[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07H 19/16
A61K 31/70

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99108908.1

[45] 授权公告日 2004 年 4 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1146573C

[22] 申请日 1999.6.24 [21] 申请号 99108908.1

[30] 优先权

[32] 1998.6.24 [33] JP [31] 177209/1998

[71] 专利权人 日本脏器制药株式会社

地址 日本大阪市

[72] 发明人 山田敏雄 山西弘一

审查员 韩 涛

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

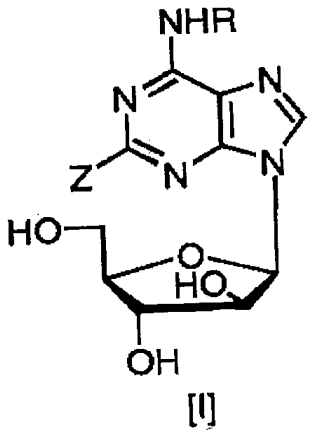
代理人 隗永良

权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图 3 页

[54] 发明名称 阿拉伯糖腺嘌呤衍生物

[57] 摘要

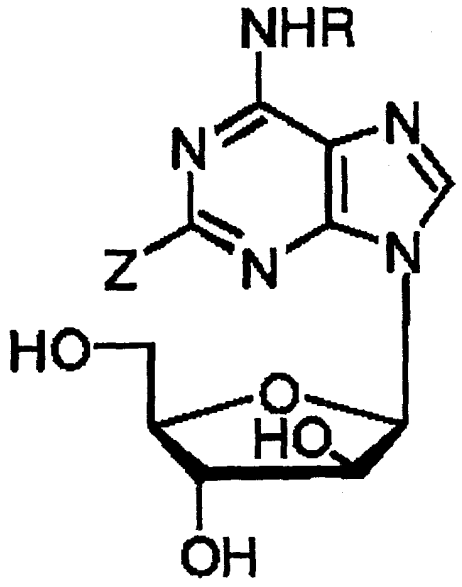
提供对 ADA 所致代谢具有抗性、且具有充分抗病毒作用的 Ara－A 衍生物。下述通式〔I〕所示的 2 位取代阿拉伯糖腺苷衍生物及其可药用盐和水合物。〔其中 Z 表示碳数 4 以上的烷基、烯基或炔基，R 表示氢或低级烷基。〕本发明化合物对 ADA 所致代谢具有抗性，而且具有充分的抗病毒作用，是解决了以往技术问题的 Ara－A 衍生物。本发明化合物作为单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、巨细胞病毒、腺病毒、肝炎病毒、牛痘病毒等 DNA 病毒感染的治疗药或预防药很有用，此外，本发明化合物和 Ara－A 相比，不仅显示出持续的优良血中动力学，而且可以口服，其有用性非常高。



[I]

ISSN1008-4274

1. 下述通式〔I〕所示的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物及其可药用盐和水合物，



[I]

式中Z表示碳数4~12的烷基、碳数2~12的链烯基或碳数2~12的炔基，R表示氢或碳数1~4的烷基。

2. 一种抗病毒剂，含有权利要求1记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物作为有效成分。

3. 根据权利要求2记载的抗病毒剂，为口服制剂。

.阿拉伯糖腺嘌呤衍生物

技术领域

本发明涉及对腺苷脱氨酶所致代谢途径具有抗性的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物及其医药用途。

背景技术

阿拉伯糖腺嘌呤（俗名：阿糖腺苷，以下简称Ara－A）对单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、巨细胞病毒、腺病毒、肝炎病毒、牛痘病毒等DNA病毒有效，在临床上主要作为疱疹属病毒感染的治疗药物。但是，因Ara－A在血中被腺苷脱氨酶（以下简称ADA）代谢，迅速生成抗病毒活性弱的次黄嘌呤阿拉伯糖苷，因此具有体外的抗病毒活性不能反应临床效果的缺点。此外，ADA在消化道中大量存在，口服的Ara－A在吸收前就完全代谢了。所以，它难于作为口服制剂应用，目前只有软膏和注射剂的市售品。

到目前也进行了涉及Ara－A稳定化的各种实验，但分别存在以下问题，不能满足要求。

（1）Ara－A和ADA抑制剂联用的方法〔Solan B., et al., Ann. NY Acad. Sci., Vo.284, p. 60－80, （1977）〕

本方法是将Ara－A和ADA抑制剂同时给予从而使Ara－A稳定化的方法。作为ADA抑制剂使用去氧助间型霉素，但联用时观察到副作用，所以不能应用此方法。

（2）将Ara－A前药化的方法〔Kotra L. P., et al., J. Med. Chem., Vol.39, p. 5202-5207,（1996）〕

本方法是将Ara－A的6位上氨基取代为迭氮基的化合物作为前药使用的方法。此迭氮基被肝微粒体部分的细胞色素P－450还原成氨基，在机体内转化成Ara－A。但是，与此还原反应相比，推测ADA所致的代谢更快，因此Ara－A的血药浓度难于升高。实际上，这些著者们虽记载了作为前药的6－迭氮基Ara－A的血液动力学，但至于在血中是否检出作

为药物本体的Ara－A则完全没有提及。

（3）使用对 ADA 所致代谢具有抗性的 Ara－A 衍生物的方法〔Koszalka G. W., et al., Antimicrobial Agents and Chemtherapy, Vol.35, p. 1437-1443, (1991)、Averett D. R., et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol.35, p.851-857（1991）〕。

