

發明專利說明書

200530224

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93140242

※ 申請日期：93/12/23

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

苯并咪唑衍生物及其醫藥用途

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

橘生藥品工業股份有限公司

Kissei Pharmaceutical Co., Ltd. (キッセイ薬品工業株式会社)

代表人：(中文/英文)

神澤陸雄 / Kanzawa Mutsuo

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國長野縣松本市芳野 19 番 48 號

19-48, Yoshino, Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 / Japan

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

(1) 菊地紀彦 / Norihiko KIKUCHI

(2) 野中義功 / Yoshinori NONAKA

(3) 田谷和也 / Kazuya TATANI

(4) 平栃正博 / Masahiro HIRATOCHI(平栃正博)

(5) 倉持有 / Yu KURAMOCHI

(6) 伊佐治正幸 / Masayuki ISAJI

(7) 清水和夫 / Kazuo SHIMIZU

(8) 宮城貴史 / Takashi MIYAGI

國 籍：(中文/英文)

(1)~(8) 日本 / Japan

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本；2003/12/26；2003-432581

2.

3.

4.

5.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於作為醫藥品有用之苯并咪唑衍生物。

更詳言之，本發明係關於具有鈉依存性核甘輸送體 2(以下稱為 CNT2)抑制活性，可作為血漿尿酸值異常所引起之疾病的有效預防或治療藥物之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥。

【先前技術】

尿酸為人體中嘌呤之最終產物，不論性別、年齡，血漿中之尿酸溶解濃度以 7.0mg/dL 為正常上限，超過此值則臨床上定義為高尿酸血症。高尿酸血症於成年男性居多，被認為是嘌呤體代謝相關之遺傳要因及攝取高熱量食物、高核酸食物之第二要因複合產生的結果。若持續高尿酸血症之狀態，則於關節內或關節周圍沉澱尿酸鹽之結晶，使關節炎發病之風險升高。此種關節炎發病之症狀稱為痛風，關節炎稱為痛風發作。高尿酸血症之病型大致分為尿酸產生量增加之尿酸產生過剩型、尿中之尿酸排泄量低下之尿酸排泄低下型及兩者混合存在之混合型（例如，參照高尿酸血症・痛風之治療指引 第一版（2002）（以下稱為治療指引），第 12-22 頁；及診斷與治療，第 90 卷，第 2 號，第 186-191 頁（2002））。

高尿酸血症或痛風之預防或治療中，控制血漿尿酸值於一定水準以下以防止痛風關節炎之發病乃為基本，此痛風關節炎之發病係將血漿尿酸值控制於 $4.6\sim 6.6\text{mg/dL}$ 時為

發病率最低。習知，高尿酸血症或痛風之治療中，使用尿酸合成抑制藥別普林醇(allopurinol)或尿酸排泄促進藥丙璜舒(probenecid)、bucolome及本補麻隆(benzbromarone)等改善血漿尿酸值。又，痛風發作時之治療中，使用秋水仙素(colchicines)等鎮痛發作治療藥，引朵美沙辛(indomethacin)、奈普生(Naproxen)、芬布芬(fenbufen)、Pranoprofen、奧沙普秦(Oxaprozin)等非類脂醇性抗炎症藥及腎上腺皮質類脂醇(例如，參照上述治療指引第23-45頁)。

屬尿酸合成抑制藥之普林醇有中毒症候群(過敏性血管炎)、史蒂文斯·強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)、剝落性皮膚炎、再生不良性貧血及肝機能障礙等副作用。又，尿酸排泄促進藥有對腎功能不全患者無法使用之限制，此外，丙璜舒、bucolome或本補麻隆發現有腸胃障礙或尿道結石等副作用，特別是本補麻隆於特殊體質患者之情況，可能引起猛暴性肝炎(例如，參照上述治療指引第32-33頁)。

期盼能有解決此般習知治療藥之問題點的副作用少之新預防治療藥，特別是從拓寬治療方法的選擇範圍之意義而言與習知治療藥物在機制上相異之新預防治療藥。

高尿酸血症係由過食、高嘌呤、高脂肪、高蛋白飲食嗜好、經常飲酒、運動不足等生活習慣所引起，又，與肥胖、高血壓、糖、脂質代謝異常等亦有深切關係，因此可知作為以生活習慣矯正為目的之非藥物療法的生活指導係為重

要。其中尤以限制嘌呤體之過剩攝取而進行之飲食療法佔有重要位置，但持續飲食療法及生活習慣之改善較為困難，未成功者亦為多數。

與習知之尿酸合成抑制藥或尿酸排泄促進藥作用相異，以作為飲食療法之一環或作為使用於取代飲食療法者，提案有嘌呤體消化吸收調節藥。（例如，參照日本專利特開 2001-163788 號公報）。該公報記載之發明為含有聚葡萄糖胺糖之對人體之嘌呤體消化吸收調節劑，但投與量為較高用量之 2~2000mg/kg/日，且係以飲料或食品之形態作投與，主要使用於飲食療法之輔助。又，除了此公報中記載之發明，亦有以聚葡萄糖胺糖或食物纖維作為有效成份之高尿酸血症改善劑及改善用食品也在開發中（例如，參照日本專利第 2632577 號公報）。此等公報記載之聚葡萄糖胺糖或食物纖維之作用不明確，但推測係藉由嘌呤體被屬高分子之聚葡萄糖胺糖或食物纖維鍵結或吸附，抑制嘌呤體之吸收，以降低尿酸之產生。

關於人體中核酸之消化吸收路徑，係在腸道中，核酸由攝取之核酸及核蛋白質中釋出，此核酸藉由核糖核酸酶、去氧核糖核酸酶及多核苷酸酶分解為單核苷酸。更進一步認為是單核苷酸藉由核糖核酸酶及磷酸酶分解為核苷而被吸收之路徑為主要路徑。當中，認為是被吸收之嘌呤核苷轉變為尿酸（例如，參照 Harper·生物化學 原書 25 版譯，第 417 頁（2001））。此路徑之外，認為亦有嘌呤核苷分解而生成嘌呤鹼基後被吸收之路徑、或食物中含有之嘌呤鹼

基直接被吸收之路徑，但關於此等路徑仍未被詳細闡明。

腸道內核苷之吸取係與被稱為核苷輸送載體之膜蛋白質有關。哺乳類之細胞中，作為此輸送載體，存在有利用核苷濃度差吸取平衡化(Equilibrative)輸送體(以下稱為 ENT)及利用細胞內外之離子濃度差之鈉依存性核苷輸送體(以下稱為 CNT)。(例如，參照 Membrane Transporters as Drug Targets, 第 318-321 頁 (1999))。關於人體之核苷輸送載體，目前為止，對於 ENT 有第 1 型(以下稱為 ENT1)及第 2 型(以下稱為 ENT2)2 種類型被辨識且選殖(例如，參照 NATURE MEDICINE, Vol. 3, No. 1, p. 89-93(1997); 及 The Journal of Biological Chemistry, Vol. 273, No. 9, p. 5288-5293(1998))。又，對於 CNT，有第一型(以下稱為 CNT1)、第二型(以下稱為 CNT2)及第三型(以下稱為 CNT3)3 種類型被辨識且選殖(例如，參照 American Journal of Physiology Cell Physiology, Vol. 272, p. C707-C714(1997); American Journal of Physiology Renal Physiology, Vol. 273, p. F1058-F1065(1997); The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, No. 4, p2914-2927(2001))。

關於此等輸送載體之分佈及特性亦有某程度之確認。ENT 之 ENT1 與 ENT2 均在人體正常組織中廣泛地可見，輸送嘌呤與嘧啶核苷二者。在機能上，對於因硝化苄基硫肌核苷(nitrobenzylthioinosine, 以下稱為 NBMPR)引起之抑制的感受性相異，ENT1 在低濃度之 NBMPR($IC_{50} < 5nM$)下亦明顯地被抑制，ENT2 則不易因 NBMPR 而受抑制，只因高

濃度之 NBMPR ($IC_{50} > 1 \mu M$) 受抑制 (例如, 參照 Membrane Transporters as Drug Targets, 第 316-318 頁 (1999))。

另一方面, 關於 CNT, CNT1 吸取嘧啶核苷及腺核苷, 於老鼠中, 認定在空腸與腎臟中發現 messenger RNA (以下稱為 m-RNA)。CNT2 吸取嘌呤核苷及尿核苷, 於人體中, 認定在包括心臟、肝臟、骨骼肌、腎臟與腸等臟器中發現多種 m-RNA。CNT3 為最近被選殖, 吸取嘌呤與嘧啶核苷二者, 在人體中, 認定在骨髓、胰臟、腸與乳腺中發現 m-RNA。又, 於機能上確認全部之 CNT 皆不受 NBMPR 之影響 (例如, 參照 The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, No. 4, p. 2914-2927 (2001); 及 Membrane Transporters as Drug Targets, 第 327-332 頁 (1999))。

又, 目前為止對於腸道中輸送機制之研究顯示, 透過 CNT 從黏膜 (mucosal) 側吸取核苷, 再透過 ENT 自漿膜 (serosal) 側輸送核苷 (例如, 參照 Gastrointestinal transport, molecular physiology, 第 334-337 頁 (2001))。但人體之腸道、特別是小腸中關於核苷吸收之輸送載體仍未被詳細闡明。

另一方面, 於日本專利特開 2001-163788 號公報及日本專利第 2632577 號公報中顯示, 藉由抑制嘌呤體之吸收, 可降低血漿尿酸值, 又, 除此之外, 於人體中確認藉由限制來自食物之嘌呤體的攝取可降低血漿尿酸值, 自腸道吸收之嘌呤核苷所生成之尿酸係反映著血漿尿酸濃度 (例如, 參照 Proceedings of the Nutrition Society, Vol. 41,

p. 329-342(1982))。因此，藉由有效地抑制自腸道吸收嘌呤核苷，可調整血漿中的尿酸值。

至此為止，作為核苷輸送載體之抑制藥物，已有雙嘧達莫(dipyridamole)及其他數個化合物被發表(例如，參照日本專利特開平 6-247942 號公報、特表 2002-504134 號公報、特表 2001-517226 號公報)。此等抑制藥均為 ENT 抑制藥，主要作為心臟保護、疼痛治療及抗腫瘤藥之作用強化藥來使用。另一方面，關於 CNT 抑制藥物目前為止尚無此種發表。此外，具有 CNT2 抑制活性之化合物可於腸道中有效抑制嘌呤核苷之吸收，且作為起因於血漿尿酸值異常之疾病的預防或治療藥乃為有效之報告完全未被提出。

又，作為糖苷化苯并咪唑衍生物，已有報告指出 L-核糖經糖苷化之苯并咪唑衍生物對於由疱疹病毒等之病毒感染的預防或治療、或冠狀動脈再狹窄之預防或治療乃為有效。但 D-核糖經糖苷化之苯并咪唑衍生物則完全未有報告。又，糖苷化苯并咪唑衍生物對於痛風或高尿酸血症等起因於血漿尿酸值異常之疾病的預防或治療乃為有效之事完全未有報告或提示(參照國際公開第 W097/25337 號手冊、美國專利第 6,204,249 號說明書、美國專利第 6,617,315 號說明書等)。

【發明內容】

本發明者等人，針對人體腸道中之核苷吸收深入鑽研之結果發現，人體腸管中、特別是上部小腸中，分布有最多之 CNT2，又發現第一為 D-核糖等經糖苷化，及第二為可具

有各種取代基之苯烷胺基苯并咪唑衍生物具有 CNT2 抑制活性，而藉由抑制 CNT2，可抑制嘌呤核苷的體內吸收。如此，CNT2 對於嘌呤核苷之吸收有深切關係，且藉由抑制 CNT2 可降低血漿中尿酸值，因此發現了利用具有 CNT2 抑制活性的上述苯并咪唑衍生物與習知治療藥完全相異的機制，可獲得新穎之起因於血漿尿酸值異常的疾病之預防或治療藥，遂完成本發明。

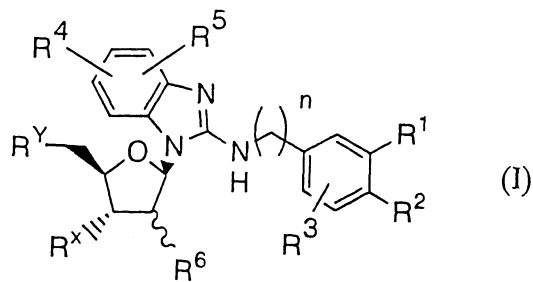
本發明者等進行人體 CNT 之 cDNA 選殖，首先在分析了人體組織中 CNT 的分佈模式後，確認了於人體小腸中發現大量的 CNT2。此外，對於消化道各部位中的分佈模式進行解析，結果確認 CNT1 於下部小腸的空腸及迴腸被發現較多，CNT2 則於上部小腸的十二指腸中發現量最多，次多為空腸中之發現量。

本發明者等更進一步繼續研究，探討具有 CNT2 抑制活性之化合物，結果於使用 CNT2 基因導入 COS7 細胞的實驗中，確認了下述一般式 (I) 表示的苯并咪唑衍生物顯示了強大的腺核苷吸取抑制活性。又，使用老鼠之嘌呤體負荷試驗中，確認了可有意義地抑制血漿尿酸值的升高。因此，下述一般式 (I) 表示的苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽，又或其前驅藥可表現優越的 CNT2 抑制活性，可明顯抑制血漿尿酸值之升高，故判斷作為起因於血漿尿酸值異常之疾病的預防或治療藥乃為有效。

亦即，本發明係關於：

[1] 一種一般式 (I) 所示之苯并咪唑衍生物或其藥理學上

容許之鹽、或其前驅藥：



式中，

n 為 1 或 2，

R^1 及 R^2 獨立為氫原子、鹵原子、氰基、可具有 1~3 個自取代基群 α 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基 (A)~(C)、可具有 1~3 個自取代基群 α 及 β 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基 (D)~(G)、或下述取代基 (H)~(M)，

R^3 為氫原子、鹵原子、可具有 1~3 個自取代基群 α 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基 (A)~(C)，或下述取代基 (H)~(M)，

(A) C_{1-6} 烷基；

(B) C_{2-6} 烯基；

(C) C_{2-6} 炔基；

(D) C_{3-8} 環烷基；

(E) 3~10 員環之雜環烷基；

(F) C_{6-10} 芳基；

(G) 5~10 員環之雜芳 (heteroaryl) 基；

(H) OR^7 ；

(I) SR^8 ；

(J) NR^9R^{10} ;

(K) COOR^{11} ;

(L) $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$;

(M) NHCOR^{14}

(其中， $\text{R}^7 \sim \text{R}^{14}$ 獨立為氫原子或可具有 1~3 個自取代基群 α 選擇之不同種類或同種類之基的下述取代基 (N)~(P)，或可具 1~3 個自取代基群 α 及 β 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基 (Q)~(V)

(N) C_{1-6} 烷基 ;

(O) C_{2-6} 烯基 ;

(P) C_{2-6} 炔基 ;

(Q) C_{3-8} 環烷基 ;

(R) 3~10 員環之雜環烷基 ;

(S) 3~10 員環之含氮雜環烷基之四級鹽 ;

(T) C_{6-10} 芳基 ;

(U) 5~10 員環之雜芳基 ;

(V) 5~10 員環之含氮雜芳基之四級鹽)

R^4 及 R^5 獨立為氫原子、鹵原子、羥基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，

R^6 及 R^x 獨立為氫原子或羥基，

R^y 為氟原子或羥基。

其中， R^1 、 R^2 及 R^3 之中至少一者非為自氫原子、鹵原子、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 及 COOH 選擇之基。

[取代基群 α]

(a) 鹵原子；

(b) 氰基；

可具有 1~3 個自取代基群 γ 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基 (c)~(h)，或下述取代基 (i)~(v)：

(c) C_{3-8} 環烷基；

(d) 3~10 員環之雜環烷基；

(e) 3~10 員環之含氮雜環烷基之 4 級鹽；

(f) C_{6-10} 芳基；

(g) 5~10 員環之雜芳基；

(h) 5~10 員環之含氮雜芳基之 4 級鹽；

(i) OR^{15} ；

(j) SR^{16} ；

(k) $NR^{17}R^{18}$ ；

(l) $N^+R^DR^ER^F$ ；

(m) $COOR^{19}$ ；

(o) $NHCOR^{20}$ ；

(p) $NHC(=NH)-NH_2$ ；

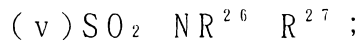
(q) $C(=NH)-NH_2$ (其中，但鍵結於含氮雜環烷基之氮原子)；

(r) $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$ ；

(s) $NR^GSO_2R^H$ ；

(t) SO_2R^I (R^I 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 伸烯基 (alkenylene) 或羥基 C_{1-6} 烷基)；

(u) $CONR^{24}R^{25}$ ；



(其中， R^{D-F} 獨立為可具有 1~3 個自取代基群 γ 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基 (y1)~(y11)； R^{15} 、 R^{16} 、 R^{19-21} 、 R^{G-H} 獨立為氫原子或可具有 1~3 個自取代基群 γ 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基 (y1)~(y11)； R^{17} 、 R^{18} 、 $R^{22} \sim R^{27}$ 獨立為氫原子或可具有 1~3 個自取代基群 γ 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基 (y1)~(y11)，抑或 R^{17} 及 R^{18} 、 R^{22} 及 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 亦可獨立含有鍵結而相鄰的氮原子並形成 3~8 員環之脂環胺基

(y1) C_{1-6} 烷基；

(y2) C_{2-6} 烯基；

(y3) C_{2-6} 炔基；

(y4) C_{3-8} 環烷基；

(y5) 3~10 員環之雜環烷基；

(y6) C_{6-10} 芳基；

(y7) 5~10 員環之雜芳基；

(y8) C_{3-8} 環烷基- C_{1-6} 烷基；

(y9) 3~10 員環之雜環烷基- C_{1-6} 烷基；

(y10) C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基；

(y11) 5~10 員環之雜芳基- C_{1-6} 烷基)

[取代基群 β]

可具有 1~3 個自取代基群 γ 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基 (z1)~(z3)：

(z1) C_{1-6} 烷基；

(z2) C_{2-6} 烯基；

(z3) C_{2-6} 炔基；

[取代基群 γ]

(1) 鹵原子；

(2) 硝基；

(3) 氰基；

(4) OR^{28} ；

(5) SR^{29} ；

(6) $NR^{30}R^J$ (R^{30} 、 R^J 獨立為氫原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、
羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基)；

(7) $N^+R^KR^LR^M$ (R^K 、 R^L 、 R^M 獨立為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、羥基 C_{1-6}
烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基)；

(8) COR^{31} ；

(9) $COOR^{32}$ ；

(10) $OCOR^{33}$ ；

(11) $NHCOR^{34}$ ；

(12) $NHC(=NH)-NH_2$ ；

(13) $C(=NH)-NH_2$ ；(其中，與雜環烷基之氮原子鍵結)；

(14) $NR^{35}CONR^{36}R^{37}$ ；

(15) NR^NCOOR^0 ；

(16) $CONR^{38}R^{39}$ ；

(17) $SO_2NR^{40}R^{41}$ ；

(18) 羥基 C_{2-6} 烷基；

(19) 5~10 員環之含氮雜芳基；

(其中， R^{28} 、 R^{29} 、 R^{31-35} 、 R^N 、 R^0 獨立為氫原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基； $R^{36}\sim R^{41}$ 獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基，抑或 R^{36} 及 R^{37} 、 R^{38} 及 R^{39} 、 R^{40} 及 R^{41} 亦可獨立含有鍵結而相鄰的氮原子並形成3~8員環之脂環胺基)；

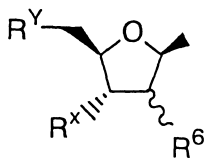
[2]如上述[1]所記載之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中， n 為1；

[3]如上述[1]或[2]所記載之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中， R^Y 為羥基；

[4]如申請專利範圍第1至3項中任一項所記載之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中， R^1 及 R^3 獨立為氫原子、鹵原子、可具有1~3個自取代基群 α 選擇之相異種類或同種類之基的取代基(A)~(C)、或取代基(H)~(M)； R^2 獨立為氫原子、鹵原子、氰基、可具有1~3個自取代基群 α 選擇之相異種類或同種類之基的取代基(A)~(C)、可具有1~3個自取代基群 α 及 β 選擇之相異種類或同種類之基的取代基(D)~(G)、或取代基(H)~(M)；

[5]如上述[1]~[4]所記載之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中，取代基

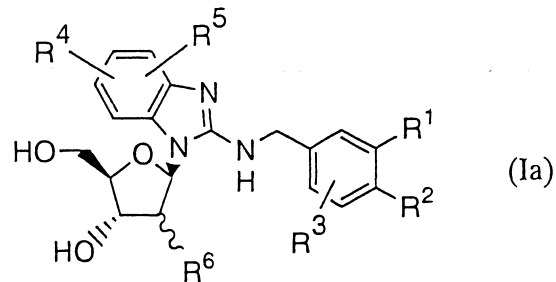
[5] 置換基



為D-核糖基；

[6]如上述[1]所記載之苯并咪唑衍生物(Ia)或其藥理

學上容許之鹽或其前驅藥，其中 n 為 1，且 R^x 及 R^y 任一者為羥基



(式中之 R^1 及 R^6 具有與上述相同之意義。);

[7] 如上述 [6] 所記載之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中， R^1 為 OR^7 (其中， R^7 為具有羥基、 $NR^{17}R^{18}$ 或 $N^+R^D R^E R^F$ (R^{17} 、 R^{18} 及 R^{D-E} 係與上述 [1] 所記載為相同意義) 之 C_{1-6} 烷基) 或羥基； R^2 為 OR^7 (其中， R^7 為具有羥基、 $NR^{17}R^{18}$ 或 $N^+R^D R^E R^F$ (R^{17} 、 R^{18} 及 R^{D-E} 係與上述 [1] 所記載為相同意義) 之 C_{1-6} 烷基)、羥基、或可具有羥基或 OR^{15} (R^{15} 係與上述 [1] 所記載為相同意義) 之 C_{6-10} 芳基； R^3 、 R^4 及 R^5 為氫原子；

[8] 一種醫藥組成物，係含有上述 [1] ~ [7] 之任一項所記載之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥作為有效成份；

[9] 如上述 [8] 所記載之醫藥組成物，為起因於血漿尿酸值異常之疾病的預防或治療用；

[10] 如上述 [9] 所記載之醫藥組成物，其中，起因於血漿尿酸值異常之疾病係自痛風、高尿酸血症、尿道結石，高尿酸性腎病及急性尿酸性腎病中選擇之疾病；

[11] 如上述 [9] 所記載之醫藥組成物，其中，起因於血漿尿酸值異常之疾病係為痛風；

[12] 如上述 [9] 所記載之醫藥組成物，其中，起因於血漿尿酸值異常之疾病係為高尿酸血症；

[13] 如上述 [8] ~ [12] 之任一項所記載之醫藥組成物，其係作為有效成分，由秋水仙素、非類脂醇性抗炎症藥、腎上腺皮質類脂醇、尿酸合成抑制藥、尿酸排泄抑制藥、尿酸鹼化藥及尿酸氧化酵素之群組中選出之至少一種藥劑所組合成；

[14] 如上述 [13] 所記載之醫藥組成物，其中非類脂醇性抗炎症藥為引朵美沙辛、奈普生、芬布芬、Pranoprofen、奧沙普秦、酮布洛芬 (Ketoprofen)、Etoricoxib 或 Tenoxicam；尿酸合成抑制藥為別普林醇、異黃嘌呤 (oxypurinol)、Febuxostat 或 Y-700；尿酸排泄促進藥為丙璜舒、bucolome 或本補麻隆；尿酸鹼化藥為碳酸氫鈉、檸檬酸鉀或檸檬酸鈉；尿酸氧化酵素為 Rasburicase、尿酸酶-PEG-20、基因重組型尿酸氧化酵素 (尿酸酶) 等。

本發明之上述一般式 (I) 所示之化合物中， C_{1-6} 烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新異戊基、第三戊基、己基等碳數 1~6 之直鏈狀或分枝狀之烷基。 C_{2-6} 烯基為乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、2-甲基烯丙基等碳數 2~6 之直鏈狀或分枝狀之烯基。 C_{2-6} 炔基為乙炔基、2-丙炔基等碳數 2~6 之直鏈狀或分枝狀之炔

基。鹵原子為氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。羥基 C_{1-6} 烷基為具有羥基之上述 C_{1-6} 烷基。

C_{1-6} 烷氧基為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新異戊氧基、第三戊氧基、己氧基等碳數 1~6 之直鏈狀或分枝狀之烷氧基，較佳可舉出丙氧基、丁氧基等之直鏈狀烷氧基。

C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 環烷為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，較佳可舉出環戊基、環己基等。
 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 芳香團為苯基、萘基等碳數 6 或 10 之芳香族環狀烴基，較佳可舉出苯基等(例如可例示 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基為苄基、苄乙基、萘甲基、萘乙基等，較佳可舉出苄基等)。

3~10 員環之雜環烷基或 3~10 員環之雜環烷為氮丙啶基、一氮四圓基、嗎啉代(morpholino)基、2-嗎啉基、硫化嗎啉基、吡咯啉子(pyrrolidino)基、哌啉子(piperidino)基、4-六氫吡啶基、1-六氫吡啶基、2-氧基吡咯啉-1-基等之環內含有 1~2 個選自氧原子、硫原子及氮原子之雜原子，且可具有 1~2 個氧(OXO)基之 3~10 員環之單環狀、多環狀、交聯狀雜環烷基(例如 1-氮雜雙環[2.2.2]辛基、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛基-1-基等)或苯環經縮合之上述雜環烷基(例如 1,3-二氧基異吲哚啉-2-基)，較佳為嗎啉代基，4-六氫吡啶基、1-六氫吡啶基、1-六氫吡啶基、1-吡咯啉基、1,3-二氧基異吲哚啉-2-基。

3~10 員環之含氮雜環烷基係指於上述 3~10 員環之雜環烷基中，環內含有至少一個氮原子。

3~8 員環之脂環式胺基為氮丙啶基、一氮四圓基、嗎啉代基、硫化嗎啉基、吡咯啶基、六氫吡啶、2-氧基吡咯啶-1-基等之除了鍵結部位的氮原子以外，亦可於環內含有選自氧原子、硫原子及氮原子之雜原子的 3~8 員環之環狀胺基，較佳可舉出 4-六氫吡啶基、1-六氫吡啶基、1-六氫吡啶基、1-吡咯啶基等。

5~10 員環之雜芳基或 5~10 員環之雜芳香族為由噻唑、噁唑、異噻唑、異噁唑、吡啶、嘧啶、吡啶、吡啶、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁二唑、噻二唑、三唑、四唑、呋咕等衍生之環內含有 1~4 個自氧原子、硫原子及氮原子選擇的任意雜原子之 5 或 6 員環之芳香族雜環基，或是由吡啶、異吡啶、苯并呋喃、異苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并異噁唑、苯并異噻唑、咪唑、苯并咪唑、喹啉、異喹啉、吡啶、喹啉、喹啉、cinoline、吡啶、噻啶、蝶啶(pteridine)等衍生之環內含有 1~4 個自氧原子、硫原子及氮原子選擇的任意雜原子之 5 員環或 6 員環與 6 員環縮合之芳香族雜環基。

5~10 員環之含氮雜芳基係指於上述 5~10 員環之雜芳基中，環內含有至少一個氮原子者，較佳可舉出由吡啶、咪唑等衍生之基。

4 級鹽可舉出 4 級銨鹽、吡啶鎢鹽、六氫吡啶鎢鹽等。又，其陰離子配位子可列舉氟化物、氯化物、溴化物、碘

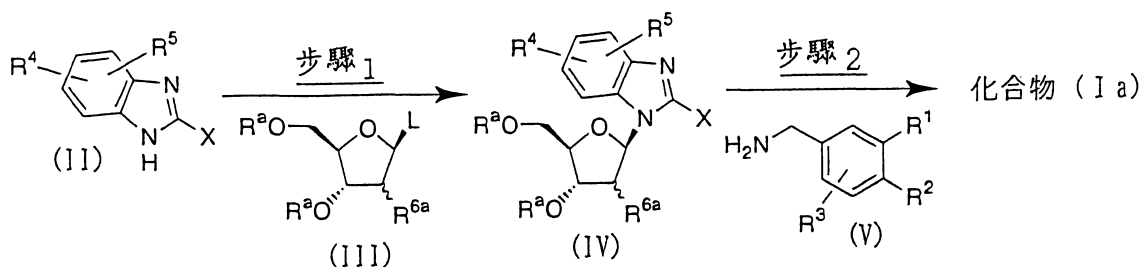
化物、氫氧化物、醋酸鹽、甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、對
 甲苯磺酸鹽、硫酸鹽、四氟硼酸鹽、氯鉻酸鹽等，較佳者
 可列舉碘化物、氫氧化物、醋酸鹽、甲磺酸鹽、硫酸鹽等。

本發明之上述一般式(I)所示之化合物中，上述 R^1 、 R^2
 或 R^3 為 OR^7 ，且 R^7 為具有自上述取代基群 α 選擇的(i)或
 (k)之取代基(N)為佳，取代基(N)為碳數 3 或 4 之烷基者更
 佳。 R^3 、 R^4 及 R^5 為氫原子者較佳。

以下舉例說明本發明之上述一般式(I)所示之化合物
 的代表性製造方法，但不限定於此等之製造方法。

本發明之上述一般式(I)所示之化合物中 n 為 1 且 R^x
 及 R^y 為羥基之化合物(Ia)可遵從如以下之方法 1~3 或以其
 等為基準之方法、其他文獻記載之方法或以其等為基準之
 方法等予以製造(例如國際公開第 W097/25337 號手冊、美
 國專利第 6,204,249 號公報、美國專利第 6,617,315 號公
 報)。另外，需要保護基之情況，可依常法適當地組合導入
 及脫離之操作。

[方法 1]



(式中， R^a 獨立為羥基之保護基， R^{6a} 為氫原子或具有保護
 基之羥基， L 為鹵原子、丙氧基等之脫離基， X 為鹵原子、
 甲苯磺醯氧基等之脫離基， $R^1 \sim R^5$ 具有與上述相同之意

義)。

(步驟 1)

