(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 06 625 T2** 2004.02.05

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 967 220 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 06 625.5**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 111 945.4**
(96) Europäischer Anmeldetag: **23.06.1999**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.12.1999**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **09.04.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.02.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07H 19/19**
A61K 31/70

(30) Unionspriorität:
17720998 24.06.1998 JP

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, IT, LI, NL, SE

(73) Patentinhaber:
Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, JP

(74) Vertreter:
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

(72) Erfinder:
Yamada, Toshio, Minamiyama, Hyogo, JP;
Yamanishi, Koichi, Toyono-gun, Osaka, JP

(54) Bezeichnung: **Arabinosyladenin-Derivative**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG]

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat mit Resistenz gegenüber dem Metabolismus durch Adenosindeaminase und eine pharmazeutische Verwendung desselben.

[STAND DER TECHNIK]

[0002] Arabinosyladenin (Trivialname: Vidarabin; im folgenden als "Ara-A" bezeichnet) ist gegen DNA-Viren, wie z. B. Herpes-Simplex-Virus (HSV), Herpes-Zoster-Virus, Cytomegalovirus (CMV), Adenovirus, Hepatitisvirus und Vacciniavirus wirksam. Klinisch wird es hauptsächlich als therapeutisches Mittel für infektiöse Erkrankungen mit Herpesvirus verwendet. Allerdings wird Ara-A durch Adenosindeaminase (ADA) im Blut schnell zu Hypoxanthinarabinosid, das schwache antivirale Aktivität hat, metabolisiert. Daher ist es ein Nachteil, daß seine starke antivirale Aktivität in vitro sich in der klinischen Wirksamkeit nicht widerspiegelt. Außerdem ist viel ADA im Verdauungstrakt vorhanden und daher wird Ara-A, das oral verabreicht wird, metabolisiert, bevor es absorbiert wird. Dementsprechend ist eine orale Verabreichung von Ara-A schwierig und derzeit sind nur Salben und Injektionen im Handel erhältlich.
[0003] Bis jetzt wurden verschiedene Versuche zur Stabilisierung von Ara-A durchgeführt, allerdings hat jeder die folgenden Probleme und ist nicht zufriedenstellend.

(1) Ein Verfahren, das Ara-A und einen ADA-Inhibitor gemeinsam verwendet [Sloan, B., et al.: Ann. NY, Acad. Sci. Bd. 284, Seiten 60–80 (1977)]

[0004] Dies ist ein Verfahren, bei dem Ara-A und ein ADA-Inhibitor gleichzeitig verabreicht werden, um Ara-A zu stabilisieren. Es wurde Desoxycoformycin als ADA-Inhibitor verwendet, allerdings wurde eine nachteilige Reaktion durch die Kombination beobachtet, wodurch die Entwicklung aufgegeben wurde.

(2) Ein Verfahren, das ein Prodrug von Ara-A herstellt [Kotra, L. P., et al.: J. Med. Chem., Bd. 39, Seiten 5202-5207 (1996)]

[0005] Dieses ist ein Verfahren, bei dem eine Verbindung als Prodrug verwendet wird, bei der eine Amino-Gruppe in 6-Position von Ara-A mit einer Azid-Gruppe substituiert ist. Diese Azid-Gruppe wird durch Cytochrom P-450 in der hepatischen Mikrosomenfraktion in vivo unter Erhalt von Ara-A zu einer Amino-Gruppe reduziert. Allerdings wird angenommen, daß, selbst bei Vergleich mit dieser Reduktionsreaktion, der Metabolismus durch ADA viel schneller ist, wodurch kaum anzunehmen ist, daß die Konzentration an Ara-A im Blut ansteigt. Obgleich die Autoren das Verhalten des Prodrugs 6-Azido-Ara-A im Blut beschrieben haben, erwähnten sie überhaut nicht, ob das aktive Ara-A selbst im Blut vorlag.

(3) Verfahren, das Ara-A-Derivate verwendet, die gegenüber dem Metabolismus durch ADA resistent sind [Koszalka, G. W., et al.: Antimicorbial Agents and Chemotherapy, Bd. 35, Seiten 1437–1443 (1991); Averett, D. R, et al.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Bd. 35, Seiten 851–857 (1991)].

[0006] Am häufigsten wurden Synthesen von Ara-A-Analoga durchgeführt, die gegenüber dem Metabolismus durch ADA resistent sind. Koszalka et al. führten eine Methylamino-Gruppe, Dimethylamino-Gruppe oder Methoxyl-Gruppe in die 6-Position der Base ein und synthetisierten Ara-A-Analoga mit Resistenz gegenüber dem Metabolismus durch ADA. Dies wird auch in der japanischen Offenlegungsschrift Sho-63/310831 beschrieben. Allerdings zeigten diese Verbindungen keine ausreichende Resistenz gegenüber ADA. Nach den Untersuchungen der Erfinder der vorliegenden Erfindung zeigte die Verbindung, in die Koszalka et al. eine Methylamino-Gruppe eingeführt hatten (Kontrollverbindung C) keine ausreichende Resistenzgegenüber ADA. Die Resistenz der Verbindung, in die eine Methoxyl-Gruppe eingeführt worden war, war ebenfalls schwach. Die Verbindung, in die eine Dimethylamino-Gruppe eingeführt worden war, zeigte Resistenz gegen ADA. Allerdings wird diese Verbindung in vivo leicht zur Monomethyl-Verbindung demethyliert und als Resultat wird sie auch durch ADA metabolisiert.
[0007] Was 2-Alkyl-Derivate von Ara-A angeht, so wird in der japanischen Offenlegungsschrift Sho-55/45625 eine Verbindung beschrieben, in die in 2-Position eine Methyl-Gruppe eingeführt ist (Kontrollverbindung A); eine Verbindung, in die in 2-Position eine Ethyl-Gruppe eingeführt ist (Kontrollverbindung B) wird von Keiko Sato et al. (Chem. Pharm. Bull., Bd. 37, Seiten 1604–1608 (1989)) beschrieben; diese Verbindungen werden

als bekannte Substanzen aufgelistet. Als Resultat der Untersuchungen der Erfinder der vorliegenden Erfindung wurde keine starke antivirale Wirkung erzielt, was in **Fig.** 1 dargestellt ist, selbst wenn eine Niedrigalkyl-Gruppe wie z. B. Methyl oder Ethyl in die 2-Position von Ara-A eingeführt ist. Außerdem sind diese Verbindungen auch bezüglich der Resistenz gegenüber ADA nicht zufriedenstellend.

[PROBLEME, DIE DURCH DIE ERFINDUNG GELÖST WERDEN SOLLEN]

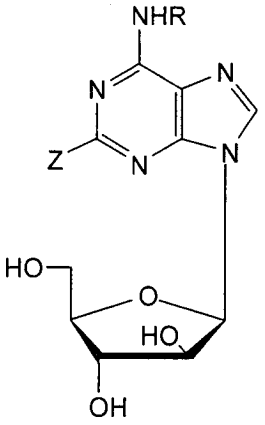
[0008] Die vorliegende Erfindung soll die oben genannten Probleme des Standes der Technik lösen und ein Ara-A-Derivat bereitstellen, das Resistenz gegenüber dem Metabolismus durch ADA hat und das auch eine ausreichende antivirale Wirkung hat.

[MITTEL ZUR LÖSUNG DER PROBLEME]

[0009] Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben intensive Untersuchungen über Ara-A-Derivate, die hohe Resistenz gegenüber ADA haben, durchgeführt und neue 2-substituierte Ara-A-Derivate gefunden, bei denen die oben genannten Nachteile überwunden sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind die Verbindungen, denen eine hohe Resistenz gegenüber dem Metabolismus durch ADA ohne Beeinträchtigung der antiviralen Wirkung von Ara-A verliehen wurde. Folglich zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht nur ein gutes Verhalten im Blut mit ausgezeichneten anhaltenden Eigenschaften, die ebensogut wie die von Ara-A sind, sondern sind auch geeignet, als orales Mittel angewendet zu werden. Daher haben die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe Nützlichkeit als therapeutische oder präventive Mittel für Krankheiten, die durch Infektion mit DNA-Virus wie Herpes-Simplex-Virus (HSV), Herpes-Zoster-Virus,Cytomegalovirus (CMV), Adenovirus, Hepatitisvirus oder Vacciniavirus, verursacht werden.

