(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3619017号
(P3619017)
(45)発行日　平成17年2月9日(2005.2.9)　(24)登録日　平成16年11月19日(2004.11.19)

(51)Int.Cl.[7]	F I
C07H 19/19	C07H 19/19
A61K 31/7076	A61K 31/7076
A61P 31/22	A61P 31/22

請求項の数 12　(全 16 頁)

(21)出願番号　特願平10-177209
(22)出願日　平成10年6月24日(1998.6.24)
(65)公開番号　特開2000-7695(P2000-7695A)
(43)公開日　平成12年1月11日(2000.1.11)
審査請求日　平成12年9月26日(2000.9.26)

(73)特許権者　000231796
日本臓器製薬株式会社
大阪府大阪市中央区平野町２丁目１番２号
(74)代理人　100068917
弁理士　村山　佐武郎
(72)発明者　山田　敏雄
兵庫県小野市古川町南山１０９３－１　日本臓器製薬株式会社　小野緑園工場内
(72)発明者　山西　弘一
大阪府豊能郡豊能町光風台２－１－２１

審査官　中木　亜希

(56)参考文献　Chem.Pharm.Bull., １９８９年, Vol.37, No.6, p.1604-1608

最終頁に続く

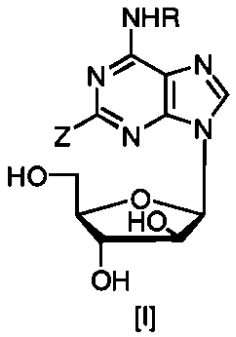
(54)【発明の名称】新規アラビノシルアデニン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記一般式〔Ｉ〕で表される２位置換アラビノシルアデニン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又は水和物。

【化１】



[I]

〔式中、Ｚは炭素数４乃至１２のアルキル基、炭素数４乃至１２のアルケニル基又は炭素数４乃至１２のアルキニル基を表し、Ｒは水素または炭素数１乃至４のアルキル基を表す。〕

【請求項２】

Ｚが炭素数４乃至１２のアルキル基又は炭素数４乃至１２のアルキニル基である請求項１記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又は水和物。
【請求項３】
Ｚが炭素数４乃至１２のアルキル基である請求項２記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又は水和物。
【請求項４】
Ｒが水素である請求項３記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又は水和物。
【請求項５】
Ｒが炭素数１乃至４のアルキル基である請求項３記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又は水和物。
【請求項６】
Ｚが炭素数４乃至１２のアルキニル基である請求項２記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又は水和物。
【請求項７】
Ｒが水素である請求項６記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又は水和物。
【請求項８】
Ｒが炭素数１乃至４のアルキル基である請求項６記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又は水和物。
【請求項９】
請求項１乃至８のいずれか１項に記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又は水和物を有効成分として含有する抗ウイルス剤。
【請求項１０】
抗帯状疱疹ウイルス剤である請求項９記載の抗ウイルス剤。
【請求項１１】
アデノシンデアミナーゼによる失活に対して抵抗性を有する請求項９又は１０記載の抗ウイルス剤。
【請求項１２】
経口剤である請求項９乃至１１のいずれか１項に記載の抗ウイルス剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は、アデノシンデアミナーゼによる代謝に対して抵抗性を有する２位置換アラビノシルアデニン誘導体及びその医薬用途に関するものである。
【０００２】
【従来の技術】
アラビノシルアデニン（一般名：ビダラビン、以下Ａｒａ－Ａと略す）は単純ヘルペス、帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、肝炎ウイルス、ワクチニアウイルスなどのＤＮＡウイルスに有効であり、臨床では主としてヘルペス属ウイルス感染症治療薬として用いられている。しかし、Ａｒａ－Ａは血中でアデノシンデアミナーゼ（以下ＡＤＡと略す）によって、急速に抗ウイルス活性の弱いヒポキサンチンアラビノシドに代謝されてしまうため、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの抗ウイルス活性がそのまま臨床に反映されないのが欠点である。また、ＡＤＡは消化管に多く存在するため、経口投与されたＡｒａ－Ａは吸収前に代謝されてしまう。従って、経口剤としての適用は困難であり、現在、軟膏と注射剤のみが市販されている。
【０００３】
これまでにもＡｒａ－Ａの安定化に関して種々試みられてきたが、それぞれ以下のような問題点を有しており、満足できるものではなかった。

