



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I496784 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：102113981

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07D473/18 (2006.01)

A61K31/522 (2006.01)

A61P31/22 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/20 美國

61/635,931

(71)申請人：安基生技製藥股份有限公司 (中華民國) ANNJI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(TW)

臺北市松山區光復南路 1 號 12 樓之 2

(72)發明人：陳基旺 CHERN, JI WANG (TW)；賴信羽 LAI, SHIN YU (TW)；張佩德 CHANG, PEI TEH (TW)

(74)代理人：俞昌瑋

(56)參考文獻：

CN 102083437A

US 5543414

WO 2006/127217A2

WO 2009/142827A2

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：5 共 38 頁

(54)名稱

嘌呤類似物之環丙烷羧酸酯

CYCLOPROPANECARBOXYLATE ESTERS OF PURINE ANALOGUES

(57)摘要

在此揭示嘌呤類似物之環丙烷羧酸酯、其製備方法，及將其用於治療疱疹病毒感染症及腫瘤之方法。

Cyclopropanecarboxylate esters of purine analogues, method of making and using the same for treating herpes virus infections and tumors are disclosed.

發明摘要

※ 申請案號：102113981

※ 申請日：102.4.19

※IPC 分類：C07D413/18 (2006.01)
A61K31/522 (2006.01)
A61P31/22 (2006.01)

【發明名稱】 嘌呤類似物之環丙烷羧酸酯

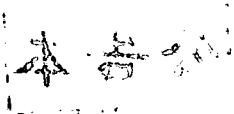
CYCLOPROPANECARBOXYLATE ESTERS OF PURINE
ANALOGUES

【中文】

在此揭示嘌呤類似物之環丙烷羧酸酯、其製備方法，及將其用於治療疱疹病毒感染症及腫瘤之方法。

【英文】

Cyclopropanecarboxylate esters of purine analogues, method of making and using the same for treating herpes virus infections and tumors are disclosed.



【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 嘌呤類似物之環丙烷羧酸酯

CYCLOPROPANECARBOXYLATE ESTERS OF
PURINE ANALOGUES

【技術領域】

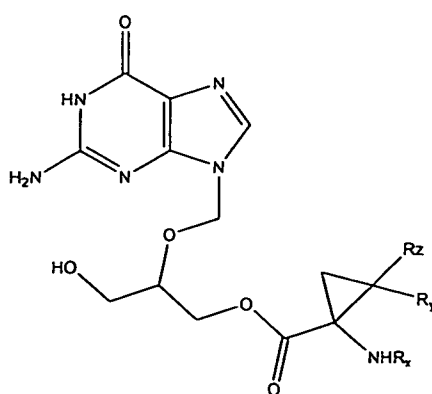
【0001】 本發明大致係關於ganciclovir環丙烷羧酸酯衍生物，及其中間產物、製備方法與用途。

【先前技術】

【0002】 美國專利第4,162,328號揭示可作殺蟲劑使用之環丙烷羧酸酯。美國專利第7846937號揭示acyclovir之環丙烷羧酸酯。Majumdar等人揭示雙肽單酯ganciclovir (GCV) 前驅藥物，其中Val-Val-GCV經證實具有優異之角膜穿透性及化學穩定性、高度水溶性，且對第一型單純皰疹病毒 (HSV-1) 具有強效之體內抗病毒活性 (Ocul Pharmacol Ther. 2005; 21 (6):463-74)。

【發明內容】

【0003】 本發明之一態樣係關於一種具有以下結構之化合物



化學式 (T)

或其藥理上可接受之鹽類、溶劑化物或水合物、前驅藥物，或代謝產物，其中：

R_x 及 R_z 分別獨立地為氫或 (C_1-C_6) 烷基；且

R_y 為氫、 (C_1-C_6) 烷基、鹵化 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{18}) 芳基、鹵化 (C_6-C_{18}) 芳基或 (C_3-C_{18}) 雜芳基。

【0004】 於本發明之一實施例中， R_x 及 R_z 分別獨立地為氫或甲基，且 R_y 為氫、甲基、三氟甲基、苯基、4-溴苯基、2-呋喃基或 2-吡啶基。

【0005】 於本發明之另一實施例中， R_x 及 R_z 分別獨立地為氫，且 R_y 為氫、甲基、三氟甲基、苯基、4-溴苯基、2-呋喃基或 2-吡啶基。

【0006】 於本發明之另一實施例中， R_x 為甲基，且 R_y 及 R_z 分別獨立地為氫。

【0007】 於本發明之另一實施例中， R_x 為氫，且 R_y 及 R_z 分別獨立地為甲基。

【0008】 於本發明之另一實施例中，該化合物係選自以下各項組成之群組：1-胺基環丙烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯、1-胺基-2-(4-溴苯基)環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯、1-胺基-2-苯基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯、1-胺基-2-甲基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯、1-胺基-2-三氟甲基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯、1-胺基-2-呋喃-2-基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯以及1-胺基-2-吡啶-2-基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥

基丙酯。

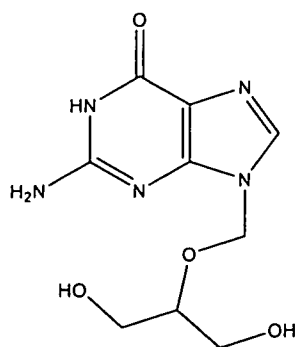
【0009】 於本發明之另一實施例中，該化合物為1-甲基胺基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯。

【0010】 於本發明之另一實施例中，該化合物為1-胺基-2,2-二甲基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯。

【0011】 本發明之另一態樣係關於一種組合物，其包含：一前述化合物，或其藥理可接受之鹽類、溶劑化物或水合物、前驅藥物，或代謝產物；以及一藥理可接受之載體或基質。

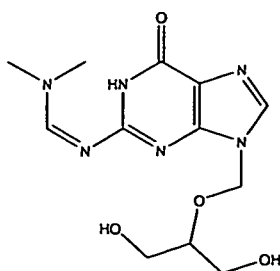
【0012】 本發明之另一態樣係關於一種製備如申請專利範圍第1項所述化合物之方法，該方法包括以下步驟：

(1) 令化學式 (W) 之一化合物



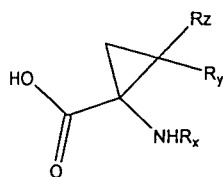
化學式 (W)

與一二甲基甲醯胺／二甲基乙醯胺混合物發生反應，以提供化學式 (X) 之一化合物



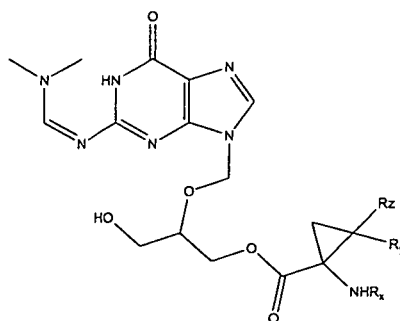
化學式 (X)

(2) 令化學式 (X) 之該化合物與化學式 (Y) 之一化合物發生反應



化學式 (Y)

其中 R_x 及 R_z 分別獨立地為氫或 (C_1-C_6) 烷基，且 R_y 為氫、 (C_1-C_6) 烷基、鹵化 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{18}) 芳基、鹵化 (C_6-C_{18}) 芳基或 (C_3-C_{18}) 雜芳基，藉此提供化學式 (Z) 之一化合物



化學式 (Z)

其中 R_x 及 R_z 分別獨立地為氫或 (C_1-C_6) 烷基，且 R_y 為氫、 (C_1-C_6) 烷基、鹵化 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{18}) 芳基、鹵化 (C_6-C_{18}) 芳基或 (C_3-C_{18}) 雜芳基；及

(3) 令化學式 (Z) 之該化合物與甲醇及三氟乙酸發生反應，以提供化學式 (T) 之一化合物，其中 R_x 及 R_z 分別獨立地為氫或 (C_1-C_6) 烷基，且 R_y 為氫、 (C_1-C_6) 烷基、鹵化 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{18}) 芳基、鹵化 (C_6-C_{18}) 芳基或 (C_3-C_{18}) 雜芳基。

【0013】 本發明之另一態樣係關於前述化合物，或其藥理可接受之鹽類、溶劑化物或水合物、前驅藥物，或代謝產物，並將其用作治療疱疹病毒感染症之抗疱疹劑。該疱疹病毒感染症可為單純疱疹病毒感染症、輪狀

疱疹病毒感染症或巨細胞病毒感染症。

【0014】 本發明之另一態樣係關於前述化合物，或其藥理可接受之鹽類、溶劑化物或水合物、前驅藥物，或代謝產物，並將其用作抑制腫瘤生長之抗腫瘤劑。

【0015】 於本發明之另一實施例中，本發明之化合物可用於治療癌症。癌症患者在施用本發明之化合物前，可先施用一諸如腺病毒載體之載體，其中該載體包含一可經轉碼生成HSV胸苷激酶之DNA片段，且該載體於施用對象之腫瘤細胞內表現HSV胸苷激酶。