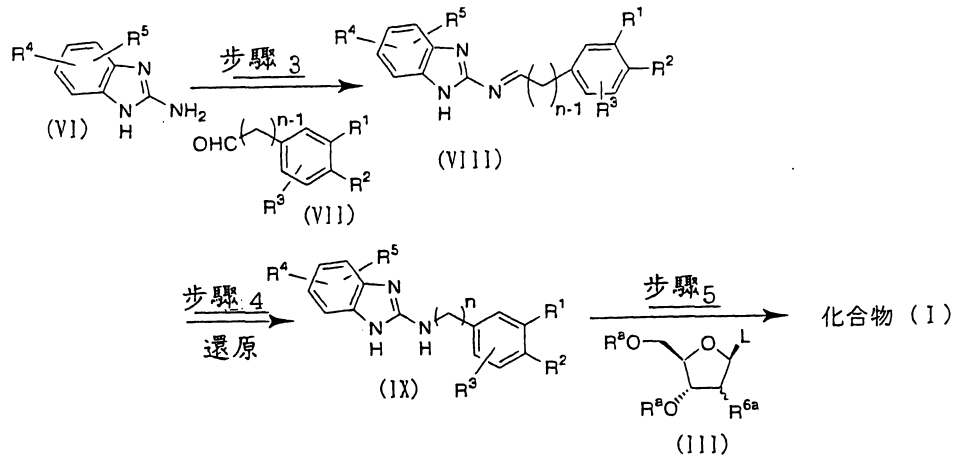
1)於上述一般式(III)所示之供糖體之取代基 L 為溴原子等鹵原子之情況，將上述一般式(II)所示之苯并咪唑衍生物於非活性溶劑中，在氫化鈉、碳酸鉀等鹼存在下予以糖苷化；或是 2)於上述一般式(III)中所示之供糖體之取代基 L 為丙氧基等之脫離基之情況，將上述一般式(II)中所示之苯并咪唑衍生物於使用 N, O-雙(三甲基單矽烷基)乙醯胺或三甲基單矽烷基氯、六甲基二矽氮烷等之單矽烷化劑的前處理之後，於非活性溶劑中，在三氟甲烷三甲基矽烷磺酸、四氯化錫、三氟化硼等之路易士酸的存在下予以糖苷化，則可製造上述一般式(IV)所示之化合物。作為糖苷化反應中使用之非活性溶劑，可列舉如 N, N-二甲基乙醯胺、N, N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯酮、二甲基亞砷、乙腈、1, 2-二氯乙烷、四氫呋喃、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 0℃ ~ 回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 30 分鐘 ~ 1 天。

(步驟 2)

將上述一般式(IV)所示之化合物與上述一般式(V)中所示之化合物，於非活性溶劑中，在氫化鈉、碳酸鉀、三乙胺、二異丙基乙胺等之鹼的存在下或不存在下予以縮合，視需要而遵照鹼水解等之有機合成中一般使用的方法以去除糖部份等的保護基，則可製造本發明之上述一般式(Ia)中所示之化合物。縮合反應中使用之非活性溶劑可例示如

甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、乙醇、異丁醇、水、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為1小時~3天。

[方法 2]



(式中之 L、R^a、R^{6a}、R¹~R⁵、n 具有與上述相同之意義。)

(步驟 3)

將上述一般式 (VI) 所示之 2-胺基苯并咪唑衍生物與上述一般式 (VII) 中所示之醛化合物，於非活性溶劑中，在醋酸鈉、碳酸鈉、乙氧基鈉等之鹼或醋酸、甲烷磺酸等之酸存在下或非存在下進行縮合，則可製造上述一般式 (VIII) 所示之化合物。縮合反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、乙醇、水、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

(步驟 4)

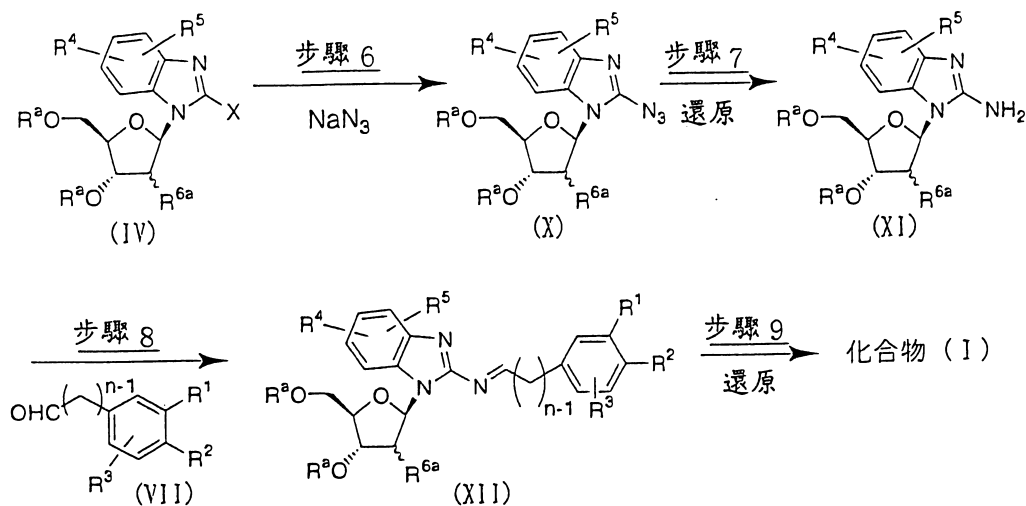
將上述一般式(VIII)所示化合物於非活性溶劑中，以氫化鋁鋁、氫化硼鈉等之還原劑予以還原，則可製造上述一般式(IX)中所示之苯并咪唑衍生物。還原反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 -78°C ~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為30分鐘~1天。

(步驟5)

1)在上述一般式(III)所示之供糖體之取代基L為溴原子等之鹵原子之情況，將上述一般式(IX)所示之苯并咪唑衍生物於非活性溶劑中，在氫化鈉、碳酸鉀等鹼存在下予以糖苷化；或是2)在上述一般式(III)中所示之供糖體之取代基L為丙氧基等之脫離基之情況，將上述一般式(IX)中所示之苯并咪唑衍生物於使用N,O-雙(三甲基單矽烷基)乙醯胺或三甲基單矽烷基氯、六甲基二矽氮烷等之單矽烷化劑的前處理之後，於非活性溶劑中，在三氟甲烷三甲基單矽烷磺酸、四氯化錫、三氟化硼等之路易士酸的存在下予以糖苷化，並視需要而遵照鹼水解等之有機合成中一般使用的方法以去除糖部份等的保護基，則可製造本發明的上述一般式(I)所示之化合物。作為糖苷化反應中使用之非活性溶劑，可列舉如N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯酮、二甲基亞砷、乙腈、1,2-二氯乙烷、四氫呋喃、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 0°C ~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等

而不同，但通常為 30 分鐘~1 天。

[方法 3]



(式中之 X 、 R^a 、 R^{6a} 、 $R^1 \sim R^5$ 、 n 具有與上述相同之意義。)

(步驟 6)

將上述一般式 (IV) 所示之化合物於非活性溶劑中，使用疊氮化鈉、疊氮化鋰等之疊氮化試劑進行疊氮化，則可製造上述一般式 (X) 中所示之化合物。疊氮化反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、 N,N -二甲基甲醯胺、乙醇、異丁醇、水、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 1 小時~3 天。

(步驟 7)

將上述一般式 (X) 所示之化合物於非活性溶劑中，在鹽酸等之酸存在下或非存在下，使用鈀碳末、氧化鉑等之金屬觸媒進行接觸還原，則可製造上述一般式 (XI) 中所示之化合物。接觸還原反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲

醇、乙醇、四氫呋喃、醋酸乙酯、醋酸、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為30分鐘~1天。

(步驟 8)

將上述一般式(XI)所示之2-胺基苯并咪唑衍生物與上述一般式(VII)中所示之醛化合物，於非活性溶劑中，在醋酸鈉、碳酸鈉、乙氧基鈉等之鹼或醋酸、甲烷磺酸等之酸存在下或非存在下進行縮合，則可製造上述一般式(XII)所示之化合物。縮合反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、乙醇、水、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為30分鐘~1天。

(步驟 9)

將上述一般式(XII)所示化合物於非活性溶劑中，以氫化鋰鋁、氫化硼鈉等之還原劑予以還原，並視需要而遵照鹼水解等之有機合成中一般使用的方法以去除糖部份等的保護基，則可製造本發明之上述一般式(I)中所示之化合物。還原反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、醋酸、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 -78°C ~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為30分鐘~1天。

又，本發明之上述一般式(I)所示之化合物，係可依照

以下之方法或以其等為基準之方法，抑或將其等適當地組合而加以製造。另外，於需要保護基之情況，可依常法適當地組合導入及脫離之操作。

本發明之上述一般式(I)所示之化合物中， $R^1 \sim R^3$ 之至少一者為 OR^7 、 SR^8 或 NR^9R^{10} (其中， R^7 、 R^8 及 R^9/R^{10} 之至少一者非為氫原子)，或是具有 OR^{15} 、 SR^{16} 、 $NR^{17}R^{18}$ 或 $N^1R^DR^ER^F$ (其中， R^{15} 、 R^{16} 及 R^{17}/R^{18} 之至少一者非為氫原子)之上述取代基(A)~(G)之化合物，係將該基為羥基、硫醇基或胺基，抑或具有羥基、硫醇基或胺基之上述取代基(A)~(G)之化合物，使用相對應之鹵化鹼化合物等之鹼化劑，於非活性溶劑中，在氫氧化鈉、碳酸鉀、三乙胺、二異丙基乙胺等之鹼的存在下，視需要在觸媒量之碘化鈉存在下進行鹼化則可予以製造。鹼化反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲醇、乙醇、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、水、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

本發明之上述一般式(I)所示之化合物中， $R^1 \sim R^3$ 之至少一者為 OR^7 或 $COOR^{11}$ (其中， R^7 及 R^{11} 非為氫原子)，抑或具有 OR^{15} 或 $COOR^{19}$ (其中， R^{15} 及 R^{19} 非為氫原子)之上述取代基(A)~(G)之化合物，係將該基為羥基或羧基、抑或羥基或羧基之上述取代基(A)~(G)之化合物，使用相對應之醇化合物，於非活性溶劑中，在偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯等之光延(Mitsunobu)試劑及三苯膦等之有機磷

試劑的存在下進行縮合，則可予以製造。縮合反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

本發明之上述一般式(I)所示之化合物中， $R^1 \sim R^3$ 之至少一者為 $CONR^{12}R^{13}$ 或具有 $CONR^{24}R^{25}$ 之上述取代基(A)~(G)之化合物，係將該基為羧基、或具有羧基之上述取代基(A)~(G)之化合物，使用相對應之胺化合物，於非活性溶劑中，使用二苯磷酸疊氮化物、二環己基二碳化二醯亞胺等之縮合劑，視需要在1-羥基苯并三唑等之活性酯化試劑的存在下進行醯胺化，則可予以製造。醯胺化反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

本發明之上述一般式(I)所示之化合物中， $R^1 \sim R^3$ 之至少一者為 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基之化合物，係將該基為鹵原子之化合物，使用相對應之烯化合物或炔化合物，於非活性溶劑中，在醋酸鈹等之鈹觸媒、三苯膦等之有機磷配位子及碳酸鈉、第三丁氧化鈉等之鹼存在下進行縮合，則可予以製造。縮合反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或

溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 10 分鐘~1 天。

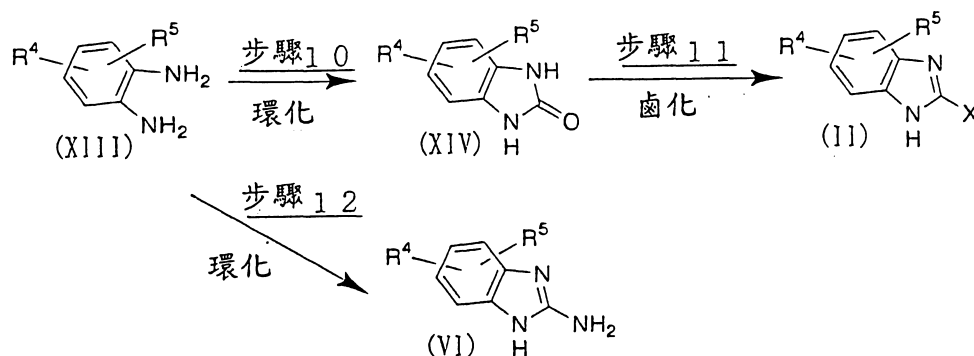
本發明之上述一般式(I)所示之化合物中， $R^1 \sim R^3$ 之至少一者為 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基或 5~10 員環之雜芳基之化合物，係將該基為鹵原子之化合物與相對應之硼酸化合物，於非活性溶劑中，在碳酸鈉、第三丁氧化鈉等之鹼存在下、及四(三苯膦)鈀等之觸媒與 2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-二萘基等之配位子的存在下進行縮合，則可予以製造。縮合反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 10 分鐘~1 天。

本發明之上述一般式(I)所示之化合物中， $R^1 \sim R^3$ 之至少一者為具有醯基胺基、烷氧羰基胺基、磺醯胺基或脲基之化合物，係藉由將具有胺基之化合物，使用相對應之醯基鹵化物衍生物等之醯基化劑、氯甲酸酯化合物等之胺基甲酸酯化劑、磺醯基鹵化合物等之磺醯化劑、異氰酸化合物等之脲化劑，於非活性溶劑中，在氫化鈉、吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺等之鹼的存在下或非存在下進行反應，則可予以製造。各個反應中使用之非活性溶劑可列舉如四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、水、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 10 分鐘~1 天。

上述製造方法中，使用作為起始原料的上述一般式(II)

及(VI)所示之化合物，可為購入之市售品，或依照周知的方法或以其為基準之方法等而予以製造，例如可例示如下述之方法。另外，需要保護基之情況，可依常法適當地組合導入及脫離之操作。

[方法 4]



(式中之 X 、 R^4 及 R^5 為與上述相同之意義。)

(步驟 10)

將上述一般式(XIII)所示之化合物，於非活性溶劑中，在碳酸鈉、三乙胺、吡啶等之鹼的存在下或非存在下，使用光氣、羰基二咪唑等之試劑進行環化，則可製造上述一般式(XIV)所示之化合物。環化反應中使用之非活性溶劑可列舉如四氫呋喃、二氯甲烷、醋酸、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 0°C ~ 回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 10 分鐘 ~ 1 天。

(步驟 11)

將上述一般式(XIV)所示之化合物，於無溶劑下或於非活性溶劑中，使用亞硫醯氯、三氯化磷、五氯化磷、氧化氯化磷、三溴化磷、氟化硫酸等之酸鹵化試劑進行鹵化，

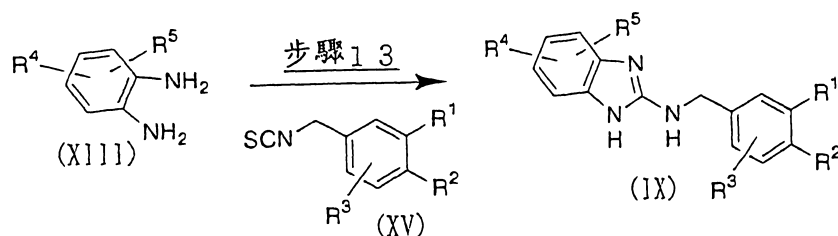
則可製造上述一般式(II)所示之化合物。鹵化反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、二氯甲烷、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 -78°C ~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為30分鐘~1天。

(步驟12)

將上述一般式(XIII)所示之化合物，於非活性溶劑中，使用溴化氰等之試劑進行環化，則可製造上述一般式(VI)所示之化合物。環化反應中使用之非活性溶劑可列舉如四氫呋喃、二氯甲烷、乙腈、甲苯、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 0°C ~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

上述製造方法2中使用的上述一般式(IX)所示之化合物中，n為1之化合物可依照周知的方法或以其為基準之方法等予以製造，例如可例示下述之方法。另外，需要保護基之情況，可依常法適當地組合導入及脫離之操作。

[方法5]



(式中之 $R^1 \sim R^5$ 具有與上述相同之意義。)

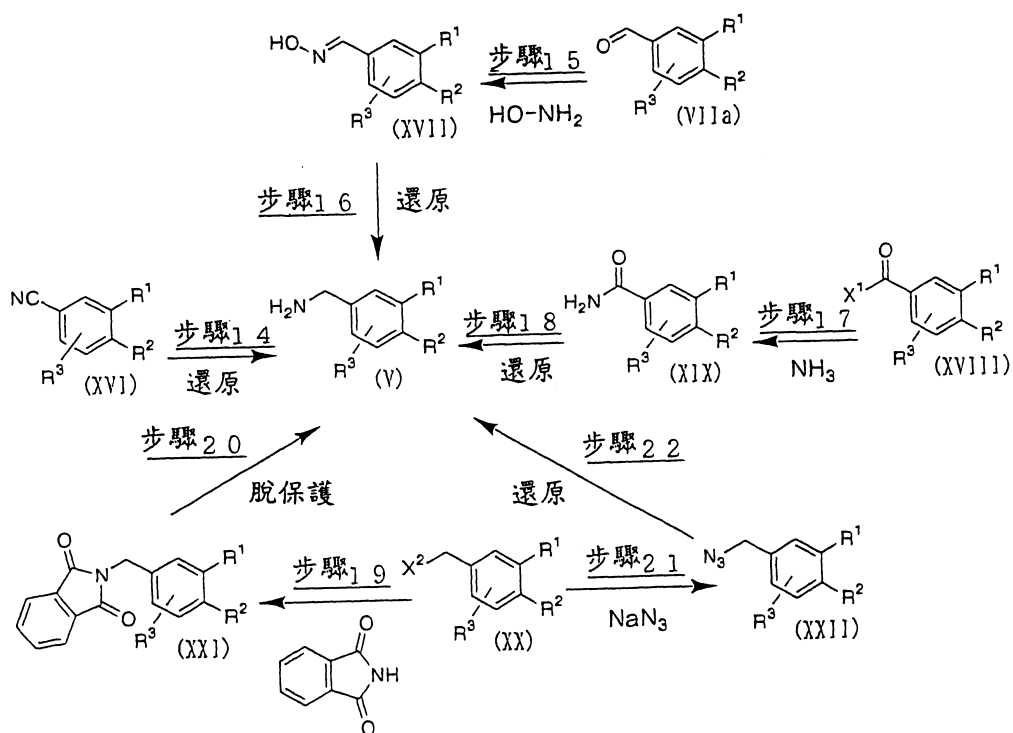
(步驟13)

將上述一般式(XIII)所示之化合物，於無溶劑或非活性

溶劑中，在三乙胺、碳酸鈉、吡啶等之鹼的存在下或非存在下，與上述一般式(XV)所示之硫異氰酸酯類進行反應，則可製造上述一般式(IX)所示之化合物。該反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、乙醇、水、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

上述製造方法1中，使用作為起始原料的上述一般式(V)所示之化合物，可為購入之市售品，或依照周知的方法或以其為基準之方法等而予以製造，例如可例示下述之方法。另外，需要保護基之情況，可依常法適當地組合導入及脫離之操作。

[方法 6]



(式中之 X^1 為鹵原子， X^2 為鹵原子， $R^1 \sim R^3$ 具有與上述相同

之意義。)

(步驟 14)

將上述一般式(XVI)所示之化合物，依照一般的腈之還原方法，例如：1) 於非活性溶劑中，使用氫化鋰鋁、氫化二異丁基鋁等之還原劑予以還原；或是 2) 於非活性溶劑中，在鹽酸等之酸存在下或非存在下，使用鈀碳末、氧化鉑等之金屬觸媒予以接觸還原，則可製造上述一般式(V)所示之化合物。於還原反應 1) 中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 -78°C ~ 回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 30 分鐘 ~ 1 天。於還原反應 2) 中使用之溶劑可列舉如甲烷、乙烷、四氫呋喃、醋酸乙酯、醋酸、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫 ~ 回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 30 分鐘 ~ 1 天。

(步驟 15)

將上述一般式(VIIa)所示之化合物，於非活性溶劑中，與氫氧化胺進行反應，則可製造上述一般式(XVII)所示之相對應的脞類。該反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 -78°C ~ 回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 30 分鐘 ~ 1 天。

(步驟 16)

將上述一般式(XVII)所示之化合物，依照一般之脞還原

方法，例如：1) 於非活性溶劑中，使用氫化鋰鋁、氫化二異丁基鋁等之還原劑予以還原；或是 2) 於非活性溶劑中，在鹽酸等之酸存在下或非存在下，使用鈀碳末、氧化鉑等之金屬觸媒予以接觸還原，則可製造上述一般式(V)所示之化合物。於還原反應 1) 中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 -78°C ~ 回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 30 分鐘 ~ 1 天。於還原反應 2) 中使用之溶劑可列舉如甲醇、乙醇、四氫呋喃、醋酸乙酯、醋酸、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫 ~ 回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 30 分鐘 ~ 1 天。

(步驟 17)

將上述一般式(XVIII)所示之化合物，於無溶劑下或於非活性溶劑中，與氮進行反應，則可製造上述一般式(XIX)所示之化合物。該反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、二氯甲烷、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 -78°C ~ 回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 30 分鐘 ~ 1 天。

(步驟 18)

將上述一般式(XIX)所示之化合物，依照一般的胺甲醯基之還原方法，例如，於非活性溶劑中使用硼烷-二甲基硫化物複合體、硼烷-四氫呋喃複合體、氫化鋰鋁、氫化二異丁基鋁等之還原劑予以還原，則可製造上述一般式(V)所示

之化合物。於還原反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 -78°C ~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為30分鐘~1天。

(步驟 19)

將上述一般式(XX)所示之化合物，於非活性溶劑中，在氫化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀等之鹼的存在下或非存在下，與苯二甲酸醯亞胺或其鹽進行反應，則可製造上述一般式(XXI)所示之化合物。該反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、乙醇、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

(步驟 20)

將上述一般式(XXI)所示之化合物，依照一般的苯二甲酸醯亞胺之脫保護反應，例如於非活性溶劑中，使用甲基胺、胼等之予以脫保護，則可製造上述一般式(V)所示之化合物。於脫保護反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 -78°C ~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為30分鐘~1天。

(步驟 21)

將上述一般式(XX)所示之化合物，於非活性溶劑中與疊氮化鈉、疊氮化鋰等之疊氮化試劑進行反應，則可製造上

述一般式(XXII)所示之化合物。於疊氮化反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、乙醇、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

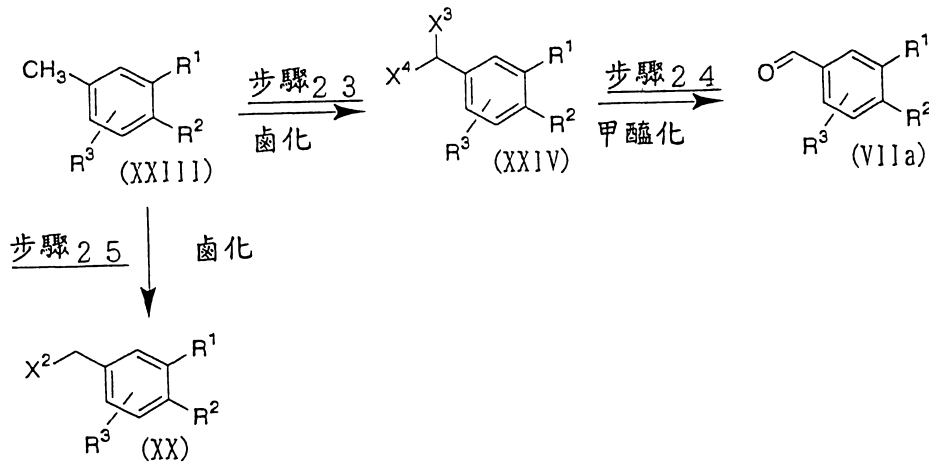
(步驟22)

將上述一般式(XXII)所示之化合物，依照一般的疊氮之還原方法，例如：1)於非活性溶劑中，使用氫化鋰鋁、氫化二異丁基鋁等之還原劑予以還原；或是2)於非活性溶劑中，在鹽酸等之酸存在下或非存在下，使用鈀碳末、氧化鉑等之金屬觸媒予以接觸還原，則可製造上述一般式(V)所示之化合物。於還原反應1)中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 -78°C ~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為30分鐘~1天。於還原反應2)中使用之溶劑可列舉如甲醇、乙醇、四氫呋喃、醋酸乙酯、醋酸、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為30分鐘~1天。

上述製造方法2或3中使用之上述一般式(VII)所示之化合物中n為1之一般式(VIIa)所示之化合物、及製造方法6中使用之上述一般式(XVI)、(XVIII)、(XX)所示之化合物，可為購入之市售品，或依照周知的方法或以其為基準之方法等可予以製造(J. Med. Chem., Vol.46, p.1845-1857

(2003); Synthesis, Vol.17, p.2503-2512(2002)等)。例如，此等之化合物的製造方法可例示如下述之方法 7~10。另外，需要保護基之情況，可依常法適當地組合導入及脫離之操作。

[方法 7]



(式中之 X^3 及 X^4 為鹵原子， $R^1 \sim R^3$ 及 X^2 具有與上述相同之意義。)

(步驟 23)

將上述一般式 (XXIII) 所示之化合物，於非活性溶劑中視需要使用過氧化苯甲醯、 α, α' -偶氮雙異丁腈等之反應起始劑，以 N-氯化琥珀酸醯亞胺、N-溴化琥珀酸醯亞胺等之鹵化試劑進行鹵化，則可製造上述一般式 (XXIV) 所示之化合物。鹵化反應中使用之非活性溶劑可列舉如四氫呋喃、二氯甲烷、醋酸、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 0°C ~ 回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 10 分鐘 ~ 1 天。

(步驟 24)

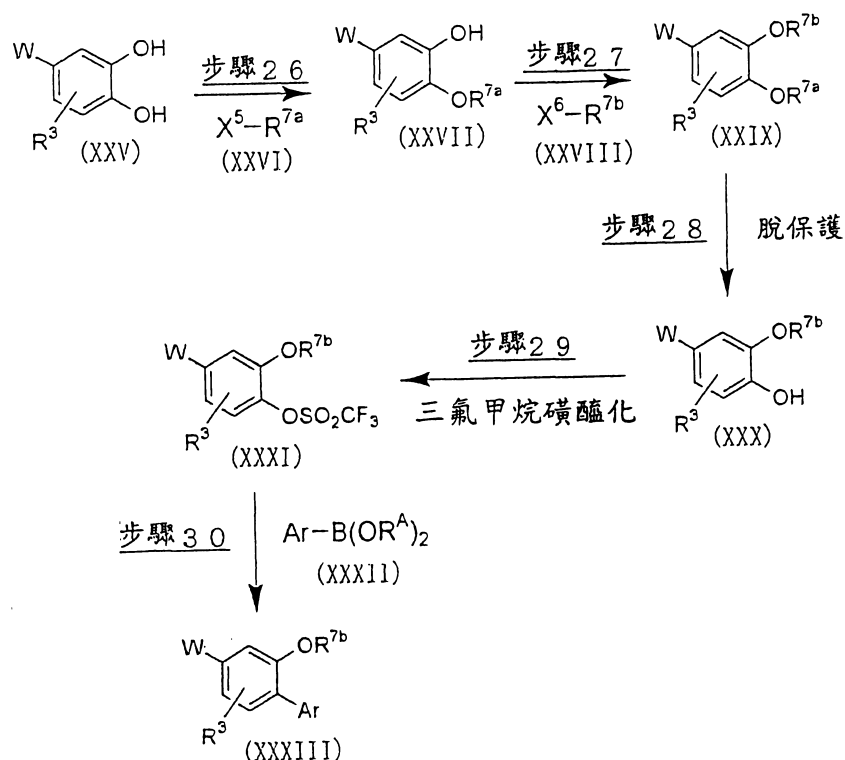
將上述一般式 (XXIV) 所示之化合物，於甲醇中與硝酸銀

等之試劑進行反應後，再以鹽酸或硫酸水溶液進行處理，則可製造上述一般式(VIIa)所示之甲醯化合物。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為1小時~1天。

(步驟 25)

將上述一般式(XXIII)所示之化合物，於非活性溶劑中視需要使用過氧化苯甲醯、 α, α' -偶氮雙異丁腈等之反應起始劑，以N-氯化琥珀酸醯亞胺、N-溴化琥珀酸醯亞胺等之鹵化試劑進行鹵化，則可製造上述一般式(XX)所示之化合物。鹵素化反應中使用之非活性溶劑可列舉如四氫呋喃、二氯甲烷、醋酸、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 0°C ~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

[方法 8]



(式中之 R^{7a} 為羥基之保護基或與 R^7 同意義， R^{7b} 與 R^7 同意義， X^5 及 X^6 獨立為鹵原子，Ar 為 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環炔基、 C_{6-10} 芳基或 5~10 員環之雜芳基， R^A 為氫原子或 C_{1-6} 烷基，W 為甲醯基、氰基或胺甲醯基， R^3 具有與上述相同之意義。)

(步驟 26)

將上述一般式 (XXV) 所示之化合物，使用上述一般式 (XXVI) 所示之烷化劑或羥基之保護基導入劑，於非活性溶劑中，在氫氧化鈉、碳酸鉀、三乙胺、二異丙基乙胺等之鹼存在下，並視需要在觸媒量的碘化鈉存在下，進行 O-烷化，則可製造上述一般式 (XXVII) 所示之化合物。羥基之保護基導入劑可列舉如溴化苯、氯化甲基甲醚等；O-烷化反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲醇、乙醇、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、水、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 10 分鐘~1 天。

(步驟 27)

將上述一般式 (XXVII) 所示之化合物，使用上述一般式 (XXVIII) 所示之烷化劑，於非活性溶劑中，在氫氧化鈉、碳酸鉀、三乙胺、二異丙基乙胺等之鹼存在下，並視需要在觸媒量之碘化鈉存在下，進行 O-烷化，則可製造上述一般式 (XXIX) 所示之化合物。O-烷化反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲醇、乙醇、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、水、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫

度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 10 分鐘~1 天。

(步驟 28)

將 R^{7a} 為羥基之保護基的上述一般式 (XXIX) 所示之化合物，依照常法脫離羥基之保護基，則可製造上述一般式 (XXX) 所示之化合物。例如，於該保護基為苄基之情況，於非活性溶劑中，在鹽酸等之酸存在下或非存在下，使用鈀碳末等之金屬觸媒進行接觸還原，則可製造上述一般式 (XXX) 所示之化合物。接觸還原反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲醇、乙醇、四氫呋喃、醋酸乙酯、醋酸、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 30 分鐘~1 天。

(步驟 29)

將上述一般式 (XXX) 所示之化合物，於非活性溶劑中，在吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺等之鹼存在下，與三氟甲烷磺酸酐等之三氟甲烷磺醯化試劑進行反應，則可製造上述一般式 (XXXI) 所示之化合物。該反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲苯、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 0℃~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 10 分鐘~1 天。

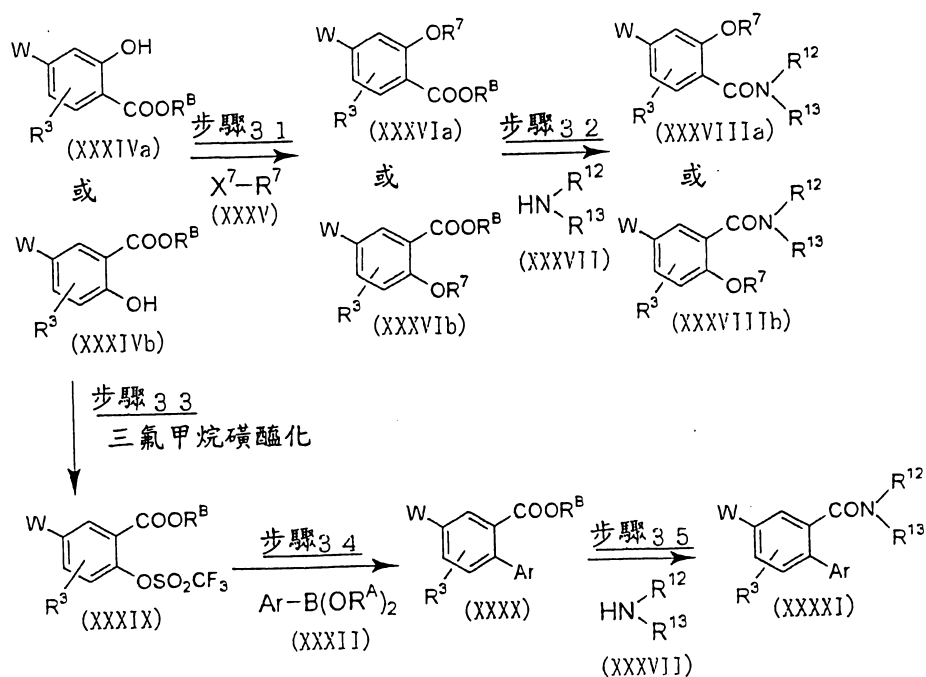
(步驟 30)