（１）Ａｒａ－ＡとＡＤＡ阻害剤とを併用する方法〔Ｓｌｏａｎ Ｂ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．ＮＹ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，Ｖｏｌ．２８４，ｐ．６０－８０，（１９７７）〕
本法はＡｒａ－ＡとＡＤＡ阻害剤とを同時に投与することによって、Ａｒａ－Ａの安定化を図る方法である。ＡＤＡ阻害剤としてはデオキシコフォマイシンが用いられたが、併用による副作用が観察され、開発は断念された。
【０００４】
（２）Ａｒａ－Ａをプロドラッグ化する方法〔Ｋｏｔｒａ Ｌ．Ｐ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，Ｖｏｌ．３９，ｐ．５２０２－５２０７，（１９９６）〕
本法はＡｒａ－Ａの６位のアミノ基をアジド基に置換した化合物をプロドラッグとして用いる方法である。このアジド基は肝ミクロソーム画分のチトクロームＰ－４５０によってアミノ基に還元され、生体内でＡｒａ－Ａとなる。しかし、この還元反応と比較しても、ＡＤＡによる代謝の方がはるかに速いことが予想され、Ａｒａ－Ａの血中濃度が高まるとは考えにくい。実際、この著者らはプロドラッグである６－アジドＡｒａ－Ａの血中動態については記載しているものの、本体であるＡｒａ－Ａが血中に認められたか否かについては全く言及していない。
【０００５】
（３）ＡＤＡによる代謝に対して抵抗性を有するＡｒａ－Ａ誘導体を用いる方法〔Ｋｏｓｚａｌｋａ Ｇ．Ｗ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ，Ｖｏｌ．３５，ｐ．１４３７－１４４３，（１９９１）、Ａｖｅｒｅｔｔ Ｄ．Ｒ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ，Ｖｏｌ．３５，ｐ．８５１－８５７，（１９９１）〕
ＡＤＡによる代謝に対して抵抗性を有するＡｒａ－Ａアナログの合成は最も盛んに行われてきた方法である。Ｋｏｓｚａｌｋａらは塩基の６位にメチルアミノ基、ジメチルアミノ基及びメトキシル基を導入し、ＡＤＡによる代謝に対して抵抗性を有するＡｒａ－Ａアナログを合成した（特開昭６３－３１０８３１号公報にも記載）。しかし、これらの化合物はＡＤＡによる代謝に対して十分な抵抗性を有するまでには至らなかった。本発明者らの検討によれば、Ｋｏｓｚａｌｋａらのメチルアミノ基を導入した化合物（対照化合物Ｃ）は、ＡＤＡによる代謝に対して十分な抵抗性を示さなかった。メトキシル基を導入した化合物も同様にＡＤＡへの抵抗性は弱かった。又、ジメチルアミノ基を導入した化合物はＡＤＡによる代謝に対しては抵抗性を示したが、生体内では脱メチル化を受けてモノメチル体となりやすいため、結果としてＡＤＡにより代謝を受けてしまう。
【０００６】
また、Ａｒａ－Ａの２位アルキル誘導体としては、２位にメチル基を導入した化合物（対照化合物Ａ、特開昭５５－４５６２５号公報）及び２位にエチル基を導入した化合物（対照化合物Ｂ、佐藤佳子ら、Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．，Ｖｏｌ．３７，ｐ．１６０４－１６０８，（１９８９））が既知物質として挙げられる。本発明者らの試験結果によれば、Ａｒａ－Ａの２位にメチル基、エチル基のような低級アルキル基を導入しても、図１に示されるように、強い抗ウイルス作用を得ることができなかった。また、これらの化合物はＡＤＡへの抵抗性についても満足できるものではなかった。
【０００７】
【発明が解決しようとする課題】
本願発明は上述したような従来技術の問題点を解決するものであり、ＡＤＡによる代謝に対して抵抗性を有し、且つ十分な抗ウイルス作用を有するＡｒａ－Ａ誘導体を提供することにある。
【０００８】
【課題を解決するための手段】
本発明者らはＡＤＡに対して高い抵抗性を有するＡｒａ－Ａ誘導体について鋭意研究を行

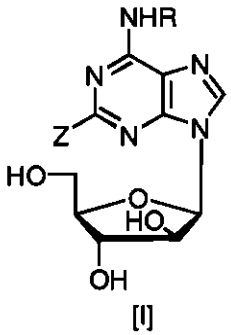
った結果、前記欠点を克服した新規な２位置換Ａｒａ－Ａ誘導体を見い出した。本発明化合物はＡｒａ－Ａの抗ウイルス作用を損なうことなく、ＡＤＡによる代謝に対する高抵抗性が付与された化合物である。従って、本発明化合物はＡｒａ－Ａと比較して、持続性の優れた良好な血中動態を示すだけでなく、経口剤としての適用も可能なため、単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、肝炎ウイルス、ワクチニアウイルスなどのＤＮＡウイルス感染の治療薬又は予防薬としてその有用性は非常に高い。

【０００９】

【発明の実施の形態】

本発明は下記一般式〔Ｉ〕で表われる２位置換アラビノシルアデニン誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物に関し、更には該化合物を有効成分として含有する抗ウイルス剤に関する。

【化２】



[I]

【００１０】

前記一般式〔Ｉ〕において、Ｚは炭素数４以上のアルキル基、好ましくはブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ジメチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、アンデシル、ドデシル等の炭素数４乃至１２の直鎖状又は分岐状のアルキル基、アルケニル基、好ましくはエチレニル、プロピニレニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、アンデセニル、ドデセニル等の炭素数２乃至１２の直鎖状又は分岐状のアルケニル基又はアルキニル基、好ましくはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、アンデシニル、ドデシニル等の炭素数２乃至１２の直鎖状又は分岐状のアルキニル基を表し、Ｒは水素又は低級アルキル基、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル等の炭素数１乃至４の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。