[BESTER MODUS ZUR DURCHFÜHRUNG DER ERFINDUNG]

[0010] Die vorliegende Erfindung betrifft ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat, das durch die Formel (I) dargestellt wird, und pharmazeutisch annehmbare Salze und Hydrate davon. Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung ein antivirales Mittel, das diese Verbindungen als wirksame Komponente enthält.



(I)

[0011] In der Formel ist Z eine Alkyl-Gruppe mit 4 oder mehr Kohlenstoffatomen, bevorzugt ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen, z. B. Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Dimethylbutyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl oder Dodecyl; ein lineares oder verzweigtes Alkenyl mit 4 oder mehr Kohlenstoffatomen, z. B. Butenyl, Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, Octenyl, Nonenyl, Decenyl, Undecenyl oder Dodecenyl; oder ein lineares oder verzweigtes Alkinyl mit 4 oder mehr Kohlenstoffatomen, z. B. Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl, Octinyl, Noninyl, Decinyl, Undecinyl oder Dodecinyl. R ist Wasserstoff oder ein lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Ethyl., Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek-Butyl oder tert-Butyl.

[0012] Es gibt zwei asymmetrische Kohlenstoffatome in der 2- und 5-Position des Arabinofuranosyl-Rings der Verbindungen der Formel (I), die zu zwei racemischen Formen (±) und demnach vier optischen Isomeren führen. Diese Racemate unterscheiden sich in den relativen Konfigurationen der 2- und 5-Substituenten, die entweder die cis- oder trans-Konfigurationen annehmen können. Die vorliegende Erfindung soll alle Verbindungen der Formel (I) einschließlich der dl-oder racemischen Gemische wie auch ihre getrennten d- und l-Isomeren umfassen.

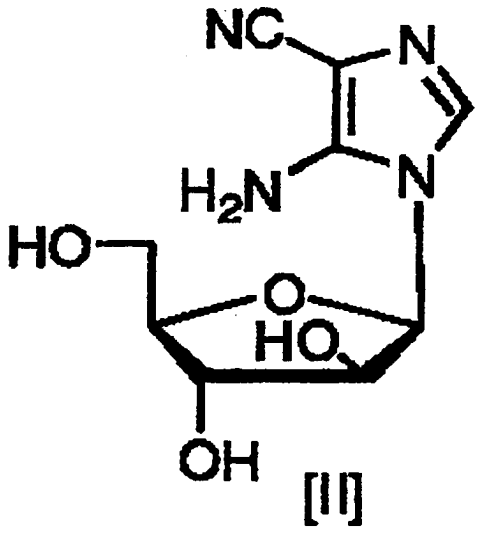
[0013] Bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden im folgenden gegeben.

(1) Ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat, das durch die obige Formel (I) dargestellt wird, und pharmazeutisch annehmbare Salze und Hydrate davon.
(2) Ein substituiertes Arabinosyladenin-Derivat nach (1), worin Z Alkyl mit 4 oder mehr Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 4 oder mehr Kohlenstoffatomen oder Alkinyl mit 4 oder mehr Kohlenstoff atomen ist.
(3) Ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat nach (1) oder (2), worin Z Alkyl oder Alkinyl ist.
(4) Ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat nach (3), worin Z Alkyl ist.
(5) Ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat nach (4), worin Z Alkyl mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen ist.
(6) Ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat nach (5), worin R Wasserstoff ist.
(7) Ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat nach (5), worin R Alkyl ist.
(8) Ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat nach (6), worin R Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.
(9) Ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat nach (3), worin Z Alkinyl ist.
(10) Ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat nach (9), worin Z Alkinyl mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen ist.
(11) Ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat nach (10), worin R Wasserstoff ist.
(12) Ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat nach (10), worin R Alkyl ist.
(13) Ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat nach (12), worin R Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.
(14) Ein antivirales Mittel, das ein 2-substituiertes Arabinosyladenin-Derivat nach einem der Absätze (1) bis (13) als wirksame Komponente enthält.
(15) Ein antivirales Mittel nach (14), das Resistenz gegenüber dem Metabolismus durch Adenosindeaminase hat.
(16) Antivirales Mittel nach (14) oder (15), das ein Präparat zur oralen Verabreichung ist.

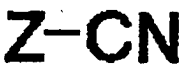
[0014] Die oben genannten neuen Ara-A-Derivate werden z. B. durch das folgende Herstellungsverfahren hergestellt.

(HERSTELLUNGSVERFAHREN NR. 1)

[0015] Wenn 5-Amino-1(β-D-arabinofuranosyl)-4-cyanoimidazol (AICN-Arabinosid), das durch die folgende Formel [II] dargestellt wird, mit einem Nitril, das durch die folgende Formel [III] dargestellt wird, umgesetzt wird, wird 2-substituiertes Ara-A-Derivat, das durch die obige Formel [I] dargestellt wird, in der R Wasserstoff ist, erhalten.



[II]



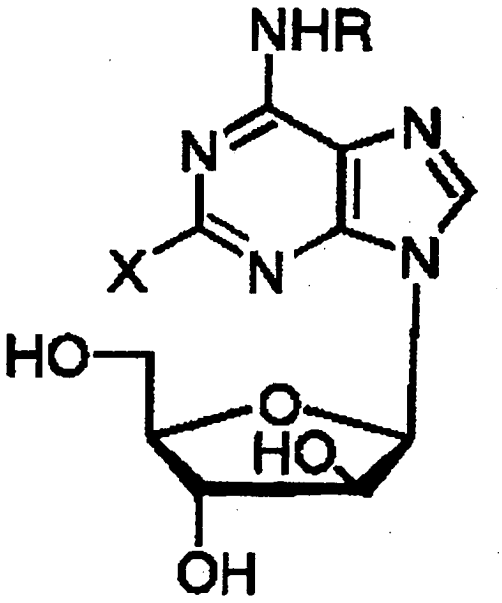
[III]

[In der Formel hat Z dieselbe Bedeutung wie für Formel (I)].

[0016] Die Umsetzung der Verbindung, die durch die Formel [II] dargestellt wird, mit der Verbindung, die durch die Formel [III] dargestellt wird, wird üblicherweise unter Verwendung von einem mol bis zu einem molaren Überschuß oder vorzugsweise von 1 bis 5 mol der Verbindung, die durch die Formel [III] dargestellt wird, pro 1 mol der Verbindung, die durch die Formel [II] dargestellt wird, durchgeführt. Üblicherweise wird bei der Reaktion ein mit Ammoniak gesättigtes Lösungsmittel verwendet. Beispiele für das Lösungsmittel für die Reaktion sind Alkohol wie Methanol und Ethanol; halogenierter Kohlenwasserstoff wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlormethan und Trichlorethan; Ether wie Ethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan; aromatischer Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol und Xylol; aprotisches polares Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril und Ethylacetat; und ein gemischtes Lösungsmittel daraus; unter diesen ist die Verwendung von Alkohol bevorzugt. Die Reaktionstemperatur liegt üblicherweise zwischen Raumtemperatur und 200°C oder vorzugsweise von 150°C bis 200°C. Die Reaktionszeit beträgt üblicherweise 1 Stunde bis 5 Tage oder bevorzugt 1 bis 24 Stunden.

(HERSTELLUNGSVERFAHREN NR. 2)

[0017] Wenn eine Verbindung, die durch die folgende Formel [IV] dargestellt wird:



[IV]

[In der Formel hat R dieselbe Bedeutung wie in der Formel (I) und ist X Halogen].

[0018] Mit einem Alkin, das durch die folgende Formel [V] dargestellt wird:

R'-C≡CH [V]

[in der Formel ist R' Alkyl.]

umgesetzt wird, wird ein 2-substituiertes Ara-A-Derivat, das durch die obige Formel [I] dargestellt wird, worin Z eine Alkinyl-Gruppe ist, erhalten. In diesem Fall wird eine Alkinyl-Gruppe in die 2-Position eingeführt werden und kann durch ein herkömmliches Verfahren unter Erhalt einer Alkyl-Gruppe oder eine Alkinyl-Gruppe reduziert werden.

