

205043

申請日期	81-3-6
案 號	81101706
類 別	C07H 19/073, A61K 31/505

(以上各欄由本局填註)

A4

C4

(81101706)

發明專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明名稱	中 文	經取代2',3'-二脫氧-5-三氟甲基尿嘧啶核苷類，其製法及其作為醫藥品之用途
	英 文	Substituted 2',3'-dideoxy-5-trifluoromethyluridines, processes for their preparation and their use in medicaments
二、發明人	姓 名	1. 韓狄特(Dieter Hübich) 2. 倪雷蒙(Rainer Neumann)
	籍 貫 (國籍)	1.-2. 德國
	住、居所	1.-2. 德國利佛可生城拜耳工業區D-5090 德商拜耳廠股份有限公司 D-5090 Leverkusen, Bayerwerk Germany Bayer Aktiengesellschaft
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft
	籍 貫 (國籍)	德國
	住、居所 (事務所)	德國利佛可生城拜耳工業區D-5090 D-5090 Leverkusen-Bayerwerk, Federal Republic of Germany
	代表人 姓 名	葛哈特(Gerhard Muller) 白羅夫(Rolf Braun)

五、發明說明 (1)

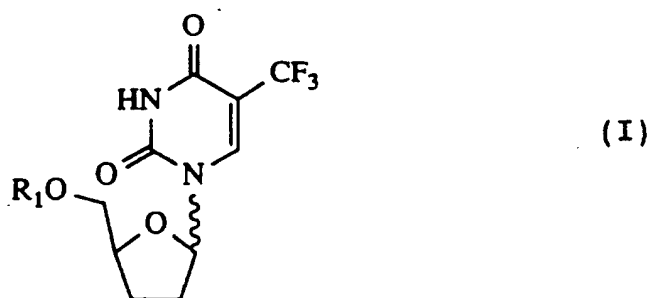
本發明涉及 2', 3'-二脫氧-5-三氟甲基尿嘧啶核苷類、它們的製備方法以及它們作為藥物，尤其是作為抗肝炎藥物的應用。

全世界約有 3 億人患有乙型肝炎，僅在美國和歐洲每年記錄的新患者就有 1 百萬。

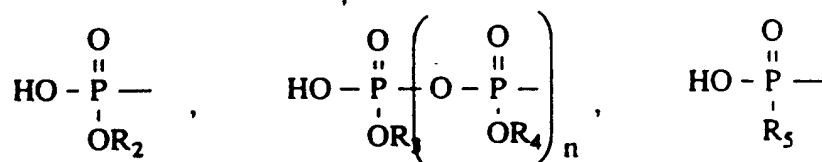
已知在 2' 和 3' 位置未被取代的某些 2', 3'-二脫氧核苷類具有抗乙型肝炎病毒的作用（參見美國專利申請 351502（1989 年 8 月 15 日）；歐洲專利 302760）。在 WO 90/14, 079 中明確地敘述 2', 3'-二脫氧胞嘧啶核苷（DDC）作為抗乙型肝炎的藥物。此外，由出版物（D. L. J. Tyrell 等，Biochem. Biophys. Res. Commun. 156, 1144~1148（1988））已知，只是 2', 3'-二脫氧嘌呤核苷（不是 2', 3'-二脫氧胞嘧啶核苷類）有抗 DHBV（鴨肝炎乙型病毒）的作用。另外，要特別指出的是，歐洲專利 217580 中，用於其方法的唯一正確的起始化合物 2'-脫氧-5-三氟甲基尿嘧啶核苷是以錯誤的名稱 2', 3'-二脫氧-5-三氟甲基尿嘧啶（實例 34）公開的，並且在 RN 108, 441/81/2 中以其錯誤結構載入化學文摘（C. A.），但以前並沒有將該化合物包括在公開申請或專利的範圍內，也沒有作為實際的具有代表性的物質提出。

本發明涉及具有通式（I）的 2', 3'-二脫氧-5-三氟甲基尿嘧啶核苷類及其生理上適用的鹽，

五、發明說明 (2)



其中 R^1 代表氫或羥基保護基，
 或者 R^1 代表 4-甲基苯甲醯基，或有直到 18 個碳原子的直鏈或支鏈的醯基，該醯基可以由羧基任意的取代，
 或者 R^1 代表由肽化學中常用的氨基保護基任意取代的氨基酸，
 或者 R^1 代表在體內能夠分解的酯基，
 或者 R^1 代表下式基團，



其中 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，它們可以代表氫或鹼金屬或鹼土金屬原子，

n 代表整數 1 或 2，

R^5 代表可以有直到 6 個碳原子的直鏈或支鏈的烷基，該烷基可以由鹵素任意的取代。

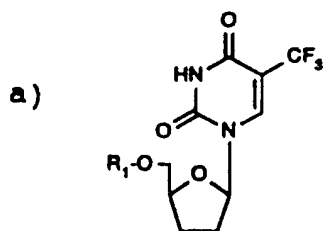
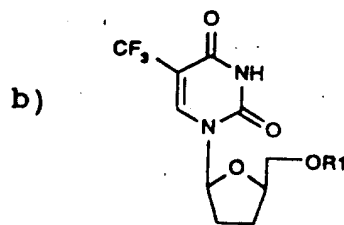
在本發明的範圍內，優先選用生理上適用的鹽。本發

五、發明說明 (3)

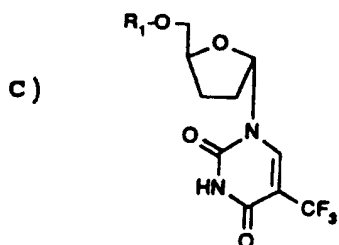
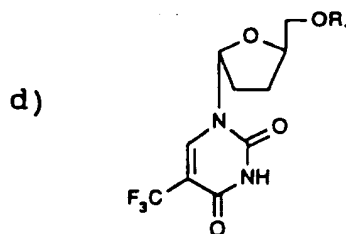
明化合物的生理上適用的鹽是本發明物質與無機酸、羧酸或磺酸所形成的鹽。特別優選的是例如與下述酸形成的鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、苯二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸或苯甲酸。

所述的鹽還可以是與普通的鹼所形成的鹽，例如鹼金屬鹽（如鈉鹽或鉀鹽）、鹼土金屬鹽（如鈣鹽或鎂鹽），或者是由氨或有機胺如二乙胺、三乙胺、乙基二異丙基胺、普魯卡因、N-甲基嗎啉、N-甲基哌啶或二氫稜胺得到的銨鹽。

本發明化合物可以以立體異構形式存在，該立體異構形式可以表現為像與鏡像（對映體），或者不為像與鏡像（非對映異構體）的關係。本發明涉及對映體和外消旋形式以及非對映異構體混合物。如同非對映異構體一樣，可以將外消旋形式用已知的方法分離成立體異構純的成分（參見 E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962）。

D, β 或 (S, R)L, β 或 (R, S)

五、發明說明 (4)

D, α 或 (S, S)L, α 或 (R, R)

本發明範圍內的氨基保護基是在肽化學中常用的氨基保護基。

所述保護基最好包括苄氧羰基、3, 4-二甲氧基苄氧羰基、3, 5-二甲氧基苄氧羰基、2, 4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、2-硝基苄氧羰基、2-硝基-4, 5-二甲氧基苄氧羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、烯丙氧基羰基、乙烯氧基羰基、2-硝基苄氧羰基、3, 4, 5-三甲氧基苄氧羰基、環己基羰基、1, 1-二甲基乙氧基羰基、金剛烷基羰基、鄰苯二甲醯基、2, 2, 2-三氯乙氧基羰基、2, 2, 2-三氯-叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基、甲醯基、乙醯基、丙醯基、新戊醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、2, 2, 2-三氯乙醯基、2, 2, 2-三氯乙醯基、苯甲醯基、4-氯苯甲醯基、4-溴苯甲醯基、4-硝基苯甲醯基、苯二甲醯亞氨基、異戊醯基、苄氧基亞甲基、4-硝基苄基、2, 4-二硝基苄基或4-硝基

五、發明說明 (5)

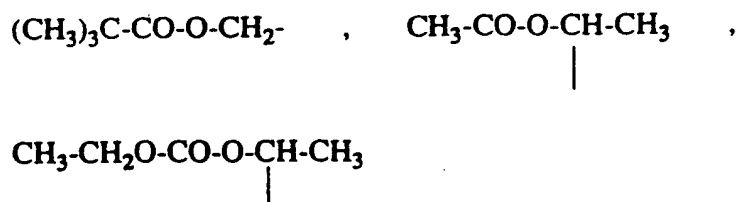
苯基。

在上面定義的 R^1 範圍內，氨基酸 ($-\text{NH}-\text{CHR}-\text{CO}$) 通常代表選自以下系列的天然氨基酸：丙氨酸、天冬醯胺、天冬氨酸、谷氨酸、谷氨醯胺、組氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、蘇氨酸、酪氨酸、精氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、異亮氨酸、賴氨酸、苯丙氨酸、絲氨酸、色氨酸或纈氨酸，當末端氨基以游離的 NH_2 基團存在時，或者末端氨基被上述一個保護基團任意取代時，通過巰基連接通式 (I) 中的氧 ($\text{R}'-\text{O}-$)。

在上面定義的範圍內，羥基保護基通常代表選自以下系列的保護基：三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三異丙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三苯基硅烷基、三甲基硅烷基、乙氧基羰基、苄基、三苯基甲基 (三苯甲基)、一甲氧基三苯甲基 (MMTr)、二甲氧基三苯甲基 (DMTr)、苄氧羰基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、2-硝基苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、叔丁氧羰基、烯丙氧羰基、4-甲氧基苄基、4-甲氧基苄氧羰基、甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、2, 2, 2-三氟乙氧羰基、2, 4-二甲氧基苄基、2, 4-二甲氧基苄氧羰基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、甲氧基乙氧基甲基、〔2-(三甲基硅烷基)乙氧基〕甲基、2-(甲硫基甲氧基)乙氧羰基、四氫吡喃基、苯甲醯基、4-甲基苯甲醯基、4-硝基苯甲醯基、4-氟苯甲醯基、4-氯苯甲醯基或4-甲氧基

苯甲酰基。

優選的在體內能夠分解的酯基是具有下式的基團：



優選的通式 (I) 化合物是下述化合物及其生理上適用的鹽，

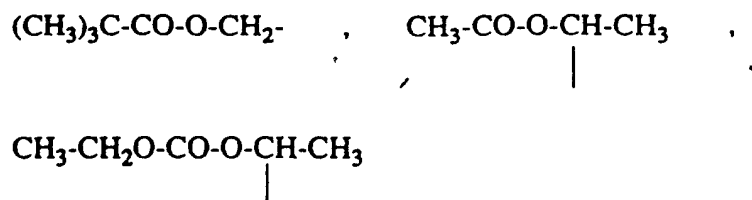
其中 R^1 代表氫、叔丁基二甲基硅烷基、三甲基硅烷基、三苯基甲基、苯甲醯基、4-甲基苯甲醯基或乙醯基，或者 R_1 代表有直到 16 個碳原子的直鏈或支鏈的醯基，

五、發明說明 (7)

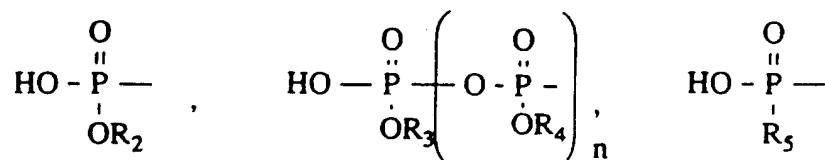
該鹽基可以由羧基任意的取代，

或者 R^1 代表亮氨酸 (Leu)、纈氨酸 (Val)、異亮氨酸 (Ile)、苯丙氨酸 (Phe)、天冬氨酸 (Asp) 或谷氨酸，在它們的 NH 官能團上任意被叔丁氧羰基 (Boc) 或苄氧羰基 (Z) 取代，

或者 R^1 代表在體內容易分解的具有下式的酯基，



或者 R^1 代表下式基團，



這裡 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，並且它們可以代表氫或金屬鈉原子，

n 代表整數 1 或 2，

R^5 代表有直到 4 個碳原子的直鏈或支鏈的烷基，該烷基可以由氯任意的取代。

特別優選的通式 (I) 化合物是下述化合物及其生理上適用的鹽，其中 R^1 代表氫、叔丁基二甲基硅烷基、4-甲基苯甲鹽基或苯甲鹽基，

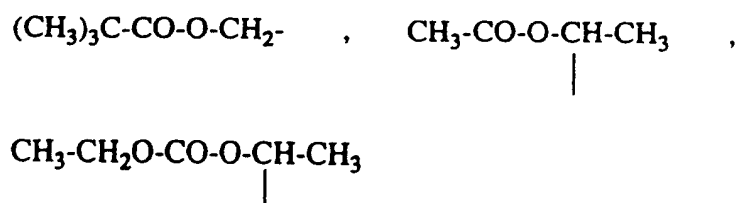
五、發明說明 (8)

