申請日期	88.6.23
案號	88110523
類別	C07H19/16

（以上各欄由本局填註）

公告本 A4 C4

564249

發明 ~~新型~~ 專利說明書

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中文	阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物
	英文	NEW ARABINOSYL ADENINE DERIVATIVES
二、發明 ~~創作~~ 人	姓名	1.山田敏雄 2.山西弘一
	國籍	日本國
	住、居所	1.日本國兵庫縣小野市古川町南山 1093-1 日本臟器製藥股份有限公司小野綠園工場內 2.日本國大阪府豐能郡豐能町光風台 2-1-21
三、申請人	姓名（名稱）	日本臟器製藥股份有限公司
	國籍	日本國
	住、居所（事務所）	日本國大阪市中央區平野町２丁目１番２號
	代表人姓名	小西甚右衛門

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：
大　　類：
ＩＰＣ分類：

A6
B6

本案已向：

日本國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☑有 □無主張優先權

1998 年 6 月 24 日特願平 10-177209(主張優先權)

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

[產業上應用之領域]

本發明有關對受腺苷脫胺醯酶作用之代謝具有抵抗性之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物以及其醫藥用途者。

[習用之技術]

阿拉伯糖基腺嘌呤[一般名：維達拉敏(Vida rabine)，以下簡稱 Ara-A]對單純疱疹病毒、帶狀疱疹病毒、巨細胞病毒(Cytomegalo Virus)、腺病毒(Adeno Virus)、肝炎病毒、牛痘病毒(Vaccinia Virus)等之脫氧核糖核酸(DNA)病毒有效，在臨床上主要做為疱疹屬病毒感染症治療藥使用。但，Ara-A 在血中受腺苷脫醯胺酶(以下簡稱 ADA)作用，急速代謝為抗病毒活性弱的次黃嘌呤阿拉伯糖苷，因此，在試管中之抗病毒活性不能原樣地反映到臨床上係其缺點。又，因 ADA 在消化管中多量存在，因此，經口投與之 Ara-A 於吸收前即被代謝掉。因此，做為經口劑之用性困難，現在市面上僅有軟膏及注射劑在販售。

至今雖曾有種種有關 Ara-A 之安定化之嘗試，但各具有以下之問題點而尚未有滿意之解決方案。

(1)併用 Ara-A 與 ADA 抑制劑之方法[Sloan B., etal., Ann. NY. Acad. Sci., Vol.284, p.60-80, (1997)]

本法係藉由同時投與 Ara-A 與 ADA 抑制劑，以謀求 Ara-A 之安定化者。雖用脫氧柯福黴素(deoxycoformycin)做為 ADA 抑制劑，但因有併用時之副作用而中止開發。

(2)將 Ara-A 前驅藥物(prodrug)化之方法[Kotra L.P.,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（2）

etal., J. Med. Chem., Vol.39, p.5202-5207, (1996)]

本法係將 Ara-A 之 6 位之胺基取代為疊氮基之化合物做為前驅藥物使用之方法。此疊氮基受肝微粒體(microsome)畫分之細胞色素 P-450 作用而被還原為胺基，在生體內變為 Ara-A。但，比較此還原反應速度時，預料受 ADA 作用而代謝之速度遠較為快速之故，難以期望藉以提高 Ara-A 之血中濃度。實際上，此作者等，雖記載有關此前驅藥物之 6-疊氮基 Ara-A 之血中動態，惟完全沒有提及本體之 Ara-A 是否存在血中。

(3)使用對受 ADA 作用之代謝具有抵抗性之 Ara-A 衍生物之方法[Koszalka G.W., et al., Antimicrobial Agents and CHemotherapy, Vol.35, p.1437-1443, (1991)、Averett D.R., etal., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol.35, p.851-857, (1991)]

對受 ADA 作用而代謝具有抵抗性之 Ara-A 類似物之合成係最為盛行之方法。柯斯喳卡(Koszalka)等人，於鹼之 6 位上導入甲胺基、二甲胺基及甲氧基，合成了對受 ADA 作用之代謝具有抵抗性之 Ara-A 類似物(特開昭 63-310831 號公報中也記載)。但，這些化合物對受 ADA 作用之代謝之抵抗性尚未能具有充分之抵抗性。依據發明者等之檢討，柯斯喳卡等之經導入甲胺基之化合物(對照化合物 C)對受 ADA 作用之代謝並未顯示充分之抵抗性。經導入甲氧基之化合物亦同樣對 ADA 之抵抗性弱。又，經導入二甲胺基之化合物雖對受 ADA 作用之代謝顯示有抵抗性，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（3）