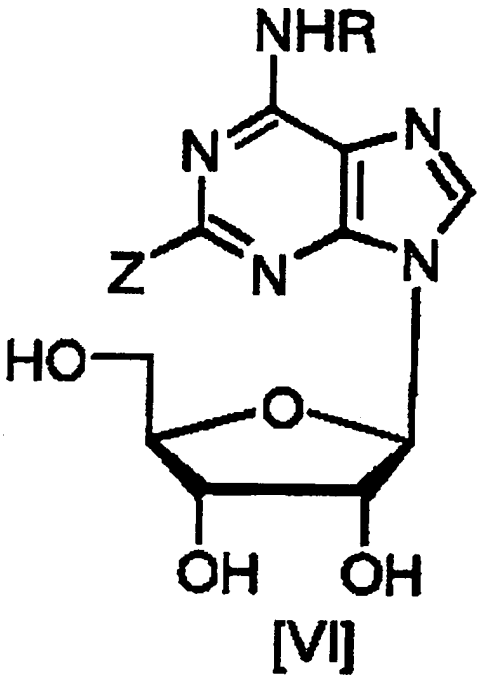
[0019] Die Reaktion der Verbindung, die durch die Formel [IV] dargestellt wird, mit der Verbindung, die durch die Formel [V] dargestellt wird, wird unter Verwendung 1 mol bis zu einem einmolaren Überschuß oder vorzugsweise unter Verwendung von 1,2 mol der Verbindung der Formel [V] pro 1 mol der Verbindung der Formel [IV] durchgeführt. Die Reaktion wird durchgeführt, indem 0,01 bis 1 mol oder vorzugsweise 0,1 mol Bistriphenylphosphin-Palladium(II), 0,5 bis 2 mol oder vorzugsweise 0,5 mol Kupfer(II)-iodid und 1 bis 5 mol oder vorzugsweise 1,2 mol Triethylamin zu 1 mol der Verbindung, die durch die Formel [IV] dargestellt wird, gegeben werden. Bei der Durchführung dieser Reaktion ist es bevorzugt, daß X in der Verbindung, die durch die Formel [IV] dargestellt wird, ein Iodatom ist. Beispiele für das Lösungsmittel zur Reaktion sind Alkohol wie Methanol

oder Ethanol; halogenierter Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlorethan oder Trichlorethan; Ether wie Ethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan; aromatischer Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol oder Xylol; aprotisches polares Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid, Acetonitril oder Ethylacetat; und ein gemischtes Lösungsmittel davon, wobei die Verwendung von Alkohol bevorzugt ist. Die Reaktionstemperatur liegt üblicherweise zwischen Raumtemperatur und 150°C oder bevorzugter zwischen 50°C und 100°C. Die Reaktionszeit beträgt üblicherweise 1 bis 8 Stunden oder vorzugsweise 1 bis 5 Stunden.

[0020] Eine Reduktion des 2-Alkinyl-Derivats kann durch ein Alkalimetall wie Natrium oder Lithium oder durch katalytische Reduktion unter Verwendung von Palladium-Kohle oder Raney-Nickel erfolgen, obgleich die Verwendung von Palladium-Kohle bevorzugt ist.

(HERSTELLUNGSVERFAHREN NR. 3)

[0021] Die Hydroxyl-Gruppen in den 3- und 5-Positionen einer Zuckergruppierung des 2-substituierten Adenosin-Derivats, das durch die folgende Formel [VI] dargestellt wird:



[VI]

[0022] [In der Formel haben Z und R dieselben Bedeutungen wie in der Formel (I).] werden in geeigneter Weise geschützt und dann wird eine sterische Umlagerungsreaktion für die 2-Position der Zuckergruppierung durchgeführt, worauf sich eine Entfernung der Schutzgruppe nach der Reaktion anschließt und ein 2-substituiertes Ara-A-Derivat, das durch die obige Formel [I] dargestellt wird, erhalten wird. Beispiele für die Schutzgruppe sind eine Niedrigalkylsilyl-Gruppe, z. B. Trimethylsilyl, tert-Butylsilyl und Tetraisopropyldisilyloxyl; eine Niedrigalkoxymethyl-Gruppe wie Methoxymethyl und Methoxyethoxymethyl, und eine Aralkyl-Gruppe wie z. B. Trityl; unter diesen ist eine Tetraisopropyldisiloxyl-Gruppe besonders bevorzugt. Die Umlagerungsreaktion in der 2-Position kann durch ein Verfahren, bei dem eine Alkylsulfonyl-Gruppe, wie z. B. eine Trifluormethansulfonyl-Gruppe, eine Tosyl-Gruppe oder eine Mesyl-Gruppe, oder eine Arylsulfonyl-Gruppe als Austrittsgruppe eingeführt wird, gefolgt von einer Hydrolyse, ein Verfahren, bei dem eine DMSO-Oxidation unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid und Essigsäureanhydrid als Aktivatoren durchgeführt wird und sich eine Reduktion mit Natriumborhydrid anschließt, oder eine Mitsunobu-Reaktion [Mitsonobu, 0.: Synthesis, Seite 1 (1981)] erfolgen. Die Entfernung der Austrittsgruppe kann entsprechend ihrem Typ variieren und kann nach einem Verfahren von Green, T.W. [Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] oder einem dazu ähnlichen Verfahren durchgeführt werden.

[0023] Die Verbindungen, die durch die Formeln [II], [III], [V], [VI] und [VII] dargestellt werden und als Ausgangsmaterialien in den obigen Herstellungsverfahren eingesetzt werden, können im Handel bezogen werden oder können nach einem Verfahren, das in der Literatur beschrieben ist, oder nach einem dazu ähnlichen Verfahren synthetisiert werden. Die Verbindungen, die durch die Formeln [II] und [III] dargestellt werden, sind z. B. in [Sato, U. et al.: Chem. Pharm. Bull., Bd. 37, Seiten 1604–1608 (1989)] bzw. [Ueeda, M. et al.: J. Med. Chem., Bd. 34, Seiten 1334–1339 (1991)] beschrieben. Die Verbindung, die durch die Formel [IV] dargestellt wird, kann nach einem Verfahren hergestellt werden, bei dem Hydroxyl-Gruppen in den 3- und 5-Positionen der Zuckergruppierung von 2-Iodadenosin [Nair, V., et al.: Synthesis, Seiten 670–672 (1982)] geeigneterweisse

in der oben beschriebene Art geschützt werden, eine sterische Umlagerungsreaktion für die 2-Position durchgeführt wird und die Schutzgruppe nach der Reaktion entfernt wird.

[0024] Die Verbindung der Formel [I], die durch die obigen Herstellungsverfahren 1 bis 3 erhalten wird, wird gereinigt und durch Anwendung herkömmlicher Trennmittel, wie z. B. Säulenchromatographie unter Verwendung von Silicagel oder Adsorptionsharz, Flüssigkeitschromatographie, Lösungsmittelextraktion, Umkristallisation oder Repräzipitation, entweder einzeln oder kombiniert, isoliert gereinigt.

[0025] Die Verbindungen, die durch die oben angegebene Formel (I) dargestellt werden, umfassen auch die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, z. B. Säureadditionssalze mit Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure, Thiocyansäure, Borsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Halogenessigsäure, Propionsäure, Glycolsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure Gluconsäure, Milchsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Rnthranilsäure, Benzoesäure, Zimtsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure oder Sulfanilsäure; Salze mit Alkalimetall wie z. B. Kalium oder Natrium, Salze mit Erdalkalimetall wie Calcium oder Magnesium und Salze mit anderen Metallen wie z. B. Aluminium; oder Salze mit Basen wie z. B. Ammoniak oder organische Amine. Solche Salze können nach bekannten Verfahren aus den Verbindungen der vorliegenden Erfindung in freiem Zustand hergestellt werden oder können wechselseitig zwischen den Salzen in einander umgewandelt werden.

[0026] Wenn es sterische Isomere wie z. B. ein cis-trans-Isomer, ein optisches Isomer, Konformationsisomer und ein Hydrat, für die erfindungsgemäßen Substanzen gibt, so umfaßt die vorliegende Erfindung beliebige und alle davon.

[0027] Die Substanz der vorliegenden Erfindung kann durch Kombination mit einem geeigneten pharmazeutischen Trägerstoff oder Verdünnungsmittel zu pharmazeutischen Präparaten verarbeitet werden. Es kann eines der bekannten Verfahren zur Bereitstellung von Präparaten, z. B. zur oralen oder parenteralen Verabreichung (z. B. Feststoffe, Halbfeststoffe, Flüssigkeit oder Gase) eingesetzt werden, um die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung herzustellen. Beider Herstellung der Präparate kann die erfindungsgemäße Substanz in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze eingesetzt werden und kann auch entweder allein oder zusammen mit anderen pharmazeutisch aktiven Komponenten verwendet werden.

