼンスルホニルカルバモイル）－2－メチルベンズイミダゾール（２１７）を0.450g得た。

［化合物（２１７）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.46(3H, s), 3.83(3H, s), 5.58(2H, s), 7.12(2H, d, J=9.0Hz), 7.21(1H, t, J=7.3Hz), 7.33(1H, t), 7.56(1H, d, J=7.0Hz), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.71(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 7.91(2H, d, J=9.0Hz),

8.05(1H, d, J=1.3Hz)。

IR(KBr) : 1683cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 470(M+1)。

mp : 271.0−274.0℃。

＜実施例１５６；1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−6−（α−トルエンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（２１８）の合成＞

実施例１５５の方法に従い、6−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.450g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.485g）、α−トルエンスルホンアミド（0.512g）、ジアザビシクロウンデセン（0.456g）から1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−6−（α−トルエンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（２１８）（0.350g）を得た。

[化合物（２１８）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.48(3H, s), 4.36(2H, s), 5.53(2H, s), 6.40(1H, d, J=6.8Hz), 7.15-7.28(6H, m), 7.32(1H, t), 7.49(1H, d, J=8.3Hz), 7.55(1H, d), 7.83-7.87(2H, m)。

IR(KBr) : 1593cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 454(M+1)。

mp : 193−196℃(泡状)。

＜実施例１５７；1−（2−クロロベンジル）−6−（2, 5−ジメチルベンゼンスルホニルカルバモイル）−2−メチルベンズイミダゾール（２１９）の合成＞

実施例１５５の方法に従い、6−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.500g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.539g）、2, 5−キシレンスルホンアミド（0.616g）、ジアザビシクロウンデセン（0.506g）から1−（2−クロロベンジル）−6−（2, 5−ジメチルベンゼンスルホニルカルバモイル−2−メチルベンズイミダゾール（２１９）（0.490g）を得た。

[化合物（２１９）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.35(3H, s), 2.48(3H, s), 2.51(3H, s), 5.58(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.5Hz), 7.20-7.27(2H, m), 7.31-7.39(2H, m), 7.56(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, s), 8.06(1H, s), 12.45(1H, br s)。

IR(KBr) : 1690cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 468(M+1)。

mp : 266.5－267.5℃。

＜実施例１５８；1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－（4－ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（２２０）の合成＞

6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.400g）のN, N－ジメチルホルムアミド（15ml）溶液にN, N'－カルボジイミダゾール（0.432g）を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、4－ニトロベンゼンスルホンアミド（0.538g）及びジアザビシクロウンデセン（0.405g）のN, N－ジメチルホルムアミド（5ml）溶液を加え、100℃で84時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にクロロホルムと塩酸を加えて撹拌すると結晶が析出した。結晶を濾別、乾燥することにより1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－（4－ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（２２０）を0.300g得た。

[化合物（２２０）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.56(3H, s), 5.65(2H, s), 6.54(1H, d, J=7.6Hz), 7.23(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=7.6Hz), 7.56(1H, t, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(1H, d, J=8.3Hz), 8.07(1H, s), 8.16(2H,d,J=8.7Hz), 8.37(2H, d, J=8.7Hz)。

IR(KBr) : 1621cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 485(M+1)。

mp : 330－332℃。

＜実施例１５９；1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－［4－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホニルカルバモイル］ベンズイミダゾール（２２１）の合成＞

実施例１５８の方法に従い、6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.450g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.486g）、4－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド（0.676g）、ジアザビシクロウンデセン（0.457g）から1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－［4－（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホニルカルバモイル］ベンズイミダゾール（２２１）（0.390g）を得た。

［化合物（２２１）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.52(3H, s), 5.62(2H, s), 6.47(1H, d, J=7.2Hz), 7.22(1H, t, J=7.5Hz), 7.34(1H, t), 7.56(1H, d, H=8.0Hz), 7.66(1H, d, 8.5Hz), 7.78(1H, d), 7.97(2H, d, J=8.3Hz), 8.06(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.3Hz)。

IR(KBr) : 1620cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 508(M+1)。

mp : 288.0－292.0℃。

＜実施例１６０；6－（2－クロロベンゼンスルホニルカルバモイル）－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾールアンモニウム塩（２２２）の合成＞

6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.450g）のN，N－ジメチルホルムアミド（15ml）溶液にN，N'－カルボジイミダゾール（0.485g）を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、トリフルオロメタンスルホンアミド（0.575g）及びジアザビシクロウンデセン（0.457g）のN，N－ジメチルホルムアミド（5ml）溶液を加え、100℃で72時間撹拌した。反応液を

冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及び酢酸エチルを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。析出した結晶を濾別した。結晶をエタノールに溶かしアンモニア水を加えpH7に調整し、さらにジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより6－（2－クロロベンゼンスルホニルカルバモイル）－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾールアンモニウム塩（２２２）を0.360g得た。

［化合物（２２２）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.47(3H, s), 5.51(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.5Hz), 7.12(4H, br s), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.28-7.38(4H, m), 7.46(1H, d, J=8.3Hz), 7.53(1H, d, J=7.9Hz), 7.78-7.82(2H, m), 7.97(1H, m)。

IR(KBr) : 1590cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 474(M+1-NH3)。

mp : 264.0－267.0℃。

＜実施例１６１；6－カルバモイル－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２２３）の合成＞

6－カルボキシ－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.490g）とN, N－ジメチルホルムアミド（1滴）の塩化メチレン（8ml）溶液に、氷冷下で塩化オキサリル（0.437g）を加え、室温で1.5時間撹拌した。28%アンモニア水（4ml）を加え、室温で12時間撹拌した。反応液に水と塩化メチレンを加え抽出した。有機層を濃縮後して析出した結晶を集め、乾燥して6－カルバモイル－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２２３）（0.240g）を得た。

［化合物（２２３）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.48(3H, s), 5.54(2H, s), 6.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.21-8.02(3H, m), 7.31(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(1H, m), 7.93(1H, s)。

IR(KBr) : 1666cm^{-1}。

mp : 112.0−114.0℃。

＜実施例１６２；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−2−ベンジル−1−（2，4−ジクロロベンジル）ベンズイミダゾール（２２４）の合成＞

2−ベンジル−6−カルボキシ−1−（2，4−ジクロロベンジル）ベンズイミダゾール（0.315g）のN，N−ジメチルホルムアミド（5ml）溶液にN，N'−カルボニルジイミダゾール（0.248g）を一度に加え、室温で1時間撹拌した。つづいて、ベンゼンスルホンアミド（0.240g）及びジアザビシクロウンデセン（0.233g）のN，N−ジメチルホルムアミド（4ml）溶液を加え、100℃で62時間撹拌した。反応液を冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水及びクロロホルムを加え、かき混ぜながら水層が酸性になるまで10%塩酸を加えた。クロロホルム抽出（2回）して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を一部留去した。残渣にメタノール（4ml）と20%炭酸水素カリウム水溶液（4ml）を加え均一にした後、10%塩酸でpH5〜6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−2−ベンジル−1−（2，4−ジクロロベンジル）ベンズイミダゾール（２２４）を0.310g得た。

［化合物（２２４）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.32(1H, s), 5.61(2H, s), 6.16(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=8.4 及び 1.9Hz), 7.18-7.10(5H, m), 7.82-7.58(6H, m), 7.97(2H, d, J=7.6Hz), 8.10(1H, s), 12.43(1H, br s)。

IR(KBr) : 1703cm^{-1}。

mp : 236.0−238.0℃。

＜実施例１６３；5−ベンゼンスルホニルカルバモイル−2−ベンジル−1−（2，4−ジクロロベンジル）ベンズイミダゾール（２２５）の合成＞

実施例１５２の方法に従い、2−ベンジル−5−カルボキシ−1−（2，4−ジクロロベンジル）ベンズイミダゾール（0.385g）、N，N'−カルボニルジイミダゾ−

ル（0.304g）、ベンゼンスルホンアミド（0.294g）、ジアザビシクロウンデセン（0.285g）から5－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－ベンジル－1－（2，4－ジクロロベンジル）ベンズイミダゾール（２２５）（0.270g）を得た。

［化合物（２２５）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：4.28(2H, s), 5.52(2H, s), 6.14(1H, d, J=8.4Hz), 7.21-7.06(6H, m), 7.42(1H, d, J=8.6Hz), 7.76-7.57(5H, m), 8.05-7.95(2H, m), 8.24(1H, s), 12.43(1H, br s)。

IR(KBr)：1691cm^{-1}。

mp：107.0－110.0℃。

＜実施例１６４；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－ヒドロキシベンズイミダゾール（２２６）の合成＞

N－ベンゼンスルホニル－4－アミノ－3－（ビフェニル－4－イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.400g）の酢酸溶液（5ml）にテトラメトキシメタン（0.220g）を加え、80℃で2時間撹拌した。反応液を濃縮し、20%炭酸水素カリウム水溶液を加え塩基性にした後、10%塩酸でpH5～6に調整した。析出した結晶を集め、これにメタノール（10ml）、10%塩酸（0.50g）、35%塩酸（0.35g）を加え、60℃で15時間撹拌した。20%炭酸水素カリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、10%塩酸でpH5～6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－ヒドロキシベンズイミダゾール（２２６）（0.219g）を得た。

［化合物（２２６）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：5.07(2H, s), 7.08(1H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.39(3H, m), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.65(7H, m), 7.66-7.72(2H, m), 7.96-7.80(2H, m), 11.46(1H, s), 12.34(1H, s)。

IR(KBr)：1704, 1686cm^{-1}。

Mass(FD)：m/e 483(M)。

mp : 268.7−273.9℃。

＜実施例１６５；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−メルカプトベンズイミダゾール（２２７）の合成＞

N−ベンゼンスルホニルカルバモイル−4−アミノ−3−（ビフェニル−4−イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.800g）のメタノール（10ml）溶液に二硫化炭素（2ml）を加え、50℃で70時間撹拌した。クロロホルムと水を加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−メルカプトベンズイミダゾール（２２７）（0.719g）を得た。

[化合物（２２７）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.55(2H, s), 7.28(1H, d, J=8.4Hz), 7.35(1H, t, J=6.3Hz), 7.39-7.47(4H, m), 7.61-7.65(6H, m), 7.69(1H, t, J=7.4Hz), 7.78(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 7.87(1H, s), 7.81-7.98(2H, m), 12.51(1H, s), 13.29(1H, s)。

IR(KBr) : 1701cm^{-1}。

mp : 320.0−321.0℃。

＜実施例１６６；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−メトキシベンズイミダゾール（２２８）の合成＞

N−ベンゼンスルホニル−4−アミノ−3−（ビフェニル−4−イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.400g）の酢酸溶液（3ml）にテトラメトキシメタン（0.250g）を加え、80℃で2時間撹拌した。反応液にメタノールを加え、析出した結晶を 集めた。結晶はアセトン（1ml）とメタノール（8ml）の混合溶媒で洗浄、濾別、乾燥することにより6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4 −イルメチル）−2−メトキシベンズイミダゾール（２２８）（0.280g）を得た 。

[化合物（２２８）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.17(3H, s), 5.33(2H, s), 7.30(2H, d, J=8.2Hz), 7.

35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.65(6H, m), 7.68-7.72(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.05(1H, d, J=1.5Hz), 8.18(1H, s), 12.50(1H, s)。

IR(KBr) : 1690cm^{-1}。

mp : 136.0−138.5℃。

＜実施例１６７；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−カルボキシベンズイミダゾール（２２９）の合成＞

N−ベンゼンスルホニル−4−アミノ−3−（ビフェニル−4−イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.400g）のN, N−ジメチルホルムアミド（3ml）溶液にトリエチルアミン（0.080g）とメチルオキサリルクロリド（0.148g）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=9／1）で精製することにより、6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−カルボキシベンズイミダゾールの粗精製物を得た。これを酢酸（1ml）とメタノール（5ml）に溶かし、60℃で15時間撹拌した。水酸化カリウム水溶液で中和して析出結晶を濾別、乾燥することにより6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−カルボキシベンズイミダゾール（２２９）（0.245g）を得た。

［化合物（２２９）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.44(2H, s), 7.23(1H, d, J=8.4Hz), 7.36(1H, t, J=7.6Hz), 7.41(2H, d, J=8.1Hz), 7.45(2H, t, J=7.5Hz), 7.58(2H, t, J=7.8Hz), 7.60-7.71(7H, m), 7.94(2H, d, J=8.3Hz), 12.38(1H, s), 12.52(1H, s)。

IR(KBr) : 1670cm^{-1}。

mp : 247.5−250.0℃。

＜実施例１６８；６−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−メチルアミノベンズイミダゾール（２３０）の合成＞

N－ベンゼンスルホニルカルバモイル－4－アミノ－3－（ビフェニル－4－イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.300g）、メチルイソチオシアネート（0.200g）、メタノール（5ml）、及びアセトン（5ml）の混合物を室温で12時間撹拌した。さらに97%硫酸（1ml）を加え、室温で43時間撹拌した。反応液に20%炭酸水素カリウム水溶液を加えて塩基性にした後、濃縮し、残渣を酢酸エチルと水から抽出した。有機層を濃縮、クロロホルムに溶解し、ヘキサンを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－メチルアミノベンズイミダゾール（２３０）（0.140g）を得た。

［化合物（２３０）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.98(3H, d, J=4.4Hz), 5.34(2H, s), 7.22(2H, d, J=8.2Hz), 7.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.57(2H, t, J=7.6Hz), 7.59-7.68(6H, m), 7.76(1H, s), 7.95(2H, d, J=7.4Hz), 12.28(1H, s)。

IR(KBr) : 1672cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 497(M+1)。

mp : 225.0－228.0℃。

＜実施例１６９；2－アミノ－6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）ベンズイミダゾール（２３１）の合成＞

N－ベンゼンスルホニルカルバモイル－4－アミノ－3－（ビフェニル－4－イルメチルアミノ）ベンズアミド（1.500g）にメタノール（10ml）、アセトン（10ml）、ブロモシアン（0.395g）を加え、室温で100時間、50℃で30時間撹拌した。クロロホルムと水を加え抽出した。有機層は水洗（6回）、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=9／1）で精製することにより、2－アミノ－6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）ベンズイミダゾール（２３１）（0.135g）を得た

。

[化合物（２３１）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.32(2H, s), 6.77(2H, s), 7.05(1H, d, J=8.8Hz), 7.21(2H, d, J=8.3Hz), 7.31-7.38(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.58-7.65(6H, m), 7.79-7.82(2H, m)。

IR(KBr) : 1684cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 483(M+1)。

mp : 352.5－355.0℃。

＜実施例１７０；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－n－プロピルベンズイミダゾールカリウム塩（２３２）の合成＞

N－ベンゼンスルホニル－4－アミノ－3－（ビフェニル－4－イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.300g）のN, N－ジメチルホルムアミド（2ml）溶液にトリエチルアミン（0.060g）と塩化ブチリル（0.084g）を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液をそのままでシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N－ベンゼンスルホニル－3－（ビフェニル－4－イルメチルアミノ）－4－ブチリルアミノベンズアミド（0.250g）を得た。これに、メタノール（5ml）と35%塩酸（0.50g）を加え、60℃で3時間撹拌した。20%炭酸水素カリウムを加えて反応を停止し、酢酸エチルと水から抽出した。有機層を濃縮、生成物を少量のクロロホルムに溶かし、エーテルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－n－プロピルベンズイミダゾールカリウム塩（２３２）（0.157g）を得た。

[化合物（２３２）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.77(2H, q, J=7.5Hz), 2.82(2H, t, J=7.5Hz), 5.55(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.32-7.38(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=8.4Hz), 7.58-7.64(4H, m), 7.79-7.83(3H

, m), 7.96(1H, s)。

IR(Nujol) : 1592cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 548(M+1)。

mp : 279.0−282.0℃。

＜実施例１７１；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−n−ヘプチルベンズイミダゾール（２３３）の合成＞

実施例１７０の方法に従い、N−ベンゼンスルホニル−4−アミノ−3−（ビフェニル−4−イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.400g）、トリエチルアミン（0.080g）、塩化オクタノイル（0.170g）から6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−n−ヘプチルベンズイミダゾール（２３３）（0.232g）を得た。

[化合物（２３３）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.12-1.24(6H, m), 1.24-1.31(2H, m), 1.66-1.73(2H, m), 2.84(2H, t, J=7.6Hz), 5.58(2H, s), 7.14(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(2H, t, J=7.6Hz), 7.43(2H, t, J=7.4Hz), 7.52-7.66(7H, m), 7.75(1H, d, J=8.8Hz), 7.95(2H, d, J=7.6Hz), 8.15(1H, s), 12.45(1H, s)。

IR(KBr) : 1688cm^{-1}。

mp : 112.0−117.5℃。

＜実施例１７２；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−クロロメチルベンズイミダゾール（２３４）の合成＞

実施例１７０の方法に従い、N−ベンゼンスルホニル−4−アミノ−3−（ビフェニル−4−イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.300g）、トリエチルアミン（0.060g）、塩化クロロアセチル（0.102g）から6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−クロロメチルベンズイミダゾール（２３４）（0.193g）を得た。

[化合物（２３４）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.10(2H, s), 5.71(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(6H, m), 7.69(1H, t, J=7.5Hz), 7.75-7.81(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.16(1H, s), 12.52(1H, s)。

IR(KBr) : 1700cm^{-1}。

mp : 220.5−223.5℃。

＜実施例１７３；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−メトキシメチルベンズイミダゾール（２３５）の合成＞

実施例１７０の方法に従い、N−ベンゼンスルホニル−4−アミノ−3−（ビフェニル−4−イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.400g）、トリエチルアミン（0.115g）、塩化メトキシアセチル（0.131g）から6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−メトキシメチルベンズイミダゾール（２３５）（0.183g）を得た。

[化合物（２３５）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 3.31(3H, s), 4.72(2H, s), 5.63(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.65(6H, m), 7.70(1H, t, J=7.5Hz), 7.72-7.79(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.18(1H, s), 12.50(1H, s)。

IR(KBr) : 1690cm^{-1}。

mp : 195.0−198.0℃。

＜実施例１７４；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−i−プロピルベンズイミダゾールカリウム塩（２３６）の合成＞

実施例１７０の方法に従い、N−ベンゼンスルホニル−4−アミノ−3−（ビフェニル−4−イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.400g）、トリエチルアミン（0.080g）、塩化イソブチリル（0.112g）を原料に反応した。粗精製物をメタノー

ルと20%炭酸水素カリウム水溶液の混合溶媒に溶かし、10%塩酸でpHを7に調整した。析出した結晶は6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－i－プロピルベンズイミダゾールカリウム塩（２３６）（0.167g）であった。

［化合物（２３６）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.26(6H, d, J=6.8Hz), 3.25-3.40(1H, m), 5.58(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.3Hz), 7.32-7.37(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.48(1H, d, J=8.4Hz), 7.58-7.64(4H, m), 7.79-7.83(3H, m), 7.95(1H, s)。

IR(Nujol)：1592cm^{-1}。

Mass(FAB)：m/e 548(M+1)。

mp：310.1－312.7℃。

＜実施例１７５；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－メチルチオベンズイミダゾール（２３７）の合成＞

6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－メルカプトベンズイミダゾール（0.310g）のメタノール（5ml）溶液に20%水酸化カリウム水溶液（0.323g）、水（2ml）、続いてヨウ化メチル（0.123g）を加え、室温で2時間撹拌した。10%塩酸でpH5～6に調整し、析出した結晶を濾別、乾燥することにより6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－メチルチオベンズイミダゾール（２３７）（0.281g）を得た。

［化合物（２３７）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.75(3H, s), 5.48(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(7H, m), 7.68-7.75(2H, m), 7.82-7.99(2H, m), 8.19(1H, d, J=1.6Hz), 12.43(1H, s)。

IR(KBr)：1685cm^{-1}。

mp：218.8－220.4℃。

＜実施例１７６；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－エチルチオベンズイミダゾール（２３８）の合成＞

実施例１７５の方法に従い、6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－メルカプトベンズイミダゾール（0.240g）とヨウ化エチル（0.117g）から6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－エチルチオベンズイミダゾール（２３８）（0.225g）を得た。

［化合物（２３８）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.39(3H, t, J=7.3Hz), 3.37(2H, q, J=7.3Hz), 5.47(2H, s), 7.24(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.57-7.68(8H, m), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(2H, d, J=7.5Hz), 8.15(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr)：1686cm^{-1}。

mp：125.5－129.5℃。

＜実施例１７７；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－n－プロピルチオベンズイミダゾール（２３９）の合成＞

実施例１７５の方法に従い、6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－メルカプトベンズイミダゾール（0.220g）とヨウ化n－プロピル（0.117g）から6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－n－プロピルチオベンズイミダゾール（２３９）（0.156g）を得た。

［化合物（２３９）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.76(2H, q, J=7.2Hz), 3.29-3.36(2H, m), 5.48(2H, s), 7.24(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.4Hz), 7.58-7.71(8H, m), 7.74(1H, dd, J=8.5 及び 1.7Hz), 7.99(2H, d, J=7.7Hz), 8.17(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1690cm^{-1}。

mp : 106.0−111.5℃。

＜実施例１７８；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−n−ヘキシルチオベンズイミダゾール（２４０）の合成＞

実施例１７５の方法に従い、6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−メルカプトベンズイミダゾール（0.250g）とヨウ化n−ヘキシル（0.166g）から6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−n−ヘキシルチオベンズイミダゾール（２４０）（0.212g）を得た。

[化合物（２４０）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.82(3H, t, J=7.9Hz), 1.19-1.33(4H, m), 1.33-1.44(2H, m), 1.68-1.75(2H, m), 3.30-3.43(2H, m), 5.48(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.75(9H, m), 8.00(2H, d, J=7.7Hz), 8.19(1H, s), 12.44(1H, s)。

IR(KBr) : 1688cm^{-1}。

mp : 139.5−141.0℃(分解)。

＜実施例１７９；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）ベンズイミダゾール（２４１）の合成＞

N−ベンゼンスルホニル−4−アミノ−3−（ビフェニル−4−イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.400g）と蟻酸（2ml）の混合物を90℃で3時間撹拌した。反応液を濃縮し、メタノールを加えて析出した結晶を濾別、乾燥することにより6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）ベンズイミダゾール（２４１）（0.243g）を得た。

[化合物（２４１）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.60(2H, s), 7.35(1H, t, J=7.2Hz), 7.39(2H, d, J=8.2Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.61-7.77(9H, m), 8.00(2H, d, J=7.7Hz), 8.2

6(1H, s), 8.66(1H, s), 12.5(1H, s)。

IR(KBr) : 1683cm^{-1}。

mp : 141.5−143.6℃。

＜実施例１８０；1−（4−ベンジルオキシベンジル）−2−メチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２４２）の合成＞

N−（2−ピリジルメチル）−4−アセチルアミノ−3−（4−ベンジルオキシベンジルアミノ）ベンズアミド（0.434g）に酢酸（4ml）とエタノール（8ml）を加え、90℃で7時間撹拌した。減圧濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルとエーテルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより、1−（4−ベンジルオキシベンジル）−2−メチル−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２４２）を0.375g得た。

［化合物（２４２）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.59(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.01(2H, s), 5.31(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.7Hz), 6.99(2H, d, J=8.6Hz), 7.21(1H, dd, J=5.1及び 7.4Hz), 7.29-7.42(6H, m), 7.62(1H, br t), 7.65-7.75(3H, m), 7.98(1H, s), 8.57(1H, d, J =4.1Hz)。

IR(KBr) : 1640cm^{-1}。

mp : 169.0−170.0℃。

＜実施例１８１；2−メチル−1−（3, 4−メチレンジオキシベンジル）−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２４３）の合成＞

N−（2−ピリジルメチル）−4−アセチルアミノ−3−（3, 4−メチレンジオキシベンジルアミノ）ベンズアミド（0.490g）に酢酸（2ml）とメタノール（5ml）を加え、70℃で8時間撹拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=9／1）で精製し、酢酸エチルから結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより、2−メチル−1−（

3, 4－メチレンジオキシベンジル）－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２４３）を0.270g得た。

［化合物（２４３）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.59(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.28(2H, s), 5.93(2H, s), 6.51(1H, d, J=1.6Hz), 6.55(1H, dd, J=1.4 及び 7.9Hz), 6.72(2H, d, J=8.0Hz), 7.22(1H, dd, J=6.7 及び 5.0Hz), 7.34(1H, d, J=7.7Hz), 7.62(1H, br t), 7.67-7.75(3H, m), 7.96(1H, d, J=1.1Hz), 8.58(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr)：1637cm^{-1}。

mp：190.5－192.0℃。

＜実施例１８２；2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］－1－［4－（1, 2, 3－チアジアゾール－4－イル）ベンジル］ベンズイミダゾール（２４４）の合成＞

実施例１８０の方法に従い、N－（2－ピリジルメチル）－4－アセチルアミノ－3－［4－（1, 2, 3－チアジアゾール－4－イル）ベンジルアミノ］ベンズアミド（0.50g）から2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］－1－［4－（1, 2, 3－チアジアゾール－4－イル）ベンジル］ベンズイミダゾール（２４４）（0.33g）を得た。

［化合物（２４４）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.58(3H, s), 4.58(2H, d, J=5.9Hz), 5.62(2H, s), 7.24(1H, dd, J=7.3 及び 5.0Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, dt, J=7.7 及び 1.6Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 及び 1.3Hz), 8.10(1H, d, J=8.2Hz), 8.13(1H, s), 8.49(1H, d, J=4.2Hz), 9.04(1H, t, J=5.9Hz), 9.58(1H, s)。

IR(KBr)：1642cm^{-1}。

mp：216.0－217.0℃。

＜実施例１８３；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（2，4－ジフルオロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２４５）の合成＞

N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－（2，4－ジフルオロベンジルアミノ）ベンズアミド（0.370g）を10%塩酸（3.3g）、メタノール（6ml）、水（4ml）の混合溶媒に溶かし、さらに35%塩酸（0.5g）を加えて60℃で3時間撹拌した。20%炭酸水素カリウム水溶液を加えて、反応液を塩基性にした後、10%塩酸でpH5～6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより、6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（2，4－ジフルオロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２４５）を0.182g得た。

[化合物（２４５）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.53(3H, s), 5.56(2H, s), 6.95-7.01(1H, m), 7.04(1H, dt, J=8.7 及び 1.4Hz), 7.32(1H, dt, J=10.7 及び 2.1Hz), 7.59-7.66(3H, m), 7.68-7.74(2H, m), 8.00(2H, d, J=8.1Hz), 8.13(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr)：1686cm^{-1}。

mp：234.5－235.5℃(分解を伴う)。

＜実施例１８４；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－フェニルベンズイミダゾール（２４６）の合成＞

N－ベンゼンスルホニル－4－アミノ－3－（ビフェニル－4－イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.500g）のN，N－ジメチルホルムアミド（5ml）溶液にトリエチルアミン（0.115g）と塩化ベンゾイル（0.200g）を加えた。室温で15時間撹拌した後、炭酸水素カリウム水溶液を加えて反応を停止した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を水とメタノールの混合液に溶かし、10%塩酸でpH5～6に調整した。析出した結晶を集め、乾燥することによりN－ベンゼンスルホニル－4－ベンゾイルアミノ－3－（ビフェニル－4－イルメチルアミノ）ベンズアミドの粗精製物（0.393g）を得た。これを実施例１８３の方法によって、6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－フェニルベンズイミダゾ

ール（２４６）（0.270g）に変換した。

［化合物（２４６）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：5.70(2H, s), 7.07(2H, d, J=8.2Hz), 7.32-7.37(1H, m), 7.43(2H, t, J=5.7Hz), 7.53-7.58(2H, m), 7.58-7.65(7H, m), 7.68-7.72(1H, m), 7.77(2H, dd, J=7.5 及び 1.5Hz), 7.81-7.83(2H, m), 7.98-8.02(2H, m), 8.22(1H, s), 12.47(1H, s)。

IR(KBr)：1690cm^{-1}。

mp：138.5－139.5℃。

＜実施例１８５；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－メチル－1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（２４７）の合成＞

実施例１８３の方法に従い、N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－（2－ニトロベンジルアミノ）ベンズアミド（0.79g）から6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－メチル－1－（2－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（２４７）（0.237g）を得た。

［化合物（２４７）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.48(3H, s), 5.01(2H, s), 5.93(2H, s), 6.28-6.30(1H, m), 7.55-7.62(4H, m), 7.64-7.74(3H, m), 7.97(2H, d, J=8.0Hz), 8.10(1H, s), 8.22-8.28(1H, m), 12.39(1H, s)。

IR(KBr)：1686cm^{-1}。

mp：269.5－272.5(分解を伴う)。

＜実施例１８６；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－メチル－1－ベンジルベンズイミダゾール（２４８）の合成＞

実施例１８３の方法に従い、N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－ベンジルアミノベンズアミド（0.38g）から6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－メチル－1－ベンジルベンズイミダゾール（２４８）（0.222g）を得た。

［化合物（２４８）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.54(3H, s), 5.55(2H, s), 7.12(2H, d, J=7.9Hz), 7.28(1H, t, J=7.3Hz), 7.34(2H, t, J=7.0Hz), 7.61-7.66(3H, m), 7.69-7.76(2H, m), 8.00(2H, d, J=7.9Hz), 8.18(1H, s), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1695cm^{-1}。

mp : 260.0−262.0℃(分解を伴う)。

＜実施例１８７、１８８；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−2−メチル−1−（4−ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（２４９）及び6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−2−メチル−1−（4−ニトロベンジル）ベンズイミダゾールカリウム塩（２５０）の合成＞

実施例１８３の方法に従い、N−ベンゼンスルホニル−4−アセチルアミノ−3−（4−ニトロベンジルアミノ）ベンズアミド（0.505g）から6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−2−メチル−1−（4−ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（２４９）（0.255g）を結晶として得た。また、濾液を濃縮することにより6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−2−メチル−1−（4−ニトロベンジル）ベンズイミダゾールカリウム塩（２５０）（0.136g）を結晶として得た。

［化合物（２４９）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.50(3H, s), 5.70(2H, s), 7.30(2H, d, J=8.7Hz), 7.52(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(2H, d, J=8.3Hz), 7.76(1H, dd, J=8.4 及び 1.4Hz), 7.92(2H, d, J=7.3Hz), 8.05(1H, s), 8.20(2H, d, J=8.7Hz), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1686cm^{-1}。

mp : 164.5−167.0℃。

［化合物（２５０）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.51(3H, s), 5.68(2H, s), 7.28(2H, d, J =8.5Hz), 7.32-7.41(3H, m), 7.46(1H, d, J=8.4Hz), 7.78-7.86(3H, m), 7.91(1H, s), 8.20(2H, d, J=8.5Hz)。

IR(KBr) : 1594cm^{-1}。

mp : 326.0−328.0℃(分解を伴う)。

＜実施例１８９；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（4−ベンジルオキシベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（２５１）の合成＞

N−ベンゼンスルホニル−3−アミノ−4−アセチルアミノベンズアミドカリウム塩（0.500g）、臭化 4−ベンジルオキベンジル（0.470g）、20%炭酸水素カリウム水溶液（0.925g）及びN, N−ジメチルホルムアミド（3ml）の混合物を90℃で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=9／1）で精製することにより、N−ベンゼンスルホニル−4−アセチルアミノ−3−（4−ベンジルオキベンジルアミノ）ベンズアミドの粗精製物を得た。このものを実施例１８３の方法で環化することにより、6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（4−ベンジルオキシベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（２５１）を0.160g得た。

[化合物（２５１）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.54(3H, s), 5.05(2H, s), 5.44(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.7Hz), 7.32(2H, d, J=7.0Hz), 7.29-7.44(5H, m), 7.58-7.67(3H, m), 7.68-7.75(2H, m), 7.79-8.02(2H, m), 8.18(1H, s), 12.46(1H, s)。

IR(KBr) : 1685cm^{-1}。

mp : 111.0−114.0℃。

＜実施例１９０；2−メチル−5−［(2−ピリジルメチル)カルバモイル］ベンズイミダゾール（２５２）の合成＞

N−（2−ピリジルメチル）−4−アセチルアミノ−3−ニトロベンズアミドの粗精製物（1.00g）と酢酸（8ml）とエタノール（12ml）の混合物に5%パラジウム／炭素（0.10g）を加え、水素雰囲気下、80℃で7時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより、2−メチル−5−［(2−ピリジルメチル)カルバモイル］ベンズイ

ミダゾール（２５２）（0.57g）を得た。

[化合物（２５２）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.52(3H, s), 4.59(2H, d, J=5.9Hz), 7.26(1H, dd, J=7.1 及び 5.1Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.72-7.78(2H, m), 8.08(1H, s), 8.51(1H, d, J=4.8Hz), 9.04(1H, t, J=5.8Hz), 12.44(1H, s)。

IR(KBr)：1641cm^{-1}。

mp：212.0−215.0℃。

＜実施例１９１、１９２；1−ベンゼンスルホニル−2−メチル−6−[（2−ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（２５３）及び1−ベンゼンスルホニル−2−メチル−5−[（2−ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（２５４）の合成＞

1−メチル−5−[（2−ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（1.00g）にジクロロメタン（10ml）とトリエチルアミン（0.760g）を加え、さらに塩化ベンゼンスルホニル（0.994g）を滴下した。3時間撹拌した後、反応液を水で3回洗浄し、さらに炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=9／1）で精製すると、1−ベンゼンスルホニル−2−メチル−6−[（2−ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾールと1−ベンゼンスルホニル−2−メチル−5−[（2−ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾールの混合物を1.380g得た。さらにこの混合物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=100／3）で精製することにより、油状の1−ベンゼンスルホニル−2−メチル−6−[（2−ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（２５３）を0.550g、油状の1−ベンゼンスルホニル−2−メチル−5−[（2−ピリジルメチル）カルバモイル]ベンズイミダゾール（２５４）を0.540g得た。油状物は塩化メチレン（1.5ml）に溶かし、ジエチルエーテルを加えて結晶

化させた。

[化合物（２５３）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.84(3H, s), 4.81(2H, d, J=4.8Hz), 7.24(1H, dd, J=5.1 及び 7.3Hz), 7.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.53(2H, dd, J=7.9 及び 7.5Hz), 7.63-7.74(2H, m), 7.85(1H, dd, J=8.4 及び 1.2Hz), 7.97(2H, dd, J=9.6 及び 1.1Hz), 8.58-8.61(2H, m)。

IR(KBr) : 1636cm^{-1}。

mp : 163.4−164.3℃。

[化合物（２５４）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ):2.83(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.7Hz), 7.23(1H, dd, J=4.9 及び 8.6Hz), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.53(2H, dd, J=7.5 及び 8.4Hz), 7.64-7.75(3H, m), 7.91-7.96(3H, m),8.10(1H, d, J=9.1Hz), 8.14(1H, d, J=1.3Hz), 8.56(1H, dd, J=4.9 及び 1.0Hz)。

IR(KBr) : 1657cm^{-1}。

mp : 88.3−91.3℃。

＜実施例１９３、１９４；2−メチル−1−（4−ニトロベンジル）−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２５５）及び2−メチル−1−（4−ニトロベンジル）−5−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２５６）の合成＞

2−メチル−5−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（3.56g）にN, N−ジメチルホルムアミド（10ml）、臭化4−ニトロベンジル（3.24g）及び炭酸水素ナトリウム（2.52g）を加え、80℃で2時間加熱した。反応液にクロロホルムと水を加え、分液した。有機層を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液 : 酢酸エチル／メタノール=4／1）で精製して2−メチル−1−（4−ニトロベンジル）−6−［（2−ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール及び2−メチル−1−（4−ニトロベンジル）−5−［（

2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾールの混合物を得た。さらにこの混合物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=85／15）で位置異性体を分離し、さらにそれぞれをクロロホルムとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶することにより、2－メチル－1－（4－ニトロベンジル）－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２５５）を1.37g、2－メチル－1－（4－ニトロベンジル）－5－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２５６）を1.19g得た。

［化合物（２５５）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.59(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.48(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.7Hz), 7.22(1H, dd, J=7.2 及び 4.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.66-7.70(2H, m), 7.73(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, d, J=1.2Hz), 8.15-8.19(2H, m), 8.56(1H, d, J=4.6Hz)。

IR(KBr)：1652cm^{-1}。

mp：116.1－119.1℃。

［化合物（２５６）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.59(3H, s), 4.79(2H, d, J=4.8Hz), 5.46(2H, s), 7.17-7.24(4H, m), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.69(2H, dt, J=7.6 及び 1.7Hz), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 8.19(2H, d, J=8.6Hz), 8.26(1H, d, J=1.3Hz), 8.57(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(KBr)：1634cm^{-1}。

mp：203.7－206.3℃。

＜実施例１９５、１９６；2－メチル－1－（2－フェニルエチル）－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２５７）及び2－メチル－1－（2－フェニルエチル）－5－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２５８）の合成＞

実施例１９３、１９４の方法に従い、2－メチル－5－［(2－ピリジルメチル)カルバモイル］ベンズイミダゾール（2.00g）とヨウ化フェネチル（15.0g）から2－メチル－1－(2－フェニルエチル)－6－［(2－ピリジルメチル)カルバモイル］ベンズイミダゾール（２５７）（0.30g）と2－メチル－1－(2－フェニルエチル)－5－［(2－ピリジルメチル)カルバモイル］ベンズイミダゾール（２５８）（0.23g）を得た。

［化合物（２５７）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：2.17(3H, s), 3.10(2H, t, J=6.8Hz), 4.35(2H, t, J=6.8Hz), 4.82(2H, d, J=4.8Hz), 6.92-6.97(2H, m), 7.21-7.28(4H, m), 7.38(1H, d, J=7.8Hz), 7.78(1H, br t), 7.68-7.73(3H, m), 7.98(1H, d, J=0.9Hz), 8.60(1H, dd, J=1.0 及び 4.9Hz)。

IR(neat)：1633cm^{-1}。

液体。

［化合物（２５８）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：2.19(3H, s), 3.08(2H, t, J=6.8Hz), 4.35(2H, t, J=6.8Hz), 4.81(2H, d, J=4.8Hz), 6.91-6.96(2H, m), 7.19-7.26(4H, m), 7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.64-7.73(2H, m), 7.85(1H, dd, J=1.7 及び 8.4Hz), 8.19(1H, d, J=1.3Hz), 8.58(1H, d, J=4.0Hz)。

IR(neat)：1643cm^{-1}。

液体。

＜実施例１９７、１９８；1－(2, 4－ジフルオロベンジル)－2－メチル－6－［(2－ピリジルメチル)カルバモイル］ベンズイミダゾール（２５９）及び1－(2, 4－ジフルオロベンジル)－2－メチル－5－［(2－ピリジルメチル)カルバモイル］ベンズイミダゾール（２６０）の合成＞

実施例１９３、１９４の方法に従い、2－メチル－5－［(2－ピリジルメチル)カルバモイル］ベンズイミダゾール（1.00g）と臭化2, 4－ジフルオロベンジ

ル（1.00g）から1－（2，4－ジフルオロベンジル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２５９）（0.25g）と1－（2，4－ジフルオロベンジル）－2－メチル－5－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２６０）（0.25g）を得た。

［化合物（２５９）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$，δ）：2.62(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.7Hz), 5.38(2H, s), 6.73-6.79(2H, m), 6.88(1H, t, J=10.0Hz), 7.24(1H, dd, J=7.3 及び 5.1Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.67-7.76(4H, m), 7.97(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.4Hz)。

IR(KBr)：1642cm^{-1}。

mp：98.0－104.0℃。

［化合物（２６０）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$，δ）：2.62(3H, s), 4.79(2H, d, J=4.7Hz), 5.35(2H, s), 6.72-6.81(2H, m), 6.89(1H, t, J=9.8Hz), 7.22(1H, t, J=6.2Hz), 7.28(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.63-7.71(2H, m), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s), 8.57(1H, d, J=4.7Hz)。

IR(KBr)：1647cm^{-1}。

mp：143.5－144.0℃。

＜実施例１９９、２００；1－（4－アミノベンジル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２６１）及び1－（4－アミノベンジル）－2－メチル－5－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２６２）の合成＞

2－メチル－1－（4－ニトロベンジル）－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾールと2－メチル－1－（4－ニトロベンジル）－5－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾールの混合物（2.32g）にメタノール（30ml）と5%パラジウム／炭素（0.20g）を加え、室温、水素雰囲気下で原料が消失するまで撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣を

中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール=85／15）で精製し、1－（4－アミノベンジル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾールと1－（4－アミノベンジル）－2－メチル－5－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾールを分離した。クロロホルムとジエチルエーテルの混合溶媒から結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより、1－（4－アミノベンジル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２６１）（0.354g）及び1－（4－アミノベンジル）－2－メチル－5－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２６２）（0.330g）を得た。

［化合物（２６１）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：3.00(3H, s), 4.98(2H, s), 5.88(2H, s), 7.55(2H, d, J=8.6Hz), 7.69(2H, d, J=8.6Hz), 7.90(1H, d, J=8.6Hz), 7.96(1H, dt, J=7.1及び 0.6Hz), 8.12(1H, J=8.0Hz), 8.18(1H, dd, J=8.5 及び 1.4Hz), 8.55(1H, dt, J=8.0 及び 1.7Hz), 8.62(1H, d, J=1.1Hz), 8.77(1H, dd, J=5.9 及び 1.1Hz)。

IR(KBr)：1643cm^{-1}。

mp：180.0－181.0℃。

［化合物（２６２）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：3.00(3H, s), 5.01(2H, s), 5.83(2H, s), 7.47(2H, d, J=8.5Hz), 7.78(2H, d, J=8.5Hz), 7.78(1H, d, J=8.9Hz), 7.97(1H, dt, J=7.2及び 0.7Hz), 8.13(1H, J=8.1Hz), 8.15(1H, d, J=8.9Hz), 8.51(1H, s), 8.55(1H, dt, J=7.9 及び 1.6Hz), 8.77(1H, d, J=5.8Hz)。

IR(KBr)：1639, 1612cm^{-1}。

mp：168.0－171.0℃。

＜実施例２０１；1－［4－（ベンゼンスルホニルアミノ）ベンジル］－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２６３

）の合成>

1－（4－アミノベンジル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（0340g）のクロロホルム（10ml）溶液にトリエチルアミン（0.185g）と塩化ベンゼンスルホニル（0.210g）を加え、室温で8時間撹拌した。水を加え反応を停止し、クロロホルム抽出した。有機層を水洗（3回）、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで（溶離液：酢酸エチル／メタノール=100／0～4／1）で精製することにより、1－［4－（ベンゼンスルホニルアミノ）ベンジル］－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）カルバモイル］ベンズイミダゾール（２６３）を0.300g得た。

［化合物（２６３）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.53(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.28(2H, s), 6.90(2H, t, J=8.6Hz), 6.99(2H, d, J=8.5Hz), 7.11(1H, s), 7.23(1H, dd, J=5.5及び 7.2Hz), 7.34(1H, d, J=7.7Hz), 7.40(2H, t, J=8.1Hz), 7.50(1H, t, J=7.5Hz), 7.66-7.74(6H, m), 7.92(1H, s), 8.56(1H, d, J=4.8Hz)。

IR(KBr)：1642cm^{-1}。

mp：204.4－206.5℃。

＜実施例２０２；6－ベンゼンスルホニルアミノメチル－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２６４）の合成>

ベンゼンスルホン酸アミド（0.667g）のN, N－ジメチルホルムアミド（5ml）溶液に60%水素化ナトリウム（0.127g）を室温で加え、1時間撹拌した。さらに1－（2－クロロベンジル）－6－クロロメチル－2－メチルベンズイミダゾール塩酸塩（0.648g）を加え、室温下で18時間撹拌した。反応液に水を加え反応を停止し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え、抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル）で精製することにより、6－ベンゼンスルホニルアミノメチル－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２６４）を0.240g得た。

[化合物（２６４）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.42(3H, s), 4.02(2H, m), 4.02(2H, m), 5.44(2H, s), 6.36(1H, d, J=7.7Hz), 7.03(1H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, s), 7.21(1H, t), 7.33(1H, t), 7.59-7.43(5H, m), 7.73(2H, d, J=7.5Hz), 8.08(1H, s)。

IR(KBr) : 1522cm^{-1}。

mp : 164.5－167.0℃。

＜実施例２０３；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）アミノメチル］ベンズイミダゾール（２６５）の合成＞

1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－クロロメチル－2－メチルベンズイミダゾール（0.597g）と炭酸カリウム（0.350g）のN, N－ジメチルホルムアミド（3ml）溶液に2－アミノメチルピリジン（0.372g）を加え、60℃で2時間撹拌した。水と酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水洗（2回）した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム／メタノール=9／1）で精製し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶することにより、1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－メチル－6－［（2－ピリジルメチル）アミノメチル］ベンズイミダゾール（２６５）を0.300g得た。

[化合物（２６５）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.57(3H, s), 3.91(2H, s), 3.93(2H, s), 5.35(2H, s), 7.08-7.14(3H, m), 7.23(2H, d, J=7.3Hz), 7.30-7.35(2H, m), 7.41(2H, t), 7.50-7.55(4H, m), 7.57(1H, dt, J=1.8 及び 7.6Hz), 7.68(1H, d, J=8.1Hz), 8.53(1H, d, J=4.9Hz)。

IR(KBr) : 1618cm^{-1}。

mp : 104.5－106.0℃。

＜実施例２０４；N－ベンゼンスルホニル－3－［1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール－6－イル］プロピオンアミド（２６６）の合成＞

N－ベンゼンスルホニル－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダ

ゾール−6−アクリルアミド（0.607g）のエタノール（150ml）溶液に5%パラジウム／炭素（0.500g）を加え、水素雰囲気下、室温で43時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮し20%炭酸水素カリウム水溶液とメタノールの混合溶液に溶かし、10%塩酸でpH5～6に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することによりN−ベンゼンスルホニル−３−［1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール−6−イル］プロピオンアミド（２６６）（0.250g）を得た。

［化合物（２６６）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.45(3H, s), 2.52(2H, t), 2.78(2H, t), 5.37(2H, s), 6.88(1H, d, J=8.4Hz), 7.08(2H, d, J=7.4Hz), 7.22-7.34(3H, m), 7.36(1H, t, J=8.1Hz), 7.55(2H, t), 7.67(1H, t), 7.84(2H, d, J=7.6Hz), 12.04(1H, br s)。

IR(KBr)：1715cm^{-1}。

Mass(FAB)：m/e 468(M+1)。

mp：229.8−233.0℃。

＜実施例２０５；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−2−メチル−1−［4−(1, 2, 3−チアジアゾール−4−イル）ベンジル］ベンズイミダゾール（２６７）の合成＞

実施例１８３の方法に従い、N−ベンゼンスルホニル−4−アセチルアミノ−3−［4−（1, 2, 3−チアジアゾール−4−イル）ベンジルアミノ］ベンズアミド（0.382g）から6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−2−メチル−1−［4−（1, 2, 3−チアジアゾール−4−イル）ベンジル］ベンズイミダゾール（２６７）（0.279g）を得た。

［化合物（２６７）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.56(3H, s), 5.62(2H, s), 7.28(2H, d, J=8.2Hz), 7.58-7.63(3H, m), 7.67(1H, t, J=7.3Hz), 7.74(1H, dd, J=8.5 及び 1.2Hz), 7.99(2H, dd, J=8.4 及び 1.2Hz), 8.10(2H, d, J=8.2Hz), 8.19(1H, s), 9.58(1H

, s), 12.47(1H, s)。

IR(KBr) : 1617, 1556cm^{-1}。

mp : 258.5−260.0℃(分解を伴う)。

＜実施例２０６；1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−6−（8−キノリンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾールナトリウム塩（２６８）の合成＞

実施例１４１の方法に従い、6−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0450g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0485g）、8−キノリンスルホンアミド（0.625g）、ジアザビシクロウンデセン（0.457g）から1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−6−（8−キノリンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾールナトリウム塩（２６８）（0.400g）を得た。

[化合物（２６８）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.42(3H, s), 5.48(2H, s), 6.32(1H, d, J=7.7Hz), 7.17(1H, t, J=7.5Hz), 7.30(1H, t, J=7.7Hz), 7.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, dd, J=4.2 及び 8.2Hz), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, t, J=7.7Hz), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 7.88(1H, s), 8.04(1H, d, J=8.1Hz), 8.33-8.37(2H, m), 8.85(1H, dd)。

IR(KBr) : 1594cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 513(M+1)。

mp : 348−352℃(分解を伴う)。

＜実施例２０７；6−（4−t−ブチルベンゼンスルホニルカルバモイル）−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾールナトリウム塩（２６９）の合成＞

実施例１４１の方法に従い、6−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.450g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.486g）、2−t−ベンゼンスルホンアミド（0.640g）、ジアザビシクロウンデセン（0.657g）から6−（4−t−ブチルベンゼンスルホニルカルバモイル）−1−（2

ークロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾールナトリウム塩（２６９）（0.280g）を得た。

［化合物（２６９）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) 1.25(9H, s), 2.46(3H, s), 5.51(2H, s), 6.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.18(1H, t), 7.31(1H, t), 7.34(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.69(2H, d, J=8.5Hz), 7.78-7.82(2H, m)。

IR(KBr) : 1596cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 518(M+1)。

mp : 359.5－362℃。

＜実施例２０８；6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－メチル－1－［4－（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（２７０）の合成＞

製造例３２の方法に従い、N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミド（0.50g）と臭化 4－（トリフルオロメチル）ベンジル（0.418g）から、N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－［4－（トリフルオロメチル）ベンジルアミノ］ベンズアミド（0.30g）の粗精製物を得た。これをメタノールに溶かし、放置すると結晶が析出した。結晶を濾別、乾燥することにより6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－メチル－1－［4－（トリフルオロメチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（２７０）（0.160g）を得た。

［化合物（２７０）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.51(3H, s), 5.66(2H, s), 7.28(2H, d, J=8.1Hz), 7.59-7.65(3H, m), 7.67-7.75(4H, m), 7.99(2H, d, J=7.5Hz), 8.14(1H, d, J=1.0Hz), 12.43(1H, s)。

IR(KBr) : 1618, 1550cm^{-1}。

mp : 278.5－280.0℃。

＜実施例２０９；2－ベンジル－6－カルボキシ－1－メチルベンズイミダゾール塩酸塩（２７１）の合成＞

2－ベンジル－6－エトキシカルボニル－1－メチルベンズイミダゾール（0.340g）のエタノール（4ml）溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液（2.8g）を加え、1.5時間加熱還流した。1N－塩酸で酸性にし、減圧下濃縮した。残渣にエタノールを加え有機物を抽出し、エタノールを減圧留去することにより、2－ベンジル－6－カルボキシ－1－メチルベンズイミダゾール塩酸塩（２７１）（0.300g）を得た。

[化合物（２７１）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.00(3H, s), 4.62(2H, s), 7.33(1H, m), 7.35-7.45(4H, m), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, d, J=8.4Hz), 8.42(1H, s), 13.3(1H, br s)。

＜実施例２１０；5－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－メチルベンズイミダゾール（２７２）の合成＞

N－ベンゼンスルホニル－4－アセチルアミノ－3－アミノベンズアミド（0.500g）、35%塩酸（3.9g）、メタノール（15ml）及び水（12ml）の混合物を60℃で1時間撹拌した。炭酸水素カリウム水溶液で中和して析出した結晶を濾別、乾燥することにより、5－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－メチルベンズイミダゾール（２７２）（0.404g）を得た。

[化合物（２７２）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.79(3H, s), 7.64-7.68(2H, m), 7.72-7.76(1H, m), 7.81(1H, d, J=8.7Hz), 7.94(1H, dd, J=1.6 及び 8.7Hz), 8.02-8.05(2H, m), 8.30(1H, s)。

IR(KBr) : 1701cm^{-1}。

mp : 223.0－227.5℃。

＜製造例４５；3－メトキシアセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチルの製造＞

製造例１２の方法に従い、3－アミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（15.0g）、

塩化メトキシアセチル（15.0g）から3－メトキシアセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（18.7g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.42(3H, t, J=7.2Hz), 3.58(3H, s), 4.11(2H, s), 4.43(2H, q, J=7.2Hz), 7.85(1H, dd, J=1.6 及び 8.7Hz), 8.27(1H, d, J=8.7Hz), 9.44(1H, d, J=1.6Hz), 11.15(1H, s)。

＜実施例２１１；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７３）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－メトキシアセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（2.00g）と臭化4－ビフェニルメチル（2.98g）から3－［N－（ビフェニル－4－イルメチル）メトキシアセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルの粗精製物（2.02g）を得た。続いて実施例２４の方法に従い、1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７３）の粗精製物（1.44g）を得た。

＜実施例２１２；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－カルボキシ－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７４）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－エトキシカルボニル－2－メトキシメチルベンズイミダゾールの粗精製物（1.44g）から1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－カルボキシ－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７４）（0.864g）を得た。

［化合物（２７４）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ）：3.35(3H, s), 4.77(2H, s), 5.68(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.66(4H, m), 7.74(1H, d, J=8.6Hz), 7.83(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.08(1H, d, J=1.2Hz), 12.83(1H, s)。

＜実施例２１３；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－（1－ブタンスルホ

ニルカルバモイル）－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７５）の合成>

実施例９８の方法に従い、1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－カルボキシ－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（0.400g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.348g）、1－ブタンスルホンアミド（0.294g）、ジアザビシクロウンデセン（0.327g）から1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７５）（0.429g）を得た。

[化合物（２７５）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.42(2H, m), 1.62-1.70(2H, m), 3.33(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.6Hz), 4.74(2H, s), 5.65(2H, s), 7.26(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.62-7.67(4H, m), 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.84(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.24(1H, d, J=1.5Hz), 12.01(1H, s)。

IR(KBr) : 1684cm^{-1}。

mp : 176.0－178.5℃。

＜実施例２１４；1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７６）の合成>

製造例１４の方法に従い、3－メトキシアセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（2.00g）と塩化4－ベンジルオキシベンジル（3.30g）から3－[N－（4－ベンジルオキシベンジル）メトキシアセチルアミノ]－4－ニトロ安息香酸エチルの粗精製物（2.14g）を得た。続いて実施例２４の方法に従い、1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７６）の粗精製物（1.66g）を得た。

＜実施例２１５；1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－カルボキシ－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７７）の合成>

実施例５３の方法に従い、1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メトキシメチルベンズイミダゾールの粗精製物（3.75g）から1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－カルボキシ－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７７）（2.64g）を得た。

［化合物（２７７）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：3.34(3H, s), 4.74(2H, s), 5.05(2H, s), 5.53(2H, s), 6.97(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.7Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.2Hz), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=1.5 及び 7.4Hz), 8.04(1H, d, J=1.1Hz), 12.81(1H, s)。

＜実施例２１６；1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７８）の合成＞

実施例１５５の方法に従い、1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－カルボキシ－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（0.400g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.322g）、1－ブタンスルホンアミド（0.272g）、ジアザビシクロウンデセン（0.302g）から1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７８）（0.321g）を得た。

［化合物（２７８）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.44(2H, m), 1.65-1.71(2H, m), 3.32(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.6Hz), 4.71(2H, s), 5.05(2H, s), 5.51(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.37(2H, t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.1Hz), 7.74(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.21(1H, s), 11.98(1H, s)。

IR(KBr)：1685cm^{-1}。

mp：72.0－74.0℃。

＜実施例２１７；1－（2，4－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７９）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－メトキシアセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（2.00g）と塩化2，4－ジクロロベンジル（2.08g）から3－［N－（2，4－ジクロロベンジル）メトキシアセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例２４の方法に従い、1－（2，4－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２７９）の粗精製物（3.15g）を得た。

＜実施例２１８；6－カルボキシ－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２８０）の合成＞

実施例５３の方法で1－（2，4－ジクロロベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メトキシメチルベンズイミダゾールの粗精製物（3.15g）から6－カルボキシ－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２８０）（1.46g）を得た。

［化合物（２８０）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6，δ)：3.23(3H，s)，4.70(2H，s)，5.68(2H，s)，6.54(1H，d，J=8.5Hz)，7.31(1H，dd，J=2.2 及び 8.5Hz)，7.73(1H，d，J=2.1Hz)，7.76(1H，d，J=8.5Hz)，7.86(1H，dd，J=1.5 及び 8.5Hz)，8.00(1H，d，J=1.1Hz)，12.85(1H，s)。

＜実施例２１９；6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２８１）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（0.400g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.355g）、1－ブタンスルホンアミド（0.300g）、ジアザビシクロウンデセン（0.333g）から6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メトキシメチルベンズイミダゾール（２８１）（0.430

g）を得た。

[化合物（２８１）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.42(2H, m), 1.63-1.69(2H, m), 3.21(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.6Hz), 4.68(2H, s), 5.65(2H, s), 6.46(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(1H, dd, J=1.7 及び 8.6Hz), 8.14(1H, d, J=1.2Hz), 12.00(1H, s)。

IR(KBr) : 1694cm^{-1}。

mp : 168.5－170.5℃。

＜実施例２２０；1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－（1－プロパンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（２８２）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.400g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.431g）、1－プロパンスルホンアミド（0.328g）、ジアザビシクロウンデセン（0.404g）から1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－（1－プロパンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（２８２）（0.459g）を得た。

[化合物（２８２）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.98(3H, t, J=7.4Hz), 1.67-1.75(2H, m), 2.50(3H, s), 3.49(2H, t, J=7.7Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.0Hz), 7.24(1H, dt, J=0.8 及び 7.8Hz), 7.35(1H, dt, J=1.4 及び 7.4Hz), 7.63(1H, dd, J=0.9 及び 7.9Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.12(1H, d, J=1.6Hz), 11.90(1H, s)。

IR(KBr) : 1676cm^{-1}。

mp : 217.5－218.5℃。

＜実施例２２１；6－エタンスルホニルカルバモイル－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２８３）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシー1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.400g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.431g）、エタンスルホンアミド（0.290g）、ジアザビシクロウンデセン（0.404g）から6－エタンスルホニルカルバモイル－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２８３）（0.459g）を得た。

［化合物（２８３）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.23(3H, t, J=7.3Hz), 2.50(3H, s), 3.50(2H, q, J=7.3Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=6.7Hz), 7.24(1H, dt, J=0.9 及び 7.5Hz), 7.35(1H, dt, J=1.4 及び 7.5Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 及び 8.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 8.13(1H, d, J=1.5Hz), 11.86(1H, s)。

IR(KBr)：1673cm^{-1}。

mp：256.5－258.5℃。

＜実施例２２２；6－（プロパンスルタム－1－イルカルボニル）－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２８４）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシー1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.400g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.431g）、1－（3－クロロプロパン）スルホンアミド（0.420g）、ジアザビシクロウンデセン（0.404g）から6－（プロパンスルタム－1－イルカルボニル）－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２８４）（0.323g）を得た。

［化合物（２８４）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.27-2.33(2H, m), 2.52(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.0Hz), 3.87(2H, t, J=6.6Hz), 5.59(2H, s), 6.57(1H, d, J=7.7Hz), 7.23(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=6.4Hz), 7.53-7.58(2H, m), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, d, J=1.1Hz)。

IR(KBr) : 1648cm^{-1}。

mp : 165.5−166.6℃ 。

＜実施例２２３；6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−シクロプロピルベンズイミダゾールカリウム塩（２８５）の合成＞

実施例１７０の方法に従い、N−ベンゼンスルホニル−4−アミノ−3−（ビフェニル−4−イルメチルアミノ）ベンズアミド（0.400g）と塩化シクロプロパンカルボニル（0.101g）からN−ベンゼンスルホニル−3−（ビフェニル−4−イルメチルアミノ）−4−シクロプロパンカルボニルアミノベンズアミドを経由して、6−ベンゼンスルホニルカルバモイル−1−（ビフェニル−4−イルメチル）−2−シクロプロピルベンズイミダゾールカリウム塩（２８５）（0.196g）を得た。

［化合物（２８５）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ):1.00-1.15(4H, m), 2.23-2.31(1H, m), 5.66(2H, s), 7.21(2H, m, J=9.1Hz), 7.32-7.45(7H, m), 7.59-7.63(4H, m), 7.78-7.83(3H, m), 7.97(1H, s) 。

IR(Nujol) : 1540cm^{-1}。

Mass(FAB) : m/e 546(M+1)。

mp : 220.8−224.8℃。

＜実施例２２４；1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−6−（1−ペンタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（２８６）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6−カルボキシ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.400g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.431g）、1−ペンタンスルホンアミド（0.402g）、ジアザビシクロウンデセン（0.404g）から1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−6−（1−ペンタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（２８６）（0.491g）を得た。

［化合物（２８６）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.81(3H, t, J=7.2Hz), 1.23-1.28(2H, m), 1.32-1.37(2H, m), 1.65-1.69(2H, m), 3.50(2H, t, J=7.8Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.5Hz), 7.24(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.57(1H, d, J=7.9Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.7 及び 8.4Hz), 8.12(1H, d, J=1.2Hz), 12.25(1H, s)。

IR(KBr) : 1684cm^{-1}。

mp : 173.3−179.8℃。

＜実施例２２５；1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−6−［（3−メチルブタン）スルホニルカルバモイル］ベンズイミダゾール（２８７）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.323g)、1−（3−メチル）ブタンスルホンアミド(0.302g)、ジアザビシクロウンデセン(0.303g)から1−（2−クロロベンジル）−2−メチル−6−［（3−メチルブタン）スルホニルカルバモイル］ベンズイミダゾール（２８７）(0.284g)を得た。

［化合物（２８７）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.84(6H, d, J=6.5Hz), 1.52-1.59(2H, m), 1.61-1.70(1H, m), 3.44(2H, t, J=7.9Hz), 5.60(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.8Hz), 7.24(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.57(1H, d, J=7.9Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.09(1H, s), 11.87(1H, s)。

IR(KBr) : 1682cm^{-1}。

mp : 201.0-204.1℃。

＜実施例２２６；1−（2−クロロベンジル）−6−（1−ヘキサンスルホニルカルバモイル）−2−メチルベンズイミダゾール（２８８）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.323g)、1−ヘキサンスルホンアミド(0.335g)、ジアザビシクロウンデセン(0.303g)から1−（2−

クロロベンジル）－6－（1－ヘキサンスルホニルカルバモイル）－2－メチルベンズイミダゾール（２８８）(0.379g)を得た。

[化合物（２８８）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.81(3H, t, J=7.0Hz), 1.18-1.28(4H, m), 1.32-1.41(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.53(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.7Hz), 5.64(2H, s), 6.51(1H, d, J=7.7Hz), 7.25(1H, dt, J=1.2 及び 7.8Hz), 7.36(1H, dt, J=1.4 及び 7.7Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 及び 8.0Hz), 7.72(1H, d, J=8.5Hz), 7.84(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.15(1H, d, J=1.3Hz), 11.87(1H, s)。

IR(KBr) : 1682cm^{-1}。

mp : 141.2-143.5℃。

＜実施例２２７；6－t－ブトキシカルボニルアミノ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２８９）の合成＞

実施例１８の方法に従い、6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（1.01g）、ジフェニルフォスフォリルアジド（1ml）、ジイソプロピルエチルアミン（1ml）及びt－ブチルアルコール（25ml）から6－t－ブトキシカルボニルアミノ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２８９）（0.760g）を得た。

[化合物（２８９）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.49(9H, s), 2.47(3H, s), 5.37(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.5Hz), 6.55(1H, br s), 6.93(1H, dd, J=1.9 及び 8.6Hz), 7.08(1H, t, J=7.5Hz), 7.22(1H, t), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(2H, d, J=8.6Hz)。

＜実施例２２８；6－アミノ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２９０）の合成＞

実施例２２の方法に従い、6－t－ブトキシカルボニルアミノ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.760g）から6－アミノ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２９０）（0.420g）を得た

。

[化合物（２９０）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.37(3H, s), 4.83(2H, br s), 5.32(2H, s), 6.33(1H, d, J=1.9Hz), 6.42(1H, d, J=7.7Hz), 6.46(1H, dd, J=1.9 及び 8.5Hz), 7.19−7.24(2H, m), 7.31(1H, t), 7.53(1H, d, J=7.9Hz)。

＜実施例２２９；6−（1−ブタンスルホニルアミノ）−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（２９１）の合成＞

実施例２０の方法に従い、6−アミノ−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（0.300g）、塩化1−ブタンスルホニル（0.216g）、トリエチルアミン（0.130g）から6−（1−ブタンスルホニルアミノ）−1−（2−クロロベンジル）−2−メチルベンズイミダゾール（２９１）（0.230g）を得た。

[化合物（２９１）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.74(3H, m), 1.23(2H, m), 1.55(2H, m), 2.50(3H, s), 2.89(2H, m), 5.47(2H, s), 6.58(1H, d, J=7.4Hz) 7.02(1H, d, J=8.5Hz), 7.10(1H, s), 7.23(1H, t), 7.33(1H, t), 7.52(2H, m), 9.55(1H, s)。

IR(KBr) : 1629cm^{-1}。

mp : 149.5−151.0℃。

＜製造例４６；2−［N−（2, 4−ジクロロベンジル）アセチルアミノ］−3−ニトロ安息香酸メチルの製造＞

製造例１４の方法に従い、2−アセチルアミノ−3−ニトロ安息香酸メチル（1.00g）と塩化2, 4−ジクロロベンジル（0.985g）から2−［N−（2, 4−ジクロロベンジル）アセチルアミノ］−3−ニトロ安息香酸メチル（0.250g）を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.99(3H, s), 3.71(3H, s), 4.85(1H, d, J=4.5Hz), 4.98(1H, d, J=4.5Hz), 7.17-7.22(2H, m), 7.46(1H, d, J=7.9Hz), 7.63(1H, t, J=7.9Hz), 7.98(1H, d, J=8.0Hz), 8.09(1H, d, J=7.9Hz)。

＜実施例２３０；1－（2，4－ジクロロベンジル）－7－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（２９２）の合成＞

実施例２４の方法に従い、2－［N－（2，4－ジクロロベンジル）アセチルアミノ］－3－ニトロ安息香酸メチル（6.50g）から1－（2，4－ジクロロベンジル）－7－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（２９２）（5.15g）を得た。

［化合物（２９２）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$，δ）：2.53(3H, s), 3.70(3H, s), 5.72(2H, s), 6.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.04(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.28(1H, t, J=7.9Hz), 7.45(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, d, J=7.8Hz), 7.93(1H, d, J=7.9Hz)。

＜実施例２３１；7－カルボキシ－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２９３）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（2，4－ジクロロベンジル）－7－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（2.00g）から7－カルボキシ－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２９３）（1.76g）を得た。

［化合物（２９３）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ）：2.49(3H, s), 5.81(2H, s), 6.09(1H, d, J=8.4Hz), 7.21-7.28(2H, m), 7.62(1H, d, J=7.8Hz), 7.67(1H, d, J=2.2Hz), 7.83(1H, d, J=8.0Hz), 13.04(1H, br s)。

＜実施例２３２；7－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２９４）の合成＞

実施例９８の方法に従い、7－カルボキシ－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.463g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.448g）、1－ブタンスルホンアミド（0.379g）、ジアザビシクロウンデセン（0.421g）から7－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－（2，4－ジクロロベ

ンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２９４）（0.325g）を得た。

［化合物（２９４）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.33(2H, m), 1.44(2H, m), 2.53(3H, s), 3.16(2H, m), 5.64(2H, s), 6.03(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.30(1H, t, J=7.8Hz), 7.44(1H, d, J=7.4Hz), 7.68(1H, d, J=2.1Hz), 7.87(1H, d, J=7.8Hz), 12.18(1H, br s)。

IR(KBr)：1690cm^{-1}。

mp：98.5－102.0℃。

＜実施例２３３；1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－［1－［3－（トリメチルシリル）プロパン］スルホニルカルバモイル］ベンズイミダゾール（２９５）の合成＞

実施例１４９の方法に従い、6－カルボキシ－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.400g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.431g）、1－［3－（トリメチルシリル）プロパン］スルホンアミド（0.520g）、ジアザビシクロウンデセン（0.404g）から1－（2－クロロベンジル）－2－メチル－6－［1－［3－（トリメチルシリル）プロパン］スルホニルカルバモイル］ベンズイミダゾール（２９５）（0.604g）を得た。

［化合物（２９５）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：-0.06(9H, s), 0.61(2H, t, J=8.6Hz), 1.66-1.73(2H, m), 2.50(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.61(2H, s), 6.46(1H, d, J=7.8Hz), 7.24(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t, J=7.6Hz), 7.57(1H, dd, J=7.9 及び 0.9Hz), 7.70(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.12(1H, d, J=1.4Hz), 11.98(1H, s)。

IR(KBr)：1688cm^{-1}。

mp：197.0－203.9℃。

＜実施例２３４；4－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（2

９６）の合成>

2－アセチルアミノ－3－ニトロ安息香酸メチル（8.03g）、還元鉄（18.8g）、酢酸（20ml）、エタノール（40ml）の混合物を18時間加熱還流した。溶媒を濃縮した後、残渣にクロロホルムと10%塩酸を加え、抽出した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩基性にした後、クロロホルム抽出した。クロロホルムを減圧留去することにより、4－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（２９６）（1.61g）を得た。

[化合物（２９６）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.43(3H, t), 2.66(3H, s), 4.45(2H, q), 7.24-7.28(1H, m), 7.84-7.89(2H, m), 10.26(1H, br s)。

＜実施例２３５；1－（2, 4－ジクロロベンジル）－4－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（２９７）の合成>

4－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（1.61g）、塩化2, 4－ジクロロベンジル（3.08g）、ヨウ化カリウム（1.51g）、炭酸カリウム（1.05g）、N, N－ジメチルホルムアミド（4ml）の混合物を80℃で16時間撹拌した。クロロホルムと水を加え、抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル=2／8）で精製することにより、1－（2, 4－ジクロロベンジル）－4－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（２９７）（0.730g）を得た。

[化合物（２９７）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.47(3H, t, J=7.1Hz), 2.63(3H, s), 4.52(2H, q, J=7.1Hz), 5.39(2H, s), 6.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.25(1H, t, J=7.9Hz), 7.32(1H, dd, J=1.0 及び 7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 7.93(1H, dd, J=1.0 及び 7.7Hz)。

＜実施例２３６；4－カルボキシ－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２９８）の合成>

実施例５３の方法に従い、1－（2，4－ジクロロベンジル）－4－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（0.730g）から4－カルボキシ－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２９８）（0.575g）を得た。

［化合物（２９８）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6，δ）：2.65(3H，s)，5.67(2H，s)，6.73(1H，d，J=8.3Hz)，7.33(1H，dd，J=2.2 及び 8.4Hz)，7.39(1H，t，J=7.9Hz)，7.74(1H，d，J=2.2Hz)，7.76(1H，d，J=8.2Hz)，7.85(1H，d，J=7.5Hz)。

＜実施例２３７；4－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２９９）の合成＞

実施例９８の方法に従い、4－カルボキシ－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.350g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.339g）、1－ブタンスルホンアミド（0.287g）、ジアザビシクロウンデセン（0.318g）から4－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（２９９）（0.275g）を得た。

［化合物（２９９）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6，δ）：0.86(3H，t，J=7.3Hz)，1.42(2H，m)，1.73(2H，m)，2.61(3H，s)，3.61(2H，m)，5.65(2H，s)，6.67(1H，d，J=8.4Hz)，7.32(1H，dd，J=2.1 及び 8.4Hz)，7.39(1H，t，J=7.9Hz)，7.73(1H，d，J=2.1Hz)，7.78(1H，d，J=8.0Hz)，7.91(1H，d，J=7.7Hz)，12.66(1H，br s)。

IR(KBr)：1699cm^{-1}。

mp：180.7－183.6℃。

＜実施例２３８；1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（３００）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（2.00g）と塩化4－ベンジルオキシベンジル（3.69g）から3－［N－（4－ベンジルオ

キシベンジル）アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を得た。続いて実施例２４の方法で1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（３００）の粗精製物（4.09g）を得た。

＜実施例２３９；1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－カルボキシ－2－メチルベンズイミダゾール（３０１）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（4.09g）から1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－カルボキシ－2－メチルベンズイミダゾール（３０１）（1.13g）を得た。

［化合物（３０１）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.57(3H, s), 5.05(2H, s), 5.48(2H, s), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.5Hz), 7.28-7.43(5H, m), 7.60(1H, d, J=8.3Hz), 7.78(1H, d, J=7.5Hz), 8.07(1H, s), 12.72(1H, s)。

＜実施例２４０；1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メチルベンズイミダゾール（３０２）の合成＞

実施例１４９の方法に従い、6－カルボキシ－1－（4－ベンジルオキシベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.300g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.242g）、1－ブタンスルホンアミド（0.204g）、ジアザビシクロウンデセン（0.227g）から1－（4－ベンジルオキシベンジル）－6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メチルベンズイミダゾール（３０２）（0.206g）を得た。

［化合物（３０２）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.43(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.54(3H, s), 3.49(2H, t, J=6.8Hz), 5.05(2H, s), 5.45(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.10(2H, d, J=8.7Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.37(2H,

t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.3Hz), 7.62(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.23(1H, s), 11.93(1H, s)。

IR(KBr) : 1684cm^{-1}。

mp : 132.4−137.7℃。

＜実施例２４１；6−エトキシカルボニル−1−［(2'−シアノビフェニル−4−イル）メチル］−2−メチルベンズイミダゾール（３０３）の合成＞

製造例１４の方法に従い、3−アセチルアミノ−4−ニトロ安息香酸エチル（1.00g）と4'−ブロモメチル−2−シアノビフェニル（1.30g）から3−［N−［(2'−シアノビフェニル−4−イル）メチル］アセチルアミノ］−4−ニトロ安息香酸エチルの粗精製物（0.750g）を得た。続いて、実施例２４の方法に従い、6−エトキシカルボニル−1−［(2'−シアノビフェニル−4−イル）メチル］−2−メチルベンズイミダゾール（３０３）（0.410g）を得た。

［化合物（３０３）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t), 2.63(3H, s), 4.39(2H, q), 5.46(2H, s), 7.17(2H, d), 7.40-7.66(5H, m), 7.73-7.78(2H, m), 8.00(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.05(1H, d, J=1.2Hz)。

＜実施例２４２；6−カルボキシ−1−［(2'−シアノビフェニル−4−イル）メチル］−2−メチルベンズイミダゾール（３０４）の合成＞

実施例５３の方法に従い、6−エトキシカルボニル−1−［(2'−シアノビフェニル−4−イル）メチル］−2−メチルベンズイミダゾール（0.410g）から6−カルボキシ−1−［(2'−シアノビフェニル−4−イル）メチル］−2−メチルベンズイミダゾール（３０４）（0.190g）を得た。

［化合物（３０４）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.59(3H, s), 5.67(2H, s), 7.24(2H, d, J=8.1Hz), 7.53-7.64(5H, m), 7.75(1H, t, J=7.7Hz), 7.80(1H, d), 7.92(1H, d, J=7.7Hz), 8.12(1H, s), 12.74(1H, br s)。

＜実施例２４３；6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－［（2'－シアノビフェニル－4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３０５）の合成＞

実施例１５５の方法に従い、6－カルボキシ－1－［（2'－ビフェニル－4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（0.187g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.160g）、1－ブタンスルホンアミド（0.135g）、ジアザビシクロウンデセン（0.150g）から6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－［（2'－シアノビフェニル－4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３０５）（0.155g）をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム／メタノール=20／1）で精製することにより得た。

［化合物（３０５）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.34(2H, m), 1.60(2H, m),2.56(3H, s), 3.27(2H, m), 5.62(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.2Hz), 7.53-7.57(4H, m), 7.60(1H, d, J=7.8Hz), 7.75(1H, dt, J=1.0 及び 7.8Hz), 7.83(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.92(1H, d), 8.13(1H, s), 11.92(1H, br s)。

IR(KBr)：2223cm^{-1}。

mp：115－118℃。

＜製造例４７；2－フルオロ－4'－メチルビフェニルの製造＞

窒素雰囲気下で－78℃に冷却したテトラヒドロフラン（30ml）に、1.6M－n－ブチルリチウムヘキサン溶液（30ml）、続いて4－ブロモトルエン（8.33g）のテトラヒドロフラン（30ml）溶液を加えた後、－78℃で1時間撹拌した。減圧下で加熱溶融して脱水した塩化亜鉛（6.64g）のテトラヒドロフラン（30ml）溶液を－78℃で加え、室温で1時間撹拌した。この溶液を、2－フルオロイオドベンゼン（7.22g）及びテトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（0）（0.52g）のテトラヒドロフラン（30ml）溶液に室温で加え、一昼夜撹拌した。反応液を酢酸エチル（300ml）で希釈し、10%塩酸を加え抽出した。有機層を飽和食塩水

洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン）で精製することにより、油状の2－フルオロ－4'－メチルビフェニル（6.05g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：2.39(3H, s), 7.10-7.30(5H, m), 7.39-7.49(3H, m)。

＜製造例４８；2－フルオロ－4'－ブロモメチルビフェニルの製造＞

2－フルオロ－4'－メチルビフェニル（8.70g）、N－ブロモスクシンイミド（8.32g）、2, 2'－アゾビスイソブチロニトリル（0.10g）、四塩化炭素（150ml）の混合物を5時間、加熱環流した。反応液を水洗し、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル=9／1）で精製することにより、2－フルオロ－4'－ブロモメチルビフェニルの粗精製物を得た。さらにヘキサンで結晶化させることにより2－フルオロ－4'－ブロモメチルビフェニル（4.93g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：4.55(2H, s), 7.13-7.23(2H, m), 7.33(1H, m), 7.43(1H, m), 7.47(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, d, J=8.1Hz)。

＜製造例４９；3－［N－［（2'－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルの製造＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.54g）と2－フルオロ－4'－ブロモメチルビフェニル（2.26g）から3－［N－［（2'－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチル（1.90g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.92(3H, s), 4.36(2H, m), 4.44(1H, d, J=4.4Hz), 5.32(1H, d, J=4.4Hz), 7.13(1H, m), 7.18-7.22(3H, m), 7.31(1H, m), 7.40(1H, dt, J=1.6 及び 7.7Hz), 7.44(2H, d), 7.67(1H, d, J=1

.6Hz), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.15(1H, dd, J=1.8 及び 8.4Hz)。

＜実施例２４４；6－エトキシカルボニル－1－［(2'－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３０６）の合成＞

実施例２４の方法に従い、3－［N－［(2'－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチル（1.90g）から6－エトキシカルボニル－1－［(2'－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３０６）（1.53g）を得た。

［化合物（３０６）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.43(2H, s), 7.10-7.17(3H, m), 7.19(1H, dt, J=1.0 及び 7.5Hz), 7.31(1H, m), 7.38(1H, dt, J=1.8 及び 7.8Hz), 7.50(2H, dd), 7.74(1H, d, J=8.5Hz), 8.00(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.06(1H, s)。

＜実施例２４５；6－カルボキシ－1－［(2'－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３０７）の合成＞

実施例５３の方法に従い、6－エトキシカルボニル－1－［(2'－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（1.50g）から6－カルボキシ－1－［(2'－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３０７）（1.24g）を得た。

［化合物（３０７）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ）：2.59(3H, s), 5.63(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.1Hz), 7.24-7.31(2H, m), 7.39(1H, m), 7.46-7.53(3H, m), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 8.10(1H, s)。

＜実施例２４６；6－（1－エタンスルホニルカルバモイル）－1－［(2'－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３０８の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－1－［(2'－フルオロビフェニル－

4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（0.455g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.409g）、1－ブタンスルホンアミド（0.346g）、ジアザビシクロウンデセン（0.384g）から6－（1－エタンスルホニルカルバモイル）－1－［（2'－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３０８）（0.340g）を得た。

［化合物（３０８）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.39(1H, m), 1.67(1H, m), 2.57(3H, s), 3.51(1H, t), 5.60(2H, s), 7.21(2H, d, J=8.0Hz), 7.24-7.30(2H, m), 7.39(1H, m), 7.48(1H, t), 7.52(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 8.25(1H, s), 11.93(1H, br s)。

＜製造例５０；3－フルオロ－4－メチルビフェニルの製造＞

窒素雰囲気下で－78℃に冷却したテトラヒドロフラン（30ml）に、1.6M－n－ブチルリチウムヘキサン溶液（30ml）続いて4－ブロモ－2－フルオロトルエン（9.21g）のテトラヒドロフラン（30ml）溶液を加えた後、－78℃で1時間撹拌した。減圧下で加熱溶融して脱水した塩化亜鉛（6.64g）のテトラヒドロフラン（30ml）溶液を－78℃で加え、室温で1時間撹拌した。この溶液を、ヨードベンゼン（6.63g）及びテトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（0）（0.52g）のテトラヒドロフラン（30ml）溶液に室温で加え、一昼夜撹拌した。反応液を酢酸エチル（300ml）で希釈し、10%塩酸を加え抽出した。有機層を飽和食塩水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン）で精製することにより、油状の3－フルオロ－4－メチルビフェニル（6.00g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：2.31(3H, d, J=1.8Hz), 7.20-7.28(3H, m), 7.34(1H, m), 7.43(2H, t), 7.55(2H, d)。

＜製造例５１；4－ブロモメチル－3－フルオロビフェニルの製造＞

3－フルオロ－4－メチルビフェニル（6.00g）、N－ブロモスクシンイミド（5.73g）、2，2'－アゾビスイソブチロニトリル（0.075g）及び四塩化炭素（120ml）の混合物を5時間、加熱環流した。反応液を水洗し、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル=9／1）で精製することにより、油状の4－ブロモメチル－3－フルオロビフェニル（8.30g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：4.57(2H, s), 7.30(1H, d, J=11.0Hz), 7.34-7.40(2H, m), 7.45(3H, m), 7.56(2H, d)。

＜製造例５２；3－［N－［（3－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルの製造＞

製造例１４の方法に従い、3－アセチルアミノ－4－ニトロ安息香酸エチル（1.54g）と3－フルオロ－4－ブロモメチルビフェニル（2.26g）から3－［N－［（3－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルの粗精製物を2.68g得た。

＜実施例２４７；6－エトキシカルボニル－1－［（3－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３０９）の合成＞

実施例２４の方法に従い、3－［N－［（3－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］アセチルアミノ］－4－ニトロ安息香酸エチルの粗精製物（2.68g）から6－エトキシカルボニル－1－［（3－フルオロビフェニル－4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３０９）（1.34g）を得た。

［化合物（３０９）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.65(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 5.46(2H, s), 6.79(1H, t, J=8.0Hz), 7.25(1H, m), 7.34-7.40(2H, m), 7.41-7.47(2H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.74(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.3Hz)。

＜実施例２４８；6－カルボキシー1－［（3－フルオロビフェニルー4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３１０）の合成＞

実施例５３の方法に従い、6－エトキシカルボニルー1－［（3－フルオロビフェニルー4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（1.34g）から6－カルボキシー1－［（3－フルオロビフェニルー4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３１０）（1.15g）を得た。

［化合物（３１０）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.59(3H, s), 5.64(2H, s), 7.03(1H, t, J=8.0Hz), 7.37(1H, t, J=7.3Hz), 7.42-7.48(3H, m), 7.56-7.68(4H, m), 7.79(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 8.11(1H, s), 12.7(1H, br s)。

＜実施例２４９；6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－［（3－フルオロビフェニルー4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３１１）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシー1－［（3－フルオロビフェニルー4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（0.390g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.351g）、1－ブタンスルホンアミド（0.297g）、ジアザビシクロウンデセン（0.329g）から6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－［（3－フルオロビフェニルー4－イル）メチル］－2－メチルベンズイミダゾール（３１１）（0.236g）を得た。

［化合物（３１１）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.84(3H, t), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 2.57(3H, s), 3.48(2H, m), 5.63(2H, s), 6.93(1H, t, J=8.1Hz), 7.37(1H, m), 7.42-7.47(3H, m), 7.60(1H, dd, J=1.7 及び 11.8Hz), 7.62-7.68(3H, m), 7.80(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.21(1H, d, J=1.3Hz), 11.90(1H, br s)。

IR(Nujol)：1681cm^{-1}。

mp：227-230℃。

＜実施例２５０；1－（２－クロロベンジル）－6－［（2－メトキシエタン）スルホニルカルバモイル］－2－メチルベンズイミダゾール（３１２）の合成＞

実施例９８の方法に従い、1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－カルボキシ－2－エチルベンズイミダゾール（0.300g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.272g）、（2－エトキシエタン）スルホンアミド（0.258g）、ジアザビシクロウンデセン（0.256g）から1－（２－クロロベンジル）－6－［（2－メトキシエタン）スルホニルカルバモイル］－2－メチルベンズイミダゾール（３１２）（0.149g）を得た。

［化合物（３１２）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.87(3H, t, J=6.9Hz), 1.30(3H, t, J=8.0Hz), 2.89(2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.35(2H, m), 3.63-3.74(2H, m), 5.59(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.0Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.58-7.68(5H, m), 7.82(1H, d, J=8.4Hz), 8.23(1H, s), 11.88(1H, s)。

IR(Nujol)：1681cm^{-1}。

mp：78-81℃。

＜実施例２５１；1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチル－6－（1－ペンタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３１３）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.300g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.323g）、1－ペンタンスルホンアミド（0.301g）、ジアザビシクロウンデセン（0.303g）から1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチル－6－（1－ペンタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３１３）（0.196g）を得た。

［化合物（３１３）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.22-1.30(2H, m), 1.32-1.39(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.8Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.2 及び 8.5Hz), 7.69(1H, d, J=8.

5Hz), 7.76(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.10(1H, s), 11.89(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1}。

mp : 213.2-214.6℃。

＜実施例２５２；1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－エチル－6－［1－［3－（メチルチオ）プロパン］スルホニルカルバモイル］ベンズイミダゾール（３１４）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－エチルベンズイミダゾール（0.300g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.272g）、1－［（3－メチルチオ）プロパン］スルホンアミド（0.285g）、ジアザビシクロウンデセン（0.256g）から1－（ビフェニル－4－イルメチル）－2－エチル－6－［1－［3－（メチルチオ）プロパン］スルホニルカルバモイル］ベンズイミダゾール（３１４）（0.178g）を得た。

［化合物（３１４）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.91-1.99(2H, m), 1.97(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.2Hz), 2.90(2H, q, J=7.6Hz), 3.55-3.61(2H, m), 5.60(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(4H, m), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.8 及び 8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.98(1H, s)。

IR(Nujol) : 1671cm^{-1}。

mp : 89.9-91.2℃。

＜実施例２５３； 1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（1－ペンタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３１５）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチルベンズイミダゾール（0.300g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.272g）、1－ペンタンスルホンアミド（0.254g）、ジアザビシクロウンデセン（0.

256g) から1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（1－ペンタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３１５）（0.258g）を得た。

[化合物（３１５）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.87(3H, t, J=7.2Hz), 1.22-1.39(4H, m), 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.66-1.73(2H, m), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.60(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 8.27(1H, d, J=1.1Hz), 11.92(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1}。

mp : 175.3-178.4℃。

＜実施例２５４； 6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－エチルベンズイミダゾール（３１６）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－エチルベンズイミダゾール（0.300g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.258g）、1－ブタンスルホンアミド（0.217g）、ジアザビシクロウンデセン（0.262g）から6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－エチルベンズイミダゾール（３１６）（0.253g）を得た。

[化合物（３１６）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.27(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.43(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.81(2H, q, J=7.4Hz), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.59(2H, s), 6.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.73(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.12(1H, d, J=1.6Hz), 11.87(1H, s)。

IR(Nujol) : 1694cm^{-1}。

mp : 175.7-176.9℃

＜実施例２５５； 1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－[1－（3－

メチル）ブタンスルホニルカルバモイル］ベンズイミダゾール （３１７）の合成>

実施例９８の方法に従い、1－（4－ビフェニルメチル）－6－カルボキシ－2－エチルベンズイミダゾール（0.300g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.272g）、1－（3－メチル）ブタンスルホンアミド（0.254g）、ジアザビシクロウンデセン（0.256g）から1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－［1－（3－メチル）ブタンスルホニルカルバモイル］ベンズイミダゾール（３１７）（0.273g）を得た。

［化合物（３１７）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.85(6H, d, J=6.5Hz), 1.30(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.62(2H, m), 1.63-1.70(1H, m), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.52(2H, t, J=7.9Hz), 5.61(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.66(4H, m), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 8.27(1H, s), 11.95(1H, s)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1}。

mp : 102.8-104.5℃。

＜実施例２５６； 1－（2, 4－ジクロロベンジル）－5－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（３１８）の合成>

製造例１４の方法に従い、4－アセチルアミノ－3－ニトロ安息香酸エチル（1.525g）と塩化2, 4－ジクロロベンジル（1.42g）から4－［N－（2, 4－ジクロロベンジル）アセチルアミノ］－3－ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で1－（2, 4－ジクロロベンジル）－5－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（３１８）（1.476g）に変換した。

［化合物（３１８）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.41(2H, q, J=7.1

Hz), 5.38(2H, s), 6.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.16(1H, d, J=8.9Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.96(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.46(1H, s)。

＜実施例２５７； 5－カルボキシ－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（３１９）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（2, 4－ジクロロベンジル）－5－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（1.465g）から5－カルボキシ－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（３１９）（1.195g）を得た。

[化合物（３１９）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.48(3H, s), 5.56(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, d, J=2.2Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.15(1H, d, J=1.3Hz)。

＜実施例２５８； 5－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（３２０）の合成＞

実施例９８の方法に従い、5－カルボキシ－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.565g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.504g）、1－ブタンスルホンアミド（0.427g）、ジアザビシクロウンデセン（0.473g）から5－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－（2, 4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（３２０）（0.690g）を得た。

[化合物（３２０）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.41(2H, m), 1.68(2H, m), 2.49(3H, s), 3.52(2H, m), 5.58(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.50(1H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.97(1H, br s)。

IR(Nujol)：1674cm^{-1}。

mp : 135.4-139.2℃。

＜実施例２５９； 1－（4－ビフェニルメチル）－5－エトキシカルボニル－2－エチルベンズイミダゾール（３２１）の合成＞

製造例１４の方法に従い、4－プロピオニルアミノ－3－ニトロ安息香酸エチル（1.50g）と4－ブロモメチルビフェニル（1.67g）から4－［N－（4－ビフェニルメチル）プロピオニルアミノ］－3－ニトロ安息香酸エチルを得た。このものは精製することなく実施例２４の方法で1－（4－ビフェニルメチル）－5－エトキシカルボニル－2－エチルベンズイミダゾール（３２１）（1.23g）に変換した。

［化合物（３２１）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.45(3H, t, J=7.6Hz), 2.90(2H, q, J=7.6Hz), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 5.40(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.2Hz), 7.27(1H, d, J=8.8Hz), 7.34(1H, m), 7.42(2H, t), 7.55-7.51(4H, m), 7.97(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.52(1H, d, J=1.2Hz)。

＜実施例２６０； 1－（4－ビフェニルメチル）－5－カルボキシ－2－エチルベンズイミダゾール（３２２）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－（4－ビフェニルメチル）－5－エトキシカルボニル－2－エチルベンズイミダゾール（1.00g）から1－（4－ビフェニルメチル）－5－カルボキシ－2－エチルベンズイミダゾール（３２２）（0.870g）を得た。

［化合物（３２２）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ）：1.30(3H, t, J=7.4Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 5.57(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, m), 7.42(2H, t), 7.63-7.57(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.18(1H, d, J=1.3Hz), 12.67(1H, br s)。

＜実施例２６１； 1－（4－ビフェニルメチル）－5－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－エチルベンズイミダゾール（３２３）の合成＞

実施例９８の方法に従い、1－（4－ビフェニルメチル）－5－カルボキシ－2－エチルベンズイミダゾール（0.400g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.3

64g)、1－ブタンスルホンアミド（0.308g）、ジアザビシクロウンデセン（0.342g）から1－（4－ビフェニルメチル）－5－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－エチルベンズイミダゾール（３２３）（0.305g）を得た。

[化合物（３２３）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.41(2H, m), 1.68(2H, m), 2.91(2H, q, J=7.4Hz), 3.52(2H, m), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.43(2H, t), 7.59-7.65(5H, m), 7.80(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.24(1H, d, J=1.6Hz), 11.97(1H, br s)。

IR(Nujol)：1682cm-1。

mp：142.9-144.4℃。

＜実施例２６２；　1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（2－メトキシエタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３２４）の合成＞

実施例９８の方法に従い、ベンズイミダゾール（0.513g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.464g）、2－メトキシエタンスルホンアミド（0.420g）、ジアザビシクロウンデセン（0.438g）から1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（2－メトキシエタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３２４）（0.487g）を得た。

[化合物（３２４）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.30(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.13(3H, s), 3.70-3.77(4H, m), 5.60(2H, s) 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.70(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, dd, J=7.4 及び 1.3Hz), 8.25(1H, s), 11.97(1H, s)。

IR(Nujol)：1684cm^{-1}。

mp：94.6-97.2℃。

＜実施例２６３；　6－エトキシカルボニル－2－エチル－1－[4－（4－フルオロベンジルオキシ）ベンジル]ベンズイミダゾール（３２５）の合成＞

4－プロピオニルアミノ－3－アミノ安息香酸エチル（0.534g）、炭酸カリウム（0.374g）、臭化4－（4－フルオロベンジルオキシ）ベンジル（0.800g）、酢酸エチル（5ml）、水（3ml）の混合物を75℃で16時間撹拌した。有機層を濃縮して得られた残渣にエタノールと36％塩酸（0.46g）を加え、加熱還流下で2時間撹拌した。炭酸カリウムを加えて中和した後、溶媒を減圧濃縮し、酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製することにより、6－エトキシカルボニル－2－エチル－1－［4－（4－フルオロベンジルオキシ）ベンジル］ベンズイミダゾール（３２５）（0.228g）を得た。

［化合物（３２５）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.42(3H, t, J=7.5Hz), 2.86(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 4.97(2H, s), 5.32(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.7Hz), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.05(2H, t, J=8.7Hz), 7.37(2H, m), 7.76(2H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.02(1H, s)。

＜実施例２６４；　6－カルボキシ－2－エチル－1－［4－（4－フルオロベンジルオキシ）ベンジル］ベンズイミダゾール（３２６）の合成＞

実施例５３の方法に従い、6－エトキシカルボニル－2－エチル－1－［4－（4－フルオロベンジルオキシ）ベンジル］ベンズイミダゾール（0.225g）から6－カルボキシ－2－エチル－1－［4－（4－フルオロベンジルオキシ）ベンジル］ベンズイミダゾール（３２６）（0.175g）を得た。

［化合物（３２６）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ）：1.28(3H, t, J=7.4Hz), 2.89(2H, q, J=7.4Hz), 5.01(2H, s), 5.47(2H, s), 6.95(2H, d), 7.03(2H, d), 7.18(2H, t), 7.45(2H, m), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 8.05(1H, s)。

＜実施例２６５；　6－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－エチル－1－［4－（4－フルオロベンジルオキシ）ベンジル］ベンズイミダゾールアンモ

ニウム塩（３２７）の合成>

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－2－エチル－1－［4－（4－フルオロベンジルオキシ）ベンジル］ベンズイミダゾール（0.171g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.137g）、ブタンスルホンアミド（0.116g）、ジアザビシクロウンデセン（0.129g）から油状の6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－エチル－1－［4－（4－フルオロベンジルオキシ）ベンジル］ベンズイミダゾールを得た。これを酢酸エチルに溶解し、アンモニア水を加えた。析出した固体を濾別乾燥することにより、6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－エチル－1－［4－（4－フルオロベンジルオキシ）ベンジル］ベンズイミダゾールアンモニウム塩（３２７）（0.140g）を得た。

［化合物（３２７）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.83(3H, t), 1.25(3H, t), 1.35(2H, m),1.61(2H, m), 2.84(2H, q), 3.27(2H, m), 5.01(2H, s), 5.42(2H, s), 6.95(2H, d, J=7.8Hz), 7.02(2H, d, J=7.8Hz), 7.17(2H, t), 7.44(2H, m), 7.57(1H, d, J=8.1Hz), 7.82(1H, d, J=8.1Hz), 8.12(1H, s)。

IR(Nujol)：1614cm^{-1}。

mp：105-115℃。

＜実施例２６６；　1－［4－（3, 4－ジクロロベンジルオキシ）ベンジル］－6－エトキシカルボニル－2－エチルベンズイミダゾール（３２８）の合成>

実施例２６３の方法に従い、4－プロピオニルアミノ－3－アミノ安息香酸エチル（1.81g）と臭化4－（3, 4－ジクロロベンジルオキシ）ベンジル（3.18g）から1－［4－（3, 4－ジクロロベンジルオキシ）ベンジル］－6－エトキシカルボニル－2－エチルベンズイミダゾール（３２８）（2.01g）を得た。

［化合物（３２８）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.42(3H, t, J=7.5Hz), 2.86(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 4.97(2H, s), 5.33(2H, s), 6.87(2H, m

), 6.98(2H, m), 7.22(1H, dd, J=2.0 及び 8.3Hz), 7.44(1H, d, J=8.3Hz), 7.50(1H, d, J=2.0Hz), 7.76(1H, d, J=8.6Hz), 7.97(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.02(1H, d, J=1.3Hz)。

＜実施例２６７； 6－カルボキシ－1－［4－（3, 4－ジクロロベンジルオキシ）ベンジル］－2－エチルベンズイミダゾール（３２９）の合成＞

実施例５３の方法に従い、6－エトキシカルボニル－2－エチル－1－［4－（4－フルオロベンジルオキシ）ベンジル］ベンズイミダゾール（2.01g）から6－カルボキシ－1－［4－（3, 4－ジクロロベンジルオキシ）ベンジル］－2－エチルベンズイミダゾール（３２９）（1.82g）を得た。

［化合物（３２９）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.28(3H, t), 2.88(2H, q), 5.05(2H, s), 5.47(2H, s), 6.96(2H, d), 7.04(2H, d), 7.39(1H, m), 7.68-7.59(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, s)。

＜実施例２６８； 6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－［4－（3, 4－ジクロロベンジルオキシ）ベンジル］－2－エチルベンズイミダゾールアンモニウム塩（３３０）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－1－［4－（3, 4－ジクロロベンジルオキシ）ベンジル］－2－エチルベンズイミダゾール（0.500g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.356g）、ブタンスルホンアミド（0.301g）、ジアザビシクロウンデセン（0.334g）から油状の6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－［4－（3, 4－ジクロロベンジルオキシ）ベンジル］－2－エチルベンズイミダゾール得た。これを酢酸エチルに溶解し、アンモニア水を加えた。析出した固体を濾別乾燥することにより、6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－［4－（3, 4－ジクロロベンジルオキシ）ベンジル］－2－エチルベンズイミダゾールアンモニウム塩（３３０）（0.51g）を得た。

［化合物（３３０）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.26(3H, t, J=7.4Hz), 1.31(2H, m), 1.54(2H, m), 2.84(2H, q, J=7.4Hz), 3.07(2H, m), 5.05(2H, s), 5.41(2H, s), 6.95(2H, d, J=8.7Hz), 7.00(2H, d, J=8.7Hz), 7.41(1H, d, J=8.2Hz), 7.46(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(1H, d, J=8.2Hz), 7.68(1H, s), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s)。

IR(Nujol) : 1540cm^{-1}。

mp : 99.5-101.5℃。

＜実施例２６９； 1－（4－ビフェニルメチル）－6－（n－ブチルカルバモイル）－2－エチルベンズイミダゾール（３３１）の合成＞

実施例１５の方法に従い、1－（4－ビフェニルメチル）－6－クロロカルボニル－2－エチルベンズイミダゾール塩酸塩（0.400g）、n－ブチルアミン（0.233g）、およびトリエチルアミン（0.215g）から1－（4－ビフェニルメチル）－6－（n－ブチルカルバモイル）－2－エチルベンズイミダゾール（３３１）（0.295g）を得た。

[化合物（３３１）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.48(2H, m), 1.45(3H, t, J=7.4Hz), 1.57-1.63(2H, m), 2.90(2H, q, J=7.5Hz), 3.46(2H, q, J=7.1Hz), 5.42(2H, s), 6.16(1H, br s), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.5Hz), 7.42(2H, t, J=7.5Hz), 7.48-7.57(5H, m), 7.87(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, s)。

IR(Nujol) : 1621cm^{-1}。

mp : 170.5-173.0℃。

＜実施例２７０； 1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（チアゾール－2－イルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３３２）の合成＞

実施例１５の方法に従い、1－（4－ビフェニルメチル）－6－クロロカルボニル－2－エチルベンズイミダゾール塩酸塩（0.400g）、2－アミノチアゾール（0.

318g)、およびトリエチルアミン（0.215g）から1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（チアゾール－2－イルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３３２）（0.179g）を得た。

[化合物（３３２）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.48(3H, t, J=7.5Hz), 2.95(2H, q, J=7.5Hz), 5.41(2H, s), 6.94(1H, d, J=3.6Hz), 7.06(2H, d, J=8.1Hz), 7.26(1H, d, J=3.6Hz), 7.32(1H, t, J=7.4Hz), 7.39(2H, t, J=7.3Hz), 7.47-7.51(4H, m), 7.87(2H, s), 8.03(1H, s), 11.15(1H, s)。

IR(Nujol)：1652cm^{-1}。

mp：225.5-227.7℃。

＜実施例２７１；　1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（2－ピリジルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３３３）の合成＞

実施例９８の方法に従い、1－（4－ビフェニルメチル）－6－カルボキシ－2－エチルベンズイミダゾール（0.300g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.272g）、2－アミノピリジン（0.158g）、ジアザビシクロウンデセン（0.256g）から1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（2－ピリジルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３３３）（0.116g）を得た。

[化合物（３３３）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：1.47(3H, t, J=7.6Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.45(2H, s), 7.06(1H, dd, J=7.4 及び 4.9Hz), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.6Hz), 7.50-7.55(4H, m), 7.75(1H, t, J=7.9Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 8.30(1H, d, J=6.2Hz), 8.38(1H, d, J=8.4Hz), 8.62(1H,s)。

IR(Nujol)：1661cm^{-1}.

mp：160.9-164.5℃。

＜実施例２７２；　6－（n－ブチルカルバモイル）－1－（2, 4－ジクロロベ

ンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（３３４）の合成>

実施例１５の方法に従い、6－クロロカルボニル－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－エチルベンズイミダゾール塩酸塩（0.300g）、トリエチルアミン（0.181g）、n－ブチルアミン（0.196g）から6－（n－ブチルカルバモイル）－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（３３４）（0.156g）を得た。

[化合物（３３４）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.43(2H, m), 1.55-1.62(2H, m), 2.56(3H, s), 3.46(2H, q, J=7.0Hz), 5.40(2H, s), 6.15(1H, br s), 6.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H,s)。

IR(Nujol)：1636cm^{-1}。

mp：146.6-147.5℃。

＜製造例５３；3－[sec－（2，4－ジクロロフェネチル）アミノ]－4－ニトロ安息香酸エチルの製造>

3－フルオロ－4－ニトロ安息香酸（0.877g）とsec－（2，4－ジクロロフェネチル）アミン（2.25g）のトルエン（5ml）溶液を15時間加熱環流した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3－[sec－（2，4－ジクロロフェネチル）アミノ]－4－ニトロ安息香酸の粗生成物を得た。これにエタノール（80ml）と97%硫酸（3.0g）を加え、4.5時間加熱還流した。減圧下、エタノールを留去した後、クロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。有機層を乾燥した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、3－[sec－（2，4－ジクロロフェネチル）アミノ]－4－ニトロ安息香酸エチル（1.16g）を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.35(3H, t, J=7.1Hz), 1.64(3H, d, J=6.6Hz), 4.30(2H, q, J=7.1Hz), 5.16(1H, m), 7.18-7.31(4H, m), 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, d, J=5Hz)。

＜製造例５４； 4－アミノ－3－［sec－（2, 4－ジクロロフェネチル）アミノ］安息香酸エチルの製造＞

3－［sec－（2, 4－ジクロロフェネチル）アミノ］－4－ニトロ安息香酸エチル（1.14g）、還元鉄（1.60g）、エタノール（10ml）および酢酸（5ml）の混合物を3時間加熱環流した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムと10%塩酸で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、4－アミノ－3－［sec－（2, 4－ジクロロフェネチル）アミノ］安息香酸エチル（0.920g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 1.52(3H, d, J=6.7Hz), 3.56(1H, br s), 3.79(2H, br s), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 4.96(1H, q, J=6.7Hz), 6.68(1H, d, J=8.0Hz), 7.03(1H, d, J=1.7Hz), 7.15(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.39-7.43(2H, m)。

＜実施例２７３； 1－［sec－（2, 4－ジクロロフェネチル）］－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（３３５）の合成＞

4－アミノ－3－［sec－（2, 4－ジクロロフェネチル）アミノ］安息香酸エチル（0.900g）のピリジン（2.0ml）溶液に、室温下で塩化アセチル（0.243g）を滴下した。さらに室温で1時間撹拌した後、酢酸エチルと過剰の10%塩酸を加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で溶媒を留去することにより、4－4－アセチルアミノ－3－［sec－（2, 4－ジクロロフェネチル）アミノ］安息香酸エチルの粗生成物を得た。このものはすぐさまエタノ

ール（20ml）に溶かし、36%塩酸（0.4ml）を加えて2時間加熱環流した。炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル／メタノール＝20／1）で精製することにより、1－[sec－（2，4－ジクロロフェネチル）]－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（３３５）（0.700g）を得た。

[化合物（３３５）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.01(3H, d, J=7.2Hz), 2.63(3H, s), 4.29-4.40(2H, m), 5.89(1H, q, J=7.2Hz), 7.37(1H, dd, J=2.2 及び 8.4 Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.52(1H, d, J=8.4Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, s), 7.91(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz)。

＜実施例２７４；　6－カルボキシ－1－[sec－（2，4－ジクロロフェネチル）]－2－メチルベンズイミダゾール（３３６）の合成＞

実施例５３の方法に従い、1－[sec－（2，4－ジクロロフェネチル）]－6－エトキシカルボニル－2－メチルベンズイミダゾール（0.690g）から6－カルボキシ－1－[sec－（2，4－ジクロロフェネチル）]－2－メチルベンズイミダゾール（３３６）（0.447g）を得た。

[化合物（３３６）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ）：1.88(3H, d, J=6.8Hz), 2.57(3H, s), 6.01(1H, q), 7.55(1H, d), 7.60-7.67(3H, m), 7.71(1H, d), 7.89(1H, d), 12.65(1H, br s)

＜実施例２７５；　6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－[sec－（2，4－ジクロロフェネチル）]－2－メチルベンズイミダゾール（３３７）の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－1－[sec－（2，4－ジクロロフェネチル）]－2－メチルベンズイミダゾール（0.433g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.412g）、ブタンスルホンアミド（0.348g）、ジアザビシクロウン

デセン（0.386g）から6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－［sec－（2，4－ジクロロフェネチル）］－2－メチルベンズイミダゾール（３３７）（g）を得た。

［化合物（３３７）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.34(2H, m), 1.57(2H, m), 1.89(3H, d, J=7.0Hz), 2.49(3H, s), 3.07(2H, m), 5.954(1H, q, J=7.0Hz), 7.41(1H, d, J=8.7Hz), 7.56(1H, dd, J=2.1 及び 8.5Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.74-7.79(3H, m)。

＜実施例２７６；　1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（フェニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３３８）の合成＞

実施例１５の方法に従い、1－（4－ビフェニルメチル）－6－クロロカルボニル－2－エチルベンズイミダゾール塩酸塩（0.300g）、トリエチルアミン（0.243g）、アニリン（0.224g）から1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（フェニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３３８）（0.195g）を得た。

［化合物（３３８）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：1.47(3H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, q, J=7.5Hz), 5.44(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.14(1H, t, J=7.4Hz), 7.32-7.38(3H, m), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.51-7.54(4H, m), 7.63(2H, d, J=7.8Hz), 7.69(1H, dd, J=8.4 及び 1.6Hz), 7.84(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, br s), 7.97(1H,d,J=1.5Hz)。

IR(Nujol)：1647cm^{-1}。

mp：171.7-172.1℃。

＜実施例２７７；　1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（1，3，4－チアジアゾール－2－イルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３３９）の合成＞

実施９８の方法に従い、1－（4－ビフェニルメチル）－6－カルボキシ－2－エ

チルベンズイミダゾール（0.300g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.272g）、2－アミノ－1, 3, 4－チアジアゾール（0.170g）、ジアザビシクロウンデセン（0.256g）から1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（1, 3, 4－チアジアゾール－2－イルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３３９）（0.234g）を得た。

[化合物（３３９）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.45(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.5Hz), 5.53(2H,s), 7.07(2H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, t, J=7.5Hz), 7.40(2H, t, J=7.3Hz), 7.52(4H, d, J=8.2Hz), 7.89(1H, d, J=8.5Hz), 8.08(1H, dd, J=8.5 及び 1.6Hz), 8.34(1H, d, J=1.2Hz), 7.60(1H, s), 12.26(1H, s)。

IR(Nujol)：1654cm^{-1}。

mp：230.1-233.4℃。

＜実施例２７８；　1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（テトラゾール－5－イルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３４０）の合成＞

実施例９８の方法に従い、1－（4－ビフェニルメチル）－6－カルボキシ－2－エチルベンズイミダゾール（0.300g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.272g）、5－アミノテトラゾール（0.143g）、ジアザビシクロウンデセン（0.256g）から1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（テトラゾール－5－イルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３４０）（0.135g）を得た。

[化合物（３４０）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ）：1.32(3H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, q, J=7.5Hz), 5.61(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.98(1H, d, J=8.6Hz), 8.46(1H, s), 12.30(1H, s), 15.95(1H, s)。

IR(Nujol)：1667cm^{-1}。

mp：273.1-276.0℃。

＜実施例２７９； 1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（1，3，4－トリアゾール－3－イルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３４１）の合成＞

実施例９８の方法に従い、1－（4－ビフェニルメチル）－6－カルボキシ－2－エチルベンズイミダゾール（0.300g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.272g）、3－アミノ－1，3，4－トリアゾール（0.141g）、ジアザビシクロウンデセン（0.256g）から1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（1，3，4－トリアゾール－3－イルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３４１）（0.224g）を得た。

[化合物（３４１）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6,δ)：1.33(3H, t, J=7.4Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.63(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.65(4H, m), 7.78(1H, d, J=7.4Hz), 7.83(1H, dd, J=8.4 及び 1.5Hz), 8.17(1H, s), 8.77(2H, s), 12.04(1H, s)。

IR(Nujol)：1675cm^{-1}。

mp：263.4-266.2℃。

＜実施例２８０； 1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（1，3，4－トリアゾール－2－イルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３４２）の合成＞

実施例９８の方法に従い、1－（4－ビフェニルメチル）－6－カルボキシ－2－エチルベンズイミダゾール（0.300g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.272g）、2－アミノ－1，3，4－トリアゾール（0.141g）、ジアザビシクロウンデセン（0.256g）から1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（1，3，4－トリアゾール－2－イルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３４２）（0.215g）を得た。

[化合物（３４２）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.31(3H, t, J=7.4Hz), 2.92(2H, q, J=7.4Hz), 5.60(2H, s), 7.23(2H, d, J=7.8Hz), 7.34(1H, t, J=7.2Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.66(4H, m), 7.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.78(1H, s), 7.95(1H, d, J=8.3Hz), 8.43(1H, s), 11.85(1H, s), 13.57(1H, s)。

IR(Nujol) : 1659cm^{-1}。

mp : 306.0℃(分解)。

＜実施例２８１； 1－(4－ビフェニルメチル)－2－エチル－6－(3－ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール(３４３)の合成＞

実施例９８の方法に従い、1－(4－ビフェニルメチル)－6－カルボキシ－2－エチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'－カルボニルジイミダゾール(0.272g)、3－アミノピリジン(0.158g)、ジアザビシクロウンデセン(0.256g)から1－(4－ビフェニルメチル)－2－エチル－6－(3－ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール(３４３) (0.229g)を得た。

[化合物(３４３)の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.47(3H, t, J=7.6Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.45(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.29-7.36(2H, m), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.53(4H, d, J=8.0Hz), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s), 7.98(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.4Hz), 8.38(1H, d, J=4.7Hz), 8.68(1H, d, J=2.5Hz)。

IR(Nujol) : 1644cm^{-1}。

mp : 124.4-125.6℃。

＜実施例２８２； 1－(2, 4－ジクロロベンジル)－2－メチル－6－(2－ピリジルカルバモイル)ベンズイミダゾール(３４４)の合成＞

実施例９８の方法に従い、6－カルボキシ－1－(2, 4－ジクロロベンジル)－2－メチルベンズイミダゾール(0.300g)、N, N'－カルボニルジイミダゾール(0.290g)、2－アミノピリジン(0.168g)、ジアザビシクロウンデセン(0.273g

) から1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチル－6－（2－ピリジルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３４４）（0.152g）を得た。

［化合物（３４４）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$，δ）：2.59(3H, s), 5.43(2H, s), 6.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.06-7.10(2H, m), 7.50(1H, d, J=2.1Hz), 7.77(1H, dt, J=7.8 及び 1.9Hz), 7.83(2H, s), 7.88(1H, s), 8.30(1H, d, J=3.7Hz), 8.39(1H, d, J=8.3Hz), 8.78(1H, s)。

IR(Nujol)：1666cm^{-1}。

mp：157.4-159.2℃。

＜実施例２８３；　1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（4－ピリジルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３４５）の合成＞

実施例９８の方法に従い、1－（4－ビフェニルメチル）－6－カルボキシ－2－エチルベンズイミダゾール（0.300g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.272g）、4－アミノピリジン（0.158g）、ジアザビシクロウンデセン（0.256g）から1－（4－ビフェニルメチル）－2－エチル－6－（4－ピリジルカルバモイル）ベンズイミダゾール（３４５）（0.153g）を得た。

［化合物（３４５）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$，δ）：1.48(3H, t, J=7.4Hz), 2.94(2H, q, J=7.4Hz), 5.45(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.50-7.60(6H, m), 7.691(1H, d, J=7.8Hz), 7.86(1H, d, J=8.3Hz), 7.95(1H, s), 7.99(1H, br s), 8.54(2H, dd, J=1.5 及び 4.7Hz)。

IR(Nujol)：1663cm^{-1}。

mp：123.8-124.7℃。

＜製造例５５；　N－（１－ブタンスルホニル）－４－アセチルアミノ－３－ニトロベンズアミドの製造＞

製造例２８の方法に従い、４－アセチルアミノ－３－ニトロ安息香酸（10.0g

）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（9.40g）、1－ブタンスルホンアミド（7.92g）およびジアザビシクロウンデセン（8.83g）からN－（1－ブタンスルホニル）－4－アセチルアミノ－3－ニトロベンズアミド（10.75g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.44(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.12(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 7.83(1H, d, J=8.6Hz), 8.21(1H, dd, J=8.6 及び 2.1Hz), 8.54(1H, d, J=2.2Hz), 10.56(1H, s), 12.32(1H, s)。

＜製造例５６；　N－（1－ブタンスルホニル）－3－アミノ－4－アセチルアミノベンズアミドの製造＞

製造例２９の方法に従い、N－（1－ブタンスルホニル）－4－アセチルアミノ－3－ニトロベンズアミド（10.75g）からN－（1－ブタンスルホニル）－3－アミノ－4－アセチルアミノベンズアミド（3.04g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.33-1.43(2H, m), 1.59-1.67(2H, m), 2.07(3H, s), 3.37-3.43(2H, t), 5.12(2H, br s), 7.13(1H, dd, J=8.2 及び 2.0Hz), 7.28(1H, d, J=1.9Hz), 7.40(1H, d, J=8.3Hz), 9.09(1H, s)。

＜製造例５７；　N－（1－ブタンスルホニル）－4－アセチルアミノ－3－［4－（2－ピリジル）ベンジルアミノ］ベンズアミドの製造＞

製造例３２の方法に従い、N－（1－ブタンスルホニル）－3－アミノ－4－アセチルアミノベンズアミド（0.400g）と2－［（4－ブロムメチル）フェニル］ピリジン（0.477g）からN－（1－ブタンスルホニル）－4－アセチルアミノ－3－［4－（2－ピリジル）ベンジルアミノ］ベンズアミドの粗生成物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

＜実施例２８４；6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－1－［4－（2－ピリジル）ベンジル］－2－メチルベンズイミダゾール（３４６）の合成＞

実施例１８３の方法に従い、上記のN－（１－ブタンスルホニル）－４－アセチルアミノ－３－［４－（２－ピリジル）ベンジルアミノ］ベンズアミドの粗生成物から６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－１－［４－（２－ピリジル）ベンジル］－２－メチルベンズイミダゾール（３４６）（0.330g）を得た。

［化合物（３４６）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.82(3H, t), 1.37-1.46(2H, m), 1.54-1.61(2H, m), 2.54(3H, s), 3.10(2H, t, J=7.8Hz), 5.57(2H, s), 7.19(2H, d, J=7.5Hz), 7.33(1H, t, J=5.2Hz), 7.49(1H, d, J=8.4Hz), 7.82-7.87(2H, m), 7.90(1H, d, J=8.0Hz), 8.01-8.04(3H, m), 8.63(1H, d, J=4.2Hz)。

IR(Nujol)：1722cm^{-1}。

mp：292.4－298.4℃。

＜実施例２８５；　５－クロロスルホニル－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾール（３４７）および６－クロロスルホニル－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾール（３４８）の合成＞

氷浴下、クロロスルホン酸（20ml）に１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾール（4.00g）を加え、室温で24時間、80℃で1.5時間撹拌した。反応液を氷水にあけ、析出したガム状の固体を濾別することにより５－クロロスルホニル－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾール（３４７）と６－クロロスルホニル－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾール（３４８）の混合物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

＜実施例２８６；　５－アミノスルホニル－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾール（３４９）および６－アミノスルホニル－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾール（３５０）の合成＞

実施例２８５で得られた５－クロロスルホニル－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾールと６－クロロスルホニル－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾールの混合物は、直ちに25%アンモニア水(100ml)で室温下1時間処理した。固体を濾別することにより、５－アミノスルホニル－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾール（３４９）と６－アミノスルホニル－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾール（３５０）の1／1混合物（2.68g）を得た。

［化合物（３４９）と化合物（３５０）の混合物の物性］

^{1}H-NMR(CD_3OD, δ）：2.52(3/2H, s), 2.54(3/2H, s), 5.54(2H, s), 6.55(1H, d, J=6.9Hz), 7.17(1H, d, J=8.0Hz), 7.52(1H, s), 7.65-7.78(2H, m), 7.82(1/2H, s), 8.11(1/2H, s)。

＜実施例２８７；　６－（n－バレリルアミノスルホニル）－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾール（３５１）および５－（n－バレリルアミノスルホニル）－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾール（３５２）の合成＞

５－アミノスルホニル－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾールと６－アミノスルホニル－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾールの1／1混合物（0.500g）にクロロホルム（1ml）、トリエチルアミン（0.56ml）、塩化n－バレリル（0.326g）を加え、室温で48時間撹拌した。水を加え、反応を停止し、クロロホルム抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム／メタノール＝95／5）で精製することにより、５－（n－バレリルアミノスルホニル）－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾールと６－（n－バレリルアミノスルホニル）－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－メチルベンズイミダゾールの混合物（0.360g）を得た。さらに中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～1／4）で精

製することにより、6－（n－バレリルアミノスルホニル）－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（３５１）（0.95g）および5－（n－バレリルアミノスルホニル）－1－（2，4－ジクロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（３５２）（0.45g）を得た。

［化合物（３５１）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.74(3H, t, J=7.3Hz), 1.09(2H, m), 1.31(2H, m), 2.10(2H, t, J=7.3Hz), 2.53(3H, s), 5.63(2H, s), 6.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.3Hz), 7.67-7.77(3H, m), 7.93(1H, s)。

IR(KBr)：1726cm^{-1}。

mp：207.5－210.0℃。

Mass(FD)：m/e 454(M+1)。

［化合物（３５２）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.75(3H, t, J=7.3Hz), 1.11(2H, m), 1.34(2H, m), 2.13(2H, t, J=7.4Hz), 2.51(3H, s), 5.59(2H, s), 6.57(1H, d, J=8.5Hz), 7.32(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.57(1H, d, J=8.6Hz), 7.67(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 8.08(1H, d, J=1.6Hz)。

IR(KBr)：1706cm^{-1}。

mp：213.0－216.0℃。

＜実施例２８８；2，4－ジメチル－6－メトキシカルボニルベンズイミダゾールの合成＞

ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー １９９３，３６，４０４０－４０５１に記載の方法に従い、4－アミノ－3－メチル安息香酸メチルから4－アセチルアミノ－5－アミノ－3－メチル安息香酸メチルを得た。つづいて酢酸中で2時間加熱還流することにより2，4－ジメチル－6－メトキシカルボニルベンズイミダゾールを得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.55(3H, s), 2.62(3H, s), 3.91(3H, s), 7.74(1H, s), 8.07(1H, s), 10.65(1H, br s)。

＜実施例２８９； １－（２，４－ジクロロベンジル）－２，４－ジメチル－６－メトキシカルボニルベンズイミダゾール（３５３）の合成＞

２，４－ジメチル－６－メトキシカルボニルベンズイミダゾール（0.900g）、塩化２，４－ジクロロベンジル（1.20g）、ヨウ化ナトリウム（0.200g）、炭酸カリウム（0.610g）およびN，N－ジメチルホルムアミド（4ml）の混合物を80℃で16時間撹拌した。有機溶媒を減圧留去したのち、酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を濃縮し、ヘキサンを加えて結晶化した。結晶を濾別、乾燥することにより１－（２，４－ジクロロベンジル）－２，４－ジメチル－６－メトキシカルボニルベンズイミダゾール（３５３）（1.08g）を得た。

[化合物（３５３）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.58(3H, s), 2.71(3H, s), 3.90(3H, s), 5.39(2H, s), 6.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, s), 7.81(1H,s)。

＜実施例２９０； ６－カルボキシ－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２，４－ジメチルベンズイミダゾール（３５４）の合成＞

実施例５３の方法に従い、１－（２，４－ジクロロベンジル）－２，４－ジメチル－６－メトキシカルボニルベンズイミダゾール（0.510g）から６－カルボキシ－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２，４－ジメチルベンズイミダゾール（３５４）（0.435g）を得た。

[化合物（３５４）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.51(3H, s), 2.55(3H, s), 5.57(2H, s), 6.49(1H, d, J=8.4Hz), 7.31(1H, dd, J=8.4 及び 2.2Hz), 7.62(1H, s), 7.72(1H, d, J=2.0Hz), 7.78(1H, s), 12.64(1H, br s)。

＜実施例２９１； ６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－１－（２，

4－ジクロロベンジル）－2，4－ジメチルベンズイミダゾール（３５５）の合成>

実施例９８の方法に従い、６－カルボキシ－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２，４－ジメチルベンズイミダゾール（0.417g）、N，N'－カルボニルジイミダゾール（0.290g）、１－ブタンスルホンアミド（0.246g）およびジアザビシクロウンデセン（0.273g）から６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２，４－ジメチルベンズイミダゾール（３５５）（0.468g）を得た。

[化合物（３５５）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.64(2H, m), 2.49(3H, s), 2.56(3H, s), 3.48(2H, t), 5.55(2H, s), 6.40(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.64(1H, s), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.90(1H, s), 11.79(1H, br s)。

IR(Nujol) : 1682cm^{-1}。

mp : 180.0－181.5℃。

＜製造例５８；　４－フェノキシベンジルアルコールの製造>

４－フェノキシベンズアルデヒド（4.96g）のエタノール（20ml）溶液にナトリウムボロハイドライド（0.48g）を添加し、室温で1.5時間撹拌した。濃縮後、t－ブチルメチルエーテルと水を添加し抽出した。有機層を濃縮して、４－フェノキシベンジルアルコール（4.84g）を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 4..67(2H, d, J=5.7Hz), 6.99-7.01(4H, m), 7.10(1H, t, J=7.4Hz), 7.32-7.35(4H, m)。

＜製造例５９；　塩化４－フェノキシベンジルの製造>

４－フェノキシベンジルアルコール（4.06g）に塩化チオニル（13.34g）を添加し、80℃で3.5時間撹拌した。濃縮後、酢酸エチルと水を添加し抽出した。有

機層を濃縮して、塩化４－フェノキシベンジル（4.31g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：4..58(2H, s), 6.96-7.03(4H, m), 7.11-7.14(1H, m), 7.32-7.37(4H, m)。

＜実施例２９２；　６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－（４－フェノキシベンジル）ベンズイミダゾール（３５６）の合成＞

実施例２６３の方法に従い、４－アセチルアミノ－３－アミノ安息香酸エチル（0.56g）、炭酸ナトリウム（0.33g）、ヨウ化ナトリウム（0.12g）、塩化４－フェノキシベンジル（0.66g）から４－アセチルアミノ－３－［（４－フェノキシ）ベンジルアミノ］安息香酸エチル（0.49g）を得た。つづいてこのものを６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－（４－フェノキシベンジル）ベンズイミダゾール（３５６）（0.44g）に変換した。

［４－アセチルアミノ－３－［（４－フェノキシ）ベンジルアミノ］安息香酸エチルの物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.04(3H, s), 4.18(1H, br s), 4.31-4.36(4H, m), 6.98-7.02(4H, m), 7.09-7.12(1H, m), 7.27-7.51(8H, m)。

［化合物（３５６）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.61(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 5.35(2H, s), 6.92-6.95(2H, m), 6.97-7.00(2H, m), 7.02(2H, d, J=8.7Hz), 7.09-7.13(1H, m), 7.31-7.34(2H, m), 7.72(1H, d, J=8.6Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.04(1H, d, J=1.2Hz)。

＜実施例２９３；　６－カルボキシ－２－メチル－１－（４－フェノキシベンジル）ベンズイミダゾール（３５７）の合成＞

実施例５３の方法に従い、６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－（４－フェノキシ）ベンジルベンズイミダゾール（0.44g）から６－カルボキシ－２－メチル－１－（４－フェノキシベンジル）ベンズイミダゾール（３５７）（0.37

g）を得た。

［化合物（３５７）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.57(3H, s), 5.54(2H, s), 6.95-6.97(4H, m), 7.09-7.13(3H, m), 7.33-7.37(2H, m), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 8.07(1H, s), 12.72(1H, br s)。

＜実施例２９４；　６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチル－１－（４－フェノキシベンジル）ベンズイミダゾール（３５８）の合成＞

実施例９８の方法に従い、６－カルボキシ－２－メチル－１－（４－フェノキシベンジル）ベンズイミダゾール（0.36g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.24g）、１－ブタンスルホンアミド（0.21g）およびジアザビシクロウンデセン（0.23g）から６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチル－１－（４－フェノキシベンジル）ベンズイミダゾール（３５８）（0.19g）を得た。

［化合物（３５８）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.54(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.8Hz), 5.51(2H, s), 6.96-6.98(4H, m), 7.11(1H, t, J=7.4Hz), 7.17(2H, d, J=8.6Hz), 7.34-7.37(2H, m), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.92(1H, br s)。

IR(Nujol)：1632cm^{-1}。

mp：183.4－184.4℃。

＜実施例２９５；　６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール（３５９）の合成＞

実施例２６３の方法に従い、４－アセチルアミノ－３－アミノ安息香酸エチル（0.600g）、炭酸カリウム（0.450g）、ヨウ化ナトリウム（0.122g）および２－クロロメチルピリジン（0.413g）から６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール（３５９）（0.656g）を得た。こ

のものは直ちに次の反応に用いた。

＜実施例２９６；　６－カルボキシ－２－メチル－１－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール（３６０）の合成＞

実施例５３の方法に従い、６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール（0.656g）から６－カルボキシ－２－メチル－１－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール（３６０）（0.532g）を得た。

[化合物（３６０）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.56(3H, s), 5.56(2H, s), 7.22(1H, d, J=7.9Hz), 7.28(1H, dd, J=5.0 及び 7.1Hz), 7.45(1H, d, J=8.3Hz), 7.74-7.79(2H, m), 7.95(1H, s), 8.48(1H, d, J=8.5Hz).