將上述一般式 (XXXI) 所示之化合物，於非活性溶劑中，

在碳酸鈉、第三丁氧化鈉等之鹼存在下，使用三(二亞苄基丙酮)二鈮等之觸媒及 2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-聯萘基等之配位子，與上述一般式(XXXII)所示之硼酸化合物進行縮合反應，則可製造上述一般式(XXXIII)所示之化合物。縮合反應中使用之非活性溶劑可列舉如 N,N-二甲基乙醯胺、甲苯、四氫呋喃、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 1 小時~1 天。

上述製造方法 8 中例示了 R^1 為 OR^7 之化合物，但 $R^1 \sim R^3$ 之至少一者為具有 SR^8 、 NR^9R^{10} 之上述一般式(I)所示之化合物的原料，亦可藉由同樣方法或文獻所記載之方法等予以製造(例如，Melvin 等人之方法：Journal of Organic Chemistry, 31, 3980-3984(1996))(下述製造方法 9 及 10 中亦相同)。另外， R^1 為 NR^9NR^{10} 之化合物中需要保護基之情況，可依常法適當地組合導入及脫離之操作。

[方法 9]



(式中之 R^B 為 C_{1-6} 烷基， X^7 為鹵原子， Ar 、 R^A 、 R^3 、 R^7 、 R^{12} 、 R^{13} 、 W 具有與上述相同之意義。)

(步驟 31)

將上述一般式 (XXXIVa) 或 (XXXIVb) 所示之化合物，於非活性溶劑中，在氫氧化鈉、碳酸鉀、三乙胺、二異丙基乙胺等之鹼的存在下，視需要在觸媒量之碘化鈉存在下，使用上述一般式 (XXXV) 所示之烷化劑進行 O-烷化，則可製造上述一般式 (XXXVIa) 或 (XXXVIb) 所示之化合物。O-烷化反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲醇、乙醇、四氫呋喃、 N,N -二甲基甲醯胺、水、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 10 分鐘~1 天。

(步驟 32)

方法 1) 將上述一般式 (XXXVIa) 或 (XXXVIb) 所示之化合物，藉由一般之鹼水解處理變換成相對應之羧酸，於非活性溶劑中，在三乙胺等之鹼存在下，與二苯磷醯疊氮化物等之活性酯化劑反應後，與上述一般式 (XXXVII) 所示之相對應的胺進行縮合；或是方法 2) 將上述一般式 (XXXVII) 所示之相對應的胺與三甲基鋁等之活性化劑進行反應後，再與上述一般式 (XXXVIa) 或 (XXXVIb) 所示之化合物於非活性溶劑中進行反應，則可製造上述一般式 (XXXVIIIa) 或 (XXXVIIIb) 所示之化合物。於方法 1) 的縮合反應中使用之非活性溶劑，可列舉如四氫呋喃、 N,N -二甲基甲醯胺、其等之混合溶劑等。於方法 2) 的縮合反應中使用之非活性溶

劑，可列舉如甲苯、四氫呋喃等。兩反應中之反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

(步驟 33)

將上述一般式(XXXIVb)所示之化合物，於非活性溶劑中，在吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺等之鹼的存在下，與三氟甲烷磺酸酐等之三氟甲烷磺醯化試劑進行反應，則可製造上述一般式(XXXIX)所示之化合物。該反應中使用之非活性溶劑，可列舉如甲苯、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為0℃~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

(步驟 34)

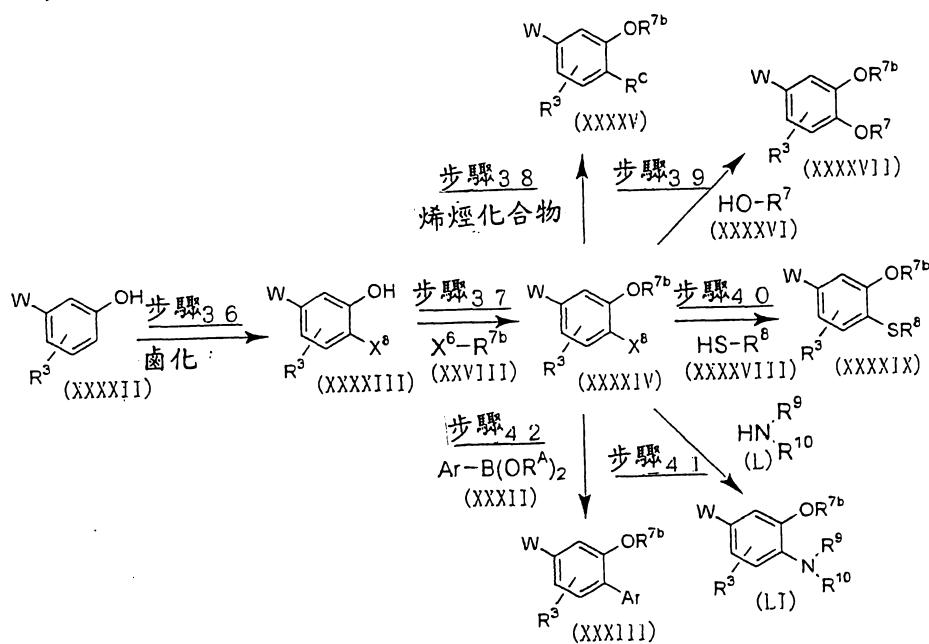
將上述一般式(XXXIX)所示之化合物，於非活性溶劑中，在碳酸銨、第三丁氧基鈉等之鹼存在下，使用三(二亞苄基丙酮)二鈹等之觸媒及2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-聯萘基等之配位子，與上述一般式(XXXII)所示之硼酸化合物進行縮合反應，則可製造上述一般式(XXXX)所示之化合物。縮合反應中使用之非活性溶劑可列舉如N,N-二甲基乙醯胺、甲苯、四氫呋喃、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為1小時~1天。

(步驟 35)

方法 1)將上述一般式(XXXX)所示之化合物，藉由一般之

鹼水解處理變換成相對應之羧酸，於非活性溶劑中，在三乙胺等之鹼存在下，與二苯磷醯疊氮化物等之活性酯化劑反應後，與上述一般式(XXXVII)所示之相對應的胺進行縮合；或是方法2)將上述一般式(XXXVII)所示之相對應的胺與三甲基鋁等之活性劑進行反應後，再與上述一般式(XXXX)所示之化合物於非活性溶劑中進行反應，則可製造上述一般式(XXXXI)所示之化合物。於方法1)的縮合反應中使用之非活性溶劑，可列舉如四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、其等之混合溶劑等。於方法2)的縮合反應中使用之非活性溶劑，可列舉如甲苯、四氫呋喃等。兩反應中之反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

[方法 10]



(式中之 R^c 為 1-烯基， X^8 為鹵原子， Ar 、 R^A 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^{7b} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 W 具有與上述相同之意義。)

(步驟 36)

將上述一般式(XXXXII)所示之化合物，於非活性溶劑中，在醋酸等之酸的存在下或非存在下，與一氯化碘等之鹵化試劑進行反應，則可製造上述一般式(XXXXIII)所示之化合物。鹵化反應中使用之非活性溶劑，可列舉如甲苯、醋酸、N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

(步驟37)

將上述一般式(XXXXIII)所示之化合物，使用上述一般式(XXVIII)所示之烷化劑，於非活性溶劑中，在氫氧化鈉、碳酸鉀、三乙胺、二異丙基乙胺等之鹼的存在下，視需要在觸媒量之碘化鈉存在下進行O-烷化，則可製造上述一般式(XXXXIV)所示之化合物。O-烷化反應中使用之非活性溶劑可列舉如甲醇、乙醇、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、水、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為10分鐘~1天。

(步驟38)

將上述一般式(XXXXIV)所示之化合物，於非活性溶劑中，在碳酸銨、第三丁氧基鈉等之鹼存在下，使用三(二亞苄基丙酮)二鈹等之觸媒及2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-聯萘基等之配位子，與烯烴化合物進行反應，則可製造上述一般式(XXXXV)所示之化合物。烯化反應中使用之非活性溶劑可列舉如N,N-二甲基乙醯胺、甲苯、四氫呋喃、其等之

混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為1小時~1天。

(步驟 39)

將上述一般式(XXXXIV)所示之化合物，與上述一般式(XXXXVI)所示之醇化合物，於非活性溶劑中，在氫化鈉、碳酸鉀等之鹼存在下或非存在下進行縮合，則可製造上述一般式(XXXXVII)所示之化合物。縮合反應中使用之非活性溶劑可列舉如N,N-二甲基乙醯胺、甲苯、四氫呋喃、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為1小時~1天。

(步驟 40)

將上述一般式(XXXXIV)所示之化合物，與上述一般式(XXXXVIII)所示之硫醇化合物，於非活性溶劑中，在氫化鈉、碳酸鉀等之鹼存在下或非存在下進行縮合，則可製造上述一般式(XXXXIX)所示之化合物。縮合反應中使用之非活性溶劑可列舉如N,N-二甲基乙醯胺、甲苯、四氫呋喃、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為1小時~1天。

(步驟 41)

將上述一般式(XXXXIV)所示之化合物，方法1)與上述一般式(L)所示之胺化合物，於非活性溶劑中，在氫化鈉、碳

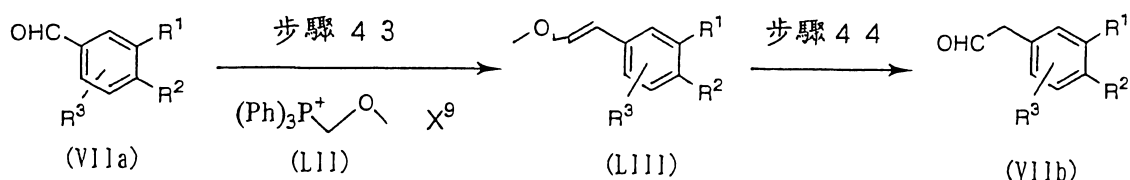
酸鉀等之鹼的存在下或非存在下進行縮合反應；或是方法 2) 與上述一般式(L)所示之胺化合物，於非活性溶劑中，在碳酸鉍、第三丁氧化鈉等之鹼存在下，使用三(二亞苄基丙酮)二鈹等之觸媒及 2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-聯萘基等之配位子，進行縮合反應，則可製造上述一般式(L I)所示之化合物。於方法 1)中使用之非活性溶劑，可列舉如 N,N-二甲基乙醯胺、甲苯、四氫呋喃、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 1 小時~1 天。又，於方法 2)中使用之非活性溶劑，可列舉如 N,N-二甲基乙醯胺、甲苯、四氫呋喃、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 1 小時~1 天。

(步驟 42)

將上述一般式(XXXXIV)所示之化合物，於非活性溶劑中，在碳酸鉍、第三丁氧化鈉等之鹼存在下，使用三(二亞苄基丙酮)二鈹等之觸媒及 2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-聯萘基等之配位子，與上述一般式(XXXII)所示之化合物進行縮合，則可製造上述一般式(XXXIII)所示之化合物。縮合反應中使用之非活性溶劑可列舉如 N,N-二甲基乙醯胺、甲苯、四氫呋喃、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為室溫~回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 1 小時~1 天。

[方法 11]

上述製造方法 2 或 3 中，作為原料使用之上述一般式 (VII) 所示之化合物中 n 為 2 之化合物 (VIIb)，可為購入之市售品，或依照周知的方法或以其為基準之方法等予以製造，可例示下述的方法。



(式中之 Ph 為苯基， X^9 為鹵化物離子， R^1 、 R^2 、 R^3 具有與上述相同之意義。)

(步驟 43)

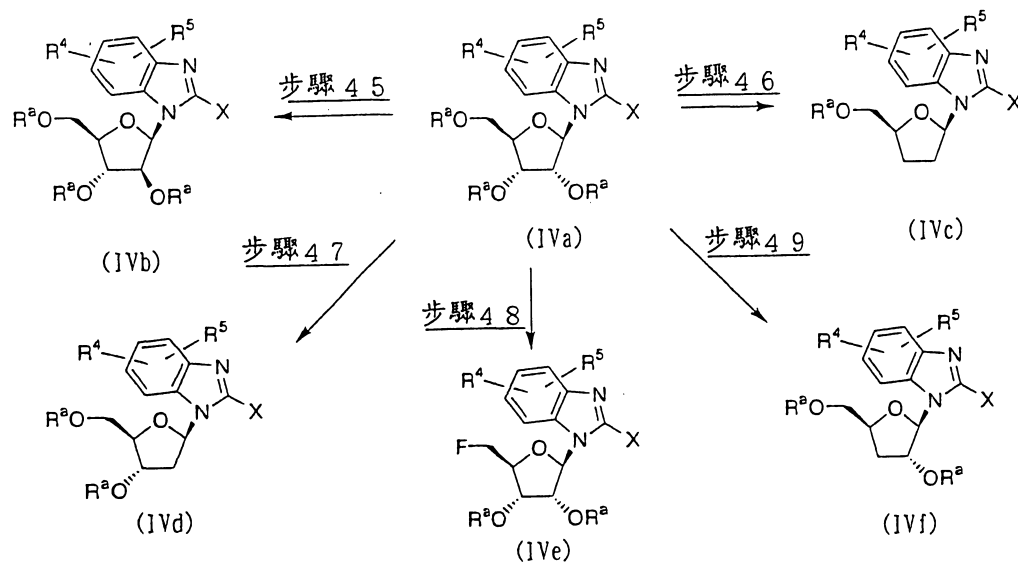
將上述一般式 (VIIa) 所示之化合物與上述一般式 (LII) 所示之化合物，於非活性溶劑中，藉由在氫化鈉、第三丁氧化鉀、正-丁基鋰、鋰化雙(三甲基單矽烷基)醯胺、鈉化雙(三甲基單矽烷基)醯胺、氫氧化鈉等之鹼存在下進行縮合，則可製造上述一般式 (LIII) 所示之化合物。反應中使用之非活性溶劑可列舉如四氫呋喃、二甲基亞砷、 N,N -二甲基甲醯胺、 N,N -二甲基乙醯胺、 N -甲基吡咯酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、乙腈、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 -78°C ~ 回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 30 分鐘 ~ 1 天。

(步驟 44)

將上述一般式 (LIII) 所示之化合物，藉由在鹽酸、硫酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸、對甲苯磺酸吡啶鎢等之酸存在下進行水解，則可製造上述一般式 (VIIb) 所示之化合物。

物。反應中使用之溶劑可列舉如四氫呋喃、丙酮、乙腈、水、其等之混合溶劑等。其反應溫度通常為 0°C ~ 回流溫度，反應時間依使用之原料物質或溶劑、反應溫度等而不同，但通常為 30 分鐘 ~ 1 天。

[方法 12]



(式中之 X 、 R^a 、 R^4 、 R^5 具有與上述相同之意義。)

(步驟 45~49)

將上述一般式 (IV) 的核糖體 (IVa) 藉由例如步驟 45~49 的文獻所記載之方法，使用適當的保護基，可變換為上述一般式 (IVb)~(IVf) 所示之化合物。

步驟 45: Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 51(4) 399-403 (2003); Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 36(3) 945-953 (1988)

步驟 46: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 298-304 (2001); J. Heterocyclic Chem., 38, 1297 (2001)

步驟 47: 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)

步驟 48: 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)

步驟 49: Tetrahedron Letters, 7941-7943 (2003);
Journal of Organic Chemistry, 66, 7469-7477 (2001);
Journal of the American Chemical Society, 123(5),
870-874 (2001)

目前為止說明之製造方法中使用的保護基，可利用一般有機合成反應中使用的各種保護基。例如，羥基的保護基可列舉如對甲氧苄基、苄基、甲氧甲基、乙醯基、三甲基乙醯基、苯甲醯基、第三丁基二甲基單矽烷基、第三丁基二苯基單矽烷基、烯丙基等，另外，在二個羥基為相鄰接的情況，可列舉如異亞丙基、環亞戊基、環亞己基等。硫醇基之保護基可列舉如對甲氧苄基、苄基、乙醯基、三甲基乙醯基、苯甲醯基、苄氧羰基等。胺基的保護基可列舉如苄氧羰基、第三丁氧羰基、苄基、對甲氧苄基、三氟乙醯基、乙醯基、酞醯基等。羧基的保護基可列舉如苄基、第三丁基二甲基單矽烷基、烯丙基等。

上述製造方法中所得的本發明之上述一般式(1)所示化合物，可藉由屬慣用的分離手段之再結晶法、使用層析法

的精製法、溶劑萃取法、固相萃取法等予以單離精製。

本發明之上述一般式(I)所示之苯并咪唑衍生物可藉由常法製造其藥理學上容許之鹽。此種鹽可列舉如鹽酸、溴化氫酸、碘化氫酸、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸的酸加成鹽；蟻酸、醋酸、甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、丙酸、檸檬酸、琥珀酸、酒石酸、丁烯二酸、酪酸、草酸、丙二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、碳酸、苯甲酸、麩胺酸、天冬醯胺酸等之有機酸的酸加成鹽；與鈉鹽、鉀鹽等之無機鹼的鹽；N-甲基-D-還原葡糖胺、N,N'-二苄基乙炔二胺、2-胺乙醇、三(羥基甲基)胺甲烷、精胺酸、離胺酸等之有機酸的加成鹽。

本發明之上述一般式(I)所示之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽中，亦包含與水或乙醇等之作為醫藥品可容許之溶劑的溶劑合物(solvate)。

本發明之上述一般式(I)所示之苯并咪唑衍生物中具有不飽和鍵結之化合物中，存在順(Z)構體化合物及反(E)構體化合物等2種幾何異構物，但於本發明使用任一者之化合物皆可。

本發明之上述一般式(I)所示之苯并咪唑衍生物中具有糖殘基以外之不對稱碳原子的化合物中，存在每不對稱碳二種之光學異構物、即R配置的化合物及S配置的化合物，但於本發明中使用任一者之光學異構物皆可，亦可為該等之光學異構物的混合物。

本發明之上述一般式(I)所示之苯并咪唑衍生物中存

在各種的互變異構物，本發明之化合物亦包含其等之互變異構物。

此外，本發明中，亦可使用上述一般式(I)所示之化合物的各種前驅藥。前驅藥係指以藥理學上可容許之通常前驅藥中使用的基，將原化合物加以修飾，例如賦與安定性、持續性改善等之特性，可期待在腸道內轉換成原化合物而發揮效果。本發明之上述一般式(I)所示之化合物的前驅藥，係使用對應的鹵化物等之前驅藥物化試劑，依照常法，對由上述一般式(I)所示化合物之羥基、胺基、其他可前驅藥物化之基中選出一個以上任意之基，依常法導入構成適當之前驅藥的基後，依照期望依常法單離精製，則可予以製造。(參照「月刊藥事醫藥品適當使用之臨床藥物動態」，2000年3月臨時增刊號，第42卷，第4號，第669-707頁；「新・藥物輸送系統」，CMC股份有限公司發行，2000年1月31日，第67-173頁)。於羥基或胺基使用之構成前驅藥的基，可列舉如 C_{1-6} 烷基-CO-、 C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基-CO-、 C_{1-6} 烷基-OCO- C_{1-6} 烷基-CO-、 C_{1-6} 烷基-OCO-、 C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基-OCO-等。

本發明中，因血漿尿酸值異常引起之疾病可列舉如痛風、高尿酸血症、尿道結石、高尿酸性腎病、急性尿酸性腎病等之疾病，特別可列舉痛風、高尿酸血症。

將本發明之醫藥組成物使用於實際預防或治療之情況，其有效成分之上述一般式(I)所示之化合物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥的投與量，可依患者年齡、性別、

體重、疾病及治療程度等適當決定，例如，於口服投藥的情況，成人 1 天為大約 1~2000 mg 的範圍，可以一次或分為數次予以適當投與。

將本發明之醫藥組成物使用於實際預防或治療之情況，視用法可使用口服或非口服之各種劑型者，較佳為例如散劑、細粒劑、顆粒劑、錠劑、膠囊劑、乾糖漿劑等之口服投與製劑。

此等之醫藥組成物係依照通常的調劑學手法，視其劑形適當地混合適合的賦形劑、崩壞劑、鍵結劑、潤滑劑等之醫藥品添加物，藉由常法調劑則可予以製造。

例如，散劑係視必要之有效成份，添加適合的賦形劑、潤滑劑等並仔細混合而製成散劑。錠劑係視其必要之有效成份，添加適合的賦形劑、崩壞劑、鍵結劑、潤滑劑等，再依常法打錠而製成錠劑，並進一步視需要施予適當的覆膜，製成薄膜錠、糖衣錠、腸溶性皮錠等。膠囊劑係視其必要之有效成份，添加適合的賦形劑、潤滑劑等並仔細混合後，或依常法製成顆粒或細粒後，填充於適當的膠囊而製成膠囊劑。此外，此種口服投與製劑的情況，可視預防或治療方法，亦可製成速放性或徐放性製劑。

本發明之有效成分之外，可組合使用實質上不抑制核苷吸收之高尿酸血症治療藥或痛風治療藥。本發明中可使用之高尿酸血病治療藥可列舉如丙璜舒、bucolome、本補麻隆等之尿酸排泄促進藥；別普林醇、異黃嘌呤、Febuxostat、Y-700 等之尿酸合成抑制藥；碳酸氫鈉、檸

檬酸鉀、檸檬酸鈉等之尿酸鹼化藥；Rasburicase、尿酸酶-PEG-20、基因重組型尿酸氧化酵素（尿酸酶）等之尿酸氧化酵素等。又，痛風治療藥可為秋水仙素或引朵美沙辛、奈普生、芬布芬、Pranoprofen、奧沙普秦、酮布洛芬（Ketoprofen）、Etoricoxib、Tenoxicam等非類脂醇性抗炎藥，以及Prednisolone等之腎上腺皮質類脂醇等。本發明中，除了本發明之有效成分之外，可組合使用至少一種之此等藥劑，但組合至少一種之此等藥劑而成之醫藥組成物並非限定於與本發明之有效成分同時配合之單一醫藥組成物，亦包括與含有本發明有效成分之醫藥組成物分別製造之醫藥組成物，同時或間隔地併用之投與形態。又，組合使用本發明有效成分以外之藥劑的情況，本發明之化合物的投與量可視組合使用之其他藥劑的投與量予以減量，依情況可得到上述疾病之預防或治療上相加效果以上的有利效果，或可避免或減輕組合使用之其他藥劑的副作用。

【實施方式】

將本發明之內容以下述參考例、實施例及試驗例更進一步詳細說明，但本發明並非限定於其內容。

<參考例 1>

5,6-二氯-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮

將4,5-二氯-1,2-伸苯二胺（10克）於四氫呋喃（35毫升）中溶解，於室溫下加入羰基二咪唑（9.6克）之四氫呋喃（15毫升）懸浮液。於室溫下攪拌1小時，於反應混合物中加水

(100 毫升)，在冰浴下攪拌。將不溶物過濾後乾燥，得到標記化合物(11.6 克)。

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

7.11(2H, s), 10.93(2H, s)

<參考例 2>

2, 5, 6-三氯-1H-苯并咪唑

將 5, 6-二氯-1, 3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮(11.5 克)於氧化鹽化磷(40 毫升)中懸浮，在 120℃ 下加熱攪拌 24 小時。置冷後，於反應混合物內滴下水，加入 28% 氨水成為鹼性。將不溶物過濾後乾燥，得到標記化合物(5.0 克)。

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

7.83(2H, brs), 13.30-14.00(1H, br)

<參考例 3>

2-氯-1-(2, 3, 5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-氯化苯并咪唑(7.5 克)與 N, O-雙(三甲基單矽烷基)乙醯胺(18.3 毫升)於乙腈(150 毫升)中懸浮，在 80℃ 下加熱攪拌 1 小時。放冷至室溫後，加入三氟甲烷磺酸三甲基單矽烷基酯(17.9 毫升)，攪拌 15 分鐘。於反應混合物中加入 1, 2, 3, 5-四-O-乙醯基-D-呋喃核糖(17.3 克)，於室溫下攪拌 6 小時。於反應混合物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾除去溶劑。將所得殘渣以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/10)精製，

得到標記化合物(12.4克)。

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

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

<參考例 4>

以與參考例 3 相同之方法，使用對應之原料化合物合成下述之化合物。

1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-2,5,6-三氯-1H-苯并咪唑

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

2.05(3H, s), 2.19(3H, s), 2.32(3H, s), 4.30-4.45(2H, m),
4.55-4.65(1H, m), 5.46(1H, dd, $J=2.7\text{ Hz}, 6.8\text{ Hz}$), 5.50
(1H, dd, $J=6.8\text{ Hz}, 7.5\text{ Hz}$), 6.18, (1H, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.80(1H, s),
7.81(1H, s)

<參考例 5>

2-氯-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-氯-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑(12.3克)溶解於甲醇(150毫升)，加入 28% 甲氧鈉-甲醇(1毫升)，攪拌 1 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標記化合物(8.5克)。

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

3.60-3.78(2H, m), 3.90-4.03(1H, m), 4.13(1H, dd,

$J=2.2\text{ Hz}$, 5.8 Hz), $4.50(1\text{H}, \text{dd}, J=5.8\text{ Hz}, 7.5\text{ Hz})$,
 $5.89(1\text{H}, \text{d}, J=7.5\text{ Hz})$, $7.15-7.35(2\text{H}, \text{m})$, $7.62(1\text{H}, \text{d},$
 $J=7.5\text{ Hz})$, $7.99(1\text{H}, \text{d}, 7.5\text{ Hz})$

<參考例 6>

以與參考例 5 相同之方法，使用對應之原料化合物合成下述之化合物。

1-(β -D-呋喃核糖基)-2,5,6-三氯-1H-苯并咪唑

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

$3.60-3.80(2\text{H}, \text{m})$, $3.95-4.25(2\text{H}, \text{m})$, $4.35-4.50(1\text{H}, \text{m})$,
 $5.20-5.60(3\text{H}, \text{m})$, $5.89(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{ Hz})$, $7.97(1\text{H}, \text{s})$,
 $8.56(1\text{H}, \text{s})$

<參考例 7>

2-疊氮-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-氯-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑(1.0 克)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)中，加入疊氮化鈉(1.1 克)，於 100°C 下攪拌 24 小時。於反應混合物中加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾除去溶劑。將所得殘渣以矽膠管柱層析法精製(洗提溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/2)，得到標記化合物(0.45 克)。

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

$2.06(3\text{H}, \text{s})$, $2.16(3\text{H}, \text{s})$, $2.19(3\text{H}, \text{s})$, $4.30-4.50(3\text{H}, \text{m})$, $5.51(1\text{H}, \text{dd}, J=4.1\text{ Hz}, 6.5\text{ Hz})$, $5.70(1\text{H}, \text{dd},$

$J=6.5\text{ Hz}$, 6.7 Hz), $5.59(1\text{ H}, \text{ d}, J=6.7\text{ Hz})$, $7.15-7.35(2\text{ H}, \text{ m})$, $7.47(1\text{ H}, \text{ d}, J=8.0\text{ Hz})$, $7.63(1\text{ H}, \text{ d}, J=8.0\text{ Hz})$

<參考例 8>

2-氨基-1-(2,3,5-三-O-乙酰基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-疊氮-1-(2,3,5-三-O-乙酰基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑(100 毫克)溶解於甲醇(2 毫升)中，加入觸媒量之 10% 鈀碳末，於氫氣環境下、室溫中攪拌 1 小時。濾去不溶物，將濾液的溶劑於減壓下蒸餾除去，得到標記化合物(97 毫克)。

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

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

<參考例 9>

4-苄基氧化-3-羥基苯甲醛

將 3,4-二羥基苯甲醛(21.6 克)、碳酸鉀(21.56 克)懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(200 毫升)，於冰浴下滴入溴化苯(18.5 毫升)，於室溫下攪拌 16 小時。於反應物中滴入 2 mol/L 鹽酸(400 毫升)，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後。於減壓下蒸餾除去溶劑，將所得殘渣以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：醋酸乙酯

/己烷 = 1/5)精製，得到標記化合物(19.0克)

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

5.20(2H, s), 7.04(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.20-7.60(7H, m), 9.84(1H, s)

<參考例 10>

以與參考例 9 相同之方法，使用對應之原料化合物合成下述之化合物。

3-苄基氧化苯腈

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

5.08(2H, s), 7.13-7.50(9H, m)

<參考例 11>

3-甲氧基-4-苯基苯腈(benznitrile)

將 4-羥基-3-甲氧基苯腈(14.9 克)與吡啶(24 毫升)溶解於二氯甲烷(150 毫升)中，冰浴攪拌下滴入三氟甲烷磺酸酐(19.4 毫升)。於室溫攪拌 30 分鐘，添加稀鹽酸，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，得到三氟甲烷磺酸酯。將所得之三氟甲烷磺酸酯與苯基硼酸(14.7 克)、四甲基溴化銨(1.6 克)、碳酸鈉(21.2 克)、四(三苯基膦)化鈹(5.7 克)、水(24 毫升)懸浮於甲苯(150 毫升)中，於 80℃ 下加熱攪拌 12 小時。將不溶物以矽藻土過濾除去，於減壓下濃縮。將水滴入殘渣內，加入飽和食鹽水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，將所得殘渣以矽膠管柱層析法(洗提溶

劑：醋酸乙酯/己烷=1/5)精製，得到標記化合物(18.0克)。

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

3.84(3H, s), 7.15-7.60(8H, m)

<參考例 12>

以與參考例 11 相同之方法，使用對應之原料化合物合成下述之化合物。

2-甲氧基-4-苯基苯甲醛

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

4.01(3H, s), 7.17(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.20-7.70(6H, m), 7.90(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 10.49(1H, s)

<參考例 13>

4-苄基氧化-3-羥基苯腈

將 4-苄基氧化-3-羥基苯甲醛(19.0克)、鹽酸羥胺(8.6克)、醋酸鈉(13.7克)、水(30毫升)懸浮於乙醇(150毫升)，於 80°C 下加熱攪拌 8 小時。於反應混合物中加水(100毫升)，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，得到肪體。將所得之肪體溶解於二氯甲烷(100毫升)中，加入吡啶(20毫升)，冰浴攪拌下滴入三氟醋酸酐(35.3毫升)。於室溫下攪拌 6 小時，於反應混合物中加入 2mol/L 鹽酸(100毫升)，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，將所得殘渣以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/10)精製，得到標記化合物(11.0克)。

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

5.17(2H, s), 5.82(1H, s), 6.96(1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.13-7.25
(2H, m), 7.35-7.50(5H, m)

< 參考例 14 >

3-羥基-4-苯基苯腈

將 3-甲氧基-4-苯基苯腈(17.8 克)溶解於二氯甲烷(200 毫升)中，於冰浴攪拌下滴入三溴化硼(14 毫升)，以此狀態攪拌 6 小時。於冰浴攪拌下滴入水(200 毫升)於反應混合物中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，將所得殘渣以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/5)精製，得到標記化合物(11.0 克)

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

5.55(1H, brs), 7.20-7.60(8H, m)