[0028] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als therapeutische oder präventive Mittel für Infektionskrankheiten, die durch DNA-Virus wie z. B. Herpes-Simplex-Virus (HSV), Herpes-Zoster-Virus, Cytomegalovirus (CMV), Adenovirus, Hepatitisvirus oder Vacciniavirus verursacht werden, eingesetzt werden, indem sie zu dem geeigneten Präparat für die orale, rektale, nasale, lokale (einschließlich intraorale und sublinguale), vaginale oder parenterale (einschließlich subkutane, intramuskuläre, intrakutanöse, intravenöse, subarachnoidale und intradurale) Verabreichung formuliert werden.

[0029] Im Fall von Präparaten zur oralen Verabreichung wird die erfindungsgemäße Substanz so wie sie ist oder zusammen mit üblicherweise verwendeten Exzipientien wie z. B. ein geeignetes Additiv (z. B. Lactose, Mannit, Maisstrke, Kartoffelstärke), mit Bindemitteln wie kristalline Cellulose, Cellulose, Gummi arabicum, Maisstärke, Gelatine, Zerfallsmittel wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Kaliumcarboxymethylcellulose, Gleitmitteln wie z. B. Talk, Magnesiumstearat und anderen einschließlich Füllstoffen, Feuchthaltemitteln, Puffern, Konservierungsmitteln, Parfüms und dgl. vermischt, um so Tabletten, verdünnte Pulver, Granulate oder Kapseln herzustellen.

[0030] Alternativ können Suppositorien durch Vermischen von Fett/Öl-Grundlagen (z. B. Kakaobutter), emulgierten Basen, wasserlöslichen Basen (z. B. Macrogol), hydrophilen Basen hergestellt werden.

[0031] Im Fall von Injektionen ist es möglich, die Lösungen oder Suspensionen in einem wäßrigen oder nicht-wäßrigen Lösungsmittel, wie z. B. destilliertes Wasser zur Injektion, physiologische Kochsalzlösung, Ringer-Lösung, Pflanzenöl, synthetischen Fettsäureglyceriden, höheren Fettsäureestern, Propylenglycol, herzustellen.

[0032] Im Fall von Inhalations- oder Aerosol-Präparaten kann die erfindungsgemäße Verbindung in Form einer Flüssigkeit oder eines sehr feinen Pulvers in einem Aerosol-Behälter mit Gasoder Flüssigkeits-Sprühmitteln und wenn gewünscht mit herkömmlichen Adjuvantien wie z. B. Feuchthaltemittel oder Dispergiermittel aufgefüllt werden. Sie können als Pharmazeutika für ein nicht unter Druck stehendes Präparat wie z. B. einen Vernebler oder einen Atomisator verwendet werden.

[0033] Es ist auch möglich, abhängig vom Typ der Krankheit, pharmazeutische Präparate herzustellen, die sich von den bereits genannten unterscheiden und die z. B. als Collyrium, Salben, Umschläge geeignet sind.

[0034] Die bevorzugte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung kann in Abhängigkeit von dem Objekt, das dem Patienten zur verabreichen ist, Form des Präparates, Verfahren zur Verabreichung, Ziel für die Verabreichung, usw. variieren und, um einen gewünschten Effekt zu erreichen, können 0,1 bis 100 mg/Tag, vorzugsweise 1 bis 50 mg/Tag üblicherweise an normale Erwachsene auf oralem Weg gegeben werden.

[0035] Im Fall einer parenteralen Verabreichung, z. B. einer Injektion ist es infolge des Einflusses der Absorption bevorzugt, daß ein Level von 1/3 bis 1/10 der oben gegebenen Dosis auf oralem Weg verabreicht wird.

[0036] Die vorliegende Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert. In den folgenden Beispielen wurde der Schmelzpunkt gemessen, indem die Probe in eine Kapillare aus Glas gegeben wurde und

eine Schmelzpunktmeßvorrichtung (Typ MP-21, hergestellt von Yamato) verwendet wurde. Das Massenpektrum wurde durch Ionisieren mit Hilfe der SIMS-Methode unter Verwendung einer Vorrichtung (Typ M-80B, hergestellt von Hitachi) durchgeführt. Die Messung der kernmagnetischen Resonanz (NMR) wurde durchgeführt, indem die Probe in DMSO-d_6 (enthaltend 0,05% Tetramethylsilan als interner Standard) gelöst wurde und eine Vorrichtung (ARX-500, hergestellt von Brucker) verwendet wurde. Die Elementaranalyse wurde unter Verwendung eines CHN-Corder-MT-5, hergestellt von Yanako, durchgeführt.

[BEISPIELE]

REFERENZBEISPIEL **1**. Synthese von 9-(β-D-Arabinofuranosyl)-2-methyladenin [Kontrollverbindung A]

[0037] AICN-Arabinosid (1 g) und Acetonitril (2 ml) wurden in 50 ml Methanol, gesättigt mit Ammoniak, bei 0°C gelöst, in einen Autoklaven gegeben und 16 Stunden bei 140°C erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand durch eine Silicagel-Säule getrennt und gereinigt und aus destilliertem Wasser umkristallisiert, um eine Kontrollverbindung A als gelbe Nadeln zu erhalten (745 mg).
[0038] Fp.: 247–249°C
Masse: 282 (MH^+)
^{1}H-NMR: 2,39 (1H, s), 3,64 (2H, m), 3,76 (1H, m), 4,12 (2H, m), 5,13 (1H, t, J = 4,9), 5,51 (1H, d, J = 4,4), 5,60 (1H, d, J = 4,9), 6,22 (1H, d, J = 4,9), 7,10 (2H, s), 8,09 (1H, s).
[0039] In der oben beschriebenen Reaktion wurde das Nitril, das dem Ausgangsacetonitril entsprach, verwendet und es wurde dieselbe Reaktion wie in Referenzbeispiel 1 unter Erhalt einer Kontrollverbindung B durchgeführt.

9-(β-D-Arabinofuranosyl)-2-ethyladenin [Kontrollverbindung B]

[0040] Fp.: 242–243°C
Masse: 296 (MH^+)
^{1}H-NMR: 1,23 (3H, t, J = 7,6), 2,65 (2H, q, J = 7,6), 3,65 (2H, m), 3,76 (1H, m), 4,13 (2H, m), 5,10 (1H, t, J = 6,0), 5,52 (1H, d, J = 3,8), 5,62 (1H, d, J = 5,5), 6,24 (1H, d, J = 4,9), 7,09 (2H, s), 8,08 (1H, s).

REFERENZBEISPIEL **2**. Synthese von 6-Methylamino-9-(β-D-arabinofuranosyl)purin [Kontrollverbindung C]

[0041] N^6-Methyladenosin (1 g) und 1,35 g
1,3-Dichlortetraisopropyldisiloxan wurde in 20 ml Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand wurde durch eine Silica-Säule getrennt und gereinigt und aus Ethylacetat umkristallisiert, wodurch 1,9 g 6-Methylamino-9-[3,5-O-(tetraisopropyldisiloxan-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl]purin erhalten wurden. Diese Verbindung (100 mg) wurde in einem Gemisch aus 4 ml Essigsäure und 10 Mittel Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Reaktion wurde das Lösungsmittel verdampft, darauf wurde in 20 ml L-(-)-5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure (THF) gelöst. Zu dieser Lösung wurden 50 mg Natriumborhydrid gegeben und es wurde 30 Minuten gerührt. Dann wurden 2 ml Ethanol zugesetzt und es wurde eine weitere Stunde gerührt. Nach Zusatz einer kleinen Acetonmenge zu der Reaktionslösung wurde das Gemisch zur Trockene eingeengt und zu dem Rückstand wurde 1 ml einer 1 M-Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF gegeben. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde durch eine Silicagel-Säule getrennt und gereinigt und aus destilliertem Wasser umkristallisiert, wodurch eine Kontrollverbindung C (34 mg) als farblose Nadeln erhalten wurde.
[0042] Fp.: 194–198°C
^{1}H-NMRs 2,95 (3H, s), 3,65 (2H, m), 3,78 (1H, m), 4,13 (2H, m), 5,09 (1H, t, J = 4,9), 5,51 (1H, d, J = 4,4), 5,61 (1H, d, J = 4,9), 6,26 (1H, d, J = 4,4), 7,70 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,22 (1H, s).