【0016】 本發明之又一態樣係關於將前述化合物，或其藥理可接受之鹽類、溶劑化物或水合物、前驅藥物，或代謝產物用於製造一可治療疱疹病毒感染症之藥物。該藥物可用於治療單純疱疹病毒感染症、輪狀疱疹病毒感染症或巨細胞病毒感染症。

【0017】 搭配圖式詳閱以下有關較佳實施例之說明，即可清楚瞭解上述及其他態樣，唯該等較佳實施例仍可有多種變化及修改而不脫離所揭示新穎概念之精神與範圍。

【0018】 附圖繪示本發明之一或多種實施例，並與文字說明一同用於解釋本發明之原理。如果可能，圖式中針對同一實施例之同一或類似單元均使用相同之參考標號。

【圖式簡單說明】

【0019】

第 1 圖顯示化合物 3 在不同 pH 值之 40°C 緩衝溶液中之水溶性。

第 2 圖為型態學評估結果，顯示化合物 3 如何影響 HSV-1 對猴腎細胞

(Vero cell) 之致病作用。將 HSV-1 接種於猴腎細胞後，觸發細胞致病作用（左上圖），而猴腎細胞未接種 HSV-1 時之型態如左下圖所示。猴腎細胞接種 HSV-1（滴度為 10^{-4} ）後，係以不同濃度之 ganciclovir (GCV) 或化合物 3 治療 4 天。化合物 3 可降低 HSV-1 對猴腎細胞之細胞致病作用，且其效果與濃度有關。

第 3 圖顯示接種 HSV-1 之小鼠經局部施予化合物 3 後，其角膜炎已獲得舒緩。小鼠經接種 HSV-1 後，係以含有化合物 3 或 ganciclovir (GCV) 之生理食鹽水滴眼液治療 3 天。化合物 3 及 GCV 對角膜混濁度及角膜炎病程之影響均予以記錄、評分，並以顯微攝影機攝影。基質僅為生理食鹽水。

第 4 圖與第 5 圖為化合物 3（虛線：酯類或前驅藥物）及其代謝物（實線：水解產物、ganciclovir [GCV]）之血漿濃度曲線，分別顯示大鼠與小鼠口服化合物 3（大鼠：25 mg/kg，小鼠：26.5 mg/kg）後，其血漿中藥物濃度與時間之關係。

【實施方式】

【0020】 定義

【0021】 須瞭解，本發明可有所變化但不限於本文所述之特定變化。所述發明可以多種方式變化，並以等效物進行取代，但仍不脫離本發明之精神與範圍。此外，為使一特定條件、材料、物質組成、製程、製程行動或步驟符合本發明之目的、精神或範圍，尚可以多種方式修改。所有該等修改均包含於本發明之申請專利範圍內。

【0022】 執行本文所述方法時，所述事件可依所述順序或任何合乎邏輯之順序進行。此外，當本文提出任一數值範圍時，每一個介於該範圍上

下限間之居中值以及該範圍內之任何其他列舉值或居中值均涵蓋於本發明之內。此外，吾人可以想見，所述發明變化中之任何非必要特徵可獨立列出並要求專利保護，或與本文所述之任一或多種特徵一併列出並要求專利保護。

【0023】 除非另外指明，否則本文件中之字詞均採用熟習此項技術之人士所理解之一般意義。以下針對特定用語之解釋僅供例示之用，並未列出所有可能之意義。該等用語除採用此項技術中之一般意義外，尚包括下列解釋：

【0024】 「約」字係指與所述數值之差異範圍為百分之十。例如，約百分之五十代表數值介於百分之四十五與百分之五十五之間。

【0025】 「及／或」一詞係指與該詞相關之複數個項目中之任一項目、任一項目組合，或所有項目。

【0026】 除非上下文另外指明，否則單數形態之「一」及「該」亦可解讀為複數個。

【0027】 下文中用於自由基、取代基及各種範圍之特定與較佳數值僅供例示之用，並不排除針對該等自由基及取代基所定義之其他數值，或定義範圍內之其他數值。

【0028】 短橫線（「-」）若非介於兩字母或符號之間，係指一基團或取代基之連接點。例如，「-CONH₂」基團係經由碳原子連接。

【0029】 「胺基」係指「-NH₂」。胺基可視需要並依本文「取代」之定義而加以取代。

【0030】 「烷基」係指一含有一級、二級、三級或環形排列碳原子之

C₁-C₁₈烴，其實例為甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基（異丁基，-CH₂CH(CH₃)₂）、2-丁基（第二丁基，-CH(CH₃)CH₂CH₃）、2-甲基-2-丙基（第三丁基，-C(CH₃)₃）、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基。

【0031】 所述烷基可為諸如前段所說明及舉例之單價烴自由基，或為一雙價烴自由基（即亞烷基等）。

【0032】 「芳基」係指一由6至20個碳原子組成之不飽和芳香碳環，且其具有單環（例如：苯基）或多（縮合）併合環，其中至少一環為芳香環（例如：萘基、二氫菲基、萘基或蒽基）。較佳之芳基包括苯基、萘基及其類似物。若有需要，所述芳基可為一雙價自由基，並藉此提供一亞芳基。

【0033】 所述芳基可視需要而以一或多個下列基團取代：烷基、烯基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、芳基、雜芳基、雜環、環烷基、烷醇基、烷氧羰基、胺基、亞胺基、烷胺基、醯胺基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、羧烷基、酮基、硫基、烷硫基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、氰基、乙醯胺基、乙醯氧基、乙醯基、苯甲醯胺基、苯亞磺醯基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、苯磺醯基胺基、苯甲醯基、苯甲醯胺基、苯甲醯氧基、苯甲基、苯甲氧基、苯甲氧羰基、苯甲硫基、甲醯基、胺基甲酸酯、異氰醯基、胺磺醯基、胺亞磺醯基、亞磺酸基、磺酸基、磺胺、硫代磺酸基、NR^xR^y及／或COOR^x，其中R^x及R^y可分別獨立地為氫、烷基、烯基、芳基、雜芳基、雜環、環烷基或羥基。

【0034】 「揭示化合物」係指化學式 (T) 之化合物及其藥理可接受之鏡像異構物、非鏡像異構物及鹽類。同樣地，所稱中間產物在上下文文義許可之情況下包含其鹽類。

【0035】 「鹵素」或「鹵基」係指含有氟基、氯基、溴基或碘基。同樣地，「鹵素」係指氟、氯、溴與碘。

【0036】 「雜芳基」係定義為一包含一、二或三個芳香環之單環、雙環或三環系統，且其中一芳香環含有至少一個氮、氧或硫原子，且其可為未取代或已取代。若有需要，所述雜芳基可為一雙價自由基，並藉此提供一雜亞芳基。

【0037】 雜芳基團之實例包括但不限於2*H*-吡咯基、3*H*-吡啶基、4*H*-噻吩基、4*nH*-呋喃基、吡啶基、苯駢[*b*]噻吩基、苯駢噻唑基、β-呋喃基、呋喃基、苯駢呋喃基、噻吩基、二苯駢[*b,d*]呋喃基、呋喃甲醯基、呋喃基、咪唑基、imidazolyl、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、異苯駢呋喃基、異吡啶基、異噻吩基、異噻唑基、異氧唑基、蔡啶基、蔡駢[2,3-*b*]基、噁唑基、【口叵】啶基 (perimidinyl)、啡啶基、啡啶基、啡啶【口井】基 (phenarsazinyl)、啡【口井】基 (phenazinyl)、啡噻【口井】基 (phenothiazinyl)、啡【口呿】噻基 (phenoxathiinyl)、啡【口呿】【口井】基 (phenoxazinyl)、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、呋喃基、吡嗪基、吡啶基、噻吩基吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻吩基、異噻吩基、噻【口呿】噻基 (quinoxalinyl)、噻二唑基、噻噁基、噻唑基、噻吩基、三唑基及氧雜蒽基。於一實施例中，「雜芳基」係指一五員或六員單環芳香環，其含有碳原子及一、二、三或四個雜原子，該雜原子係獨立選自以下各項組成之群組：非過氧化物之氧、硫及N(Z)，

其中Z可不存在或為氫、氧、烷基、苯基或苯甲基。於另一實施例中，雜芳基係指一由約八至十個原子組成之鄰位併合環，尤指一苯駢衍生物、一丙烯併合衍生物或一四亞甲基雙自由基併合衍生物。

【0038】 所述雜芳基可視需要而以一或多個以下基團取代：烷基、烯基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、芳基、雜芳基、雜環、環烷基、烷醇基、烷氧羰基、胺基、亞胺基、烷胺基、醯胺基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、羧烷基、酮基、硫基、烷硫基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、氰基、乙醯胺基、乙醯氧基、乙醯基、苯甲醯胺基、苯亞磺醯基、苯磺醯胺基、苯磺醯基、苯磺醯基胺基、苯甲醯基、苯甲醯胺基、苯甲醯氧基、苯甲基、苯甲氧基、苯甲氧羰基、苯甲硫基、甲醯基、胺基甲酸、異氰醯基、胺磺醯基、胺亞磺醯基、亞磺酸基、磺酸基、磺胺、硫代磺酸基、 NR^xR^y 及／或 COOR^x ，其中 R^x 與 R^y 可分別獨立地為氫、烷基、烯基、芳基、雜芳基、雜環、環烷基或羥基。