但因在生體內受脫甲基化作用容易變成單甲基體，結果受ADA作用而代謝掉。

又，做為Ara-A之2位烷基衍生物而言，可舉於2位上導入甲基之化合物(對照化合物A、特開昭55-45625號公報)及於2位上導入乙基之化合物(對照化合物B、佐藤佳子等、Chem. Pharm. Bull., vol.37, p.1604-1608, (1989))為已知物質。依本發明人等之試驗結果，即使於Ara-A之2位上導入甲基、乙基等之低級烷基，如第1圖所示，仍未能得到強力的抗病毒作用。又，該等化合物對ADA之抵抗性亦非能令人滿足者。

[發明以解決之課題]

本發明之目的係解決如上述之習用技術上之問題，並提供對受ADA作用之代謝具有抵抗性、且具有充分之抗病毒作用之Ara-A衍生物。

[為解決課題之手段]

本發明人等，針對對ADA具有高抵抗性之Ara-A衍生物銳意研究之結果，找到能克服前述缺點之新穎的2位取代之Ara-A衍生物。本發明化合物係不損及Ara-A之抗病毒作用之下、經賦與對受ADA作用之代謝高抵抗性之化合物。因此，本發明化合物若與Ara-A比較，不僅能顯示持續性之優越而良好之血中動態，而且也因可能適用為經口劑，因此，做為單純疱疹病毒、帶狀疱疹病毒、巨細胞病毒、腺病毒、肝炎病毒、牛痘病毒等之DNA病毒感染之治療藥或預防藥，其有用性非常高。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

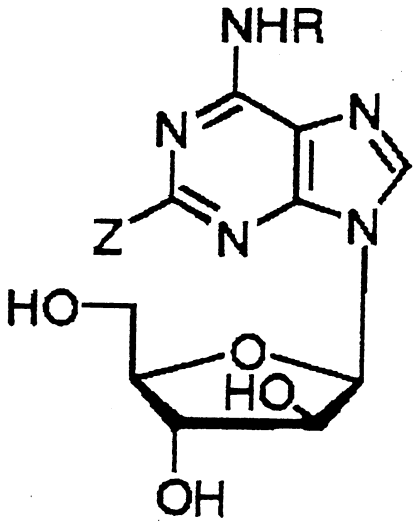
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（4）

[發明之實施形態]

本發明有關以下述一般式[I]所示之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物和其藥理學上容許之鹽及水合物，再者，有關含有該化合物做為有效成分之抗病毒劑。



[I]

前述一般式[I]中，Z示碳原子數4個以上之烷基，較佳為丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、二甲基丁基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等之碳原子數4個至12個之直鏈狀或分支狀之烷基，鏈烯基，較佳為乙烯基、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、十二烯基等之碳原子數2個至12個之直鏈狀或分支狀之鏈烯基或炔基，較佳為乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、壬炔基、癸炔基、十一炔基、十二炔基等之碳原子數2個至12個之直鏈狀或分支

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（5）

狀之炔基，R示氫原子或低級烷基，較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等之碳原子數1個至4個之直鏈狀或分支狀之烷基。

以下示本發明之較佳形態。

(1)以前述一般式[I]所示之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物和該藥學上容許之鹽及水合物。

(2)如上述(1)中之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物，其中Z為碳原子數4個以上之烷基、碳原子數4個以上之鏈烯基或碳原子數4個以上之炔基者。

(3)如上述(1)或(2)中之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物，其中Z為烷基或鏈烯基者。

(4)如上述(3)中之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物，其中Z為烷基者。

(5)如上述(4)中之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物，其烷基之碳原子數為4個至12個者。

(6)如上述(5)中之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物，其中R為氫原子者。

(7)如上述(5)中之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物，其中R為烷基者。

(8)如上述(7)中之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物，其烷基之碳原子數為1個至4個者。

(9)如上述(3)中之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物，其中Z為鏈烯基者。

(10)如上述(9)中之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（6）

物，其鏈烯基之碳原子數為4個至12個者。

(11)如上述(10)中之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物，其中R為氫原子者。

(12)如上述(10)中之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物，其中R為烷基者。

(13)如上述(12)中之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物，其烷基之碳原子數為1個至4個者。