BEISPIEL 1

[0043] In der Reaktion von Referenzbeispiel 2 wurden die Adenosin-Derivate, die dem Ausgangs-N^6-Methyladenosin entsprechen, verwendet und es wurde dieselbe Reaktion wie in Referenzbeispiel 2 durchgeführt, wodurch die Verbindungen 1 und 2 erhalten wurden.
[0044] 6-Methylamino-9-(β-D-arabinofuranosyl)-2-butylpurin [Verbindung 1]
[0045] Fp.: 165–166°C
Masse: 319 (MH^+)
Elementaranalyse: errechnet als $C_{15}H_{23}N_5O_4 \cdot 0{,}2H_2O$
theoretisch: (C, 52,98; H, 6,91; N, 20,59)

gefunden: (C, 52,98; H, 6,74; N, 20,76)
^{1}H-NMR: 0,91 (3H, t, J = 7,6), 1,35 (2H, hex, J = 7,6), 1,71 (2H, qui, J = 7,6), 2,67 (2H, t, J = 7,6), 2,95 (3H, s), 3,64 (2H, m), 3,76 (1H, m), 4,13 (2H, m), 5,09 (1H, t, J = 5,5), 5,51 (1H, d, J = 4,4), 5,61 (1H, d, J = 5,5), 6,24 (1H, d, J = 4,4), 7,50 (1H, s), 8,06 (1H, s).
[0046] 6-Methylamino-9-(β-D-arabinofuranosyl)-2-(1-butin-l-yl)purin [Verbindung 2]
[0047] Fp.: 243–246°C
Masse: 334 (MH^+)
Elementaranalyse: errechnet als $C_{14}H_{22}N_6O_4$
theoretisch: (C, 49,70; H, 6,55; N, 24,84)
gefunden: (C, 45,28; H, 6,13; N, 21,29)
^{1}H-NMR: 1,17 (3H, t, J = 7,6), 2,42 (2H, q, J = 7,6), 2,92 (3H, s), 3,65 (2H, m), 3,78 (1H, m), 4,12 (2H, m), 5,07 (1H, t, J = 5,5), 5,51 (1H, d, J = 5,5), 5,60 (1H, d, J = 5,5), 6,21 (1H, d, J = 4,9), 7,76 (1H, s), 8,20 (1H, s).

BEISPIEL 2: Synthese von 9-(β-D-Arabinofuranosyl)-2-(1-butin-1-yl)adenin [Verbindung 3]

(1) Zu 5 g 2-Iodadenosin wurden 50 ml Pyridin gegeben, dann wurden 4,4 g Dichlortetraisopropyldisiloxan ($TIPDSCl_2$) unter Eiskühlung und Rühren zugesetzt und das Gemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Reaktion wurde das Lösungsmittel der Reaktion verdampft und der Rückstand wurden aus Methanol umkristallisiert, wobei 2-Iod-9-[3,5-O-(tetraisopropyldisoloxan-l,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl]-adenin (6,3 g) als farblose Nadeln erhalten wurden.
Fp.: 140–142°C
^{1}H-NMR: 1,05 (28H, m), 3,93 (1H, dd, J = 2,7, 12,5),3,98 (1H, m), 4,03 (1H, dd, J = 3,8, 12,5), 4,54 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 5,5, 8,7), 5,16 (1H, m), 5,80 (1H, s), 7,74 (2H, s), 8,13 (1H, s).
(2) 2-Iod-9-[3,5-O-(tetraisopropyldisiloxan-1,3-diyl)-β-Driboburanosyl]adenin (970 mg), erhalten in oben (1), wurde in 20 ml Pyridin gelöst, dann wurden 400 µl Trifluormethansulfonsäurechlorid, 400 mg 4-Dimethylaminopyridin und 400 µl Triethylamin unter Eiskühlung zugesetzt und das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wurde zur Trockene konzentriert und der Rückstand wurde in 0,1 N Salzsäure gelöst und in Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde abgetrennt und durch eine Silicagel-Säule gereinigt. Das Produkt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, wodurch 2-Iod-9-[2-O-trifuryl-3,5-(tetraisopropyldisiloxan-l,3-diyl)-β-D-arabinofuranosyl]-adenin (910 mg) als farblose Kristalle erhalten wurde.
^{1}H-NMR: 1,05 (28H, m), 4,00 (2H, m), 4,09 (1H, m), 5,05 (1H, dd, J = 4,9, 8,7), 6,04 (1H, d, J = 4,9), 6,41 (1H, s), 7,82 (2H, s), 8,14 (1H, s).
(3) 2-Iod-9-[2-0-trifluor-3,5-(tetraisopropyl-disiloxan-l,3-diyl)-β-D-arabinofuranosyl]adenin (900 mg), hergestellt in (2) oben, wurde in 25 ml N,N-Dimethylformamid (DMF), gelöst, es wurden 500 mg wasserfreies Natriumacetat zugesetzt und das Gemisch wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand wurde durch eine Silicagel-Säule getrennt und gereinigt. Es wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, wodurch 2-Iod-9-[2-0-acetyl-3,5-0-(tetraisopropyl-disiloxan-l,3-diyl)-β-D-arabinofuranosyl]adenin (633 mg) als farblose Nadeln erhalten wurde.
^{1}H-NMR: 1,05 (28H, m), 1,67 (3H, s), 3,96 (2H, m), 4,16 (1H, m), 4,87 (1H, t, J = 7,1), 5,57 (1H, t, J = 7,1), 6,34 (1H, d, J = 7,1), 7,76 (2H, s), 8,00 (1H, s).
(4) 2-Iod-9-[2-0-acetyl-3,5-0-(tetraisopropyl-disiloxan-l,3-diyl)-β-D-arabinofuranosyl]adenin (25 g), hergestellt oben in (3), wurde in 300 ml THF gelöst und es wurde eine Lösung von 1M Tetrabutylammoniumfluorid in 110 ml THF zugesetzt. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, es wurden 100 ml wäßriges Ammoniak zugesetzt und das Gemisch wurde für weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde entionisiertes Wasser zu dem Rückstand gegeben, das Gemisch wurde bei 4°C stehengelassen und die abgetrennten Kristalle wurden gesammelt. Sie wurden aus destilliertem Wasser umkristallisiert, wodurch 2-Iod-9-(β-D-Arabinofuranosyl)adenin (13,38 g) als farblose Nadeln erhalten wurde.
^{1}H-NMR: 3,65 (2H, m), 3,76 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,15 (1H, m), 5,03 (1H, t, J = 5,5), 5,52 (1H, d, J = 4,9), 6,14 (1H, d, J = 5,4), 7,65 (2H, s), 8,11 (1H, s).
(5) 2-Iod-9-(β-D-arabinofuranosyl)adenin (2,5 g), erhalten in (4) oben, 100 mg Bis(triphenylphosphin)-Palladium(II)chlorid, 200 mg Kupfer(II)-iodid und 450 mg Butin wurden in einem Gemisch aus 75 ml DMSO in 25 ml Triethylamin gelöst; die Reaktion wurde 2 Stunden lang bei 80°C durchgeführt. Das Lösungsmittel wurde aus der Reaktionslösung verdampft und der Rückstand wurde durch eine Silicagel-Säule getrennt und gereinigt und aus destilliertem Wasser umkristallisiert, wobei die Verbindung 3(1,75 g) als farblose Nadeln erhalten wurde.
Fp.: 273–279°C
Masse: 320 (MH^+)
Elementaranalyse: errechnet als $C_{14}H_{17}N_5O_4$
theoretisch: (C, 52,66; H, 5,37; N, 21,93)

gefunden: (C, 52,39; H, 5,28; N, 21,68)
^{1}H-NMR: 1,16 (3H, t, J = 7,6), 2,40 (2H, q, J = 7,6), 3,65 (2H, m), 3,78 (1H, m), 4,12 (2H, m), 5,06 (1H, t, J = 5,5), 5,51 (1H, d, J = 4,4), 5,60 (1H, d, J = 5,4), 6,21 (1H, d, J = 4,9), 7,31 (2H, s), 8,21 (1H, s).