或者 R^1 代表有直到 14 個碳原子的直鏈或支鏈的醯基，

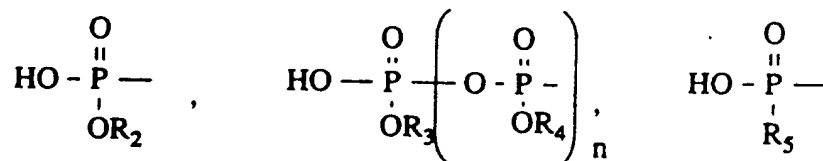
該醯基可以由羧基任意的取代，

或者 R^1 代表亮氨酸 (Leu) 或天冬氨酸 (Asp)，在其 -NH 官能團上可以由保護基 Boc 任意的取代，

或者 R^1 代表在體內容易分解的具有下式的酯基，



或者 R^1 代表下式基團，



其中 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，它們可以代表氫或金屬鈉原子，

n 代表整數 1 或 2

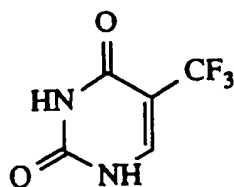
R^5 代表甲基、乙基或氯甲基。

此外，本發明還提供製備本發明通式 (I) 化合物的方法，該方法的特徵在於，

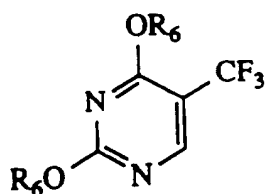
[A] 首先使 5-三氟甲基尿嘧啶 (式 II) 或通式 (III) 化合物在惰性溶劑中與通式 (IV) 化合物反應，如果必要，反應在鹼和 / 或輔助劑存在下進行，得到通式 (Ia)

五、發明說明 (9)

化合物，它或者以 α ， β -異構體混合物形式存在，或者以 α -異構體和 β -異構體的形式存在，

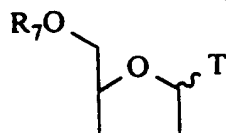


(II)



(III)

式 (III) 中 R_6 代表上述一種硅烷基羥基保護基，最好為三甲基硅烷基，

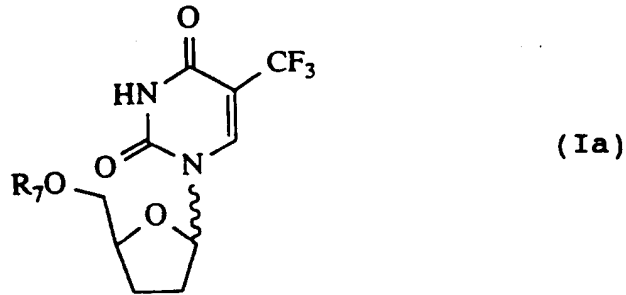


(IV)

式 (IV) 中 R^7 代表上述一種羥基保護基，

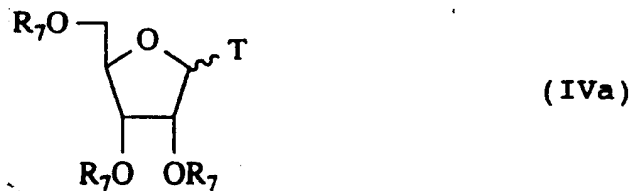
T 代表普通的離去基團，如乙醯氧基、溴、氯、碘、疊氮基、4-硝基苯氧基、對溴苯磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯或氟磺酸酯，最好為溴、氯或乙醯氧基，

五、發明說明 (10)

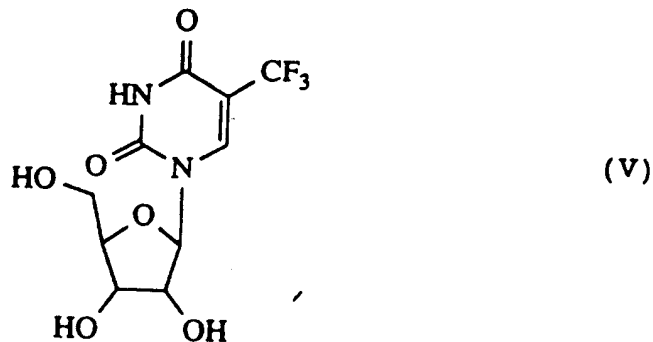


式 (Ia) 中 R^7 的定義同上，或者

[B]使通式 (III) 化合物與通式 (IVa) 化合物，或者使 1-(β -D-呋喃核糖基)-5-三氟甲基-尿嘧啶 (式 V) 與通式 (VI) 化合物在惰性溶劑中反應，如果有必要，加入鹼和/或輔助劑，並且，如果是同時保護連-羥基官能團和/或伯羥基官能團的式 (V) 化合物，隨後游離出連-羥基官能團，得到通式 (VII) 化合物；



式 (IVa) 中， R^7 和 T 的定義同上，

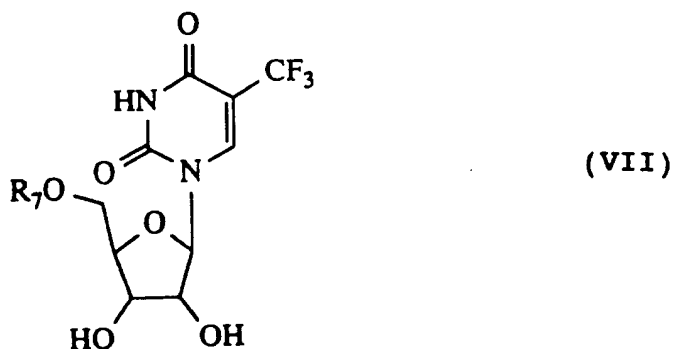


五、發明說明 (11)



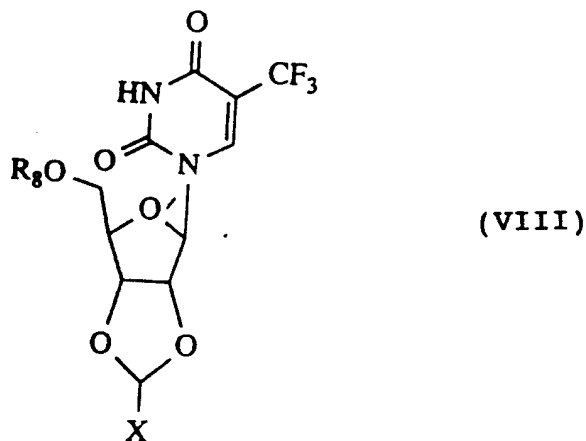
式 (VI) 中， R^7 的定義同上，並且

W 具有上述 T 的定義，並且與 T 可以相同或不同，



式 (VII) 中， R^7 的定義同上，

並且在下一步中，使通式 (VII) 化合物與 1, 1'-硫代羧基二咪唑或原甲酸二甲酯反應，通式 (VII) 化合物轉變成相應的 1, 4-醛縮醇或 1, 3-硫代碳酸酯 (通式 VIII)，



式 (VIII) 中 R^8 與上述 R^7 的定義相同，或者 R^8 代表氫，並且

五、發明說明 (12)

X 代表式 = S 或 $-OCH_3$ 基團，

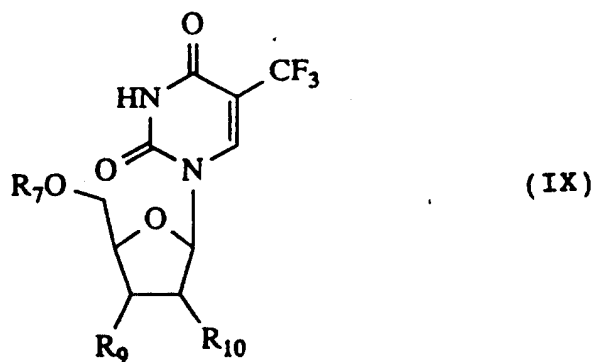
反應在惰性溶劑中和在還原劑存在下進行，如有必要，加入一種催化劑，

並且如果 R^8 代表氫，那麼與乙酸酐經一步反應先將伯羥基官能團保護，同時消除醛縮醇基，並形成雙鍵，然後將雙鍵按通常的方法進行氫化，

並且如果 X 代表式 = S 基團，那麼與三烷基亞磷酸酯，例如三甲基、三乙基或三丙基亞磷酸酯；最好是三乙基亞磷酸酯反應，

在脫除 1, 3-硫代碳酸酯基時，首先在還原劑和催化劑存在下進行還原，再次與 1, 1'-硫代羰基二咪唑反應，並且最後再次進行還原，或者

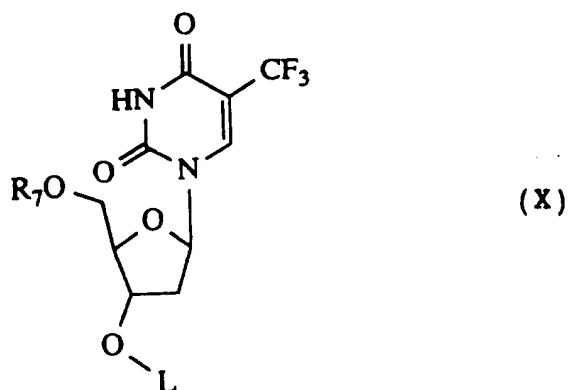
[C] 按 [B] 所述方法，首先使通式 (IX) 化合物與 1, 1'-硫代羰基二咪唑或硫代苯甲醯氯反應，得到相應的硫代羰基化合物 (通式 X)，然後按 [B] 所述方法，將被保護的羥基消除，並使伯羥基官能團脫保護，



式 (IX) 中， R^7 的定義同上，並且 R^9 和 R^{10} 可以相同

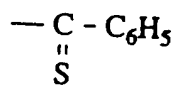
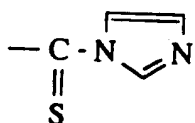
五、發明說明 (13)

或不同，它們可以代表氫或羥基，



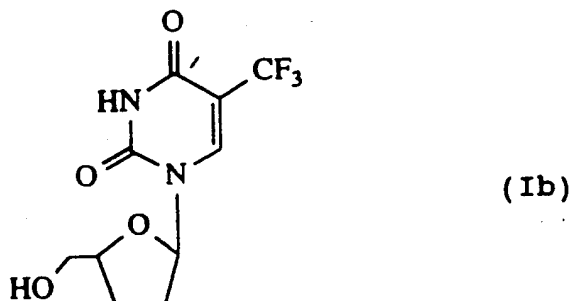
式 (X) 中， R^7 的定義同上，

L 代表下式基團，



或者如果 R^1 不代表氫或磷酸衍生物，那麼

[D] 使 α ， β -2', 3'-二脫氧與三氟甲基尿嘧啶核苷 (式 Ib) 與通式 (XI) 化合物在惰性溶劑中反應，如有必要，加入鹼和/或輔助劑，



五、發明說明 (14)

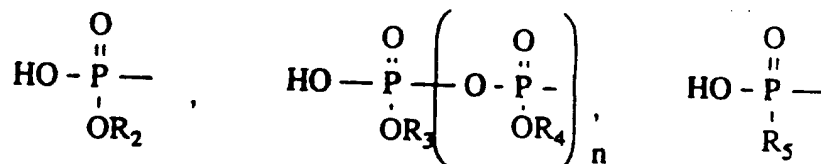


式 (XI) 中 R^{11} 同上述 R^1 的定義，但不代表氫或磷酸衍生物，

Y 有上述 T 的定義，並且與 T 可以相同或不同，
或者如果 R^1 代表上述一種磷酸基團，那麼
首先按通常的方法，用三氯化磷、三咪唑基磷或三氯氧磷使通式 (Ib) 化合物磷醯化，然後如有必要，與三丁銨二磷酸鹽或通式 (XII) 化合物反應，反應在惰性溶劑中進行，如有必要，反應在鹼和鹼金屬鹵化物如碘化鈉存在下進行，