< 參考例 15 >

以與參考例 14 相同之方法，使用對應之原料化合物合成下述之化合物。

2-羧基-4-苯基苯甲醛

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

7.15-7.32(2H, m), 7.35-7.53(3H, m), 7.57-7.70(3H, m),
9.93(1H, s), 11.12(1H, s)

< 參考例 16 >

2-羥基-4-苯基苯甲醛肟

將 2-羥基-4-苯基苯甲醛(3.7 克)、鹽酸羥胺(1.4 克)、

醋酸鈉(3.1克)、水(10毫升)懸浮於乙醇(50毫升)中，於80℃下加熱攪拌3小時。於反應混合物中加水(50毫升)，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾除去溶劑，得到標記化合物(3.0克)。

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

7.17(1H, dd, $J=2.0\text{ Hz}, 7.9\text{ Hz}$), 7.20-7.30(2H, m), 7.34-7.50(3H, m), 7.55-7.65(2H, m), 8.26(1H, s), 9.87(1H, brs)

(參考例 17)

以與參考例 16 相同之方法，使用對應之原料化合物合成下述之化合物。

2-甲氧基-4-苯基苯甲醛肟

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

3.93(3H, s), 7.11(1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.20(1H, dd, $J=1.6\text{ Hz}, 7.9\text{ Hz}$), 7.33-7.50(3H, m), 7.55-7.65(2H, m), 7.78(1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.53(1H, s)

<參考例 18>

4-苄基氧化-3-(4-苄基氧化丁氧基)-苯腈

將 4-苄基氧化-3-羥苯腈(3.4克)、碳酸鉀(6.3克)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)，加入苄基 4-溴丁醚(3毫升)，於 50℃ 下攪拌 16 小時。於反應混合物中滴入 2mol/L 鹽酸(40毫升)，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑。將所得殘渣以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/5)

精製，得到標記化合物（5.9 克）

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

1.70-2.10(4H, m), 3.55(2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.04(2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 4.49(2H, s), 5.17(2H, s), 6.90(1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.08(1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.19(1H, dd, $J=1.9\text{ Hz}, 8.2\text{ Hz}$), 7.24-7.45(10H, m)

<參考例 19>

以與參考例 18 相同之方法，使用對應之原料化合物合成下述之化合物。

3-(3-苄基氧化丙氧基)苯腈

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

1.95-2.25(2H, m), 3.65(2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.10(2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.52(2H, s), 7.00-7.50(9H, m)

(參考例 20)

4-羥基-3-(4-羥基丁氧基)-苯腈

將 4-苄基氧化-3-(4-苄基氧化丁氧基)苯腈（4.0 克）溶解於三氟醋酸（9 毫升）、二甲基硫化物（0.5 毫升）、水（5 毫升）之混合溶劑中，於室溫下攪拌 18 小時。於減壓下蒸餾除去溶劑，將所得殘渣以矽膠管柱層析法（洗提溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/5）精製，得到標記化合物（1.0 克）

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

1.90-2.05(4H, m), 4.05-4.20(2H, m), 4.40-4.55(2H, m), 6.06(1H, s), 6.98(1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.07(1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=1.8\text{ Hz}, 8.3\text{ Hz}$)

<參考例 21>

4-(3-苄基氧化苯基)-3-(4-羥基丁氧基)苯腈

將 4-羥基-3-(4-羥基丁氧基)苯腈 (1.0 克) 與 吡啶 (1.9 毫升) 溶解於 二氯甲烷 (15 毫升)，冰浴攪拌下滴入 三氟甲烷磺酸酐 (1.7 毫升)。於室溫攪拌 30 分鐘，加入 1mol/L 鹽酸 (50 毫升)，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，得到三氟甲烷磺酸酯。將所得之三氟甲烷磺酸酯與 3-苄基氧化苯基硼酸 (1.3 克)、碳酸鈉 (1.0 克)、四(三苯基膦)化鈦 (0.3 克)、水 (2 毫升) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (15 毫升) 中，於 80℃ 下加熱攪拌 12 小時。於反應混合物中滴入 1mol/L 鹽酸 (30 毫升)，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，將所得殘渣以胺丙化矽膠管柱層析法 (洗提溶劑：醋酸乙酯/己烷 = 1/5) 精製，得到標記化合物 (0.8 克)。

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

1.60-1.72 (2H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 3.62 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 4.02 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 5.10 (2H, s), 6.90-7.50 (12H, m)

<參考例 22>

4-苄基氧化-3-(4-苄基氧化丁氧基)苄胺

將氫化鋁鋁 (2.6 克) 懸浮於四氫呋喃 (30 毫升)，冰浴下滴入 4-苄基氧化-3-(4-苄基氧化丁氧基)苯腈 (5.9 克) 之四氫呋喃溶液 (30 毫升)。於 60℃ 下攪拌 2 小時，冰浴後依

序於反應混合物中滴入乙醇與水。於反應混合物中加入無水硫酸鈉，以矽藻土過濾。將濾液於減壓下濃縮，所得殘渣以胺丙化矽膠管柱層析法（洗提溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/5）精製，得到標記化合物（2.5克）。

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

1.70-2.00(4H, m), 3.55(2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.78(2H, s),
4.06(2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 4.49(2H, s), 5.10(2H, s), 6.70-7.00
(3H, m), 7.20-7.50(10H, m)

<參考例 23>

以與參考例 20 相同之方法，使用對應之腈化合物或脲化合物合成下述之化合物。

3-甲氧基-4-苯基苄胺

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

3.83(3H, s), 3.92(2H, s), 6.80-7.70(8H, m)

2-甲氧基-4-苯基苄胺

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

3.87(2H, s), 3.92(3H, s), 7.00-7.70(8H, m)

3-(3-苄基氧化丙氧基)苄胺

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

1.95-2.15(2H, m), 3.65(2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.83(2H, s),
4.07(2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.51(2H, s), 6.70-7.50(9H, m)

3-羥基-4-苯基苄胺

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

3.67(2H, s), 6.83(1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.91(1H, s),

7.16 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.26 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.37 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$)

2-羥基-4-苯基苄胺

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

4.17 (2H, s), 6.95-7.70 (8H, m)

3-苄基氧化苄胺

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

3.85 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.69 (1H, s), 7.20-7.50 (6H, m)

4-(3-苄基氧化苄基)-3-(4-羥基丁氧基)苄胺

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

1.60-1.72 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 3.60 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.89 (2H, s), 4.02 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 5.09 (2H, s), 6.85-7.55 (12H, m)

< 參考例 24 >

3-(4-乙醯氧基丁氧基)-5-羥基苯甲醛

將 3,5-二羥基苯甲醛 (0.96 克)、碳酸鉀 (1.44 克) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升), 冰浴下加入醋酸 4-溴丁酯 (1.49 克), 於室溫下攪拌 16 小時。於反應混合物中加入 1 mol/L 鹽酸, 以二乙醚萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥。減壓下濃縮後, 將所得殘渣以矽膠管柱層析法 (醋酸乙酯/己烷 = 1/5) 精製, 得到標記化合物 (0.57 克)。

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

1.75-1.95(4H, m), 2.07(3H, s), 3.95-4.25(4H, m), 5.65(1H, s), 6.67(1H, s), 6.90-7.05(2H, m), 9.88(1H, s)

<參考例 25>

3-(4-苄基氧化丁氧基)-4-羥基苯甲醛

冰浴下將 3,4-二羥基苯甲醛(0.1克)、氫化鈉(60% : 0.064克)懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(2毫升),於反應混合物中加入苄基 4-溴丁醚(0.185克),於室溫下攪拌 17 小時。於反應混合物中加入水,以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下濃縮後,將所得殘渣以矽膠管柱層析法(醋酸乙酯/己烷=1/3)精製,得到標記化合物(0.1克)。

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

1.70-1.85(2H, m), 1.90-2.05(2H, m), 3.56(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.15(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.53(2H, s), 6.42(1H, s), 7.03(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.20-7.50(7H, m), 9.81(1H, s)

<參考例 26>

3-(4-乙醯氧化丁氧基)-5-苯基苯甲醛

將 3-(4-乙醯氧化丁氧基)-5-羥基苯甲醛(0.35克)與吡啶(0.50毫升)溶解於二氯甲烷(5毫升),冰浴攪拌下滴入三氯甲烷磺酸酐(0.27毫升)。於室溫下攪拌 30 分鐘,加入 1mol/L 鹽酸,以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑,得到

三氟甲烷磺酸酯。將所得之三氟甲烷磺酸酯與苯基硼酸(0.20克)、碳酸鉀(0.29克)、四(三苯基磷化鈾)(0.08克)、水(1毫升)懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)中，於80℃下加熱攪拌12小時。將不溶物以矽藻土過濾，於減壓下濃縮。於殘渣內滴入水，加入飽和食鹽水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下濃縮，將所得殘渣以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/5)精製，得到標記化合物(0.22克)。

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

1.80-2.00(4H, m), 2.06(3H, s), 4.05-4.25(4H, m),
7.30-7.52(5H, m), 7.56-7.75(3H, m), 10.04(1H, s)

<參考例 27>

以與參考例 26 相同之方法，使用對應之原料化合物合成下述之化合物。

3-(4-苄基氧化丁氧基)-4-(3-甲氧基羰基苯基)苯甲醛

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

1.60-1.95(4H, m), 3.47(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.91(3H, s),
4.09(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.45(2H, s), 6.95-7.70(9H, m),
7.76(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.25(1H, s),
10.00(1H, s)

3-甲氧基-4-苯基苯甲醛

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

3.89(3H, s), 7.30-7.65(8H, m), 10.01(1H, s)

3-(4-苄基氧化丁氧基)-4-(3-甲烷磺醯基苯基)苯甲醛

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

1.60-1.95(4H, m), 3.04(3H, s), 3.49(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$),
4.10(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.46(2H, s), 7.20-7.70(9H, m),
7.83(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.93(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.19(1H,
s), 10.01(1H, s)

4-(3-羥基苯基)苯甲醛

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

6.60-8.00(8H, m), 10.06(1H, s)

<參考例 28>

3-羥基-4-苯基苯甲醛

將 3-甲氧基-4-苯基苯甲醛(23.0 克)溶解於二氯甲烷(150 毫升), 冰浴攪拌下滴入三溴化硼(15.4 毫升), 於室溫下攪拌 2 小時。在冰浴攪拌下於反應混合物內滴入水(20 毫升), 以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑, 將所得之殘渣懸浮於甲醇(100 毫升)、2mol/L 鹽酸(50 毫升)中, 於 50℃下攪拌 2 小時。於反應混合物中加入飽和食鹽水, 以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑, 將所得殘渣以矽膠管柱層析法(洗提溶劑: 醋酸乙酯/己烷=1/5)精製, 得到標記化合物(13.8 克)。

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

5.43(1H, s), 7.30-7.65(8H, m), 9.99(1H, s)

<參考例 29>

4-氟-3-甲氧基甲氧基苯甲醛

將 4-氟-3-羥基苯甲醛 (11.9 克)、N,N-二異丙基乙胺 (44 毫升) 溶解於二氯甲烷 (100 毫升)，加入氯甲基甲醚 (13 毫升)，於室溫下攪拌 3 小時。於反應混合物內滴入 1 mol/L 鹽酸 (250 毫升)，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，得到標記化合物 (14.5 克)。

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

3.54 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.20-7.30 (1H, m),
7.50-7.60 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 9.92 (1H, s)

< 參考例 30 >

3-甲氧基甲氧基-4-(嗎啉-4-基)苯甲醛

將 4-氟-3-甲氧基甲氧基苯甲醛 (1.12 克)、嗎啉 (0.8 毫升)、碳酸鉀 (1.26 克)、水 (3 毫升) 懸浮於二甲基亞砜 (10 毫升)，於 100°C 下攪拌 18 小時。於反應混合物內加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，將所得殘渣以矽膠管柱層析法 (洗提溶劑：醋酸乙酯/己烷 = 1/5) 精製，得到標記化合物 (0.8 克)。

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

3.15-3.30 (4H, m), 3.53 (3H, s), 3.80-3.95 (4H, m),
5.27 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd,
 $J=2.0\text{ Hz}$, 8.2 Hz), 7.59 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 9.85 (1H, s)

< 參考例 31 >

3-羥基-4-(嗎啉-4-基)苯甲醛

將 3-甲氧基甲氧基-4-(嗎啉-4-基)苯甲醛 (0.35 克) 溶解於甲醇 (10 毫升)，加入 2 mol/L 鹽酸 (5 毫升)，於 60℃ 下攪拌 18 小時。於反應混合物內加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，得到標記化合物 (0.29 克)。

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

2.90-3.02 (4H, m), 3.80-3.95 (4H, m), 6.55-6.75 (1H, m),
7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 9.91 (1H, s)

< 參考例 32 >

3-(4-苄基氧化丁氧基)-4-(嗎啉-4-基)苯甲醛

將 3-羥基-4-(嗎啉-4-基)苯甲醛 (0.28 克)、碳酸鉀 (0.38 克) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升)，於反應混合物內加入苄基 4-溴丁醚 (0.36 克)，於 50℃ 下攪拌 16 小時。於反應混合物內加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下濃縮後，將所得殘渣以矽膠管柱層析法 (醋酸乙酯 / 己烷 = 1 / 5) 精製，得到標記化合物 (0.50 克)。

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

1.70-1.85 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 3.15-3.30 (4H, m),
3.55 (2H, t, $J=6.3 \text{ Hz}$), 3.80-3.95 (4H, m), 4.09 (2H, t,
 $J=6.5 \text{ Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=6.5 \text{ Hz}$), 4.53 (2H, s), 6.94 (1H,
d, $J=8.3 \text{ Hz}$), 7.20-7.50 (7H, m), 9.84 (1H, s)

< 參考例 33 >

3-(N-第三丁氧基羰基六氫吡啶-4-基氧化)苯甲醛

將 3-羥基苯甲醛 (0.98 克)、1-第三丁氧基羰基-4-羥基六氫吡啶 (2.41 克)、三苯膦 (3.15 克) 懸浮於四氫呋喃 (10 毫升)，冰浴下滴入 40% 偶氮二羧酸二異丙基-甲苯溶液 (6.1 毫升)，於室溫下攪拌 1 小時。於減壓下蒸餾除去溶劑，將所得殘渣以矽膠管柱層析法 (洗提溶劑：醋酸乙酯 / 己烷 = 1 / 3) 精製，得到標記化合物 (0.74 克)。

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

1.47 (9H, s), 1.70-1.82 (2H, m), 1.88-2.00 (2H, m),
3.30-3.40 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 4.50-4.60 (1H, m),
7.13-7.23 (1H, m), 7.35-7.50 (3H, m), 9.97 (1H, s)

< 參考例 34 >

4-乙氧基-3-羥基苯甲醛

將 3,4-二羥基苯甲醛 (101.6 克)、碳酸鉀 (101.7 克) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (500 毫升)，冰浴下滴入碘乙烷 (58.8 毫升)，於室溫下攪拌 16 小時。於反應混合物內滴入 2mol/L 鹽酸 (500 毫升)，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，將所得殘渣以矽膠管柱層析法 (洗提溶劑：醋酸乙酯 / 己烷 = 1 / 1) 精製，得到標記化合物 (74.3 克)。

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

1.50 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.76 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35-7.50 (2H, m), 9.84 (1H,

s)

< 參考例 35 >

以與參考例 34 相同之方法，使用對應之原料化合物合成下述之化合物。

3-羥基-4-丙氧基苯甲醛

< 參考例 36 >

3-(3-氯丙氧基)-4-乙氧基苯甲醛

將 4-乙氧基-3-羥基苯甲醛 (74.3 克)、碳酸鉀 (111.3 克) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (350 毫升)，冰浴下滴入 1-溴-3-氯丙烷 (79.6 毫升)，於室溫下攪拌 16 小時。於反應混合物內滴入 2mol/L 鹽酸 (300 毫升)，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，將所得殘渣以矽膠管柱層析法 (洗提溶劑：醋酸乙酯/己烷 = 1/5) 精製，得到標記化合物 (69.8 克)。

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

1.49 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.20-2.40 (2H, m), 3.78 (2H, t, $J=6.3$), 4.17 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.22 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.38-7.52 (2H, m), 9.84 (1H, s)

< 參考例 37 >

以與參考例 36 相同之方法，使用對應之原料化合物合成下述之化合物。

3-(3-氯丙氧基)-4-苯基苯甲醛

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

2.10-2.25 (2H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 4.10-4.30 (2H, m),

7.30-7.70(8H, m), 10.01(1H, s)

4-苄基氧化-3-(3-氯丙氧基)苯甲醛

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

2.15-2.40(2H, m), 3.65-3.85(2H, m), 4.15-4.35(2H, m),

5.21(2H, s), 6.95-7.55(8H, m), 9.84(1H, s)

3-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基苯甲醛

3-(3-氯丙氧基)苯甲醛

3-(3-氯丙氧基)-4-丙氧基苯甲醛

4-(3-氯丙氧基苄基)苯甲醛

<參考例 38>

3,5-雙(4-乙醯氧化丁氧基)苯甲醛

將 3,5-二羥基苯甲醛(0.49 克)、碳酸鉀(1.48 克)懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升),冰浴下加入醋酸 4-溴丁酯(1.46 克),於 50℃ 下攪拌 16 小時。於反應混合物內加入 1mol/L 鹽酸,以二乙醚萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗淨,以無水硫酸鎂乾燥。減壓下濃縮後,將所得殘渣以矽膠管柱層析法(醋酸乙酯/己烷=1/5)精製,得到標記化合物(0.30 克)。

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

1.75-1.95(8H, m), 2.05(6H, s), 3.95-4.25(8H, m),

6.69(1H, s), 6.99(2H, s), 9.89(1H, s)

<參考例 39>

3-(4-苄基氧化丁胺)苯甲腈

將 3-胺苯甲腈(0.45 克)、碳酸鉀(1.05 克)懸浮於 N,N-

二甲基甲醯胺(5 毫升)，於反應混合物中加入苄基 4-溴丁醚(0.63 克)，於 50℃ 下攪拌 16 小時。於反應混合物內加入 1mol/L 鹽酸，以二乙醚萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下濃縮後，將所得殘渣以矽膠管柱層析法(醋酸乙酯/己烷=1/1)精製，得到標記化合物(0.45 克)。

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

1.65-1.85(4H, m), 3.05-3.20(2H, m), 3.45-3.60(2H, m),
4.00-4.10(1H, m), 4.52(2H, s), 6.65-6.75(2H, m),
6.91(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.17(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$),
7.23-7.45(5H, m)

<參考例 40>

3-[N-(4-苄基氧化丁基)-N-甲胺]苯甲腈

將 3-(4-苄基氧化丁胺)苯甲腈(0.22 克)、碳酸鉀(0.21 克)懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)，於反應混合物加入碘甲烷(0.16 克)，於 50℃ 下攪拌 16 小時。於反應混合物內加入 1mol/L 鹽酸，以二乙醚萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下濃縮後，將所得殘渣以矽膠管柱層析法(醋酸乙酯/己烷=1/1)精製，得到標記化合物(0.22 克)。

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

1.55-1.80(4H, m), 2.93(3H, s), 3.25-3.40(2H, m),
3.45-3.55(2H, m), 4.51(2H, s), 6.75-6.95(3H, m),
7.15-7.40(6H, m)

<參考例 41>

3-(4-乙醯氧基丁基磺烷基)苯甲腈

將 3-硫醇基苯甲腈 (0.40 克)、碳酸鉀 (0.61 克) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升)，於反應混合物中加入醋酸 4-溴丁酯 (0.63 克)，於室溫下攪拌 16 小時。於反應混合物內加入 1 mol/L 鹽酸，以二乙醚萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下濃縮後，將所得殘渣以矽膠管柱層析法 (醋酸乙酯 / 己烷 = 1/5) 精製，得到標記化合物 (0.75 克)。

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

1.65-1.90 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.94-3.05 (2H, m),
4.03-4.20 (2H, m), 7.30-7.60 (4H, m)

<參考例 42>

3-(4-羥基丁基磺烷基)苄胺

將氫化鋁鋁 (0.20 克) 懸浮於四氫呋喃 (15 毫升)，於冰浴下加入 3-(4-乙醯氧基丁基磺烷基)苯甲腈 (0.75 克)，於 60°C 下攪拌 2 小時。冰浴後於反應混合物內依序滴入乙醇、水，加入二乙醚。於反應混合物內加入無水硫酸鈉，將不溶物過濾掉。將濾液於減壓下濃縮，得到標記化合物 (0.22 克)。

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

1.60-1.85 (4H, m), 2.97 (2H, t, $J=7.1 \text{ Hz}$), 3.67 (2H, t, $J=6.1 \text{ Hz}$), 3.85 (2H, s), 7.05-7.40 (4H, m)

<參考例 43>

以與參考例 42 相同之方法，使用對應之原料化合物合成下述之化合物。

3-(4-苄基氧化丁胺)苄胺

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

1.60-1.80(4H, m), 3.05-3.25(2H, m), 3.44-3.60(2H, m),
3.77(2H, s), 4.51(2H, s), 6.46(1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$),
6.52(1H, s), 6.62(1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.14(1H, dd,
 $J=7.6\text{ Hz}, 7.9\text{ Hz}$), 7.24-7.45(5H, m)

3-[N-(4-苄基氧化丁基)-N-甲基胺]苄胺

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

1.55-1.80(4H, m), 2.92(3H, s), 3.25-3.40(2H, m),
3.43-3.58(2H, s), 3.79(2H, s), 4.50(2H, s),
6.50-6.70(3H, m), 7.10-7.45(6H, m)

<參考例 44>

3-苄基氧化-4-甲醯基苯甲腈

將 4-甲醯基-3-羥基苯甲腈(4.0 克)、碳酸鉀(3.76 克)懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(20 毫升)，於反應混合物中加入溴化苄(3.6 毫升)，於室溫下攪拌 16 小時。於反應混合物內加入 1mol/L 鹽酸，以二乙醚萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下濃縮後，將所得殘渣以矽膠管柱層析法(醋酸乙酯/己烷=1/1)精製，得到標記化合物(3.0 克)。

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

5.23(2H, s), 7.30-7.50(7H, m), 7.93(1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$),

10.55(1H, s)

<參考例 45>

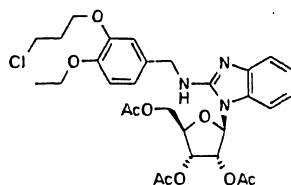
3-苄基氧化-4-(3-羥基丙基)苄胺

將 3-苄基氧化-4-甲醯基苯甲腈(0.93 克)、(碳乙氧基甲基)三苯基溴化磷(2.52 克)懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)，加入第三丁氧基鉀(0.66 克)，於室溫下攪拌 18 小時。於反應混合物內加入 1mol/L 鹽酸，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下濃縮後，將所得殘渣溶解於四氫呋喃(10 毫升)，於冰浴攪拌下滴入於氫化鋰鋁(0.20 克)之四氫呋喃(15 毫升)之懸浮液中。於 60℃ 下攪拌 2 小時，冰浴後於反應混合物內依序滴入乙醇、水，加入二乙醚。於反應混合物中加入無水硫酸鈉，將不溶物過濾掉。將濾液於減壓下濃縮，得到標記化合物(0.20 克)。

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

1.75-1.95(2H, m), 2.75(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.58(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.85(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 5.10(2H, s), 6.88(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.96(1H, s), 7.14(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.25-7.55(5H, m)

<參考例 46>



2-[3-(3-氯丙氧基)-4-乙氧基苄胺基]-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-胺基-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (13.7 克) 與 3-(3-氯丙氧基)-4-乙氧基苯甲醛 (15.3 克) 懸浮於四氫呋喃 (150 毫升)，於 70℃ 下攪拌 20 小時。冰浴攪拌下加入三乙醯氧基氫化硼鈉 (21.7 克)，於室溫下攪拌 24 小時。於反應混合物內加入水後，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下濃縮。將所得殘渣以矽膠管柱層析法 (洗提溶劑：醋酸乙酯/己烷 = 1/3) 精製，得到標記化合物 (16.8 克)。

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

1.42(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.83(3H, s), 1.97(3H, s),
2.15(3H, s), 2.20-2.30(2H, m), 3.76(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$),
3.95-4.40(6H, m), 4.47(1H, dd, $J=3.6\text{Hz}$, 12.4Hz),
4.68(2H, s), 5.20-5.45(2H, m), 5.57(1H, dd, $J=6.8\text{Hz}$,
 7.4Hz), 6.01(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.83(1H, d, $j=8.1\text{Hz}$),
6.92(1H, dd, $J=2.1\text{Hz}$, 8.1Hz), 6.99(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$),
7.02-7.25(3H, m), 7.49(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)

<參考例 47>

以與參考例 46 相同之方法，使用對應之原料化合物合成下述之化合物。

2-[3-(3-氯丙氧基)苄胺基]-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

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

1.81(3H, s), 1.98(3H, s), 2.15(3H, s), 2.18-2.30(2H, m),
3.73(2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.10(2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.22(1H, dd, $J=2.4\text{ Hz}$, $J=12.5\text{ Hz}$), 4.30-4.38(1H, m), 4.49(1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$, $J=12.5\text{ Hz}$), 4.65-4.85(2H, m), 5.30-5.45(2H, m), 5.56(1H, dd, $J=6.4\text{ Hz}$, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.03(1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}$, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.90-7.00(2H, m), 7.03-7.30(4H, m), 7.49(1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)

2-[4-苄基氧化-3-(3-氯丙氧基)苄胺基]-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

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

1.80(3H, s), 1.97(3H, s), 2.15(3H, s), 2.18-2.30(2H, m),
3.74(2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 4.05-4.40(4H, m), 4.46(1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$, $J=12.5\text{ Hz}$), 4.67(2H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 5.10(2H, s), 5.25-5.40(2H, m), 5.57(1H, dd, $J=6.5\text{ Hz}$, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.00(1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.80-7.60(12H, m)

2-[3-(3-氯丙氧基)-4-苄基苄胺基]-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

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

1.83(3H, s), 1.98(3H, s), 2.05-2.25(5H, m),
3.55-3.65(2H, m), 4.00-4.40(4H, m), 4.52(1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$, $J=12.5\text{ Hz}$), 4.70-4.90(2H, m), 5.30-5.50(2H, m),
5.50(1H, dd, $J=6.5\text{ Hz}$, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.04(1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),
7.00-7.60(12H, m)

2-[4-[3-(3-氯丙氧基)苯基]苄胺基]-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

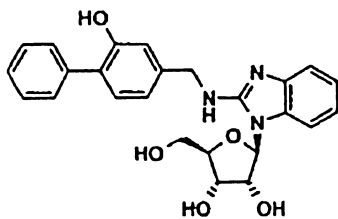
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm} :$

1.77(3H, s), 2.00(3H, s), 2.16(3H, s), 2.20-2.35(2H, m), 3.60-3.85(2H, m), 4.10-4.30(4H, m), 4.50(1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$, 12.7 Hz), 4.75-4.90(2H, m), 5.30-5.50(2H, m), 5.57(1H, dd, $J=6.5\text{ Hz}$, 7.7 Hz), 6.04(1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.85-7.60(12H, m)

2-[3-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基苄胺基]-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

2-[3-(3-氯丙氧基)-4-丙氧基苄胺基]-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

<實施例 1>



2-(3-羥基-4-苯基苄胺基)-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-氯-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑(0.21 克)與 3-羥基-4-苯基苄胺(0.19 克)懸浮於異丁醇中，加入三乙胺(0.36 毫升)，於回流下攪拌 16 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，將所得殘渣以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：甲醇/醋酸乙酯=1/20)精製，得到標記化合物(0.1 克)。

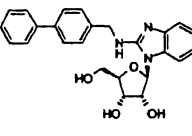
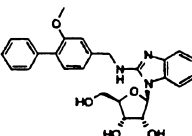
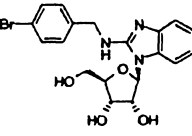
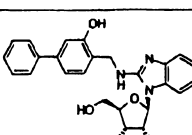
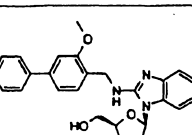
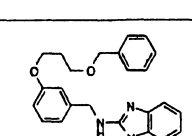
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta \text{ ppm} :$

3.60-3.80 (2H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 4.35-4.65 (3H, m),
5.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.25 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.56 (1H,
t, $J=4.0\text{Hz}$), 5.82 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.80-7.01 (4H, m),
7.10-7.60 (9H, m), 9.44 (1H, s)

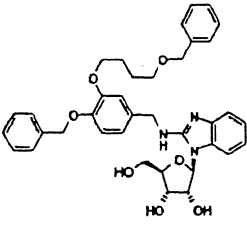
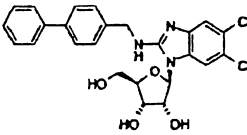
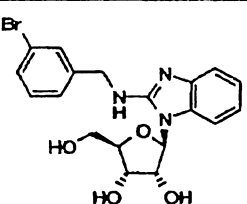
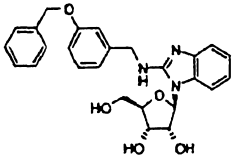
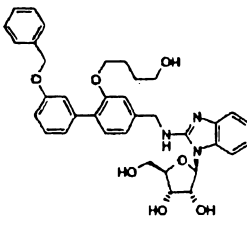
< 實施例 2~12 >

以與實施例 1 相同之方法，使用對應之原料化合物合成
表 1 及表 2 之化合物。

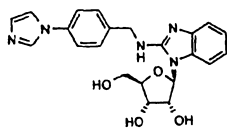
[表 1]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR} \delta \text{ ppm} :$
實施例 2		(DMSO- d_6) 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.06-4.18 (1H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.55-4.70 (2H, m), 5.19 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.60 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.80-7.03 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.40-7.48 (4H, m), 7.50 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.57-7.67 (4H, m)
實施例 3		(DMSO- d_6) 3.60-3.80 (5H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.61 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 5.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.31 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.84 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.80-7.07 (3H, m), 7.10-7.46 (9H, m), 7.50 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$)
實施例 4		(DMSO- d_6) 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.30-4.45 (1H, m), 4.46-4.64 (2H, m), 5.19 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.57 (1H, t, $J=4.3\text{Hz}$), 5.80 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.40-7.60 (3H, m)
實施例 5		(DMSO- d_6) 3.60-3.80 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.30-4.60 (3H, m), 5.22 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.35 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 5.78 (1H, t, $J=4.1\text{Hz}$), 5.80 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.90-7.10 (4H, m), 7.20-7.37 (4H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 11.74 (1H, s)
實施例 6		(DMSO- d_6) 3.60-3.75 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.96-4.04 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.40-4.70 (3H, m), 5.22 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.36 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 5.55 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.85 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.94 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.10-7.50 (9H, m), 7.60-7.70 (2H, m)
實施例 7		(DMSO- d_6) 1.85-2.05 (2H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.15 (4H, m), 4.35-4.60 (5H, m), 5.81 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.70-7.50 (14H, m)