【0039】 「水合物」係指以水為溶劑之錯合物。

【0040】 「代謝產物」係指原藥物或其前驅藥物於活體內或試管內所產生且可以化學式 (T) 表示之任何化合物。

【0041】 「藥理可接受之鹽類」係指離子化合物，其係由非離子性母化合物改質而成之酸式鹽或鹼式鹽。藥理可接受之鹽類實例包括胺類等鹼性物質之礦物質或有機酸鹽類；羧酸等酸性物質之鹼性或有機鹽；及其類似物。藥理可接受之鹽類包括由母化合物與諸如無毒無機或有機酸反應後所形成之傳統無毒性鹽類及第四級銨鹽。無毒性鹽類可包括衍生自氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸等無機酸之鹽類。用

於製備鹽類之有機酸可包括醋酸、2-乙醯氧基苯甲酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、乙二磺酸、甲酸、反丁烯二酸、龍膽酸、葡萄糖醛酸、葡萄糖酸、麩胺酸、甘醇酸、羥基順丁烯二酸、2-羥乙磺酸、異菸鹼酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲磺酸 (mesylate或methanesulfonic)、草酸、亞甲基雙羥萘酸 (1,1'-亞甲基二(2-羥基-3-萘酸)、泛酸、苯醋酸、丙酸、柳酸、對胺基苯磺酸、對甲基苯磺酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、重酒石酸等。特定化合物可與多種胺基酸形成藥理可接受之鹽類。藥理可接受之鹽類可參閱諸如Berge等人之論文 J. Pharm. Sci. 1977, 66 (1), 1-19。該文以引用之方式併入本文。

【0042】 所述化合物之藥理可接受之鹽類，可透過習知之化學方法，由含有鹼性或酸性基團之母化合物合成。一般而言，若欲製備此種鹽類，可以游離酸或游離鹼型態之所述化合物與溶於水或有機溶劑或兩者混合物中適當且適量之鹼或酸反應。一般而言，較佳之非水介質為醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。Remington所著The Science and Practice of Pharmacy (21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, (2005)) 便列出多種適用之鹽類。

【0043】 「藥理有效量」係指所述組合物可用以局部預防及治療人類單純皰疹病毒之任一用量。該組合物以此用量可消滅皰疹病毒或抑制其生長、使皰疹病毒失去致病力，或達成前述作用之任一組合，從而有效治療皰疹病毒感染症。

【0044】 「前驅藥物」係指化學式 (T) 以任何藥理可接受之型態存在之化合物，其施用於病患後可產生化學式 (T) 之一化合物者。藥理可接 §

受之前驅藥物係指一化合物，其於生物體內經由水解或氧化等代謝作用後，可形成化學式 (T) 之一化合物者。前驅藥物之典型實例包括活性化合物官能基團具有生物不穩定性保護基之化合物。前驅藥物包括可經由以下作用產生活性化合物之化合物：氧化、還原、胺化、去胺化、羥化、去羥化、水解、脫水、烷化、去烷化、醯化、去醯化、磷酸化、去磷酸化。

【0045】 吾人可利用習知之方法，以化學式 (T) 之化合物輕易製備所述前驅藥物。習知方法可參閱Notari, R. E.所著“Theory and Practice of Prodrug Kinetics” (*Methods in Enzymology*, 112:309 323 (1985))、Bodor, N.所著“Novel Approaches in Prodrug Design” (*Drugs of the Future*, 6(3):165 182 (1981))、Bundgaard, H.所著“Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities” (*Design of Prodrugs* (H. Bundgaard, ed.), Elsevier, N.Y. (1985) 及Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry (Fifth Ed., Vol. 1, pp. 172 178, 949 982 (1995))。

【0046】 「溶劑化物」係指一溶質（於本發明中係指化學式I之一化合物或其鹽類或生理功能衍生物）與一溶劑依不同比例形成之錯合物。基於本發明之目的，所述溶劑不得干擾溶質之生物活性。適當溶劑之非限定實例包括但不限於水、甲醇、乙醇及乙酸。較佳之溶劑為一藥理可接受之溶劑，而藥理可接受之適當溶劑之非限定實例包括水、乙醇及乙酸。

【0047】 本發明之實施例可包括多種型態，包括多形體、溶劑化物、水合物、構形異構物、鹽類及前驅藥物之衍生物。多形體為一種化學式相同但結構不同之組合物。溶劑化物係一種經溶合作用而形成之組合物（溶劑分子與溶質分子或離子之組合）。水合物係一種與水結合而成之化合物。

構形異構物係一種結構式相同但構形不同之結構。構形異構性係指具有同一結構式之分子由於化學鍵旋轉而使其原子產生不同構形（構形異構物）。化合物之鹽類可以熟習此項技術之人士所熟知之方法製備。例如：化合物之鹽類可由化合物與比例相當之適當酸或鹼反應而成。前驅藥物為一種必須先經過生物轉換（化學轉換）方能發揮藥物作用之化合物。例如，前驅藥物可視為一種含有特化保護基之藥物，其短暫使用後即可調整或消除母分子之不良性質。因此，除非上下文另外指明，否則本文所述化合物包括前述所有型態。

【0048】 施用本發明之化合物時，可採用任一種適合待治病症之途徑，包括但不限於口服、吸入、皮下、肌內、靜脈、經皮、眼用、鼻內、直腸、局部、舌下、頰內等。在治療本文所述之皰疹病毒感染症時，口服或局部施用為一般較佳之施用方式。在治療單純皰疹病毒感染症所引發之角膜炎時則以施用於眼部為佳。

【0049】 本發明係關於ganciclovir之環丙烷羧酸酯，該化合物於酸性或鹼性條件下展現超出預期之穩定性。例如，將化合物3投入pH值為1、4、7.4或10之水溶液後，其半衰期較valganciclovir為長（即穩定度較高）[Dimitrois等人，*Drug. Dev. Ind. Pharm.* 31, 879-894 (2005)]（參見第1圖）。此一超出預期之水中穩定度有助於製造點眼液或軟膏等水性基質藥物配方。

【0050】 化學式 (T) 化合物之製造方法

【0051】 本文所述化合物可以任何適用之有機合成技術製備，其中許多技術均為此技術領域中所周知者。下列文獻即針對多種已知技術提供詳

細說明：“Compendium of Organic Synthetic Methods” (John Wiley & Sons, New York) Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1971); Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1974); Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade (1977); Vol. 4, Leroy G. Wade Jr., (1980); Vol. 5, Leroy G. Wade Jr. (1984); and Vol. 6, Michael B. Smith ; March, J., “Advanced Organic Chemistry”, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York (1985) ; “Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, In 9 Volumes”, Barry M. Trost, Editor-in-Chief, Pergamon Press, New York (1993) ; “Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis”, 4th Ed.; Carey and Sundberg; Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York (2001) ; “Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure”, 2nd Edition, March, McGraw Hill (1977) ; “Protecting Groups in Organic Synthesis”, 2nd Edition, Greene, T.W., and Wutz, P.G.M., John Wiley & Sons, New York (1991) ; Katritzky, A.R. “Handbook of Heterocyclic Chemistry”, Pergamon Press Ltd; New York (1985) ; Katritzky, A.R. “Comprehensive Heterocyclic_Chemistry”, Volumes 1-8 Pergamon Press Ltd; New York (1984) ; 及“Comprehensive Organic Transformations”, 2nd Edition, Larock, R.C., John Wiley & Sons, New York (1999)。以下範例舉例說明本文所述化合物之製備方法。

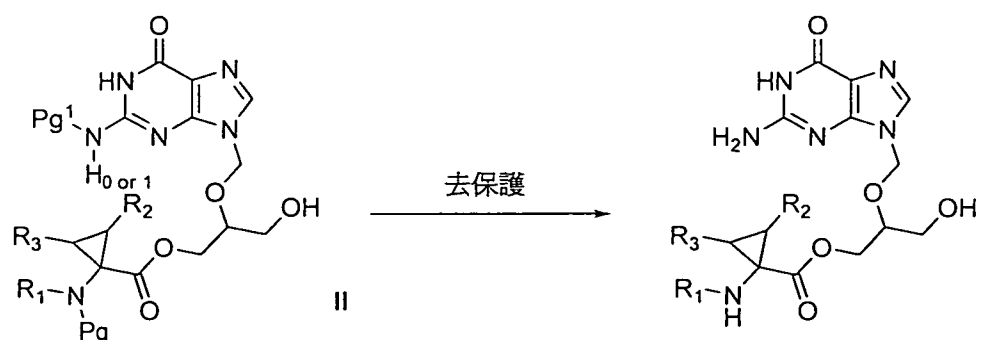
【0052】 本文所揭示之發明標的根據以上教示可以多種方式修改及變化。本文所提供之特定範圍、數值及實施例僅供例示之用，並非用於限制所揭示發明標的之範圍，此範圍係由後附之申請專利範圍加以界定。可

