

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年11月2日 (02.11.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/115137 A1

- (51) 国際特許分類:
C07H 19/052 (2006.01) *A61K 45/00* (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) *A61P 13/02* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01) *A61P 13/04* (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01) *A61P 19/06* (2006.01)
A61K 38/44 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/308177
- (22) 国際出願日: 2006年4月19日 (19.04.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願2005-125479 2005年4月22日 (22.04.2005) JP

Norihiko) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP).

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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

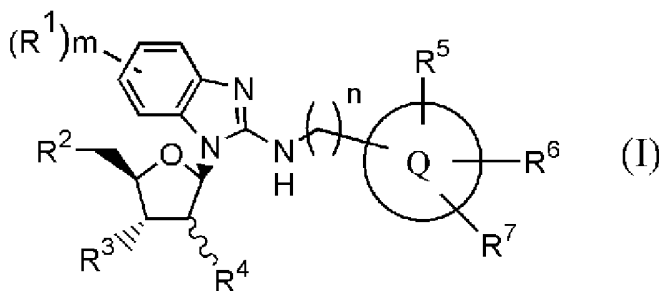
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 清水 和夫 (SHIMIZU, Kazuo) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 宮城 貴史 (MIYAGI, Takashi) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原4365-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP). 菊地 紀彦 (KIKUCHI,

添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

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

(54) Title: 2-AMINO BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE AND USE OF THE SAME FOR MEDICAL PURPOSES

(54) 発明の名称: 2-アミノベンズイミダゾール誘導体及びその医薬用途



(57) Abstract: Disclosed is a 2-aminobenzimidazole derivative which is effective for a disease cause by abnormal serum uric acid level. A 2-aminobenzimidazole derivative represented by the general formula (I) or a prodrug thereof or a pharmacologically acceptable salt of the compound or prodrug or the like; or a pharmaceutical composition comprising the compound, prodrug or salt as the active ingredient; or the like. (I) wherein R¹ represents a halogen atom or the like; m is an integer of 0 to 2; n is an integer of 1 to 2; R² represents OH

or the like; R³ and R⁴ dependently represent H or OH; the ring Q represents a heterocyclic ring or a bicyclic hydrocarbon group; R⁵ and R⁶ independently represent a cyano group, -AH, -A-D-E-G or the like (where A represents a single bond, O, S, NR⁸ or the like; D represents an alkylene or alkenylene group which may be substituted or the like; E represents a single bond, O, S, NR⁹ (where R⁸ and R⁹ independently represent H or an alkyl group which may be substituted or the like), a (hetero)cycloalkylene or (hetero)arylene group which may be substituted or the like; G represents H, an alkyl or alkenyl group which may be substituted or the like); R⁷ represents H, a halogen atom, a (hetero)aryl group which may be substituted or the like.

[続葉有]

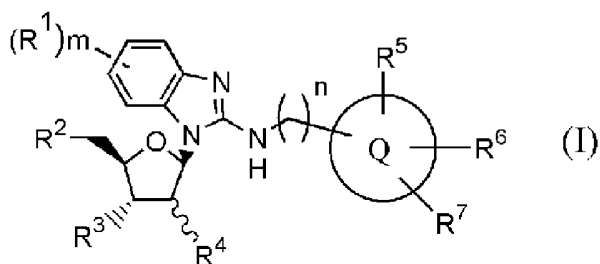
WO 2006/115137 A1



(57) 要約:

本発明は、血漿尿酸値異常に起因する疾患に有用な2-アミノベンズイミダゾール誘導体を提供する。すなわち、下記式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体[式中、 R^1 はハロゲン原子等、 m は0~2、 n は1~2、 R^2 はOH等、 R^3 及び R^4 はH又はOH、環Qはヘテロ環又は二環式炭化水素基、 R^5 及び R^6 はシアノ基、 $-AH$ 、 $-A-D-E-G$ 基等{Aは単結合、O、S、 NR^8 等;Dは置換可アルキレン基、アルケニレン基等;Eは単結合、O、S、 NR^9 (R^8 、 R^9 はH又は置換可アルキル基)、置換可(ヘテロ)シクロアルキレン基、(ヘテロ)アリーレン基等;GはH、置換可アルキル基、アルケニル基等)、 R^7 はH、ハロゲン原子、置換可(ヘテロ)アリール基等)を表す。]、若しくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩等、又はそれを有効成分として含有する医薬組成物等を提供する。

【化1】



明 細 書

2-アミノベンズイミダゾール誘導体及びその医薬用途

技術分野

- [0001] 本発明は、医薬品として有用な2-アミノベンズイミダゾール誘導体に関するものである。
- [0002] 更に詳しく述べれば、本発明は、ナトリウム依存性ヌクレオシド輸送体(以下CNTという)阻害活性を有し、血漿尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩、又はその水和物に関するものである。

背景技術

- [0003] 尿酸はヒトにおけるプリン体の最終産物であり、性、年齢を問わず、血漿中の尿酸溶解濃度が7.0mg/dLを正常上限とし、これを超えるものを臨床的に高尿酸血症と定義している。高尿酸血症は成人の男性に多く、プリン体代謝に関与する遺伝的要因と高エネルギー食、高核酸食の摂取といった二次的要因との複合の結果生じると考えられている。高尿酸血症の状態が持続すると関節内又は関節周囲に尿酸塩の結晶が沈着して関節炎を発症するリスクが高くなる。このような関節炎を発症した症状を痛風といい、関節炎を痛風発作という。高尿酸血症の病型は、尿酸の産生量が増加する尿酸産生過剰型、尿中の尿酸排泄量が低下する尿酸排泄低下型及び両者が混在した混合型に大別される(例えば、非特許文献1及び2参照)。
- [0004] 高尿酸血症や痛風の予防又は治療においては血漿尿酸値を一定水準以下にコントロールして痛風関節炎の発症を防止することが基本であり、この痛風関節炎の発症は、血漿尿酸値を4.6~6.6mg/dLにコントロールしたときが最も発症率が低いとされている。従来、高尿酸血症や痛風の治療には、尿酸合成阻害薬のアロプリノール又は尿酸排泄促進薬のプロベネシド、ブコローム、ベンズブロマロンなどを用いた血漿尿酸レベルの改善が行われている。また、痛風発作時の治療においては、コルヒチンなどの鎮痛発作治療薬、インドメタシン、ナプロキセン、フェンブフェン、プラノプロフェン、オキサプロジンなどの非ステロイド性抗炎症薬及び副腎皮質ステロイドが

用いられている。尿酸合成阻害薬であるアロプリノールは、中毒症候群(過敏性血管炎)、スティーブンス・ジョンソン症候群、剥離性皮膚炎、再生不良性貧血、肝機能障害などの副作用がある。また、尿酸排泄促進薬は腎不全患者には使えないという制約があり、さらに、プロベネシド、ブコロームやベンズブロマロンは、胃腸障害や尿路結石などの副作用を発現し、特に、ベンズブロマロンは、特異体質患者の場合、劇症肝炎を起こすこともある(例えば、非特許文献1参照)。

[0005] このような従来の治療薬の問題点を解決できるような副作用の少ない新しい予防治療薬、特に、治療方法の選択枠を広げるという意味から、従来の治療薬とはメカニズムの異なった新しい予防治療薬が望まれている。

[0006] 高尿酸血症は、過食、高プリン・高脂肪・高タンパク食嗜好、常習飲酒、運動不足などの生活習慣によって引き起こされ、また、肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常などとも深く関係することから、生活習慣の是正を目的とした非薬物療法としての生活指導の役割は大きい。その中においてもプリン体の過剰摂取制限を行う食事療法は重要な位置を占めているが、この食事療法及び生活習慣の改善は持続することが困難で、成功しないことも多い。

[0007] 従来の尿酸合成阻害薬又は尿酸排泄促進薬とは作用が異なり、食事療法の一環として又は食事療法に代えて用いられるものとして、プリン体消化吸収調節薬が提案されている(例えば、特許文献1参照)。特許文献1記載の発明は、キトサンを含む、ヒトに対するプリン体消化吸収調節剤であるが、投与量が2~2000mg/kg/日と比較的高用量であり、さらに、飲料又は食品の形態で投与するとされているように、食事療法の補助的な使用を主とするものである。また、この特許文献1の他に、キトサン又は食物繊維を有効成分とする高尿酸血症改善剤及び改善用食品も開発されている(例えば、特許文献2参照)。この特許文献1又は2記載のキトサン又は食物繊維の作用は明確ではないが、高分子であるキトサン又は食物繊維にプリン体が結合又は吸着されることにより、プリン体の吸収が抑制され、尿酸の産生が低下するものと推測される。

[0008] ヒトにおける核酸の消化吸収経路については、腸管内において、摂取した核酸及び核タンパク質から核酸が放出され、この核酸が、リボヌクレアーゼ、デオキシリボヌ

クラーゼ及びポリヌクレオチダーゼによってモノヌクレオチドへと分解される。さらに、モノヌクレオチドがヌクレオチダーゼ及びホスファターゼによってヌクレオシドに分解され吸収される経路が主経路と考えられている。このうち吸収されたプリンヌクレオシドが尿酸に変わると考えられている(例えば、非特許文献3参照)。この経路以外に、プリンヌクレオシドが分解されてプリン塩基を生成した後に吸収される経路、あるいは食物に含まれるプリン塩基が直接吸収される経路なども考えられるが、これらの経路については未だ詳細な解明がなされていない。

- [0009] 腸管内でのヌクレオシドの取り込みにはヌクレオシド輸送担体と呼ばれる膜タンパク質が関与している。哺乳類の細胞には、この輸送担体としては、ヌクレオシドの濃度差によって取り込む平衡化(Equilibrative)輸送体(以下ENTという)及び細胞内外のイオン濃度差を利用するナトリウム依存性ヌクレオシド輸送体(以下CNTという)が存在している(例えば、非特許文献4参照)。ヒトのヌクレオシド輸送担体について、これまで、ENTについては、タイプ1(以下ENT1という)及びタイプ2(以下ENT2という)の2つのタイプが同定され、クローニングされている(例えば、非特許文献5及び6参照)。また、CNTについては、タイプ1(以下CNT1という)、タイプ2(上記CNT2)及びタイプ3(以下CNT3という)の3タイプが同定、クローニングされている(例えば、非特許文献7~9参照)。
- [0010] これらの輸送担体の分布及び特性についてもある程度確認されている。ENTは、ENT1、ENT2共にヒト正常組織において広く発現しており、プリン、ピリミジンヌクレオシド両方を輸送する。機能的には、ニトロベンジルチオイノシン(nitrobenzylthioinosine、以下、NBMPRという)による阻害に対する感受性が異なっており、ENT1は低濃度のNBMPR($IC_{50} < 5nM$)でも顕著に阻害され、ENT2はNBMPRによって阻害されにくく、高濃度のNBMPR($IC_{50} > 1\mu M$)によってのみ阻害される。(例えば、非特許文献10参照)
- [0011] 一方、CNTに関しては、CNT1はピリミジンヌクレオシドとアデノシンを取り込み、ラットにおいて、空腸、腎臓においてメッセンジャーRNA(以下mRNAという)の発現が認められている。CNT2はプリンヌクレオシドとウリジンを取り込み、ヒトにおいて、心臓、肝臓、骨格筋、腎臓、腸、などを含む臓器に多種類のmRNAの発現が認められ

ている。近年クローニングされたCNT3は、プリン、ピリミジンヌクレオシド両方を取り込み、ヒトにおいて、骨髄、脾臓、腸、乳腺にmRNAの発現が確認できている。また、機能的には、全てのCNTはNBMPRによって影響を受けないことが確認されている。(例えば、非特許文献9及び11参照)

[0012] また、これまでの腸管における輸送メカニズムの研究において、CNTを介して粘膜(mucosal)側からヌクレオシドが取り込まれ、ENTを介して漿膜(serosal)側からヌクレオシドが吸収されていることが示されている(例えば、非特許文献12参照)。しかしながら、ヒトの腸管、特に小腸におけるヌクレオシド吸収における輸送担体の関与については詳細に解明されていない。

[0013] 一方、上記特許文献1及び2において、プリン体の吸収を抑制することにより血漿尿酸値が低下することが示されており、また、その外にも、ヒトにおいて、食物由来のプリン体の摂取制限を行うことにより血漿尿酸値が低下することも確認されており、腸管から吸収されたプリンヌクレオシドから生成した尿酸は血漿尿酸濃度に反映されている(例えば、非特許文献13参照)。従って、腸管からのプリンヌクレオシド吸収を効果的に抑制することにより血漿中の尿酸値を調整することができる。

[0014] これまで、ある種の2-アミノベンズイミダゾール誘導体が、ヘルペスウイルスなどによるウイルス感染の予防又は治療や冠動脈の再狭窄の予防又は治療に有用であることは報告されているが、痛風や高尿酸血症などの血漿尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療に有用であることは全く報告も示唆もされていない(特許文献3~6参照)。

特許文献1:特開2001-163788号公報

特許文献2:特許第2632577号公報

特許文献3:国際公開第97/25337号パンフレット

特許文献4:米国特許第6,204,249号明細書

特許文献5:米国特許第6,617,315号明細書

特許文献6:国際公開第01/77083号パンフレット

非特許文献1:高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン、日本痛風・核酸代謝学会発行、第1版、2002年、p. 12-45