【００１１】

以下に本発明の好ましい態様を示す。

（１）前記一般式〔Ｉ〕で表される２位置換アラビノシルアデニン誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。

（２）Ｚが炭素数４以上のアルキル基、炭素数４以上のアルケニル基又は炭素数４以上のアルキニル基である上記（１）記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体。

（３）Ｚがアルキル基又はアルキニル基である上記（１）又は（２）記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体。

（４）Ｚがアルキル基である上記（３）記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体。

（５）アルキル基の炭素数が４乃至１２である上記（４）記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体。

（６）Ｒが水素である上記（５）記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体。

（７）Ｒがアルキル基である上記（５）記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体。

（８）アルキル基の炭素数が１乃至４である上記（７）記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体。
（９）Ｚがアルキニル基である上記（３）記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体。
（１０）アルキニル基の炭素数が４乃至１２である上記（９）記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体。
（１１）Ｒが水素である上記（１０）記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体。
（１２）Ｒがアルキル基である上記（１０）記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体。
（１３）アルキル基の炭素数が１乃至４である上記（１２）記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体。
（１４）上記（１）乃至（１３）のいずれか１項に記載の２位置換アラビノシルアデニン誘導体を有効成分として含有する抗ウイルス剤。
（１５）アデノシンデアミナーゼによる失活に対して抵抗性を有する上記（１４）記載の抗ウイルス剤。
（１６）経口剤である上記（１４）又は（１５）に記載の抗ウイルス剤。

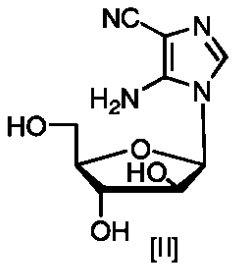
【００１２】

上記の新規Ａｒａ－Ａ誘導体は、例えば以下の様な方法を用いて製造することができる。

〔製造法その１〕

下記一般式〔ＩＩ〕で表される５－アミノ－１－（β－Ｄ－アラビノフラノシル）－４－シアノイミダゾール（ＡＩＣＮアラビノシド）

【化３】



[II]

と下記一般式〔ＩＩＩ〕

【化４】

Z-CN

[III]

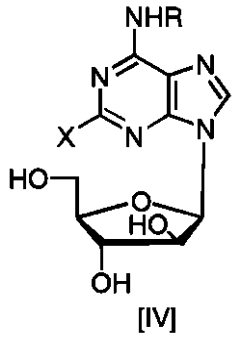
〔式中Ｚは一般式（Ｉ）と同じである。〕

で表わされるニトリル類を反応させ、Ｒが水素である前記一般式〔Ｉ〕で表される２位置換Ａｒａ－Ａ誘導体を得ることができる。

【００１３】

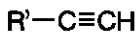
一般式〔ＩＩ〕で表される化合物と一般式〔ＩＩＩ〕で表される化合物の反応は、一般式〔ＩＩ〕で表される化合物１モルに対して、一般式〔ＩＩＩ〕で表される化合物を１乃至過剰モル、好ましくは１乃至５モル用いて行われる。反応は通常、アンモニアガスを飽和させた溶媒を用いる。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、酢酸エチルなどの非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒などが挙げられるが、アルコール類を用いるのが好ましい。反応温度は、通常、室温乃至２００℃、好ましくは１５０乃至２００℃である。反応時間は、通常１時間乃至５日間、好ましくは

１乃至２４時間である。
【００１４】
〔製造法その２〕
下記一般式〔ＩＶ〕
【化５】



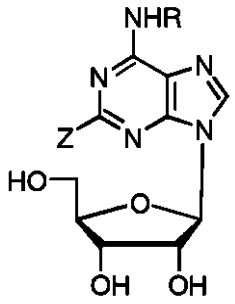
[IV]

〔式中Ｒは一般式（Ｉ）と同じであり、Ｘはハロゲン原子を表す。〕
で表される化合物と下記一般式〔Ｖ〕
【化６】



[V]

〔式中Ｒ’はアルキル基を表す。〕
で表されるアルキン類を反応させ、Ｚがアルキニル基である前記一般式〔Ｉ〕で表される２位置換Ａｒａ－Ａ誘導体を得ることができる。この場合、２位にはアルキニル基が導入されるが、常法により還元しアルキル基又はアルケニル基とすることができる。
【００１５】
一般式〔ＩＶ〕で表される化合物と一般式〔Ｖ〕で表される化合物の反応は、一般式〔ＩＶ〕で表される化合物１モルに対して、一般式〔Ｖ〕で表される化合物を１乃至過剰モル、好ましくは１．２モル用いて行われる。反応は一般式〔ＩＶ〕で表される化合物１モルに対してそれぞれ、塩化ビストリフェニルフォスフィンパラジウム（ＩＩ）を０．０１乃至１モル、好ましくは０．１モル、ヨウ化第一銅を０．５乃至２モル、好ましくは０．５モル、トリエチルアミンを１乃至５モル、好ましくは１．２モルを加えて行う。この反応を行う場合、一般式〔ＩＶ〕で表される化合物のＸはヨウ素原子であることが好ましい。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、酢酸エチルなどの非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒などが挙げられるが、ジメチルホルムアミドを用いるのが好ましい。反応温度は、通常、室温乃至１５０℃、好ましくは５０乃至１００℃である。反応時間は、通常１乃至８時間、好ましくは１乃至５時間である。
２－アルキニル誘導体の還元は、ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属；パラジウム炭素、ラネーニッケル等を用いる接触還元等によって行うことができるが、パラジウム炭素で実施するのが好ましい。
【００１６】
〔製造法その３〕
下記一般式〔ＶＩ〕
【化７】