[表 2]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm:
實施例 8		(DMSO- d_6) 1.60-1.85 (4H, m), 3.46 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.60-3.75 (2H, m), 3.90-4.02 (3H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.35-4.53 (5H, m), 5.04 (2H, s), 5.18 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.26 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.56 (1H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 5.80 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.80-7.06 (5H, m), 7.10-7.50 (13H, m)
實施例 9		(DMSO- d_6) 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.30-4.45 (1H, m), 4.61 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.25 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.32 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 5.68 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.40-7.49 (4H, m), 7.55-7.66 (4H, m), 7.70 (1H, s), 7.83 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$)
實施例 10		(CD_3OD) 3.75-3.90 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.26 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 5.9Hz), 4.58 (1H, dd, $J=5.9\text{Hz}$, 7.3Hz), 4.61 (2H, s), 5.97 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.90-7.10 (2H, m), 7.15-7.45 (5H, m), 7.57 (1H, s)
實施例 11		(CDCl_3) 3.60-3.80 (2H, m), 4.05-4.15 (4H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 5.01 (2H, s), 5.80 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.08 (1H, brs), 6.70-6.90 (3H, m), 6.95-7.50 (10H, m)
實施例 12		(DMSO- d_6) 1.43-1.55 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 3.33-3.45 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.90-4.20 (4H, m), 4.35-4.50 (2H, m), 4.59 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.11 (2H, s), 5.21 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.80-7.60 (17H, m)

< 實施例 13 >



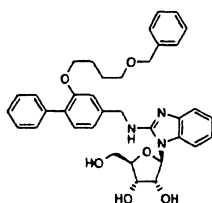
2-[4-(1H-咪唑-1-基)苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-胺基-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑(94 毫克)與 4-(1H-苯并咪唑-1-基)苯甲醛(41 毫克)懸浮於四氫呋喃(3 毫升)，於室溫下攪拌 2 小時。於反應混合物內加入醋酸(200 μ L)後，加入三乙醯氧基氫化硼鈉(56 毫克)，於室溫下攪拌 24 小時。於反應混合物中加水後，於減壓下濃縮。將所得殘渣溶解於乙醇(2 毫升)，加入 5mol/L 氫氧化鈉水溶液(0.5 毫升)，於室溫下攪拌 1 小時。於反應混合物內加入醋酸(1 毫升)，於減壓下濃縮。將所得殘渣以逆相分取管柱層析法(資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, 5 μ m, 20 $\times$ 50mm, 流速 30 毫升/分線性梯度, 水/甲醇=70/30~10/90)精製，得到標記化合物(67 毫克)。

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

3.75-3.90(2H, m), 4.08-4.18(1H, m), 4.26(1H, dd, $J=2.1\text{ Hz}$, 5.6 Hz), 4.60(1H, dd, $J=5.6\text{ Hz}$, 7.6 Hz), 4.66(1H, d, $J=15.8\text{ Hz}$), 4.71(1H, d, $J=15.8\text{ Hz}$), 5.97(1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.94-7.07(2H, m), 7.12(1H, s), 7.20-7.32(2H, m), 7.45-7.60(5H, m), 8.51(1H, s)

<實施例 14>



2-[3-(4-苄基氧化丁氧基)-4-苄基苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-(3-羥基-4-苄基苄胺基)-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑(70 毫克)與碳酸鉀(65 毫克)懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(1 毫升)，加入苄基 4-溴丁醚(45 μ L)，於 50 $^{\circ}$ C 下攪拌 16 小時。過濾除去不溶物，將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣以矽膠管柱層析法(洗提溶劑：甲醇/醋酸乙酯=1/20)精製，得到標記化合物(54 毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.50-1.80(4H, m), 3.39(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.60-3.80(2H, m), 3.90-4.20(4H, m), 4.39(2H, s), 4.41-4.50(1H, m), 4.59(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.21(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.31(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 5.62(1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.83(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.89(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.10-7.60(15H, m)

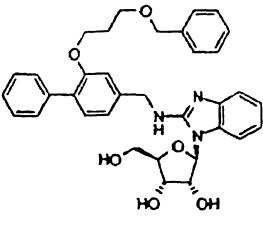
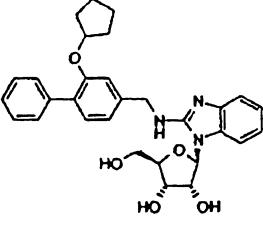
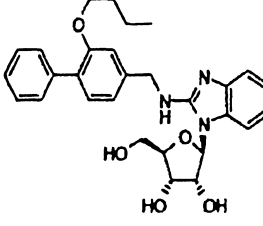
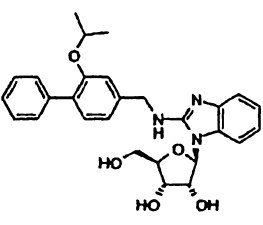
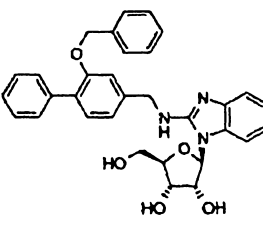
<實施例 15~27>

以與實施例 14 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 3~6 之化合物。

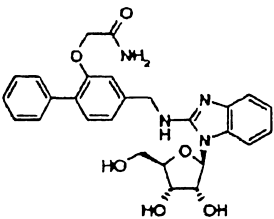
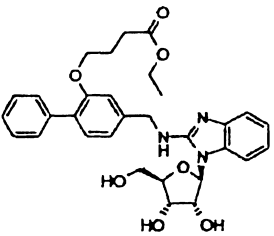
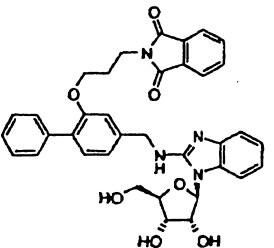
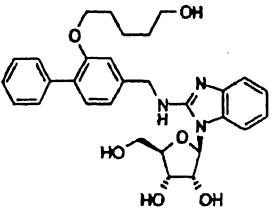
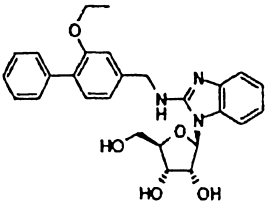
[表 3]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm:
實施例 15		(DMSO- d_6) 0.89 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.50-1.70 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.92 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.98-4.05 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.59 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.24-7.55 (7H, m)
實施例 16		(DMSO- d_6) 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.20 (4H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.58 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 4.75 (2H, s), 5.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.61 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.26-7.58 (7H, m)

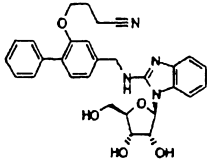
[表 4]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm:
實施例 17		(DMSO- d_6) 1.80-2.00 (2H, m), 3.48 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.09-4.15 (1H, m), 4.41 (2H, s), 4.40-4.48 (1H, m), 4.55-4.65 (2H, m), 5.20 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.10-7.60 (15H, m)
實施例 18		(DMSO- d_6) 1.40-1.90 (8H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.80 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.70-4.85 (1H, m), 5.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 5.64 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.07-7.60 (10H, m)
實施例 19		(DMSO- d_6) 0.85 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.25-1.43 (2H, m), 1.53-1.70 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.90-4.20 (4H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.55-4.65 (2H, m), 5.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.08-7.60 (10H, m)
實施例 20		(DMSO- d_6) 1.10-1.30 (6H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.35-4.65 (4H, m), 5.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.64 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.10-7.60 (10H, m)
實施例 21		(DMSO- d_6) 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.40-4.52 (1H, m), 4.56-4.70 (2H, m), 5.09 (2H, s), 5.22 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.31 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.85 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.96 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.15-7.60 (15H, m)

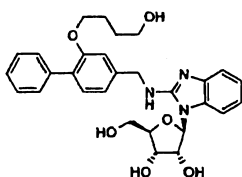
[表 5]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm:
實施例 22		(DMSO- d_6) 3.60-3.80 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.35-4.50 (3H, m), 4.58 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.23 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.32 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.62 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.00-7.60 (13H, m)
實施例 23		(DMSO- d_6) 1.15 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.80-1.95 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.90-4.20 (6H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.58 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 5.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.61 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.26-7.58 (7H, m)
實施例 24		(DMSO- d_6) 1.90-2.10 (2H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 3.90-4.20 (4H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.58 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 5.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 5.82 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.18-7.40 (5H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.75-7.90 (4H, m)
實施例 25		(DMSO- d_6) 1.25-1.45 (4H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.90-4.20 (4H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.59 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 5.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.10-7.60 (10H, m)
實施例 26		(DMSO- d_6) 1.24 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.20 (4H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.59 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.24-7.55 (7H, m)

[表 6]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm:
實施例 27		(CD_3OD) 1.90-2.02 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.78-3.90 (2H, m), 4.04 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.10-4.20 (1H, m), 4.28 (1H, dd, $J=2.1\text{Hz}$, 5.6Hz), 4.55-4.75 (3H, m), 5.98 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.90-7.50 (13H, m)

< 實施例 28 >



2-[3-(4-羥基丁氧基)-4-苯基苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-[3-(4-苄基氧化丁氧基)-4-苯基苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (35 毫克) 溶解於乙醇 (5 毫升) 中，加入觸媒量之 10% 鈰碳末，於氫氣環境下於 60°C 下攪拌 24 小時。過濾除去不溶物，將濾液之溶媒於減壓下餾去，得到標記化合物 (21 毫克)。

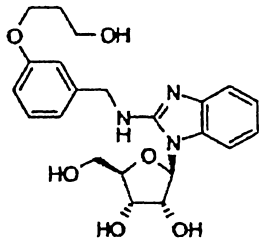
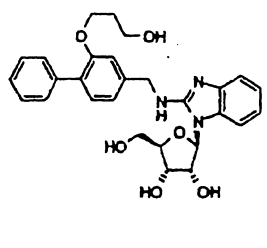
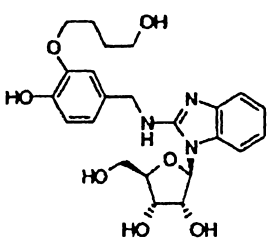
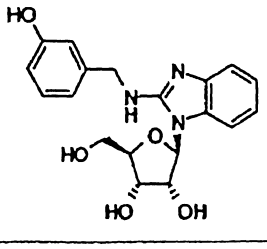
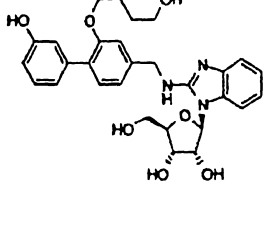
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.40-1.55 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.90-4.20 (4H, m), 4.35-4.50 (2H, m), 4.59 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 5.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.10-7.60 (10H, m)

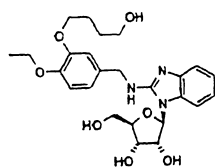
< 實施例 29~33 >

以與實施例 28 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 7 之化合物。

[表 7]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm:
實施例 29		(DMSO- d_6) 1.75-1.95 (2H, m), 3.48-3.58 (2H, m), 3.62-3.76 (2H, m), 3.96-4.03 (3H, m), 4.07-4.14 (1H, m), 4.36-4.46 (1H, m), 4.49-4.57 (2H, m), 5.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.60 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.81 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.70-7.00 (5H, m), 7.16 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$)
實施例 30		(DMSO- d_6) 1.70-1.85 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 3.95-4.20 (4H, m), 4.35-4.42 (2H, m), 4.59 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 5.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.10-7.60 (10H, m)
實施例 31		(DMSO- d_6) 1.47-1.62 (2H, m), 1.66-1.80 (2H, m), 3.43 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.60-3.75 (2H, m), 3.85-4.02 (3H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.30-4.50 (3H, m), 5.79 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 7.9Hz), 6.80-7.00 (3H, m), 7.10-7.40 (3H, m)
實施例 32		(CD_3OD) 3.70-3.90 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.25 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 5.7Hz), 4.45-4.70 (3H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.75-6.90 (2H, m), 6.94-7.15 (3H, m), 7.10-7.22 (2H, m)
實施例 33		(DMSO- d_6) 1.40-1.55 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 3.33-3.45 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.90-4.20 (4H, m), 4.30-4.50 (2H, m), 4.59 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.22 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.31 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 7.8Hz), 6.80-7.03 (5H, m), 7.08-7.25 (4H, m), 7.29 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 9.29 (1H, s)

< 實施例 34 >



2-[4-乙氧基-3-(4-羥基丁氧基)苄胺基]-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-[4-羥基-3-(4-羥基丁氧基)苄胺基]-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (30 毫克) 與碳酸鉀 (18 毫克) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (0.7 毫升), 加入碘乙烷 (20 μL), 於 55°C 下攪拌 16 小時。將不溶物過濾除去, 反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣以逆相分取管柱層析法 (資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20×50 mm, 流速 30 毫升/分線性梯度, 水/甲醇=90/10~10/90) 精製, 得到標記化合物 (13 毫克)。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.36 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.56-1.90 (4H, m), 3.58 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.73-3.90 (2H, m), 3.94-4.16 (5H, m), 4.24 (1H, dd, J=2.3 Hz, 5.7 Hz), 4.43-4.65 (3H, m), 5.94 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.80-7.10 (5H, m), 7.20-7.35 (2H, m)

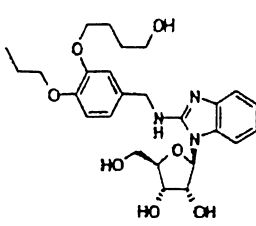
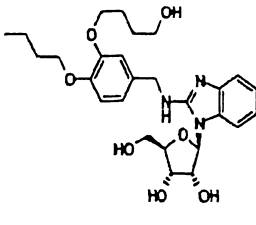
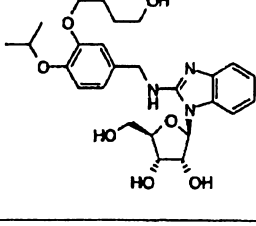
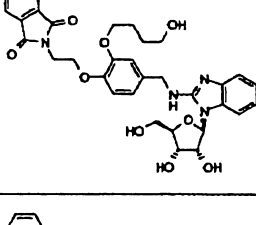
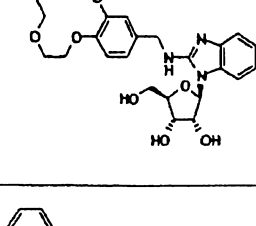
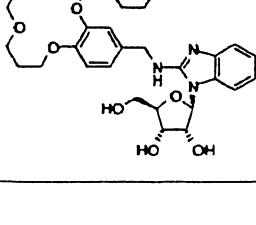
< 實施例 35~48 >

以與實施例 34 相同之方法, 使用對應之原料化合物合成表 8~11 之化合物。

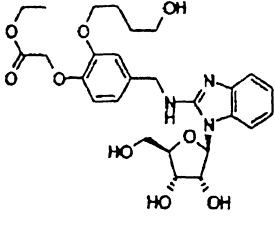
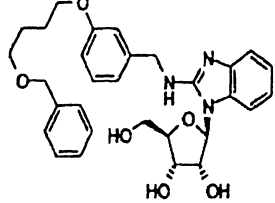
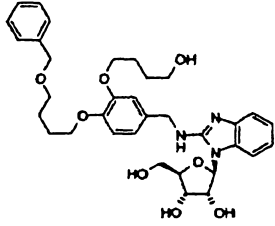
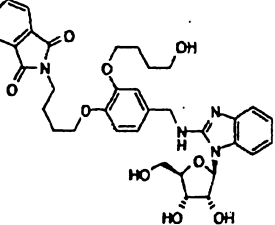
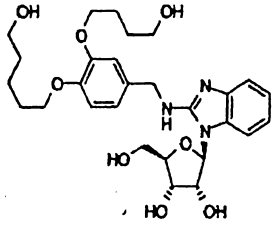
[表 8]

實施例編號	構造式	¹ H-NMR δ ppm:
實施例 35		(CD ₃ OD) 1.56-1.90 (4H, m), 3.57 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.70-3.85 (5H, m), 3.94-4.05 (2H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.24 (1H, dd, J=2.3 Hz, 5.7 Hz), 4.45-4.65 (3H, m), 5.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.80-7.10 (5H, m), 7.20-7.35 (2H, m)

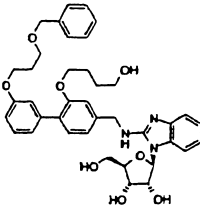
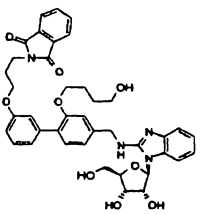
[表 9]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm:
實施例 36		(CD_3OD) 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.56-1.90 (6H, m), 3.58 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.73-3.85 (2H, m), 3.91 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.99 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.05-4.15 (1H, m), 4.24 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 5.8Hz), 4.43-4.65 (3H, m), 5.94 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.80-7.10 (5H, m), 7.15-7.35 (2H, m)
實施例 37		(CD_3OD) 0.97 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.40-1.55 (2H, m), 1.60-1.90 (6H, m), 3.58 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.55-3.85 (2H, m), 3.96 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.00 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.05-4.15 (1H, m), 4.25 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 5.9Hz), 4.45-4.65 (3H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.80-7.10 (5H, m), 7.20-7.35 (2H, m)
實施例 38		(CD_3OD) 1.26 (6H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 1.60-1.90 (4H, m), 3.58 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.75-3.85 (2H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.05-4.15 (1H, m), 4.25 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 5.7Hz), 4.35-4.65 (4H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.80-7.10 (5H, m), 7.20-7.35 (2H, m)
實施例 39		(CD_3OD) 1.45-1.75 (4H, m), 3.50 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.70-3.95 (4H, m), 4.00-4.40 (6H, m), 4.43-4.65 (3H, m), 5.94 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.80-7.10 (5H, m), 7.15-7.35 (2H, m), 7.50-7.70 (4H, m)
實施例 40		(CD_3OD) 1.55-1.90 (4H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.70-3.90 (4H, m), 4.01 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.05-4.20 (3H, m), 4.24 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 5.9Hz), 4.40-4.70 (5H, m), 5.94 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.80-7.10 (5H, m), 7.15-7.45 (7H, m)
實施例 41		(CD_3OD) 1.55-1.85 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 3.56 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.67 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.72-3.88 (2H, m), 3.92 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.09-4.15 (1H, m), 4.24 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 5.9Hz), 4.40-4.70 (5H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.80-7.10 (5H, m), 7.15-7.45 (7H, m)

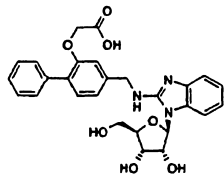
[表 10]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm:
實施例 42		(CD_3OD) 1.25 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.55-1.90 (4H, m), 3.58 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.73-3.85 (2H, m), 4.03 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.05-4.15 (1H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.25 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 5.9Hz), 4.43-4.70 (5H, m), 5.96 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.80-7.15 (5H, m), 7.20-7.40 (2H, m)
實施例 43		(CD_3OD) 1.65-1.90 (4H, m), 3.49 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.73-3.88 (2H, m), 3.94 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.05-4.17 (1H, m), 4.25 (1H, dd, $J=2.2\text{Hz}$, 5.7Hz), 4.45 (2H, s), 4.50-4.70 (3H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=1.7\text{Hz}$, 8.9Hz), 6.90-7.08 (4H, m), 7.13-7.38 (8H, m)
實施例 44		(CD_3OD) 1.60-1.90 (8H, m), 3.50-3.65 (4H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.93-4.15 (5H, m), 4.24 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 5.8Hz), 4.45-4.65 (5H, m), 5.94 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.80-7.10 (5H, m), 7.19-7.50 (7H, m)
實施例 45		(DMSO-d_6) 1.44-1.58 (2H, m), 1.62-1.83 (6H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.57-3.75 (4H, m), 3.85-4.00 (5H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.30-4.52 (4H, m), 5.18 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.26 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.56 (1H, t, $J=4.3\text{Hz}$), 5.79 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.75-7.01 (5H, m), 7.16 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.75-7.95 (4H, m)
實施例 46		(DMSO-d_6) 1.35-1.80 (10H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.76 (2H, m), 3.85-4.02 (5H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.30-4.55 (5H, m), 5.19 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.26 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.56 (1H, t, $J=4.3\text{Hz}$), 5.79 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.80-7.05 (5H, m), 7.16 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$)

[表 11]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm:
實施例 47		(DMSO- d_6) 1.40-1.55 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.53-3.63 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 3.90-4.20 (6H, m), 4.37 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.40-4.52 (3H, m), 4.59 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.22 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.80-7.40 (16H, m), 7.49 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$)
實施例 48		(DMSO- d_6) 1.40-1.53 (2H, m), 1.58-1.73 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.63-3.82 (4H, m), 3.88-4.18 (6H, m), 4.36 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.40-4.50 (1H, m), 4.59 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 5.22 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.31 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=1.7\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 6.80-7.35 (10H, m), 7.49 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.70-7.90 (4H, m)

< 實施例 49 >



2-(3-羧基甲基氧化-4-苯基苄胺基)-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-(3-乙氧基羧基甲基氧化-4-苯基苄胺基)-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (53 毫克) 溶解於四氫呋喃 (5 毫升)，加入 2 mol/L 氫氧化鈉水溶液 (1 毫升) 後，於 60 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1 小時。於反應混合物內加入 2 mol/L 鹽酸 (1 毫升)，於減壓下餾去溶媒。將所得殘渣以逆相分取管柱層析法 (資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm , 20 $\times$ 50 mm, 流速 30 毫升/分線性梯度, 水/甲醇=70/30~10/90) 精製，

得到標記化合物(20毫克)。

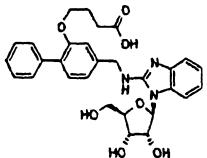
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm:

3.60-3.80(2H, m), 3.96-4.04(1H, m), 4.08-4.16(1H, m), 4.35-4.50
(1H, m), 4.58(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.66(2H, s), 5.83(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$),
6.89(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.00-7.60(11H, m)

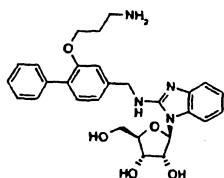
<實施例 50>

以與實施例 49 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 12 之化合物。

[表 12]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm:
實施例 50		(DMSO-d_6) 1.75-1.95 (2H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.90-4.20 (4H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.58 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.26-7.58 (7H, m), 11.70-12.40 (1H, m)

<實施例 51>



2-[3-(3-氨基丙氧基)-4-苯基苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-[3-(3-苯二甲酸鹽亞胺丙氧基)-4-苯基苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑(53 毫克)溶解於甲醇(5 毫升)，加入水合肼(0.5 毫升)，於 90°C 下攪拌 6 小

時。於減壓下餾去溶媒，將所得殘渣以逆相分取管柱層析法（資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80， $5\mu\text{m}$ ， $20\times 50\text{mm}$ ，流速 30毫升/分 線性梯度，水/甲醇 = $70/30\sim 10/90$ ）精製，得到標記化合物（ 22毫克 ）。

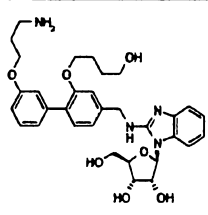
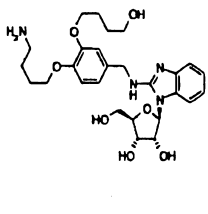
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.60-1.88 (2H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.20 (4H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.55-4.65 (2H, m), 5.84 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.10-7.60 (10H, m)

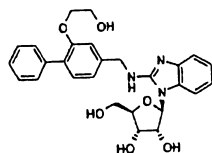
<實施例 52~53>

以與實施例 51 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 13 之化合物。

[表 13]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm:
實施例 52		($\text{DMSO}-d_6$) 1.40-1.55 (2H, m), 1.60-1.83 (4H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.38 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.60-3.80 (2H, m), 3.90-4.06 (5H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.38-4.49 (1H, m), 4.59 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.22 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.80-7.32 (11H, m), 7.49 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$)
實施例 53		($\text{DMSO}-d_6$) 1.40-1.80 (8H, m), 2.57 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.60-3.75 (2H, m), 3.85-4.02 (5H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.47 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.19 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.27 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.57 (1H, t, $J=4.3\text{Hz}$), 5.79 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.80-7.05 (5H, m), 7.16 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$)

<實施例 54>



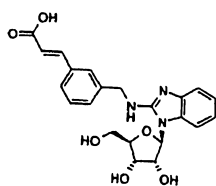
2-[3-(2-羥基乙基氧化)-4-苯基苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-(3-乙氧基羰基甲基氧化-4-苯基苄胺基)-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (53 毫克) 溶解於甲醇 (5 毫升)，加入氫化硼鈉 (8 毫克) 後，於室溫下攪拌 1 小時。於反應混合中加入 1 mol/L 鹽酸 (0.5 毫升)，於減壓下餾去溶媒。將所得殘渣以逆相分取管柱層析法 (資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, $5\mu\text{m}$, $20\times 50\text{mm}$, 流速 30 毫升/分線性梯度, 水/甲醇 = 70/30~10/90) 精製，得到標記化合物 (21 毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

3.60-3.80 (4H, m), 3.93-4.20 (4H, m), 4.38-4.50 (1H, m), 4.59 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.73 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 5.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=3.8\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.25-7.60 (7H, m)

<實施例 55>



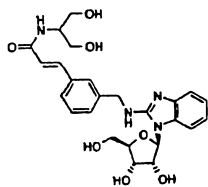
2-[3-(2-羧基乙基)-4-苯基苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-(3-溴苯胺基)-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (200 毫克)、丙烯酸 (112 毫克)、醋酸鈹 (10 毫克)、三-鄰-三磷 (28 毫克) 懸浮於乙腈 (2 毫升)，加入三乙胺 (0.3 毫升) 後，於 100°C 下攪拌 10 小時。濾去不溶物，於減壓下餾去溶媒。將所得殘渣以逆相分取管柱層析法 (資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, 5 μ m, 20×50mm, 流速 30 毫升/分線性梯度, 水/甲醇=70/30~10/90) 精製，得到標記化合物 (52 毫克)。

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

3.75-3.90 (2H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.26 (1H, dd, $J=2.2\text{Hz}, 5.7\text{Hz}$), 4.60 (1H, dd, $J=5.7\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$), 4.64 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 4.69 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 5.99 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.99-7.12 (2H, m), 7.20-7.52 (5H, m), 7.60 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, s)

實施例 56



2-{3-[2-(2-羥基-1-羥基甲基乙基胺甲醯基)乙烯基]苄胺基}-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

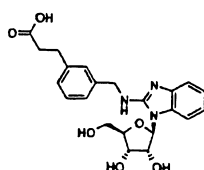
將 2-[3-(2-羧基乙烯基)苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (50 毫克)、2-胺基-1,3-丙二醇 (21 毫克)、1-羥基苯并三唑 (36 毫克)、三乙胺 (41 μ L) 懸浮於四

氫呋喃(2毫升)中，加入鹽酸1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳二醯亞胺(45毫克)後，攪拌17小時。於減壓下餾去溶媒，將所得殘渣以逆相分取管柱層析法(資生堂公司製CAPSELL PAC C18UG80, 5 μ m, 20×50mm, 流速30毫升/分線性梯度，水/甲醇=70/30~10/90)精製，得到標記化合物(52毫克)。

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

3.66(4H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.75-3.90(2H, m), 3.99-4.16(2H, m), 4.27(1H, dd, $J=2.6\text{Hz}, 5.8\text{Hz}$), 4.60(1H, dd, $J=5.8\text{Hz}, 7.4\text{Hz}$), 4.63(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 4.69(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 5.97(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.65(1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.95-7.10(2H, m), 7.20-7.47(5H, m), 7.52(1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.59(1H, s)

實施例 57



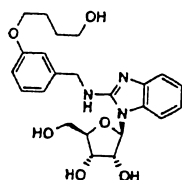
2-[3-(2-羧基乙基)苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將2-[3-(2-羧基乙烯基)苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑(30毫克)溶解於甲醇(2毫升)，加入觸媒量之10% 鈀碳末，在氫氣環境下於室溫下攪拌1小時。過濾除去不溶物，將濾液之溶媒於減壓下餾去，得到標記化合物(25毫克)。

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

2.54(2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.89(2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$),
 3.70-3.90(2H, m), 4.05-4.18(1H, m), 4.25(1H, dd,
 $J=2.3\text{ Hz}$, 5.7 Hz), 4.50-4.75(3H, m), 5.97(1H, d,
 $J=7.3\text{ Hz}$), 7.00-7.15(3H, m), 7.16-7.40(5H, m)

<實施例 58>



2-[3-(4-羥基丁基氧化)苄胺基]-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-[3-(4-苄基氧化丁基氧化)苄胺基]-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑(24 毫克)溶解於乙醇(2 毫升),加入觸媒量之 10% 鈦碳末,在氫氣環境下於 60℃ 下攪拌 24 小時。過濾除去不溶物,將濾液之溶媒於減壓下餾去,得到標記化合物(20 毫克)。

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

1.60-1.90(4H, m), 3.57(2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.75-3.90(2H, m), 3.96(2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.05-4.10(1H, m), 4.25(1H, dd, $J=2.6\text{ Hz}$, 5.7 Hz), 4.50-4.70(3H, m), 5.95(1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.75(1H, dd, $J=1.6\text{ Hz}$, 8.3 Hz), 6.90-7.08(4H, m), 7.13-7.35(3H, m)

<實施例 59~62>

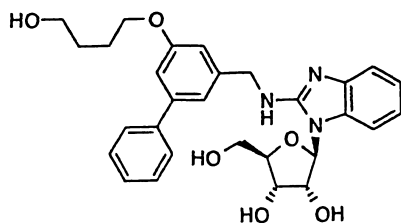
以與實施例 58 相同之方法,使用對應之原料化合物合

成表 14 之化合物。

[表 14]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm:
實施例 59		(CD_3OD) 1.55-1.90 (4H, m), 3.58 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.74-3.90 (4H, m), 3.95-4.18 (5H, m), 4.24 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 5.7Hz), 4.45-4.70 (3H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.85-7.15 (5H, m), 7.20-7.25 (2H, m)
實施例 60		(CD_3OD) 1.55-2.10 (6H, m), 3.58 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.60-3.90 (4H, m), 3.95-4.20 (5H, m), 4.24 (1H, dd, $J=2.1\text{Hz}$, 5.7Hz), 4.45-4.65 (3H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.80-7.15 (5H, m), 7.20-7.35 (2H, m)
實施例 61		(DMSO-d_6) 1.48-1.60 (4H, m), 1.65-1.80 (4H, m), 3.35-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.85-4.00 (5H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.35-4.44 (3H, m), 4.47 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.19 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.27 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.57 (1H, t, $J=4.3\text{Hz}$), 5.79 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.82-6.90 (3H, m), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$)
實施例 62		(DMSO-d_6) 1.40-1.55 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.33-3.44 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 3.64-3.80 (2H, m), 3.90-4.20 (6H, m), 4.35-4.55 (3H, m), 4.59 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 5.22 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.31 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.63 (1H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.78-7.35 (11H, m), 7.49 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$)

< 實施例 63 >



2-[3-(4-羥基丁氧基)-5-苯基苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-胺基-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)

-1H-苯并咪唑(0.20克)與3-(4-乙醯氧基丁氧基)-5-苯基苯甲醛(0.19克)懸浮於四氫呋喃(3毫升)，於室溫下攪拌13小時。於反應混合物中加入三乙醯氧基氫化硼鈉(0.21克)，於室溫下攪拌24小時。於反應混合物中加水後，於減壓下濃縮。將所得殘渣溶解於甲醇(2毫升)，加入5mol/L氫氧化鈉水溶液(0.5毫升)，於室溫下攪拌1小時。於反應混合物內加入醋酸(1毫升)，於減壓下濃縮。將所得殘渣以逆相分取管柱層析法(資生堂公司製CAPSELL PAC C18UG80, 5 μ m, 20 $\times$ 50mm, 流速30毫升/分線性梯度, 水/甲醇=70/30~10/90)精製, 得到標記化合物(0.08克)。

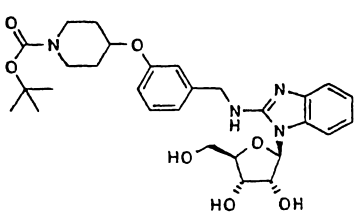
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