＜実施例２９７；　１－（ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチル－１－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール（３６１）の合成＞

実施例９８の方法に従い、６－カルボキシ－２－メチル－１－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール（0.500g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.394g）、１－ブンタンスルホンアミド（0.334g）およびジアザビシクロウンデセン（0.370g）から１－（ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチル－１－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール（３６１）（0.142g）を得た。

[化合物（３６１）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.83(3H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.36(2H, m), 1.52-1.58(2H, m), 2.55(3H, s), 3.06(2H, t, J=7.9Hz), 5.56(2H, s), 7.17(1H, d, J=7.8Hz), 7.29(1H, dd, J=4.2 及び 7.3Hz), 7.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, dt, J=1.8 及び 7.7Hz), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 7.96(1H, s), 8.50(1H, d, J=4.7Hz)

IR(Nujol)：1674cm-1.

mp：139℃(分解).

＜実施例２９８；６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－（４－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（３６２）の合成＞

実施例２６３の方法に従い、４－アセチルアミノ－３－アミノ安息香酸エチル（0.67g）、炭酸ナトリウム（0.39g）、ヨウ化ナトリウム（0.14g）、臭化４－ニトロシベンジル（0.78g）から６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－（４－ニトロベンジル）ベンズイミダゾール（３６２）（0.51g）を得た。

[化合物（３６２）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.1Hz), 8.01(1H, dd, J=1.4 及び 8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz).）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.1Hz), 8.01(1H, dd, J=1.4 及び 8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz).）物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.1Hz), 8.01(1H, dd, J=1.4 及び 8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz).

＜実施例２９９；１－（４－アミノベンジル）－６－エトキシカルボニル－２－メチルベンズイミダゾール（３６３）の合成＞

１－（４－ニトロベンジル）－６－エトキシカルボニル－２－メチルベンズイミダゾール（0.50g）、還元鉄（0.47g）にエタノール（6ml）、酢酸（0.8ml）を添加し4.5時間還流した。水、酢酸エチルを添加し抽出した。有機層を水洗、乾燥後減圧下で濃縮して、１－（４－アミノベンジル）－６－エトキシカルボニル－２－メチルベンズイミダゾール（３６３）（0.46g）を得た。

[化合物（３６３）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.2H

z), 5.25(2H, s), 6.61(2H, d, J=8.6Hz), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 7.71(1H, d, J=8.3Hz), 7.96(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.05(1H, d, J=1.3Hz).

＜実施例３００；１－［（４－ベンゾイルアミノ）ベンジル］－６－エトキシカルボニル－２－メチルベンズイミダゾール（３６４）の合成＞

１－（４－アミノベンジル）－６－エトキシカルボニル－２－メチルベンズイミダゾール（0.45g）、ピリジン（0.15g）のクロロホルム（8ml）溶液に、塩化ベンゾイル（0.25g）のクロロホルム（4ml）溶液を添加し、室温で16時間撹拌した。水添加後、クロロホルム抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、１－［（４－ベンゾイルアミノ）ベンジル］－６－エトキシカルボニル－２－メチルベンズイミダゾール（３６４）（0.33g）を得た。

［化合物（３６４）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ）：1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 7.06(2H, d, J=8.5Hz), 7.46-7.50(2H, m), 7.53-7.57(1H, m), 7.61(2H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.84-7.86(2H, m), 7.89(1H, br s), 7.98(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.03(1H, s).

＜実施例３０１；１－［（４－ベンゾイルアミノ）ベンジル］－６－カルボキシ－２－メチルベンズイミダゾール（３６５）の合成＞

実施例５３の方法に従い、１－［（４－ベンゾイルアミノ）ベンジル］－６－エトキシカルボニル－２－メチルベンズイミダゾール（0.31g）から１－［（４－ベンゾイルアミノ）ベンジル］－６－カルボキシ－２－メチルベンズイミダゾール（３６５）（0.28g）を得た。

［化合物（３６５）の合成］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ）：2.58(3H, s), 5.52(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.48-7.52(2H, m), 7.54-7.58(1H, m), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.90-7.92(2H, m), 8.07(1H, d, J=1.2Hz), 10.26(1H, s), 12.73(1H, br s).

＜実施例３０２；１－［（４－ベンゾイルアミノ）ベンジル］－６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチルベンズイミダゾール（３６６）の合成＞

実施例９８の方法に従い、１－［（４－ベンゾイルアミノ）ベンジル］－６－カルボキシー２－メチルベンズイミダゾール（0.26g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.17g）、１－ブタンスルホンアミド（0.14g）およびジアザビシクロウンデセン（0.16g）から１－［（４－ベンゾイルアミノ）ベンジル］－６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチルベンズイミダゾール（３６６）（0.14g）を得た。

［化合物（３６６）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.56(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.8Hz), 5.50(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.6Hz), 7.50(2H, t, J=7.5Hz), 7.55-7.59(1H, m), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.74(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 7.90-7.92(2H, m), 8.24(1H, d, J=1.3Hz), 10.27(1H, s), 11.92(1H, br s).

IR(Nujol)：1693cm-1.

mp：267.5－268.1℃.

＜実施例３０３；６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－［４－（２－フェニルエテニル）ベンジル］ベンズイミダゾール（３６７）の合成＞

実施例２６３の方法に従い、４－アセチルアミノ－３－アミノ安息香酸エチル（0.405g）、炭酸カリウム（0.253g）、ヨウ化ナトリウム（0.082g）および４－クロロメチルスチルベン（0.500g）から６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－［４－（２－フェニルエテニル）ベンジル］ベンズイミダゾール（３６７）（0.320g）を得た。

［化合物（３６７）の物性］

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：1.40(3H, t, J=7.2HJz), 2.6(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1H

z), 5.38(2H, s), 7.01-7.09(4H, m), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.35(2H, t, J=7.5Hz), 7.45(2H, d, J=8.2Hz), 7.49(2H, d, J=7.5Hz), 7.73(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.30(1H, d, J=1.2Hz).

＜実施例３０４；６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－［４－（２－フェニルエチル）ベンジル］－ベンズイミダゾール（３６８）の合成＞

６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－［４－（２－フェニルエテニル）ベンジル］ベンズイミダゾール（0.320g）のエタノール（10ml）溶液に窒素雰囲気下で5%パラジウム－炭素を加え、水素雰囲気下で23時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮することにより６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－［４－（２－フェニルエチル）ベンジル］－ベンズイミダゾール（３６８）を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

＜実施例３０５；６－カルボキシ－２－メチル－１－［４－（２－フェニルエチル）ベンジル］－ベンズイミダゾール（３６９）の合成＞

実施例５３の方法に従い、６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－［４－（２－フェニルエチル）ベンジル］－ベンズイミダゾール（0.283g）から６－カルボキシ－２－メチル－１－［４－（２－フェニルエチル）ベンジル］－ベンズイミダゾール（３６９）（0.242 g）を得た。

［化合物（３６９）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.56(3H, s), 2.82(4H, s), 5.51(2H, s), 7.02(2H, d, J=8.1Hz), 7.11-7.27(7H, m), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 及び 8.04(1H, s), 12.72(1H, s).

＜実施例３０６；６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチル－［４－（２－フェニルエチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（３７０）の合成＞

実施例９８の方法に従い、６－カルボキシ－２－メチル－１－［４－（２－フェニルエチル）ベンジル］－ベンズイミダゾール（0.225g）、N, N'－カルボニル

ジイミダゾール（1.214g）、1－ブンタンスルホンアミド（0.167g）およびジアザビシクロウンデセン（0.185g）から6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メチル－［4－（2－フェニルエチル）ベンジル］ベンズイミダゾール（３７０）（0.249g）を得た。

[化合物（３７０）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.42(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.53(3H, s), 2.83(4H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.49(2H, s), 7.04(2H, d, J=8.0Hz), 7.12-7.25(7H, m), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.22(1H, d, J=1.3Hz), 11.92(1H, s).

IR(Nujol)：1682cm-1.

mp：95.4－99.0℃.

＜製造例６０；臭化４－ベンゾイルベンジルの製造＞

製造例４８の方法に従い、４－メチルベンゾフェノン（3.92g）、N－ブロモスクシンイミド（4.28g）および2，2'－アゾビスイソブチロニトリル（0.40g）から臭化４－ベンゾイルベンジル（5.28g）を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：4.54(2H, s), 7.47-7.52(4H, m), 7.58-7.62(1H, m), 7.77-7.82(4H, m).

＜実施例３０７；1－［（４－ベンゾイル）ベンジル］－６－エトキシカルボニル－２－メチルベンズイミダゾール（３７１）の合成＞

実施例２６３の方法に従い、４－アセチルアミノ－３－アミノ安息香酸エチル（0.56g）、炭酸ナトリウム（0.33g）、ヨウ化ナトリウム（0.11g）、臭化４－ベンゾイルベンジル（0.83g）から1－［（４－ベンゾイル）ベンジル］－６－エトキシカルボニル－２－メチルベンズイミダゾール（３７１）（0.70g）を得た。

[化合物（３７１）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ)：1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.61(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.2H

z), 5.47(2H, s), 7.14(2H, d, J=8.2Hz), 7.45-7.48(2H, m), 7.56-7.60(1H, m), 7.74-7.77(5H, m), 7.99-8.02(2H, m).

＜実施例３０８；１－［（４－ベンゾイル）ベンジル］－６－カルボキシ－２－メチルベンズイミダゾール（３７２）の合成＞

実施例５３の方法に従い、１－［（４－ベンゾイル）ベンジル］－６－エトキシカルボニル］－２－メチルベンズイミダゾール（0.68g）から１－［（４－ベンゾイル）ベンジル］－６－カルボキシ－２－メチルベンズイミダゾール（３７２）（0.55g）を得た。

［化合物（３７２）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：2.57(3H, s), 5.71(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.2Hz), 7.52(2H, t, J=7.7Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.68-7.72(4H, m), 7.80(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 8.08(1H, d, J=1.1Hz), 12.72(1H, br s).

＜実施例３０９；１－［（４－ベンゾイル）ベンジル］－６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチルベンズイミダゾール（３７３）の合成＞

実施例９８の方法に従い、１－［（４－ベンゾイル）ベンジル］－６－カルボキシ－２－メチルベンズイミダゾール（0.52g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.34g）、１－ブタンスルホンアミド（0.29g）およびジアザビシクロウンデセン（0.32g）から１－［（４－ベンゾイル）ベンジル］－６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチルベンズイミダゾール（３７３）（0.13g）を得た。

［化合物（３７３）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.66(2H, m), 2.54(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 5.67(2H, s), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 7.51-7.55(2H, m), 7.63-7.73(6H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.21(1H, d, J=1.4Hz).

IR(Nujol)：1660cm-1.

mp : 111.0−112.4℃.

Mass(FAB) : m/e 490(M+1).

＜実施例３１０；６−カルボキシ−２−メチル−［４−（２−フェニルエテニル）ベンジル］ベンズイミダゾール（３７４）の合成＞

実施例５３の方法に従い、６−エトキシカルボニル−２−メチル−１−［４−（２−フェニルエテニル）ベンジル］ベンズイミダゾール（0.500g）から６−カルボキシ−２−メチル−［４−（２−フェニルエテニル）ベンジル］ベンズイミダゾール（３７４）（0.237g）を得た。

［化合物（３７４）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.59(3H, s), 5.58(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.2Hz), 7.21(2H, s), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.36(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(4H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.2Hz), 12.73(1H, s).

＜実施例３１１；６−（１−ブタンスルホニルカルバモイル）−２−メチル−［４−（２−フェニルエテニル）ベンジル］ベンズイミダゾール（３７５）の合成＞

実施例９８の方法に従い、６−カルボキシ−２−メチル−［４−（２−フェニルエテニル）ベンジル］ベンズイミダゾール（0.237g）、N, N'−カルボニルジイミダゾール（0.209g）、１−ブンタンスルホンアミド（0.176g）およびジアザビシクロウンデセン（0.195g）から６−（１−ブタンスルホニルカルバモイル）−２−メチル−［４−（２−フェニルエテニル）ベンジル］ベンズイミダゾール（３７５）（0.239g）を得た。

［化合物（３７５）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.43(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.56(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.6Hz), 5.55(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.2Hz), 7.22(2H, s), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.36(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(1H,

d, J=7.3Hz), 7.58(1H, d, J=8.2Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 8.24(1H, s), 11.93(1H, brs).

IR(Nujol) : 1680cm-1.

mp : 140.3−143.4℃.

＜実施例３１２；１−（ジベンゾフラン−２−イルメチル）−６−エトキシカルボニル−２−メチルベンズイミダゾール（３７６）の合成＞

実施例２６３の方法に従い、４−アセチルアミノ−３−アミノ安息香酸エチル（0.480g）、炭酸ナトリウム（0.274g）、ヨウ化ナトリウム（0.097g）、２−ブロモメチルジベンゾフラン（0.56g）から１−（ジベンゾフラン−２−イルメチル）−６−エトキシカルボニル−２−メチルベンズイミダゾール（３７６）（0.47g）を得た。

[化合物（３７６）の物性]

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 5.54(2H, s), 7.19(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 7.32(1H, t, J=7.6Hz), 7.43-7.59(4H, m), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.85(1H, d, J=7.1Hz), 8.00(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.2Hz).

＜実施例３１３；６−カルボキシ−１−（ジベンゾフラン−２−イルメチル）−２−メチルベンズイミダゾール（３７７）の合成＞

実施例５３の方法に従い、６−エトキシカルボニル−２−メチルベンズイミダゾール（0.46g）から６−カルボキシ−１−（ジベンゾフラン−２−イルメチル）−２−メチルベンズイミダゾール（３７７）（0.336g）を得た。

[化合物（３７７）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.63(3H, s), 5.71(2H, s), 7.27(1H, d, J=8.5Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.50(1H, t), 7.61-7.68(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, s), 7.07-8.11(2H, m).

＜実施例３１４；１−（ジベンゾフラン−２−イルメチル）−６−（１−ブタ

ンスルホニルカルバモイル）－２－メチルベンズイミダゾール（３７８）の合成＞

実施例９８の方法に従い、６－カルボキシー１－（ジベンゾフラン－２－イルメチル）－２－メチルベンズイミダゾール（0.255g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.197g）、１－ブタンスルホンアミド（0.167g）およびジアザビシクロウンデセン（0.185g）から１－（ジベンゾフラン－２－イルメチル）－６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチルベンズイミダゾール（３７８）（0.249g）を得た。

［化合物（３７８）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.36(2H, m), 1.65(2H, m), 2.60(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.7Hz), 5.69(2H, s), 7.29(1H, dd, J=1.96 及び 8.7Hz), 7.34-7.38(1H, m), 7.48-7.52(1H, m), 7.63-7.68(3H, m), 7.81(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.00(1H, d, J=1.4Hz), 8.94(1H, d, J=7.1Hz), 8.28(1H, d, J=1.4Hz), 12.70(1H, br s).

IR(Nujol) : 1682cm-1.

mp : 224.1−229.8℃.

＜製造例６１；N－１－ブタンスルホニル－３－アセチルアミノ－４－ニトロベンズアミドの製造＞

製造例２８の方法に従い、３－アセチルアミノ－４－ニトロ安息香酸（5.15g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（5.59g）、１－ブタンスルホンアミド（4.73g）およびジアザビシクロウンデセン（5.25g）からN－１－ブタンスルホニル－３－アセチルアミノ－４－ニトロベンズアミド（6.30g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.07(3H, s), 3.51(2H, t), 7.83(1H, dd, J=1.8 及び 8.5Hz), 8.03(1H, d, J=8.5Hz), 8.07(1H, d, J=1.8Hz), 10.43(1H, s), 12.64(1H, br s).

＜製造例６２；Ｎ－１－ブタンスルホニル－３－アミノ－４－ニトロベンズアミドの製造＞

Ｎ－１－ブタンスルホニル－３－アセチルアミノ－４－ニトロベンズアミド（6.30g）、10％水酸化ナトリウム水溶液、エタノール（300ml）および水（200ml）の混合物を室温で4時間つづいて50℃で3時間撹拌した。約1/2容まで溶媒を留去した後、10％塩酸でpH2に調整した。析出した結晶を集め、減圧乾燥することによりＮ－１－ブタンスルホニル－３－アミノ－４－ニトロベンズアミド（5.22g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.66(2H, m), 3.49(2H, m), 6.99(1H, dd, J=1.8 及び 9.0Hz), 7.49(1H, d, J=1.8Hz), 7.55(2H, br s), 8.04(1H, d, J=9.0Hz), 12.28(1H, br s).

＜製造例６３；Ｎ－１－ブタンスルホニル－３－（２，４－ジクロロベンジルアミノ）－４－ニトロベンズアミドの製造＞

Ｎ－１－ブタンスルホニル－３－アミノ－４－ニトロベンズアミド（1.10g）、ヨウ化ナトリウム（0.273g）、炭酸カリウム（1.54g）および塩化２，４－ジクロロベンジル（2.17g）のメタノール溶液（10ml）溶液を60℃で24時間撹拌した。さらに塩化２，４－ジクロロベンジル（2.00g）を加え、60℃で36時間加熱した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリム水溶液を加え、水層にＮ－１－ブタンスルホニル－３－（２，４－ジクロロベンジルアミノ）－４－ニトロベンズアミドを抽出した。有機層を濃縮することによりＮ－１－ブタンスルホニル－３－（２，４－ジクロロベンジルアミノ）－４－ニトロベンズアミド（0.885g）を得た。

［化合物の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.29(2H, m), 1.49(2H, m), 2.97(2H, m), 4.66(2H, d, J=6.0Hz), 7.22(1H, d, J=8.9Hz), 7.27(1H, s), 7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.37(1H, d, J=8.3Hz), 7.65(1H, s), 8.04(1H, d, J=8.9Hz

), 8.57(1H, t).

＜製造例６４；N－１－ブタンスルホニル－４－アミノ－３－（２，４－ジクロロベンジルアミノ）ベンズアミドの製造＞

ハイドロサルファイトナトリウム（1.32g）、エタノール（1ml）、テトラヒドロフラン（1ml）および水（1ml）の混合物にN－１－ブタンスルホニル－３－（２，４－ジクロロベンジルアミノ）－４－ニトロベンズアミド（0.505g）を室温で加えた。40分加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて析出した固体を集め乾燥した。さらにこれをメタノール（10ml）と水（3ml）の混合溶液で洗浄し、乾燥することによりN－１－ブタンスルホニル－４－アミノ－３－（２，４－ジクロロベンジルアミノ）ベンズアミド（0.220g）を得た。

[化合物の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.45(2H, m), 1.83(2H, m), 3.57(2H, m), 5.45(2H, s), 6.36(1H, d, J=8.2Hz), 7.11(1H, d, J=8.3Hz), 7.51(1H, s), 7.75(1H, d), 7.79(1H, d), 7.88(1H, s).

＜実施例３１５；６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－ヒドロキシベンズイミダゾール（３７９）の合成＞

N－１－ブタンスルホニル－４－アミノ－３－（２，４－ジクロロベンジルアミノ）ベンズアミド（0.220mg）、テトラメトキシメタン（0.3ml）および酢酸（2.0ml）の混合物を60℃で4時間撹拌した。酢酸を減圧留去し、クロロホルムと水から抽出した。クロロホルム層を濃縮して得られた残渣にメタノール（4.0ml）と36%塩酸（4滴）を加え、60℃で2時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、析出した結晶を水洗、乾燥することにより６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－１－（２，４－ジクロロベンジル）－２－ヒドロキシベンズイミダゾール（３７９）（0.207g）を得た。

[化合物（３７９）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.83(3H, t, J=7.3Hz), 1.36(2H, m), 1.61(2H, m), 3.

40(2H, m), 5.08(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.3Hz), 7.11(1H, d, J=8.2Hz), 7.36(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.58(1H, s), 7.68-7.73(2H, m), 11.47(1H, br s), 11.77(1H, br s).

IR(Nujol) : 1689cm-1.

mp : 254−256℃.

Mass(FD) : m/e 455(M).

＜実施例３１６；６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－（２－キノリルメチル）ベンズイミダゾール（３８０）の合成＞

実施例２６３の方法に従い、４－アセチルアミノ－３－アミノ安息香酸エチル(2.22g)、炭酸ナトリウム(1.27g)、ヨウ化ナトリウム(0.45g)および２－ブロモメチルキノリン(2.28g)から６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－（２－キノリルメチル）ベンズイミダゾール（３８０）(0.87g)を得た。

[化合物（３８０）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.26(2H, q, J=7.1Hz), 5.85(2H, s), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.58(1H, m), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, m), 7.78(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, d, J=8.0Hz), 8.14(1H, s), 8.36(1H, d, J=8.5Hz).

＜実施例３１７；６－カルボキシ－２－メチル－（２－キノリルメチル）ベンズイミダゾール（３８１）の合成＞

実施例５３の方法に従い、６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－（２－キノリルメチル）ベンズイミダゾール(0.85g)から６－カルボキシ－２－メチル－（２－キノリルメチル）ベンズイミダゾール（３８１）(0.46g)を得た。

[化合物（３８１）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.62(3H, s), 5.83(2H, s), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.57(1H, m), 7.60(1H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, t, J=7.6Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, d, J=8.1Hz), 8.11(1H, s), 8.35(1H, d

, J=8.5Hz).

＜実施例３１８；６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチル－１－（２－キノリルメチル）ベンズイミダゾール（３８２）の合成＞

実施例９８の方法に従い、６－カルボキシ－２－メチル－１－（２－キノリルメチル）ベンズイミダゾール（0.222g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.195g）、１－ブタンスルホンアミド（0.165g）およびジアザビシクロウンデセン（0.183g）から６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチル－１－（２－キノリルメチル）ベンズイミダゾール（３８２）（0.088g）を得た。

[化合物（３８２）の物性]

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.36(2H, m), 1.64(2H, m), 2.61(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.4Hz), 5.82(2H,s), 7.32(1H,d, J=8.5Hz), 7.58(1H, m), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, t, J=7.6Hz), 7.78(1H, m), 7.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.95(1H,d, J=8.1Hz), 8.23(1H, s), 8.37(1H, d, J=8.5Hz), 11.86(1H,brs).

IR(Nujol)：1684cm-1.

mp：185.5－187.5℃.

＜製造例６５；４－アミノ－３－（２，４－ジクロロベンジルアミノ）安息香酸エチルの製造＞

製造例６３の方法に従い、３－（２，４－ジクロロベンジルアミノ）－４－ニトロ安息香酸エチル（1.40g）およびハイドロサルファイトナトリウム（4.50g）から４－アミノ－３－（２，４－ジクロロベンジルアミノ）安息香酸エチルの粗生成物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

＜実施例３１９；１－（２，４－ジクロロベンジルアミノ）－２－ヒドロキシ－６－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（３８３）の合成＞

実施例３１５の方法に従い、製造例６３で得られた４－アミノ－３－（２，４－ジクロロベンジルアミノ）安息香酸エチルおよびテトラメトキシメタン（2.60

g）から１－（２，４－ジクロロベンジルアミノ）－２－ヒドロキシ－６－エトキシカルボニルベンズイミダゾール（３８３）（0.400g）を得た。

［化合物（３８３）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.27(3H, t, J=7.1Hz), 4.24(2H, q, J=7.1Hz), 5.12(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.4Hz), 7.12(1H, d, J=8.2Hz), 7.37(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.51(1H, s), 7.67-7.72(2H, m), 11.37(1H, br s)

＜実施例３２０；６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－［３－（４－ブロモイソキノリル）メチル］ベンズイミダゾール（３８４）の合成＞

実施例２６３の方法に従い、４－アセチルアミノ－３－アミノ安息香酸エチル（0.87g）、炭酸ナトリウム（0.53g）、ヨウ化ナトリウム（0.18g）および４－ブロモ－３－ブロモメチルイソキノリン（0.87g）から６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－［３－（４－ブロモイソキノリル）メチル］ベンズイミダゾール（３８４）（0.30g）を得た。

［化合物（３８４）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ)：1.26(3H, t, J=7.0Hz), 2.59(3H, s), 4.24(2H, q, J=7.0Hz), 5.93(2H, s), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.75-7.80(2H, m). 7.99(1H, m), 8.03(1H, s), 8.13(1H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, d, J=8.5Hz), 9.12(1H, s).

＜実施例３２１；６－カルボキシ－２－メチル－［３－（４－ブロモイソキノリル）メチル］ベンズイミダゾール（３８５）の合成＞

実施例５３の方法に従い、６－エトキシカルボニル－２－メチル－１－［３－（４－ブロモイソキノリル）メチル］ベンズイミダゾール（0.290g）から６－カルボキシ－２－メチル－［３－（４－ブロモイソキノリル）メチル］ベンズイミダゾール（３８５）（0.118g）を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

＜実施例３２２；６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチル－１－［３－（４－ブロモイソキノリル）メチル］ベンズイミダゾール（３８６）の合成＞

実施例９８の方法に従い、６－カルボキシ－２－メチル－１－［３－（４－ブロモイソキノリル）メチル］ベンズイミダゾール（0.111g）、N, N'－カルボニルジイミダゾール（0.097g）、１－ブタンスルホンアミド（0.082g）およびジアザビシクロウンデセン（0.091g）から６－（１－ブタンスルホニルカルバモイル）－２－メチル－１－［３－（４－ブロモイソキノリル）メチル］ベンズイミダゾール（３８６）（0.075g）を得た。

［化合物（３８６）の物性］

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.35(2H, m), 1.62(2H, m), 2.54(3H, s), 3.46(2H, t, J=7.5Hz), 5.91(2H, s), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.76(1H, dd, J=8.5 及び 1.4Hz), 7.79(1H, t, J=7.6Hz), 8.00(1H, t, J=7.9Hz), 8.08(1H, t, J=1.1Hz), 8.13(1H, d, J=8.2Hz), 8.24(1H, d, J=8.5Hz), 9.11(1H,s), 11.81(1H, brs).

IR(Nujol) : 1678cm-1.

mp : 258－259℃.

Mass(FAB) : m/e 515, 517(M+1).

本発明の化合物の中から代表的化合物を選んで薬理学的性質を試験した。

＜試験例１；３Ｔ３－Ｌ細胞（前脂肪細胞）によるトリグリセリド（TG）蓄積促進作用＞

<u>試験化合物</u>

６－ベンゼンスルホニルカルバモイル－２－シクロプロピル－１－（２－フルオロベンジル）ベンズイミダゾール

<u>使用機器</u>

1. 遠心機：トミー（TOMY） LC－122
2. インキュベーター：ESPEC BNA－121D
3. ミキサー：自動ラボーミキサー（Automatic Labo-Mixer）
4. ウォーターバス：タイテックパーソナル（TAITEC PERSONAL）－11

5. 分光光度計：島津紫外可視分光光度計 UV－160A

6. 24穴プレート：岩城ガラスコーニング（IWAKI GLASS CORNING）

使用試薬

1. 培地：ダルベッコ 最少必要培地（MEM）+ 5%子牛胎児血清（FCS）

2. PBS（－）：下記の組成の溶液

NaCl	0.8 g/l
KCl	0.2
Na_2HPO_4	1.15
KH_2PO_4	0.2

3. EDTA－トリプシン溶液：0.02% EDTA + 0.25% トリプシン/PBS（－）

4. デキサメタゾン：シグマ（SIGMA）製

5. IBMX（3－イソブチル－1－メチルキサンチン）：シグマ製

6. インシュリン：シグマ製

7. DMSO（ジメチルスルホキシド）：和光純薬製

8. ＴＧ測定用キット
トリグリセライドーテストワコー（アセチルーアセトン法）：和光純薬製

9. 0.1N NaOH 溶液：1N NaOH 溶液を蒸留水で10倍希釈する

10. バイオラドタンパク質定量（Bio－Rad Protein Assay） 試薬：バイオラド（BIO－RAD）製

11. 牛アルブミン（Alubumin, Bovine）：シグマ製。

試験方法

３Ｔ３－Ｌ１細胞の調製

F75フラスコ中で、稠密（confluent）状態直前の3T3－L1細胞を用意した。培地を除き、PBS（－） 5mlで２回洗浄し、EDTA－トリプシン溶液で細胞を剥がした。培地 10ml／本を加え、懸濁した。その懸濁液を50mlの遠沈管に集めて、1000r

pmで5分間遠心し、細胞を沈澱させて、上清を除いた。細胞を20mlの培地に再懸濁し、細胞数をカウントした。細胞が6×10^4細胞/mlになるように調製し、24穴プレートに1mlずつ分注した。この状態で、2日間インキュベーター（37℃、5%CO_2）中で培養した。

デキサメタゾンおよびIBMXの調製と添加

DMSOにて、1mM デキサメタゾン + 500mM IBMX溶液を調製した。さらに、その溶液を培地で、1000倍希釈し、1μM デキサメタゾン + 0.5mM IBMX溶液を調製した。同時にDMSOを培地で希釈し、0.1% DMSO溶液も調製した。

次に、インキュベーターから培養3T3−L1細胞が入った24穴プレートを取り出し、検鏡にて細胞が稠密になったことを確認し、培地を吸引して除いた。そして、24穴プレート中の2穴には、0.1% DMSO溶液を1ml/穴入れ、残りの22穴に1μM デキサメタゾン + 0.5mM IBMX溶液を1ml/穴入れた。この状態で、1日間インキュベーター（37℃,5%CO_2）中で培養した。

被験薬剤およびインスリンの調製と添加

被験薬剤は、DMSOにて 1×10^{-2}、1×10^{-3}、1×10^{-4}Mに希釈し、それぞれを500倍希釈し、2×10^{-5}、2×10^{-6}、2×10^{-7}Mに調製した。同時に0.2%DMSO溶液も調製した。インスリンは、予め100μM（0.2%牛血清アルブミン（BSA）および3mM HCl中）に調製し、−80℃で保存しておいたものを自然解凍し、培地にて50000倍希釈し、2nMに調製した。

次に、前日にデキサメタゾンとIBMXを添加した24穴プレートを、インキュベーターから取り出し、検鏡にて細胞がデキサメタゾンとIBMXの添加で形態変化していることを確認した後に、培地を吸引して除いた。そして、前日に0.1% DMSO溶液を入れた2穴に0.2% DMSO溶液を500μl／穴と培地を入れた。（これは、そのときの細胞の状態をチェックするのに必要である。）残りの22穴（デキサメタゾン + IBMX溶液を入れた穴）は、0.2%DMSO溶液（2穴）もしくは被験薬剤（20穴）500μl／穴を入れた後、インスリン溶液500μl／穴を入れた。この状態で、4〜5日

間インキュベーター（37℃、5%CO_2）中で培養した。

トリグリセリド（ＴＧ）とプロテイン（Protein）の測定

被験薬剤とインスリン溶液添加の４～5日後、インキュベーターから24穴プレートを取り出し、プレートを傾けて培地を捨てた後、残りの培地はペーパータオルに吸い込ませて培地を完全に取り除いた。そのあと、イソプロピルアルコールにて2回抽出を行ない、TG測定用キット（アセチルーアセトン法）を用いて、TGを測定した（測定波長：410nm）。続いて、イソプロピルアルコールで抽出し終わったプレートは、アルコールを完全にとばした後に0.1N NaOH溶液400μl／穴を入れて、30分間室温で放置して細胞を溶かした。そして、この溶液を50μlずつ、チューブにサンプリングした。さらに、そのチューブにバイオラドタンパク定量試薬を蒸留水で5倍希釈した溶液を2.5mlずつ加え、よく撹拌し、分光光度計にてプロテイン（測定波長：595nm）を測定した。

結果

対照化合物ピオグリタゾン（Pioglitazone）$1x10^{-6}$MのＴＧ蓄積促進作用を100%、薬剤（－）でインスリン（＋）を0%として試験化合物のＴＧ蓄積促進作用（%）を求めた。結果を以下の表１に示す。

表１

濃度　（M）	ＴＧ蓄積促進作用（%）
$1x10^{-5}$	38．2%

＜試験例２；db/dbマウスを用いた血糖降下作用＞

試験化合物

6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－2－シクロプロピル－1－（2－フルオロベンジル）ベンズイミダゾール（177）

6－ベンゼンスルホニルカルバモイル－1－（2－クロロベンジル）－2－メチルベンズイミダゾール（163）

1－（ビフェニル－4－イルメチル）－6－（1－ブタンスルホニルカルバモイル）－2－メチルベンズイミダゾール（172）

使用動物

C57BL/KsJ－dbm db+/db+, C57BL/KsJ－dbm +m/+m (Jackson Laboratory) の5週齢の雌性マウスを購入し、2～3週間の馴化期間の後実験に用いた。

薬物調製

乳鉢を用いて検体を粉末餌（CE－2、日本クレア）に混合した。混合比はマウスの摂餌量に合わせて、100mg/kgで0.1%、30mg/kgで0.03%、10mg/kgで0.01%の割合とした。群毎に2回／週給餌し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

試験スケジュール

雌性db/dbマウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった（実験期間は8週齢～10週齢）。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ（Chase Heparinized Capillary Tubes）を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度とした。又、0、7、14日目に体重を測定した。最終採血後、CO_2ガスにより屠殺した。

測定法

血糖値の測定には10～15μlの血漿を用い、グルコース酸化酵素法（グルコースCII－テストワコー、和光純薬）により測定した。血漿中トリグリセライド濃

度の測定には10～15μlの血漿を用い、GPO－p－クロロフェノール法（トリグリセライドG－テストワコー）又はGPO－DAOS法（トリグリセライドE－テストワコー）により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には20μlの血漿（－20℃で保存可能）を用い、抗体法（ファデセフインスリンRIAキット、カビファルマシア）により測定した。

結果

db/dbマウスの対照群と、+/+マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の降下率（%）を求めた。結果を以下の表２に示す。

表２

	投与量（mg/kg）	血糖降下作用（%）
化合物（１７７）	３０	３４．５
化合物（１６３）	３０	７２
化合物（１７２）	１０	７０－８０

産業上の利用の可能性

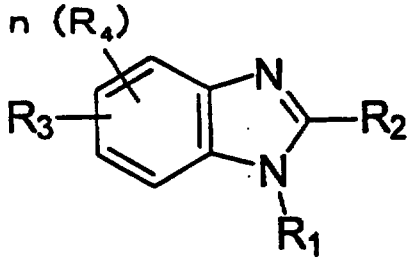
新規なベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるそれらの塩を提供した。これらの化合物またはその塩は、血糖降下活性又はＰＤＥ５阻害作用を有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、高脂質

血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等の治療剤として有用である。

* C L M S *

請求の範囲

1．次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。



(I)

式（I）中、R_1は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

R_2は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メ

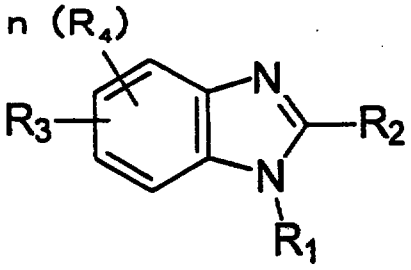
ルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_3はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、R_3は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4は中性の置換基である。

nは0～3の整数を意味する。

2．耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤の調製のための、次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。



(I)

式（I）中、R_1は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、
ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基、
で置換されていてもよい。

R_2は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

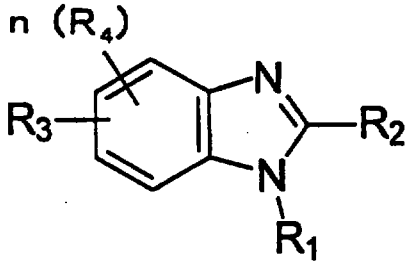
R_3はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、R_3は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4は中性の置換基である。

nは0～3の整数を意味する。

3．次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾

患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等を予防又は治療する方法。



(I)

式（I）中、R_1は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は、一個又は二個の、
ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基
で置換されていてもよい。

R_2は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、クロロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

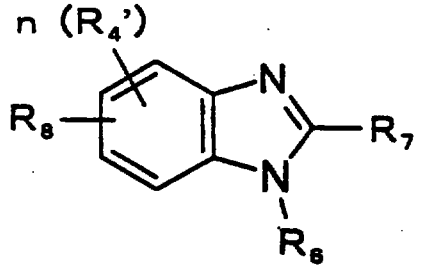
R_3はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基であり、該アミノ基及び該アミド

基はアシル基あるいはスルホニル基で置換されていてもよく、該スルホニル基はハロゲン原子、アミノ基あるいはアシルアミノ基が結合したものである。また、R_3は低級アルキレンあるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4は中性の置換基である。

nは0～3の整数を意味する。

4．次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。



(II)

式（II）中、R_8は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

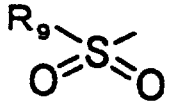
からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基であ

る。

R_7は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_8はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基

あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、複素環基、及び



(IIa)

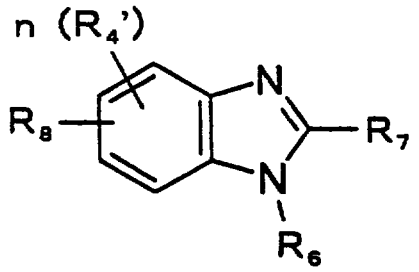
（式（IIa）中、R_9は炭素数８までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよく、またR_8は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは０～３の整数を意味する。

５．耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤の調製のための、次式で表

される化合物又は医薬として許容されるその塩。

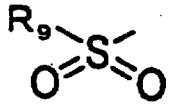


(II)

式（II）中、R_8は一個あるいは二個の、
ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_8はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基、
あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、複素環基、及び



(IIa)

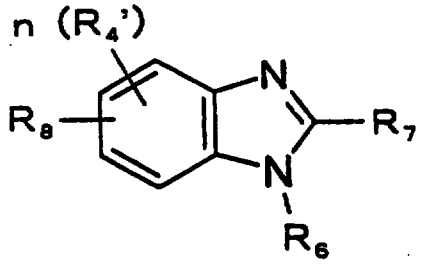
（式（IIa）中、R_9は炭素数８までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、

複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよく、またR_8は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数を意味する。

6．次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等を予防又は治療する方法。



(II)

式（II）中、R_8は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

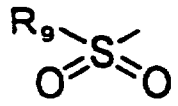
からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基であ

る。

R_7は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_8はカルバモイル基であり、該カルバモイル基は、置換されていてもよいアリール基、

あるいは置換されていてもよい複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、複素環基、及び



(IIa)

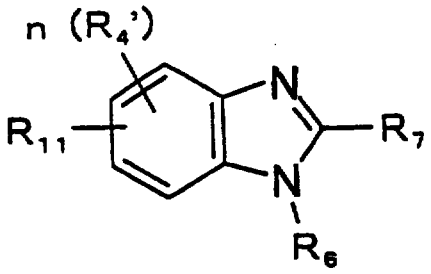
（式（IIa）中、R_9は炭素数８までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよく、またR_8は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは０～３の整数を意味する。

７．次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ

後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。

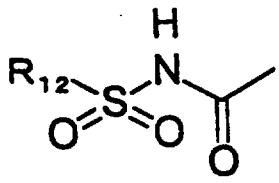


(III)

式（III）中、R_6は一個あるいは二個の、
ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_{11}は



(IIIa)

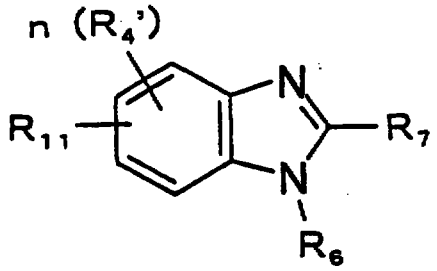
（式（IIIa）中、R_{12}は炭素数８までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよ

い）で表される置換基であり、R_{11}は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数を意味する。

8．耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤の調製のための、次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。



(III)

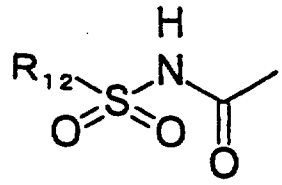
式（III）中、R_6は一個あるいは二個の、

ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、

からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_{11}は



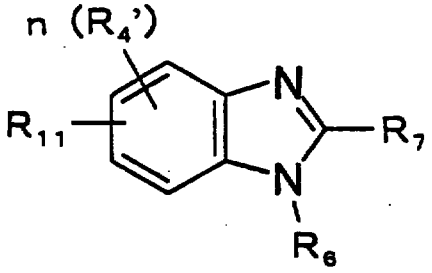
(IIIa)

（式（IIIa）中、R_{12}は炭素数８までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい）で表される置換基であり、R_{11}は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

ｎは０～３の整数を意味する。

９．次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等を予防又は治療する方法。

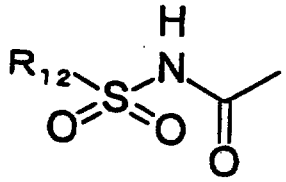


(III)

式（III）中、R_6は一個あるいは二個の、
ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキル基及び複素環基、
からなる群から選ばれる基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_7は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_{11}は



(IIIa)

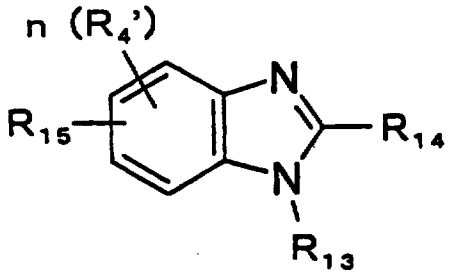
（式（IIIa）中、R_{12}は炭素数８までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基又はアリール基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい）で表される置換基であり、R_{11}は低級アルキレン基あるいは低級アルケニレ

ン基を介して母核と結合していてもよい。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数を意味する。

10．次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはPCTA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。

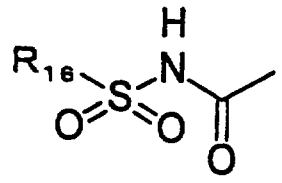


(IV)

式（IV）中、R_{13}は一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_{14}は低級アルキル基である。

R_{15}は



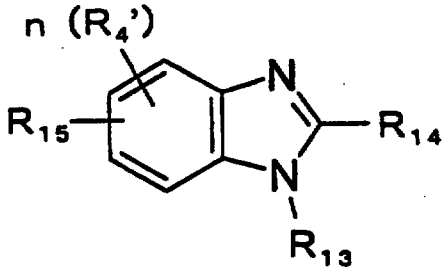
(IVa)

（式（IVa）中R_{16}は低級アルキル基又はアリール基である。）で表される置換基である。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数である。

11．耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を調製するための、次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩の使用。



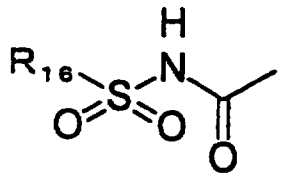
(IV)

式（IV）中、R_{13}は一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換され

ていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_{14}は低級アルキル基である。

R_{15}は



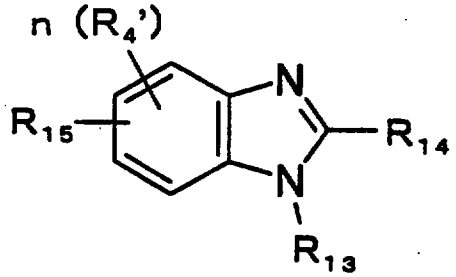
(IVa)

(式(IVa)中R_{16}は低級アルキル基又はアリール基である。)で表される置換基である。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数である。

12．次式で表される化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＣＴＡ後の再狭窄等を予防又は治療する方法。

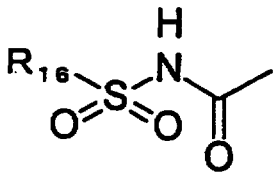


(IV)

式（IV）中、R_{13}は一個あるいは二個のハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、シアノアリール基、アリール低級アルキル基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基又は複素環基で置換されていてもよいアリール低級アルキル基である。

R_{14}は低級アルキル基である。

R_{15}は



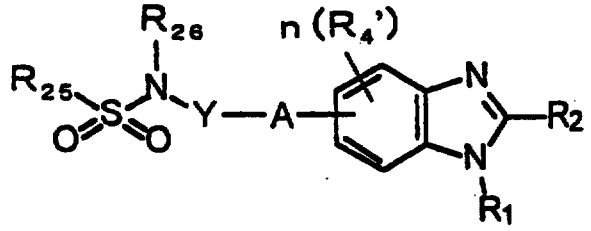
(IVa)

（式（IVa）中R_{16}は低級アルキル基又はアリール基である。）で表される置換基である。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは0～3の整数である。

13．次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



(VIII)

式（VIII）中、R_1は水素原子、アリールスルホニル基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基は一個又は二個の、

ハロゲン原子、ハロアリール基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アリール基、アリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ハロアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、シアノアリール基及び複素環基からなる群より選ばれる基で置換されていてもよいアリール基、又は複素環基

で置換されていてもよい。

R_2は水素原子、低級シクロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、アリール基、又は低級アルキル基であり、該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロカルボニル基、アリール基、又は複素環基で置換されていてもよい。

R_{25}は炭素数８までのアルキル基、低級シクロアルキル基、ハロ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、又はヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

R_{26}は水素原子又は低級アルキル基であり、該R_{25}及びR_{26}が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

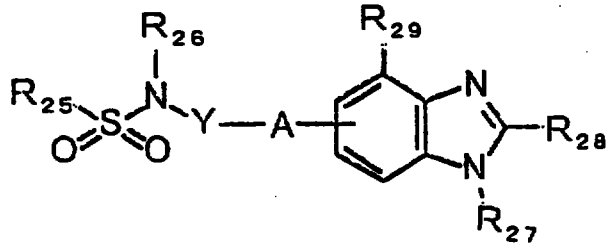
Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基である。

nは０～３の整数を意味する。

１４．次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるそ

の塩。



(IX)

式（IX）中、R_{27}は水素原子、炭素数７までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、アリールスルホニル基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、ハロ複素環低級アルキル基であり、該アリール低級アルキル基の芳香環は一個あるいは二個の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、アリールオキシ基、アリールカルボニル基、アリールカルボニルアミノ基、又は一個あるいは二個のハロゲン原子で置換されたアリール低級アルキルオキシ基で置換されていてもよい。

R_{28}は水素原子、炭素数７までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アミノ基又はカルボキシル基である。

R_{25}は炭素数８までのアルキル基、ハロ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基であり、該アリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよい。

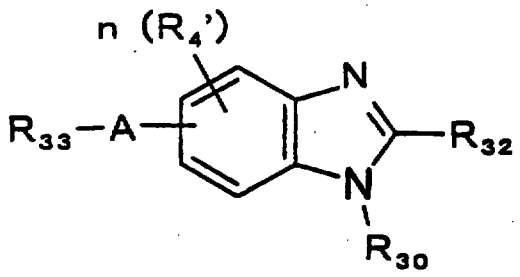
R_{26}は水素原子又は低級アルキル基であり、該R_{25}及びR_{26}が低級アルキル基である場合、互いに結合し環を形成していてもよい。

Yはカルボニル基又は低級アルキレン基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

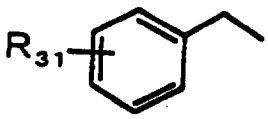
R_{29}は水素原子又は低級アルキル基である。

１５．次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



(X)

式（X）中、R_{30}は水素原子、低級アルキル基、式



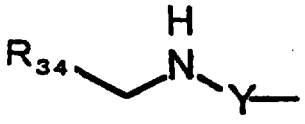
(Xa)

（式（Xa）中R_{31}は水素原子、シアノアリール基、アミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、ハロアリール基、アリールスルホニル低級アルキル基、アリールスルホニルアミノ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキル基、複素環基、又はアリールオキシ基である。）で表される置換されていてもよいベンジル基、一個又は二個のハロゲン原子で置換されていてもよいアリール低級アルキルオキシ基、アリールスルホニル基、複素環低級アルキル基、アリールカルボニルアミノ基、アリールカルボニル基、アリールアルケニル基、又は低級アルキレンジオキシアリール基であり、該ベンジル基のα位

はさらに低級アルキル基で置換されていてもよい。

R_{32}は水素原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基又は複素環低級アルキル基である。

R_{33}はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、（２－シアノアリール）オキシカルボニル基、又は式



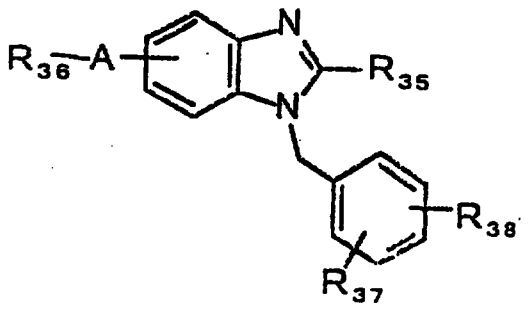
(Xb)

（式（Xb）中Yはカルボニル基又は低級アルキレン基であり、R_{34}は置換されていてもよいアリール基、あるいは複素環基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基、又は複素環基である）で表される置換基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味する。

R_4'はハロゲン置換されていてもよい炭化水素基であり、ｎは０～３の整数である。ただし、R_{30}が水素原子の場合ｎは０である。

１６．次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



(XI)

式（XI）中、R_{35}は水素原子、アリール基、低級アルコキシ低級アルキル基、

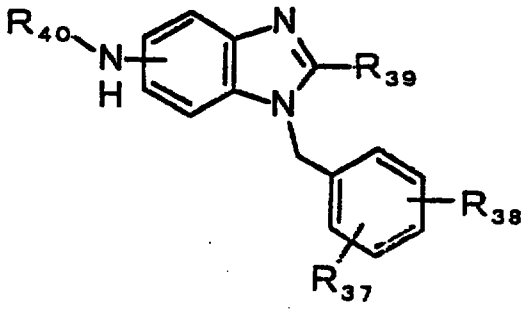
低級アルキル基又はアリール低級アルキル基である。

R_{36}はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、複素環低級アルキルアミノ基又は複素環低級アルキルカルバモイル基である。

R_{37}及びR_{38}はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

Aは単結合又は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基を意味し、R_{35}が低級アルキル基であるときAは低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を意味する。

１７．次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



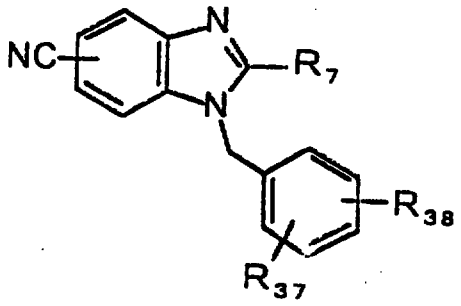
(XII)

式（XII）中、R_{37}及びR_{38}はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_{39}は低級アルキル基である。

R_{40}は水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカンスルホニル基又はカルバモイル基である。

１８．次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

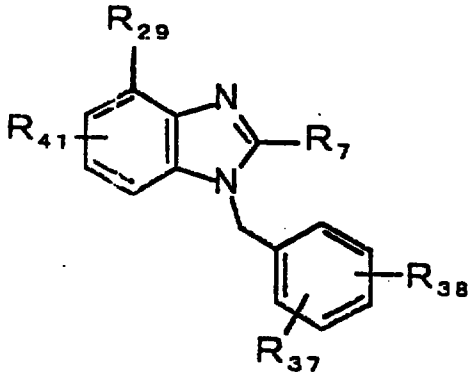


(XIII)

式（XIII）中、R_{37}及びR_{38}はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_7は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

１９．次式で表わされるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



(XIV)

式（XIV）中、R_{37}及びR_{38}はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基又はアリール低級アルキルオキシ基である。

R_7は低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である。

R_{41}は２－ピリジルカルバモイル基、２－カルボキシ－１－ピロリジノカルボニル基、Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ピリジルメチル）カルバモイル基、ホモピペリジノカルボニル基、［２－（Ｎ－オキソ）－ピリジルメチル］カルバモイル基、４－（ジメチルアミノ）ベンジルカルバモイル基、ピペロニルカルバモイル基、Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ピリジル）カルバモイル基、チオモルホリノカルボニル

基、ハロスルホニル基、アミノスルホニル基、アシルアミノスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基、又はカルボキシル基である。

R_{20}は水素原子又は低級アルキル基であり、R_{41}が低級アルキルカルボニル基又はカルボキシル基である場合は低級アルキル基である。

２０．1-(2-ブロモベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(4-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-1-(3-フルオロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2，6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-シクロプロピル-6-エトキシカルボニル-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-エトキシカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-ペンチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-7-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル)-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-6-カルボキシ-1-(2-フルオロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-クロロカルボニル-2-シクロプロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-モルホリノカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-5-カルバモイル-1-(2-クロロベンジル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-モルホリノカルボニルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロプロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-シクロブチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール

、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-フェニルカルバモイル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(4-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(3-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(3-メチルベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-エチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-クロロベンジル)-7-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-n-ブチル-1-(2-フルオロベンジル)-6-(2-ピリジルメチルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(3-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、1-(4-クロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-エトキシカルボニル-2-メチル-1-(2-メチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,6-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(4-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-[4-(トリフルオロメ

チル)ベンジル]ベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-2-メチル-1-(2-メチルベンジル)ベンズイミダゾール、1-ベンジル-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール、5-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(3-クロロベンジル)-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンジル-2-n-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-クロロベンジル)-2-プロピル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,6-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズイミダゾール、1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、2-メチル-1-(2-メチルベンジル)-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-ベンジル-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(4-t-ブチルベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、6-カルバモイル-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-6-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-5-[(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ベンズイミダゾール、1-(

2,4-ジクロロベンジル)-7-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-4-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、4-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(n-ブチルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール、及び5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールからなる群の中から選ばれるベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

２１．請求の範囲１、４、７、または１０のいずれかに記載の化合物（式Ｉ～IV）を有効成分として含有し、血糖降下活性及び／又はＰＤＥ５阻害活性を有する医薬製剤。

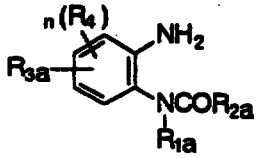
２２．血糖降下活性及び／又はＰＤＥ５阻害活性を有する医薬製剤の調製のための、請求の範囲１、４、７、または１０のいずれかに記載の化合物（式Ｉ～IV）の使用。

２３．請求の範囲１、４、７、または１０のいずれかに記載の化合物（式Ｉ～IV）を投与することを含む、患者の血糖を降下させ、及び／又は患者体内のＰＤＥ５を阻害する方法。

２４．請求の範囲１３～２０のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬製剤。

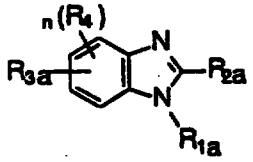
２５．下記（Ａ）～（Ｄ）の工程のいずれかを含むことを特徴とする、請求の範囲１３～１５又は１９のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

（Ａ）下式（８’）



（８’）

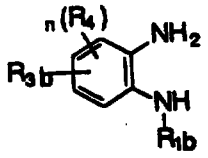
で表わされる化合物を環化させ、下式（9’）



（9’）

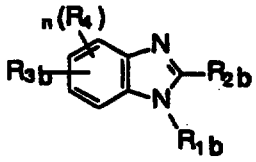
で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程、

（B）下式（10’）



（10’）

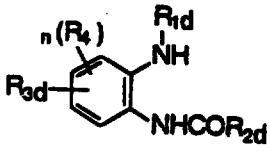
で表わされる化合物と置換基R_{2b}を有するカルボン酸、酸ハライドあるいは酸無水物を反応させ、下式（11’）



（11’）

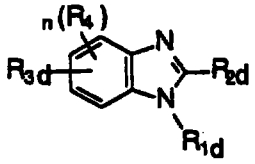
で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程、

（C）下式（12’）



（12’）

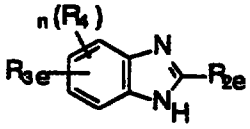
で表わされる化合物と酸とを反応させ、下式（13’）



（13’）

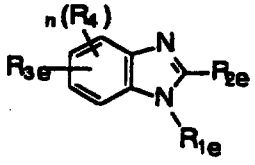
で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程、および

（D）下式（14’）



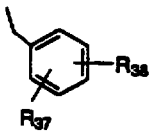
（14’）

で表わされる化合物に塩基を作用させ、さらに$R_{1e}Z$（Zは塩素原子、臭素原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基を表す）で表される化合物を反応させ、下式（15’）

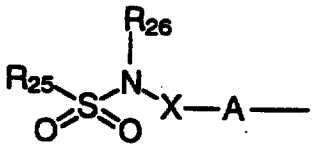


（15’）

（式中R_{1a}～R_{1e}はそれぞれ前記のR_1、R_{27}、R_{32}または式

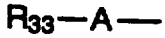


（式中R_{37}、R_{38}は前記と同様の意味を表わす）で表わされる置換基を意味し、R_{2a}～R_{2e}はそれぞれ前記のR_2、R_7、R_{28}、R_{30}またはR_{35}を意味し、R_{3a}～R_{3e}はそれぞれ式



（式中R_{25}、R_{26}は前記と同様な意味を表わす）

で表わされる置換基、式



（式中R_{33}及びAは前記と同様な意味を表わす）

で表わされる置換基または式

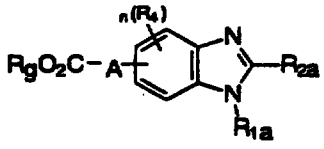


（式中R_{36}及びAは前記と同様な意味を表わす）

で表わされる置換基を意味し、R_4は前記と同様の意味を表わし、前記のR_4'およびR_{29}を含み、nは0から3の整数を意味する）

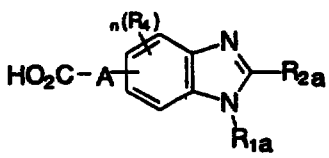
で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得る工程。

２６．式（１６'）



（１６'）

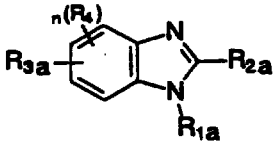
（式中R_gは低級アルキル基を表し、R_{1a}、R_{2a}、n及びAはそれぞれ前記と同様の意味を表す）の化合物を塩基により加水分解して式（１７'）



（１７'）

で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲１５又は１６に記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

２７．前記式（１７’）の化合物にカルボニルジイミダゾールを作用させたのち、塩基の存在下でアミン類あるいはスルホンアミド類と反応させることにより、下式（１８’）

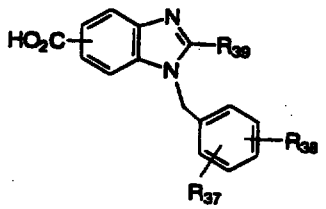


（１８’）

（R_{1a}、R_{2a}、n及びAはそれぞれ前記と同様の意味を表す）

で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲１３～１６又は１９のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

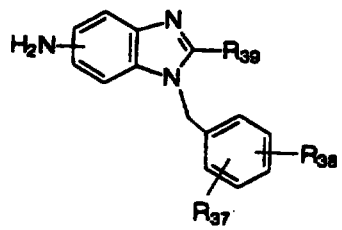
２８．下式（１９’）



（１９’）

で表わされる化合物とアルコール類の存在下、アジド類を作用させ、

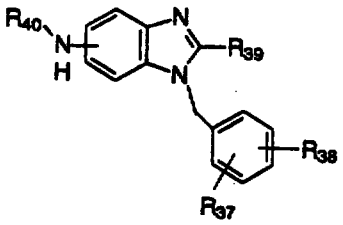
あるいは下式（２０’）



（２０’）

で表わされる化合物と、$R_{40}Z$（R_{40}は前記と同様、Zは塩素原子あるいは臭素原子を表す）で表される化合物とを反応させ、

下式（２１’）

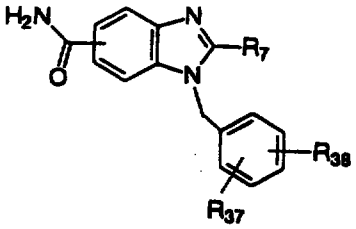


（２１’）

（式中R_{37}～R_{40}は前記と同様の意味を表す）

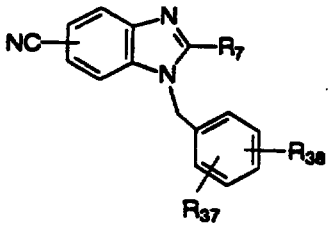
で表わされるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲１７記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

２９．下式（２２’）



（２２’）

で表わされる化合物と四塩化チタンを作用させることにより下式（２３’）

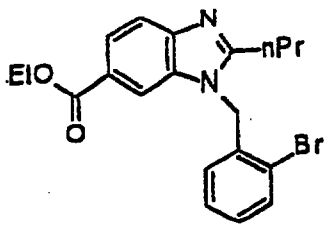


（２３’）

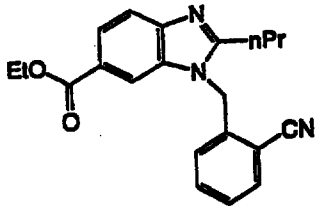
（式中R_7、R_{37}及びR_{38}は前記と同様の意味を表す）

で表されるベンズイミダゾール誘導体を得ることを特徴とする、請求の範囲１８記載のベンズイミダゾール誘導体の製造方法。

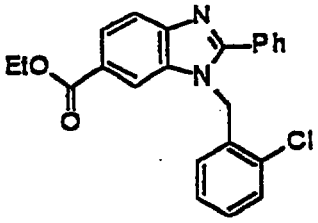
図1



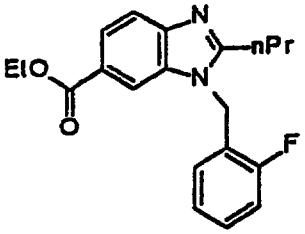
(42)



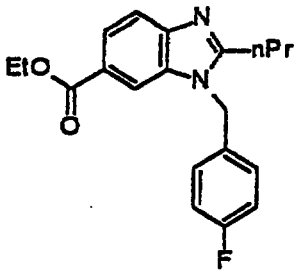
(43)



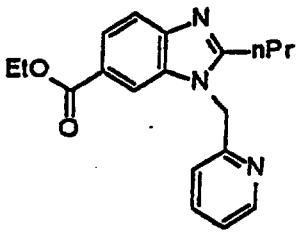
(44)



(45)

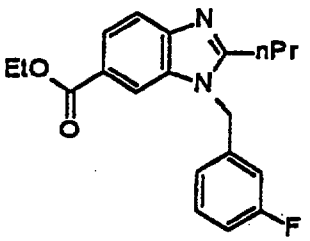


(46)

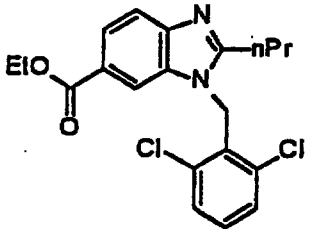


(47)

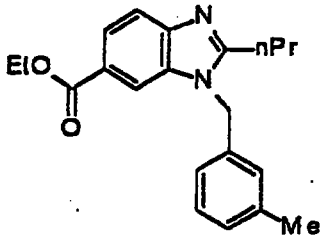
図2



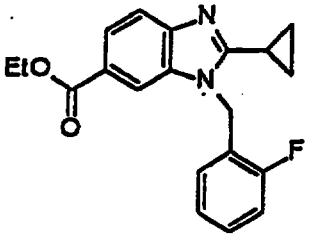
(48)



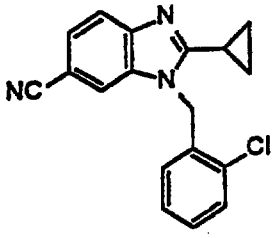
(49)



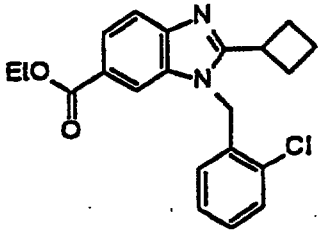
(50)



(51)

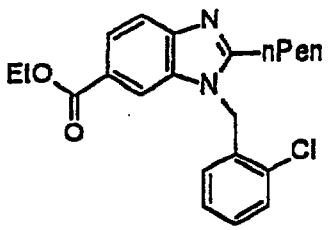


(52)

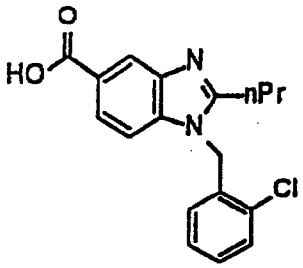


(53)

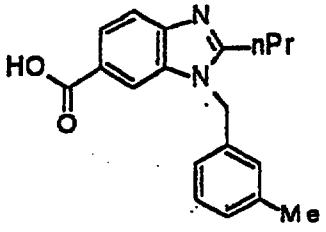
図3



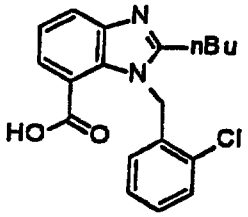
(54)



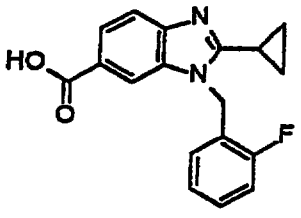
(55)



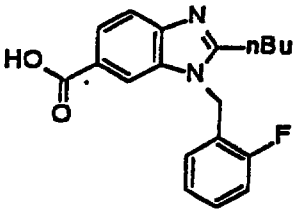
(56)



(57)

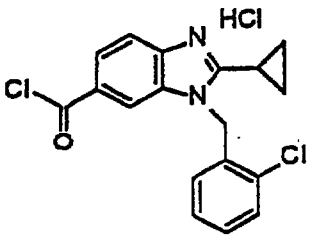


(58)

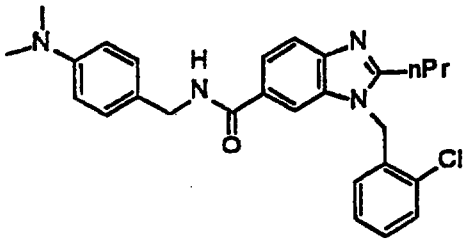


(59)

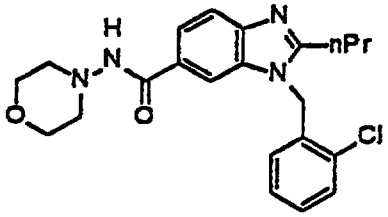
図4



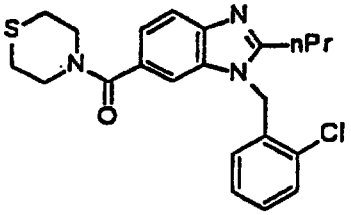
(60)



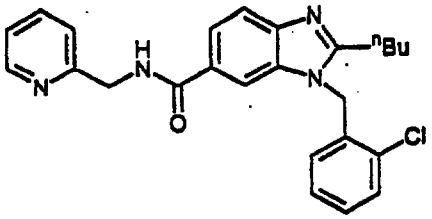
(61)



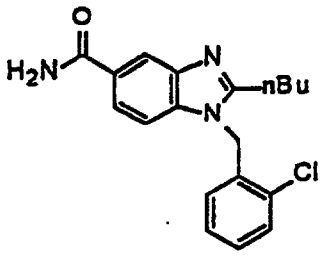
(62)



(63)

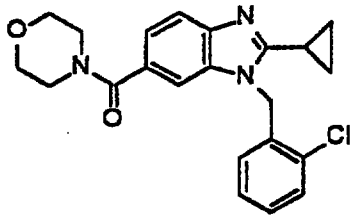


(64)

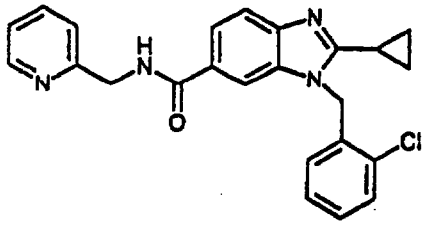


(65)

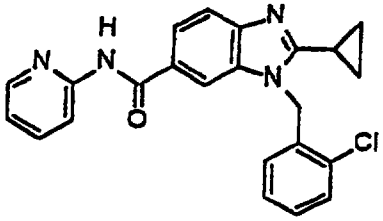
図5



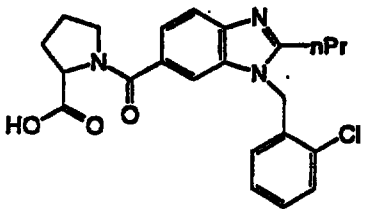
(66)



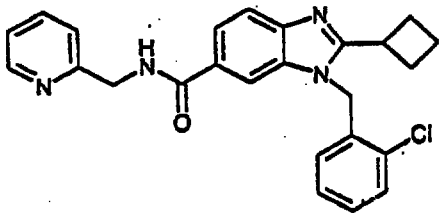
(67)



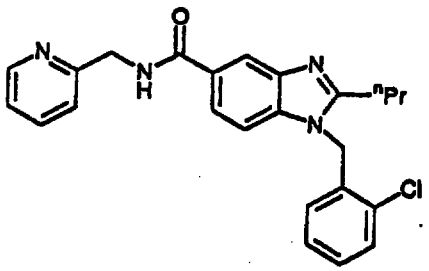
(68)



(69)

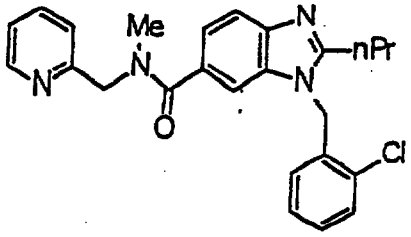


(70)

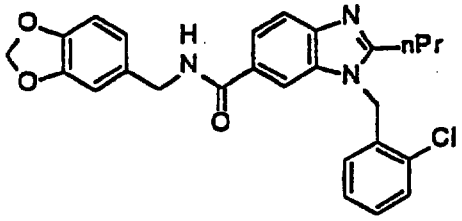


(71)

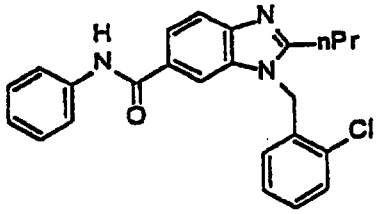
図6



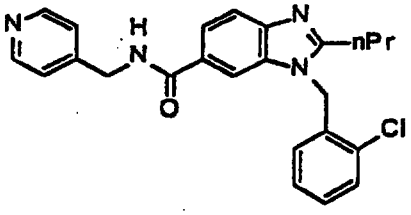
(72)



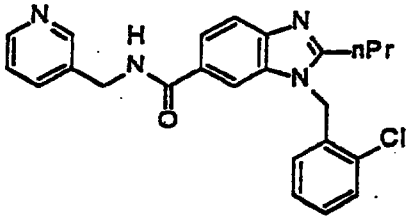
(73)



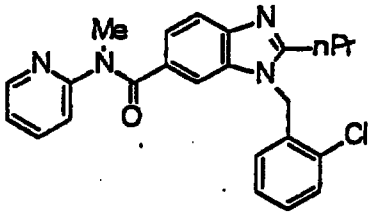
(74)



(75)

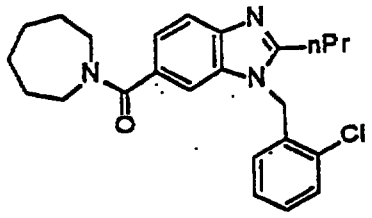


(76)

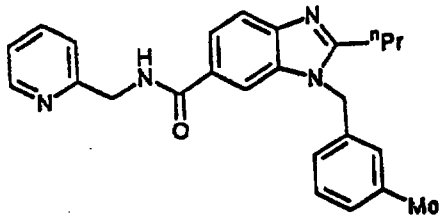


(77)

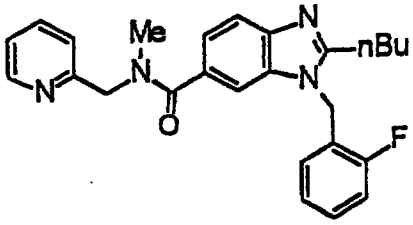
図7



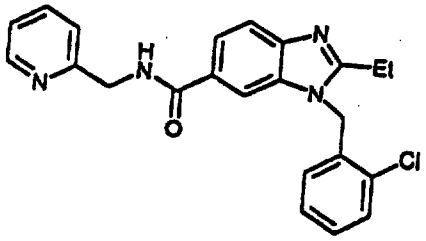
(78)



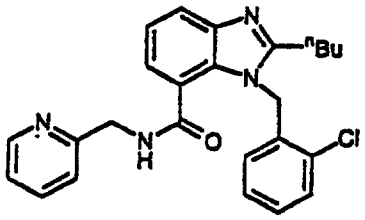
(79)



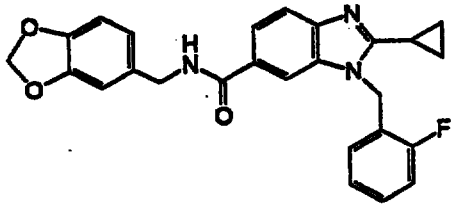
(80)



(81)

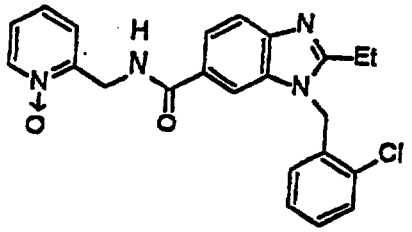


(82)

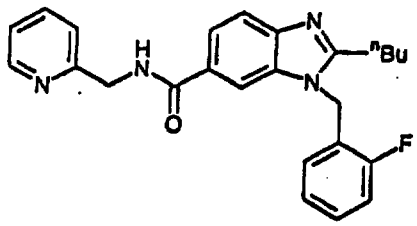


(83)

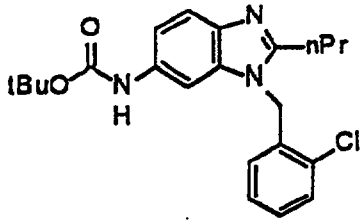
図8



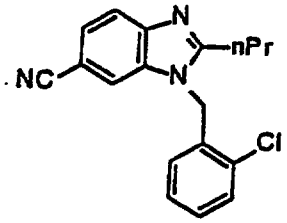
(84)



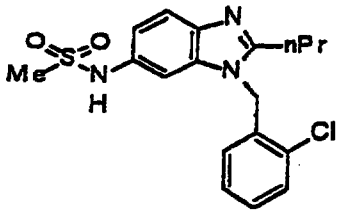
(85)



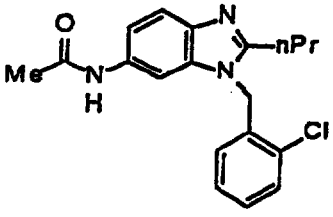
(86)



(87)

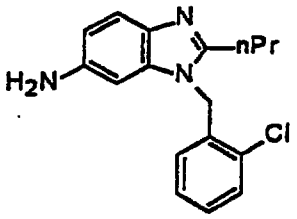


(88)

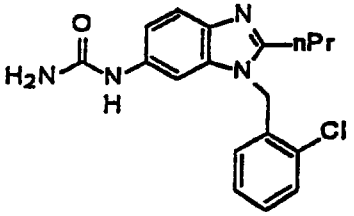


(89)

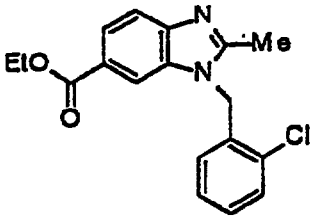
図9



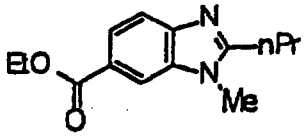
(90)



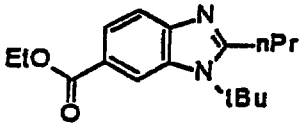
(91)



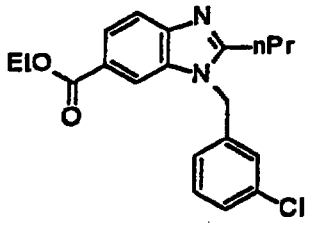
(92)



(93)

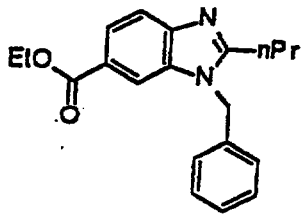


(94)

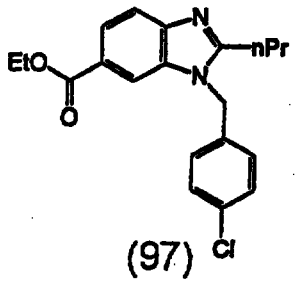


(95)

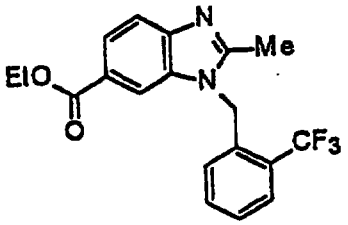
図10



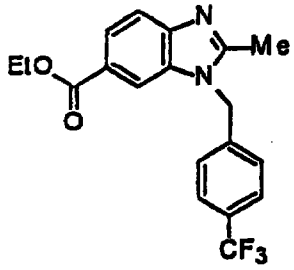
(96)



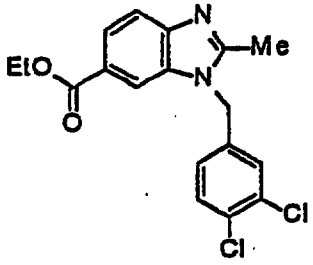
(97)



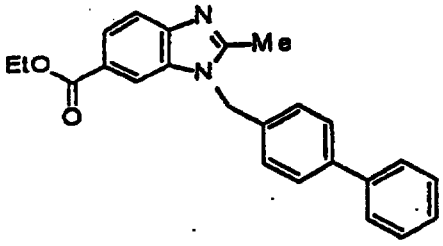
(98)



(99)

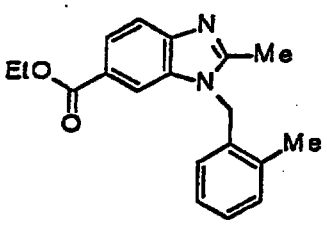


(100)

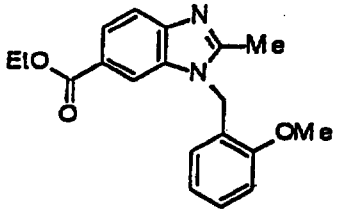


(101)

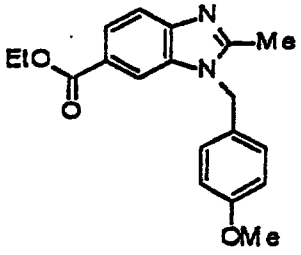
図11



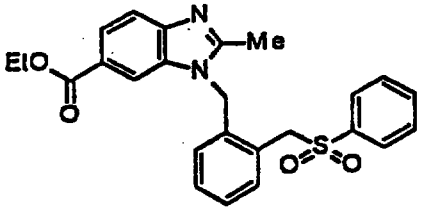
(102)



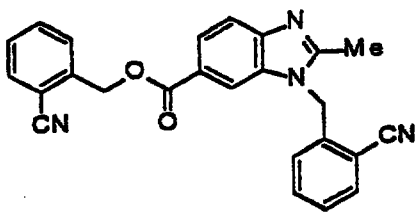
(103)



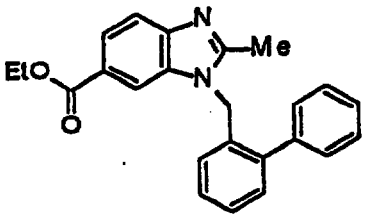
(104)



(105)

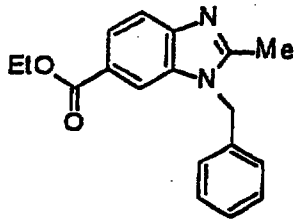


(106)

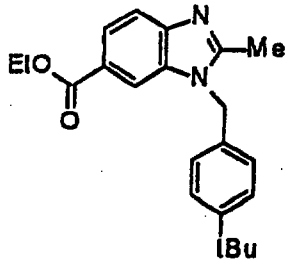


(107)

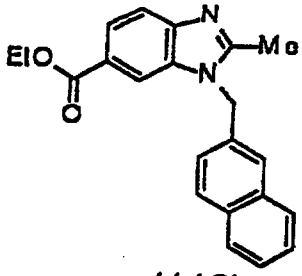
図12



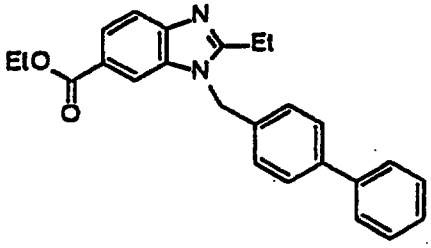
(108)



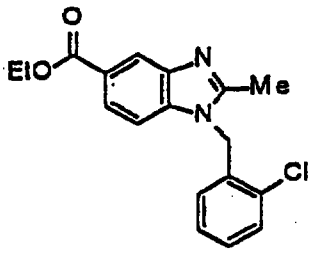
(109)



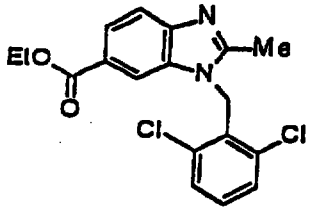
(110)



(111)

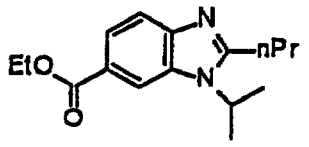


(112)

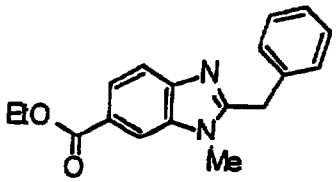


(113)

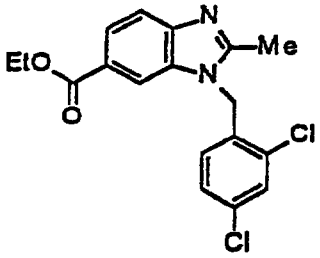
図13



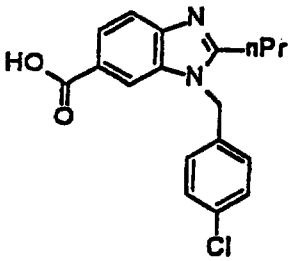
(114)



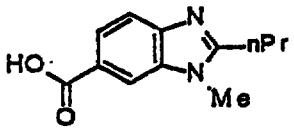
(115)



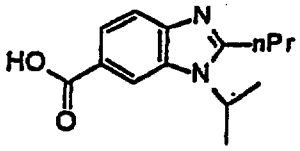
(116)



(117)

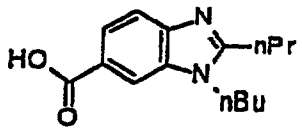


(118)

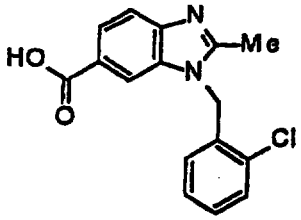


(119)

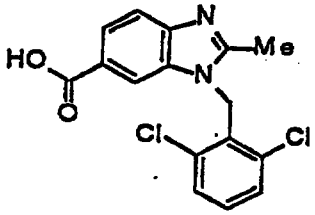
図14



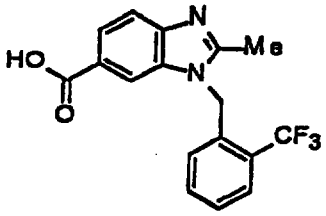
(120)



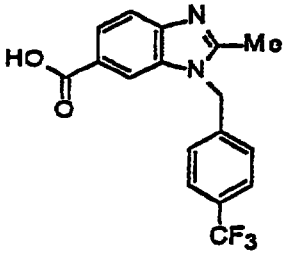
(121)



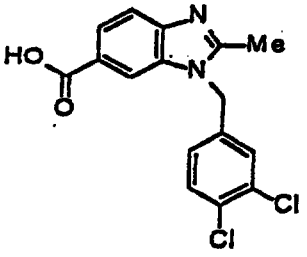
(122)



(123)

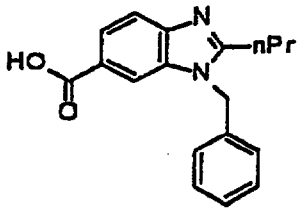


(124)

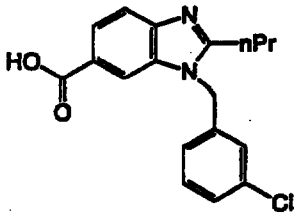


(125)

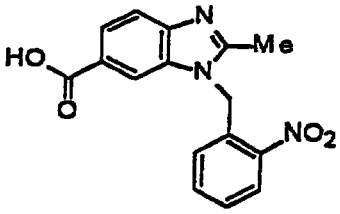
図15



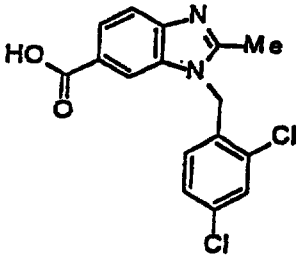
(126)



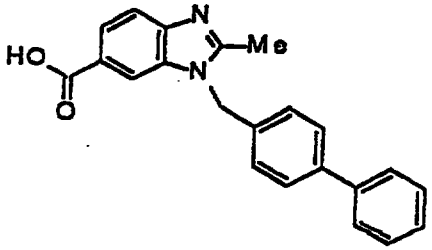
(127)



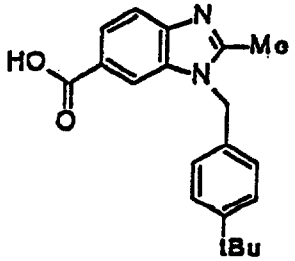
(128)



(129)

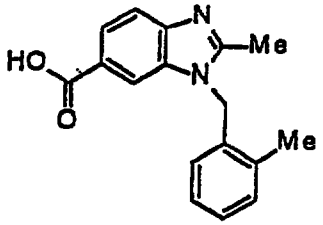


(130)

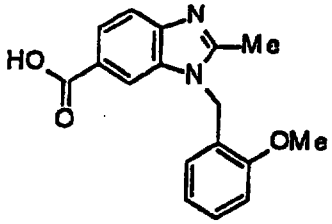


(131)

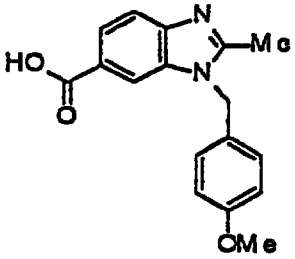
図16



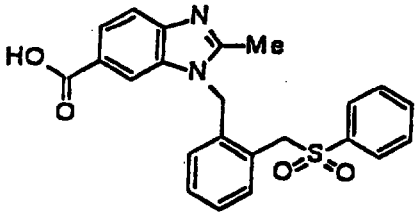
(132)



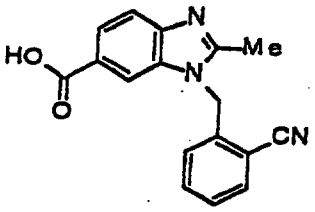
(133)



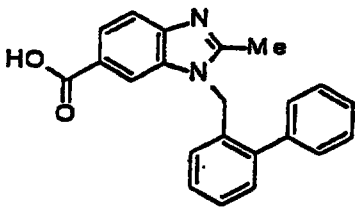
(134)



(135)

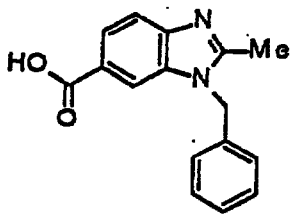


(136)

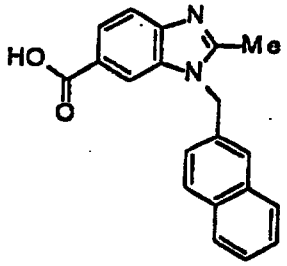


(137)

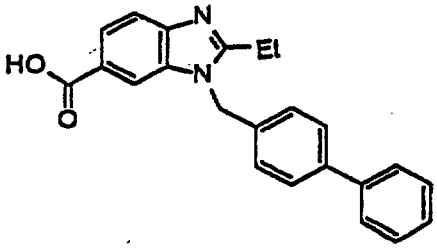
図17



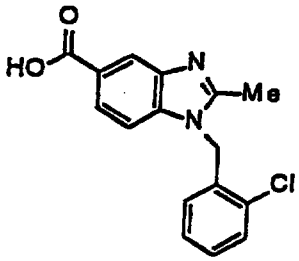
(138)



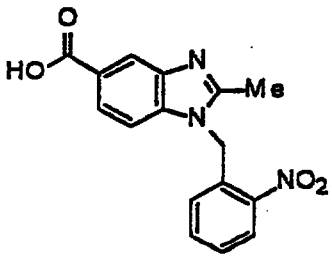
(139)



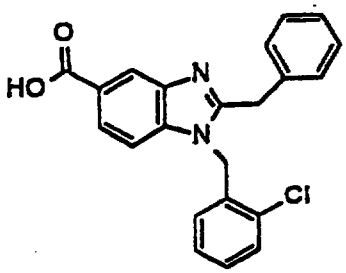
(140)



(141)

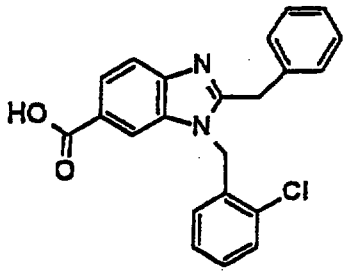


(142)

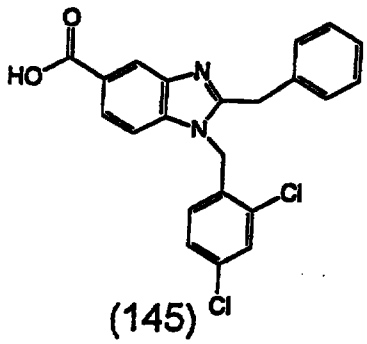


(143)

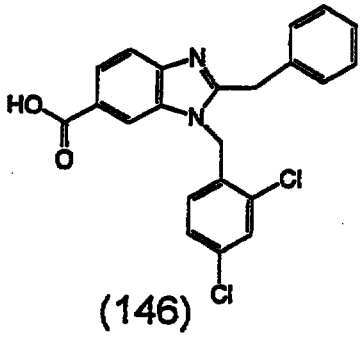
図18



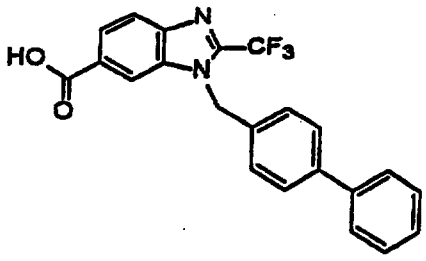
(144)



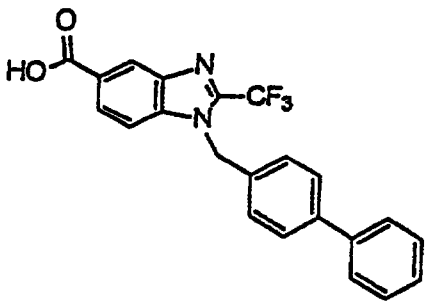
(145)



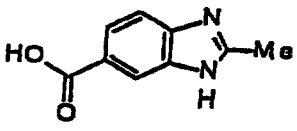
(146)



(147)

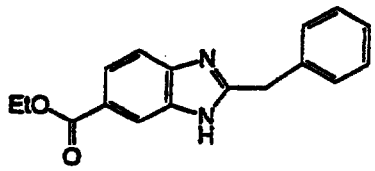


(148)

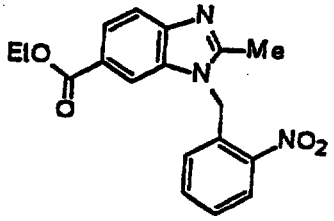


(149)

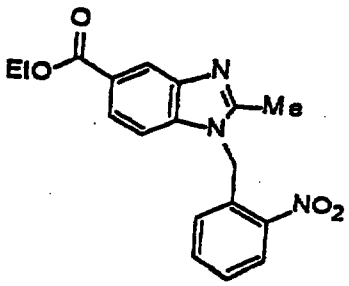
図19.



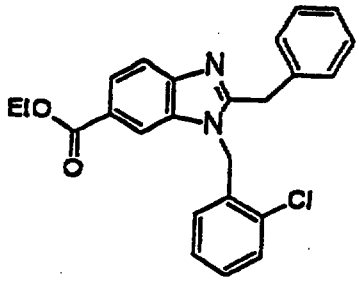
(150)



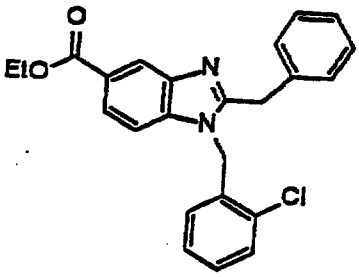
(151)



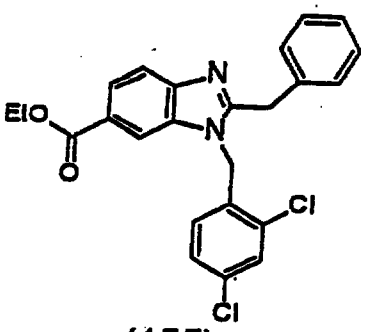
(152)



(153)

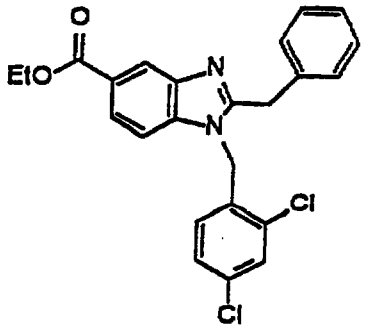


(154)

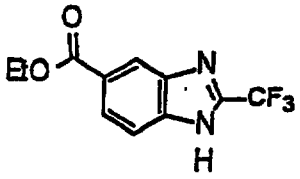


(155)

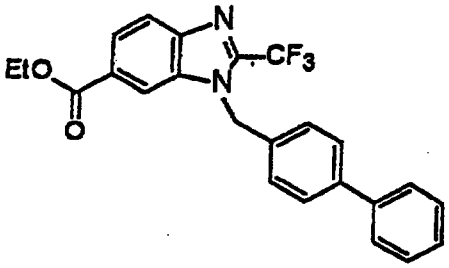
図20.



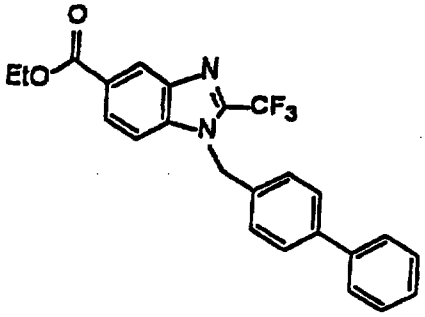
(156)



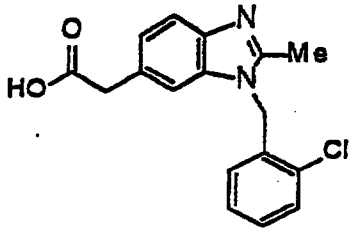
(157)



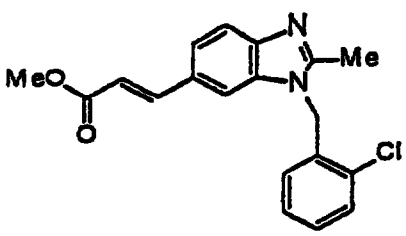
(158)



(159)

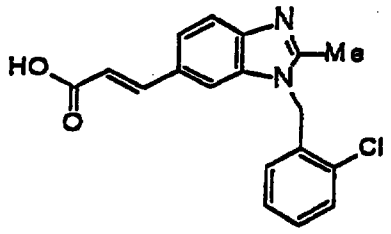


(160)

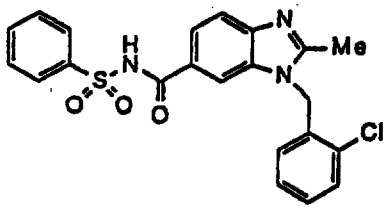


(161)

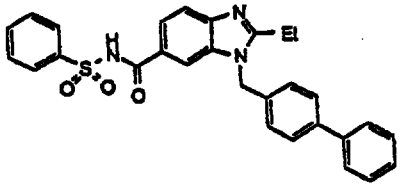
図21.



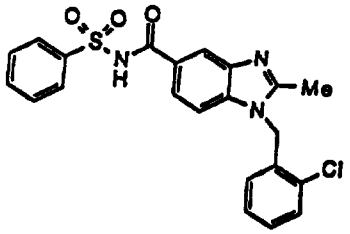
(162)



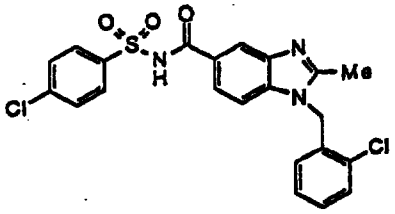
(163)



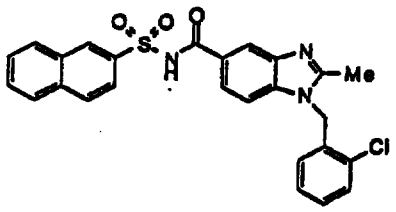
(164)



(165)

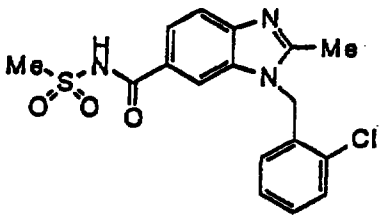


(166)

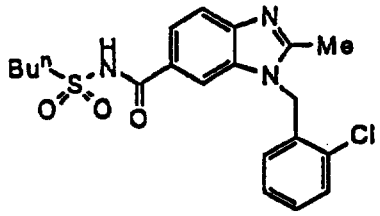


(167)

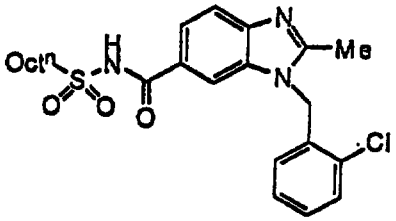
図22.