[VI]

〔式中Ｚ及びＲは一般式（Ｉ）と同じである。〕
で表される２－置換アデノシン誘導体の糖部の３位と５位の水酸基を適時保護した後、糖部２位の立体反転反応を行い、反応後に当該保護基を除去し、前記一般式〔Ｉ〕で表される２位置換Ａｒａ－Ａ誘導体を得ることができる。該保護基としては、例えば、トリメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルシリル、テトライソプロピルジシロキシル基等の低級アルキルシリル基；メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；トリチル基などのアラルキル基等が挙げられ、特にテトライソプロピルジシロキシル基が好ましい。２位の反転反応は、トリフルオロメタンスルフォニル基、トシル基、メシル基等のアルキルスルフォニル基、アリルスルフォニル基を脱離基として導入した後、加水分解する方法、活性化剤としてジシクロヘキシルカルボジイミドや無水酢酸を用いたＤＭＳＯ酸化の後、水素化ホウ素ナトリウムで還元する方法、又はＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応〔Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ Ｏ.，Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｐ.１（１９８１）〕などで行うことができる。保護基の除去はその種類により異なるが、Ｇｒｅｅｎ Ｔ.Ｗ.の方法〔Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ社（１９８１）〕又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。

【００１７】
上記製造法において、原料化合物として使用される一般式〔ＩＩ〕、〔ＩＩＩ〕、〔Ｖ〕、〔ＶＩ〕、〔ＶＩＩ〕で表される化合物は、市販品を用いるか、文献記載の方法若しくはそれに準ずる方法により製造することができる。化合物〔ＩＩ〕、及び一般式〔ＶＩＩ〕で表される化合物はそれぞれ、〔Ｓａｔｏ Ｙ.，ｅｔ ａｌ.，Ｃｈｅｍ. Ｐｈａｒｍ. Ｂｕｌｌ.，Ｖｏｌ.３７，ｐ.１６０４－１６０８，（１９８９）〕、〔Ｕｅｅｄａ Ｍ.，ｅｔ ａｌ.，Ｊ. Ｍｅｄ. Ｃｈｅｍ.，Ｖｏｌ.３４，ｐ.１３３４－１３３９，（１９９１）〕などに記載されている。一般式〔ＩＶ〕で表される化合物は、２－ヨードアデノシン〔Ｎａｉｒ Ｖ.，ｅｔ ａｌ.，Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｐ.６７０－６７２（１９８２）〕を前述の方法で糖部の３位と５位の水酸基を適時保護した後、２位の立体反転反応を行い、反応後に当該保護基を除去することにより製造することができる。

【００１８】
上記製造法１～３に示した方法で得られた一般式〔Ｉ〕の化合物は、例えばシリカゲル、吸着樹脂などを用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出、又は再結晶、再沈殿などの常用の分離手段を単独又は適時組み合わせて単離精製することができる。

【００１９】
前記一般式（Ｉ）で表される化合物は、その薬学的に許容しうる塩が存在する場合はそれら各種の塩を包含し、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸、過塩素酸、チオシアン酸、ホウ酸、ギ酸、酢酸、ハロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、グルコン酸、乳酸、マロン酸、フマル酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、スルファニル酸等との酸と

の付加塩、又はナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属若しくはアルミニウム等の金属との塩、或いはアンモニア、有機アミン等の塩基類との塩を挙げることができる。これらの塩は公知の方法により、遊離の各化合物より製造でき或いは相互に変換できる。またシス－トランス異性体、光学異性体、配座異性体等の立体異性体或いは水和物又は金属錯化合物の状態で存在する場合においても、そのいずれの立体異性体、水和物及び錯化合物をも本発明は包含する。

【００２０】

本発明化合物は、適当な医薬用の担体若しくは希釈剤と組み合わせて医薬とすることができ、通常の如何なる方法によっても製剤化でき、経口又は非経口投与するための固体、半固体、液体又は気体の剤形に処方することができる。処方にあたっては、本発明化合物をその薬学的に許容しうる塩の形で用いてもよく、又、他の医薬活性成分との配合剤としてもよい。

【００２１】

本発明化合物は、経口、直腸、鼻、局所（口内および舌下を含む）、膣、または非経口（皮下、筋肉内、皮内、静脈内、くも膜下、硬膜下を含む）の投与に適する形態に製剤化することにより、単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、肝炎ウイルス、ワクチニアウイルスなどのＤＮＡウイルス感染の治療薬または予防薬とすることができる。