1.45-1.85(4H, m), 3.60-3.78(2H, m), 3.93-4.15(4H, m), 4.34-4.45(1H, m), 4.50-4.65(2H, m), 5.87(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.80-7.05(4H, m), 7.10-7.50(6H, m), 7.55-7.70(3H, m)

<實施例 64~70>

以與實施例 63 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 15 之化合物。

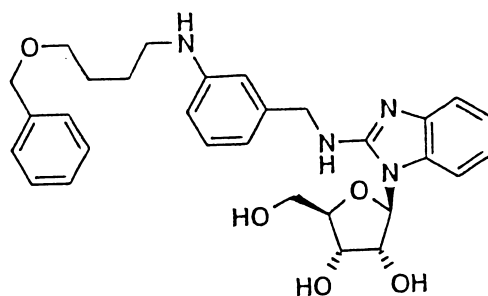
(表 15)

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm
實施例 64		(DMSO- d_6) 1.30-1.55 (11H, m), 1.78-1.95 (2H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.55-3.80 (4H, m), 3.95-4.04 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.35-4.62 (4H, m), 5.82 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.75-7.02 (5H, m), 7.10-7.55 (4H, m)

[表 15 續]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm
實施例 65		(DMSO- d_6) 1.45-1.58 (2H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.95-4.03 (1H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 4.35-4.55 (3H, m), 5.20-5.40 (2H, m), 5.61 (1H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 5.81 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.15 (1H, s), 6.35 (2H, s), 6.87 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.41 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 9.32 (1H, s)
實施例 66		(DMSO- d_6) 1.45-1.60 (4H, m), 1.62-1.80 (4H, m), 3.35-3.50 (4H, m), 3.60-3.78 (4H, m), 3.85-4.04 (5H, m), 4.06-4.15 (1H, m), 4.35-4.55 (5H, m), 5.27 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.34 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 5.62 (1H, t, $J=4.1\text{Hz}$), 5.81 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.31 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$)
實施例 67		(DMSO- d_6) 1.65-1.85 (4H, m), 2.84-3.00 (4H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.60-3.80 (6H, m), 3.90-4.15 (4H, m), 4.35-4.60 (5H, m), 5.80 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 6.75-7.05 (5H, m), 7.10-7.50 (8H, m)
實施例 68		(DMSO- d_6) 2.80-2.95 (4H, m), 3.60-3.80 (6H, m), 3.93-4.03 (1H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 4.30-4.55 (3H, m), 5.79 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.70-7.00 (5H, m), 7.16 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 8.94 (1H, s)
實施例 69		(DMSO- d_6) 1.50-1.80 (4H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 3.90-4.05 (3H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.40-4.50 (1H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.61 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 5.84 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.80-7.40 (12H, m), 7.43-7.55 (2H, m), 7.63-7.74 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.09 (1H, s)
實施例 70		(CD_3OD) 3.75-3.90 (2H, m), 4.05-4.30 (2H, m), 4.55-4.80 (3H, m), 5.97 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.90-7.10 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.75-8.00 (4H, m), 8.50-8.65 (1H, m)

<實施例 71>



2-[3-(4-苄基氧化丁基胺基)苄胺基]-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-氯-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (0.14 克) 與 3-(4-苄基氧化丁基胺基)苄胺 (0.36 克) 懸浮於異丁醇 (5 毫升)，加入三乙胺 (0.56 毫升)，加熱回流 16 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，將所得殘渣以逆相分取管柱層析法 (資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20×50mm, 流速 30 毫升/分線性梯度, 水/甲醇=70/30~10/90) 精製，得到標記化合物 (0.08 克)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm:

1.50-1.70(4H, m), 2.90-3.05(2H, m), 3.43(2H, t, J=6.1Hz), 3.60-3.75(2H, m), 3.95-4.02(1H, m), 4.05-4.15(1H, m), 4.35-4.55(5H, m), 5.21(1H, d, J=4.1Hz), 5.27(1H, d, J=7.5Hz), 5.40-5.53(1H, m), 5.57(1H, t, J=4.4Hz), 5.80(1H, d, J=7.5Hz), 6.38(1H, d, J=7.7Hz), 6.45-6.60(2H, m), 6.80-7.02(3H, m), 7.15(1H, d, J=7.5Hz), 7.20-7.40(7H, m)

<實施例 72~75>

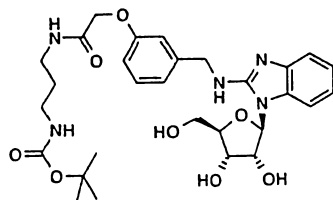
以與實施例 71 相同之方法，使用對應之原料化合物合

成表 16 之化合物。

[表 16]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}$
實施例 72		(DMSO- d_6) 1.40-1.60 (4H, m), 2.83 (3H, s), 3.60-3.80 (2H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.35-4.60 (5H, m), 5.80 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.45-6.75 (3H, m), 6.80-7.50 (11H, m)
實施例 73		(DMSO- d_6) 1.40-1.65 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.30-3.43 (2H, m), 3.60-3.77 (2H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.35-4.47 (2H, m), 4.54 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 5.19 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.60 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 5.81 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.10-7.35 (6H, m), 7.47 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$)
實施例 74		(DMSO- d_6) 1.58-1.73 (2H, m), 2.48-2.63 (2H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.35-4.60 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.15-5.40 (2H, m), 5.55-5.70 (1H, m), 5.83 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.80-7.50 (10H, m)
實施例 75		(DMSO- d_6) 2.82 (2H, t $J=7.7\text{Hz}$), 3.40-3.75 (4H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.03-4.14 (1H, m), 4.30-4.45 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.09 (2H, s), 5.17 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 5.22 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.76 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.70-7.05 (6H, m), 7.15-7.50 (12H, m)

< 實施例 76 >



2- { 3- [(3-第三丁氧基羰基胺基丙基胺甲鹽基) 甲氧基] 苄
胺基 } -1-(β -D-呋喃核糖基) -1H-苯并咪唑

將 N-(3-胺基丙基)胺甲酸第三丁酯 (0.37 克) 與吡啶
(0.51 毫升) 溶解於二氯甲烷 (5 毫升)，於冰浴攪拌下滴入

溴化氯乙醯(0.19 毫升)。於室溫下攪拌 3 小時後，於反應混合物中加入 1mol/L 鹽酸，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下濃縮後，將所得殘渣溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(2 毫升)，加入 2-(3-羥基苄胺基)-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑(0.09 克)與碳酸鉀(0.14 克)，於 50℃ 下攪拌 16 小時。將不溶物過濾除去後，將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣以逆相分取管柱層析法(資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20×50mm, 流速 30 毫升/分線性梯度，水/甲醇=70/30~10/90)精製，得到標記化合物(0.02 克)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm:

1.37(9H, s), 1.45-1.60(2H, m), 2.80-2.95(2H, m), 3.03-3.15(2H, m), 3.60-3.86(2H, m), 3.95-4.03(1H, m), 4.08-4.15(1H, m), 4.38-4.47(3H, m), 4.50-4.60(2H, m), 5.22(1H, d, J=4.6Hz), 5.31(1H, d, J=7.3Hz), 5.60(1H, t, J=4.5Hz), 5.81(1H, d, J=7.6Hz), 6.70-7.00(6H, m), 7.16(1H, d, J=7.4Hz), 7.23(1H, dd, J=7.4Hz, 8.1Hz), 7.29(1H, d, J=8.1Hz), 7.40-7.50(1H, m), 8.00-8.13(1H, m)

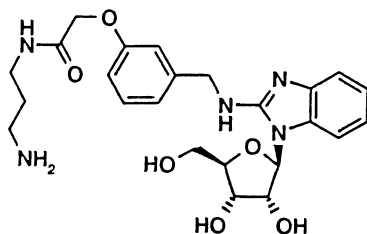
<實施例 77>

以與實施例 76 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 17 之化合物。

[表 17]

實施例編號	構造式	¹ H-NMR δ ppm
實施例 77		(DMSO-d ₆) 1.36 (9H, s), 2.90-3.20 (4H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.35-4.45 (3H, m), 4.47-4.62 (2H, m), 5.83 (1H, d, J=7.6Hz), 6.70-7.05 (6H, m), 7.10-7.60 (4H, m), 8.00-8.13 (1H, m)

<實施例 78>



2-{3-[(3-氨基丙基胺甲醚基)甲氧基]苄胺基}-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-{3-[(3-第三丁氧基羰基胺丙基胺甲醚基)甲氧基]苄胺基}-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (15 毫克) 溶解於 22% 氯化氫-乙醇溶液，於室溫下攪拌 30 分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮，將所得殘渣以逆相分取管柱層析法 (資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, $5\mu\text{m}$, $20\times 50\text{mm}$ ，流速 30 毫升/分線性梯度，水/甲醇 = 90/10~10/90) 精製，得到標記化合物 (9 毫克)。

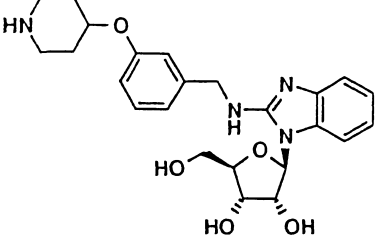
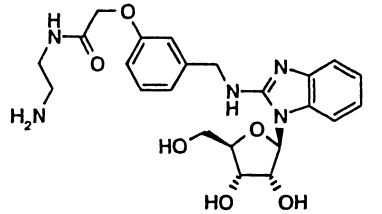
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :

1.40-1.55 (2H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m),
3.95-4.15 (2H, m), 4.35-4.45 (3H, m), 4.46-4.63 (2H, m),
5.81 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.70-7.05 (5H, m), 7.10-7.35 (3H, m),
7.40-7.55 (1H, m), 8.05-8.20 (1H, m)

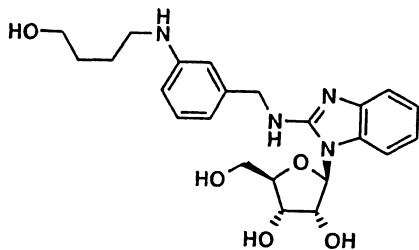
<實施例 79~80>

以與實施例 78 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 18 之化合物。

[表 18]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}$
實施例 79		(DMSO- d_6) 1.30-1.46 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.83-2.96 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.06-4.15 (1H, m), 4.25-4.46 (3H, m), 4.52 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 5.20 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 5.27 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.60 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.81 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 6.80-7.00 (4H, m), 7.10-7.23 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$)
實施例 80		(DMSO- d_6) 2.53-2.65 (2H, m), 3.08-3.18 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.35-4.45 (3H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 5.81 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.75-7.05 (5H, m), 7.10-7.35 (3H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.95-8.05 (1H, m)

< 實施例 81 >



2-〔3-(4-羥基丁基胺基)苄胺基〕-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-〔3-(4-苄基氧化丁基胺基)苄胺基〕-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (44 毫克) 溶解於乙醇 (5 毫升)，加入觸媒量之 10% 鈰碳末，在氫氣環境下於 60℃ 下攪拌 24 小時。過濾除去不溶物，將濾液之溶媒於減壓下餾去，得到標記化合物 (22 毫克)。

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

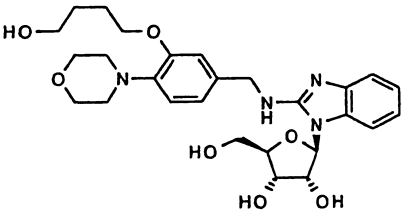
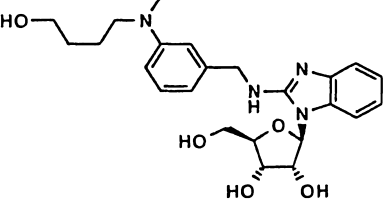
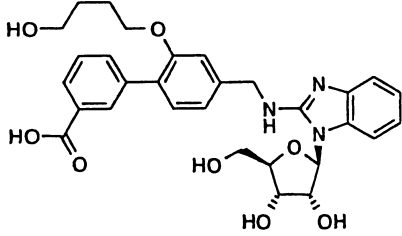
1.40-1.60 (4H, m), 2.90-3.02 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.30-4.55 (4H, m),

5.21(1H, d, J=4.3Hz), 5.28(1H, d, J=7.8Hz),
 5.43-5.52(1H, m), 5.57(1H, t, J=4.5Hz), 5.80(1H, d,
 J=7.6Hz), 6.39(1H, d, J=7.8Hz), 6.51(1H, d, J=7.1Hz),
 6.55(1H, s), 6.80-7.05(3H, m), 7.15(1H, d, J=7.7Hz),
 7.27(1H, d, J=7.7Hz), 7.35(1H, t, J=6.1Hz)

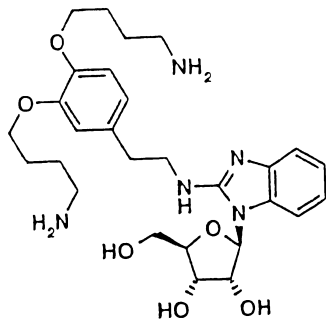
<實施例 82~84>

以與實施例 81 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 19 之化合物。

[表 19]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}$
實施例 82		(DMSO- d_6) 1.50-1.62 (2H, m), 1.67-1.82 (2H, m), 2.85-3.00 (4H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.60-3.80 (6H, m), 3.90-4.15 (5H, m), 4.30-4.55 (4H, m), 5.20 (1H, d, J=4.4Hz), 5.30 (1H, d, J=7.4Hz), 5.50-5.70 (1H, m), 5.80 (1H, d, J=7.7Hz), 6.75-7.05 (5H, m), 7.10-7.50 (3H, m)
實施例 83		(DMSO- d_6) 1.30-1.55 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.06-4.15 (1H, m), 4.35-4.46 (1H, m), 4.50 (2H, d, J=6.1Hz), 5.82 (1H, d, J=8.1Hz), 6.53 (1H, d, J=8.2Hz), 6.60 (1H, d, J=7.4Hz), 6.71 (1H, s), 6.80-7.50 (6H, m)
實施例 84		(CD $_3$ OD) 1.50-1.63 (2H, m), 1.68-1.80 (2H, m), 3.49 (2H, t, J=6.5Hz), 3.80-3.90 (2H, m), 4.01 (2H, t, J=6.1Hz), 4.10-4.20 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 4.57-4.78 (3H, m), 6.00 (1H, d, J=7.3Hz), 7.00-7.17 (4H, m), 7.24-7.35 (3H, m), 7.43 (1H, t, J=7.7Hz), 7.67 (1H, d, J=7.6Hz), 7.92 (1H, d, J=7.6Hz), 8.16 (1H, s)

<實施例 85>



2-{2-[3,4-雙(4-胺基丁氧基)苯基]乙胺基}-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

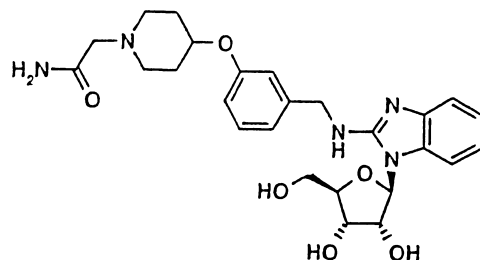
將 2-{2-[3,4-雙(苄基氧化)苯基]乙胺基}-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑(0.35 克)溶解於乙醇(5 毫升)，加入觸媒量之 10% 鈀碳末，在氫氣環境下於 60℃ 下攪拌 24 小時。過濾除去不溶物，將所得殘渣與碳酸鉀(0.30 克)懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)，加入 N-(4-溴丁基)苯二甲酸醯亞胺(0.60 克)，於 60℃ 下攪拌 16 小時。將不溶物過濾除去，將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣溶解於乙醇(5 毫升)，加入水合肼(0.5 毫升)，於 90℃ 下攪拌 6 小時。將反應物於減壓下濃縮，將所得殘渣以逆相分取管柱層析法(資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, 5 μ m, 20×50 mm, 流速 30 毫升/分線性梯度，水/甲醇 = 70/30~10/90)精製，得到標記化合物(0.02 克)。

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

1.55-1.90(8H, m), 2.65-2.83(4H, m), 2.89(2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.62(2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.70-3.83(2H, m), 3.90-4.10(5H, m), 4.19(1H, dd, $J=2.5\text{ Hz}, 6.1\text{ Hz}$), 4.44(1H, dd, $J=6.1\text{ Hz}, 7.4\text{ Hz}$), 5.87(1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.78(1H, dd, $J=1.7\text{ Hz},$

7.9 Hz), 6.85 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.89 (1H, d, J=1.7 Hz),
6.98 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.04 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.23 (1H, d,
J=7.6 Hz), 7.28 (1H, d, J=7.6 Hz)

<實施例 86>



2-[3-(N-胺甲醯基甲基六氫吡啶-4-基氧化)苄胺基]
-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-[3-(六氫吡啶-4-基氧化)苄胺基]-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (50 毫克)、溴化醋酸醯胺 (20 毫克)、碳酸鉀 (23 毫克) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升)，於 60°C 下攪拌 16 小時。將不溶物過濾除去，將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣以逆相分取管柱層析法 (資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20×50 mm, 流速 30 毫升/分線性梯度，水/甲醇=90/10~10/90) 精製，得到標記化合物 (30 毫克)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

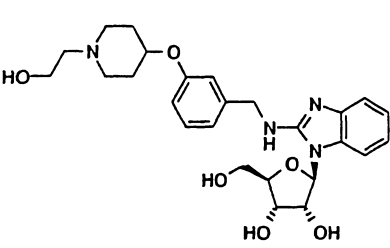
1.55-1.73 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.20-2.35 (2H, m),
2.60-2.75 (2H, m), 2.84 (2H, s), 3.60-3.75 (2H, m), 3.95-
4.02 (1H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 4.25-4.45 (2H, m), 4.52 (2H,
d, J=6.0 Hz), 5.20 (1H, d, J=4.5 Hz), 5.27 (1H, d, J=7.7 Hz),
5.59 (1H, t, J=4.2 Hz), 5.81 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.77 (1H, dd,

$J=1.8\text{ Hz}$, 8.4 Hz), $6.83-7.00$ (4H, m), $7.04-7.23$ (4H, m),
 7.27 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.43 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)

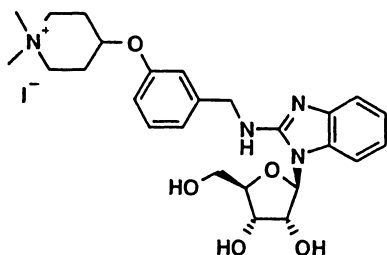
< 實施例 87 >

以與實施例 86 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 20 之化合物。

[表 20]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm
實施例 87		(DMSO- d_6) 1.45-1.65 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.37 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 2.60-2.75 (2H, m), 3.40-3.53 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.05-4.14 (1H, m), 4.23-4.45 (3H, m), 4.52 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 5.20 (1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 5.27 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 5.59 (1H, t, $J=4.4\text{ Hz}$), 5.81 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=2.1\text{ Hz}$, 8.1 Hz), 6.83-7.00 (4H, m), 7.10-7.23 (2H, m), 7.28 (1H, d $J=7.6\text{ Hz}$), 7.43 (1H, t, $J=6.1\text{ Hz}$)

< 實施例 88 >



2-[3-(N,N-二甲基六氫吡啶鎗-4-基氧化)苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑碘化物

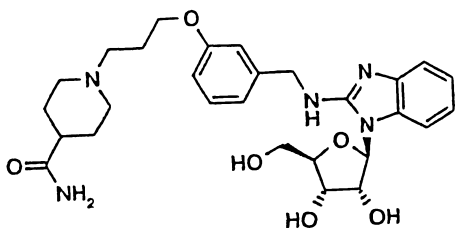
將 2-[3(六氫吡啶-4-基氧化)苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (0.1 克) 溶解於乙醇 (5 毫升)，於反應混合物中加入碘甲烷 (78 毫克)，於 60°C 下攪拌 16 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，將所得殘渣以逆相分取管柱層析法 (資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, $5\mu\text{m}$, $20\times 50\text{mm}$ ，流速 30 毫升/分線性梯度，水/甲醇 = 90/10~10/90)

精製，得到標記化合物（30 毫克）。

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

2.05-2.00(2H, m), 2.25-2.40(2H, m), 3.23(3H, s), 3.30(3H, s),
3.40-3.50(2H, m), 3.55-3.70(2H, m), 3.78-3.93(2H, m), 4.20-
4.32(2H, m), 4.55-4.63(1H, m), 4.67-4.78(3H, m), 6.10(1H, d, $J =$
7.7Hz), 6.90-7.15(3H, m), 7.25-7.45(4H, m), 7.50-7.60(1H, m)

<實施例 89>



2- { 3- [3-(4-胺甲醯基六氫吡啶-1-基)丙氧基] 苄胺
基 } -1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2- [3-(3-氯丙氧基)苄胺基] -1-(2,3,5-三-O-乙酰
基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (0.67 克) 碘化鈉
(0.52 克) 懸浮於丙酮 (15 毫升)，加熱回流 16 小時。過濾
除去不溶物，將濾液於減壓下濃縮。將所得殘渣與異六氫
烟醯胺 (iso-nipecotamide) (0.30 克)、碳酸鉀 (0.32 克)
懸浮於乙腈 (5 毫升)，於 70°C 下攪拌 16 小時。將不溶物過
濾除去後，將濾液於減壓下濃縮。將所得殘渣溶解於甲醇
(2 毫升)，加入 5 mol/L 氫氧化鈉水溶液 (0.5 毫升)，於室
溫下攪拌 1 小時。於反應混合物中加入醋酸 (1 毫升)，於
減壓下濃縮。將所得殘渣以逆相分取管柱層析法 (資生堂公
司製 CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm , 20 $\times$ 50 mm, 流速 30 毫

升/分線性梯度，水/甲醇=70/30~10/90)精製，得到標記化合物(0.38克)。

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

1.60-2.30(9H, m), 2.40-2.65(2H, m), 2.85-3.05(2H, m), 3.75-3.90(2H, m), 3.99(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.10-4.15(1H, m), 4.20-4.30(1H, m), 4.50-4.70(3H, m), 5.96(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.70-6.80(1H, m), 6.85-7.35(7H, m)

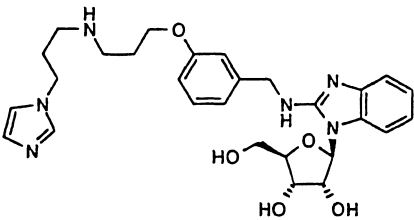
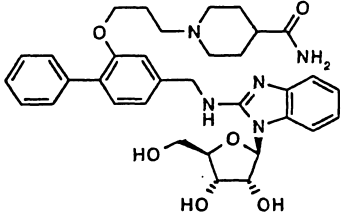
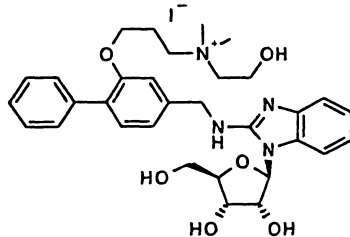
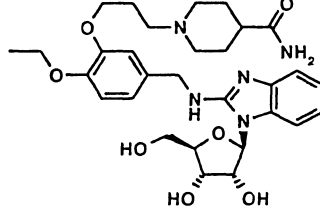
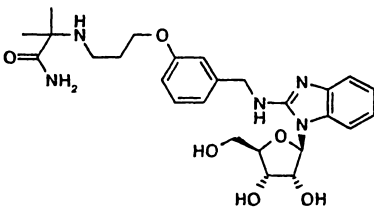
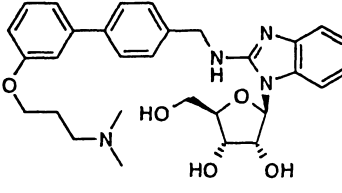
<實施例 90~103>

以與實施例 89 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 21 之化合物。

[表 21]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR} \delta \text{ ppm}$
實施例 90		(CD_3OD) 1.80-2.00 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.40-2.55 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 3.98 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.10-4.15 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.50-4.70 (3H, m), 5.96 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.70-7.40 (8H, m)
實施例 91		(CD_3OD) 1.85-2.00 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 2.78 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.64 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.75-3.85 (2H, m), 4.03 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.05-4.15 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.50-4.70 (3H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.70-6.85 (1H, m), 6.90-7.35 (7H, m)
實施例 92		(CD_3OD) 1.85-2.00 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.35-2.50 (2H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.01 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.10-4.15 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.50-4.70 (3H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.70-6.80 (1H, m), 6.90-7.35 (7H, m)
實施例 93		(CD_3OD) 2.10-2.30 (2H, m), 3.10 (6H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.75-4.35 (8H, m), 4.55-4.70 (3H, m), 5.96 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.75-6.85 (1H, m), 6.90-7.10 (4H, m), 7.15-7.35 (3H, m)
實施例 94		(CD_3OD) 2.40-2.55 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.00-4.30 (4H, m), 4.50-4.65 (3H, m), 4.70-4.85 (2H, m), 5.97 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.55-6.75 (2H, m), 6.80-7.45 (6H, m), 7.75-7.95 (2H, m), 8.10-8.25 (1H, m), 8.85-8.95 (2H, m)

[表 21 續]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm
實施例 95		(CD_3OD) 1.80-2.00 (4H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.70 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.75-3.85 (2H, m), 3.95-4.05 (4H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.50-4.70 (3H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.70-6.80 (1H, m), 6.85-7.35 (9H, m), 7.60 (1H, s)
實施例 96		(CD_3OD) 1.40-2.50 (11H, m), 2.75-2.95 (2H, m), 3.75-4.35 (6H, m), 4.55-4.75 (3H, m), 5.98 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.90-7.55 (12H, m)
實施例 97		(CD_3OD) 2.00-2.15 (2H, m), 2.95 (6H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.75-3.90 (4H, m), 4.00-4.35 (4H, m), 4.55-4.75 (3H, m), 5.98 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95-7.55 (12H, m)
實施例 98		(CD_3OD) 1.35 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.60-2.30 (9H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 3.95-4.15 (5H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.45-4.65 (3H, m), 5.94 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.80-7.15 (5H, m), 7.20-7.35 (2H, m)
實施例 99		(CD_3OD) 1.26 (6H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.00-4.15 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.50-4.65 (3H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.75-6.80 (1H, m), 6.90-7.05 (4H, m), 7.15-7.30 (3H, m)
實施例 100		(CD_3OD) 1.90-2.05 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.00-4.30 (4H, m), 4.55-4.80 (3H, m), 5.96 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.80-7.60 (12H, m)

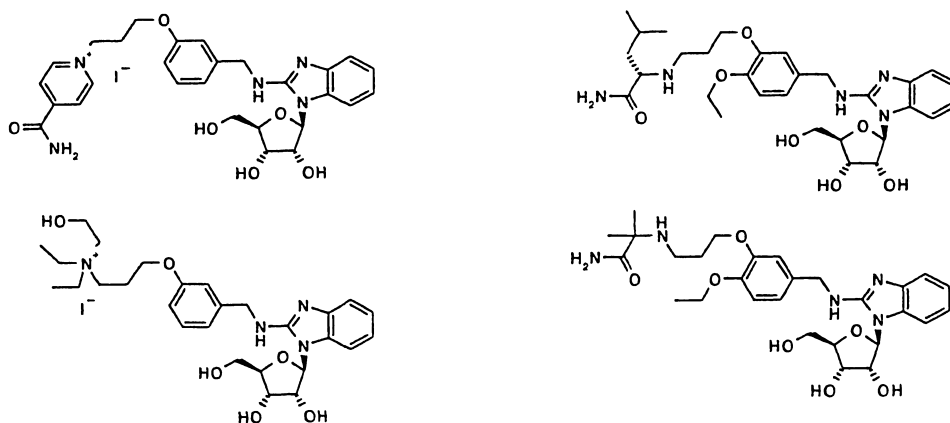
[表 21 續]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm
實施例 101		(CD_3OD) 1.26 (6H, s), 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.85–1.95 (2H, m), 2.60–2.70 (2H, m), 3.75–3.85 (2H, m), 3.95–4.15 (5H, m), 4.20–4.30 (1H, m), 4.45–4.60 (3H, m), 5.94 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.80–7.05 (5H, m), 7.20–7.30 (2H, m)
實施例 102		(CD_3OD) 1.85–2.00 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.61 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.66 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.75–3.90 (2H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.10–4.15 (1H, m), 4.20–4.30 (1H, m), 4.50–4.70 (3H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.70–6.80 (1H, m), 6.90–7.35 (7H, m)
實施例 103		(CD_3OD) 1.85–2.00 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.55 (6H, s), 3.75–3.90 (2H, m), 4.05 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.10–4.15 (1H, m), 4.20–4.30 (1H, m), 4.50–4.70 (3H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.75–6.85 (1H, m), 6.90–7.35 (7H, m)