[0048] In der obigen Reaktion wurde das Alkin, das dem Augangsbutin entsprach, verwendet und es wurde dieselben Reaktion wie in Beispiel 2 durchgeführt, wobei die Verbindungen 4, 5 und 5 erhalten wurden.

9-(β-D-Arabinofuranosyl)-2-(hexin-l-yl)adenin [Verbindung 4]

[0049] ^{1}H-NMR: 0,91 (3H, t, J = 7,1), 1,43 (2H, hex, J = 7,1), 1,53 (2H, qui, J = 7,1), 2,40 (2H, t, J = 7,1), 3,65 (2H, m), 3,78 (1H, m), 4,12 (2H, m), 5,06 (1H, t, J = 4,9), 5,51 (1H, d, J = 4,9), 5,60 (1H, d, J = 5,5), 6,20 (1H, d, J = 5,5), 7,41 (2H, s), 9,00 (1H, s).

9-(β-D-Arabinofuranosyl)-2-(octin-l-yl)adenin [Verbindung 5]

[0050] 1H-NMR: 0,88 (3H, t, J = 7,1), 1,29 (4H, m), 1,41 (2H, m), 1,54 (2H, qui, J = 7,1), 2,40 (2H, t, J = 7,1), 3,65 (2H, m), 3,78 (1H, m), 5,06 (1H, t, J = 5,5), 5,51 (1H, d, J = 4,4), 5,60 (1H, d, J = 4,9), 6,20 (1H, d, J = 4,9), 7,31 (2H, s), 8,21 (2H, s).

9-(β-D-Arabinofuranosyl)-2-(dodectin-l-yl)adenin [Verbindung 6]

[0051] ^{1}H-NMR: 0,85 (3H, t, J = 7,1), 1,26 (16H, m), 1,40 (2H, m), 1,53 (2H, qui, J = 7,1), 2,39 (2H, t, J = 7,1), 3,65 (2H, m), 3,77 (1H, m), 4,12 (2H, m), 5,07 (1H, t, J = 5,5), 5,51 (1H, d, J = 4,4), 5,60 (1H, d, J = 5,5), 6,20 (1H, d, J = 4,9), 7,32 (2H, s), 8,21 (1H, s).

BEISPIEL 3: Synthese von 9-(β-D-Arabinofuranosyl)-2-butyladenin [Verbindung 7]

[0052] Die Verbindung 3 (2 g) wurde in 30 ml 50%igem Methanol gelöst, 10 mg 10% Palladium-Kohle wurden zugesetzt und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat wurde konzentriert und die Kristalle, die daraus abgetrennt wurden wurden gesammelt. Sie wurden aus destilliertem Wasser umkristallisiert, wobei die Verbindung 7 (1,95 g) als farblose Kristalle erhalten wurde.
Fp.: 162–163°C
Masse: 324 (MH^+)
Elementaranalyse: errechnet als $C_{14}H_{21}N_5O_4 \cdot 0{,}1H_2O$
theoretisch: (C, 51,72; H, 6,57; N, 21,54)
gefunden: (C, 51,63; H, 6,49; N, 21,54)
^{1}H-NMR: 0,90 (3H, t, J = 7,6), 1,33 (2H, hex, J = 7,6), 1,69 (2H, qui, J = 7,6), 2,63 (2H, t, J = 7,6), 3,65 (2H, m), 3,77 (1H, m), 4,13 (2H, m), 5,09 (1H, t, J = 6,6), 5,50 (1H, d, J = 4,4)., 5,61 (1H, d, J = 5,5), 6,23 (1H, d, J = 4,4), 7,06 (2H, s), 8,07 (1H, s).
[0053] In der oben beschriebenen Reaktion wurden Verbindung 4, 5 oder 6 entsprechend der Ausgangsverbindung (Verbindung 3) verwendet und es wurde dieselbe Reaktion wie in Beispiel 3 Substituenten, wobei die Verbindung 8, 9 und 10 erhalten wurde.

9-(β-D-Arabinofuranosyl)-2-hexyladenin [Verbindung 8]

[0054] Fp.: 98–103°C
Masse: 352 (MH^+)
Elementaranalyse: errechnet als $C_{16}H_{25}N_5O_4 \cdot 0{,}25H_2O$
theoretisch: (C, 54,00; H, 7,22; N, 19,68)
gefunden: (C, 53,87; H, 7,04; N, 19,64)
^{1}H-NMR: 0,86 (3H, t, J = 7,1), 1,28 (6H, m), 1,69 (2H, qui, J = 7,1), 2,62 (2H, t, J = 7,1), 3,64 (2H, m), 3,76 (1H, m), 4,12 (2H, m), 5,09 (1H, t, J = 5,5), 5,51 (1H, d, J = 4,4), 5,62 (1H, d, J = 5,5), 6,23 (1H, d, J = 4,4), 7,07 (2H, s), 8,07 (1H, s).

9-(β-D-Arabinofuranosyl)-2-octyladenin [Verbindung 9]

[0055] Fp.: 65–68°C
Masse: 380 (MH^+)
Elementaranalyse: errechnet als $C_{18}H_{29}N_5O_4 \cdot 0{,}5H_20$
theoretisch: (C, 55,65; H, 7,78; N, 18,03)

gefunden: (C, 55,59; H, 7,63; N, 18,19)
^{1}H-NMR: 0,86 (3H, t, J = 7,1), 1,27 (10H, m), 1,69 (2H, qui, J = 7,1), 2,6.2 (2H, t, J = 7,1), 3,64 (2H, m), 3,77 (1H, m), 4,13 (2H, m), 5,09 (1H, t, J = 4,9), 5,50 (1H, d, J = 4,4), 5,61 (1H, d, J = 5,5), 6,23 (1H, d, J = 4,9), 7,06 (2H, s), 8,07 (1H, s).

9-(β-D-Arabinofuranosyl)-2-dodecyladenin [Verbindung 10]

[0056] Fp.: 67–74°C
Masse: 436 (MH^+)
Elementaranalyse: errechnet als $C_{22}H_{37}N_5O_4 \cdot 0{,}45H_2O$
theoretisch: (C, 59,56; H, 8,61; N, 15,78)
gefunden: (C, 59,49; H, 8,54; N, 15,85)
1H-NMR: 0,85 (3H, t, J = 7,1), 1,25 (18H, m), 1,67 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,1), 3,65 (2H, m), 3,76 (1H, m), 4,13 (2H, m), 5,10 (1H, t, J = 5,5), 5,51 (1H, d, J = 4,9), 5,61 (1H, d, J = 5,5), 6,23 (1H, d, J = 4,9), 7,07 (2H, s), 8,07 (2H, s).

BEISPIEL 4: Messung der antiviralen Aktivität

[0057] Die antivirale Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindung wurde durch die folgenden pharmakologischen Experimente untersucht.
[0058] Als Test auf die Wirksamkeit als antivirales Mittel wurde die antivirale Aktivität gegen Herpres-Zoster-Virus gemessen. Zellfreies Aricella-Zoster-Virus (VZV) (Stamm Kawaguchi) wurde verdünnt und die resultierende Lösung wurde auf HEL-Zellen mit 100%iger Konfluenz geschichtet. Dies wurde in einen CO_2-Inkubator mit 37°C gegeben, alle 15 Minuten geschüttelt und für eine Stunde infiziert. Die Viruslösung wurde durch Absaugen entfernt, dann wurde DMEM, das 5% FCS und eine erfindungsgemäße Verbindung, eine Kontroll-Verbindung oder Ara-A (positive Kontrolle) enthielt, zugesetzt und das Gemisch wurde eine Woche inkubiert. Dieses wurde durch Formalin fixiert, mit Kristallviolett gefärbt und es wurde die Zahl der Plaques gemessen. Die Inhibierungsrate für Zoster-Virus wurde aus der Anzahl der Plaque der Kontrolle bestimmt. Das Resultat für Zostervirus ist in **Fig.** 1 und **Fig.** 2 gezeigt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen hatten eine ausreichende antivirale Aktivität gegen Zoster-Virus. Außerdem wurde die antivirale Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Herpres-Simplex-Virus, Typ 1 und Typ 2, in der gleichen Weise wie oben gemessen und das Ergebnis war, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen ausreichende antivirale Aktivität sowohl gegen Herpes-Simplex-Virus Typ 1 als auch Typ 2 hatten.