【００２２】

経口投与製剤としては、そのまま或いは適当な添加剤、例えば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等の慣用の賦形剤と共に、結晶セルロース、セルロース誘導体、アラビアゴム、トウモロコシデンプン、ゼラチン等の結合剤、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルセルロースカリウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、その他増量剤、湿潤化剤、緩衝剤、保存剤、香料等を適宜組み合わせて錠剤、散剤、顆粒剤或いはカプセル剤とすることができる。

【００２３】

さらに本発明化合物は、各種基剤、例えばカカオ脂等の油脂性基剤、乳剤性基剤又はマクロゴール等の水溶性基剤、親水性基剤等と混和して坐剤としてもよい。

【００２４】

注射剤としては水性溶剤又は非水性溶剤、例えば注射用蒸溜水、生理食塩水、リンゲル液、植物油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸エステル、プロピレングリコール等の溶液若しくは懸濁液とすることができる。

【００２５】

吸入剤、エアゾール剤として使用するには、本発明化合物を溶液、懸濁液又は微小粉体の形で、気体又は液体噴射剤と共に、且つ所望により湿潤剤又は分散剤のような通常の補薬と共にエアゾール容器内に充填する。本発明化合物は、ネブライザー又はアトマイザーのような非加圧型の剤形にしてもよい。また疾患の種類に応じて、その治療に最適な上記以外の剤形、例えば、点眼剤、軟膏、パップ剤等に製剤化することが可能である。

【００２６】

本発明化合物の望ましい投与量は、投与対象、剤形、投与方法、投与期間等によって変わるが、所望の効果を得るには、一般に成人に対して、本発明化合物０．１乃至１００ｍｇ／ｋｇを一日１乃至数回に分けて、好ましくは１乃至５０ｍｇ／ｋｇを一日１乃至数回に分けて経口投与することができる。非経口投与（例えば注射剤）の場合、一日投与量は、前記各々の投与量の３乃至１０分の１の用量レベルが好ましい。

【００２７】

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。以下の実施例においては、融点はガラス製キャピラリーに試料を入れ、融点測定装置（ＹＡＭＡＴＯ社製ＭＰ－２１型）を用いて測定した。マススペクトルは日立製Ｍ－８０Ｂ型を用い、ＳＩＭＳ法によってイオン化し測定した。核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルの測定は試料をＤＭＳＯ－d_6（内部標準としてテトラメチルシラン

を０．０５％含む）に溶解し、Ｂｒｕｋｅｒ社製ＡＲＸ－５００を用いて測定した。元素分析はヤナコ社製ＣＨＮ
ｃｏｒｄｅｒ　ＭＴ－５を用いて測定した。
【００２８】
【実施例】
参考例１．　９－（β－Ｄ－アラビノフラノシル）－２－メチルアデニン〔対照化合物Ａ〕の合成
ＡＩＣＮアラビノシド１ｇとアセトニトリル２ｍＬを０℃の飽和アンモニア性メタノール５０ｍＬに溶解し、オートクレーブに入れ１４０℃で１６時間加熱した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムにより分離精製した後、蒸留水より再結晶し、対照化合物Ａ（７４５ｍｇ）を無色針状晶として得た。融点：２４７－２４９℃
Ｍａｓｓ：２８２（MH^+）
１Ｈ－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）
【００２９】
上記反応において、原料化合物のアセトニトリルに代えて対応するニトリルを用い、他は参考例１と同様な反応を行うことにより、対照化合物Ｂを得た。
９－（β－Ｄ－アラビノフラノシル）－２－エチルアデニン〔対照化合物Ｂ〕
融点：２４２－２４３℃
Ｍａｓｓ：２９６（MH^+）
１Ｈ－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）
【００３０】
参考例２．　６－メチルアミノ－９－（β－Ｄ－アラビノフラノシル）プリン〔対照化合物Ｃ〕の合成
N^6－メチルアデノシン１ｇと１，３－ジクロロテトライソプロピルジシロキサン１．３５ｇを２０ｍＬのピリジンに溶解し、室温で２時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムにより分離精製した後、酢酸エチルより再結晶し６－メチルアミノ－９－〔３，５，－Ｏ－（テトライソプロピルジシロキサン－１．３－ジイル）－β－Ｄ－リボフラノシル〕プリン１．９ｇを得た。この化合物１００ｍｇと無水酢酸４ｍＬをジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）１０ｍＬの混液に溶解し、１６時間室温で撹拌した。反応後、溶媒を留去し、Ｌ（－）－５，６，７，８－テトラヒドロ葉酸（ＴＨＦ）２０ｍＬに溶解した。この溶液にホウ素化水素ナトリウム５０ｍｇを加え３０分間撹拌した。次いで、エタノール２ｍＬを加え、さらに１時間撹拌した。反応液にアセトン少量を加えた後、減圧乾固し、残渣に１ＭテトラブチルアンモニウムフロライドのＴＨＦ溶液１ｍＬを加えた。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムにより分離精製した後、蒸留水より再結晶し、対照化合物Ｃ（３４ｍｇ）を無色針状晶として得た。
融点：１９４－１９８℃
１Ｈ－ＮＭＲ：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，ｓ０　８．２２（１Ｈ，ｓ）
【００３１】
実施例１．
参考例２の反応において、原料化合物のN^6－メチルアデノシンに代えて対応するアデノ