式 (XII) 中 R^{12} 代表下式基團，

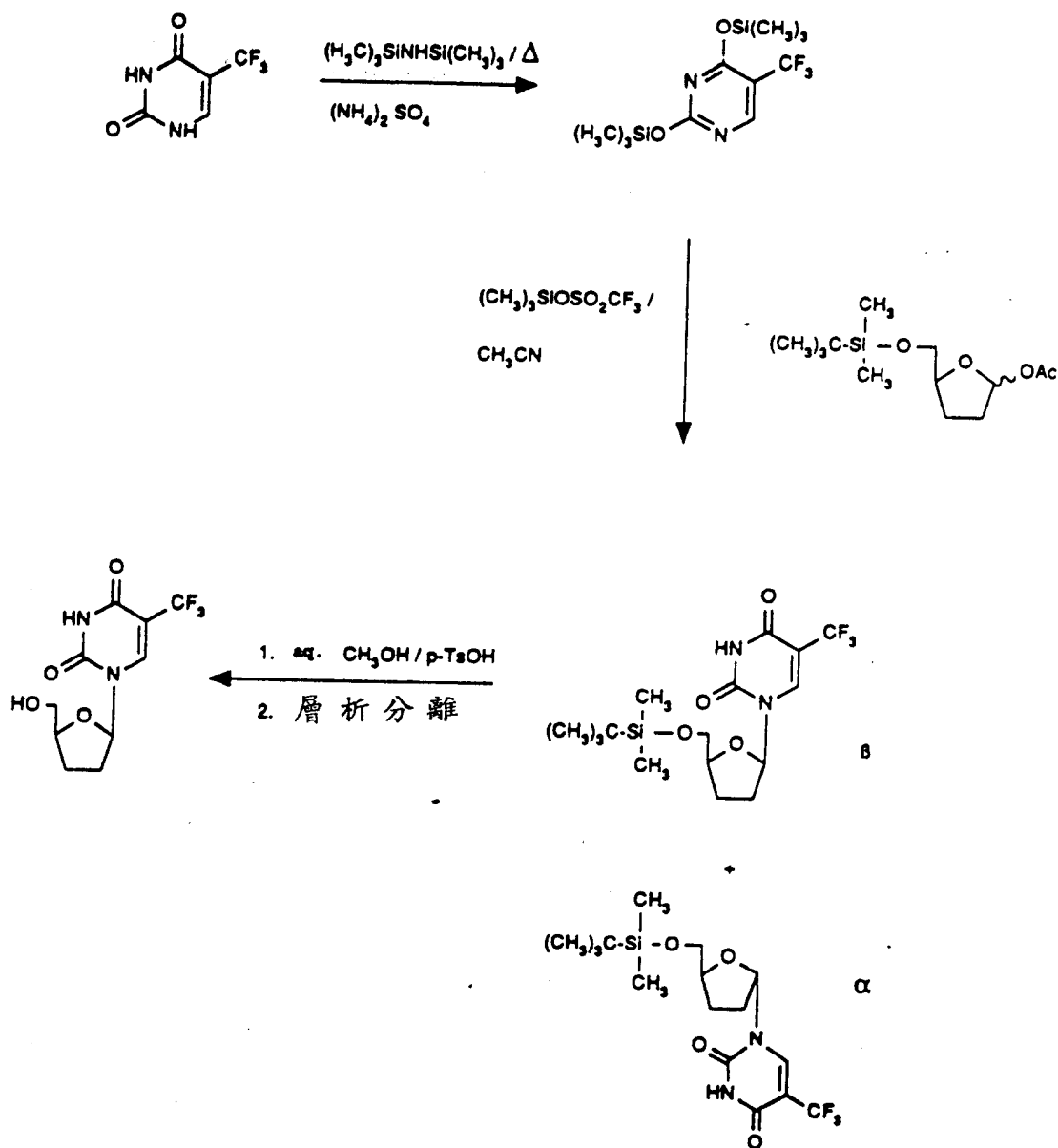


其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 n 的定義同上，

Z 代表鹵素，最好為氯，
並且在游離的羥甲基官能團 ($R^1 = H$) 的情況下，按照通常的方法消除有關的保護基和／或有選擇地進行層析分離。

以下述反應路線為例詳細敘述本發明的方法：

[A]

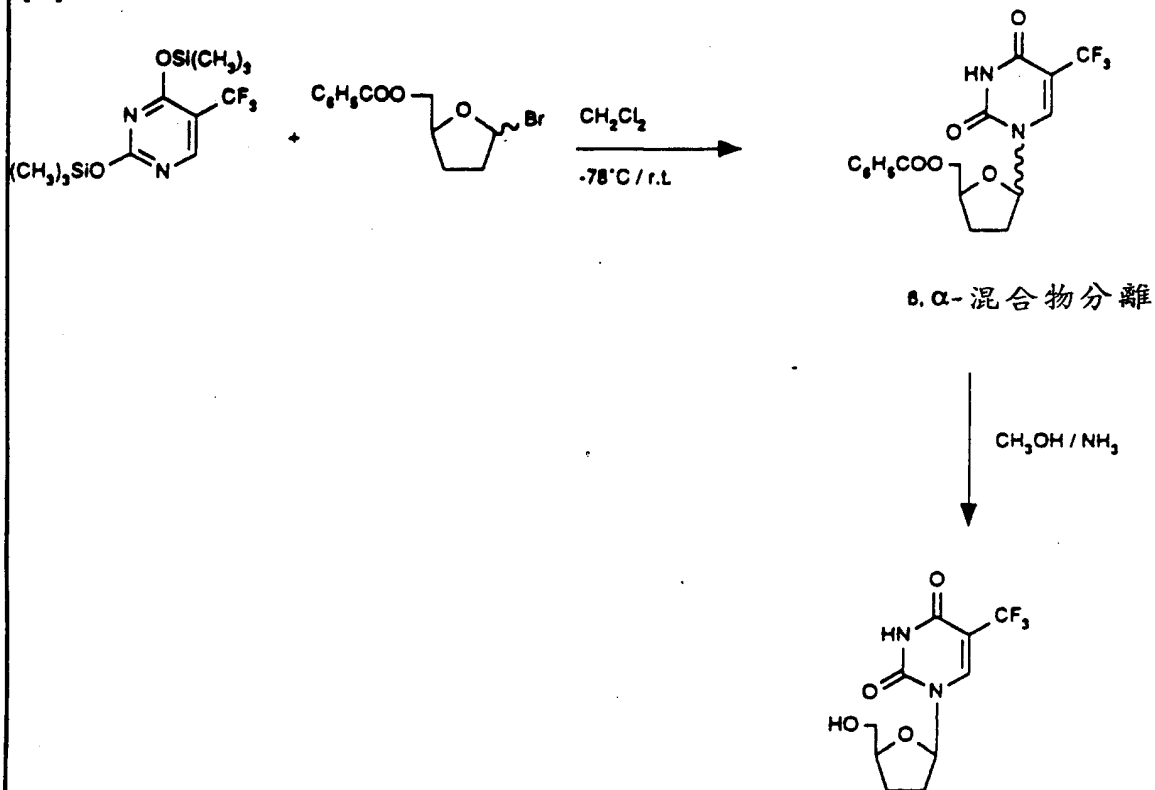


(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明 (16)

[A]

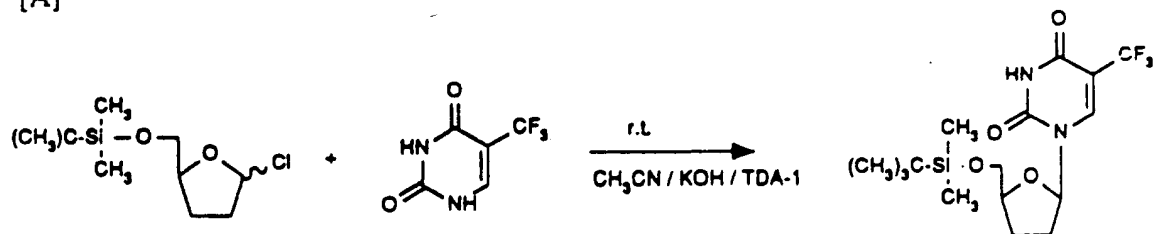


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

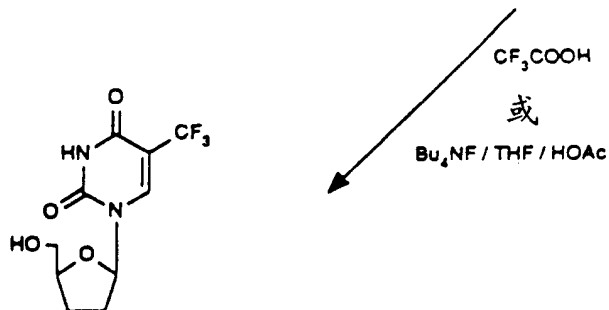
裝·訂·線

五、發明說明 (17)

[A]



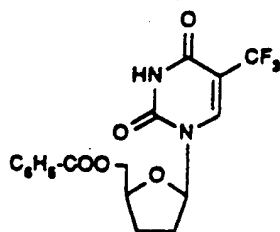
β-α-混合物分離

TDA-1: $N(CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3)_2$ 三 - [2 - (2 -
甲氧基乙氧基) 乙
基] 胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

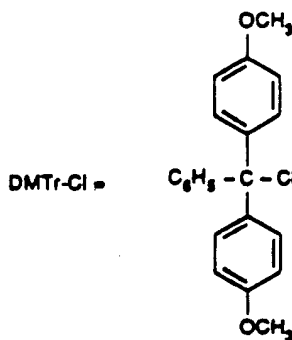
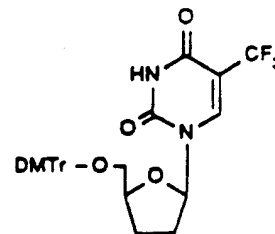
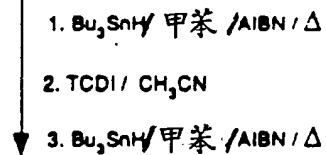
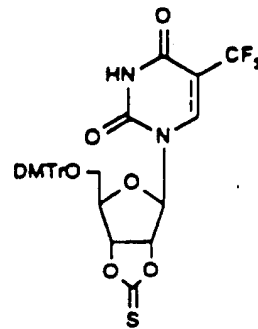
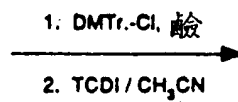
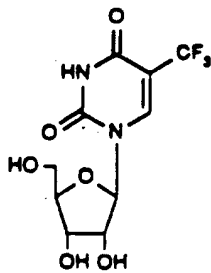
[B]



• TCDI: 1,1'- 硫代羰基二咪唑: $\left(\begin{array}{c} \text{N} \text{---} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array} \right)_2 \text{C}=\text{S}$

五、發明說明 (19)

[B]

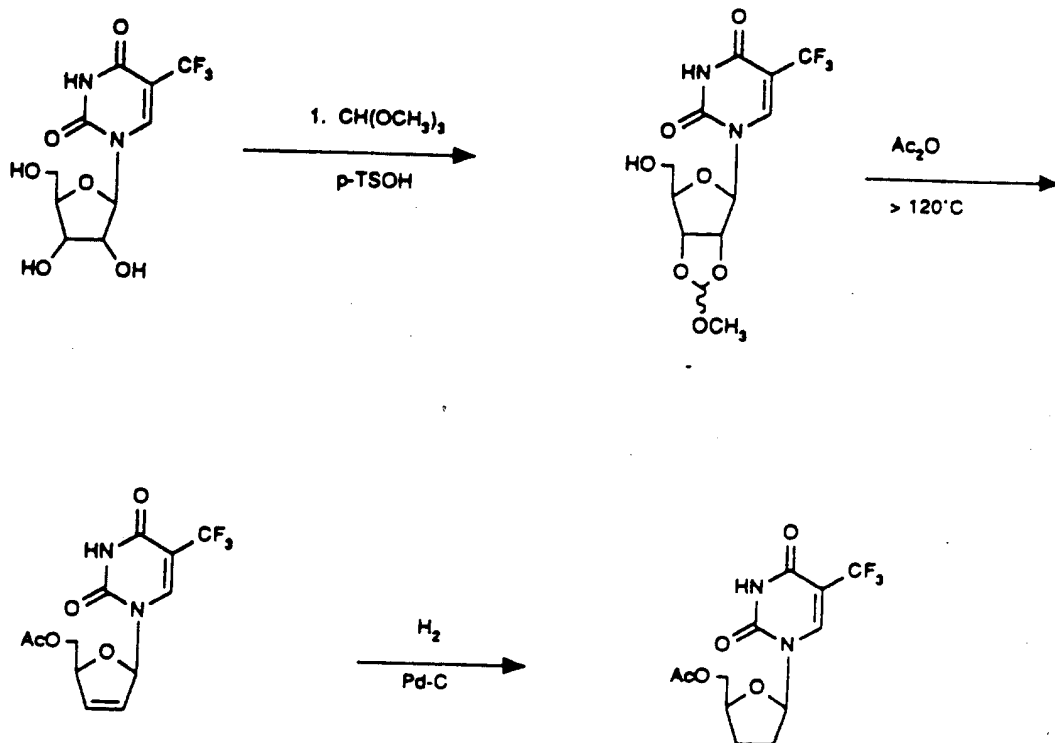


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明 (20)