对ADA所致代谢具有抗性的Ara－A类似物的合成是最流行的方法。Koszalka等在碱的6位引入甲基氨基、二甲基氨基和甲氧基，合成了对ADA所致代谢具有抗性的Ara－A类似物（特开昭63－310831号公报也有记载）。但是，这些化合物达不到对ADA所致代谢具有充分的抗性。根据本发明者们的研究，Koszalka等的引入甲基氨基的化合物（对照化合物C）没有显示出对ADA所致代谢具有充分抗性。引入甲氧基的化合物同样地对ADA的抗性较弱。此外，引入二甲基氨基的化合物虽显示出对ADA所致代谢的抗性，但在机体内容易脱甲基化成为单甲基体，其结果是被ADA所代谢。

此外，作为Ara－A的2位烷基衍生物，例如已知有2位引入甲基的化合物（对照化合物A、特开昭55－45625号公报）和2位引入乙基的化合物〔对照化合物B、佐藤佳子等、Chem. Pharm. Bull., Vol.37, p. 1604-1608,（1989）〕。根据本发明者们的实验结果，如图1所示，在Ara－A的2位引入甲基、乙基等低级烷基，不能得到强抗病毒作用。此外，这些化合物在对ADA的抗性方面也不能满足要求。

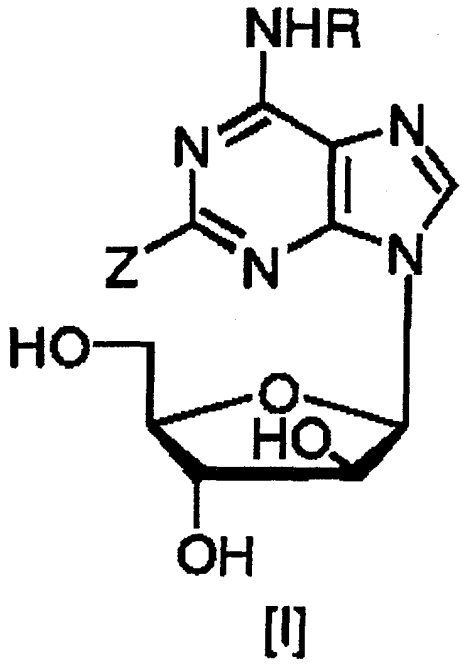
发明内容

本发明的目的在于解决如上所述的以往技术存在的问题，提供对ADA所致代谢具有抗性、而且具有充分抗病毒作用的Ara－A衍生物。

本发明者们就对ADA具有高抗性的Ara－A衍生物进行了深入研究，结果发现了克服上述缺点的新型2位取代Ara－A衍生物。本发明化合物不影响Ara－A的抗病毒作用，是对ADA所致代谢具有高抗性的化合物。所以，本发明化合物和Ara－A相比，不仅显示出持续的优良血液动力学，并可作为口服制剂使用，作为单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、巨细胞病毒、腺病毒、肝炎病毒、牛痘病毒等DNA病毒感染的治疗药物或预防药物很有用。

具体实施方式

本发明涉及下述通式〔I〕所示2位取代阿拉伯糖腺嘌呤及其可药用盐和水合物，更涉及含有该化合物作为有效成分的抗病毒剂。



[I]

在上述通式〔I〕中，Z表示碳数4以上的烷基，优选丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、二甲基丁基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、月桂基等碳数4~12的直链或支链烷基；链烯基，优选乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一烯基、十二烯基等碳数2~12的直链或支链烯基；或炔基，优选乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基、十一炔基、十二炔基等碳数2~12的直链或支链炔基；R表示氢或低级烷基，优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等碳数1~4的直链或支链烷基。

以下表示本发明的优选形式。

（1）上述通式〔I〕所示的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物及其可药用盐和水合物。

（2）上述（1）中记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物，Z为碳数4以上的烷基、碳数4以上的烯基或碳数4以上的炔基。

（3）上述（1）或（2）中记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物，Z为烷基或炔基。

（4）上述（3）中记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物，Z为烷基。

（5）上述（4）中记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物，烷基的碳数为4～12。

（6）上述（5）中记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物，R为氢。

（7）上述（5）中记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物，R为烷基。

（8）上述（7）中记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物，烷基的碳数为1～4。

（9）上述（3）中记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物，Z为炔基。

（10）上述（9）中记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物，炔基的碳数为4～12。

（11）上述（10）中记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物，R为氢。

（12）上述（10）中记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物，R为烷基。

（13）上述（12）中记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物，烷基的碳数为1～4。

（14）含有上述（1）至（13）中任一项记载的2位取代阿拉伯糖腺嘌呤衍生物为有效成分的抗病毒剂。

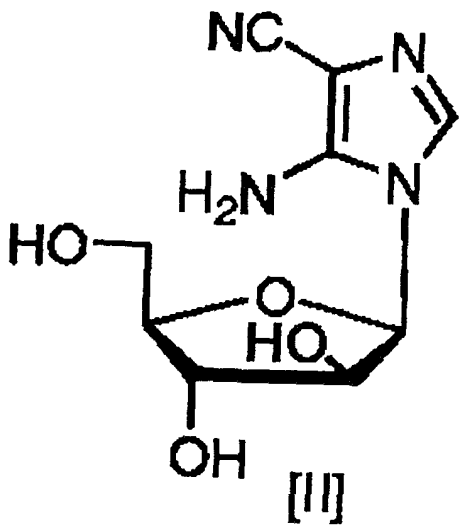
（15）上述（14）中记载的抗病毒剂，其对腺苷脱氨酶所致失活具有抗性。

（16）上述（14）或（15）记载的抗病毒剂，为口服制剂。

上述的新型 Ara－A 衍生物例如可用以下方法进行制造。

（制法 1）

将下述通式〔II〕所示的 5－氨基－1－（β－D－阿拉伯糖呋喃基）－4－氰基咪唑（AICN 阿拉伯糖苷）



[II]