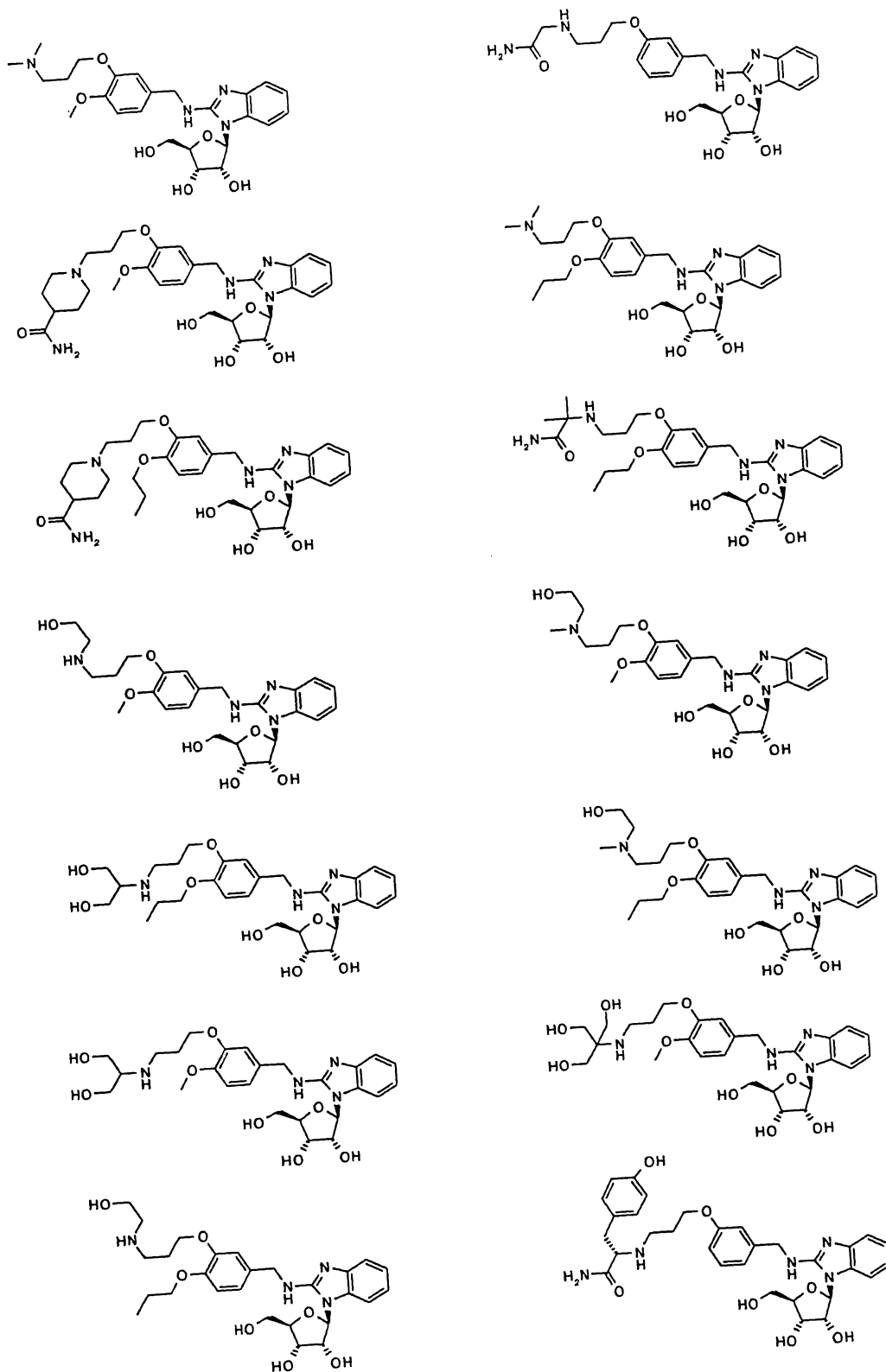
< 實施例 104 >

以與實施例 89 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 22 之化合物。

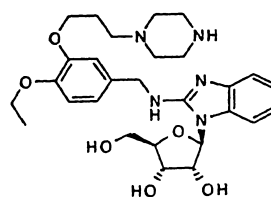
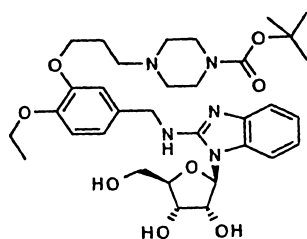
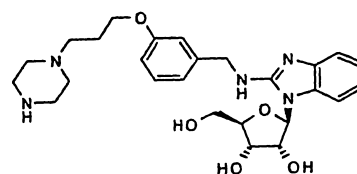
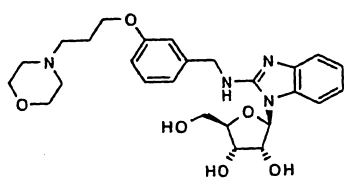
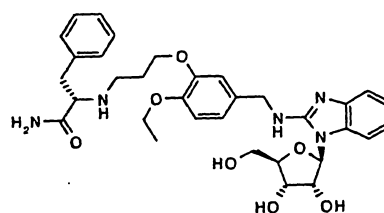
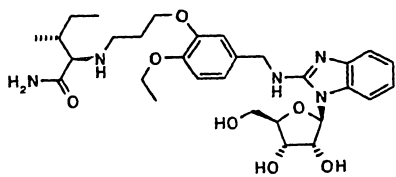
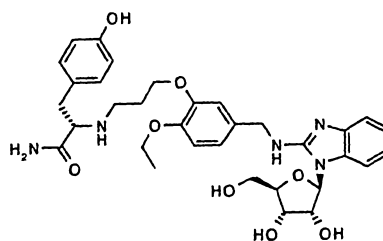
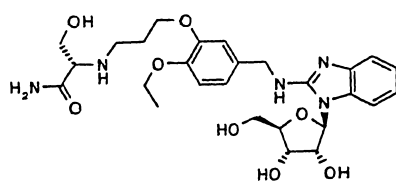
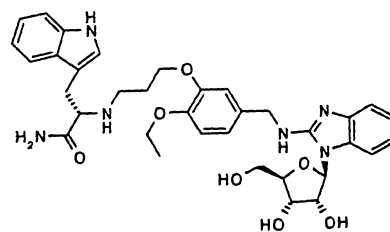
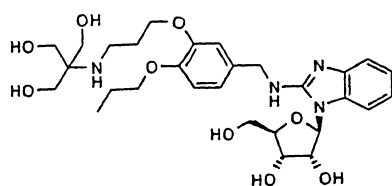
[表 22]



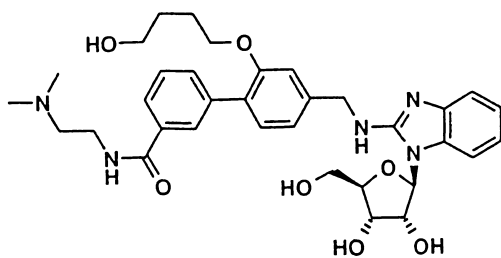
[表 22 續]



[表 22 續]



<實施例 105>



2-{3-(4-羥基丁氧基)-4-[3-(2-二甲基胺乙基胺甲醯基)苯基]苄胺基}-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

於室溫下將 2-[3-(4-羥基丁氧基)-4-(3-羧基苯基)苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑(20 毫克)、
N,N-二甲基乙烯二胺(4 毫克)、1-羥基苯并三唑(7 毫克)
懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(1 毫升)，加入鹽酸 1-乙基
-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺(10 毫克)，於室溫下
攪拌 13 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將所得殘渣以逆
相分取管柱層析法(資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80，
5 μ m，20 $\times$ 50 mm，流速 30 毫升/分線性梯度，水/甲醇
=70/30~10/90)精製，得到標記化合物(16 毫克)。

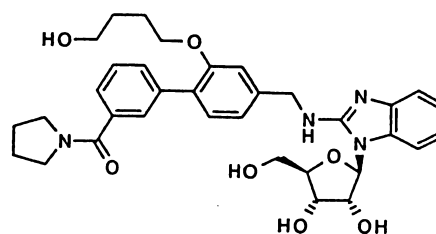
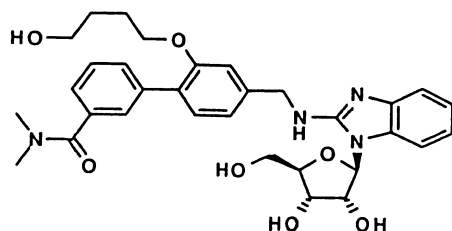
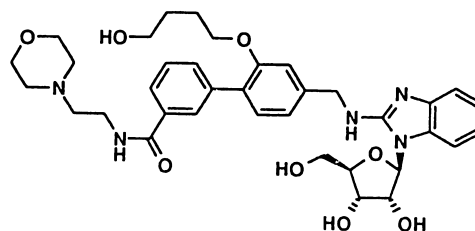
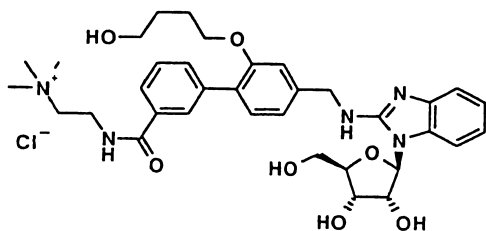
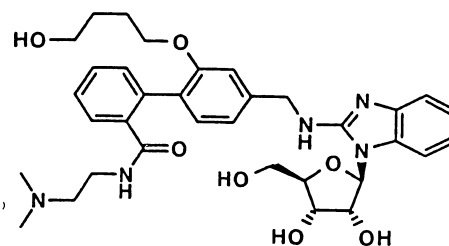
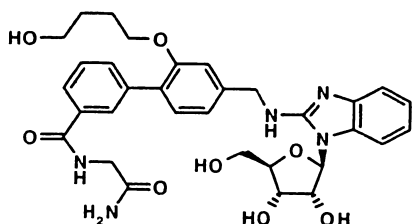
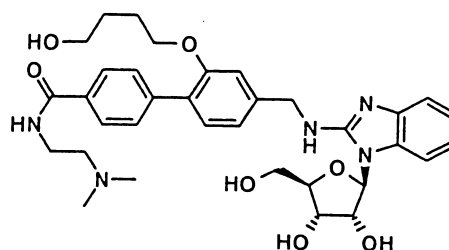
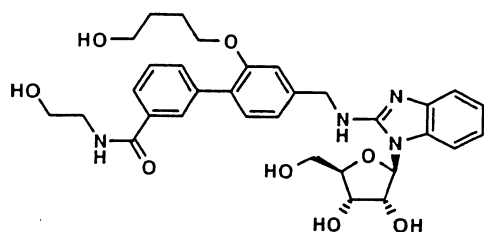
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ ppm :

1.50-1.62(2H, m), 1.65-1.78(2H, m), 2.31(6H, s), 2.58(2H, t, J=6.8 Hz), 3.47(2H, t, J=6.6 Hz), 3.52(2H, t, J=6.8 Hz), 3.78-3.90(2H, m), 3.99(2H, t, J=6.3 Hz), 4.10-4.19(1H, m), 4.28(1H, dd, J=2.3 Hz, 5.8 Hz), 4.58-4.75(3H, m), 5.97(1H, d, J=7.4 Hz), 6.95-7.10(3H, m), 7.14(1H, s), 7.21-7.32(3H, m), 7.44(1H, t, J=7.8 Hz), 7.66(1H, d, J=7.8 Hz), 7.73(1H, d, J=7.8 Hz), 7.97(1H, s)

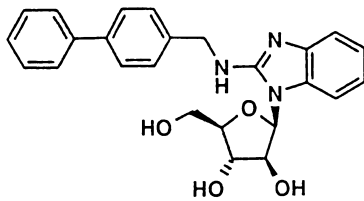
<實施例 106>

以與實施例 105 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 23 之化合物。

[表 23]



<實施例 107>



1-(β -D-阿拉伯呋喃基)-2-(4-苯基苄胺基)-1H-苯并咪唑

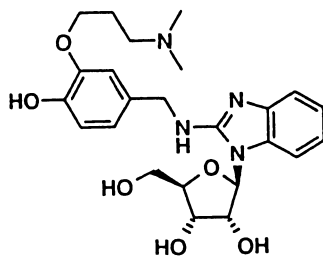
將 2-氯-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (0.5 克) 懸浮於吡啶 (8.8 毫升)，於冰浴攪拌下滴入 1,3-二氯-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷 (0.59 毫升)，於室溫下攪拌 26 小時。於反應混合物中加入甲醇 (2 毫升)，減壓下濃縮。於所得殘渣中加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以 1 mol/L 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下濃縮後，將所得殘渣以矽膠管柱層析法 (醋酸乙酯 / 己烷 = 2 / 9) 精製，得到 2-氯-1-[3,5-O,0-(1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)- β -D-呋喃核糖基]-1H-苯并咪唑 (0.35 克)。將所得化合物 (0.34 克)、三乙胺 (0.12 毫升)、4-二甲基胺基吡啶 (0.08 克) 溶解於二氯甲烷 (13 毫升)，於冰浴攪拌下滴入三氯甲烷磺醯氯 (0.09 毫升)，於室溫下攪拌 1 小時。於反應混合物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 毫升)，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下濃縮後，將所得殘渣溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (3 毫升)，加入醋酸鉍 (0.17 克)，於 30°C 下攪拌 15 小時。於反應混合物中加水 (10 毫升)，以二乙醚萃取。將有機層以水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下濃縮後，將

所得殘渣溶解於四氫呋喃(3.9毫升)，於冰浴攪拌下滴入1mol/L四丁基銨氟化物-四氫呋喃溶液(1.47毫升)，於冰浴下攪拌1小時。在反應混合物中加入醋酸(0.08毫升)，於減壓下濃縮。將所得殘渣以矽膠管柱層析法(醋酸乙酯/己烷=4/1)精製，得到1-(2-O-乙醯基- β -D-阿拉伯呋喃基)-2-氯-1H-苯并咪唑(0.12克)。將所得化合物(0.12克)與4-苯基苄胺(0.26克)、N,N-二異丙基乙胺(0.37毫升)懸浮於n-丙醇(3.6毫升)，加熱回流43小時。將反應混合物於減壓下濃縮，將所得殘渣以胺丙基化矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇=12/1)精製，得到標記化合物(0.15克)。

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

3.63-3.85(3H, m), 4.05-4.29(2H, m), 4.48-4.72(2H, m), 5.18-5.72(3H, m), 6.16(1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.78-6.97(2H, m), 7.06-7.72(12H, m)

<實施例 108>



2-[4-羥基-3-(3-二甲基胺基丙氧基)苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將2-[4-苄基氧化-3-(3-氯化丙氧基)苄胺基]-1-(2,3,5-三-O-乙醯基- β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑(0.05克)、碘化鈉(0.01克)懸浮於丙酮(15毫升)，加熱回流16小時。將不溶物過濾除去，濾液於減壓下濃縮。將

所得殘渣與二甲基胺(0.03克)懸浮於乙醇(1毫升)與乙腈(1毫升)之混合溶液中，於75℃下攪拌24小時。將不溶物過濾除去，將濾液於減壓下濃縮。將所得殘渣以逆相分取管柱層析法(資生堂公司製CAPSELL PAC C18UG80, 5 μ m, 20×50mm, 流速30毫升/分線性梯度，水/甲醇=70/30~10/90)精製，得到2-[4-苄基氧化-3-(3-二甲基胺基丙氧基)苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑。將所得化合物溶解於甲醇(2毫升)，加入觸媒量之10%鈀碳末，在氫氣環境下於40℃下攪拌24小時。過濾除去不溶物，將濾液於減壓下濃縮，得到標記化合物(0.02克)。

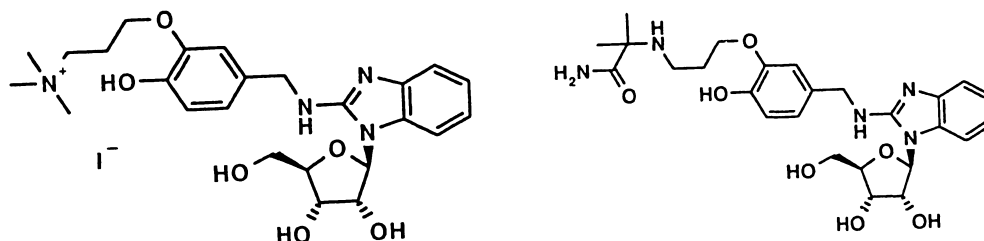
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

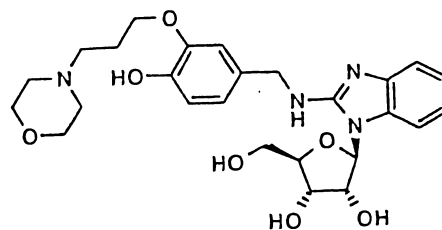
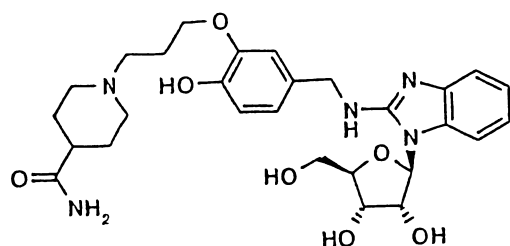
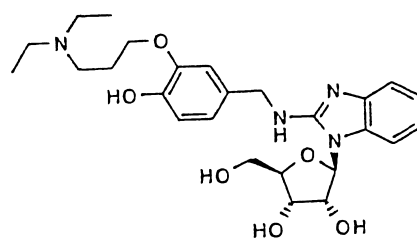
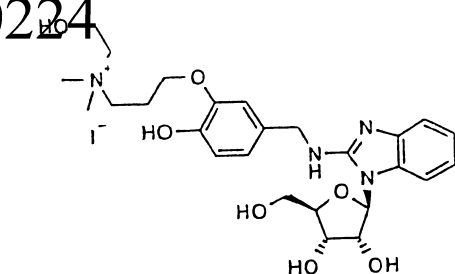
1.75-1.90(2H, m), 2.15(6H, s), 2.40(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.60-3.75(2H, m), 3.85-4.15(4H, m), 4.25-4.53(3H, m), 5.78(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.65-7.05(5H, m), 7.10-7.35(3H, m)

<實施例 109>

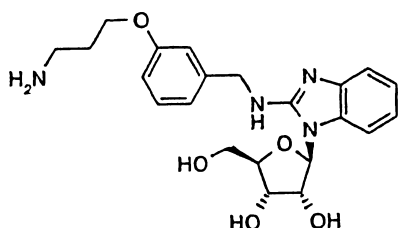
以與實施例 108 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 24 之化合物。

[表 24]





< 實施例 110 >



2-[3-(3-氨基丙氧基)苄胺基]-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

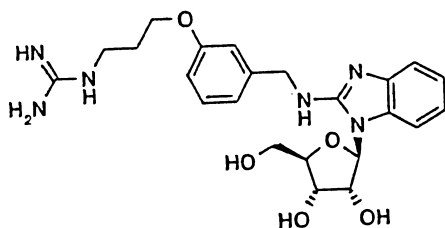
將 2-(3-羥基苄胺基)-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (0.77 克) 與碳酸鈉 (0.43 克) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (15 毫升)，加入 N-(3-溴化丙基) 苯二甲酸醯亞胺 (0.84 克)，於 60℃ 下攪拌 16 小時。將不溶物過濾除去，將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣以矽膠管柱層析法 (醋酸乙酯 / 乙醇 = 10 / 1) 精製，得到 2-[3-(3-苯二甲酸醯亞胺基丙氧基)苄胺基]-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (0.75 克)。將所得化合物溶解於甲醇溶液 (5 毫升)，加入水合肼 (0.5 毫升)，於 90℃ 下攪拌 6 小時。於減壓下餾去溶媒，將所得殘渣以逆相分取管柱層析法 (資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20×50mm, 流速 30 毫升 / 分

線性梯度，水／甲醇＝70／30～10／90）精製，得到標記化合物（0.50 克）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

1.65-1.90 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 3.60-3.76 (2H, m),
3.85-4.20 (4H, m), 4.33-4.46 (1H, m), 4.53 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$),
5.83 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.70-7.55 (9H, m)

<實施例 111>



2-[3-(3-胍基丙氧基)苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-
苯并咪唑

將 2-[3-(3-胺基丙氧基)苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (0.2 克)、N-(苄基氧化羰基)-1H-吡唑-1-羧醯胺啉 (carboxamidine) (0.55 克) 懸浮於四氫呋喃 (2.5 毫升)，於 60°C 下攪拌 24 小時。將反應混合物於減壓下濃縮。將所得殘渣溶解於甲醇 (4 毫升)，加入觸媒量之 10% 鈰碳末，在氫氣環境下於 40°C 下攪拌 2 小時。過濾除去不溶物，將濾液於減壓下濃縮。將所得殘渣以逆相分取管柱層析法 (資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, $5\mu\text{m}$, $20\times 50\text{mm}$ ，流速 30 毫升／分線性梯度，水／甲醇＝70／30～10／90) 精製，得到標記化合物 (0.01 克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

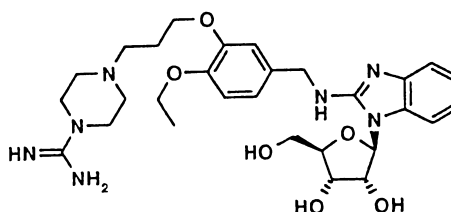
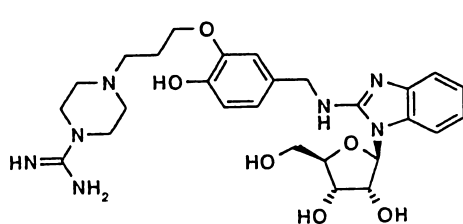
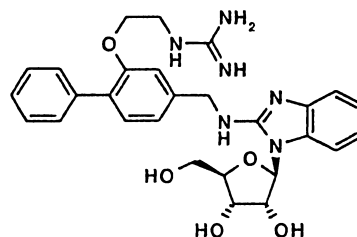
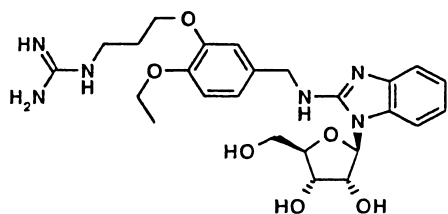
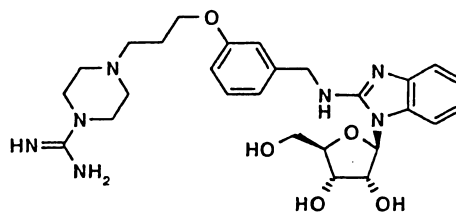
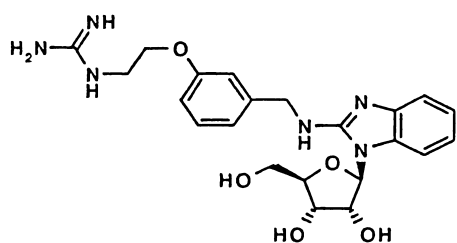
1.95-2.05 (2H, m), 3.80-3.85 (2H, m), 4.00-4.30 (4H, m),

4.55-4.65 (3H, m), 5.45-5.55 (2H, m), 5.95 (1H, d, J=7.4 Hz),
6.75-6.85 (1H, m), 6.90-7.10 (4H, m), 7.15-7.30 (3H, m)

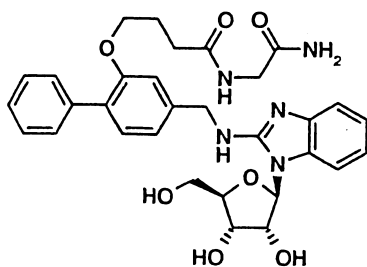
<實施例 112>

以與實施例 111 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 25 之化合物。

[表 25]



<實施例 113>



2-{3-[3-(~~3~~胺甲醯基甲基胺甲醯基)丙氧基]-4-苯基苄

胺基}-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

於室溫下將 2-[3-(3-羧基丙氧基)-4-苯基苄胺基]-1-(β -D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (50 毫克)、鹽酸甘胺醯胺 (17 毫克)、1-羥基苯并三唑 (29 毫克)、三乙胺 (47 毫升) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升)，加入鹽酸 1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳二醯亞胺 (36 毫克)，於室溫下攪拌 17 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，將所得殘渣以逆相分取管柱層析法 (資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, 5 μ m, 20 $\times$ 50 mm, 流速 30 毫升/分線性梯度, 水/甲醇 = 70/30~10/90) 精製，得到標記化合物 (23 毫克)。

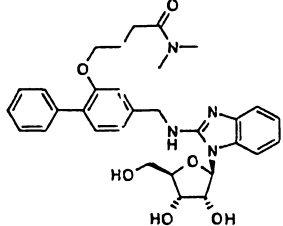
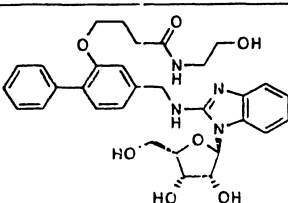
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.90-2.05 (2H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.35 (2H, m), 5.97 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.90-7.55 (12H, m)

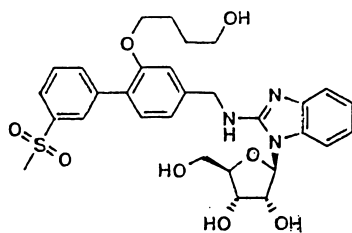
<實施例 114~115>

以與實施例 113 相同之方法，使用對應之原料化合物合成表 26 之化合物。

[表 26]

實施例編號	構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ ppm
實施例 114		(CD_3OD) 1.85-2.05 (2H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.75-3.90 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 4.50-4.80 (3H, m), 5.98 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.95-7.55 (12H, m)
實施例 115		(CD_3OD) 1.85-2.05 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 3.98 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.10-4.35 (2H, m), 4.55-4.75 (3H, m), 5.98 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.85-7.55 (12H, m)

< 實施例 116 >



2-[3-(4-羥基丁氧基)-4-(3-甲磺醯苯基)苄胺基]-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑

將 2-胺基-1-(2,3,5-三-O-乙醯基-β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (0.11 克) 與 3-(4-苄基氧化丁氧基)-4-(3-甲磺醯苯基)苯甲醛 (0.24 克) 懸浮於四氫呋喃 (5 毫升)，於反應混合物中加入三乙醯氧基氫化硼鈉 (0.12 克)，於室溫下攪拌 24 小時。於反應混合物中加入水後，於減壓下濃縮。將所得殘渣溶解於甲醇 (2 毫升)，加入 5 mol/L 氫氧化鈉水溶液 (0.5 毫升)，於室溫下攪拌 1 小時。於反應混合物中加入醋酸 (1 毫升)，於減壓下濃縮。將所得殘渣以逆相分取管柱層析法 (資生堂公司製 CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20×50 mm, 流速 30 毫升/分線性梯度, 水/甲醇=70/30~10/90) 精製，得到 2-[3-(4-苄基氧化丁氧基)-4-(3-甲磺醯苯基)苄胺基]-1-(β-D-呋喃核糖基)-1H-苯并咪唑 (0.16 克)。將所得化合物溶解於甲醇 (2 毫升)，加入觸媒量之 10% 鈀碳末，在氫氣環境下於 40℃ 下攪拌 24 小時。過濾除去不溶物，將濾液於減壓下濃縮，得到標記化合物 (0.04 克)。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.50-1.85(4H, m), 3.12(3H, s), 3.50(2H, t, J=6.5Hz), 3.77-3.90(2H, m), 4.04(2H, t, J=6.1Hz), 4.10-4.35(2H, m), 4.55-4.80(3H, m), 5.98(1H, d, J=7.7Hz), 6.94-7.40(7H, m), 7.55-7.70(1H, m), 7.75-7.95(1H, m), 8.13(1H, s)

< 試驗例 1 >

人體 CNT1 之 cDNA 選殖

人體 CNT1cDNA 係藉由使用人體腎臟 cDNA(Origene 公司製)之 PCR 增殖而得到。PCR 反應液為使用 1 μ L cDNA、2 units Platinum taq DNA 聚合酵素 high fidelity (Invitrogen 公司製)、1 μ M 引子(forward: 5' -TGC ACT GCA TGG TTG CTG CT-3'、reverse: 5' -GTC TAA GTC CTG TGG CTT CC-3')配製成。增殖為進行 94°C 2 分鐘、一周期、94°C 30 秒、58°C 30 秒、68°C 3 分鐘、32 周期，植入 PCR II-TOP0 載體(Invitrogen 公司製)。選殖之人體 CNT1 胺基酸序列，係相對於已報告之人體 CNT1 胺基酸序列(NCBI Accession No.AAB53837.1)，置換有 G34E(密碼子 GGA 為 GAA)、Q462R(密碼子 CAG 為 CGG)、R511C(密碼子 CGC 為 TGC)。

< 試驗例 2 >

人體 CNT2 之 cDNA 選殖與表現質體之製作

人體 CNT2 之 cDNA 係藉由使用人體腎臟 cDNA(CLONTECH 公司製)之 PCR 增殖而得到。PCR 反應液為使用 1 μ L cDNA、2 units Platinum taq DNA 聚合酵素 high fidelity (Invitrogen 公司製)、1 μ M 引子(forward: 5' -AGG AGC

CAG AGG GAA TCA AT-3' 、reverse: 5' -ACA TCT TGG TGA GTG AGT TG-3')配製成。增殖為進行 94°C 2 分鐘、一周期、94°C 30 秒、58°C 30 秒、68°C 3 分鐘、32 周期，植入 PCR II-TOP0 載體 (Invitrogen 公司製)。以所製成之質體為模板，使用加入了限制酵素之引子進行 PCR 反應。PCR 反應液為使用 100ng 質體、2 units Pyrobest DNA 聚合酵素 (Takara 公司製)、330nM 引子 (forward: 5' -CCG CTC GAG AGG AGC CAG AGG GAA TCA AT-3' 、reverse: 5' -CGT CTA GAA CAT CTT GGT GAG TGA GTT G-3')配製成。增殖為進行 95°C 3 分鐘、1 周期、98°C 10 秒、60°C 30 秒、72°C 1 分鐘、15 周期、72°C 7 分、1 周期，植入 PCI-neo mammalian expression vector (Promega 公司製)。選殖之人體 CNT2 胺基酸序列，係相對於已報告之人體 CNT2 胺基酸序列 (NCBI Accession No. AAC51930)，置換有 P22L (密碼子 CCG 為 CTG)、S45C (密碼子 AGC 為 TGC)、I160M (密碼子 ATA 為 ATG)。

< 試驗例 3 >

人體 CNT3 之 cDNA 選殖

人體 CNT3 之 cDNA 係藉由使用人體小腸 cDNA (CLONTECH 公司製) 之 PCR 增殖而得到。PCR 反應液為使用 0.2 μ L cDNA、Expand long template PCR system (Roche 公司製)、0.5 μ M 引子 (forward: 5' -GCC AGC CAG CAG CAA AAA-3' 、reverse: 5' -TGG AGA AGT GGC TGA CCT-3') 配製成。增殖為進行 94°C 2 分鐘、一周期、94°C 10 秒、58

°C 30 秒、68°C 2 分鐘、33 周期，植入 PCR II-TOPO 載體 (Invitrogen 公司製)。選殖之人體 CNT3 鹼式酸序列，係相對於已報告之人體 CNT3 鹼序列 (NCBI Accession No. NM 022127)，由第 1130 號至第 1215 號為完全相同。

< 試驗例 4 >

人體 CNT 基因於人體組織之分布形式

1) cDNA 之合成

來自人體肝臟、結腸、精囊、脾臟、肺、小腸、胃、胎盤、肌肉之 total RNA 為由 Sawadi Technology 公司購入，氣管、腦、腎臟、心臟之 total RNA 為由 CLONTECH 公司購入。Total RNA 濃度使用 RiboGreen RNA quantification reagent and kit (Molecular Probe 公司製) 作測定。進行 cDNA 的合成 (逆轉印反應)。使用 16.5 μ L 反應液，包含 1.5 μ g total RNA、1.5 μ L 之 500 ng/ μ L random hexamer (Invitrogen 公司製)。將反應液於 70°C 下進行 5 分鐘的反應，於室溫下保持 5 分鐘。將含有 6 μ L 之 5x BRL 1st strand 緩衝液 (Invitrogen 公司製)、3.25 μ L 蒸餾水 (NIPPON GENE 公司製)、1.5 μ L 之 10 mM dNTP mix (Invitrogen 公司製)、0.75 μ L 之 RNase inhibitor (Invitrogen 公司製)、2 μ L 之 SuperScript II (Invitrogen 公司製) 之 13.5 μ L 反應液加入上述反應液中。又，同時將以加入蒸餾水 (NIPPON GENE) 取代 SuperScript II 之反應液加入上述溶液中。將全部之混合液放置於室溫 10 分鐘後，於 42°C 下進行 1 小時之反應。

接著，為了使 SuperScript II 失去活性而進行 95°C 10 分鐘的反應，並立即移至冰中。其次，加入 1.5 μ L 之 RNase H (Invitrogen 公司製)，進行 37°C 30 分鐘之反應。反應終了後加入 170 μ L 之蒸餾水。合成之 cDNA 以 200 μ L 之酚：氯仿：異戊醇=25：24：1 (Invitrogen 公司製) 予以萃取，並進一步以 200 μ L 之氯仿：異戊醇=24：1 予以萃取。進行乙醇沉澱，溶解於 100 μ L 蒸餾水 (NIPPON GENE) 中。