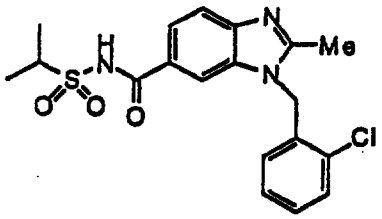
(168)



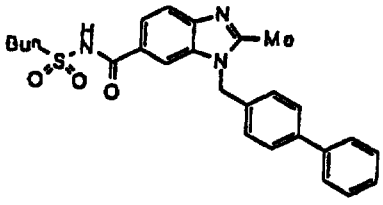
(169)



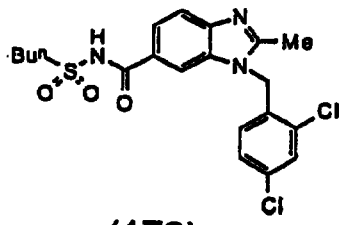
(170)



(171)

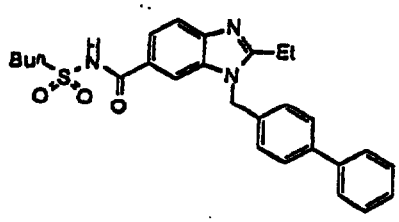


(172)

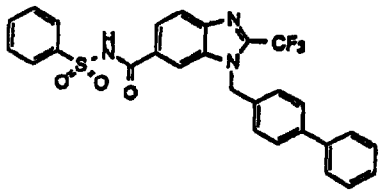


(173)

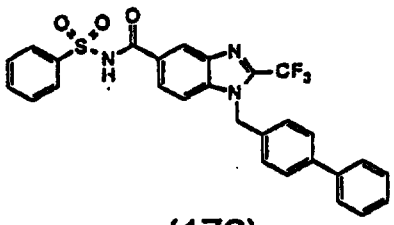
図23



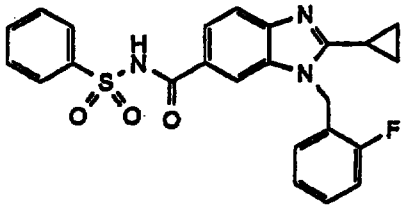
(174)



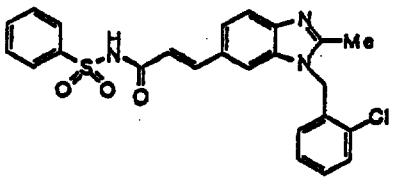
(175)



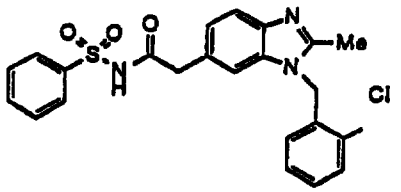
(176)



(177)

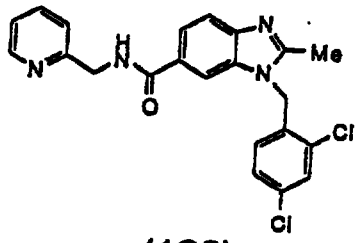


(178)

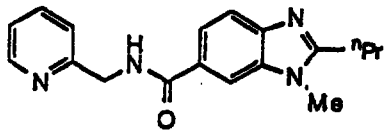


(179)

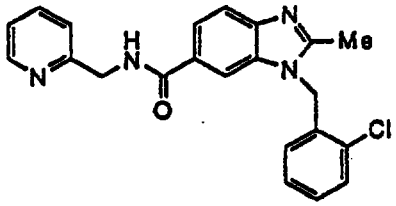
図24



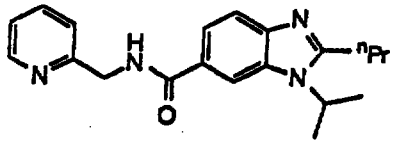
(180)



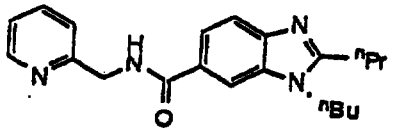
(181)



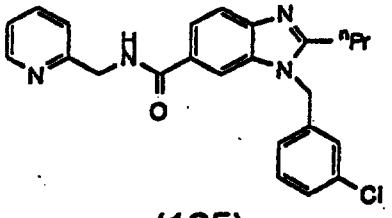
(182)



(183)

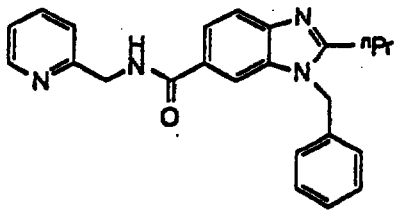


(184)

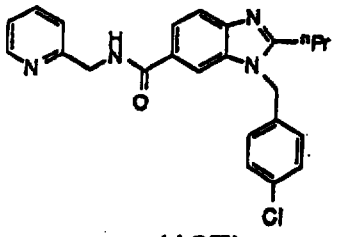


(185)

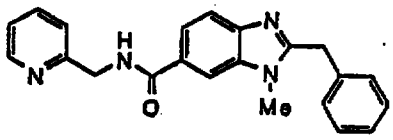
図25



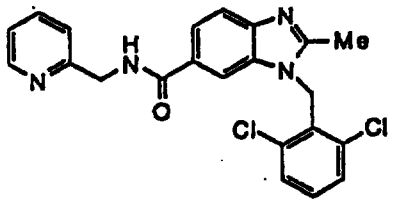
(186)



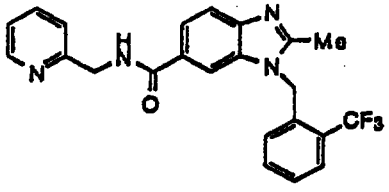
(187)



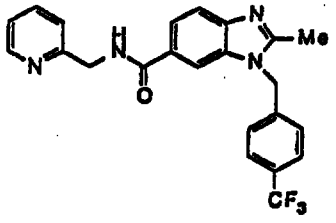
(188)



(189)

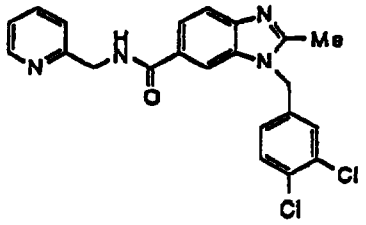


(190)

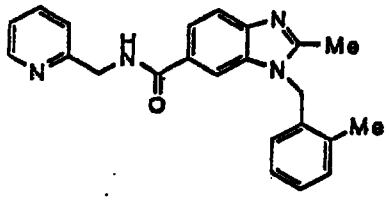


(191)

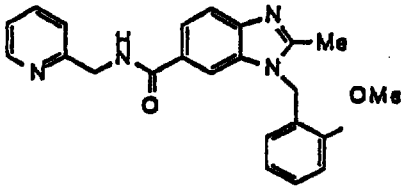
図26



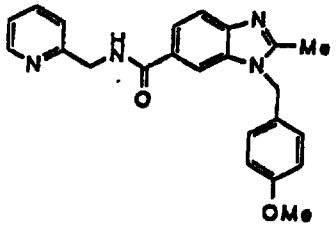
(192)



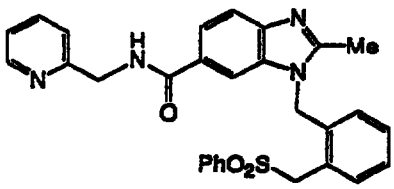
(193)



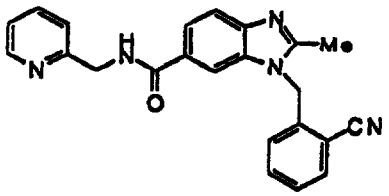
(194)



(195)

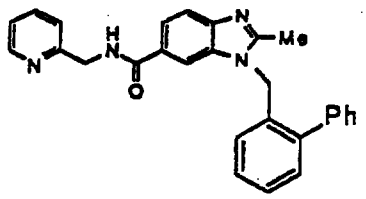


(196)

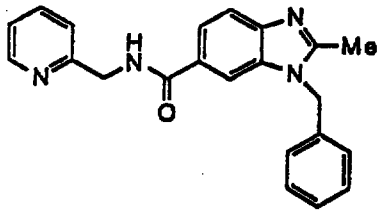


(197)

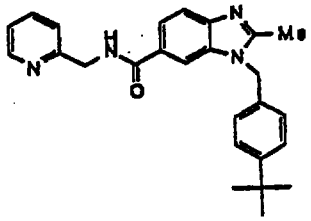
図27



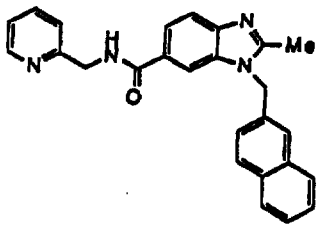
(198)



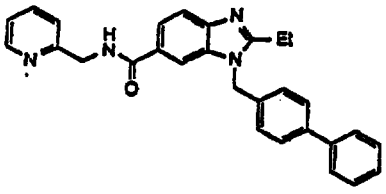
(199)



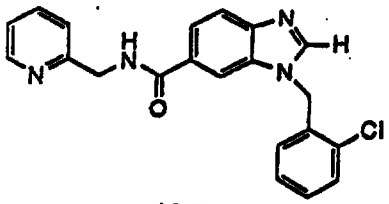
(200)



(201)

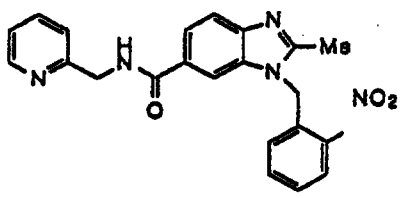


(202)

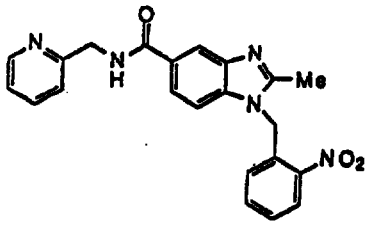


(203)

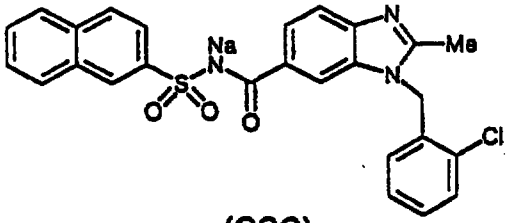
図28



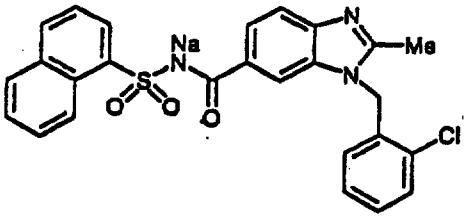
(204)



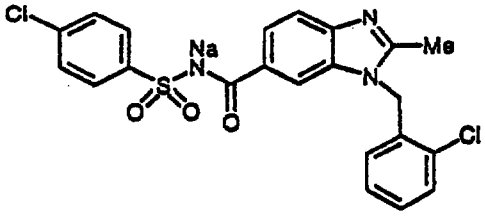
(205)



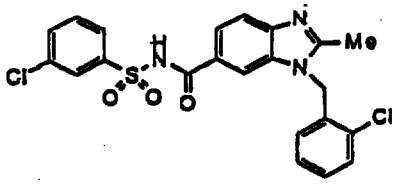
(206)



(207)

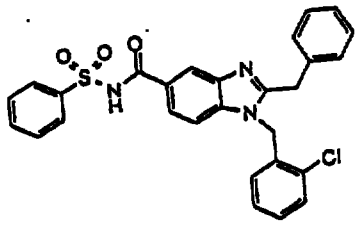


(208)

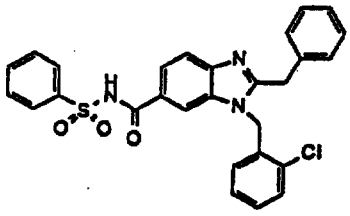


(209)

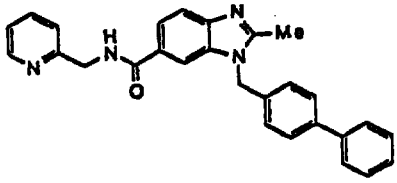
図29



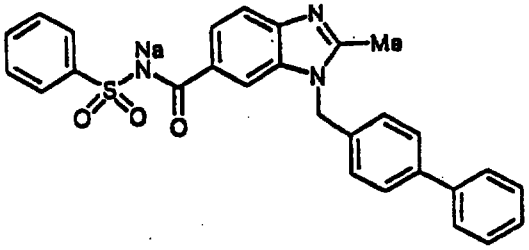
(210)



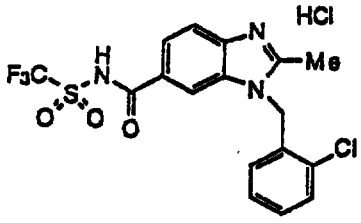
(211)



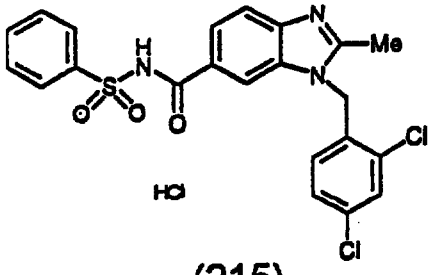
(212)



(213)

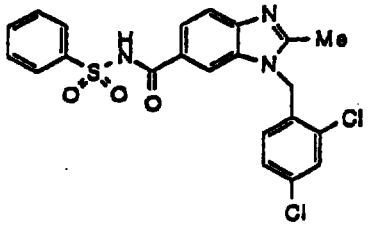


(214)

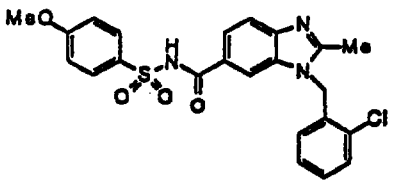


(215)

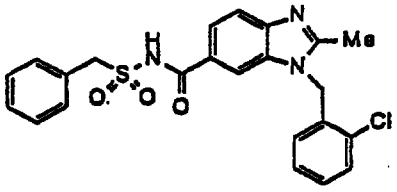
図30



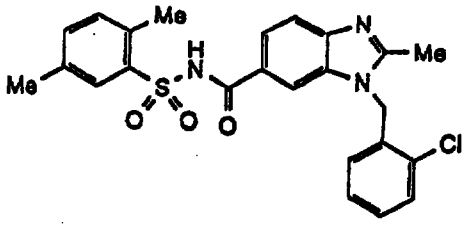
(216)



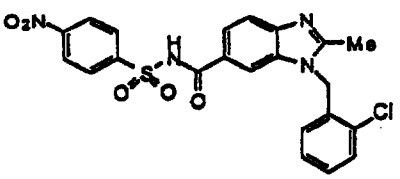
(217)



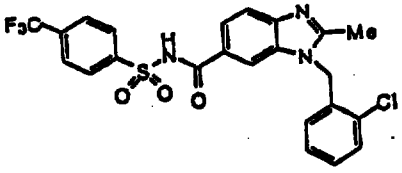
(218)



(219)

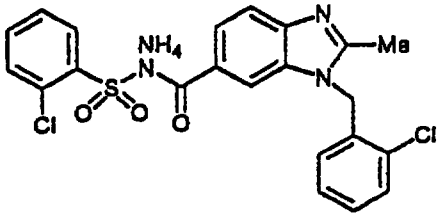


(220)

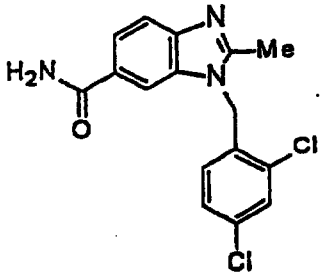


(221)

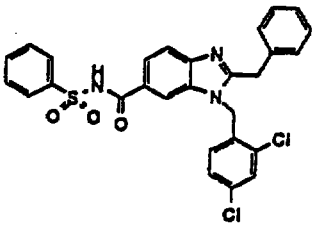
図31



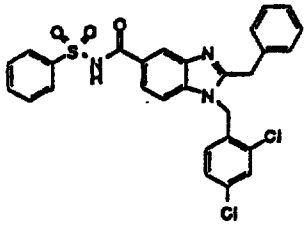
(222)



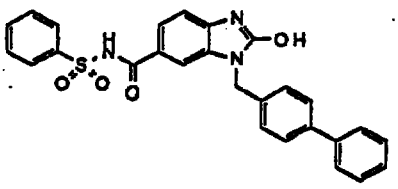
(223)



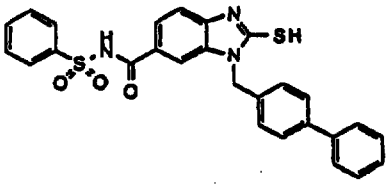
(224)



(225)

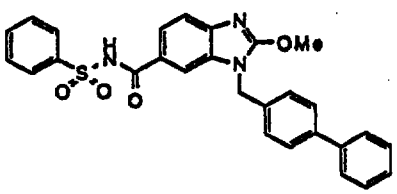


(226)

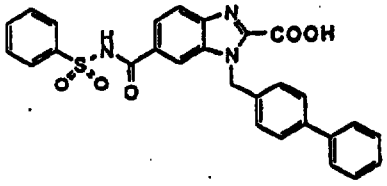


(227)

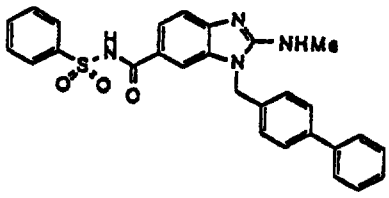
図32



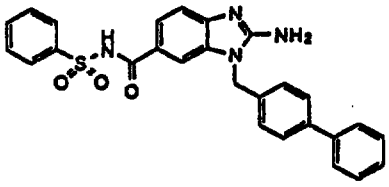
(228)



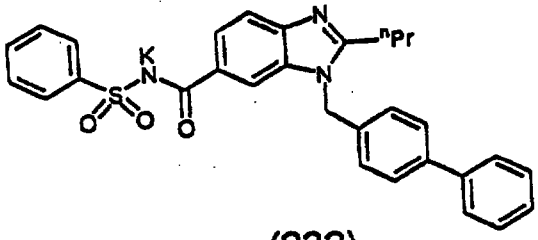
(229)



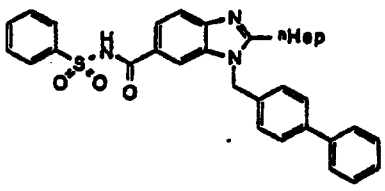
(230)



(231)

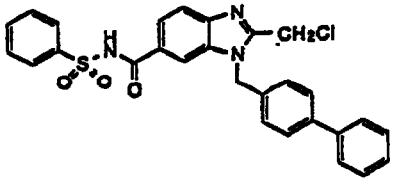


(232)

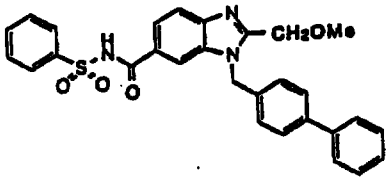


(233)

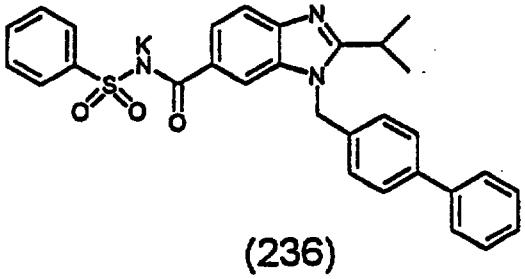
図33.



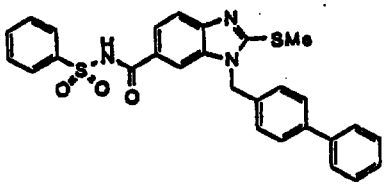
(234)



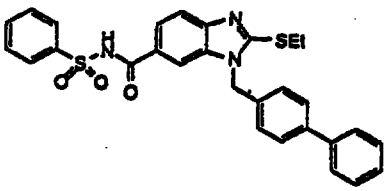
(235)



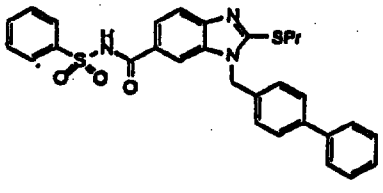
(236)



(237)

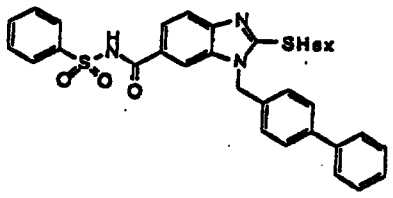


(238)

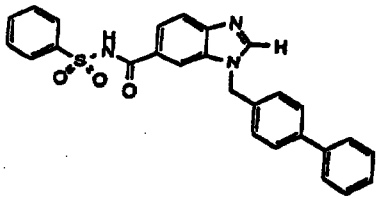


(239)

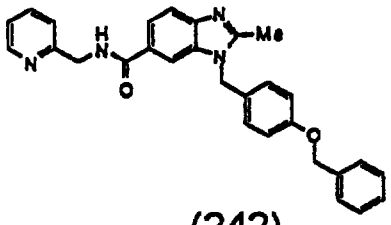
図34.



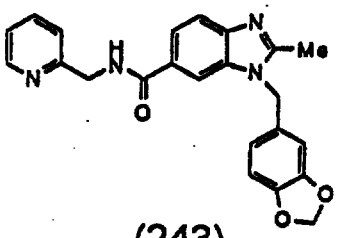
(240)



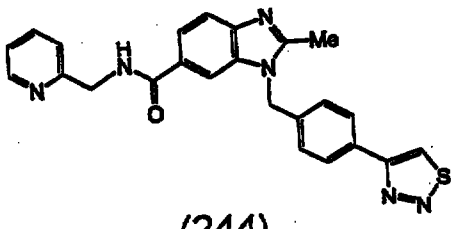
(241)



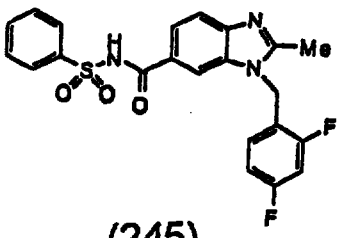
(242)



(243)

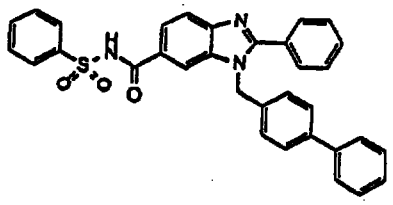


(244)

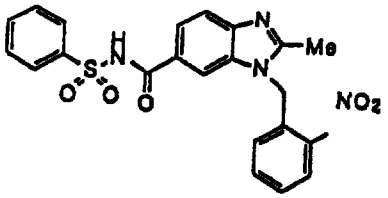


(245)

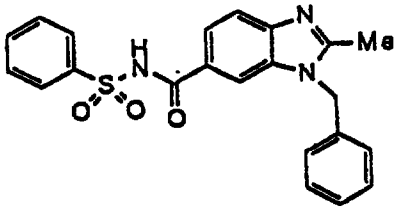
図35



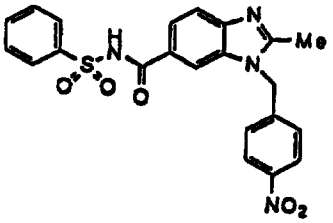
(246)



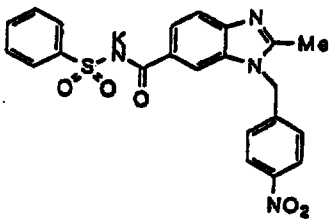
(247)



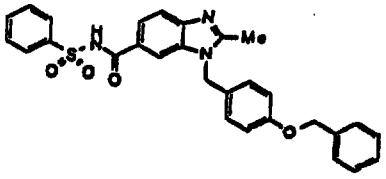
(248)



(249)

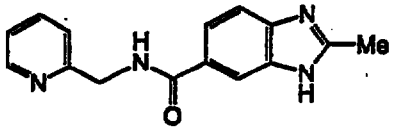


(250)

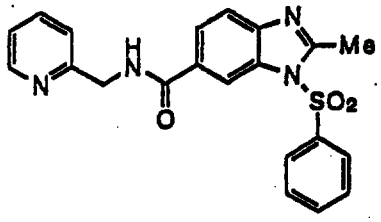


(251)

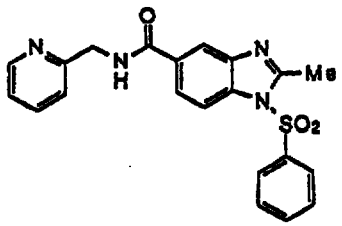
図36.



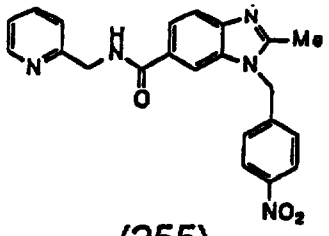
(252)



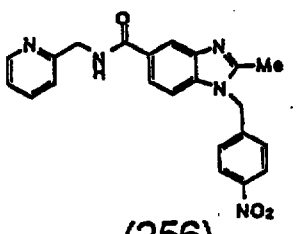
(253)



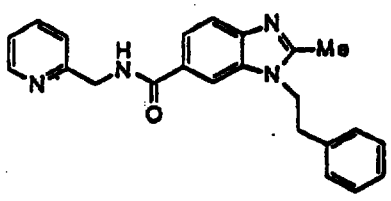
(254)



(255)

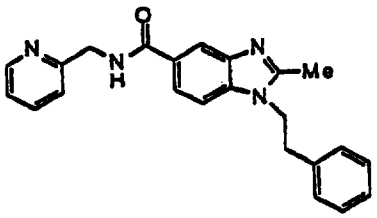


(256)

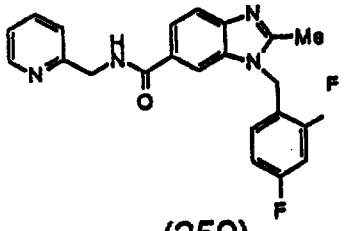


(257)

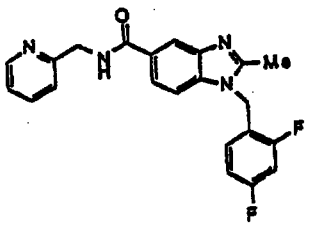
図37.



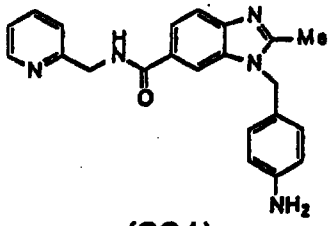
(258)



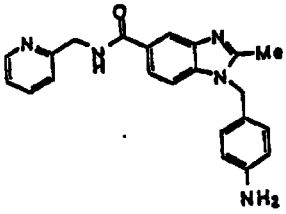
(259)



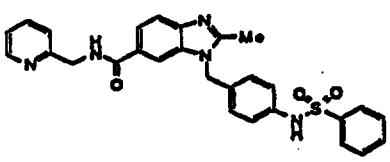
(260)



(261)

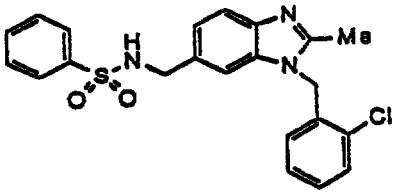


(262)

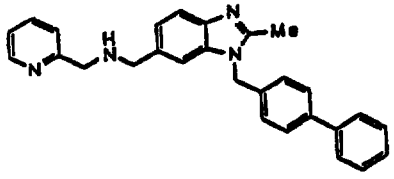


(263)

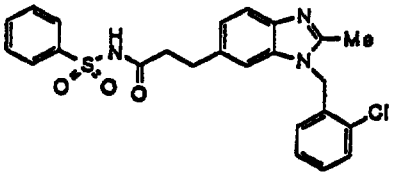
図38



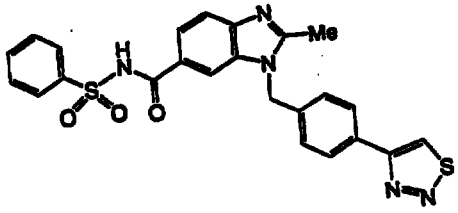
(264)



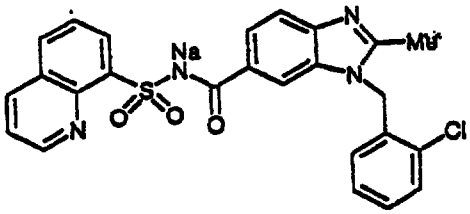
(265)



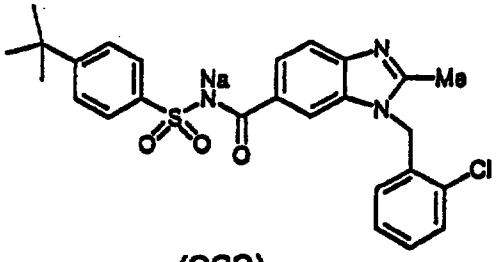
(266)



(267)

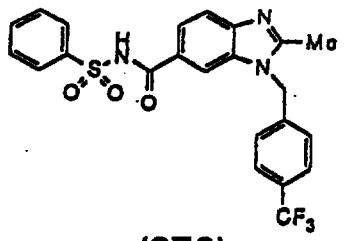


(268)

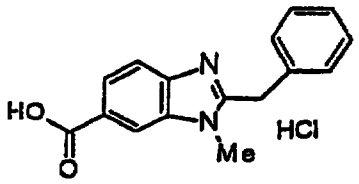


(269)

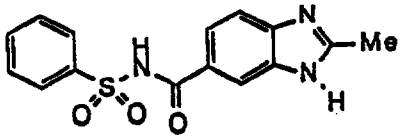
図39.



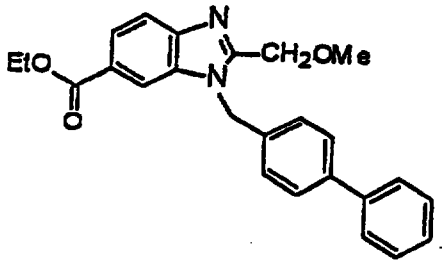
(270)



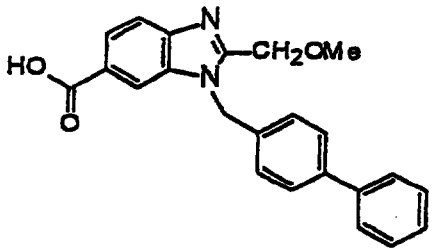
(271)



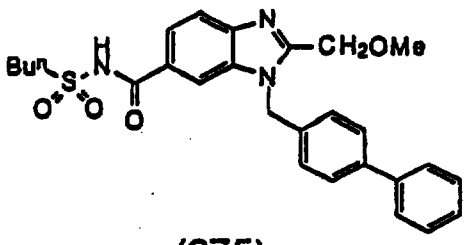
(272)



(273)

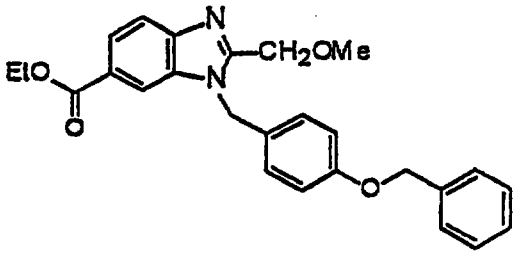


(274)

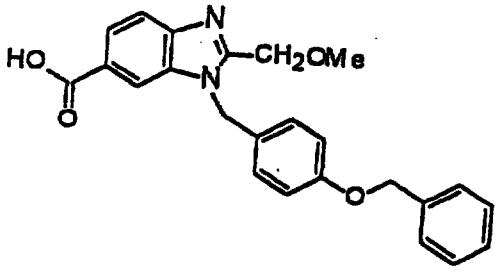


(275)

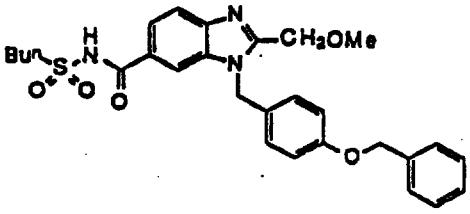
図40



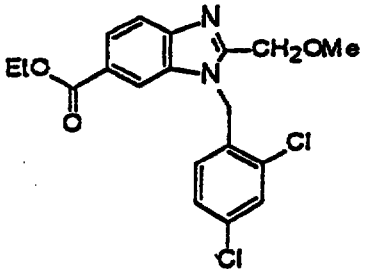
(276)



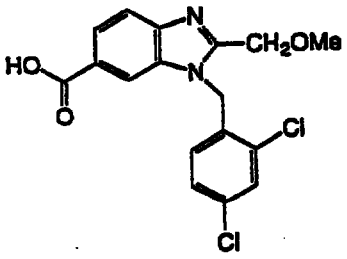
(277)



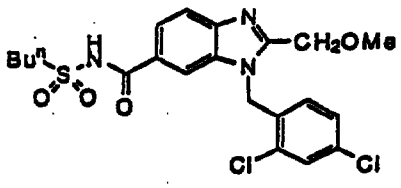
(278)



(279)

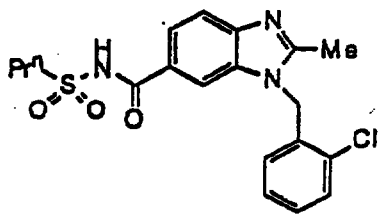


(280)

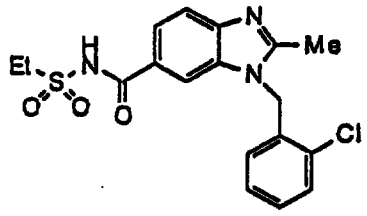


(281)

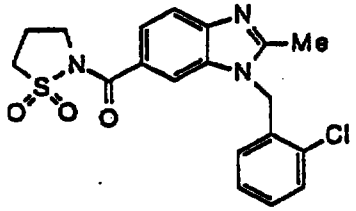
図41



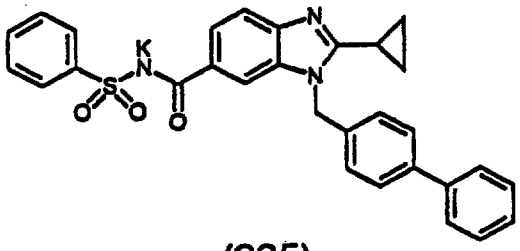
(282)



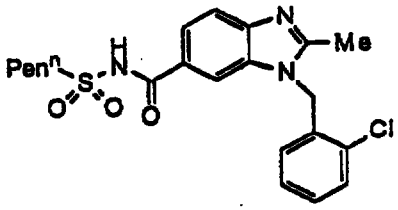
(283)



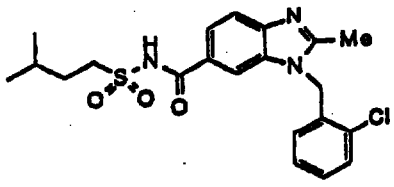
(284)



(285)

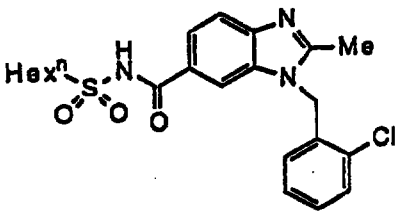


(286)

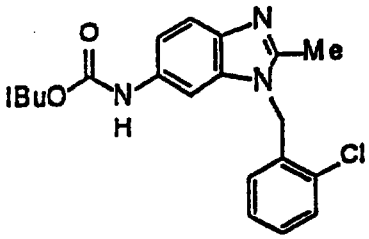


(287)

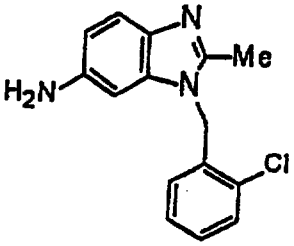
図42



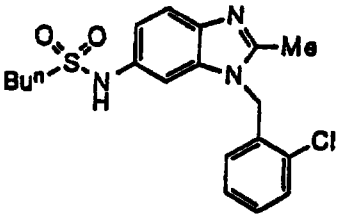
(288)



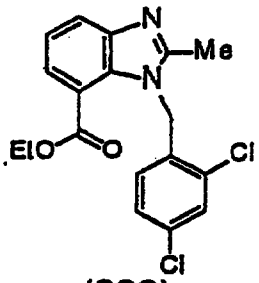
(289)



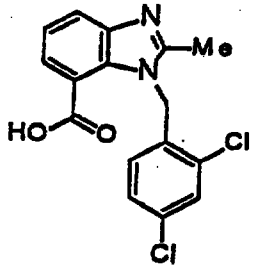
(290)



(291)

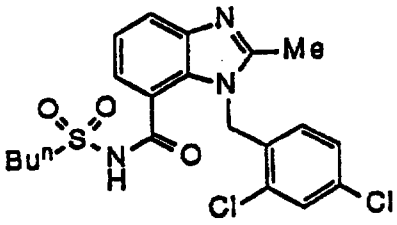


(292)

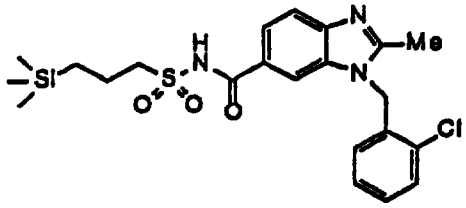


(293)

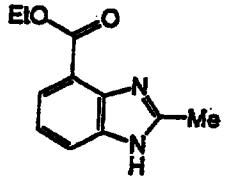
図43.



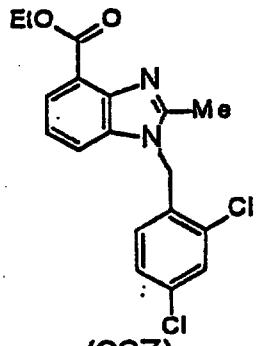
(294)



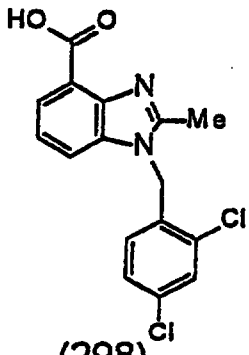
(295)



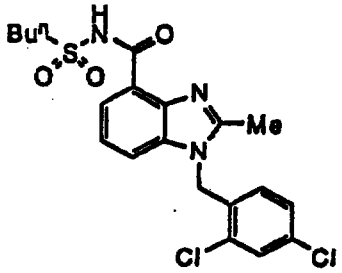
(296)



(297)

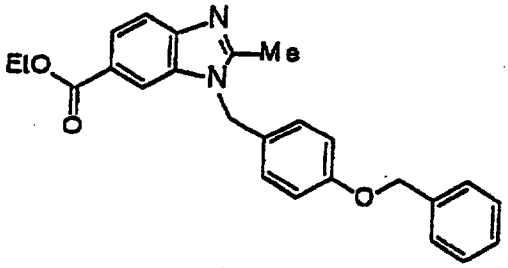


(298)

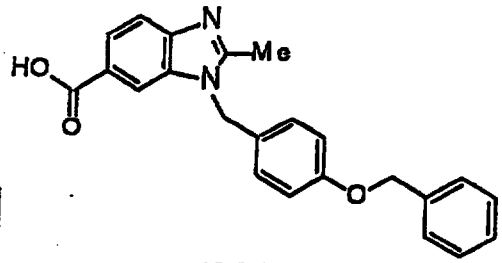


(299)

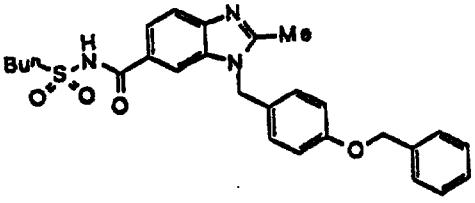
図44



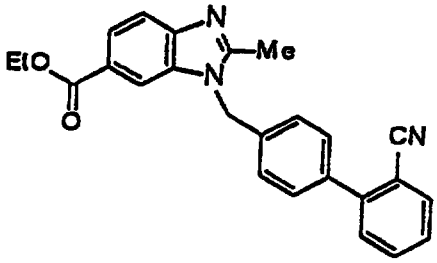
(300)



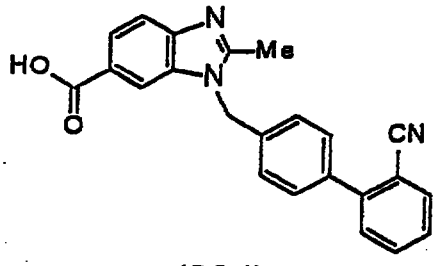
(301)



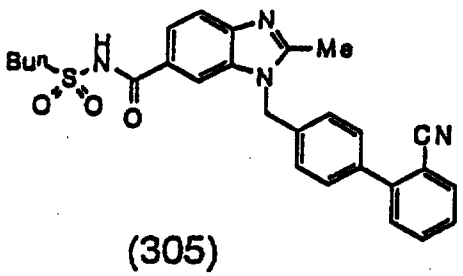
(302)



(303)

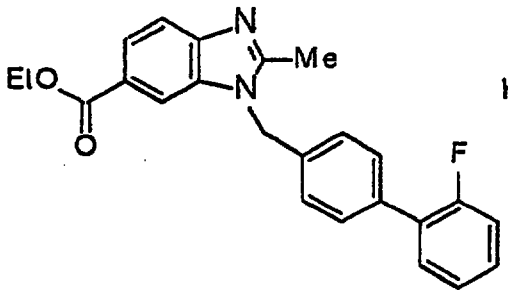


(304)

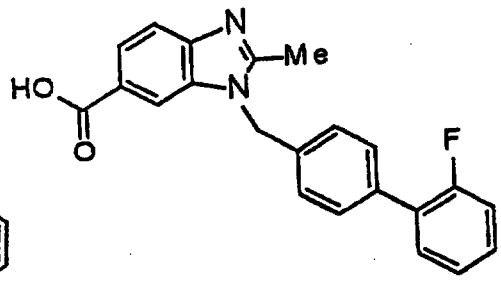


(305)

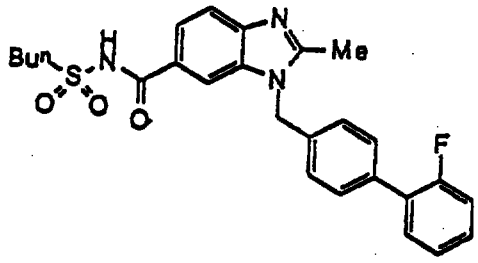
図45.



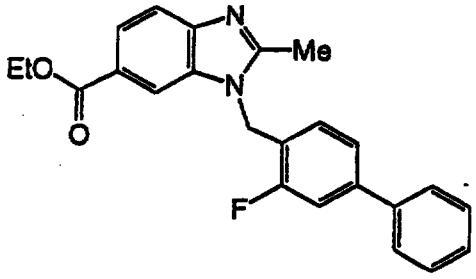
(306)



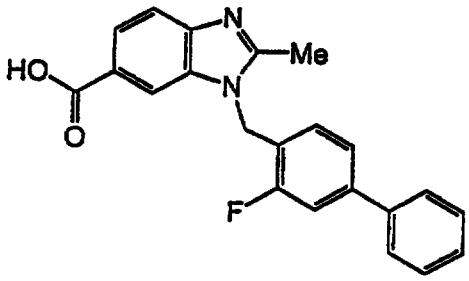
(307)



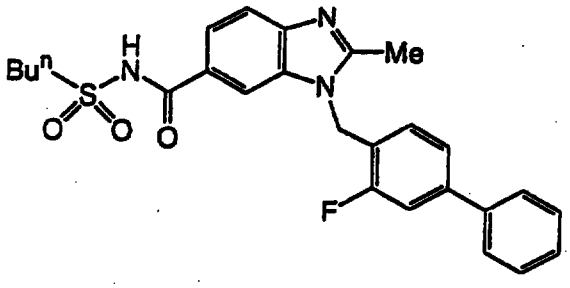
(308)



(309)

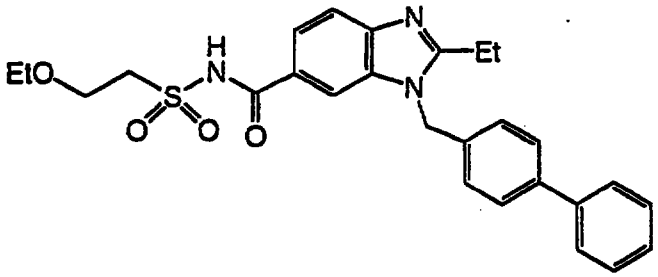


(310)

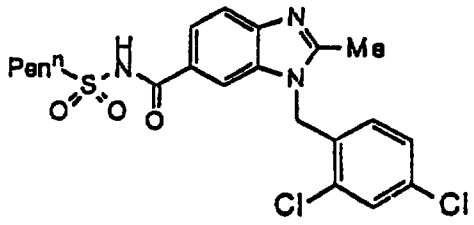


(311)

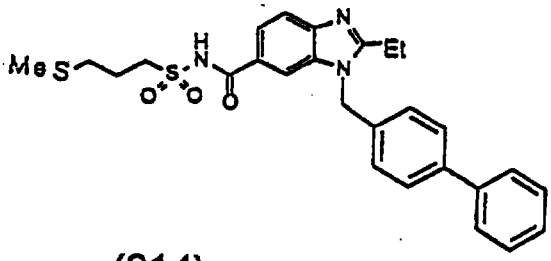
図46.



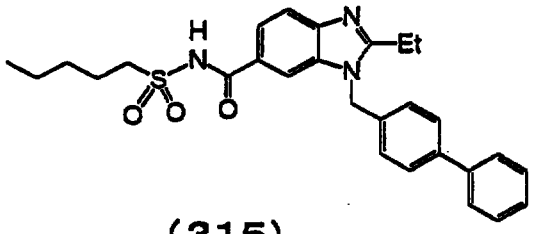
(312)



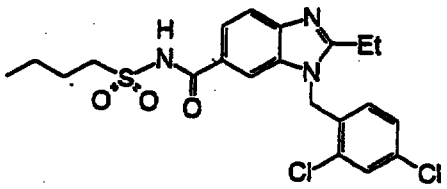
(313)



(314)

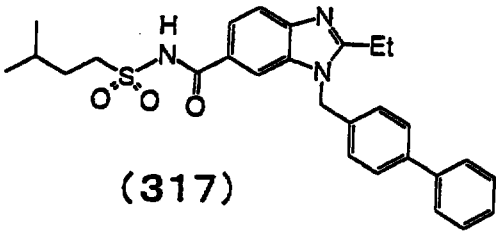


(315)

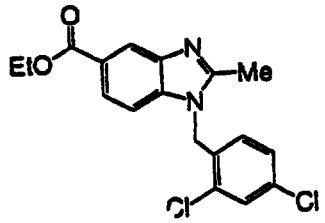


(316)

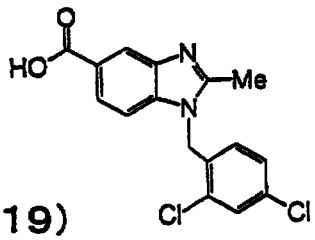
図47



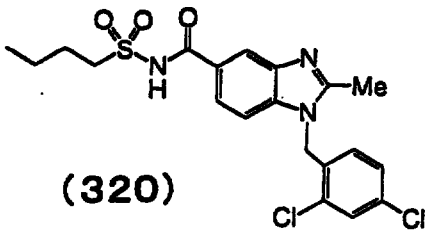
(317)



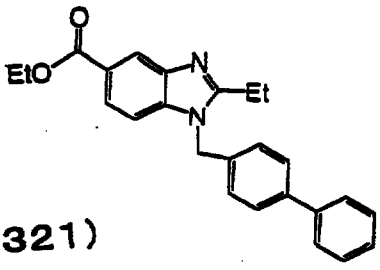
(318)



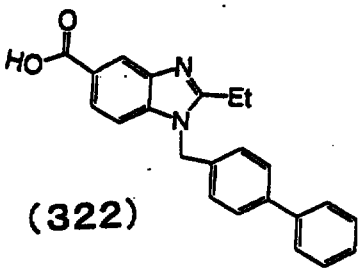
(319)



(320)

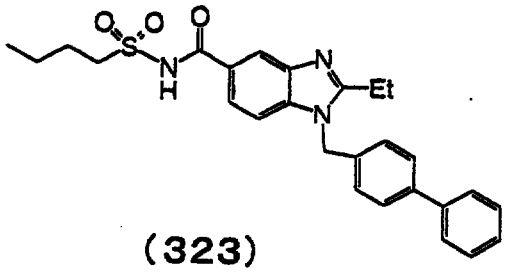


(321)

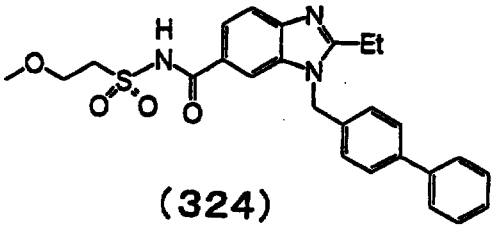


(322)

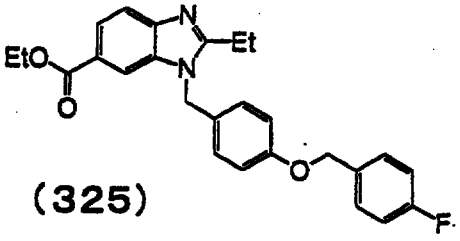
図48



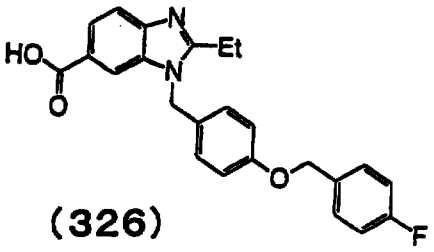
(323)



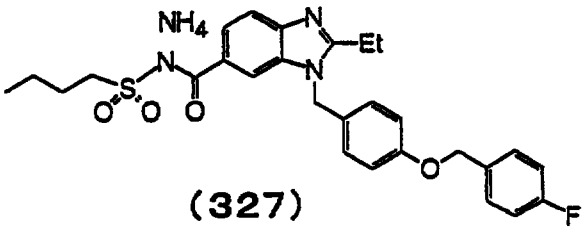
(324)



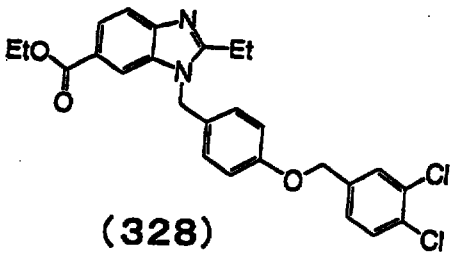
(325)



(326)

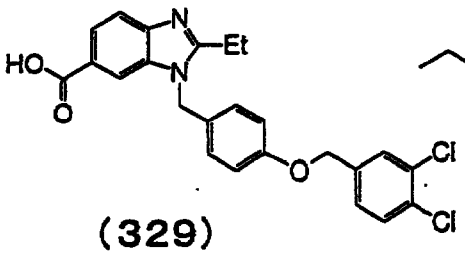


(327)

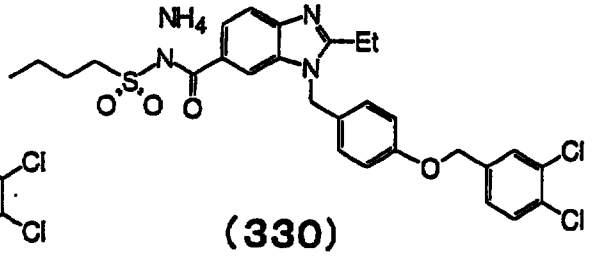


(328)

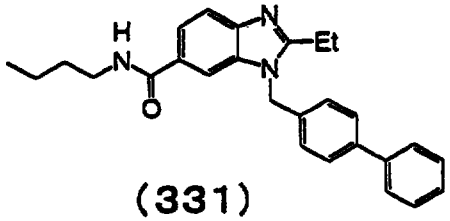
図49.



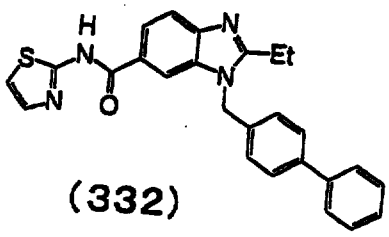
(329)



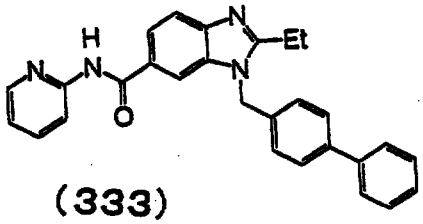
(330)



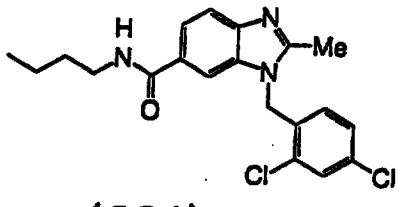
(331)



(332)

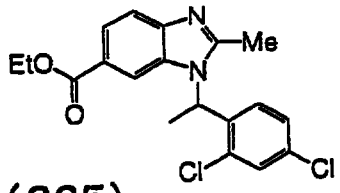


(333)

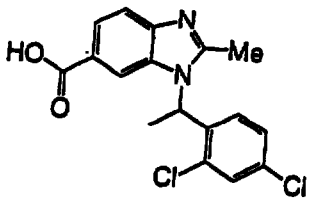


(334)

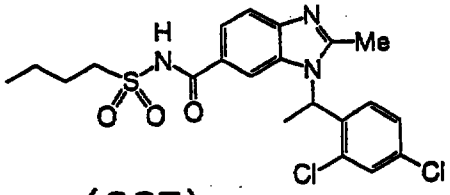
図50.



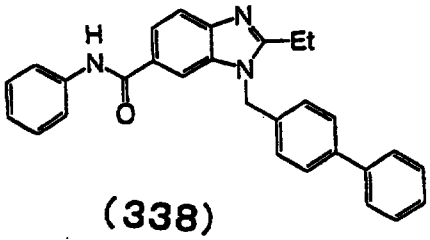
(335)



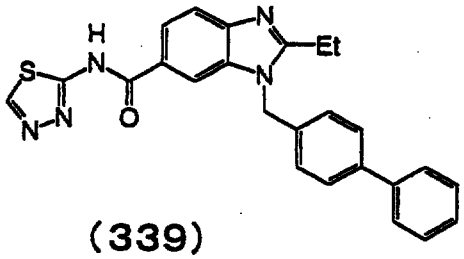
(336)



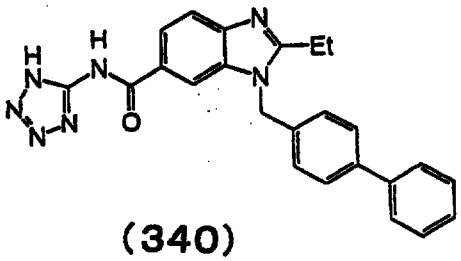
(337)



(338)

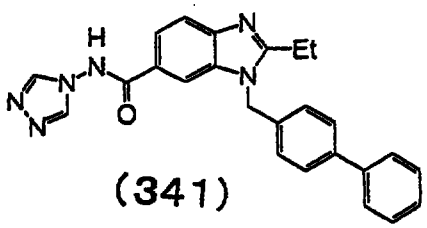


(339)

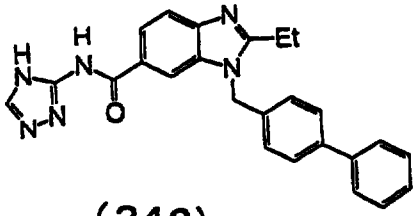


(340)

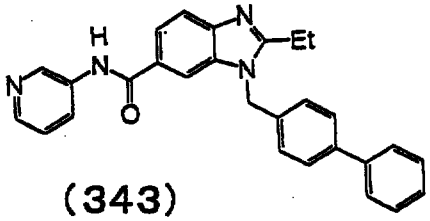
図51



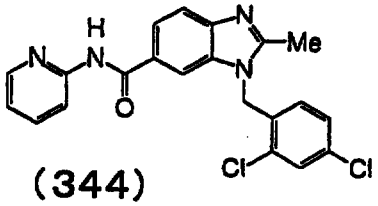
(341)



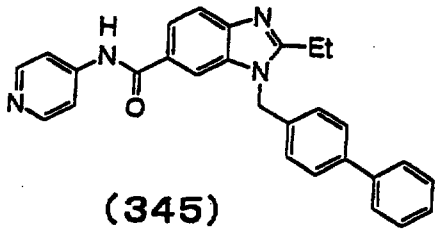
(342)



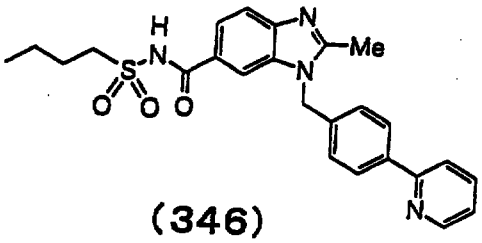
(343)



(344)

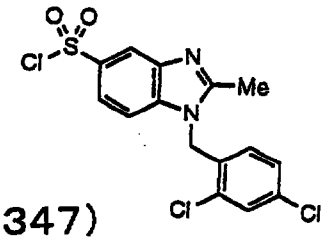


(345)

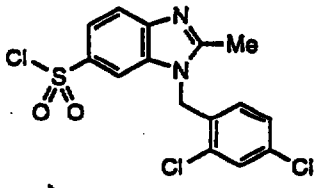


(346)

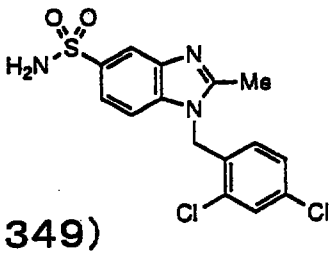
図52



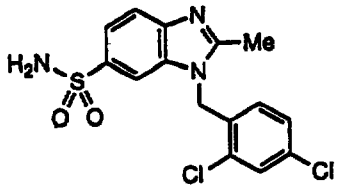
(347)



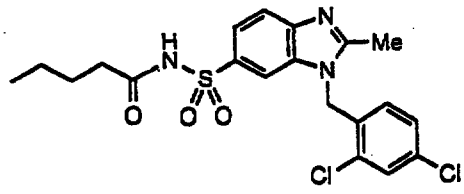
(348)



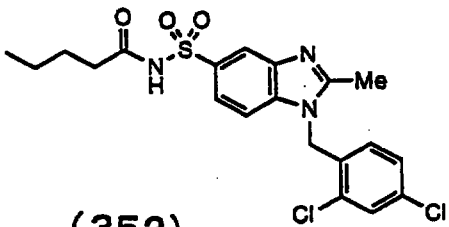
(349)



(350)

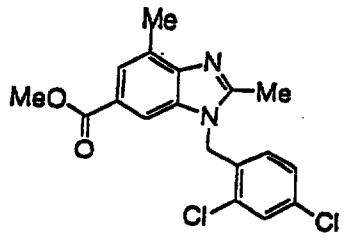


(351)

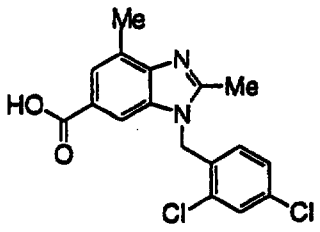


(352)

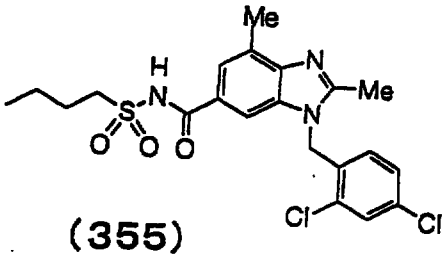
図53



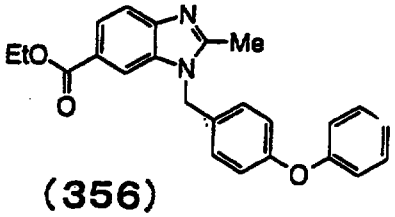
(353)



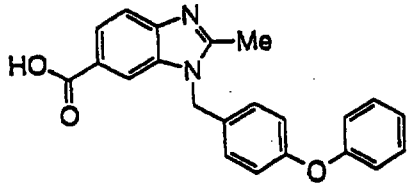
(354)



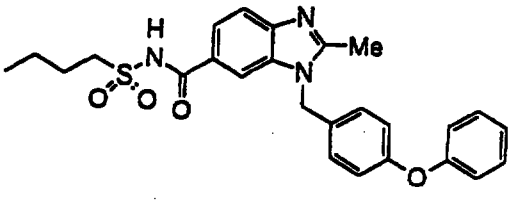
(355)



(356)

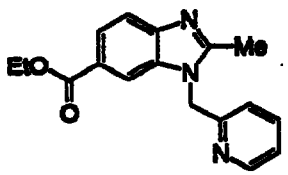


(357)

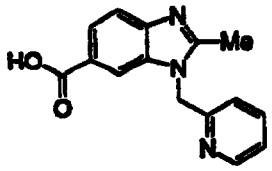


(358)

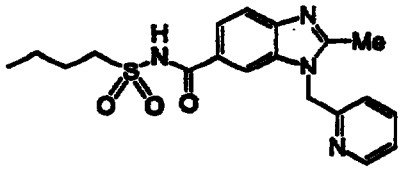
図54.



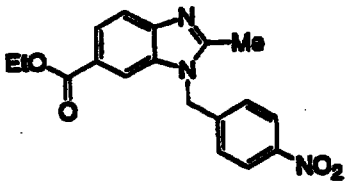
(359)



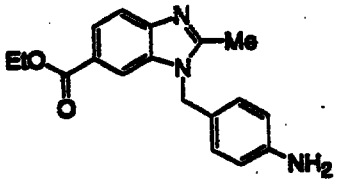
(360)



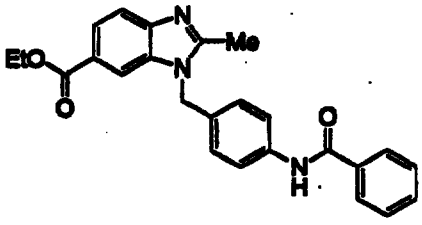
(361)



(362)

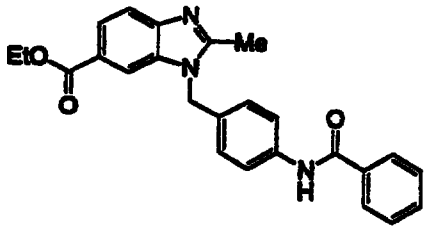


(363)

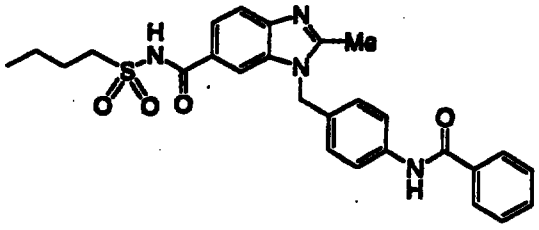


(364)

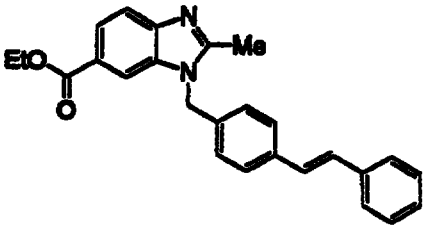
図55



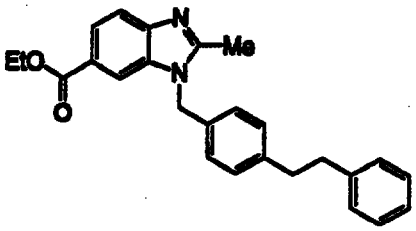
(365)



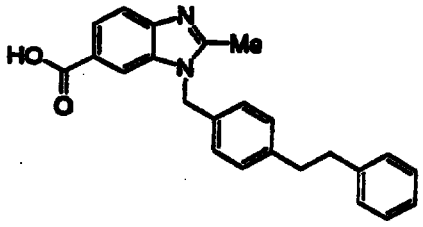
(366)



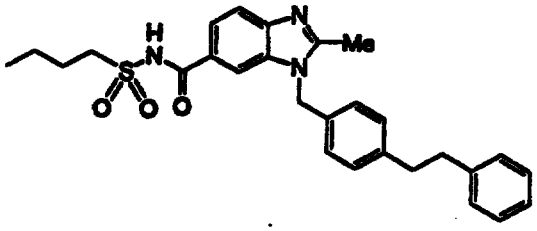
(367)



(368)

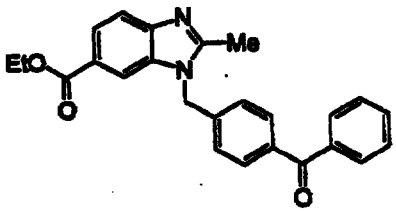


(369)

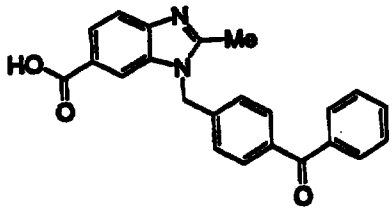


(370)

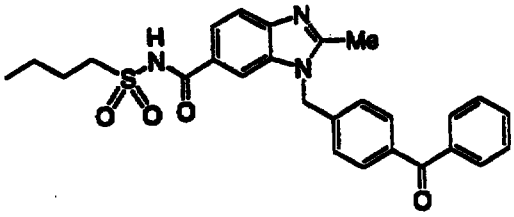
図56



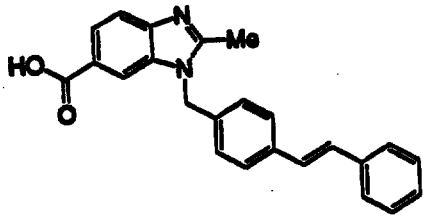
(371)



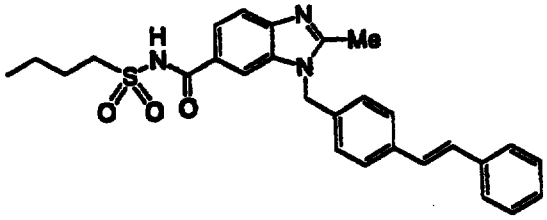
(372)



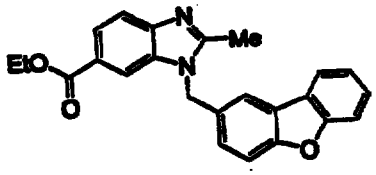
(373)



(374)

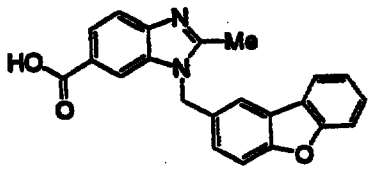


(375)

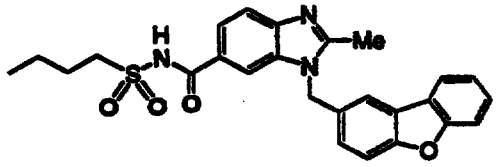


(376)

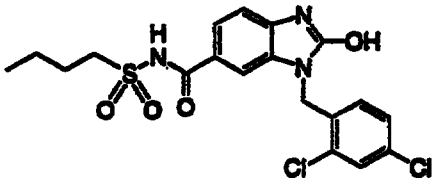
図57



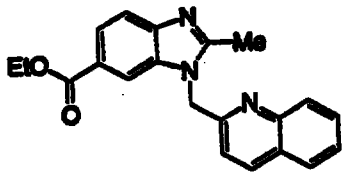
(377)



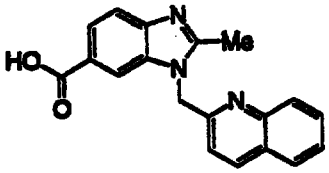
(378)



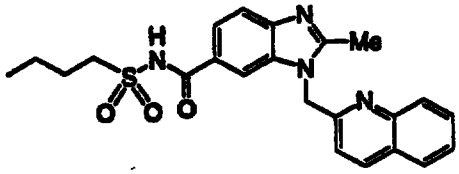
(379)



(380)

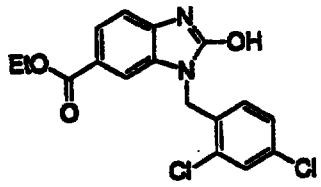


(381)

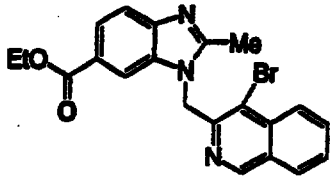


(382)

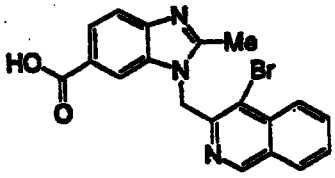
図58.



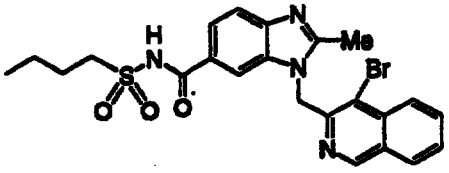
(383)



(384)



(385)



(386)

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to novel benzimidazole derivatives, and, more precisely, to novel benzimidazole derivatives and their pharmaceutically acceptable salts having blood sugar level-depressing activity or PDE5-inhibiting activity. The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising, as an active ingredient, such benzimidazole derivatives or their salts.

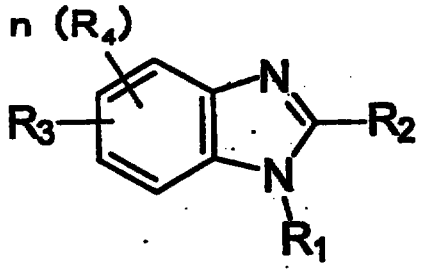
DISCLOSURE OF THE INVENTION

The subject matter of the present invention is to provide novel benzimidazole derivatives and their pharmaceutically acceptable salts, and also pharmaceutical compositions which comprise, as an active ingredient, such benzimidazole derivatives or their pharmaceutically acceptable salts, and which are useful for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, etc.), syndrome of insulin resistance (e.g., insulin receptor disorders, Rabson-Mendenhall syndrome, leprechaunism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing syndrome, acromegaly, etc.), hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders (e.g., stenocardia, cardiac failure, etc.), hyperglycemia (e.g., abnormal saccharometabolism such as feeding disorders, etc.), or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis, etc.), tubulointerstitial disorders (e.g., renopathy induced by FK506, cyclosporin, etc.), renal failure, atherosclerosis, angiostenosis (e.g., after percutaneous arterioplasty), distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions (e.g., bronchitis, asthma (chronic asthma, allergic asthma), etc.), allergic

rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders (e.g., hypersensitive enteropathy syndrome, etc.), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence, etc.), and diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermatopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy, etc.), nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA.

The present inventors provide pharmaceutical compositions comprising, as an active ingredient, any of benzimidazole derivatives of the following formulae (I) to (IV) and (VIII) to (XIV), and their pharmaceutically acceptable salts, which is usable for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications such as diabetic nephropathy, diabetic neuropathy and diabetic retinopathy, syndrome of insulin resistance (e.g., insulin receptor disorders, Rabson-Mendenhall syndrome, leprechaunism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing syndrome, acromegaly, etc.), hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders (e.g., stenocardia, cardiac failure, etc.), hyperglycemia (e.g., abnormal saccharometabolism such as feeding disorders, etc.), or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis, etc.), tubulointerstitial disorders (e.g., renopathy induced by FK506, cyclosporin, etc.), renal failure, atherosclerosis, angiostenosis (e.g., after percutaneous arterioplasty), distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions (e.g., bronchitis, asthma (chronic asthma, allergic asthma), etc.), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders (e.g., hypersensitive enteropathy syndrome, etc.), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence, etc.), and diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis,

diabetic dermatopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy, etc.), nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA.



(I)

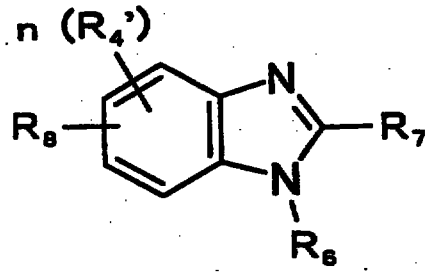
In formula (I);

R_1 represents a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group; said lower alkyl group may be substituted by an aryl group or an aryl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, an aryl-lower alkyloxy group, a haloaryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, a cyanoaryl group, and a heterocyclic group, or by a heterocyclic group;

R_2 represents a hydrogen atom, a lower cycloalkyl group, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, a mercapto group, a lower alkylthio group, an amino group, a lower alkylamino group, a carboxyl group, an aryl group, or a lower alkyl group; said lower alkyl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkoxy group, a cyano group, a chlorocarbonyl group, an aryl group, or a heterocyclic group;

R_3 represents a carboxyl group, an esterified carboxyl group, an amidated carboxyl group, an amino group, an amido group, or a sulfonyl group; said amino group and said amido group may be substituted by an acyl group or a sulfonyl group; and a halogen atom, an amino group, or an acylamino group is bonded to said sulfonyl group; or R_3 may be bonded to the skeleton via a lower alkylene or alkenylene group;

R_4 represents a neutral substituent; and
n means an integer from 0 to 3.



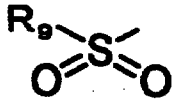
(II)

In formula (II);

R_6 represents an aryl-lower alkyl group or an aryl-lower alkyl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower alkyl group, and a heterocyclic group;

R_7 represents a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group;

R_8 represents a carbamoyl group, which may be substituted by a lower alkyl group, a lower alkyl group substituted by a substituted or unsubstituted aryl group or a substituted or unsubstituted heterocyclic group, an aryl group, a heterocyclic group, or a group of:



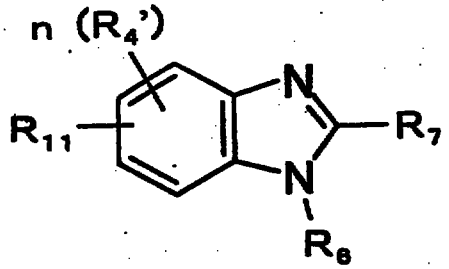
(IIa)

in which R_9 represents an alkyl group having up to 8 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, an aryl-lower alkyl group, a hydroxy-lower alkyl group, a tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkylthio-lower alkyl group, a heterocyclic group, or an aryl group; said aryl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a nitro group;

or R_8 may be bonded to the skeleton via a lower alkylene or alkenylene group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.



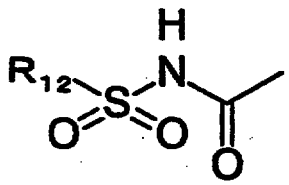
(III)

In formula (III);

R_6 represents an aryl-lower alkyl group or an aryl-lower alkyl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower alkyl group, and a heterocyclic group;

R_7 represents a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group;

R_{11} represents a substitutent of a formula:



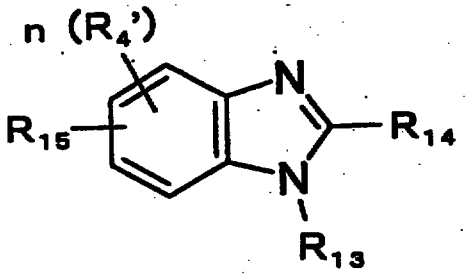
(IIIa)

in which R_{12} represents an alkyl group having up to 8 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, an aryl-lower alkyl group, a hydroxy-lower alkyl group, a tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkylthio-lower alkyl group, a heterocyclic group, or an aryl group; said aryl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group,

a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a nitro group;
or R_{11} may be bonded to the skeleton via a lower alkylene or alkenylene group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.



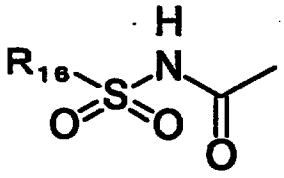
(IV)

In formula (IV);

R_{13} represents an aryl-lower alkyl group or an aryl-lower alkyl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower alkyl group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, and a heterocyclic group;

R_{14} represents a lower alkyl group;

R_{15} represents a substitutent of a formula:

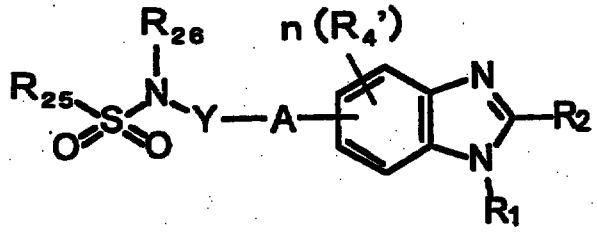


(IVa)

in which R_{16} represents a lower alkyl group or an aryl group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.



(VIII)

In formula (VIII);

R_1 represents a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group; said lower alkyl group may be substituted by an aryl group or an aryl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, an aryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an aryl-lower alkyl group, a haloaryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonylamino group, an arylcarbonylamino group, an arylcarbonyl group, an arylalkenyl group, a cyanoaryl group, and a heterocyclic group, or by a heterocyclic group;

R_2 represents a hydrogen atom, a lower cycloalkyl group, a hydroxyl group, a hydroxy-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a mercapto group, a lower alkylthio group, an amino group, a lower alkylamino group, a carboxyl group, an aryl group, or a lower alkyl group; said lower alkyl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkoxy group, a cyano group, a halocarbonyl group, an aryl group, or a heterocyclic group;

R_{25} represents an alkyl group having up to 8 carbon atoms, a lower cycloalkyl group, a halo-lower alkyl group, a tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkylthio-lower alkyl group, an aryl group, a heterocyclic group, an aryl-lower alkyl group, or a hydroxy-lower alkyl group; said aryl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a nitro group;

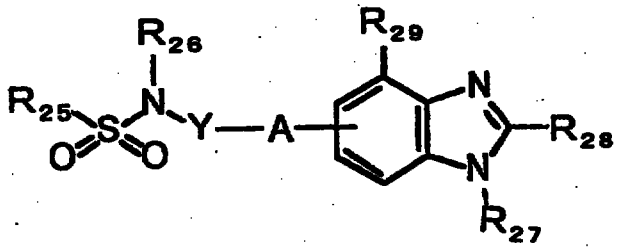
R_{26} represents a hydrogen atom or a lower alkyl group; provided that, when R_{25} and R_{26} are both lower alkyl groups, they may be bonded together to form a ring;

Y represents a carbonyl group or a lower alkylene group;

A represents a single bond, or a lower alkylene or alkenylene group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.



(IX)

In formula (IX);

R_{27} represents a hydrogen atom, an alkyl group having up to 7 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, an arylsulfonyl group, an aryl-lower alkyl group, a heterocyclic lower alkyl group, or a halo-heterocyclic lower alkyl group; and the aromatic ring moiety in said aryl-lower alkyl group may be substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a cyanoaryl group, an amino group, a lower alkoxy group, a nitro group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower alkyloxy group, an aryl-lower alkyl group, a heterocyclic group, an aryloxy group, an arylcarbonyl group, an arylcarbonylamino group, and an aryl-lower alkyloxy group substituted by one or two halogen atoms;

R_{28} represents a hydrogen atom, an alkyl group having up to 7 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower cycloalkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, a lower alkylamino group, a lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a hydroxyl group, a mercapto group, an amino group, or a carboxyl group;

R_{25} represents an alkyl group having up to 8 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, a tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkylthio-lower alkyl group, an aryl group, a heterocyclic group, an aryl-lower alkyl

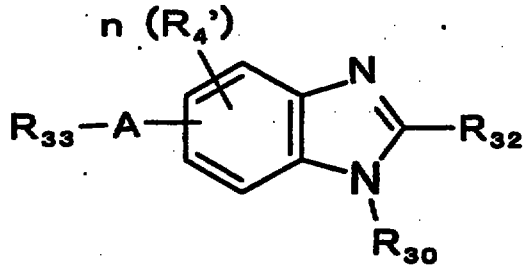
group, or a hydroxy-lower alkyl group; and said aryl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a nitro group;

R_{26} represents a hydrogen atom or a lower alkyl group; provided that, when R_{25} and R_{26} are both lower alkyl groups, they may be bonded together to form a ring;

Y represents a carbonyl group or a lower alkylene group;

A represents a single bond, or a lower alkylene or alkenylene group; and

R_{29} represents a hydrogen atom or a lower alkyl group.

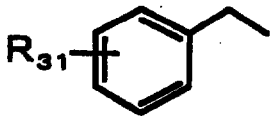


(X)

In formula (X);

R_{30} represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a substituted or unsubstituted aryl-lower alkyl group of a formula:

(Xa)



(Xa)

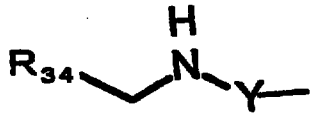
in which R_{31} represents a hydrogen atom, a cyanoaryl group, an amino group, a lower alkoxy group, a nitro group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower alkyloxy group, an aryl-lower alkyl group, a heterocyclic group, or an aryloxy group,

or represents an aryl-lower alkyloxy group or an aryl-lower alkyloxy group substituted by one or two halogen atoms, an arylsulfonyl group, a heterocyclic lower alkyl group, an arylcarbonylamino group, an arylcarbonyl group, an arylalkenyl group, or a lower alkylenedioxyaryl group; and the alkyl moiety

in said aryl-lower alkyl group may be substituted by a lower alkyl group;

R_{32} represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower cycloalkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, a lower alkylamino group, a lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkoxy-lower alkyl group, or a heterocyclic lower alkyl group;

R_{33} represents a carboxyl group, a lower alkoxycarbonyl group, a (2-cyanoaryl)oxycarbonyl group, or a group of a formula:

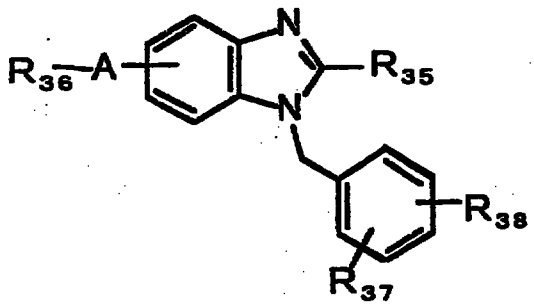


(Xb)

in which Y represents a carbonyl group or a lower alkylene group; R_{34} represents a lower alkyl group or a lower alkyl group substituted by a substituted or unsubstituted aryl or heterocyclic group, or represents an aryl group or a heterocyclic group;

A represents a single bond, or a lower alkylene or alkenylene group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group. R_4' may include an alkyl group, an aralkyl group, an alkynyl group, and halogenated groups of these. R_4' may be either saturated or unsaturated, may be either linear or cyclic, and may even be branched, as the case may be. For the halogenated groups, the type of the halogen therein is not specifically defined, and the number of the halogen substituents therein is not also specifically defined. n means an integer from 0 to 3. Therefore, one, two or three R_4's may be bonded to the skeleton, or no R_4' may be bonded thereto. The position of R_4' is not specifically defined and may be any of the ortho-position, the meta-position and the para-position relative to the other substituent. However, when R_{30} is a hydrogen atom, n is 0, or that is, no R_4' is bonded to the skeleton.



(XI)

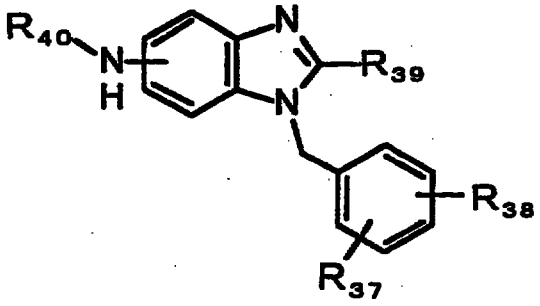
In formula (XI);

R_{35} represents a hydrogen atom, an aryl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkyl group, or an aryl-lower alkyl group;

R_{36} represents a carboxyl group, a lower alkoxycarbonyl group, a heterocyclic lower alkylamino group, or a heterocyclic lower alkylcarbamoyl group;

R_{37} and R_{38} each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, or an aryl-lower alkyloxy group; and

A represents a single bond, or a lower alkylene or alkenylene group; provided that, when R_{35} is a lower alkyl group, A is a lower alkylene group or a lower alkenylene group.



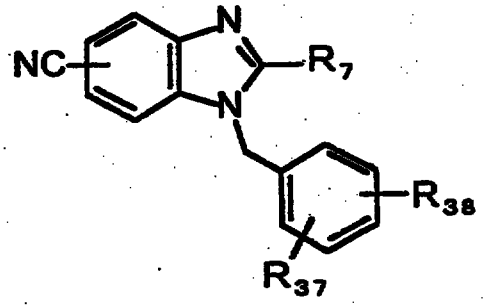
(XII)

In formula (XII);

R_{37} and R_{38} each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, or an aryl-lower alkyloxy group;

R_{39} represents a lower alkyl group; and

R_{40} represents a hydrogen atom, a lower alkoxycarbonyl group, a lower alkanoyl group, a lower alkanesulfonyl group, or a carbamoyl group.

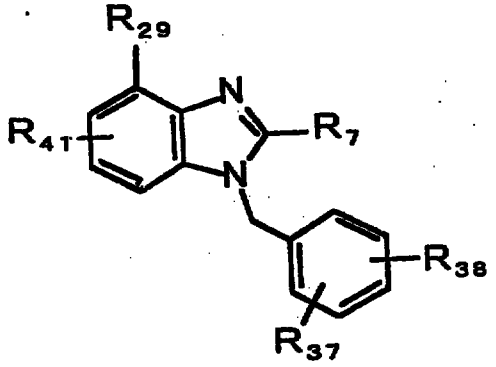


(XIII)

In formula (XIII);

R_{37} and R_{38} each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, or an aryl-lower alkyloxy group; and

R_7 represents a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group.



(XIV)

In formula (XIV);

R_{37} and R_{38} each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, or an aryl-lower alkyloxy group;

R_7 represents a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group;

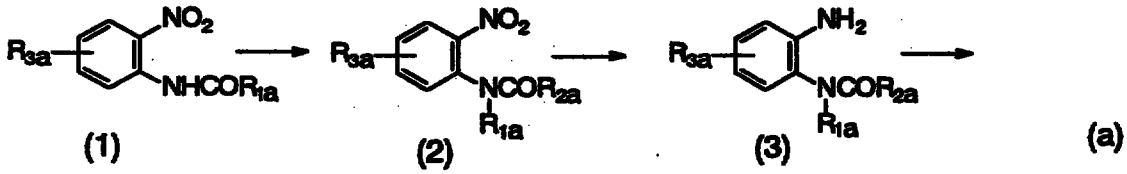
R_{41} represents a 2-pyridylcarbamoyl group, a 2-carboxy-1-pyrrolidinocarbonyl group, an N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)carbamoyl group, a homopiperidinocarbonyl group, a

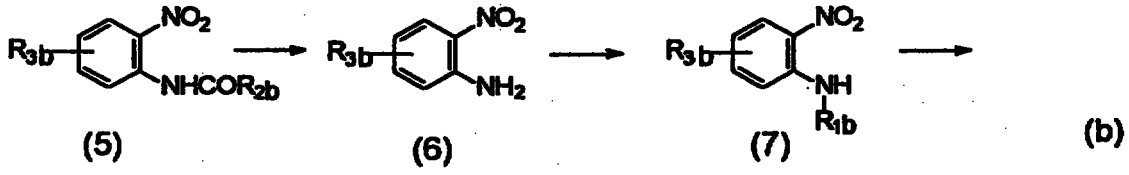
[2-(N-oxo)-pyridylmethyl]carbamoyl group, a 4-(dimethylamino)benzylcarbamoyl group, a piperonylcarbamoyl group, an N-methyl-N-(2-pyridyl)carbamoyl group, a thiomorpholinocarbonyl group, a halosulfonyl group, an aminosulfonyl group, an acylaminosulfonyl group, a lower alkoxycarbonyl group, or a carboxyl group;

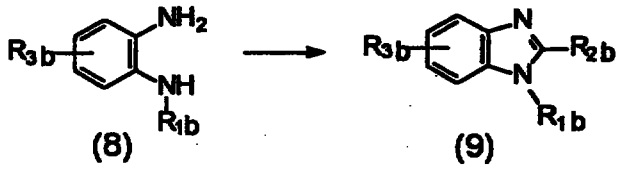
R_{2a} represents a hydrogen atom, or a lower alkyl group; provided that, when R_{4a} is a lower alkylcarbonyl group or a carboxyl group, R_{2a} is a lower alkyl group.

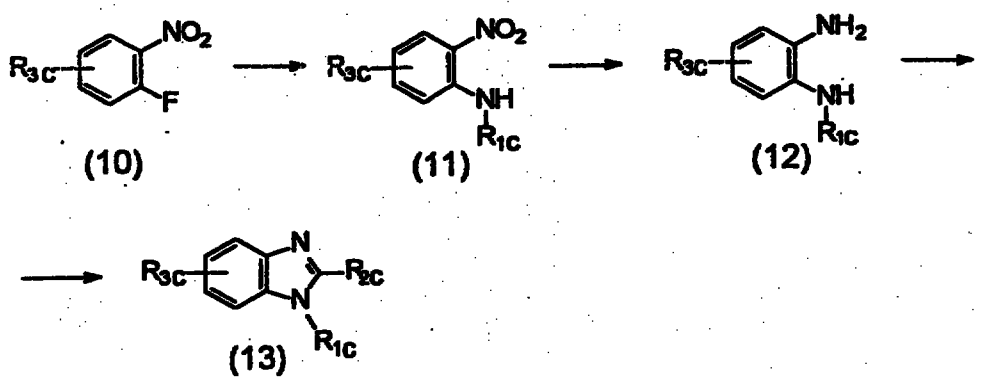
The present invention also provides novel benzimidazole derivatives of the above-mentioned (VIII) to (XIV) and their salts.

Benzimidazole derivatives to be provided by the present invention can be produced according to the following reaction formulae (a) to (f):



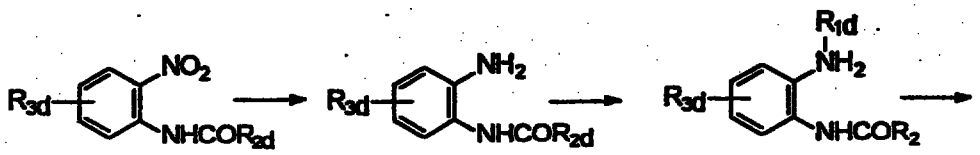




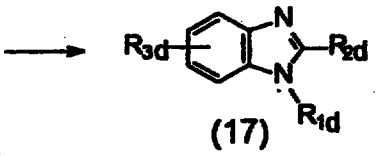


(10) (11) (12) (c)

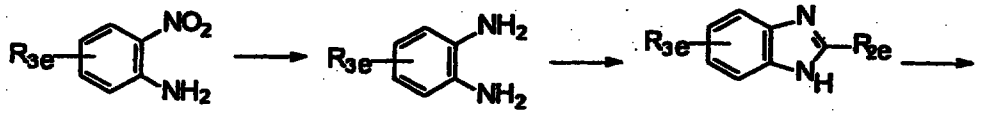
(13)



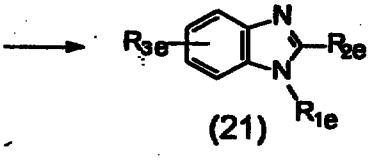
(14) (15) (16) (d)



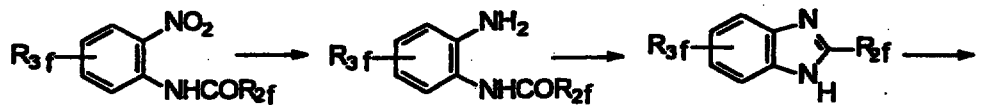
(17)



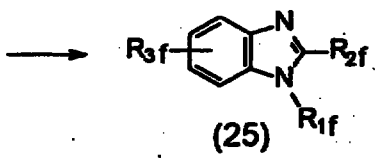
(18) (19) (20) (e)



(21)

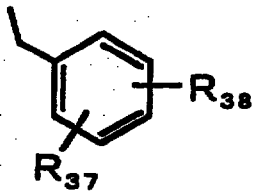


(22) (23) (24) (f)

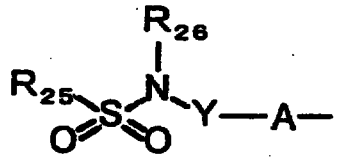


(25)

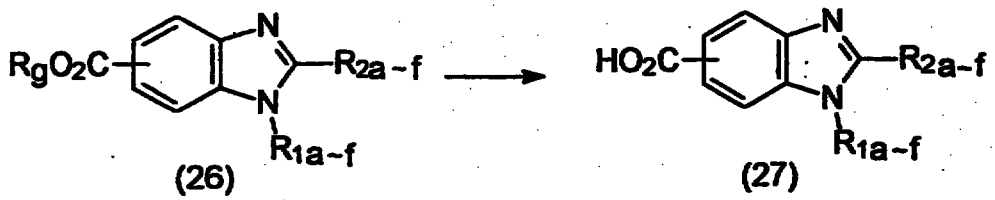
In the above-mentioned reaction formulae, R_{1a} to R_{1f} may be selected from the above-mentioned R_1, R_6, R_{13}, R_{17}, R_{22}, R_{23}, R_{27}, R_{30}, or a substituted benzyl group of a formula:



wherein R_{37} and R_{38} have the same meanings as those mentioned above. R_{2a} to R_{2f} may be selected from the above-mentioned R_2, R_7, R_{14}, R_{18}, R_{28}, R_{32}, R_{35} or R_{39}. The substituents R_{3a} to R_{3f} may be selected from a substituent of a formula:

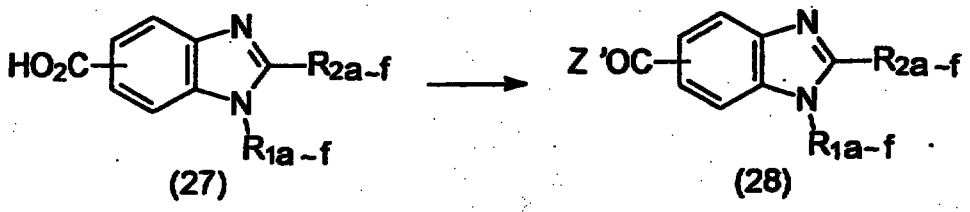


with R_{25}, R_{26}, Y and A having the same meanings as those mentioned above, or from the above-mentioned R_3, R_8, R_{11}, R_{15}, R_{19}, R_{24}, AR_{33}, AR_{36}, NHR_{40}, CN or R_{41}. The substituents that define R_{3a} through R_{3f} can be mutually converted to each other. For example, as in the step (g) or (h) mentioned below, the ester (26) can be converted into the corresponding acid (27) or acid halide (28). The desired benzimidazoles can be produced through the reaction of these compounds with amines or sulfonamides. It is further possible to give various derivatives, as in the step (i) or (j) or (k) or (l) or (m) or (n) mentioned below. Such conversion of the groups, R_{3a} through R_{3f} can be effected at any stage in the steps (a) through (f), while depending on the stability of R_{1a} to R_{1f} as well as R_{2a} to R_{2f} in the compounds and even on the easiness in the isolation of the products formed.



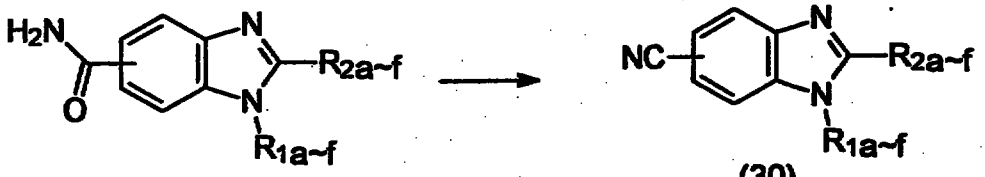
(26) (27) (g)

In this reaction formula, R_9 represents a lower alkyl group; and R_{1a-f} and R_{2a-f} have the same meanings as those mentioned above.



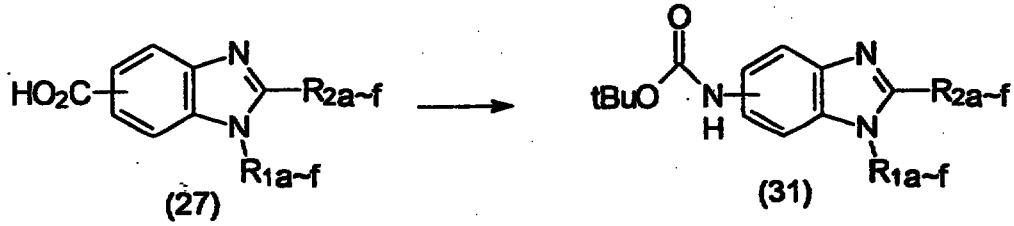
(27) (28) (h)

In this reaction formula, Z' represents a chlorine atom or a bromine atom; and R_{1a-f} and R_{2a-f} have the same meanings as those mentioned above.

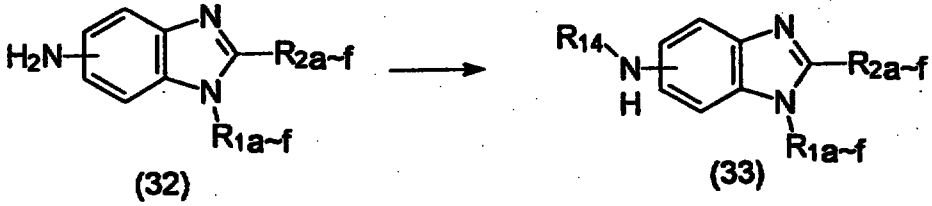


(29) (30) (i)

In this reaction formula, R_{1a-f} and R_{2a-f} have the same meanings as those mentioned above.



(27) (31) (j)



(32) (33)

In this reaction formula, R_{1a-f} and R_{2a-f} have the same meanings as those mentioned above.

In the reaction step (a), a compound of formula (1) may be reacted with a base, such as sodium hydride, lithium diisopropylamide, lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate,

lithium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, potassium hydroxide or the like, and with a compound to be represented by $R_{1a}Z$ (where Z represents a chlorine atom, a bromine atom, a toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group) to give a compound of formula (2). The compound of formula (2) may be 1) reduced with reduced iron or zinc under an acidic condition, or 2) reduced with a transition metal catalyst, such as typically palladium, platinum, ruthenium or nickel, in a hydrogen atmosphere, or 3) reduced with a transition metal catalyst, such as typically palladium, platinum, ruthenium or nickel, in the presence of formic acid, or 4) reduced with sodium hydrosulfite, to be converted into a compound of formula (3). In the process 1), the compound of formula (3) is often cyclized in the reaction system directly into a compound of formula (4). Depending on the compound of formula (2) being reduced, the compound of formula (4) may be partly formed in any of the processes 1) to 4). The compound of formula (3) may be processed with a carboxylic acid, a sulfonic acid or an inorganic acid, such as acetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid or the like, to give the compound of formula (4).

In the step (b), a compound of formula (5) is may be hydrolyzed or solvolyzed with a base, such as lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, lithium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, potassium hydroxide or the like, or with a carboxylic acid, a sulfonic acid or inorganic acid, such as acetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid or the like, into a compound of formula (6). The compound of formula (6) may be reacted with a base, such as sodium hydride, lithium diisopropylamide, lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, lithium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium

carbonate, potassium hydroxide or the like, and with a compound to be represented by $R_{1b}Z$ (where Z represents a chlorine atom, a bromine atom, a toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group) to give a compound of formula (7). The compound of formula (7) may be 1) reduced with reduced iron or zinc under an acidic condition, or 2) reduced with a transition metal catalyst, such as typically palladium, platinum, ruthenium or nickel, in a hydrogen atmosphere, or 3) reduced with a transition metal catalyst, such as typically palladium, platinum, ruthenium or nickel, in the presence of formic acid, or 4) reduced with sodium hydrosulfite, to be converted into a compound of formula (8). A compound of formula (9) can be produced from the compound of formula (8) and the corresponding carboxylic acid or acid chloride or acid bromide or acid anhydride.

In the step (c), a compound of formula (11) can be produced from a compound of formula (10) and a compound to be represented by $R_{1c}NH_2$. The conversion of the compound of formula (11) to a compound of formula (13) is the same as that of the compound of formula (7) to the compound of formula (9) in the step (b).

In the step (d), a compound of formula (14) may be 1) reduced with a transition metal catalyst such as typically palladium, platinum, ruthenium or nickel in a hydrogen atmosphere, or 2) reduced with sodium hydrosulfite to give a compound of formula (15). The compound of formula (15) may be reacted with a base, such as lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, lithium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, potassium hydroxide or the like, and with a compound to be represented by $R_{1d}Z$ (where Z represents a chlorine atom, a bromine atom, a toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group) to give a compound of formula (16). The compound of formula (16) may be treated with a carboxylic acid, a sulfonic acid or an inorganic acid, such as acetic acid,

p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid or the like, to give a compound of formula (17).

In the step (e), a compound of formula (18) may be (1) reduced with reduced iron or zinc under an acidic condition, or 2) reduced with a transition metal catalyst, such as typically palladium, platinum, ruthenium or nickel, in a hydrogen atmosphere, or 3) reduced with a transition metal catalyst, such as typically palladium, platinum, ruthenium or nickel, in the presence of formic acid, or 4) reduced with sodium hydrosulfite, to be converted into a compound of formula (19). A compound of formula (20) can be produced from the compound of formula (19) and the corresponding carboxylic acid or acid anhydride or acid chloride or acid bromide. The compound of formula (20) may be reacted with a base, such as sodium hydride, lithium diisopropylamide, lithium hydrogencarbonate, lithium carbonate, lithium hydroxide, sodium hydrogencarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, potassium hydroxide or the like, and with a compound to be represented by $R_{1a}Z$ (where Z represents a chlorine atom, a bromine atom, a toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group) to give a compound of formula (21).

In the process comprising the above-mentioned step, in general, the product may be obtained as a mixture comprising the compound of formula (21) where R_{3a} is positioned in the 5-position and that where it is in the 6-position, or a mixture comprising the compound of formula (21) where R_{3a} is positioned in the 4-position and that where it is in the 7-position. Each compound of formula (21) can be purified from the mixture as the single compound, for example, through recrystallization, column chromatography, thin-layer chromatography, high-performance liquid chromatography or the like.

In the step (f), a compound of formula (22) may be 1) reduced with reduced iron or zinc under an acidic condition, or 2) reduced with a transition metal catalyst, such as typically palladium, platinum, ruthenium or nickel, in a hydrogen

atmosphere, or 3) reduced with a transition metal catalyst, such as typically palladium, platinum, ruthenium or nickel, in the presence of formic acid, or 4) reduced with sodium hydrosulfite, to be converted into a compound of formula (23). In the process 1), the compound of formula (23) is often cyclized in the reaction system directly into a compound of formula (24). Depending on the compound of formula (22) being reduced, the compound of formula (24) may be partly formed in any of the processes 1) to 4). The compound of formula (23) may be processed with a carboxylic acid, a sulfonic acid or an inorganic acid, such as acetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid or the like, to give the compound of formula (24). The compound of formula (24) may be converted into a benzimidazole compound of formula (25) in the same manner as in the step (e) of converting the compound of formula (20) into the compound of formula (21). In this step, in general, the product may be obtained as a mixture comprising the compound of formula (25) where R_{3f} is positioned in the 5-position and that where it is in the 6-position, or a mixture comprising the compound of formula (25) where R_{3f} is positioned in the 4-position and that where it is in the 7-position. Each compound of formula (25) can be purified from the mixture as the single compound, for example, through recrystallization, column chromatography, thin-layer chromatography, high-performance liquid chromatography or the like.

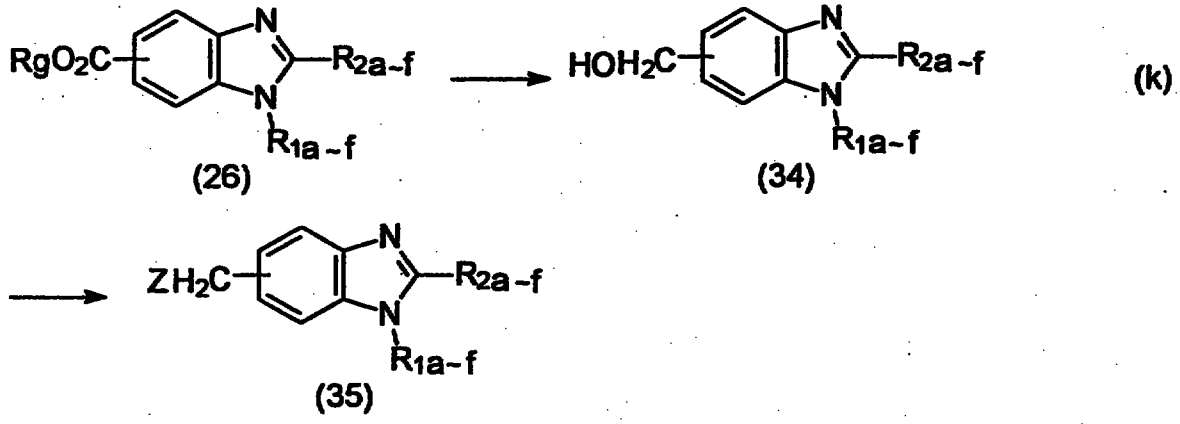
In the step (g), a compound of formula (26) may be hydrolyzed with a base, such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide or the like, to give a compound of formula (27). The compound of formula (27) may be reacted with a carbonyldiimidazole and then with amines or sulfonamides in the presence of a base to give different benzimidazole derivatives.

In the step (h), the compound of formula (27) may be processed with thionyl chloride or thionyl bromide or phosphorus

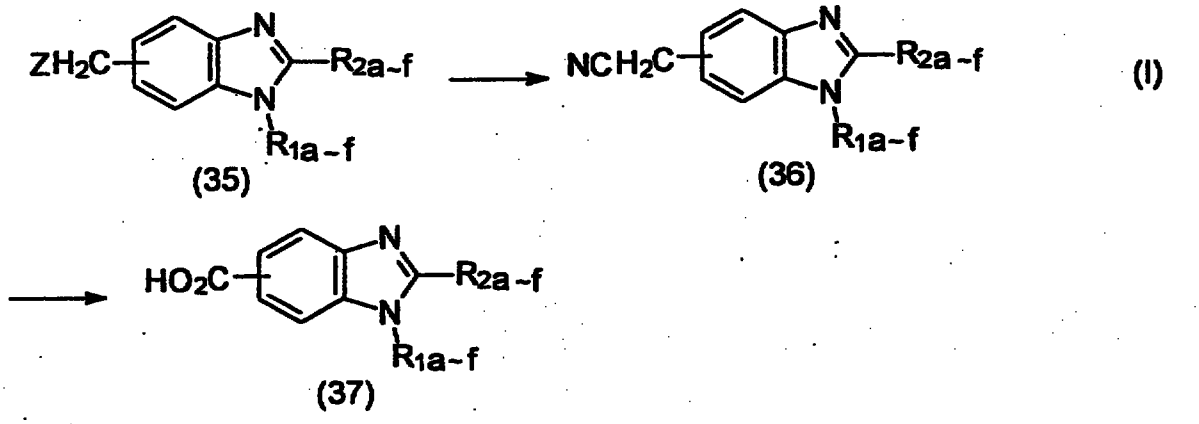
trichloride or phosphorus pentachloride or phosphorus oxychloride to be converted into its acid halide of formula (28). The compound of formula (28) may be reacted with amines or sulfonamides to give different benzimidazole derivatives.

In the step (i), a compound of formula (29) may be reacted with titanium tetrachloride to give a compound of formula (30).

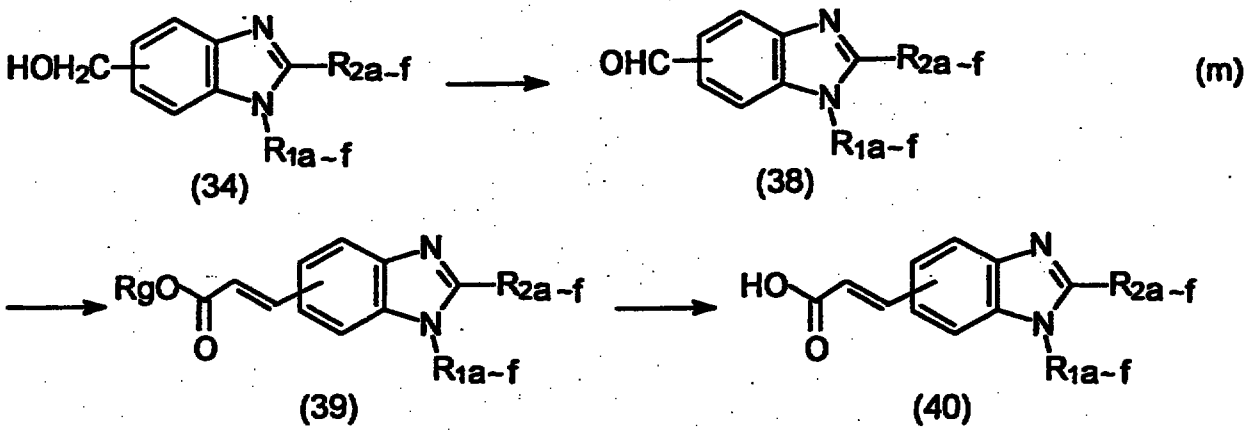
In the step (j), the compound of formula (27) may be reacted with an azide, such as typically diphenylphosphorylazide, in the presence of an alcohol, such as typically t-butanol, to give a compound of formula (31). The compound of formula (31) may be decomposed with an acid to give a compound of formula (32). The compound of formula (32) may be reacted with a compound to be represented by $R_{40}Z$ (where Z represents a chlorine atom or a bromine atom) to give a compound of formula (33).



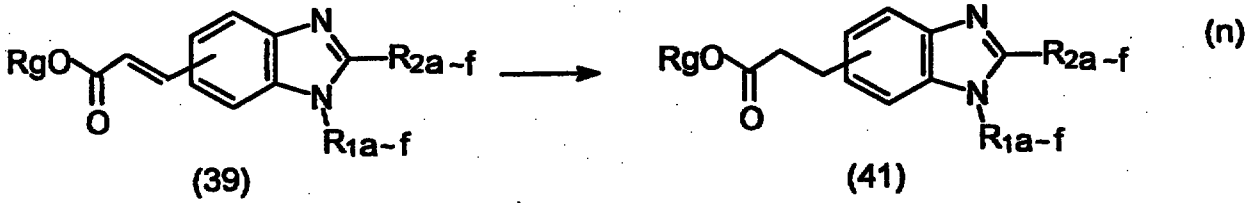
wherein R_g, R_{1a-f}, and R_{2a-f} have the same meanings as those mentioned above; and Z represents a chlorine atom, a bromine atom, a toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group.



wherein R_{1a-f}, R_{2a-f} and Z have the same meanings as those mentioned above.



wherein R_{1a-f}, R_{2a-f} and R_9 have the same meanings as those mentioned above.



wherein R_{1a-f}, R_{2a-f} and R_9 have the same meanings as those mentioned above.

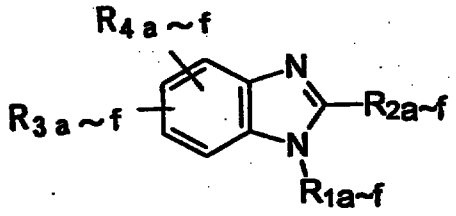
In the step (k), the compound of formula (26) may be reduced into a compound of formula (34), which may be then treated with thionyl chloride, thionyl bromide, phosphorus oxychloride, phosphorus oxybromide, phosphorus trichloride, phosphorus pentachloride, methanesulfonyl chloride, toluenesulfonyl chloride or the like to be converted into a compound of formula (35).

In the step (l), the compound of formula (35) may be reacted with sodium cyanide or potassium cyanide to give a compound of formula (36), which may be then hydrolyzed with lithium hydroxide or sodium hydroxide or potassium hydroxide to give a carboxylic acid of formula (37).

In the step (m), a compound of formula (38) to be obtained by oxidizing the compound of formula (34) may be reacted with an alkyl (triphenylphosphoranilidene)acetate to give a compound of formula (39), which may then be hydrolyzed with lithium hydroxide or sodium hydroxide or potassium hydroxide to give a carboxylic acid of formula (40). The compound of formula (35), (37) or (40) may be reacted with amines or sulfonylamides to give different benzimidazole compounds.

In the step (n), the compound of formula (39) may be reduced with palladium, platinum, ruthenium or the like transition metal catalyst in a hydrogen atmosphere or in the presence of formic acid to give a compound of formula (41).

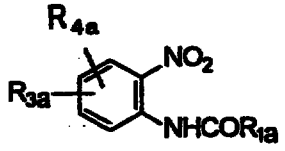
The following compounds of:



(1')

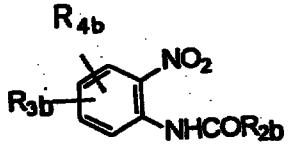
where R_{1a-f}, R_{2a-f} and R_{3a-f} have the same meanings as those mentioned above; and R_{4a-f} may be selected from the above-mentioned R_4, R_4' and R_{29},

can be produced according to the steps (a) to (f) while starting from the following compounds of:



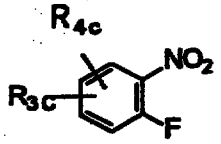
(2')

where R_{1a}, R_{2a} and R_{3a} have the same meanings as those mentioned above; and R_{4a} may be selected from the above-mentioned R_4, R_4' and R_{29};



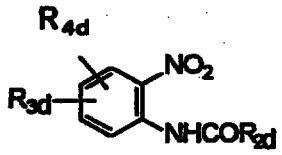
(3')

where R_{1b}, R_{2b} and R_{3b} have the same meanings as those mentioned above; and R_{4b} may be selected from the above-mentioned R_4, R_4' and R_{29};



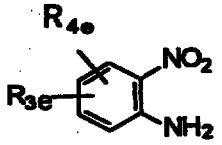
(4')

where R_{1c}, R_{2c} and R_{3c} have the same meanings as those mentioned above; and R_{4c} may be selected from the above-mentioned R_4, R_4' and R_{29};



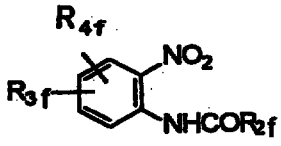
(5')

where R_{1d}, R_{2d} and R_{3d} have the same meanings as those mentioned above; and R_{4d} may be selected from the above-mentioned R_4, R_4' and R_{29};



(6')

where R_{1e}, R_{2e} and R_{3e} have the same meanings as those mentioned above; and R_{4e} may be selected from the above-mentioned R_4, R_4' and R_{29};



(7')

where R_{1f}, R_{2f} and R_{3f} have the same meanings as those mentioned above; and R_{4f} may be selected from the above-mentioned R_4, R_4' and R_{29}.

If desired, the intermediates formed in the above-mentioned steps may optionally be purified, prior to being subjected to the next step, through any conventional purification including, for example, recrystallization, column chromatography, thin-

layer chromatography, high-performance liquid chromatography and the like. If also desired, the final products of the compounds of the present invention may optionally be purified through any conventional purification which is employed in the art of purifying organic compounds and which includes, for example, recrystallization, column chromatography, thin-layer chromatography, high-performance liquid chromatography and the like. To identify these compounds, employable is any of NMR spectrography, mass spectrography, IR spectrography, elementary analysis, measurement of melting point and others.

Preferred embodiments and their details of various definitions as referred to herein to be within the scope of the present invention are described below.

Unless otherwise specifically indicated herein, the terminology "lower" indicates that the group has from 1 to 6 carbon atoms. As preferred examples of the lower alkyl group as referred to herein, mentioned are linear or branched alkyl groups including a methyl group, an ethyl group, an n-propyl group, an i-propyl group, an n-butyl group, an i-butyl group, a sec-butyl group, a t-butyl group, an n-pentyl group, an i-pentyl group, a sec- pentyl group, a t- pentyl group, a 2-methylbutyl group, an n-hexyl group, a 1-methylpentyl group, a 2-methylpentyl group, a 3-methylpentyl group, a 4-methylpentyl group, a 1-ethylbutyl group, a 2-ethylbutyl group, a 1,1-dimethylbutyl group, a 2,2-dimethylbutyl group, a 3,3-dimethylbutyl group, a 1-ethyl-1-methyl propyl groups, etc.

The alkyl group having up to 7 carbon atoms is a linear or branched alkyl group, including a methyl group, an ethyl group, an n-propyl group, an i-propyl group, an n-butyl group, an i-butyl group, a sec-butyl group, a t-butyl group, an n-pentyl group, an i-pentyl group, a sec-pentyl group, a t-pentyl group, a 2-methylbutyl group, an n-hexyl group, a 1-methylpentyl group, a 2-methylpentyl group, a 3-methylpentyl group, a 4-methylpentyl group, a 1-ethylbutyl group, a 2-ethylbutyl group, a 3-ethylbutyl group, a 1,1-dimethylbutyl group, a 2,2-dimethylbutyl

group, a 3,3-dimethylbutyl group, a 1-ethyl-1-methylpropyl group, an n-heptyl group, a 1-methylhexyl group, a 2-methylhexyl group, a 3-methylhexyl group, a 4-methylhexyl group, a 5-methylhexyl group, a 1-ethylpentyl group, a 2-ethylpentyl group, a 3-ethylpentyl group, a 4-ethylpentyl group, a 1,1-dimethylpentyl group, a 2,2-dimethylpentyl group, a 3,3-dimethylpentyl group, a 4,4-dimethylpentyl group, a 1-propylbutyl group, etc.