非特許文献2:谷口敦夫、外1名、「診断と治療」, 2002年, 第90巻, 第2号, p. 186
-191

非特許文献3:「ハーパー・生化学 原書25版」, 上代淑人外訳, 丸善株式会社発行
, 2001年1月30日, p. 417

非特許文献4:Carol E. Cass、外11名、「メンブレン トランスポーターズ アズ ドラッ
グ ターゲッツ (Membrane Transporters as Drug Targets)」, 1999年, p. 318-32
1

非特許文献5:Mark Griffiths、外10名、「ネイチャー メディシン (NATURE MEDICIN
E)」, 1997年1月, 第3巻, 第1号, p. 89-93

非特許文献6:Charles R.Crawford、外3名、「ジャーナル オブ バイオロジカル ケミ
ストリー (The Journal of Biological Chemistry)」, 1998年, 第273巻, 第9号, p. 528
8-5293

非特許文献7:Mabel W.L.Ritzel、外5名、「アメリカン ジャーナル オブ フィジオロ
ジー (American Journal of Physiology)」, 1997年, 第272巻, セル フィジオロジー (Cell Physiology), 第41巻, p. C707-C714

非特許文献8:Juan Wang、外5名、「アメリカン ジャーナル オブ フィジオロジー (A
merican Journal of Physiology)」, 1997年, 第273巻, リーナル フィジオロジー (Ren
al Physiology), 第42巻, p. F1058-F1065

非特許文献9:Mabel W.L.Ritzel、外14名、「ジャーナル オブ バイオロジカル ケミ
ストリー (The Journal of Biological Chemistry)」, 2001年, 第276巻, 第4号, p. 291
4-2927

非特許文献10:Carol E. Cass、外11名、「メンブレン トランスポーターズ アズ ドラ
ッグ ターゲッツ (Membrane Transporters as Drug Targets)」, 1999年, p. 316-3
18

非特許文献11:Carol E. Cass、外11名、「メンブレン トランスポーターズ アズ ドラ
ッグ ターゲッツ (Membrane Transporters as Drug Targets)」, 1999年, p. 327-3
32

非特許文献12:James D. Young、外4名、「ガストロインテスティナル トランスポー

モレキュラー フィジオロジー (Gastrointestinal transport, molecular physiology)」、2001年、p. 334-337

非特許文献13:N.Zollner, 「プロシーディング オブ ザ ニュートリション ソサイエティー (Proceedings of the Nutrition Society)」, 1982年, 第41巻, p. 329-342

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0015] 本発明は、血漿尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療に有用な2-アミノベンズイミダゾール誘導体を提供することを課題とする。

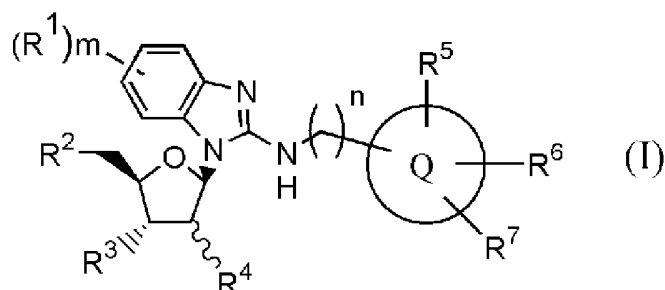
課題を解決するための手段

[0016] 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表されるある種の2-アミノベンズイミダゾール誘導体が、CNT阻害活性を示し、優れた血漿尿酸値の上昇抑制作用を発揮するという知見を得、本発明を成すに至った。

[0017] 本発明は、優れたCNT阻害活性を有し、血漿尿酸値上昇を顕著に抑制する、新規な2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物を提供するものであり、また、それを含有する医薬組成物及びその医薬用途を提供するものである。

[0018] 即ち、本発明は、下記一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物、又はそれを有効成分として含有する医薬組成物等に関するものである。

[化1]



[式中、

R^1 は、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり;

m は、0～2の整数であり;

R^2 は、水酸基又はフッ素原子であり;

R^3 及び R^4 は、独立して、水素原子又は水酸基であり;

n は、1又は2であり;

環Qは、ヘテロ環基又は二環式炭化水素基であり;

R^5 及び R^6 のいずれか一方は、シアノ基又は-A-D-E-G基

{Aは、単結合、-O-、-S-、-NR⁸-、-COO-、-CONR⁸-、NR⁸CO-
又は-NR⁸COO- (R⁸は、独立して、水素原子又は置換可低級アルキル基);

Dは、置換可低級アルキレン基、置換可低級アルケニレン基又は置換可低級アルキニレン基;

Eは、単結合、-O-、-S-、-NR⁹-、-COO-、-CONR⁹-、-NR⁹CO-、
-NR⁹COO-、-N⁺R⁹R¹⁰- (R⁹及びR¹⁰はそれぞれ独立して、水素原子又は置換可低級アルキル基)、置換可(ヘテロ)シクロアルキレン基、置換可(ヘテロ)アリーレン基、置換可含窒素ヘテロシクロアルキルの4級塩、又は置換可含窒素ヘテロアリール基の4級塩;

Gは、水素原子、置換可低級アルキル基、置換可低級アルケニル基又は置換可低級アルキニル基

(ただし、A及びEが同時に単結合ではない)}であり、

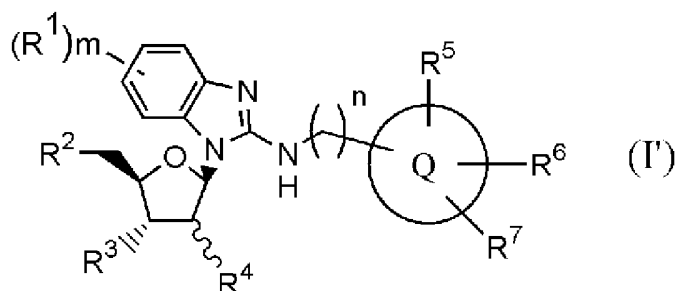
他方は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、-AH基又は-A-D-E-G基{A、D、E及びGは、前記と同義である(尚、A及びEが同時に単結合であってもよい)}である。]

[0019] また、本発明は、下記一般式(I')で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物を有効成分として含有するCNT阻害剤、痛風、高尿酸血症、尿路結石、高尿酸性腎症、急性尿酸性腎症等の血漿尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物、又は有効成分として、コルヒチン、非ステロイド性抗炎症薬、副腎皮質ステロイド、尿酸合成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬及び尿酸オキシダーゼの群から選

ばれる少なくとも1種の薬剤を組み合わせるその医薬組成物等に関するものである。

。

[化2]



[式中、

R^1 は、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり；

m は、0～2の整数であり；

R^2 は、水酸基又はフッ素原子であり；

R^3 及び R^4 は、独立して、水素原子又は水酸基であり；

n は、1又は2であり；

環 Q は、ヘテロ環基又は二環式炭化水素基であり；

R^5 及び R^6 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-AH$ 基又は $-A-D-E-G$ 基

{ A は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^8-$ 、 NR^8CO- 又は $-NR^8COO-$ (R^8 は、水素原子又は置換可低級アルキル基)；

D は、置換可低級アルキレン基、置換可低級アルケニレン基又は置換可低級アルキニレン基；

E は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^9-$ 、 $-NR^9CO-$ 、 $-NR^9COO-$ 、 $-N^+R^9R^{10}-$ (R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立して、水素原子又は置換可低級アルキル基)、置換可(ヘテロ)シクロアルキレン基、置換可(ヘテロ)アリーレン基、置換可含窒素ヘテロシクロアルキルの4級塩、又は置換可含窒素ヘテロアリール基の4級塩；

Gは、水素原子、置換可低級アルキル基、置換可低級アルケニル基又は置換可低級アルキニル基}であり;

R⁷は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換可(ヘテロ)アリール基又は置換可(ヘテロ)シクロアルキル基である。]

[0020] 一般式(I)及び(I')において、置換可とは、異種又は同種の置換基を1~3個有していてもよいことを意味する。有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、 $-OW^1$ 、 $-NW^2W^3$ 、 $-OCOW^1$ 、 $-OCOOW^1$ 、 $-NW^2COW^3$ 、 $-NW^2COOW^3$ 、 $-NHC(=NH)-NH_2$ 、 $-CONW^2W^3$ 、 $-NW^2CONW^3W^4$ 、 $-SO_2NW^2W^3$ 、又は $-N^+W^5W^6W^7$ であり、 $W^1\sim W^3$ は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、又はアリール低級アルキル基、又は、 W^2 及び W^3 、 W^3 及び W^4 は結合している窒素原子を含めて脂環式アミノ基環構造を形成してもよく、 $W^5\sim W^7$ は、それぞれ独立して、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、もしくはアリール低級アルキル基であるか、又は、 W^5 、 W^6 及び W^7 は結合している窒素原子を含めて環構造を形成してもよい。

[0021] 本明細書における用語の意味は次のとおりである。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子をいう。

低級アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル等の炭素数1~6の直鎖状又は枝分かれ状のアルキルをいう。低級アルケニルとは、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、2-メチルアリル等の炭素数2~6の直鎖状又は枝分かれ状のアルケニルをいう。低級アルキニルとは、エチニル、2-プロピニル等の炭素数2~6の直鎖状又は枝分かれ状のアルキニルをいう。低級アルキレンとは、炭素数1~6の直鎖状又は枝分かれ状のアルキレンをいう。低級アルケニレンとは、炭素数2~6の直鎖状又は枝分かれ状のアルケニレンをいう。低級アルキニレンとは、炭素数2~6の直鎖状又は枝分かれ状のアルキニレンをいう。

[0022] シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルをいう。ヘテロシクロアルキルとは、アジリジニル

、アゼチジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノ、ピペリジノ、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、2-オキシピロリジン-1-イル等の、環内に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を1~2個含み、オキシ基を1~2個有していてもよい3~10員環の単環状、多環状もしくは架橋状ヘテロシクロアルキル(例えば、1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル基等)をいう。(ヘテロ)シクロアルキルとは、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルをいう。(ヘテロ)シクロアルキレンとは、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルの遊離原子価の出ている原子以外に結合している水素原子を1個除いた2価の基をいう。

[0023] アリールとは、フェニル、ナフチル等の炭素数6又は10の芳香族環状炭化水素基をいう(例えば、アリール低級アルキル基としては、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル等が例示できる)。ヘテロアリールとは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、フラザン等の、環内に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1~4個含む5又は6員環の芳香族ヘテロ環基、又はインドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン、プリン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、インドリジン、ナフチリジン、プテリジン等の、環内に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1~4個含む5又は6員環と6員環が縮合した芳香族ヘテロ環基をいう。含窒素ヘテロアリールとは、環内に少なくとも1つの窒素原子を含むヘテロアリールをいう。(ヘテロ)アリールとは、アリール又はヘテロアリールをいう。(ヘテロ)アリレンとは、アリール又はヘテロアリールの遊離原子価の出ている原子以外に結合している水素原子を1個除いた2価の基をいう。

[0024] 低級アルコキシとは、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の炭素数1~6の直鎖

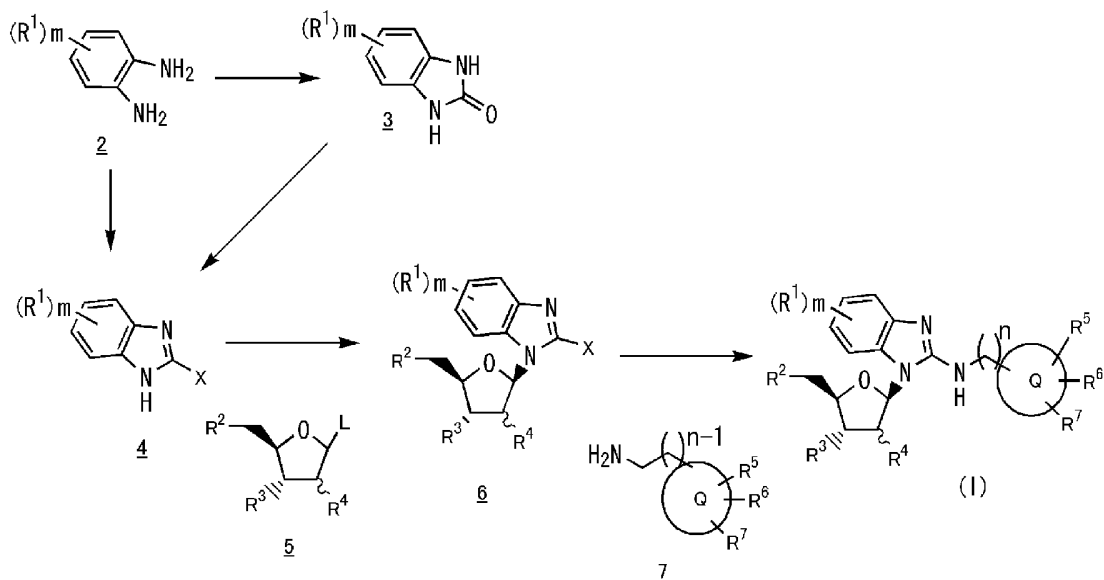
状又は枝分かれ状のアルコキシをいう。ヒドロキシ低級アルキルとは、水酸基で置換された低級アルキルをいう。