2) 使用 Realtime 定量 PCR 之人體 CNT 基因表現量的測定

人體 CNT1 之 Realtime 定量 PCR 之引子為使用

forward: 5' -ATT TAC CAG TGC TGC CGT GAG-3' 及

reverse: 5' -AAA CCG ACA GCA GTT GTC CAG-3'，探針

為使用 5' -AGA GCG TCA ATC CAG AGT TCA GCC CA-3'。

人體 CNT2 為使用 forward: 5' -GGC AGC TTG CAT CTT GAA

TTT C-3' 及 reverse: 5' -CAA AAA CGA GTG AAC CAG GAC

A-3'，探針為使用 5' -CCT TGT TTG TCA TCA CCT GCT TGG

TGA TCT-3'。探針以螢光色素 FAM 標記 5' 末端，以 TAMRA

標記 3' 末端。使用 25 μ L 反應液，包含上述所製成之 2.5

ng cDNA、1xTaqman Universal master mix (Applied

Biosystems 公司製)、500 nM forward、reverse 引子、200

nM 探針。PCR 條件為如下。50°C 2 分鐘、1 周期、95°C 10

分鐘、1 周期、95°C 15 秒、60°C 1 分鐘、40 周期。鑑識為

使用 GeneAmp 5500 Sequence detection system (Applied

Biosystems 公司製)，於 MicroAmp optical 96-well

reaction plate (Applied Biosystems 公司製) 與

MicroAmp optical cap(Applied Biosystems 公司製)中進行。訊號之檢出為依照製造商之指導(參照 Genome Research, 1996 年, 第 6 卷, 第 986-994 頁)。將連續地以 1:10 的比例作稀釋之質體 DNA 作為標準曲線進行解析。結果如圖 1 所示, 確認了人體 CNT1 於腎臟、肝臟中多表現, 人體 CNT2 於小腸、胃中多表現。

<試驗例 5>

人體 CNT 基因於胃、腸之分布形式

使用 Realtime 定量 PCR 之人體 CNT 基因表現量的測定

來自胃底部、胃體部、十二指腸、空腸、迴腸、上行結腸之 total RNA 為由 BIOCHAIN 公司購入。Total RNA 濃度為使用 RiboGreen RNA quantification reagent and kit(Molecular Probe 公司製)作測定。人體 CNT1、2 之引子、探針為使用與試驗例 4 相同者。於人體 CNT3 為使用 forward: 5' -GCT GGT CCG ACC ATA TTT ACC TTA C-3' 及 reverse: 5' -CGC TTC CAG CAA TGG TAG AGA-3', 探針為使用 5' -TCA CCA AGT CTG AAC TCC ACG CCA TC-3'。探針係以螢光色素 FAM 標記 5' 末端, 以 TAMRA 標記 3' 末端。使用 Taqman EZ RT-PCR kit(Applied Biosystems 公司製)、500 nM forward、reverse 引子、200 nM 探針而製作反應液(25 μ L)。PCR 條件為如下。50°C 2 分鐘、1 周期、60°C 30 分鐘、1 周期、95°C 5 分鐘、1 周期、94°C 20 秒、62°C 1 分鐘、40 周期。鑑識為使用 DNA Engine Opticon(MJ Japan 公司製), 於 96-well low multipleplate(MJ Japan

公司製)中進行。訊號之檢出為依照製造商之指導(參照 Genome Research, 1996 年, 第 6 卷, 第 986-994 頁)。將連續地以 1:10 的比例作稀釋之質體 DNA 作為標準曲線進行解析。結果如圖 2 所示, 確認了人體 CNT1 於空腸、迴腸中可見強表現, 人體 CNT2 於十二指腸、空腸中可見強表現。又, CNT2 於胃、結腸中亦為弱表現。確認人體 CNT3 於全體為弱表現。

<試驗例 6>

人體 CNT2 短暫表現細胞之調製

將人體 CNT2 表現質體以微脂粒感染法導入 COS-7 細胞 (RIKEN CELL BANK RCB0539)。微脂粒感染試劑為使用 LIPOFECTAMINE 2000 (Invitrogen 公司製)。將 COS-7 細胞以成為每 1 毫升為 5×10^5 個之方式懸浮於含有 10% 牛胎兒血清 (三光純藥製) 之 D-MEM 培養基 (Invitrogen 公司製), 將此以每穴 100 μ L 分注於膠原膜 96 穴盤 (岩城硝子製), 於 2 小時、37°C、5% CO₂ 條件下進行培養。將每 1 穴 0.6 μ L 之 LIPOFECTAMINE 2000 (Invitrogen 公司製) 以 25 μ L 之 OPTI-MEN (Invitrogen 公司製) 稀釋, 室溫下靜置 7 分鐘 (以下稱為 Lipo 2000-OPTI)。將每 1 穴 0.3 μ g 之質體以 25 μ L 之 OPTI-MEN (Invitrogen 公司製) 稀釋, 加入 Lipo 2000-OPTI 緩緩地混合靜置 30 分鐘後, 每 1 穴添加 50 μ L 細胞培養液, 於 37°C、5% CO₂ 的條件下培養 2 天, 供吸取抑制活性的測定。

<試驗例 7>

透過人體 CNT2 之腺核苷吸取抑制活性的測定

「吸取用緩衝液」為於含有 140mM 氯化鈉、2mM 氯化鉀、1mM 氯化鈣、1mM 氯化鎂、10mM HEPES 2-[4-(2-羥基乙基)-1-比倍拉辛基]乙烷磺酸、5mM 參(羥基甲基)胺甲烷、5mM 葡萄糖之緩衝液 pH7.4 中，混合添加腺核苷之非放射標記體(Sigma 公司製)與 ^{14}C 標記體(Amersham Biosciences 公司製)，使腺核苷之最終濃度成為 $10\mu\text{M}$ 。於基礎吸取測定用上，調製含有替代氯化鈉之 140mM 氯化膽鹼的「基礎吸取測定用緩衝液」。測定時於吸取用緩衝液及基礎吸取用緩衝液中加入 NBMPR 使最終濃度成為 $10\mu\text{M}$ 。在測定化合物之抑制活性之情況，溶解於二甲基亞砷後，以吸取用緩衝液適當稀釋而作為測定用緩衝液。將人體 CNT2 短暫表現細胞之培養基除去，將前處理用緩衝液(不含腺核苷、葡萄糖之基礎吸取測定用緩衝液)以每 1 穴 $200\mu\text{L}$ 加入，於 37°C 靜置 10 分鐘。將同一操作再重覆 1 次後，除去前處理用緩衝液，將測定用緩衝液及基礎吸取測定用緩衝液以每 1 穴 $75\mu\text{L}$ 加入並於 37°C 靜置。30 分鐘後除去測定用緩衝液及基礎吸取測定用緩衝液，每 1 穴以 $200\mu\text{L}$ 之洗淨用緩衝液(含 $10\mu\text{M}$ 非放射標記體腺核苷之基礎吸取測定用緩衝液)洗淨 2 次。每 1 穴以 $75\mu\text{L}$ 之 0.2mol/L 氫氧化鈉溶解細胞，將此溶液移至微量盤(Perkin Elmer 公司製)。加入 $150\mu\text{L}$ 之 MicroScinti 40(Perkin Elmer 公司製)混合，以閃爍計數器(Perkin Elmer 公司製)計測放射活性。以由對照群之吸取減去基礎吸取量之值為

100%，算出試驗化合物之各濃度中腺核苷的吸取量。將試驗化合物抑制50%腺核苷吸取的濃度(IC₅₀值)以對數圖算出。結果如表27所示。

[表 27]

試驗化合物	IC ₅₀ 值 (nM)
實施例 28	46
實施例 34	104
實施例 51	9
實施例 36	150
實施例 37	213
實施例 89	55
實施例 90	184
實施例 93	172

< 試驗例 8 >

CNT2 抑制藥對血漿尿酸值的影響

將 SD-IGS 系雄性鼠(5週齡)絕食一晚後，將氧嗪酸(oxonic acid)(Aldrich 公司製，100mg/kg)皮下投與，1小時後將前混合物(腺核苷：肉苳：鳥苳=1：1：1(腺核苷：Sigma 公司製、肉苳：和光純藥公司製、鳥苳：ICN 公司製)；50mg/kg)、試驗化合物(10mg/kg)同時經口投與。對照群為使用僅投與氧嗪酸及前混合物之群，又，僅投給氧嗪酸之群係使用作為內因性之血漿尿酸值。1小時後，在乙醚麻醉下由腹部大動脈進行採血，以 Venoject II 真空採血管(TERUMO，VP-FH052)進行血漿分離。血漿中所含之尿酸以 Journal of Chromatography B, Vol. 744(2000), pp. 129-138 所記載的方法為基準，將實施例 28 以 HPLC 法依下述條件進行測定。實施例 89、90 藉由磷鎢酸法進行測定，測定試藥使用 urickasid-test wako(和光純藥公司

製)。HPLC法、磷鎢酸法的測定期間之尿酸值無差異，使用任一方法時皆可測定尿酸值（例如，參照上述治療指引第18-19頁）。依各實驗群之血漿尿酸值將內因性血漿尿酸值減去之值，以對照群為100%計算。結果如表28所示。

[表 28]

試驗化合物	血漿尿酸值增加之比例(%)
實施例 28	15.2% (p<0.01)
實施例 89	24.9% (p<0.01)
實施例 90	45.6% (p<0.05)

以 HPLC 法進行之尿酸濃度測定

於依上述所得之血漿 0.1mL 中添加作為內部標準物質之茶鹼 10 μ g 後，加入甲醇 1mL，進行除蛋白。離心分離後，將甲醇層於氮氣流下蒸發乾固。以移動相 300 μ L 稀釋，將其之 40 μ L 注入 HPLC。血漿尿酸濃度為依 HPLC 法以以下條件測定。另外，檢量線為藉由於蒸餾水 0.1mL 中適量添加作為內部標準物質之茶鹼及各種濃度之尿酸，以與上述相同之操作所製作成。

HPLC 分析條件

管柱：Inertsil ODS-2(4.6×250mm)

移動相

A 溶液：乙腈

B 溶液：10mM 磷酸緩衝液(pH3.0)

梯度溶出法：A 溶液 2% ~ A 溶液 22% (25 分)

管柱溫度：40℃

流速：0.5mL/分

測定波長：284nm

(產業上之可利用性)

本發明之上述一般式(I)所表示之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽類或其前驅藥，表現優異之CNT2抑制活性，且可顯著控制血漿尿酸值上昇。故作為起因於血漿尿酸值異常之疾病的預防或治療藥乃為有用。

【圖式簡單說明】

圖1為表示人體組織中CNT1及CNT2之表現形式的圖。縱軸表示每1ng cDNA之分子數(分子數/ng cDNA)。橫軸表示組織名。又，左側之柱狀圖表示CNT1，右側之柱狀圖表示CNT2。

圖2為表示人體胃及腸中CNT1~3之表現形式的圖。縱軸表示每1ng total RNA之分子數(分子數/ng total RNA)。橫軸表示部位名。另外，左側之柱狀圖表示CNT1，中央之柱狀圖表示CNT2，右側之柱狀圖表示CNT3。

「序列表自由文」

序列編號 1：合成 DNA 引子

序列編號 2：合成 DNA 引子

序列編號 3：合成 DNA 引子

序列編號 4：合成 DNA 引子

序列編號 5：合成 DNA 引子

序列編號 6：合成 DNA 引子

序列編號 7：合成 DNA 引子

序列編號 8：合成 DNA 引子

序列編號 9：合成 DNA 引子

序列編號 10：合成 DNA 引子

序列編號 11：合成 DNA 探針

序列編號 12：合成 DNA 引子

序列編號 13：合成 DNA 引子

序列編號 14：合成 DNA 探針

序列編號 15：合成 DNA 引子

序列編號 16：合成 DNA 引子

序列編號 17：合成 DNA 探針

SEQUENCE LISTING

<110> KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
KIKUCHI, Noriako
NONAKA, Yosiinori
TATANI, Kazuya
HIRATOCHI, Masahiro
KURAMOCHI, Yu
ISAJI, Masayuki
SHIMIZU, Kazuo
MIYAGI, Takashi

<120> BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR PHARMACEUTICAL USES

<130> JP-A0347-TW

<150> JP 2003/432581
<151> 2003-12-26

<160> 17

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: primer

<400> 1
tgcaactgcac ggttgtgct 20

<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: primer

<400> 2
gtctaaagtc ttgttgcttc 20

<210> 3
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: primer

<400> 3
aggagccagc gggatcac 20

<210> 4
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: primer

<400> 4
acatcttggt gagtggttg 20

<210> 5
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: primer

<400> 5
ccgctcgaga agagccagag ggaatcaat 29

<210> 6
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: primer

<400> 6
cgtctagaac atcttggtga gtgagtg 28

<210> 7
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: primer

<400> 7
gccagccagc agcaaaa 18

<210> 8
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: primer

<400> 8
tggagaagtg gctgacct 18

<210> 9
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: primer

<400> 9
attaccagt gctaccgtga g 21

<210> 10
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: primer

<400> 10
aaaccagcag cagtgcca g 21

<210> 11
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: probe

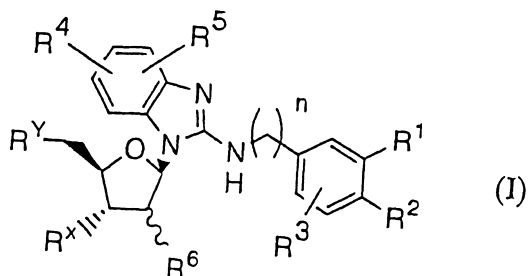
<400> 11

agagcgtcaa tccagagttc agccca	26
<210> 12	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Description of Artificial Sequence: primer	
<400> 12	
ggcagcttgc atcttgaatt tc	22
<210> 13	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Description of Artificial Sequence: primer	
<400> 13	
caaaaacgag tgaaccagga ca	22
<210> 14	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Description of Artificial Sequence: probe	
<400> 14	
ccttgtttgt catcacctgc ttggtgatct	30
<210> 15	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Description of Artificial Sequence: primer	
<400> 15	
gctggtccga ccatatttac cttac	25
<210> 16	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Description of Artificial Sequence: primer	
<400> 16	
cgcttccagc aatggtagag a	21
<210> 17	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Description of Artificial Sequence: probe	
<400> 17	
tcaccaagtc tgaactccac gccatc	

五、中文發明摘要：

本發明提供表現鈉依存性核苷輸送體 2 活性抑制作用、且對血漿尿酸值異常所引起之疾病有效之以下述式 (I) 所表示的苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥。本發明之化合物於痛風、高尿酸血症、尿道結石、高尿酸性腎病等之預防或治療乃屬有用。

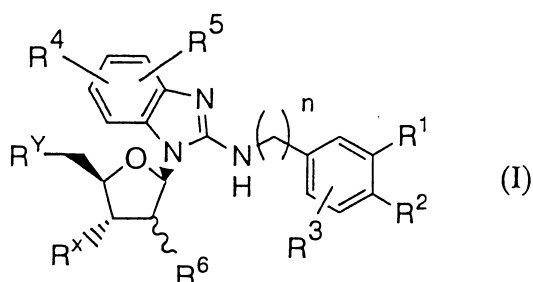
式中， n 為 1 或 2； R^1 及 R^2 為 H、鹵原子、氰基、可取代烷基、可取代芳基等； R^3 為 H、鹵原子、可取代烷基等； R^4 及 R^5 為 H、鹵原子、OH 等； R^6 及 R^x 為 H 或 OH； R^y 為 F 或 OH。



六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種一般式(I)所示之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥：



式中，

n 為 1 或 2，

R^1 及 R^2 獨立為氫原子、鹵原子、氰基、可具有 1~3 個自取代基群 α 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基 (A)~(C)、可具 1~3 個自取代基群 α 及 β 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基 (D)~(G)、或下述取代基 (H)~(M)，

R^3 為氫原子、鹵原子、可具有 1~3 個自取代基群 α 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基 (A)~(C)、或下述取代基 (H)~(M)，

(A) C_{1-6} 烷基；

(B) C_{2-6} 烯基；

(C) C_{2-6} 炔基；

(D) C_{3-8} 環烷基；

(E) 3~10 員環之雜環烷基；

(F) C_{6-10} 芳基；

(G) 5~10 員環之雜芳基；

(H)OR⁷ ;

(I)SR⁸ ;

(J)NR⁹R¹⁰ ;

(K)COOR¹¹ ;

(L)CONR¹²R¹³ ;

(M)NHCOR¹⁴

(其中，R⁷~R¹⁴獨立為氫原子或可具有1~3個自取代基群 α 選擇之不同種類或同種類之基的下述取代基(N)~(P)，或可具1~3個自取代基群 α 及 β 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基(Q)~(V))

(N)C₁₋₆烷基；

(O)C₂₋₆烯基；

(P)C₂₋₆炔基；

(Q)C₃₋₈環烷基；

(R)3~10員環之雜環烷基；

(S)3~10員環之含氮雜環烷基之四級鹽；

(T)C₆₋₁₀芳基；

(U)5~10員環之雜芳基；

(V)5~10員環之含氮雜芳基之四級鹽；)

R⁴及R⁵獨立為氫原子、鹵原子、羥基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基，

R⁶及R^x獨立為氫原子或羥基，

R^y為氟原子或羥基；

其中，R¹、R²及R³之中至少有一者非為自氫原子、鹵原

子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 NH_2 及 $COOH$ 選擇之基；

[取代基群 α]

(a) 鹵原子；

(b) 氰基；

可具有 1~3 個自取代基群 γ 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基 (c)~(h)，或下述取代基 (i)~(v)：

(c) C_{3-8} 環烷基；

(d) 3~10 員環之雜環烷基；

(e) 3~10 員環之含氮雜環烷基之 4 級鹽；

(f) C_{6-10} 芳基；

(g) 5~10 員環之雜芳基；

(h) 5~10 員環之含氮雜芳基之 4 級鹽；

(i) OR^{15} ；

(j) SR^{16} ；

(k) $NR^{17}R^{18}$ ；

(l) $N^+R^DR^ER^F$ ；

(m) $COOR^{19}$ ；

(o) $NHCO R^{20}$ ；

(p) $NHC(=NH)-NH_2$ ；

(q) $C(=NH)-NH_2$ (但鍵結於含氮雜環烷基之氮原子)；

(r) $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$ ；

(s) $NR^G SO_2 R^H$ ；

(t) $SO_2 R^I$ (R^I 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 伸烯基、或羥基 C_{1-6} 烷基)；

(u) CONR²⁴R²⁵;

(v) SO₂NR²⁶R²⁷;

(其中，R^{D-F}獨立為可具有1~3個自取代基群 γ 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基(y1)~(y11)；R¹⁵、R¹⁶、R¹⁹⁻²¹、R^{G-H}獨立為氫原子或可具有1~3個自取代基群 γ 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基(y1)~(y11)；R¹⁷、R¹⁸、R²²~R²⁷獨立為氫原子或可具有1~3個自取代基群 γ 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基(y1)~(y11)，抑或R¹⁷及R¹⁸、R²²及R²³、R²⁴及R²⁵、R²⁶及R²⁷亦可獨立含有鍵結而相鄰的氮原子並形成3~8員環之脂環胺基：

(y1) C₁₋₆烷基；

(y2) C₂₋₆烯基；

(y3) C₂₋₆炔基；

(y4) C₃₋₈環烷基；

(y5) 3~10員環之雜環烷基；

(y6) C₆₋₁₀芳基；

(y7) 5~10員環之雜芳基；

(y8) C₃₋₈環烷基-C₁₋₆烷基；

(y9) 3~10員環之雜環烷基-C₁₋₆烷基；

(y10) C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基；

(y11) 5~10員環之雜芳基-C₁₋₆烷基；)

[取代基群 β]

可具有1~3個自取代基群 γ 選擇之相異種類或同種類之基的下述取代基(z1)~(z3)：

(z1) C_{1-6} 烷基；

(z2) C_{2-6} 烯基；

(z3) C_{2-6} 炔基；

[取代基群 γ]

(1) 鹵原子；

(2) 硝基；

(3) 氰基；

(4) OR^{28} ；

(5) SR^{29} ；

(6) $NR^{30}R^J$ (R^{30} 、 R^J 獨立為 氫原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、
羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基)；

(7) $N^+R^KR^LR^M$ (R^K 、 R^L 、 R^M 獨立為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、羥基 C_{1-6}
烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基)；

(8) COR^{31} ；

(9) $COOR^{32}$ ；

(10) $OCOR^{33}$ ；

(11) $NHCOR^{34}$ ；

(12) $NHC(=NH)-NH_2$ ；

(13) $C(=NH)-NH_2$ ；(但與雜環烷基之氮原子鍵結)；

(14) $NR^{35}CONR^{36}R^{37}$ ；

(15) NR^NCOOR^0 ；

(16) $CONR^{38}R^{39}$ ；

(17) $SO_2NR^{40}R^{41}$ ；

(18) 羥基 C_{2-6} 烷基；

(19)5~10 員環之含氮雜芳基；

(其中， R^{28} 、 R^{29} 、 R^{31-35} 、 R^N 、 R^0 獨立為氫原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基； $R^{36} \sim R^{41}$ 獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基，抑或 R^{36} 及 R^{37} 、 R^{38} 及 R^{39} 、 R^{40} 及 R^{41} 亦可獨立含有鍵結而相鄰的氮原子之 3~8 員環之脂環胺基)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中， n 為 1。

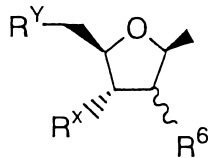
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中， R^y 為羥基。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中， R^1 及 R^3 獨立為氫原子、鹵原子、可具有 1~3 個自取代基群 α 選擇之相異種類或同種類之基的取代基 (A)~(C)、或取代基 (H)~(M)； R^2 獨立為氫原子、鹵原子、氰基、可具有 1~3 個自取代基群 α 選擇之相異種類或同種類之基的取代基 (A)~(C)、可具有 1~3 個自取代基群 α 及 β 選擇之相異種類或同種類之基的取代基 (D)~(G)、或取代基 (H)~(M)。

5. 如申請專利範圍第 3 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中， R^1 及 R^3 獨立為氫原子、鹵原子、可具有 1~3 個自取代基群 α 選擇之相異種類或同種類之基的取代基 (A)~(C)、或取代基 (H)~(M)； R^2 獨立為氫原子、鹵原子、氰基、可具有 1~3 個自取代基群 α 選擇之相異種類或同種類之基的取代基 (A)~(C)、可具有 1~3 個自取代基群 α 及 β 選擇之相異種類或同種類之基的取代基

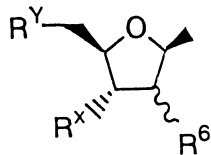
(D)~(G)、或取代基(H)~(M)。

6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中，取代基



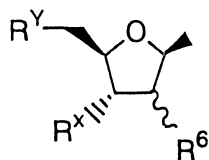
為 D-核糖基。

7. 如申請專利範圍第 3 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中，取代基



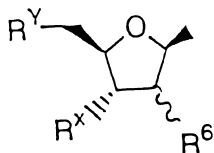
為 D-核糖基。

8. 如申請專利範圍第 4 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中，取代基



為 D-核糖基。

9. 如申請專利範圍第 5 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中，取代基



為 D-核糖基。

10. 如申請專利範圍第 1 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中， n 為 1，且 R^X 及 R^Y 均為羥基。

11. 如申請專利範圍第 10 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥，其中， R^1 為 OR^7 (其中， R^7 為具有羥基、 $NR^{17}R^{18}$ 或 $N^+R^D R^E R^F$ (R^{17} 、 R^{18} 及 R^{D-F} 係與申請專利範圍第 1 項所記載為相同意義) 之 C_{1-6} 烷基) 或羥基； R^2 為 OR^7 (其中， R^7 為具有羥基、 $NR^{17}R^{18}$ 或 $N^+R^D R^E R^F$ (R^{17} 、 R^{18} 及 R^{D-F} 係與申請專利範圍第 1 項所記載為相同意義) 之 C_{1-6} 烷基)、羥基、或可具有羥基或 OR^{15} (R^{15} 係與申請專利範圍第 1 項所記載為相同意義) 之 C_{6-10} 芳基； R^3 、 R^4 及 R^5 為氫原子。

12. 一種醫藥組成物，其係含有申請專利範圍第 1 或 2 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥作為有效成份。

13. 一種醫藥組成物，其係含有申請專利範圍第 3 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥作為有效成份。

14. 一種醫藥組成物，其係含有申請專利範圍第 4 項之

苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥作為有效成份。

15. 一種醫藥組成物，其係含有申請專利範圍第 5 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥作為有效成份。

16. 一種醫藥組成物，其係含有申請專利範圍第 6 項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥作為有效成份。

17. 一種醫藥組成物，其係含有申請專利範圍第 7 至 11 項中任一項之苯并咪唑衍生物或其藥理學上容許之鹽或其前驅藥作為有效成份。

18. 如申請專利範圍第 12 項之醫藥組成物，其為起因於血漿尿酸值異常之疾病的預防或治療用。

19. 如申請專利範圍第 13 至 16 項中任一項之醫藥組成物，其為起因於血漿尿酸值異常之疾病的預防或治療用。

20. 如申請專利範圍第 17 項之醫藥組成物，其為起因於血漿尿酸值異常之疾病的預防或治療用。

21. 如申請專利範圍第 18 項之醫藥組成物，其中，起因於血漿尿酸值異常之疾病係為選自痛風、高尿酸血症、尿道結石，高尿酸性腎病及急性尿酸性腎病之疾病。

22. 如申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其中，起因於血漿尿酸值異常之疾病係為選自痛風、高尿酸血症、尿道結石，高尿酸性腎病及急性尿酸性腎病之疾病。

23. 如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中，起因

於血漿尿酸值異常之疾病係為選自痛風、高尿酸血症、尿道結石，高尿酸性腎病及急性尿酸性腎病之疾病。

24.如申請專利範圍第18項之醫藥組成物，其中，起因於血漿尿酸值異常之疾病係為痛風。

25.如申請專利範圍第19項之醫藥組成物，其中，起因於血漿尿酸值異常之疾病係為痛風。

26.如申請專利範圍第20項之醫藥組成物，其中，起因於血漿尿酸值異常之疾病係為痛風。

27.如申請專利範圍第18項之醫藥組成物，其中，起因於血漿尿酸值異常之疾病係為高尿酸血症。

28.如申請專利範圍第19項之醫藥組成物，其中，起因於血漿尿酸值異常之疾病係為高尿酸血症。

29.如申請專利範圍第20項之醫藥組成物，其中，起因於血漿尿酸值異常之疾病係為高尿酸血症。

30.如申請專利範圍第12項之醫藥組成物，其中，係以由秋水仙素、非類固醇性抗炎症藥、腎上腺皮質類固醇、尿酸合成抑制藥、尿酸排泄促進藥、尿酸鹼化藥及尿酸氧化酵素之群組中選出之至少一種藥劑作為有效成分所組成。

31.如申請專利範圍第30項之醫藥組成物，其中，非類固醇性抗炎症藥為引朵美沙辛、奈普生、芬布芬、Pranoprofen、奧沙普秦、酮布洛芬(Ketoprofen)、Etoricoxib或Tenoxicam；尿酸合成抑制藥為別普林醇、異黃嘌呤(oxypurinol)、Febuxostat或Y-700；尿酸排泄

促進藥為丙璜舒、bucolome 或本補麻隆；尿酸化藥為碳酸氫鈉、檸檬酸鉀、或檸檬酸鈉；尿酸氧化酵素為 Rasburicase、尿酸酶-PEG-20、基因重組型尿酸氧化酵素（尿酸酶）。

十一、圖式：

圖 1

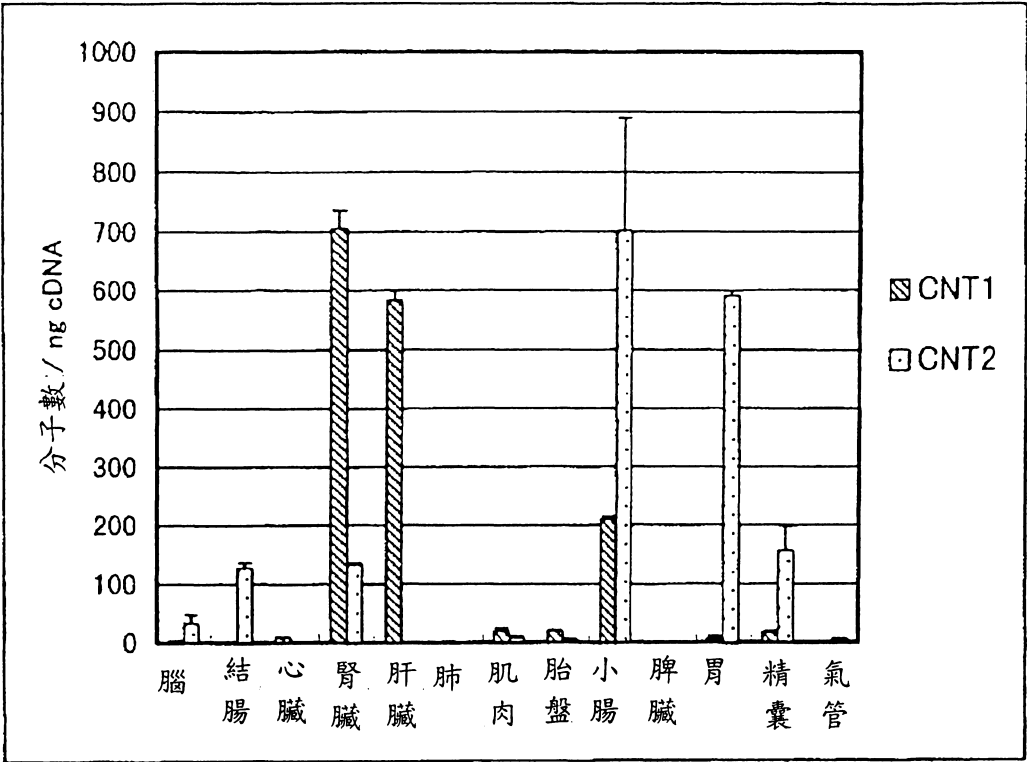
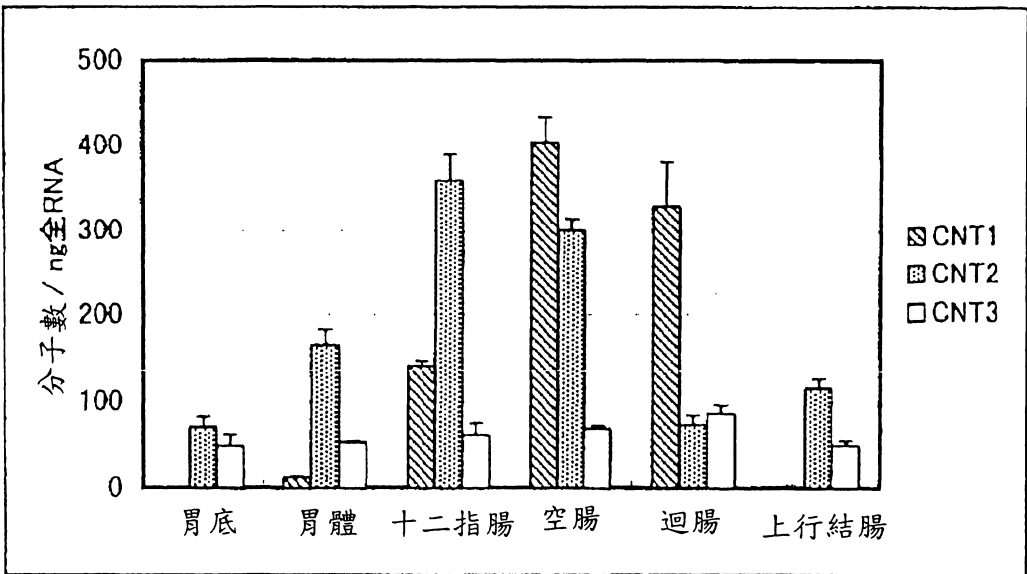


圖 2



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