The alkyl group having up to 8 carbon atoms is a linear or branched alkyl group, including a methyl group, an ethyl group, an n-propyl group, an i-propyl group, an n-butyl group, an i-butyl group, a sec-butyl group, a t-butyl group, an n-pentyl group, an i-pentyl group, a sec-pentyl group, a t-pentyl group, a 2-methylbutyl group, an n-hexyl group, a 1-methylpentyl group, a 2-methylpentyl group, a 3-methylpentyl group, a 4-methylpentyl group, a 1-ethylbutyl group, a 2-ethylbutyl group, a 3-ethylbutyl group, a 1,1-dimethylbutyl group, a 2,2-dimethylbutyl group, a 3,3-dimethylbutyl group, a 1-ethyl-1-methylpropyl group, an n-heptyl group, a 1-methylhexyl group, a 2-methylhexyl group, a 3-methylhexyl group, a 4-methylhexyl group, a 5-methylhexyl group, a 1-ethylpentyl group, a 2-ethylpentyl group, a 3-ethylpentyl group, a 4-ethylpentyl group, a 1,1-dimethylpentyl group, a 2,2-dimethylpentyl group, a 3,3-dimethylpentyl group, a 4,4-dimethylpentyl group, a 1-propylbutyl group, an n-octyl group, a 1-methylheptyl group, a 2-methylheptyl group, a 3-methylheptyl group, a 4-methylheptyl group, a 5-methylheptyl group, a 6-methylheptyl group, a 1-ethylhexyl group, a 2-ethylhexyl group, a 3-ethylhexyl group, a 4-ethylhexyl group, a 5-ethylhexyl group, a 1,1-dimethylhexyl group, a 2,2-dimethylhexyl group, a 3,3-dimethylhexyl group, a 4,4-dimethylhexyl group, a 5,5-dimethylhexyl group, a 1-propylpentyl group, a 2-propylpentyl group, etc.

The lower alkylene group is an alkylene group having 6 or less carbon atoms, including a methylene group, an ethylene group, a propylene group, a butylene group, a pentylene group, a hexylene group, etc. The lower alkenylene group is an alkenylene

group having 6 or less carbon atoms, including an ethenylene group, a 1-propenylene group, a 2-propenylene group, a 1-butenylene group, a 2-butenylene group, a 3-butenylene group, a 1-pentenylene group, a 2-pentenylene group, a 3-pentenylene group, a 4-pentenylene group, a 1-hexenylene group, a 2-hexenylene group, a 3-hexenylene group, a 4-hexenylene group, a 5-hexenylene group, etc.

The halogen atom includes a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom and an iodine atom. Preferred are a fluorine atom, a chlorine atom and a bromine atom.

The halo-lower alkyl group is a linear or branched alkyl group having up to 8 carbon atoms, which is substituted with one or more halogen atoms selected from fluorine, chlorine, bromine and iodine atoms. Preferred is a linear or branched alkyl group having up to 8 carbon atoms, which is substituted with one or more halogen atoms selected from fluorine, chlorine and bromine atoms. It includes, for example, a fluoromethyl group, a difluoromethyl group, a trifluoromethyl group, a chloromethyl group, a dichloromethyl group, a trichloromethyl group, a bromomethyl group, a dibromomethyl group, a tribromomethyl group, a 1-fluoroethyl group, a 1-chloroethyl group, a 1-bromoethyl group, a 2-fluoroethyl group, a 2-chloroethyl group, a 2-bromoethyl group, a 1,2-difluoroethyl group, a 1,2-dichloroethyl group, a 1,2-dibromoethyl group, a 2,2,2-trifluoroethyl group, a heptafluoroethyl group, a 1-fluoropropyl group, a 1-chloropropyl group, a 1-bromopropyl group, a 2-fluoropropyl group, a 2-chloropropyl group, a 2-bromopropyl group, a 3-fluoropropyl group, a 3-chloropropyl group, a 3-bromopropyl group, a 1,2-difluoropropyl group, a 1,2-dichloropropyl group, a 1,2-dibromopropyl group, a 2,3-difluoropropyl group, a 2,3-dichloropropyl group, a 2,3-dibromopropyl group, a 3,3,3-trifluoropropyl group, a 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl group, a 2-fluorobutyl group, a 2-chlorobutyl group, a 2-bromobutyl group, a 4-fluorobutyl group, a 4-chlorobutyl group, a 4-bromobutyl group, a 4,4,4-trifluorobutyl group, a 2,2,3,3,4,4,4-

heptafluorobutyl group, a perfluorobutyl group, a 2-fluoropentyl group, a 2-chloropentyl group, a 2-bromopentyl group, a 5-fluoropentyl group, a 5-chloropentyl group, a 5-bromopentyl group, a perfluoropentyl group, a 2-fluorohexyl group, a 2-chlorohexyl group, a 2-bromohexyl group, a 6-fluorohexyl group, a 6-chlorohexyl group, a 6-bromohexyl group, a perfluorohexyl group, a 2-fluoroheptyl group, a 2-chloroheptyl group, a 2-bromoheptyl group, a 7-fluoroheptyl group, a 7-chloroheptyl group, a 7-bromoheptyl group, a perfluoroheptyl group, etc.

The lower alkoxy group is a linear or branched alkyloxy group having up to 6 carbon atoms. It includes, for example, a methoxy group, an ethoxy group, an n-propyloxy group, an i-propyloxy group, an n-butyloxy group, an i-butyloxy group, a sec-butyloxy group, a t-butyloxy group, an n-pentyloxy group, an i-pentyloxy group, a sec-pentyloxy group, a t-pentyloxy group, a 2-methylbutoxy group, an n-hexyloxy group, an i-hexyloxy group, a t-hexyloxy group, a sec-hexyloxy group, a 2-methylpentyloxy group, a 3-methylpentyloxy group, a 1-ethylbutyloxy group, a 2-ethylbutyloxy group, a 1,1-dimethylbutyloxy group, a 2,2-dimethylbutyloxy group, a 3,3-dimethylbutyloxy group, a 1-ethyl-1-methylpropyloxy group, etc. Preferred are a methoxy group, an ethoxy group, an n-propyloxy group, an i-propyloxy group, an n-butyloxy group, an i-butyloxy group, a sec-butyloxy group, a t-butyloxy group, etc.

The lower cycloalkyl group is a cycloalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms, and preferably includes a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a cycloheptyl group, etc. More preferred are a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, etc.

The lower alkoxy-lower alkyl group is a linear or branched alkyl group having up to 8 carbon atoms, as substituted with a linear or branched alkyloxy group having up to 8 carbon atoms. For example, this includes a methoxymethyl group, a methoxyethyl group, a methoxypropyl group, a methoxybutyl group, a methoxypentyl group, a methoxyhexyl group, a methoxyheptyl group,

a methoxyoctyl group, an ethoxymethyl group, an ethoxyethyl group, an ethoxybutyl group, an ehtoxypentyl group, an ehtoxyhexyl group, an ethoxyheptyl group, a ethoxyoctyl group, a propyloxymethyl group, a propyloxyethyl group, a propyloxypropyl group, a propyloxybutyl group, a propyloxypentyl group, an i-propyloxymethyl group, an i-propyloxyethyl group, an i-propyloxypropyl group, an i-propyloxybutyl group, an i-propyloxypentyl group, a butyloxymethyl group, a butyloxyethyl group, a butyloxypropyl group, a butyloxybutyl group, an i-butyloxymethyl group, an i-butyloxyethyl group, an i-butyloxypropyl group, an i-butyloxybutyl group, a sec-butyloxymethyl group, a sec-butyloxyethyl group, a sec-butyloxypropyl group, a sec-butyloxybutyl group, a t-butyloxymethyl group, a t-butyloxyethyl group, a t-butyloxypropyl group, a t-butyloxybutyl group, a pentyloxymethyl group, a pentyloxyethyl group, a pentyloxypropyl group, a pentyloxybutyl group, a hexyloxymethyl group, a hexyloxyethyl group, a hexyloxypropyl group, etc.

The tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group is a lower alkyl group, such as that mentioned hereinabove, to which is bonded a trimethylsilyl group, a triethylsilyl group, a tripropylsilyl group or the like.

The lower alkylamino group is a linear or branched alkylamino group having up to 6 carbon atoms. This includes, for example, a methylamino group, an ethylamino group, an n-propylamino group, an i-propylamino group, an n-butylamino group, an i-butylamino group, a sec-butylamino group, a t-butylamino group, an n-pentylamino group, an i-pentylamino group, a sec-pentylamino group, a t-pentylamino group, a 2-methylbutylamino group, an n-hexylamino group, a 1-methylpentylamino group, a 2-methylpentylamino group, a 3-methylpentylamino group, a 4-methylpentylamino group, a 1-ethylbutylamino group, a 2-ethylbutylamino group, a 3-ethylbutylamino group, a 1,1-dimethylbutylamino group, a 2,2-dimethylbutylamino group, a 3,3-dimethylbutylamino group, a 1-ethyl-1-methylpropylamino group,

etc. More preferred are a methylamino group, an ethylamino group, an n-propylamino group, an i-propylamino group, an n-butylamino group, an i-butylamino group, a sec-butylamino group, a t-butylamino group, etc.

The lower alkylthio group is a linear or branched alkylthio group having up to 6 carbon atoms. This includes, for example, a methylthio group, an ethylthio group, an n-propylthio group, an i-propylthio group, an n-butylthio group, an i-butylthio group, a sec-butylthio group, a t-butylthio group, an n-pentylthio group, an i-pentylthio group, a sec-pentylthio group, a t-pentylthio group, a 2-methylbutylthio group, an n-hexylthio group, an i-hexylthio group, a t-hexylthio group, a sec-hexylthio group, a 2-methylpentylthio group, a 3-methylpentylthio group, a 1-ethylbutylthio group, a 2-ethylbutylthio group, a 1,1-dimethylbutylthio group, a 2,2-dimethylbutylthio group, a 3,3-dimethylbutylthio group, a 1-ethyl-1-methylpropylthio group, etc. More preferred are a methylthio group, an ethylthio group, an n-propylthio group, an i-propylthio group, an n-butylthio group, an i-butylthio group, a sec-butylthio group, a t-butylthio group, etc.

The lower alkylthio-lower alkyl group is a linear or branched alkyl group having up to 6 carbon atoms, such as that mentioned hereinabove, as substituted with a linear or branched alkylthio group having up to 6 carbon atoms, such as that mentioned hereinabove.

The lower alkoxycarbonyl group is a linear or branched alkyloxycarbonyl group with a alkyl moiety having up to 6 carbon atoms. This includes, for example, a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl group, an n-propyloxycarbonyl group, an i-propyloxycarbonyl group, an n-butyloxycarbonyl group, an i-butyloxycarbonyl group, a sec-butyloxycarbonyl group, a t-butyloxycarbonyl group, an n-pentyloxycarbonyl group, an i-pentyloxycarbonyl group, a sec-pentyloxycarbonyl group, a t-pentyloxycarbonyl group, a 2-methylbutyloxycarbonyl group, an n-hexyloxycarbonyl group, an i-hexyloxycarbonyl group, a t-

hexyloxycarbonyl group, a sec-hexyloxycarbonyl group, a 2-methylpentyloxycarbonyl group, a 3-methylpentyloxycarbonyl group, a 1-ethylbutyloxycarbonyl group, a 2-ethylbutyloxycarbonyl group, a 1,1-dimethylbutyloxycarbonyl group, a 2,2-dimethylbutyloxycarbonyl group, a 3,3-dimethylbutyloxycarbonyl group, a 1-ethyl-1-methylpropyloxycarbonyl group, etc. More preferred are a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl group, an n-propyloxycarbonyl group, an i-propyloxycarbonyl group, an n-butyloxycarbonyl group, an i-butyloxycarbonyl group, a sec-butyloxycarbonyl group, a t-butyloxycarbonyl group.

The lower alkanoyl group is a linear or branched alkylcarbonyl group having up to 6 carbon atoms. This includes, for example, a methylcarbonyl group, an ethylcarbonyl group, an n-propylcarbonyl group, an i-propylcarbonyl group, an n-butylcarbonyl group, an i-butylcarbonyl group, a sec-butylcarbonyl group, a t-butylcarbonyl group, an n-pentylcarbonyl group, an i-pentylcarbonyl group, a sec-pentylcarbonyl group, a t-pentylcarbonyl group, a 2-methylbutylcarbonyl group, an n-hexylcarbonyl group, an i-hexylcarbonyl group, a t-hexylcarbonyl group, a sec-hexylcarbonyl group, a 2-methylpentylcarbonyl group, a 3-methylpentylcarbonyl group, a 1-ethylbutylcarbonyl group, a 2-ethylbutylcarbonyl group, an 1,1-dimethylbutylcarbonyl group, a 2,2-dimethylbutylcarbonyl group, a 3,3-dimethylbutylcarbonyl group, a 1-ethyl-1-methylpropylcarbonyl group, etc. More preferred are a methylcarbonyl group, an ethylcarbonyl group, an n-propylcarbonyl group, an i-propylcarbonyl group, an n-butylcarbonyl group, an i-butylcarbonyl group, a sec-butylcarbonyl group, a t-butylcarbonyl group, etc.

The lower alkanesulfonyl group is a linear or branched alkanesulfonyl group having up to 6 carbon atoms. This includes, for example, a methanesulfonyl group, an ethanesulfonyl group, a 1-propanesulfonyl group, a 2-propanesulfonyl group, a 1-butanesulfonyl group, a 2-butanesulfonyl group, a 1,1-dimethylethanesulfonyl group, a 1-(2-methylpropane)sulfonyl

group, a 1-pentanesulfonyl group, a 2-pentanesulfonyl group, a 3-pentanesulfonyl group, a 1-(3-methylbutane)sulfonyl group, a 1,1-dimethylpropanesulfonyl group, a 1-hexanesulfonyl group, a 2-hexanesulfonyl group, a 3-hexanesulfonyl group, a 1-(2-methylpentane)sulfonyl group, a 1-(3-methylpentane)sulfonyl group, a 1-(4-methylpentane)sulfonyl group, a 2-ethylbuthanesulfonyl group, a 3-ethylbutanesulfonyl group, a 1,1-dimethylbutanesulfonyl group, a 2,2-dimethylbutanesulfonyl group, a 3,3-dimethylbutanensulfonyl group, a 1-ethyl-1-methylpropanesulfonyl group, etc.

The aryl group includes, for example, a phenyl group, a naphthyl group, etc. The terminology "naphthyl" as referred to herein includes 1-naphthyl and 2-naphthyl. The benzene ring or the naphthalene ring in this group may optionally be substituted by one or more substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group, a cyano group, a nitro group, a trifluoromethyl groups and the like, such as those mentioned hereinabove.

The arylsulfonyl group is a sulfonyl group, to which is bonded an aryl group such as that mentioned hereinabove, and includes, for example, a benzenesulfonyl group, a toluenesulfonyl group, a naphthalenesulfonyl group, etc.

The aryl-lower alkyl group is a lower alkyl group, such as that mentioned hereinabove, to which is bonded an aryl group such as that mentioned hereinabove, and includes, for example, a benzyl group, a 1-phenylethyl group, a 2-phenylethyl group, a phenylpropyl group, a phenylbutyl group, a phenylpentyl group, a phenylhexyl group, a naphthylmethyl group, a naphthylethyl group, a naphthylpropyl group, a naphthylbutyl group, a naphthylpentyl group, a naphthylhexyl group, etc.

The aryl-lower alkyloxy group includes, for example, a benzyloxy group, a 1-phenylethyloxy group, a 2-phenylethyloxy group, a phenylpropyloxy group, a phenylbutyloxy group, a phenylpentyloxy group, a phenylhexyloxy group, a naphthylmethyloxy group, a naphthylethyloxy group, a

naphthylpropyloxy group, a naphthylbutyloxy group, a naphthylpentyloxy group, etc., in which the benzene ring or the naphthalene ring may optionally be substituted.

The arylsulfonyl-lower alkyl group is a lower alkyl group, such as that mentioned hereinabove, to which is bonded an arylsulfonyl group such as that mentioned hereinabove, and includes, for example, a benzenesulfonylmethyl group, a toluenesulfonylmethyl group, a naphthalenesulfonylmethyl group, etc.

The arylsulfonylamino group is an amino group to which is bonded an arylsulfonyl group such as that mentioned hereinabove, and this includes, for example, a benzenesulfonylamino group, a toluenesulfonylamino group, a naphthalenesulfonylamino group, etc.

The aryloxy group is an aryl group, such as that mentioned hereinabove, to which is bonded an oxygen atom, and this includes, for example, a phenoxy group, a 1-naphthoxy group, a 2-naphthoxy group, etc.

The arylcarbonyl group is a carbonyl group to which is bonded an aryl group such as that mentioned hereinabove, and this includes, for example, a phenylcarbonyl group, a naphthylcarbonyl group, etc.

The arylcarbonylamino group is an amino group to which is bonded an arylcarbonyl group such as that mentioned hereinabove, and this includes, for example, a phenylcarbonylamino group, a naphthylcarbonylamino group, etc.

The aryl-lower alkenyl group is an alkenyl group having 6 or less carbon atoms, which is substituted by an aryl group such as that mentioned hereinabove, and this includes, for example, a phenylethenyl group, a naphthylethenyl group, etc.

The heterocyclic group includes, for example, a pyridyl group, a quinolyl group, an isoquinolyl group, a thiazolyl group, a thiadiazolyl group, a benzofuranyl group, a dibenzofuranyl group, a thianaphthalenyl group, a 1H-1,2,3-triazolyl group, a 1,2,4-triazolyl group, a tetrazolyl group, a furyl group, a

thienyl group, a pyrrolyl group, an imidazolyl group, a pyrimidinyl group, an indolyl group, a benzimidazolyl group, etc. The heterocyclic group may optionally be substituted by one or more substituents of halogen atoms and lower alkyl groups, such as those mentioned hereinabove, and the substituted heterocyclic group of that type includes, for example, a haloisoquinolyl group, a methylisoquinolyl group, etc.

The heterocyclic lower alkyl group means a lower alkyl group, such as that mentioned hereinabove, as substituted by a heterocyclic group, such as that mentioned hereinabove. This includes, for example, a pyridylmethyl group. The halo-heterocyclic lower alkyl group is a heterocyclic lower alkyl group, such as that mentioned hereinabove, in which the heterocyclic moiety is substituted with one or more halogens.

The heterocyclic lower alkylamino group is an amino group as substituted with a heterocyclic lower alkyl group, such as that mentioned hereinabove, and this includes, for example, a pyridylmethylamino group, etc. The heterocyclic lower alkylcarbamoyl group is a carbamoyl group as substituted with a heterocyclic lower alkyl group, such as that mentioned hereinabove, and this includes, for example, a pyridylmethylcarbamoyl group, etc.

The terminology "pyridyl" as referred to herein includes 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-pyridyl, for which the bonding position is not specifically defined. The same shall apply to the other heterocyclic groups as referred to herein, or that is, the bonding positions of the heterocyclic groups as referred to herein are not specifically defined.

The lower alkylenedioxybenzyl group includes, for example, a methylenedioxybenzyl group, an ethylenedioxybenzyl group, a propylenedioxybenzyl group, etc.

A suitable heterocyclic group used herein means a saturated or unsaturated mono- or polycyclic hetero ring containing at least one hetero atom such as an oxygen atom, a sulfur atom, a nitrogen atom, etc.

Preferable examples thereof include the following heterocyclic groups:

- 7- to 12-membered, preferably 9- or 10-membered unsaturated condensed heterocyclic group (preferably bicyclic group) having 1 to 5 nitrogen atoms, such as indolyl, isoindolyl, indolidinyl, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl, tetrazolopyridyl, tetrazolopyridazinyl (e.g. tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, etc.), dihydrotriazolopyridazinyl, or the like;
- 7- to 12-membered, preferably 9- or 10-membered unsaturated condensed heterocyclic group (preferably bicyclic group) having 1 to 3 sulfur atoms or S,S-dioxide thereof, such as dithianaphthalenyl (e.g. 4H-1,3-dithianaphthalenyl, 1,4-dithianaphthalenyl, etc.), benzothiophenyl or S,S-dioxide thereof (e.g. benzo[a]thiophenyl or S,S-dioxide thereof, benzo[b]thiophenyl or S,S-dioxide thereof, etc.), or the like;
- 3- to 8-membered, preferably 5- or 6-membered unsaturated hetero monocyclic group having 1 to 4 nitrogen atoms, such as pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl and its N-oxide, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl (e.g. 4H-1,2,3-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl, etc.), dihydrotriazinyl (e.g. 4,5-dihydro-1,2,4-triazinyl, 2,5-dihydro-1,2,4-triazinyl, etc.), or the like;
- 3- to 8-membered, preferably 5- or 6-membered saturated hetero monocyclic group having 1 to 4 nitrogen atoms, such as azetydinyl, pyrrolidinyl, imidazolydinyl, piperidinyl, pyrazolydinyl, piperadinyl, or the like;
- 7- to 12-membered, preferably 9- or 10-membered unsaturated condensed heterocyclic group (preferably bicyclic group) having 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as benzooxazolyl, benzooxadiazolyl, or the like;
- 3- to 8-membered, preferably 5- or 6-membered unsaturated hetero monocyclic group having 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as oxazolyl, isooxazolyl, oxadiazolyl

(e.g. 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, etc.), or the like;

- 3- to 8-membered, preferably 5- or 6-membered saturated hetero monocyclic group having 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as morpholinyl or the like;
- 7- to 12-membered, preferably 9- or 10-membered unsaturated condensed heterocyclic group (preferably bicyclic group) having 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, or the like;
- 3- to 8-membered, preferably 5- or 6-membered unsaturated hetero monocyclic group having 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as thiazolyl, 1,2-thiazolyl, thiadiazolyl (e.g. 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, etc.), or the like;
- 3- to 8-membered, preferably 5- or 6-membered saturated hetero monocyclic group having 1 to 2 sulfur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as thiazolydinyl;
- 3- to 8-membered, preferably 5- or 6-membered unsaturated hetero monocyclic group having one sulfur atom, such as thienyl or the like; etc.

Suitable "esterified carboxyl groups" are exemplified below.

The ester portion of the esterified carboxyl group suitably include a lower alkyl ester, such as methyl ester, ethyl ester, propyl ester, isopropyl ester, butyl ester, isobutyl ester, tertiary butyl ester, pentyl ester, or hexyl ester, which may have at least one appropriate substituent. Examples of the lower alkyl ester include lower alkanoyloxy(lower)alkyl ester, such as acetoxymethyl ester, propionyloxymethyl ester, butyryloxymethyl ester, valeryloxymethyl ester, pivaloyloxymethyl ester, hexanoyloxy methyl ester, 1-(or 2-)acetoxyethyl ester, 1-(2-, or 3-)acetoxypropyl ester, 1-(2-, 3- or 4-)acetoxybutyl ester, 1-(or 2-)propionyloxyethyl ester, 1-(2-, or 3-)propionyloxypropyl ester, 1-(or 2-)butyryloxyethyl ester, 1(or 2-

)isobutyryloxyethyl ester, 1-(or 2-)pivaloyloxyethyl ester, 1-(or 2-)hexanoyloxyethyl ester, isobutyryloxymethyl ester, 2-ethylbutyryloxymethyl ester, 3,3-dimethylbutyryloxymethyl ester, or 1-(or 2-)pentanoyloxyethyl ester, lower alkanesulfonyl(lower)alkyl ester, such as 2-mesylethyl ester, mono(di, or tri)halo(lower)alkyl ester, such as 2-iodoethyl ester, 2,2,2-trichloroethyl ester, lower alkoxycarbonyloxy(lower)alkyl ester, such as methoxycarbonyloxymethyl ester, ethoxycarbonyloxymethyl ester, propoxycarbonyloxymethyl ester, tertiary-butoxycarbonyloxymethyl ester, 1-(or 2-)methoxycarbonyloxyethyl ester, 1-(or 2-)ethoxycarbonyloxyethyl ester, or 1-(or 2-)isopropoxycarbonyloxyethyl ester, phthalizilidene(lower)alkyl ester or (5-lower alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)(lower)alkyl ester, such as (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl ester, (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl ester, or (5-propyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)ethyl ester, lower alkenyl ester, such as vinyl ester or allyl ester, lower alkynyl ester, such as ethynyl ester or propinyl ester, ar(lower)alkyl ester which may have at least one appropriate substituent, such as benzyl ester, 4-methoxybenzyl ester, 4-nitrobenzyl ester, phenethyl ester, trityl ester, benzhydryl ester, bis(methoxyphenyl)methyl ester, 3,4-dimethoxybenzyl ester, or 4-hydroxy-3,5-di-tertiary-butylbenzyl ester, aryl ester which may have at least one appropriate substituent, such as phenyl ester, 4-chlorophenyl ester, tolyl ester, tertiary-butylphenyl ester, xylyl ester, mesityl ester, or cumenyl ester, phthalidyl ester, etc.

Preferable examples of a carboxyl groups protected by esterification include lower alkoxycarbonyl and phenyl(or nitrophenyl)(C_1-C_4)alkoxycarbonyl. Most preferred are methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, and benzyloxycarbonyl.

Suitable amidated carboxyl groups include the following:

- a carbamoyl group;
- a mono- or di-lower alkyl carbamoyl group (as a lower alkyl group, those as described above can be used), such as

methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, isopropylcarbamoyl, n-butylcarbamoyl, t-butylcarbamoyl, N-methyl-N-(pyridylmethyl)carbamoyl, or the like;

- an aryl(lower alkyl)carbamoyl (as an aryl group and a lower alkyl group, those as described above can be used), such as benzylcarbamoyl, 3,4-methylenedioxybenzylcarbamoyl, diaminobenzylcarbamoyl, or phenethylcarbamoyl;
- a cyclo(lower alkyl)carbamoyl having 3 to 7 carbon atoms (as a cyclo lower alkyl group, those as described above can be used), such as cyclopropylcarbamoyl, cyclobutylcarbamoyl, cyclopentylcarbamoyl, cyclohexylcarbamoyl or the like;
- an arylcabamoyl group (as an aryl group, those as described above can be used), such as phenylcarbamoyl, naphthylcarbamoyl, or the like;
- a heterocyclic carbamoyl group (as a heterocyclic group, those as described above can be used), such as thiazolylcarbamoyl, thiadiazolylcarbamoyl, pyridyl-carbamoyl, triazolylcarbamoyl, tetrazolylcarbamoyl, N-methyl-N-pyridinecarbamoyl, morpholinocarbamoyl, or the like;
- a heterocyclic(lower alkyl)carbamoyl group (as a heterocyclic lower alkyl group, those as described above can be used), such as morpholinoethylcarbamoyl, pyridylmethylcarbamoyl, methylenedioxybenzylcarbamoyl, or the like;
- an N-di-substituted carbamoyl group containing nitrogen as a member of a nitrogen-containing heterocyclic ring, such as morpholinocarbonyl, thiomorpholinocarbonyl, 1-perhydroazepinylcarbonyl, 1,1-dioxothiazolydinecarbonyl, piperidinocarbonyl, 1-piperazinylcarbonyl, 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinylcarbonyl, 4-methyl-1-piperazinylcarbonyl, carboxypyrrolidinocarbonyl, or the like;
- a substituted sulfonylcarbomoyl group, etc.

The substituent for the substituted sulfonyl-carbamoyl group includes the above-described groups such as the alkyl group having carbon atoms up to 8, the halo lower alkyl group, the aryl lower alkyl group, the hydroxy-lower alkyl group, the

tri(lower alkyl)silyl(lower alkyl) group, the lower alkoxy-lower alkyl group, the lower alkylthio-lower alkyl group, the heterocyclic group, the aryl group, and the like. The aryl group may be sutstituted by a halogen atom, a lower alkyl group a halo lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, or the like. Specific examples of the substituted sulfonylcarbamoyl group include naphthylsulfonylcarbamoyl, benzenesulfonylcarbamoyl, nitrobenzenesulfonylcarbamoyl, trihalobenzenesulfonylcarbamoyl, lower alkoxybenzenesulfonylcarbamoyl, halobenzenesulfonylcarbamoyl, mono- or di-(lower alkyl)benzenesulfonylcarbamoyl, alkanesulfonylcarbamoyl having 1 to 8 carbon atoms, such as t-butylsulfonylcarbamoyl, butylsulfonylcarbamoyl, propylsulfonylcarbamoyl, isopropylsulfonylcarbamoyl, methylsulfonylcarbamoyl, octylsulfonylcarbamoyl, pentylsulfonylcarbamoyl, isopentylsulfonylcarbamoyl, hexylsulfonylcarbamoyl, or the like, trihalo(lower) alkylsulfonylcarbamoyl, phenyl(lower)alkylsulfonylcarbamoyl, tri-(lower)alkylsulfonylcarbamoyl, lower alkylthio(lower) alkylsulfonylcarbamoyl, lower alkoxy(lower)alkylsulfonylcarbamoyl, quinolinesulfonylcarbamoyl, or the like.

Suitable acyl groups include aliphatic acyl, aromatic acyl, heterocyclic acyl, and aliphatic acyl substituted with an aromatic group or a heterocyclic group, which are derived from carboxylic acid, carbonic acid, sulfonic acid, carbamic acid, and the like.

Examples of the aliphatic acyl include saturated or unsaturated non-cyclic or cyclic ones, for example, alkanoyl such as lower alkanoyl (e.g. formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, etc.), alkylsulfonyl such as lower alkyl sulfonyl (e.g. mesyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, pentylsulfonyl, hexylsulfonyl, etc.), carbamoyl, N-alkylcarbamoyl (e.g. methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, etc.), alkoxycarbonyl such as lower alkoxy carbonyl (e.g. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl,

butoxycarbonyl, tertiary-butoxycarbonyl, etc.), alkenyloxycarbonyl such as lower alkenyloxycarbonyl (e.g. vinyloxycarbonyl, allyloxycarbonyl, etc.), alkenoyl such as lower alkenoyl (e.g. acryloyl, methacryloyl, chlotonoyl, etc.), cycloalkanecarbonyl such as cyclo(lower)alkanecarbonyl (e.g. cyclopropanecarbonyl, cyclopentanecarbonyl, cyclohexanecarbonyl, etc.)、and the like.

Examples of the aromatic acyl include C_6-C_{10} aroyl (e.g. benzoyl, toluoyl, xyloyl, etc.), N-(C_6-C_{10})arylcarbamoyl (e.g. N-phenylcarbamoyl, N-tolylcarbamoyl, N-naphthylcarbamoyl, etc.), C_6-C_{10} arenesulfonyl (e.g. benzenesulfonyl, tosyl, etc.), and the like.

Examples of the heterocyclic acyl include heterocyclic carbonyl, heherocyclic (lower)alkanoyl (e.g. heterocyclic acetyl, heterocyclic propanoyl, heterocyclic butanoyl, heterocyclic pentanoyl, heterocyclic hexanoyl, etc.), heterocyclic (lower)alkenoyl (e.g. heterocyclic propenoyl, heterocyclic butenoyl, heterocyclic pentenoyl, heterocyclic hexenoyl, etc.) heterocyclic glyoxyloyl, heterocyclic sulfinyl, heterocyclic sulfonyl, etc.

The aromatic group-bound aliphatic acyl includes aralkoxycarbonyl such as phenyl(lower)alkoxycarbonyl (e.g. benzyloxycarbonyl, phenethyloxycarbonyl, etc.).

These acyl groups may be substituted with one or more appropriate substituent, such as a nitro group. An example thereof is nitroaralkoxycarbonyl (e.g. nitrobenzyloxy-carbonyl, etc.).

Preferred salts of the benzimidazole derivatives of the present invention are non-toxic, ordinary pharmaceutically acceptable salts thereof. For example, mentioned are salts of the derivatives with bases as well as acid-addition salts of the derivatives, which include, for example, salts thereof with inorganic bases, such as salts with alkali metals (e.g., sodium, potassium); salts with alkaline earth metals (e.g., calcium, magnesium); ammonium salts; salts with organic amines (e.g.,

triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine); salts with inorganic acids (e.g., hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid); salts with organic carboxylic acids (e.g., formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, maleic acid, tartaric acid); salts with sulfonic acids (e.g., methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid); salts with basic or acidic amino acids (e.g., arginine, aspartic acid, glutamic acid), etc.

The compounds of the invention could contain one or more chiral centers, therefore they could be enantiomers or diastereomers. Few of the compounds containing alkenyl group could also be cis- or trans- isomers. In both cases, each of such isomers as well as the mixture thereof are within the scope of this invention.

The compounds of the invention can also exist as tautomers, and individual of such tautmers and the mixture thereof are within the scope of this invention.

The compounds of the invention and their salts can be solvate, which are also within the invention. The solvent for the solvate is preferably water or ethanol.

Specific examples of benzimidazole derivatives of formula (IX) include 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylbenzimidazole, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 5-(4-chlorobenzenesulfonyl-carbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-5-(2-naphthalenesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-methanesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chloro-benzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-octanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-propanesufonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-

methylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole, N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazol-6-yl]acrylamide, N-benzenesulfonyl-2-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazol-6-yl]acetamide, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-naphthalenesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-naphthalenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-(4-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(3-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-trifluoromethanesulfonylcarbamoylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-methoxybenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(α-toluenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(2,5-dimethylbenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(4-nitrobenzenesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[4-(trifluoromethyl)benzenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole, 6-(2-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-hydroxybenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxybenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-carboxybenzimidazole, 6-benzenesulfonyl-

carbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylaminobenzimidazole, 2-amino-6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-heptylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-chloromethyl-benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxymethylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-i-propylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylthiobenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylthiobenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylthiobenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-hexylthiobenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-phenylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-benzylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole, 6-benzenesulfonyl-carbamoyl-1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylaminomethyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazol-6-yl]propionamide, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(8-quinolinesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-(4-t-butylbenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidaozle, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethyl-benzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-

dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-propanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-ethanesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(propanesultam-1-ylcarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-cyclopropylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(3-methylbutane)sulfonylcarbamoyl]-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(1-hexanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 7-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[1-[3-(trimethylsilyl)propane]sulfonylcarbamoyl]-benzimidazole, 4-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-(1-ethanesulfonyl-carbamoyl)-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-methoxyethane)-sulfonylcarbamoyl]-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(1-hexanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl(1-pentanesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6[1-[3-(methylthio)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethyl-benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-[1-(3-methyl)-butanesulfonylcarbamoyl]benzimidazole, 5-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-5-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-methoxyethanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)-

benzyl]-2-ethylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(2-pyridyl)benzyl]-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole, 6-(butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole, 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethyl)benzyl]benzimidazole, 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]-benzimidazole, 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-hydroxybenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole, and 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole, etc.

Specific examples of compounds of formula (X) include 1-(2-cyanobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-N-propyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-n-butyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(2-cyanobenzyl)-6-(2-cyanobenzyloxycarbonyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole, 2-benzyl-6-ethoxycarbonyl-1-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole, 1-n-butyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole, 6-

carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-1-(2-cyanobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 5-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-trifluoro-methylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole, 5-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole, 2-benzyl-5-ethoxycarbonylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 5-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethyl-benzimidazole, 1-methyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole, 2-n-propyl-1-i-propyl-6-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-n-butyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-benzyl-1-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-cyanobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridyl-

methyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzyl]benzimidazole, 2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-benzenesulfonyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-benzenesulfonyl-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-phenylethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-phenylethyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 1-[4-(benzenesulfonylamino)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)aminomethyl]-benzimidazole, 2-benzyl-6-carboxy-1-methylbenzimidazole, 4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methyl-benzimidazole, 6-carboxy-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-5-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole, 1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole, 6-carboxy-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethyl-

benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-6-(n-butylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(thiazol-2-ylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole, 1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-[sec-(2,4-dichlorophenethyl)]-2-methylbenzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(phenylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-thiadiazol-2-ylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(tetrazol-5-ylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-triazol-3-ylcarbamoyl)-benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-(1,3,4-triazol-2-ylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(3-pyridylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(4-pyridylcarbamoyl)benzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-pyridyl-methyl)benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-nitro-benzyl)benzimidazole, 1-(4-aminobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-ethoxy-carbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]benzimidazole, 1-[(4-benzoyl)-benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-[(4-benzoyl)-benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole, 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxy-carbonyl-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-(2-quinolylmethyl)-benzimidazole, 1-(2,4-dichloro-benzyl)-2-hydroxy-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 6-

ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]-benzimidazole, and 6-carboxy-2-methyl-[3-(4-bromoisoquinolyl)-methyl]benzimidazole, etc.

Specific examples of benzimidazole derivatives of formula (XI) include 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-phenylbenzimidazole, 2-benzyl-5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-benzimidazole, 2-benzyl-6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-benzimidazole, 2-benzyl-5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-benzimidazole, 2-benzyl-6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-benzimidazole, 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-benzimidazole, 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-benzimidazole, 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-benzimidazole, 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetic acid, methyl 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole-6-acrylate, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylic acid, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[2-(pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methoxymethyl-benzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethyl-benzimidazole, and 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethyl-benzimidazole, etc.

Specific examples of benzimidazole derivatives of formula (XII) include 6-t-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-mesylamino-2-n-propyl-benzimidazole, 6-acetylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-benzimidazole, 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-ureido-benzimidazole, 6-t-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole, and 6-(1-butanesulfonylamino)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, etc.

Specific examples of benzimidazole derivatives of formula (XIII) include 1-(2-chlorobenzyl)-6-cyano-2-cyclopropyl-benzimidazole, and 1-(2-chlorobenzyl)-6-cyano-2-n-propyl-benzimidazole, etc. Specific examples of benzimidazole derivatives of formula (VI) include 1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-dimethylaminophenylmethylcarbamoyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-thiomorpholinocarbonyl-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-(2-pyridyl-carbamoyl)benzimidazole, 6-(2-carboxy-1-pyrrolidinocarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-piperonylcarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(homopiperidinocarbonyl)-2-n-propyl-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridyl)carbamoyl]-2-n-propylbenzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-(fluorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-(piperonyl-carbamoyl)benzimidazole, 2-[[1-(2-chlorobenzyl)-2-ethyl-benzimidazol-6-yl]carbonylaminomethyl]pyridine-1-oxide, and 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)-benzimidazole, etc.

The present invention further includes, within its scope, the following novel benzimidazole derivatives: 1-(2-bromobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxy-carbonyl-1-(2-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxy-carbonyl-1-(4-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxy-carbonyl-1-(3-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(3-methylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 2-cyclopropyl-6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-pentylbenzimidazole, 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(3-methylbenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 2-n-butyl-7-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 6-carboxy-1-(2-fluorobenzyl)-2-

cyclopropylbenzimidazole, 2-n-butyl-6-carboxy-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-morpholinocarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-n-butyl-5-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-morpholinocarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-phenylcarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(4-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(3-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 1-(3-methylbenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-7-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-(2-pyridylmethylcarbamoyl)-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(3-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(4-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)-benzyl]benzimidazole, 1-(3,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole, 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(4-t-butylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(4-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-

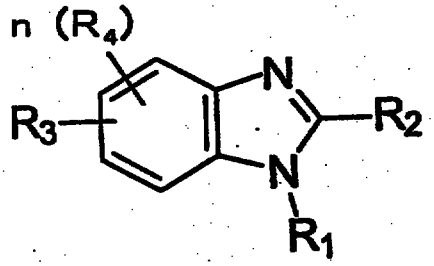
benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)-benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-benzyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(4-t-butyl-benzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole, 1-benzyl-6-carboxy-2-methyl-benzimidazole, 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-benzyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-chlorobenzyl)-2-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-benzimidazole, 1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-methylbenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-benzyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-t-butylbenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 6-carbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-7-ethoxy-carbonyl-2-methylbenzimidazole, 7-carboxy-1-(2,4-dichloro-benzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-4-ethoxy-carbonyl-2-methylbenzimidazole, 4-carboxy-1-(2,4-dichloro-benzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxy-carbonyl-2-methylbenzimidazole, 5-carboxy-1-(2,4-dichloro-benzyl)-2-methylbenzimidazole, and 6-(n-butylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole.

The benzimidazole derivatives and their pharmaceutically acceptable salts of the present invention that are mentioned hereinabove are effective for preventing and treating various disorders of, for example, impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, etc.), syndrome of insulin resistance (e.g., insulin receptor disorders, Rabson-Mendenhall syndrome, leprechaunism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing syndrome, acromegaly, etc.), hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders (e.g., stenocardia, cardiac failure, etc.), hyperglycemia (e.g., abnormal saccharometabolism such as feeding disorders, etc.), and hypertension based on their blood sugar level-depressing activity, as well as stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis, etc.), tubulointerstitial disorders (e.g., renopathy induced by FK506, cyclosporin, etc.), renal failure, atherosclerosis, angiostenosis (e.g., after percutaneous arterioplasty), distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions (e.g., bronchitis, asthma (chronic asthma, allergic asthma), etc.), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders (e.g., hypersensitive enteropathy syndrome, etc.), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence, etc.), and diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermatopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy, etc.), nephritis, cancerous cachexia, and restenosis after PTCA based on their cGMP-PDE (especially PDE-V)-inhibiting activity, smooth muscle relaxing activity, bronchodilating activity, vasodilating activity, smooth muscle cell suppressing activity, and antiallergic activity.

In addition, we, the present inventors, have further found that the benzimidazole derivatives which we have disclosed in

Japanese Patent Application Laid-Open No. 5-222000 as c-GMP phosphodiesterase inhibitors also have the above-mentioned activities, and have now confirmed that these benzimidazole derivatives are also effective for preventing and treating the above-mentioned diseases and disorders like the compounds mentioned hereinabove.

Accordingly, the present invention further includes pharmaceutical compositions comprising, as an active ingredient, any of benzimidazole derivatives of the following formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, which are effective for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications (e.g., diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, etc.), syndrome of insulin resistance (e.g., insulin receptor disorders, Rabson-Mendenhall syndrome, leprechaunism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing syndrome, acromegaly, etc.), hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders (e.g., stenocardia, cardiac failure, etc.), hyperglycemia (e.g., abnormal saccharometabolism such as feeding disorders, etc.), or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis, etc.), tubulointerstitial disorders (e.g., renopathy induced by FK506, cyclosporin, etc.), renal failure, atherosclerosis, angiostenosis (e.g., after percutaneous arterioplasty), distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions (e.g., bronchitis, asthma (chronic asthma, allergic asthma), etc.), allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders (e.g., hypersensitive enteropathy syndrome, etc.), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence, etc.), and diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermatopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy, etc.), nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA.



(I)

In formula (I):

R_1 represents a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group; and said lower alkyl group may be substituted by an aryl group or an aryl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, an aryl-lower alkyloxy group, a haloaryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, a cyanoaryl group, and a heterocyclic group, or by a heterocyclic group;

R_2 represents a hydrogen atom, a lower cycloalkyl group, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, a mercapto group, a lower alkylthio group, an amino group, a lower alkylamino group, a carboxyl group, an aryl group, or a lower alkyl group; and said lower alkyl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkoxy group, a cyano group, a chlorocarbonyl group, an aryl group, or a heterocyclic group;

R_3 represents a carboxyl group, an esterified carboxyl group, an amidated carboxyl group, an amino group, an amido group, or a sulfonyl group; and said amino group and said amido group may be substituted by an acyl group or a sulfonyl group; and a halogen atom, an amino group, or an acylamino group is bonded to said sulfonyl group; or R_3 may be bonded to the skeleton via a lower alkylene or alkenylene group; and

R_4 represents a neutral substituent. R_4 includes a halogen atom, and a lower alkyl group, an aralkyl group, an alkynyl group, a lower alkyloxy group, and halogen-substituted groups of these. Where R_4 is a hydrocarbon group, it may be either saturated or unsaturated, or either linear or cyclic, or may even be branched. For the halogen atom and the halogen-substituted groups, the kind of the halogen is not specifically defined. For the latter, the number of halogens substituted is not specifically defined.

n means an integer from 0 to 3. Thus, one, two or three R_4s may be bonded to the skeleton, or no R_4 may be bonded thereto. The position of R_4 may be any of the ortho-position, the meta-position and the para-position relative to the other substituent.

Specific examples of benzimidazole derivatives of formula (I) include 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 1-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-2-butyl-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 2-butyl-6-ethoxycarbonyl-1-(4-methoxycarbonylbenzyl)benzimidazole, 2-butyl-6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole, 2-butyl-6-ethoxycarbonyl-1-(2-trifluoromethylbenzyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-isopropylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-7-ethoxycarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-propylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-carboxybenzimidazole, 2-butyl-6-carboxy-1-(4-carboxybenzyl)benzimidazole, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropylbenzimidazole, 2-butyl-5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)imidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-dimethylcarbamoylbenzimidazole, 6-(benzylcarbamoyl)-2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 2-

butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-morpholinocarbonylbenzimidazole, 2-butyl-6-carbamoyl-(2-chlorobenzyl)-benzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-methylpiperazinyl)carbonylbenzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-(methylcarbamoyl)benzimidazole, 6-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole, 6-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylbenzimidazole, 6-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropylbenzimidazole, 2-butyl-5-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 2-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-(isopropylcarbonyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloroformyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(methylcarbamoyl)-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(ethylcarbamoyl)-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(isopropyl)carbamoyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(piperidinocarbonyl)-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(morpholinocarbonyl)-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-(2-morpholinoethyl)carbamoyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazinyl]carbonyl-2-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-propyl-6-(2-pyridylmethyl)carbamoylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-propyl-6-[4-(4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)butyl]carbamoylbenzimidazole, etc.

To use the benzimidazole derivatives of the present invention for treating diseases or disorders such as those mentioned hereinabove, they may be formulated into pharmaceutical compositions of ordinary forms, which comprise, as an active ingredient, any of the derivatives along with pharmaceutically acceptable carriers, such as organic or inorganic solid or liquid vehicles, and which are suitable for peroral administration, parenteral administration or external application. The pharmaceutical compositions may be of any solid form of tablets, granules, powders, capsules, etc., or may be of any liquid form of solutions, suspensions, syrups, emulsions, lemonades, etc.

If desired, the pharmaceutical compositions may further contain a pharmaceutical aid, a stabilizer, a wetting agent, and

also any ordinary additive of, for example, lactose, citric acid, tartaric acid, stearic acid, magnesium stearate, terra alba, sucrose, corn starch, talc, gelatin, agar, pectin, peanut oil, olive oil, cacao butter, ethylene glycol, etc.

The amount of the above-mentioned derivative of the present invention to be used shall vary, depending on the age and the condition of patients, the type and the condition of diseases or disorders, and the type of the derivative to be used. In general, for peroral administration, the dose of the derivative may be from 1 to 100 mg/kg; and for intramuscular injection or intravenous injection, it may be from 0.1 to 10 mg/kg. Such a unit dose may be applied to a patient once to four times a day.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 shows chemical formulae of compound (42) to compound (47).

Fig. 2 shows chemical formulae of compound (48) to compound (53).

Fig. 3 shows chemical formulae of compound (54) to compound (59).

Fig. 4 shows chemical formulae of compound (60) to compound (65).

Fig. 5 shows chemical formulae of compound (66) to compound (71).

Fig. 6 shows chemical formulae of compound (72) to compound (77).

Fig. 7 shows chemical formulae of compound (78) to compound (83).

Fig. 8 shows chemical formulae of compound (84) to compound (89).

Fig. 9 shows chemical formulae of compound (90) to compound (95).

Fig. 10 shows chemical formulae of compound (96) to compound (101).

Fig. 11 shows chemical formulae of compound (102) to compound (107).

Fig. 12 shows chemical formulae of compound (108) to compound (113).

Fig. 13 shows chemical formulae of compound (114) to compound (119).

Fig. 14 shows chemical formulae of compound (120) to compound (125).

Fig. 15 shows chemical formulae of compound (126) to compound (131).

Fig. 16 shows chemical formulae of compound (132) to compound (137).

Fig. 17 shows chemical formulae of compound (138) to compound (143).

Fig. 18 shows chemical formulae of compound (144) to compound (149).

Fig. 19 shows chemical formulae of compound (150) to compound (155).

Fig. 20 shows chemical formulae of compound (156) to compound (161).

Fig. 21 shows chemical formulae of compound (162) to compound (167).

Fig. 22 shows chemical formulae of compound (168) to compound (173).

Fig. 23 shows chemical formulae of compound (174) to compound (179).

Fig. 24 shows chemical formulae of compound (180) to compound (185).

Fig. 25 shows chemical formulae of compound (186) to compound (191).

Fig. 26 shows chemical formulae of compound (192) to compound (197).

Fig. 27 shows chemical formulae of compound (198) to compound (203).

Fig. 28 shows chemical formulae of compound (204) to compound (209).

Fig. 29 shows chemical formulae of compound (210) to compound (215).

Fig. 30 shows chemical formulae of compound (216) to compound (221).

Fig. 31 shows chemical formulae of compound (222) to compound (227).

Fig. 32 shows chemical formulae of compound (228) to compound (233).

Fig. 33 shows chemical formulae of compound (234) to compound (239).

Fig. 34 shows chemical formulae of compound (240) to compound (245).

Fig. 35 shows chemical formulae of compound (246) to compound (251).

Fig. 36 shows chemical formulae of compound (252) to compound (257).

Fig. 37 shows chemical formulae of compound (258) to compound (263).

Fig. 38 shows chemical formulae of compound (264) to compound (269).

Fig. 39 shows chemical formulae of compound (270) to compound (275).

Fig. 40 shows chemical formulae of compound (276) to compound (281).

Fig. 41 shows chemical formulae of compound (282) to compound (287).

Fig. 42 shows chemical formulae of compound (288) to compound (293).

Fig. 43 shows chemical formulae of compound (294) to compound (299).

Fig. 44 shows chemical formulae of compound (300) to compound (305).

Fig. 45 shows chemical formulae of compound (306) to compound (311).

Fig. 46 shows chemical formulae of compound (312) to compound (316).

Fig. 47 shows chemical formulae of compound (317) to compound (322).

Fig. 48 shows chemical formulae of compound (323) to compound (328).

Fig. 49 shows chemical formulae of compound (329) to compound (334).

Fig. 50 shows chemical formulae of compound (335) to compound (340).

Fig. 51 shows chemical formulae of compound (341) to compound (346).

Fig. 52 shows chemical formulae of compound (347) to compound (352).

Fig. 53 shows chemical formulae of compound (353) to compound (358).

Fig. 54 shows chemical formulae of compound (359) to compound (364).

Fig. 55 shows chemical formulae of compound (365) to compound (370).

Fig. 56 shows chemical formulae of compound (371) to compound (376).

Fig. 57 shows chemical formulae of compound (377) to compound (382).

Fig. 58 shows chemical formulae of compound (383) to compound (386).

Best Mode for Carrying Out the Invention

The present invention is illustrated more specifically by referring to the following Examples. However, the present invention is not limited thereto.

Production Example 1

Production of ethyl 3-[N-(2-bromobenzyl)butyrylamino]-4-

nitrobenzoate

One-hundred milligrams of sodium hydride (60% water-in-oil suspension) were added to a solution of 247 mg of ethyl 3-butyrylamino-4-nitrobenzoate in 10 ml of N,N-dimethylformamide in a nitrogen atmosphere at room temperature in some divided portions. The reaction suspension was stirred at the same temperature for 1 hour, and a solution of 244 mg of 2-bromobenzyl bromide in 2 ml of N,N-dimethylformamide was gradually added dropwise thereto over a period of 10 minutes. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and was poured in ice water. The oily substance precipitated was extracted with methylene chloride. The organic solvent layer was washed with water, dried, and then concentrated under reduced pressure. The residue was developed through silica-gel flash column chromatography, and was eluted with a mixture of 25% ethyl acetate and n-hexane to give 540 mg of yellow oil of ethyl 3-[N-(2-bromobenzyl)butyrylamino-4-nitrobenzoate.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.87 (3H, t, J=8Hz), 1.48 (3H, t, J=8Hz), 1.68 (2H, sextet, J=8Hz), 2.03 (2H, t, J=8Hz), 4.30-4.46 (2H, m), 4.70 (1H, d, J=15Hz), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 7.08-7.34 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.66 (1H, d, J=1Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz 8.16 (1H, dd, J=1, 8Hz)

Production Example 2

Production of ethyl 3-[N-(2-chlorobenzyl)benzoylamino]-4-nitrobenzoate

In the same manner as in Production Example 1, 480 mg of yellow crystals of ethyl 3-[N-(2-chlorobenzyl)benzoylamino]-4-nitrobenzoate were formed from 450 mg of ethyl 3-benzoylamino-4-nitrobenzoate and 243 mg of 2-chlorobenzyl bromide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.35 (3H, t, J=8Hz), 4.35 (2H, q, J=8Hz), 4.76 (1H, bd, J=15Hz), 5.82 (1H, bd, J=15Hz), 7.10-8.00 (12H, m)

mp : 111−113℃

Production Example 3

Production of ethyl 3-[N-(2-fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitrobenzoate

In the same manner as in Production Example 1, 394 mg of yellow oil of ethyl 3-[N-(2-fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitrobenzoate were formed from 300 mg of ethyl 3-butyrylamino-4-nitrobenzoate and 243 mg of 2-fluorobenzyl bromide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.85 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.65 (2H, sextet, J=8Hz), 1.98 (2H, t, J=8Hz), 4.30-4.45 (2H, m), 4.60 (1H, d, J=10Hz), 5.25 (1H, d, J=10Hz), 6.88 (2H, t, J=8Hz), 7.08 (2H, dd, J=5, 8Hz), 7.24 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.41 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.69 (1H, d, J=1Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H, dd, J=1, 8Hz)

Production Example 4

Production of ethyl 3-[N-(4-fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitrobenzoate

In the same manner as in Production Example 1, 400 mg of yellow oil of ethyl 3-[N-(4-fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitrobenzoate were formed from 300 mg of ethyl 3-butyrylamino-4-nitrobenzoate and 243 mg of 4-fluorobenzyl bromide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.86 (3H, t, J=8Hz), 1.37 (3H, t, J=8Hz), 1.56-1.76 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 4.32-4.46 (2H, m), 4.40 (1H, d, J=14Hz), 5.23(1H, d, J=14Hz), 6.95 (2H, t, J=8Hz), 7.10 (2H, dd, J=5, 8Hz), 7.47 (1H, d, J=1Hz), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1, 8Hz)

Production Example 5

Production of ethyl 3-[N-(2-cyanobenzyl)butyrylamino]-4-nitrobenzoate

Potassium carbonate (296 mg) was added to a solution of 200 mg of ethyl 3-butyrylamino-4-nitrobenzoate and 154 mg of 2-cyanobenzyl bromide in N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at 20 ℃ for 3 hours. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate and with water. The organic layer

was washed with water and with a sodium chloride aqueous solution, and was then dried over magnesium sulfate. The solvent was distilled off under reduced pressure to give 330 mg of yellow oil of ethyl 3-[N-(2-cyanobenzyl)butyrylamino]-4-nitrobenzoate.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.86 (3H, t, J=8Hz), 1.49 (3H, t, J=8Hz), 1.67 (2H, sextet, J=8Hz), 2.02 (2H, t, J=8Hz), 4.28-4.52 (2H, m), 4.90 (1H, d, J=15Hz), 5.28 (1H, d, J=15Hz), 7.40 (1H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.70 (1H, d, J=1Hz), 7.74 (1H, dd, J=1, 8Hz), 8.02 (1H, d, J=10Hz), 8.22 (1H, dd, J=1, 10Hz)

Production Example 6

The following compounds were produced in the same manner as in Production Example 5.

Production Example 6-1

Ethyl 3-[N-(3-fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitrobenzoate

Properties of the compound:

yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 1.35 (3H, t, J=7.5Hz), 1.68 (2H, m), 2.00 (2H, t, J=7.5Hz), 4.36 (1H, d, J=15Hz), 4.40 (2H, m), 5.31 (1H, d, J=15Hz), 6.85-7.28 (4H, m), 7.60 (1H, d, J=1.5Hz), 7.97 (1H, d, J=10Hz), 8.16 (1H, dd, J=10,1.5Hz)

Production Example 6-2

Ethyl 4-nitro-3-[N-(2-pyridylmethyl)-n-butyrylamino] benzoate

This compound was used in the subsequent step at once.

Property of the compound:

yellow oil.

Production Example 6-3

Ethyl 3-[N-(2,6-dichlorobenzyl)butyrylamino]-4-nitrobenzoate

Properties of the compound:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.89 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70 (2H, m), 2.03 (2H, t, J=7.5Hz), 4.36 (2H, m), 4.96 (1H, d, J=13.5Hz), 5.70(1H, d, J=13.5Hz), 7.10-7.28 (3H, m), 7.49 (1H, d, J=1.5Hz), 8.03 (1H, d, J=7.5Hz), 8.14 (1H, dd, J=7.5 and 1.5Hz)

mp : 85−89℃

Production Example 6-4

Ethyl 3-[N-(3-methylbenzyl)propionylamino]-4-nitrobenzoate

This compound was used in the subsequent step at once.

Property of the compound:

yellow oil.

Production Example 6-5

Ethyl 3-[N-(2-fluorobenzyl)cyclopropanecarbonylamino]-4-nitrobenzoate

Properties of the compound:

yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.60-0.71 (2H, m), 0.99-1.14 (3H, m), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 4.37 (2H, m), 4.62 (1H, d, J=12Hz), 5.30 (1H, d, J=12Hz), 6.92 (1H, t, J=7.5Hz), 7.10 (1H, t, J=7.5Hz), 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, t, J=7.5Hz), 7.80 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=7.5Hz), 8.14 (1H, dd, J=7.5 and 2Hz)

Production Example 6-6

Ethyl 3-[N-(2-chlorobenzyl)cyclobutanecarbonylamino]-4-nitrobenzoate

Properties of the compound:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.37 (3H, t, J=7.5Hz), 1.68-1.87 (4H, m), 2.22-2.58 (2H, m), 2.75-2.94 (1H, m), 4.23-4.46 (2H, m), 4.63 (1H, d, J=15Hz), 5.45 (1H, d, J=15Hz), 7.14-7.24 (3H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=2Hz), 7.97 (1H, d, J=9Hz), 8.13 (1H, dd, J=9, 2Hz)

Production Example 6-7

Ethyl 3-cyclobutanecarbonylamino-4-nitrobenzoate

Properties of the compound:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.43 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86-2.19 (2H, m), 2.22-2.54 (4H, m), 3.20-3.41 (1H, m), 4.43 (2H, q, J=7.5Hz), 7.80 (1H, dd, J=10, 2Hz), 8.26 (1H, d, J=10Hz), 9.45 (1H, d, J=2Hz)

mp : 94−96℃

Production Example 7

Production of 3-acetylamino-4-nitrobenzamide

Oxalyl chloride (3.91 ml) was added dropwise to a solution

of 7.00 g of 3-acetylamino-4-nitrobenzoic acid in 50 ml of dichloromethane in a nitrogen atmosphere while being cooled with ice, and the mixture was stirred for 1 hour while being cooled with ice and then at room temperature for 2.5 hours. The reaction solvent was distilled off under reduced pressure, and the residue was then dissolved in 50 ml of tetrahydrofuran. The solution was added dropwise to 28% aqueous ammonia in a nitrogen atmosphere while being cooled with ice. The reaction solution was stirred for 1 hour, and water and ethyl acetate were added thereto. Approximately 8 g of the solid material precipitated were collected through filtration. After the filtrate was separated, the organic layer was washed with water, and dried over magnesium sulfate. Then, the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the residue. The solid material precipitated and the residue were combined, washed with hot ethyl acetate, and collected through filtration to give 4.94 g of 3-acetylamino-4-nitrobenzamide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 2.08 (3H, s), 7.68 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.94-8.05 (2H, m), 8.23 (1H, brs)

Mass (FAB) : 224

Production Example 8

Production of 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzamide

3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzamide was produced from the compound in the same manner as in Production Example 7.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 1.86 (3H, s), 4.64 (1H, d, J=15Hz), 5.06 (1H, d, J=15Hz), 7.22-7.40 (4H, m), 7.73 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J=2Hz), 8.03 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.14 (1H, d, J=9Hz), 8.22 (1H, br s)

Production Example 9

Production of 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenznitrile

Thirty milliliters of 1,4-dioxane were added dropwise to a

solution of 1.70 ml of titanium tetrachloride in 4 ml of dichloromethane in a nitrogen atmosphere while being cooled with ice. Then, a solution of 2.70 g of 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzamide in 65 ml of 1,4-dioxane was added dropwise thereto. After the mixture was stirred for 15 minutes, 3.14 g of triethylamine were added thereto, and the mixture was stirred for 2 hours while being cooled with ice. After the completion of the reaction, the solvent was distilled off under reduced pressure, and the residue was extracted with ethyl acetate and with water. The organic layer was washed with water, and was dried over magnesium sulfate. Subsequently, the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified through column chromatography [200 ml, a mixture of n-hexane and ethyl acetate at a ratio of 4:1] to give 1.21 g of 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenznitrile.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.92 (3H, s), 4.61 (1H, d, J=15Hz), 5.40 (1H, d, J=15Hz), 7.18-7.50 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.01 (1H, d, J=9Hz) Mass (FAB) : 300

IR (Nujol) : 2250cm^{-1}

Production Example 10

Production of 3-[N-(2-chlorobenzyl)amino]-4-nitrobenznitrile

One milliliter of 35% hydrochloric acid was added to a solution of 850 mg of 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzamide in 10 ml of 1,4-dioxane, and the mixture was heat-refluxed for 4 days. After the solvent was distilled off from the reaction solution under reduced pressure, the residue was separated by being poured in a mixture solution of water and chloroform. The organic layer was washed with water, and was dried over magnesium sulfate. The solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified through column chromatography [50 ml, chloroform] to give 230 mg of 3-[N-(2-chlorobenzyl)amino]-4-nitrobenznitrile.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 4.65 (2H, d, J=6Hz), 6.93 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.10 (1H, d, J=2Hz), 7.25-7.40 (3H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=9Hz), 8.45 (1H, br s)

Mass (FAB) : 258

IR (Nujol) : 2220cm^{-1}

Production Example 11

Production of 4-amino-3-[N-(2-chlorobenzyl)amino]-benznitrile

Fifty milligrams of 10% palladium on carbon were added to a mixed solution of 261 mg of 3-[N-(2-chlorobenzyl)amino]-4-nitrobenznitrile, 15 ml of methanol and 3 ml of 1,4-dioxane to conduct the catalytic reduction in a hydrogen atmosphere at 3 atm. After the completion of the reaction, the reaction solution was filtered through celite, and the filtrate was distilled off under reduced pressure. The resulting solid material was washed with ether, and was collected through filtration to give 196 mg of 4-amino-3-[N-(2-chlorobenzyl)amino]benznitrile.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 4.39 (2H, d, J=5Hz), 5.57 (1H, t, J=5Hz), 5.69 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=2Hz), 6.61 (1H, d, J=9Hz), 6.88 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.25- 7.41 (3H, m), 7.44-7.54 (1H, m)

Example 1

Synthesis of 1-(2-bromobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-benzimidazole (42)

A suspension obtained by adding 390 mg of ethyl 3-[N-(2-bromobenzyl)butyrylamino]-4-nitrobenzoate and 210 mg of reduced iron to a mixed solution of 1 ml of acetic acid and 2 ml of ethanol was refluxed for 1 hour while being vigorously stirred. After the completion of the reaction, the reaction solution was cooled down and filtered through celite, and the filtrate was then concentrated under reduced pressure. The residue was separated with the addition of ethyl acetate and a sodium hydrogencarbonate aqueous solution. After the organic solvent layer was dried, the solvent was distilled off under reduced pressure, and the brown residue was obtained. This residue was purified through flash column chromatography to give 160 mg of

yellow crystals of 1-(2-bromobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (42).

Properties of Compound (42):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J=8Hz), 7.00 (1H, t, J=8Hz), 7.13 (1H, t, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=10Hz), 7.99 (1H, d, J=10Hz), 8.02 (1H, s)

mp : 134−135℃

Example 2

Synthesis of 1-(2-cyanobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (43)

In the same manner as in Example 1, 160 mg of colorless crystals of 1-(2-cyanobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (43) were formed from 390 mg of ethyl 3-[N-(2-cyanobenzyl)butyrylamino]-4-nitrobenzoate.

Properties of Compound (43):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.80 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.62 (2H, s), 6.57-6.63 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.79 (1H, d, J=8Hz), 7.94 (1H, d, J=1Hz), 8.03 (1H, dd, J=1, 8Hz)

mp : 132−134℃

Example 3

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-phenyl-benzimidazole (44)

In the same manner as in Example 1, 220 mg of yellow crystals of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-phenyl-benzimidazole (44) were obtained from 460 mg of ethyl 3-[N-(2-chlorobenzyl)benzoylamino]-4-nitrobenzoate.

Properties of Compound (44):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40 (3H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.56 (2H, s), 6.72 (H, dd, J=1, 8Hz), 7.18 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.30 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.45-7.55 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=1Hz), 7.68 (1H, d, J=1Hz), 7.90 (1H, d, J=10Hz), 7.95 (1H, s), 8.08

(1H, dd, J=1, 8Hz)

mp : 140−142℃

Example 4

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)-2-n-propyl-benzimidazole (45)

In the same manner as in Example 1, 160 mg of colorless crystals of 6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)-2-n-propyl-benzimidazole (45) were formed from 390 mg of ethyl 3-[N-(2-fluorobenzyl)butyrylamino]-4-nitrobenzoate.

Properties of Compound (45):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.78-1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.65 (1H, t, J=8Hz), 7.00 1H, t, J=8Hz), 7.13 (1H, t, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=10Hz), 7.99 (1H, d, J=10Hz), 8.02 (1H, s)

mp : 134−135℃

Example 5

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-1-(4-fluorobenzyl)-2-n-propyl-benzimidazole (46)

In the same manner as in Example 1, 160 mg of colorless crystals of 6-ethoxycarbonyl-1-(4-fluorobenzyl)-2-n-propyl-benzimidazole (46) were formed from 400 mg of ethyl 3-[N-(4-fluorobenzyl)butyryl)amino]-4-nitrobenzoate.

Properties of Compound (46):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04 (3H, t, J=8Hz), 1.40 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 4.38 (2H, q, J=8Hz), 5.38 (2H, s), 7.00 (4H, d, J=7Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=1Hz), 8.00 (1H, dd, J=1, 8Hz)

mp : 134−135℃

Example 6

The following compounds were formed in the same manner as in Example 1.

Example 6-1

6-Ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (47)

Properties of Compound (47)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (3H, t, J=7.5Hz), 1.89 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 4.38 (2H, q, J=7.5Hz), 5.50 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=7.5Hz), 7.24 (1H, m), 7.58 (1H, dt, J=7.5,1.5Hz), 7.79 (1H, d, J=7.5Hz), 7.96-8.02 (2H, m), 8.60 (1H, d, J=4Hz)

mp : 84−85℃

Example 6-2

6-Ethoxycarbonyl-1-(3-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (48)

Properties of Compound (48)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04 (3H, t, J=7.5Hz), 1.39 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.39 (2H, q, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.70-6.84 (2H, m), 7.00 (1H, dt, J=8.5 and 1.5Hz), 7.78 (1H, d, J=8.5Hz), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.5Hz)

mp : 142−146℃

Example 6-3

1-(2,6-Dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (49)

Properties of Compound (49)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=7.5Hz), 4.34 (2H, q, J=7.5Hz), 5.61 (2H, s), 7.26 (1H, d, J=7.5Hz), 7.39 (2H, d, J=7.5Hz), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz), 7.91 (2H, d, J=7.5Hz)

mp : 153−156℃

Example 6-4

1-(3-Methylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (50)

Properties of Compound (50):

colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.41 (3H, t, J=7.5Hz), 1.89 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=7.5Hz), 4.38 (2H, q, J=7.5Hz), 5.35 (2H, s), 6.79-6.86 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=7.5Hz), 7.20 (1H, t, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.95-8.02 (2H, m)

Example 6-5

2-Cyclopropyl-6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (51)

Properties of Compound (51):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.10 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.40 (3H, t, J=7.5Hz), 1.95 (1H, m), 4.37 (2H, q, J=7.5Hz), 5.56 (2H, s), 6.77 (1H, t, J=7.5Hz), 7.03 (1H, t, J=7.5Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.29 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5Hz), 7.96 (1H, d, J=7.5Hz), 8.02 (1H, d, J=2Hz)

mp : 122−126℃

Example 6-6

1-(2-Chlorobenzyl)-6-cyano-2-cyclopropylbenzimidazole (52)

Properties of Compound (52):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04-1.24 (2H, m), 1.24-1.39 (2H, m), 1.83-2.01 (1H, m), 5.58 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=9Hz), 7.16 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.22-7.38 (1H, m), 7.43-7.56 (3H, m), 7.74 (1H, dd, J=9, 2Hz)

Mass (FAB) : 308 (M+1)

IR (Nujol) : 2210cm^{-1}

Example 6-7

1-(2-Chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (53)

Properties of Compound (53):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.38 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90-2.21 (2H, m), 2.21-2.24 (2H, m), 2.46-2.70 (2H, m), 3.52-3.73 (1H, m), 4.37 (2H, q, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.06 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.23 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.46 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.83 (1H, d, J=9Hz), 7.92 (1H, d, J=2Hz), 8.01 (1H, dd, J=9, 2Hz)

mp : 111−113℃

Example 6-8

1-(2-Chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-pentylbenzimidazole (54)

Properties of Compound (54):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.22-1.47 (7H, m), 1.74-1.93 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.37 (2H, q, J=7.5Hz), 5.47 (2H, s), 6.39 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.08 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.19-7.33 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=9, 2Hz), 7.79 (1H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, d, J=2Hz), 8.00 (1H,dd, J=9, 2Hz)

Example 7

5-Carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (55)

Twenty milliliters of ethanol and 10.4 g of a 10% sodium hydroxide aqueous solution were added to 2.8 g of 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, and the mixture was heat-refluxed for 4 hours. The reaction solution was cooled, and was then adjusted to a pH of 6 with 10% hydrochloric acid. The crystals were collected, washed with water, and dried under reduced pressure to give 2.46 g of a colorless solid of 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (55).

Properties of Compound (55):

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.75 (2H, m), 2.79 (2H,t, J=7.5Hz), 5.61 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz),7.33 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.56 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (1H, d, J=7.5Hz), 8.20 (1H, s)

Example 8

The following compounds were formed in the same manner as in Example 7.

Example 8-1

6-Carboxy-1-(3-methylbenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (56)

Properties of Compound (56):

colorless solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.97 (3H, t, J=7.5Hz), 1.78 (2H, m), 2.23 (3H, s), 3.86 (2H, q, J=7.5Hz), 5.53 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1H,s), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (1H, t, J=7.5Hz), 7.65 (1H, d, J=7.5Hz),7.79 (1H, d, J=7.5Hz), 8.04 (1H, s)

Example 8-2

2-n-Butyl-7-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (57)

Properties of Compound (57):

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.84 (3H, t, J=7.5Hz), 1.34 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 5.89 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (2H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=7.5Hz), 7.63 (1H, d, J=7.5Hz), 7.87 (1H, d, J=7.5Hz)

Example 8-3

6-Carboxy-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (58)

Properties of Compound (58):

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 1.04-1.19 (4H, m), 2.37 (1H, m), 5.79 (2H, s), 7.00 (1H, t, J=7.5Hz), 7.15 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=10.5Hz), 7.37 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=7.5Hz), 7.82 (1H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, s)

mp : 224−229℃

Example 8-4

2-n-Butyl-6-carboxy-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (59)

Properties of Compound (59):

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.26-1.48 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7.5Hz), 5.63 (2H, s), 6.89 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.13 (1H, td, J=9, 2Hz), 7.20-7.44 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=9Hz), 7.80 (1H, dd, J=9, 2Hz), 8.08 (1H, d, J=2Hz)

mp : 216−219℃

Example 9

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropyl-benzimidazole hydrochloride (60)

Oxalyl chloride (0.208 ml) was added dropwise to a suspension prepared by adding 390 mg of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropylbenzimidazole to 10 ml of methylene chloride containing 1 drop of N,N-dimethylformamide at room temperature over a period of several minutes. The mixture was stirred at the same temperature for 2 hours, and was then concentrated under reduced pressure. Isopropyl ether was added to the residue, and the mixture was pulverized to give 450 mg of 1-(2-chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropylbenzimidazole hydrochloride (60) as a white powder. Since this product was unstable, it was used as a starting material in the subsequent step without being purified.

Example 10

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-dimethylaminophenylmethyl-carbamoyl)-2-n-propylbenzimidazole (61)

Four-hundred milligrams of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole were dissolved in 3 ml of methylene

chloride containing 1 drop of N,N-dimethylformamide. Oxalyl chloride (28 mg) was added to this solution at 5℃. The thus-obtained solution was stirred at room temperature for 1 hour, and was then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 3 ml of methylene chloride, and the mixture was added to a mixed solution prepared by adding 271 mg of 4-dimethylaminobenzylamine hydrochloride and 1 ml of triethylamine to 10 ml of methylene chloride at room temperature. The resulting reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 hour, washed with water, dried and then concentrated under reduced pressure. The residue was developed and purified through thin-layer chromatography to give 215 mg of 1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-dimethylaminophenylmethylcarbamoyl)-2-n-propylbenzimidazole (61).

Properties of Compound (61):

colorless crystal.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01 (3H, t, J=7Hz), 1.88 (2H, sextet, J=7Hz), 2.76 (2H, t, J=7Hz), 2.95 (6H, s), 4.50 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 6.32 (1H, d, J=5Hz), 6.36 (1H, d, J=7Hz), 6.72 (2H, d, J=10Hz), 7.07 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (1H, d, J=1Hz)

mp : 155—156℃

Example 11

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-morpholino-carbamoyl-2-n-propylbenzimidazole (62)

In the same manner as in Example 10, 205 mg of 1-(2-chlorobenzyl)-6-morpholinocarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole (62) were formed from 200 mg of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole and 124 mg of 4-aminomorpholine.

Properties of Compound (62):

colorless crystal.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.62 (4H, bs), 2.72 (2H, t, J=8Hz), 3.85 (4H, bs), 5.42 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-

7.28 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.78 (1H, dd, J=1, 8Hz)
mp : 195−197℃

Example 12

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-thiomorpholinocarbonylbenzimidazole (63)

In the same manner as in Example 10, 160 mg of 1-(2-chlorobenzyl-2-n-propyl-6-thiomorpholinocarbonyl-benzimidazole (63) were formed from 200 mg of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole and 125 mg of thiomorpholine.

Properties of Compound (63):

colorless crystal.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03 (3H, t, J=8Hz), 1.88 (2H, sextet, J=8Hz), 2.78 (2H, t, J=8Hz), 2.96 (4H, bt, J=5Hz), 3.88 (4H, bt, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.26 (2H, dt, J=1, 8Hz), 7.47 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.58 (1H, bd, J=8Hz), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=8Hz)
mp : 160−162℃

Example 13

Synthesis of 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (64)

In the same manner as in Example 10, 230 mg of 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (64) were formed from 200 mg of 6-carboxy-2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-benzimidazole and 126 mg of 2-aminomethylpyridine.

Properties of Compound (64):

colorless crystal.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.92 (3H, t, J=8Hz), 1.42 (2H, sextet, J=8Hz), 1.82 (2H, quintet, J=8Hz), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 4.76 (1H, d, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.18-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.62 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.72 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.82 (1H, d, J=8Hz), 7.88 (1H, d, J=1Hz), 8.56 (1H, dd, J=1, 8Hz)
mp : 175−176℃

Example 14

Synthesis of 2-n-butyl-5-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-benzimidazole (65)

In the same manner as in Example 10, 170 mg of 2-n-butyl-5-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (65) were formed from 100 mg of 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-carboxy-benzimidazole.

Properties of Compound (65):

colorless crystal.

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.84 (3H, t, J=8Hz), 1.35 (2H, sextet, J=8Hz), 1.68 (2H, quintet, J=8Hz), 2.78 (2H, t, J=8Hz), 5.58 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.25 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, bs), 7.35 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.42 (1H, d, J=10Hz), 7.56 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.74 (1H, dd, J=1, 10Hz), 7.96 (1H, bs), 8.20 (1H, d, J=1Hz)

mp : 195−198℃

Example 15

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-morpholino-carbonylbenzimidazole (66)

1-(2-Chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropyl-benzimidazole hydrochloride (140 mg) was added to a solution prepared by adding 298 mg of morpholine (30% methanol solution) to 10 ml of methylene chloride at room temperature. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 hour, then washed with water, dried, and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized with ether to give 20 mg of 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-morpholinocarbonyl-benzimidazole (66).

Properties of Compound (66):

colorless crystal.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04-1.12 (2H, m), 1.25-1.32 (2H, m), 1.82-1.96 (1H, m), 3.68 (8H, bs), 5.56 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.13 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=1Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz)

mp : 193−195℃

Example 16

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (67)

In the same manner as in Example 15, 95 mg of 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (67) were formed from 150 mg of 1-(2-chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropylbenzimidazole hydrochloride and 85 mg of 2-aminomethylpyridine.

Properties of Compound (67):

colorless crystal.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02-1.13 (2H, m), 1.24-1.32 (2H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.59 (2H, s), 7.11 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.60 (1H, t, J=5Hz), 7.66 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.73 (1H, s), 7.88 (1H, s)

mp : 134−135℃

Example 17

The following compounds were formed in the same manner as in Example 15.

Example 17-1

1-(2-Chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)-benzimidazole (68)

Properties of Compound (68):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.16 (2H, m), 1.32 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.61 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=7.5 and 1.5Hz), 7.15 (1H, dt, J=7.5 and 1.5Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.5 and 1.5Hz), 7.77 (1H, d, J=9Hz), 8.05 (2H, m).

mp : 206−209℃

Example 17-2

6-(2-Carboxy-1-pyrrolidinocarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (69)

Properties of Compound (69):

^{1}H -NMR (DMSO-d6, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.99 (5H, m), 2.25 (1H, m), 2.77 (2H, t, J=7.5Hz), 3.50 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.52 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21-7.71 (6H, m).

mp : 96℃

Example 17-3

1-(2-Chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (70)

Properties of Compound (70):

^{1}H -NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.90-2.21 (2H, m), 2.25-2.37 (2H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 3.64 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.39 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.05 (1H, t, J=7.5Hz), 7.16-7.26 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69-7.76 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=7.5Hz), 7.86 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=5Hz).

mp : 183−185℃.

Example 17-4

(1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (71)

Properties of Compound (71)

^{1}H -NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.80 (2H, d, J=5Hz), 5.44 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.09 (1H, t, J=7.5Hz), 7.21-7.27 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.47 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64-7.72 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J=7.5 and 2Hz), 8.30 (1H, d, J=2Hz), 8.56 (1H, d, J=5Hz).

mp : 115−116℃

Example 17-5

1-(2-Chlorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-2-n-propylbenzimidazole (72)

Properties of Compound (72):

^{1}H -NMR (DMSO-d6, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.87 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05 (3H, brs), 4.60 (1H, brs), 4.87 (1H, brs), 5.40 (2H, d, J=unknown), 6.38 (1H, d, J=unknown), 7.05 (1H, brs), 7.20 (3H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 7.60-7.81 (2H, m), 8.54 (1H, brs).

mp : 99℃.

Example 17-6

1-(2-Chlorobenzyl)-6-piperonylcarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole (73)

Properties of Compound (73):

^{1}H -NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.78

(2H, t, J=7.5Hz), 4.54 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.36 (1H, d, J=7.5Hz), 6.44 (1H, t, J=5Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 7.08 (1H, t, J=7.5Hz), 7.23 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.5 , 2Hz), 7.78 (1H, d, J=7.5Hz), 7.83 (1H, s).

mp : 131−134℃.

Example 17-7

1-(2-chlorobenzyl)-6-phenylcarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole (74)

Properties of Compound (74):

^{1}H -NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.90 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 5.47 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, t, J=7.5Hz), 7.35 (2H, t, J=7.5Hz), 7.48 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64 (2H, d, J=7.5Hz), 7.72 (1H, dd, J=7.5 and 2Hz), 7.85-7.95 (3H, m).

mp : 168℃.

Example 17-8

1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(4-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (75)

Properties of Compound (75):

^{1}H -NMR (DMSO-d6, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 4.49 (2H, d, J=5Hz), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (2H, d, J=7.5Hz), 7.34 (1H, t, J=7.5Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz), 7.69 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (1H, d, J=7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.48 (2H, d, J=7.5Hz), 9.03 (1H, t, J=5Hz).

mp : 170−173℃.

Example 17-9

1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(3-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (76)

Properties of Compound (76):

^{1}H -NMR (DMSO-d6, δ) : 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 4.50 (2H, d, J=5Hz), 5.60 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.23 (1H, t, J=7.5Hz), 7.30-7.58 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=7.5Hz), 7.97 (1H, s),

8.46 (1H, d, J=5Hz), 8.56 (1H, s), 9.0 (1H, t, J=5Hz).
mp : 193−195℃.

Example 17-10

1-(2-Chlorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridyl)carbamoyl]-2-n-propylbenzimidazole (77)

Properties of Compound (77):

^{1}H -NMR (DMSO-d6, δ) : 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.70 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 3.40 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.36 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46-7.57 (3H, m), 8.23 (1H, m).
mp : 143−146℃.

Example 17-11

1-(2-Chlorobenzyl)-6-(homopiperidinocarbonyl)-2-n-propyl-benzimidazole (78)

Properties of Compound (78):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 1.46-1.94 (10H, m), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 3.32 (2H, brs), 3.64 (2H, t, J=7.5Hz), 5.41 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5Hz), 7.19-7.29 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz).
mp : 136−137℃.

Example 17-12

1-(3-Methylbenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (79)

Properties of Compound (79):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.36 (2H, s), 6.78-6.84 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.57-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=7.5Hz), 7.94 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=5Hz).
mp : 129−131℃.

Example 17-13

2-n-Butyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-[N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (80)

Properties of Compound (80):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.45 (2H, m), 1.83

(2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 3.06 (3H, brs), 4.61 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 5.37 (2H, brd), 6.62 (1H, brd), 6.97 (1H, brs), 7.07-7.85 (8H, m), 8.57 (1H, d, J=5Hz).

mp : 97−100℃.

Example 17-14

1-(2-Chlorobenzyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (81)

Properties of Compound (81):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.43 (3H, t, J=7.5Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5Hz), 4.76 (2H, d, J=5Hz), 5.45 (2H, s), 6.37 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, t, J=7.5Hz), 7.19-7.28 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=7.5Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.5 and 2Hz), 7.62-7.75 (3H, m), 7.82 (1H, d, J=7.5Hz), 7.89 (1H, d, J=2Hz), 8.55 (1H, d, J=5Hz).

mp : 167−168℃.

Example 17-15

2-n-Butyl-1-(2-chlorobenzyl)-7-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (82)

Properties of Compound (82):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.42 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 4.44 (2H, d, J=5Hz), 5.70 (2H, s), 6.13 (1H, dd, J=7.5 and 2Hz), 6.85-6.97 (3H, m), 7.12-7.28 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.62 (1H, dt, J=7.5 and 2Hz), 7.88 (1H, d, J=7.5Hz), 8.40 (1H, d, J=5Hz).

mp : 112−114℃.

Example 17-16

2-Cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-(piperonylcarbamoyl)-benzimidazole (83)

Properties of Compound (83):

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 1.05 (4H, m), 2.27 (1H, m), 4.38 (2H, d, J=5Hz), 5.71 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.73-6.91 (4H, m), 7.14 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=7.5Hz), 7.36 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=7.5Hz), 7.73 (1H, dd, J=7.5 and 2Hz), 8.04 (1H, s), 8.87 (1H, t, J=5Hz).

mp : 170−173℃.

Example 17-17

2-[[1-(2-chlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazol-6-yl]carbonylamino-methyl]-pyridine-1-oxide (84)

Properties of Compound (84):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.42 (3H, t, J=7.5Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5Hz), 4.81 (2H, d, J=7.5Hz), 5.43 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, t, J=7.5Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=7.5Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.5 and 2Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.5 and 2Hz), 7.77-7.83 (2H, m), 7.96 (1H, t, J=7.5Hz), 8.23 (1H, dd, J=7.5 and 2Hz).

mp : 204−207℃

Example 17-18

2-n-Butyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-(2-pyridylmethylcarbamoyl)-benzimidazole (85)

Properties of Compound (85):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.38-1.49 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 4.78 (2H, d, J=5Hz), 5.46 (2H, s), 6.67 (1H, t, J=9Hz), 7.00 (1H, t, J=9Hz), 7.13 (1H, t, J=9Hz), 7.19-7.31 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=9Hz), 7.60 (1H, br peak), 7.65-7.74 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=9Hz), 7.97 (1H, d, J=2Hz), 8.58 (1H, d, J=5Hz).

mp : 154−155℃

Example 18

Synthesis of 6-tert-buthoxycabonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (86)

Two-hundred milligrams of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole were suspended in 5 ml of tert-butyl alcohol, and 0.19 ml of diphenylphosphorylazide and 0.21 ml of diisopropylethylamine were added thereto at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 4 hours, and was then separated with ethyl acetate and with water. The organic layer was washed with water, dried, and then concentrated under reduced pressure. The residue was developed and purified through column chromatography using a mixture of ethyl acetate and hexane (at a ratio of from 1:10 to 1:3), and was further recrystallized from a mixture of ethyl acetate and hexane to give 165 mg of 6-tert-buthoxycabonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-

n-propylbenzimidazole (86).

Properties of Compound (86):

colorless crystal.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.98 (3H, t, J=8Hz), 1.50 (9H, s), 1.86 (2H, sextet, J=8Hz), 2.72 (2H, t, J=8Hz), 5.38 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J=1, 8Hz), 6.95 (1H, dd, J=1, 10Hz), 7.08 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.24 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, d, J=1Hz), 7.45 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.66 (1H, d, J=10Hz).

mp : 166−168℃.

Example 19

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-cyano-2-n-propylbenzimidazole (87)

A solution of 1 mol of titanium tetrachloride in 0.14 ml of dichloromethane and 0.36 ml of triethylamine were added to a solution of 200 mg of 6-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole in 4 ml of tetrahydrofuran at 0℃, and the mixture was stirred at 20℃ for 2 hours. The reaction mixture was separated with ethyl acetate and with water. The organic layer was washed with water, dried, and then concentrated under reduced pressure. The residue was developed and purified through column chromatography using a mixture of ethyl acetate and hexane (at a ratio of from 1:10 to 1:3), and was further recrystallized from a mixture of ethyl acetate and hexane to give 140 mg of 1-(2-chlorobenzyl)-6-cyano-2-n-propylbenzimidazole (87).

Properties of Compound (87):

colorless crystal.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.05 (3H, t, J=8Hz), 1.90 (2H, sextet, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 5.45 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.15 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, dt, J=1, 8Hz), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=10Hz), 7.54 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.85 (1H, d, J=10Hz).

mp : 124−126℃.

Example 20

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-mesylamino-2-n-propyl-

benzimidazole (88)

1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (150 mg) and 61 mg of triethylamine were dissolved in 3 ml of methylene chloride, and 70 mg of methanesulfonyl chloride were added thereto at room temperature. The mixture was stirred for 1 hour, then washed with dilute hydrochloric acid, washed with water, and dried. The solvent was distilled off under reduced pressure. The residual solid was collected with ether through filtration to give 124 mg of 1-(2-chlorobenzyl)-6-mesylamino-2-n-propylbenzimidazole (88).

Properties of Compound (88):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$-CD_3OD, δ) : 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=7.5Hz), 2.81 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98-7.22 (4H, m), 7.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59 (1H, d, J=7.5Hz).

mp : 191−193℃.

Example 21

Synthesis of 6-acetylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (89)

Acetic anhydride (62 mg) was added to a solution of 150 mg of 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole and 61 mg of triethylamine in 3 ml of methylene chloride at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hour. The reaction mixture was washed with water, and was then dried. The solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was crystallized with ether to give 143 mg of 6-acetylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (89).

Properties of Compound (89):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98-7.11 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.59 (1H, brs), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=1.5Hz).

mp : 180−182℃.

Example 22

Synthesis of 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole

(90)

Seven-hundred milligrams of 6-tert-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole were dissolved in a mixed solvent of 10 ml of methylene chloride and 1 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours. A small amount of methylene chloride was added to the reaction solution. The mixture was washed with a sodium carbonate aqueous solution, and was dried. The solvent was then distilled off. The residue was crystallized from a mixed solvent of n-hexane and ether to give 455 mg of 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (90).

Properties of Compound (90):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.86 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.30 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=1.5Hz), 6.48 (1H, d, J=7.5Hz), 6.66 (1H, dd, J=7.5 and 1.5Hz), 7.10 (1H, t, J=7.5Hz), 7.25 (1H, t, J=7.5Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5Hz).

mp : 121−122℃.

Example 23

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-ureidobenzimidazole (91)

1-(2-Chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-ureidobenzimidazole (91) was formed in the same manner as in Example 21.

Properties of Compound (91):

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.72 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 5.43 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=7.5 and 1.5Hz), 7.05 (1H, dd, J=7.5 and 1.5Hz), 7.22 (1H, dt, J=7.5 and 1.5Hz), 7.33 (1H, dt, J=7.5 and 1.5Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J=7.5 and 1.5Hz), 8.50 (1H, s).

mp : 198℃

Production Example 12

Production of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate

Nine milliliters of acetyl chloride were added to a mixture of 18.4 g of ethyl 3-amino-4-nitrobenzoate and 200 ml of

N,N-dimethylaniline while being cooled with ice. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours and then at 50℃ for 2 hours. The reaction solution was poured into cold 1-N hydrochloric acid, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1-N hydrochloric acid and then with water, and was dried. The solvent was then distilled off under reduced pressure. The residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and hexane at a ratio of from 1:10 to 1:4) to give 19.6 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 2.32(3H, s), 4.43(2H, q, J=7.1Hz), 7.82(1H, dd, J=1.8 and 8.7Hz), 8.25(1H, d, J=8.7Hz), 9.35(1H, d, J=1.8Hz), 10.19(1H, s).

Production Example 13

Production of ethyl 4-nitro-3-phenylacetylaminobenzoate

In the same manner as in Production Example 12, 3.30 g of ethyl 4-nitro-3-phenylacetylaminobenzoate were formed from 2.02 g of ethyl 3-amino-4-nitrobenzoate and 1.87 g of phenylacetyl chloride.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 3.85(2H, s), 4.42(2H, q, J=7.2Hz), 7.34-7.49(5H, m), 7.79(1H, m), 8.19(1H, d, J=8.7Hz), 9.39(1H, d, J=1.6Hz), 10.15(1H, s).

Production Example 14

Production of ethyl 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate

A solution of 1.706 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate in 12 ml of N,N-dimethylformamide were added 0.406 g of 60% sodium hydride while being cooled with ice, and the mixture was stirred at room temperature for 40 minutes. A solution of 1.806 g of 2-chlorobenzyl bromide in 10 ml of N,N-dimethylformamide was added thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was poured

into cold 1-N hydrochloric acid, and the mixed solution was extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1-N hydrochloric acid and then with water, and was dried. The solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and hexane at a ratio of from 1:10 to 1:4) to give 2.08 g of oily ethyl 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 1.92(3H, s), 4.28-4.45(2H, m), 4.72(1H, d, J=14.5Hz), 5.34(1H, d, J=14.5Hz), 7.16-7.44(4H, m), 7.69(1H, d, J=1.7Hz), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(1H, dd, J=1.7 and 8.4Hz).

Production Example 15

Production of ethyl 4-nitro-3-[N-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-acetylamino]benzoate

In the same manner as in Production Example 14, 1.82 g of ethyl 4-nitro-3-[N-[2-(trifluoromethyl)-benzyl]acetylamino] benzoate were formed from 1.49 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 1.69 g of 2-(trifluoromethyl)benzyl bromide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 1.96(3H, s), 4.29-4.42(2H, m), 4.78(1H, d, J=15.4Hz), 5.40(1H, d, J=15.4Hz), 7.38(1H, t, J=7.6Hz), 7.51-7.58(2H, m), 7.61(1H, d, J=1.7Hz), 7.67(1H, d, J=7.8Hz), 7.92(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(1H, dd, J=1.7 and 8.4Hz).

mp : 153.5—158.0℃.

Production Example 16

Production of ethyl 4-nitro-3-[N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-acetylaminobenzoate

In the same manner as in Production Example 14, 1.52 g of ethyl 4-nitro-3-[N-[4-(trifluoromethyl)-benzyl]acetylamino-benzoate were formed from 1.50 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 1.71 g of 4-(trifluoromethyl)benzyl bromide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.36(3H, t, J=7.1Hz), 1.91(3H, s), 4.32-4.43(2H, m), 4.42(1H, d, J=14.6Hz), 5.33(1H, d, J=14.6Hz), 7.30(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, d, J=8.1Hz), 7.61(1H, d, J=1.8Hz), 7.96(1H, d, J=8.4Hz), 8.12(1H, dd, J=1.8 and 8.4Hz).

Production Example 17

Production of 2-cyanobenzyl 3-[N-(2-cyanobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate

A solution of 1.50 g of 3-acetylamino-4-nitrobenzoic acid in 10 ml of N,N-dimethylformamide was added dropwise to a slurry of 0.802 g of 60 % sodium hydride and 10 ml of N,N-dimethylformamide at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes. Subsequently, a solution of 3.93 g of 2-cyanobenzyl bromide in 10 ml of N,N-dimethylformamide was added dropwise thereto, and the mixture was stirred for 30 minutes. Ethyl acetate was poured into the reaction solution, and the crystals precipitated were separated through filtration. The crystals obtained were washed with ethyl acetate, and were further dissolved in chloroform. The filtrate from which the solid component was removed was concentrated to give 1.96 g of yellow crystals of 2-cyanobenzyl 3-[N-(2-cyanobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.92(3H, s), 4.92(1H, d, J=4.8Hz), 5.24(2H, d, J=4.9Hz), 5.44(2H, dd, J=7.9 and 2.9Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=7.7Hz), 7.52(1H, t, J=7.7Hz), 7.56-7.62(2H, m), 7.63-7.71(2H, m), 7.76(1H, d, J=7.8Hz), 7.80(1H, d, J=1.7Hz), 7.99(1H, d, J=8.4Hz), 8.25(1H, dd, J=8.4 and 1.8Hz).

Production Example 18

Production of ethyl 4-amino-3-(N-i-propylbutyrylamino)benzoate

A solution of 2.00 g of ethyl 3-butyrylamino-4-nitrobenzoate in 10 ml of N,N-dimethylformamide was added dropwise to a slurry of 0.428 g of 60% sodium hydride and 10 ml of N,N-dimethylformamide at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes. A solution of 1.46 g of isopropyl iodide in 10 ml of N,N-dimethylformamide was then added dropwise

thereto, and the mixture was stirred at 100℃ for 5 days. The reaction solution was poured into a mixed solution of 80 g of dilute hydrochloric acid and 80 g of ethyl acetate for separation. The resulting organic layer was washed with 50 g of water, and was then concentrated under reduced pressure. The residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of hexane and ethyl acetate at a ratio of 4:1) to obtain 0.260 g of crude ethyl 4-nitro-3-(N-i-propylbutyrylamino)benzoate. Subsequently, 3 ml of ethanol and 2 ml of acetic acid were added to 0.260 g of ethyl 4-nitro-3-(N-i-propylbutyrylamino)benzoate at room temperature, and 0.519 g of reduced iron were further added thereto. The mixture was heat-refluxed for 4 hours. The solid material was removed using a filtration aid, and the filtrate was concentrated. The residue were added 30 ml of ethyl acetate and 30 ml of dilute hydrochloric acid for separation. The organic layer was washed with 30 ml of water, and was then concentrated under reduced pressure. The residue was purified through preparative thin-layer silica-gel chromatography (developing eluent: a mixture of hexane and ethyl acetate at a ratio of 1:1) to give 0.06 g of ethyl 4-amino-3-(N-i-propylbutyrylamino)benzoate.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 0.82(3H, t, J=7.4Hz), 1.01(3H, d, J=6.9Hz), 1.24(3H, d, J=6.6Hz), 1.38(3H, t, J=7.0Hz), 1.54-1.62(2H, m), 1.87-2.04(2H, m), 4.34(2H, q, J=7.0Hz), 4.45(2H, s), 4.88-4.96(1H, m), 6.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, d, J=1.9Hz), 7.87(1H, dd, J=8.4 and 1.9Hz).

Production example 19

Production of ethyl 3-nitro-4-phenylacetylaminobenzoate

In the same manner as in Production example 12, 6.00 g of ethyl 3-nitro-4-phenylacetylaminobenzoate were formed from 4.04 g of ethyl 4-amino-3-nitrobenzoate and 3.74 g of phenylacetyl chloride.

Production Example 20

Production of N-benzenesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide

N,N'-carbonyldiimidazole (28.9 g) was added to a solution of 20.0 g of 3-acetylamino-4-nitrobenzoic acid in 300 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Further, 28.00 g of benzenesulfonamide and 27.16 g of diazabicycloundecene were added thereto, and the mixture was stirred at 100 ℃ for 4 days. The solvent was distilled off under reduced pressure. Chloroform and a 10 % sodium hydroxide aqueous solution were added to the residue, and the mixture was vigorously stirred. The aqueous layer was neutralized with 10 % hydrochloric acid, and the mixture was vigorously stirred with the addition of chloroform. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to 14.4 g of N-benzenesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 6.93(1H, dd, J=1.8 and 9.0Hz), 7.43(1H, d, J=1.8Hz), 7.52(2H, br s), 7.65(2H, t, J=7.5Hz), 7.74(1H, t, J=7.5Hz), 7.98-7.82(3H, m), 12.74(1H, s).

Production Example 21

Production of N-benzenesulfonyl-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-4-nitrobenzamide potassium salt

A solution of 10.0 g of N-benzenesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide in 150 ml of methanol were added 56.5 g of a 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution and 11.5 g of 4-bromomethylbiphenyl, and the mixture was stirred at 70℃ for 3 hours. The mixture was cooled, and the crystals precipitated were collected through filtration, and were dried to give 4.27 g of N-benzenesulfonyl-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-4-nitrobenzamide potassium salt.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.65(2H, d, J=5.8Hz), 7.19(1H, d, J=8.9Hz), 7.33-7.42(4H, m), 7.57-7.71(4H, m), 7.75-7.81(2H, m), 8.02(1H, d, J=8.9Hz), 8.61(1H, br t).

IR(Nujol) : 1598cm^{-1}.

Production Example 22

Production of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethyl-

amino)benzamide potassium salt

Five-percent palladium on carbon (0.64 g) was added to a mixture containing 4.27 g of N-benzenesulfonyl-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-4-nitrobenzamide potassium salt, 10.7 g of a 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution and 200 ml of methanol, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere at 35℃ for 14 hours. The crystals precipitated were dissolved in 400 ml of a mixed solution of acetone and water (at a ratio of 5:2). The solid material was separated through filtration. The filtrate was concentrated, and the crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 3.15 g of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-benzamide potassium salt.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.31(2H, d, J=5.7Hz), 4.85(2H, s), 4.91(1H, br t, J=5.7Hz), 6.45(1H, d, J=7.9Hz), 7.07(1H, s), 7.13(1H, d, J=7.9Hz), 7.29-7.36(4H, m), 7.43-7.47(4H, m), 7.60(2H, d, J=8.1Hz), 7.65(2H, d, J=7.6Hz), 7.73-7.76(2H, m).

IR(Nujol) : 1574cm^{-1}.

Production Example 23

Production of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide

Oxalyl chloride (1.25 g) was added dropwise to a solution of 1.00 g of 4-acetylamino-3-nitrobenzoic acid and 0.20 g of N,N-dimethylformamide in 15 ml of methylene chloride while being cooled with ice. The mixture was further stirred at room temperature for 1 hour. The reaction solution was concentrated, and diisopropyl ether was added thereto for crystallization. The crystals were added to a solution of 0.483 g of 2-aminomethylpyridine and 0.35 g of triethylamine in 15 ml of methylene chloride. After the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, the organic layer was washed twice with water (100 ml x 2) and then with 100 ml of a sodium hydrogencarbonate aqueous solution. The organic layer was concentrated to give 0.99 g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.33(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 7.25(1H, dd, J=5.0 and 7.2Hz), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.71(1H, dt, J=1.8 and 7.8Hz), 7.84(1H, s), 8.14(1H, dd, J=2.1 and 8.8Hz), 8.58(1H, d, J=4.9Hz), 8.77(1H, d, J=2.1Hz), 8.90(1H, d, J=8.0Hz), 10.47(1H, s).

Production Example 24

Production of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide

Five-percent palladium on carbon (2.53 g) was added to a solution of 10.0 g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide in 150 ml of methanol, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere at 60℃ for 15 hours. The solid material was separated through filtration, and the filtrate was concentrated. The resulting residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 7:3) to give 8.02 g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.06(3H, s), 4.52(2H, d, J=5.9Hz), 5.09(2H, s), 7.10(1H, dd, J=1.9 and 8.2Hz), 7.22-7.30(3H, m), 7.38(1H, d, J=8.2Hz), 7.75(1H, dt, J=1.7 and 7.6Hz), 8.50(1H, d, J=4.6Hz), 8.84(1H, t, J=5.8Hz), 9.19(1H, s).

Production Example 25

Production of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(4-benzyloxybenzylamino)benzamide

A solution of 0.80 g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide in 10 ml of N,N-dimethylformamide were added 1.31 g of 4-benzyloxybenzyl chloride and 1.18 g of sodium hydrogencarbonate, and the mixture was stirred at 90℃ for 2 hours. Chloroform and water were added to the reaction solution, and the chloroform extraction was conducted. The organic layer was washed with water, concentrated, and purified through silica-gel column chromatography to give 0.434 g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(4-benzyloxybenzylamino)benzamide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.07(3H, s), 4.30(2H, d, J=5.6Hz), 4.51(2H, d, J=5.9Hz), 5.07(2H, s), 5.68(1H, t, J=5.6Hz), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.14(2H, m), 7.25(2H, dd, J=3.4 and 7.4Hz), 7.32(4H, t, 7.5Hz), 7.38(2H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, d, J=7.2Hz), 7.72(1H, dt, J=1.8 and 7.7Hz), 8.49(1H, dd, J=1.9 and 5.3Hz), 8.89(1H, t, J=5.9Hz), 9.28(1H, s).

Production Example 26

Production of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(3,4-methylenedioxybenzylamino)benzamide

A solution of 0.80 g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide in 10ml of N,N-dimethylformamide were added 0.962 g of 3,4-methylenedioxybenzyl chloride and 0.710 g of sodium hydrogencarbonate, and the mixture was stirred at 80℃ for 4 hours. Chloroform and water were added to the reaction solution, and the chloroform extraction was conducted. The organic layer was washed with water, concentrated, and purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 9:1) to give 0.49 g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(3,4-methylenedioxybenzyl-amino)benzamide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.08(3H, s), 4.29(2H, s), 4.52(2H, d, J=5.9Hz), 5.27(1H, s), 5.97(2H, s), 6.84-6.88(2H, m), 6.96(1H, s), 7.10(1H, d, J=1.3Hz), 7.13(1H, dd, J=1.6 and 8.2Hz), 7.25-7.32(3H, m), 7.76(1H, dt, J=1.2 and 7.6Hz), 8.51(1H, d, J=4.8Hz), 8.90(1H, t, J=5.8Hz), 9.28(1H, s).

Production Example 27

Production of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzylamino]benzamide

A solution of 0.800 g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-aminobenzamide in 10 ml of methanol were added 1.08 g of 4-(4-bromomethylphenyl)-1,2,3-thiadiazole and 0.710 g of sodium hydrogencarbonate, and the mixture was stirred at 70℃ for 1 hour. The reaction solution was concentrated, and was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a

mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 9:1) to give 0.830 g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzylamino]benzamide

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.11(3H, s), 4.43-5.56(2H, m), 5.92(1H, t, J=5.9Hz), 7.51(1H, d, J=1.4Hz), 7.15(1H, dd, J=1.6 and 8.1Hz), 7.22(2H, dd, J=1.9 and 8.1Hz), 7.33(1H, d, J=8.1Hz), 7.57(2H, d, J=8.1Hz), 7.69(1H, dt, J=1.8 and 7.7Hz), 8.09(2H, d, J=8.2Hz), 8.47(1H, dd, J=1.9 and 5.2Hz), 8.89(1H, t, J=5.9Hz), 9.34(1H, s), 9.58(1H, s).

Production Example 28

Production of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-nitrobenzamide

N,N'-carbonyldiimidazole (14.45 g) was added to a solution of 10.00 g of 4-acetylamino-3-nitrobenzoic acid in 300 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Subsequently, 14.03 g of benzenesulfonamide and 13.58 g of diazabicycloundecene were added thereto, and the mixture was stirred at 100℃ for 72 hours. The reaction mixture was separated with the addition of chloroform and water. The organic layer was then concentrated, and the resulting residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 4:1) to give 12.67 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-nitrobenzamide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.08(3H, s), 7.39-7.47(3H, m), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.84(2H, dd, J=1.4 and 7.7Hz), 8.11(1H, dd, J=1.9 and 8.4Hz), 8.38(1H, d, J=1.9Hz), 10.34(1H, s).

Production Example 29

Production of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide

N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-nitrobenzamide (12.67 g) was dissolved in 200 ml of methanol and 30 ml of water, and 7.59 g of potassium hydrogencarbonate were further added thereto. The mixture was hydrogenated in a hydrogen atmosphere using 2.53 g of 5% palladium on carbon as catalyst at 40℃ for 24 hours. The

solid material was separated through filtration, and the filtrate was concentrated. The resulting residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 4:1) to give 6.72 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.06(3H, s), 7.07(1H, dd, J=1.8 and 8.3Hz), 7.17(1H, d, J=1.8Hz), 7.44(1H, d, J=8.3Hz), 7.61(2H, t), 7.68(1H, t), 7.96(2H, d, J=7.5Hz), 9.19(1H, s).

IR(Nujol) : 1682cm^{-1}.

Production Example 30

Production of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2-nitrobenzylamino)benzamide

In the same manner as in Production Example 32, 0.79 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2-nitrobenzylamino)benzamide were formed from 0.60 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide and 0.52 g of 2-nitrobenzyl bromide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.08(3H, s), 4.72(2H, d, J=5.0Hz), 5.92(1H, s), 6.86(1H, s), 7.13(1H, d, J=8.1Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.49-7.58(3H, m), 7.60(2H, d, J=7.6Hz), 7.66(1H, t, J=7.4Hz), 7.86(2H, d, J=7.7Hz), 8.11(1H, d, J=8.3Hz), 9.37(1H, s).

Production Example 31

Production of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-benzylaminobenzamide

In the same manner as in Production Example 32, 0.38 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-benzylaminobenzamide were formed from 0.60 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide and 0.47 g of benzyl bromide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 2.07 (3H, s), 4.35(2H, d, J=5.5Hz), 5.73(1H, s), 7.06(1H, s), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.21-7.28(2H, m), 7.32(2H, t, J=7.3Hz), 7.37(2H, d, J=7.6Hz), 7.53(2H, t, J=7.4Hz), 7.59(1H, t, J=7.0Hz), 7.88(2H, d, J=7.7Hz), 9.29(1H, s), 12.34(1H, s)

Production Example 32

Production of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2,4-difluorobenzylamino)benzamide

A solution of 7ml of methanol containing 0.60 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide, 0.656 g of 2,4-difluorobenzyl bromide and 0.423 g of potassium hydrogencarbonate was stirred at 60℃ for 1 hour. The reaction solution was concentrated, and the residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 9:1) to give 0.370 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2,4-difluorobenzylamino)-benzamide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.05(3H, s), 4.34(2H, d, J=5.5Hz), 5.60(1H, s), 7.02(1H, t, J=8.0Hz), 7.06(1H, s), 7.16-7.27(3H, m), 7.38-7.51(4H, m), 7.82(2H, d, J=7.2Hz), 9.27(1H, s), 12.35(1H, s)

Production Example 33

Production of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(4-nitrobenzylamino)benzamide

In the same manner as in Production Example 32, 0.52 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(4-nitrobenzylamino)benzamide were formed from 0.50 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide and 0.436 g of 4-nitrobenzyl bromide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.09(3H, s), 4.54(2H, d, J=5.0Hz), 6.10(1H, s), 6.89(1H, d, J=1.8Hz), 7.14(1H, dd, J=1.8 and 8.2Hz), 7.39(1H, d, J=8.2Hz), 7.58-7.65(4H, m), 7.68(1H, t, J=7.6Hz), 7.92(2H, dd, J=1.4 and 7.4Hz), 8.20(2H, d, J=8.7Hz), 9.36(1H, s), 12.28(1H, s)

Production Example 34

Production of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzylamino]benzamide

In the same manner as in Production Example 32, 0.38 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzylamino]benzamide were formed from 0.50 g of N-

benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide and 0.45 g of 4-(4-bromomethylphenyl)-1,2,3-thiadiazole.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.10(3H, s), 4.46(2H, d, J=5.3Hz). 5.96(1H, s), 7.03(1H, s), 7.14(1H, dd, J=1.7 and 8.2Hz), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.52-7.61(4H, m), 7.65(1H, t, J=7.1Hz), 7.93(2H, d, J=7.6Hz), 8.10(2H, d, J=8.2Hz), 9.35(1H, s), 9.58(1H, s), 12.31(1H, s)

Production Example 35

Production of ethyl 3-amino-2-nitrobenzoate

A mixture of 20.2 g of 3-acetylamino-2-nitrobenzoic acid, 11.4 g of 97% sulfuric acid and 300 ml of ethanol was stirred for 23 hours while being heat-refluxed. One-hundred milliliters of ethanol were distilled off under reduced pressure, and the residue was cooled to room temperature. Subsequently, the reaction solution was poured into 200 ml of ice water containing 19.5 g of sodium hydrogencarbonate. The crystals precipitated were separated through filtration, and were washed with water. Further, these crystals were dispersed in 30 ml of a mixed solution of ethyl acetate and hexane at a ratio of 1:2. The crystals were separated through filtration, washed with hexane, and then dried to give 18.0 g of ethyl 3-amino-2-nitrobenzoate.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 6.41(2H, br s), 6.83(1H, d, J=8.7Hz), 8.00(1H, dd, J=1.8 and 8.7Hz), 8.85(1H, d, J=1.8Hz)

Production Example 36

Production of ethyl 3-acetylamino-2-nitrobenzoate

Acetyl chloride (13 ml) was added dropwise to a solution of 2.98 g of ethyl 3-amino-2-nitrobenzoate and 20 ml of N,N-dimethylaniline in an ice bath. The mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The reaction solution was acidified with 10% hydrochloric acid, and was extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed three times with water. The solvent was distilled off under reduced pressure, and the

resulting residue was crystallized with hexane. The crystals were separated through filtration, washed with hexane, and dried to give 3.30 g of ethyl 3-acetylamino-2-nitrobenzoate.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.42(3H, t), 2.33(3H, s), 4.42(2H, q), 8.27(1H, dd, J=1.9 and 8.9Hz), 8.89(1H, d, J=1.9Hz), 8.91(1H, d, J=8.9Hz), 10.54(1H, br s)

Production Example 37

Production of ethyl 4-acetylamino-3-aminobenzoate

A mixture of 149.4 g of ethyl 3-acetylamino-2-nitrobenzoate, 14.9g of 5% palladium on carbon and 1,500 ml of ethanol was stirred in a hydrogen atmosphere for 15 hours. The solid material was separated though filtration, and the filtrate was concentrated. The resulting residue was dissolved in a small amount of ethanol, and diisopropyl ether was added thereto. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 114.4 g of ethyl 4-acetylamino-3-aminobenzoate.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.27(3H, t), 2.05(3H, s), 4.23(2H, q), 5.19(2H, s), 7.13(1H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, s), 7.47(1H, d, J=8.2Hz), 9.19(1H, s)

Example 24

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole (92)

Twenty milliliters of ethanol, 11 ml of acetic acid and 3.07 g of reduced iron were added to 2.07 g of ethyl 3-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate, and the mixture was refluxed for 4 hours. The solid material was separated through filtration, and was washed with ethanol. The filtrate was concentrated, and a sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried, and the solvent was then distilled off under reduced pressure. The residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of

hexane and ethyl acetate at a ratio of from 100/0 to 70:30) to give 1.46 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (92).

Properties of Compound (92):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.8Hz), 7.25(1H, t), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, s), 8.00(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz)

Example 25

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (93)

In the same manner as in Production Example 14, 1.00 g of crude ethyl 3-(N-methylbutyrylamino)-4-nitrobenzoate was obtained from 1.00 g of ethyl 3-butyrylamino-4-nitrobenzoate and 0.843 g of methyl iodide. Subsequently, 0.56 g of 6-ethoxycarbonyl-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (93) were formed in the same manner as in Example 24.

Properties of Compound (93):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.89-1.97(2H, m), 2.89(2H, t, J=7.7Hz), 3.79(3H, s), 4.38-4.44(2H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz,), 8.05(1H, d, J=1.4Hz)

Example 26

Synthesis of 1-n-butyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (94)

A solution of 1.86 g of ethyl 3-butyrylamino-4-nitrobenzoate in 10 ml of N,N-dimethylformamide was added dropwise to a slurry of 0.428 g of 60% sodium hydride and 10 ml of N,N-dimethylformamide at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Subsequently, a solution of 1.97 g of n-butyl iodide in 10 ml of N,N-dimethylformamide was added dropwise thereto, and the mixture was heated at 50℃ for 13 hours. The reaction solution was poured into a mixed solution of 70 g of dilute hydrochloric acid and 70 g of ethyl acetate for extraction. The resulting organic

layer was washed twice with water, dried, and then concentrated under reduced pressure to obtain 2.59 g of crude ethyl 3-(N-n-butylbutyrylamino)-4-nitrobenzoate. Then, 0.81 g of 1-n-butyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (94) were formed in the same manner as in Example 24.