[B]

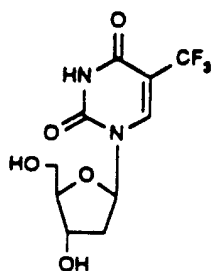
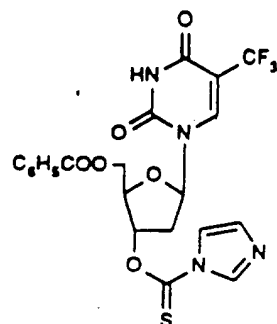


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

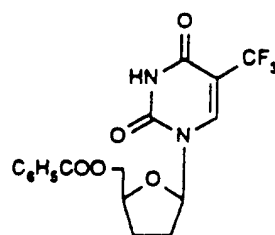
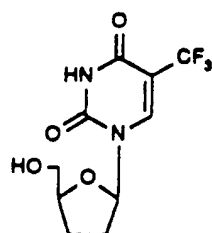
裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

五、發明說明 (21)

[C]

1. C_6H_5COCl / 吡啶2. $TCDI / CH_3CN$ 

或 Bu_3Sn-H / 甲苯 / $AIBN / \Delta$
 或 $(Bu_3Sn)_2O$ / 二噁烷 / $AIBN / \Delta$

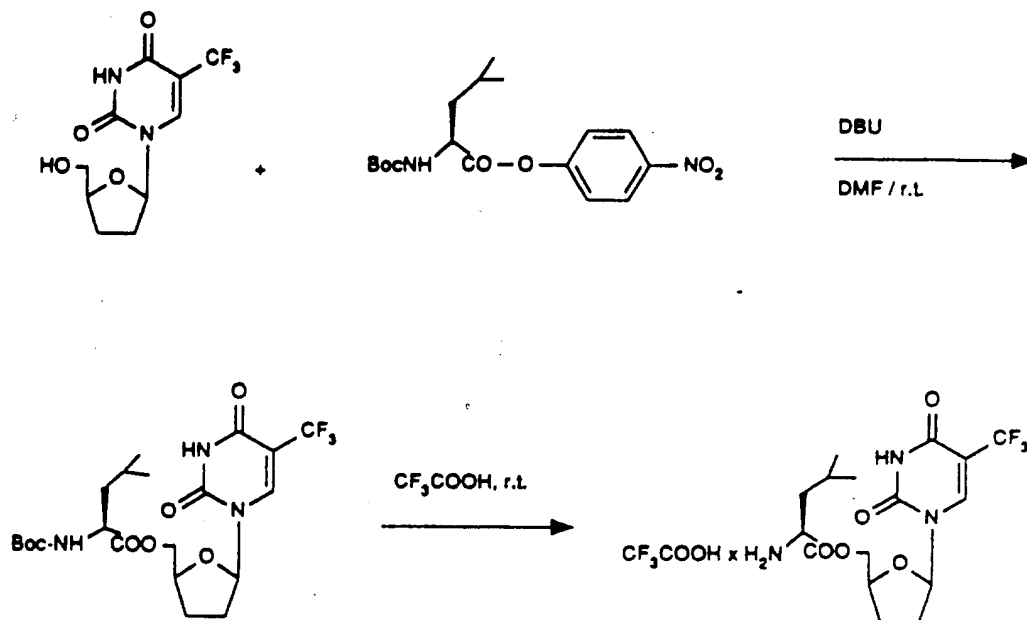
 NH_3 / CH_3OH 

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

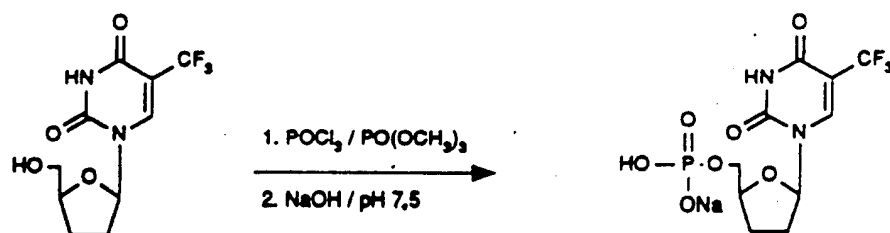
裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

五、發明說明 (22)

[D]



[D]

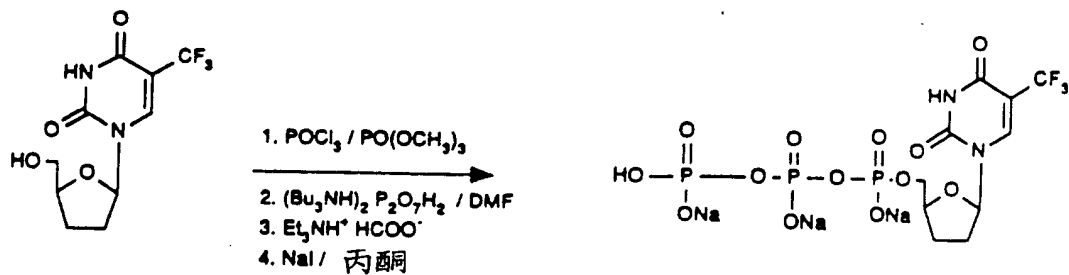


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

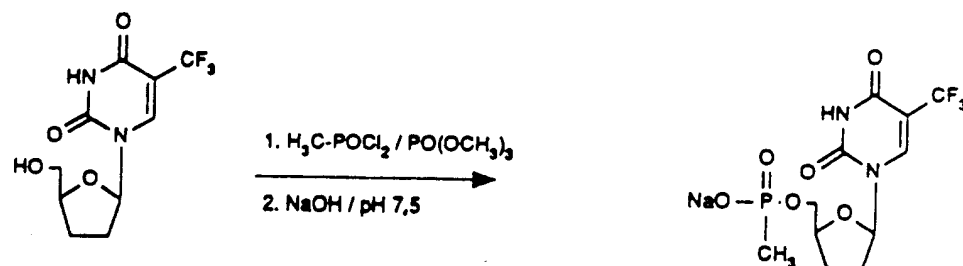
裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (23)

[D]



[D]

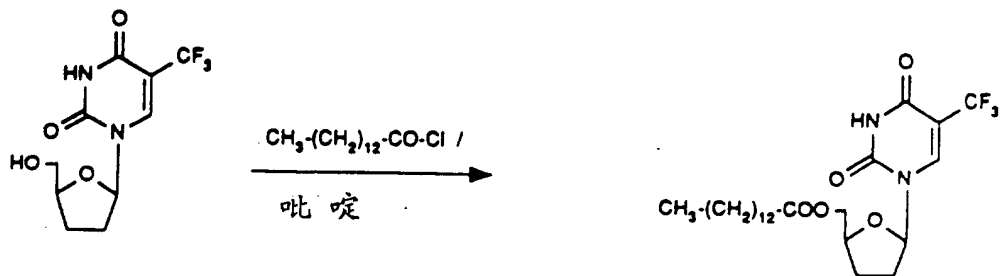


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

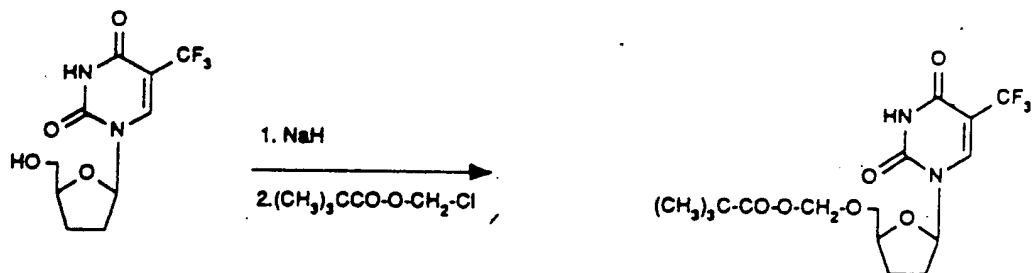
裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (24)

[D]



[D]



本發明通式 (I) 化合物的製備方法可以部分地按下列文獻中已知的類似方法進行：M. Okabe等，J. Org. Chem. 53, 4780 (1980)；V. Farina等，THL 29, 1239 (1988)；F. Seela等，Heterocycles 29, 2193 (1989)；R.R. Webb等，Nucleosides Nucleotides 7, 147

五、發明說明 (25)

(1988); EP 357, 495; EP 199, 451; EP 362, 967; L. Vrang等, Antiviral Res. 7, 139 (1987); EP 366, 385; EP 357, 495; J.S. Driscoll, J. Med. Chem. 30, 862 (1987); H. Shiragami, J. Org. Chem. 53, 5170 (1988)。

本發明的方法[A]-[D]中合適的溶劑為在反應條件下不變化的惰性有機溶劑。優選的溶劑有醚類，如乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇單甲醚或乙二醇二甲醚；鹵代烴類，如二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、三氯甲烷或四氯甲烷；醯胺類，如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺或六甲基磷酸三醯胺；烴類，如苯、甲苯或二甲苯；或乙腈、硝基甲烷、四氫噻吩磺、二甲基亞磺、乙酸乙酯；或醇類，如甲醇、乙醇、異丙醇、丙醇或丁醇，乙二醇或吡啶。也可以應用上述溶劑的混合液。對於方法[A]，優選二氯甲烷和乙腈，對於方法[B]和[C]，優選吡啶和二甲基甲醯胺，對於方法[D]，優選二甲基甲醯胺和磷酸二甲酯。

用於通式(IV)或(IV a)反應的合適的輔助劑有例如三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯或三甲基硅烷基三氟乙酸酯，或路易斯酸如氯化錫(IV)、氯化鈦、氯化鋁(III)、氯化汞(II)或氯化鋅(II)。三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯、氯化錫(IV)、氯化鈦(IV)、氯化鋁(III)或氯化汞(II)是較好的。

五、發明說明 (26)

相對於 1 mol 通式 (IV) 或 (IV a) 化合物，通常應用的輔助劑的量為 0.1 mol ~ 2.0 mol 較好。

合適的鹼是常用的無機鹼或有機鹼。優先選用的鹼包括鹼金屬氫氧化物，如氫氧化鈉或氫氧化鉀，或鹼金屬碳酸鹽，如碳酸鈉或碳酸鉀，或鹼金屬醇鹽，如甲醇鈉或甲醇鉀、乙醇鈉或乙醇鉀，或有機胺如三乙胺、吡啶、甲基吡啶、N 甲基嗎啉、N 甲基哌啶、三 - [2 - (2 - 甲氧基乙氧基) 乙基] 胺，1, 8 - 二氮雜雙環 [5.4.0] - 十一碳 - 7 - 烯 (DBU) 或 1, 5 - 二氮雜雙環 [4.3.0] 壬 - 5 - 烯 (DBN) 或硫酸銨。

相對於 1 mol 通式 (IV)、(IV a)、(VI) 或 (IX) 化合物，在各個情況下通常鹼的用量為 1.0 mol ~ 3.0 mol，最好為 1.0 mol ~ 1.2 mol。

關於具體操作步驟的反應溫度可以在廣泛的範圍內變化。一般來講，反應可以在 -40°C ~ $+170^{\circ}\text{C}$ ，最好為 -40°C ~ $+150^{\circ}\text{C}$ 範圍內進行。

步驟 [A] ~ [D] 中所有的反應可以在常壓、升高的壓力或減壓下進行。反應最好在 0.5 ~ 5 巴壓力下進行。

在通式 (III)、(Ia) 和 (VII) 化合物中消除硅烷基羥基保護基 (R^6 ，如果有 R^7 的話) 可以按通常的方法，例如在氟鹽如氟化四丁銨的作用下進行，如有必要，可加入乙酸和 / 或在上述一種溶劑 (優選四氫呋喃) 中進行，或在醇 (優選甲醇) 中，在對甲苯磺酸存在下進行。