(14)一種抗病毒劑，該抗病毒劑係含有如上述(1)至(13)之任一項中之2位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物做為有效成分者。

(15)如上述(14)中之抗病毒劑，該抗病毒劑係對受腺苷脫胺酶作用之失活具有抵抗性者。

(16)如上述(14)或(15)中之抗病毒劑，該抗病毒劑係經口劑。

上述新穎之Ara-A衍生物，可用如下之方法製造。

[製造法其1]

將下述一般式[II]所示之5-胺基-1-(β-D-阿戊呋喃糖基)-4-氰基咪唑(AICN阿拉伯糖苷)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

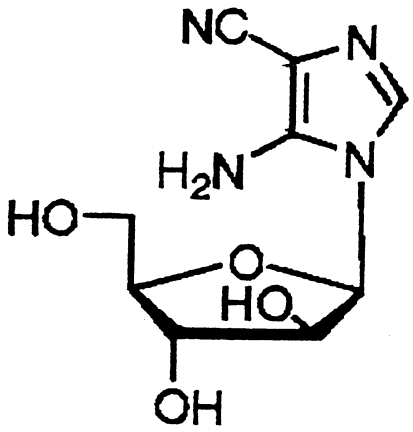
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（7 ）



[II]

與下述一般式[III]

Z-CN [III]

[式中，Z之符號與一般式[I]同意義]。

所示之腈類反應，可得R為氫原子者之前述一般式[I]所示之2位取代之Ara-A衍生物。

一般式[II]所示之化合物與一般式[III]所示之化合物之反應，係對一般式[II]所示之化合物1莫耳，用一般式[III]所示之化合物1至過量莫耳，較佳為1至5莫耳行之。反應通常使用經飽和氨氣之溶劑。反應溶劑可舉如甲醇、乙醇等之醇類；二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、二氯乙烷、三氯乙烯等之鹵化烴類；乙醚、四氫呋喃、二噁烷等之醚類；苯、甲苯、二甲苯等之芳族烴類；二甲基甲醯胺、乙腈、乙酸乙酯等之非質子性極性溶劑，或其混合溶劑等，但以使用醇類為佳。反應溫度，通常為室溫至200℃，較佳為150至200℃者。反應時間通常為1小時至5天，較佳為1至24小時者。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

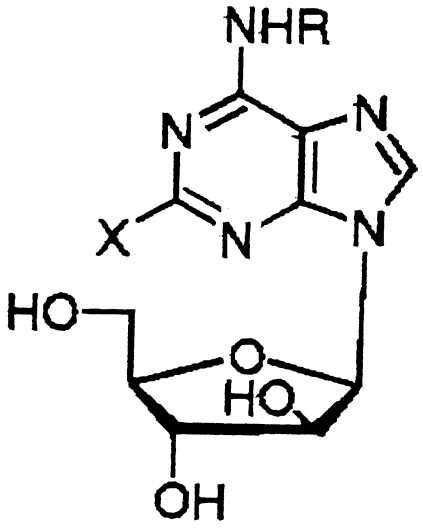
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（8）

[製造法其2]

使下述一般式[IV]



[IV]

[式中，R之符號與一般式[I]同意義，X示鹵原子。]

所示之化合物與下述一般式[V]

$$R'-C\equiv CH \qquad [V]$$

[式中，R'示烷基。]

所示之炔烴類反應，可得Z為炔基者之前述一般式(I)所示之2位取代之Ara-A衍生物。此時，雖於2位上被導入炔基，但可藉常法還原製成烷基或鏈烯基。

一般式[IV]所示之化合物與一般式[V]示之化合物之反應，係對一般式[IV]所示之化合物1莫耳，用一般式[V]所示之化合物1至過量莫耳，較佳為1.2莫耳行之。

行反應時，對一般式[IV]所示之化合物1莫耳，分別加氯化雙(三苯基膦)鈀(II)鹽0.01至1莫耳，較佳為0.1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