- [0025] 脂環式アミノ基環構造とは、アジリジニル、アゼチジニル、モルホリノ、チオモルホリニル、1-ピロリジノ、ピペリジノ、1-ピペラジニル、1-ピロリル等の、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を結合部位の窒素原子以外の環内に含んでいてもよい環状アミノ基をいう。
- [0026] 4級塩としては、4級アンモニウム塩、ピリジニウム塩、ピペラジニウム塩等が挙げられる。また、その陰イオン配位子としては、フロリド、クロリド、ブロミド、ヨージド、ヒドロキシド、アセテート、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、スルフェート、テトラフルオロボレート、クロロクロメート等が挙げられ、好ましくは、ヨージド、ヒドロキシド、アセテート、メタンスルホネート、スルフェート等が挙げられる。
- [0027] 環Qにおいて、ヘテロ環とは、前記ヘテロアリール又は二環式前記ヘテロアリールの一方の環が水素化された複素環(例えば、インドリン、イソインドリン、クロマン、テトラヒドロピロロピリジン、ベンゾジオキサール、1,4-ベンゾジオキサソール、ハイドロキノリン等)をいう。好ましくは、インドール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾオキサゾール等のヘテロアリールが挙げられる。二環式炭化水素基とは、ナフタレン等の炭素数8~10の二環式芳香族炭化水素又はその一方の環が水素化された炭化水素環(例えば、インデン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン等)をいう。好ましくは、ナフタレン等が挙げられる。
- [0028] 本発明において、mは、好ましくは0である。R⁵及びR⁶は、好ましくは、-A-D-E-G(式中、A、D、E、Gは前記と同じ意味であるが、好ましくは、Aは-O-;Dは、水酸基、-NW²W³又は-N⁺W⁵W⁶W⁷(W²、W³及びW^{5~7}は前記と同じ意味である)を有する低級アルキレン基;Eは単結合、置換可ヘテロシクロアルキレン基、置換可含窒素ヘテロシクロアルキルの4級塩及び置換可含窒素ヘテロアリールの4級塩;Gは、水素原子及び置換可低級アルキル基である)が挙げられる。
- [0029] 本発明の一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール化合物は、例えば、以下の[方法1]~[方法3]の方法もしくはそれに準じた方法に従い製造することができる。

る。

[0030] [方法1]

[0031] [化3]

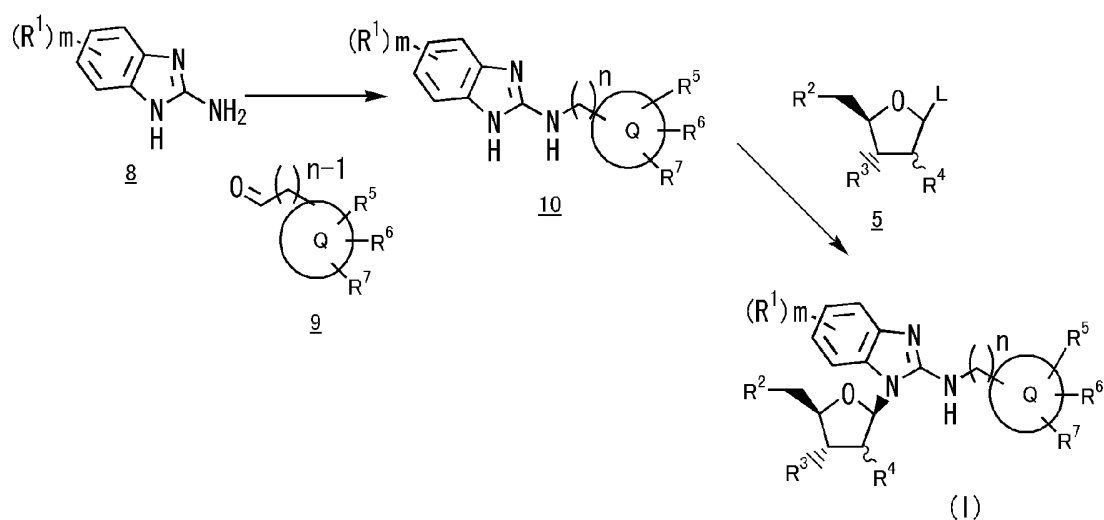


[0032] (式中のXはハロゲン原子であり;Lはハロゲン原子、アセトキシ基等の脱離基であり;
 $R^1 \sim R^7$ 、m、n、環Qは前記と同じ意味をもつ。)

[0033] o-フェニレンジアミン化合物(2)をホスゲン、カルボニルジイミダゾール等による環化反応に付して、ウレア化合物(3)とし、これをハロゲン化することにより2-ハロベンズイミダゾール化合物(4)とする。また、o-フェニレンジアミン化合物(2)を臭化シアン等による環化反応に付して、2-ハロベンズイミダゾール化合物(4)とすることもできる。次いで、化合物(4)を糖供与体(5)を用いて配糖化して糖化2-ハロベンズイミダゾール化合物(6)とし、アミン化合物(7)と縮合して、必要に応じて、糖部分等の保護基を脱離することにより、本発明の一般式(I)で表される化合物を製造することができる。

[0034] 環化反応はいずれの場合も、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下又は非存在下、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常 0°C ～還流温度で、10分間～1日間混合することにより行うことができる。

- [0035] ハロゲン化反応は、チオニルクロリド、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、フルオロ硫酸等の酸ハロゲン化試薬を用いて、無溶媒又は、トルエン、ジクロロメタン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常 -78°C ～還流温度で、30分間～1日間混合することにより行うことができる。
- [0036] 配糖化反応は、糖供与体(5)の脱離基Lが臭素原子等のハロゲン原子の場合は、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下で、脱離基Lがアセトキシ基等の場合は、2-ハロベンズイミダゾール化合物(4)を、N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミドやトリメチルシリルクロリド、ヘキサメチルジシラザン等のシリル化剤を用いて前処理した後、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル、四塩化スズ、三フッ化ホウ素等のルイス酸の存在下で、いずれもN, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常 0°C ～還流温度で、30分間～1日間混合することにより行うことができる。
- [0037] 縮合反応は、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下で、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、エタノール、イソブタノール、水、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、1時間～3日間混合することにより行うことができる。
- [0038] 保護基が必要な場合は、常法に従い適宜導入及び脱離の操作を組み合わせることができる。例えば、糖部分等の保護基は、必要に応じアルカリ加水分解等の有機合成において一般的に使用される方法に従い、除去することができる(以下、同じ)。
- [0039] [方法2]
- [0040] [化4]



[0041] (式中の $R^1 \sim R^7$ 、 m 、 n 、環 Q 、 L は前記と同じ意味をもつ。)

[0042] 2-アミノベンズイミダゾール化合物(8)を、アルデヒド化合物(9)との縮合反応に付した後、還元してN-置換-2-アミノベンズイミダゾール化合物(10)とし、糖供与体(5)を用いて配糖化し、本発明の一般式(I)で表される化合物を得ることもできる。

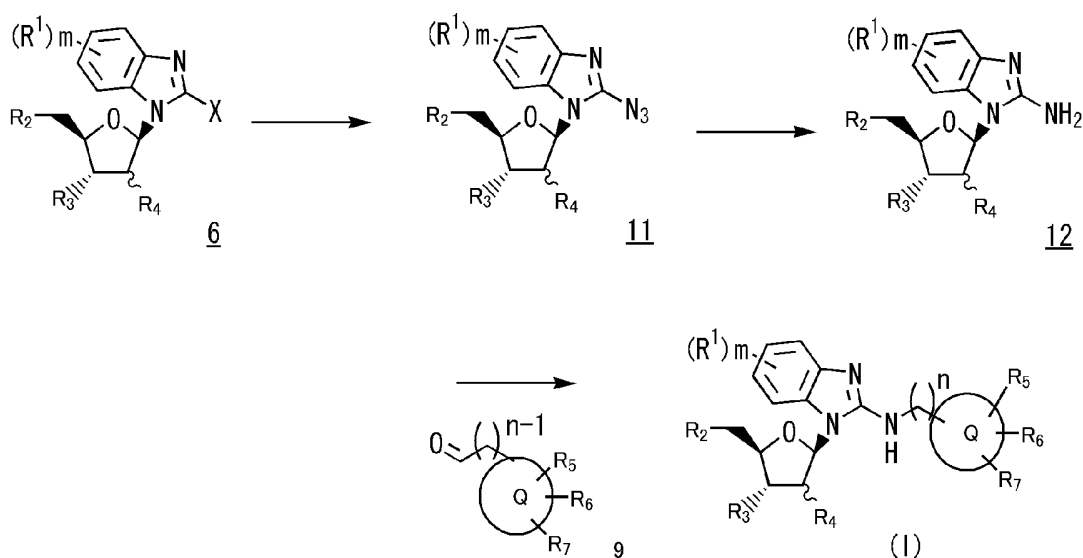
[0043] 縮合反応は、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムエトキシド等の塩基又は酢酸、メタンスルホン酸等の酸の存在下又は非存在下で、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノール、水、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、10分間～1日間混合することにより行うことができる。

[0044] 還元反応は、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常 -78°C ～還流温度で、30分間～1日間混合することにより行うことができる。

[0045] 配糖化反応は、[方法1]と同様の方法に従って行うことができる。

[0046] [方法3]

[0047] [化5]



[0048] (式中の $R^1 \sim R^7$ 、 m 、 n 、環 Q 、 X は前記と同じ意味をもつ。)

[0049] 糖化2-ハロベンズイミダゾール化合物(6)をアジド化してアジド化合物(11)とし、還元して得られる糖化2-アミノベンズイミダゾール化合物(12)をアルデヒド化合物(9)との縮合反応に付した後、還元して、本発明の一般式(I)で表される化合物を製造することもできる。

[0050] アジド化反応は、アジ化ナトリウム、アジ化リチウム等のアジド化試薬を用いて、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、エタノール、イソブタノール、水、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、1時間～3日間混合することにより行うことができる。

[0051] 還元反応は、塩酸等の酸の存在下又は非存在下、パラジウム炭素末、酸化白金等の金属触媒を用いて、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、30分間～1日間混合することによる接触還元が好ましい。

[0052] 縮合反応及び還元反応は、[方法2]と同様の方法で行うことができる。

[0053] また、本発明の一般式(I)で表される化合物は、例えば、以下の方法又はそれらに準じた方法、或いはそれらを適宜組み合わせて製造することもできる。

[0054] $R^5 \sim R^7$ の少なくとも一つが置換可アルコキシ基、置換可チオアルキル基、置換可

アルキルアミノ基又は4級アンモニウム基を有する置換基である前記一般式(I)で表される化合物は、該基に対応する水酸基、チオール基又はアミノ基を有する化合物を、対応するハロゲン化アルキル化合物等のアルキル化剤を用いて、アルキル化して製造することもできる。

- [0055] アルキル化反応は、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウム存在下、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、水、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、10分間～1日間混合することにより行うことができる。
- [0056] $R^5 \sim R^7$ の少なくとも一つが置換可アルコキシ基又は置換可カルボキシアルキル基を有する置換基である前記一般式(I)で表される化合物は、該基に対応する水酸基又はカルボキシ基を有する化合物を、対応するアルコール化合物との縮合反応に付して製造することもできる。
- [0057] 縮合反応は、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等の光延試薬及びトリフェニルホスフィン等の有機リン試薬の存在下、トルエン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、10分間～1日間混合することにより行うことができる。
- [0058] $R^5 \sim R^7$ の少なくとも一つがカルバモイル基を有する置換基である前記一般式(I)で表される化合物は、該基に対応するカルボキシ基を有する化合物を、対応するアミン化合物との縮合反応に付して、更に必要に応じてアミド化反応に付して製造することもできる。
- [0059] 縮合反応は、ジフェニルホスホリルアジド、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて、不活性溶媒中、常法に従って行うことができる。
- [0060] アミド化反応は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性エステル化試薬の存在下、トルエン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、10分間～1日間混合することにより行うことができる。
- [0061] $R^5 \sim R^7$ の少なくとも一つが低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル

基又は(ヘテロ)アリアル基を有する置換基である前記一般式(I)で表される化合物は、該基に対応する基がハロゲン原子である化合物を、対応するアルケン化合物、アルキン化合物又はホウ酸化合物との縮合反応に付して製造することもできる。

[0062] 縮合反応は、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等のパラジウム触媒、トリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル等の有機リン配位子及び炭酸セシウム、ナトリウムtert-ブトキッド等の塩基の存在下、トルエン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、10分間～1日間混合することにより行うことができる。

[0063] $R^5 \sim R^7$ の少なくとも一つがアシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基又はウレイド基を有する置換基である前記一般式(I)で表される化合物は、該基に対応するアミノ基を有する化合物を、アシル化、カルバメート化、スルホニル化又はウレイド化反応に付して製造することもできる。