五、發明說明 (27)

在各種情況下相對於 1 mol 通式 (III) 和 (Ia) 化合物，應用氟鹽的量為 1~3 mol，應用的乙酸量為 1~5 mol。

如果 R⁷ 與氧原子一起形成酯基，那麼消除反應通常在上述一種醇，如甲醇或乙醇，最好在甲醇中、在氮存在下進行。

消除反應最好在溫度 -10°C ~ +30°C 範圍內於常壓下進行。

錫的氫化物（例如氫化三丁基錫、氫化三苯基錫），或錫的氧化物（例如氧化四丁基錫）適用於還原通式 (VII) 和 (X) 化合物。優選氫化三丁基錫和氧化四丁基錫。

還原反應在上述一種溶劑中，最好在二噁烷或甲苯中進行。

還原反應適用的催化劑有例如偶氮二異丁腈 (AIBN) 和過氧化二苯甲醯。優選偶氮二異丁腈 (AIBN)。

在各種情況下相對於 1 mol 通式 (VII) 和 (X) 化合物，應用的催化劑量為 0.005~0.5 mol，優選 0.01~0.05 mol。

氫化在上述一種醇例如甲醇、乙醇或丙醇中，於貴金屬催化劑例如鉑、鈀、鈀-動物炭或阮內鎳存在下，在 0°C ~ +50°C，優選在室溫 ~ +40°C，於常壓或升高的壓力下進行。

五、發明說明 (28)

除上述溶劑外，製備本發明通式 (I) 化合物相應的一、二或三磷酸酯和烷基磷酸酯 [D] 合適的溶劑還有磷酸酯，例如磷酸三甲酯或磷酸三乙酯。

用於調節至 pH 7.5 的合適的鹼最好是鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉或氫氧化鉀。

為了製備磷酸酯，最好用三乙銨碳酸氫鹽作為緩沖劑。

就製備通式 (I) 的三磷酸酯而言，與三氯氧磷反應生成的二氯磷酸酯中間體不會水解成一磷酸酯，但是與雙 (三丁銨) 焦磷酸鹽直接反應，得到相應的三磷酸酯。

通式 (VIII) 化合物 ($X = S$) 與三烷基亞磷酸酯的反應按類似文獻 (參見 J. Org. Chem. 1989, 54, 4780) 已知的方法進行。

消除或取代經基保護基和氨基保護基的反應一般按通常的方法，例如 < Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981, 10 ff 和 218 ff > 所述的方法進行。

其中 R^1 代表氨基酸基的本發明通式 (I) 化合物的製備方法 [D] 可以按下法進行：消除相應的保護基，如有必要，用肽化學中常用的方法 (參見 Houben Weyl, Eugen Muller, "Methoden der organischen Chemie (有機化學的方法)", Volume XV/1 和 XV/2, Georg

五、發明說明 (29)

Thieme Verlag, Stuttgart, 1974) , 與相應羧酸的活性衍生物反應並與游離的羥甲基官能團進行酯化。在該情況下, 最好用 1, 8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 作為鹼。

5-三氟甲基尿嘧啶 (式 II) 是已知的。

通式 (III) 化合物本身是已知的, 或者可以按文獻已知的方法製備 (例如參見 Khim Geterotsikl. Soedin, (8), 1128~31, (1), 101~10 和 THL, 22 (11), 1029~32) 。

通式 (IV) 和 (IVa) 化合物本身是已知的, 或者可以按文獻已知的方法製備 (例如參見 J. Org. Chem. 53, 4780 (1988); THL 29, 1239 (1988) 和 Heterocycles 29, 2193 (1989); Khim. Geterotsikl. Soedin (1), 101~10 和 (8), 1128~31) 。

通式 (Ia) 和 (Ib) 化合物是新的, 可以按以上所述的方法製備。

通式 (V)、(VI) 和 (IX) 化合物本身是已知的, 或者可以按通常的方法製備 (參見 J. Med. Chem. 30 (2), 440~4; JP 63, 188, 696) 。

某些通式 (X) 化合物以前已有報道, 例如其中 L 代表 $-(C=S)-C_6H_5$ 的通式 (X) 化合物 (參見 JP 028,408), 或者是新的, 並可以按上述方法進行製備。

通式 (VI) 化合物是已知的 (參見 Anal. Biochem.

五、發明說明 (30)

60, 608 (1974); MSD Book 2, 371 A)。

通式 (XI) 和 (XII) 化合物是已知的 (參見 Houben-Weyl, Engen-Muller, Methoden der organischen Chemie (有機化學的方法), Volume XV/1和 XV/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974和 Amino Acids, G.C. Barrett, London, New York, Chapman and Hall, 1985)。

令人驚奇地發現, 本發明的式 (I) 化合物具有非常強的特異性抗乙型肝炎病毒 (HBV) 作用。用乙型肝炎病毒 DNA 轉染的肝細胞瘤細胞 (HEP G2.2.15) 檢測本發明化合物的效果。

按參考文獻 (Sells, M.A.; Chen, M.L., Acs, G., Proc. Natl. Acad. Sci. USA PP.1005~1009, Vol. 84 (1987)) 所述的 HBV 試驗體系測定以下所列實例化合物的效果。

轉染的肝細胞瘤細胞 (HEP G2.2.15) 與不同濃度的各個化合物一起進行溫育。用本發明化合物處理轉染的肝細胞瘤細胞株 HEP G2.2.15, 可以證實在上清液中出現特異性 HBV DNA 病毒和乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 水平減少的情況。此外還發現, 本發明化合物使肝炎病毒的複製中間體減少。在 PEG 沉澱之後測定細胞培養物上清液中 HBV DNA 的含量。用非放射性標記的 HBV 基因組 DNA 標本進行測定 [Pauly, P., 1982, P.H.D. Thesis,

五、發明說明 (31)

University of Gottingen, F.R.G.; Kochel等, 1990, EMBL, Accession No.X 51790]。用市場上可以買到的 Elisa試劑同時測定對HBsAg形成的影響。IC₅₀值是在上述試驗條件下引起上清液中50% HBV DNA抑制的底物濃度。

實例化合物號	IC ₅₀ (nM)
2	0.01
5	>0.25

採用結晶紫染色法或在細胞DNA中加入放射性標記的胸苷，同時也可以證實本發明化合物可能存在的細胞毒作用。

此外，在比較試驗中應用的已知物質DDA和DDC（參見Ueda等，Virology 169: 213~216 (1989)）表明，此述試驗體系中DDA的IC₅₀值>100 μM，DDC的IC₅₀值等於5 μM。

通過與HEL和MEF細胞一起溫育，檢驗實例2化合物對其他細胞的作用。結果表明，實例2化合物的濃度高達250 μM時對上述細胞的生存沒有影響。

在治療由HepDNA病毒，如乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒或丁型肝炎病毒所引起的病毒性肝炎，尤其是乙型肝炎病毒所引起的病毒性肝炎中，本發明化合物是人類用藥中的有效物質。

作為人用藥物的適應症其範圍有：例如治療慢性乙、

五、發明說明 (32)

丙和丁型病毒性肝炎感染，治療急性乙、丙和丁型病毒性肝炎感染，尤其適用於治療慢性和急性乙型病毒性肝炎感染。

本發明還包括藥用製劑，該製劑除了含有無毒的惰性藥用合適的賦形劑之外還含有一個或一個以上的式 (I) 化合物，或者該製劑由一個或一個以上有效的式 (I) 化合物構成，本發明也包括製備上述製劑的方法。

在上述藥用製劑中應該含有式 (I) 化合物活性物質，其含量占混合物總重量的 0.1~99.5% 較好，最好占混合物總重量的 0.5~95%。

除了含式 (I) 化合物之外，上述藥用製劑還可以含有其他藥學活性物質。

可以按已知方法按通常的方式製備上述藥用組合物，例如將一種或一種以上的活性物質與一種或一種以上的賦形劑混合。

為了獲得所希望的結果，在人用藥物和獸用藥物方面，給予以下劑量的一種或一種以上本發明的活性物質一般證明是有利的：每千克體重每 24 小時給予的總量為 0.5~500mg，最好為 1~100mg，如有必要，可以分成斷個單次劑量給藥。單次劑量含有一種或一種以上的活性物質，其劑量為每千克體重 1~80mg 較好，最好為 1~30mg。但是，偏離上述劑量範圍也是必然的，在根據下述因素確定給藥劑量時尤其如此：需治療病體的情況和體

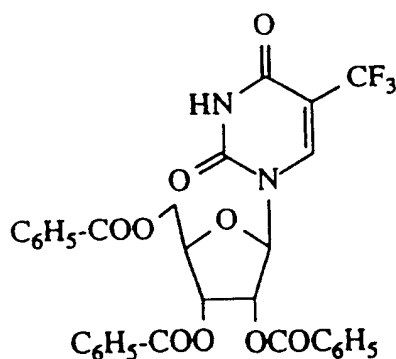
五、發明說明 (33)

重、疾病的性質和嚴重程度、製劑的類型、所用的藥物和服藥的時間以及給藥的間隔。

起始化合物

實例 I

1-〔2, 3, 5-三-(苯甲醯氧基)-β-D-呋喃核糖基〕-5-(三氟甲基)-尿嘧啶



將 5.0 g (27.8 mmol) 5-(三氟甲基)尿嘧啶的 139 ml (0.66 mol) 六甲基二硅烷基胺的攪拌混懸液與 211 mg (1.39 mmol) 無水硫酸銨一起反應，並在氮氣流下加熱回流 5 小時。然後在低真空下蒸除六甲基二硅烷基胺，殘餘物溶於 370 ml 無水乙腈中。加入 13.31 g (26.40 mmol) 1-乙醯氧基-2, 3, 5-三-(苯甲醯氧基)-β-D-呋喃核糖，將混合物冷卻至 0°C，在 30 分鐘內向其中滴加 7.0 ml (36.14 mmol) 三氟甲磺酸三甲基硅烷基酯。移去冷卻浴，接著將反應溶液在室溫下再攪拌 1 小時。然後將其置於 170 ml 飽和 NaHCO₃ 溶液和 200 ml 乙酸乙酯組成的冷卻

五、發明說明 (34)

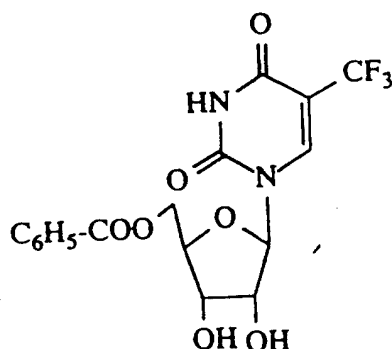
混合液中攪拌。分離兩相，水相用乙酸乙酯萃取2次，每次200ml。合併的萃取液經 MgSO_4 乾燥，在真空下蒸除溶劑，殘餘物經200g硅膠層析（甲苯：乙酸乙酯4：1）。得到15.3g(88%)標題化合物，為無色泡沫狀物質。

$R_f = 0.35$ （甲苯：乙酸乙酯4：1）

MS (FAB) $m/z = 625$ ($M+H$)⁺

實例 II

1-（5-苯甲酰氧基-β-D-呋喃核糖基）-5-（三氟甲基）尿嘧啶



按 S.N. Shino等，Tetrahedron 41, 5503 (1985) 類似的方法，於0°C向2.36g(43.6mmol) 甲醇鈉的200 ml 無水THF的攪拌混懸液中分次加入10.90g(17.50mmol)乾燥的實例 I 化合物。移去冷卻浴，然後將反應混合物於0°C攪拌1小時，並通過加入Dowex 50 W-X4離子交換劑（H⁺型）進行中和（pH 6.5）。濾除離子交換劑，用乙醇洗滌3次，每次20ml。濾液在真空下濃縮至乾，並經

五、發明說明 (35)

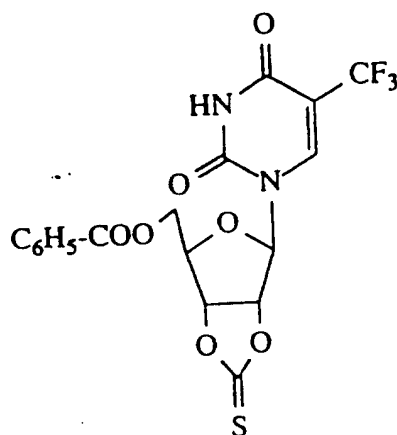
285 g 硅膠層析 (二氯甲烷 : 甲醇 95 : 5) 。得到 4.48 g (62%) 標題化合物，為無色結晶。熔點 186°C。

$R_f = 0.40$ (二氯甲烷 : 甲醇 9 : 1)

MS (FAB) $m/z = 417$ ($M+H$)⁺

實例 III

1 - (5'-O-苯甲醯基 - β -D-呋喃核糖基) - 5-三氟甲基 - 尿嘧啶 - 2', 3'-硫羰碳酸酯



將 3.33 g (8.0 mmol) 實例 II 化合物的 150 ml 無水乙腈溶液分次與 3.60 g (18.16 mmol) 1, 1'-硫代羰基二咪唑反應，並於室溫下攪拌 2 小時。然後在真空下蒸發溶劑，殘餘物經 100 g 硅膠過濾純化 (甲苯 : 乙酸乙酯 3 : 2)。得到 3.26 g (理論值的 89%) 標題化合物，為無色粉末狀物。熔點 133°C (分解)。

$R_f = 0.71$ (乙酸乙酯)

IR (KBr): $\delta = 3188, 3073, 1697, 1469, 1379,$

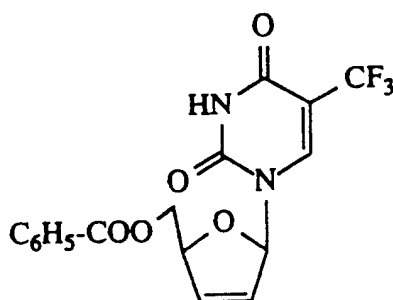
五、發明說明 (36)

1326, 1270, 1144, 1097, 1012, 720 cm^{-1} .