シン誘導体を用い、他は参考例２と同様な反応を行うことにより、化合物１及び２を得た。

６－メチルアミノ－９－（β－Ｄ－アラビノフラノシル）－２－ブチルプリン〔化合物１〕

融点：１６５－１６６℃

Ｍａｓｓ：３１９（MH^+）

元素分析：$C_{15}H_{23}N_5O_4$・０．２H_2Oとして

理論値：（Ｃ，　５２．９８；　Ｈ，　６．９１；　Ｎ，　２０．５９）；　測定値：（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）

【００３２】

６－メチルアミノ－９－（β－Ｄ－アラビノフラノシル）－２－（１－ブチン－１－イル）プリン〔化合物２〕

融点：２４３－２４６℃

Ｍａｓｓ：３３４（MH^+）

元素分析：$C_{14}H_{22}N_6O_4$として

理論値：（Ｃ，　４９．７０；　Ｈ，　６．５５；　Ｎ，　２４．８４）；　測定値：（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）

【００３３】

実施例２．　９－（β－Ｄ－アラビノフラノシル）－２－（１－ブチン－１－イル）アデニン〔化合物３〕の合成

（１）２－ヨード－アデノシン５ｇに５０ｍＬのピリジンを加え氷冷下撹拌しながら、ジクロロテトライソプロピルジシロキサン（ＴＩＰＤＳＣｌ$_2$）４．４ｇを加え、室温で１時間撹拌した。反応液の溶媒を留去したのち、メタノールより結晶化し、２－ヨード－９－〔３，５，－Ｏ－（テトライソプロピルジシロキサン－１，３－ジイル）－β－Ｄ－リボフラノシル〕アデニン（６．３ｇ）を無色針状晶として得た。

融点：１４０－１４２℃

^{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）

【００３４】

（２）前記（１）で得た２－ヨード－９－〔３，５，－Ｏ－（テトライソプロピルジシロキサン－１，３－ジイル）－β－Ｄ－リボフラノシル〕アデニン９７０ｍｇを２０ｍＬのピリジンに溶解し、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸クロライド４００μＬ、４－ジメチルアミノピリジン４００ｍｇ、トリエチルアミン４００μＬを加え３０分間撹拌した。反応液を濃縮乾固したのち、０．１Ｎ塩酸に溶解し、クロロホルムで抽出した。抽出液をシリカゲルカラムで分離精製した。酢酸エチルより再結晶し、２－ヨード－９－〔２－Ｏ－トリフリル－３，５，－Ｏ－（テトライソプロピルジシロキサン－１，３－ジイル）－β－Ｄ－アラビノフラノシル〕アデニン（９１０ｍｇ）を無色針状晶として得た。

^{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）

【００３５】

（３）前記（２）で得た２－ヨード－９－〔２－Ｏ－トリフリル－３，５，－Ｏ－（テトライソプロピルジシロキサン－１，３－ジイル）－β－Ｄ－アラビノフラノシル〕アデニン９００ｍｇを２５ｍＬのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）に溶解し、無水酢酸ナトリウム５００ｍｇを加え、室温で４日間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムで分離精製した。酢酸エチルより再結晶し、２－ヨード－９－〔２－Ｏ－アセチル－３，５，－Ｏ－（テトライソプロピルジシロキサン－１，３－ジイル）－β－Ｄ－アラビノフラノシル〕アデニン（６３３ｍｇ）を無色針状晶として得た。

^{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）

【００３６】

（４）前記（３）で得た２－ヨード－９－〔２－Ｏ－アセチル－３，５，－Ｏ－（テトライソプロピルジシロキサン－１，３－ジイル）－β－Ｄ－アラビノフラノシル〕アデニン２５ｇを３００ｍＬのＴＨＦに溶解し、１ＭテトラブチルアンモニウムフロライドのＴＨＦ溶液１１０ｍＬを加えた。室温で３０分撹拌した後、アンモニア水１００ｍＬを加え、室温で更に２時間撹拌した。溶媒を留去した後、脱イオン水を加えて４℃で放置し、析出した結晶を集めた。蒸留水より再結晶し、２－ヨード－９－（β－Ｄ－アラビノフラノシル）アデニン（１３．３８ｇ）を無色針状晶として得た。

^{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）　５．６２（１Ｈ，ｄ，ｊ＝４．９）　６．１４（１Ｈ，ｄ，ｊ＝５．４）　７．６５（２Ｈ，ｓ）　８．１１（１Ｈ，ｓ）

【００３７】

（５）前記（４）で得た２－ヨード－９－（β－Ｄ－アラビノフラノシル）アデニン２．５ｇにビス（トリフェニルフォスフィン）－塩化パラジウム（ＩＩ）１００ｍｇ、ヨウ化第一銅２００ｍｇ、４５０ｍｇのブチンを７５ｍＬのＤＭＦ、２５ｍＬのトリエチルアミンの混液に溶解し８０℃、２時間反応させた。反応液は溶媒を留去し、シリカゲルカラムにより分離精製した後、蒸留水より再結晶し、化合物３（１．７５ｇ）を無色針状晶として得た。