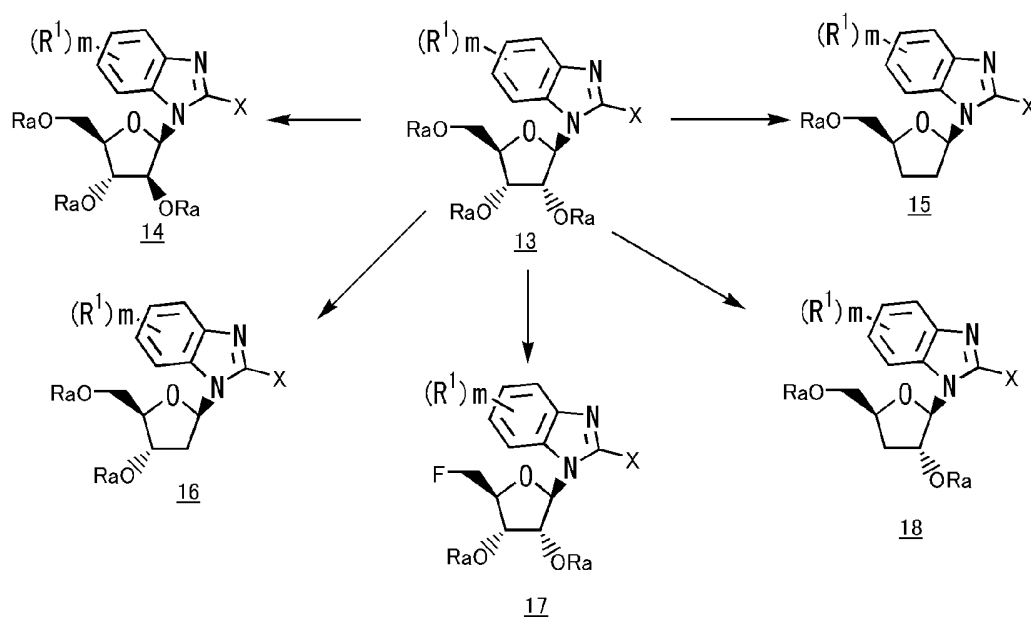
[0064] アシル化、カルバメート化、スルホニル化及びウレイド化反応は、対応するアシルハライド誘導体等のアシル化剤、クロロギ酸エステル化合物等のカルバメート化剤、スルホニルハライド化合物等のスルホニル化剤又はイソシアナート化合物等のウレイド化剤を用いて、水酸化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、水、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、10分間～1日間で行うことができる。

[0065] 次に、[方法1]～[方法3]に使用する種々の原料化合物(6)、(7)及び(9)の製造方法を、以下に例示する。

[0066] [製法1]

糖化2-ハロベンズイミダゾール化合物(6)の各種類縁化合物(13)～(18)は、以下の方法により製造することもできる。

[0067] [化6]



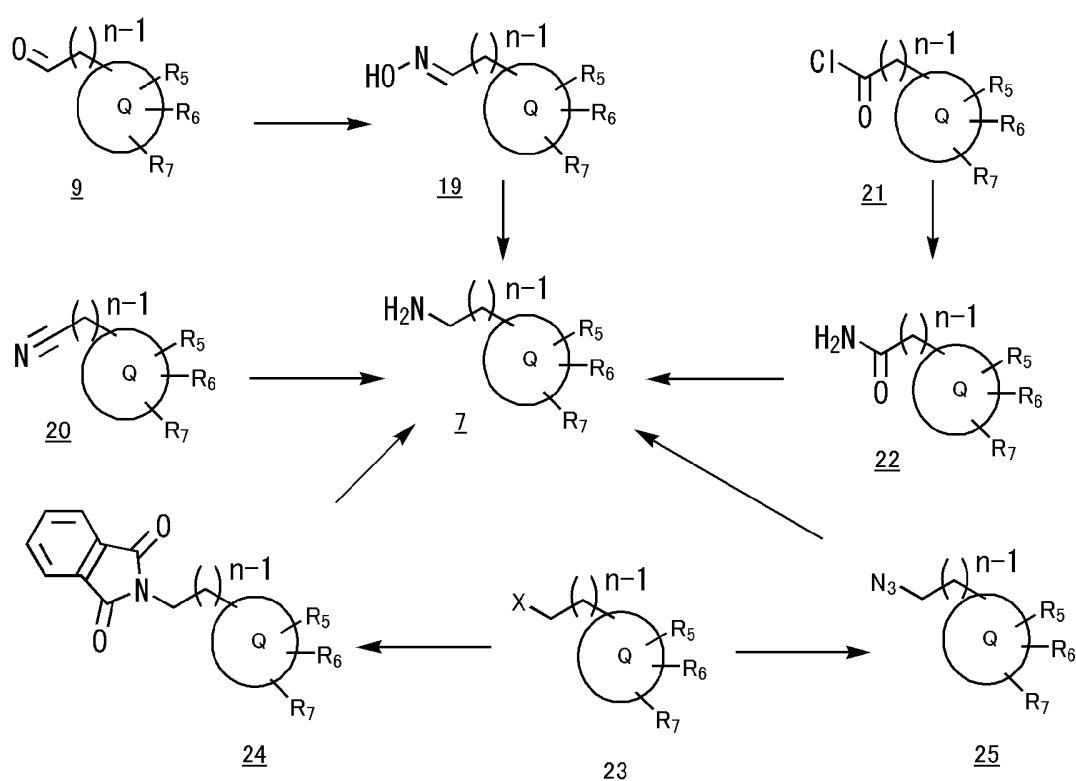
[0068] (式中のR^aは水素原子又は水酸基の保護基であり;R¹、m、Xは前記と同じ意味をもつ。)

[0069] 糖化2-ハロベンズイミダゾール化合物(6)のD-リボース体(13)を、文献記載の方法等により、適宜保護基を用いて、一般式(14)の化合物(例えば、Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 51(4) 399-403 (2003); Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 36(3) 945-953 (1988))、2', 3'-デオキシ体(15)(例えば、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 298-304 (2001); J. Heterocyclic Chem., 38, 1297 (2001))、2'-デオキシ体(16)(例えば、The Journal of Antibiotics, 37, 941-942 (1984); European Journal of Organic Chemistry, 3997-4002 (2003); Journal of Medicinal Chemistry, 46(22), 4776-4789 (2003))、5'-フッ化体(17)(例えば、Angew. Chem. Int. Ed., 41, No.20, 3913-3915 (2002); Nucleosides & Nucleotide, 14(9&10), 1831-1852 (1995); Journal of Organic Chemistry, 53, 5046-5050 (1988))及び3'-デオキシ体(18)(例えば、Tetrahedron Letters, 7941-7943 (2003); Journal of Organic Chemistry, 66, 7469-7477 (2001); Journal of the American Chemical Society, 123(5), 870-874 (2001))に、それぞれ変換することができる。

[0070] [製法2]

アミン化合物(7)は、以下の方法により製造することもできる。

[0071] [化7]



[0072] (式中の $R^5 \sim R^7$ 、 n 、 X は前記と同じ意味をもつ。)

[0073] アルデヒド化合物(9)を、オキシム化してオキシム化合物(19)とし、還元反応に付して、アミン化合物(7)を製造することができる。その他に、ニトリル化合物(20)を還元反応に付すか、酸クロライド化合物(21)をアンモニアとの反応させて得られるカルバモイル化合物(22)を還元反応に付すか、ハロゲン化合物(23)をフタルイミド化して得られるフタルイミド化合物(24)を脱保護反応に付すか、又はハロゲン化合物(23)をアジド化して得られるアジド化合物(25)を還元反応に付しても、アミン化合物(7)を製造することができる。

[0074] オキシム化反応は、ヒドロキシルアミンと、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常 -78°C ～還流温度で、30分間～1日間反応させることにより行うことができる。

[0075] アンモニアとの反応は、無溶媒又はトルエン、ジクロロメタン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常 -78°C ～還流温度で、通常30分間～1日間混合することにより行うことができる。

[0076] カルバモイル化合物の還元反応は、カルバモイルの一般的な還元方法に従い行え

ばよい。例えば、ボラン—ジメチルスルフィド複合体、ボラン—テトラヒドロフラン複合体、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常 -78°C ～還流温度で、30分間～1日間行うことができる。

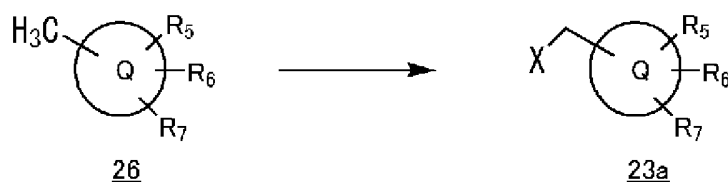
[0077] フタルイミド化反応は、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下又は非存在下、フタルイミドもしくはその塩と、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N—ジメチルホルムアミド、エタノール、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、10分間～1日間反応させることにより行うことができる。

[0078] フタルイミドの脱保護反応は、フタルイミドの一般的な脱保護反応に従えばよい。例えば、メチルアミン、ヒドラジン等を用いて、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常 -78°C ～還流温度で、30分間～1日間行うことができる。

[0079] アジド化反応及びその後の還元反応は、[方法3]と同様の方法で行うことができる。

[0080] オキシム化合物(19)、ニトリル化合物(20)及びアジド化合物(25)の還元反応は、オキシム又はニトリルの一般的な還元方法に従えばよい。例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常 -78°C ～還流温度で、30分間～1日間混合するか、又は、[方法3]記載の接触還元反応と同様の方法で行うことができる。

[0081] [化8]



[0082] (式中の $\text{R}^5 \sim \text{R}^7$ 、環Q、Xは前記と同じ意味をもつ。)

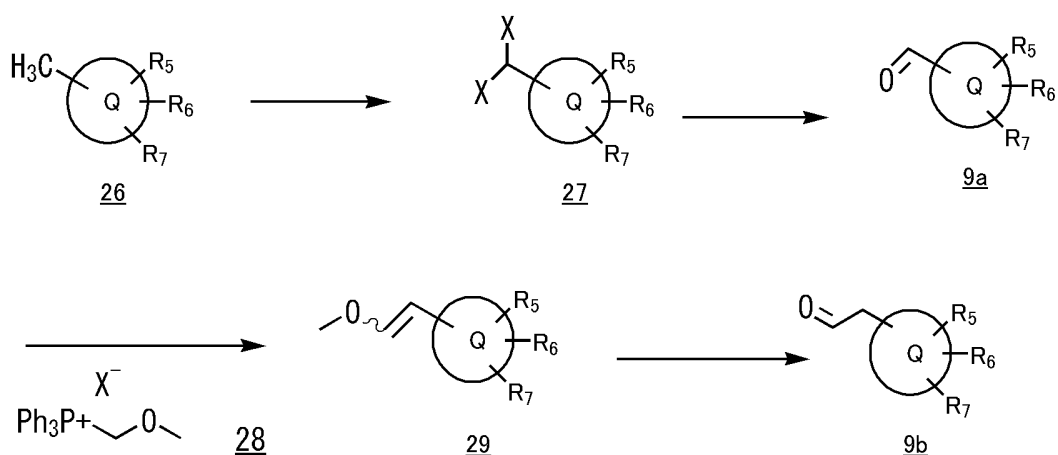
[0083] また、nが1であるベンジルハライド化合物(23a)は、メチルベンゼン化合物(26)を

、ハロゲン化して得ることができる。ハロゲン化反応は、必要に応じて、過酸化ベンゾイル、 α 、 α' -アゾビスイソブチロニトリル等の反応開始剤を用いて、N-クロロこはく酸イミド、N-ブロモこはく酸イミド等のハロゲン化試薬を用いて、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常 0°C ～還流温度で、10分間～1日間混合することにより行うことができる。

[0084] [製法3]

アルデヒド化合物(9)は、以下の方法により製造することもできる。

[0085] [化9]



[0086] (式中のX⁻はハロゲン化物イオンであり;R⁵~R⁷、環Q、Xは前記と同じ意味をもつ。)

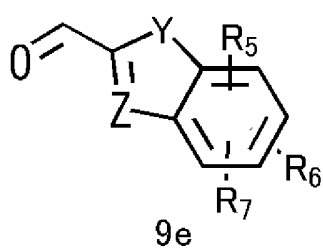
[0087] アルデヒド化合物(9)において、nが1であるアルデヒド化合物(9a)は、メチル化合物(26)を、ハロゲン化してハロゲン化化合物(27)とし、加水分解して、製造することができる。次いで、トリフェニルホスフィン化合物(28)と縮合化反応に付し、オレフィン化合物(29)とした後、加水分解することにより、nが2であるアルデヒド化合物(9b)を製造することができる。

[0088] ハロゲン化反応は、必要に応じて、過酸化ベンゾイル、 α 、 α' -アゾビスイソブチロニトリル等の反応開始剤を用いて、N-クロロこはく酸イミド、N-ブロモこはく酸イミド等のハロゲン化試薬を用いて、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸、トルエン、N

スフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル等の有機リン配位子及び炭酸セシウム、ナトリウムtert-ブトキシド等の塩基の存在下、トルエン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、1時間～1日間混合することにより行うことができる。