MS (FAB) $m/z=459$ ($M+H$)⁺, 475 ($M+Na$)⁺

實例 IV

5'-苯甲醯氧基-2', 3'-二脫氫-2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷



在氮氣流下向新蒸餾的並預熱至 130°C 的 75ml (66當量) 亞磷酸三乙酯中一次加入 3.00g (6.55mmol) 1-(5'-苯甲醯氧基- β -D-呋喃核糖基)-5-三氟甲基-尿嘧啶-2', 3'-硫羰碳酸酯 (實例 III), 混合物於 130°C (精確!) 加熱 1.5 小時。然後將反應混合物冷卻, 加入 ml 甲苯, 於旋轉蒸發器上濃縮至乾。該過程重複 2 次以上以除去最後殘餘的亞磷酸三乙酯。向仍含有少量甲苯的殘留糊狀結晶中加入 20ml 乙醚, 將其充分攪拌, 抽濾法過濾, 用少量乙醚洗滌並在高真空下經 Sicapent 乾燥。濃縮濾液又得到一定數量的標題化合物。總產量為 1.59g (63%), 為無色結晶。母液經 40g 硅膠層析 (甲苯: 乙酸乙酯 7: 3), 又得到 230mg (9%) 標題化合物。熔點 157°C 。

五、發明說明 (37)

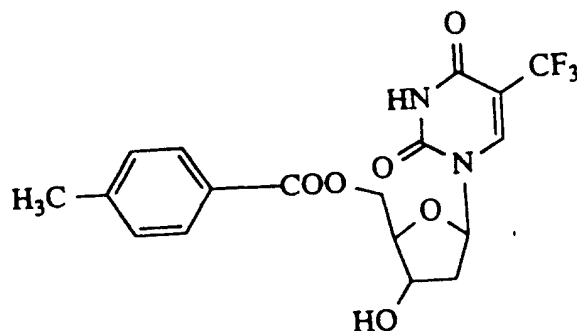
$R_f = 0.24$ (甲苯 : 乙酸乙酯 7 : 3)

MS (FAB-): $m/e = 381$ (M-H)⁻.

IR (KBr): $\nu = 3434, 3181, 3065, 1703, 1462, 1327, 1280, 1147, 1120, 1098, 1043, 708 \text{ cm}^{-1}$

實例 V

2'-脫氧-5'-0-(4-甲基苯甲醯基)-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷



在氮氣流下向冷卻至 0°C 的 593mg (2.00mmol) 2'-脫氧-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷 (Trifluridin®) 的 12 ml 無水吡啶溶液中，在 2 小時內滴加 290 μ l (220mmol) 對甲苯醯氯在 12ml 吡啶中的溶液。

混合物於 0 °C 攪拌 15 分鐘，然後滴加 10ml 無水甲醇以破壞過量的對甲苯醯氯。移去冷卻浴，將反應混合物在真空下濃縮，殘餘物經 85g 硅膠層析 (二氯甲烷 : 甲醇 9 : 1)，得到標題化合物 (71%)，為無色結晶。熔點 214°C。

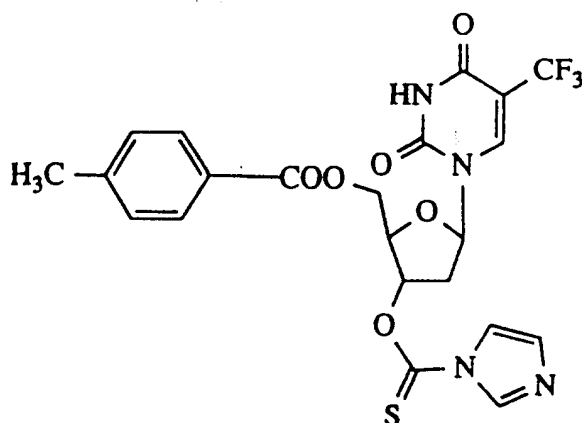
$R_f = 0.31$ (二氯甲烷 : 甲醇 9 : 1)

五、發明說明 (38)

MS (FAB) : $m/e = 415 (M+H)^+$

實例 VI

2'-脫氧-3'-O-(咪唑基-硫代羰基)-5'-O-(4-甲基
苯甲醯基)-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷



將 410mg (0.99mmol) 實例 V 化合物在 15ml 無水乙腈中的混懸液與 353mg (1.98mmol) 1, 1'-硫代羰基二咪唑一起反應，並在室溫下攪拌 25 小時。在真空下不經加熱蒸發溶劑，將殘餘物置於由 10ml 乙酸乙酯、10ml 飽和 NaCl 溶液、5ml 飽和 NaHCO₃ 溶液和 5g 冰組成的混合物中進行攪拌。分出有機相，水相用 10ml 乙酸乙酯萃取。合併的萃取液經 MgSO₄ 乾燥，在真空下蒸發溶劑，將殘餘物與少量乙醚一起研磨。得到 474mg (91%) 硫代羰基咪唑，為無色粉末狀物。熔點 87°C。

$R_f = 0.30$ (二氯甲烷 : THF 4 : 1)

MS (FAB) $m/e = 525 (M+H)^+$

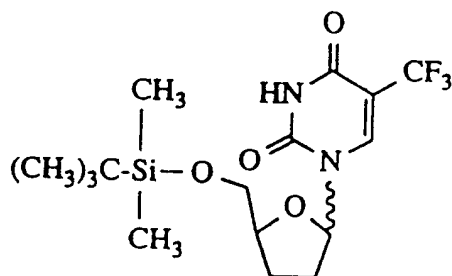
五、發明說明 (39)

IR (KBr): $\nu = 3424, 1700, 1128 \text{ cm}^{-1}$ 。

製備實例

實例 1

α, β -5'-(叔丁基二甲基硅烷基)-2', 3'-二脫氧
-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷
(端基異構體混合物)



在氮氣流和 20mg (0.15mmol) 硫酸銨存在下，將 0.54g (3.0mmol) 5-(三氟甲基)-尿嘧啶 (於 80°C 乾燥 24 小時) 和 21.1ml (100mmol) 六甲基二硅烷基胺的攪拌混合物於 140°C 加熱 1 小時。使澄清的溶液冷卻，在真空下蒸除揮發性成分。用 5 ml 無水甲苯處理殘餘的油狀物，在真空下再次蒸除揮發性成分。將殘餘的油狀物溶於 40ml 無水乙腈中，加入 0.82g (3.0mmol) 1-O-乙酰基-5-(叔丁基二甲基硅烷基)-2', 3'-二脫氧核糖 [M. Okabe 等, J. Org. Chem. 53, 4780 (1988)]，將混合物冷卻至 -10°C。向該混合物中滴加 0.64ml (3.3mmol) 新蒸餾的三氟甲磺酸酯三甲基硅烷基，接著於 -10°C 攪拌 30 分鐘。反應液再於 50ml 飽和 NaHCO_3 溶液和 50ml 乙酸乙酯的混

五、發明說明 (40)

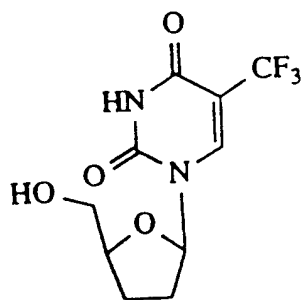
合液中攪拌。分出有機相，水相用 25ml 乙酸乙酯萃取 (2 次)。合併的有機相經 $MgSO_4$ 乾燥。在真空下蒸發溶劑，得到 1.15g (97%) 標題化合物，為油狀物 (端基異構體混合物)，無需進一步純化就可進行下一步反應。

$R_f = 0.83, 0.76$ (乙酸乙酯)

MS (FAB) $m/e = 395$ ($M+H$)⁺ .

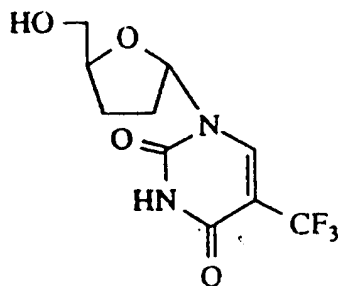
實例 2 和實例 3

β -2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷 (實例 2)



和

α -2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)-反嘧啶核苷 (實例 3)



五、發明說明 (41)

將 1.15g (3.0mmol) 實例 1 得到的端基異構體混合物和 628mg (3.3mmol) 對甲苯磺酸-水合物在 8ml 甲醇和 1.2ml 水中的溶液於室溫攪拌 30 分鐘。然後加入 0.84ml (6.0mmol) 三乙胺。在真空下蒸發溶劑，殘餘物經 130g 硅膠層析 (甲苯：乙酸乙酯 1:1)，得到 303mg (36%) 非極性的 β -異構體 (實例 2)，為無色結晶。熔點 165°C。

$R_f = 0.46$ (乙酸乙酯) ; 0.27 (二氯甲烷：甲醇 9:1) HPLC 純度 > 99.5%

MS (DCI, NH_3) $m/e = 281$ ($M+H$)⁺, 298 ($M+NH_4$)⁺

IR (KBr): 3466, 3192, 3074, 1706, 1461, 1410, 1334, 1286, 1141, 1092, 1066, 1040, 614 cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.90-2.50$ (m, 4H, H-2', H-3'); 3.70, 3.98 (AB, 2H, $J=12.5$ Hz, 2.5 Hz, H-5'); 4.20 (m, 1H, H-4'); 6.01 (dd, 1H, $J=7.0$ Hz, 1.5 Hz, H-1'); 8.98 (s, 1H, H-6).

元素分析 $C_{10}H_{11}F_3N_2O_4$ (280.21)

計算值：C 42.87 H 3.96 N 10.00

實測值：C 42.7 H 4.0 N 9.9

另外還得到 270mg (32%) 極性的 α -異構體 (實例 3)，為無色泡沫狀物。

$R_f = 0.36$ (乙酸乙酯)

HPLC 純度 = 99%

MS (DCI, NH_3) $m/e = 281$ ($M+H$)⁺, 298 ($M+NH_4$)⁺

205043

專利申請案第 81 101706 號

(民國82年1月21日送呈) - 附件二

修正 02.1.21
本年 月 日
補充A 6
B 6

五、發明說明 (42)

IR (KBr): 3348, 1702, 1473, 1412, 1334, 1276, 1129, 612 cm^{-1}

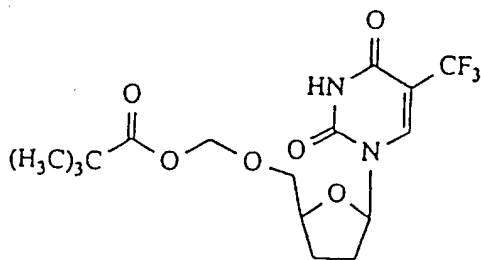
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD): δ = 1.85-2.00 (m, 3H, H-2', H-3'); 2.51 (m, 1H, H-2'); 3.54 (dd, 1H, $J=12.5$ Hz, 6 Hz, H-5'); 3.66 (dd, 1H, $J=12.5$ Hz, 3.5 Hz, H-5'); 4.50 (m, 1H, H-4'); 6.00 (dd, 1H, $J=6.5$ Hz, 5.5 Hz, H-1'); 8.00 (s, 1H, H-6).