融点：２７３－２７９℃

Ｍａｓｓ：３２０（MH^+）

元素分析：$C_{14}H_{17}N_5O_4$として

理論値：（Ｃ，５２．６６；Ｈ，５．３７；Ｎ，２１．９３）；測定値：（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）

【００３８】

上記の一連の反応において、原料化合物のブチンに代えて対応するアルキンを用い、他は実施例２と同様な反応を行うことにより、化合物４、５及び６を得た。

９－（β－Ｄ－アラビノフラノシル）－２－（ヘキシン－１－イル）アデニン〔化合物４〕

^{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）

【0039】

9－（β－D－アラビノフラノシル）－2－（オクチンン－1－イル）アデニン〔化合物5〕

^{1}H－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） 4．12（2H，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）

【0040】

9－（β－D－アラビノフラノシル）－2－（ドデシン－1－イル）アデニン〔化合物6〕

^{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）

【0041】

実施例3． 9－（β－D－アラビノフラノシル）－2－ブチルアデニン〔化合物7〕の合成

2gの化合物3を30mLの50％メタノールに溶解し、10％パラジウム炭素10mgを加え16時間室温で撹拌した。触媒を濾過して除き、濾液を濃縮し、析出した結晶を集めた。蒸留水より再結晶し、化合物7（1．95g）を無色針状晶として得た。

融点：162－163℃

Mass 324（MH^+）

元素分析：$C_{14}H_{21}N_5O_4$・0．1H_2Oとして

理論値：（C，51．72；H，6．57；N，21．54）；測定値（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）

【0042】

上記反応において、原料化合物である化合物3に代えて対応する化合物4、5又は6を用い、他は実施例3と同様な反応を行うことにより、化合物8、9及び10を得た。

9－（β－D－アラビノフラノシル）－2－ヘキシルアデニン〔化合物8〕

融点：98－103℃

Mass：352（MH^+）

元素分析： $C_{16}H_{25}N_5O_4$・0．25H_2Oとして

理論値：（C，54．00；H，7．22；N，19．68）；測定値：（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）

【００４３】

９－（β－Ｄ－アラビノフラノシル）－２－オクチルアデニン〔化合物９〕

融点：６５－６８℃

Ｍａｓｓ：３８０（MH^+）

元素分析：$C_{18}H_{29}N_5O_4$・０．５H_2Oとして

理論値：（Ｃ，　５５．６５；　Ｈ，　７．７８；　Ｎ，　１８．０３）；　測定値：（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）　２．６２（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）

【００４４】

９－（β－Ｄ－アラビノフラノシル）－２－ドデシルアデニン〔化合物１０〕

融点：６７－７４℃

Ｍａｓｓ：４３６（MH^+）

元素分析：$C_{22}H_{37}N_5O_4$・０．４５H_2Oとして

理論値：（Ｃ，　５９．５６；　Ｈ，　８．６１；　Ｎ，　１５．７８）；　測定値：（５９．４９；　Ｈ，　８．５４；　Ｎ，　１５．８５）

^{1}Ｈ－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）

【００４５】

実施例４．　抗ウイルス活性の測定

本発明化合物の抗ウイルス活性は、以下の薬理実験により調べた。

抗ウイルス活性生物有効性試験として、抗帯状疱疹ウイルス活性を測定した。無細胞系の水痘帯状ヘルペスウイルス（ＶＺＶ）河口株を希釈し、この液を１００％コンフルエントとなったＨＥＬ細胞に重層した。３７℃のCO_2インキュベーターに入れ、１５分毎に振り、１時間感染させた。ウイルス液を吸引除去し、本発明化合物、対照化合物又はＡｒａ－Ａ（陽性対照）を１０μｇ／ｍＬを含む５％ＦＣＳ含有ＤＭＥＭを加え、それぞれ１週間培養した。ホルマリン固定後、クリスタルバイオレットで染色し、プラークの数を測定した。対照のプラーク数から帯状疱疹ウイルスに対する阻害率を求めた。帯状疱疹ウイルスに対する結果を図１及び図２に示す。本発明化合物は帯状疱疹ウイルスに対して十分な抗ウイルス活性を有していた。また、上記と同様に本発明化合物の単純ヘルペスウイルス１型及び２型に対する抗ウイルス活性を測定した結果、本発明化合物は単純ヘルペスウイルス１型及び２型に対しても十分な抗ウイルス活性を有していた。

【００４６】

実施例５．　ＡＤＡに対する安定性の測定

本発明化合物のＡＤＡに対する安定性は、以下の生化学的実験により調べた。

本酵素反応は以下の条件で行った。１ｍＭの本発明化合物溶液、対照化合物溶液又はＡｒａ－Ａ（対照）溶液を２００μＬ（終濃度、０．１ｍＭ)、０．１Ｍリン酸緩衝液１．５ｍＬ（ｐＨ７．５、終濃度７５ｍＭ）、２００単位／ｍＬの酵素溶液３００μＬ（終濃度２０単位／ｍＬ)をＵＶセルに入れ、それぞれ紫外吸収計で２６５ｎｍの紫外吸収の減少を経時的に測定した。酵素反応は２５℃で行った。酵素反応が進行すると２６５ｎｍの紫