和下述通式〔III〕

Z－CN

[III]

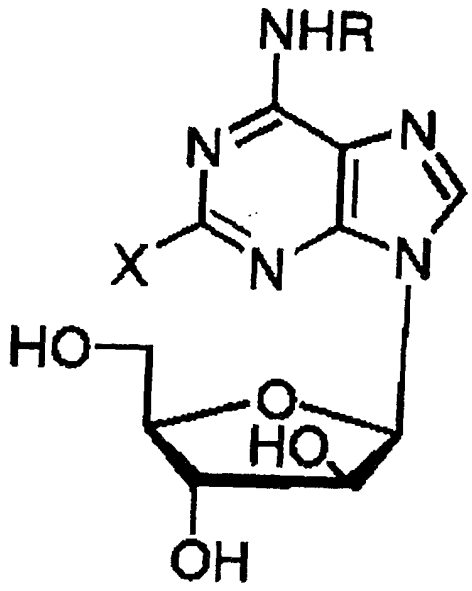
〔式中 Z 和通式（I）中相同〕

所示的腈衍生物反应，可以得到 R 为氢的上述通式〔I〕所示的 2 位取代 Ara－A 衍生物。

在通式〔II〕所示化合物和通式〔III〕所示化合物的反应中，相对于 1 摩尔通式〔II〕所示化合物，使用 1 至过剩摩尔数的通式〔III〕所示化合物，优选使用 1～5 摩尔。反应通常使用用氨气饱和的溶剂。作为反应溶剂，例如有甲醇、乙醇等醇类，二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、三氯乙烯等卤代烃类，乙醚、四氢呋喃、二噁烷等醚类，苯、甲苯、二甲苯等芳香烃类，二甲基甲酰胺、乙腈、乙酸乙酯等非质子性极性溶剂，或它们的混合溶剂；优选使用醇类。反应温度通常为室温至 200℃，优选 150～200℃。反应时间通常为 1 小时至 5 天，优选 1～24 小时。

〔制法 2〕

将下述通式〔IV〕



[IV]

〔式中 R 和通式（I）相同，X 表示卤素原子。〕

所示化合物和通式〔V〕



[V]

〔式中 R'表示烷基〕

所示炔类化合物进行反应，可以得到 Z 为炔基的上述通式〔I〕所示的 2 位取代 Ara－A 衍生物。此时因 2 位上炔基已引入，可以通过常法还原得到烷基或链烯基。

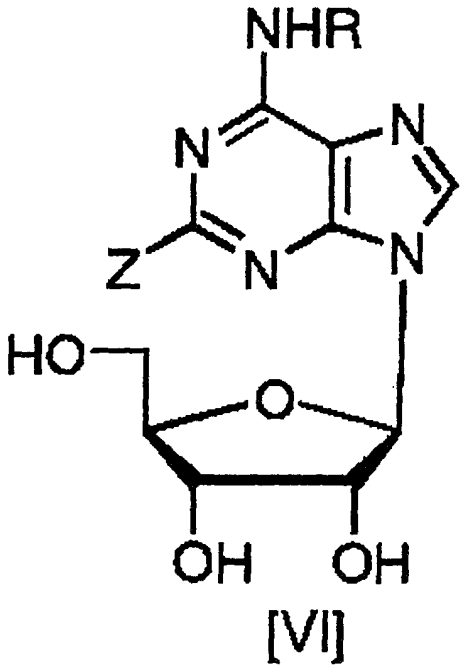
在通式〔IV〕所示化合物和通式〔V〕所示化合物的反应中，相应于 1 摩尔通式〔IV〕所示化合物，使用 1 至过剩摩尔数、优选 1.2 摩尔的通式〔III〕所示化合物。反应中，相应于 1 摩尔通式〔IV〕所示化合物，分别加入 0.01～1 摩尔、优选 0.1 摩尔的氯化双三苯基膦合钯（II），0.5～2 摩尔、优选 0.5 摩尔的碘化亚铜，1～5 摩尔、优选 1.2 摩尔的三乙基胺。进行此反应时，通式〔IV〕所示化合物的 X

优选碘原子。作为反应溶剂，例如有甲醇、乙醇等醇类，二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、三氯乙烯等卤代烃类，乙醚、四氢呋喃、二噁烷等醚类，苯、甲苯、二甲苯等芳香烃类，二甲基甲酰胺、乙腈、乙酸乙酯等非质子性极性溶剂，或它们的混合溶剂；优选使用二甲基甲酰胺。反应温度通常为室温至150℃，优选50～100℃。反应时间通常为1～8小时，优选1～5小时。

2－炔基衍生物的还原可以以使用钠、锂等碱金属，钯炭、阮氏镍等的催化还原方法进行，优选使用钯炭的还原方法。

〔制法3〕

将下述通式〔VI〕



[VI]

〔式中Z和R和通式（I）中相同。〕

所示2－取代腺苷衍生物糖部分的3位和5位的羟基适当保护后，进行糖部分2位的立体反转反应，反应后除去该保护基团，可以得到上述通式〔I〕所示的2位取代Ara－A衍生物。作为该保护基团，例如有三甲基甲硅烷基、叔丁基甲硅烷基、四异丙基二硅烷氧基等低级烷基硅烷基，甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基等低级烷氧基甲基，三苯甲基等芳烷基，特别优选四异丙基二硅烷氧基。2位的反转反应可以