另外按如下方法可以製得實例 2 化合物。

向 25mg (0.45mmol) 甲醇鈉的 11ml 無水甲醇溶液中加入 150mg (0.4mmol) 5'-O-苯甲醯基-2', 3'-二脫氧-5-三氟甲基尿嘧啶核苷，混合物於室溫攪拌 1.6 小時。然後加入 Dowex 50×4 離子交換劑 (H^+ 型) 使反應混合物中和，濾除離子交換劑，濾液在真空下蒸發至乾。將其與乙醚/戊烷一起研磨，得到 104mg (93%) 標題化合物，為無色結晶。熔點 165°C 。

實例 4

β -5'-(2, 2-二甲基丙醯氧基甲基)-2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)尿嘧啶核苷



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝·訂·線

五、發明說明 (43)

向冷卻至 0°C 的由 18mg (0.59mmol) 氫化鈉 (濃度為 80 % 的油分散體) 和 1ml 無水 DMF 組成的攪拌混懸液中慢慢地滴加 150mg (0.54mmol) β -2', 3'-二脫氧-5-三氟甲基尿嘧啶核苷的 10ml 無水 DMF 溶液。停止放出氫氣後 (約 2 小時), 加入 89mg (0.59mmol) 新戊醯氧基甲基氣的 1ml 無水 DMF 溶液, 移去冷卻浴, 接著將混合物於室溫下攪拌 70 小時。在真空下蒸除絕大部分的溶劑, 小心操作使溫度不超過 35°C。將殘餘物溶於 10ml 水和 10ml 乙酸乙酯組成的混合液中。分出有機相, 用 10ml 乙酸乙酯萃取水相 (2 次), 合併的有機萃取液經 $MgSO_4$ 乾燥。在真空下蒸發溶劑, 殘餘物經 24g 硅膠層析 (甲苯: 乙酸乙酯 7: 3), 得到 134mg (66%) 標題化合物, 為無色泡沫狀物。

$R_f = 0.58$ (乙酸乙酯)

MS (DCI, NH_3) $m/z = 395$ ($M+H$)⁺, 412 ($M+NH_4$)⁺

IR (KBr): $\delta = 3530, 2983, 1737, 1685, 1473, 1288, 1133, 785\text{ cm}^{-1}$.

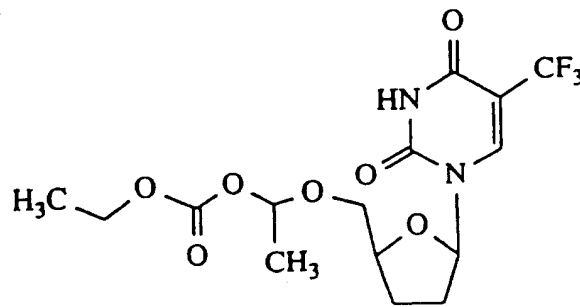
實例 5

β -5'-(1-乙氧羰基氧基-乙-1-基)-2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本)

裝訂線

五、發明說明 (44)



按實例 4 所述方法，由 100mg (0.36mmol) β -2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷和 62mg (0.40mmol) 1-氯-1-乙氧基羧基乙烷進行反應，粗產物經 8g 硅膠層析 (甲苯：乙酸乙酯 1:1) 後，得到 62mg (47%) 標題化合物，為無色結晶。熔點 114°C。

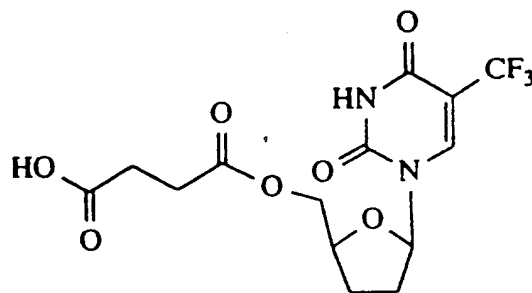
$R_f = 0.33$ (甲苯：乙酸乙酯 1:1)

MS (DCI, NH_3) $m/z = 353$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H}$)⁺,
370 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺.

IR (KBr): δ 3019, 1704, 1277, 1220, 1212 cm^{-1} .

實例 6

β -5-半琥珀酰基-2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷



五、發明說明 (45)

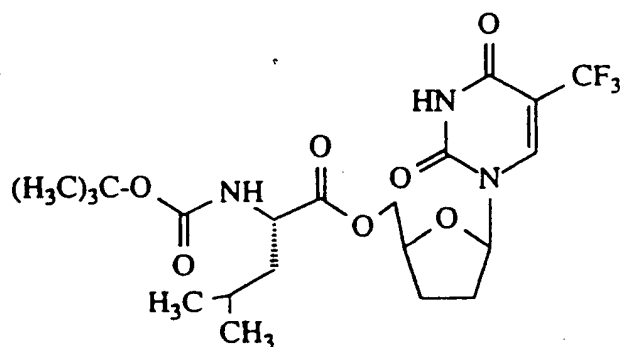
將 100mg (0.36mmol) β -2', 3'-二脫氧-5-三氟甲基尿嘧啶核苷的 4ml 無水吡啶溶液與 54mg (0.54mmol) 琥珀酐一起反應，混合物於室溫下攪拌 65 小時。在真空下蒸發溶劑，粗產物經 30g 硅膠層析 (二氯甲烷：甲醇 9：1)，得到 96mg (70%) 標題化合物，為蒼白色固體。

$R_f = 0.19$ (二氯甲烷：甲醇)

MS (FAB) $m/z = 381$ ($M+H$)⁺

實例 7

5'-O-[(叔丁氧羰基)-L-亮氨酸] 2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷



將 150mg (0.54mmol) β -2', 3'-二脫氧-5-三氟甲基尿嘧啶核苷和 634mg (1.08mmol) (叔丁氧羰基)-L-亮氨酸-4-硝基苯基酯 [Houben-Weyl 15/2 P.33] 的 3 ml 無水 DMF 的攪拌溶液與 162 μ l (1.08mmol) DBU 反應，並於室溫下攪拌 45 小時。然後在真空下蒸除大部分溶劑，將殘餘物溶於 40ml 乙酸乙酯。有機相依次用 10%

五、發明說明 (46)

Na_2CO_3 溶液、水和飽和 NaCl 溶液各 20ml 洗滌，並經 MgSO_4 乾燥。在真空下蒸發溶劑，殘餘物經 40g 硅膠層析（甲苯：乙酸乙酯 1：1），得到 195mg（73%）標題化合物，為無色泡沫狀物。

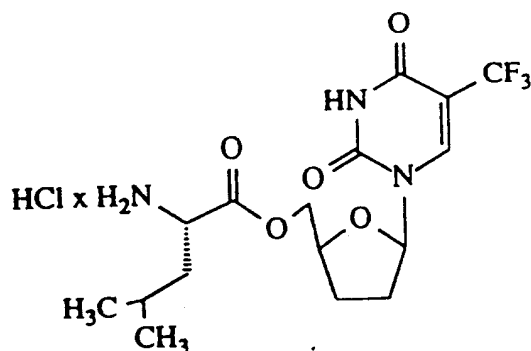
$R_f = 0.69$ （乙酸乙酯）

MS (FAB) $m/z = 494$ ($M+H$)⁺

IR (KBr): $\delta = 2965, 1703, 1470, 1369, 1275, 1162, 1091, 1036 \text{ cm}^{-1}$.

實例 8

5'-O-(L-亮氨酸)-2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷酸鹽



將冷卻至 +5°C 的由 99mg (0.2mmol) 實例 7 化合物和 1ml 無水二噁烷組成的攪拌混懸液與 1ml 4N 氯化氫的無水二噁烷溶液慢慢地反應，並於 +5°C 攪拌 30 分鐘，於室溫攪拌 4 小時。然後加入 5 ml 甲苯，並將混合物在真空下濃縮。重複該過程，然後將殘餘物與 5 ml 乙醚一起研磨，

五、發明說明 (47)

抽濾，並在高真空下用 KOH 乾燥。得到 76mg (96%) 標題化合物，為無色粉末。

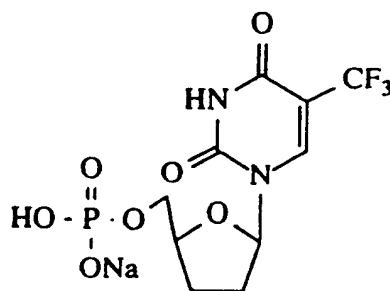
$R_f = 0.44$ (乙腈 : 水 9 : 1)

MS (FAB) $m/z = 394$ ($M+H$)⁺

IR (KBr): $\delta = 3433, 2965, 1701, 1472, 1413, 1276, 1132, 1090, 1038, 616 \text{ cm}^{-1}$.

實例 9

2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷-5'-磷酸酯鈉鹽



將冷卻至 -10°C 的由 100mg (0.36mmol) β -2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)尿嘧啶核苷 (實例 2) 和 1ml 磷酸三甲酯組成的混懸液與 $67 \mu\text{l}$ (0.71mmol, 2當量) 三氯氧磷反應，並於 0°C 攪拌 24 小時。接著將其倒入 10ml 冰水中，用 2N NaOH 調節 pH 為 7.5。水溶液用二氯甲烷和乙醚萃取，直到水溶液不含有機物為止，在真空下濃縮至約 1ml 體積，經 40ml Diaion HP-20 (水) 層析。收集含產物的級份，冷凍乾燥，溶於 1ml 水中，經備用的低壓柱

五、發明說明 (49)

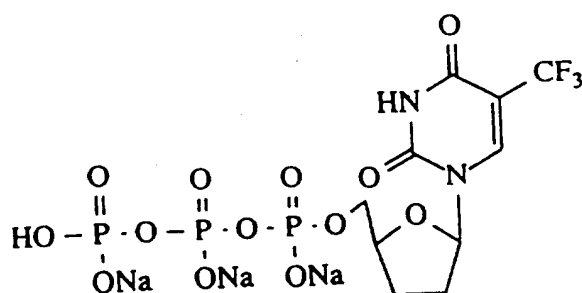
[B型, (310~25) Lichroprep, RP-8 (40-63 μ m)] 層析, 用水洗脫。收集含產物的級份, 並冷凍乾燥。得到 129mg (93%) 標題化合物, 為無色的冷凍乾燥物。

$R_f = 0.69$ (乙腈: 水 8: 2)

IR (KBr): $\delta = 3430, 1702, 1066, 860, 545 \text{ cm}^{-1}$

實例 10

2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)尿嘧啶核苷-5'-三磷酸酯, 三鈉鹽



將冷卻至 0°C 的 150mg (0.54mmol) 2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷 (實例 1) 的 1ml 磷酸三甲酯溶液與 0.11ml (1.2mmol) 三氯氧磷反應, 並於 0 °C 攪拌 18 小時。然後於 0°C 滴加 0.57ml (2.40mmol) 三丁基胺和 6.7 ml (2.70mmol) 0.4M 雙-(三丁基銨) 焦磷酸鹽的 DMF 溶液 [D.E. Hoard 等, J. Am. Chem. Soc., 87 1785 (1965)]。於 0 °C 經 25 分鐘後通過加入 9ml 1M 三丁基銨碳酸氫鹽 (TEAB) 水緩沖液使反應間斷, 並將 pH 調至 7.4。水相用二氯甲烷萃取 5 次, 每次 50ml, 然後加入 4ml Dowex

(請先閱讀請背而之注意事項再填寫本頁)

裝·····訂·····線·····

五、發明說明 (49)

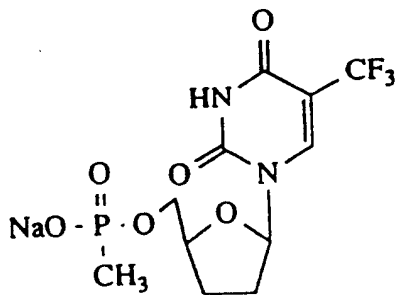
50 W-X4 (H^+ 型) 將混合物調至 pH 1.5。濾去離子交換劑，經用 0.1M TEAB 平衡的澄清濾液在 40ml Sephadex A 25 柱 (Pharmacia) 上層析。該柱用 0.1M ~ 0.5M TEAB 緩沖液進行遞增梯度洗脫 (每 20ml 洗脫液，遞增 0.1M)。將含產物的級份在旋轉蒸發器上濃縮至乾，用少量甲醇處理，再次濃縮至乾。該過程再重複 5 次，然後將粗產物的 3ml 甲醇溶液用 3ml (3mmol) 1M 碘化鈉的丙醇溶液處理，結果析出三磷酸酯鈉鹽。得到的沉澱用 5ml 丙酮洗滌 3 次 (離心)，然後在高真空下經 P_4O_{10} (五氧化二磷) 乾燥。得到 169mg (理論備的 54%) 標題化合物，為無色固體。

$R_f = 0.18$ (乙腈 : 水 4 : 1)

IR (KBr): $\nu = 3433, 1706, 1478, 1277, 1103, 997, 896, 769 \text{ cm}^{-1}$.