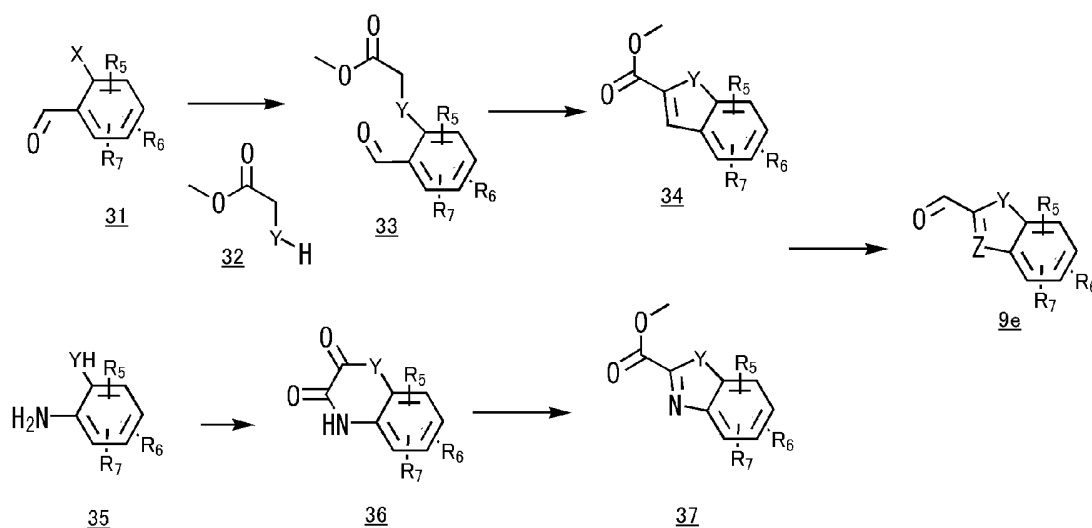
[0095] また、アルデヒド化合物(9)において、下記一般式で表される縮環アルデヒド化合物(9e)は、以下に例示する方法によっても製造することができる。

[0096] [化11]



[0097] (式中のYはNH、O又はSであり;ZはN又はCHであり;R⁵~R⁷は前記と同じ意味をもつ。)

[0098] [化12]



[0099] (式中のR⁵~R⁷、X、Y、Zは前記と同じ意味をもつ。)

[0100] ベンズアルデヒド化合物(31)を、エステル化合物(32)を用いて置換反応に付し、次いで環化反応により縮環エステル化合物(34)を得、還元反応に付して、縮環アル

デヒド化合物(9e)を製造することができる。また、アミノベンゼン化合物(35)を環化反応に付してジカルボニル化合物(36)とし、必要に応じてチオニルクロリド、オキシ塩化リン等のハロゲン化剤で処理した後に、縮環させることにより得られた縮環エステル化合物(37)を、還元反応に付しても、縮環アルデヒド化合物(9e)を製造することができる。

- [0101] 置換反応は、必要に応じてトリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基を用いて、テトラヒドロフラン、メタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中で、通常0°C～還流温度で、10分間～1日間混合することにより行うことができる。
- [0102] 環化反応は、必要に応じてトリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基及び／又はシェウ酸ジエチル、オギザリルクロリド等の試薬を用いて、テトラヒドロフラン、メタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中で、通常0°C～還流温度で、10分間～1日間混合することにより行うことができる(例えば、Tetrahedron Letters, 41(28), 5415-5418 (2000); Synlett, (5), 670-672 (2001)参照)。
- [0103] 縮環反応は、炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下、テトラヒドロフラン、メタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常室温～還流温度で、1時間～3日間混合することにより行うことができる(例えば、Heterocycles, 24(10), 2803-2807 (1986); Journal of Heterocyclic Chemistry, 24(6), 1683-1684 (1987)参照)。
- [0104] アルデヒドへの還元反応は、エステルからアルデヒドへの一般的な還元方法に従い、行えばよい。例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常-78°C～還流温度で、30分間～1日間混合することにより行うことができる。
- [0105] また、縮環エステル化合物(34)又は(37)をアルコールに還元した後、アルデヒドへ酸化することにより縮環アルデヒド化合物(9a)を製造することもできる。
- [0106] アルコールへの還元反応は、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常-78°C～還流温度で、30分間～1日間

混合することにより行うことができる。

- [0107] 酸化反応は、二酸化マンガン等の酸化剤を用いて、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、通常 -78°C ～還流温度で、30分間～1日間混合することにより行うことができる。
- [0108] 上記方法又は製法において使用される保護基としては、一般的に有機合成反応において用いられる各種の保護基を用いることができる。例えば、水酸基の保護基としては、*p*-メキシベンジル基、ベンジル基、メキシメチル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基、アリル基等の他、2つの水酸基が隣接する場合は、イソプロピリデン基、シクロペンチリデン基、シクロヘキシリデン基等が挙げることができる。チオール基の保護基とは、*p*-メキシベンジル基、ベンジル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基等を挙げることができる。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、*p*-メキシベンジル基、トリフルオロアセチル基、アセチル基、フタロイル基等を挙げることができる。カルボキシ基の保護基とは、ベンジル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、アリル基等を挙げることができる。
- [0109] 前記製造方法において得られる本発明の一般式(I)で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。
- [0110] 本発明の一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体は、常法により、その薬理的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、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、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、安息香酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、*N*-メチル-D-グルカミン、*N*, *N'*-ジベンジリエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

- [0111] 本発明の一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。
- [0112] 本発明の一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体の中、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体である、シス(Z)体の化合物及びトランス(E)体の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの化合物を使用してもよい。
- [0113] 本発明の一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体の中、糖残基部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、2種類の光学異性体である、R配置の化合物及びS配置の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。
- [0114] 本発明の一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体には種々の互変異性体が存在するが、本発明の化合物にはそれらの互変異性体も含まれる。
- [0115] 更に、本発明においては、一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体の各種プロドラッグも用いることができる。プロドラッグとは、薬理的に許容できる通常プロドラッグにおいて使用される基で親化合物を修飾した化合物をいい、例えば、安定性や持続性の改善等の特性が付与され、腸管内等で親化合物に変換されて効果を発現することが期待できる。一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体のプロドラッグは、対応するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体における水酸基、アミノ基、その他プロドラッグ化の可能な基から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる(「月刊薬事 医薬品適正使用のための臨床薬物動態」, 2000年3月臨時増刊号, 第42巻, 第4号, p. 669-707、「新・ドラッグデリバリーシステム」, 株式会社シーエムシー発行, 2000年1月31日, p. 67-173参照)。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、低級アルキル-CO-, 低級アルキル-O-低級アルキル-CO-, 低級アルキル-OCO-低級アルキル-CO-, 低級アルキル-OCO-, 低級アルキル-

O-低級アルキル-OCO-等を挙げることができる。

- [0116] 本発明の医薬組成物を予防又は治療に用いる場合、用法に応じ、経口的或いは非経口的に種々の剤型のものが使用されるが、例えば、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤などの経口投与製剤が好ましい。
- [0117] これらの医薬組成物は、通常の製剤学的手法に従い、その剤形に応じ適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などの医薬品添加物を適宜混合し、常法に従い調剤することにより製造することができる。
- [0118] 例えば、散剤は、有効成分に必要なに応じ、適当な賦形剤、滑沢剤などを加え、よく混和して散剤とする。錠剤は、有効成分に必要なに応じ、適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などを加え、常法に従い打錠して錠剤とし、更に必要なに応じ、適宜コーティングを施し、フィルムコート錠、糖衣錠、腸溶性皮錠などにする。カプセル剤は、有効成分に必要なに応じ、適当な賦形剤、滑沢剤などを加え、よく混和した後、或いは常法に従い顆粒又は細粒とした後、適当なカプセルに充填してカプセル剤とする。さらに、このような経口投与製剤の場合は予防又は治療方法に応じて、速放性あるいは徐放性製剤とすることもできる。
- [0119] 本発明の一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体は、CNT阻害作用を発現し、血漿尿酸値上昇を抑制することができる。従って、本発明の医薬組成物は、血漿尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療薬として有用であり、血漿尿酸値異常に起因する疾患としては、痛風、高尿酸血症、尿路結石、高尿酸性腎症、急性尿酸性腎症などの疾患を挙げることができ、特に、痛風、高尿酸血症を挙げることができる。
- [0120] 本発明の医薬組成物を実際の予防又は治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩、又はその水和物の投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患及び治療の程度等により適宜決定されるが、例えば、経口投与の場合成人1日当たり概ね1~2000mgの範囲で、一回又は数回に分けて適宜投与することができる。
- [0121] 本発明の2-アミノベンズイミダゾール誘導体等の他に、ヌクレオシド吸収を実質的に阻害しない、高尿酸血症治療薬又は痛風治療薬を組み合わせ使用することができ

る。本発明において使用できる高尿酸血症治療薬としては、例えば、プロベネシド、ブコローム、ベンズブロマロン等の尿酸排泄促進薬、アロプリノール、オキシプリノール、フェブキソスタット等の尿酸合成阻害薬、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等の尿アルカリ化薬、ラスブリカーゼ、ウリカーゼ-PEG-20、遺伝子組換え型尿酸オキシダーゼ(ウリカーゼ)等の尿酸オキシダーゼ等を挙げることができる。また痛風治療薬としてはコルヒチン、或いはインドメタシン、ナプロキセン、フェンブフェン、プラノプロフェン、オキサプロジン等の非ステロイド性抗炎症薬、並びに副腎皮質ステロイド等を挙げることができる。本発明においては、本発明の有効成分の他に、少なくとも1種のこれら薬剤と組み合わせて使用することもできるが、少なくとも1種のこれら薬剤と組み合わせてなる医薬組成物とは、本発明の有効成分と同時に配合した単一の医薬組成物に限らず、本発明の有効成分を含有する医薬組成物とは別個に製造した医薬組成物として同時に又は間隔をずらして併用する投与形態も含む。また、本発明の有効成分以外の薬剤と組み合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、組み合わせて使用する他の薬剤の投与量に応じて減量することができ、場合により、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることや、組み合わせて使用する他の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

発明の効果

- [0122] 本発明の一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理学的に許容される塩、又はその水和物は、優れたCNT阻害活性を発現し、腸管でのプリンヌクレオシドの体内吸収を阻害して、血漿尿酸値上昇を顕著に抑制することができる。

発明を実施するための最良の形態

- [0123] 本発明の内容を以下の参考例、実施例及び試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

- [0124] 参考例1

6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル

6-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸エチル(3.0g)をジクロロメタン(13mL)に溶解させ、氷冷攪拌下1.0mol/L三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液(41mL)を

滴下し、そのまま1時間攪拌した。氷冷攪拌下反応混合物に水(200mL)を滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(80ml)に溶解し、イミダゾール(2.16g)、t-ブチルジメチルクロロシラン(3.83g)を反応混合物に加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/5)にて精製して標記化合物(4.2g)を得た。

[0125] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

0.23 (6H, s), 1.00 (9H, s), 1.42 (3H, t, J=7.1Hz), 4.43 (2H, q, J=7.1Hz), 6.80-6.90 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.45-7.55 (2H, m)

[0126] 参考例1と同様の方法で、対応する原料化合物を用いて下記の化合物を合成した。

[0127] 7-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

0.28 (6H, s), 1.07 (9H, s), 3.94 (3H, s), 6.80-6.90 (1H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 8.04 (1H, s)

[0128] 6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

0.26 (6H, s), 1.03 (9H, s), 1.43 (3H, t, J=7.1Hz), 4.41 (2H, q, J=7.1Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.2Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.7Hz), 7.95-8.00 (1H, m)

[0129] 参考例2

6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾフラン-2-カルバルデヒド

水素化リチウムアルミニウム(0.48g)をテトラヒドロフラン(20mL)に懸濁し、氷冷下6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル(4.07g)-テトラヒドロフラン(30mL)溶液を滴下した。室温にて1時間攪拌し、氷冷後反応混合物中にエタノール、水を順次滴下した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムを加え、セライトろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン(120ml)に溶解し、反応混合物に二酸化マンガン(22.1g)を加え、室温で3時間攪拌した。不

溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)にて精製して標記化合物(2.6g)を得た。

[0130] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm:}$

0.25 (6H, s), 1.00 (9H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 9.77 (1H, s)

[0131] 参考例2と同様の方法で、対応する原料化合物を用いて下記の化合物を合成した。

7-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルバルデヒド

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm:}$

0.28 (6H, s), 1.07 (9H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 8.01 (1H, s), 10.10 (1H, s)

[0132] 6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルバルデヒド

[0133] 参考例3

6-ヒドロキシベンゾフラン-2-カルバルデヒド

6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾフラン-2-カルバルデヒド(2.6g)をテトラヒドロフラン(50ml)に溶解し、反応混合物に1mol/Lテトラブチルアンモニウムフロリド-テトラヒドロフラン溶液(10.3ml)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)にて精製することにより標記化合物(1.12g)を得た。

[0134] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm:}$

6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.45-7.65 (2H, m), 9.76 (1H, s)

[0135] 参考例3と同様の方法で、対応する原料化合物を用いて下記の化合物を合成した。

[0136] 6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルバルデヒド

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

6.99 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.25-8.30 (1H, s), 10.00 (1H, s), 10.30 (1H, s)