在引入作为脱去基团的三氟甲磺酰基、对甲苯磺酰基、甲磺酰基等烷基磺酰基、芳香基磺酰基后，以水解的方法，用二环已基碳化二亚胺或乙酸酐作为活化剂以 DMSO 氧化后，用硼氢化钠还原的方法或 Mitsunobu 反应〔Mitsunobu O., Synthesis, p.1(1981)〕等进行。保护基团的去除方法因其种类而异，但可按 Green T. W. 的方法〔Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons 公司（1981）〕或其类似方法进行。

在上述制造方法中，作为原料化合物使用的通式〔II〕、〔III〕、〔V〕、〔VI〕、〔VII〕所示的化合物可以使用市售品，也可按文献的方法或其类似方法制得。化合物〔II〕和通式〔VII〕所示的化合物分别在〔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)〕等中有记载。通式〔IV〕所示的化合物可以通过把 2-碘代腺苷〔Nair V., et al., Synthesis, p. 670-672 (1982)〕用上述方法将糖部分的 3 位和 5 位的羟基适当保护后，进行 2 位的立体反转反应，反应后除去该保护基团而制得。

上述制法 1~3 所示方法所得的通式〔I〕的化合物例如可以用使用硅胶、吸附树脂等的柱层析、液相色谱、溶剂提取、或重结晶、重沉淀等常用的分离手段单独或适当组合而分离精制。

上述通式〔I〕所示化合物在其存在可药用盐时，包括这些各种的盐，例如有盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸、磷酸、高氯酸、硫氰酸、硼酸、甲酸、乙酸、卤化乙酸、丙酸、乙醇酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、葡萄糖酸、乳酸、丙二酸、富马酸、氨茴酸、苯甲酸、肉桂酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、对氨基苯磺酸等酸的加成盐；或钠、钾等碱金属，钙、镁等碱土金属或铝等金属的盐；或者铵、有机胺等碱类的盐。这些盐可以按已知的方法，从游离的各化合物制得或相互转化。此外在存在顺-反异构体、光学异构体、构象异构体等立体异构体或者水合物或金属络合物的状态时，本发明也包括其任一个的立体异构体、水合物和络合物。

本发明化合物可以和适当的药用载体或稀释剂组合成医药，可按通常的方法制剂化，并可以以口服或非口服的固体、半固体、液体或气体的剂型处方。处方时，本发明的化合物可以以可药用盐的形式使用，也可以和其它医药活性成分混合使用。

本发明的化合物以和口服、直肠、鼻、局部（包括口腔内和舌下）、阴道、或非口服（包括皮下、肌内、皮内、静脉内、蛛网膜下、硬膜下）等给药途径相适应的剂型制剂化，可以作为单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、巨细胞病毒、腺病毒、肝炎病毒、牛痘病毒等 DNA 病毒感染的治疗药物或预防药物。

作为口服给药制剂，可以保持原样或和适当的添加剂，例如和乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉等常用的赋形剂一起，适当组合结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶等粘合剂，玉米淀粉、马铃薯淀粉、羧甲基纤维素钠等崩解剂，滑石、硬脂酸镁等润滑剂，以及其它的填充剂、润湿剂、缓冲剂、防腐剂、香料等，制成片剂、散剂、颗粒剂或胶囊剂。

另外，本发明化合物也可以和各种基质，例如可可豆脂等油性基质，乳剂性基质或聚乙二醇等水溶性基质、亲水性基质等混合制成栓剂。

作为注射剂，可以用水性溶剂或非水性溶剂，例如注射用蒸馏水、生理盐水、林格氏液、植物油、合成脂肪酸甘油酯、高级脂肪酸酯、丙二醇等制成溶液或悬浊液。

作为吸入剂、气雾剂使用时，将本发明化合物以溶液、悬浊液或微小粉末的形式与气体或液体喷射剂一起，且根据需要与润湿剂或分散剂之类的通常辅料一起填充入气雾剂容器中。本发明化合物可以制成如喷雾器或雾化器的非加压型的剂型。此外可根据疾病的种类，按其治疗最适的上述以外的剂型，例如点眼剂、软膏、泥敷剂等进行制剂化。

本发明化合物的期望给药量因给药对象、剂型、给药方法、给药时间等的不同而不同，但为得到期望的效果，一般对于成人是给予本

发明化合物 0.1～100 毫克/千克，一日一次或分数次口服给予，优选 1～50 毫克/千克，一日一次或分数次口服给予。非口服给药时（例如注射剂），一日的给药量优选上述各给药量的 1/3～1/10。

以下就实施例对本发明进行更详细的说明，但本发明并不仅限于此。在以下的实施例中，熔点是将样品装入玻璃制毛细管，用熔点测定装置（YAMATO 公司制造 MP－21 型）测得。质谱使用日立制造 M－80B 型，以 SIMS 法离子化测得。核磁共振（NMR）谱的测定是将样品溶于 DMSO－d_6（含 0.05％四甲基硅烷作为内标），用 Bruker 公司制造的 ARX－500 测定。元素分析用 YANACO 公司制造的 CHN corder MT－5 测定。