Properties of Compound (94):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 0.98(3H, t, J=7.4Hz), 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.43(3H, t, J=7.1Hz), 1.75-1.83(2H, m), 1.91-1.98(2H, m), 2.88(2H, t, J=7.6Hz), 4.15(2H, t, J=7.5Hz), 4.42(2H, q, J=7.2Hz), 7.73(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd, J=8.5 and 1.5Hz), 8.06(1H, d, J=1.4Hz)

Example 27

Synthesis of 1-(3-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-benzimidazole (95)

In the same manner as in Production Example 14, crude ethyl 3-[N-(3-chlorobenzyl)butyrylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 1.86 g of ethyl 3-butyrylamino-4-nitrobenzoate and 1.64 g of 3-chlorobenzyl bromide. This compound was converted to 1-(3-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole [(95), 0.57 g] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Properties of Compound (95):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.85-1.92(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 7.04(1H, s), 7.21-7.29(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=8.5 and 1.5Hz)

Example 28

Synthesis of 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole (96)

In the same manner as in Production Example 14, ethyl 3-[N-benzylbutyrylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 1.86 g of ethyl 3-butyrylamino-4-nitrobenzoate and 1.36 g of benzyl bromide. This compound was converted to 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole [(96), 0.97 g] in the

same manner as in Example 24 without being purified.

Properties of Compound (96):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.83-1.91(2H, m), 2.81(2H, t, J=7.5Hz), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.40(2H, s), 7.03(1H, d, J=6.4Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=8.4 and 1.2Hz), 8.00(1H, s)

Example 29

Synthesis of 1-(4-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-benzimidazole (97)

In the same manner as in Production Example 14, ethyl 3-[N-(4-chlorobenzyl)butyrylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 1.86 g of ethyl 3-butyrylamino-4-nitrobenzoate and 1.64 g of 4-chlorobenzyl bromide. This compound was converted to 1-(4-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole [(97), 1.06 g] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Properties of Compound (97):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.83-1.92(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.8Hz), 4.38(2H, q, J=7.5Hz), 5.36(2H, s), 6.96(2H, d, J=8.2Hz), 7.29(2H, d, J=8.3Hz), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=8.3 and 1.2Hz)

Example 30

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)-benzyl]benzimidazole (98)

In the same manner as in Example 24, 1.32 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-benzimidazole (98) were formed from 1.82 g of ethyl 4-nitro-3-[N-[2-(trifluoromethyl)benzyl]acetylamino]benzoate.

Properties of Compound (98):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.53(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.58(2H, s), 6.47(1H, d, J=7.7Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.41(1H, t, J=7.5Hz), 7.75-7.97(2H, m), 7.94(1H, d, J=1.0Hz), 8.02(1H, dd, J=1.6 and 8.6Hz).

Example 31

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)-

benzyl]benzimidazole (99)

In the same manner as in Example 24, 1.22 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-benzimidazole (99) were formed from 1.52 g of ethyl 4-nitro-3-[N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]acetylamino]benzoate.

Properties of Compound (99):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.44(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.2Hz), 7.59(2H, d, J=8.2Hz), 7.75(1H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, s), 8.00(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz)

Example 32

Synthesis of 1-(3,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole (100)

In the same manner as in Production Example 14, ethyl 3-[N-(3,4-dichlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 1.50 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 1.74 g of 3,4-dichlorobenzyl bromide. This compound was converted to 1-(3,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole [(100), 0.76 g] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Properties of Compound (100):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 5.33(2H, s), 6.84(1H, dd, J=8.4 and 2.3Hz), 7.16(2H, d, J=2.0Hz), 7.39(1H, d, J=8.3Hz), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 8.00(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz)

Example 33

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole (101)

In the same manner as in Production Example 14, 1.44 g of crude ethyl 3-[N-biphenyl-4-ylmethyl)acetylamino]-4-nitro-benzoate were obtained from 1.51 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 1.46 g of 4-chloromethylbiphenyl. Subsequently, 1.13 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (101) were formed in the same manner as in Example 24.

Properties of Compound (101):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.42(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, m), 7.42(2H, m), 7.54(4H, m), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.06(1H, d, J=1.5Hz)

Example 34

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)-benzimidazole (102)

In the same manner as in Production Example 14, ethyl 3-[N-(2-methylbenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 1.50 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 1.65 g of 2-methylbenzyl bromide. This compound was converted to 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole [(102), 0.81 g] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Properties of Compound (102):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.43(3H, s), 2.54(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 5.33(2H, s), 6.35(1H, d, J=7.7Hz), 7.03(1H, t, J=8.2Hz), 7.18-7.25(2H, m), 7.75(1H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, d, J=1.2Hz), 7.98(1H, dd, J=8.5 and 1.5Hz)

Example 35

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-benzimidazole (103)

In the same manner as in Production example 14, crude ethyl 3-[N-(2-methoxybenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 1.16 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 1.44 g of 2-methoxybenzyl chloride. Subsequently, 1.18 g of 6-ethoxycarbonyl-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (103) were formed in the same manner as in Example 24.

Properties of Compound (103):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 2.60(3H, s), 3.90(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 5.36(2H, s), 6.61(1H, d, J=7.4Hz), 6.82(1H, t, J=7.5Hz), 6.92(1H, d, J=8.3Hz), 7.27(1H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.03(1H, d, J=1.3Hz).

Example 36

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (104)

In the same manner as in Production Example 14, crude ethyl 3-[N-(4-methoxybenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 1.60 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 1.49 g of 4-methoxybenzyl chloride. Subsequently, 1.27 g of 6-ethoxycarbonyl-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (104) were formed in the same manner as in Example 24.

Properties of Compound (104):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 3.77(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.31(2H, s), 6.84(2H, m), 7.00(2H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz), 8.03(1H, d, J=1.3Hz)

Example 37

Synthesis of 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (105)

In the same manner as in Production Example 14, ethyl 3-[N-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]acetylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 1.00 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 1.93 g of 2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl bromide. This compound was converted to 1-[2-benzenesulfonylmethyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole [(105), 0.89 g] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Properties of Compound (105):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 4.50(2H, s), 5.60(2H, s), 6.38(1H, d, J=6.7Hz), 6.88(1H, dd, J=1.5 and 7.3Hz), 7.10-7.18(2H, m), 7.57(2H, t, J=7.6Hz), 7.69-7.78(2H, m), 7.79(1H, dd, J=0.8 and 8.1Hz), 7.92(1H, d, J=1.2Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz)

Example 38

Synthesis of 1-(2-cyanobenzyl)-6-(2-cyanobenzyloxycarbonyl)-2-methylbenzimidazole (106)

In the same manner as in Example 24, 1.75 g of 1-(2-cyanobenzyl)-6-(2-cyanobenzyloxycarbonyl)-2-methylbenzimidazole (106) were formed from 3.33 g of 2-cyanobenzyl 3-[N-(2-

cyanobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate.

Properties of Compound (106):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.60(3H, s), 5.55(2H, s), 5.60(2H, s), 6.68(1H, d, J=7.3Hz), 7.41-7.48(3H, m), 7.61(2H, m), 7.72(1H, d, J=7.6Hz), 7.76(1H, d, J=7.6Hz), 7.77(1H, d, J=8.6Hz), 8.02(1H, s), 8.05(1H, dd, J=8.4 and1.5Hz).

Example 39

Synthesis of 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (107)

In the same manner as in Production Example 14, ethyl 3-[N-(biphenyl-2-ylmethyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 1.00 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 1.47 g of 2-bromomethylbiphenyl. This compound was converted to 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole [(107), 1.31 g] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Properties of Compound (107):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.41(3H, t, J=7.3Hz), 2.39(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.3Hz), 5.27(2H, s), 6.68(1H, d, J=7.9Hz), 7.21(1H, dt, J=9.0 and 2.1Hz), 7.32-7.39(4H, m), 7.43(1H, dd, J=7.3 and 1.9Hz), 7.46-7.51(2H, m), 7.68(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=1.3Hz), 7.95(1H, dd, J=8.4 and 1.5H

Example 40

Synthesis of 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (108)

In the same manner as in Production Example 14, ethyl 3-(N-benzylacetylamino)-4-nitrobenzoate was obtained from 1.00 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 1.02 g of benzyl bromide. This compound was converted to 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole [(108), 0.71 g] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Properties of Compound (108):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.38(2H, s), 7.05(2H, dd, J=8.3 and 1.8Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz),

8.02(1H, d, J=1.2Hz)

Example 41

Synthesis of 1-(4-tert-butylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (109)

In the same manner as in Production Example 14, ethyl 3-[N-(4-tert-butylbenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 1.00 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 1.35 g of 4-tert-butylbenzyl bromide. This compound was converted to crude 1-(4-tert-butylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole [(109), 1.60 g] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Example 42

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)-benzimidazole (110)

In the same manner as in Production example 14, ethyl 3-[N-(2-naphthylmethyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 1.00 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 1.32 g of 2-naphthylmethyl bromide. This compound was converted to crude 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole [(110), 1.28 g] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Example 43

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (111)

In the same manner as in Production Example 14, ethyl 3-[N-(biphenyl-4-ylmethyl)propionylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 2.00 g of ethyl 4-nitro-3-propionylaminobenzoate and 2.28 g of 4-chloromethylbiphenyl. This compound was converted to 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole [(111), 2.07 g)] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Properties of Compound (111):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 1.45(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.2Hz), 5.43(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.3Hz), 7.33-7.36(1H, m), 7.43(2H, t, J=7.4Hz), 7.51-

7.56(4H, m), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.05(1H, d, J=1.3Hz)

Example 44

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (112)

In the same manner as in Production Example 14, ethyl 4-[N-(2-chlorobenzyl)acetylamino]-3-nitrobenzoate was obtained from 3.15 g of ethyl 4-acetylamino-3-nitrobenzoate and 3.85 g of 2-chlorobenzyl bromide. This compound was converted to 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole [(112), 2.54 g] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Properties of Compound (112):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 5.43(1H, s), 6.43(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.5Hz), 7.19(1H, d, J=8.5Hz), 7.25(1H, m), 7.46(1H, d, J=8.1Hz), 7.95(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz), 8.47(1H, s).

Example 45

Synthesis of 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (113)

In the same manner as in Production Example 14, ethyl 3-[N-(2,6-dichlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 1.50 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 2.14 g of 2,6-dichlorobenzyl bromide. This compound was converted to 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole [(113), 0.91 g] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Properties of Compound (113):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.64(3H, s), 4.34(2H, q, J=7.1Hz), 5.61(2H, s), 7.30(1H, dd, J=7.6 and 8.5Hz), 7.40(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=1.1Hz), 7.91(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz).

Example 46

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole (114)

Two milliliters of acetic acid were added to 0.06 g of ethyl 4-amino-3-(N-i-propylbutyrylamino)benzoate, and the mixture was stirred at 90℃ for 14 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure to give 0.05 g of 6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole (114).

Properties of Compound (114)

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.69(6H, d, J=6.9Hz), 1.85-1.92(2H, m), 2.91(2H, t, J=7.7Hz), 4.41(2H, q, J=7.3Hz), 4.67-4.76(1H, m), 7.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.94(1H, dd, J=8.7 and 1.5Hz), 8.25(1H, d, J=1.2Hz)

Example 47

Synthesis of 2-benzyl-6-ethoxycarbonyl-1-methylbenzimidazole (115)

A solution of 0.924 g of ethyl 4-nitro-3-phenylacetylaminobenzoate in 10 ml of N,N-dimethylformamide were added 0.166 g of 60% sodium hydride while being cooled with ice, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Methyl iodide (0.50 ml) was added thereto, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction solution was poured into cold 1-N hydrochloric acid, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1-N hydrochloric acid and then with water, and was dried. The solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified through silica-gel column chromatography (developing eluent: a mixture of ethyl acetate and hexane at a ratio of from 1:10 to 1:4) to obtain 0.510 g of ethyl 4-nitro-3-[N-(methyl)phenylacetylamino] benzoate. To 0.148 g of this compound were added 2 ml of ethanol, 1 ml of acetic acid and 0.240 g of reduced iron, and the mixture was refluxed for 2 hours. The solid material was separated through filtration. The filtrate was concentrated, and was then purified through preparative thin-layer silica-gel chromatography (eluent: a mixture of chloroform and ethyl acetate at a ratio of 2:1) to give 0.090 g of 2-benzyl-6-ethoxycarbonyl-1-methylbenzimidazole (115).

Properties of Compound (115):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 3.63(3H, s), 4.32(2H, s), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 7.21-7.26(3H, m), 7.27-7.32(2H, m), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.03(1H, d, J=1.3Hz).

Example 48

Synthesis of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole (116)

A solution of 1.50 g of ethyl 3-acetylamido-4-nitrobenzoate in 8 ml of N,N-dimethylformamide was added dropwise to a slurry of 0.357 g of 60% sodium hydride and 8 ml of N,N-dimethylformamide at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes. Subsequently, a solution of 1.74 g of 2,4-dichlorobenzyl chloride in 8 ml of N,N-dimethylformamide was added dropwise thereto, and the mixture was stirred for 30 minutes. The reaction solution was poured into a mixed solution of 50 g of dilute hydrochloric acid and 60 g of ethyl acetate for separation. The resulting organic layer was washed twice with 50g of water. This organic layer was concentrated under reduced pressure to obtain 3.5 g of crude ethyl 3-[N-(2,4-dichlorobenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate. This compound without being purified was dissolved in 23 ml of ethanol and 12 ml of acetic acid, and then 3.32 g of reduced iron were added thereto. The mixture was heat-refluxed for 6 hours. The solid material was removed using a filtration aid, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was separated with the addition of 60 ml of ethyl acetate and 50 ml of dilute hydrochloric acid. The organic layer was washed with 50 g of a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and then twice with 50 g of water, and was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of hexane and ethyl acetate at a ratio of from 4:1 to 1:1) to give 0.94 g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (116).

Properties of Compound (116):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.56(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.41(2H, s), 6.34(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.92(1H, s), 8.00(1H, dd, J=8.5 and 1.4Hz)

Example 49

Synthesis of 6-carboxy-1-(4-chlorobenzyl)-2-n-propyl-benzimidazole (117)

1.06 g of 1-(4-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole were added 3.57 g of a 10% sodium hydroxide aqueous solution, 5 ml of ethanol and 3.57 g of water, and the mixture was heat-refluxed for 1 hour. The reaction solution was adjusted to a pH of 6 with 10 % hydrochloric acid, and was concentrated under reduced pressure. Ethanol was added to the resulting residue, and the inorganic salt was separated through filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain 0.80 g of the residue. This residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 4:1) to give 0.63 g of 6-carboxy-1-(4-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (117).

Properties of Compound (117)

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.76-1.88(2H, m), 3.10-3.23(2H, m), 5.83(2H, s), 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=8.5Hz), 8.28(1H, s)

Example 50

Synthesis of 6-carboxy-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (118)

In the same manner as in Example 49, 0.46 g of 6-carboxy-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole (118) were formed from 0.56 g of 6-ethoxycarbonyl-1-methyl-2-n-propylcarbonylbenzimidazole.

Properties of Compound (118):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.00(3H, t, J=7.3Hz), 1.79-1.93(2H, m), 3.06(3H, t, J=7.4Hz), 3.92(3H, s), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, d, J=8.4Hz), 8.31(1H, s).

Example 51

Synthesis of 6-carboxy-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole (119)

In the same manner as in Example 49, 0.045 g of 6-carboxy-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole (119) were formed from 0.045 g of 6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole.

Properties of Compound (119):

^{1}H-NMR(CD$_3$OD, δ) : 0.98(3H, t, J=7.4Hz), 1.61(6H, d, J=6.9Hz), 1.74-1.82(2H, m), 2.89(2H, t, J=7.5Hz), 3.21-3.24(2H, m), 4.78-4.83(1H, m), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.84(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 8.26(1H, s).

Example 52

Synthesis of 1-n-butyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (120)

In the same manner as in Example 49, 0.60 g of 1-n-butyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (120) were formed from 0.81 g of 1-n-butyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole.

Properties of Compound (120):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.02(3H, t, J=7.3Hz), 1.17(3H, t, J=7.3Hz), 1.33-1.41(2H, m), 1.70-1.77(2H, m), 1.85-1.93(2H, m), 3.07(2H, t, J=7.6Hz), 4.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=8.5 and 1.0Hz), 8.35(1H, s), 13.13(1H, s)

Example 53

Synthesis of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121)

Eighty milliliters of ethanol and 37 g of a 10% sodium hydroxide aqueous solution were added to 10.0 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, and the mixture was refluxed for 4 hours. The reaction solution was cooled, and was then adjusted to a pH of 6 with 10% hydrochloric acid. The precipitate was collected, washed with water, and dried under reduced pressure to give 8.30 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121).

Example 54

Synthesis of 6-carboxy-1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (122)

In the same manner as in Example 53, 0.72 g of 6-carboxy-1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (122) were formed

from 0.90 g of 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (122):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.60(3H, s), 5.71(2H, s), 7.46(1H, t, J=7.9Hz), 7.57(3H, t, J=8.2Hz), 7.73(2H, m), 12.57(1H, s).

Example 55

Synthesis of 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-benzimidazole (123)

In the same manner as in Example 53, 0.98 g of 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (123) were formed from 1.17 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole.

Properties of Compound (123):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.49(3H, s), 5.70(2H, s), 6.46-6.51(1H, m), 7.51(2H, m), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz), 7.82-7.87(1H, m), 7.91(1H, s).

Example 56

Synthesis of 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-benzimidazole (124)

In the same manner as in Example 53, 1.07 g of 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-benzimidazole (124) were formed from 1.22 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-benzimidazole.

Properties of Compound (124):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.85(3H, s), 5.92(2H, s), 7.50(2H, d, J=8.1Hz), 7.74(2H, d, J=8.1Hz), 7.88(1H, d, J=8.5Hz), 8.07(1H, d, J=8.5Hz), 8.31(1H, s), 13.3(1H, br s).

Example 57

Synthesis of 6-carboxy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole (125)

In the same manner as in Example 53, 0.55 g of 6-carboxy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (125) were formed from 0.76 g of 1-(3,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (125):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.56(3H, s), 5.61(2H, s), 6.98(1H, dd, J=8.4 and 1.9Hz), 7.46(1H, d, J=1.9Hz), 7.59(1H, d, J=8.3Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 and 1.4Hz), 8.07(1H, s), 12.76(1H, s)

Example 58

Synthesis of 1-benzyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (126)

A 10% sodium hydroxide aqueous solution (3.61 g), 5 ml of ethanol and 3 ml of water were added to 0.97 g of 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, and the mixture was heat-refluxed for 1 hour. The reaction solution was adjusted to a pH of 6 with 10% hydrochloric acid, and was concentrated under reduced pressure. Ethanol was added to the residue, and the inorganic salt was separated through filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 0.85 g of 1-benzyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole (126).

Properties of Compound (126):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.73-1.81(2H, m), 2.85(2H, t, J=7.3Hz), 5.59(2H, s), 7.07(2H, dd, J=1.1 and 8.3Hz), 7.27(1H, t, J =7.3Hz), 7.33(2H, t, J=7.4Hz), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.04(1H, s)

Example 59

Synthesis of 6-carboxy-1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (127)

In the same manner as in Example 58, 0.35 g of 6-carboxy-1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole (127) were formed from 0.57 g of 1-(3-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole.

Properties of Compound (127):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.70-1.79(2H, m), 2.83(2H, t, J=7.4Hz), 5.59(2H, s), 6.94(1H, s), 7.15(1H, s), 7.34(2H, d, J=4.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.1Hz), 8.02(1H, s)

Example 60

Synthesis of 6-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (128)

In the same manner as in Example 58, 0.35 g of 6-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (128) were formed from 0.61 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-benzimidazole.

Properties of Compound (128):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.51(3H, s), 5.96(2H, s), 6.33(1H, d, J=7.0Hz), 7.55-7.62(2H, m), 7.66(1H, d, J=8.3Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, s), 8.24(1H, d, J=7.0Hz), 12.66(1H, s)

Example 61

Synthesis of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121)

Ethanol (15 ml) and 10.6 g of a 5 % sodium hydroxide aqueous solution were added to 1.456 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, and the mixture was refluxed for 1 hour. The reaction solution was cooled, and was then adjusted to a pH of 6 with 10 % hydrochloric acid. The precipitate was collected, washed with water, and dried under reduced pressure to give 0.645 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121).

Example 62

Synthesis of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole (129)

A 10 % sodium hydroxide aqueous solution (3.10 g) and 10 ml of ethanol were added to 0.94 g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, and the mixture was heat-refluxed for 1 hour. The reaction solution was adjusted to a pH of 6 with 10% hydrochloric acid. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 0.68 g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (129).

Properties of Compound (129):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.52(3H, s), 5.61(2H, s), 6.54(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(1H, d, J=2.1Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 7.98(1H, s), 12.72(1H, s).

Example 63

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methyl-benzimidazole (130)

In the same manner as in Example 53, 0.83 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (130) were formed from 1.10 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (130):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, m), 7.43(2H, m), 7.62(5H, m), 7.79(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 8.09(1H, d, J=1.0Hz), 12.72(1H, br s)

Example 64

Synthesis of 1-(4-tert-butylbenzyl)-6-carboxy-2-methyl-benzimidazole (131)

In the same manner as in Example 53, 0.55 g of 1-(4-tert-butylbenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (131) were formed from 1.34 g of 1-(4-tert-butylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (131):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.22(9H, s), 2.57(3H, s), 5.52(2H, s), 7.03(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, d, J=8.3Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 8.06(1H, s), 12.71(1H, s)

Example 65

Synthesis of 6-carboxy-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole (132)

In the same manner as in Example 53, 0.49 g of 6-carboxy-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole (132) were formed from 0.81 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)-benzimidazole.

Properties of Compound (132):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.41(3H, s), 2.48(3H, s), 5.55(2H, s), 6.14(1H, d, J=7.6Hz), 7.02(1H, t, J=7.4Hz), 7.17(1H, t, J=7.3Hz), 7.26(1H, d, J=7.4Hz), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 and 1.4Hz), 7.97(1H, d, J=1.1Hz), 12.71(1H, s)

Example 66

Synthesis of 6-carboxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole

(133)

In the same manner as in Example 53, 1.00 g of 6-carboxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (133) was formed from 1.63 g of 6-ethoxycarbonyl-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-benzimidazole.

Properties of Compound (133):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.55(3H, s), 3.81(3H, s), 5.42(2H, s), 6.77(1H, m), 6.85(1H, m), 7.05(1H, m), 7.28(1H, m), 7.58(1H, m), 7.76(1H, m), 7.99(1H, s), 12.65(1H, br s).

Example 67

Synthesis of 6-carboxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (134)

In the same manner as in Example 53, 0.99 g of 6-carboxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (134) were formed from 1.27 g of 6-ethoxycarbonyl-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-benzimidazole.

Properties of Compound (134):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.86(3H, s), 3.71(3H, s), 5.69(2H, s), 6.92(2H, d, J=8.4Hz), 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, d, J=8.5Hz), 8.04(1H, d, J=8.5Hz), 8.33(1H, s), 13.25(1H, br t)

Example 68

Synthesis of 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(benzenesulfonylmethyl)-benzyl]benzimidazole (135)

In the same manner as in Example 53, 0.74 g of 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-benzimidazole (135) were formed from 0.89 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]benzimidazole.

Properties of Compound (135):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.44(3H, s), 4.99(2H, s), 5.71(2H, s), 6.08(1H, d, J=6.5Hz), 7.12-7.20(3H, m), 7.64-7.70(3H, m), 7.77-7.83(2H, m), 7.89(2H, s), 7.90(1H, s), 12.71(1H, s)

Example 69

Synthesis of 6-carboxy-1-(2-cyanobenzyl)-2-methylbenzimidazole (136)

In the same manner as in Example 53, 1.14 g of 6-carboxy-

1-(2-cyanobenzyl)-2-methylbenzimidazole (136) were formed from 2.04 g of 1-(2-cyanobenzyl)-6-(2-cyanobenzyloxycarbonyl)-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (136):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.54(3H, s), 5.80(2H, s), 6.78(1H, d, J=7.8Hz), 7.51(1H, t, J=7.4Hz), 7.61(1H, dt, J=7.8 and 1.2Hz), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 7.94(1H, d, J=6.7Hz), 8.00(1H, d, J=1.1Hz), 12.70(1H, s)

Example 70

Synthesis of 6-carboxy-1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (137)

In the same manner as in Example 53, 1.07 g of 6-carboxy-1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (137) were formed from 1.31 g of 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (137):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.32(3H, s), 5.45(2H, s), 6.61(1H, d, J=7.7Hz), 7.26(1H, dt, J=7.7 and 1.4Hz), 7.31(1H, dd, J=7.5 and 1.3Hz), 7.36(1H, dt, J=7.5 and 0.7Hz), 7.40-7.46(1H, m), 7.46-7.52(4H, m), 7.57(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, dd, J=7.9 and1.5Hz), 7.86(1H, d, J=1.2Hz), 12.72(1H, s)

Example 71

Synthesis of 1-benzyl-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (138)

In the same manner as in Example 53, 0.59 g of 1-benzyl-6-carboxy-2-methylbenzimidazole(138) were formed from 0.71 g of 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (138):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.56(3H, s), 5.57(2H, s), 7.11(1H, d, J=8.0Hz), 7.27(1H, t, J=7.2Hz), 7.32-7.35(2H, m), 7.61(1H, d, J=8.3Hz), 7.79(1H, dd, J=8.4 and 1.3Hz), 8.06(1H, s), 12.75(1H, s)

Example 72

Synthesis of 6-carboxy-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)-benzimidazole (139)

In the same manner as in Example 53, 0.80 g of 6-carboxy-

2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole (139) were formed from 1.28 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole.

Properties of Compound (139):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.61(3H, s), 5.74(2H, s), 7.29(1H, d, J=8.6Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.59(1H, s), 7.63(1H, d, J=8.3Hz), 7.78-7.92(4H, m), 8.09(1H, s), 12.68(1H, s).

Example 73

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (140)

In the same manner as in Example 53, 1.70 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole (140) were formed from 2.07 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole.

Properties of Compound (140):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.32(3H, t, J=7.4Hz), 2.94(2H, q, J=7.5Hz), 5.63(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.78(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz), 8.10(1H, d, J=1.2Hz), 12.73(1H, s).

Example 74

Synthesis of 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (141)

In the same manner as in Example 53, 2.48 g of 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (141) were formed from 3.70 g of 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (141):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.49(3H, s), 5.57(2H, s), 6.53(1H, d, J=7.8Hz), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.33(1H, t, J=7.6Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 8.16(1H, d, J=1.3Hz), 12.71(1H, br s).

Example 75

Synthesis of 5-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (142)

In the same manner as in Example 53, 0.15 g of 5-carboxy-

2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (142) were formed from 0.26 g of 5-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-benzimidazole.

Properties of Compound (142):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.49(3H, s), 5.91(2H, s), 6.36(1H, dd, J=7.2 and 1.8Hz), 7.52(1H, d, J=8.5Hz), 7.55-7.62(2H, m), 7.77(1H, dd, J=8.5 and1.5Hz), 8.18(1H, d, J=1.3Hz), 8.24(1H, dd, J=7.4 and 1.6Hz), 12.69(1H, s).

Example 76

Synthesis of 2-benzyl-5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (143)

In the same manner as in Example 53, 0.488 g of 2-benzyl-5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (143) were formed from 0.635 g of 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-benzimidazole.

Properties of Compound (143):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.27(2H, s), 5.57(2H, s), 6.27(1H, d, J=7.1Hz), 7.06(1H, t), 7.10-7.29(6H, m), 7.39(1H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, d, J=7.9Hz), 7.78(1H, dd, J=1.4 and 8.6Hz), 8.21(1H, d, J=1.2Hz), 12.71(1H, br s).

Example 77

Synthesis of 2-benzyl-6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (144)

In the same manner as in Example 53, 0.780 g of 2-benzyl-6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (144) were formed from 1.00 g of 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-benzimidazole.

Properties of Compound (144):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.29(2H, s), 5.63(2H, s), 6.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.07(1H, t, J=7.6Hz), 7.15(1H, m), 7.19-7.29(5H, m), 7.49(1H, d, J=7.4Hz), 7.70(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, s), 12.73(1H, br s).

Example 78

Synthesis of 2-benzyl-5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-benzimidazole (145)

In the same manner as in Example 53, 0.40 g of 2-benzyl-5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (145) were formed from 0.50 g of 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole.

Properties of Compound (145):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.28(2H, s), 5.55(2H, s), 6.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.08-7.22(6H, m), 7.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(1H, d, J=2.2Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 and 8.6Hz), 8.22(1H, s), 12.72(1H, br s)

Example 79

Synthesis of 2-benzyl-6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-benzimidazole (146)

In the same manner as in Example 53, 0.35 g of 2-benzyl-6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (146) were formed from 0.48 g of 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-benzimidazole.

Properties of Compound (146):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.30(2H, s), 5.61(2H, s), 6.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.09-7.22(6H, m), 7.64(1H, d, J=2.1Hz), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.82(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 7.94(1H, d, J=1.2Hz), 12.78(1H, br s)

Example 80

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-trifluoro-methylbenzimidazole (147)

In the same manner as in Example 53, 0.483 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole (147) were formed from 0.690 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole.

Properties of Compound (147):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.87(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.98(2H, d, J=0.7Hz), 8.32(1H, s), 13.15(1H, s).

Example 81

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-carboxy-2-trifluoro-methylbenzimidazole (148)

In the same manner as in Example 53, 0.270 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole (148) were formed from 0.38 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole.

Properties of Compound (148):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.80(2H, s), 7.19(2H, d, J=6.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.2Hz), 7.43(2H, t, J=7.3Hz), 7.82(1H, d, J=8.7Hz), 8.04(1H, d, J=8.7Hz), 8.45(1H, s)

Example 82

Synthesis of 5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (149)

Reduced iron (6.46 g), 48 ml of ethanol and 24 ml of acetic acid were added to 3.00 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate, and the mixture was heat-refluxed for 12 hours. The solid material was removed using a filtration aid, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. To the residue were added 100 ml of ethanol and 5.2 g of 35% hydrochloric acid, and the mixture was heat-refluxed for 5 hours. The reaction solution was neutralized with 6.3 g of sodium hydrogencarbonate, and was filtrated. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was separated with the addition of 70 ml of ethyl acetate and 70 ml of water. The organic layer was washed three times with water, and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The resulting organic layer was concentrated under reduced pressure to give 1.53 g of a powder of 5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (149).

Properties of Compound (149):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.41(3H, t, J=6.9Hz), 2.67(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 8.27(1H, d, J=1.4Hz)

Example 83

Synthesis of 2-benzyl-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (150)

A mixture of 3.60 g of ethyl 3-nitro-4-phenylacetylaminobenzoate, 47 ml of ethanol, 23 ml of acetic acid and 6.4 g of reduced iron was heat-refluxed for 4 hours. The solid material was separated through filtration, and the

filtrate was concentrated. To the residue were added 50 ml of ethanol and 5 g of 35 % hydrochloric acid. The mixture was stirred for 40 hours while being heat-refluxed. The reaction solution was neutralized with sodium hydrogencarbonate, and was extracted with chloroform. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and was purified through silica-gel column chromatography to give 2.30 g of 2-benzyl-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (150).

Properties of Compound (150):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 4.26(2H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 7.22-7.36(5H, m), 7.50(1H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, dd, J=1.5 and 8.6Hz), 8.23(1H, d, J=1.3Hz)

Examples 84 and 85

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-benzimidazole (151) and 5-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (152)

To 1.00 g of 5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole were added 15 ml of N,N-dimethylformamide, 1.59 g of 2-nitrobenzyl bromide and 1.23 g of sodium hydrogencarbonate, and the mixture was heated at 60 ℃ for 1 hour. The reaction solution was separated with the addition of 70 ml of ethyl acetate and 70 ml of water. The organic layer was then washed three times with water, and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The resulting organic layer was concentrated under reduced pressure to obtain a mixture of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole and 5-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole. The mixture was purified through medium-pressure silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of hexane and ethyl acetate at a ratio of from 1:4 to 0:100) to give 0.614 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (151) and 0.259 g of 5-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (152).

Properties of Compound (151):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.56(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.84(2H, s), 6.41(1H, d, J=6.8Hz), 7.44-7.53(2H, m),

7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.88(1H, s), 8.02(1H, dd, J=8.3 and 1.5Hz), 8.30(1H, dd, J=7.9 and 1.5Hz)

Properties of Compound (152):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 2.56(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.0Hz), 5.80(2H, s), 6.43(1H, dd, J=7.6 and 1.0Hz), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.45-7.53(2H, m), 7.95(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 8.27(1H, dd, J=8.0 and 1.7Hz), 8.48(1H, d, J=1.2Hz)

Examples 86 and 87

Synthesis of 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-benzimidazole (153) and 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (154)

In the same manner as in Examples 84 and 85, 1.06 g of 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (153) and 0.640 g of 2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-benzimidazole (154) were formed from 2.37 g of 2-benzyl-5-ethoxycarbonylbenzimidazole and 3.94 g of 2-chlorobenzyl bromide.

Properties of Compound (153):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.83(3H, t, J=7.1Hz), 4.23(2H, s), 4.35(2H, q, J=7.1Hz), 5.36(2H, s), 6.23(1H, d, J=7.8Hz), 6.97(1H, t, J=7.6Hz), 7.11-7.45(7H, m), 7.85(1H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, s), 8.02(1H, dd, J=1.2 and 8.6Hz).

Properties of Compound (154):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.41(3H, t, J=7.1Hz), 4.25(2H, s), 4.41(2H, q, J=7.1Hz), 5.33(2H, s), 6.22(1H, d, J=6.9Hz), 6.97(1H, t, J=7.6Hz), 7.12-7.28(7H, m), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.95(1H, dd, J=1.6 and 8.6Hz), 8.60(1H, d, J=1.4Hz)

Examples 88 and 89

Synthesis of 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-benzimidazole (155) and 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonylbenzimidazole (156)

In the same manner as in Examples 84 and 85, 0.49 g of 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-benzimidazole and 0.52 g of 2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-benzimidazole (156) were formed from 2.37 g of 2-benzyl-5-ethoxycarbonyl-benzimidazole and 4.45 g of 2,4-dichlorobenzyl

bromide.

Properties of Compound (155):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.39(3H, t), 4.24(2H, s), 4.37(2H, q), 5.32(2H, s), 6.08(1H, d, J=8.3Hz), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.12-7.24(5H, m), 7.41(1H, s), 7.84(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, s), 8.03(1H, d, J=8.4Hz)

Properties of Compound (156):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 4.25(2H, s), 4.41(2H, q, J=7.1Hz), 5.28(2H, s), 6.07(1H, d, J=8.4Hz), 6.90(1H, dd, J=1.9 and 8.4Hz), 7.08-7.28(6H, m), 7.40(1H, d, J=2.1Hz), 7.96(1H, dd, J=1.3 and 8.3Hz), 8.56(1H, d, J=0.9Hz)

Example 90

Synthesis of 5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (157)

Five-percent palladium on carbon (0.50 g) was added to a solution of 4.00 g of ethyl 3-amino-4-nitro-benzoate in 100 ml of methanol, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere at 50 ℃ for 16 hours. The solid material was separated through filtration, and the filtrate was concentrated to obtain ethyl 3,4-diaminobenzoate. Twenty milliliters of trifluoroacetic acid were added thereto, and the mixture was stirred at 60 ℃ for 2 hours. The reaction solution was concentrated, and chloroform was added thereto. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 4.46 g of 5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethyl-benzimidazole (157).

Properties of Compound (157):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.36(3H, t, J=7.0Hz), 4.36(2H, q, J=7.0Hz), 7.82(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 and 8.7Hz), 8.33(1H, s)

Examples 91 and 92

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (158) and 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (159)

In the same manner as in Examples 84 and 85, 0.69 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethyl-

benzimidazole (158) and 0.38 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole (159) were formed from 2.00 g of 5-ethoxycarbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole and 10.08 g of 4-bromomethylbiphenyl.

Properties of Compound (158):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.39(3H, t), 4.38(2H, q), 5.64(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.52-7.57(4H, m), 7.95(1H, d, J=8.8Hz), 8.09(2H, dd, J=1.4 and 8.8Hz), 8.14(1H, d, J=1.1Hz)

Properties of Compound (159):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t), 4.40(2H, q), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(2H, t, J=6.2Hz), 7.41(2H, t, J=7.5Hz), 7.53(4H, m), 8.08(1H, dd, J=1.3 and 9.1Hz), 8.65(1H, s)

Production Example 38

Production of 1-(2-chlorobenzyl)-6-hydroxymethyl-2-methyl-benzimidazole

A solution of 2.66 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole in 20 ml of tetrahydrofuran was slowly added to a solution of 1.54 g of lithium aluminum hydride in 20 ml of tetrahydrofuran at a temperature of from 20 to 25℃. Further, the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Thirty milliliters of tetrahydrofuran were added thereto to dilute the reaction solution. Lithium ammonium hydride was decomposed and solidified with a saturated aqueous solution of sodium sulfate, and the tetrahydrofuran layer was separated. The solvent was distilled off, and the residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of chloroform and methanol at a ratio of 9:1) to give 1.45 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.53(3H, s), 4.77(2H, s), 5.39(2H, s), 6.40(1H, d, J=7.7Hz), 7.08(1H, t, J=7.7Hz), 7.20-7.28(3H, m), 7.45(1H, d, J=7.9Hz), 7.70(1H, d, JH=8.2Hz)

Production Example 39

Production of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-hydroxymethyl-2-methyl-

benzimidazole

In the same manner as in Production Example 38, 3.72 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole were formed from 5.30 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole and 2.17 g of lithium aluminum hydride.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.59(3H, s), 4.78(2H, s), 5.37(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, d, J=8.3Hz), 7.30-7.37(2H, m), 7.42(2H, t), 7.51-7.56(4H, m), 7.70(1H, d, J=8.2Hz).

Production Example 40

Production of 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole hydrochloride

Five milliliters of thionyl chloride were added to 3.56 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole, and the mixture was stirred at room temperature for 20 minutes and then at 80℃ for 20 minutes. After excess thionyl chloride was distilled off under reduced pressure, the residue was dissolved in 10 ml of chloroform, and the solution was crystallized from hexane. The crystals were separated through filtration, washed with hexane, and dried to give 4.07 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole hydrochloride.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 3.01(3H, s), 4.68(2H, s), 5.61(2H, s), 6.71(1H, d, J=7.5Hz), 7.24-7.29(1H, m), 7.38(1H, t, J=7.7Hz), 7.44(1H, s), 7.52(2H, d, J=8.2Hz), 7.92(1H, d, J=8.4Hz).

Production Example 41

Production of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole

Two milliliters of thionyl chloride were added to a solution of 3.62 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-hydoroxymethyl-2-methylbenzimidazole in 30 ml of chloroform at room temperature, and the mixture was stirred at 60℃ for 1 hour. A sodium hydrogencarbonate aqueous solution was added thereto to stop the reaction. The chloroform layer was washed with water, and was

dried. The solvent was distilled off under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate. The crystals were separated through filtration, washed with ethyl acetate, and then dried to give 2.04 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.67(3H, s), 4.71(2H, s), 5.40(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.2Hz), 7.31-7.38(3H, m), 7.43(2H, t), 7.52-7.58(4H, m), 7.75(1H, d, J=8.2Hz).

Production example 42

Production of 1-(2-chlorobenzyl)-6-formyl-2-methylbenzimidazole

Manganese dioxide (3.46 g) was added to a solution of 3.46 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-hydroxymethyl-2-methylbenzimidazole in 100 ml of toluene, and toluene was heat-refluxed for 3.5 hours while the mixture was dehydrated using a molecular sieve 4A. The solid material was separated through filtration, and was washed with chloroform. The filtrate was concentrated to give 3.35 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-formyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.61(3H, s), 5.48(2H, s), 6.42(1H, d, J=7.8Hz), 7.11(1H, t, J=7.6Hz), 7.27(1H, t), 7.48(1H, d, J=8.0Hz), 7.76(1H, s), 7.81(1H, dd, J=1.4 and 8.3Hz), 7.86(1H, d, J=8.3Hz), 10.02(1H, s).

IR(KBr) : 1676cm^{-1}.

mp : 124.1−125.2℃

Production Example 43

Production of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetonitrile

Potassium cyanate (0.450 g) and 0.450 g of 18-crown-6 were added to a solution of 1.20 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole in 10 ml of dimethylsulfoxide, and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was extracted with the addition of chloroform, water and a small amount of aqueous ammonia. The organic layer was concentrated, and the residue was purified

through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of chloroform and methanol at a ratio of 20:1) to give 0.500 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetonitrile.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.52(3H, s), 3.80(2H, s), 5.37(2H, s), 6.40(1H, d, J=7.6Hz), 7.09(1H, t), 7.10-7.19(2H, m), 7.23(1H, t), 7.44(1H, d, J=7.9Hz), 7.70(1H, d, J=8.2Hz).

Production Example 44

Production of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole

To 0.490 g of 4-amino-3-(2-chlorobenzyl)aminobenzoic acid formed by the method described in U. S. Patent No. 5,294,631 were added 0.5 ml of 98 % formic acid, and the mixture was refluxed for 1 hour. The solid material precipitated was collected, washed with water, and dried to give 0.468 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.69(2H, s), 7.02(1H, dd, J=1.5 and 7.7Hz), 7.30(1H, t, J=7.5Hz), 7.36(1H, dt, J=1.7 and 7.5Hz), 7.53(1H, dd, J=1.3 and 7.9Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.83(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.09(1H, s), 8.54(1H, s), 12.8(1H, br s)

Example 93

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole (92)

One-hundred grams of 2-chlorobenzyl bromide were added to a solution of 86.0 g of ethyl 4-acetylamino-3-aminobenzoate and 37.3 g of potassium carbonate in 750 ml of ethanol, and the mixture was stirred at 60℃ for 14 hours. The solid material was separated through filtration, and the filtrate was concentrated to 500 ml under reduced pressure. Then, 38.7 g of 35 % hydrochloric acid were added thereto, and the mixture was stirred at 60℃ for 2 hours. The solid material was separated through filtration, and the residue was neutralized with sodium hydrogencarbonate. Ethanol was distilled off under reduced pressure. The residue was extracted three times with ethyl acetate and with water. The organic layer was washed with water,

and was dried. The solvent was distilled off until the amount of the organic layer reached 300 ml. The crystals precipitated were separated through filtration, and were recrystallized from ethanol to obtain 54.3 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole(192). The filtrate was also all collected, and was concentrated. The resulting crystals were recrystallized from ethanol to give 18.1 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (92).

Properties of Compound (92):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.8Hz), 7.25(1H, t), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, s), 8.00(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz)

mp : 126.0—127.0℃.

Example 94

Synthesis of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121)

To 60.0 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole were added 240 g of a 10% sodium hydroxide aqueous solution and 200 ml of ethanol, and the mixture was heat-refluxed for 2 hours. The reaction solution was cooled, and was then adjusted to a pH of 6 with 10% hydrochloric acid. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 54.7 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (121).

Properties of Compound (121):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.51(3H, s), 5.62(2H, s), 6.54(1H, d, J=7.7Hz), 7.23(1H, t, J=7.5Hz), 7.33(1H, t, J=7.7Hz), 7.55(1H, d, J=8.0Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, s).

mp : 300.8—303.0℃.

Example 95

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetic acid (160)

To 0.500 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-

acetonitrile was added 10% hydrochloric acid, and the mixture was heat-refluxed for 15 hours. The reaction mixture was neutralized with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, and was extracted with chloroform. The organic layer was concentrated, and was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of chloroform and methanol at a ratio of 9:1 to 4:1) to give 0.170 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetic acid (160).

Properties of Compound (160):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.42(3H, s), 3.56(2H, s), 5.15(2H, s), 6.33(1H, d), 6.96(1H, t), 7.03(1H, s), 7.13(2H, m), 7.35(1H, d, J=7.9Hz), 7.62(1H, d), 8.90(1H, br s)

Example 96

Synthesis of methyl 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylate

Methyl trifluorophosphoranilacetate (4.49 g) was added to a solution of 2.73 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-formyl-2-methylbenzimidazole in 50 ml of 1,4-dioxane, and the mixture was stirred for 6 hours while being heat-refluxed. After the reaction solution was cooled, the solvent was distilled off under reduced pressure, and the residue was purified through silica-gel chromatography (eluent: a mixture of chloroform and methanol at a ratio of 9:1) to obtain 7.43 g of crude methyl 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylate (161). This crude product was used in the subsequent reaction at once.

Example 97

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylic acid

The above-mentioned crude methyl 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylate (3.29 g) was dissolved in 20 ml of ethanol, and 10.1 g of a 5% sodium hydroxide aqueous solution were added thereto. The mixture was refluxed for 2 hours. The reaction solution was neutralized with a hydrochloric acid aqueous solution. The solvent was distilled off under reduced pressure, and the residue was purified through silica-gel

chromatography (eluent: a mixture of chloroform and methanol at a ratio of from 9:1 to 6:1) to give 1.10 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylic acid.

Properties of Compound (162):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.56(3H, s), 5.65(2H, s), 6.54(1H, d, J=15.9Hz), 6.62(1H, d, J=7.6Hz), 7.25(1H, t), 7.35(1H, t), 7.56(1H, d, J=8.1Hz), 7.60-7.70(3H, m), 7.99(1H, s), 12.35(1H, br s)

Example 98

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163)

N,N'-carbonyldiimidazole (45.8 g) was added at a time to a solution of 45.0 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole in 950 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Subsequently, 47.1 g of benzenesulfonamide and 35.0 g of diazabicycloundecene were added thereto, and the mixture was stirred at 100℃ for 70 hours. The reaction solution was cooled, and the solvent was distilled off under reduced pressure. To the residue were added 300 ml of water and 200 ml of methanol. Further, 60.7 g of 35% hydrochloric acid were added thereto to adjust the solution to a pH of 5.5. The crystals precipitated were separated through filtration, washed with 200 ml of a mixed solution of methanol and water (at a ratio of 1:1), and dried to obtain 38.4 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole. Water was added to the filtrate. The crystals precipitated were separated through filtration, washed with water, and dried. The amount of the crystals was 13.3 g. The crystals were combined, and were dissolved by being heated with the addition of 3300 ml of acetone and 900 ml of water. From this solution, 200 ml of the solvent were distilled off while being heated, and the residue was cooled. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 33.8 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163).

Properties of Compound (163):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.53(3H, s), 5.46(2H, s), 6.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.11(1H, m), 7.27(1H, m), 7.48(1H, m), 7.52(2H, m), 7.60(1H, m), 7.69(1H,d, J=8.6Hz), 7.90(1H, m), 8.09(2H, m), 8.11(1H, s), 11.84(1H, br s).

IR(KBr) : 1684, 1448cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 440(M+1).

mp : 273.5—274.3℃.

Example 99

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylbenzimidazole (164)

In the same manner as in Example 98, 0.473 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-benzimidazole (164) were formed from 0.600 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-carboxybenzimidazole, 0.546 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.529 g of benzenesulfonamide and 0.512 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (164):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.29(3H, t, J=7.4Hz), 2.88(2H, q, J=7.4Hz), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.37(1H, m), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.59-7.71(8H, m), 7.74(1H, dd, J=8.4 and 1.4Hz), 7.98-8.02(2H, m), 8.21(1H, s), 12.43(1H, s).

IR(KBr) : 1684cm^{-1}.

mp : 149.5—157.0℃

Example 100

Synthesis of 5-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (165)

In the same manner as in Example 98, 0.480 g of 5-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole (165) were formed from 0.450 g of 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.485 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.470 g of benzenesulfonamide and 0.456 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (165):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 6.57(1H, d,

J=7.4Hz), 7.22(1H, t), 7.33(1H, t), 7.50(1H, d, J=8.6Hz), 7.54(1H, dd, J=7.9 and 0.9Hz), 7.63(2H, t), 7.71(2H, m), 8.00(2H, d, J=7.3Hz), 8.21(1H, d, J=1.4Hz), 12.50(1H, br s).

IR(KBr) : 1685cm^{-1}.

mp : 137.0—138.5℃.

Example 101

Synthesis of 5-(4-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (166)

In the same manner as in Example 98, 0.520 g of 5-(4-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (166) were formed from 0.450 g of 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.485 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.573 g of 4-chlorobenzenesulfonamide and 0.456 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (166):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.49(3H, s), 5.58(2H, s), 6.51(1H, d, J=7.6Hz), 7.21(1H, t), 7.32(1H, t), 7.45(1H, d, J=8.6Hz), 7.53(1H, d, J=7.8Hz), 7.69(3H, d, J=8.6Hz), 7.99(2H, d, J=8.6Hz), 8.18(1H, s), 12.58(1H, br s).

IR(KBr) : 1619cm^{-1}.

mp : 261.5—263.0℃

Example 102

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-5-(2-naphthalenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (167)

In the same manner as in Example 98, 0.352 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-5-(2-naphthalenesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole (167) were formed from 0.450 g of 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.485 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.620 g of 2-naphthalenesulfonamide and 0.456 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (167):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.48(3H, s), 5.56(2H, s), 6.49(1H, d, J=7.7Hz), 7.20(1H, t, J=7.6Hz), 7.31(1H, t, J=7.7Hz), 7.44(1H, d, J=8.6Hz), 7.52(1H, d, J=8.0Hz), 7.66-7.75(3H, m), 7.97(1H, d, J=8.8Hz), 8.04(1H, d, J=8.0Hz), 8.14(1H, d, J=8.8Hz), 8.19(1H,

s), 8.23(1H, d, J=8.0Hz), 8.68(1H, s), 12.55(1H, br s).
IR(KBr) : 1685cm^{-1}.
mp : 236.5−238.0℃

Example 103

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-methanesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (168)

In the same manner as in Example 98, 0.564 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-methanesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (168) were formed from 0.500 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.539 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.316 g of methanesulfonamide and 0.506 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (168):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.49(3H, s), 3.35(3H, s), 5.60(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.8Hz), 7.23(1H, t), 7.34(1H, t, J=7.7Hz), 7.57(1H, d, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.7 and 8.5Hz), 8.13(1H, d, J=1.5Hz), 11.94(1H, br s).
IR(KBr) : 1670cm^{-1}.
mp : 302.0−303.0℃

Example 104

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (169)

In the same manner as in Example 98, 0.595 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole (169) were formed from 0.500 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.539 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.456 g of 1-butanesulfonamide and 0.506 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (169):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, m), 5.60(2H, s), 6.44(1H, d, J=7.6Hz), 7.23(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t), 7.56(1H, d, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=1.6 and 8.4Hz), 8.11(1H, d, J=1.4Hz), 11.86(1H, br s).
IR(KBr) : 1684cm^{-1}.

mp : 214.0—217.0℃

Example 105

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-octanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (170)

In the same manner as in Example 98, 0.309 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-octanesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole (170) were formed from 0.400 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.431 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 406 g of 1-octanesulfonamide and 0.404 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (170):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.13-1.28(8H, m), 1.32-1.41(2H, m), 1.62-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.50(2H, t, J=8.5Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.7Hz), 7.24(1H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.58(1H, d, J=8.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.5Hz), 8.12(1H, s), 11.86(1H ,s).

IR(KBr) : 1674cm^{-1}.

mp : 180.0—183.0℃

Example 106

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-propanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (171)

In the same manner as in Example 98, 0.417 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-propanesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole (171) were formed from 0.400 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.431 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.328 g of 2-propanesulfonamide and 0.404 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (171):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.30(6H, d, J=6.9Hz), 2.50(3H, s), 3.81-3.87(1H, m), 5.62(2H, s), 6.46(1H, d, J=7.7Hz), 7.25(1H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.62(1H, d, J=7.9Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 8.12(1H, s), 11.83(1H, s).

IR(KBr) : 1670cm^{-1}.

mp : 215.0—217.5℃.

Example 107

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (172)

In the same manner as in Example 98, 0.349 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (172) were formed from 0.300 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 0.323 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.273 g of 1-butanesulfonamide and 0.303 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (172)

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.36-1.43(2H, m), 1.63-1.72(2H, m), 2.57(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.60(2H, s), 7.21(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.68(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 and 8.4Hz), 8.26(1H, d, J=1.4Hz), 11.97(1H, s).

IR(KBr) : 1676cm^{-1}.

mp : 219.5−222.5℃

Example 108

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (173)

In the same manner as in Example 98, 0.459 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (173) were formed from 0.400 g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.431 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.364 g of 1-butanesulfonamide and 0.404 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (173):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.36-1.42(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.50(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 7.69(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(1H, dd, J=1.7 and 8.5Hz), 8.11(1H, d, J=1.3Hz), 11.90(1H, s).

IR(KBr) : 1670cm^{-1}

mp : 222.0−223.0℃

Example 109

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonyl-

carbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (174)

In the same manner as in Example 98, 0.300 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (174) were formed from 0.300 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 0.340 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.300 g of butanesulfonamide and 0.320 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (174):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.35-1.44(2H, m), 1.64-1.72(2H, m), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.61(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.67(4H, m), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 8.27(1H, d, J=1.3Hz), 12.01(1H, s).IR(Nujol) : 1687,1682cm^{-1}

mp : 171.8—173.0℃

Example 110

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole (175)

In the same manner as in Example 98, 0.508 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole (175) were formed from 0.483 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole, 0.396 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.383 g of benzenesulfonamide and 0.371 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (175):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.81(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(6H, m), 7.70(1H, t, J=7.4Hz), 7.91(1H, dd, J=8.7 and 1.4Hz), 7.96-8.01(3H, m), 8.42(1H, s), 12.65(1H, s).

IR(KBr) : 1685cm^{-1}.

mp : 164.5—167.0℃

Example 111

Synthesis of 5-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole (176)

In the same manner as in Example 98, 0.286 g of 5-

benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-trifluoromethylbenzimidazole (176) were formed from 0.270 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-5-carboxy-2-trifluoromethylbenzimidazole, 0.221 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.214 g of benzenesulfonamide and 0.207 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (176):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.79(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.59-7.67(6H, m), 7.72(1H, t, J=7.6Hz), 7.83(1H, d, J=8.8Hz), 7.94(1H, d, J=8.9Hz), 8.02(2H, d, J=7.4Hz), 8.49(1H, s), 12.69(1H, s).

IR(KBr) : 1699cm^{-1}

mp : 248.5−251.0℃

Example 112

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (177)

In the same manner as in Example 98, 0.730 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)-benzimidazole (177) were formed from 0.930 g of 6-carboxy-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole, 0.972 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.942 g of benzenesulfonamide and 0.906 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (177):

^{1}H-NMR (DMSO-d6, δ) : 1.04 (4H, m), 2.15 (1H, m), 5.70 (2H, s), 6.85 (1H, t, J=7.5Hz), 7.12 (1H, t, J=7.5Hz), 7.22-7.38 (2H, m), 7.54-7.70 (5H, m), 7.99 (2H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, s)

white powder.

Example 113

Synthesis of N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazol-6-yl]acrylamide (178)

In the same manner as in Example 98, 1.05 g of N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazol-6-yl]acrylamide (178) were formed from 1.10 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acrylic acid, 1.09 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 1.06 g of benzenesulfonamide and 1.02 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (178):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.47(3H ,s), 5.55(2H, s), 6.46-6.55(2H, m), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.32(1H, t, J=7.7Hz), 7.40(1H, d, J=8.4Hz), 7.52-7.66(6H, m), 7.69(1H, t), 7.93(2H, d, J=7.9Hz), 12.17(1H, br s).

IR(KBr) : 1687cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 466(M+1).

mp : 243.1—244.3℃

Example 114

Synthesis of N-benzenesulfonyl-2-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazol-6-yl]acetamide (179)

In the same manner as in Example 98, 0.09 g of N-benzenesulfonyl-2-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazol-6-yl]acetamide (179) were formed from 0.170 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole-6-acetic acid, 0.175 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.170 g of benzenesulfonamide and 0.164 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (179):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.44(3H, s), 3.57(2H, s), 5.46(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.7Hz), 6.96(1H, d, J=7.0Hz), 7.16(1H, s), 7.20(1H, t), 7.32(1H, t), 7.47(1H, d, J=8.2Hz), 7.52-7.59(3H, m), 7.67(1H, t, J=7.5Hz), 7.84(2H, d, J=7.4Hz), 12.28(1H, br s).

IR(KBr) 1719cm^{-1}.

mp : 236.2—237.8℃

Example 115

Synthesis of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole (180)

Dichloromethane (150 ml) and some drops of N,N-dimethylformamide were added to 9.00 g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, and the mixture was cooled with ice. Oxalyl chloride (6.84 g) were added dropwise thereto, and the mixed solution was stirred for some minutes. Further, this solution was stirred at room temperature for 1.5 hours, and was then concentrated to a volume of approximately 1/3 of the original volume under reduced pressure. The solid

material precipitated was collected, and was added to a solution of 2.69 g of 2-aminomethylpyridine and 7.34 g of triethylamine in 200 ml of dichloromethane in some divided portions. After the mixture was stirred for 15 hours, the reaction solution was washed three times with water and then with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and was crystallized from ethyl acetate. The crystals were separated through filtration, and were dried to give 4.35 g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (180).

Properties of Compound (180):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.40(2H, s), 6.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.22(1H, dd, J=7.4 and 4.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.1Hz), 7.62-7.79(4H, m), 7.86(1H, d, J=1.1Hz)8.57, (1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr) : 1645cm^{-1}

mp : 204.5−206.5℃

Example 116

Synthesis of 1-methyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (181)

In the same manner as in Example 115, 0.213 g of 1-methyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (181) were formed from 0.402 g of 6-carboxy-1-methyl-2-n-propylbenzimidazole, 0.468 g of oxalyl chloride, 0.199 g of 2-aminomethylpyridine and 0.559 g of triethylamine.

Properties of Compound (181):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.08(3H, t, J=7.4Hz) 1.92(2H, m) 2.88(2H, m) 3.76(3H, s) 4.80(2H, d, J=4.8Hz), 7.22(1H, dd, J=2.5 and 7.5Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.67-7.77(4H, m), 7.80(1H, s), 8.58(1H, dd, J=4.9 and 0.9Hz).

IR(KBr) : 1647cm^{-1}.

mp : 140.5−141.5℃

Example 117

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (182)

In the same manner as in Example 115, 0.164 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (182) were formed from 0.300 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.253 g of oxalyl chloride, 0.108 g of 2-aminomethylpyridine and 0.302 g of triethylamine.

Properties of Compound (182):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.45(2H, s), 6.40(1H, d, J=7.8Hz), 7.08(1H, t, J=7.6Hz), 7.20-7.27(2H, m), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.45(1H, dd, J=0.9 and 8.1Hz), 7.64(1H, s), 7.65-7.69(1H, m), 7.72(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, d, J=1.2Hz), 8.56(1H, d, J=4.7Hz).

IR(KBr) : 1646cm^{-1}.

mp : 156.5—157.5℃

Example 118

Synthesis of 2-n-propyl-1-i-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (183)

In the same manner as in Example 115, 0.020 g of 2-n-propyl-1-i-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (183) were formed from 0.095 g of 6-carboxy-2-n-propyl-1-i-propylbenzimidazole, 0.100 g of oxalyl chloride, 0.039 g of 2-aminomethylpyridine and 0.097 g of triethylamine.

Properties of Compound (183):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.69(6H, d, J=7.1Hz), 1.87-1.93(2H, m), 2.90(2H, t, J=7.8Hz), 4.69-4.75(1H, m), 4.80(2H, d, J=4.9Hz), 7.23(1H, dd, J=7.3 and 2.1Hz), 7.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.62-7.77(4H, m), 8.21(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.5Hz).

IR(KBr) : 1631cm^{-1}.

mp : 155.0—156.9℃

Example 119

Synthesis of 1-n-butyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (184)

In the same manner as in Example 115, 0.283 g of 1-n-butyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (184) were formed from 0.500 g of 1-n-butyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole, 0.487 g of oxalyl chloride, 0.208 g of 2-

aminomethylpyridine and 0.582 g of triethylamine.

Properties of Compound (184):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 0.97(3H, t, J=7.3Hz), 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.46(2H, m), 1.76-1.83(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.86(2H, t, J=7.8Hz), 4.15(2H, t, J=7.6Hz), 4.81(2H, d, J=4.8Hz), 7.23(1H, dd, J=7.3 and 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.63-7.76(4H, m), 8.02(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.7Hz).

IR(KBr) : 1631cm^{-1}.

mp : 105.8—107.2℃

Example 120

Synthesis of 1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (185)

In the same manner as in Example 115, 0.311 g of 1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (185) were formed from 0.580 g of 6-carboxy-1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 0.407 g of oxalyl chloride, 0.173 g of 2-aminomethylpyridine and 0.486 g of triethylamine.

Properties of Compound (185):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.03(3H, t, J=7.4Hz), 1.85-1.93(2H, m), 2.80(2H, t, J=7.5Hz), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.36(2H, s), 6.86(1H, d, J=7.4Hz), 7.02(1H, s), 7.20-7.28(3H, m), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.63-7.73(3H, m), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, d, J=1.3Hz), 8.57(1H, d, J=4.7Hz).

IR(KBr) : 1643cm^{-1}.

mp : 157.7—158.8℃

Example 121

Synthesis of 1-benzyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (186)

In the same manner as in Example 115, 0.350 g of 1-benzyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (186) were formed from 0.850 g of 1-benzyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole, 0.949 g of oxalyl chloride, 0.404 g of 2-aminomethylpyridine and 1.132 g of triethylamine.

Properties of Compound (186):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.83-1.92(2H, m), 2.82(2H, t, J=7.6Hz), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.40(2H, s), 7.03(2H, d, J=6.5Hz), 7.21(1H, dd, J=7.1 and 2.1Hz), 7.18-7.34(4H, m), 7.60(1H, s), 7.65-7.72(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, d, J=1.2Hz), 8.56(1H,d,J=4.2Hz).

IR(KBr) : 1642cm^{-1}

mp : 121.9−123.1℃

Example 122

Synthesis of 1-(4-chlorobenzyl)-2-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (187)

In the same manner as in Example 115, 0.089 g of 1-(4-chlorobenzyl)-2-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (187) were formed from 0.547 g of 6-carboxy-1-(4-chlorobenzyl)-2-propylbenzimidazole, 0.384 g of oxalyl chloride, 0.163 g of 2-aminomethylpyridine and 0.458 g of triethylamine.

Properties of Compound (187):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.84-1.92(2H, m), 2.77-2.83(2H, m), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.36(2H, s), 6.96(2H, d, J=8.3Hz), 7.22(1H, dd, J=6.4 and 0.4Hz), 7.27(2H, dd, J=8.3 and 1.3Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.62-7.73(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, d, J=0.9Hz), 8.56(1H, dd, J=4.9 and 0.8Hz).

IR(KBr) : 1643cm^{-1}.

mp : 158.8−161.0℃

Example 123

Synthesis of 2-benzyl-1-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (188)

In the same manner as in Example 115, 0.171 g of 2-benzyl-1-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (188) were formed from 0.310 g of 2-benzyl-6-carboxy-1-methylbenzimidazole, 0.295 g of oxalyl chloride, 0.108 g of 2-aminomethylpyridine and 0.303 g of triethylamine.

Properties of Compound (188):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 3.66(3H, s), 4.35(2H, s), 4,80(2H, d, J=4.8Hz), 7.21-7.37(7H, m), 7.66(1H, br t), 7.67-7.73(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.9Hz)

IR(KBr) : 1632cm^{-1}.

mp : 168.5—169.5℃.

Example 124

Synthesis of 1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (189)

In the same manner as in Example 115, 0.040 g of 1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (189) were formed from 0.600 g of 6-carboxy-1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.472 g of oxalyl chloride, 0.201 g of 2-aminomethylpyridine and 0.188 g of triethylamine.

Properties of Compound (189):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.62(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.7Hz), 5.62(2H, s), 7.23(1H, dd, J=7.1 and 2.2Hz), 7.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.32(1H, d, J=7.9Hz), 7.39(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(1H, s), 7.66-7.71(3H, m), 7.78(1H, s), 8.60(1H, d, J=4.6Hz).

IR(KBr) : 1635cm^{-1}.

mp : 225.7—226.9℃.

Example 125

Synthesis of 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (190)

In the same manner as in Example 115, 0.713 g of 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-benzimidazole (190) were formed from 0.970 g of 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 0.736 g of oxalyl chloride, 0.261 g of 2-aminomethylpyridine and 0.726 g of triethylamine.

Properties of Compound (190):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.54(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.9Hz), 7.22(1H, t, J=5.8Hz), 7.34(2H, t, J=8.8Hz), 7.40(1H, t, J=7.5Hz), 7.62(1H, br s), 7.68(1H, dt, J=1.7 and 7.7Hz), 7.72-7.82(3H, m), 7.87(1H, s), 8.56(1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr) : 1648cm^{-1}

mp : 172—174℃

Example 126

Synthesis of 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (191)

In the same manner as in Example 115, 0.194 g of 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-benzimidazole (191) were formed from 0.970 g of 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 0.736 g of oxalyl chloride, 0.261 g of 2-aminomethylpyridine and 0.726 g of triethylamine.

Properties of Compound (191):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.59(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.7Hz), 5.45(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.2Hz), 7.23(1H, m), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.58(2H, d, J=8.2Hz), 7.63(1H, br s), 7.67-7.74(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.3Hz), 7.93(1H, s), 8.57(1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr) : 1637cm^{-1}

mp : 188.5—190.0℃

Example 127

Synthesis of 1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole (192)

In the same manner as in Example 115, 0.264 g of 1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (192) were formed from 0.500 g of 6-carboxy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.393 g of oxalyl chloride, 0.167 g of 2-aminomethylpyridine and 0.469 g of triethylamine.

Properties of Compound (192):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.58(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.33(2H, s), 6.85(1H, dd, J=8.3 and 2.2Hz), 7.14(1H, d, J=2.1Hz), 7.22(1H, dd, J=7.3 and 5.6Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.38(1H, d, J=8.3Hz), 7.65-7.77(4H, m), 7.92(1H, d, J=1.2Hz), 8.57(1H, d, J=4.8Hz).

IR(KBr) : 1638cm^{-1}.

mp : 219.0—220.7℃

Example 128

Synthesis of 2-methyl-1-(2-methylbenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (193)

In the same manner as in Example 115, 0.100 g of 2-methyl-1-(2-methylbenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (193) were formed fromm 0.453 g of 6-carboxy-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole, 0.411 g of oxalyl chloride, 0.175 g of 2-aminomethylpyridine and 0.490 g of triethylamine.

Properties of Compound (193):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.42(3H, s), 2.54(3H, s), 4.75(2H, d, J=4.9Hz), 5.32(2H, s), 6.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.01(1H, t, J=7.8Hz), 7.17-7.24(3H, m), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.60(1H, s), 7.63-7.73(2H, m), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, d, J=1.4Hz), 8.56(1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr) : 1635cm^{-1}.

mp : 154.0−157.0℃

Example 129

Synthesis of 1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (194)

In the same manner as in Example 115, 0.918 g of 1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (194) were formed from 0.997 g of 6-carboxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.858 g of oxalyl chloride, 0.309 g of 2-aminomethylpyridine and 1.02 g of triethylamine.

Properties of Compound (194):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.60(3H, s), 3.89(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.36(2H, s), 6.60(1H, d, J=7.4Hz), 6.79(1H, dt, J=0.8 and 7.4Hz), 6.91(1H, d, J=7.4Hz), 7.20-7.28(2H, m), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.56(1H, br t), 7.66-7.75(3H, m), 7.95(1H, m), 8.57(1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr) : 1652cm^{-1}.

mp : 136−138.5℃

Example 130

Synthesis of 1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (195)

In the same manner as in Example 115, 0.697 g of 1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (195) were formed from 0.985 g of 6-carboxy-1-(4-

methoxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.858 g of oxalyl chloride, 0.309 g of 2-aminomethylpyridine and 1.02 g of triethylamine.

Properties of Compound (195):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.59(3H, s), 3.76(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.32(2H, s), 6.83(2H, m), 7.00(2H, m), 7.22(1H, dd, J=5.1 and 6.8Hz), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.60(1H, br t), 7.67-7.76(3H, m), 7.97(1H, d, J=1.2Hz), 8.57(1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr) : 1652cm^{-1}.

mp : 191.5—192.2℃

Example 131

Synthesis of 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (196)

In the same manner as in Example 115, 0.64 g of 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (196) were formed from 0.74 g of 1-[2-(benzenesulfonylmethyl)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 0.45 g of oxalyl chloride, 0.19 g of 2-aminomethylpyridine and 0.53 g of triethylamine.

Properties of Compound (196):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.57(3H, s), 4.50(2H, s), 4.74(2H, d, J=4.9Hz), 5.59(2H, s), 6.63(1H, d, J=7.7Hz), 6.87(1H, d, J=7.4 and 1.5Hz), 7.09-7.19(3H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 7.53-7.61(3H, m), 7.64(1H, dt, J=7.6 and 1.6Hz), 7.68-7.79(5H, m), 7.84(1H, s), 8.52(1H, d, J=4.8Hz).

IR(neat) 1646cm^{-1}

liquid.

Example 132

Synthesis of 1-(2-cyanobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (197)

In the same manner as in Example 115, 1.03 g of 1-(2-cyanobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (197) were formed from 1.14 g of 6-carboxy-1-(2-cyanobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.998 g of oxalyl chloride, 0.425 g of 2-aminomethylpyridine and 1.19 g of triethylamine.

Properties of Compound (197):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.58(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.59(2H, s), 6.64(1H, d, J=7.4Hz), 7.21(1H, dt, J=5.6 and 1.8Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.39-7.47(2H, m), 7.65-7.79(5H, m), 7.89(1H, s), 8.56(1H, dd, J=4.9 and 0.9Hz).

IR(KBr) : 2223, 1642cm^{-1}

mp : 150.5—151.4℃

Example 133

Synthesis of 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (198)

In the same manner as in Example 115, 0.672 g of 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (198) were formed from 1.07 g of 1-(biphenyl-2-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 0.796 g of oxalyl chloride, 0.339 g of 2-aminomethylpyridine and 0.950 g of triethylamine.

Properties of Compound (198):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.38(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.27(2H, s), 6.64(1H, d, J=8.0Hz), 7.17-7.24(2H, m), 7.29-7.43(6H, m), 7.48(2H, t, J=5.5Hz), 7.49(1H, s), 7.57-7.73(3H, m), 7.80(1H, d, J=1.0Hz), 8.58(1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr) : 1630, 1619cm^{-1}

mp : 179.8—180.8℃

Example 134

Synthesis of 1-benzyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (199)

In the same manner as in Example 115, 0.66 g of 1-benzyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (199) were formed from 0.59 g of 1-benzyl-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 0.56 g of oxalyl chloride, 0.24 g of 2-aminomethylpyridine and 0.67 g of triethylamine.

Properties of Compound (199):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.58(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.9Hz), 5.36(2H, s), 7.02-7.06(2H, m), 7.21(1H, dd, J=6.9 and 5.0Hz), 7.27-7.35(4H, m), 7.65-7.75(4H, m), 7.96(1H, d, J=0.8Hz), 8.56(1H, d, J=4.8Hz).

IR(KBr) : 1640cm^{-1}.

mp : 124.0—124.9℃

Example 135

Synthesis of 1-(4-tert-butylbenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (200)

In the same manner as in Example 115, 0.477 g of 1-(4-tert-butylbenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (200) were formed from 0.544 g of 1-(4-tert-butylbenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 0.428 g of oxalyl chloride, 0.183 g of 2-aminomethylpyridine and 0.511 g of triethylamine.

Properties of Compound (200):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.27(9H, s), 2.60(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.9Hz), 5.34(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.3Hz), 7.21(1H, dd, J=7.3 and 5.1Hz), 7.29-7.35(3H, m), 7.62(1H, br s), 7.65-7.75(3H, m), 7.96(1H, d, J=1.1Hz), 8.57(1H, d, J =4.7Hz).

IR(KBr) : 1646cm^{-1}.

mp : 140.4—142.8℃

Example 136

Synthesis of 2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (201)

In the same manner as in Example 115, 0.47 g of 2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (201) were formed from 0.80 g of 6-carboxy-2-methyl-1-(2-naphthylmethyl)benzimidazole, 0.64 g of oxalyl chloride, 0.27 g of 2-aminomethylpyridine and 0.77 g of triethylamine.

Properties of Compound (201):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.60(3H, s), 4.75(2H, d, J=4.9Hz), 5.52(2H, s), 7.17-7.23(2H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 7.38(1H, s), 7.43-7.48(2H, m), 7.60-7.82(7H, m), 8.00(1H, d, J=1.0Hz), 8.53(1H, d, J =4.7Hz).

IR(KBr) : 1640cm^{-1}.

mp : 143.0—144.5℃.

Example 137

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridyl-

methyl)carbamoyl]benzimidazole (202)

In the same manner as in Example 115, 0.410 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (202) were formed from 0.500 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethyl-benzimidazole, 0.356 g of oxalyl chloride, 0.151 g of 2-aminomethylpyridine and 0.424 g of triethylamine.

Properties of Compound (202):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.45(3H, t, J=7.7Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 4.77(2H, d, J=4.7Hz), 5.43(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.2Hz), 7.20(1H, dt, J=4.9 and 7.7Hz), 7.33(2H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.5Hz), 7.49-7.55(4H, m), 7.61(1H, br t), 7.67(1H, dt, J=7.8 and 1.8Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, s), 8.56(1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr) : 1640cm^{-1}.

mp : 123.0−124.0℃

Example 138

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-[2-(pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (203)

In the same manner as in Example 115, 0.110 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-[2-(pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (203) were formed from 0.461 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 0.728 g of oxalyl chloride, 0.174 g of 2-aminomethylpyridine and 0.486 g of triethylamine.

Properties of Compound (203):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.51(2H, s), 6.92(1H, d, J=6.5Hz), 7.17-7.31(3H, m), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.45(1H, dd, J=1.1 and 8.0Hz), 7.69(1H, dt, J=1.8 and 7.7Hz), 7.67-7.73(1H, br s), 7.76(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 7.87(1H, d, J=8.4Hz), 8.05(2H, s), 8.57(1H, d, J =4.9Hz).

IR(KBr) : 1646cm^{-1}.

mp : 144.0−145.0℃.

Example 139

Synthesis of 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (204)

In the same manner as in Example 115, 0.241 g of 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (204) were formed from 0.367 g of 6-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 0.299 g of oxalyl chloride, 0.217 g of 2-aminomethylpyridine and 0.360 g of triethylamine.

Properties of Compound (204):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.56(3H, s), 4.75(2H, d, J=4.8Hz), 5.83(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.8 and 1.2Hz), 7.22(1H, dt, J=5.0 and 1.7Hz), 7.32(1H, d, J=7.9Hz), 7.43-7.52(2H, m), 7.64(1H, s), 7.68(1H, dt, J=7.6 and 1.7Hz),7.75(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.82(1H, d, J=1.3Hz), 8.28(1H, dd, J=8.0 and 1.7Hz), 8.56(1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr) : 1645cm^{-1}.

mp : 194.8−196.7℃

Example 140

Synthesis of 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (205)

In the same manner as in Example 115, 0.079 g of 2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (205) were formed from 0.096 g of 5-carboxy-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole, 0.078 g of oxalyl chloride, 0.048 g of 2-aminomethylpyridine and 0.093 g of triethylamine.

Properties of Compound (205):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.57(3H, s), 4.80(2H, d, J=4.7Hz), 5.80(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.4 and 0.8Hz), 7.17(1H, d, J=8.4Hz), 7.22(1H, dt, J=5.5 and 1.8Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.44-7.52(2H, m), 7.67(1H, s), 7.69(1H, dt, J=7.8 and 1.9Hz), 7.82(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 8.27(1H, dd, J=8.0 and 1.6Hz), 8.28(1H, d, J=1.4Hz), 8.56(1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr) : 1645cm^{-1}.

mp : ~96℃(decomp.)

Example 141

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-naphthalene-sulfonylcarbamoyl)benzimidazole sodium salt (206)

N,N'-carbonyldiimidazole (0.541 g) was added at a time to

a solution of 0.500 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole in 20 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Subsequently, a solution of 0.689 g of 2-naphthalenesulfonamide and 0.506 g of diazabicycloundecene in 5 ml of N,N-dimethylformamide were added thereto, and the mixture was stirred at 100℃ for 48 hours. The reaction solution was cooled, and the solvent was distilled off under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residue, and 10% hydrochloric acid was added thereto until the aqueous layer was acidified. The mixture was extracted twice with chloroform. A saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate was added to the resulting organic layer, and the mixed solution was stirred. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dissolved in a small amount of methanol. Further, ethyl acetate was added thereto for crystallization. The crystals were separated through filtration, and were dried to give 0.508 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-naphthalenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole sodium salt (206).

Properties of Compound (206):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.46(3H, s), 5.51(2H, s), 6.38(1H, d, J=7.9Hz), 7.17(1H, t, J=7.5Hz), 7.30(1H, t), 7.45(1H, d, J=8.5Hz), 7.51-7.57(3H, m), 7.77-7.93(5H, m), 7.99(1H, m), 8.35(1H, s).

IR(KBr) : 1594cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 512(M+1).

mp : 352.0—354.5℃

Example 142

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-naphthalenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole sodium salt (207)

In the same manner as in Example 141, 0.390 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-naphthalenesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole sodium salt (207) were formed from 0.600 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.647 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.829 g of 1-naphthalenesulfonamide and 0.608 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (207):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.46(3H, s), 5.49(2H, s), 6.39(1H, d, J=7.8Hz), 7.16(1H, t, J=7.5Hz), 7.31(1H, t, J=7.3Hz), 7.36(1H, t), 7.40-7.45(2H, m), 7.50(1H, t, J=7.7Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.75-7.81(2H, m), 7.87(1H, d, J=7.9Hz), 7.93(1H, d, J=8.2Hz), 8.09(1H, d, J=7.3Hz), 8.86(1H, d, J=8.5Hz).

IR(KBr) : 1633cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 512(M+1).

mp : ~265℃(decomp.)

Example 143

Synthesis of 6-(4-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole sodium salt (208)

In the same manner as in Example 141, 0.270 g of 6-(4-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole sodium salt (208) were formed from 0.400 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.432 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.510 g of 4-chlorobenzenesulfonamide and 0.404 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (208):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.46(3H, s), 5.52(2H, s), 6.38(1H, d, J=7.4Hz), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.31(1H, t, J=7.6Hz), 7.39(2H, d, J=8.5Hz), 7.45(1H, d, J=8.9Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.76-7.82(4H, m).

IR(KBr) : 1592cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 496(M+1).

mp : 360—362℃(decomp.)

Example 144

Synthesis of 6-(3-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (209)

In the same manner as in Example 141, 6-(3-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole sodium salt was obtained from 0.450 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.486 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.573 g of 3-chlorobenzenesulfonamide and 0.456 g of diazabicycloundecene. This salt was dissolved in

a mixed solution of methanol and water, and was adjusted to a pH of from 5 to 6 with 10 % hydrochloric acid. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 0.420 g of 6-(3-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (209).

Properties of Compound (209):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.51(3H, s), 5.63(2H, s), 6.48(1H, d, J=7.7Hz), 7.22(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=7.7Hz), 7.56(1H, t, J=8.0Hz), 7.64(1H, t, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.78(2H, t, J=8.6Hz), 7.91(1H, d, J=7.6Hz), 7.95(1H, d, J=1.6Hz), 8.10(1H, s).

IR(KBr) : 1687cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 474(M+1).

mp : 254.5−257.5℃(decomp.)

Example 145

Synthesis of 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (210)

In the same manner as in Example 144, 0.447 g of 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)-benzimidazole (210) were formed from 0.466 g of 2-benzyl-5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 0.401 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.389 g of benzenesulfonamide and 0.377 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (210):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.28(2H, s), 5.57(2H, s), 6.23(1H, d, J=7.6Hz), 7.04(1H, t, J=7.6Hz), 7.10-7.26(6H, m), 7.40(1H, d, J=8.6Hz), 7.46(1H, d, J=8.0Hz), 7.61-7.73(4H, m), 8.00(2H, d, J=7.6Hz), 8.23(1H, s), 12.43(1H, br s).

IR(KBr) : 1685cm^{-1}.

mp : 152.0−155.0℃

Example 146

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole (211)

In the same manner as in Example 144, 0.803 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2-

chlorobenzyl)benzimidazole (211) were formed from 0.760 g of 2-benzyl-6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 0.654 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.634 g of benzenesulfonamide and 0.614 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (211):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.41(2H, s), 5.71(2H, s), 6.32(1H, d, J=7.7Hz), 7.06(1H, t, J=7.7Hz), 7.14-7.30(6H, m), 7.50(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(2H, t), 7.70(1H, t), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 7.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.97(2H, d, J=8.2Hz), 8.16(1H, s), 12.60(1H, br s).

IR(KBr) : 1704cm^{-1}.

mp : 143.0—144.5℃.

Example 147

Synthesis of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole (180)

Ten milliliters of dichloromethane and 1 drop of N,N-dimethylformamide were added to 0.627 g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, and the mixture was cooled with ice. Oxalyl chloride (0.493 g) was added dropwise thereto, and the mixture was stirred for several minutes. Further, the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and was then concentrated under reduced pressure to remove oxalyl chloride. The residue was dissolved in 10 ml of dichloromethane. This solution was added dropwise to a solution of 0.167 g of 2-aminomethylpyridine and 0.469 g of triethylamine in 5 ml of methylene chloride while being cooled with ice. After the mixture was stirred for 1 hour, the reaction solution was washed three times with water and further with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and was purified through preparative thin-layer silica-gel chromatography (eluent: a mixture of acetone and diethyl ether at a ratio of 1:1). The resulting product was further dissolved in 5 ml of ethyl acetate, and 2 ml of hexane were added thereto for crystallization. The crystals were separated through filtration,

and were dried to give 0.359 g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (180).

Properties of Compound (180):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.56(3H, s), 4.76(2H, d, J=4.8Hz), 5.40(2H, s), 6.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.22(1H, dd, J=7.4 and 4.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.1Hz), 7.62-7.79(4H, m), 7.86(1H, d, J=1.1Hz), 8.57, (1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr) : 1645cm^{-1}.

mp : 204.1−206.3℃

Example 148

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (212)

Oxalyl chloride (0.655 g) was added to a solution of 0.886 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole and 1 drop of N,N-dimethylformamide in 13 ml of dichloromethane while being cooled with ice, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The crystals precipitated were separated through filtration, washed with methylene chloride, and dried under reduced pressure. The crystals were added to a solution of 0.235 g of 2-aminomethylpyridine and 0.653 g of triethylamine in 15 ml of dichloromethane while being cooled, and the mixture was stirred for 1 hour. Water was added to the reaction solution to stop the reaction. The reaction solution was washed twice with water and further with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The organic layer was then dried, and the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from a mixed solvent of ethyl acetate and ethanol to give 0.774 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (212).

Properties of Compound (212):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.62(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.42(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.21(1H, m), 7.34(2H, m), 7.42(2H, m), 7.51-7.55(4H, m),7.62(1H, br t), 7.67(1H, dt, J=1.7 and 7.7Hz), 7.71(1H, dd, J=1.6 and 8.4Hz), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, d, J=1.2Hz), 8.56(1H, d, J=4.8Hz).

IR(KBr) : 1642cm^{-1}.

mp : 205.0—206.5℃

Example 149

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163)

N,N'-carbonyldiimidazole (0.973 g) was added to a solution of 0.902 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole in 20 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Subsequently, a solution of 0.943 g of benzenesulfonamide and 0.913 g of diazabicycloundecene in 5 ml of N,N-dimethylformamide was added thereto, and the mixture was stirred at 100℃ for 70 hours. The reaction solution was cooled, and the solvent was distilled off under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residue, and 10% hydrochloric acid was added thereto while being stirred until the aqueous layer was acidified. The mixed solution was extracted twice with chloroform. The resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was dissolved in a small amount of chloroform, and ethyl acetate was added to the solution for crystallization. The crystals were separated through filtration, and were dried to give 0.667 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163).

Example 150

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole sodium salt (213)

In the same manner as in Example 141, 0.365 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-benzimidazole sodium salt (213) were formed from 0.637 g of 6-carboxy-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole, 0.533 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.516 g of benzenesulfonamide and 0.500 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (213):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.52(3H, s), 5.52(2H, s), 7.13(2H, d, J=8.1Hz), 7.31-7.37(4H, m), 7.39-7.45(3H, m), 7.58-7.63(4H, m), 7.78-7.82(3H, m), 7.97(1H, s).

IR(Nujol) : 1591cm^{-1}.

mp : 289.0—290.0℃(decomp.)

Example 151

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163)

N,N'-carbonyldiimidazole (5.41 g) was added at a time to a solution of 5.02 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole in 110 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Subsequently, a solution of 5.24 g of benzenesulfonamide and 5.08 g of diazabicycloundecene in 20 ml of N,N-dimethylformamide was added thereto, and the mixed solution was stirred at 100℃ for 70 hours. The reaction solution was cooled, and the solvent was distilled off under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residue, and 10% hydrochloric acid was added thereto while being stirred until the aqueous layer was acidified. The solution was extracted twice with chloroform. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, and a part of the solvent was distilled off under reduced pressure. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 4.96 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163).

Example 152

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-trifluoromethanesulfonylcarbamoylbenzimidazole hydrochloride (214)

N,N'-carbonyldiimidazole (0.647 g) was added at a time to a solution of 0.600 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole in 20 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Subsequently, a solution of 0.596 g of trifluoromethanesulfonamide and 0.609 g of diazabicycloundecene in 5 ml of N,N-dimethylformamide was

added thereto, and the mixture was stirred at 100℃ for 72 hours. The reaction solution was cooled, and the solvent was distilled off under reduced pressure. Water and ethyl acetate were added to the residue, and 10 % hydrochloric acid was added thereto while being stirred until the aqueous layer was acidified. The crystals precipitated were washed with a mixed solvent of 25 ml of ethanol and 25 ml of methanol. The crystals were dried to give 0.420 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-trifluoromethanesulfonylcarbamoylbenzimidazole hydrochloride (214).

Properties of Compound (214):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.84(3H, s), 5.82(2H, s), 7.08(1H, d, J=7.5Hz), 7.30(1H, t), 7.40(1H, t, J=7.7Hz), 7.58(1H, d, J=8.0Hz), 7.79(1H, d, J=8.6Hz), 8.07-8.13(2H, m).

IR(KBr) : 1634cm^{-1}.

Mass(CI) : m/e 432(M+1-HCl).

mp : 332−335℃(decomp.)

Example 153 and 154

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole hydrochloride (215) and 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole (216)

In the same manner as in Example 152, 0.540 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole hydrochloride (215) were formed from 0.460 g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.455 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.431 g of benzenesulfonamide and 0.418 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (215):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.71(3H, s), 5.74(2H, s), 6.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.0 and 8.4Hz), 7.63(2H, t), 7.71(1H, t), 7.78(1H, d, J=2.0Hz), 7.86(1H, d, J=8.7Hz), 7.95(1H, dd, J=1.4 and 8.7Hz), 7.99(2H, m), 8.29(1H, s).

IR(KBr) : 1686cm^{-1}.

mp : 236.0−238.0℃

This compound was dissolved in a mixed solvent of a potassium hydrogencarbonate and methanol, and the solution was adjusted to a pH of from 5 to 6 with 10% hydrochloric acid. The crystals precipitated were collected, washed with water and with methanol, and dried to give 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (216).

Properties of Compound (216):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.48(3H, s), 5.58(2H, s), 6.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.31(1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 7.60-7.75(6H, m), 7.99(2H, d, J=7.4Hz), 8.06(1H, s), 12.40(1H, s).

IR(KBr) : 1540cm^{-1}.

mp : 238.2.—239.9℃

Example 155

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-(4-methoxybenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (217)

N,N'-carbodiimidazole (0.431 g) was added at a time to a solution of 0.400 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole in 15 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Subsequently, a solution of 0.498 g of 4-methoxybenzenesulfonamide and 0.405 g of diazabicycloundecene in 5 ml of N,N-dimethylformamide was added thereto, and the mixed solution was stirred at 100℃ for 67 hours. The reaction solution was cooled, and the solvent was distilled off under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residue, and 10 % hydrochloric acid was added thereto while being cooled until the aqueous layer was acidified. The resulting mixture was extracted twice with chloroform. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of chloroform and methanol at a ratio of 100:2 to 100:10). The resulting product was concentrated, and was crystallized from a mixed solution of ethyl acetate and diethyl ether. The crystals were separated through filtration, and were dried to give 0.450 g of 1-(2-

chlorobenzyl)-6-(4-methoxybenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (217).

Properties of Compound (217):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.46(3H, s), 3.83(3H, s), 5.58(2H, s), 7.12(2H, d, J=9.0Hz), 7.21(1H, t, J=7.3Hz), 7.33(1H, t), 7.56(1H, d, J=7.0Hz), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.71(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 7.91(2H, d, J=9.0Hz), 8.05(1H, d, J=1.3Hz).

IR(KBr) : 1683cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 470(M+1).

mp : 271.0−274.0℃

Example 156

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(α-toluenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (218)

In the same manner as in Example 155, 0.350 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(α-toluenesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole (218) were formed from 0.450 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.485 g of N,N-carbonyldiimidazole, 0.512 g of α-toluenesulfonamide and 0.456 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (218):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.48(3H, s), 4.36(2H, s), 5.53(2H, s), 6.40(1H, d, J=6.8Hz), 7.15-7.28(6H, m), 7.32(1H, t), 7.49(1H, d, J=8.3Hz), 7.55(1H, d), 7.83-7.87(2H, m).

IR(KBr) : 1593cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 454(M+1).

mp : 193−196℃(foamed)

Example 157

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-(2,5-dimethylbenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (219)

In the same manner as in Example 155, 0.490 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-(2,5-dimethylbenzenesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (219) were formed from 0.500 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.539 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.616 g of 2,5-xylenesulfonamide and 0.506 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (219):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.35(3H, s), 2.48(3H, s), 2.51(3H, s), 5.58(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.5Hz), 7.20-7.27(2H, m), 7.31-7.39(2H, m), 7.56(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, s), 8.06(1H, s), 12.45(1H, br s).

IR(KBr) : 1690cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 468(M+1).

mp : 266.5−267.5℃

Example 158

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(4-nitrobenzenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (220)

N,N'-carbodiimidazole (0.432 g) was added at a time to a solution of 0.400 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole in 15 ml of N,N-dimethylformamide, and the solution was stirred at room temperature for 1 hour. Subsequently, a solution of 0.538 g of 4-nitrobenzenesulfonamide and 0.405 g of diazabicycloundecene in 5 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at 100℃ for 84 hours. The reaction solution was cooled, and the solvent was distilled off under reduced pressure. Chloroform and hydrochloric acid were added to the residue, and the mixture was stirred to precipitate the crystals. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 0.300 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(4-nitrobenzenesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (220).

Properties of Compound (220):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.56(3H, s), 5.65(2H, s), 6.54(1H, d, J=7.6Hz), 7.23(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=7.6Hz), 7.56(1H, t, J=8.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(1H, d, J=8.3Hz), 8.07(1H, s), 8.16(2H,d,J=8.7Hz), 8.37(2H, d, J=8.7Hz).

IR(KBr) : 1621cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 485(M+1).

mp : 330−332℃

Example 159

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[4-(trifluoromethyl)-

benzenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole (221)

In the same manner as in Example 158, 0.390 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[4-(trifluoromethyl)benzenesulfonylcarbamoyl]benzimidazole (221) were formed from 0.450 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.486 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.676 g of 4-(trifluoromethyl)-benzenesulfonamide and 0.457 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (221):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.52(3H, s), 5.62(2H, s), 6.47(1H, d, J=7.2Hz), 7.22(1H, t, J=7.5Hz), 7.34(1H, t), 7.56(1H, d, H=8.0Hz), 7.66(1H, d, 8.5Hz), 7.78(1H, d), 7.97(2H, d, J=8.3Hz), 8.06(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.3Hz) .

IR(KBr) : 1620cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 508(M+1).

mp : 288.0−292.0℃

Example 160

Synthesis of 6-(2-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole ammonium salt (222)

N,N'-carbodiimidazole (0.485 g) was added at a time to a solution of 0.450 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole in 15 ml of N,N-dimethylformamide and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Subsequently, a solution of 0.575 g of trifluoromethanesulfonamide and 0.457 g of diazabicycloundecene in 5 ml of N,N-dimethylformamide was added thereto, and the mixture was stirred at 100℃ for 72 hours. The reaction solution was cooled, and the solvent was distilled off under reduced pressure. Water and ethyl acetate were added to the residue, and 10 % hydrochloric acid was added thereto while being mixed until the aqueous layer was acidified. The crystals precipitated were separated through filtration. The crystals were dissolved in ethanol, and the solution was adjusted to a pH of 7 with aqueous ammonia. Further, diisopropyl ether was added thereto. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 0.360 g of 6-(2-chlorobenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-

methylbenzimidazole ammonium salt (222).

Properties of Compound (222):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.47(3H, s), 5.51(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.5Hz), 7.12(4H, br s), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.28-7.38(4H, m), 7.46(1H, d, J=8.3Hz), 7.53(1H, d, J=7.9Hz), 7.78-7.82(2H, m), 7.97(1H, m).

IR(KBr) : 1590cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 474(M+1-NH3).

mp : 264.0−267.0℃

Example 161

Synthesis of 6-carbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (223)

Oxalyl chloride (0.437 g) was added to a solution of 0.490 g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole and 1 drop of N,N-dimethylformamide in 8 ml of methylene chloride while being cooled with ice, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. Four milliliters of 28 % aqueous ammonia were added thereto, and the solution was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction solution was extracted with the addition of water and methylene chloride. The organic layer was concentrated, and the crystals precipitated were then collected, and were dried to give 0.240 g of 6-carbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (223).

Properties of Compound (223):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.48(3H, s), 5.54(2H, s), 6.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.21-8.02(3H, m), 7.31(1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(1H, m), 7.93(1H, s).

IR(KBr) : 1666cm^{-1}.

mp : 112.0−114.0℃

Example 162

Synthesis of 6-benzensulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (224)

N,N'-carbonyldiimidazole (0.248 g) was added at a time to a solution of 0.315 g of 2-benzyl-6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole in 5 ml of N,N-dimethylformamide, and the

mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Subsequently, a solution of 0.240 g of benzenesulfonamide and 0.233 g of diazabicycloundecene in 4 ml of N,N-dimethylformamide was added thereto, and the mixture was stirred at 100℃ for 62 hours. The reaction solution was cooled, and the solvent was distilled off under reduced pressure. Water and chloroform were added to the residue, and 10% hydrochloric acid was added thereto while being mixed until the aqueous layer was acidified. The solution was extracted twice with chloroform. The resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, and a part of the solvent was distilled off under reduced pressure. To the residue were added 4 ml of methanol and 4 ml of a 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution to form a uniform solution. This solution was then adjusted to a pH of from 5 to 6 with 10% hydrochloric acid. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 0.310 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (244).

Properties of Compound (224):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.32(1H, s), 5.61(2H, s), 6.16(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=8.4 and 1.9Hz), 7.18-7.10(5H, m), 7.82-7.58(6H, m), 7.97(2H, d, J=7.6Hz), 8.10(1H, s), 12.43(1H, br s).

IR(KBr) : 1703cm^{-1}.

mp : 236.0—238.0℃

Example 163

Synthesis of 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole (225)

In the same manner as in Example 152, 0.270 g of 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-benzyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-benzimidazole (225) were formed from 0.385 g of 2-benzyl-5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)benzimidazole, 0.304 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.294 g of benzenesulfonamide and 0.285 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (225):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.28(2H, s), 5.52(2H, s), 6.14(1H, d,

J=8.4Hz), 7.21-7.06(6H, m), 7.42(1H, d, J=8.6Hz), 7.76-7.57(5H, m), 8.05-7.95(2H, m), 8.24(1H, s), 12.43(1H, br s).
IR(KBr) : 1691cm^{-1}.
mp : 107.0—110.0℃.

Example 164

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl-2-hydroxybenzimidazole (226)

Tetramethoxymethane (0.220 g) was added to a solution of 0.400 g of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethyl-amino)benzamide in 5 ml of acetic acid, and the mixture was stirred at 80 ℃ for 2 hours. The reaction solution was concentrated, and a 20 % potassium hydrogencarbonate aqueous solution was added to this reaction solution to render it basic. This solution was then adjusted to a pH of from 5 to 6 with 10% hydrochloric acid. The crystals precipitated were collected, and 10 ml of methanol, 0.50 g of 10% hydrochloric acid and 0.35% hydrochloric acid were added thereto. The mixture was stirred at 60℃ for 15 hours. A 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution was added to the solution to render it alkaline. This solution was then adjusted to a pH of from 5 to 6 with 10 % hydrochloric acid. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 0.219 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl-2-hydroxy-benzimidazole (226).

Properties of Compound (226):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.07(2H, s), 7.08(1H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.39(3H, m), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.65(7H, m), 7.66-7.72(2H, m), 7.96-7.80(2H, m), 11.46(1H, s), 12.34(1H, s).
IR(KBr) : 1704, 1686cm^{-1}.
Mass(FD) : m/e 483(M).
mp : 268.7—273.9℃

Example 165

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (227)

Two milliliters of carbon disulfide were added to a

solution of 0.800 g of N-benzenesulfonylcarbamoyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide, and the mixture was stirred at 50℃ for 70 hours. Chloroform and water were added thereto. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 0.719 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole (227).

Properties of Compound (227):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.55(2H, s), 7.28(1H, d, J=8.4Hz), 7.35(1H, t, J=6.3Hz), 7.39-7.47(4H, m), 7.61-7.65(6H, m), 7.69(1H, t, J=7.4Hz), 7.78(1H, dd, J=8.4 and 1.4Hz), 7.87(1H, s), 7.81-7.98(2H, m), 12.51(1H, s), 13.29(1H, s).

IR(KBr) : 1701cm^{-1}.

mp : 320.0−321.0℃

Example 166

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxybenzimidazole (228)

Tetramethoxymethane (0.250 g) was added to a solution of 0.400 g of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide in 3 ml of acetic acid, and the mixture was stirred at 80℃ for 2 hours. Methanol was added to the reaction solution, and the crystals precipitated were collected. The crystals were washed with a mixed solvent of 1 ml of acetone and 8 ml of methanol, separated through filtration, and dried to give 0.280 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxybenzimidazole (228).

Properties of Compound (228):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.17(3H, s), 5.33(2H, s), 7.30(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.65(6H, m), 7.68-7.72(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.05(1H, d, J=1.5Hz), 8.18(1H, s), 12.50(1H, s).

IR(KBr) : 1690cm^{-1}.

mp : 136.0−138.5℃

Example 167

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-carboxybenzimidazole (229)

Triethylamine (0.080 g) and 0.148 g of methyloxalyl chloride were added to a solution of 0.400 g of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide in 3 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 9:1) to obtain crude 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-carboxy-benzimidazole. This compound was dissolved in 1 ml of acetic acid and 5 ml of methanol, and the mixture was stirred at 60℃ for 15 hours. The reaction solution was neutralized with a potassium hydroxide aqueous solution. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 0.245 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-carboxybenzimidazole (229).

Properties of Compound (229):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.44(2H, s), 7.23(1H, d, J=8.4Hz), 7.36(1H, t, J=7.6Hz), 7.41(2H, d, J=8.1Hz), 7.45(2H, t, J=7.5Hz), 7.58(2H, t, J=7.8Hz), 7.60-7.71(7H, m), 7.94(2H, d, J=8.3Hz), 12.38(1H, s), 12.52(1H, s).

IR(KBr) : 1670cm^{-1}.

mp : 247.5—250.0℃

Example 168

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylaminobenzimidazole (230)

A mixture containing 0.300 g of N-benzene-sulfonylcarbamoyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide, 0.200 g of methyl isothiocyanate, 5 ml of methanol and 5 ml of acetone was stirred at room temperature for 12 hours. Further, 1 ml of 97% sulfuric acid was added thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 43 hours. A 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution was added to the reaction solution to render it basic. This reaction solution was then concentrated, and the residue was extracted with ethyl acetate

and with water. The organic layer was concentrated, dissolved in chloroform, and precipitated with hexane. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 0.140 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylaminobenzimidazole (230).

Properties of Compound (230):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.98(3H, d, J=4.4Hz), 5.34(2H, s), 7.22(2H, d, J=8.2Hz), 7.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.57(2H, t, J=7.6Hz), 7.59-7.68(6H, m), 7.76(1H, s), 7.95(2H, d, J=7.4Hz), 12.28(1H, s).

IR(KBr) : 1672cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 497(M+1).

mp : 225.0−228.0℃

Example 169

Synthesis of 2-amino-6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole (231)

Ten milliliters of methanol, 10 ml of acetone and 0.395 g of cyanogen bromide were added to 1.500 g of N-benzenesulfonylcarbamoyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-benzamide, and the mixture was stirred at room temperature for 100 hours and then at 50℃ for 30 hours. The reaction solution was extracted with chloroform and with water. The organic layer was washed six times with water, and was concentrated. The residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 9:1) to give 0.135 g of 2-amino-6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole (231).

Properties of Compound (231):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.32(2H, s), 6.77(2H, s), 7.05(1H, d, J=8.8Hz), 7.21(2H, d, J=8.3Hz), 7.31-7.38(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.58-7.65(6H, m), 7.79-7.82(2H, m).

IR(KBr) : 1684cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 483(M+1).

mp : 352.5−355.0℃

Example 170

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylbenzimidazole potassium salt (232)

Triethylamine (0.060 g) and 0.084 g of butyryl chloride were added to a solution of 0.300 g of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide in 2 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction solution was directly purified through silica-gel column chromatography to obtain 0.250 g of N-benzenesulfonyl-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-4-butyrylaminobenzamide. To this compound were added 5 ml of methanol and 0.50 g of 35% hydrochloric acid, and the mixture was stirred at 60 ℃ for 3 hours. Then, 20 % potassium hydrogencarbonate was added thereto to stop the reaction, and the reaction solution was extracted with ethyl acetate and with water. The organic layer was concentrated, and the product was dissolved in a small amount of chloroform. Ether was added thereto for crystallization. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 0.157 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylbenzimidazole potassium salt (232).

Properties of Compound (232):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.77(2H, q, J=7.5Hz), 2.82(2H, t, J=7.5Hz), 5.55(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.32-7.38(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=8.4Hz), 7.58-7.64(4H, m), 7.79-7.83(3H, m), 7.96(1H, s).

IR(Nujol) : 1592cm^{-1}.

Mass(FAB) : m/e 548(M+1).

mp : 279.0−282.0℃

Example 171

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-heptylbenzimidazole (233)

In the same manner as in Example 170, 0.232 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-heptyl-benzimidazole (233) were formed from 0.400 g of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide,

0.080 g of triethylamine and 0.170 g of octanoyl chloride.

Properties of Compound (233):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.12-1.24(6H, m), 1.24-1.31(2H, m), 1.66-1.73(2H, m), 2.84(2H, t, J=7.6Hz), 5.58(2H, s), 7.14(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(2H, t, J=7.6Hz), 7.43(2H, t, J=7.4Hz), 7.52-7.66(7H, m), 7.75(1H, d, J=8.8Hz), 7.95(2H, d, J=7.6Hz), 8.15(1H, s), 12.45(1H, s).IR(KBr) : 1688cm^{-1}.

mp : 112.0−117.5℃

Example 172

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-chloromethylbenzimidazole (234)

In the same manner as in Example 170, 0.913 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-chloromethyl-benzimidazole (234) were formed from 0.300 g of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide, 0.060 g of triethylamine and 0.102 of chloroacetyl chloride.

Properties of Compound (234):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.10(2H, s), 5.71(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(6H, m), 7.69(1H, t, J=7.5Hz), 7.75-7.81(2H, m), 7.98-8.01(2H, m), 8.16(1H, s), 12.52(1H, s).

IR(KBr) : 1700cm^{-1}.

mp : 220.5−223.5℃.

Example 173

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (235)

In the same manner as in Example 170, 0.183 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methoxy-methylbenzimidazole (235) were formed from 0.400 g of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide, 0.115 g of triethylamine and 0.131 g of methoxyacetyl chloride.

Properties of Compound (235):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 3.31(3H, s), 4.72(2H, s), 5.63(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.65(6H, m), 7.70(1H, t, J=7.5Hz), 7.72-7.79(2H, m), 7.98-

8.01(2H, m), 8.18(1H, s), 12.50(1H, s).
IR(KBr) : 1690cm^{-1}.
mp : 195.0−198.0℃.

Example 174

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-i-propylbenzimidazole potassium salt (236)

In the same manner as in Example 170, 0.400 g of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide, 0.080 g of triethylamine and 0.112 g of isobutyryl chloride were reacted as starting materials. The crude product was dissolved in a mixed solvent of methanol and a 20 % potassium hydrogencarbonate aqueous solution, and the pH was adjusted to 7 with 10 % hydrochloric acid. The crystals precipitated were crystals of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-i-propylbenzimidazole potassium salt [(236), 0.167 g].

Properties of Compound (236):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.26(6H, d, J=6.8Hz), 3.25-3.40(1H, m), 5.58(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.3Hz), 7.32-7.37(4H, m), 7.43(2H, t, J=7.5Hz), 7.48(1H, d, J=8.4Hz), 7.58-7.64(4H, m), 7.79-7.83(3H, m), 7.95(1H, s).
IR(Nujol) : 1592cm^{-1}.
Mass(FAB) : m/e 548(M+1).
mp : 310.1−312.7℃.

Example 175

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl-2-methylthiobenzimidazole (237)

A 20% potassium hydroxide aqueous solution (0.323 g), 2 ml of water and 0.123 g of methyl iodide were added to a solution of 0.310 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole in 5 ml of methanol in this order, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction solution was adjusted to a pH of from 5 to 6 with 10 % hydrochloric acid. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 0.281 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methylthio-

benzimidazole (237).

Properties of Compound (237):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.75(3H, s), 5.48(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(7H, m), 7.68-7.75(2H, m), 7.82-7.99(2H, m), 8.19(1H, d, J=1.6Hz), 12.43(1H, s).

IR(KBr) : 1685cm^{-1}.

mp : 218.8−220.4℃.

Example 176

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylthiobenzimidazole (238)

In the same manner as in Example 175, 0.225 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylthiobenzimidazole (238) were formed from 0.240 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole and 0.117 g of ethyl iodide.

Properties of Compound (238):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.39(3H, t, J=7.3Hz), 3.37(2H, q, J=7.3Hz), 5.47(2H, s), 7.24(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.57-7.68(8H, m), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(2H, d, J=7.5Hz), 8.15(1H, s), 12.43(1H, s).

IR(KBr) : 1686cm^{-1}.

mp : 125.5−129.5℃.

Example 177

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylthiobenzimidazole (239)

In the same manner as in Example 175, 0.156 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-propylthiobenzimidazole (239) were formed from 0.220 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole and 0.117 g of n-propyl iodide.

Properties of Compound (239):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.76(2H, q, J=7.2Hz), 3.29-3.36(2H, m), 5.48(2H, s), 7.24(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.4Hz), 7.58-7.71(8H, m), 7.74(1H, dd,

J=8.5 and 1.7Hz), 7.99(2H, d, J=7.7Hz), 8.17(1H, s), 12.43(1H, s).

IR(KBr) : 1690cm^{-1}.

mp : 106.0−111.5℃.

Example 178

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-hexylthiobenzimidazole (240)

In the same manner as in Example 175, 0.212 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-n-hexylthiobenzimidazole (240) were formed from 0.250 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-mercaptobenzimidazole and 0.166 g of n-hexyl iodide.

Properties of Compound (240):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.82(3H, t, J=7.9Hz), 1.19-1.33(4H, m), 1.33-1.44(2H, m), 1.68-1.75(2H, m), 3.30-3.43(2H, m), 5.48(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.75(9H, m), 8.00(2H, d, J=7.7Hz), 8.19(1H, s), 12.44(1H, s).

IR(KBr) : 1688cm^{-1}.

mp : 139.5−141.0℃(decomp.)

Example 179

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-benzimidazole (241)

A mixture of 0.400 g of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide and 2 ml of formic acid was stirred at 90 ℃ for 3 hours. The reaction solution was concentrated, and was precipitated with methanol. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 0.243 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)benzimidazole (241).

Properties of Compound (241):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.60(2H, s), 7.35(1H, t, J=7.2Hz), 7.39(2H, d, J=8.2Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.61-7.77(9H, m), 8.00(2H, d, J=7.7Hz), 8.26(1H, s), 8.66(1H, s), 12.5(1H, s).

IR(KBr) : 1683cm^{-1}.

mp : 141.5—143.6℃.

Example 180

Synthesis of 1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (242)

Four milliliters of acetic acid and 8 ml of ethanol were added to 0.434 g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(4-benzyloxybenzylamino)benzamide, and the mixture was stirred at 90℃ for 7 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. Ethyl acetate and ether were added to the residue for crystallization. The crystals were separated through filtration, and were dried to give 0.375 g of 1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (242).

Properties of Compound (242):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.59(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.01(2H, s), 5.31(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.7Hz), 6.99(2H, d, J=8.6Hz), 7.21(1H, dd, J=5.1 and 7.4Hz), 7.29-7.42(6H, m), 7.62(1H, br t), 7.65-7.75(3H, m), 7.98(1H, s), 8.57(1H, d, J =4.1Hz).

IR(KBr) : 1640cm^{-1}.

mp : 169.0—170.0℃.

Example 181

Synthesis of 2-methyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (243)

Two milliliters of acetic acid and 5 ml of methanol were added to 0.490 g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-(3,4-methylenedioxybenzylamino)benzamide, and the mixture was stirred at 70℃ for 8 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 9:1), and was then crystallized from ethyl acetate. The crystals were separated through filtration, and were dried to give 0.270 g of 2-methyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (243).

Properties of Compound (243):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.59(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.28(2H, s), 5.93(2H, s), 6.51(1H, d, J=1.6Hz), 6.55(1H, dd, J=1.4 and 7.9Hz), 6.72(2H, d, J=8.0Hz), 7.22(1H, dd, J=6.7 and 5.0Hz), 7.34(1H, d, J=7.7Hz), 7.62(1H, br t), 7.67-7.75(3H, m), 7.96(1H, d, J=1.1Hz), 8.58(1H, d, J=4.9Hz).

IR(KBr) : 1637cm^{-1}.

mp : 190.5−192.0℃.

Example 182

Synthesis of 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzyl]benzimidazole (244)

In the same manner as in Example 180, 0.33 g of 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzyl]benzimidazole (244) were formed from 0.50 g of N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzylamino]benzamide.

Properties of Compound (244):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.58(3H, s), 4.58(2H, d, J=5.9Hz), 5.62(2H, s), 7.24(1H, dd, J=7.3 and 5.0Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, dt, J=7.7 and 1.6Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 and 1.3Hz), 8.10(1H, d, J=8.2Hz), 8.13(1H, s), 8.49(1H, d, J=4.2Hz), 9.04(1H, t, J=5.9Hz), 9.58(1H, s).

IR(KBr) : 1642cm^{-1}.

mp : 216.0−217.0℃.

Example 183

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-difluorobenzyl-2-methylbenzimidazole (245)

N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2,4-difluorobenzyl-amino)benzamide (0.370 g) was dissolved in a mixed solvent of 3.3 g of 10% hydrochloric acid, 6 ml of methanol and 4 ml of water, and 0.5 g of 35% hydrochloric acid were further added thereto. The mixture was stirred at 60℃ for 3 hours. A 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution was added to the reaction solution to render it basic. Then, this solution was adjusted to a pH of from 5 to 6 with 10% hydrochloric acid. The crystals precipitated were separated through filtration, and

were dried to give 0.182 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-difluorobenzyl-2-methylbenzimidazole (245).

Properties of Compound (245):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.53(3H, s), 5.56(2H, s), 6.95-7.01(1H, m), 7.04(1H, dt, J=8.7 and 1.4Hz), 7.32(1H, dt, J=10.7 and 2.1Hz), 7.59-7.66(3H, m), 7.68-7.74(2H, m), 8.00(2H, d, J=8.1Hz), 8.13(1H, s), 12.43(1H, s).IR(KBr) : 1686cm^{-1}.

mp : 234.5−235.5℃(decomp.)

Example 184

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-phenylbenzimidazole (246)

Triethylamine (0.115g) and 0.200 g of benzoyl chloride were added to a solution of 0.500 g of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide in 5 ml of N,N-dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature for 15 hours. A potassium hydrogencarbonate aqueous solution was added thereto to stop the reaction. The solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture of water and methanol, and the solution was adjusted to a pH of from 5 to 6 with 10% hydrochloric acid. The crystals precipitated were collected, and were dried to obtain 0.393 g of crude N-benzenesulfonyl-4-benzoylamino-3-(biphenyl-4-ylmethyl-amino)benzamide. This crude product was converted to 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-phenyl-benzimidazole [(246), 0.270 g] in the same manner as in Example 183.

Properties of Compound (246):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 5.70(2H, s), 7.07(2H, d, J=8.2Hz), 7.32-7.37(1H, m), 7.43(2H, t, J=5.7Hz), 7.53-7.58(2H, m), 7.58-7.65(7H, m), 7.68-7.72(1H, m), 7.77(2H, dd, J=7.5 and 1.5Hz), 7.81-7.83(2H, m), 7.98-8.02(2H, m), 8.22(1H, s), 12.47(1H, s).

IR(KBr) : 1690cm^{-1}.

mp : 138.5−139.5℃.

Example 185

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(2-nitro-

benzyl)benzimidazole (247)

In the same manner as in Example 183, 0.237 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(2-nitrobenzyl)benzimidazole (247) were formed from 0.79 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(2-nitrobenzylamino)benzamide.

Properties of Compound (247):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.48(3H, s), 5.01(2H, s), 5.93(2H, s), 6.28-6.30(1H, m), 7.55-7.62(4H, m), 7.64-7.74(3H, m), 7.97(2H, d, J=8.0Hz), 8.10(1H, s), 8.22-8.28(1H, m), 12.39(1H, s).

IR(KBr) : 1686cm^{-1}.

mp : 269.5—272.5(decomp.)

Example 186

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-benzyl-benzimidazole (248)

In the same manner as in Example 183, 0.222 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-benzylbenzimidazole (248) were formed from 0.38 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-benzylaminobenzamide.

Properties of Compound (248):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.54(3H, s), 5.55(2H, s), 7.12(2H, d, J=7.9Hz), 7.28(1H, t, J=7.3Hz), 7.34(2H, t, J=7.0Hz), 7.61-7.66(3H, m), 7.69-7.76(2H, m), 8.00(2H, d, J=7.9Hz), 8.18(1H, s), 12.43(1H, s).