用以合成本文所揭示化合物之原料均為熟習此項技術之人士所熟知且可輕易製造或購得者。以下提出之方法係供例示之用，而非用於限制申請專利保護之範圍。熟習此項技術之人士當可瞭解，或有需要於製備所述化合物時，以一傳統保護基保護其中一官能基，之後再去除此保護基以產生本文所揭示之化合物。至於如何依據本文所揭示之內容使用保護基，其細節已為熟習此項技術之人士所知悉。

【0053】 一般而言，化學式T之一化合物可由化學式II之一化合物製備而成，其中Pg及Pg¹代表適當之胺基保護基（方案 I）。

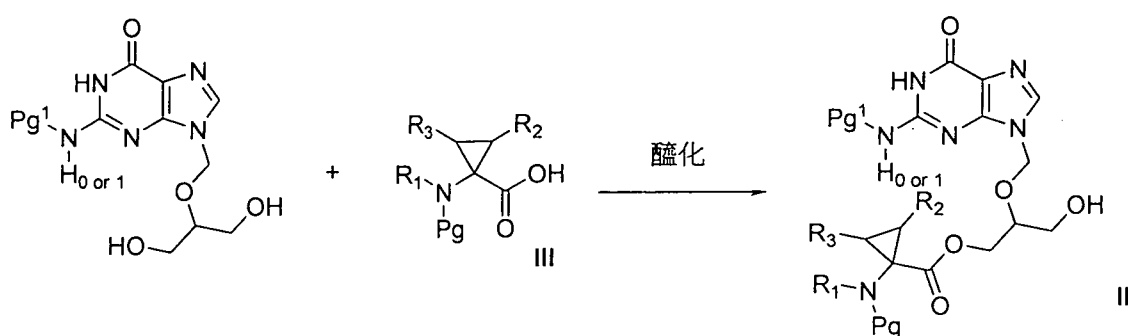
【0054】 化學式II之一化合物係與一可去除上述保護基之適當試劑發生反應，但該試劑不會對化學式I之化合物造成負面影響。用以去除保護基之條件乃取決於該化合物保護基及其他官能基之化學性質，此等條件已為熟習此項技術之人士所知。例如，化學式II之一化合物（其中Pg為第三丁氧羰基，Pg¹為N'N'-二甲基甲醛基）係於諸如二氯甲烷等適當溶劑中，與諸如三氟乙酸等酸發生反應，藉以提供化學式I之一化合物。

【0055】 方案 I



【0056】 一般而言，若欲製備化學式II之一化合物，並使其Pg為一胺基保護基，可以受保護之ganciclovir及化學式III之一化合物為原料進行製備，其中Pg代表一諸如第三丁氧羰基之適當胺基保護基（方案 II）。

【0057】 方案 II



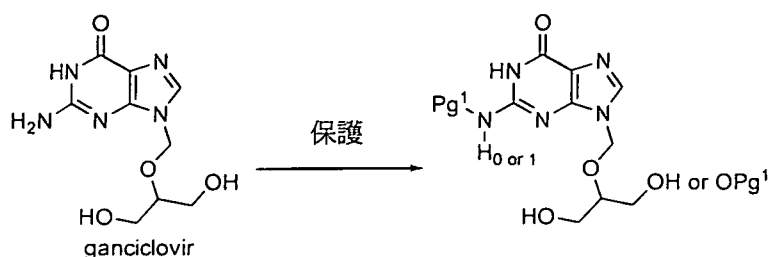
【0058】 受保護之ganciclovir與化學式III之一化合物經酯化反應結合。用以轉化化學式III之一化合物之酯化反應包括一酯化反應，該酯化反應係與此項技術習用者類似，且其合成方法在此亦適用。例如：諸如碳二亞胺等眾所周知之耦合劑，無論是否搭配使用二甲基胺基吡啶、1-羥基苯駢三唑等眾所周知之添加劑，均可用於促進酯化反應。又例如：草醯氯、亞硫醯氯等眾所周知之酯化劑，無論是否搭配使用二甲基甲醯胺，均可用於活化化學式III之化合物。該反應亦可於三乙胺、吡啶等鹼存在之條件下進行。該反應係於二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙醯脲、二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二氧雜環乙烷、吡啶等非質子性溶劑中進行。

【0059】 一般而言，若欲製備一受保護之ganciclovir化合物，並使其Pg¹為一胺基保護基，可以ganciclovir及一適當之胺基保護基為原料進行製備（方案III）。

【0060】 Ganciclovir可於一適當條件下與一保護基試劑結合，此適當條件係由該試劑之溶解度及化學性質決定。例如，三甲基氯矽烷、第三丁基二甲基氯矽烷及三苯基氯甲烷等眾所周知之胺基、羥基保護基試劑均可作為ganciclovir之胺基、羥基保護基。又例如，二甲胺二甲基縮醛、二甲胺二乙基縮醛、二甲胺二苯基縮醛等眾所周知之胺基保護基試劑均可作為

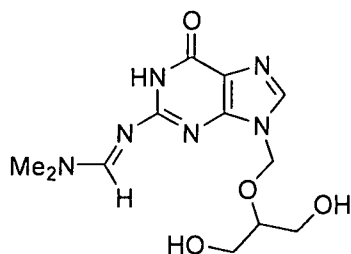
ganciclovir之胺基保護基。該反應亦可於三乙胺、吡啶等鹼存在之條件下進行。若使用胺基羥基保護基試劑，則該保護反應係於二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙醯腈、二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二氧雜環乙烷、吡啶等非質子性溶劑中進行。若使用二甲胺二烷基縮醛，則該保護反應係於甲醇、乙醇等質子性溶劑之迴流條件下進行。

【0061】 方案 III



【0062】 範例1

【0063】 *N'*-[9-(2-羥基-1-羥甲基乙氧甲基)-6-氧代-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基]-*N,N*-二甲基甲脒（化合物 1）之製備

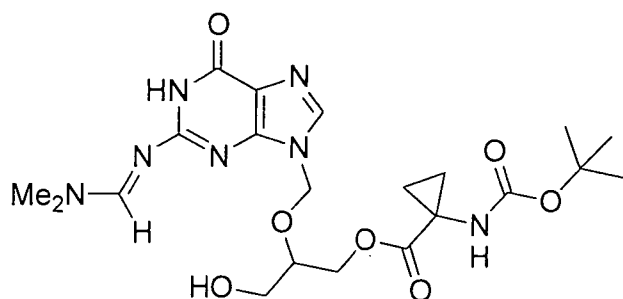


【0064】 Ganciclovir (2.04 g, 8 mmol) 與 *N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (DMF-DMA) (6 ml) 混合後，投入75 ml甲醇內加熱，並迴流10小時，隨後以真空蒸發法去除有機溶劑。殘餘固體經甲醇再結晶後，得化合物1之白色晶體2.135 g (86%)。熔點：226-227°C；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 3.12 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.29-3.35 (m, 5H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 4.60 (t, *J* = 5.6, 2H), 5.51 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.30 (s, 1H)；¹³C NMR δ 158.0, 157.6, 157.4, 150.0, 138.6, 119.3, 80.3, 71.4, 60.8, 40.7,

34.6；電噴灑質譜 (ESI-MS)：質荷比 (m/z) 311.1 $[M + H]^+$ 。

【0065】 範例2

【0066】 1-第三丁氧羰基環丙基胺羧酸2-[2-(二甲基胺基亞甲基胺基)-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基]-3-羥基丙酯 (化合物 2) 之製備

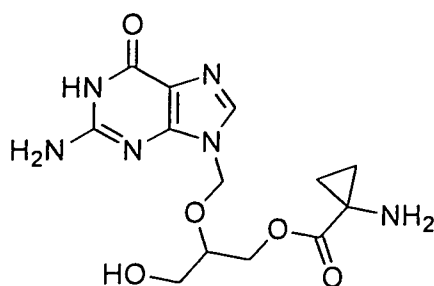


【0067】 將化合物1之懸浮液 (2.13g, 6.9 mmol) 及二氯乙烷 (1.98 g, 10.3 mmol) 溶於 80 ml 無水吡啶後，在室溫下，於48 小時內分次加入含有1.52 g (7.57 mmol) *N*-第三丁氧羰基環丙基胺羧酸及85 mg (0.7 mmol) 二甲基胺基吡啶之20 ml無水吡啶。懸浮液經過濾後，以真空法蒸發濾液，並以管柱層析法 (矽膠 3.5 X 12 cm，沖提液：甲醇／氯仿 (CHCl_3) = 1/19) 純化，因而形成液態之化合物2 (1.5 g, 44%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 0.59 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.44-2.54 (m, 4H), 2.72-2.81 (m, 2H), 3.16 (t, J = 4 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 12.8 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 12 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H)； ^{13}C NMR δ 18.3, 28.7, 34.8, 35.4, 41.6, 49.6, 62.3, 65.1, 72.9, 78.3, 80.5, 120.1, 140.6, 152.2, 158.5, 159.3, 160.0, 160.1, 174.4；電噴灑質譜：質荷比 494.2 $[M + H]^+$ ；高解析質譜 (電噴灑) [HRMS (ESI)] 之 $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_7$ $[M + H]^+$ 質荷比理論值為494.2363，實測值為494.2378。