[0137] 7-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルバルデヒド

[0138] 参考例4

6-(3-クロロプロポキシ)ナフタレン-2-カルバルデヒド

6-ヒドロキシナフタレン-2-カルバルデヒド(2.04g)、炭酸カリウム(2.95g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に懸濁させ、氷冷下1-ブロモ-3-クロロプロパン(2.11mL)を滴下し、室温にて16時間攪拌した。反応混合物に2mol/L塩酸を滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/5)にて精製することにより標記化合物(2.0g)を得た。

[0139] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm:}$

2.27-2.38 (2H, m), 3.81 (2H, t, J=6.4Hz), 4.29 (2H, t, J=5.8Hz), 7.16-7.29 (2H, m), 7.75-7.98 (3H, m), 8.24-8.28 (1H, m), 10.10 (1H, s)

[0140] 参考例4と同様の方法で、対応する原料化合物を用いて下記の化合物を合成した。

[0141] 7-(3-クロロプロポキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルバルデヒド

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm:}$

2.30-2.40 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=6.3Hz), 4.35 (2H, t, J=5.7Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 8.02 (1H, s), 10.10 (1H, s)

[0142] 6-(3-クロロプロポキシ)ベンゾフラン-2-カルバルデヒド

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm:}$

2.25-2.35 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.55-7.65 (1H, m), 9.76 (1H, s)

[0143] 6-(3-クロロプロポキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルバルデヒド

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

2.15-2.30 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=6.5Hz), 4.22 (2H, t, J=6.0Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.3Hz), 7.70 (1H, d, J=2.3Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8Hz), 8.30-8.35 (1H, m), 10.00 (1H, s)

[0144] 参考例5

2-クロロ-1-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

2-クロロベンズイミダゾール(7.5g)とN, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(18.3mL)をアセトニトリル(150mL)中に懸濁し、1時間80°Cにて加熱攪拌した。室温まで放冷し、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルエステル(17.9mL)を加え、15分間攪拌した。反応混合物に1, 2, 3, 5-テトラ-O-アセチル-D-リボフラノース(17.3g)を加え、6時間室温で攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/10)にて精製して標記化合物(12.4g)を得た。

[0145] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm}:$

2.05 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.22 (3H, s), 4.30-4.60 (3H, m), 5.51 (1H, dd, J=4.0Hz, 6.6Hz), 5.65 (1H, dd, J=6.6Hz, 7.3Hz), 6.24, (1H, J=7.3Hz), 7.20-7.40 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=7.4Hz), 7.71 (1H, d, J=7.4Hz)

[0146] 参考例6

2-アジド-1-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

2-クロロ-1-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール(1.0g)をN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(1.1g)を加えて100°Cにて24時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/2)して標記化合物(0.45g)を得た。

[0147] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm}:$

2.06 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 4.30-4.50 (3H, m), 5.51 (1H, dd, J=4.1Hz, 6.5Hz), 5.70 (1H, dd, J=6.5Hz, 6.7Hz), 5.59 (1H, d, J=6.7Hz), 7.15-7.35 (2H, m), 7

.47 (1H, d, J=8.0Hz), 7.63 (1H, d, J=8.0Hz)

[0148] 参考例7

2-アミノ-1-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

2-アジド-1-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール(100mg)をメタノール(2mL)に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素末を加え、水素雰囲気下室温にて1時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物(97mg)を得た。

[0149] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1.99 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.17 (3H, s), 4.27-4.43 (2H, m), 4.55-4.68 (1H, m), 5.07 (2H, brs), 5.43 (1H, dd, J=3.7Hz, 6.6Hz), 5.57 (1H, dd, J=6.6Hz, 7.5Hz), 6.04 (1H, d, J=7.5Hz), 7.08 (1H, t, J=7.8Hz), 7.15 (1H, t, J=7.8Hz), 7.21 (1H, d, J=7.8Hz), 7.42 (1H, d, J=7.8Hz)

[0150] 参考例8

2-{{6-(3-クロロプロポキシ)ナフタレン-2-イルメチル}アミノ}-1-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

2-アミノ-1-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール(1.19g)と6-(3-クロロプロポキシ)ナフタレン-2-カルバルデヒド(1.18g)をテトラヒドロフラン(15ml)に懸濁させ、70°Cにて20時間攪拌した。氷冷攪拌下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.17g)を加え、16時間室温で攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)することにより、標記化合物(0.32g)を得た。

[0151] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

1.61 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.24-2.37 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=6.2Hz), 4.13-4.52 (5H, m), 4.90 (2H, d, J=5.5Hz), 5.30-5.50 (2H, m), 5.61 (1H, dd, J=6.7Hz, 7.3Hz), 6.04 (1H, d, J=7.3Hz), 7.00-7.25 (5H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 7.65-7.80 (

3H, m)

[0152] 参考例8と同様の方法で、対応する原料化合物を用いて下記の化合物を合成した。

[0153] 2-{{6-(3-クロロプロポキシ)ベンゾフラン-2-イルメチル}アミノ}-1-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm:}$

1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.25-4.40 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 4.75-4.95 (2H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.50-5.70 (2H, m), 6.04 (1H, d, J=7.7Hz), 6.63 (1H, s), 6.80-6.85 (1H, m), 6.95-7.20 (4H, m), 7.30-7.30 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m)

[0154] 2-{{7-(3-クロロプロポキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル}アミノ}-1-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm:}$

1.87 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 3.81 (2H, t, J=6.4Hz), 4.20-4.40 (4H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 4.95-5.10 (2H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.50-5.70 (2H, m), 6.04 (1H, d, J=7.4Hz), 6.70-6.80 (1H, m), 7.00-7.40 (6H, m), 7.50-7.60 (1H, m)

[0155] 2-{{6-(3-クロロプロポキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル}アミノ}-1-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

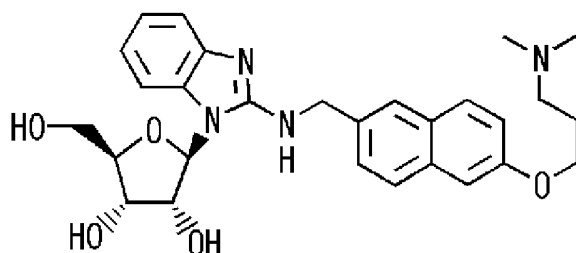
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm:}$

1.84 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, m), 3.76 (2H, t, J=6.4Hz), 4.16 (2H, t, J=5.9Hz), 4.20-4.40 (2H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 4.90-5.05 (2H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.50-5.65 (2H, m), 6.03 (1H, d, J=7.8Hz), 6.95 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.2Hz), 7.05-7.40 (5H, m), 7.45-7.65 (2H, m)

[0156] 実施例1

2-{{6-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ナフタレン-2-イルメチル}アミノ}-1-(β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

[0157] [化13]



[0158] 2-{{[6-(3-クロロプロポキシ)ナフタレン-2-イルメチル]アミノ}-1-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール(0.12 g)、ヨウ化ナトリウム(0.09g)をアセトン(15mL)に懸濁し、16時間加熱還流した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣と50%ジメチルアミン水溶液(0.14ml)、炭酸カリウム(0.10g)をアセトニトリル(5mL)に懸濁し、70℃にて16時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール(2 mL)に溶解し、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(1mL)を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPSELL PAC C18UG80、5μm、20×50mm、流速30mL/分リニアグラジェント、水/メタノール=70/30~10/90)にて精製することにより、標記化合物(0.06g)を得た。

[0159] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.80-1.96 (2H, m), 2.14 (6H, s), 2.38 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.60-3.78 (2H, m), 3.95-4.20 (4H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.60-4.80 (2H, m), 5.83 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.80-7.00 (2H, m), 7.08-7.35 (4H, m), 7.43-7.60 (2H, m), 7.70-7.80 (3H, m)

[0160] 実施例2~17

対応する実施例1と同様の方法で対応する原料化合物を用いて表1に示す実施例2~17の化合物を合成した。

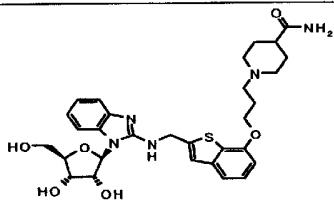
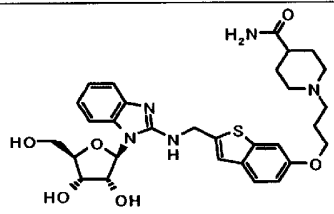
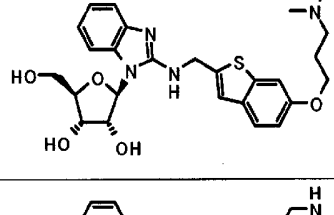
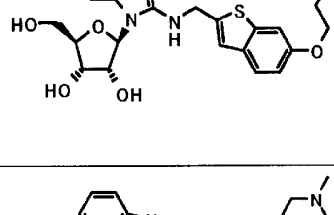
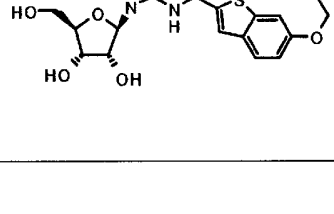
[0161] [表1]

实施例 番号	構造式	¹ H-NMR δ ppm (solvent)
实施例 2		(CD3OD) 1.65–2.05 (8H, m), 2.10–2.25 (1H, m), 2.45–2.55 (2H, m), 2.90–3.05 (2H, m), 3.75–3.90 (2H, m), 3.95–4.00 (2H, m), 4.05–4.15 (1H, m), 4.20–4.30 (1H, m), 4.55–4.80 (3H, m), 5.96 (1H, d, J=7.1Hz), 6.59 (1H, s), 6.75–6.85 (1H, m), 6.95–7.10 (3H, m), 7.20–7.40 (3H, m)
实施例 3		(DMSO-d ₆) 1.45–1.70 (4H, m), 1.80–2.15 (5H, m), 2.35–2.50 (2H, m), 3.60–3.75 (2H, m), 3.95–4.20 (4H, m), 4.35–4.50 (1H, m), 4.60–4.80 (2H, m), 5.83 (1H, d, J=7.5Hz), 6.72 (1H, s), 6.80–7.00 (2H, s), 7.05–7.35 (5H, m), 7.43–7.60 (2H, m), 7.70–7.80 (3H, m)
实施例 4		(CD3OD) 1.85–2.00 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.45–2.55 (2H, m), 3.75–3.90 (2H, m), 3.95–4.05 (2H, m), 4.10–4.15 (1H, m), 4.20–4.30 (1H, m), 4.55–4.80 (3H, m), 5.96 (1H, d, J=7.6Hz), 6.59 (1H, s), 6.75–6.85 (1H, m), 6.95–7.10 (3H, m), 7.25–7.40 (3H, m)
实施例 5		(CD3OD) 1.90–2.05 (2H, m), 2.65–2.85 (4H, m), 3.60–3.70 (2H, m), 3.75–3.90 (2H, m), 3.95–4.15 (3H, m), 4.20–4.30 (1H, m), 4.55–4.80 (3H, m), 5.96 (1H, d, J=7.5Hz), 6.59 (1H, s), 6.75–6.85 (1H, m), 6.95–7.10 (3H, m), 7.20–7.40 (3H, m)
实施例 6		(CD3OD) 1.85–2.00 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.50–2.65 (4H, m), 3.60–3.70 (2H, m), 3.75–3.90 (2H, m), 3.95–4.15 (3H, m), 4.20–4.30 (1H, m), 4.55–4.80 (3H, m), 5.96 (1H, d, J=7.0Hz), 6.59 (1H, s), 6.75–6.85 (1H, m), 6.95–7.10 (3H, m), 7.20–7.40 (3H, m)

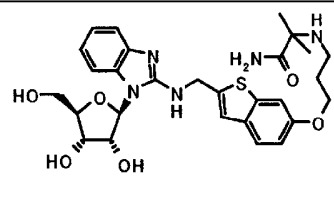
[表1のつづき]

実施例 番号	構造式	¹ H-NMR δ ppm (solvent)
実施例 7		(CD3OD) 1.28 (6H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.00-4.15 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.55-4.80 (3H, m), 5.96 (1H, d, J=7.7Hz), 6.59 (1H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (3H, m)
実施例 8		(CD3OD) 1.90-2.05 (2H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.50-3.65 (4H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.00-4.15 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.55-4.80 (3H, m), 5.96 (1H, d, J=7.2Hz), 6.59 (1H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.25-7.35 (3H, m)
実施例 9		(CD3OD) 1.85-2.00 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 3.56 (6H, s), 3.75-3.90 (2H, m), 4.00-4.15 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.55-4.80 (3H, m), 5.96 (1H, d, J=7.4Hz), 6.58 (1H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.35 (3H, m)
実施例 10		(CD3OD) 1.04 (6H, s), 1.90-2.00 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.36 (2H, s), 3.75-3.90 (2H, m), 4.00-4.15 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.55-4.80 (3H, m), 5.96 (1H, d, J=7.2Hz), 6.59 (1H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.35 (3H, m)
実施例 11		(CD3OD) 1.90-2.05 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.05-4.35 (4H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 4.70-5.00 (2H, m), 5.96 (1H, d, J=7.2Hz), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.15-7.40 (5H, m)