外吸収が減少していくが、その紫外吸収減少速度を相対的な酵素反応速度として表わした。結果の一例を図3に示す。対照化合物ＣはＡＤＡによる代謝に対して十分な抵抗性を有していなかったが、本発明化合物はいずれもＡＤＡによる代謝に対して極めて安定であった。

【００４７】

【発明の効果】

図１及び図２に示されているように、Ａｒａ－Ａの２位にメチル基、エチル基のような低級アルキル基を導入しても（対照化合物Ａ及びＢ）、十分な抗ウイルス作用を得ることはできない。一方、Ａｒａ－Ａの２位に炭素数４以上の脂肪族炭化水素基が導入されている本発明化合物はＡｒａ－Ａと同等の抗ウイルス作用を有する。

又、図３に示されているように、Ａｒａ－Ａの塩基の６位に置換基を導入しても（対照化合物Ｃ）、ＡＤＡによって経時的に代謝を受けてしまう。また図には示さなかったが、Ａｒａ－Ａの２位にメチル基又はエチル基を導入した場合でも（対照化合物Ａ及びＢ）、好ましいＡＤＡ抵抗性は得られなかった。

これに対して、Ａｒａ－Ａの２位に炭素数４以上の脂肪族炭化水素基が導入されている本発明化合物では分解が完全に阻止されており、ＡＤＡによる代謝に対して十分な抵抗性を有するため、従来の化合物では適用できなかった経口剤としての適用も可能である。

上述のとおり、本発明化合物は、ＡＤＡによる代謝に対して抵抗性を有し、且つ十分な抗ウイルス作用を有する、従来技術の問題点を解決したＡｒａ－Ａ誘導体である。本発明化合物は単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、肝炎ウイルス、ワクチニアウイルスなどのＤＮＡウイルス感染の治療薬又は予防薬として有用であり、また、本発明化合物はＡｒａ－Ａに比較して、持続性の優れた良好な血中動態を示すだけでなく、経口投与も可能であって、その有用性は非常に高い。

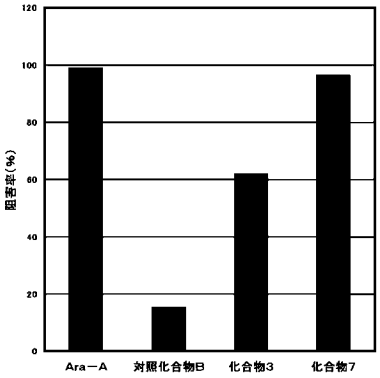
【図面の簡単な説明】

【図１】帯状疱疹ウイルスに対する本発明化合物の阻害活性を示した結果の一例である。

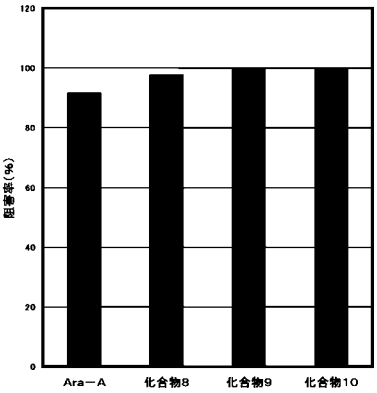
【図２】帯状疱疹ウイルスに対する本発明化合物の阻害活性を示した結果の一例である。

【図３】アデノシンデアミナーゼによる失活に対する本発明化合物の抵抗性を示した結果の一例である。

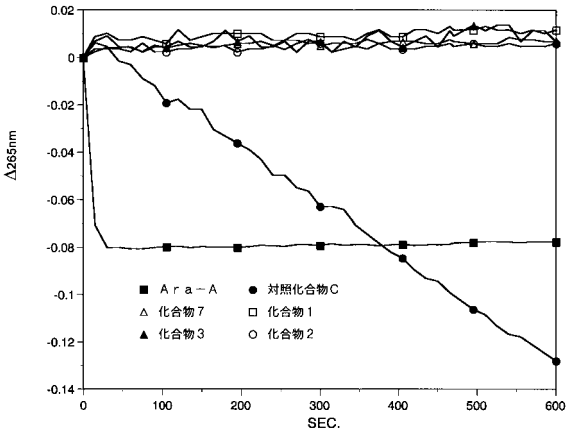
【図１】


120
100
80
60
40
20
0
阻害率(%)
Ara－A
対照化合物B
化合物3
化合物7

【図２】


120
100
80
60
40
20
0
阻害率(%)
Ara－A
化合物8
化合物9
化合物10

【図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
SEC.
■ Ａｒａ－Ａ
● 対照化合物C
△ 化合物７
□ 化合物１
▲ 化合物３
○ 化合物２

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.[7], ＤＢ名)

C07H 19/19
A61K 31/7076
REGISTRY(STN)
CA(STN)
CAOLD(STN)