【0068】 範例3

【0069】 1-胺基環丙基胺羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯

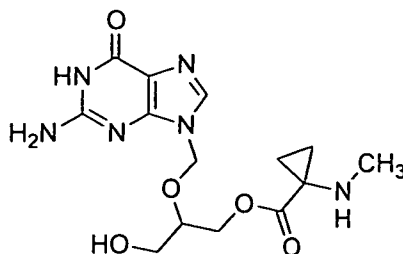
基)-3-羥基丙酯 (化合物 3)



【0070】 化合物2 (1.5 g, 3.0 mmol) 之甲醇溶液 (30 ml) 於室溫下加入三氟乙酸 (2 ml) 並攪拌6小時。待此混合物產生沉澱物後，將固體濾除，並以管柱層析法 (矽膠 3.5 X 12 cm, 沖提液：含有5% TEA之甲醇／氯仿 = 3/7) 純化濾液。化合物3結合產物為一白色固體，產率為900 mg (90%)。熔點： $> 300^{\circ}\text{C}$ (在測試期間，化合物3於 210°C 時變為棕色)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 1.22 (t, 2H), 1.30 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 7.87 (s, 1H); ^{13}C NMR δ 15.2, 30.7, 35.5, 61.9, 62.6, 66.1, 72.7, 78.1, 117.5, 139.8, 153.3, 155.7, 159.4, 172.2; 電噴灑質譜：質荷比 339.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 高解析質譜 (電噴灑) 之 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 質荷比理論值為339.1417, 實測值為339.1423。

【0071】 範例4

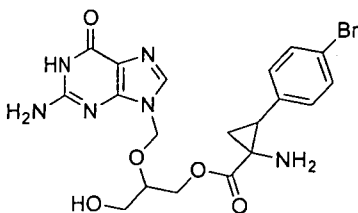
【0072】 1-甲基胺基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯 (化合物 4)



【0073】 化合物4係以類似範例2及範例3所述之方法合成，產率 (YD)：63%； ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 1.24 (t, 2H), 1.52 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.10 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 7.85 (s, 1H)； ^{13}C NMR δ 12.1, 31.7, 42.5, 62.1, 62.8, 66.3, 72.7, 78.3, 117.5, 139.8, 153.2, 155.9, 159.4, 172.6；電噴灑質譜：質荷比 353.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ；高解析質譜（電噴灑）之 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 質荷比理論值為339.1573，實測值為339.1563。

【0074】 範例5

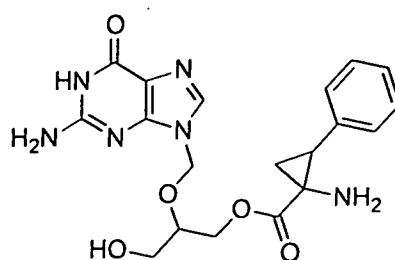
【0075】 1-胺基-2-(4-溴苯基)環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯（化合物 5）



【0076】 化合物5係以類似範例2及範例3所述之方法合成，產率：30%； ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 1.98 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 7.22-7.35(m, 4H), 7.87 (s, 1H)； ^{13}C NMR δ 17.0, 30.4, 39.5, 61.9, 62.6, 65.7, 72.7, 78.7, 117.5, 119.1, 130.1, 131.2, 136.7, 139.8, 153.3, 155.7, 159.4, 172.2；電噴灑質譜：質荷比515.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

【0077】 範例6

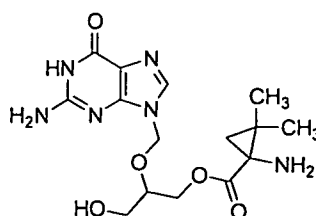
【0078】 1-胺基-2-苯基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯（化合物 6）



【0079】 化合物6係以類似範例2及範例3所述之方法合成，產率：43%； ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 1.98 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.10 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.36-7.45(m, 5H), 7.86 (s, 1H)； ^{13}C NMR δ 17.1, 17.4, 30.1, 31.0, 39.2, 40.0, 61.9, 62.6, 65.7, 72.6, 78.7, 117.5, 125.4, 128.1, 129.2, 137.8, 139.8, 153.3, 155.7, 160.1, 172.0, 172.2；電噴灑質譜：質荷比 415.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ；高解析質譜（電噴灑）之 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 質荷比理論值為415.1730，實測值為415.1726。

【0080】 範例7

【0081】 1-胺基-2,2-二甲基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯（化合物 7）之製備

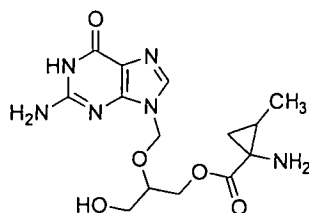


【0082】 化合物7係以類似範例2及範例3所述之方法合成，產率：68%；熔點 $> 300^\circ\text{C}$ ； ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 1.28 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.9$, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 6.9$, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.08 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 7.87 (s, 1H)； ^{13}C NMR δ 15.2, 19.1, 20.2, 25.2, 26.4, 42.4, 61.9, 62.6, 66.1, 5

72.5, 78.1, 117.5, 140.1, 153.5, 155.7, 160.1, 171.6; 電噴灑質譜: 質荷比 367.3 $[M + H]^+$; 高解析質譜 (電噴灑) 之 $C_{15}H_{23}N_6O_5$ $[M + H]^+$ 質荷比理論值為 367.1730, 實測值為 367.1732。

【0083】 範例8

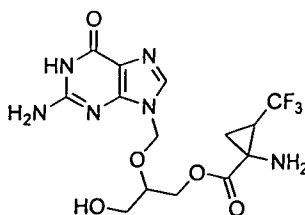
【0084】 1-胺基-2-甲基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯 (化合物 8)



【0085】 化合物8係以類似範例2及範例3所述之方法合成, 產率: 73%; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 0.75-0.85 (m, 1H), 0.99 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H), 1.52 (m, 0.5H), 1.57 (m, 0.5H), 1.80 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 7.87 (s, 1H); 電噴灑質譜: 質荷比 353.2 $[M + H]^+$ 。

【0086】 範例9

【0087】 1-胺基-2-三氟甲基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯 (化合物 9)

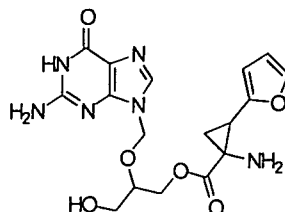


【0088】 化合物9係以類似範例2及範例3所述方法合成, 產率: 35%; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 1.83 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 11.8$

Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 7.85 (s, 1H); 電噴灑質譜：質荷比407.1 $[M + H]^+$ 。

【0089】 範例10

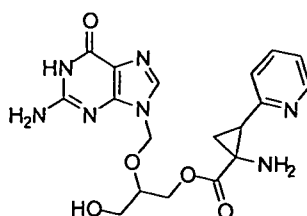
【0090】 1-胺基-2-呋喃-2-基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯（化合物 10）



【0091】 化合物10係以類似範例2及範例3所述方法合成，產率：30%； ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 1.79 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 6.25-6.26 (m, 1H), 6.35-6.36 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.86 (s, 1H); ^{13}C NMR δ 16.0, 17.3, 30.3, 31.4, 39.2, 40.4, 61.9, 62.6, 65.7, 72.6, 78.7, 108.4, 110.9, 128.1, 137.8, 142.3, 148.9, 153.3, 155.7, 160.1, 172.0, 172.1；高解析質譜（電噴灑）之 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_6$ $[M + H]^+$ 質荷比理論值為405.1523，實測值為405.1517。

【0092】 範例11

【0093】 1-胺基-2-吡啶-2-基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯（化合物 11）



【0094】 化合物**11**係以類似範例2及範例3所述之方法合成，產率：16%； ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 2.01 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.77-7.83 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.60-8.64 (m, 1H)； ^{13}C NMR δ 16.7, 17.1, 30.6, 31.48, 39.3, 40.8, 61.7, 62.6, 66.1, 72.8, 78.8, 108.4, 110.9, 128.1, 137.8, 142.3, 148.9, 152.3, 155.6, 160.1, 173.0, 173.2。

【0095】 範例12

【0096】 化合物3及其類似物之水解穩定性

【0097】 化合物3及其類似物（經取代之1-胺基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯）係於不同pH值（1、4、7.4、10）且濃度為1 mg/mL之40°C磷酸緩衝溶液中接受水解穩定度測定。該測定係採用半自動高效液相層析（HPLC）技術，為時12小時。其中，pH 1溶液係採用0.1 N氫氨酸溶液。