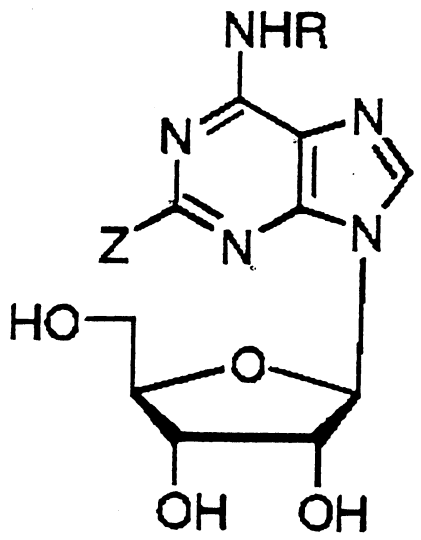
五、發明說明（9）

莫耳、碘化亞銅0.5至2莫耳，較佳為0.5莫耳、三乙胺1至5莫耳，較佳為1.2莫耳。行此反應時，一般式[IV]所示之化合物之X為以碘原子者為佳。反應溶劑可舉如甲醇、乙醇等之醇類；二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、二氯乙烷、三氯乙烯等之鹵化烴類；乙醚、四氫呋喃、二噁烷等之醚類；苯、甲苯、二甲苯等之芳族烴類；二甲基甲醯胺、乙腈、乙酸乙酯等非質子性極性溶劑，或其混合溶劑等，但以使用二甲基甲醯胺者為佳。反應溫度，通常為室溫至150℃，較佳為50至100℃者。反應時間，通常為1至8小時，較佳為1至5小時者。

2-炔基衍生物之還原，可藉由使用鈉、鋰等之鹼金屬；鈀黑、拉尼鎳(Raney nickel)等之催化還原行使，但以鈀黑實施者為佳。

[製造法其3]

將下記一般式[VI]



[VI]

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（10）

[式中，Z及R之符號與一般式(I)同意義。]所示之2-取代之腺苷衍生物糖部之3位和5位之氫氧基適時保護後，行糖部2位之立體轉換反應，反應後除去該保護基，可得前述一般式[I]所示之2位取代之Ara-A衍生物。該保護基可舉如三甲基甲矽烷基、第三丁基甲矽烷基、四異丙基二甲矽烷氧基等之低烷基甲矽烷基；甲氧甲基、甲氧基乙氧甲基等之低級烷氧甲基；三苯甲基等之芳烷基等，尤以四異丙基二甲矽烷氧基為佳。2位之轉換反應可將做為脫離基之三氟甲烷磺醯基、對甲苯磺醯基、甲磺醯基等之烷基磺醯基、烯丙基磺醯基導入後，行加水分解之方法，或使用做為活化劑之雙環己基碳化二亞胺或醋酸酐之二甲亞碸(DMSO)氧化之後，以硼氫化鈉還原方法、或以光信(Mistunobu)反應[Mitsunobu O., Synthesis, p.1 (1981)]等行使。保護基之除去係依其種類而異，但可依照格林 T.W.(Green T.W)之方法[Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons 社(1981)]或據此之方法行使。

有關上述製造方法方面，做為原料化合物使之一般式[II]、[III]、[V]、[VI]、[VII]所示之化合物可使用市售品，或可依文獻記載之方法或據此之方法製造。化合物[II]及一般式[VII]所示之化合物，分別在[Sato Y., etal., Chem. Pharm. Bull., Vol.37, p.1604-1608, (1989)]、[Ueeda M., etal., J.Med. Chem., Vol.34, p.1334-1339, (1991)]等之中有記載。一般式[IV]所示之化合物，可藉由前述之方法，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（11 ）

將 2-碘腺苷[Nair V., etal., Synthesis, p.670-672 (1982)]適時保護糖部之 3 位和 5 位之氫氧基之後，行 2 位之立體轉換反應，反應後除去該保護基以製造。

以上述製造法 1 至 3 所示之方法製得之一般式[I]之化合物，可單獨或適時組合如使用矽膠、吸附樹脂之管柱層析法、液體層析法、溶劑萃取、或再結晶、再沈澱等之常用分離手段以分離精製。

前述一般式[I]所示之化合物，如有其藥學上可容許之鹽存在時，則包含其各種之鹽，可舉如與鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸、過氯酸、硫氰酸、硼酸、甲酸、醋酸、鹵代醋酸、丙酸、乙醇酸、檸檬酸、酒石酸、琥珀酸、葡萄酸、乳酸、丙二酸、富馬酸、胺茴酸、苯甲酸、肉桂酸、對-甲苯磺酸、萘磺酸、磺胺酸等之酸之加成鹽，或與鈉、鉀等之鹼金屬、鈣、鎂等之鹼土金屬或鋁等之金屬之鹽，或與氨、有機胺等之鹼類之鹽。這些鹽可依一般方法，由游離之各化合物製造或可互相變換。又即使以順式一反式異構體、光學異構體、構像異構體等之立體異構體或水合物或金屬錯合物之狀態存在時，本發明仍包含其任何之立體異構體、水合物及錯合物。