IR(KBr) : 1695cm^{-1}.

mp : 260.0—262.0℃(decomp.)

Examples 187 and 188

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole (249) and 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole potassium salt (250)

In the same manner as in Example 183, 0.255 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole (249) were formed as a crystal from 0.505 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(4-nitrobenzylamino)benzamide. Further, the filtrate was concentrated to form 0.136 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole

potassium salt (250) as a crystal.

Properties of Compound (249):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.50(3H, s), 5.70(2H, s), 7.30(2H, d, J=8.7Hz), 7.52(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(2H, d, J=8.3Hz), 7.76(1H, dd, J=8.4 and 1.4Hz), 7.92(2H, d, J=7.3Hz), 8.05(1H, s), 8.20(2H, d, J=8.7Hz), 12.43(1H, s).

IR(KBr) : 1686cm.

mp : 164.5−167.0℃.

Properties of Compound (250):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.51(3H, s), 5.68(2H, s), 7.28(2H, d, J=8.5Hz), 7.32-7.41(3H, m), 7.46(1H, d, J=8.4Hz), 7.78-7.86(3H, m), 7.91(1H, s), 8.20(2H, d, J=8.5Hz).

IR(KBr) : 1594cm^{-1}.

mp : 326.0−328.0℃(decomp.)

Example 189

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (251)

A mixture containing 0.500 g of N-benzenesulfonyl-3-amino-4-acetylaminobenzamide potassium salt, 0.470 g of 4-benzyloxybenzyl bromide, 0.925 g of a 20 % potassium hydrogencarbonate aqueous solution and 3 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at 90℃ for 1 hour. The reaction solution was concentrated, and was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 9:1) to obtain crude N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-(4-benzyloxybenzylamino)benzamide. This crude product was cyclized in the same manner as in Example 183 to give 0.160 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methylbenzimidazole (251).

Properties of Compound (251):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.54(3H, s), 5.05(2H, s), 5.44(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.7Hz), 7.32(2H, d, J=7.0Hz), 7.29-7.44(5H, m), 7.58-7.67(3H, m), 7.68-7.75(2H, m), 7.79-8.02(2H, m), 8.18(1H, s), 12.46(1H, s).

IR(KBr) : 1685cm^{-1}.

mp : 111.0—114.0℃.

Example 190

Synthesis of 2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (252)

Five-percent palladium on carbon (0.10 g) was added to a mixture of 1.00 g of crude N-(2-pyridylmethyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide, 8 ml of acetic acid and 12 ml of ethanol, and the solution was stirred in a hydrogen atmosphere at 80℃ for 7 hours. The solid material was separated through filtration, and the filtrate was concentrated. Ethyl acetate was added to the residue for crystallization. The crystals were separated through filtration, and were dried to give 0.57 g of 2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (252).

Properties of Compound (252):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.52(3H, s), 4.59(2H, d, J=5.9Hz), 7.26(1H, dd, J=7.1 and 5.1Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.72-7.78(2H, m), 8.08(1H, s), 8.51(1H, d, J=4.8Hz), 9.04(1H, t, J=5.8Hz), 12.44(1H, s).

IR(KBr) : 1641cm^{-1}.

mp : 212.0—215.0℃.

Examples 191 and 192

Synthesis of 1-benzenesulfonyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (253) and 1-benzenesulfonyl-2-methyl-5-[2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (254)

Ten milliliters of dichloromethane and 0.760 g of triethylamine were added to 1.00 g of 1-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, and 0.994 g of benzenesulfonyl chloride were added dropwise thereto. The mixture was stirred for 3 hours, and the reaction solution was washed three times with water and then with a sodium hydrogencarbonate aqueous solution. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 9:1) to obtain 1.380 g of a mixture of 1-benzenesulfonyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)-

carbamoyl]benzimidazole and 1-benzenesulfonyl-2-methyl-5-[2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole. This mixture was further purified through medium-pressure silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 100:3) to give 0.550 g of oily 1-benzenesulfonyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (253) and 0.540 g of oily 1-benzenesulfonyl-2-methyl-5-[2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (254). These oily products were dissolved in 1.5 ml of methylene chloride, and were crystallized from diethyl ether.

Properties of Compound (253):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.84(3H, s), 4.81(2H, d, J=4.8Hz), 7.24(1H, dd, J=5.1 and 7.3Hz), 7.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.53(2H, dd, J=7.9 and 7.5Hz), 7.63-7.74(2H, m), 7.85(1H, dd, J=8.4 and 1.2Hz), 7.97(2H, dd, J=9.6 and 1.1Hz), 8.58-8.61(2H, m).

IR(KBr) : 1636cm^{-1}.

mp : 163.4—164.3℃.

Properties of Compound (254):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ):2.83(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.7Hz), 7.23(1H, dd, J=4.9 and 8.6Hz), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.53(2H, dd, J=7.5 and 8.4Hz), 7.64-7.75(3H, m), 7.91-7.96(3H, m),8.10(1H, d, J=9.1Hz), 8.14(1H, d, J=1.3Hz), 8.56(1H, dd, J=4.9 and 1.0Hz).

IR(KBr) : 1657cm^{-1}.

mp : 88.3—91.3℃.

Examples 193 and 194

Synthesis of 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (255) and 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (256)

Ten milliliters of N,N-dimethylformamide, 3.24 g of 4-nitrobenzyl bromide and 2.52 g of sodium hydrogencarbonate were added to 3.56 g of 2-methyl-5-[2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole, and the mixture was heated at 80℃ for 2 hours. The reaction solution was separated with the addition of chloroform and water. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and was purified through silica-gel column

chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 4:1) to obtain a mixture of 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole and 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole. This mixture was further separated into position isomers through medium-pressure silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 85:15). Each of the position isomers was recrystallized from a mixed solvent of chloroform and diethyl ether to give 1.37 g of 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (255) and 1.19 g of 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (256).

Properties of Compound (255):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.59(3H, s), 4.77(2H, d, J=4.8Hz), 5.48(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.7Hz), 7.22(1H, dd, J=7.2 and 4.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.66-7.70(2H, m), 7.73(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, d, J=1.2Hz), 8.15-8.19(2H, m), 8.56(1H, d, J=4.6Hz)

IR(KBr) : 1652cm^{-1}

mp : 116.1—119.1℃

Properties of Compound (256):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.59(3H, s), 4.79(2H, d, J=4.8Hz), 5.46(2H, s), 7.17-7.24(4H, m), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.69(2H, dt, J=7.6 and 1.7Hz), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 8.19(2H, d, J=8.6Hz), 8.26(1H, d, J=1.3Hz), 8.57(1H, d, J=4.8Hz)

IR(KBr) : 1634cm^{-1}

mp : 203.7—206.3℃

Examples 195 and 196

Synthesis of 2-methyl-1-(2-phenylethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (257) and 2-methyl-1-(2-phenylethyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (258)

In the same manner as in Examples 193 and 194, 0.30 g of 2-Methyl-1-(2-phenylethyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (257) and 0.23 g of 2-methyl-1-(2-phenylethyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (258) were formed from

2.00 g of 2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole and 15.0 g of phenetyl iodide.

Properties of Compound (257):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.17(3H, s), 3.10(2H, t, J=6.8Hz), 4.35(2H, t, J=6.8Hz), 4.82(2H, d, J=4.8Hz), 6.92-6.97(2H, m), 7.21-7.28(4H, m), 7.38(1H, d, J=7.8Hz), 7.78(1H, br t), 7.68-7.73(3H, m), 7.98(1H, d, J=0.9Hz), 8.60(1H, dd, J=1.0 and 4.9Hz)

IR(neat) : 1633cm^{-1}

liquid.

Properties of Compound (258):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.19(3H, s), 3.08(2H, t, J=6.8Hz), 4.35(2H, t, J=6.8Hz), 4.81(2H, d, J=4.8Hz), 6.91-6.96(2H, m), 7.19-7.26(4H, m), 7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.64-7.73(2H, m), 7.85(1H, dd, J=1.7 and 8.4Hz), 8.19(1H, d, J=1.3Hz), 8.58(1H, d, J=4.0Hz)

IR(neat) : 1643cm^{-1}

liquid.

Examples 197 and 198

Synthesis of 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (259) and 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (260)

In the same manner as in Examples 193 and 194, 0.25 g of 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (259) and 0.25 g of 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (260) were formed from 1.00 g of 2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole and 1.00 g of 2,4-difluorobenzyl bromide.

Properties of Compound (259):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.62(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.7Hz), 5.38(2H, s), 6.73-6.79(2H, m), 6.88(1H, t, J=10.0Hz), 7.24(1H, dd, J=7.3 and 5.1Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.67-7.76(4H, m), 7.97(1H, s), 8.58(1H, d, J=4.4Hz).IR(KBr) : 1642cm^{-1}

mp : 98.0—104.0℃

Properties of Compound (260):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.62(3H, s), 4.79(2H, d, J=4.7Hz), 5.35(2H,

s), 6.72-6.81(2H, m), 6.89(1H, t, J=9.8Hz), 7.22(1H, t, J=6.2Hz), 7.28(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.63-7.71(2H, m), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s), 8.57(1H, d, J=4.7Hz)

IR(KBr) : 1647cm^{-1}

mp : 143.5−144.0℃

Examples 199 and 200

Synthesis of 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]benzimidazole (261) and 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (262)

Thirty milliliters of methanol and 0.20 g of 5% palladium on carbon were added to 2.32 g of a mixture of 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole and 2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere at room temperature until the starting material disappeared. The solid material was separated through filtration, and the filtrate was concentrated. The resulting residue was purified through medium-pressure silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 85:15) to separate 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole and 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole. Each of these compounds was crystallized from a mixed solvent of chloroform and diethyl ether. The crystals were separated through filtration, and were dried to give 0.354 g of 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole (261) and 0.330 g of 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (262).

Properties of Compound (261):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 3.00(3H, s), 4.98(2H, s), 5.88(2H, s), 7.55(2H, d, J=8.6Hz), 7.69(2H, d, J=8.6Hz), 7.90(1H, d, J=8.6Hz), 7.96(1H, dt, J=7.1 and 0.6Hz), 8.12(1H, J=8.0Hz), 8.18(1H, dd, J=8.5 and 1.4Hz), 8.55(1H, dt, J=8.0 and 1.7Hz), 8.62(1H, d, J=1.1Hz), 8.77(1H, dd, J=5.9 and 1.1Hz)

IR(KBr) : 1643cm^{-1}

mp : 180.0−181.0℃

Properties of Compound (262):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 3.00(3H, s), 5.01(2H, s), 5.83(2H, s), 7.47(2H, d, J=8.5Hz), 7.78(2H, d, J=8.5Hz), 7.78(1H, d, J=8.9Hz), 7.97(1H, dt, J=7.2 and 0.7Hz), 8.13(1H, J=8.1Hz), 8.15(1H, d, J=8.9Hz), 8.51(1H, s), 8.55(1H, dt, J=7.9 and 1.6Hz), 8.77(1H, d, J=5.8Hz)

IR(KBr) : 1639, 1612cm^{-1}

mp : 168.0−171.0℃

Example 201

Synthesis of 1-[4-(benzenesulfonylamino)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (263)

Triethylamine (0.185 g) and benzenesulfonyl chloride (0.210 g) were added to a solution of 0.340 g of 1-(4-aminobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole in 10 ml of chloroform, and the mixture was stirred at room temperature for 8 hours. Water was added thereto to stop the reaction, and the reaction mixture was extracted with chloroform. The organic layer was washed three times with water, dried, and concentrated. The residue was then purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 100:1 to 4:1) to give 0.300 g of 1-[4-(benzenesulfonylamino)benzyl]-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole (263).

Properties of Compound (263):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.53(3H, s), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.28(2H, s), 6.90(2H, t, J=8.6Hz), 6.99(2H, d, J=8.5Hz), 7.11(1H, s), 7.23(1H, dd, J=5.5 and 7.2Hz), 7.34(1H, d, J=7.7Hz), 7.40(2H, t, J=8.1Hz), 7.50(1H, t, J=7.5Hz), 7.66-7.74(6H, m), 7.92(1H, s), 8.56(1H, d, J=4.8Hz)

IR(KBr) : 1642cm^{-1}

mp : 204.4−206.5℃

Example 202

Synthesis of 6-benzenesulfonylaminomethyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (264)

To a solution of 0.667 g of benzenesulfonic acid amide in 5 ml of N,N-dimethylformamide were added 0.127 g of 60% sodium hydride at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hour. Further, 0.648 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-chloromethyl-2-methylbenzimidazole hydrochloride were added thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Water was added to the reaction solution to stop the reaction, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was extracted with ethyl acetate and with water. The organic layer was concentrated, and was purified through silica-gel column chromatography (eluent: ethyl acetate) to give 0.240 g of 6-benzenesulfonylaminomethyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole (264).

Properties of Compound (264):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.42(3H, s), 4.02(2H, m), 4.02(2H, m), 5.44(2H, s), 6.36(1H, d, J=7.7Hz), 7.03(1H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, s), 7.21(1H, t), 7.33(1H, t), 7.59-7.43(5H, m), 7.73(2H, d, J=7.5Hz), 8.08(1H, s)

IR(KBr) : 1522cm^{-1}

mp : 164.5—167.0℃

Examples 203

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[(2-pyridyl-methyl)aminomethyl]benzimidazole (265)

2-Aminomethylpyridine (0.372 g) was added to a solution of 0.597 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-chloromethyl-2-methyl-benzimidazole and 0.350 g of potassium carbonate in 3 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at 60 ℃ for 2 hours. The reaction mixture was extracted with water and with ethyl acetate. The organic layer was washed twice with water, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The resulting residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of chloroform and methanol at a ratio of 9:1), and was recrystallized from a mixed solvent of ethyl acetate and hexane to give 0.300 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-6-[2-pyridylmethyl)aminomethyl]benzimidazole

(265).

Properties of Compound (265):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.57(3H, s), 3.91(2H, s), 3.93(2H, s), 5.35(2H, s), 7.08-7.14(3H, m), 7.23(2H, d, J=7.3Hz), 7.30-7.35(2H, m), 7.41(2H, t), 7.50-7.55(4H, m), 7.57(1H, dt, J=1.8 and 7.6Hz), 7.68(1H, d, J=8.1Hz), 8.53(1H, d, J=4.9Hz)

IR(KBr) : 1618cm^{-1}

mp : 104.5—106.0℃

Example 204

Synthesis of N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole-6-yl]propionamide (266)

5% Palladium on carbon (0.500 g) was added to a solution of 0.607 g of N-benzenesulfonyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole-6-acrylamide in 150 ml of ethanol, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere at room temperature for 43 hours. The solid material was separated through filtration, and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in a mixed solution of a 20% potassium hydrogencarbonate aqueous solution and methanol, and was adjusted to a pH of from 5 to 6 with 10% hydrochloric acid. The crystals precipitated were separated through filtration, and was dried to give 0.250 g of N-benzenesulfonyl-3-[1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazol-6-yl]propionamide (266).

Properties of Compound (266):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.45(3H, s), 2.52(2H, t), 2.78(2H, t), 5.37(2H, s), 6.88(1H, d, J=8.4Hz), 7.08(2H, d, J=7.4Hz), 7.22-7.34(3H, m), 7.36(1H, t, J=8.1Hz), 7.55(2H, t), 7.67(1H, t), 7.84(2H, d, J=7.6Hz), 12.04(1H, br s)

IR(KBr) : 1715cm^{-1}

Mass(FAB) : m/e 468(M+1)

mp : 229.8—233.0℃

Example 205

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzyl]benzimidazole (267)

In the same manner as in Example 183, 0.279 g of 6-

benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-benzyl]benzimidazole (267) were formed from 0.382 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-benzylamino]benzamide.

Properties of Compound (267):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.56(3H, s), 5.62(2H, s), 7.28(2H, d, J=8.2Hz), 7.58-7.63(3H, m), 7.67(1H, t, J=7.3Hz), 7.74(1H, dd, J=8.5 and 1.2Hz), 7.99(2H, dd, J=8.4 and 1.2Hz), 8.10(2H, d, J=8.2Hz), 8.19(1H, s), 9.58(1H, s), 12.47(1H, s)

IR(KBr) : 1617, 1556cm^{-1}

mp : 258.5−260.0℃(decomp.)

Example 206

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(8-quinolinesulfonyl-carbamoyl)benzimidazole sodium salt (268)

In the same manner as in Example 141, 0.400 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(8-quinolinesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole sodium salt (268) were formed from 0.450 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.485 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.625 g of 8-quinolinesulfonamide and 0.457 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (268):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.42(3H, s), 5.48(2H, s), 6.32(1H, d, J=7.7Hz), 7.17(1H, t, J=7.5Hz), 7.30(1H, t, J=7.7Hz), 7.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, dd, J=4.2 and 8.2Hz), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, t, J=7.7Hz), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 7.88(1H, s), 8.04(1H, d, J=8.1Hz), 8.33-8.37(2H, m), 8.85(1H, dd)

IR(KBr) : 1594cm^{-1}

Mass(FAB) : m/e 513(M+1)

mp : 348−352℃ (decomp.)

Example 207

Synthesis of 6-(4-tert-butylbenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole sodium salt (269)

In the same manner as in Example 141, 0.280 g of 6-(4-tert-butylbenzenesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole sodium salt (269) were obtained from 0.450 g of 6-

carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.486 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.640 g of 2-tert-benzenesulfonamide and 0.657 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (269):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) 1.25(9H, s), 2.46(3H, s), 5.51(2H, s), 6.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.18(1H, t), 7.31(1H, t), 7.34(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.69(2H, d, J=8.5Hz), 7.78-7.82(2H, m)

IR(KBr) : 1596cm^{-1}

Mass(FAB) : m/e 518(M+1)

mp : 359.5—362℃

Example 208

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole (270)

In the same manner as in Production Example 32, 0.30 g of crude N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-[4-(trifluoromethyl)-benzylamino]benzamide were obtained from 0.50 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide and 0.418 g of 4-(trifluoromethyl)benzyl bromide. When this crude product was dissolved in methanol and was allowed to stand, the crystals were precipitated. The crystals were separated through filtration, and were dried to give 0.160 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-benzimidazole (270).

Properties of Compound (270):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.51(3H, s), 5.66(2H, s), 7.28(2H, d, J=8.1Hz), 7.59-7.65(3H, m), 7.67-7.75(4H, m), 7.99(2H, d, J=7.5Hz), 8.14(1H, d, J=1.0Hz), 12.43(1H, s)

IR(KBr) : 1618, 1550cm^{-1}

mp : 278.5—280.0℃

Example 209

Synthesis of 2-benzyl-6-carboxy-1-methylbenzimidazole hydrochloride (271)

A 5% sodium hydroxide aqueous solution (2.8 g) was added to a solution of 0.340 g of 2-benzyl-6-ethoxycarbonyl-1-

methylbenzimidazole in 4 ml of ethanol, and the mixture was heat-refluxed for 1.5 hours. The reaction mixture was acidified with 1-N hydrochloric acid, and was concentrated under reduced pressure. Ethanol was added to the residue to extract the organic substance. Ethanol was distilled off under reduced pressure to give 0.300 g of 2-benzyl-6-carboxy-1-methyl-benzimidazole hydrochloride (271).

Properties of Compound (271):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 4.00(3H, s), 4.62(2H, s), 7.33(1H, m), 7.35-7.45(4H, m), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, d, J=8.4Hz), 8.42(1H, s), 13.3(1H, br s)

Example 210

Synthesis of 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (272)

A mixture of 0.500 g of N-benzenesulfonyl-4-acetylamino-3-aminobenzamide, 3.9 g of 35% hydrochloric acid, 15 ml of methanol and 12 ml of water was stirred at 60℃ for 1 hour. The reaction mixture was neutralized with a potassium hydrogencarbonate aqueous solution. The crystals precipitated were separated through filtration, and were dried to give 0.404 g of 5-benzenesulfonylcarbamoyl-2-methylbenzimidazole (272).

Properties of Compound (272):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.79(3H, s), 7.64-7.68(2H, m), 7.72-7.76(1H, m), 7.81(1H, d, J=8.7Hz), 7.94(1H, dd, J=1.6 and 8.7Hz), 8.02-8.05(2H, m), 8.30(1H, s)

IR(KBr) : 1701cm^{-1}

mp : 223.0—227.5℃

Production Example 45

Production of ethyl 3-methoxyacetylamino-4-nitrobenzoate

Ethyl 3-methoxyacetylamino-4-nitrobenzoate (18.7 g) was obtained from 15.0 g of ethyl 3-amino-4-nitrobenzoate and 15.0 g of methoxyacetyl chloride in the same manner as in Production Example 12.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.42(3H, t, J=7.2Hz), 3.58(3H, s), 4.11(2H,

s), 4.43(2H, q, J=7.2Hz), 7.85(1H, dd, J=1.6 and 8.7Hz), 8.27(1H, d, J=8.7Hz), 9.44(1H, d, J=1.6Hz), 11.15(1H, s)

Example 211

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (273)

Crude ethyl 3-[N-(biphenyl-4-ylmethyl)methoxyacetylamino]-4-nitrobenzoate (2.02 g) was obtained from 2.00 g of ethyl 3-methoxyacetylamino-4-nitrobenzoate and 2.98 g of 4-biphenylmethyl bromide in the same manner as in Production Example 14. Subsequently, 1.44 g of crude 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (273) were obtained in the same manner as in Example 24.

Example 212

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (274)

In the same manner as in Example 53, 0.864 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (274) were formed from 1.44 g of crude 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole.

Properties of Compound (274):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 3.35(3H, s), 4.77(2H, s), 5.68(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.66(4H, m), 7.74(1H, d, J=8.6Hz), 7.83(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 8.08(1H, d, J=1.2Hz), 12.83(1H, s)

Example 213

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (275)

In the same manner as in Example 98, 0.429 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (275) were formed from 0.400 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole, 0.348 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.294 g of 1-butanesulfonamide and 0.327 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (275):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.42(2H, m),

1.62-1.70(2H, m), 3.33(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.6Hz), 4.74(2H, s), 5.65(2H, s), 7.26(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.62-7.67(4H, m), 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.84(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.24(1H, d, J=1.5Hz), 12.01(1H, s)

IR(KBr) : 1684cm^{-1}

mp : 176.0—178.5℃

Example 214

Synthesis of 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (276)

Crude ethyl 3-[N-4-benzyloxybenzyl)methoxyacetylamino]-4-nitrobenzoate (2.14 g) was obtained from 2.00 g of ethyl 3-methoxyacetylamino-4-nitrobenzoate and 3.30 g of 4-benzyloxybenzyl chloride in the same manner as in Production Example 14. Subsequently, 1.66 g of crude 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (276) were obtained in the same manner as in Example 24.

Example 215

Synthesis of 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (277)

In the same manner as in Example 53, 2.64 g of 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole (277) were formed from 3.75 g of crude 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole.

Properties of Compound (277):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 3.34(3H, s), 4.74(2H, s), 5.05(2H, s), 5.53(2H, s), 6.97(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.7Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.2Hz), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=1.5 and 7.4Hz), 8.04(1H, d, J=1.1Hz), 12.81(1H, s)

Example 216

Synthesis of 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (278)

In the same manner as in Example 155, 0.321 g of 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (278) were formed from 0.400 g of 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methoxymethylbenzimidazole,

0.322 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.272 g of 1-butanesulfonamide and 0.302 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (278):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.44(2H, m),1.65-1.71(2H, m), 3.32(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.6Hz), 4.71(2H, s), 5.05(2H, s), 5.51(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.37(2H, t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.1Hz), 7.74(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.21(1H, s), 11.98(1H, s)

IR(KBr) : 1685cm^{-1}

mp : 72.0—74.0℃

Example 217

Synthesis of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (279)

Crude ethyl 3-[N-2,4-dichlorobenzyl)methoxyacetylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 2.00 g of ethyl 3-methoxyacetylamino-4-nitrobenzoate and 2.08 g of 2,4-dichlorobenzyl chloride in the same manner as in Production Example 14. Subsequently, 3.15 g of crude 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole (279) were obtained in the same manner as in Example 24.

Example 218

Synthesis of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (280)

In the same manner as in Example 53, 1.46 g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (280) were formed from 3.15 g of crude 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methoxymethylbenzimidazole.

Properties of Compound (280):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 3.23(3H, s), 4.70(2H, s), 5.68(2H, s), 6.54(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.2 and 8.5Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.00(1H, d, J=1.1Hz), 12.85(1H, s)

Example 219

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichloro-

benzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (281)

In the same manner as in Example 98, 0.430 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole (281) were formed from 0.400 g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methoxymethylbenzimidazole, 0.355 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.300 g of 1-butanesulfonamide and 0.333 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (281):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.42(2H, m), 1.63-1.69(2H, m), 3.21(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.6Hz), 4.68(2H, s), 5.65(2H, s), 6.46(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.0 and 8.4Hz), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(1H, dd, J=1.7 and 8.6Hz), 8.14(1H, d, J=1.2Hz), 12.00(1H, s)

IR(KBr) : 1694cm^{-1}

mp : 168.5—170.5℃

Example 220

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-propanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (282)

In the same manner as in Example 98, 0.459 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-propanesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole (282) were formed from 0.400 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.431 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.328 g of 1-propanesulfonamide and 0.404 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (282):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.98(3H, t, J=7.4Hz), 1.67-1.75(2H, m), 2.50(3H, s), 3.49(2H, t, J=7.7Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.0Hz), 7.24(1H, dt, J=0.8 and 7.8Hz), 7.35(1H, dt, J=1.4 and 7.4Hz), 7.63(1H, dd, J=0.9 and 7.9Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 8.12(1H, d, J=1.6Hz), 11.90(1H, s)

IR(KBr) : 1676cm^{-1}

mp : 217.5—218.5℃

Example 221

Synthesis of 6-ethanesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-

methylbenzimidazole (283)

In the same manner as in Example 98, 0.459 g of 6-ethanesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (283) were formed from 0.400 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.431 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.290 g of ethanesulfonamide and 0.404 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (283):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.23(3H, t, J=7.3Hz), 2.50(3H, s), 3.50(2H, q, J=7.3Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=6.7Hz), 7.24(1H, dt, J=0.9 and 7.5Hz), 7.35(1H, dt, J=1.4 and 7.5Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 and 8.0Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 and 8.4Hz), 8.13(1H, d, J=1.5Hz), 11.86(1H, s)

IR(KBr) : 1673cm^{-1}

mp : 256.5−258.5℃

Example 222

Synthesis of 6-(propanesultam-1-ylcarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (284)

In the same manner as in Example 98, 0.323 g of 6-(propanesultam-1-ylcarbonyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (284) were formed from 0.400 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.431 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.420 g of 1-(3-chloropropane)sulfonamide and 0.404 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (284):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.27-2.33(2H, m), 2.52(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.0Hz), 3.87(2H, t, J=6.6Hz), 5.59(2H, s), 6.57(1H, d, J=7.7Hz), 7.23(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=6.4Hz), 7.53-7.58(2H, m), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, d, J=1.1Hz)

IR(KBr) : 1648cm^{-1}

mp : 165.5−166.6℃

Example 223

Synthesis of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-cyclopropylbenzimidazole potassium salt (285)

In the same manner as in Example 170, 0.196 g of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-cyclopropyl-

benzimidazole potassium salt (285) were obtained from 0.400 g of N-benzenesulfonyl-4-amino-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)benzamide and 0.101 g of cyclopropanecarbonyl chloride via N-benzenesulfonyl-3-(biphenyl-4-ylmethylamino)-4-cyclopropane-carbonylaminobenzamide.

Properties of Compound (285):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ):1.00-1.15(4H, m), 2.23-2.31(1H, m), 5.66(2H, s), 7.21(2H, m, J=9.1Hz), 7.32-7.45(7H, m), 7.59-7.63(4H, m), 7.78-7.83(3H, m), 7.97(1H, s).

IR(Nujol) : 1540cm^{-1}

Mass(FAB) : m/e 546(M+1)

mp : 220.8—224.8℃

Example 224

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-pentanesulfonyl-carbamoyl)benzimidazole (286)

In the same manner as in Example 98, 0.491 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole (286) were formed from 0.400 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.431 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.402 g of 1-pentanesulfonamide and 0.404 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (286):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.81(3H, t, J=7.2Hz), 1.23-1.28(2H, m), 1.32-1.37(2H, m), 1.65-1.69(2H, m), 3.50(2H, t, J=7.8Hz), 5.61(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.5Hz), 7.24(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 7.57(1H, d, J=7.9Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.7 and 8.4Hz), 8.12(1H, d, J=1.2Hz), 12.25(1H, s)

IR(KBr) : 1684cm^{-1}

mp : 173.3—179.8℃

Example 225

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(3-methylbutane)-sulfonylcarbamoyl]benzimidazole (287)

In the same manner as in Example 98, 0.284 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(3-methylbutane)sulfonylcarbamoyl]-benzimidazole (287) were formed from 0.300 g of 6-carboxy-1-(2-

chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.323 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.302 g of 1-(3-methyl)butanesulfonamide and 0.303 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (287):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.84(6H, d, J=6.5Hz), 1.52-1.59(2H, m), 1.61-1.70(1H, m), 3.44(2H, t, J=7.9Hz), 5.60(2H, s), 6.45(1H, d, J=7.8Hz), 7.24(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.57(1H, d, J=7.9Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 and 8.6Hz), 8.09(1H, s), 11.87(1H, s)

IR(KBr) : 1682cm^{-1}

mp : 201.0-204.1℃

Example 226

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-(1-hexanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (288)

In the same manner as in Example 98, 0.379 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-(1-hexanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (288) were formed from 0.300 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.323 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.335 g of 1-hexanesulfonamide and 0.303 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (288):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.81(3H, t, J=7.0Hz), 1.18-1.28(4H, m), 1.32-1.41(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.53(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.7Hz), 5.64(2H, s), 6.51(1H, d, J=7.7Hz), 7.25(1H, dt, J=1.2 and 7.8Hz), 7.36(1H, dt, J=1.4 and 7.7Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 and 8.0Hz), 7.72(1H, d, J=8.5Hz), 7.84(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 8.15(1H, d, J=1.3Hz), 11.87(1H, s)

IR(KBr) : 1682cm^{-1}

mp : 141.2-143.5℃

Example 227

Synthesis of 6-tert-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (289)

In the same manner as in Example 18, 0.760 g of 6-tert-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (289) were formed from 1.01 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-

methylbenzimidazole, 1 ml of diphenylphosphorylazide, 1 ml of diisopropylethylamine and 25 ml of tert-butyl alcohol.

Properties of Compound (289):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.49(9H, s), 2.47(3H, s), 5.37(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.5Hz), 6.55(1H, br s), 6.93(1H, dd, J=1.9 and 8.6Hz), 7.08(1H, t, J=7.5Hz), 7.22(1H, t), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(2H, d, J=8.6Hz)

Example 228

Synthesis of 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (290)

In the same manner as in Example 22, 0.420 g of 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (290) were formed from 0.760 g of 6-tert-butoxycarbonylamino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (290):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.37(3H, s), 4.83(2H, br s), 5.32(2H, s), 6.33(1H, d, J=1.9Hz), 6.42(1H, d, J=7.7Hz), 6.46(1H, dd, J=1.9 and 8.5Hz), 7.19—7.24(2H, m), 7.31(1H, t), 7.53(1H, d, J=7.9Hz)

Example 229

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylamino)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (291)

In the same manner as in Example 20, 0.230 g of 6-(1-butanesulfonylamino)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (291) were formed from 0.300 g of 6-amino-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.216 g of 1-butanesulfonyl chloride and 0.130 g of triethylamine.

Properties of Compound (291):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.74(3H, m), 1.23(2H, m), 1.55(2H, m), 2.50(3H, s), 2.89(2H, m), 5.47(2H, s), 6.58(1H, d, J=7.4Hz) 7.02(1H, d, J=8.5Hz), 7.10(1H, s), 7.23(1H, t), 7.33(1H, t), 7.52(2H, m), 9.55(1H, s)

IR(KBr) : 1629cm^{-1}

mp : 149.5—151.0℃

Production Example 46

Production of methyl 2-[N-(2,4-dichlorobenzyl)acetylamino]-3-

nitrobenzoate

In the same manner as in Production Example 14, 0.250 g of methyl 2-[N-(2,4-dichlorobenzyl)acetylamino]-3-nitrobenzoate were formed from 1.00 g of methyl 2-acetylamino-3-nitrobenzoate and 0.985 g of 2,4-dichlorobenzyl chloride.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.99(3H, s), 3.71(3H, s), 4.85(1H, d, J=4.5Hz), 4.98(1H, d, J=4.5Hz), 7.17-7.22(2H, m), 7.46(1H, d, J=7.9Hz), 7.63(1H, t, J=7.9Hz), 7.98(1H, d, J=8.0Hz), 8.09(1H, d, J=7.9Hz)

Example 230

Synthesis of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-7-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (292)

In the same manner as in Example 24, 5.15 g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-7-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (292) were formed from 6.50 g of methyl 2-[N-(2,4-dichlorobenzyl)acetylamino]-3-nitrobenzoate.

Properties of Compound (292):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.53(3H, s), 3.70(3H, s), 5.72(2H, s), 6.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.04(1H, dd, J=2.0 and 8.4Hz), 7.28(1H, t, J=7.9Hz), 7.45(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, d, J=7.8Hz), 7.93(1H, d, J=7.9Hz)

Example 231

Synthesis of 7-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (293)

In the same manner as in Example 53, 1.76 g of 7-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (293) were formed from 2.00 g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-7-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (293):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.49(3H, s), 5.81(2H, s), 6.09(1H, d, J=8.4Hz), 7.21-7.28(2H, m), 7.62(1H, d, J=7.8Hz), 7.67(1H, d, J=2.2Hz), 7.83(1H, d, J=8.0Hz), 13.04(1H, br s)

Example 232

Synthesis of 7-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichloro-

benzyl)-2-methylbenzimidazole (294)

In the same manner as in Example 98, 0.325 g of 7-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (294) were formed from 0.463 g of 7-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.448 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.379 g of 1-butanesulfonamide and 0.421 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (294):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.33(2H, m), 1.44(2H, m), 2.53(3H, s), 3.16(2H, m), 5.64(2H, s), 6.03(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 7.30(1H, t, J=7.8Hz), 7.44(1H, d, J=7.4Hz), 7.68(1H, d, J=2.1Hz), 7.87(1H, d, J=7.8Hz), 12.18(1H, br s)

IR(KBr) : 1690cm^{-1}

mp : 98.5−102.0℃

Example 233

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[1-[3-(trimethylsilyl)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole (295)

In the same manner as in Example 149, 0.604 g of 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[1-[3-(trimethylsilyl)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole (295) were formed from 0.400 g of 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.431 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.520 g of 1-[3-(trimethylsilyl)propane]sulfonamide and 0.404 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (295):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : -0.06(9H, s), 0.61(2H, t, J=8.6Hz), 1.66-1.73(2H, m), 2.50(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.61(2H, s), 6.46(1H, d, J=7.8Hz), 7.24(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t, J=7.6Hz), 7.57(1H, dd, J=7.9 and 0.9Hz), 7.70(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.12(1H, d, J=1.4Hz), 11.98(1H, s)

IR(KBr) : 1688cm^{-1}

mp : 197.0−203.9℃

Example 234

Synthesis of 4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (296)

A mixture of 8.03 g of methyl 2-acetylamino-3-

nitrobenzoate, 18.8 g of reduced iron, 20 ml of acetic acid and 40 ml of ethanol was heat-refluxed for 18 hours. After the solvent was concentrated, chloroform and 10% hydrochloric acid were added to the residue for extraction. The aqueous layer was acidified with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, and was extracted with chloroform. Chloroform was then distilled off under reduced pressure to give 1.61 g of 4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (296).

Properties of Compound (296):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.43(3H, t), 2.66(3H, s), 4.45(2H, q), 7.24-7.28(1H, m), 7.84-7.89(2H, m), 10.26(1H, br s)

Example 235

Synthesis of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (297)

A mixture of 1.61 g of 4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 3.08 g of 2,4-dichlorobenzyl chloride, 1.51 g of potassium iodide, 1.05 g of potassium carbonate and 4 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at 80 ℃ for 16 hours. The reaction mixture was extracted with chloroform and with water. The chloroform layer was washed with water, dried, and concentrated. The residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of hexane and ethyl acetate at a ratio of 2:8) to give 0.730 g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (297).

Properties of Compound (297):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.47(3H, t, J=7.1Hz), 2.63(3H, s), 4.52(2H, q, J=7.1Hz), 5.39(2H, s), 6.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 7.25(1H, t, J=7.9Hz), 7.32(1H, dd, J=1.0 and 7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 7.93(1H, dd, J=1.0 and 7.7Hz)

Example 236

Synthesis of 4-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (298)

In the same manner as in Example 53, 0.575 g of 4-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (298) were formed from 0.730 g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-4-ethoxycarbonyl-2-

methylbenzimidazole.

Properties of Compound (298):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.65(3H, s), 5.67(2H, s), 6.73(1H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 7.39(1H, t, J=7.9Hz), 7.74(1H, d, J=2.2Hz), 7.76(1H, d, J=8.2Hz), 7.85(1H, d, J=7.5Hz)

Example 237

Synthesis of 4-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (299)

In the same manner as in Example 98, 0.275 g of 4-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (299) were formed from 0.350 g of 4-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.339 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.287 g of 1-butanesulfonamide and 0.318 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (299):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.42(2H, m), 1.73(2H, m), 2.61(3H, s), 3.61(2H, m), 5.65(2H, s), 6.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 7.39(1H, t, J=7.9Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.78(1H, d, J=8.0Hz), 7.91(1H, d, J=7.7Hz), 12.66(1H, br s)

IR(KBr) : 1699cm^{-1}

mp : 180.7−183.6℃

Example 238

Synthesis of 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (300)

In the same manner as in Production Example 14, crude ethyl 3-[N-(4-benzyloxybenzyl)acetylamino]-4-nitrobenzoate was obtained from 2.00 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 3.69 g of 4-benzyloxybenzyl chloride. Subsequently, 4.09 g of crude 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (300) were formed in the same manner as in Example 24.

Example 239

Synthesis of 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (301)

In the same manner as in Example 53, 1.13 g of 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (301) were formed from 4.09 g of 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (301):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.57(3H, s), 5.05(2H, s), 5.48(2H, s), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.5Hz), 7.28-7.43(5H, m), 7.60(1H, d, J=8.3Hz), 7.78(1H, d, J=7.5Hz), 8.07(1H, s), 12.72(1H, s)

Example 240

Synthesis of 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (302)

In the same manner as in Example 149, 0.206 g of 1-(4-benzyloxybenzyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (302) were formed from 0.300 g of 6-carboxy-1-(4-benzyloxybenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.242 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.204 g of 1-butanesulfonamide and 0.227 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (302):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.43(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.54(3H, s), 3.49(2H, t, J=6.8Hz), 5.05(2H, s), 5.45(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.10(2H, d, J=8.7Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.37(2H, t, J=7.2Hz), 7.41(2H, d, J=7.3Hz), 7.62(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.23(1H, s), 11.93(1H, s)

IR(KBr) : 1684cm^{-1}

mp : 132.4—137.7℃

Example 241

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (303)

In the same manner as in Production Example 14, 0.750 g of crude ethyl 3-[N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitrobenzoate were obtained from 1.00 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 1.30 g of 4'-bromomethyl-2-cyanobiphenyl. Subsequently, 0.410 g of 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-

4-yl)methyl]-2-methylbenzimicazole (303) were formed in the same manner as in Example 24.

Properties of Compound (303):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t), 2.63(3H, s), 4.39(2H, q), 5.46(2H, s), 7.17(2H, d), 7.40-7.66(5H, m), 7.73-7.78(2H, m), 8.00(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.05(1H, d, J=1.2Hz)

Example 242

Synthesis of 6-carboxy-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (304)

In the same manner as in Example 53, 0.190 g of 6-carboxy-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (304) were formed from 0.410 g of 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (304):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.59(3H, s), 5.67(2H, s), 7.24(2H, d, J=8.1Hz), 7.53-7.64(5H, m), 7.75(1H, t, J=7.7Hz), 7.80(1H, d), 7.92(1H, d, J=7.7Hz), 8.12(1H, s), 12.74(1H, br s)

Example 243

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (305)

In the same manner as in Example 155, 0.155 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (305) were formed from 0.187 g of 6-carboxy-1-[(2'-biphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 0.160 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.135 g of 1-butanesulfonamide and 0.150 g of diazabicycloundecene by being purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of chloroform and methanol at a ratio of 20:1).

Properties of Compound (305):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.34(2H, m), 1.60(2H, m),2.56(3H, s), 3.27(2H, m), 5.62(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.2Hz), 7.53-7.57(4H, m), 7.60(1H, d, J=7.8Hz), 7.75(1H, dt, J=1.0 and 7.8Hz), 7.83(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 7.92(1H, d), 8.13(1H, s), 11.92(1H, br s).

IR(KBr) : 2223cm^{-1}.

mp : 115−118℃

Production Example 47

Production of 2-fluoro-4'-methylbiphenyl

Thirty milliliters of a 1.6-M-n-butyllithium hexane solution and a solution of 8.33 g of 4-bromotoluene in 30 ml of tetrahydrofuran were added in this order to 30 ml of tetrahydrofuran which had been cooled to -78℃ in a nitrogen atmosphere, and the mixture was then stirred at -78℃ for 1 hour. A solution containing 6.64 g of zinc chloride which had been dehydrated through heat-melting under reduced pressure in 30 ml of tetrahydrofuran was added thereto at -78℃, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. This solution was added to a solution of 7.22 g of 2-fluoroiodobenzene and 0.52 g of tetrakis(trifluorophosphine)palladium (0) in 30 ml of tetrahydrofuran at room temperature, and the mixed solution was stirred for 24 hours. The reaction solution was diluted with 300 ml of ethyl acetate, and the dilute solution was extracted with the addition of 10% hydrochloric acid. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried, and then concentrated. The residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: hexane) to give 6.05 g of oily 2-fluoro-4'-methylbiphenyl.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.39(3H, s), 7.10-7.30(5H, m), 7.39-7.49(3H, m)

Production Example 48

Production of 2-fluoro-4'-bromomethylbiphenyl

A mixture of 8.70 g of 2-fluoro-4'-methylbiphenyl, 8.32 g of N-bromosuccinimide, 0.10 g of 2,2'-azobisisobutylonitrile and 150 ml of carbon tetrachloride was heat-refluxed for 5 hours. The reaction solution was washed with water, and the organic layer was concentrated. The resulting residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of hexane and ethyl acetate at a ratio of 9:1) to obtain crude 2-fluoro-4'-bromomethylbiphenyl. Further, this compound was

crystallized from hexane to give 4.93 g of 2-fluoro-4'-bromomethylbiphenyl.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 4.55(2H, s), 7.13-7.23(2H, m), 7.33(1H, m), 7.43(1H, m), 7.47(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, d, J=8.1Hz)

Production Example 49

Production of ethyl 3-[N-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-acetylamino]-4-nitrobenzoate

Ethyl 3-[N-[2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitrobenzoate (1.90 g) was formed from 1.54 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 2.26 g of 2-fluoro-4'-bromomethylbiphenyl in the same manner as in Production Example 14.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.92(3H, s), 4.36(2H, m), 4.44(1H, d, J=4.4Hz), 5.32(1H, d, J=4.4Hz), 7.13(1H, m), 7.18-7.22(3H, m), 7.31(1H, m), 7.40(1H, dt, J=1.6 and 7.7Hz), 7.44(2H, d), 7.67(1H, d, J=1.6Hz), 7.94(1H, d, J=8.4Hz), 8.15(1H, dd, J=1.8 and 8.4Hz)

Example 244

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)-methyl]-2-methylbenzimidazole (306)

In the same manner as in Example 24, 1.53 g of 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methyl-benzimidazole (306) were formed from 1.90 g of ethyl 3-[N-[2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitrobenzoate.

Properties of Compound (306):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.43(2H, s), 7.10-7.17(3H, m), 7.19(1H, dt, J=1.0 and 7.5Hz), 7.31(1H, m), 7.38(1H, dt, J=1.8 and 7.8Hz), 7.50(2H, dd), 7.74(1H, d, J=8.5Hz), 8.00(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz), 8.06(1H, s)

Example 245

Synthesis of 6-carboxy-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (307)

In the same manner as in Example 53, 1.24 g of 6-carboxy-

1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (307) were formed from 1.50 g of 6-ethoxycarbonyl-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (307):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.59(3H, s), 5.63(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.1Hz), 7.24-7.31(2H, m), 7.39(1H, m), 7.46-7.53(3H, m), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=1.3 and 8.4Hz), 8.10(1H, s)

Example 246

Synthesis of 6-(1-ethanesulfonylcarbamoyl)-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (308)

In the same manner as in Example 98, 0.340 g of 6-(1-ethanesulfonylcarbamoyl)-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (308) were formed from 0.455 g of 6-carboxy-1-[(2'-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 0.409 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.346 g of 1-butanesulfonamide and 0.384 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (308):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.39(1H, m), 1.67(1H, m), 2.57(3H, s), 3.51(1H, t), 5.60(2H, s), 7.21(2H, d, J=8.0Hz), 7.24-7.30(2H, m), 7.39(1H, m), 7.48(1H, t), 7.52(2H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 8.25(1H, s), 11.93(1H, br s)

Production Example 50

Production of 3-fluoro-4-methylbiphenyl

Thirty milliliters of a 1.6-M-n-butyllithium hexane solution and a solution of 9.21 g of 4-bromo-2-fluorotoluene in 30 ml of tetrahydrofuran were added in this order to 30 ml of tetrahydrofuran which had been cooled to -78 ℃ in a nitrogen atmosphere, and the mixture was then stirred at -78℃ for 1 hour. A solution containing 6.64 g of zinc chloride which had been dehydrated through heat-melting under reduced pressure in 30 ml of tetrahydrofuran was added thereto at -78℃, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction solution was added to a solution of 6.63 g of iodobenzene and 0.52 g of tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) in 30 ml of

tetrahydrofuran at room temperature, and the mixed solution was stirred for 24 hours. The reaction solution was diluted with 300 ml of ethyl acetate, and the dilute solution was extracted with the addition of 10% hydrochloric acid. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried, and then concentrated. The residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: hexane) to give 6.00 g of oily 3-fluoro-4-methylbiphenyl.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.31(3H, d, J=1.8Hz), 7.20-7.28(3H, m), 7.34(1H, m), 7.43(2H, t), 7.55(2H, d)

Production Example 51

Production of 4-bromomethyl-3-fluorobiphenyl

A mixture of 6.00 g of 3-fluoro-4-methylbiphenyl, 5.73 g of N-bromosuccinimide, 0.075 g of 2,2'-azobisisobutylonitrile and 120 ml of carbon tetrachloride was heat-refluxed for 5 hours. The reaction solution was washed with water, and the organic layer was concentrated. The resulting residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of hexane and ethyl acetate at a ratio of 9:1) to give 8.30 g of oily 4-bromomethyl-3-fluorobiphenyl.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 4.57(2H, s), 7.30(1H, d, J=11.0Hz), 7.34-7.40(2H, m), 7.45(3H, m), 7.56(2H, d)

Production Example 52

Production of ethyl 3-[N-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-acetylamino]-4-nitrobenzoate

In the same manner as in Production Example 14, 2.68 g of crude ethyl 3-[N-[3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitrobenzoate were obtained from 1.54 g of ethyl 3-acetylamino-4-nitrobenzoate and 2.26 g of 3-fluoro-4-bromomethylbiphenyl.

Example 247

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (309)

In the same manner as in Example 24, 1.34 g of 6-

ethoxycarbonyl-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (309) were formed from 2.68 g of crude ethyl 3-[N-[3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]acetylamino]-4-nitrobenzoate.

Properties of Compound (309):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.65(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 5.46(2H, s), 6.79(1H, t, J=8.0Hz), 7.25(1H, m), 7.34-7.40(2H, m), 7.41-7.47(2H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.74(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.3Hz)

Example 248

Synthesis of 6-carboxy-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (310)

In the same manner as in Example 53, 1.15 g of 6-carboxy-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (310) were formed from 1.34 g of 6-ethoxycarbonyl-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound 310:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.59(3H, s), 5.64(2H, s), 7.03(1H, t, J=8.0Hz), 7.37(1H, t, J=7.3Hz), 7.42-7.48(3H, m), 7.56-7.68(4H, m), 7.79(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz), 8.11(1H, s), 12.7(1H, br s)

Example 249

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (311)

In the same manner as in Example 98, 0.236 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole (311) were formed from 0.390 g of 6-carboxy-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 0.351 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.297 g of 1-butanesulfonamide and 0.329 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (311):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.84(3H, t), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 2.57(3H, s), 3.48(2H, m), 5.63(2H, s), 6.93(1H, t, J=8.1Hz), 7.37(1H, m), 7.42-7.47(3H, m), 7.60(1H, dd, J=1.7 and 11.8Hz), 7.62-7.68(3H, m), 7.80(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.21(1H, d, J=1.3Hz), 11.90(1H, br s).

IR(Nujol) : 1681cm^{-1}

mp : 227-230℃

Example 250

Synthesis of 1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-methoxyethane)sulfonylcarbamoyl]-2-methylbenzimidazole (312)

In the same manner as in Example 98, 0.149 g of 1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-methoxyethane)sulfonylcarbamoyl]-2-methylbenzimidazole (312) were formed from 0.300 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 0.272 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.258 g of (2-ethoxyethane)sulfonamide and 0.256 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (312):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.87(3H, t, J=6.9Hz), 1.30(3H, t, J=8.0Hz), 2.89(2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.35(2H, m), 3.63-3.74(2H, m), 5.59(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.0Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.58-7.68(5H, m), 7.82(1H, d, J=8.4Hz), 8.23(1H, s), 11.88(1H, s).

IR(Nujol) : 1681cm^{-1}.

mp : 78-81℃

Example 251

Synthesis of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (313)

In the same manner as in Example 98, 0.196 g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole (313) were formed from 0.300 g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.323 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.301 g of 1-pentanesulfonamide and 0.303 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (313):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.22-1.30(2H, m), 1.32-1.39(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.8Hz), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.2 and 8.5Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.76(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 8.10(1H, s), 11.89(1H, s).

IR(Nujol) : 1682cm^{-1}.

mp : 213.2-214.6℃

Example 252

Synthesis of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[1-[3-(methylthio)propane]sulfonylcarbamoyl]benzimidazole (314)

In the same manner as in Example 98, 0.178 g of 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethyl-6-[1-[3-(methylthio)propane]-sulfonylcarbamoyl]benzimidazole (314) were formed from 0.300 g of 6-carboxy-1-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-ethylbenzimidazole, 0.272 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.285 g of 1-[(3-methylthio)propane]sulfonamide and 0.256 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (314):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.91-1.99(2H, m), 1.97(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.2Hz), 2.90(2H, q, J=7.6Hz), 3.55-3.61(2H, m), 5.60(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.66(4H, m), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=1.8 and 8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.98(1H, s).

IR(Nujol) : 1671cm^{-1}.

mp : 89.9-91.2℃

Example 253

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole (315)

In the same manner as in Example 98, 0.258 g of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole (315) were formed from 0.300 g of 6-carboxy-1-(4-biphenylmethyl)-2-ethylbenzimidazole, 0.272 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.254 g of 1-pentanesulfonamide and 0.256 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (315):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.87(3H, t, J=7.2Hz), 1.22-1.39(4H, m), 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.66-1.73(2H, m), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.60(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 and 8.4Hz), 8.27(1H, d, J=1.1Hz), 11.92(1H, s).

IR(Nujol) : 1682cm^{-1}.

mp : 175.3-178.4℃

Example 254

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dicyclobenzyl)-2-ethylbenzimidazole (316)

In the same manner as in Example 98, 0.253 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dicyclobenzyl)-2-ethylbenzimidazole (316) were formed from 0.300 g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole, 0.258 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.217 g of 1-butanesulfonamide and 0.262 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (316):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.27(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.43(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.81(2H, q, J=7.4Hz), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.59(2H, s), 6.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=2.0 and 8.4Hz), 7.73(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.12(1H, d, J=1.6Hz), 11.87(1H, s).

IR(Nujol) : 1694cm^{-1}.

mp : 175.7-176.9℃

Example 255

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-[1-(3-methyl)butanesulfonylcarbamoyl]benzimidazole (317)

In the same manner as in Example 98, 0.273 g of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-[1-(3-methyl)butanesulfonylcarbamoyl]benzimidazole (317) were formed from 0.300 g of 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 0.272 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.254 g of 1-(3-methyl)butanesulfonamide and 0.256 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (317):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.85(6H, d, J=6.5Hz), 1.30(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.62(2H, m), 1.63-1.70(1H, m), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.52(2H, t, J=7.9Hz), 5.61(2H, s), 7.19(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.61-7.66(4H, m), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.81(1H, dd, J=1.6 and 8.4Hz), 8.27(1H, s), 11.95(1H,

s).

IR(Nujol) : 1682cm^{-1}.

mp : 102.8-104.5℃

Example 256

Synthesis of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (318)

In the same manner as in Production Example 14, ethyl 4-[N-(2,4-dichlorobenzyl)acetylamino]-3-nitrobenzoate was formed from 1.525 g of ethyl 4-acetylamino-3-nitrobenzoate and 1.42 g of 2,4-dichlorobenzyl chloride. This compound was converted into 1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole [(318), 1.476 g] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Properties of Compound (318):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 4.41(2H, q, J=7.1Hz), 5.38(2H, s), 6.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, dd, J=2.0 and 8.4Hz), 7.16(1H, d, J=8.9Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.96(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.46(1H, s)

Example 257

Synthesis of 5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (319)

In the same manner as in Example 53, 1.195 g of 5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (319) were formed from 1.465 g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (319):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.48(3H, s), 5.56(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, d, J=2.2Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.15(1H, d, J=1.3Hz)

Example 258

Synthesis of 5-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (320)

In the same manner as in Example 98, 0.690 g of 5-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-

benzimidazole (320) were formed from 0.565 g of 5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.504 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.427 g of 1-butanesulfonamide and 0.473 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (320):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.41(2H, m), 1.68(2H, m), 2.49(3H, s), 3.52(2H, m), 5.58(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 7.50(1H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.97(1H, br s).

IR(Nujol) : 1674cm^{-1}.

mp : 135.4-139.2℃

Example 259

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (321)

In the same manner as in Production Example 14, ethyl 4-[N-(4-biphenylmethyl)propionylamino]-3-nitrobenzoate was formed from 1.50 g of 4-propionylamino-3-nitrobenzoate and 1.67 g of 4-bromomethylbiphenyl. This compound was converted into 1-(4-biphenylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole [(321), 1.23 g] in the same manner as in Example 24 without being purified.

Properties of Compound (321):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.45(3H, t, J=7.6Hz), 2.90(2H, q, J=7.6Hz), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 5.40(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.2Hz), 7.27(1H, d, J=8.8Hz), 7.34(1H, m), 7.42(2H, t), 7.55-7.51(4H, m), 7.97(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.52(1H, d, J=1.2Hz)

Example 260

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-5-carboxy-2-ethylbenzimidazole (322)

In the same manner as in Example 53, 0.870 g of 1-(4-biphenylmethyl)-5-carboxy-2-ethylbenzimidazole (322) were formed from 1.00 g of 1-(4-biphenylmethyl)-5-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole.

Properties of Compound (322):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.30(3H, t, J=7.4Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 5.57(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, m), 7.42(2H, t), 7.63-7.57(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 and 8.6Hz), 8.18(1H, d, J=1.3Hz), 12.67(1H, br s)

Example 261

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-5-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (323)

In the same manner as in Example 98, 0.305 g of 1-(4-biphenylmethyl)-5-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-benzimidazole (323) were formed from 0.400 g of 1-(4-biphenylmethyl)-5-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 0.364 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.308 g of 1-butanesulfonamide and 0.342 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (323):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 1.41(2H, m), 1.68(2H, m), 2.91(2H, q, J=7.4Hz), 3.52(2H, m), 5.59(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.43(2H, t), 7.59-7.65(5H, m), 7.80(1H, dd, J=1.6 and 8.6Hz), 8.24(1H, d, J=1.6Hz), 11.97(1H, br s).

IR(Nujol) : 1682cm^{-1}.

mp : 142.9-144.4℃

Example 262

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-methoxyethane-sulfonylcarbamoyl)benzimidazole (324)

In the same manner as in Example 98, 0.487 g of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-methoxyethanesulfonylcarbamoyl)-benzimidazole (324) were formed from 0.513 g of benzimidazole, 0.464 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.420 g of 2-methoxyethanesulfonamide and 0.438 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (324):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.30(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.13(3H, s), 3.70-3.77(4H, m), 5.60(2H, s) 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.1Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.70(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, dd, J=7.4 and 1.3Hz), 8.25(1H, s),

11.97(1H, s).

IR(Nujol) : 1684cm^{-1}.

mp : 94.6-97.2℃

Example 263

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (325)

A mixture of 0.534 g of ethyl 4-propionylamino-3-aminobenzoate, 0.374 g of potassium carbonate, 0.800 g of 4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl bromide, 5 ml of ethyl acetate and 3 ml of water was stirred at 75℃ for 16 hours. The organic layer was concentrated, and ethanol and 0.46 g of 36% hydrochloric acid were added to the residue. The mixture was stirred for 2 hours while being heat-refluxed. The reaction mixture was neutralized with potassium carbonate, and the solvent was then concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with ethyl acetate and with water. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of hexane and ethyl acetate at a ratio of 1:1) to give 0.228 g of 6-ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (325).

Properties of Compound (325):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.42(3H, t, J=7.5Hz), 2.86(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 4.97(2H, s), 5.32(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.7Hz), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.05(2H, t, J=8.7Hz), 7.37(2H, m), 7.76(2H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.02(1H, s)

Example 264

Synthesis of 6-carboxy-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)-benzyl]benzimidazole (326)

In the same manner as in Example 53, 0.175 g of 6-carboxy-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole (326) were formed from 0.225 g of 6-ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole.

Properties of Compound (326):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.28(3H, t, J=7.4Hz), 2.89(2H, q, J=7.4Hz),

5.01(2H, s), 5.47(2H, s), 6.95(2H, d), 7.03(2H, d), 7.18(2H, t), 7.45(2H, m), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 8.05(1H, s)

Example 265

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole ammonium salt (327)

In the same manner as in Example 98, oily 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)-benzyl]benzimidazole was obtained from 0.171 g of 6-carboxy-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole, 0.137 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.116 g of butanesulfonamide and 0.129 g of diazabicycloundecene. This compound was dissolved in ethyl acetate, and aqueous ammonia was added thereto. The solid material precipitated was separated through filtration, and was dried to give 0.140 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole ammonium salt (327).

Properties of Compound (327):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.83(3H, t), 1.25(3H, t), 1.35(2H, m),1.61(2H, m), 2.84(2H, q), 3.27(2H, m), 5.01(2H, s), 5.42(2H, s), 6.95(2H, d, J=7.8Hz), 7.02(2H, d, J=7.8Hz), 7.17(2H, t), 7.44(2H, m), 7.57(1H, d, J=8.1Hz), 7.82(1H, d, J=8.1Hz), 8.12(1H, s).

IR(Nujol) : 1614cm^{-1}.

mp : 105-115℃

Example 266

Synthesis of 1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-6-ethoxy-carbonyl-2-ethylbenzimidazole (328)

In the same manner as in Example 263, 2.01 g of 1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-ethylbenzimidazole (328) were formed from 1.81 g of ethyl 4-propionylamino-3-aminobenzoate and 3.18 g of 4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl bromide.

Properties of Compound (328):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 1.42(3H, t, J=7.5Hz), 2.86(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 4.97(2H, s), 5.33(2H,

s), 6.87(2H, m), 6.98(2H, m), 7.22(1H, dd, J=2.0 and 8.3Hz), 7.44(1H, d, J=8.3Hz), 7.50(1H, d, J=2.0Hz), 7.76(1H, d, J=8.6Hz), 7.97(1H, dd, J=1.6 and 8.6Hz), 8.02(1H, d, J=1.3Hz)

Example 267

Synthesis of 6-carboxy-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole (329)

In the same manner as in Example 53, 1.82 g of 6-carboxy-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole (329) were formed from 2.01 g of 6-ethoxycarbonyl-2-ethyl-1-[4-(4-fluorobenzyloxy)benzyl]benzimidazole.

Properties of Compound (329):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.28(3H, t), 2.88(2H, q), 5.05(2H, s), 5.47(2H, s), 6.96(2H, d), 7.04(2H, d), 7.39(1H, m), 7.68-7.59(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, s)

Example 268

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole ammonium salt (330)

Oily 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole was obtained from 0.500 g of 6-carboxy-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole, 0.356 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.301 g of butanesulfonamide and 0.334 g of diazabicycloundecene in the same manner as in Example 98. This compound was dissolved in ethyl acetate, and aqueous ammonia was added thereto. The solid material precipitated was separated through filtration, and was dried to give 0.51 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(3,4-dichlorobenzyloxy)benzyl]-2-ethylbenzimidazole ammonium salt (330).

Properties of Compound (330)

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.26(3H, t, J=7.4Hz), 1.31(2H, m), 1.54(2H, m), 2.84(2H, q, J=7.4Hz), 3.07(2H, m), 5.05(2H, s), 5.41(2H, s), 6.95(2H, d, J=8.7Hz), 7.00(2H, d, J=8.7Hz), 7.41(1H, d, J=8.2Hz), 7.46(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(1H, d, J=8.2Hz), 7.68(1H, s), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s).

IR(Nujol) : 1540cm^{-1}.

mp : 99.5-101.5℃

Example 269

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-6-(n-butylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (331)

In the same manner as in Example 15, 0.295 g of 1-(4-biphenylmethyl)-6-(n-butylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole (331) were formed from 0.400 g of 1-(4-biphenylmethyl)-6-chlorocarbonyl-2-ethylbenzimidazole hydrochloride, 0.233 g of n-butylamine and 0.215 g of triethylamine.

Properties of Compound (331):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.48(2H, m), 1.45(3H, t, J=7.4Hz), 1.57-1.63(2H, m), 2.90(2H, q, J=7.5Hz), 3.46(2H, q, J=7.1Hz), 5.42(2H, s), 6.16(1H, br s), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.5Hz), 7.42(2H, t, J=7.5Hz), 7.48-7.57(5H, m), 7.87(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, s).

IR(Nujol) : 1621cm^{-1}.

mp : 170.5-173.0℃

Example 270

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(thiazol-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (332)

In the same manner as in Example 15, 0.179 g of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(thiazol-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (332) were obtained from 0.400 g of 1-(4-biphenylmethyl)-6-chlorocarbonyl-2-ethylbenzimidazole hydrochloride, 0.318 g of 2-aminothiazole and 0.215 g of triethylamine.

Properties of Compound (332):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.48(3H, t, J=7.5Hz), 2.95(2H, q, J=7.5Hz), 5.41(2H, s), 6.94(1H, d, J=3.6Hz), 7.06(2H, d, J=8.1Hz), 7.26(1H, d, J=3.6Hz), 7.32(1H, t, J=7.4Hz), 7.39(2H, t, J=7.3Hz), 7.47-7.51(4H, m), 7.87(2H, s), 8.03(1H, s), 11.15(1H, s).

IR(Nujol) : 1652cm^{-1}.

mp : 225.5-227.7℃

Example 271

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (333)

In the same manner as in Example 98, 0.116 g of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (333) were formed from 0.300 g of 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 0.272 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.158 g of 2-aminopyridine and 0.256 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (333):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.47(3H, t, J=7.6Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.45(2H, s), 7.06(1H, dd, J=7.4 and 4.9Hz), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.6Hz), 7.50-7.55(4H, m), 7.75(1H, t, J=7.9Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 8.30(1H, d, J=6.2Hz), 8.38(1H, d, J=8.4Hz), 8.62(1H,s).

IR(Nujol) : 1661cm^{-1}.

mp : 160.9-164.5℃

Example 272

Synthesis of 6-(n-butylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole (334)

In the same manner as in Example 15, 0.156 g of 6-(n-butylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (334) were formed from 0.300 g of 6-chlorocarbonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-ethylbenzimidazole hydrochloride, 0.181 g of triethylamine and 0.196 g of n-butylamine.

Properties of Compound (334):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.43(2H, m), 1.55-1.62(2H, m), 2.56(3H, s), 3.46(2H, q, J=7.0Hz), 5.40(2H, s), 6.15(1H, br s), 6.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H,s).

IR(Nujol) : 1636cm^{-1}.

mp : 146.6-147.5℃

Production Example 53

Production of ethyl 3-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)amino]-4-nitrobenzoate

A solution of 0.877 g of 3-fluoro-4-nitrobenzoic acid and

2.25 g of sec-(2,4-dichlorophenetyl)amine in 5ml of toluene was heat-refluxed for 15 hours. After the solvent was distilled off, the residue was purified through silica-gel column chromatography to obtain crude 3-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)amino]-4-nitrobenzoic acid. To this compound were added 80 ml of ethanol and 3.0 g of 97% sulfuric acid, and the mixture was heat-refluxed for 4.5 hours. After ethanol was distilled off under reduced pressure, the residue was extracted with chloroform and with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The organic layer was dried, and was then concentrated under reduced pressure. The residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of hexane and ethyl acetate at a ratio of 2:1) to give 1.16 g of ethyl 3-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)amino]-4-nitrobenzoate.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.35(3H, t, J=7.1Hz), 1.64(3H, d, J=6.6Hz), 4.30(2H, q, J=7.1Hz), 5.16(1H, m), 7.18-7.31(4H, m), 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, d, J=5Hz)

Production Example 54

Production of ethyl 4-amino-3-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)-amino]benzoate

A mixture of 1.14 g of ethyl 3-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)amino]-4-nitrobenzoate, 1.60 g of reduced iron, 10 ml of ethanol and 5 ml of acetic acid was heat-refluxed for 3 hours. The solid material was separated through filtration, and the filtrate was concentrated. The residue was extracted with chloroform and with 10% hydrochloric acid. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of hexane and ethyl acetate at a ratio of 2:1) to give 0.920 g of ethyl 4-amino-3-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)amino]benzoate.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 1.52(3H, d, J=6.7Hz),

3.56(1H, br s), 3.79(2H, br s), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 4.96(1H, q, J=6.7Hz), 6.68(1H, d, J=8.0Hz), 7.03(1H, d, J=1.7Hz), 7.15(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 7.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.39-7.43(2H, m)

Example 273

Synthesis of 1-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (335)

Acetyl chloride (0.243 g) was added dropwise to a solution of 0.900 g of ethyl 4-amino-3-[sec-2,4-dichlophenetyl)amino]benzoate in 2.0 ml of pyridine at room temperature. Further, the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and the reaction mixture was then extracted with the addition of ethyl acetate and excess 10% hydrochloric acid. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain crude ethyl 4-4-acetylamino-3-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)amino]benzoate. This crude product was immediately dissolved in 20 ml of ethanol, and 0.4 ml of 36% hydrochloric acid were added to the solution. The mixture was heat-refluxed for 2 hours. The reaction solution was neutralized with sodium hydrogencarbonate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was extracted with ethyl acetate and with water. The organic layer was concentrated, and the residue was purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of ethyl acetate and methanol at a ratio of 20:1) to give 0.700 g of 1-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (335).

Properties of Compound (335):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 2.01(3H, d, J=7.2Hz), 2.63(3H, s), 4.29-4.40(2H, m), 5.89(1H, q, J=7.2Hz), 7.37(1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.52(1H, d, J=8.4Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, s), 7.91(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz)

Example 274

Synthesis of 6-carboxy-1-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)]-2-methyl-benzimidazole (336)

In the same manner as in Example 53, 0.447 g of 6-carboxy-

1-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)]-2-methylbenzimidazole (336) were formed from 0.690 g of 1-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (336):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.88(3H, d, J=6.8Hz), 2.57(3H, s), 6.01(1H, q), 7.55(1H, d), 7.60-7.67(3H, m), 7.71(1H, d), 7.89(1H, d), 12.65(1H, br s)

Example 275

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)]-2-methylbenzimidazole (337)

In the same manner as in Example 98, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)]-2-methylbenzimidazole (336) was formed from 0.433 g of 6-carboxy-1-[sec-(2,4-dichlorophenetyl)]-2-methylbenzimidazole, 0.412 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.348 g of butanesulfonamide and 0.386 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (337)

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.34(2H, m), 1.57(2H, m), 1.89(3H, d, J=7.0Hz), 2.49(3H, s), 3.07(2H, m), 5.954(1H, q, J=7.0Hz), 7.41(1H, d, J=8.7Hz), 7.56(1H, dd, J=2.1 and 8.5Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.74-7.79(3H, m)

Example 276

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(phenylcarbamoyl)-benzimidazole (338)

In the same manner as in Example 15, 0.195 g of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(phenylcarbamoyl)benzimidazole (338) were formed from 0.300 g of 1-(4-biphenylmethyl)-6-chlorocarbonyl-2-ethylbenzimidazole hydrochloride, 0.243 g of triethylamine and 0.224 g of aniline.

Properties of Compound (338):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.47(3H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, q, J=7.5Hz), 5.44(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.14(1H, t, J=7.4Hz), 7.32-7.38(3H, m), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.51-7.54(4H, m), 7.63(2H, d, J=7.8Hz), 7.69(1H, dd, J=8.4 and 1.6Hz), 7.84(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, br s), 7.97(1H,d,J=1.5Hz).

IR(Nujol) : 1647cm^{-1}.

mp : 171.7-172.1℃

Example 277

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-thiadiazol-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (339)

In the same manner as in Example 98, 0.234 g of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-thiadiazol-2-ylcarbamoyl)-benzimidazole (339) were formed from 0.300 g of 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 0.272 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.170 g of 2-amino-1,3,4-thiadiazole and 0.256 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (339):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.45(3H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.5Hz), 5.53(2H,s), 7.07(2H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, t, J=7.5Hz), 7.40(2H, t, J=7.3Hz), 7.52(4H, d, J=8.2Hz), 7.89(1H, d, J=8.5Hz), 8.08(1H, dd, J=8.5 and 1.6Hz), 8.34(1H, d, J=1.2Hz), 7.60(1H, s), 12.26(1H, s).

IR(Nujol) : 1654cm^{-1}.

mp : 230.1-233.4℃

Example 278

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(tetrazol-5-ylcarbamoyl)benzimidazole (340)

In the same manner as in Example 98, 0.135 g of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(tetrazol-5-ylcarbamoyl)benzimidazole (340) were formed from 0.300 g of 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 0.272 g of N,N'-carbonyl-diimidazole, 0.143 g of 5-aminotetrazole and 0.256 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (340)

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.32(3H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, q, J=7.5Hz), 5.61(2H, s), 7.23(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.67(4H, m), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.98(1H, d, J=8.6Hz), 8.46(1H, s), 12.30(1H, s), 15.95(1H, s).

IR(Nujol) : 1667cm^{-1}.

mp : 273.1-276.0℃

Example 279

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-triazol-3-ylcarbamoyl)benzimidazole (341)

In the same manner as in Example 98, 0.224 g of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-triazol-3-ylcarbamoyl)-benzimidazole (341) were formed from 0.300 g of 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 0.272 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.141 g of 3-amino-1,3,4-triazole and 0.256 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (341):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.33(3H, t, J=7.4Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.63(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.44(2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.65(4H, m), 7.78(1H, d, J=7.4Hz), 7.83(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 8.17(1H, s), 8.77(2H, s), 12.04(1H, s).

IR(Nujol) : 1675cm^{-1}.

mp : 263.4-266.2℃

Example 280

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-triazol-2-ylcarbamoyl)benzimidazole (342)

In the same manner as in Example 98, 0.215 g of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1,3,4-triazol-2-ylcarbamoyl)-benzimidazole (342) were formed from 0.300 g of 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 0.272 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.141 g of 2-amino-1,3,4-triazole and 0.256 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (342):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.31(3H, t, J=7.4Hz), 2.92(2H, q, J=7.4Hz), 5.60(2H, s), 7.23(2H, d, J=7.8Hz), 7.34(1H, t, J=7.2Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.60-7.66(4H, m), 7.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.78(1H, s), 7.95(1H, d, J=8.3Hz), 8.43(1H, s), 11.85(1H, s), 13.57(1H, s).

IR(Nujol) : 1659cm^{-1}.

mp : 306.0℃(decomp.)

Example 281

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(3-pyridyl-carbamoyl)benzimidazole (343)

In the same manner as in Example 98, 0.229 g of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(3-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (343) were formed from 0.300 g of 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 0.272 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.158 g of 3-aminopyridine and 0.256 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (343):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.47(3H, t, J=7.6Hz), 2.93(2H, q, J=7.4Hz), 5.45(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.29-7.36(2H, m), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.53(4H, d, J=8.0Hz), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s), 7.98(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.4Hz), 8.38(1H, d, J=4.7Hz), 8.68(1H, d, J=2.5Hz).

IR(Nujol) : 1644cm^{-1}.

mp : 124.4-125.6℃

Example 282

Synthesis of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (344)

In the same manner as in Example 98, 0.152 g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-(2-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (344) were formed from 0.300 g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 0.290 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.168 g of 2-aminopyridine and 0.273 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (344):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.59(3H, s), 5.43(2H, s), 6.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.06-7.10(2H, m), 7.50(1H, d, J=2.1Hz), 7.77(1H, dt, J=7.8 and 1.9Hz), 7.83(2H, s), 7.88(1H, s), 8.30(1H, d, J=3.7Hz), 8.39(1H, d, J=8.3Hz), 8.78(1H, s).

IR(Nujol) : 1666cm^{-1}.

mp : 157.4-159.2℃

Example 283

Synthesis of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(4-pyridylcarbamoyl)benzimidazole (345)

In the same manner as in Example 98, 0.153 g of 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(4-pyridylcarbamoyl)benzimidazole

(345) were formed from 0.300 g of 1-(4-biphenylmethyl)-6-carboxy-2-ethylbenzimidazole, 0.272 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.158 g of 4-aminopyridine and 0.256 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (345):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.48(3H, t, J=7.4Hz), 2.94(2H, q, J=7.4Hz), 5.45(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.4Hz), 7.42(2H, t, J=7.4Hz), 7.50-7.60(6H, m), 7.691(1H, d, J=7.8Hz), 7.86(1H, d, J=8.3Hz), 7.95(1H, s), 7.99(1H, br s), 8.54(2H, dd, J=1.5 and 4.7Hz).

IR(Nujol) : 1663cm^{-1}.

mp : 123.8-124.7℃

Production Example 55

Production of N-(1-butanesulfonyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide

In the same manner as in Production Example 28, 10.75 g of N-(1-butanesulfonyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide were formed from 10.0 g of 4-acetylamino-3-nitrobenzoic acid, 9.40 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 7.92 g of 1-butanesulfonamide and 8.83 g of diazabicycloundecene.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.44(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.12(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 7.83(1H, d, J=8.6Hz), 8.21(1H, dd, J=8.6 and 2.1Hz), 8.54(1H, d, J=2.2Hz), 10.56(1H, s), 12.32(1H, s)

Production Example 56

Production of N-(1-butanesulfonyl)-3-amino-4-acetylaminobenzamide

In the same manner as in Production Example 29, 3.04 g of N-(1-butanesulfonyl)-3-amino-4-acetylaminobenzamide were formed from 10.75 g of N-(1-butanesulfonyl)-4-acetylamino-3-nitrobenzamide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.33-1.43(2H, m), 1.59-1.67(2H, m), 2.07(3H, s), 3.37-3.43(2H, t), 5.12(2H, br s),

7.13(1H, dd, J=8.2 and 2.0Hz), 7.28(1H, d, J=1.9Hz), 7.40(1H, d, J=8.3Hz), 9.09(1H, s)

Production Example 57

Production of N-(1-butanesulfonyl)-4-acetylamino-3-[4-(2-pyridyl)benzylamino]benzamide

In the same manner as in Production Example 32, crude N-(1-butanesulfonyl)-4-acetylamino-3-[4-(2-pyridyl)benzylamino]-benzamide was obtained from 0.400 g of N-(1-butanesulfonyl)-3-amino-4-acetylaminobenzamide and 0.477 g of 2-[(4-bromomethyl)phenyl]pyridine. This product was used in the subsequent reaction at once.

Example 284

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(2-pyridyl)-benzyl]-2-methylbenzimidazole (346)

In the same manner as in Example 183, 0.330 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[4-(2-pyridyl)benzyl]-2-methyl-benzimidazole (346) were obtained from the above-mentioned crude N-(1-butanesulfonyl)-4-acetylamino-3-[4-(2-pyridyl)benzylamino]-benzamide.

Properties of Compound (346):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.82(3H, t), 1.37-1.46(2H, m), 1.54-1.61(2H, m), 2.54(3H, s), 3.10(2H, t, J=7.8Hz), 5.57(2H, s), 7.19(2H, d, J=7.5Hz), 7.33(1H, t, J=5.2Hz), 7.49(1H, d, J=8.4Hz), 7.82-7.87(2H, m), 7.90(1H, d, J=8.0Hz), 8.01-8.04(3H, m), 8.63(1H, d, J=4.2Hz).

IR(Nujol) : 1722cm^{-1}.

mp : 292.4−298.4℃

Example 285

Synthesis of 5-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (347) and 6-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (348)

Four grams of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole were added to 20 ml of chlorosulfonic acid in an ice bath, and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours and then at 80℃ for 1.5 hours. The reaction solution was poured

into ice water, and the gum solid material precipitated was separated through filtration to obtain a mixture of 5-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (347) and 6-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (348). This mixture was used in the subsequent reaction at once.

Example 286

Synthesis of 5-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (349) and 6-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (350)

The mixture of 5-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole and 6-chlorosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole obtained in Example 285 was immediately treated with 100 ml of 25% aqueous ammonia at room temperature for 1 hour. The solid material was separated through filtration to give 2.68 g of a mixture of 5-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (349) and 6-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (350) at a ratio of 1:1.

Properties of the mixture of Compound (349) and Compound (350):

^{1}H-NMR(CD_3OD, δ) : 2.52(3/2H, s), 2.54(3/2H, s), 5.54(2H, s), 6.55(1H, d, J=6.9Hz), 7.17(1H, d, J=8.0Hz), 7.52(1H, s), 7.65-7.78(2H, m), 7.82(1/2H, s), 8.11(1/2H, s)

Example 287

Synthesis of 6-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (351) and 5-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (352)

One milliliter of chloroform, 0.56 ml of triethylamine and 0.326 g of n-valeryl chloride were added to 0.500 g of a mixture of 5-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole and 6-aminosulfonyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole at a ratio of 1:1, and the mixture was stirred at room temperature for 48 hours. Water was added thereto to stop the reaction, and the reaction solution was extracted with chloroform. The organic layer was dried, concentrated, and

purified through silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of chloroform and methanol at a ratio of 95:5) to obtain 0.360 g of a mixture of 5-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole and 6-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole. Further, this mixture was purified through medium-pressure silica-gel column chromatography (eluent: a mixture of hexane and ethyl acetate at a ratio of from 1:1 to 1:4) to give 0.95 g of 6-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (351) and 0.45 g of 5-(n-valerylaminosulfonyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (352).

Properties of Compound (351):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.74(3H, t, J=7.3Hz), 1.09(2H, m), 1.31(2H, m), 2.10(2H, t, J=7.3Hz), 2.53(3H, s), 5.63(2H, s), 6.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.3Hz), 7.67-7.77(3H, m), 7.93(1H, s).

IR(KBr) : 1726cm^{-1}.

mp : 207.5—210.0℃.

Mass(FD) : m/e 454(M+1)

Properties of Compound (352):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.75(3H, t, J=7.3Hz), 1.11(2H, m), 1.34(2H, m), 2.13(2H, t, J=7.4Hz), 2.51(3H, s), 5.59(2H, s), 6.57(1H, d, J=8.5Hz), 7.32(1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 7.57(1H, d, J=8.6Hz), 7.67(1H, dd, J=1.6 and 8.6Hz), 7.73(1H, d, J=2.1Hz), 8.08(1H, d, J=1.6Hz).

IR(KBr) : 1706cm^{-1}.

mp : 213.0—216.0℃

Example 288

Synthesis of 2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole

Methyl 4-acetylamino-5-amino-3-methylbenzoate was obtained from methyl 4-amino-3-methylbenzoate by the method described in Journal of Medicinal Chemistry, 1993, 36, 4040 - 4051. Subsequently, this compound was heat-refluxed in acetic acid for 2 hours to give 2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.55(3H, s), 2.62(3H, s), 3.91(3H, s),

7.74(1H, s), 8.07(1H, s), 10.65(1H, br s)

Example 289

Synthesis of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole (353)

A mixture containing 0.900 g of 2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole, 1.20 g of 2,4-dichlorobenzyl chloride, 0.200 g of sodium iodide, 0.610 g of potassium carbonate and 4 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at 80℃ for 16 hours. After the organic solvent was distilled off under reduced pressure, the residue was extracted with ethyl acetate and with water. The organic layer was concentrated, and was crystallized with the addition of hexane. The crystals were separated through filtration, and were dried to give 1.08 g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole (353).

Properties of Compound (353):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 2.58(3H, s), 2.71(3H, s), 3.90(3H, s), 5.39(2H, s), 6.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, s), 7.81(1H,s)

Example 290

Synthesis of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole (354)

In the same manner as in Example 53, 0.435 g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole (354) were formed from 0.510 g of 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethyl-6-methoxycarbonylbenzimidazole.

Properties of Compound (354):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.51(3H, s), 2.55(3H, s), 5.57(2H, s), 6.49(1H, d, J=8.4Hz), 7.31(1H, dd, J=8.4 and 2.2Hz), 7.62(1H, s), 7.72(1H, d, J=2.0Hz), 7.78(1H, s), 12.64(1H, br s)

Example 291

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole (355)

In the same manner as in Example 98, 0.468 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-

dimethylbenzimidazole (355) were formed from 0.417 g of 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylbenzimidazole, 0.290 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.246 g of 1-butenesulfonamide and 0.273 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (355):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.64(2H, m), 2.49(3H, s), 2.56(3H, s), 3.48(2H, t), 5.55(2H, s), 6.40(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 7.64(1H, s), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.90(1H, s), 11.79(1H, br s).

IR(Nujol) : 1682cm^{-1}.

mp : 180.0−181.5℃

Production Example 58

Production of 4-phenoxybenzyl alcohol

Sodium borohydride (0.48 g) was added to a solution of 4.96 g of 4-phenoxybenzaldehyde in 20 ml of ethanol, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. After the completion of the concentration, the residue was extracted with tert-butylmethyl ether and with water. The organic layer was concentrated to give 4.84 g of 4-phenoxybenzyl alcohol.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 4..67(2H, d, J=5.7Hz), 6.99-7.01(4H, m), 7.10(1H, t, J=7.4Hz), 7.32-7.35(4H, m)

Production Example 59

Production of 4-phenoxybenzyl chloride

Thionyl chloride (13.34 g) was added to 4.06 g of 4-phenoxybenzyl alcohol, and the mixture was stirred at 80℃ for 3.5 hours. After the completion of the concentration, the reaction mixture was extracted with ethyl acetate and with water. The organic layer was concentrated to give 4.31 g of 4-phenoxybenzyl chloride.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 4..58(2H, s), 6.96-7.03(4H, m), 7.11-7.14(1H, m), 7.32-7.37(4H, m)

Example 292

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)-

benzimidazole (356)

In the same manner as in Example 263, 0.49 g of ethyl 4-acetylamino-3-[(4-phenoxy)benzylamino]benzoate were obtained from 0.56 g of ethyl 4-acetylamino-3-aminobenzoate, 0.33 g of sodium carbonate, 0.12 g of sodium iodide and 0.66 g of 4-phenoxybenzyl chloride. Subsequently, this compound was converted into 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)-benzimidazole [(356), 0.44 g].

Properties of ethyl 4-acetylamino-3-[(4-phenoxy)-benzylamino]benzoate:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.04(3H, s), 4.18(1H, br s), 4.31-4.36(4H, m), 6.98-7.02(4H, m), 7.09-7.12(1H, m), 7.27-7.51(8H, m)

Properties of Compound (356):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.61(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 5.35(2H, s), 6.92-6.95(2H, m), 6.97-7.00(2H, m), 7.02(2H, d, J=8.7Hz), 7.09-7.13(1H, m), 7.31-7.34(2H, m), 7.72(1H, d, J=8.6Hz), 7.98(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.04(1H, d, J=1.2Hz)

Example 293

Synthesis of 6-carboxy-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (357)

In the same manner as in Example 53, 0.37 g of 6-carboxy-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (357) were formed from 0.44 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-phenoxy)benzyl-benzimidazole.

Properties of Compound (357):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.57(3H, s), 5.54(2H, s), 6.95-6.97(4H, m), 7.09-7.13(3H, m), 7.33-7.37(2H, m), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 8.07(1H, s), 12.72(1H, br s)

Example 294

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole (358)

In the same manner as in Example 98, 0.19 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)-

benzimidazole (358) were obtained from 0.36 g of 6-carboxy-2-methyl-1-(4-phenoxybenzyl)benzimidazole, 0.24 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.21 g of 1-butanesulfonamide and 0.23 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (358):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.54(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.8Hz), 5.51(2H, s), 6.96-6.98(4H, m), 7.11(1H, t, J=7.4Hz), 7.17(2H, d, J=8.6Hz), 7.34-7.37(2H, m), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.24(1H, s), 11.92(1H, br s).

IR(Nujol) : 1632cm^{-1}.

mp : 183.4−184.4℃

Example 295

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)-benzimidazole (359)

In the same manner as in Example 263, 0.656 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (359) were formed from 0.600 g of ethyl 4-acetylamino-3-aminobenzoate, 0.450 g of potassium carbonate, 0.122 g of sodium iodide and 0.413 g of 2-chloromethylpyridine. This compound was used in the subsequent reaction at once.

Example 296

Synthesis of 6-carboxy-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (360)

In the same manner as in Example 53, 0.532 g of 6-carboxy-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole (360) were formed from 0.656 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)-benzimidazole.

Properties of Compound (360):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.56(3H, s), 5.56(2H, s), 7.22(1H, d, J=7.9Hz), 7.28(1H, dd, J=5.0 and 7.1Hz), 7.45(1H, d, J=8.3Hz), 7.74-7.79(2H, m), 7.95(1H, s), 8.48(1H, d, J=8.5Hz).

Example 297

Synthesis of 1-(butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-pyridyl-methyl)benzimidazole (361)

In the same manner as in Example 98, 0.142 g of 1-(butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)-benzimidazole (361) were formed from 0.500 g of 6-carboxy-2-methyl-1-(2-pyridylmethyl)benzimidazole, 0.394 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.334 g of 1-butanesulfonamide and 0.370 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (361):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.83(3H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.36(2H, m), 1.52-1.58(2H, m), 2.55(3H, s), 3.06(2H, t, J=7.9Hz), 5.56(2H, s), 7.17(1H, d, J=7.8Hz), 7.29(1H, dd, J=4.2 and 7.3Hz), 7.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, dt, J=1.8 and 7.7Hz), 7.81(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz), 7.96(1H, s), 8.50(1H, d, J=4.7Hz)

IR(Nujol) : 1674cm^{-1}.

mp : 139°C (decomp.)

Example 298

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-benzimidazole (362)

In the same manner as in Example 263, 0.51 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(4-nitrobenzyl)benzimidazole (362) were formed from 0.67 g of ethyl 4-acetylamino-3-aminobenzoate, 0.39 g of sodium carbonate, 0.14 g of sodium iodide and 0.78 g of 4-nitrodibenzyl bromide.

Properties of Compound (362):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.49(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.1Hz), 8.01(1H, dd, J=1.4 and 8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz).

Example 299

Synthesis of 1-(4-aminobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole (363)

Six milliliters of ethanol and 0.8 ml of acetic acid were added to 0.50 g of 1-(4-nitrobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole and 0.47 g of reduced iron, and the mixture was refluxed for 4.5 hours. The reaction mixture was extracted with water and with ethyl acetate. The organic layer was washed

with water, dried, and then concentrated under reduced pressure to give 0.46 g of 1-(4-aminobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (363).

Properties of Compound (363):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.2Hz), 5.25(2H, s), 6.61(2H, d, J=8.6Hz), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 7.71(1H, d, J=8.3Hz), 7.96(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.05(1H, d, J=1.3Hz).

Example 300

Synthesis of 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (364)

A solution of 0.25 g of benzoyl chloride in 4 ml of chloroform was added to a solution of 0.45 g of 1-(4-aminobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole and 0.15 g of pyridine in 8 ml of chloroform, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was extracted with water and then with chloroform. The organic layer was concentrated under reduced pressure to give 0.33 g of 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (364).

Properties of Compound (364)

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.59(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 7.06(2H, d, J=8.5Hz), 7.46-7.50(2H, m), 7.53-7.57(1H, m), 7.61(2H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.84-7.86(2H, m), 7.89(1H, br s), 7.98(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.03(1H, s).

Example 301

Synthesis of 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (365)

In the same manner as in Example 53, 0.28 g of 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (365) were formed from 0.31 g of 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of the compound (365):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.58(3H, s), 5.52(2H, s), 7.12(2H, d,

J=8.5Hz), 7.48-7.52(2H, m), 7.54-7.58(1H, m), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 7.90-7.92(2H, m), 8.07(1H, d, J=1.2Hz), 10.26(1H, s), 12.73(1H, br s).

Example 302

Synthesis of 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (366)

In the same manner as in Example 98, 0.14 g of 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (366) were obtained from 0.26 g of 1-[(4-benzoylamino)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 0.17 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.14 g of 1-butanesulfonamide and 0.16 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (366):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.56(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.8Hz), 5.50(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.6Hz), 7.50(2H, t, J=7.5Hz), 7.55-7.59(1H, m), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.74(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 7.90-7.92(2H, m), 8.24(1H, d, J=1.3Hz), 10.27(1H, s), 11.92(1H, br s).

IR(Nujol) : 1693cm^{-1}.

mp : 267.5—268.1℃.

Example 303

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)-benzyl]benzimidazole (367)

In the same manner as in Example 263, 0.320 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]-benzimidazole (367) were formed from 0.405 g of ethyl 4-acetylamino-3-aminobenzoate, 0.253 g of potassium carbonate, 0.082 g of sodium iodide and 0.500 g of 4-chloromethylstilbene.

Properties of Compound (367):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t, J=7.2HJz), 2.6(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.38(2H, s), 7.01-7.09(4H, m), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.35(2H, t, J=7.5Hz), 7.45(2H, d, J=8.2Hz), 7.49(2H, d, J=7.5Hz), 7.73(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.30(1H, d,

J=1.2Hz).

Example 304

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)-benzyl]-benzimidazole (368)

Five-percent palladium on carbon was added to a solution of 0.320 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenyl-ethenyl)benzyl]benzimidazole in 10 ml of ethanol in a nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred in a hydrogen atmosphere for 23 hours. The solid material was separated through filtration, and the filtrate was concentrated to give 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (368). This compound was used in the subsequent reaction at once.

Example 305

Synthesis of 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (369)

In the same manner as in Example 53, 0.242 g of 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (369) were formed from 0.283 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole.

Properties of Compound (369)

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.56(3H, s), 2.82(4H, s), 5.51(2H, s), 7.02(2H, d, J=8.1Hz), 7.11-7.27(7H, m), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 and 8.04(1H, s), 12.72(1H, s).

Example 306

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethyl)benzyl]benzimidazole (370)

In the same manner as in Example 98, 0.249 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole (370) were formed from 0.225 g of 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(2-phenylethyl)benzyl]-benzimidazole, 1.214 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.167 g of 1-butanesulfonamide and 0.185 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (370):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.42(2H, m),

1.63-1.71(2H, m), 2.53(3H, s), 2.83(4H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.49(2H, s), 7.04(2H, d, J=8.0Hz), 7.12-7.25(7H, m), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.7 and 8.5Hz), 8.22(1H, d, J=1.3Hz), 11.92(1H, s).

IR(Nujol) : 1682cm^{-1}.

mp : 95.4—99.0℃.

Production Example 60

Production of 4-benzoylbenzyl bromide

In the same manner as in Production Example 48, 5.28 g of 4-benzoylbenzyl bromide were formed from 3.92 g of 4-methylbenzophenone, 4.28 g of N-bromosuccinimide and 0.40 g of 2,2'-azobisisobutylonitrile.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 4.54(2H, s), 7.47-7.52(4H, m), 7.58-7.62(1H, m), 7.77-7.82(4H, m).

Example 307

Synthesis of 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole (371)

In the same manner as in Example 263, 0.70 g of 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (371) were formed from 0.56 g of ethyl 4-acetylamino-3-aminobenzoate, 0.33 g of sodium carbonate, 0.11 g of sodium iodide and 0.83 g of 4-benzoylbenzyl bromide.

Properties of Compound (371):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.61(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 5.47(2H, s), 7.14(2H, d, J=8.2Hz), 7.45-7.48(2H, m), 7.56-7.60(1H, m), 7.74-7.77(5H, m), 7.99-8.02(2H, m).

Example 308

Synthesis of 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-carboxy-2-methyl-benzimidazole (372)

In the same manner as in Example 53, 0.55 g of 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole (372) were formed from 0.68 g of 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-ethoxycarbonyl]-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (372):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.57(3H, s), 5.71(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.2Hz), 7.52(2H, t, J=7.7Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.68-7.72(4H, m), 7.80(1H, dd, J=1.3 and 8.4Hz), 8.08(1H, d, J=1.1Hz), 12.72(1H, br s).

Example 309

Synthesis of 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (373)

In the same manner as in Example 98, 0.13 g of 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (373) were formed from 0.52 g of 1-[(4-benzoyl)benzyl]-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 0.34 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.29 g of 1-butanesulfonamide and 0.32 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (373):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.66(2H, m), 2.54(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 5.67(2H, s), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 7.51-7.55(2H, m), 7.63-7.73(6H, m), 7.81(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 8.21(1H, d, J=1.4Hz).

IR(Nujol) : 1660cm^{-1}.

mp : 111.0—112.4℃.

Mass(FAB) : m/e 490(M+1).

Example 310

Synthesis of 6-carboxy-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]-benzimidazole (374)

In the same manner as in Example 53, 0.237 g of 6-carboxy-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (374) were formed from 0.500 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole.

Properties of Compound (374):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.59(3H, s), 5.58(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.2Hz), 7.21(2H, s), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.36(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(4H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.2Hz), 12.73(1H, s).

Example 311

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-

phenylethenyl)benzyl]benzimidazole (375)

In the same manner as in Example 98, 0.239 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]-benzimidazole (375) were formed from 0.237 g of 6-carboxy-2-methyl-[4-(2-phenylethenyl)benzyl]benzimidazole, 0.209 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.176 g of 1-butanesulfonamide and 0.195 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (375):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.43(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.56(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.6Hz), 5.55(2H, s), 7.15(2H, d, J=8.2Hz), 7.22(2H, s), 7.26(1H, t, J=7.4Hz), 7.36(2H, t, J=7.6Hz), 7.57(1H, d, J=7.3Hz), 7.58(1H, d, J=8.2Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 8.24(1H, s), 11.93(1H, brs).

IR(Nujol) : 1680cm^{-1}.

mp : 140.3—143.4℃.

Example 312

Synthesis of 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (376)

In the same manner as in Example 263, 0.47 g of 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole (376) were formed from 0.480 g of ethyl 4-acetylamino-3-aminobenzoate, 0.274 g of sodium carbonate, 0.097 g of sodium iodide and 0.56 g of 2-bromomethyldibenzofuran.

Properties of Compound (376):

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 5.54(2H, s), 7.19(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 7.32(1H, t, J=7.6Hz), 7.43-7.59(4H, m), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.85(1H, d, J=7.1Hz), 8.00(1H, dd, J=1.3 and 8.4Hz), 8.07(1H, d, J=1.2Hz).

Example 313

Synthesis of 6-carboxy-1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (377)

In the same manner as in Example 53, 0.336 g of 6-carboxy-1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole (377) were formed from 0.46 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole.

Properties of Compound (377):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.63(3H, s), 5.71(2H, s), 7.27(1H, d, J=8.5Hz), 7.36(1H, t, J=7.5Hz), 7.50(1H, t), 7.61-7.68(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, s), 7.07-8.11(2H, m).

Example 314

Synthesis of 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonyl-carbamoyl)-2-methylbenzimidazole (378)

In the same manner as in Example 98, 0.249 g of 1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (378) were formed from 0.255 g of 6-carboxy-1-(dibenzofuran-2-ylmethyl)-2-methylbenzimidazole, 0.197 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.167 g of 1-butanesulfonamide and 0.185 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (378):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.36(2H, m), 1.65(2H, m), 2.60(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.7Hz), 5.69(2H, s), 7.29(1H, dd, J=1.96 and 8.7Hz), 7.34-7.38(1H, m), 7.48-7.52(1H, m), 7.63-7.68(3H, m), 7.81(1H, dd, J=1.7 and 8.5Hz), 8.00(1H, d, J=1.4Hz), 8.94(1H, d, J=7.1Hz), 8.28(1H, d, J=1.4Hz), 12.70(1H, br s).

IR(Nujol) : 1682cm^{-1}.

mp : 224.1−229.8℃.

Production Example 61

Production of N-1-butanesulfonyl-3-acetylamino-4-nitrobenzamide

In the same manner as in Production Example 28, 6.30 g of N-1-butanesulfonyl-3-acetylamino-4-nitrobenzamide were obtained from 5.15 g of 3-acetylamino-4-nitrobenzoic acid, 5.59 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 4.73 g of 1-butanesulfonamide and 5.25 g of diazabicycloundecene.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 2.07(3H, s), 3.51(2H, t), 7.83(1H, dd, J=1.8 and 8.5Hz), 8.03(1H, d, J=8.5Hz), 8.07(1H, d, J=1.8Hz), 10.43(1H, s), 12.64(1H, br s).

Production Example 62

Production of N-1-butanesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide

A mixture containing 6.30 g of N-1-butanesulfonyl-3-

acetylamino-4-nitrobenzamide, a 10% sodium hydroxide aqueous solution, 300 ml of ethanol and 200 ml of water was stirred at room temperature for 4 hours and then at 50℃ for 3 hours. The solvent was distilled off to approximately a half volume, and the residue was adjusted to a pH of 2 with 10% hydrochloric acid. The crystals precipitated were collected, and were dried under reduced pressure to give 5.22 g of N-1-butanesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.66(2H, m), 3.49(2H, m), 6.99(1H, dd, J=1.8 and 9.0Hz), 7.49(1H, d, J=1.8Hz), 7.55(2H, br s), 8.04(1H, d, J=9.0Hz), 12.28(1H, br s).

Production Example 63

Production of N-1-butanesulfonyl-3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitrobenzamide

A solution containing 1.10 g of N-1-butanesulfonyl-3-amino-4-nitrobenzamide, 0.273 g of sodium iodide, 1.54 g of potassium carbonate, 2.17 g of 2,4-dichlorobenzyl chloride and 10 ml of methanol was stirred at 60℃ for 24 hours. Further, 2.00 g of 2,4-dichlorobenzyl chloride were added thereto, and the mixture was heated at 60℃ for 36 hours. To the reaction solution were added ethyl acetate and a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, and N-1-butanesulfonyl-3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitrobenzamide was extracted in the aqueous layer. The organic layer was concentrated to give 0.885 g of N-1-butanesulfonyl-3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitrobenzamide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.29(2H, m), 1.49(2H, m), 2.97(2H, m), 4.66(2H, d, J=6.0Hz), 7.22(1H, d, J=8.9Hz), 7.27(1H, s), 7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.37(1H, d, J=8.3Hz), 7.65(1H, s), 8.04(1H, d, J=8.9Hz), 8.57(1H, t).

Production Example 64

Production of N-1-butanesulfonyl-4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)benzamide

N-1-butanesulfonyl-3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitrobenzamide (0.505 g) was added to a mixture of 1.32 g of sodium hydrosulfite, 1 ml of ethanol, 1 ml of tetrahydrofuran and 1 ml of water at room temperature. The mixture was heat-refluxed for 40 minutes. The solvent was distilled off under reduced pressure, and water was added to the residue. The solid material precipitated was collected, and was dried. Further, the resulting material was washed with a mixed solution of 10 ml of methanol and 3 ml of water, and was dried to give 0.220 g of N-1-butanesulfonyl-4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)benzamide.

Properties of the compound:

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.45(2H, m), 1.83(2H, m), 3.57(2H, m), 5.45(2H, s), 6.36(1H, d, J=8.2Hz), 7.11(1H, d, J=8.3Hz), 7.51(1H, s), 7.75(1H, d), 7.79(1H, d), 7.88(1H, s).

Example 315

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-hydroxybenzimidazole (379)

A mixture of 0.220 mg of N-1-butanesulfonyl-4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)benzamide, 0.3 ml of tetramethoxymethane and 2.0 ml of acetic acid was stirred at 60℃ for 4 hours. Acetic acid was distilled off under reduced pressure, and the residue was extracted with chloroform and with water. The chloroform layer was concentrated, and 4.0 ml of methanol and 36% hydrochloric acid (4 drops) were added to the residue. The mixture was stirred at 60℃ for 2 hours. The reaction solution was neutralized with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The crystals precipitated were washed with water, and were dried to give 0.207 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-hydroxybenzimidazole (379).

Properties of Compound (379):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.83(3H, t, J=7.3Hz), 1.36(2H, m), 1.61(2H, m), 3.40(2H, m), 5.08(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.3Hz), 7.11(1H, d, J=8.2Hz), 7.36(1H, dd, J=2.0 and 8.4Hz), 7.58(1H, s), 7.68-7.73(2H, m), 11.47(1H, br s), 11.77(1H, br s).

IR(Nujol) : 1689cm^{-1}.

mp : 254−256℃.

Mass(FD) : m/e 455(M).

Example 316

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)-benzimidazole (380)

In accordance with Example 263, 0.87 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (380) were formed from 2.22 g of ethyl 4-acetylamino-3-aminobenzoate, 1.27 g of sodium carbonate, 0.45 g of sodium iodide and 2.28 g of 2-bromomethylquinoline.

Properties of the compound (380):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.62(3H, s), 4.26(2H, q, J=7.1Hz), 5.85(2H, s), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.58(1H, m), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(1H, m), 7.78(1H, dd, J=1.3 and 8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, d, J=8.0Hz), 8.14(1H, s), 8.36(1H, d, J=8.5Hz).

Example 317

Synthesis of 6-carboxy-2-methyl-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (381)

In the same manner as in Example 53, 0.46 g of 6-carboxy-2-methyl-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (381) were formed from 0.85 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)-benzimidazole.

Properties of Compound (381):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 2.62(3H, s), 5.83(2H, s), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.57(1H, m), 7.60(1H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, t, J=7.6Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, d, J=8.1Hz), 8.11(1H, s), 8.35(1H, d, J=8.5Hz).

Example 318

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole (382)

In the same manner as in Example 98, 0.088 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-(2-quinolylmethyl)-benzimidazole (382) were formed from 0.222 g of 6-carboxy-2-

methyl-1-(2-quinolylmethyl)benzimidazole, 0.195 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.165 g of 1-butanesulfonamide and 0.183 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (382):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.36(2H, m), 1.64(2H, m), 2.61(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.4Hz), 5.82(2H,s), 7.32(1H,d, J=8.5Hz), 7.58(1H, m), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, t, J=7.6Hz), 7.78(1H, m), 7.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.95(1H,d, J=8.1Hz), 8.23(1H, s), 8.37(1H, d, J=8.5Hz), 11.86(1H,brs).

IR(Nujol) : 1684cm^{-1}.

mp : 185.5−187.5℃.

Production Example 65

Production of ethyl 4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)benzoate

Crude ethyl 4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)benzoate was formed from 1.40 g of 3-(2,4-dichlorobenzylamino)-4-nitrobenzoate and 4.50 g of sodium hydrosulfite in the same manner as in Production Example 64. This compound was used in the subsequent reaction at once.

Example 319

Synthesis of 1-(2,4-dichlorobenzylamino)-2-hydroxy-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (383)

In the same manner as in Example 315, 0.400 g of 1-(2,4-dichlorobenzylamino)-2-hydroxy-6-ethoxycarbonylbenzimidazole (383) were formed from ethyl 4-amino-3-(2,4-dichlorobenzylamino)benzoate obtained in the above-mentioned Production Example 63 and 2.60 g of tetramethoxymethane.

Properties of Compound (383):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 4.24(2H, q, J=7.1Hz), 5.12(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.4Hz), 7.12(1H, d, J=8.2Hz), 7.37(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 7.51(1H, s), 7.67-7.72(2H, m), 11.37(1H, br s)

Example 320

Synthesis of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (384)

In the same manner as in Example 263, 0.30 g of 6-

ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]-benzimidazole (384) were formed from 0.87 g of ethyl 4-acetylamino-3-aminobenzoate, 0.53 g of sodium carbonate, 0.18 g of sodium iodide and 0.87 g of 4-bromo-3-bromomethylisoquinoline.

Properties of Compound (384):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 2.59(3H, s), 4.24(2H, q, J=7.0Hz), 5.93(2H, s), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.75-7.80(2H, m). 7.99(1H, m), 8.03(1H, s), 8.13(1H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, d, J=8.5Hz), 9.12(1H, s).

Example 321

Synthesis of 6-carboxy-2-methyl-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]-benzimidazole (385)

In the same manner as in Example 53, 0.118 g of 6-carboxy-2-methyl-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (385) were formed from 0.290 g of 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole. This compound was used in the subsequent reaction at once.

Example 322

Synthesis of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)methyl]benzimidazole (386)

In the same manner as in Example 98, 0.075 g of 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)-methyl]benzimidazole (386) were formed from 0.111 g of 6-carboxy-2-methyl-1-[3-(4-bromoisoquinolyl)-methyl]benzimidazole, 0.097 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 0.082 g of 1-butanesulfonamide and 0.091 g of diazabicycloundecene.

Properties of Compound (386):

^{1}H-NMR(DMSO-d6, δ) : 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.35(2H, m), 1.62(2H, m), 2.54(3H, s), 3.46(2H, t, J=7.5Hz), 5.91(2H, s), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.76(1H, dd, J=8.5 and 1.4Hz), 7.79(1H, t, J=7.6Hz), 8.00(1H, t, J=7.9Hz), 8.08(1H, t, J=1.1Hz), 8.13(1H, d, J=8.2Hz), 8.24(1H, d, J=8.5Hz), 9.11(1H,s), 11.81(1H, brs).

IR(Nujol) : 1678cm^{-1}.

mp : 258−259℃.

Mass(FAB) : m/e 515, 517(M+1).

From among the compounds of the present invention, the typical compounds were selected, and were tested for pharmacological properties.

Test Example 1

Stimulatory activity of triglyceride (TG) accumulation in 3T3-L1 cells (pre-adipocytes)

Test compound

6-benzylsulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole

Devices used

1. Centrifuge: TOMY LC-122
2. Incubator: ESPEC BNA-121D
3. Mixer: Automatic Labo-Mixer
4. Water bath: TAITEC PERSONAL-11
5. Spectrophotometer: Shimadzu UV Visible Spectrophotometer UV-160A
6. 24-well plate: IWAKI GLASS CORNING

Reagents used

1. Medium: Dulbecco minimum essential medium (MEM) + 5% fetal calf serum (FCS)
2. PBS (-): solution having the following composition

NaCl	0.8 g/liter
KCl	0.2
Na_2HPO_4	1.15
KH_2PO_4	0.2

3. Solution of EDTA and trypsin:
   0.02% EDTA + 0.25% trypsin/PBS(-)
4. Dexamethasone: made by Sigma
5. IBMX (3-isobutyl-1-methylxanthine): made by Sigma
6. Insulin: made by Sigma
7. DMSO (dimethylsulfoxide):
   made by Wako Pure Chemical Industries, Ltd.
8. TG measuring kit:
   Triglyceride-Test Wako (acetyl-acetone method): made by Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

9. 0.1-N NaOH solution:
   prepared by diluting a 1N NaOH solution to 10 times with distilled water.
10. Bio-Rad Protein Assay Reagent: made by Bio-Rad.
11. Bovine albumin: made by Sigma

Test method

Preparation of 3T3-L1 cells

3T3-L1 cells just before a confluent state were prepared in an F75 flask. The medium was removed, and the residue was washed twice with 5 ml of PBS (-). The cells were detached using a solution of EDTA and trypsin. Ten milliliters of the medium were added thereto to form a suspension. This suspension was collected in a 50-milliliter centrifuge tube, and was subjected to centrifugation at 1,000 rpm for 5 minutes. Thus, the cells were precipitated, and the supernatant was removed. The cells were re-suspended in 20 ml of the medium, and the number of cells was counted. The suspension was adjusted such that the concentration of the cells reached 6 x 10^4 cells/ml, and was inoculated into a 24-well plate in an amount of 1 ml/well. In this state, the incubation was conducted in an incubator at 37℃ in 5% CO_2 for 2 days.

Preparation and addition of dexamethasone and IBMX

A solution of 1-mM dexamethasone and 500-mM IBMX was prepared in DMSO. Further, this solution was diluted to 1,000 times with the medium to form a solution of 1μM dexamethasone and 0.5mM IBMX. At the same time, DMSO was diluted with the medium to form a 0.1% DMSO solution as well.

Subsequently, the 24-well plate containing the incubated 3T3-L1 cells was withdrawn from the incubator. It was identified using a microscope that the cells became confluent, and the medium was removed through suction. The 2 wells of the 24-well plate were charged with the 0.1% DMSO solution in an amount of 1 ml/well, and the remaining 22 wells were charged with the solution of 1-μM dexamethasone and 0.5mM IBMX in an amount of 1 ml/well. In this state, the incubation was conducted in an

incubator at 37℃ in 5% CO_2 for 1 day.

Preparation and addition of a test chemical agent and insulin

A test chemical agent was diluted with DMSO to 1 x 10^{-2} M, 1 x 10^{-3} M and 1 x 10^{-4} M. The dilute solutions were further diluted to 500 times, and were adjusted to 2 X 10^{-5} M, 2 x 10^{-6} M and 2 x 10^{-7} M respectively. At the same time, a 0.2% DMSO solution was also prepared. Insulin which had been adjusted to 100 μM (in 0.2% bovine serum albumin (BSA) and 3-mM HCl) and had been stored at -80 ℃ was naturally thawed, diluted to 50,000 times with the medium, and adjusted to 2-nM.

Subsequently, the 24-well plate to which dexamethasone and IBMX had been added the preceding day was withdrawn from the incubator. It was identified using a microscope that the shape of the cells was changed with the addition of dexamethasone and IBMX. Then, the medium was removed through suction. The 2 wells to which the 0.1% DMSO solution had been added the preceding day were charged with the 0.2% DMSO solution in an amount of 500 μl/well and the medium (this was required to check the cell state at that time). The remaining 22 wells (containing the solution of dexamethasone and IBMX) were charged with the 0.2% DMSO solution (2 wells) or the test chemical agent (20 wells) in an amount of 500 μl/well and then with the insulin solution in an amount of 500 μl/well. In this state, the incubation was conducted in an incubator at 37℃ in 5% CO_2 for from 4 to 5 days.

Measurement of triglyceride (TG) and protein

Four to five days after the addition of the test chemical agent and the insulin solution, the 24-well plate was withdrawn from the incubator. The medium was discarded by decantation, and the remaining medium was then absorbed in a paper towel to completely remove the medium. Subsequently, the residue was extracted twice with isopropyl alcohol, and TG was measured at a wavelength of 410 nm using a TG-measuring kit (acetyl-acetone method). Subsequently, isopropyl alcohol was completely vaporized from the plate in which the extraction with isopropyl alcohol was completed. This plate was then charged with a 0.1-N

NaOH solution in an amount of 400 μl/well, and was allowed to stand at room temperature for 30 minutes to dissolve the cells. This solution was sampled into a tube in an amount of 50 μl. Further, a solution obtained by diluting a Bio-Rad protein assay reagent to 5 times with distilled water was added to the tube in an amount of 2.5 ml. The mixture was stirred well, and protein was measured at a measurement wavelength of 595 nm using a spectrophotometer.

Results

The stimulatory activity of the test compound for TG accumulation was calculated, when 1 x 10^{-6} M of a control compound, pioglitazone, was defined as 100% and insulin (+) without the chemical agent was defined as 0%. The result is shown following.

Table 1

Concentration (M)	Stimulatory activity of TG accumulation (%)
1 x 10^{-5}	38.2%

Test Example 2

Test for activity of decreasing plasma glucose using db/db mice

Test compounds

6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole (177)

6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole (163)

1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole (172)

Animal used

Five-week-old female mice [C57BL/KsJ-dbm db+/db+, C57BL/KsJ-dbm +m/+m (Jackson Laboratory) were purchased, and were kept for 2 to 3 weeks. Then, these mice were used in the test.

Preparation of an agent

A test compound was mixed with a powdered chow (CE-2, made by Nippon Clea) using a mortar. According to the amount of food intake of the mouse, the mixing ratios, 0.1%, 0.03%, and 0.01% corresponded to 100, 30, and 10 mg/kg body weight, respectively. The mixed chow was changed twice a week. The feed amount and the remaining amount were recorded, and the intake was calculated from the difference therebetween.

Test schedule

The female db/db mice were grouped according to the body weight, the plasma glucose and the plasma triglyceride concentrations. Then, the mixture containing the test compound was administered to the mice for 14 days (from 8 to 10 weeks old). In the morning on day 7 and day 14, the blood was collected from the orbital venous plexus using heparinized glass capillary tubes (Chase Heparinized Capillary Tubes), and a plasma fraction was obtained through centrifugal separation. Plasma glucose, triglyceride, and insulin concentrations were measured on day 0 and day 14 as well as plasma glucose and triglyceride concentrations on day 7. The body weight was measured on day 0, day 7, and day 14. After the final collection of the blood, the mice were killed using CO_2 gas.

Measurement method

The plasma glucose was measured by a glucose oxidase method (Glucose CII-Test Wako made by Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) using from 10 to 15 μl of plasma. The plasma triglyceride concentration was measured by a GPO-p-chlorophenol method (Triglyceride G-Test Wako made by Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) or a GPO-DAOS method (Triglyceride E-Test Wako) using from 10 to 15 μl of plasma. The above-mentioned measurements were conducted immediately after the blood collection. The plasma insulin concentration was measured by radio immuno assay method (Phadesef Insulin RIA Kit made by Cabi Pharmacia) using 20 μl of plasma (which can be stored at -20℃).