[表1のつづき]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR δ ppm (solvent)
実施例 12		(CD3OD) 1.60-2.10 (8H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.75-3.95 (2H, m), 4.00-4.20 (3H, m), 4.25-4.30 (1H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 4.75-5.00 (2H, m), 5.96 (1H, d, J=7.3Hz), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.20-7.35 (5H, m)
実施例 13		(CD3OD) 1.60-2.10 (8H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 3.95-4.15 (3H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 4.50-5.00 (3H, m), 5.95 (1H, d, J=7.3Hz), 6.85-7.10 (3H, m), 7.16 (1H, s), 7.20-7.40 (3H, m), 7.50-7.60 (1H, m)
実施例 14		(CD3OD) 1.85-2.05 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.40-2.60 (2H, m), 3.70-4.35 (6H, m), 4.50-5.00 (3H, m), 5.95 (1H, d, J=7.4Hz), 6.80-7.10 (3H, m), 7.16 (1H, s), 7.20-7.40 (3H, m), 7.45-7.60 (1H, m)
実施例 15		(CD3OD) 1.90-2.05 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=5.7Hz), 2.75-2.85 (2H, m), 3.66 (2H, t, J=5.7Hz), 3.75-3.90 (2H, m), 3.95-4.15 (3H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 4.70-5.00 (2H, m), 5.95 (1H, d, J=7.4Hz), 6.85-7.10 (3H, m), 7.17 (1H, s), 7.20-7.35 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.5Hz)
実施例 16		(CD3OD) 1.85-2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.50-2.65 (4H, m), 3.65 (2H, t, J=6.1Hz), 3.75-3.90 (2H, m), 3.95-4.15 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 4.70-4.95 (2H, m), 5.95 (1H, d, J=7.1Hz), 6.85-7.10 (3H, m), 7.16 (1H, s), 7.20-7.35 (3H, m), 7.50-7.60 (1H, m)

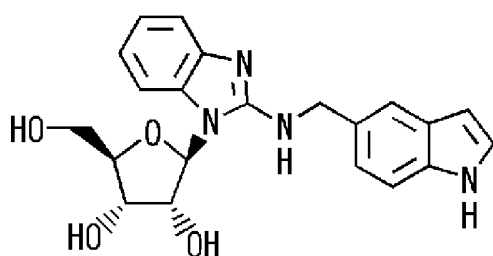
[表1のつづき]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR δ ppm (solvent)
実施例 17		(CD3OD) 1.29 (6H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=7.0Hz), 3.75-3.90 (2H, m), 4.00-4.15 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 4.70-5.00 (2H, m), 5.95 (1H, d, J=7.5Hz), 6.85-7.10 (3H, m), 7.17 (1H, s), 7.20-7.35 (3H, m), 7.56 (1H, t, J=8.6Hz)

[0162] 実施例18

2-[(1H-インドール-5-イルメチル)アミノ]-1-(β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

[0163] [化14]



[0164] 2-アミノ-1-(2, 3, 5-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-1H-ベンズイミダゾール(0. 1g)と1H-インドール-5-カルバルデヒド(0. 07g)をテトラヒドロフラン(5mL)に懸濁させ、室温にて13時間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0. 11g)を加え、24時間室温で攪拌した。反応混合物に水を加えた後、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール(2mL)に溶解し、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0. 5mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(1mL)を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPSELL PAC C18UG80、5μm、20×50mm、流速30mL/分)にアグラジェント、水/メタノール=70/30~10/90にて精製することにより、標記化合物(0. 01g)を得た。

[0165] ¹H-NMR(CD₃OD) δ ppm:

3.70-3.85 (2H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.50-4.80 (3H, m), 5.94 (1H, d, J=7.5Hz), 6.80 (1H, d, J=3.0Hz), 6.95-7.40 (7H, m), 7.55-7.60 (1H, m)

[0166] 実施例19~24

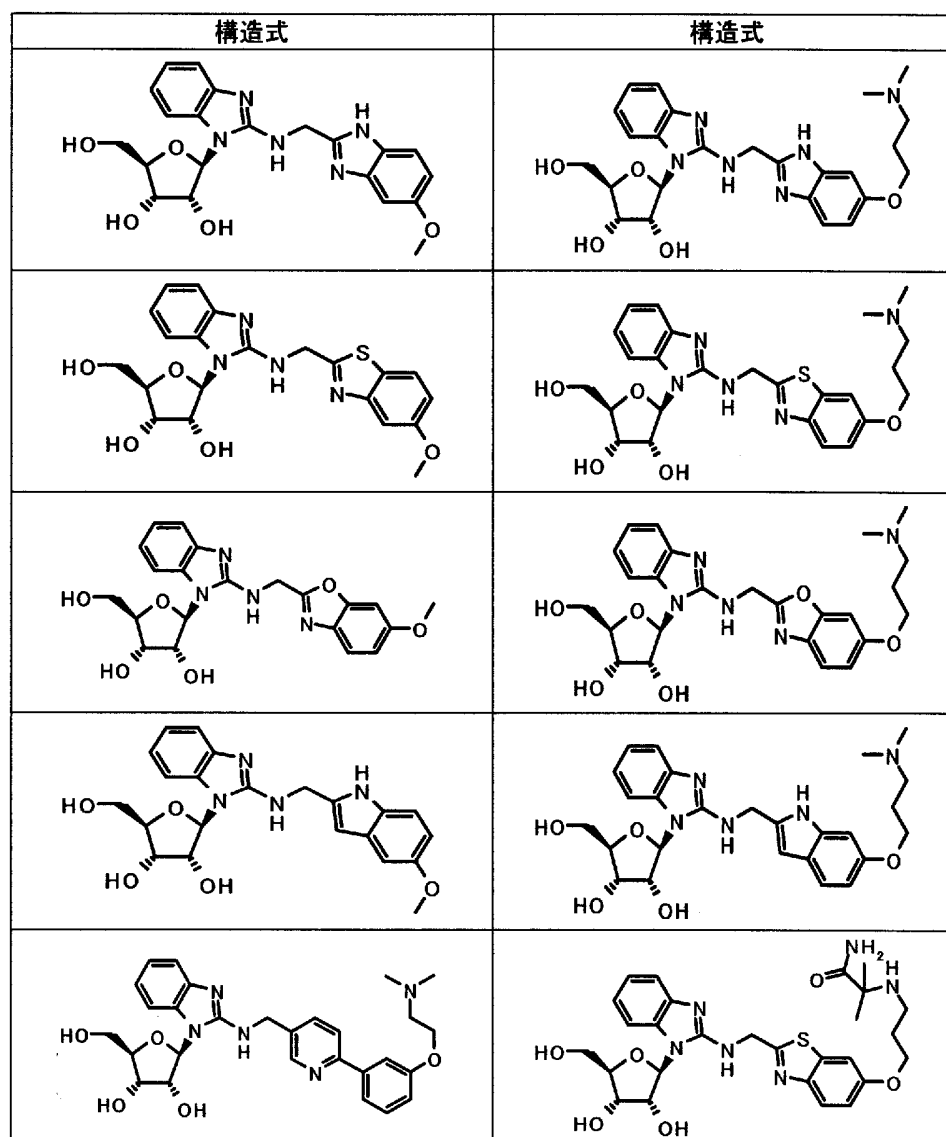
実施例18と同様の方法で対応する原料化合物を用いて表2の化合物を合成した。

[0167] [表2]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR δ ppm (solvent)
実施例 19		(CD3OD) 3.75-3.90 (5H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 4.25-4.30 (1H, m), 4.55-4.85 (3H, m), 5.96 (1H, d, J=7.5Hz), 6.62 (1H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.25-7.35 (3H, m)
実施例 20		(CD3OD) 3.75-3.90 (5H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 4.25-4.30 (1H, m), 4.55-4.83 (3H, m), 5.96 (1H, d, J=7.4Hz), 6.59 (1H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.25-7.35 (3H, m)
実施例 21		(CD3OD) 3.75-3.95 (5H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.50-4.80 (3H, m), 5.97 (1H, d, J=7.8Hz), 6.90-7.15 (3H, m), 7.20-7.55 (5H, m), 7.70-7.95 (2H, m), 8.64 (1H, d, J=1.7Hz)
実施例 22		(CD3OD) 3.75-3.90 (2H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.50-4.75 (3H, m), 5.97 (1H, d, J=7.6Hz), 6.50-6.60 (1H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.60-7.95 (3H, m), 8.54 (1H, d, J=2.2Hz)
実施例 23		(CD3OD) 3.75-3.90 (2H, m), 4.10-4.33 (2H, m), 4.50-4.80 (3H, m), 5.97 (1H, d, J=7.2Hz), 6.95-7.15 (3H, m), 7.22-7.34 (2H, m), 7.40-7.52 (1H, m), 7.60-7.90 (3H, m), 8.50 (1H, d, J=1.7Hz)
実施例 24		(CD3OD) 3.76 (2H, d, J=2.1Hz), 4.05-4.15 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=5.9Hz, 2.3Hz), 4.58 (1H, dd, J=5.9Hz, 7.5Hz), 5.95 (1H, d, J=7.5Hz), 6.95-7.10 (2H, m), 7.20-7.45 (4H, m), 7.47 (1H, s), 7.80-7.95 (2H, m)

[0168] 参考例、実施例に準じて、対応する原料化合物を用いて表3の化合物を合成することができる。

[0169] [表3]



[0170] 試験例1

ヒトCNT2のcDNAクローニングと発現プラスミドの作製

ヒトCNT2cDNAは、ヒト腎臓cDNA(クロンテック(CLONTECH)社製)を用いたPCR増幅によって得た。PCR反応液は、 $1\mu\text{L}$ cDNA、2ユニット・プラチナタック・DNAポリメラーゼ ハイファイデリティー (units Platinum taq DNA polymerase high fidelity/インビトロジェン(Invitrogen)社製)、 $1\mu\text{M}$ プライマー(フォワード:5'-AGG AGC CAG AGG GAA TCA AT-3'、リバース:5'-ACA TCT TGG TGA GTG AGT TG-3')を用いて調製した。増幅は、 94°C 2分で加熱後、1サイクル、 94°C 30秒、 58°C 30秒、68

℃3分、32サイクルで行い、PCR II-TOPOベクター(インビトロジェン(Invitrogen)社製)に組み込んだ。作製したプラスミドを鋳型として、制限酵素付加したプライマーを用いてPCR反応を行った。PCR反応液は、100ngプラスミド、2ユニット・パイロベスト DNAポリメラーゼ(units Pyrobest DNA polymerase/タカラ(Takara)社製)、330nMプライマー(フォワード:5'-CCG CTC GAG AGG AGC CAG AGG GAA TCA AT-3'、リバーズ:5'-CGT CTA GAA CAT CTT GGT GAG TGA GTT G-3')を用いて調製した。増幅は、95℃3分で加熱後、1サイクル、98℃10秒、60℃30秒、72℃1分、15サイクル、72℃7分、1サイクルで行い、PCI-ネオ・マンマリアン・エクスペクションベクター(neo mammalian expression vector/プロメガ(Promega)社製)に組み込んだ。クローニングしたヒトCNT2アミノ酸配列は、既に報告されているヒトCNT2アミノ酸配列(NCBI Accession No.AAC51930)に対し、P22L(コドンCCGがCTG)、S45C(コドンAGCがTGC)、I160M(コドンATAがATG)へと置換している。

[0171] 試験例2

ヒトCNT2一過性発現細胞の調製

ヒトCNT2発現プラスミドをリポフェクション法によりCOS-7細胞(RIKEN CELL BANK RCB0539)に導入した。リポフェクション試薬はリポフェクタミン2000(LIPOFACTAMINE 2000/インビトロジェン(Invitrogen)社製)を用いた。COS-7細胞を1mLあたり 5×10^5 個となるよう10%ウシ胎児血清(三光純薬製)含有D-MEM培地(インビトロジェン(Invitrogen)社製)に懸濁し、これをコラーゲンコート96穴プレート(岩城硝子製)の1穴あたり100 μ Lずつ分注し、2時間、37℃、5% CO₂条件下にて培養を行った。1穴あたり0.6 μ Lのリポフェクタミン2000を25 μ LのOPTI-MEM(インビトロジェン(Invitrogen)社製)で希釈し、室温で7分間静置する(以下Lipo 2000-OPTIとする)。1穴あたり0.3 μ gのプラスミドを25 μ LのOPTI-MEM(インビトロジェン(Invitrogen)社製)で希釈し、Lipo 2000-OPTIに加えて穏やかに混和し30分間静置した後、1穴あたり50 μ Lずつ細胞培養液に添加し、37℃、5% CO₂の条件下2日間培養し、取り込み阻害活性の測定に供した。