【0098】 樣本於室溫下以人工方式依一定時間間距重複注入高效液相層析儀中，並以紫外線偵測法監測該化合物之尖峰面積。化合物3於酸性（pH 4）溶液中保持穩定，半衰期（ $T_{1/2}$ ）超過300小時；其於生理環境（pH = 7.4）下之半衰期則為53小時（第1圖）。其類似物（化合物5、6、7、8、9、10及11）之半衰期分別為85、75、68、58、33、29、43小時。「半衰期」係指溶液內一化合物總量之一半經水解作用降解所需之時間，其中化合物清除速率近似一指數函數。半衰期之計算方式如下：化合物樣本之尖峰面積

以2小時為間隔持續監測12小時，並為每一種受測緩衝溶液繪製出尖峰面積與時間之關係圖。之後再針對每一種緩衝溶液，以一級反應速率之計算方式求出尖峰面積隨時間減少之速率常數。

【0099】 範例13

【0100】 化合物3及其類似物之水中溶解度

【0101】 此範例係分析化合物3及其類似物（經取代之1-胺基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯）之溶解度。

【0102】 基於化學穩定性之考量，溶解度實驗之程序係經修正。簡言之，係將0.5 mL清水加入裝有過量待測化合物之1 mL小瓶中，待達到平衡後，於23°C之溫度下以超音波震盪處理3分鐘。等分試樣經過濾後，分析其藥物含量。各化合物之濃度均以高效液相層析法 ($\lambda=254$ nm, 23°C) 判定，但受限於儀器之偵測能力，含有分析物之等分試樣均稀釋一百倍。結果顯示，化合物3之水中溶解度為180 mg/ml，高於ganciclovir之溶解度 (2.6 mg/ml)。化合物4、5、6、7、9、10 及 11之溶解度分別為227、155、170、213、261、260及253 mg/ml。

【0103】 範例14

【0104】 本範例係測定1-胺基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯（化合物 3）於試管內之抗HSV活性。

【0105】 於添加10%胎牛血清及10%熱活化小牛血清之最低必需培養基 (MEM)中培養人類上皮 (HEp-2) 細胞，並於含有10%熱活化小牛血清之RPMI-1640培養基中培養猴腎細胞。培養基中含有青黴素 (1000 I.U./ml)、鏈黴素 (100 μ g/ml) 及重碳酸鹽緩衝液，且細胞均保存於37°C、

含5% CO₂之濕潤空氣中，每週繼代培養2-3次。

【0106】 測定化合物3抗病毒活性之方式，係評估猴腎細胞因HSV-1而誘發之細胞病變作用之衰減狀況。猴腎細胞係置入96槽培養盤（每槽10,000個細胞），並以培養於L15培養基且經稀釋之HSV-1病毒液感染之，其中病毒液之稀釋比例係逐漸增加（10⁻³至10⁻⁵）。經培養2小時後，去除未附著於細胞之病毒，並以磷酸緩衝溶液（PBS）沖洗單層細胞。接著，添加不同濃度之化合物3及ganciclovir（兩者均經認定對猴腎細胞無毒性），並於37°C之溫度下培養7天，其間每24小時觀察一次細胞病變作用，並透過顯微鏡攝影（第2圖）。抗HSV-1活性之判定方式，係與對照組比較細胞病變作用之抑制程度。HSV-1經猴腎細胞繁殖後，其細胞病變作用係定義為50%組織培養基感染劑量（TCID₅₀，用以測定HSV-1可於培養基中產生細胞病變作用之感染滴度），並藉此將細胞病變作用量化。

【0107】 範例15

【0108】 本範例係測定1-胺基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯（化合物3）於體內之抗HSV活性。

【0109】 此試驗係將HSV-1接種於小鼠角膜，並進而探討化合物3對疱疹角膜炎之作用。Balb/c小鼠（八週齡，體重25 g）以異氟烷麻醉後，透過顯微鏡之輔助，以26號針頭於左、右角膜之上皮劃出交叉痕跡（四道水平，四道垂直）。將5 μL含有2.5 × 10⁶病毒斑形成單位（PFU）之HSV-1懸浮液或生理食鹽水（對照組）接種於小鼠角膜。接種完畢後，小鼠以隨機方式分配至不同治療組（每組4-5隻小鼠），並於輕度麻醉後，以化合物3、ganciclovir或基質（生理食鹽水）治療其雙眼。接種HSV-1八小時後，以每

日三次之頻率，每次對各眼施用一滴 (10 μ l) 0.34%或0.2% (重量／體積) 之化合物3或ganciclovir生理食鹽水溶液，其中該溶液含有抗黴菌劑 (0.05 % (重量／體積) 之雙性黴素B)。於21天之試驗期間內，每日針對角膜炎狀況加以分級、記錄及評分，並經常以顯微攝影機檢查眼部。

【0110】 第14天時，以基質治療之組別出現角膜混濁之現象，且混濁度遠較以ganciclovir (GCV)或化合物 3 治療之組別顯著。第21天時，以基質治療之組別更出現角膜混濁、基質角膜炎及瞼炎（潰瘍範圍超出眼瞼）等眼部疾病症狀加劇之情形。以ganciclovir治療後，基質角膜炎及角膜混濁之嚴重度均大幅降低，但瞼炎依然存在；而對眼部長期施用化合物 3 後，眼表角膜炎之病理型態幾乎完全消除（第3圖）。

【0111】 範例16

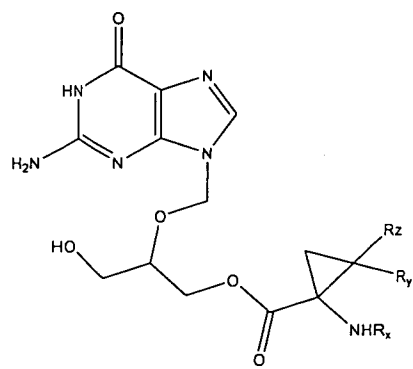
【0112】 本範例係1-胺基環丙烷羧酸2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯（化合物3）之藥物動力學試驗。

【0113】 本試驗係以雄性SD大鼠 (250-300 g) 為對象，並以口服方式施用化合物3，劑量為34 mg/kg，之後測定其吸收度。受測動物係隔夜空腹，其間可自由飲水。以去離子 (DI) 水製備新鮮之化合物溶液，經口灌食 (1 mL)，並分別於灌食0.5、1、1.5、2、2.5、3、5、16小時後，從尾部採集血液檢體 (200 μ L)。另以雄性balb-c小鼠 (20-25 g) 為對象，以26.5mg/kg之劑量再次進行類似實驗，但將新鮮製備之化合物溶液施用量改為0.2 mL，並分別於施用化合物溶液0、20、40、60、80、100、120、140、160、180、220、300及480分鐘後，從心臟採集血液檢體 (200 μ L)。

【0114】 相較於ganciclovir (GCV)，化合物3之生物可用性較優。第4-5 S

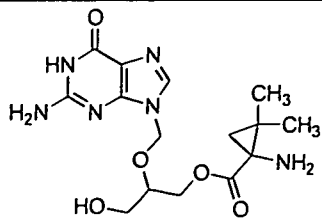
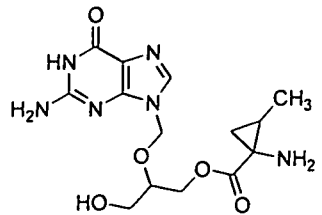
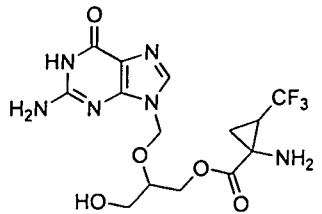
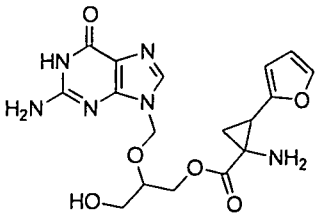
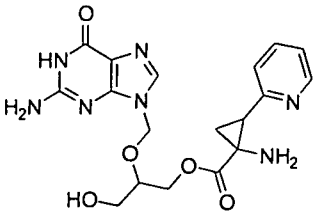
圖為高效液相層析法 (n≥5) 之分析結果，分別顯示大鼠(第4圖)與小鼠(第5圖)於投藥後各時間點所測得化合物 3 (虛線) 及其代謝物ganciclovir (GCV，實線) 之血漿濃度。

【0115】 化學式 (T) 之一化合物：



化學式 (T)

化合物編號	化學名稱	結構	化學式 (T) 取代基
化合物 3	1-胺基環丙烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯		Rx 為氫 Ry 為氫 Rz 為氫
化合物 4	1-甲基胺基環丙烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯		Rx 為甲基 Ry 為氫 Rz 為氫
化合物 5	1-胺基-2-(4-溴苯基)環丙烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯		Rx 為氫 Ry 為 4-溴苯基 Rz 為氫
化合物 6	1-胺基-2-苯基環丙烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯		Rx 為氫 Ry 為苯基 Rz 為氫