BEISPIEL 5: Messung der Stabilität gegenüber ADA

[0059] Die Stabilität der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber ADA wurde durch die folgenden biochemischen Experimente untersucht.
[0060] Unter folgenden Bedingungen wurde eine enzymatische Reaktion durchgeführt. So wurden 200 µl (Endkonzentration: 0,1 mM) einer 1 mM-Lösung der erfindungsgemäßen Verbindung, einer Kontrollverbindung oder Ara-A (Kontrolle), 1,5 ml 0,1 M Phosphatpuffer (pH 7.,5; Endkonzentration: 75 mM) und 300 µl einer 200 Einheiten/ml Enzymlösung (Endkonzentration: 20 Einheiten/ml) in eine UV-Zelle gegeben und mit einem Ultraviolett-Absorptionsmeßgerät wurde eine Abnahme der Ultraviolett-Absorption bei 265 nm im Verlauf der Zeit gemessen. Die enzymatische Reaktion wurde bei 25°C durchgeführt. Wenn die enzymatische Reaktion ablief, nahm die Ultraviolettabsorption bei 265 nm ab und diese Abnahmerate bei der Ultraviolettabsorption wurde als relative enzymatische Reaktionsrate ausgedrückt. Ein Beispiel des Resultats ist in **Fig.** 4 gezeigt. Die Kontrollverbindung C hatte keine ausreichende Beständigkeit gegenüber dem Metabolismus durch ADA, während alle Verbindungen der Erfindung gegenüber dem Metabolismus durch ADA sehr stabil waren.

[NUTZEN DER ERFINDUNG)

[0061] Wie in **Fig.** 1 und **Fig.** 2 gezeigt ist, wird keine ausreichende antivirale Wirkung erreicht, selbst wenn eine Niedrigalkyl-Gruppe wie Methyl oder Ethyl in die 2-Position von Ara-A eingeführt wird (Kontrollverbindungen A und B). Allerdings zeigten die erfindungsgemäßen Verbindungen, in die eine aliphatische Kohlenwasserstoff-Gruppe mit vier oder mehr Kohlenstoffen in die 2-Position von Ara-A eingeführt ist, dieselbe gute antivirale Wirkung wie Ara-A.
[0062] Wie in **Fig.** 3 gezeigt wird, wurde die Verbindung, in der ein Substituent in 6-Position des Basisteils von Ara-A eingeführt ist, (Kontrollverbindung C) durch ADA metabolisiert. Außerdem zeigten die Verbindungen, bei denen eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe in die 2-Position von Ara-A eingeführt ist (Kontrollverbindungen A und B), keine günstige Beständigkeit gegenüber ADA.

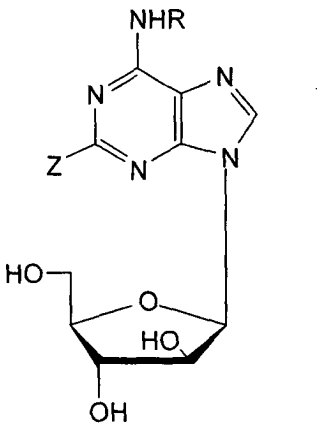
[0063] Was dagegen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung angeht, in die eine aliphatische Kohlenwasserstoff-Gruppe mit 4 oder mehr Kohlenstoffatomen in die 2-Position von Ara-A eingeführt ist, so wurde der Abbau vollständig inhibiert und sie zeigten eine ausreichende Beständigkeit gegenüber dem Metabolismus durch ADA. Daher war die orale Verabreichung der bekannten Verbindungen als Kontrollverbindungen unmöglich, allerdings können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur oralen Verabreichung anwendbar sein.
[0064] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Ara-A-Derivate mit Resistenz gegenüber Metabolismus durch ADA und haben ausreichende antivirale Wirkung, wodurch die Probleme des Standes der Technik gelöst wurden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als therapeutische Mittel oder präventive Mittel für Infektionskrankheiten, die durch DNA-Virus wie Herpes-Simplex-Virus (HSV), Herpes-Zoster-Virus, Cytomegalovirus (CMV), Adenovirus, Hepatitisvirus oder Vacciniavirus verursacht werden. Im Vergleich zu Ara-A zeigen sie nicht nur ein gute Verhalten im Blut mit ausgezeichneten Dauereigenschaften, sondern sind auch fähig, oral verabreicht zu werden, wodurch ihre Nützlichkeit sehr hoch ist.

KURZE ERLÄUTERUNG DER ZEICHNUNGEN:

[0065] **Fig.** 1 ist ein Beispiel des Resultats, das die Hemmaktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Herpes-Zoster-Virus zeigt.
[0066] **Fig.** 2 ist auch ein Beispiel für das Resultat, das die Hemmaktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Herpes-Zoster-Virus zeigt.
[0067] **Fig.** 3 ist ein Beispiel des Resultats, das die Resistenz der erfindungsgemäßen Verbindung gegenüber dem Metabolismus durch Adenosindeaminase (ADA) zeigt.

Patentansprüche

1. 2-substituiertes Arabinosyladeninderivat, dargestellt durch die folgende Formel (I)•



(I)

worin Z eine Alkylgruppe mit 4 oder mehr Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 4 oder mehr Kohlenstoffatomen oder eine Alkynylgruppe mit 4 oder mehr Kohlenstoffatomen ist, und R ein Wasserstoffatom oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,
und pharmazeutisch annehmbare Salze und Hydrate davon.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein 2-substituiertes Arabinosyladeninderivat wie in Anspruch 1 definiert oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Hydrat davon.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, die zur oralen Verabreichung geeignet ist.

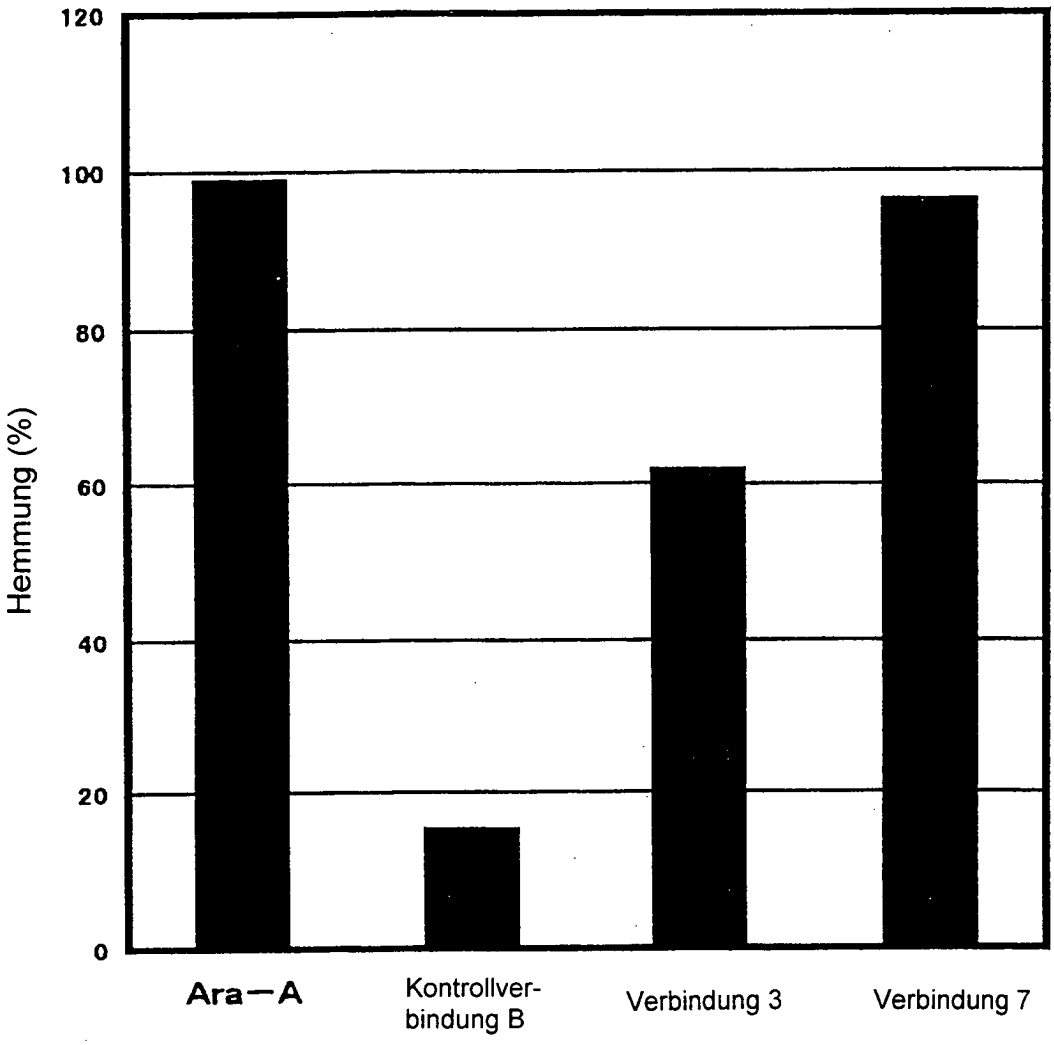
4. Verwendung eines 2-substituierten Arabinosyladeninderivats wie in Anspruch 1 definiert oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Hydrats davon für die Herstellung eines Medikaments, das als ein antivirales Mittel nützlich ist.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei das Medikament zur oralen Verabreichung geeignet ist.