实施例

参考例 1

9－（β－D－阿拉伯糖呋喃基）－2－甲基腺嘌呤〔对照化合物 A〕的合成

将 1 克 AICN 阿拉伯糖苷和 2 毫升乙腈溶于 50 毫升 0℃的氨饱和甲醇，装入高压釜在 140℃下加热 16 小时。反应结束后，蒸去溶剂，残渣用硅胶柱分离精制后，用蒸馏水重结晶，得到无色针状结晶的对照化合物（745 毫克）。

熔点：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)

在上述反应中，用对应的腈代替作为原料化合物的乙腈，其它和参考例 1 一样进行反应，得到对照化合物 B。

9－（β－D－阿拉伯糖呋喃基）－2－乙基腺嘌呤〔对照化合物 B〕

熔点：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)

参考例 2

6－甲基氨基－9－（β－D－阿拉伯糖呋喃基）嘌呤〔对照化合物 C〕的合成

将 1 克 N^6－甲基腺苷和 1.35 克 1，3－二氯四异丙基二硅氧烷溶于 20 毫升吡啶，在室温下搅拌 2 小时。反应结束后，蒸去溶剂，残渣用硅胶柱分离精制后，以乙酸乙酯重结晶，得到 1.9 克 6－甲基氨基－9－〔3，5，－O－（四异丙基二硅氧烷－1，3－二基）－β－D－核糖呋喃基〕嘌呤。将 100 毫克此化合物溶于 4 毫升乙酸酐和 10 毫升二甲基亚砜（DMSO），在室温下搅拌 16 小时。反应后，蒸去溶剂，溶于 20 毫升 L（－）－5，6，7，8－四氢叶酸（THF）。往此溶液中加入 50 毫克硼氢化钠，搅拌 30 分钟。接着，加入 2 毫升乙醇，再搅拌 1 小时。往反应液中加入少量丙酮后，减压干燥，往残渣中加入 1M 氟化四丁基铵的 1 毫升 THF 溶液。蒸去溶剂，残渣用硅胶柱分离精制后，用蒸馏水重结晶，得到无色针状结晶的对照化合物 C（34 毫克）。

熔点：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)

实施例 1

在参考例 2 的反应中，代替原料化合物 N^6－甲基腺苷使用对应的腺苷衍生物，其它和参考例 2 一样地进行反应，得到化合物 1 和 2。

6－甲基氨基－9－（β－D－阿拉伯糖呋喃基）－2－丁基嘌呤〔化合物 1〕

熔点：165－166℃

Mass：319(MH^+)

元素分析：$C_{15}H_{23}N_5O_4 \cdot 0.2H_2O$

理论值：（C，52.98；H，6.91；N，20.59）；测定值：（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)

6-甲基氨基-9-（β-D-阿拉伯糖呋喃基）-2-（1-丁炔-1-基）嘌呤〔化合物 2〕

熔点：243-246℃

Mass：334(MH^+)

元素分析：$C_{14}H_{22}N_6O_4$

理论值：（C, 49.70; H, 6.55; N, 24.84）；测定值：（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)

实施例 2

9-（β-D-阿拉伯糖呋喃基）-2-（1-丁炔-1-基）腺嘌呤〔化合物 3〕的合成

（1）往 5 克 2-碘腺苷中加入 50 毫升吡啶，在冰冷却下一边搅拌一边加入 4.4 克二氯四异丙基二硅氧烷（T IPDSCl_2），在室温下搅拌 1 小时。蒸去反应液的溶剂后，以甲醇结晶，得到无色针状结晶的 2-碘-9-〔3, 5, -O-（四异丙基二硅氧烷-1, 3-二基）-β-D-核糖呋喃基〕腺嘌呤（6.3 克）。

熔点：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)

（2）将 970 毫克上述（1）所得的 2-碘-9-〔3, 5, -O-（四异丙基二硅氧烷-1, 3-二基）-β-D-核糖呋喃基〕腺嘌呤溶于 20 毫升吡啶，在冰冷却下加入 400 微升三氟甲磺酰氯、400 毫克 4-二甲基氨基吡啶、400 微升三乙胺，搅拌 30 分钟。将反应液浓缩干燥后，

溶于0.1N盐酸，用氯仿提取。提取液用硅胶柱分离精制。用乙酸乙酯重结晶，得到无色针状结晶的2－碘－9－〔2－O－三氟甲磺酰基－3，5，－O－（四异丙基二硅氧烷－1，3－二基）－β－D－阿拉伯糖呋喃基〕腺嘌呤（910毫克）。

^{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）将900毫克上述（2）所得的2－碘－9－〔2－O－三氟甲磺酰基－3，5，－O－（四异丙基二硅氧烷－1，3－二基）－β－D－阿拉伯糖呋喃基〕腺嘌呤溶于25毫升N，N－二甲基甲酰胺（DMF），加入500毫克无水乙酸钠，在室温下搅拌4天。反应结束后，蒸去溶剂，用硅胶柱分离精制。以乙酸乙酯重结晶，得到无色针状结晶的2－碘－9－〔2－O－乙酰基－3，5，－O－（四异丙基二硅氧烷－1，3－二基）－β－D－阿拉伯糖呋喃基〕腺嘌呤(633毫克）。

^{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）将25克上述（3）所得的2－碘－9－〔2－O－乙酰基－3，5，－O－（四异丙基二硅氧烷－1，3－二基）－β－D－阿拉伯糖呋喃基〕腺嘌呤溶于300毫升THF，加入1M氟化四丁基铵的THF溶液110毫升，在室温下搅拌30分钟后，加入100毫升氨水，在室温下再搅拌2小时。蒸去溶剂后，加入去离子水，在4℃放置，收集析出的结晶。用蒸馏水重结晶，得到无色针状结晶的2－碘－9－〔β－D－阿拉伯糖呋喃基〕腺嘌呤（13.38克）。