Results

The difference in the plasma glucose and the plasma

triglyceride concentrations betweeen the db/db mouse and the +/+ mouse was defined as 100%, and the rate (%) of decrease in the plasma glucose and the plasma triglyceride concentrations of the group to which the test compound was administered was calculated. The results were shown in Table 2.

Table 2

Compound No.	Dose (mg/kg)	Activity of decreasing plasma glucose (%)
(177)	30	34.5
(163)	30	72
(172)	10	70 - 80

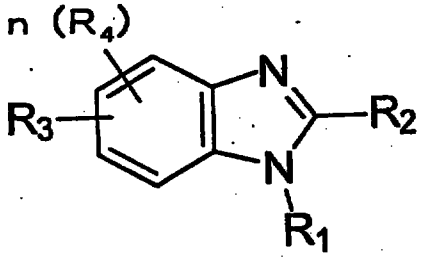
INDUSTRIAL APPLICABILITY

Herein provided are novel benzimidazole derivatives and their pharmaceutically acceptable salts. These compounds and their salts have blood sugar level-depressing activity or PDE5-inhibiting activity, and are useful for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes (type II diabetes), diabetic complications such as diabetic nephropathy, diabetic neuropathy and diabetic retinopathy, syndrome of insulin resistance (e.g., insulin receptor disorders, Rabson-Mendenhall syndrome, leprechaunism, Kobberling-Dunnigan syndrome, Seip syndrome, Lawrence syndrome, Cushing syndrome, acromegaly, etc.), hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders (e.g., stenocardia, cardiac failure, etc.), hyperglycemia(e.g., abnormal saccharometabolism such as feeding disorders, etc.), or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy (e.g., diabetic glomerulosclerosis, etc.), tubulointerstitial disorders (e.g., renopathy induced by FK506, cyclosporin, etc.), renal failure, atherosclerosis, angiostenosis (e.g., after percutaneous arterioplasty), distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions (e.g., bronchitis, asthma (chronic asthma, allergic asthma), etc.), allergic

rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders (e.g., hypersensitive enteropathy syndrome, etc.), impotence (e.g., organic impotence, psychic impotence, etc.), and diabetic complications (e.g., diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic glomerulosclerosis, diabetic dermatopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract, diabetic retinopathy, etc.), nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA.

Claims

1. A pharmaceutical composition for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders, hyperglycemia or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders, impotence, diabetic complications, nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA, which comprises, as an active ingredient, a compound of the following formula or its pharmaceutically acceptable salt:



(I)

wherein R_1 represents a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group; said lower alkyl group may be substituted by an aryl group or an aryl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, an aryl-lower alkyloxy group, a haloaryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, a cyanoaryl group, and a heterocyclic group, or by a heterocyclic group;

R_2 represents a hydrogen atom, a lower cycloalkyl group, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, a mercapto group, a lower

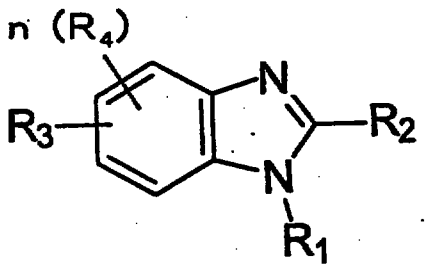
alkylthio group, an amino group, a lower alkylamino group, a carboxyl group, an aryl group, or a lower alkyl group; said lower alkyl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkoxy group, a cyano group, a chlorocarbonyl group, an aryl group, or a heterocyclic group;

R_3 represents a carboxyl group, an esterified carboxyl group, an amidated carboxyl group, an amino group, an amido group, or a sulfonyl group; said amino group and said amido group may be substituted by an acyl group or a sulfonyl group; and a halogen atom, an amino group, or an acylamino group is bonded to said sulfonyl group; or R_3 may be bonded to the skeleton via a lower alkylene or alkenylene group;

R_4 represents a neutral substituent; and

n means an integer from 0 to 3.

2. Use of a compound of the following formula or its pharmaceutically acceptable salt for preparing a pharmaceutical composition for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders, hyperglycemia or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders, impotence, diabetic complications, nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA:



(I)

* C L M S *

wherein R_1 represents a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group; said lower alkyl group may be substituted by an aryl group or an aryl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, an aryl-lower alkyloxy group, a haloaryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, a cyanoaryl group, and a heterocyclic group, or by a heterocyclic group;

R_2 represents a hydrogen atom, a lower cycloalkyl group, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, a mercapto group, a lower alkylthio group, an amino group, a lower alkylamino group, a carboxyl group, an aryl group, or a lower alkyl group; said lower alkyl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkoxy group, a cyano group, a chlorocarbonyl group, an aryl group, or a heterocyclic group;

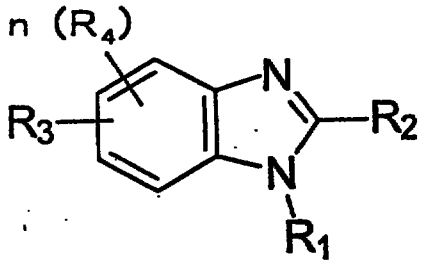
R_3 represents a carboxyl group, an esterified carboxyl group, an amidated carboxyl group, an amino group, an amido group, or a sulfonyl group; said amino group and said amido group may be substituted by an acyl group or a sulfonyl group; and a halogen atom, an amino group, or an acylamino group is bonded to said sulfonyl group; or R_3 may be bonded to the skeleton via a lower alkylene or alkenylene group;

R_4 represents a neutral substituent; and

n means an integer from 0 to 3.

3. A method for preventing or treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders, hyperglycemia or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility

disorders, impotence, diabetic complications, nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA, which comprises administering a compound of the following formula or its pharmaceutically acceptable salt:



(I)

wherein R_1 represents a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group; said lower alkyl group may be substituted by an aryl group or an aryl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, an aryl-lower alkyloxy group, a haloaryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, a cyanoaryl group, and a heterocyclic group, or by a heterocyclic group;

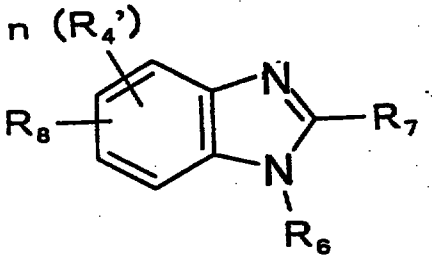
R_2 represents a hydrogen atom, a lower cycloalkyl group, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, a mercapto group, a lower alkylthio group, an amino group, a lower alkylamino group, a carboxyl group, an aryl group, or a lower alkyl group; said lower alkyl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkoxy group, a cyano group, a chlorocarbonyl group, an aryl group, or a heterocyclic group;

R_3 represents a carboxyl group, an esterified carboxyl group, an amidated carboxyl group, an amino group, an amido group, or a sulfonyl group; said amino group and said amido group may be substituted by an acyl group or a sulfonyl group; and a halogen atom, an amino group, or an acylamino group is bonded to said sulfonyl group; or R_3 may be bonded to the skeleton via a lower alkylene or alkenylene group;

R_4 represents a neutral substituent; and

n means an integer from 0 to 3.

4. A pharmaceutical composition for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders, hyperglycemia or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders, impotence, diabetic complications, nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA, which comprises, as an active ingredient, a compound of the following formula or its pharmaceutically acceptable salt:



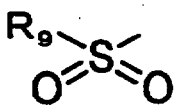
(II)

wherein R_6 represents an aryl-lower alkyl group or an aryl-lower alkyl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower alkyl group, and a heterocyclic group;

R_7 represents a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group;

R_8 represents a carbamoyl group, which may be substituted by a lower alkyl group, a lower alkyl group substituted by a substituted or unsubstituted aryl group or a substituted or

unsubstituted heterocyclic group, an aryl group, a heterocyclic group, or a group of:



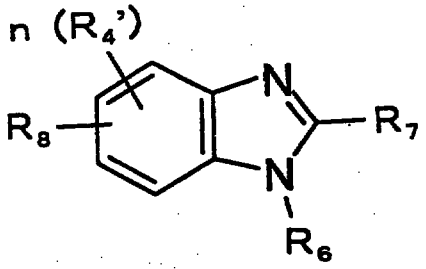
(IIa)

in which R_9 represents an alkyl group having up to 8 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, an aryl-lower alkyl group, a hydroxy-lower alkyl group, a tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkylthio-lower alkyl group, a heterocyclic group, or an aryl group; said aryl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group or a nitro group; or R_8 may be bonded to the skeleton via a lower alkylene or alkenylene group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.

5. A Compound of the following formula or its pharmaceutically acceptable salt for the preparation of pharmaceutical composition for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders, hyperglycemia or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders, impotence, diabetic complications, nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA:

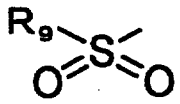


(II)

wherein R_6 represents an aryl-lower alkyl group whicn may be substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower alkyl group, and a heterocyclic group;

R_7 represents a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group;

R_8 represents a carbamoyl group, which may be substituted by a lower alkyl group, a lower alkyl group substituted by a substituted or unsubstituted aryl group or a substituted or unsubstituted heterocyclic group, an aryl group, a heterocyclic group, or a group of:



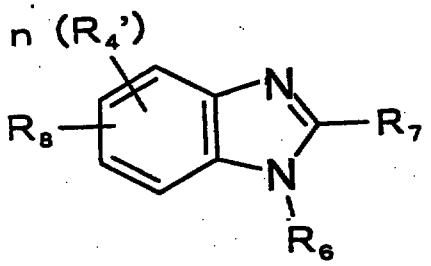
(IIa)

in which R_9 represents an alkyl group having up to 8 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, an aryl-lower alkyl group, a hydroxy-lower alkyl group, a tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkylthio-lower alkyl group, a heterocyclic group, or an aryl group; said aryl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group or a nitro group; or R_8 may be bonded to the skeleton via a lower alkylene or alkenylene group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.

6. A method for preventing or treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders, hyperglycemia or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders, impotence, diabetic complications, nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA, which comprises administering a compound of the following formula or its pharmaceutically acceptable salt:

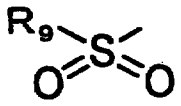


(II)

wherein R_6 represents an aryl-lower alkyl group or an aryl-lower alkyl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower alkyl group, and a heterocyclic group;

R_7 represents a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group;

R_8 represents a carbamoyl group, which may be substituted by a lower alkyl group, a lower alkyl group substituted by a substituted or unsubstituted aryl group or a substituted or unsubstituted heterocyclic group, an aryl group, a heterocyclic group, or a group of:



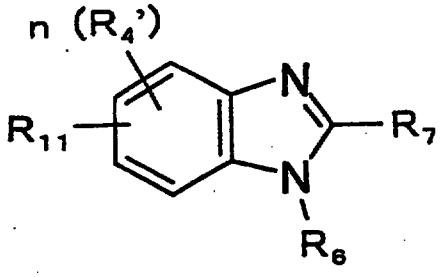
(IIa)

in which R_9 represents an alkyl group having up to 8 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, an aryl-lower alkyl group, a hydroxy-lower alkyl group, a tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkylthio-lower alkyl group, a heterocyclic group, or an aryl group; said aryl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group or a nitro group; or R_8 may be bonded to the skeleton via a lower alkylene or alkenylene group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.

7. A pharmaceutical composition for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders, hyperglycemia or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders, impotence, diabetic complications, nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA, which comprises, as an active ingredient, a compound of the following formula or its pharmaceutically acceptable salt:

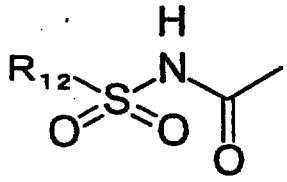


(III)

wherein R_6 represents an aryl-lower alkyl group or an aryl-lower alkyl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower alkyl group, and a heterocyclic group;

R_7 represents a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group;

R_{11} represents a substitutent of a formula:



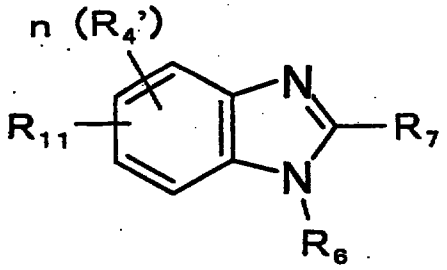
(IIIa)

in which R_{12} represents an alkyl group having up to 8 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, an aryl-lower alkyl group, a hydroxy-lower alkyl group, a tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkylthio-lower alkyl group, a heterocyclic group, or an aryl group; said aryl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a nitro group; or R_{11} may be bonded to the skeleton via a lower alkylene or alkenylene group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.

8. Use of a compound of the following formula or its pharmaceutically acceptable salt for preparing a pharmaceutical composition for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders, hyperglycemia or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders, impotence, diabetic complications, nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA:

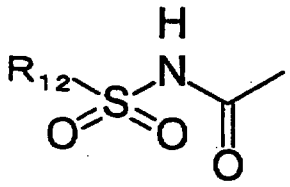


(III)

wherein R_6 represents an aryl-lower alkyl group or an aryl-lower alkyl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower alkyl group, and a heterocyclic group;

R_7 represents a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group;

R_{11} represents a substitutent of a formula:



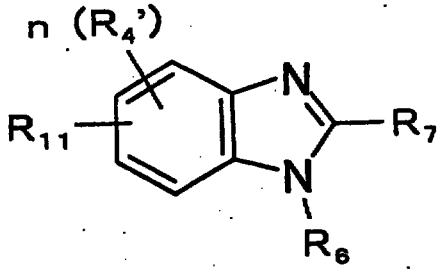
(IIIa)

in which R_{12} represents an alkyl group having up to 8 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, an aryl-lower alkyl group, a hydroxy-lower alkyl group, a tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkylthio-lower alkyl group, a heterocyclic group, or an aryl group; said aryl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a nitro group; or R_{11} may be bonded to the skeleton via a lower alkylene or alkenylene group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.

9. A method for preventing or treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders, hyperglycemia or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders, impotence, diabetic complications, nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA, which comprises administering a compound of the following formula or its pharmaceutically acceptable salt:



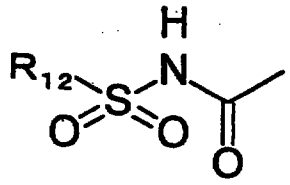
(III)

wherein R_6 represents an aryl-lower alkyl group or an aryl-lower alkyl group substituted by one or two substituents selected from

a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower alkyl group and a heterocyclic group;

R_7 represents a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group;

R_{11} represents a substitutent of a formula:



(IIIa)

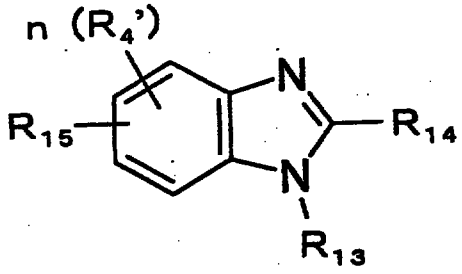
in which R_{12} represents an alkyl group having up to 8 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, an aryl-lower alkyl group, a hydroxy-lower alkyl group, a tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkylthio-lower alkyl group, a heterocyclic group, or an aryl group; said aryl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a nitro group; or R_{11} may be bonded to the skeleton via a lower alkylene or alkenylene group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.

10. A pharmaceutical composition for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders, hyperglycemia or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma,

diseases characterized by enteromotility disorders, impotence, diabetic complications, nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA, which comprises, as an active ingredient, a compound of the following formula or its pharmaceutically acceptable salt:

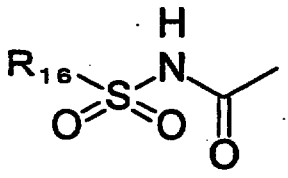


(IV)

wherein R_{13} represents an aryl-lower alkyl group or an aryl-lower alkyl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower alkyl group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, and a heterocyclic group;

R_{14} represents a lower alkyl group;

R_{15} represents a substitutent of a formula:



(IVa)

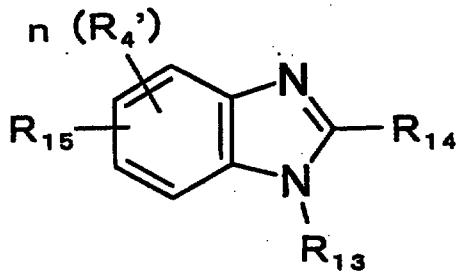
in which R_{16} represents a lower alkyl group or an aryl group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.

11. Use of a compound of the following formula or its pharmaceutically acceptable salt for preparing a pharmaceutical composition for preventing and treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular

disorders, hyperglycemia or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders, impotence, diabetic complications, nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA:

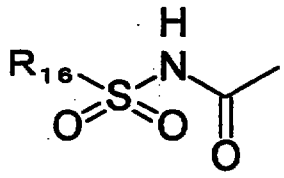


(IV)

wherein R_{13} represents an aryl-lower alkyl group or an aryl-lower alkyl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower alkyl group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, and a heterocyclic group;

R_{14} represents a lower alkyl group;

R_{15} represents a substitutent of a formula:



(IVa)

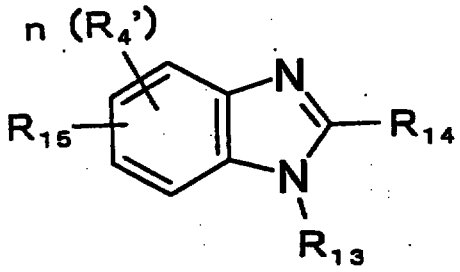
in which R_{16} represents a lower alkyl group or an aryl group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.

12. A method for preventing or treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin

resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders, hyperglycemia or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders, impotence, diabetic complications, nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA, which comprises administering a compound of the following formula or its pharmaceutically acceptable salt:

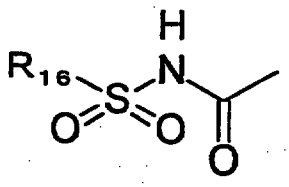


(IV)

wherein R_{13} represents an aryl-lower alkyl group or an aryl-lower alkyl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, a cyanoaryl group, an aryl-lower alkyl group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, and a heterocyclic group;

R_{14} represents a lower alkyl group;

R_{15} represents a substitutent of a formula:



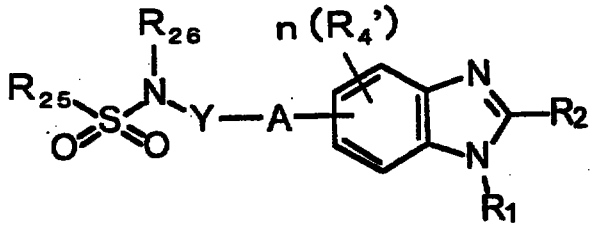
(IVa)

in which R_{16} represents a lower alkyl group or an aryl group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.

13. A benzimidazole derivative of the following formula, or its pharmaceutically acceptable salt:



(VIII)

wherein R_1 represents a hydrogen atom, an arylsulfonyl group, or a lower alkyl group; said lower alkyl group may be substituted by an aryl group or an aryl group substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a haloaryl group, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group, a cyano group, an aryl group, an aryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an aryl-lower alkyl group, a haloaryl-lower alkyloxy group, an arylsulfonylamino group, an arylcarbonylamino group, an arylcarbonyl group, an arylalkenyl group, a cyanoaryl group, and a heterocyclic group, or by a heterocyclic group;

R_2 represents a hydrogen atom, a lower cycloalkyl group, a hydroxyl group, a hydroxy-lower alkyl group, a lower alkoxy group, a mercapto group, a lower alkylthio group, an amino group, a lower alkylamino group, a carboxyl group, an aryl group, or a lower alkyl group; said lower alkyl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkoxy group, a cyano group, a halocarbonyl group, an aryl group, or a heterocyclic group;

R_{25} represents an alkyl group having up to 8 carbon atoms, a lower cycloalkyl group, a halo-lower alkyl group, a tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkylthio-lower alkyl group, an aryl group, a heterocyclic group, an aryl-lower alkyl group, or a hydroxy-lower alkyl group; said aryl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a nitro group;

R_{26} represents a hydrogen atom or a lower alkyl group; provided that, when R_{25} and R_{26} are both lower alkyl groups, they may be bonded together to form a ring;

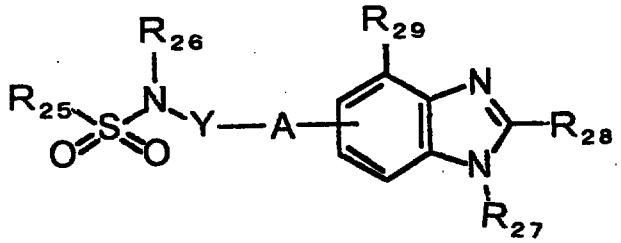
Y represents a carbonyl group or a lower alkylene group;

A represents a single bond, or a lower alkylene or alkenylene group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3.

14. A benzimidazole derivative of the following formula, or its pharmaceutically acceptable salt:



(IX)

wherein R_{27} represents a hydrogen atom, an alkyl group having up to 7 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, an arylsulfonyl group, an aryl-lower alkyl group, a heterocyclic lower alkyl group, or a halo-heterocyclic lower alkyl group; the aromatic ring moiety in said aryl-lower alkyl group may be substituted by one or two substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a cyanoaryl group, an amino group, a lower alkoxy group, a nitro group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower alkyloxy group, an aryl-lower alkyl group, a heterocyclic group, an aryloxy group, an arylcarbonyl group, an arylcarbonylamino group, and an aryl-lower alkyloxy group substituted by one or two halogen atoms;

R_{28} represents a hydrogen atom, an alkyl group having up to 7 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower cycloalkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, a lower alkylamino group, a lower alkoxy

group, a lower alkylthio group, a hydroxyl group, a mercapto group, an amino group, or a carboxyl group;

R_{25} represents an alkyl group having up to 8 carbon atoms, a halo-lower alkyl group, a tri-lower alkylsilyl-lower alkyl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkylthio-lower alkyl group, an aryl group, a heterocyclic group, an aryl-lower alkyl group, or a hydroxy-lower alkyl group; said aryl group may be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a nitro group;

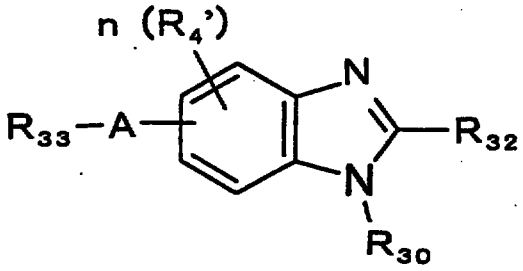
R_{26} represents a hydrogen atom or a lower alkyl group; provided that, when R_{25} and R_{26} are both lower alkyl groups, they may be bonded together to form a ring;

Y represents a carbonyl group or a lower alkylene group;

A represents a single bond, or a lower alkylene or alkenylene group; and

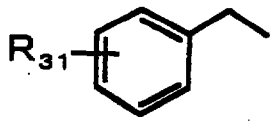
R_{29} represents a hydrogen atom or a lower alkyl group.

15. A benzimidazole derivative of the following formula, or its pharmaceutically acceptable salt:



(X)

wherein R_{30} represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a substituted or unsubstituted benzyl group of a formula:



(Xa)

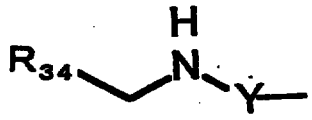
in which R_{31} represents a hydrogen atom, a cyanoaryl group, an amino group, a lower alkoxy group, a nitro group, a cyano group, an aryl group, a haloaryl group, an arylsulfonyl-lower alkyl group, an arylsulfonylamino group, an aryl-lower alkyloxy group,

an aryl-lower alkyl group, a heterocyclic group, or an aryloxy group,

or represents an aryl-lower alkyloxy group or an aryl-lower alkyloxy group substituted by one or two halogen atoms, an arylsulfonyl group, a heterocyclic lower alkyl group, an arylcarbonylamino group, an arylcarbonyl group, an arylalkenyl group, or a lower alkylenedioxyaryl group; the α-position of said benzyl group may be substituted by a lower alkyl group;

R_{32} represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, a lower cycloalkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, a lower alkylamino group, a lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a lower alkoxy-lower alkyl group, or a heterocyclic lower alkyl group;

R_{33} represents a carboxyl group, a lower alkoxycarbonyl group, a (2-cyanoaryl)oxycarbonyl group, or a group of a formula:



(Xb)

in which Y represents a carbonyl group or a lower alkylene group;

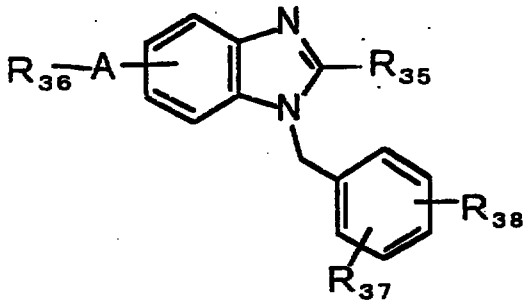
R_{34} represents a lower alkyl group or a lower alkyl group substituted by a substituted or unsubstituted aryl or heterocyclic group, or represents an aryl group or a heterocyclic group;

A represents a single bond, or a lower alkylene or alkenylene group;

R_4' represents a hydrocarbon group or a halogenated hydrocarbon group; and

n means an integer from 0 to 3, provided that, when R_{30} is a hydrogen atom, n is 0.

16. A benzimidazole derivative of the following formula, or its pharmaceutically acceptable salt:



(XI)

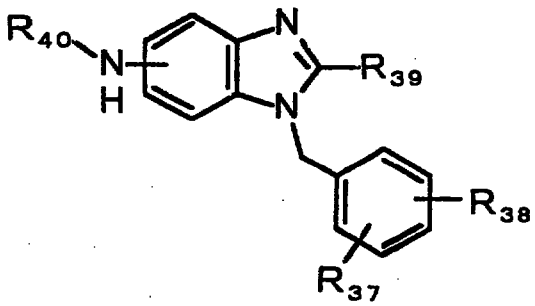
wherein R_{35} represents a hydrogen atom, an aryl group, a lower alkoxy-lower alkyl group, a lower alkyl group, or an aryl-lower alkyl group;

R_{36} represents a carboxyl group, a lower alkoxycarbonyl group, a heterocyclic lower alkylamino group, or a heterocyclic lower alkylcarbamoyl group;

R_{37} and R_{38} each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, or an aryl-lower alkyloxy group; and

A represents a single bond, or a lower alkylene or alkenylene group; provided that, when R_{35} is a lower alkyl group, A is a lower alkylene group or a lower alkenylene group.

17. A benzimidazole derivative of the following formula, or its pharmaceutically acceptable salt:



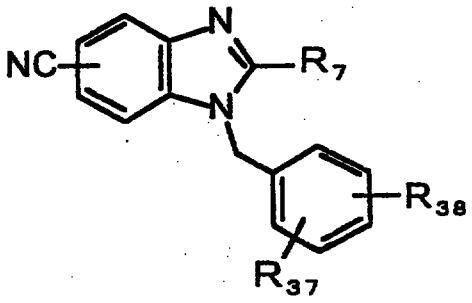
(XII)

wherein R_{37} and R_{38} each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, or an aryl-lower alkyloxy group;

R_{39} represents a lower alkyl group; and

R_{40} represents a hydrogen atom, a lower alkoxycarbonyl group, a lower alkanoyl group, a lower alkanesulfonyl group, or a carbamoyl group.

18. A benzimidazole derivative of the following formula, or its pharmaceutically acceptable salt:

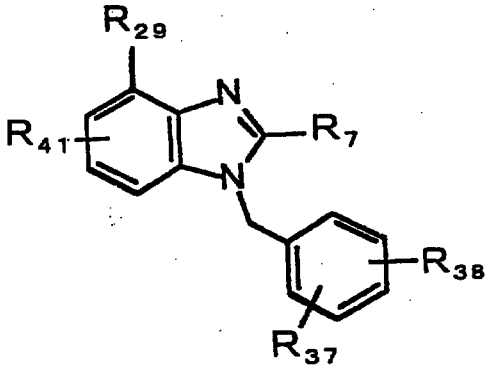


(XIII)

wherein R_{37} and R_{38} each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, or an aryl-lower alkyloxy group; and

R_7 represents a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group.

19. A benzimidazole derivative of the following formula, or its pharmaceutically acceptable salt:



(XIV)

wherein R_{37} and R_{38} each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a halo-lower alkyl group, an aryl group, an aryl-lower alkyl group, or an aryl-lower alkyloxy group;

R_7 represents a lower alkyl group or a lower cycloalkyl group;

R_{41} represents a 2-pyridylcarbamoyl group, a 2-carboxy-1-pyrrolidinocarbonyl group, an N-methyl-N-(2-pyridylmethyl)carbamoyl group, a homopiperidinocarbonyl group, a [2-(N-oxo)-pyridylmethyl]carbamoyl group, a 4-(dimethylamino)benzylcarbamoyl group, a piperonylcarbamoyl group, an N-methyl-N-(2-pyridyl)carbamoyl group, a thiomorpholinocarbonyl group, a halosulfonyl group, an aminosulfonyl group, an acylaminosulfonyl group, a lower alkoxycarbonyl group, or a carboxyl group;

R_{29} represents a hydrogen atom, or a lower alkyl group; provided that, when R_{41} is a lower alkylcarbonyl group or a carboxyl group, R_{29} is a lower alkyl group.

20. A benzimidazole derivative selected from the group consisting of 1-(2-bromobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-(4-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-1-(3-fluorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(3-methylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 2-cyclopropyl-6-ethoxycarbonyl-1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-ethoxycarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-pentylbenzimidazole, 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(3-methylbenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 2-n-butyl-7-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-benzimidazole, 6-carboxy-1-(2-fluorobenzyl)-2-cyclopropyl-benzimidazole, 2-n-butyl-6-carboxy-1-(2-fluorobenzyl)-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-chlorocarbonyl-2-cyclopropylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-morpholinocarbamoyl-2-n-propylbenzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-n-butyl-5-carbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclopropyl-6-morpholinocarbonylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-

cyclopropyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-cyclobutyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-5-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-phenyl-carbamoyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(4-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(3-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 1-(3-methylbenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-ethyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-chlorobenzyl)-7-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-n-butyl-1-(2-fluorobenzyl)-6-(2-pyridylmethylcarbamoyl)-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole, 1-(3-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propyl-benzimidazole, 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 1-(4-chlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-n-propylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-benzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)-benzyl]benzimidazole, 1-(3,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-(2-methyl-benzyl)benzimidazole, 1-benzyl-6-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole, 1-(4-t-butylbenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methyl-benzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-6-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(4-chlorobenzyl)-2-n-propyl-benzimidazole, 6-carboxy-1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)-benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)-benzyl]benzimidazole, 6-carboxy-1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-benzyl-6-carboxy-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propylbenzimidazole, 6-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(4-t-butyl-benzyl)-6-carboxy-2-methylbenzimidazole, 6-carboxy-2-methyl-1-(2-methylbenzyl)benzimidazole, 1-benzyl-6-carboxy-2-methyl-

benzimidazole, 5-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole, 6-carboxy-1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-benzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(3-chlorobenzyl)-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-benzyl-2-n-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-chlorobenzyl)-2-propyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)-carbamoyl]-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]benzimidazole, 2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-benzimidazole, 1-(3,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole, 2-methyl-1-(2-methylbenzyl)-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-benzyl-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(4-t-butylbenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]benzimidazole, 6-carbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-6-[(2-pyridylmethyl)carbamoyl]-benzimidazole, 1-(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-5-[(2-pyridyl-methyl)carbamoyl]benzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-7-ethoxy-carbonyl-2-methylbenzimidazole, 7-carboxy-1-(2,4-dichloro-benzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-4-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, 4-carboxy-1-(2,4-dichloro-benzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(n-butylcarbamoyl)-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-5-ethoxycarbonyl-2-methylbenzimidazole, and 5-carboxy-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole; or its salts.

21. A pharmaceutical composition comprising, as an active ingredient, a compound of formulae (I) to (IV) as claimed in any one of claims 1, 4, 7 and 10, and having blood sugar level-depressing activity and/or PDE5-inhibiting activity.

22. Use of a compound of formulae (I) to (IV) as claimed in any one of claims 1, 4, 7 and 10 for the preparation of

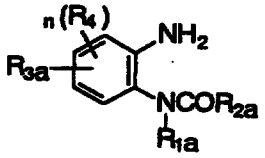
pharmaceutical composition having blood sugar level-depressing activity and/or PDE5-inhibiting activity.

23. A method for lowering the blood sugar level of a patient and/or inhibiting PDE5 in a patient, which comprises administering to the patient a compound of formulae (I) to (IV) as claimed in any one of claims 1, 4, 7 and 10.

24. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any one of claims 13 to 20 as an active ingredient.

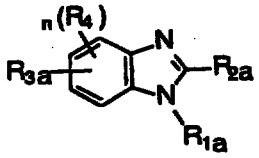
25. A method of producing a benzimidazole derivative as claimed in any of claims 13 to 15 or 19, which comprises any of the following steps (A) to (D):

(A) effecting ring closure of a compound of the following formula (8'):



(8')

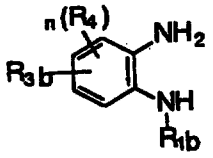
to give a benzimidazole derivative of the following formula (9'):



(9')

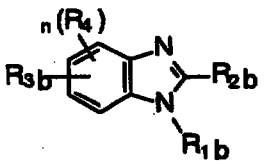
;

(B) reacting a compound of the following formula (10'):



(10')

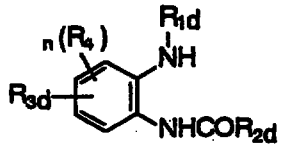
with a carboxylic acid, acid halide, or acid anhydride having a substituent R_{2b} to give a benzimidazole derivative of the following formula (11'):



(11')

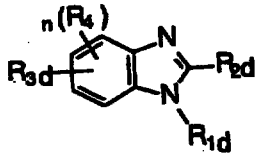
;

(C) reacting a compound of the following formula (12'):



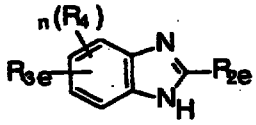
(12')

with acid to give a benzimidazole derivative of the following formula (13'):



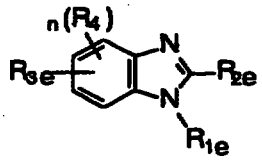
(13')

(D) allowing a base to act on a compound of the following formula (14'):



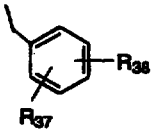
(14')

and reacting said compound with a compound represented by $R_{1e}Z$, wherein Z is a chlorine atom, a bromine atom, a toluenesulfonyloxy group, or a methanesulfonyloxy group, to give a benzimidazole derivative of the following formula (15'):

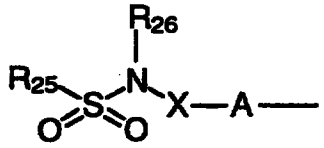


(15')

in the above formulae, R_{1a} to R_{1e} are substituents represented by R_1, R_{27}, R_{32}, or the formula:



wherein R_{37} and R_{38} have the same meanings as described above,
R_{2a} to R_{2e} mean R_2, R_7, R_{28}, R_{30}, or R_{35}, respectively,
R_{3a} to R_{3e} independently represent a substituent of the formula:



wherein R_{25} and R_{26} have the same meanings as described above, a substituent of the formula:

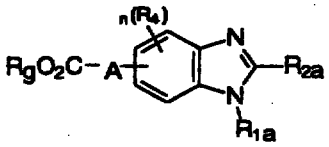
$$R_{33}\text{-A-}$$

wherein R_{33} and A have the same meanings as described above, or a substituent of the formula:

$$R_{36}\text{-A-}$$

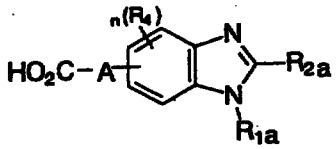
wherein R_{36} and A have the same meanings as described above, R_4 has the same meaning as described above, including R_4 and R_{29}, n means an integer from 0 to 3.

26. A method of producing a benzimidazole derivative as claimed in claim 15 or 16, wherein a compound of the formula (16'):



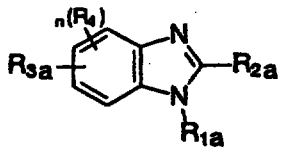
(16')

wherein R_9 is a lower alkyl group, R_{1a}, R_{2a}, n, and A have the same meanings as described above, is hydrolyzed with a base to give a benzimidazole derivative of the formula (17'):



(17')

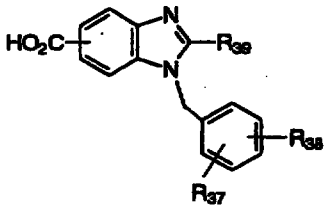
27. A method of producing a benzimidazole derivative as claimed in any one of claims 13 to 16 or 19, wherein carbonyl diimidazole is allowed to act on a compound of the formula (17'), which is then reacted with amines and sulfonamides in the presence of a base to give a benzimidazole of the formula (18'):



(18')

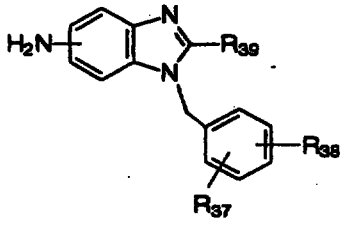
wherein R_{1a}, R_{2a}, n, and A have the same meanings as described above.

28. A method of producing a benzimidazole derivative as claimed in claim 17, wherein a compound of the formula (19'):



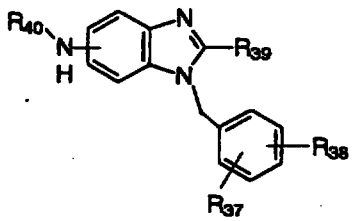
(19')

is reacted with azide in the presence of alcohol, or a compound of the formula (20'):



(20')

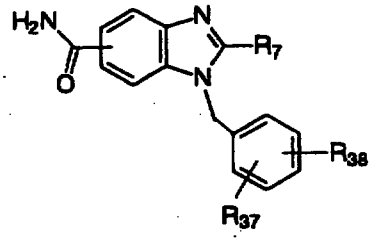
is reacted with the compound represented by $R_{40}Z$, wherein R_{40} has the same meaning as above and Z is a chlorine atom or a bromine atom,
to give a benzimidazole derivative of the formula (21'):



(21')

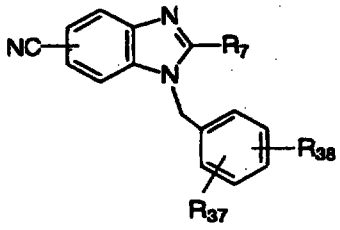
wherein R_{37} to R_{40} have the same meanings as described above.

29. A method of producing a benzimidazole derivative as claimed in claim 18, wherein a compound of the formula (22'):



(22')

is reacted with titanium tetrachloride to give a benzimidazole derivative of the formula (23'):



(23')

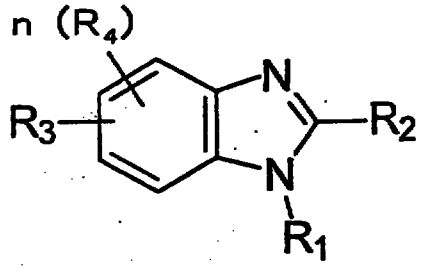
wherein R_7, R_{37}, and R_{38} have the same meanings as described above.

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

ABSTRACT

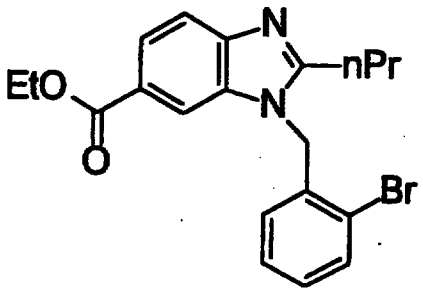
Novel benzimidazole derivatives represented by the formula (I):



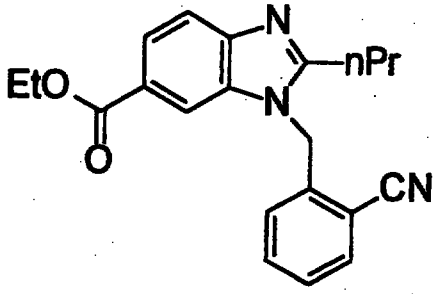
(I)

wherein R_3 is a carboxyl group, a esterified carboxyl group, an amidated carboxyl group, an amino group, an amido group, or a sulfonyl group, or their pharmaceutically acceptable salts. Because of their blood sugar-depressing effect or PDE5 inhibitory effect, these compounds or salts thereof are useful as medicines for treating impaired glucose tolerance, diabetes, diabetic complications, syndrome of insulin resistance, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disorders, hyperglycemia, or hypertension; or stenocardia, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointerstitial disorders, renal failure, atherosclerosis, angiostenosis, distal angiopathy, cerebral apoplexy, chronic reversible obstructions, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by enteromotility disorders, impotence, diabetic complications, nephritis, cancerous cachexia, or restenosis after PTCA.

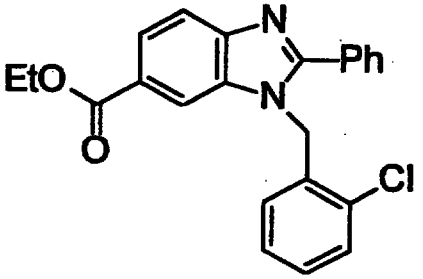
FIG. 1



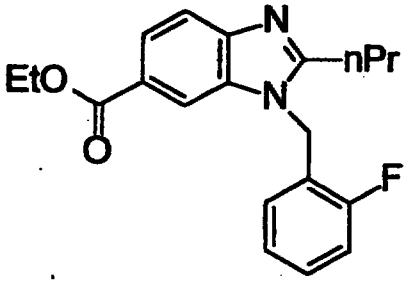
(42)



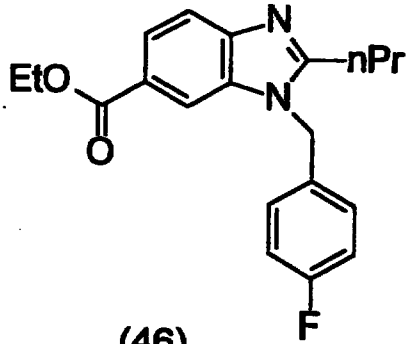
(43)



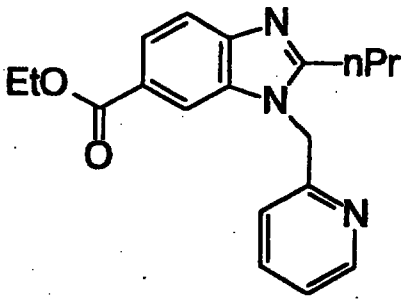
(44)



(45)

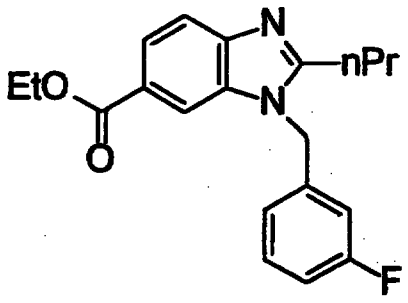


(46)

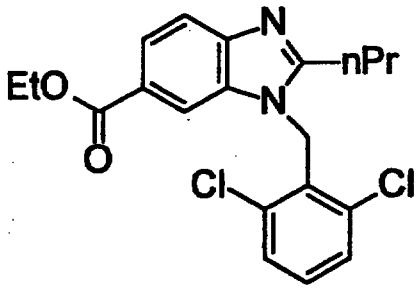


(47)

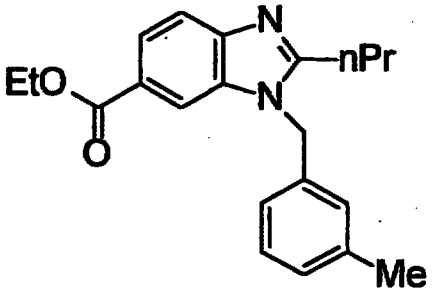
FIG. 2



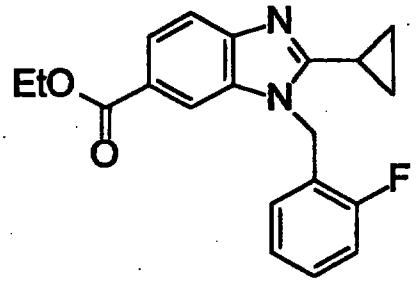
(48)



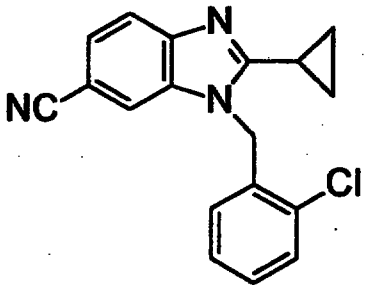
(49)



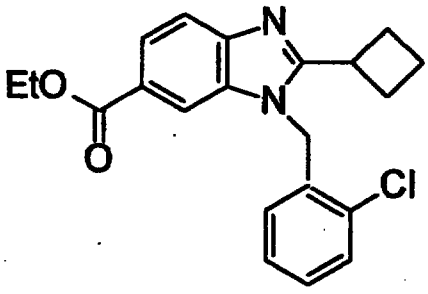
(50)



(51)

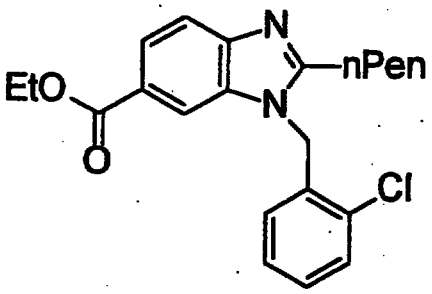


(52)

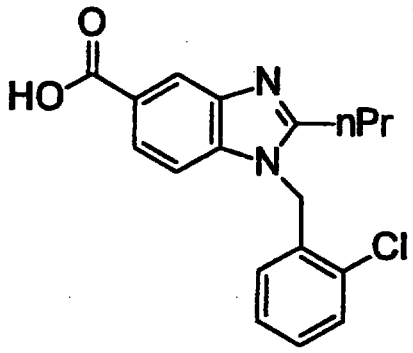


(53)

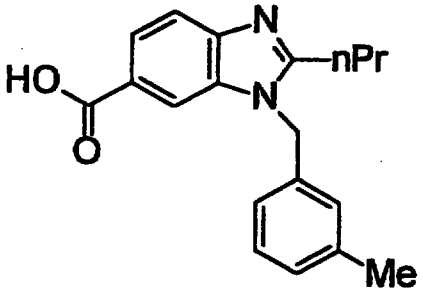
FIG. 3



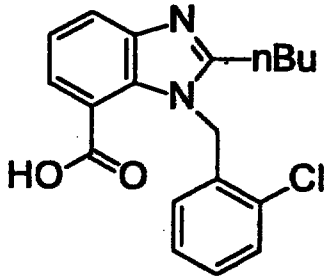
(54)



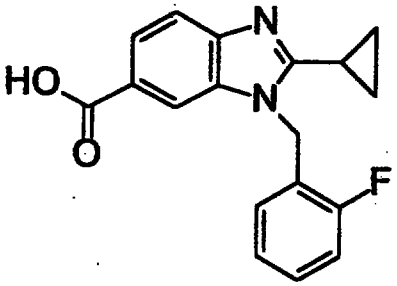
(55)



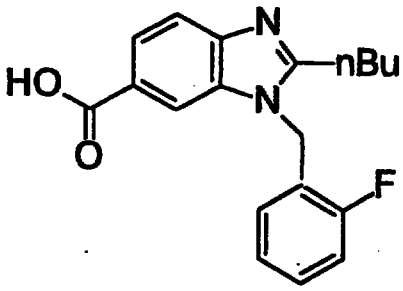
(56)



(57)

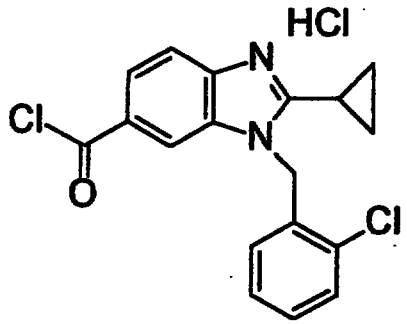


(58)

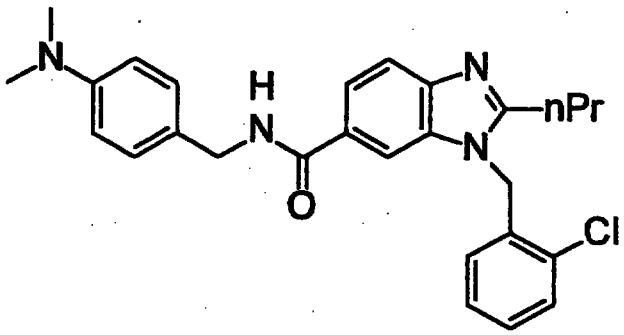


(59)

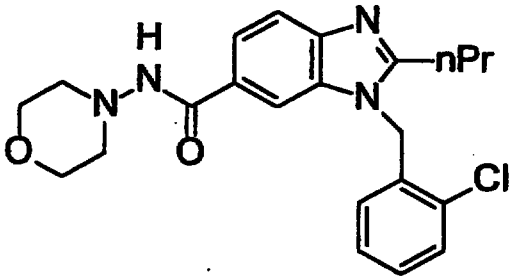
FIG. 4



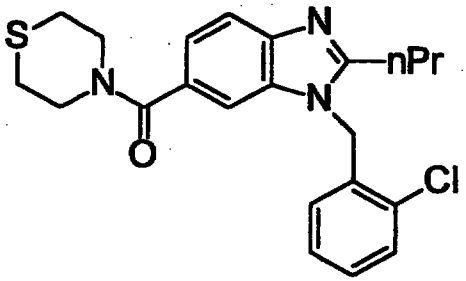
(60)



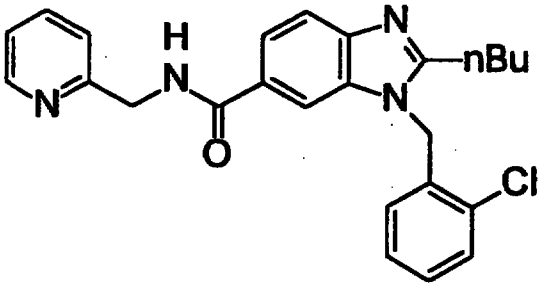
(61)



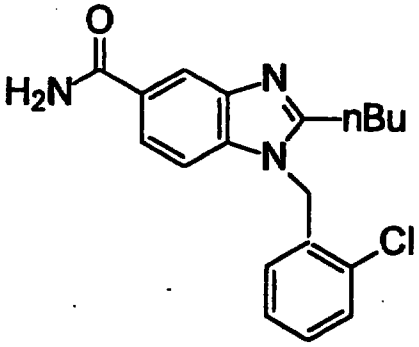
(62)



(63)

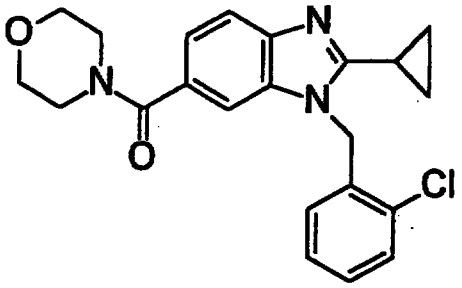


(64)

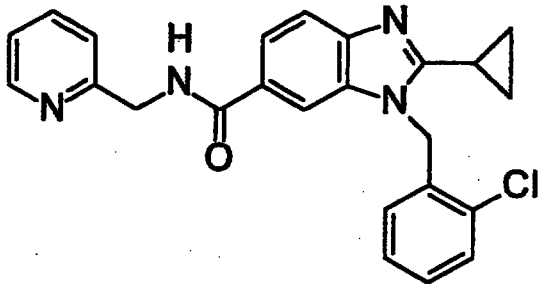


(65)

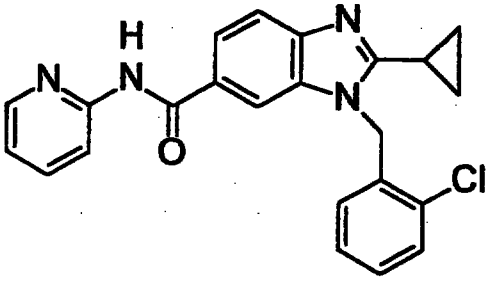
FIG. 5



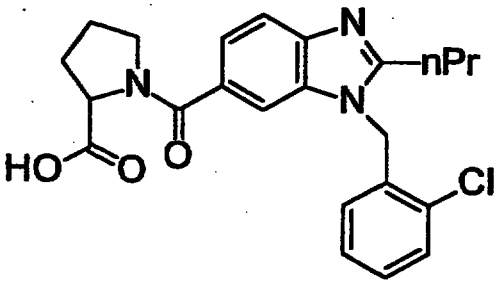
(66)



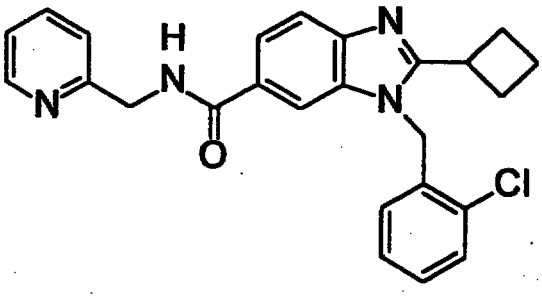
(67)



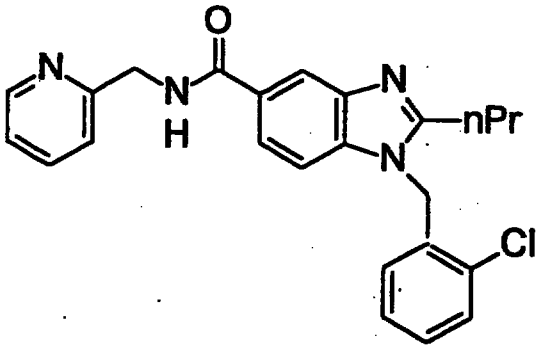
(68)



(69)

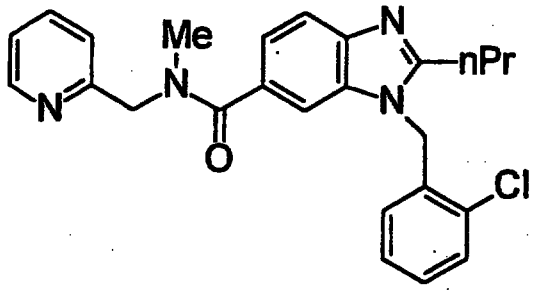


(70)

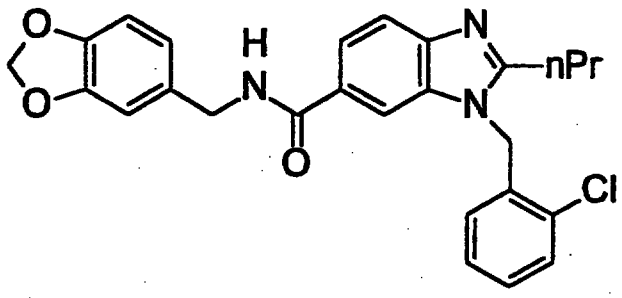


(71)

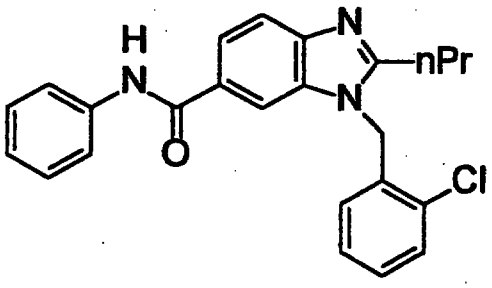
FIG. 6



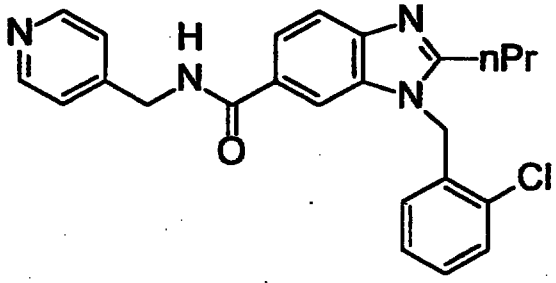
(72)



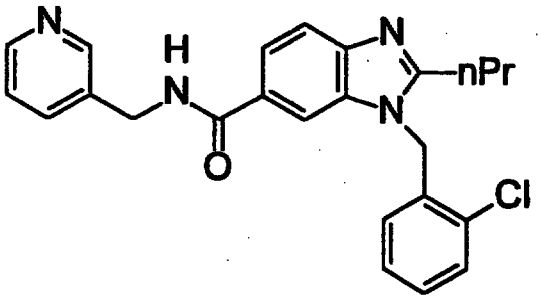
(73)



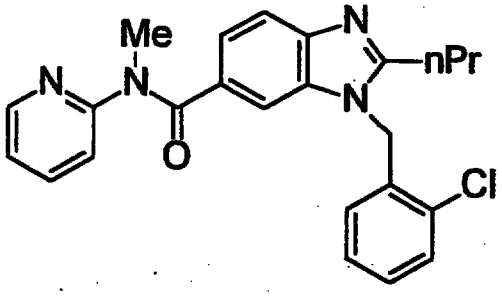
(74)



(75)

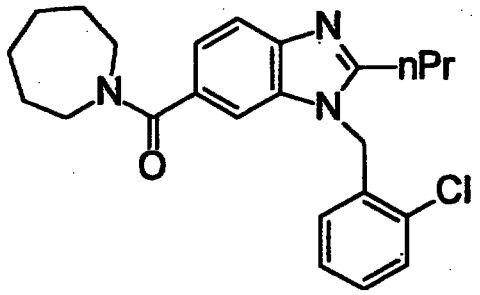


(76)

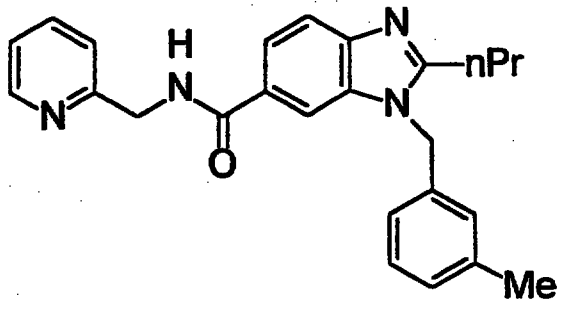


(77)

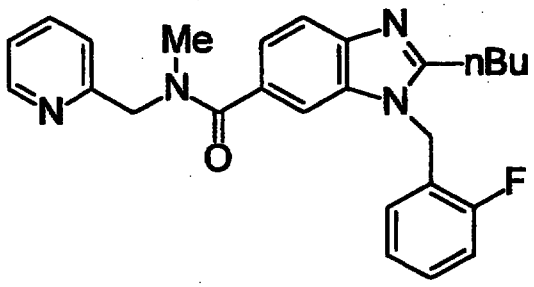
FIG. 7



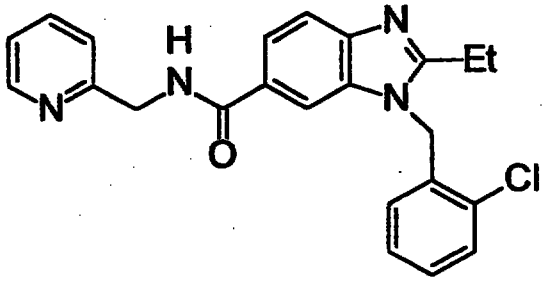
(78)



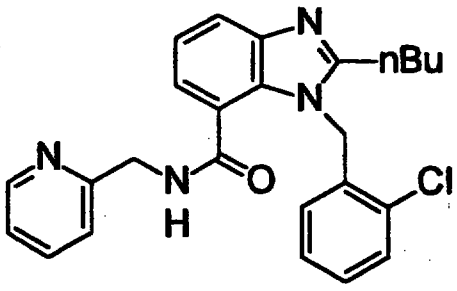
(79)



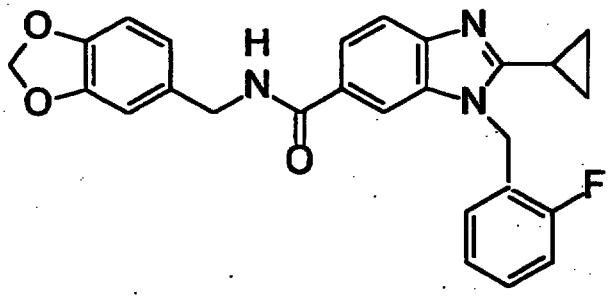
(80)



(81)

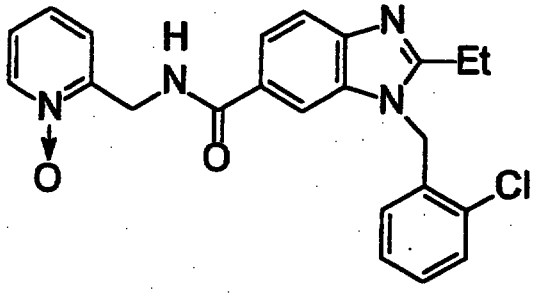


(82)

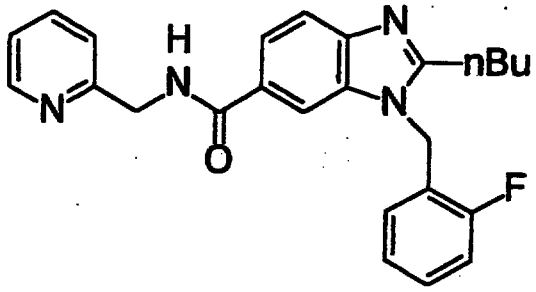


(83)

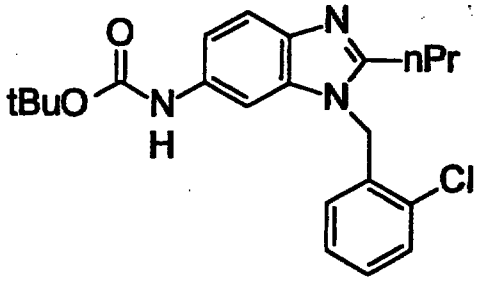
FIG. 8



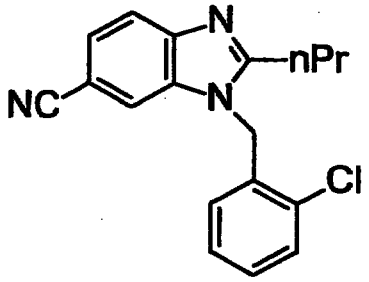
(84)



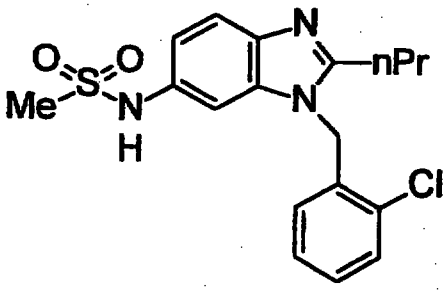
(85)



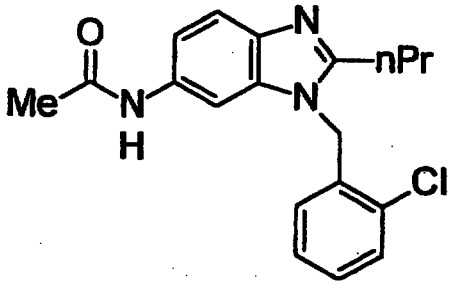
(86)



(87)

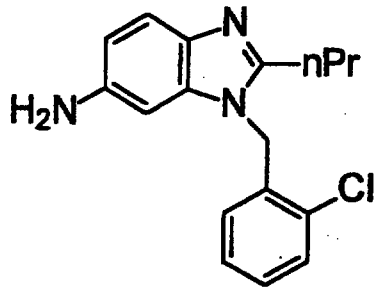


(88)

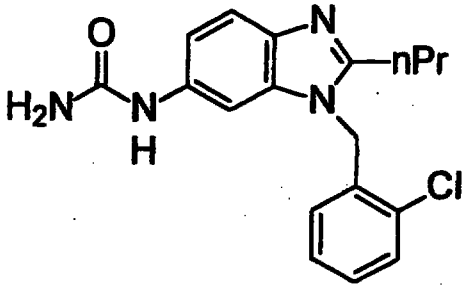


(89)

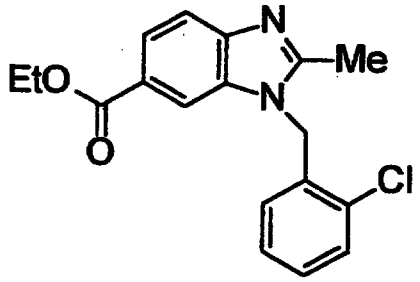
FIG. 9



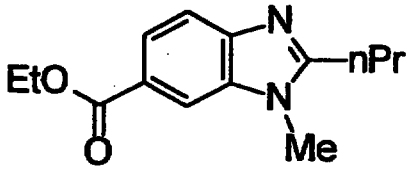
(90)



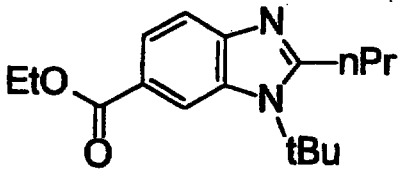
(91)



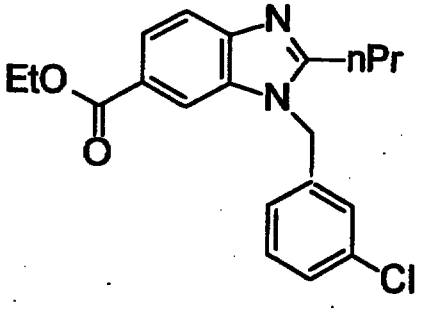
(92)



(93)

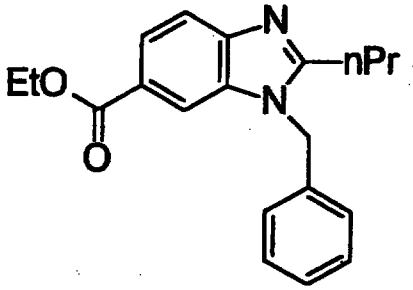


(94)

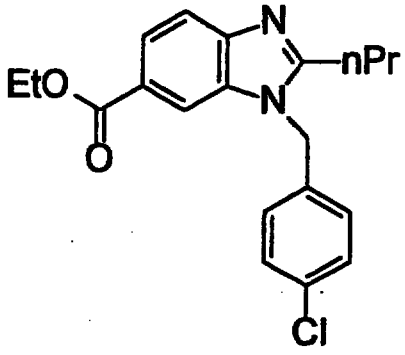


(95)

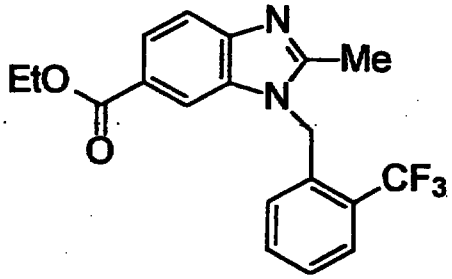
FIG. 10



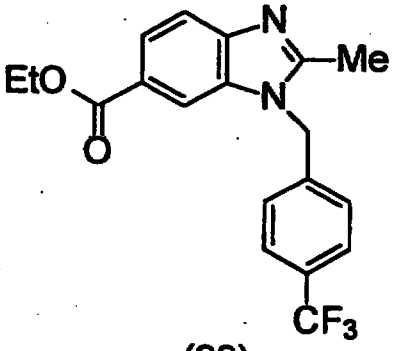
(96)



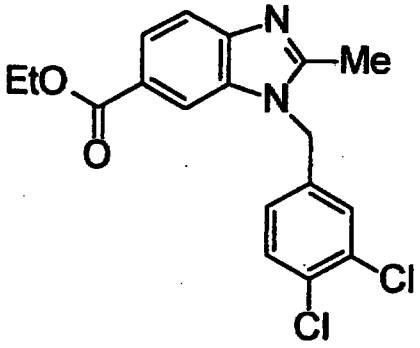
(97)



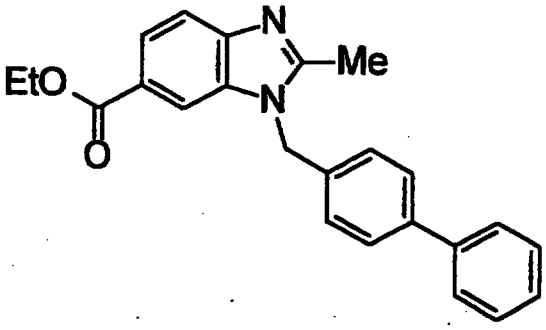
(98)



(99)

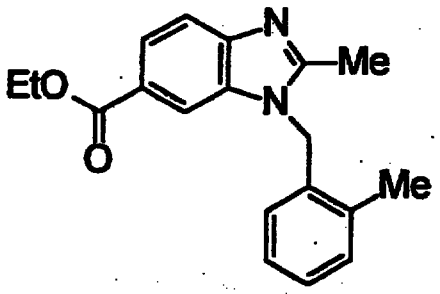


(100)

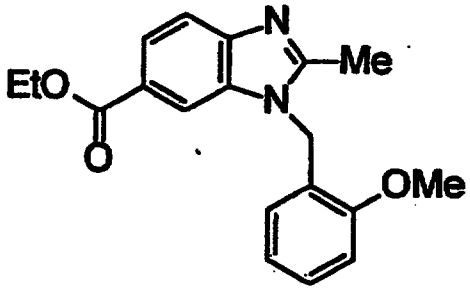


(101)

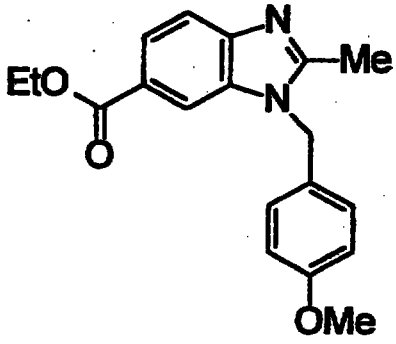
FIG. 11



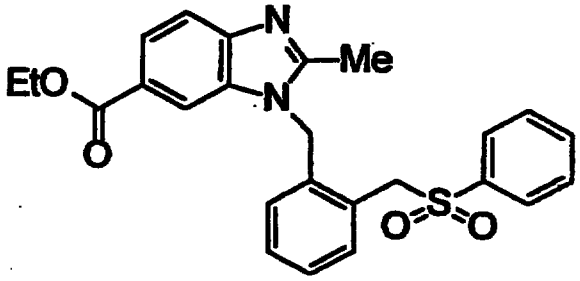
(102)



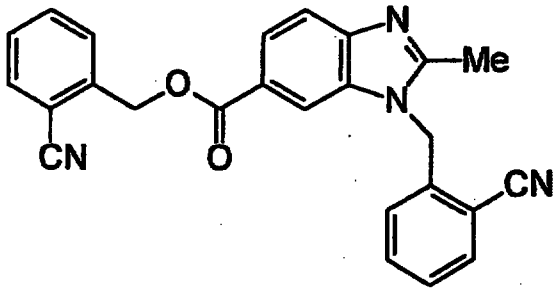
(103)



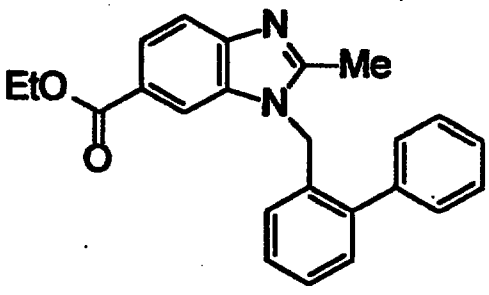
(104)



(105)

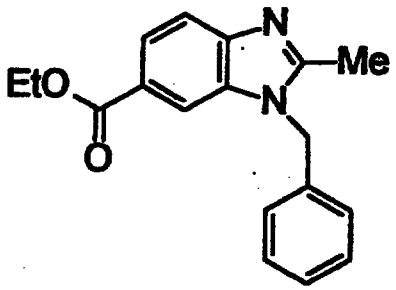


(106)

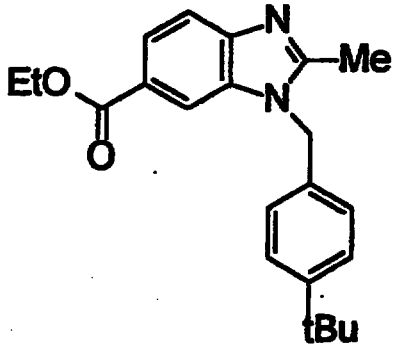


(107)

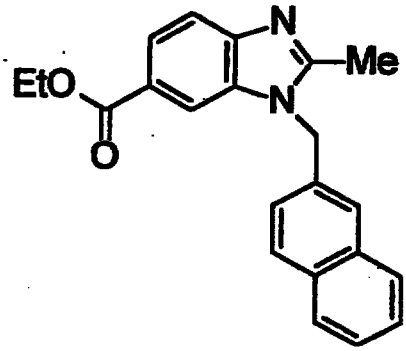
FIG. 12



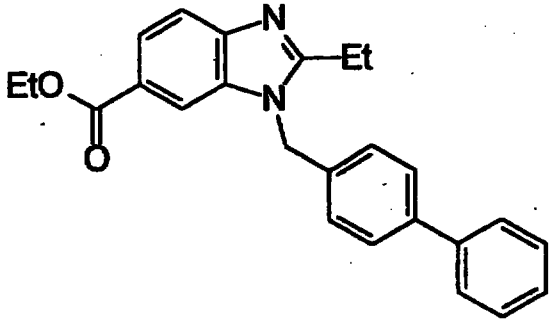
(108)



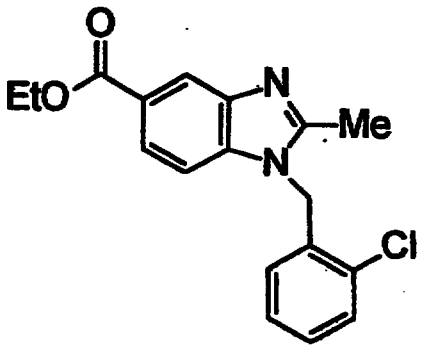
(109)



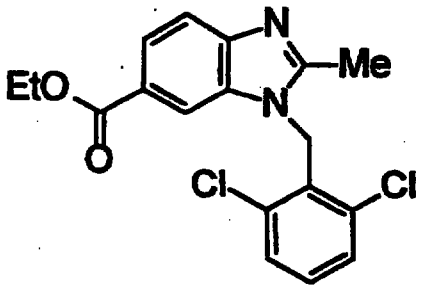
(110)



(111)

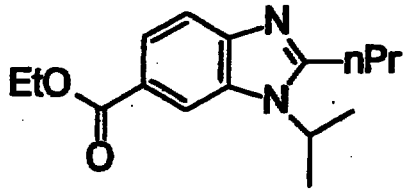


(112)

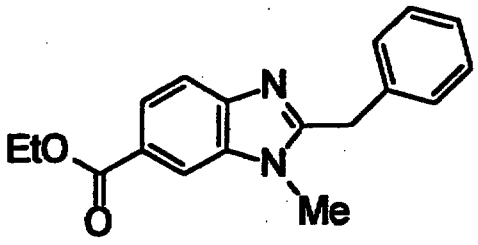


(113)

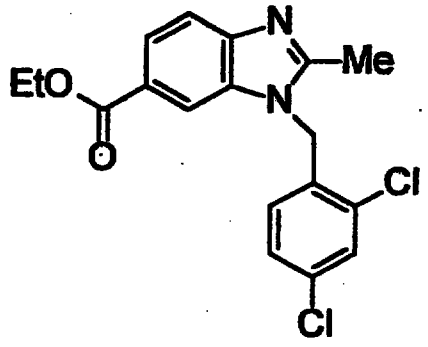
FIG. 13



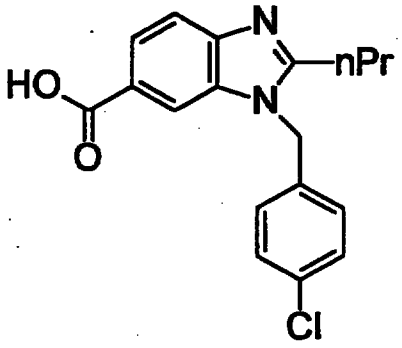
(114)



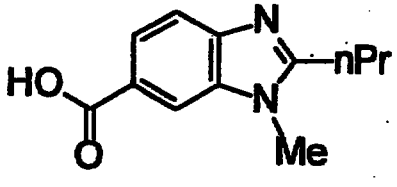
(115)



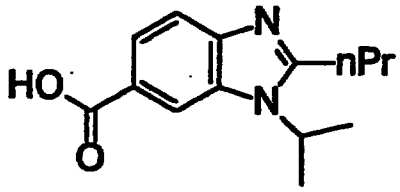
(116)



(117)

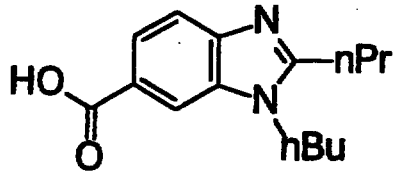


(118)

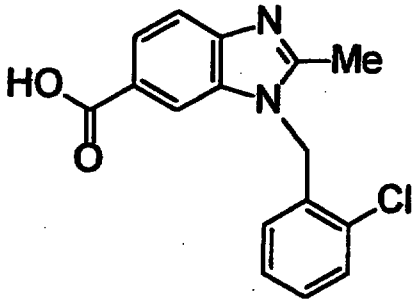


(119)

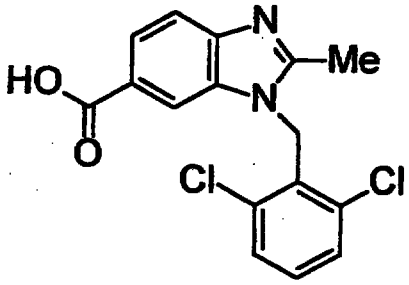
FIG. 14



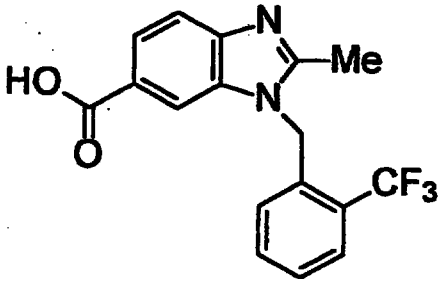
(120)



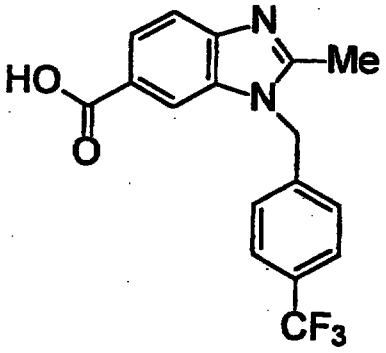
(121)



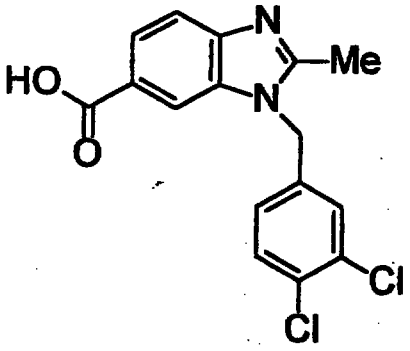
(122)



(123)

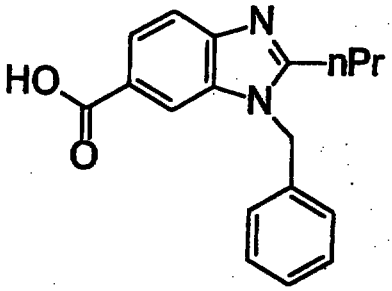


(124)

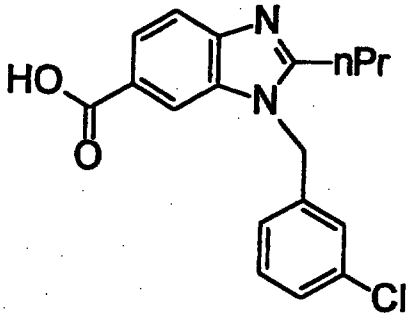


(125)

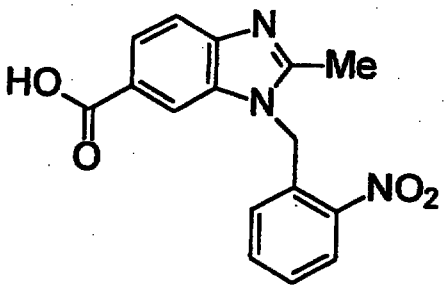
FIG. 15



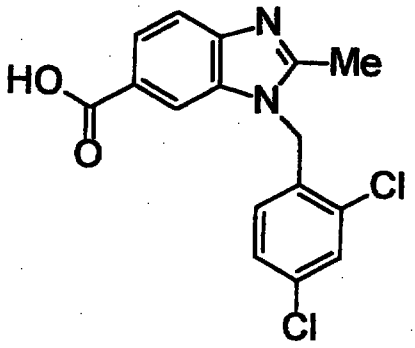
(126)



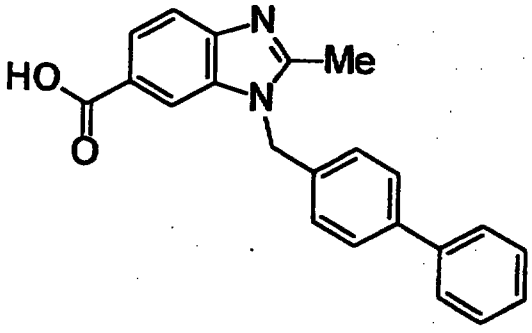
(127)



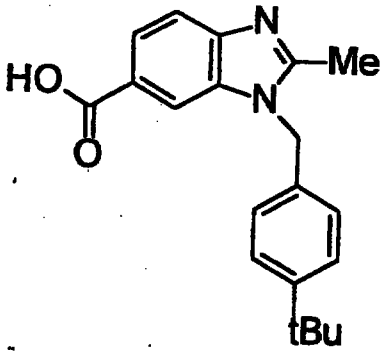
(128)



(129)

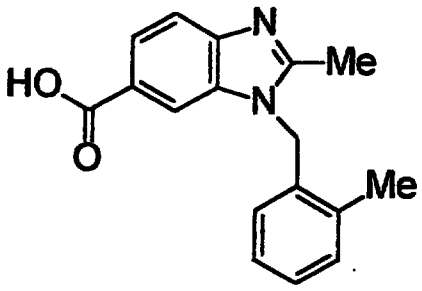


(130)

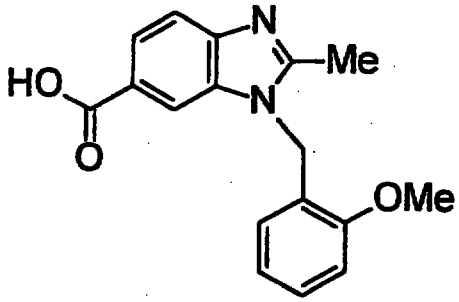


(131)

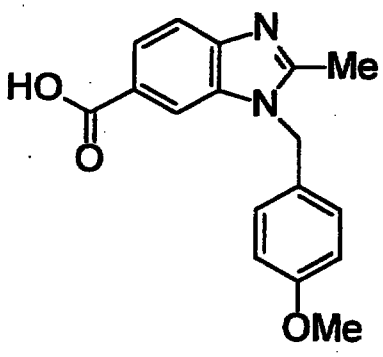
FIG. 16



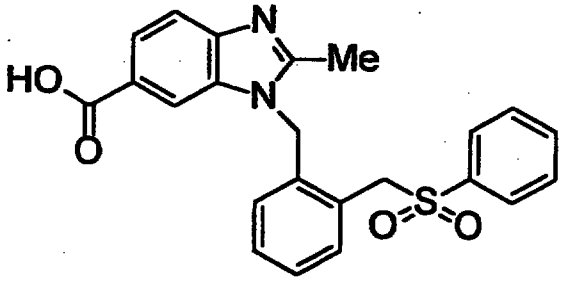
(132)



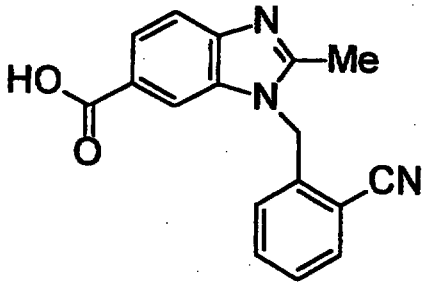
(133)



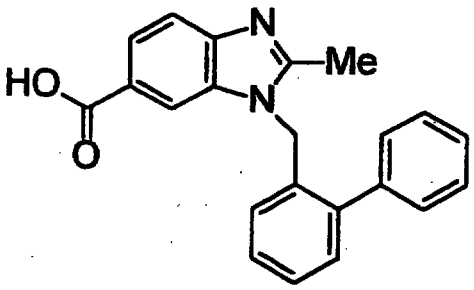
(134)



(135)

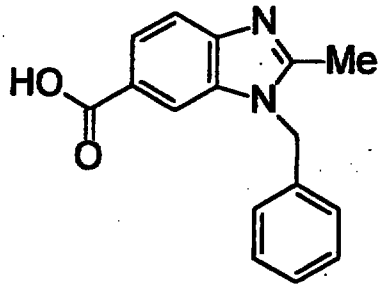


(136)

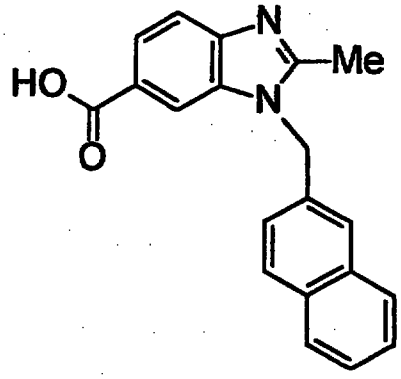


(137)

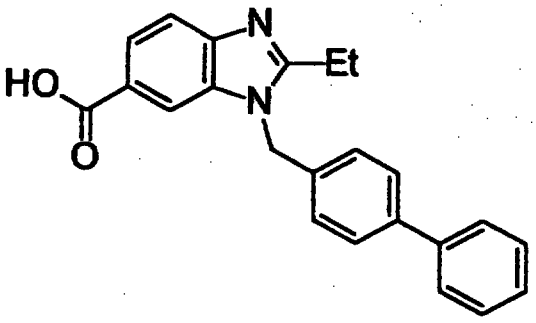
FIG. 17



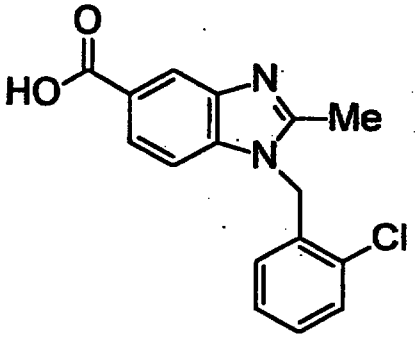
(138)



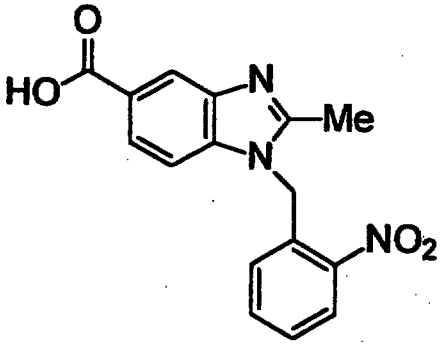
(139)



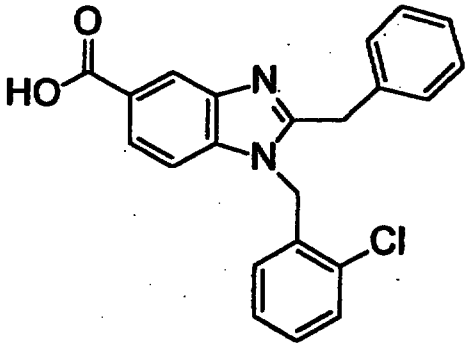
(140)



(141)

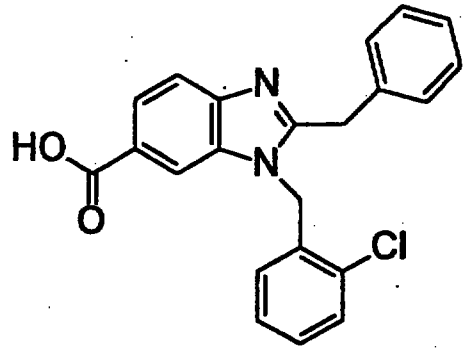


(142)

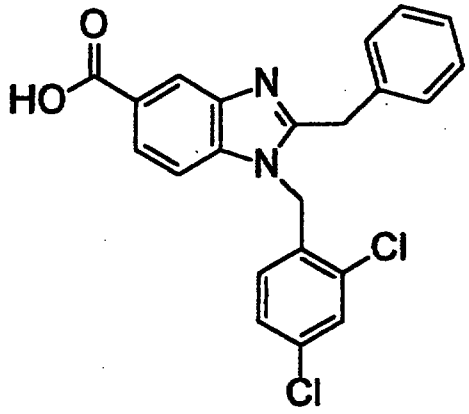


(143)

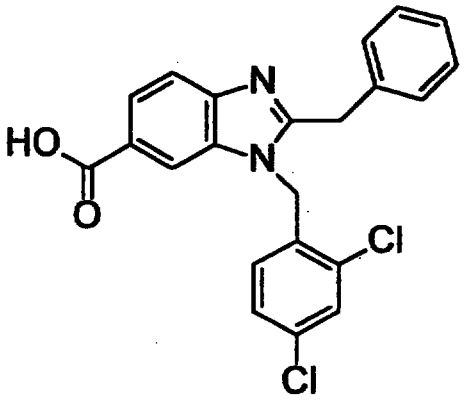
FIG. 18



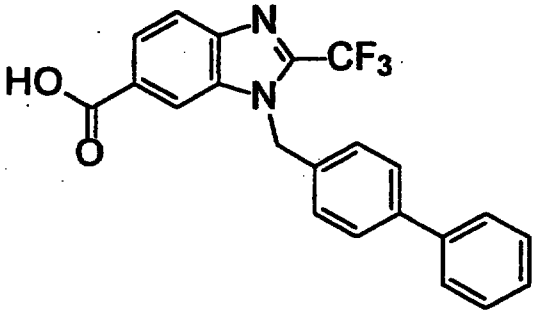
(144)



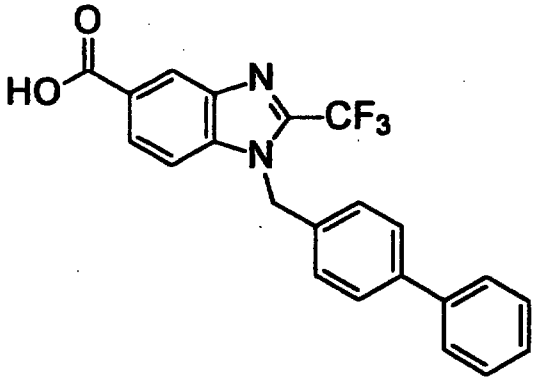
(145)



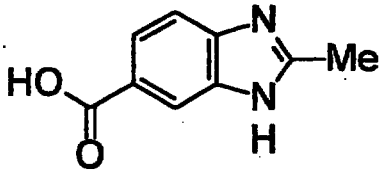
(146)



(147)

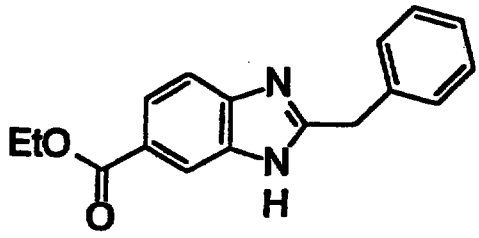


(148)

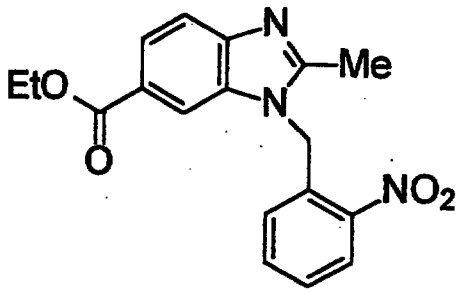


(149)

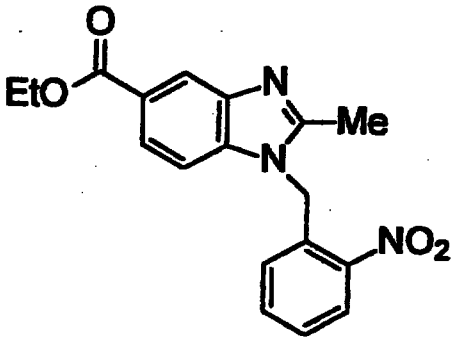
FIG. 19



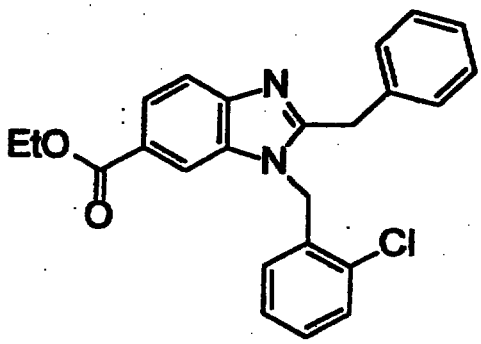
(150)



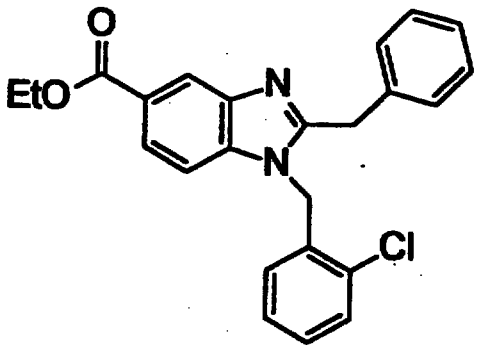
(151)



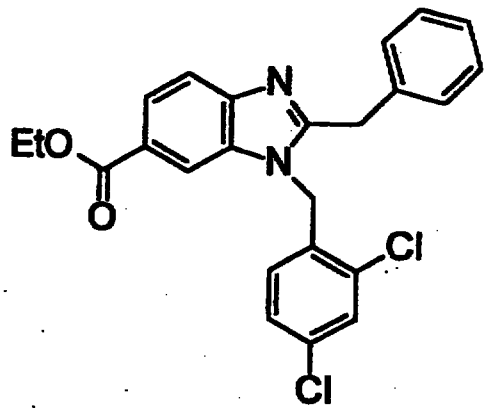
(152)



(153)

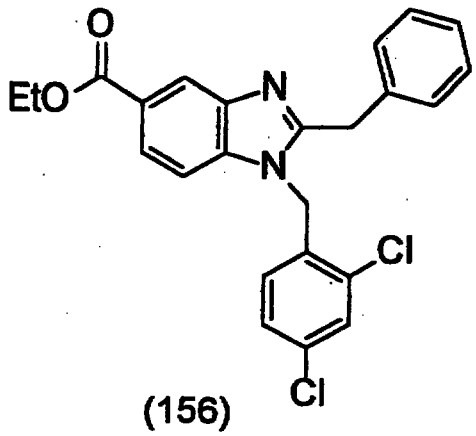


(154)

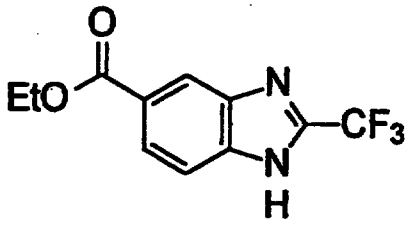


(155)

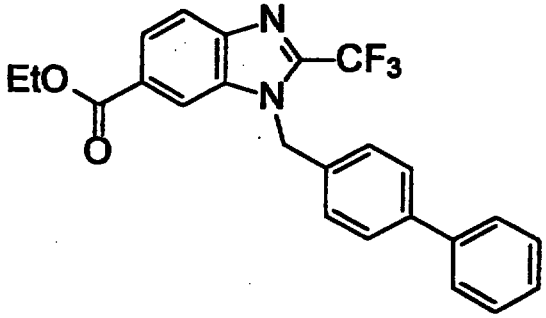
FIG. 20



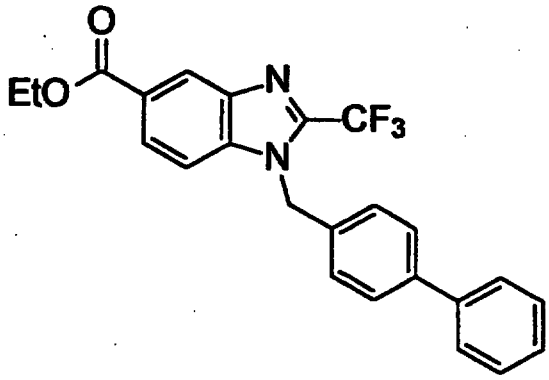
(156)



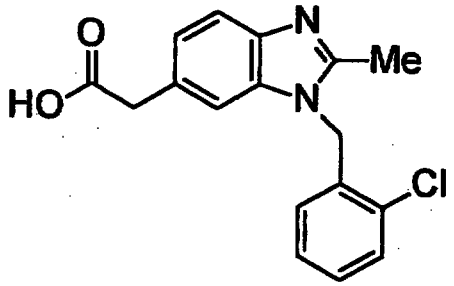
(157)



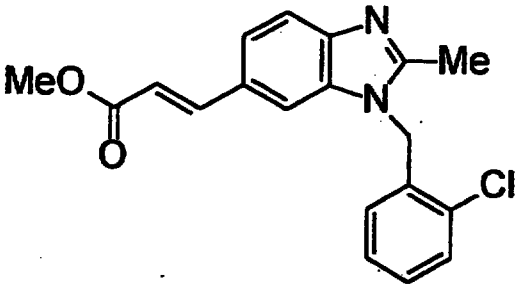
(158)



(159)

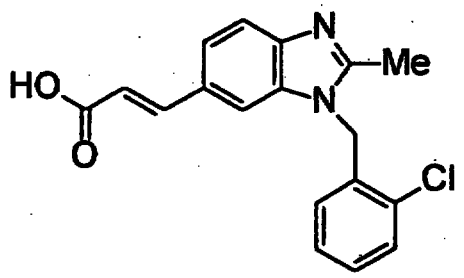


(160)

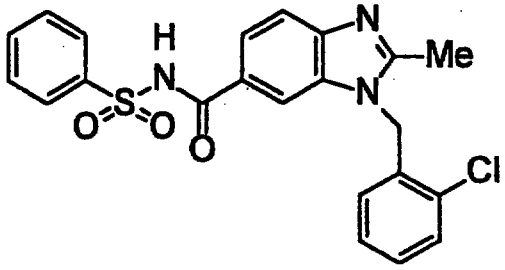


(161)

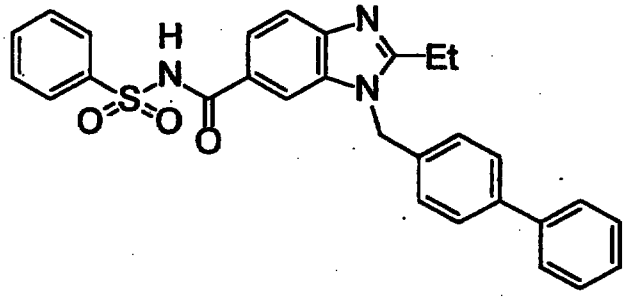
FIG. 21



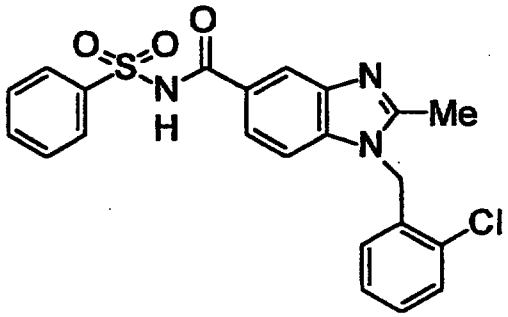
(162)



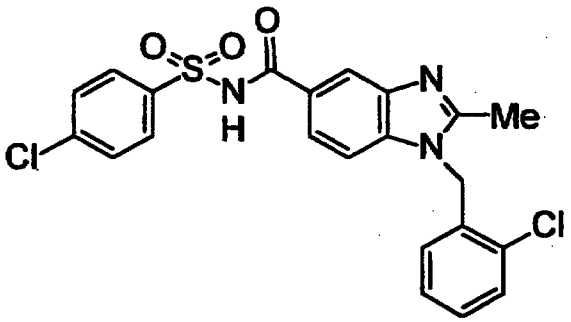
(163)



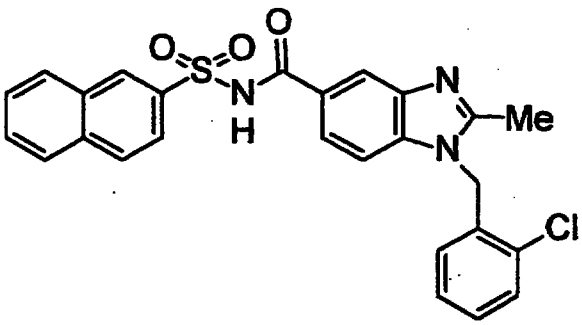
(164)



(165)

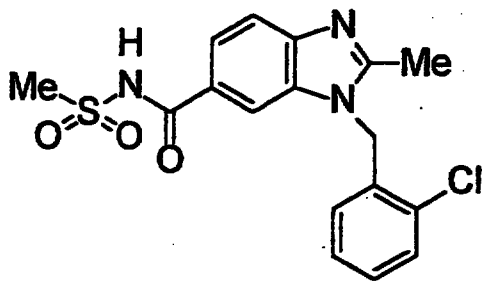


(166)

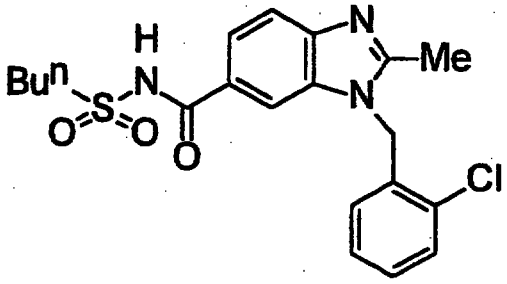


(167)

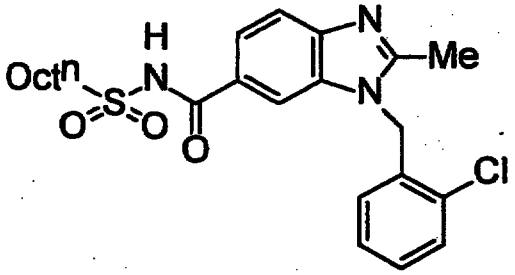
FIG. 22



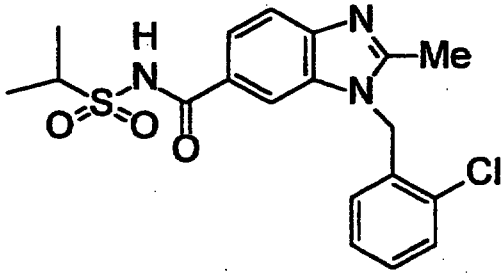
(168)



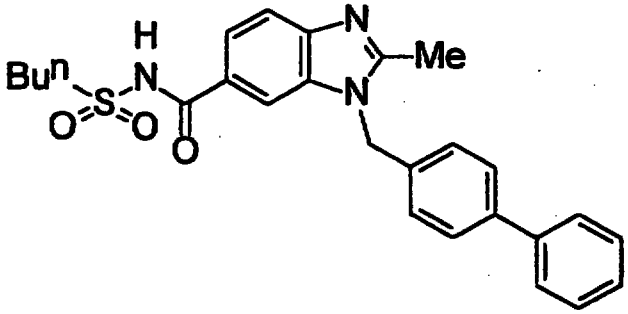
(169)



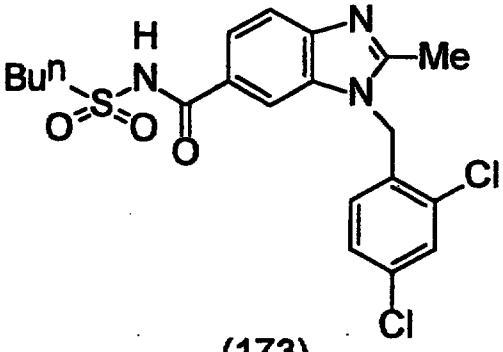
(170)



(171)

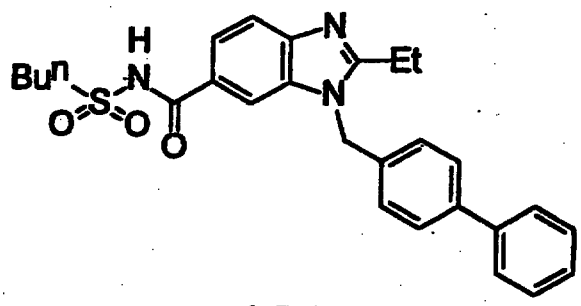


(172)

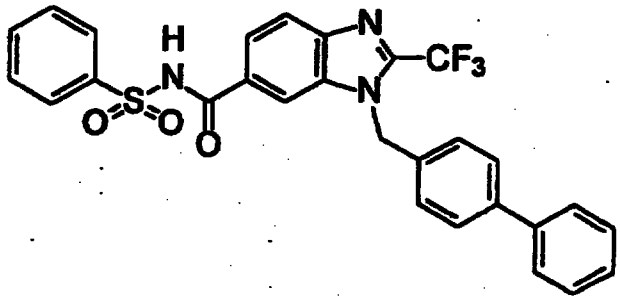


(173)

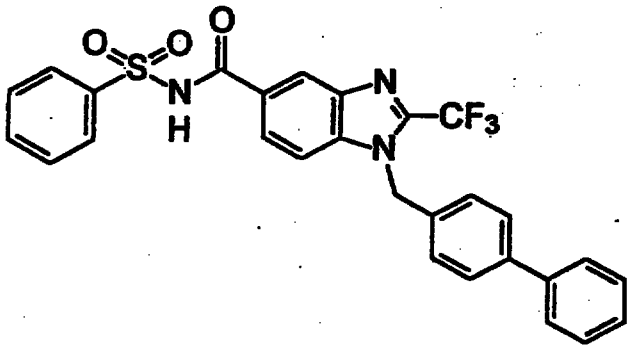
FIG. 23



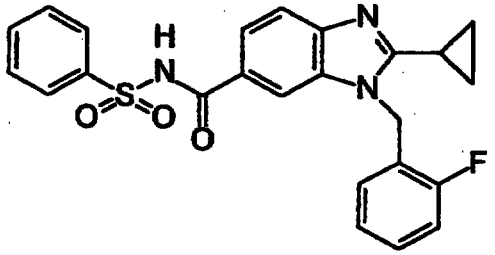
(174)



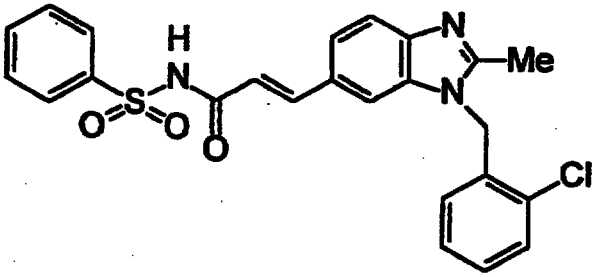
(175)



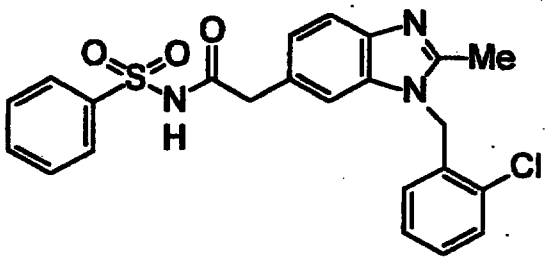
(176)



(177)

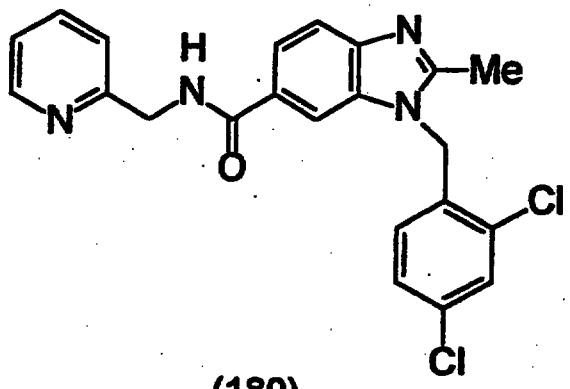


(178)

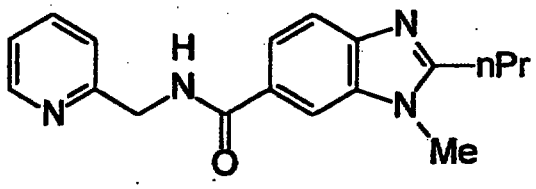


(179)

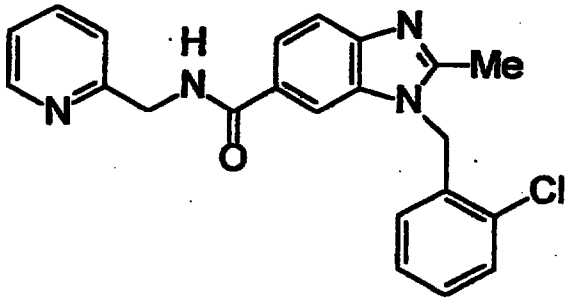
FIG. 24



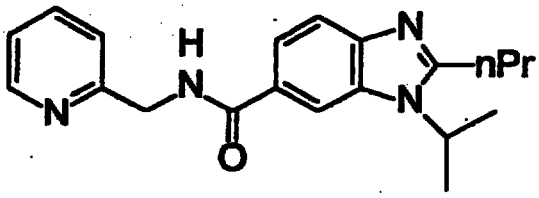
(180)



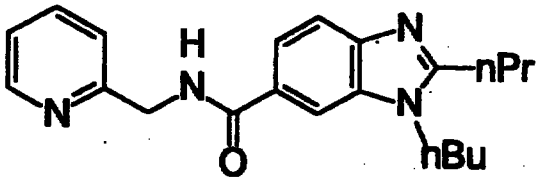
(181)



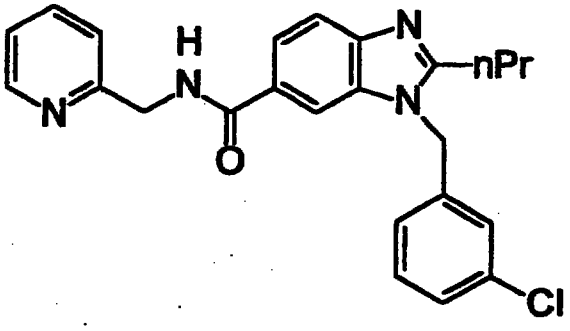
(182)



(183)

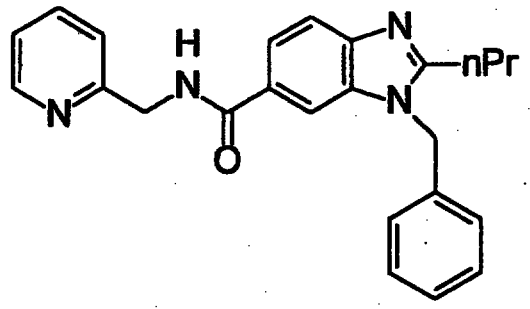


(184)

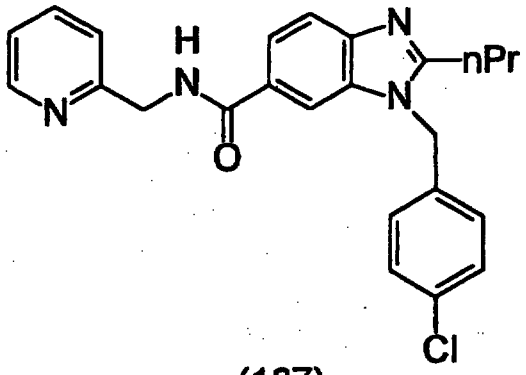


(185)

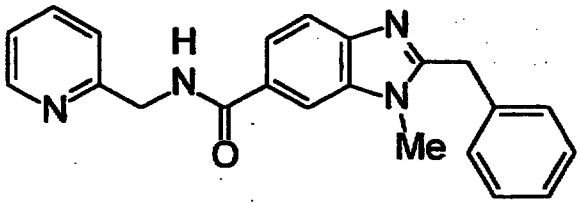
FIG. 25



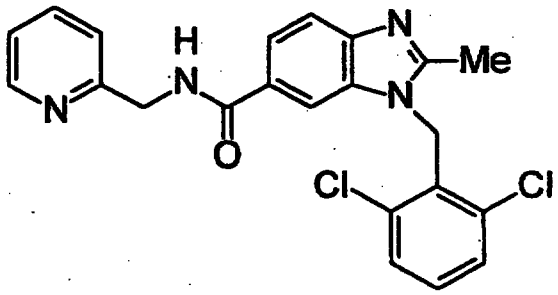
(186)



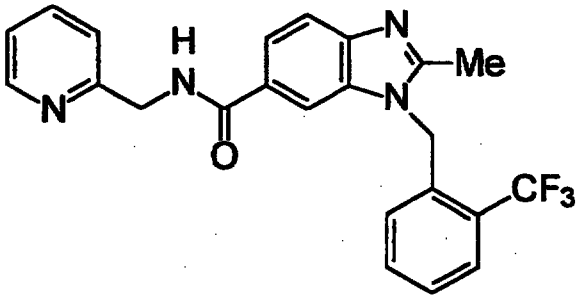
(187)



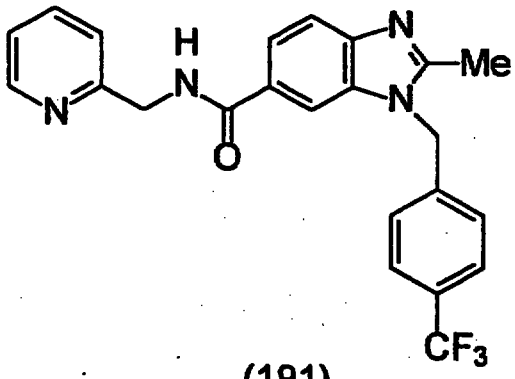
(188)