化合物 7	1-胺基-2,2-二甲基環丙烷 羧酸 2-(2-胺基-6-氧代 -1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧 基)-3-羥基丙酯		R _x 為氫 R _y 為甲基 R _z 為甲基
化合物 8	1-胺基-2-甲基環丙烷羧 酸 2-(2-胺基-6-氧代-1,6- 二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3- 羥基丙酯		R _x 為氫 R _y 為甲基 R _z 為氫
化合物 9	1-胺基-2-三氟甲基環丙 烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代 -1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧 基)-3-羥基丙酯		R _x 為氫 R _y 為三氟甲基 R _z 為氫
化合物 10	1-胺基-2-呋喃-2-基環丙 烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代 -1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧 基)-3-羥基丙酯		R _x 為氫 R _y 為 2-呋喃基 R _z 為氫
化合物 11	1-胺基-2-吡啶-2-基環丙 烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代 -1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧 基)-3-羥基丙酯		R _x 為氫 R _y 為 2-吡啶基 R _z 為氫

R_x 及 R_z 分別獨立地為氫或甲基；且

R_y 為氫、甲基、三氟甲基、苯基、4-溴苯基、2-呋喃基或 2-吡啶基。

【0116】 以上為本發明之實施範例，其作用僅在於說明，而未窮盡本發明之所有可能型態，且本發明之實施亦不限於所述型態。以上教示尚可衍生出多種修改及變化之方式。

【0117】 以上實施例與範例之選用及敘述，純為闡述本發明之原理與該等原理之應用，俾便精於此技術之人士利用本發明及各種實施例或依實際需要而以不同方式修改實現本發明之技術。熟習此技術之人士可在不違本案精神之情況下，輕易想見多種替代實施例。因此，本發明之範圍應取

決於後附申請專利範圍，而非由上述實施範例加以界定。

【0118】 本發明書所引用及討論之所有參考文獻，其全文概以引用之方式併入本文，其併入之程度如同已將各參考文獻以引用之方式個別併入本文一般。

【符號說明】

【生物材料寄存】

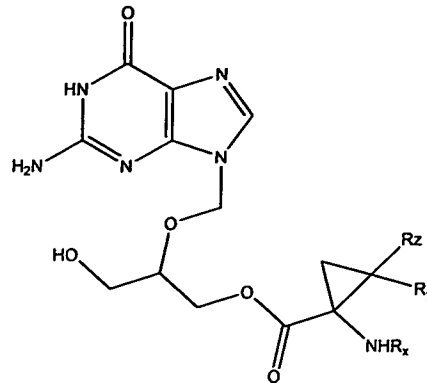
國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

【序列表】(請換頁單獨記載)

申請專利範圍

1. 一種具有以下結構之化合物，



化學式 (T)

或其藥理上可接受之鹽類，

其中：

R_x 及 R_z 分別獨立地為氫或 (C₁-C₆) 烷基；且

R_y 為 (C₁-C₆) 烷基、鹵化 (C₁-C₆) 烷基、(C₆-C₁₈) 芳基、鹵化 (C₆-C₁₈) 芳基或 (C₃-C₁₈) 雜芳基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R_x 及 R_z 分別獨立地為氫或甲基；且

R_y 為甲基、三氟甲基、苯基、4-溴苯基、2-呋喃基或 2-吡啶基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中：

R_x 及 R_z 分別獨立地為氫；且

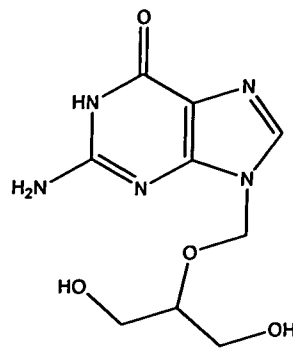
R_y 為甲基、三氟甲基、苯基、4-溴苯基、2-呋喃基或 2-吡啶基。

4. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中：

R_x 為甲基；且

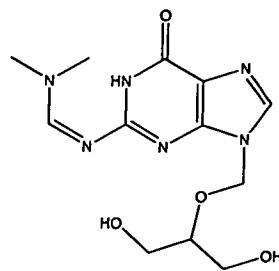
R_z 為氫。

5. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該化合物係選自下列各項組成之群組：
- 1-胺基-2-(4-溴苯基)環丙烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯；
- 1-胺基-2-苯基環丙烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯；
- 1-胺基-2,2-二甲基環丙烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯；
- 1-胺基-2-甲基環丙烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯；
- 1-胺基-2-三氟甲基環丙烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯；
- 1-胺基-2-呋喃-2-基環丙烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯；及
- 1-胺基-2-吡啶-2-基環丙烷羧酸 2-(2-胺基-6-氧代-1,6-二氫嘌呤-9-基甲氧基)-3-羥基丙酯。
6. 一種組合物，其包含：如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，或其藥理可接受之鹽類；及一種藥理可接受之載體或基質。
7. 一種用以製備如申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，包含以下步驟：
- (1) 令化學式 (W) 之一化合物



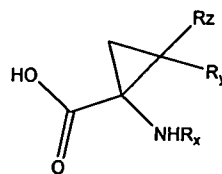
化學式 (W)

與一二甲基甲醯胺／二甲基乙醯胺混合物發生反應，藉以提供化學式 (X) 之一化合物



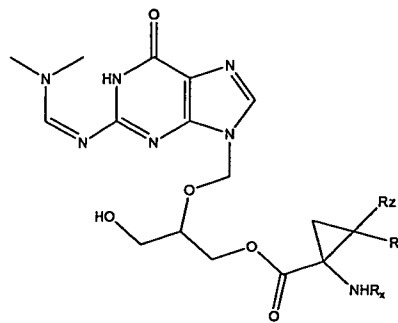
化學式 (X)

(2) 令化學式 (X) 之該化合物與化學式 (Y) 之一化合物發生反應



化學式 (Y)

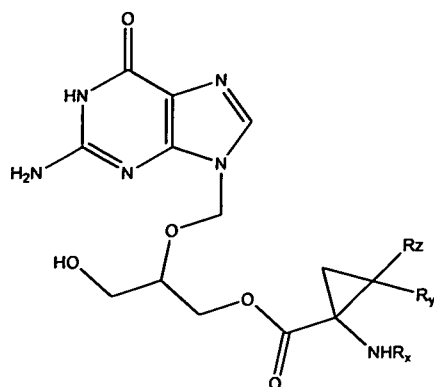
其中 R_x 及 R_z 分別獨立地為氫或 (C_1-C_6) 烷基，且 R_y 為 (C_1-C_6) 烷基、鹵化 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{18}) 芳基、鹵化 (C_6-C_{18}) 芳基或 (C_3-C_{18}) 雜芳基，藉以提供化學式 (Z) 之一化合物



化學式 (Z)

其中 R_x 及 R_z 分別獨立地為氫或 (C_1-C_6) 烷基，且 R_y 為 (C_1-C_6) 烷基、鹵化 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{18}) 芳基、鹵化 (C_6-C_{18}) 芳基或 (C_3-C_{18}) 雜芳基；及

- (3) 令化學式 (Z) 之該化合物與甲醇及三氟乙酸發生反應，藉以提供化學式 (T) 之該化合物，其中 R_x 及 R_z 分別獨立地為氫或 (C_1-C_6) 烷基，且 R_y 為 (C_1-C_6) 烷基、鹵化 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{18}) 芳基、鹵化 (C_6-C_{18}) 芳基或 (C_3-C_{18}) 雜芳基。
8. 一種如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，或其藥理可接受之鹽類，其可作為一用以治療疱疹病毒感染症之抗疱疹劑。
9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，或其藥理可接受之鹽類，其中該疱疹病毒感染症係單純疱疹病毒感染症、輪狀疱疹病毒感染症或巨細胞病毒感染症。
10. 一種如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，或其藥理可接受之鹽類之用途，該用途係製造一用以治療疱疹病毒感染症之藥物。
11. 如申請專利範圍第 10 項之用途，其中該藥物係用於治療單純疱疹病毒感染症、輪狀疱疹病毒感染症或巨細胞病毒感染症。
12. 一種具有以下結構之化合物，



化學式 (T)

或其藥理上可接受之鹽類，

其中：

R_x 為(C₁-C₆)烷基；

R_y 為氫、(C₁-C₆)烷基、鹵化(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₈)芳基、鹵化(C₆-C₁₈)芳基或(C₃-C₁₈)雜芳基；且

R_z 為氫或 (C₁-C₆)烷基。

13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中：

R_x 為甲基；且

R_y 為氫、甲基、三氟甲基、苯基、4-溴苯基、2-呋喃基或 2-吡啶基；

且

R_z 為氫。

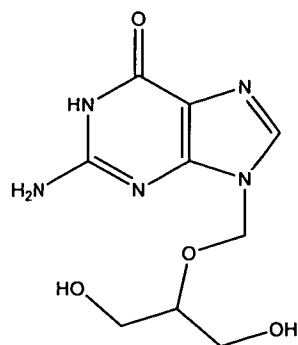
14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中：