本發明化合物可與適當之醫藥用載體或稀釋劑組合做成醫藥，依通常之任何方法均可製劑化，可處方為經口或非經口投與用之固體、半固體、液體或氣體之劑型。處方之際，本發明化合物以其藥學上可容許之鹽之型態使用，或與其他醫藥活性成分做成配合劑亦可。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（12）

本發明化合物藉由製劑化為適合於經口、直腸、鼻、局部(包括口內及舌下)、膣或非經口(包括皮下、肌肉內、皮內、靜脈內、蜘蛛膜下、硬膜下)之投與形態，可做為單純疱疹病毒、帶狀疱疹病毒、巨細胞病毒、腺病毒、肝炎病毒、牛豆病毒等之DNA病毒感染之治療藥或預防藥。

做為經口投與製劑時，可原樣或同時與適當之添加劑，舉如乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉等慣用之賦形劑之外，適當調配結晶纖維素、纖維素衍生物、阿拉伯樹膠、玉米澱粉、明膠等之結合劑，玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、羧甲基纖維素鉀鹽等之分碎劑，滑石、硬脂酸鎂等之光滑劑，其他增量劑、濕潤化劑、緩衝劑、保存劑、香料等以製成錠劑、散劑、顆粒劑或膠囊劑。

再者，本發明化合物與各種基劑、例如可可豆脂等之油脂性基劑、乳劑性基劑或聚乙二醇等之水溶性基劑、親水性基劑等混合製成塞藥亦可。

做為注射劑時，可製成水性溶劑或非水性溶劑，例如注射用蒸餾水、生理食鹽水、林格氏液、植物油、合成脂肪酸甘油酯、高級脂肪酸酯、丙二醇等之溶液或懸濁液。

做為吸入劑、氣溶膠劑使用時，將本發明化合物以溶液、懸濁液或微小粉體之形態，與氣體或液體噴射劑、且依需要與潤濕劑或分散劑之一般輔藥同時充填於氣溶膠容器內。本發明化合物做成如噴霧器(nebulizer)或霧化器(atomizer)之非加壓型之劑型亦可。又依疾病種類之需要，其治療上最適合之上述劑型以外，也可能製劑化為如點眼

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（13）

劑、軟膏、泥敷劑等。

本發明化合物之較佳投與量，因投與對象、劑型、投與方法、投與期間等而異，但要得所望之效果，通常，成人可將本發明化合物 0.1 至 100mg/kg 分一日 1 至數次，較佳為將 1 至 50mg/kg 分一日 1 至數次經口投與。非經口投與(例如注射劑)，一日投與量以前述各個投與量之 3 至 10 分之 1 之用量水平為佳。

以下再舉實施例更具體說明本發明，但本發明並非依此受任何限定。於下述實施例，融點係於玻璃製毛細管中裝入試料，用融點測定裝置(大和公司製 MP-21 型)測定。質譜係用日立製 M-80B 型，以次級離子質譜(SIMS)法離子化後測定者。核磁共振(NMR)光譜之測定係將試料溶解於 DMSO-d_6(含 0.05%四甲基矽烷做內部標準)中，用布魯克(Bruker)公司製 ARX-500 測定。元素分析則用耶那扣(yanako)公司 CHN Corder MT-5 測定。

[實施例]

參考例 1

將 9-(β-D-阿戊呋喃糖基)-2-甲基腺嘌呤[對照化合物 A]之合成

將 AICN 阿拉伯糖苷 1g 及乙腈 2ml 溶解於 0℃之飽和氨性甲醇 50ml 中，放入高壓釜中於 140℃加熱 16 小時。反應終了後，餾去溶劑，將殘渣藉由矽膠管柱分離精製後，從蒸餾水中再結晶，得無色針狀結晶之對照化合物 A(745mg)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（14）

融點：247至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(H,d,j=4.9)6.22(1H,d,j=4.9)7.10(2H,s)8.09(1H,s)