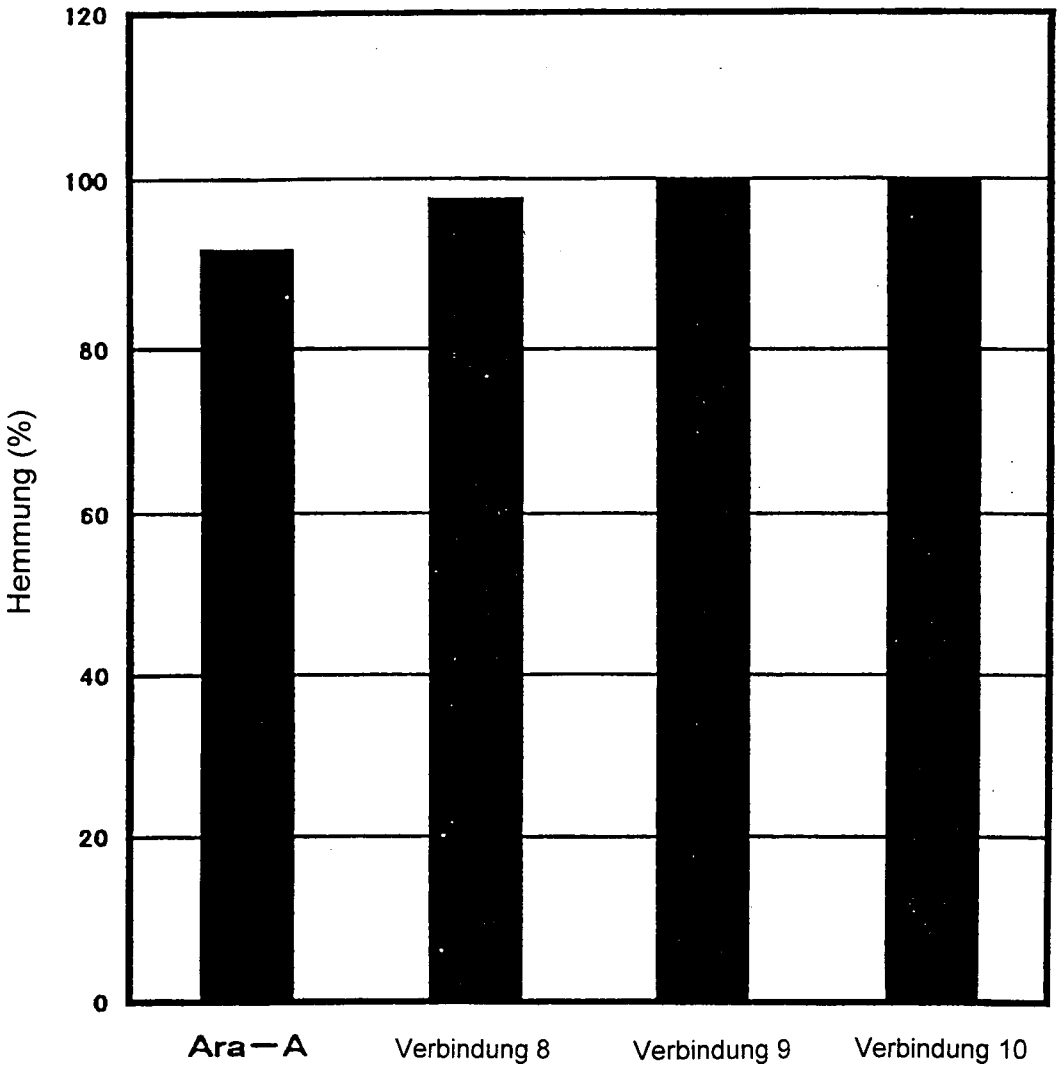
Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

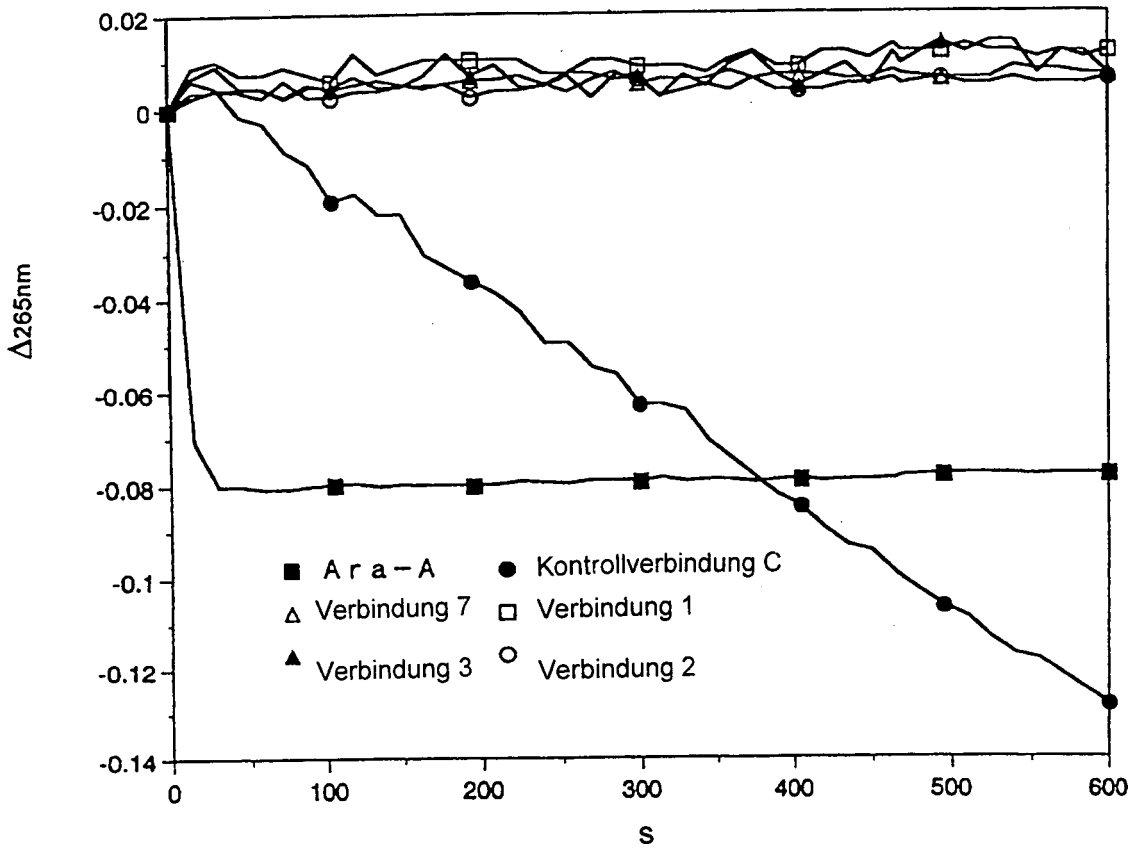
Figur 1



Figur 2


120
100
80
60
40
20
0
Hemmung (%)
Ara—A
Verbindung 8
Verbindung 9
Verbindung 10

Figur 3


0.02
0
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
-0.1
-0.12
-0.14
Δ265nm
0
100
200
300
400
500
600
s
Ara-A
Kontrollverbindung C
Verbindung 7
Verbindung 1
Verbindung 3
Verbindung 2