^{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)

（5）将2.5克上述（4）所得的2－碘－9－〔－β－D－阿拉伯糖呋喃基〕腺嘌呤、100毫克双（三苯基膦合）－氯化钯（II）、200毫克碘化亚铜、450毫克丁炔溶于75毫升DMF、25毫升三乙胺的混合液，在80℃下反应2小时。将反应液蒸去溶剂，用硅胶柱分离精制后，用蒸馏水重结晶，得到无色针状结晶的化合物3（1.75克）。

熔点：273－279℃

Mass：320（MH^+）

元素分析：$C_{14}H_{17}N_5O_4$

理论值：（C，52.66；H，5.37；N，21.93）；测定值：（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)

在上述的一系列反应中，用对应的炔烃代替原料化合物丁炔，其它和实施例2一样进行反应，得到化合物4、5和6。

9－〔β－D－阿拉伯糖呋喃基〕－2－（己炔－1－基）腺嘌呤〔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)

9－〔β－D－阿拉伯糖呋喃基〕－2－（辛炔－1－基）腺嘌呤〔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)

9－〔β－D－阿拉伯糖呋喃基〕－2－（月桂炔－1－基）腺嘌呤〔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)

实施例3

9－〔β－D－阿拉伯糖呋喃基〕－2－丁基腺嘌呤〔化合物7〕的合成

将2克的化合物3溶于30毫升50％甲醇，加入10毫克10％钯炭，在室温下搅拌16小时。过滤除去催化剂，将滤液浓缩，收集析出的结

晶。用蒸馏水重结晶，得到无色针状结晶的化合物 7（1.95 克）。

熔点：162－163℃

Mass：324（MH^+）

元素分析：$C_{14}H_{21}N_5O_4 \cdot 0.1H_2O$

理论值：（C，51.72；H，6.57；N，21.54）；测定值：（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)

在上述反应中，用对应的化合物 4、5、6 代替作为原料化合物的化合物 3，其它和实施例 3 一样进行反应，得到化合物 8、9 和 10。

9－（β－D－阿拉伯糖呋喃基）－2－己基腺嘌呤〔化合物 8〕

熔点：98－103℃

Mass：352（MH^+）

元素分析：$C_{16}H_{25}N_5O_4 \cdot 0.25H_2O$

理论值：（C，54.00；H，7.22；N，19.68）；测定值：（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－阿拉伯糖呋喃基）－2－辛基腺嘌呤〔化合物 9〕

熔点：65－68℃

Mass：380（MH^+）

元素分析：$C_{18}H_{29}N_5O_4 \cdot 0.5H_2O$

理论值：（C，55.65；H，7.78；N，18.03）；测定值：（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)

9-（β-D-阿拉伯糖呋喃基）2-月桂基腺嘌呤〔化合物 10〕

熔点：67-74℃

Mass：436（MH^+）

元素分析：$C_{22}H_{37}N_5O_4 \cdot 0.45H_2O$

理论值：（C，59.56；H，8.61；N，15.78）；测定值：（C，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)

实施例 4　抗病毒活性的测定

本发明化合物的抗病毒活性按以下的药理实验测定。

作为抗病毒活性生物检定实验，测定抗带状疱疹病毒的活性。将无细胞系的河口株水痘带状疱疹病毒（VZV）稀释，用此病毒液浸泡 100％汇合的 HEL 细胞。装入 37℃的二氧化碳孵箱中，每 15 分钟振摇一次，感染 1 小时。吸去病毒液，加入含有含 10 微克/毫升本发明化合物、对照化合物、或 Ara-A（阳性对照）的 5％FCS 的 DMEM，分别培养 1 周。用福尔马林固定后，以结晶紫染色，测定空斑数。从对照的空斑数求出对带状疱疹病毒的抑制率。对带状疱疹病毒的结果如图 1 和图 2 所示。本发明化合物对带状疱疹病毒具有充分的抗病毒活性。此外，和上述一样测定本发明化合物对单纯疱疹病毒 1 型和 2 型的抗病毒活性的结果表明，本发明化合物对单纯疱疹病毒 1 型和 2 型也有充分的抗病毒活性。

实施例 5　对 ADA 的稳定性的测定

本发明化合物对于 ADA 的稳定性按以下生物化学实验进行测定。

酶促反应按以下条件进行。将 200 微升 1mM 的本发明化合物溶液、对照化合物溶液或 Ara-A（对照）溶液（终浓度 0.1mM），1.5 毫升 0.1M 磷酸缓冲液（pH7.5、终浓度 75mM），300 微升 200 单位/毫升的酶溶液（终浓度 20 单位/毫升）装入 UV 比色杯中，用紫外吸收计分别

测定 265 纳米处紫外吸收的经时减少。酶促反应在 25℃下进行。如果进行了酶促反应则 265nm 处的紫外吸收将减少，以其紫外吸收减少速度表示相对的酶促反应速度。结果的一例如图 4 所示。对照化合物 C 对 ADA 所致代谢不具有充分的抗性,但本发明化合物的任一个均对 ADA 所致代谢极稳定。

发明的效果

如图 1 和图 2 所示，即使在 Ara－A 的 2 位上引入如甲基、乙基的低级烷基（对照化合物 A 和 B），也不能得到充分的抗病毒作用。另一方面，在 Ara－A 的 2 位上引入碳数 4 以上脂肪烃基的本发明化合物具有和 Ara－A 相同的抗病毒作用。