於上反應中，將原料化合物之乙腈以對應之硝醯替代，其他則與參考例1行同樣之反應，製得對照化合物B。

9-(β-D-阿戊呋喃糖基)-2-乙基腺嘌呤[對照化合物B]

融點：242至243℃

Mass：296(MH^+)

1H-NMR：1.23(3H,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)

參考例2

6-甲胺基-9-(β-D-阿戊呋喃糖基)嘌呤[對照化合物C]之合成

將N^6-甲基腺苷1g及1,3-二氯四異丙基二矽氧烷1.35g溶解於20ml吡啶中，於室溫攪拌2小時。反應終了後，餾去溶劑，將殘渣由矽膠管柱分離精製後，從乙酸乙酸中再結晶，得6-甲胺基-9-[3,5,-O-(四異丙基二矽氧烷-1,3-雙基)-β-D-呋喃核糖基]嘌呤1.9g。將此化合物100mg溶解於醋酸酐4ml與二甲亞碸(DMSO)10ml之混液中，於室溫攪拌16小時。反應後，餾去溶媒，再溶解於L(-)-5,6,7,8-四氫呋喃(THF)20ml中。於此溶液中加硼氫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（15）

化鈉 50mg，攪拌 30 分鐘。然後加乙醇 2ml，再攪拌 1 小時。於反應液中加少量丙酮後，減壓乾涸，殘渣中加 1M 四丁基氟化銨之 THF 溶液 1ml。餾去溶劑，將殘渣藉由矽膠管柱分離精製後，從蒸餾水中再結晶，得無色針狀結晶之對照化合物 C(34mg)。

融點：194 至 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,s)8.22(1H,s)

實施例 1

於參考例 2 之反應中，將原料化合物 N^6-甲基腺苷以對應之腺苷衍生物替代，其他則與參考例 2 行同樣之反應，製得化合物 1 及 2。

6-甲胺基-9-(β-D-阿戊呋喃糖基)-2-丁基嘌呤[化合物 1]

融點：165 至 166℃

Mass：319(MH^+)

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

理論值：(C, 52.98; H, 6.91; N, 20.59)；測定值：(C, 52.98; H, 6.74; N, 20.76)

1H-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)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（16）

6-甲胺基-9-(β-D-阿戊呋喃糖基)-2-(1-丁炔-1-基)嘌呤[化合物 2]

融點：243 至 246℃

Mass：334(MH^+)

元素分析：以 $C_{14}H_{22}N_6O_4$ 計

理論值：(C, 49.70; H, 6.55; N, 24.84)；測定值：(C, 45.28; H, 6.13; N, 21.29)

1H-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)

實施例 2

9-(β-D-阿戊呋喃糖基)-2-(1-丁炔-1-基)腺嘌呤[化合物 3]之合成

(1)於 2-碘代-腺苷 5g 中，加 50ml 吡啶，於冰冷下一面攪拌，一面加二氯四異丙異二矽氧烷($TIPDSC1_2$)4.4g，於室溫攪拌 1 小時。將反應液之溶劑餾去後，從甲醇中結晶化，得無色針狀結晶之 2-碘代-9-(3,5,-O-(四異丙基二矽氧烷-1,3-雙基)-β-D-呋喃核糖基)腺嘌呤(6.3g)。

融點：140 至 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)將前述(1)得到之 2-碘代-9-[3,5,-O-(四異丙基二矽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（17）

氧烷-1,3-雙基)-β-D-呋喃核糖基]腺嘌呤 970mg 溶解於 20ml 吡啶中，於冰冷下，加三氟甲烷磺醯氯 400μl、4-二甲胺基吡啶 400mg、以及三乙基胺 400μl，攪拌 30 分鐘。將反應液濃縮乾涸之後，溶解於 0.1N 鹽酸中，以三氯甲烷萃取。將萃取液藉由矽膠柱管分離精製。從乙酸乙酯中再結晶，得無色針狀結晶之 2-碘代-9-[2-O-三呋喃基-3,5,-O-(四異丙基二矽氧烷-1,3-雙基)-β-阿戊呋喃糖基]腺嘌呤(910mg)。