R_x 為甲基；且

R_y 及 R_z 分別獨立地為氫。

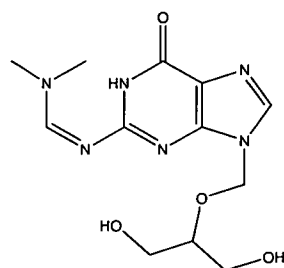
15. 一種用以製備如申請專利範圍第 12 項之化合物之方法，包含以下步驟：

(1) 令化學式 (W) 之一化合物



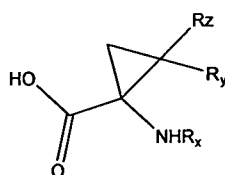
化學式 (W)

與一二甲基甲醯胺／二甲基乙醯胺混合物發生反應，藉以提供化學式 (X) 之一化合物



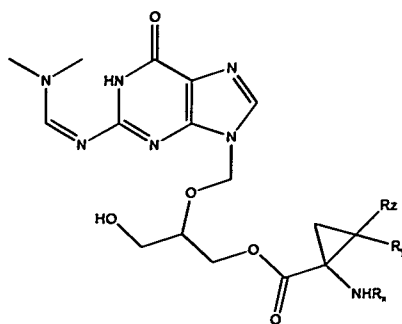
化學式 (X)

(2) 令化學式 (X) 之該化合物與化學式 (Y) 之一化合物發生反應



化學式 (Y)

其中 R_x 為(C₁-C₆)烷基，R_y 為氫、(C₁-C₆)烷基、鹵化(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₈)芳基、鹵化(C₆-C₁₈)芳基或 (C₃-C₁₈)雜芳基，且 R_z 為氫或 (C₁-C₆)烷基，藉以提供化學式 (Z) 之一化合物

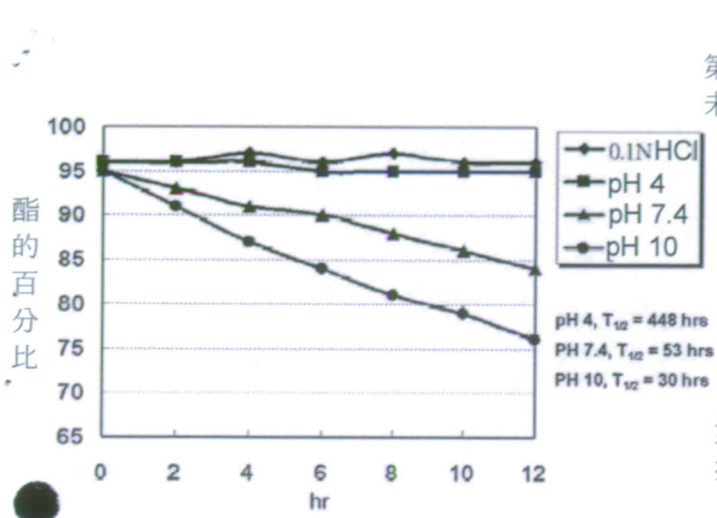


化學式 (Z)

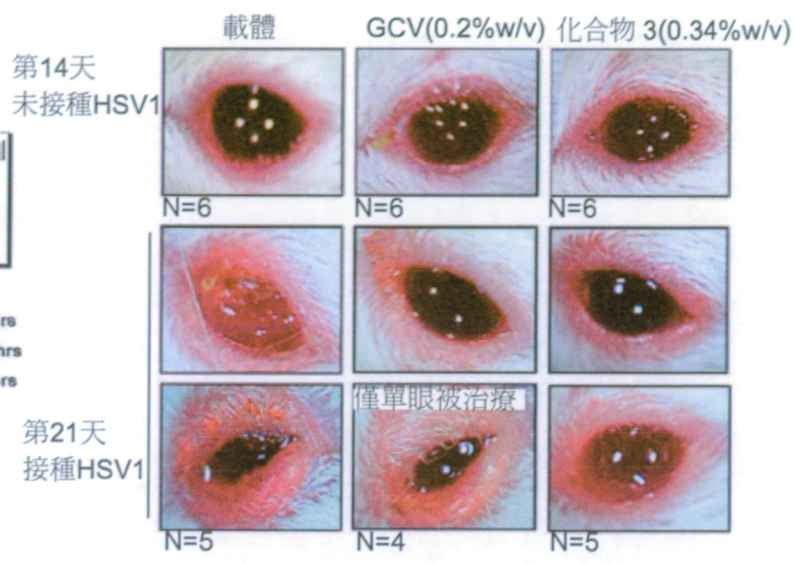
其中 R_x 為 (C₁-C₆)烷基，R_y 為氫、(C₁-C₆)烷基、鹵化(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₈)芳基、鹵化(C₆-C₁₈)芳基或 (C₃-C₁₈)雜芳基；且 R_z 為氫或 (C₁-C₆)烷基；及

- (3) 令化學式 (Z) 之該化合物與甲醇及三氟乙酸發生反應，藉以提供化學式 (T) 之該化合物，其中 R_x 為(C₁-C₆)烷基，R_y 為氫、(C₁-C₆)烷基、鹵化(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₈)芳基、鹵化(C₆-C₁₈)芳基或 (C₃-C₁₈)雜芳基；且 R_z 為氫或 (C₁-C₆)烷基。
16. 一種組合物，其包含：如申請專利範圍第 12 項之化合物，或其藥理可接受之鹽類；及一種藥理可接受之載體或基質。
17. 一種如申請專利範圍第 12 項之化合物或其藥理可接受之鹽類的應用，在用以製備一種治療疱疹病毒感染症之抗疱疹劑。

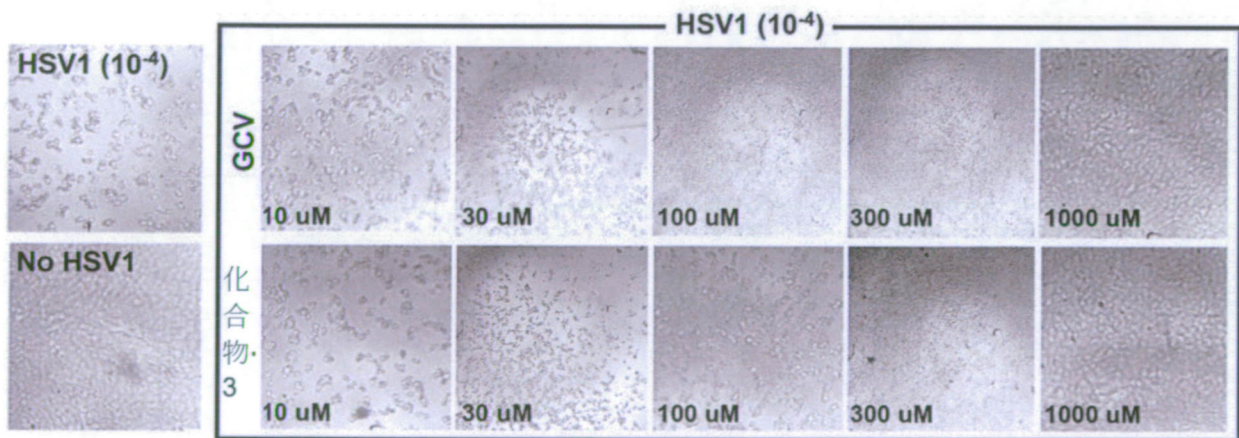
圖式



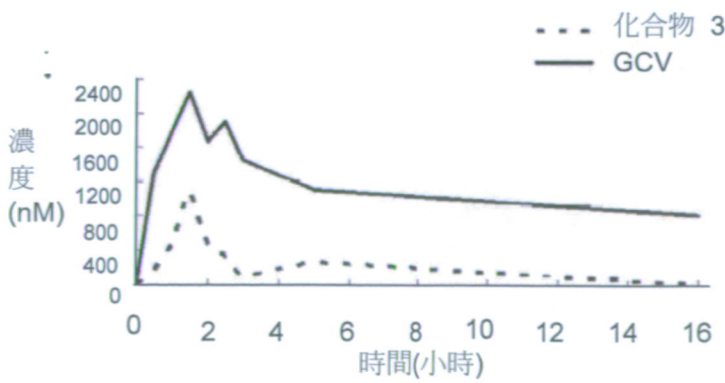
第 1 圖



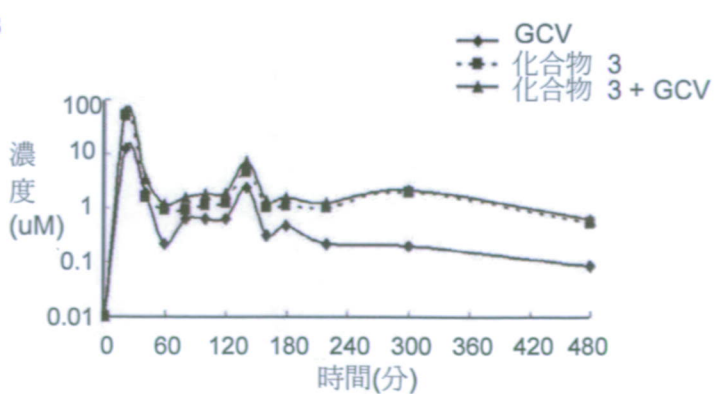
第 3 圖



第 2 圖



第 4 圖



第 5 圖