此外，如图 3 所示，即使在 Ara－A 碱基的 6 位上引入取代基（对照化合物 C），也将完全受到 ADA 所致的经时代谢。还有图上没有表示出的,即使在 Ara－A 的 2 位引入甲基或乙基时(对照化合物 A 和 B),也不能得到较好的 ADA 抗性。

与此相反，Ara－A 的 2 位上引入碳数 4 以上脂肪烃基的本发明化合物能完全抑制分解，对 ADA 所致代谢具有充分的抗性，可以作为以往化合物所不能适用的口服制剂使用。

如上所述，本发明化合物对 ADA 所致代谢具有抗性，而且具有充分的抗病毒作用，是解决了以往技术问题的 Ara－A 衍生物。本发明化合物作为单纯疱疹病毒、对照疱疹病毒、巨细胞病毒、腺病毒、肝炎病毒、牛痘病毒等 DNA 病毒感染的治疗药或预防药很有用，此外，本发明化合物和 Ara－A 相比，不仅显示出持续的优良血液动力学，而且可以口服，其有用性非常高。

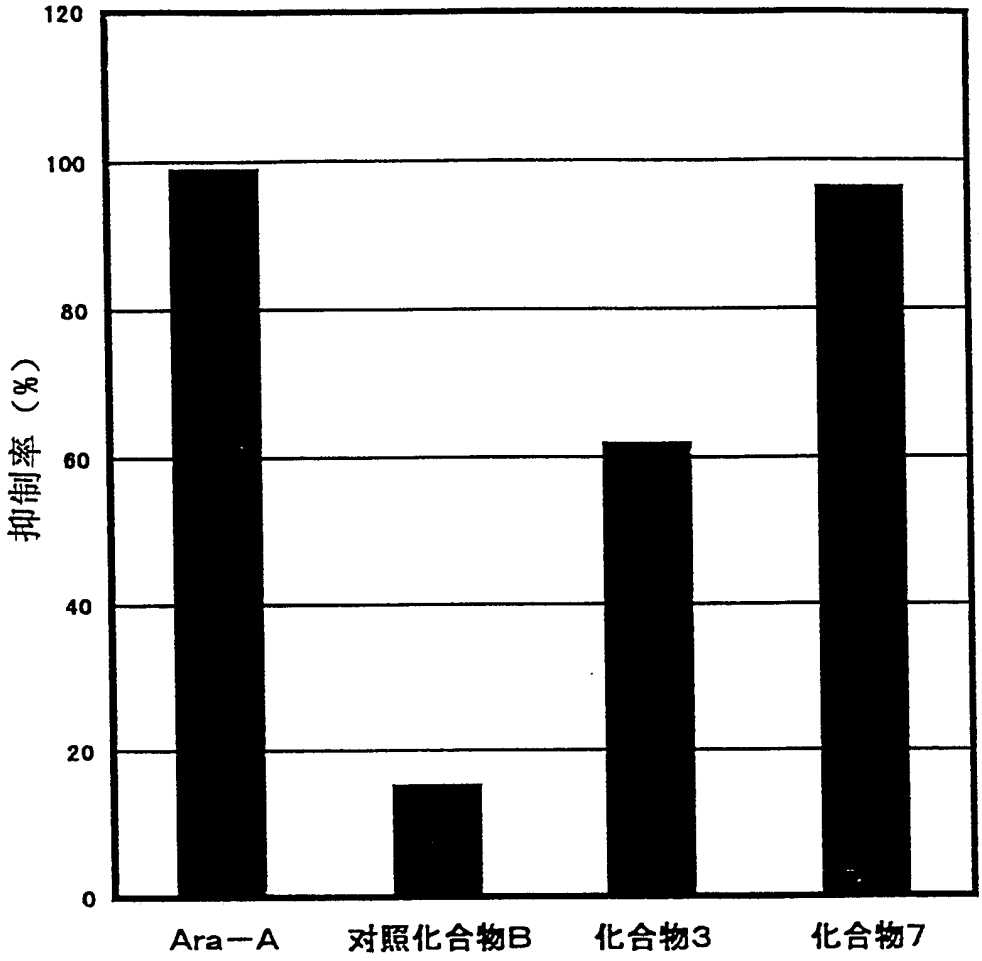


图 1

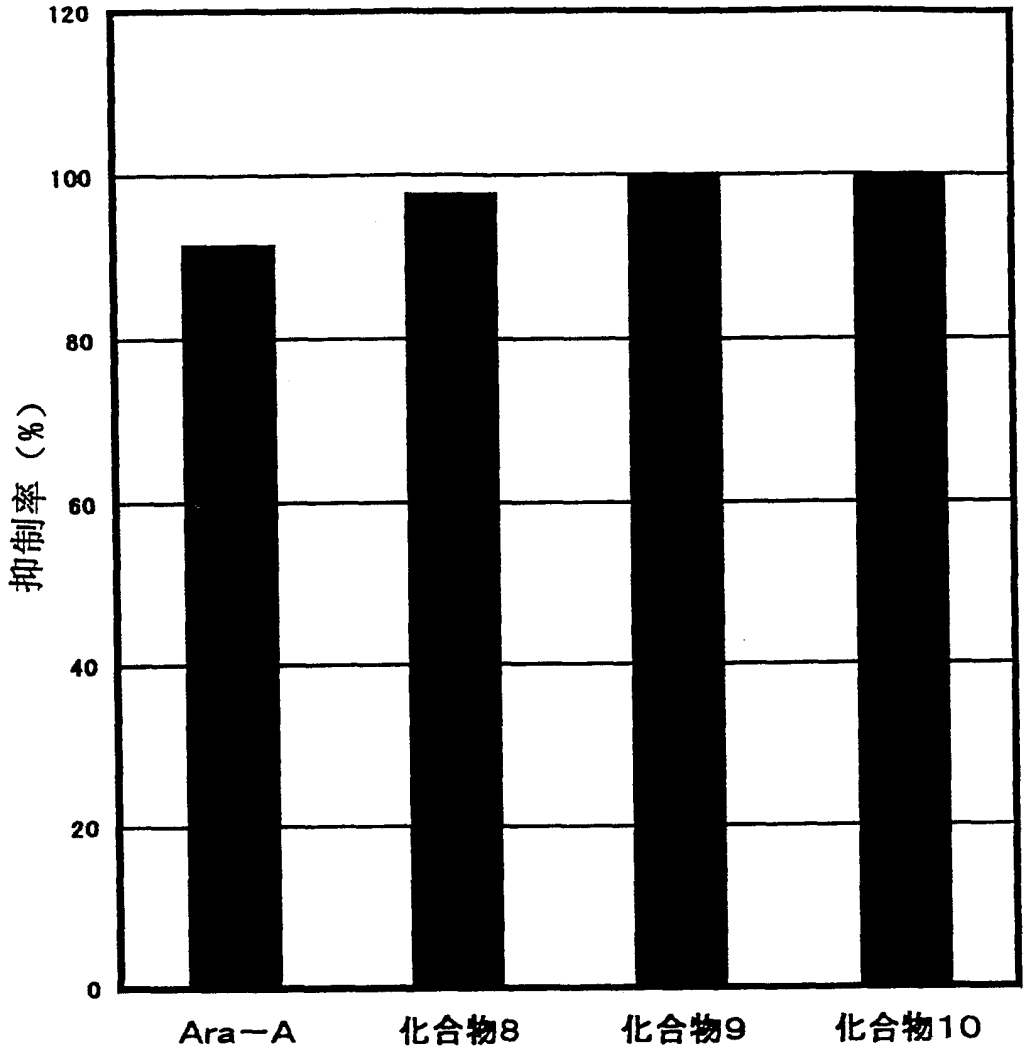


图 2

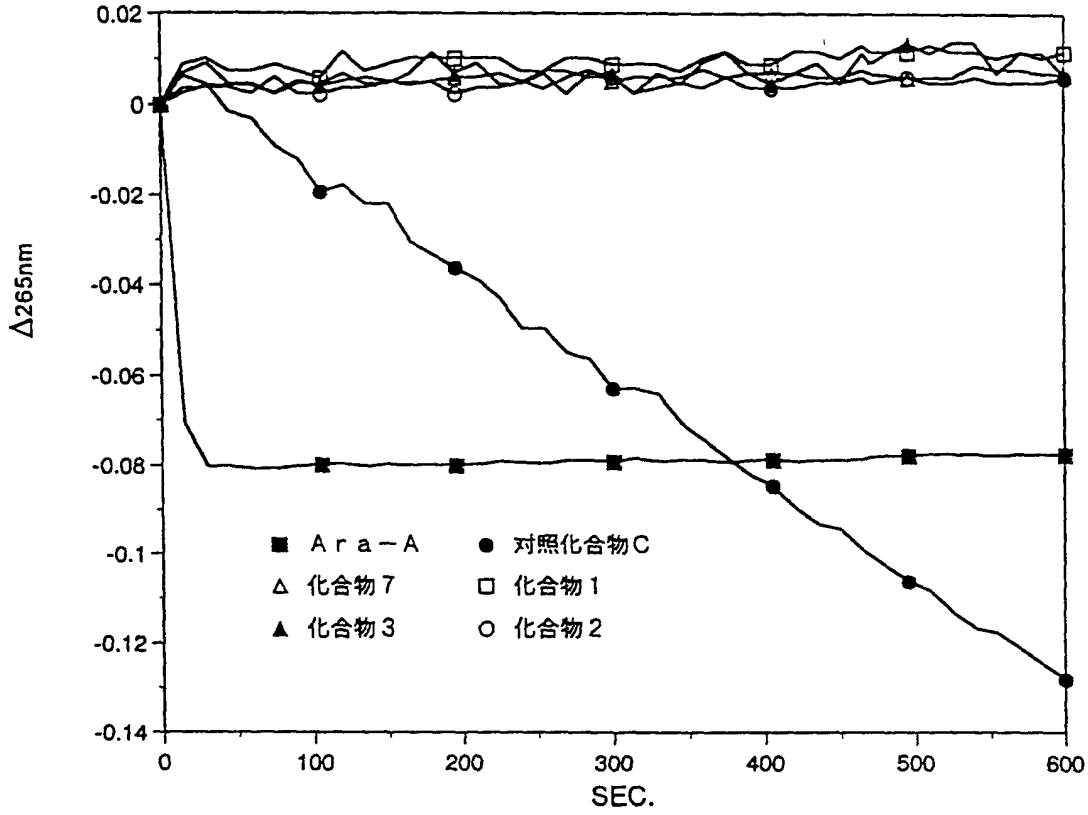

0.02
0
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
-0.1
-0.12
-0.14
Δ265nm
0
100
200
300
400
500
600
SEC.
Ａｒａ－Ａ
对照化合物C
化合物7
化合物1
化合物3
化合物2

图 3