^{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)將前述(2)得到之 2-碘代-9-[2-O-三呋喃基-3,5,-O-(四異丙基二矽氧烷-1,3-雙基)-β-D-阿戊呋喃糖基]腺嘌呤 900mg 溶解於 25ml N,N-二甲基甲醯胺(DMF)中，加無水醋酸鈉 500mg，於室溫攪拌 4 天。反應終了後，將溶劑餾去，藉由矽膠柱管分離精製。從乙酸乙酯中再結晶，得無色針狀結晶之 2-碘代-9-[2-O-乙醯基-3,5,-O-(四異丙基二矽氧烷-1,3-雙基)-β-D-阿戊呋喃糖基]腺嘌呤(633mg)。

^{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)將前述(3)得到之 2-碘代-9-[2-O-乙醯基-3,5,-O-(四異丙基二矽氧烷-1,3-雙基)-β-D-阿戊呋喃糖基]腺嘌呤 25g 溶解於 300mlTHF 中，加 1M 四丁基氟化銨之 THF 溶液 110ml。於室溫攪拌 30 分鐘後，加氨水 100ml，於室

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（18）

溫再攪拌2小時。將溶劑餾去後，加脫離子水，於4℃放置，收集析出之結晶。從蒸餾水中再結晶，得無色針狀結晶之2-碘代-9-(β-D-阿戊呋喃糖基)腺嘌呤(13.38g)。

^{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)於前述(4)得到之2-碘代-9-(β-D-阿戊呋喃糖基)腺嘌呤2.5g中加氯化雙(三苯基膦)鈀鹽(II)100mg、碘化亞銅200mg、以及450mg丁炔，溶解於75mlDMF與25ml三乙基胺之混液中，於80℃反應2小時。將反應液之溶劑餾去，藉由矽膠柱管分離精製後，從蒸餾水中再結晶，得無色針狀結晶之化合物3(1.75g)。

融點：273至279℃

Mass：320(MN^+)

元素分析：以 $C_{14}H_{17}N_5O_4$ 計

理論值：(C, 52.66; H, 5.37; N, 21.93)；測定值：(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)

於上述之一連串之反應中，將原料化合物之丁炔以對應之炔烴替代，其他則與實施例2行同樣之反應，得化合物4、5及6。

9-(β-D-阿戊呋喃糖基)-2-(己炔-1-基)腺嘌呤[化合物4]

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（19）

^{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-阿戊呋喃糖基)-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-阿戊呋喃糖基)-2-(十二炔-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(2H, s)

實施例 3

9-(β-D-阿戊呋喃糖基)-2-丁基腺嘌呤[化合物 7]之合成

將 2g 之化合物 3 溶解於 30ml 50%甲醇中，加 10%鈀黑 100mg，於室溫攪拌 16 小時。將催化劑過濾除去，並將濾液濃縮，收集析出之結晶。從蒸餾水中再結晶，得無色針狀結晶之化合物 7(1.95g)。

融點：162 至 163℃

Mass：324(MH^+)

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

理論值：(C, 5.72; H, 6.57; N, 21.54)；測定值：(C, 51.63; H,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（20）

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)

於上述反應中，將原料化合物者之化合物3以對應之化合物4、5或6替代，其他則與實施例3行同樣之反應，製得化合物8、9及10。

9-(β-D-阿戊呋喃糖基)-2-己基腺嘌呤[化合物8]

融點：98至103℃

Mass：352(MH^+)

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

理論值：(C, 54.00; H, 7.22; N, 19.68)；測定值：(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-阿戊呋喃糖基)-2-辛基腺嘌呤[化合物9]

融點：65至68℃

Mass：380(MH^+)

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

理論值：(C, 55.65; H, 7.78; N, 18.03)；測定值：(C, 55.59; H, 7.63; N, 18.19)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（21）

^{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-阿戊呋喃糖基)-2-十二烷基腺嘌呤[化合物 10]

融點：67 至 74℃

Mass：436(MH^+)

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

理論值：(C, 59.56; H, 8.61; N, 15.78)；測定值：(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)5.19(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(1H, s)

實施例 4

抗病毒活性之測定

本發明化合物之抗病毒活性係藉由以下藥理實驗調查。

測定抗帶狀疱疹病毒活性，做為抗病毒活性生物有效性試驗。將無細胞系之水痘帶狀疱疹病毒(VZV)河口株稀釋，將此液重層植於已成 100%融合的 HEL 細胞中。放入 37℃之 CO_2 恆溫箱中，每 15 分鐘搖振 1 次，使感染 1 小時。將病毒液吸濾除去，加含本發明化合物、對照化合物或 Ara-A(陽性對照)10μg/ml 之含有 5%FCS 之 DMEM，分