實例 11

2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷-5'-甲基磷酸酯



五、發明說明 (50)

將冷卻到 0°C 的 100 mg (0.36 mmol) 2', 3'-二脫氧-5-三氟甲基反嘧啶核苷 (實例 1) 的 1 ml 磷酸三甲酯溶液與 71 mg (0.54 mmol) 甲磷醯二氯反應，於 -22°C 使其靜置 28 小時。反應混合物再用 8 ml 無水二氯甲烷處理，將其加到 25 ml 冷水中，並加入 1N NaOH 溶液將 pH 調到 8.0。水相用二氯甲烷萃取數次，然後冷凍乾燥。粗產物經 Diaion HP 20 (水) 層析，為無色冷凍乾燥物。

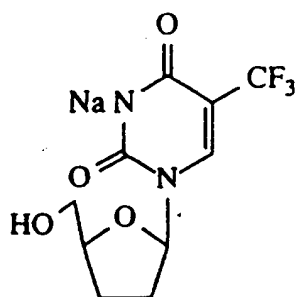
$R_f = 0.32$ (乙腈：水 4：1)

IR (KBr): $\delta = 3448, 1629, 1467, 1201, 949, 808$
cm⁻¹

MS (SIMS) $m/z = 369$ (M+Na)⁺.

實例 12

β -2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷鈉鹽



向冷卻至 0°C 的 105 mg (3.50 mmol) 氫化鈉 (80% 油溶液) 的 5 ml 無水 THF 的攪拌混懸液中滴加 β -2', 3'-二脫氧-5-三氟甲基-尿嘧啶核苷的 10 ml THF 溶液。移去冷卻浴，將混合物攪拌直至氣體完全逸出 (約 10 min)。在

五、發明說明 (51)

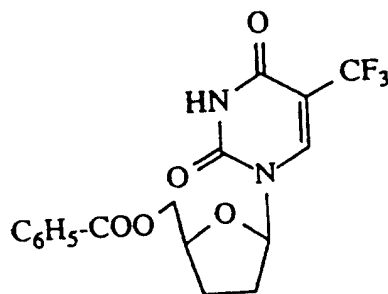
真空下蒸發溶劑，殘餘物溶於20ml蒸餾水中。水相用10ml乙酸乙酯萃取(3次)，在真空下蒸發，直至無殘餘的溶劑，通過微孔膜過濾器(0.22 μ)過濾，並冷凍乾燥。得到971mg(90%)標題化合物，為非常易溶於水的無色冷凍乾燥物。

$R_f = 0.46$ (乙酸乙酯)

HPLC純度: >99%

實例 13

5'-O-苯甲醯基-2', 3'-二脫氧-5-(三氟甲基)-嘓啶核苷



其他可能的制備方法

方法 A:

向120mg預先氫化過的鈹炭(10%)在40ml THF(分析純)中的混懸液中一次加入410mg(1.07mmol)實例IV化合物，混合物在1個氫氣壓下於20°C氫化1小時(如果需要，再加入60mg催化劑，混合物於室溫再催化1小時)。反應結束後(以TLC檢測)，經約10g硅藻土濾除催

五、發明說明 (52)

化劑，並用 THF 洗滌，濾液在真空下濃納，殘餘物經 25 g 硅膠層析（甲苯：乙酸乙酯 3：2）得到 304 mg（74%）標題化合物，為無色泡沫狀物，後者從乙醚／戊烷中緩慢地結晶。熔點 93°C。

$R_f = 0.35$ （甲苯：乙酸乙酯 3：2）

$R_f = 0.56$ （乙酸乙酯）

MS (DCI, NH_3): $m/e = 385$ ($M+H$)⁺, 402 ($M+NH_4$)⁺

IR (KBr): $\nu = 3222, 3084, 1722, 1466, 1412, 1278, 1124, 1084, 1037, 713 \text{ cm}^{-1}$.

方法 B:

將 0.92 g (2.00 mmol) 實例 III 化合物在 50 ml 無水甲苯中的混懸液與 44 mg (0.27 mmol) α, α' -偶氮二異丁腈和 3.90 ml (14.50 mmol) 三-正丁基氫化錫反應並加熱回流 15 分鐘。冷卻後反應混合物在真空下濃縮至乾，殘餘物經 60 g 硅膠層析（甲苯：乙酸乙酯 1：1）。得到 494 mg（理論值的 62%）1-（5-O-苯甲醯基-2 和 3-脫氧- β -D-呋喃核糖基）-5-三氟甲基尿嘧啶的混合物，為無色粉末狀物。

$R_f = 0.46$ （乙酸乙酯）

IR (KBr): $\nu = 3393, 3062, 1720, 1677, 1482, 1282, 1122, 1056, 710 \text{ cm}^{-1}$.

將上述產物溶於 17 ml 無水乙腈中，與 429 mg (2.40 mmol) 1, 1'-硫代羰基二咪唑反應，並於室溫下攪拌 20 小時。

五、發明說明 (53)

在真空下蒸發溶劑，殘餘物經 44g 硅膠層析（甲苯：乙酸乙酯 1：1）。得 417mg（理論值的 68%）相應的硫代羰基咪唑，為無色泡沫狀物。

$R_f = 0.35$ （乙酸乙酯）

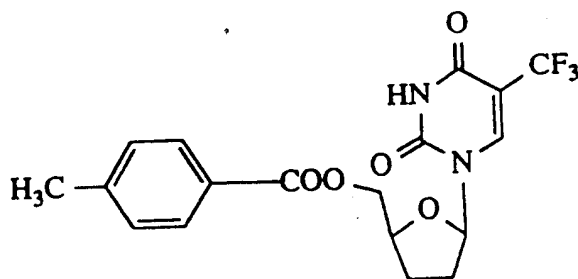
MS (FAB) $m/e = 511$ ($M+H$)⁺

IR (KBr): $\nu = 1700, 1468, 1394, 1338, 1279, 1189, 1115, 1040, 970, 752, 710 \text{ cm}^{-1}$.

將上述產物懸浮於 3ml 無水甲苯中，與 4mg (0.02mmol) α, α' -偶氮二異丁腈和 293 μ l (1.09mmol) 三正丁基氫化錫反應，並加熱回流 30 分鐘。冷卻後在真空下蒸發溶劑，殘餘物經 250g 硅膠層析（甲苯：乙酸乙酯 1：1）。得到 262mg（理論值的 85%）標題化合物，為無色泡沫狀物。物理常數與按照方法 A 所得化合物的物理常數相同。

實例 14

2', 3'-二脫氧-5'-O-(4-甲基苯甲醯基)-5-(三氟甲基)-尿嘧啶核苷



將 347mg (0.66mmol) 實例 VI 化合物在 15ml 無水甲苯中

五、發明說明 (54)

的混懸液與 14mg (0.09mmol) α , α' -偶氮二異丁腈和 1.30ml (4.80mmol) 三正丁基氫化錫反應，並加熱回流 30 分鐘。於卻後在真空下將反應混合物濃縮至乾，殘餘物經 20g 硅膠層析（甲苯：乙酸乙酯 3：2）。得到 243mg（理論值的 70%）標題化合物，為無色泡沫狀物。

$R_f = 0.30$ （甲苯：乙酸乙酯 3：2）

IR (KBr): $\nu = 3422, 1720, 1466, 1281, 1123, 753, 616 \text{ cm}^{-1}$.

MS (FAB) $m/e = 399 (M+H)^+$

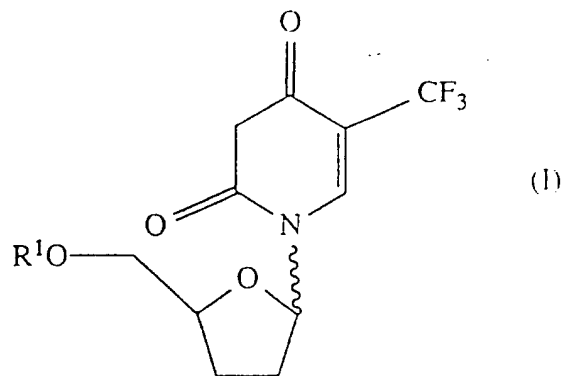
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

經取代 2', 3'-二脫氧-5-三氟甲基尿
嘧啶核苷類, 其製法及其作為醫藥品之用途

本發明公開了式 (I) 2', 3'-二脫氧-5-三氟甲基尿
嘧啶核苷, 它們的制備方法, 以及它們作為藥物, 尤其
是抗肝炎藥物的應用。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

附註：本案已向

國(地區) 申請專利, 申請日期:

案號:

德

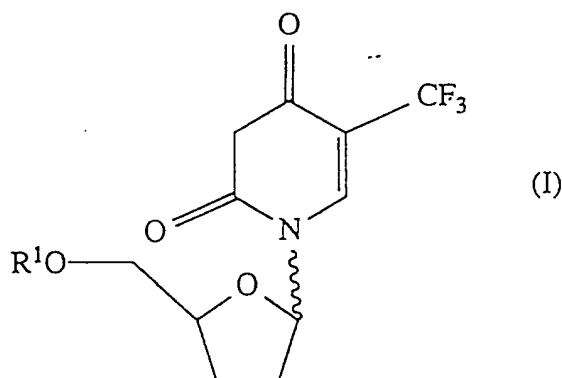
1991年4月5日 案號: P41 10977.5

四、~~文~~發明摘要(發明之名稱：

Substituted 2',3'-dideoxy-5-trifluoromethyluridines,
processes for their preparation and their use in
medicaments

Abstract

The invention relates to 2',3'-dideoxy-5-trifluoromethyluridines,



processes
for their preparation and their use in medicaments
in particular as medicaments against hepatitis.

- 2-A -

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

205043

公告本

修正
補充82.1.21
本 年 月 日A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

專利申請案第81 101706 號

ROC Patent Appln. No. 81 101706

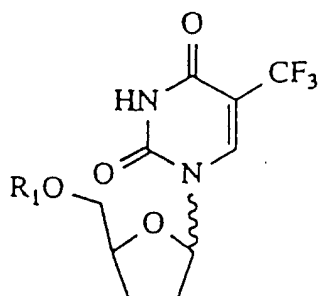
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)

Amended Claims in Chinese - Encl. I

(民國82年1月21日送呈)

(Submitted on January 21, 1993)

1. 通式 I 所示的 2', 3'-二脫氧-5-三氟甲基尿嘧啶核苷類及其生理上適用的鹽，



(I)

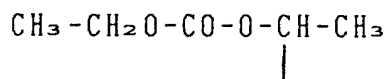
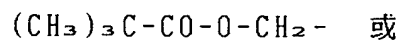
其中 R^1 代表氫、叔丁基二甲基矽烷基、4-甲基苯甲酰基或苯甲酰基，

或者 R^1 代表有直到14個碳原子的直鏈或支鏈的酰基，該酰基可以由羧基任意的取代，

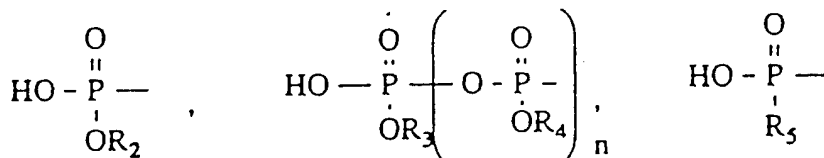
或者 R^1 代表亮氨酸 (Leu) 或天冬氨酸 (Asp)，在其一 NH 官能團上可以由保護基 Boc 任意的取代，

六、申請專利範圍

或者 R^1 代表在體內能夠分解的下述酯基，



或者 R^1 代表下式基團，



其中 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，並代表氫或含金屬鈉原子，

n 代表整數 1 或 2，

R^5 代表甲基或乙基。

2. 一種用於對抗乙型肝炎病毒之醫藥組成物，其係含有一種或多種如申請專利範圍第 1 項之化合物。