[0172] 試験例3

イノシン取り込み阻害活性の測定

「取り込み用緩衝液」は140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mMヘペス(HEPES) 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、5mMグルコースを含む緩衝液pH7.4に、イノシンの非放射ラベル体(和光純薬社製)と¹⁴Cラベル体(室町薬品)のイノシンの最終濃度が10 μMとなるように混和し添加した。基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む「基礎取り込み測定用緩衝液」を調製した。測定時には取り込み用緩衝液及び基礎取り込み測定用緩衝液には、NBMPRを最終濃度が10 μMとなるように加えた。化合物の阻害活性を測定する場合には、ジメチルスルフォキシドに溶解した後、取り込み用緩衝液にて適宜希釈し測定用緩衝液とした。ヒトCNT2一過性発現細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液(イノシン、グルコースを含まない基礎取り込み測定用緩衝液)を1穴あたり200 μL加え、37°Cで10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液及び基礎取り込み測定用緩衝液を1穴当たり75 μLずつ加え37°Cで静置した。30分後に測定用緩衝液、基礎取り込み測定用緩衝液を除去し、1穴当たり200 μLの洗浄用緩衝液(10 μM非放射ラベル体イノシンを含む基礎取り込み測定用緩衝液)で2回洗浄した。1穴当たり75 μLの0.2mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート(パーキンエルマー(Perkin Elmer)社製)に移した。150 μLのマイクロシンチ40(パーキンエルマー(Perkin Elmer)社製)を加えて混和し、シンチレーションカウンター(パーキンエルマー(Perkin Elmer)社製)にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるイノシンの取り込み量を算出した。試験化合物がイノシンの取りこみを50%阻害する濃度(IC₅₀値)をロジットプロットにより算出した。結果は表4に示す通りである。

[0173] [表4]

試験化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
実施例 1	1 8 3
実施例 2	4 2 0
実施例 5	2 2 4
実施例 7	3 1 4
実施例 1 3	1 5 6
実施例 1 6	1 6 5
実施例 1 9	1 4 4 9
実施例 2 0	1 4 0 0
実施例 2 1	2 2 0 0
実施例 2 3	6 6 3
実施例 2 4	1 3 3 9

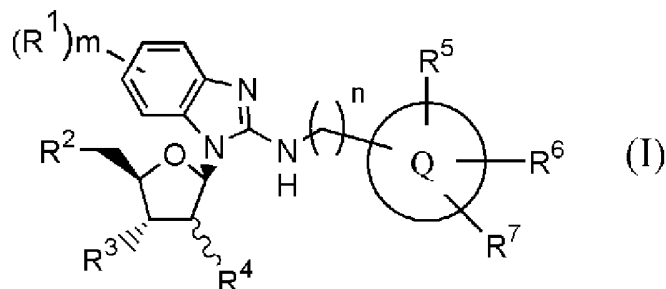
産業上の利用可能性

[0174] 本発明の一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又は薬理的に許容される塩は、優れたCNT阻害活性を発現し、血漿尿酸値上昇を顕著に抑制することができる。それ故、血漿尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療薬として有用である。

請求の範囲

- [1] 下記一般式(I)で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物:

[化1]



[式中、

R^1 は、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり;

m は、0~2の整数であり;

R^2 は、水酸基又はフッ素原子であり;

R^3 及び R^4 は、独立して、水素原子又は水酸基であり;

n は、1又は2であり;

環Qは、ヘテロ環又は二環式炭化水素基であり;

R^5 及び R^6 のいずれか一方は、シアノ基又は-A-D-E-G基

{Aは、単結合、-O-、-S-、-NR⁸-、-COO-、-CONR⁸-、NR⁸CO-
又は-NR⁸COO- (R^8 は、独立して、水素原子又は置換可低級アルキル基);

Dは、置換可低級アルキレン基、置換可低級アルケニレン基又は置換可低級アルキニレン基;

Eは、単結合、-O-、-S-、-NR⁹-、-COO-、-CONR⁹-、-NR⁹CO-、-NR⁹COO-、-N⁺R⁹R¹⁰- (R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立して、水素原子又は置換可低級アルキル基)、置換可(ヘテロ)シクロアルキレン基、置換可(ヘテロ)アリーレン基、置換可含窒素ヘテロシクロアルキルの4級塩、又は置換可含窒素ヘテロアリール基の4級塩;

Gは、水素原子、置換可低級アルキル基、置換可低級アルケニル基又は置換可低級アルキニル基

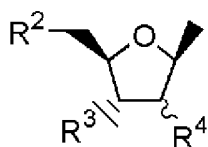
(ただし、A及びEが同時に単結合ではない)であり、

他方は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、-AH基又は-A-D-E-G基{A、D、E及びGは、前記と同義である(尚、A及びEが同時に単結合であってもよい)}である}。

[2] nが1である、請求項1記載の2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物。

[3] 置換基

[化2]

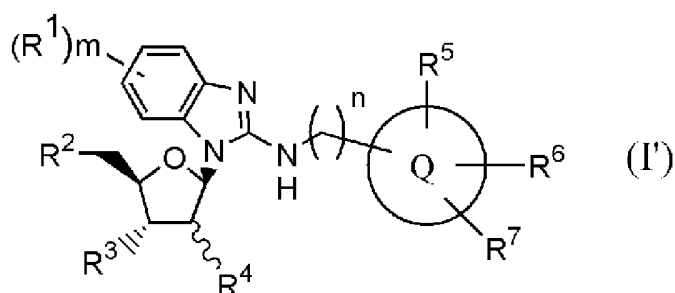


がD-リボシル基である、請求項1記載の2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物。

[4] 請求項1~3のいずれかに記載の2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物を有効成分として含有する医薬組成物。

[5] 下記一般式(I')で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物を有効成分として含有する、CNT阻害剤:

[化3]



[式中、

R^1 は、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であり;

m は、0～2の整数であり;

R^2 は、水酸基又はフッ素原子であり;

R^3 及び R^4 は、独立して、水素原子又は水酸基であり;

n は、1又は2であり;

環 Q は、ヘテロ環基又は二環式炭化水素基であり;

R^5 及び R^6 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-AH$ 基又は $-A-D-E-G$ 基

{ A は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^8-$ 、 NR^8CO- 又は $-NR^8COO-$ (R^8 は、水素原子又は置換可低級アルキル基);

D は、置換可低級アルキレン基、置換可低級アルケニレン基又は置換可低級アルキニレン基;

E は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^9-$ 、 $-NR^9CO-$ 、 $-NR^9COO-$ 、 $-N^+R^9R^{10}-$ (R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立して、水素原子又は置換可低級アルキル基)、置換可(ヘテロ)シクロアルキレン基、置換可(ヘテロ)アリーレン基、置換可含窒素ヘテロシクロアルキルの4級塩、又は置換可含窒素ヘテロアリール基の4級塩;

G は、水素原子、置換可低級アルキル基、置換可低級アルケニル基又は置換可低級アルキニル基]であり;

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換可(ヘテロ)アリール基又は置換可(ヘテロ)シクロアルキル基である]。

- [6] 上記一般式(I')で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物を有効成分として含有する、血漿尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物。
- [7] 血漿尿酸値異常に起因する疾患が痛風、高尿酸血症、尿路結石、高尿酸性腎症および急性尿酸性腎症から選択される疾患である、請求項6記載の医薬組成物。

- [8] 血漿尿酸値異常に起因する疾患が痛風である、請求項7記載の医薬組成物。
- [9] 血漿尿酸値異常に起因する疾患が高尿酸血症である、請求項7記載の医薬組成物。
- [10] コルヒチン、非ステロイド性抗炎症薬、副腎皮質ステロイド、尿酸合成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬及び尿酸オキシダーゼの群から選ばれる少なくとも1種の薬剤を組み合わせる、請求項6～9の何れかに記載の医薬組成物。
- [11] 非ステロイド性抗炎症薬がインドメタシン、ナプロキセン、フェンブフェン、プラノプロフェン、オキサプロジン、ケトプロフェン、エトリコキシブ又はテノキシカムであり、尿酸合成阻害薬がアロプリノール、オキシプリノール、フェブキソスタット又はY-700であり、尿酸排泄促進薬がプロベネシド、ブコロームまたはベンズブロマロンであり、尿アルカリ化薬が炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウムまたはクエン酸ナトリウムであり、尿酸オキシダーゼがラスブリカーゼ、ウリカーゼ-PEG-20、遺伝子組換え型尿酸オキシダーゼ(ウリカーゼ)である、請求項10記載の医薬組成物。
- [12] 上記一般式(I')で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物を有効量投与することからなる、血漿尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療方法。
- [13] 血漿尿酸値異常に起因する疾患が痛風、高尿酸血症、尿路結石、高尿酸性腎症および急性尿酸性腎症から選択される疾患である、請求項12記載の予防又は治療方法。
- [14] 有効量のコルヒチン、非ステロイド性抗炎症薬、副腎皮質ステロイド、尿酸合成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬及び尿酸オキシダーゼの群から選ばれる少なくとも1種の薬剤を組み合わせる投与することからなる、請求項12又は13記載の予防又は治療方法。
- [15] 血漿尿酸値異常に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、上記一般式(I')で表される2-アミノベンズイミダゾール誘導体もしくはそのプロドラッグ又はその薬理的に許容される塩、又はその水和物の使用。
- [16] 血漿尿酸値異常に起因する疾患が痛風、高尿酸血症、尿路結石、高尿酸性腎症および急性尿酸性腎症から選択される疾患である、請求項15記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308177

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07H19/052 (2006.01), A61K31/165 (2006.01), A61K31/56 (2006.01), A61K31/7056 (2006.01), A61K38/44 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P13/02 (2006.01), A61P13/04 (2006.01), A61P19/06 (2006.01), A61P43/00 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/165, A61K31/56, A61K31/7056, A61K38/44, A61K45/00, A61P13/02, A61P13/04, A61P19/06, A61P43/00, C07H19/052 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2006/030803 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 March, 2006 (23.03.06), Full text (Family: none)	1-11,15,16
P,A	WO 2005/063788 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 July, 2005 (14.07.05), Full text (Family: none)	1-11,15,16
A	WO 2004/101593 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 November, 2004 (25.11.04), Full text (Family: none)	1-11,15,16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 May, 2006 (11.05.06)		Date of mailing of the international search report 23 May, 2006 (23.05.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308177

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-502356 A (The Wellcome Foundation Ltd.), 03 March, 1998 (03.03.98), Example 22 & WO 1996/001833 A1 & EP 769017 A1 & US 5998605 A	1-11,15,16
A	PATCHING, S.G. et al., The nucleoside transport proteins, NupC and NupG, from <i>Esherichia Coli</i> : specific structural motifs necessary for the binding of ligands, Org.Biomol.Chem., 2005, Vol.3, pages 462 to 470	1-11,15,16
A	SHIN, H.-C. et al., Functional expression and characterization of a sodium-dependent nucleoside transport hCNT2 cloned from human duodenum, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003, Vol.307, 696- 703	1-11,15,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308177

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: 12 - 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 12 to 14 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308177

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07H19/052 (2006.01), A61K31/165 (2006.01), A61K31/56 (2006.01), A61K31/7056 (2006.01), A61K38/44 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P13/02 (2006.01), A61P13/04 (2006.01), A61P19/06 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)</p>															
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K 31/165, A61K 31/56, A61K 31/7056, A61K 38/44, A61K 45/00, A61P 13/02, A61P 13/04, A61P 19/06, A61P 43/00, C07H 19/052</p>															
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年				
日本国実用新案公報	1922-1996年														
日本国公開実用新案公報	1971-2006年														
日本国実用新案登録公報	1996-2006年														
日本国登録実用新案公報	1994-2006年														
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAplus (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), WPIDS (STN)</p>															
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P, A</td> <td>WO 2006/030803 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2006.03.23, 全文 (ファミリーなし)</td> <td>1-11, 15, 16</td> </tr> <tr> <td>P, A</td> <td>WO 2005/063788 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2005.07.14, 全文 (ファミリーなし)</td> <td>1-11, 15, 16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2004/101593 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2004.11.25, 全文 (ファミリーなし)</td> <td>1-11, 15, 16</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	P, A	WO 2006/030803 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2006.03.23, 全文 (ファミリーなし)	1-11, 15, 16	P, A	WO 2005/063788 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2005.07.14, 全文 (ファミリーなし)	1-11, 15, 16	A	WO 2004/101593 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2004.11.25, 全文 (ファミリーなし)	1-11, 15, 16
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号													
P, A	WO 2006/030803 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2006.03.23, 全文 (ファミリーなし)	1-11, 15, 16													
P, A	WO 2005/063788 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2005.07.14, 全文 (ファミリーなし)	1-11, 15, 16													
A	WO 2004/101593 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2004.11.25, 全文 (ファミリーなし)	1-11, 15, 16													
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>															
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>				「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの														
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの														
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの														
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献														
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願															
<p>国際調査を完了した日</p> <p>11.05.2006</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>23.05.2006</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>山田 拓</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>													

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-502356 A (ザ、ウェルカム、ファンデーション、リミテッド) 1998.03.03, 実施例 2 2 & WO 1996/001833 A1 & EP 769017 A1 & US 5998605 A	1-11, 15, 16
A	PATCHING, S. G. et al., The nucleoside transport proteins, NupC and NupG, from <i>Esherichia Coli</i> : specific structural motifs necessary for the binding of ligands, Org. Biomol. Chem., 2005, Vol.3, pages 462-470	1-11, 15, 16
A	SHIN, H.-C. et al., Functional expression and characterization of a sodium-dependent nucleoside transport hCNT2 cloned from human duodenum, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003, Vol.307, 696-703	1-11, 15, 16

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲12-14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲12-14は、人の身体の治療による処置方法に係る発明であるから、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。