(189)

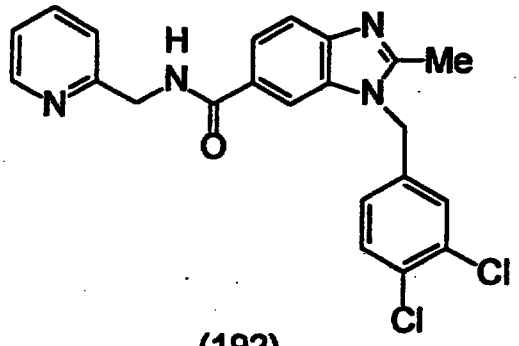


(190)

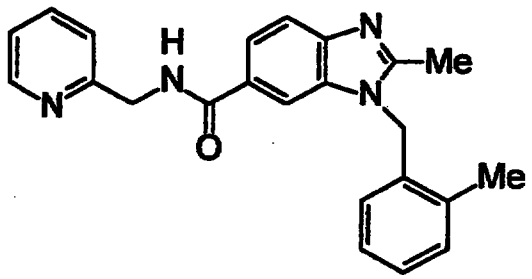


(191)

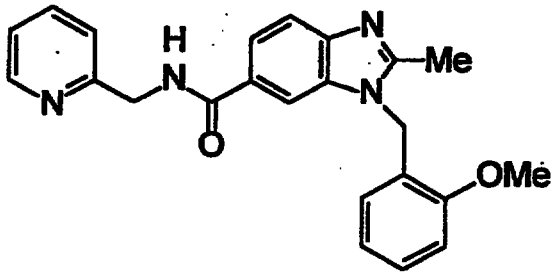
FIG. 26



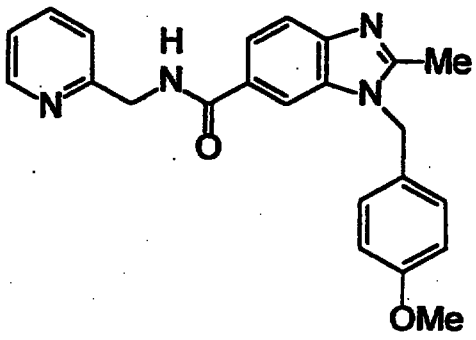
(192)



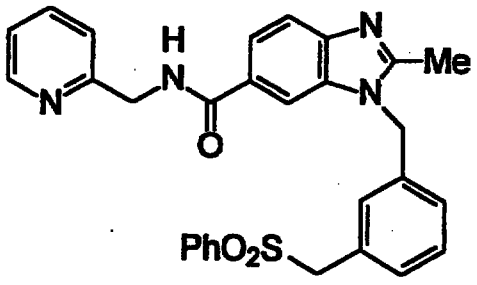
(193)



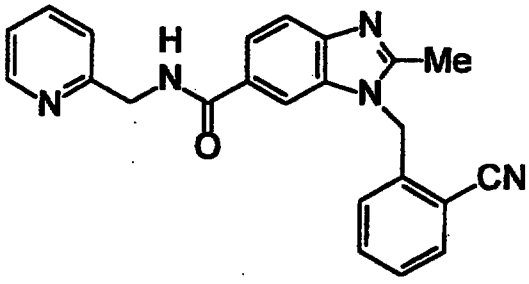
(194)



(195)

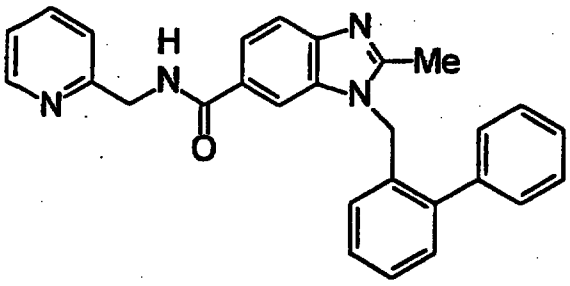


(196)

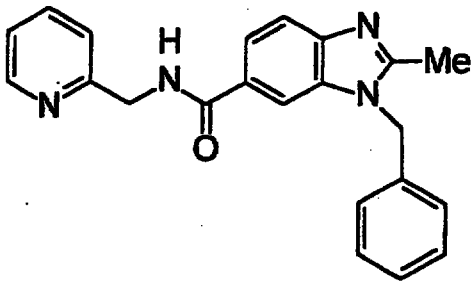


(197)

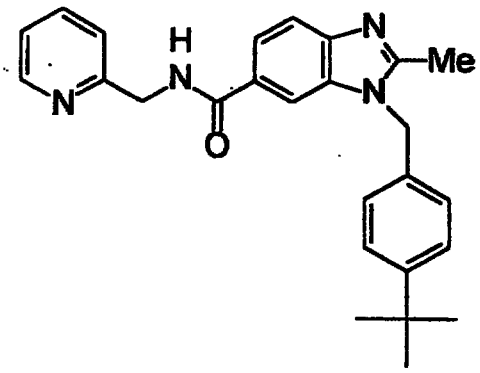
FIG. 27



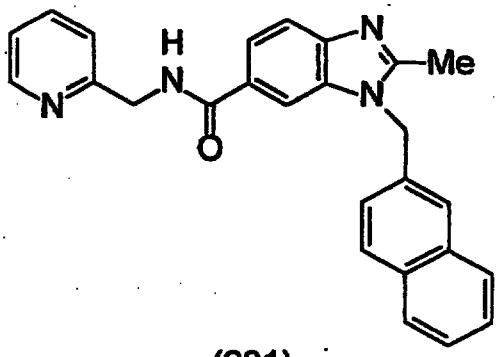
(198)



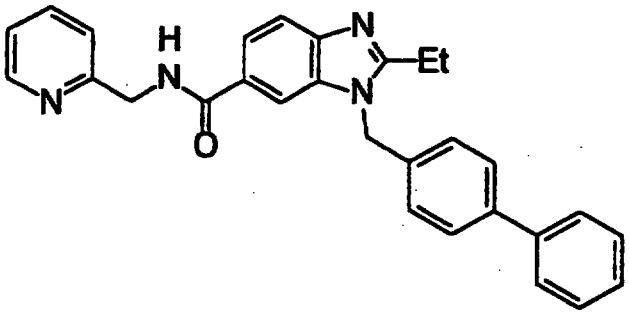
(199)



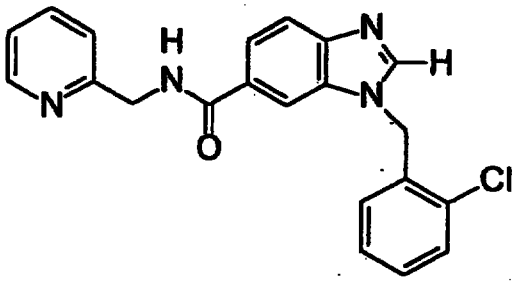
(200)



(201)

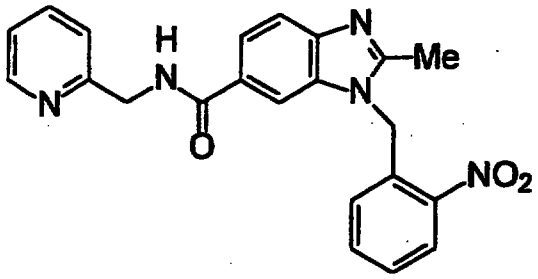


(202)

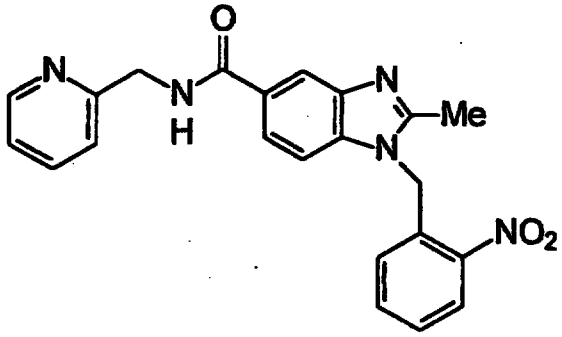


(203)

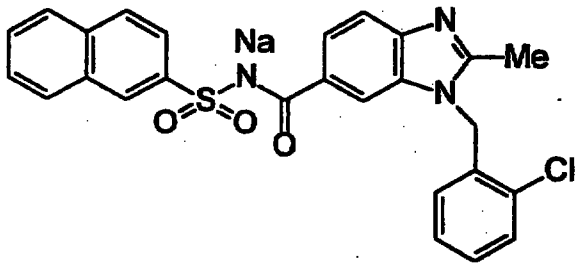
FIG. 28



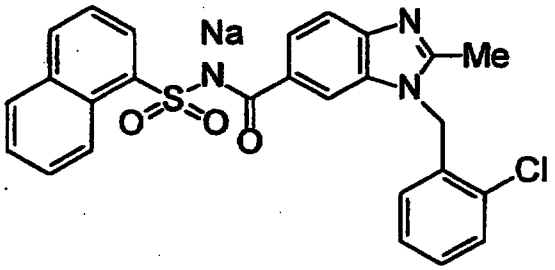
(204)



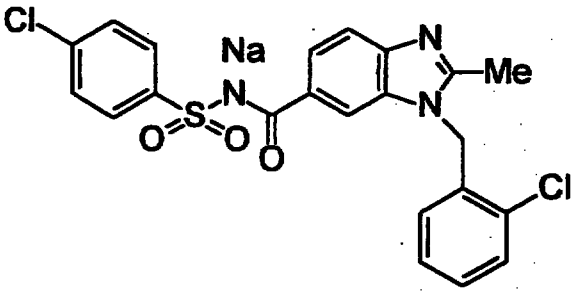
(205)



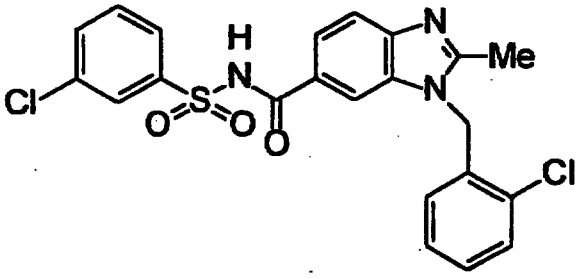
(206)



(207)

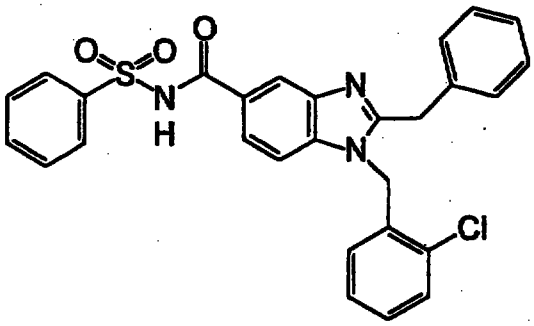


(208)

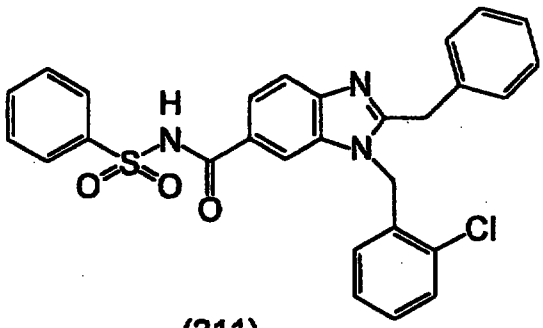


(209)

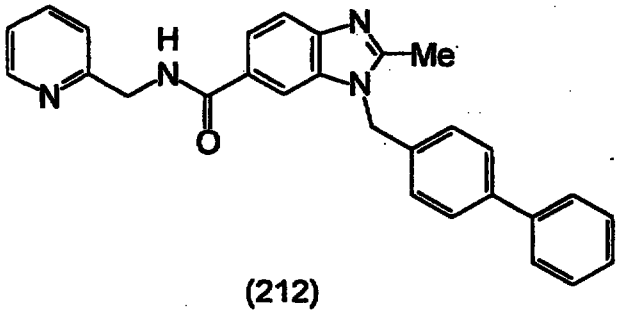
FIG. 29



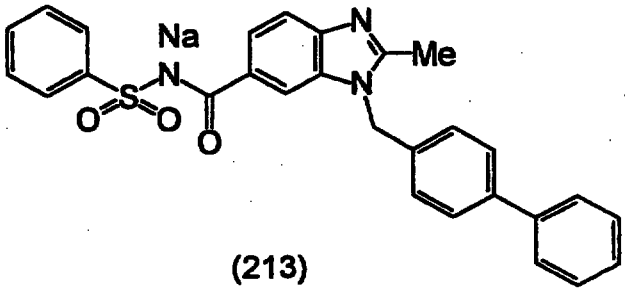
(210)



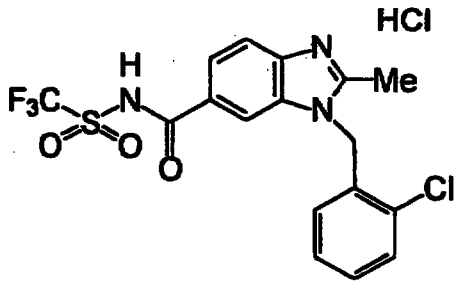
(211)



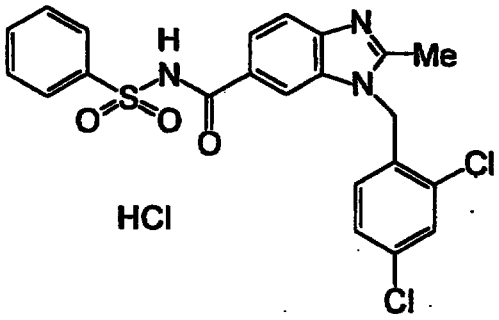
(212)



(213)

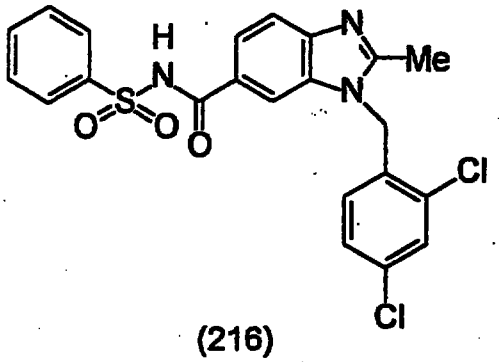


(214)

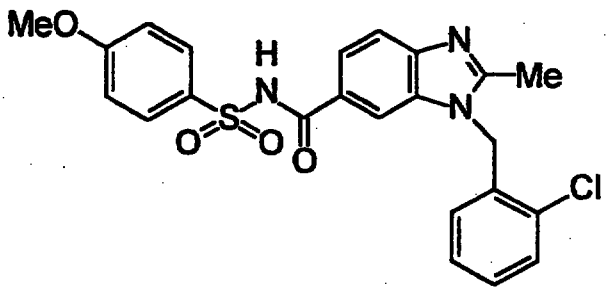


(215)

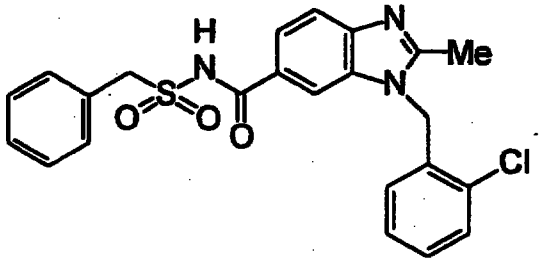
FIG. 30



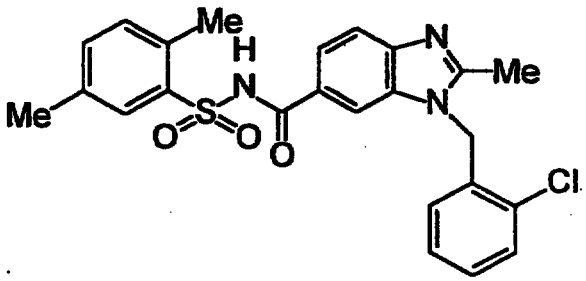
(216)



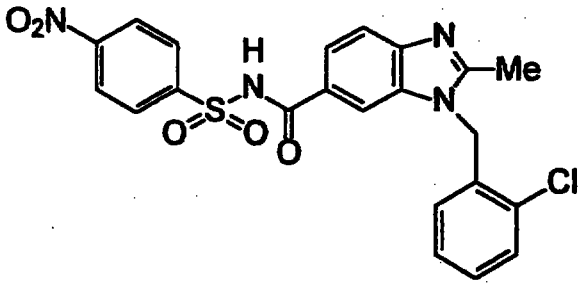
(217)



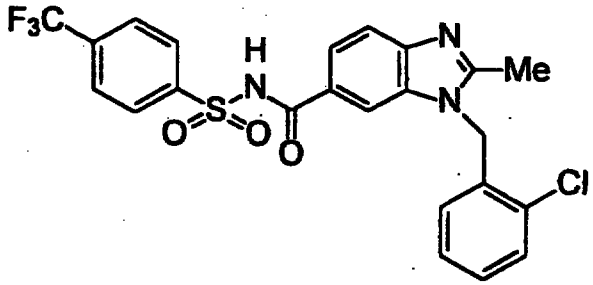
(218)



(219)

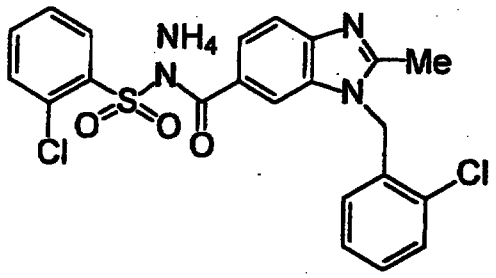


(220)

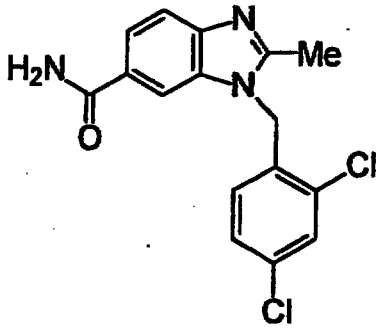


(221)

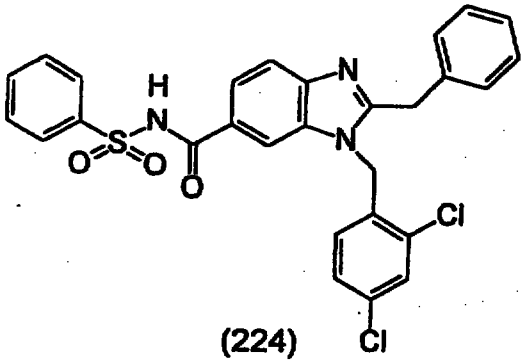
FIG. 31



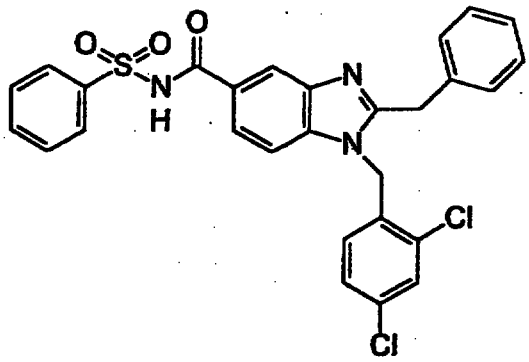
(222)



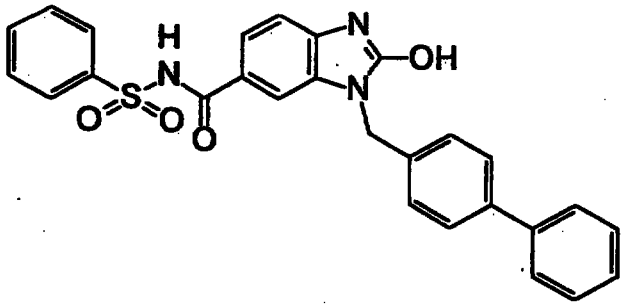
(223)



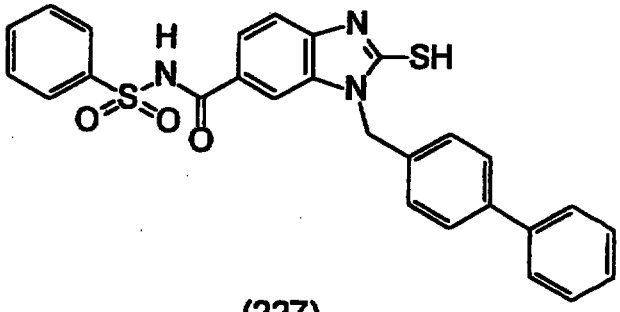
(224)



(225)

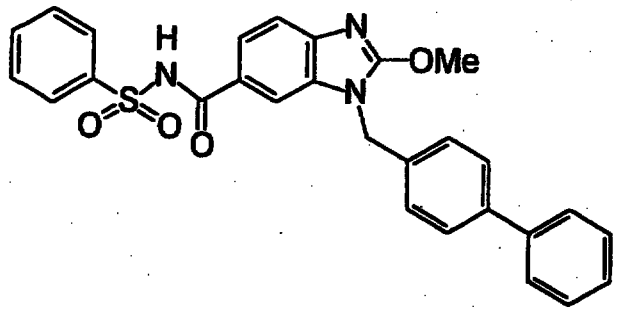


(226)

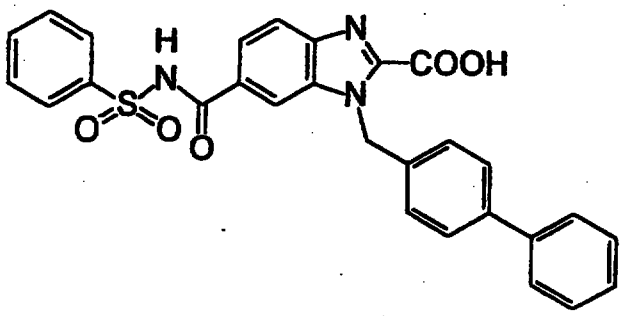


(227)

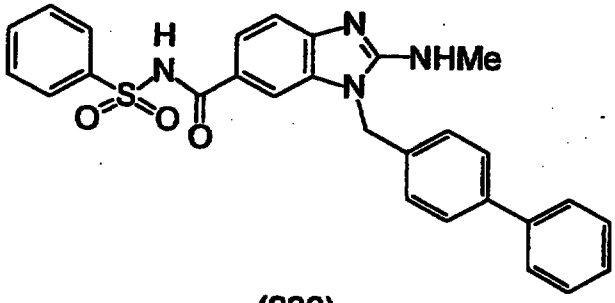
FIG. 32



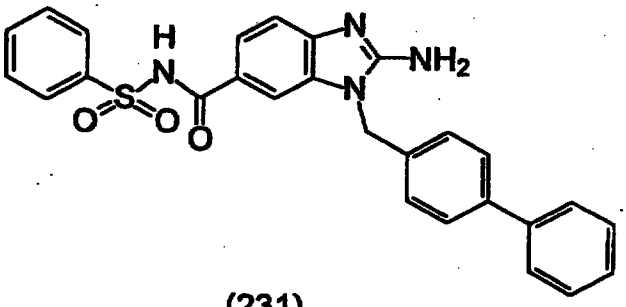
(228)



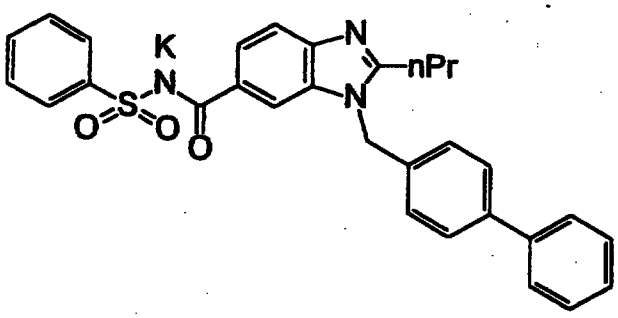
(229)



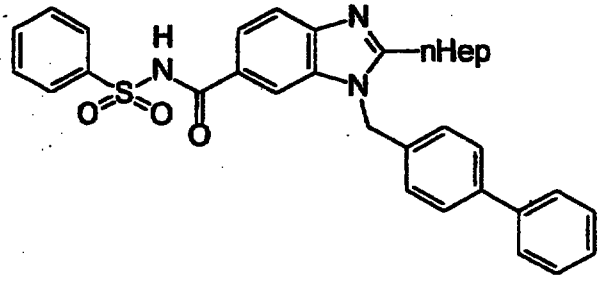
(230)



(231)

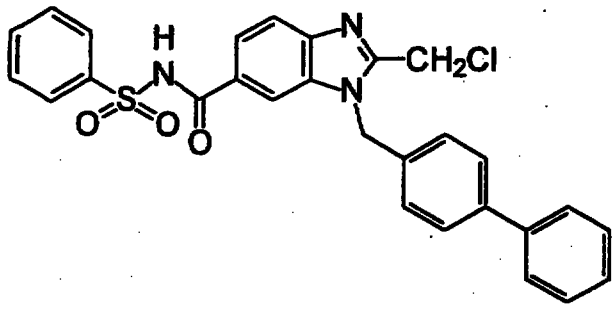


(232)

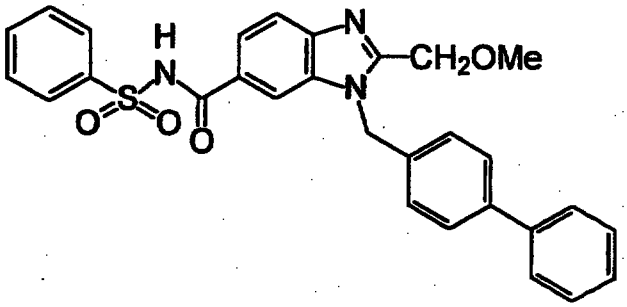


(233)

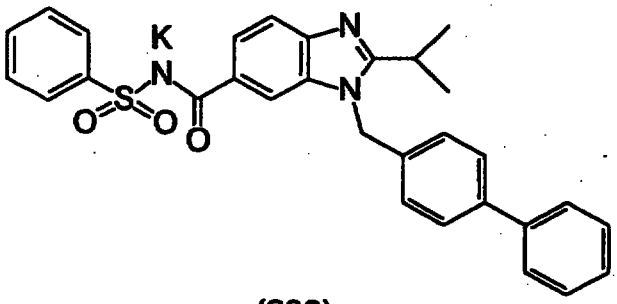
FIG. 33



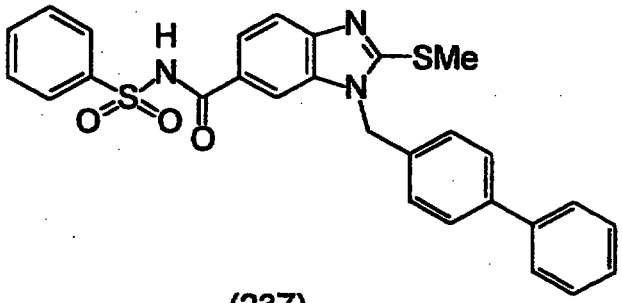
(234)



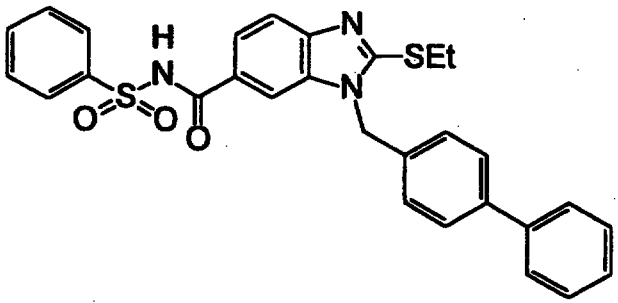
(235)



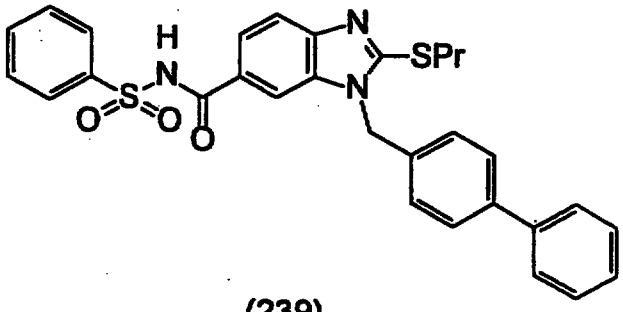
(236)



(237)

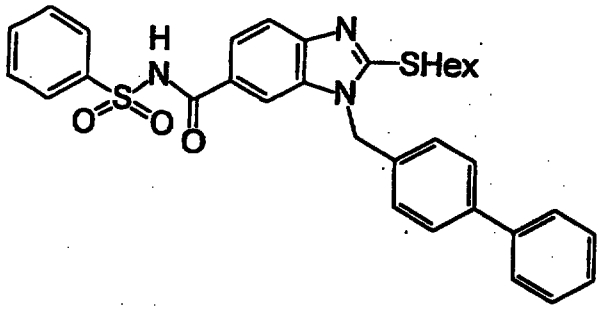


(238)

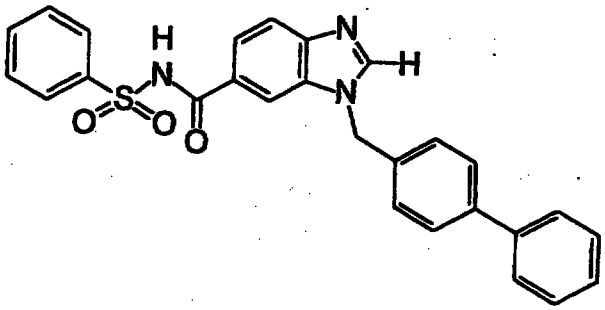


(239)

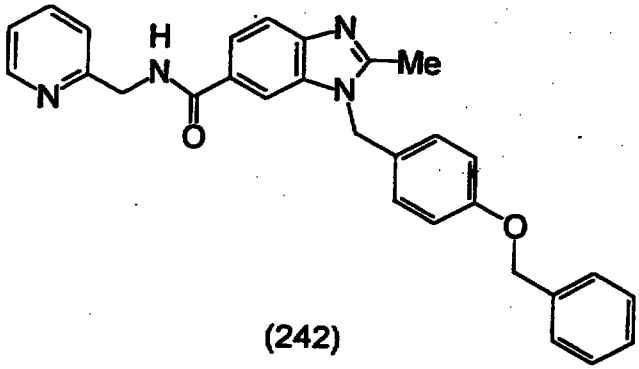
FIG. 34



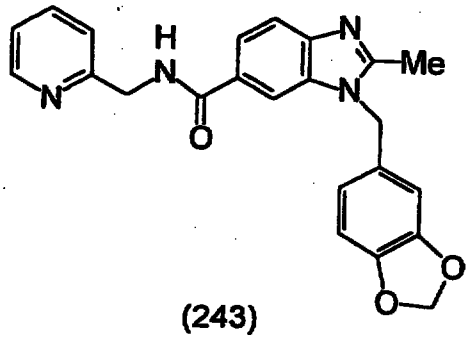
(240)



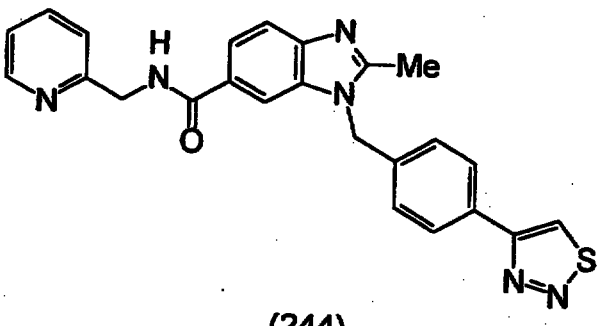
(241)



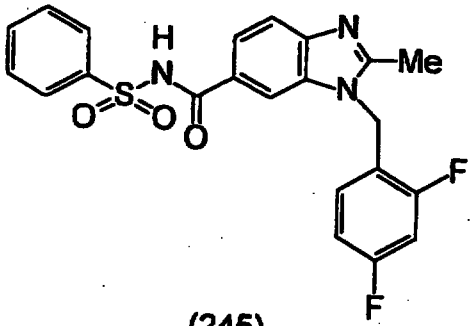
(242)



(243)

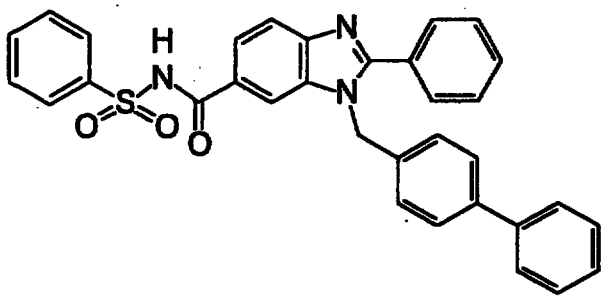


(244)

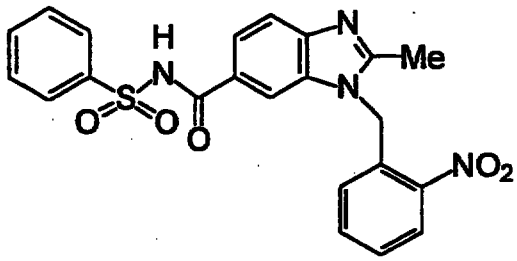


(245)

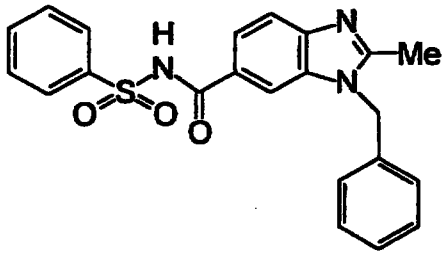
FIG. 35



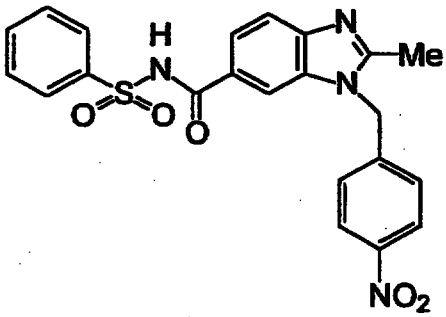
(246)



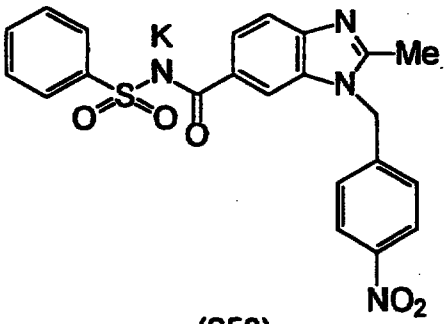
(247)



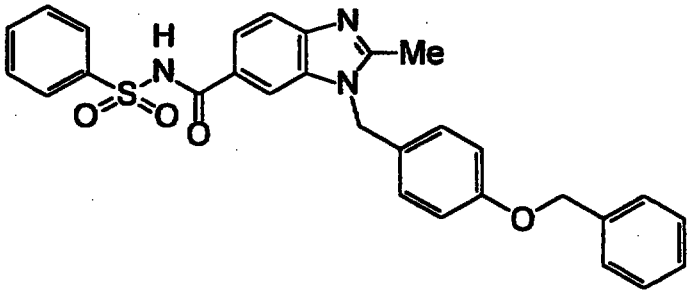
(248)



(249)

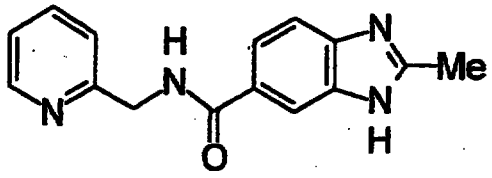


(250)

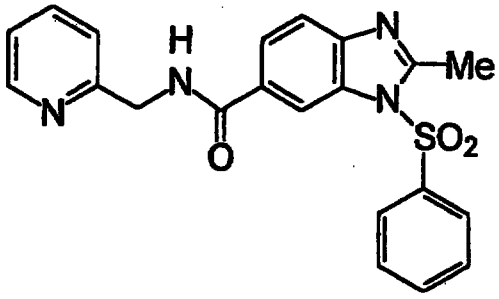


(251)

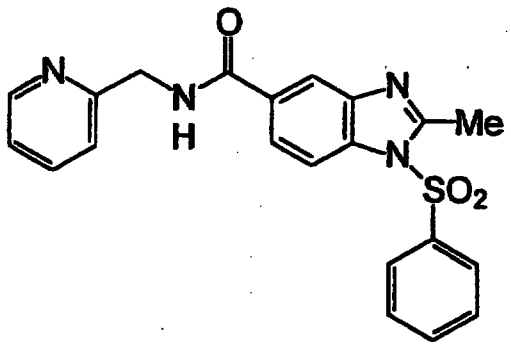
FIG. 36



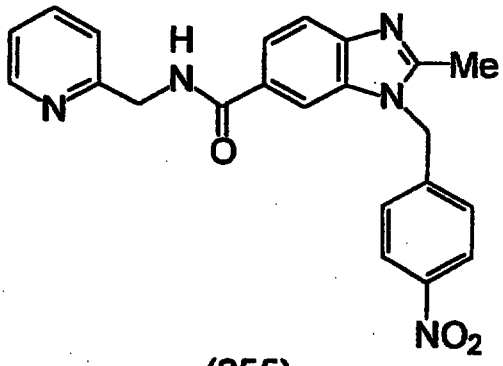
(252)



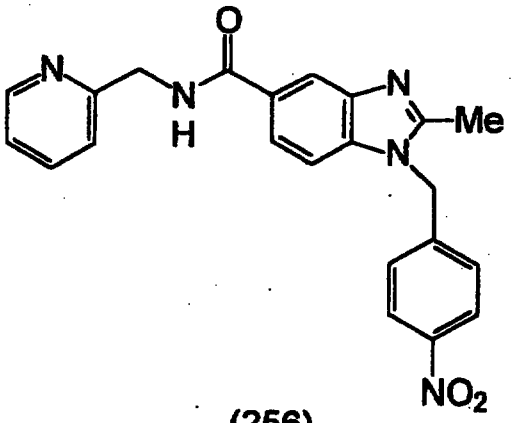
(253)



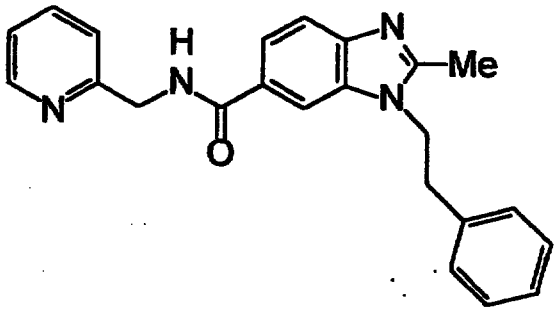
(254)



(255)

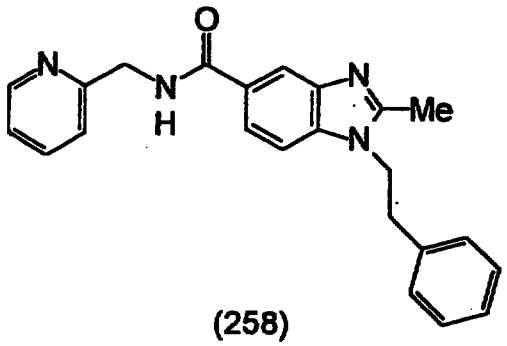


(256)

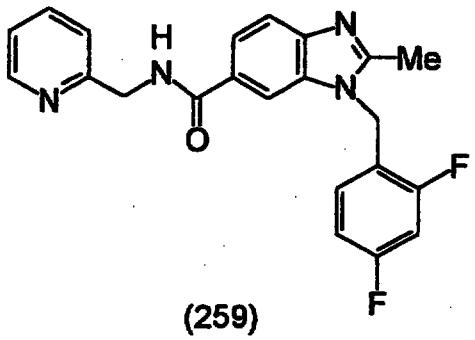


(257)

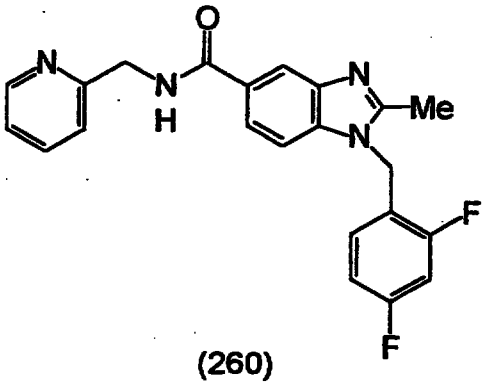
FIG. 37



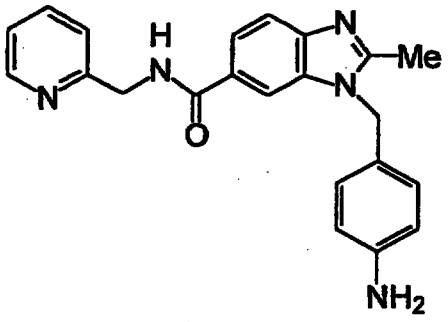
(258)



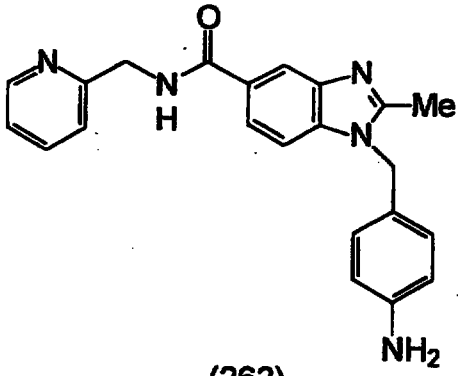
(259)



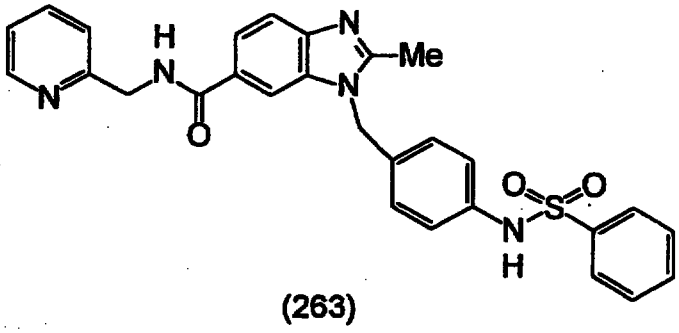
(260)



(261)

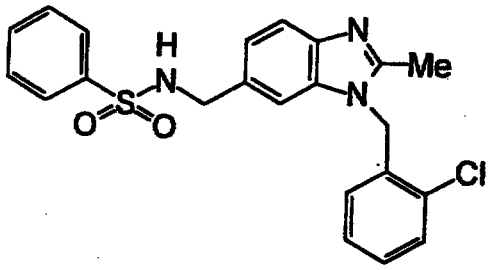


(262)

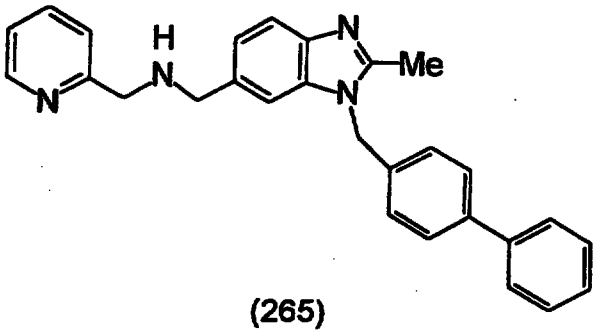


(263)

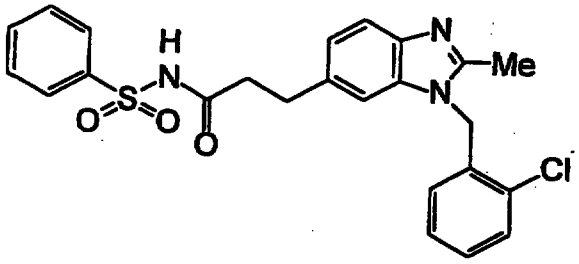
FIG. 38



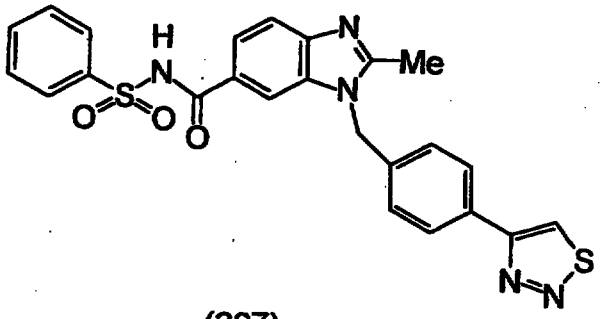
(264)



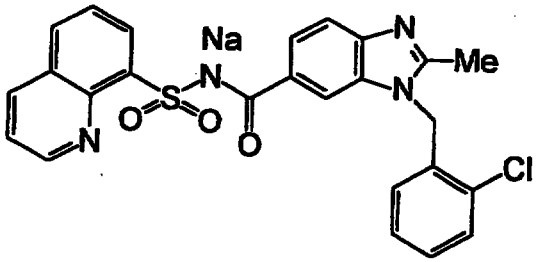
(265)



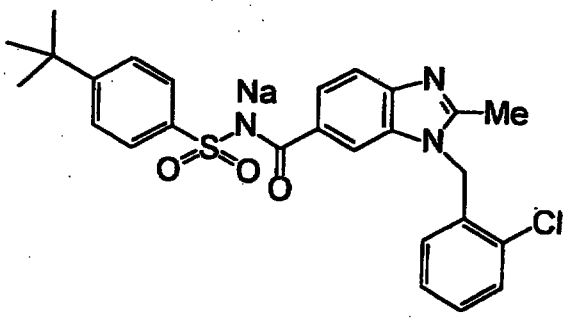
(266)



(267)

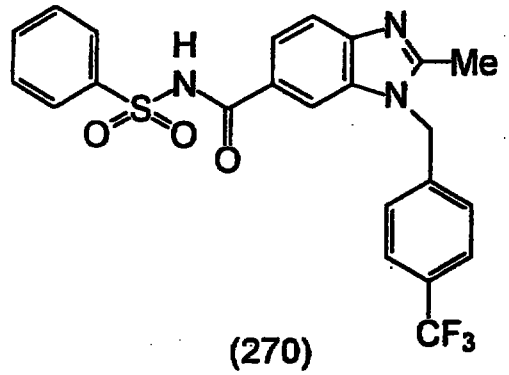


(268)

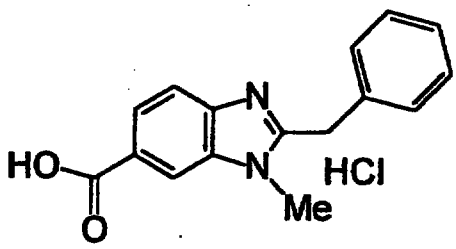


(269)

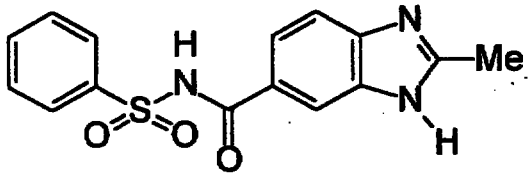
FIG. 39



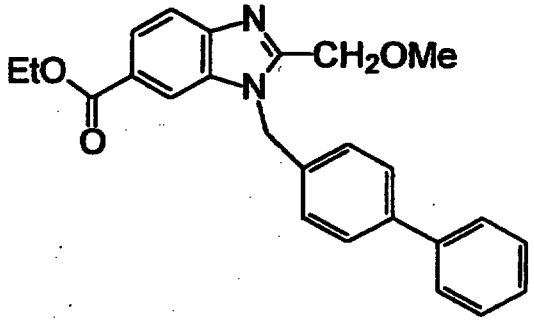
(270)



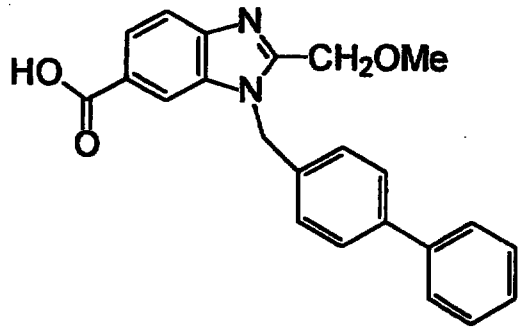
(271)



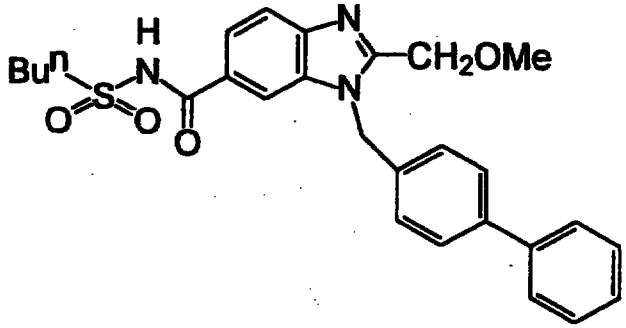
(272)



(273)

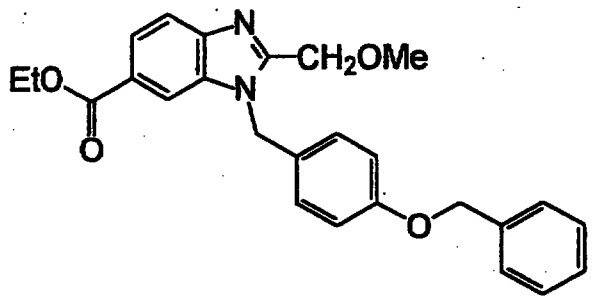


(274)

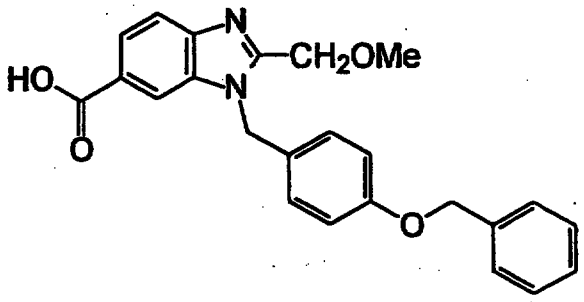


(275)

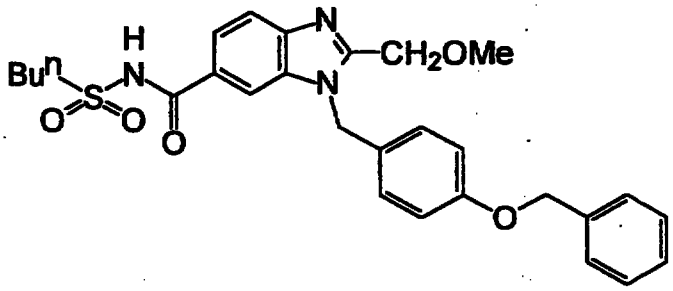
FIG. 40



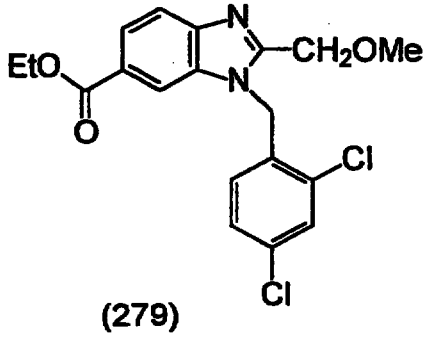
(276)



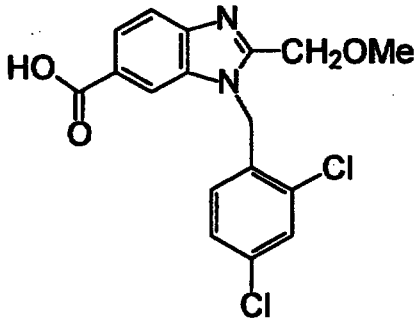
(277)



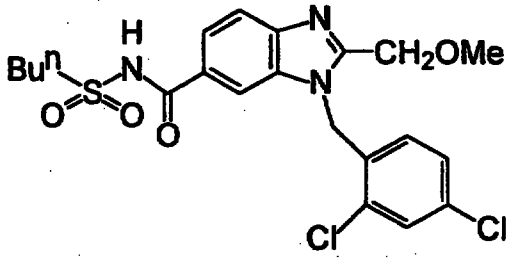
(278)



(279)

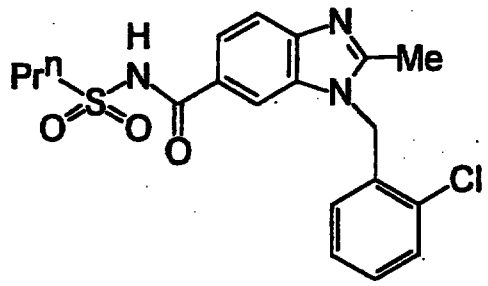


(280)

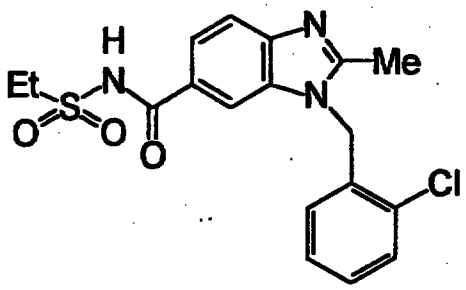


(281)

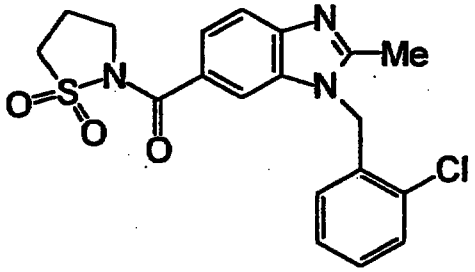
FIG. 41



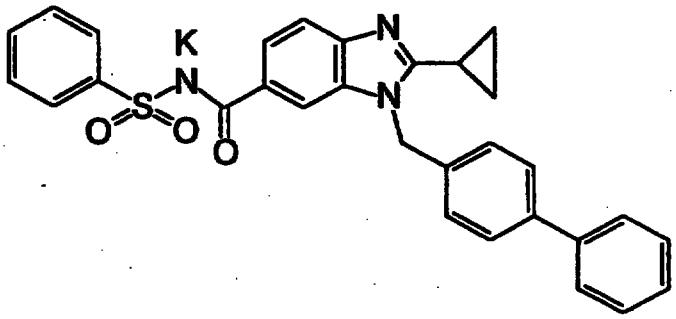
(282)



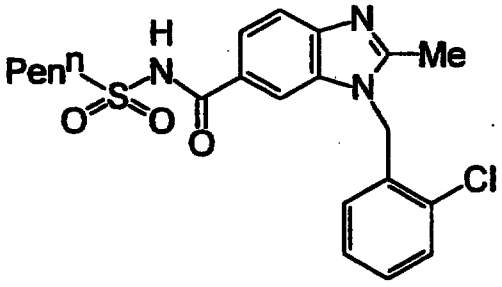
(283)



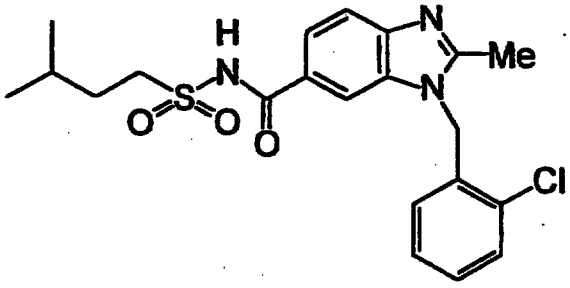
(284)



(285)

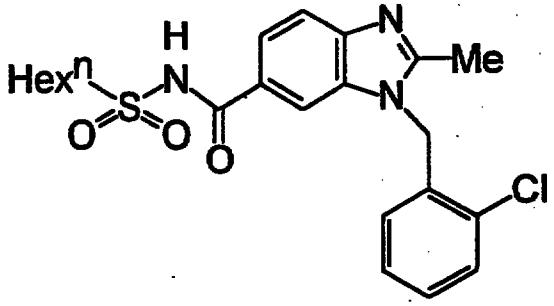


(286)

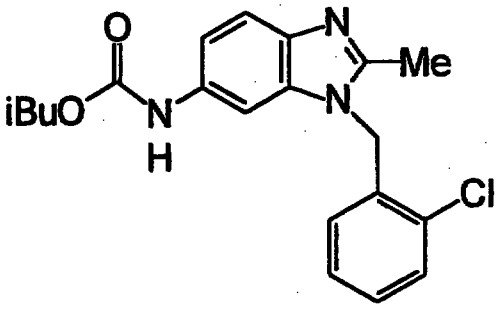


(287)

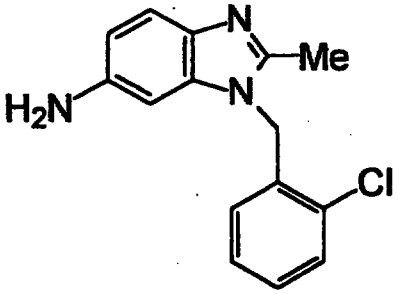
FIG. 42



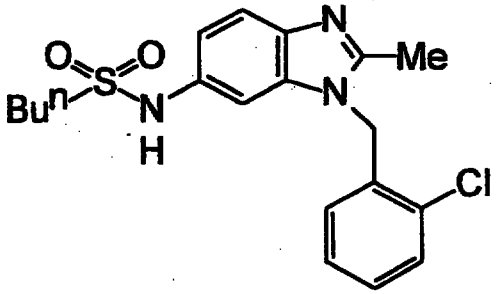
(288)



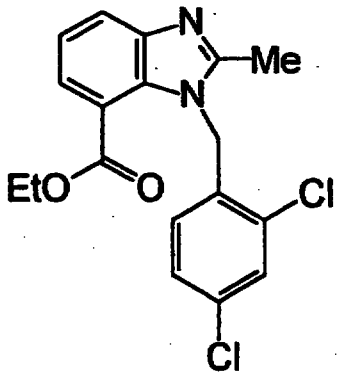
(289)



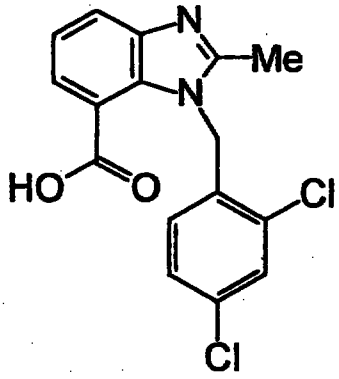
(290)



(291)

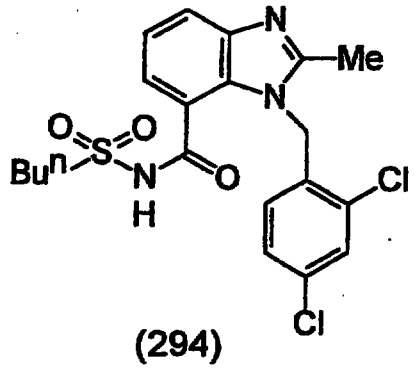


(292)

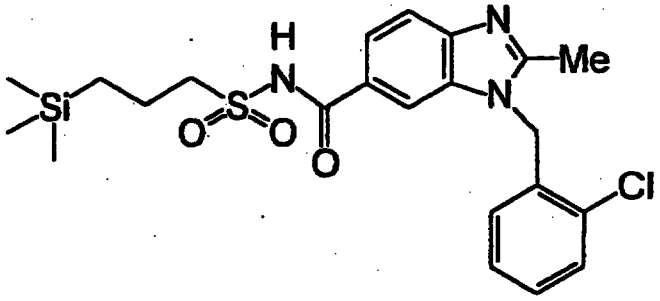


(293)

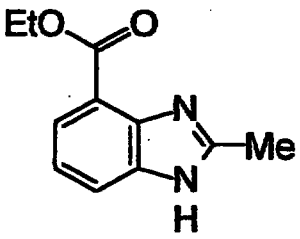
FIG. 43



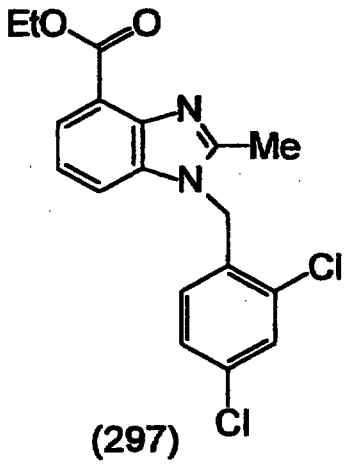
(294)



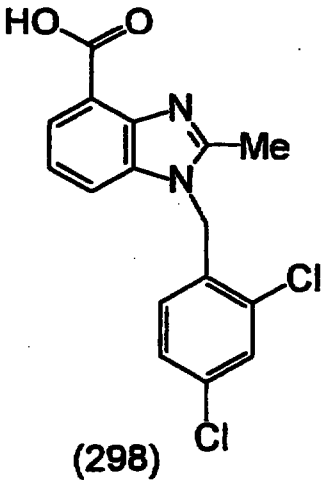
(295)



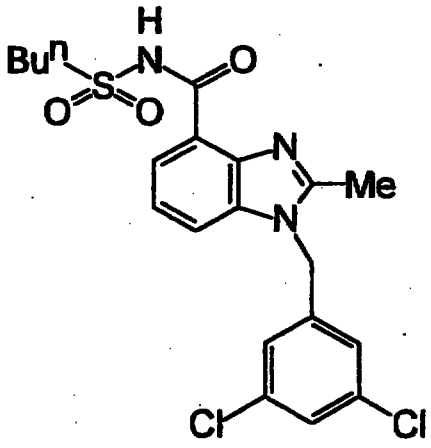
(296)



(297)

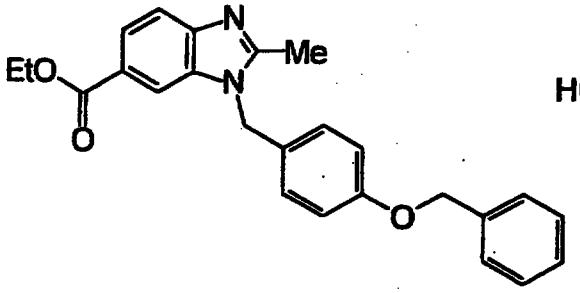


(298)

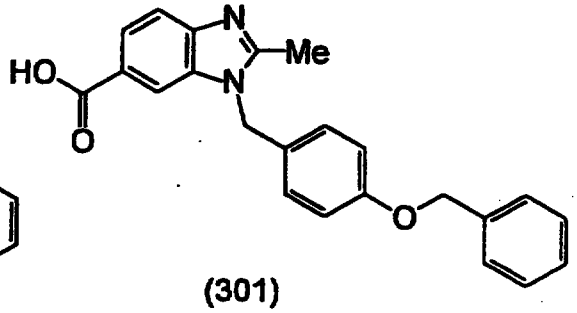


(299)

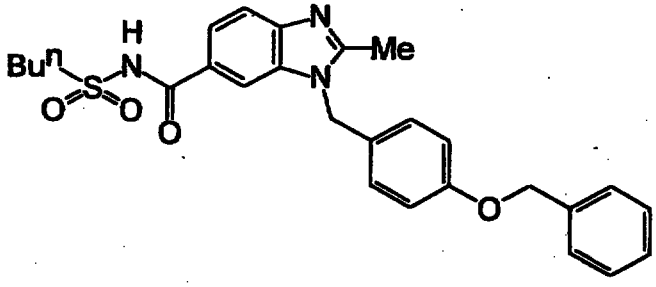
FIG. 44



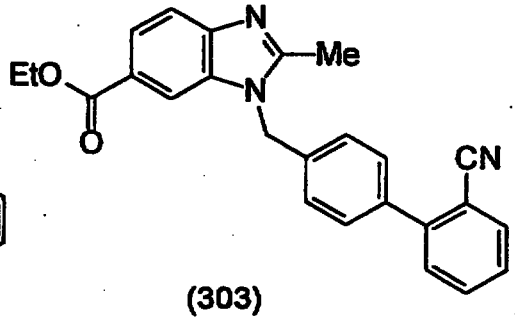
(300)



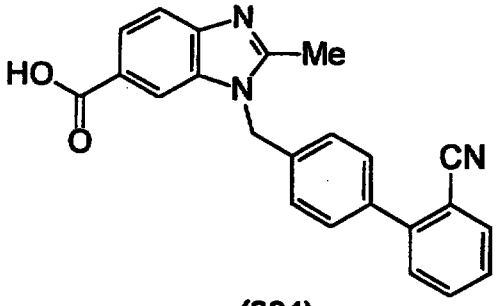
(301)



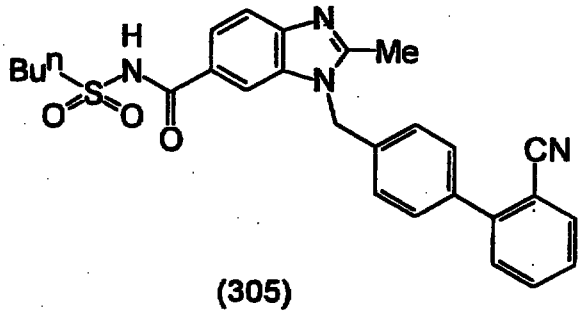
(302)



(303)

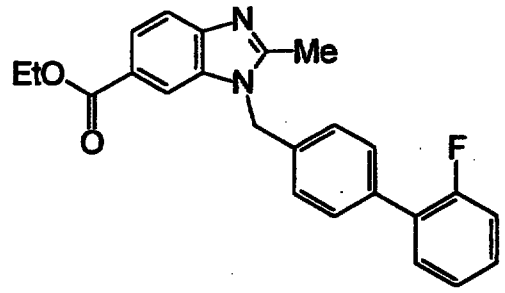


(304)

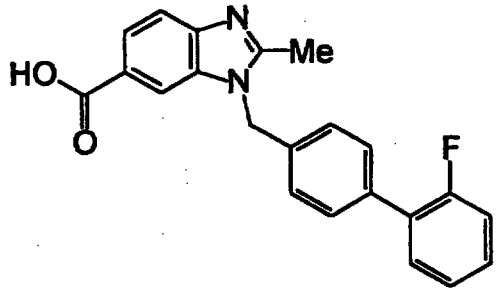


(305)

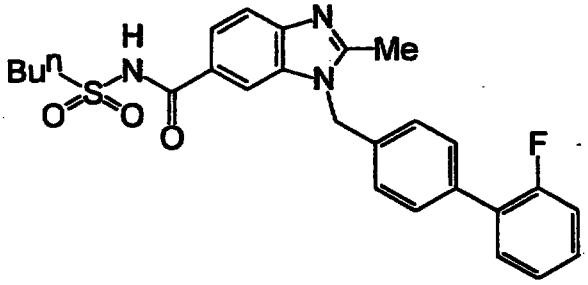
FIG. 45



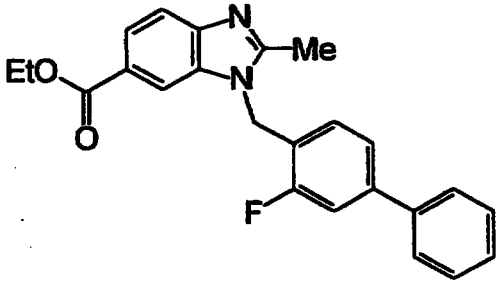
(306)



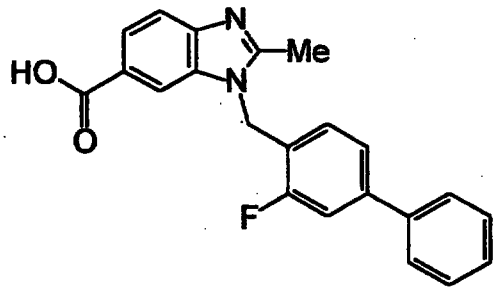
(307)



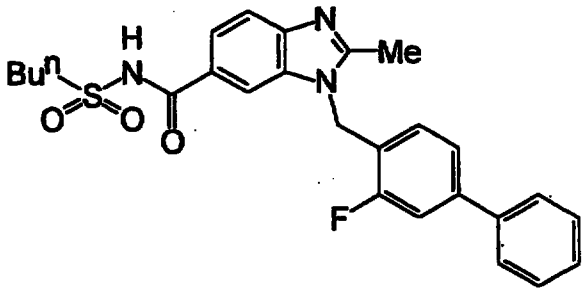
(308)



(309)

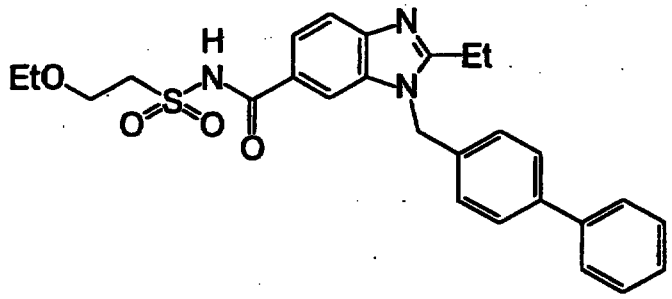


(310)

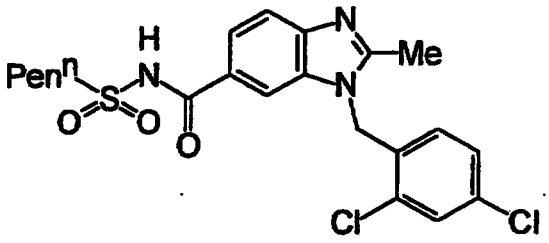


(311)

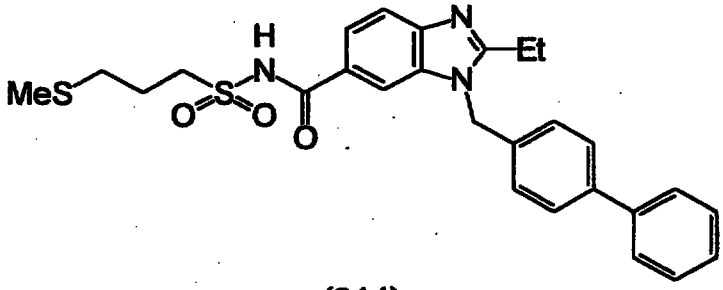
FIG. 46



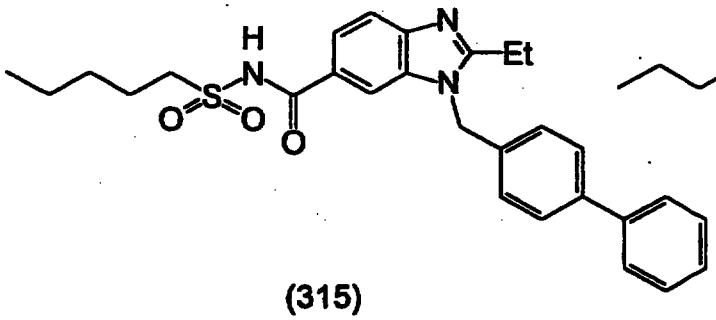
(312)



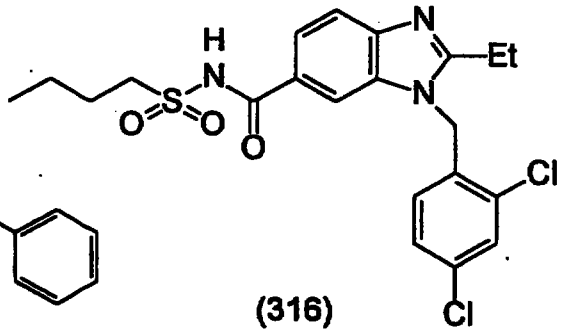
(313)



(314)

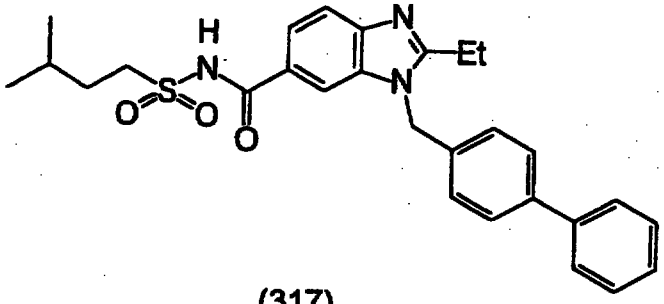


(315)

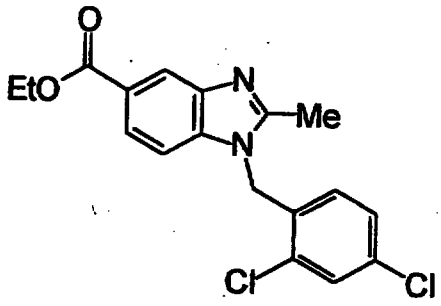


(316)

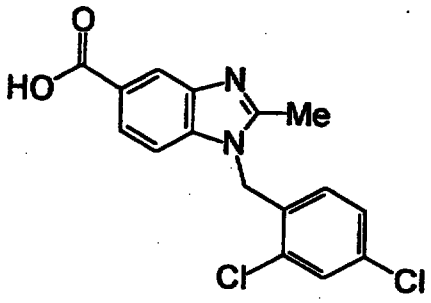
FIG. 47



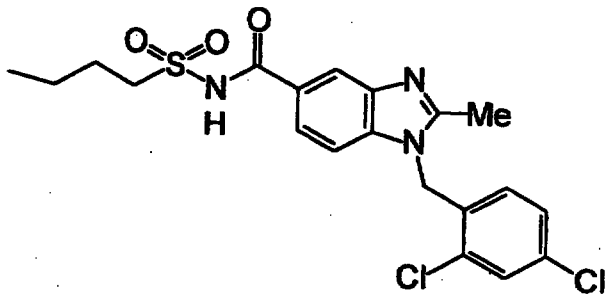
(317)



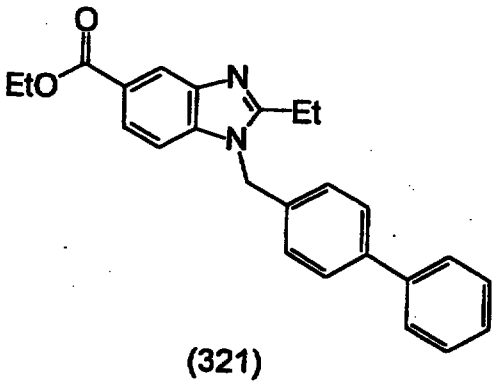
(318)



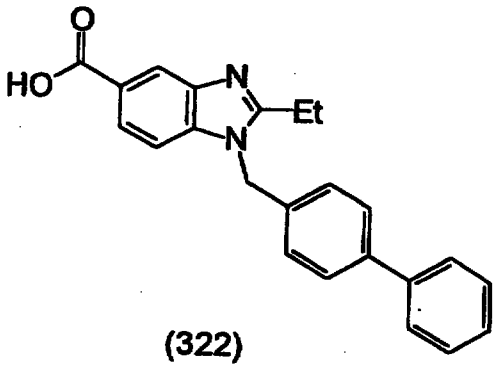
(319)



(320)

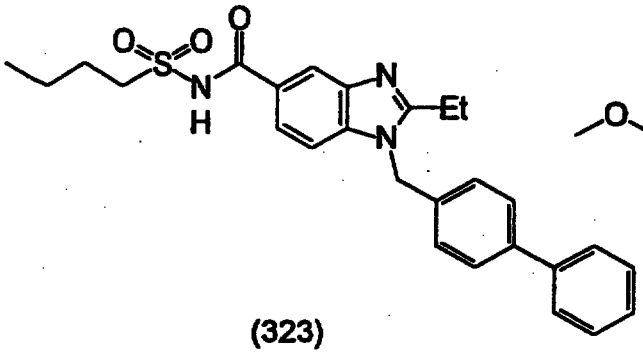


(321)

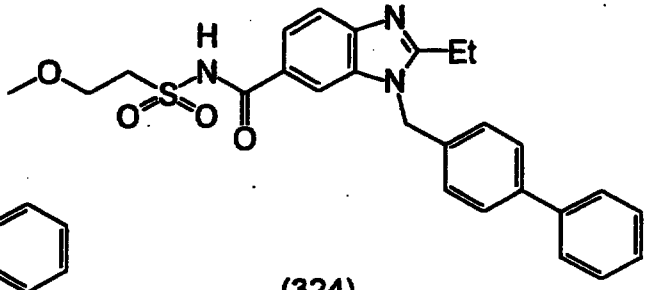


(322)

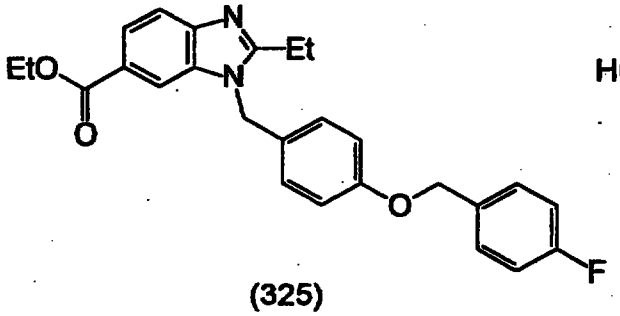
FIG. 48



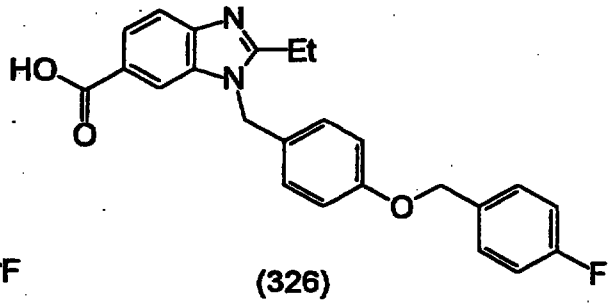
(323)



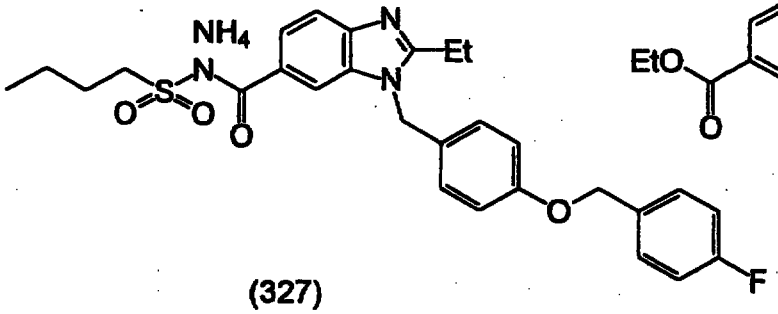
(324)



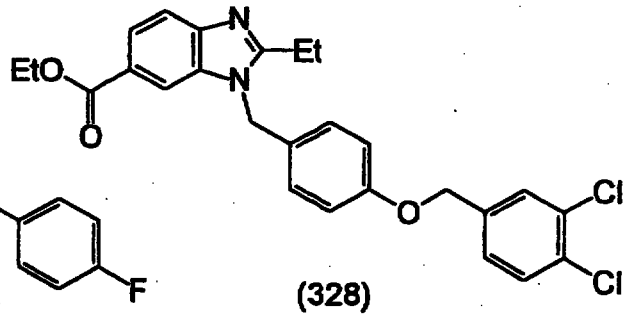
(325)



(326)

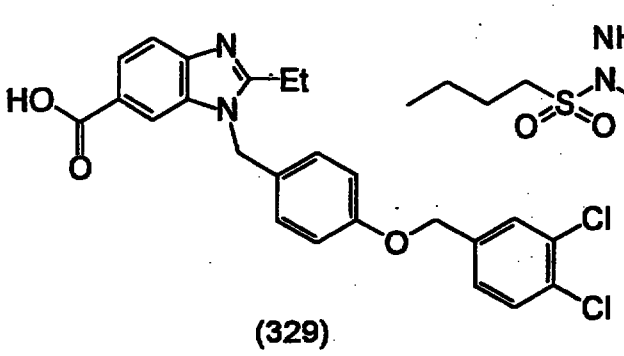


(327)

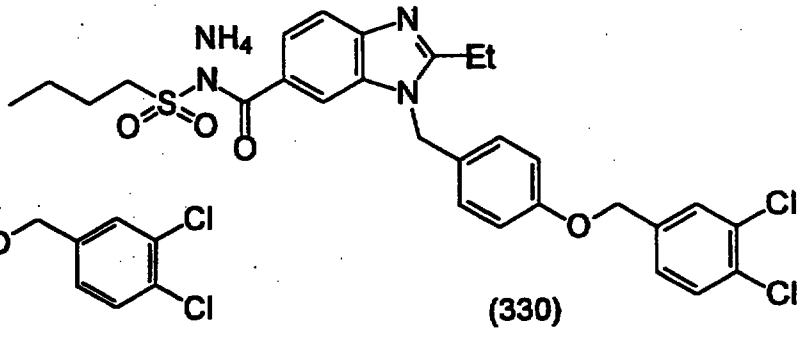


(328)

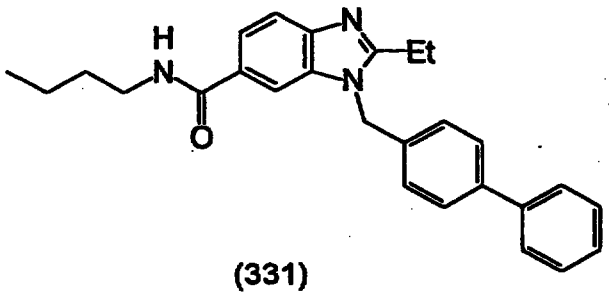
FIG. 49



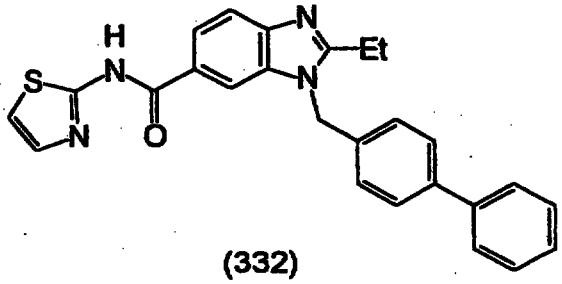
(329)



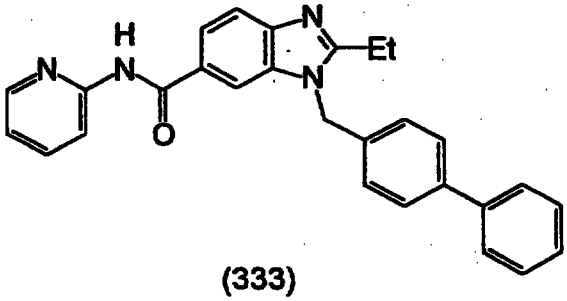
(330)



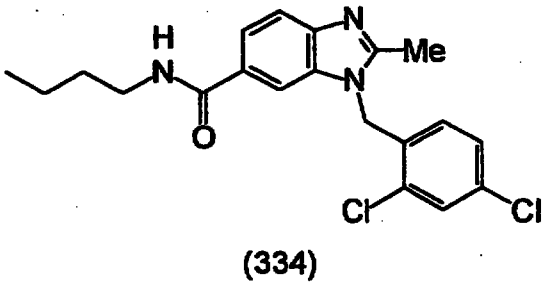
(331)



(332)

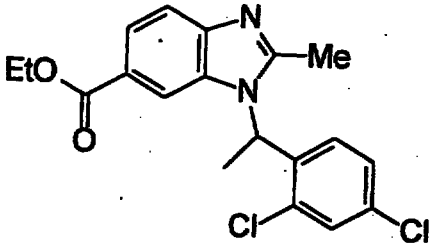


(333)

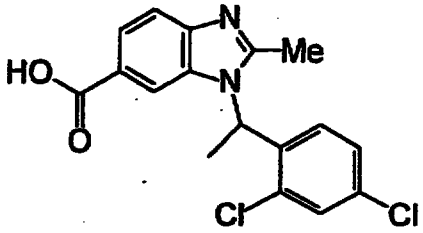


(334)

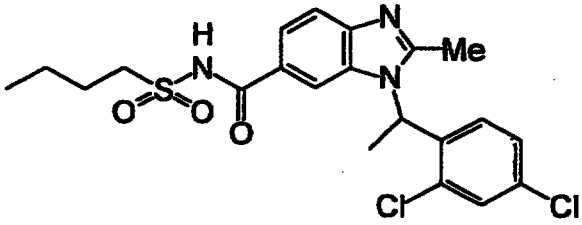
FIG. 50



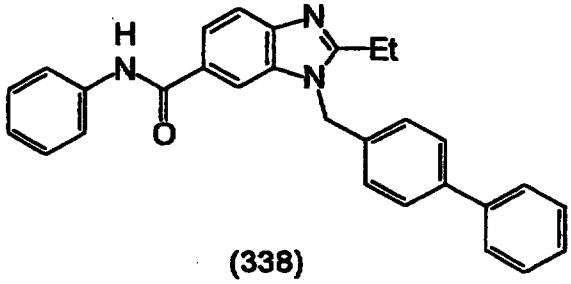
(335)



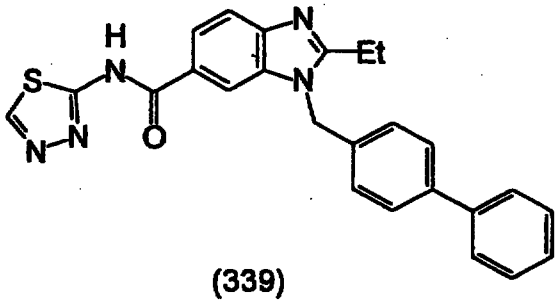
(336)



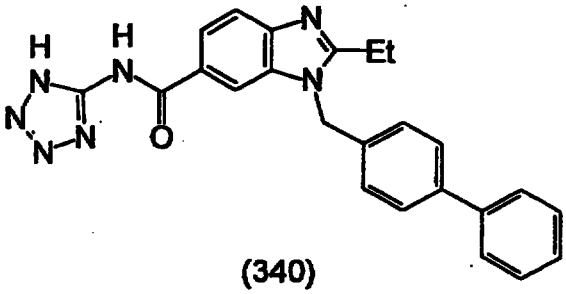
(337)



(338)

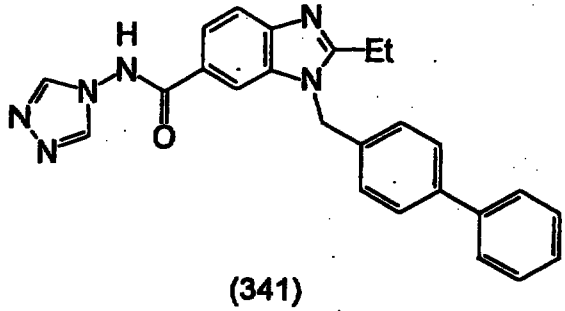


(339)

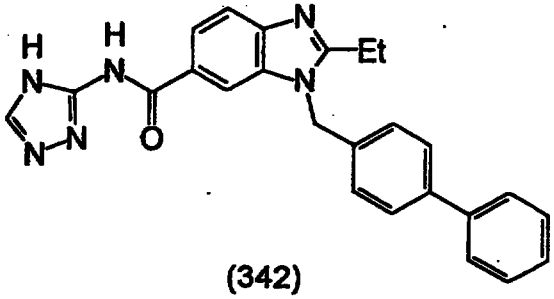


(340)

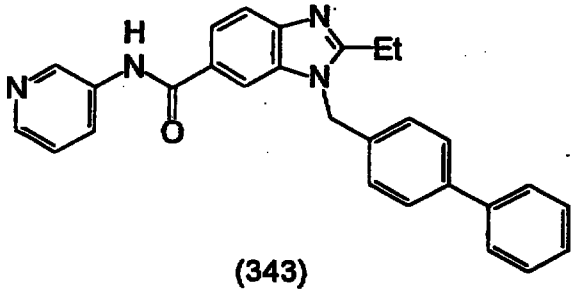
FIG. 51



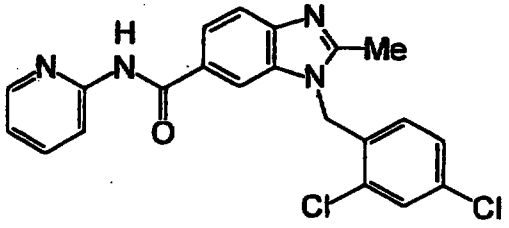
(341)



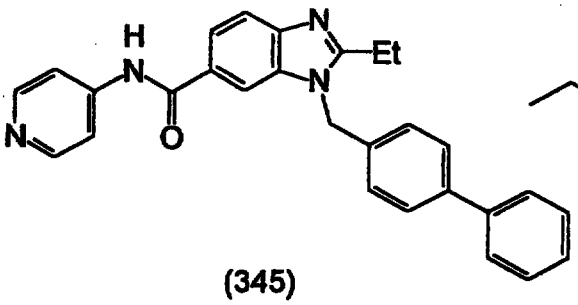
(342)



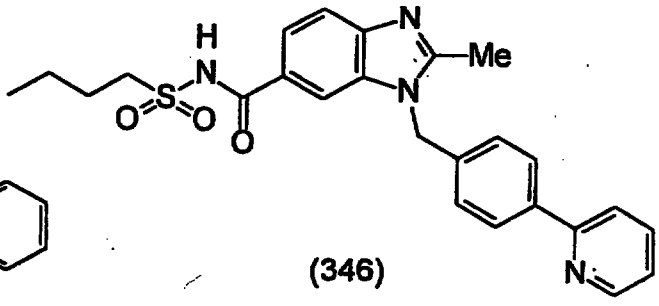
(343)



(344)

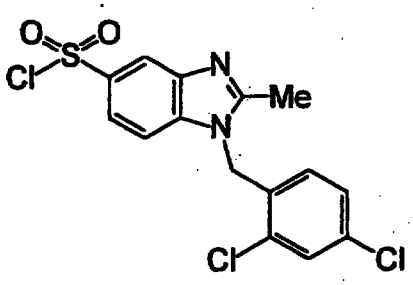


(345)

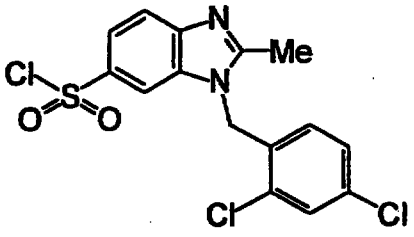


(346)

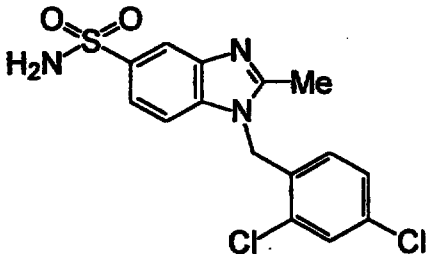
FIG. 52



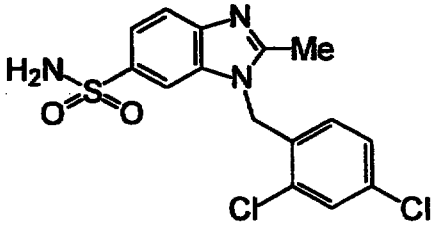
(347)



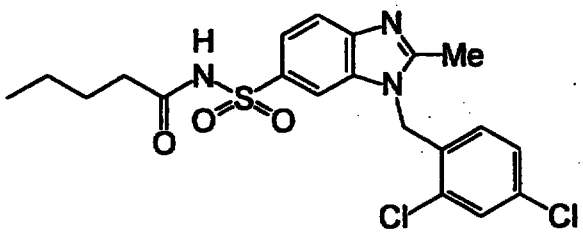
(348)



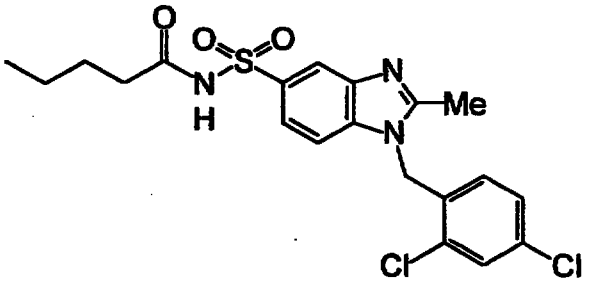
(349)



(350)

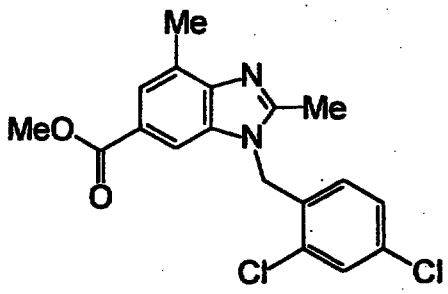


(351)

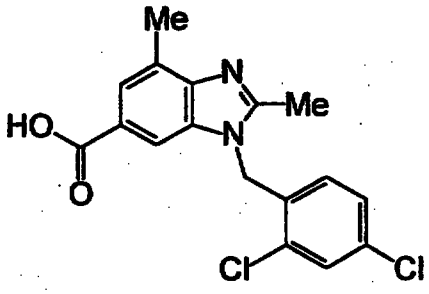


(352)

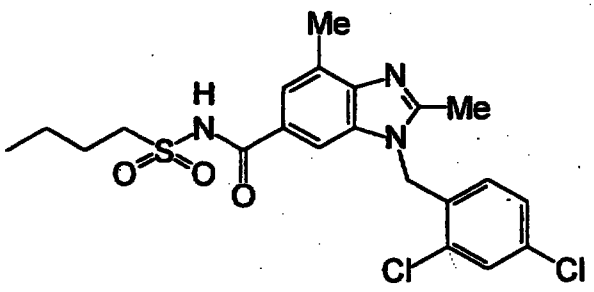
FIG. 53



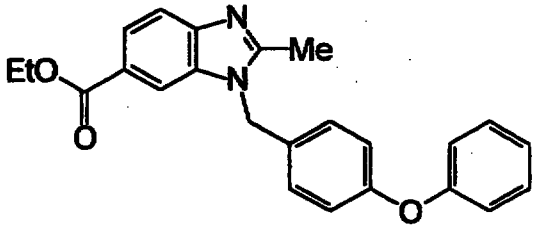
(353)



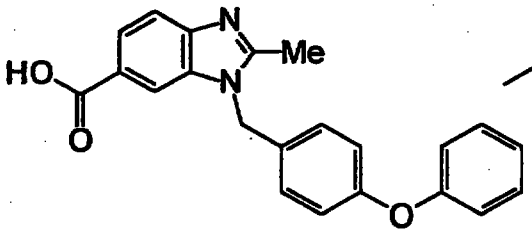
(354)



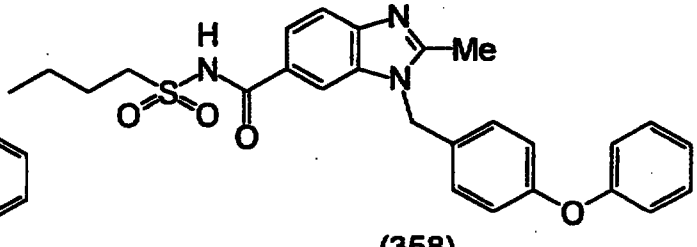
(355)



(356)

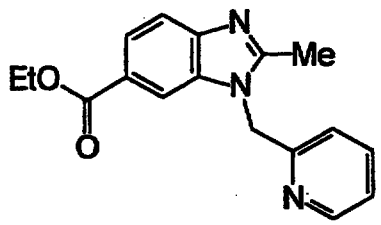


(357)

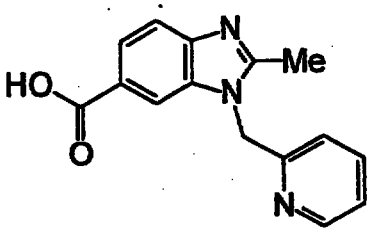


(358)

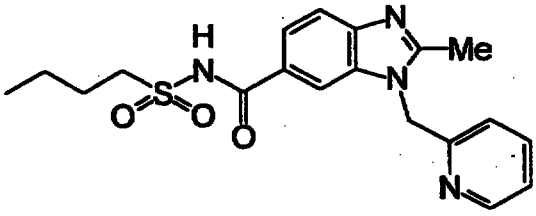
FIG. 54



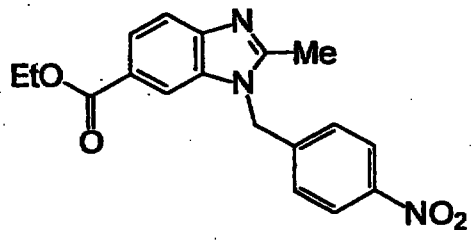
(359)



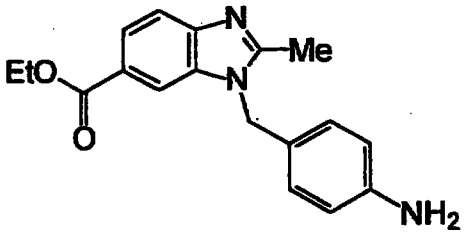
(360)



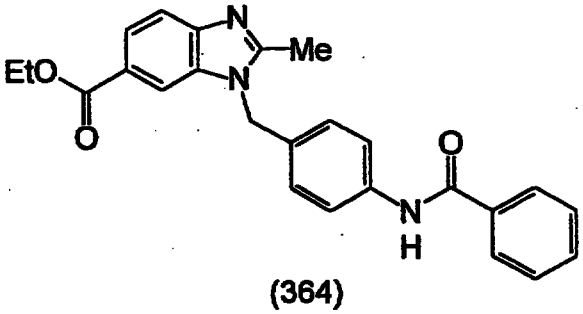
(361)



(362)

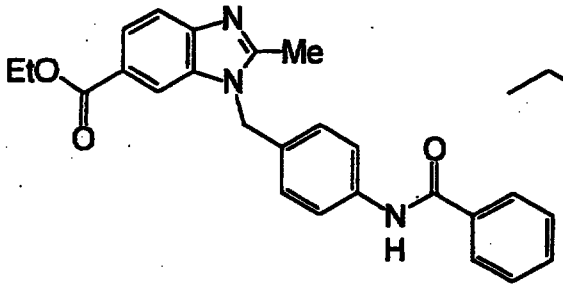


(363)

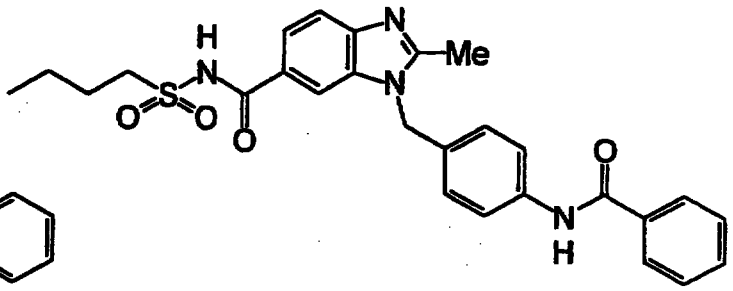


(364)

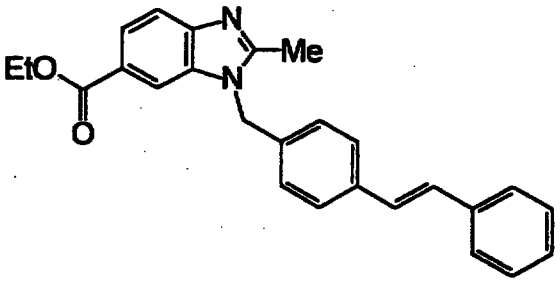
FIG. 55



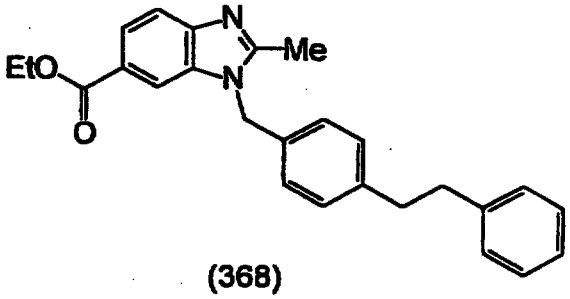
(365)



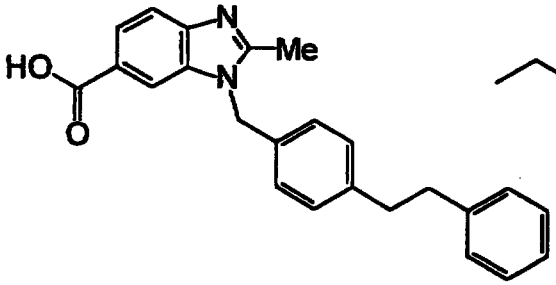
(366)



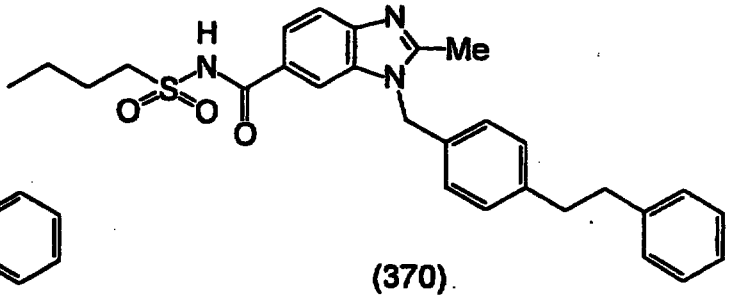
(367)



(368)

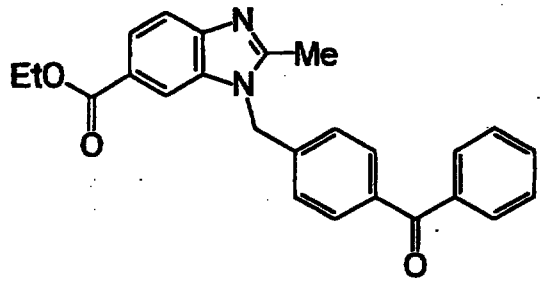


(369)

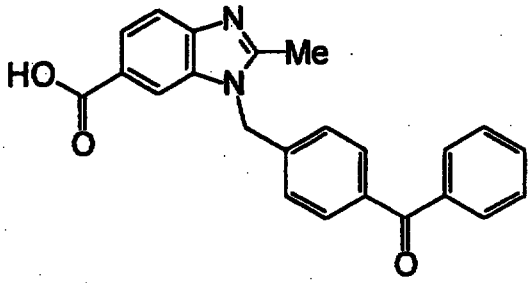


(370)

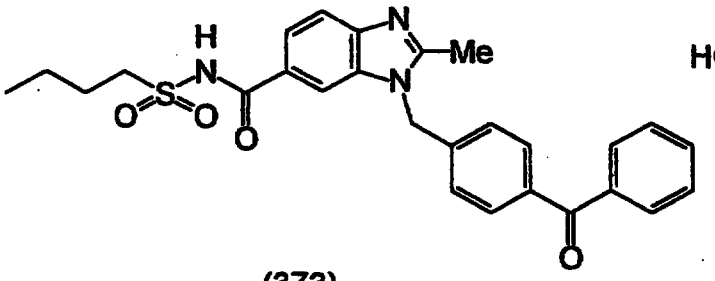
FIG. 56



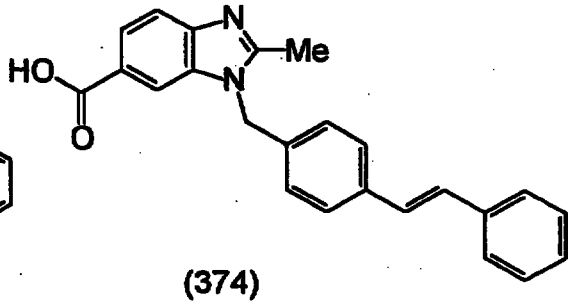
(371)



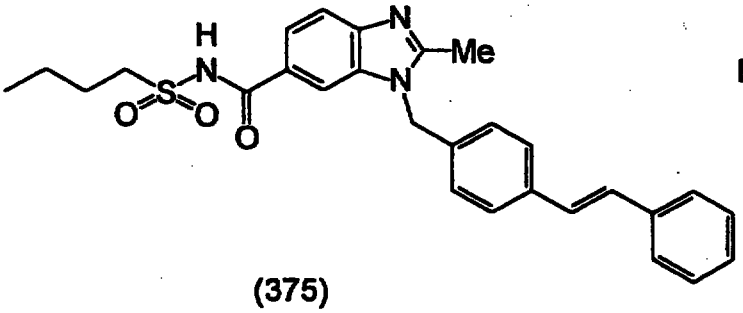
(372)



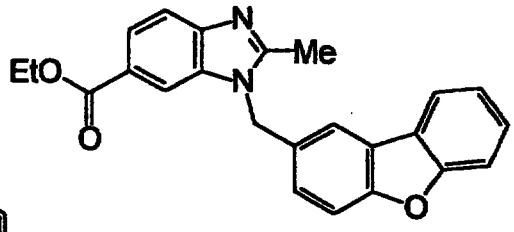
(373)



(374)

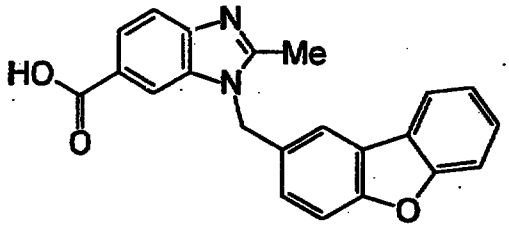


(375)

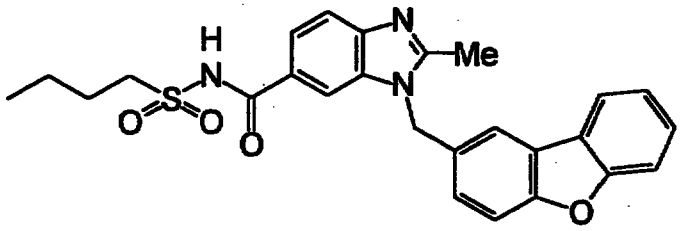


(376)

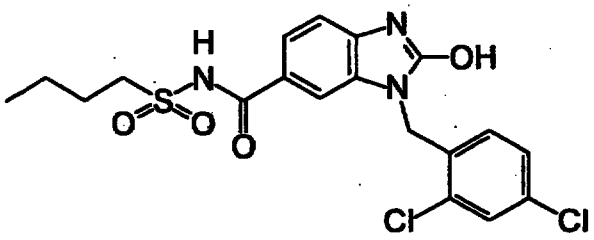
FIG. 57



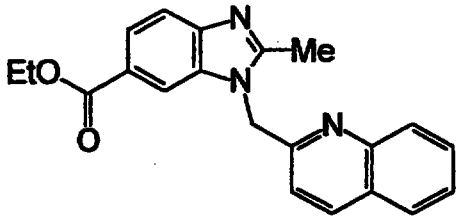
(377)



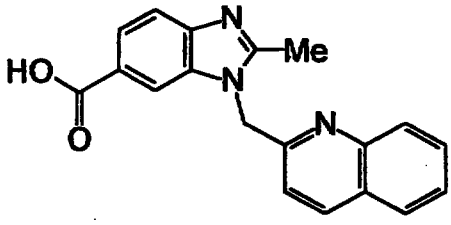
(378)



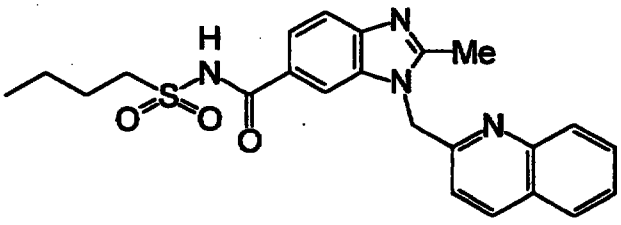
(379)



(380)

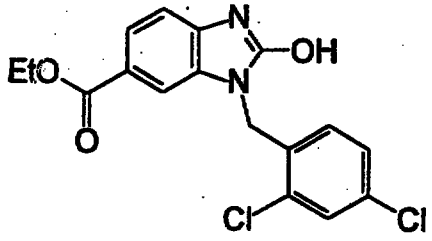


(381)

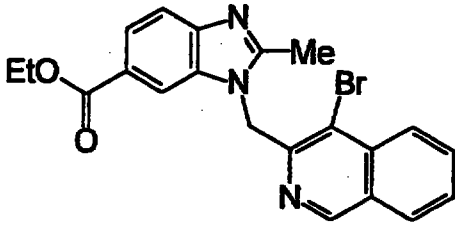


(382)

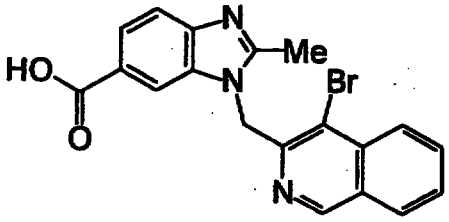
FIG. 58



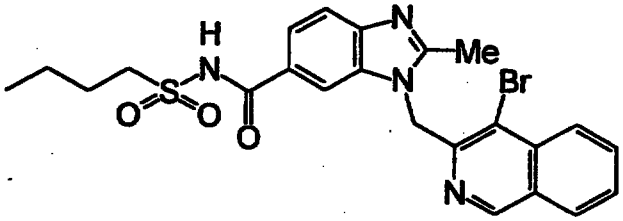
(383)



(384)



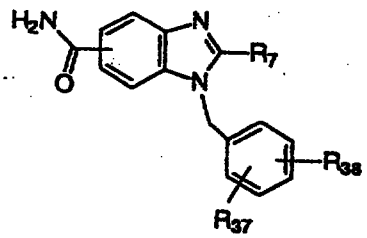
(385)



(386)

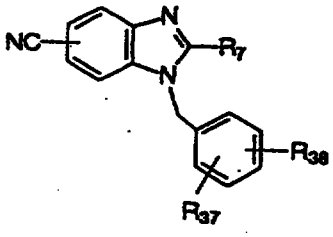
REPLACEMENT SHEET

9903413-5
IPOS



(22')

is reacted with titanium tetrachloride to give a benzimidazole derivative of the formula (23'):



(23')

wherein R_7, R_{37}, and R_{38} have the same meanings as described above.

30. A benzimidazole derivative selected from the group consisting of 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-(2-chlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-methylbenzimidazole, 1-(biphenyl-4-ylmethyl)-6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-2-ethylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-2-cyclopropyl-1-(2-fluorobenzyl)-benzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methylbenzimidazole, 6-benzenesulfonylcarbamoyl-1-(2,4-difluorobenzyl-2-methylbenzimidazole, 1-(2-chlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, 6-(1-butanesulfonylcarbamoyl)-1-[(3-fluorobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylbenzimidazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-methyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole, and 1-(4-biphenylmethyl)-2-ethyl-6-(1-pentanesulfonylcarbamoyl)benzimidazole; or its salts.

REPLACEMENT SHEET
25 JUN 1999

9803413-5
IPOS

世界知的所有権機関
国際事務局

PCT 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6
C07D 235/08, 235/10, 235/22, 235/24, 235/26, 235/28, 235/30, 401/06, 401/12, 405/06, 417/14, 417/10, A61K 31/415, 31/44

A1

(11) 国際公開番号 WO97/24334

(43) 国際公開日 1997年7月10日(10.07.97)

(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03858

(22) 国際出願日 1996年12月27日(27.12.96)

(30) 優先権データ
特願平7/343425 1995年12月28日(28.12.95) JP
特願平8/287676 1996年10月8日(08.10.96) JP

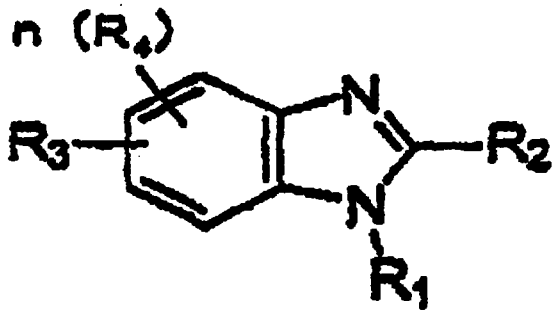
(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
藤沢薬品工業株式会社
(FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]
〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人（米国についてのみ）
山崎則次(YAMASAKI, Noritsugu)[JP/JP]
〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-102 Ibaraki, (JP)
井本隆文(IMOTO, Takafumi)[JP/JP]
〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-204 Ibaraki, (JP)
村井良行(MURAI, Yoshiyuki)[JP/JP]
〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-302 Ibaraki, (JP)
平邑隆弘(HIRAMURA, Takahiro)[JP/JP]
〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-403 Ibaraki, (JP)
奥 照夫(OKU, Teruo)[JP/JP]
〒305 茨城県つくば市緑が丘8-2 Ibaraki, (JP)
澤田弘造(SAWADA, Kouzou)[JP/JP]
〒305 茨城県つくば市吾妻1-4-3-602-301 Ibaraki, (JP)
(74) 代理人
弁理士 清水初志(SHIMIZU, Hatsushi)
〒300 茨城県土浦市卸町1-1-1
関鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP)

(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NZ, RU, SG, TR, US, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類
国際調査報告書

(54)Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

(54)発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体



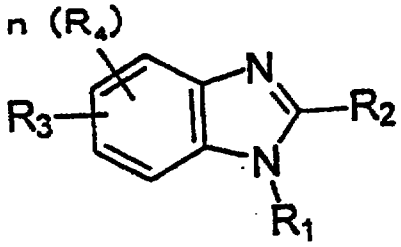
(I)

(57) Abstract

Novel benzimidazole derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein R_3 represents carboxy, esterified carboxy, carboxamide, amino, amido or sulfonyl. Because of having hypoglycemic or PDE5 inhibitory effects, these compounds or salts thereof are useful as remedies for impaired glucose tolerance, diabetes, complications of diabetes, insulin resistant syndrome, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular diseases, hyperglycemia, hypertension, angina pectoris, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerular diseases, tubular interstitial diseases, renal failure, angiostenosis, peripheral vascular disease, apoplexy, chronic reversible obstructive diseases, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by abnormality *in* intestinal motility, sexual impotence, nephritis, cancerous cachexia, or post-PCTA reconstriction.

（５７）要約

次式（Ｉ）



(I)

（Ｒ３はカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、アミノ基、アミド基、又はスルホニル基である）で表される新規なベンゾイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩。これらの化合物又はその塩は、血糖降下活性又はＰＤＥ５阻害作用を有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、腎炎、癌悪液質、もしくはＰＴＣＡ後の再狭窄等の治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

ＰＣＴに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にＰＣＴ加盟国を同定するために使用されるコード

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴー
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドバ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラレオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャド
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TN チュニジア
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン共和国
VN ヴィエトナム
YU ユーゴスラビア