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（22）

別培養1週。以福馬林固定後，以結晶紫染色，測定噬菌區之斑數。從對照之噬菌區斑數求對帶狀疱疹病毒之抑制率。對帶狀疱疹病毒抑制率之結果如第1圖及第2圖所示。本發明化合物對帶狀疱疹病毒具有充分之抗病毒活性。

又，與上述同樣，測定本發明化合物對單純疱疹病毒1型及2型之抗病毒活性結果，本發明化合物對單純疱疹病毒1型及2型也具有充分之抗病毒活性。

實施例5

對ADA之安定性測定

本發明化合物對ADA之安定性係依以下之生化學之實驗調查。

本酵素反應係由以下之條件施行。將1mM之本發明化合物溶液、對照化合物溶液或Ara-A(對照)溶液200μl(最終濃度0.1mM)、0.1M磷酸緩衝液1.5ml(pH7.5，最終濃度75mM)、200單位/ml之酵素溶液300μl(最終濃度20單位/ml)放入UV槽內，經時地以紫外吸收計分別測定265nm之紫外吸收之減少。酵素反應於25℃行之。酵素反應進行時，265nm之紫外吸收漸減少，將其紫外吸收減少速度做為相對之酵素反應速度來表示。結果之一例如第4圖所示。對照化合物C對受ADA作用之代謝不具有充分之抵抗性，但本發明化合物均對受ADA作用之代謝極為安定。

[發明之效果]

如第1圖及第2圖所示，即使於Ara-A之2位上導

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (23)

入如甲基、乙基之低級烷基(對照化合物 A 及 B)，亦不能得到充分之抗病毒作用。另方面，於 Ara-A 之 2 位上導入碳原子數 4 個以上之脂肪族烴基之本發明化合物，則具有與 Ara-A 同樣之抗病毒作用。

又，如第 3 圖所示，即使於 Ara-A 之鹼之 6 位上導入取代基(對照化合物 C)，亦受 ADA 作用而經時地被代謝掉。又圖中雖無表示，但 Ara-A 之 2 位上導入甲基或乙基時(對照化合物 A 及 B)也得不到較佳之 ADA 抵抗性。

另方面，於 Ara-A 之 2 位上導入碳原子數 4 個以上之脂肪族烴基之本發明化合物，其分解完全被抑制住，因對受 ADA 作用之代謝具有充分之抵抗性，所以亦可能適用做為習用化合物所不能適用之經口劑。

如上述，本發明化合物係對受 ADA 作用之代謝具有抵抗性、且具有充分之抗病毒作用而解決了習用技術上之問題點之 Ara-A 衍生物者。本發明化合物做為單純疱疹病毒、帶狀疱疹病毒、巨細胞病毒、腺病毒、肝炎病毒、牛痘病毒等之 DNA 病毒感染之治療藥或預防藥有用，又，本發明化合物比較 Ara-A，不僅能顯示持續性之優越而良好之血中動態，而且也可經口投與，其有用性非常高。

[圖式簡單說明]

第 1 圖為顯示本發明化合物對帶狀疱疹病毒之活性抑制之結果之一例。

第 2 圖為顯示本發明化合物對帶狀疱疹病毒之活性抑制之結果之一例。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（24）

第 3 圖為顯示本發明化合物對因腺苷脫醯胺酶而失活之作用之抵抗性之結果之一例。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

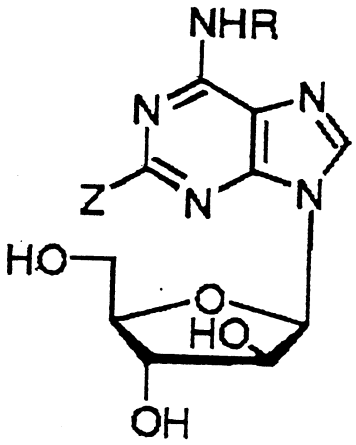
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物）

本發明提供一種 Ara-A(阿拉伯糖基腺嘌呤)衍生物，該 Ara-A 衍生物對受 ADA(腺苷脫胺酶)作用之代謝具有抵抗性、且具有充分之抗病毒作用。

本發明提供以下式一般式[I]所示之 2 位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物和該藥理學上容許之鹽及水合物。



[I]

英文發明摘要（發明之名稱：）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

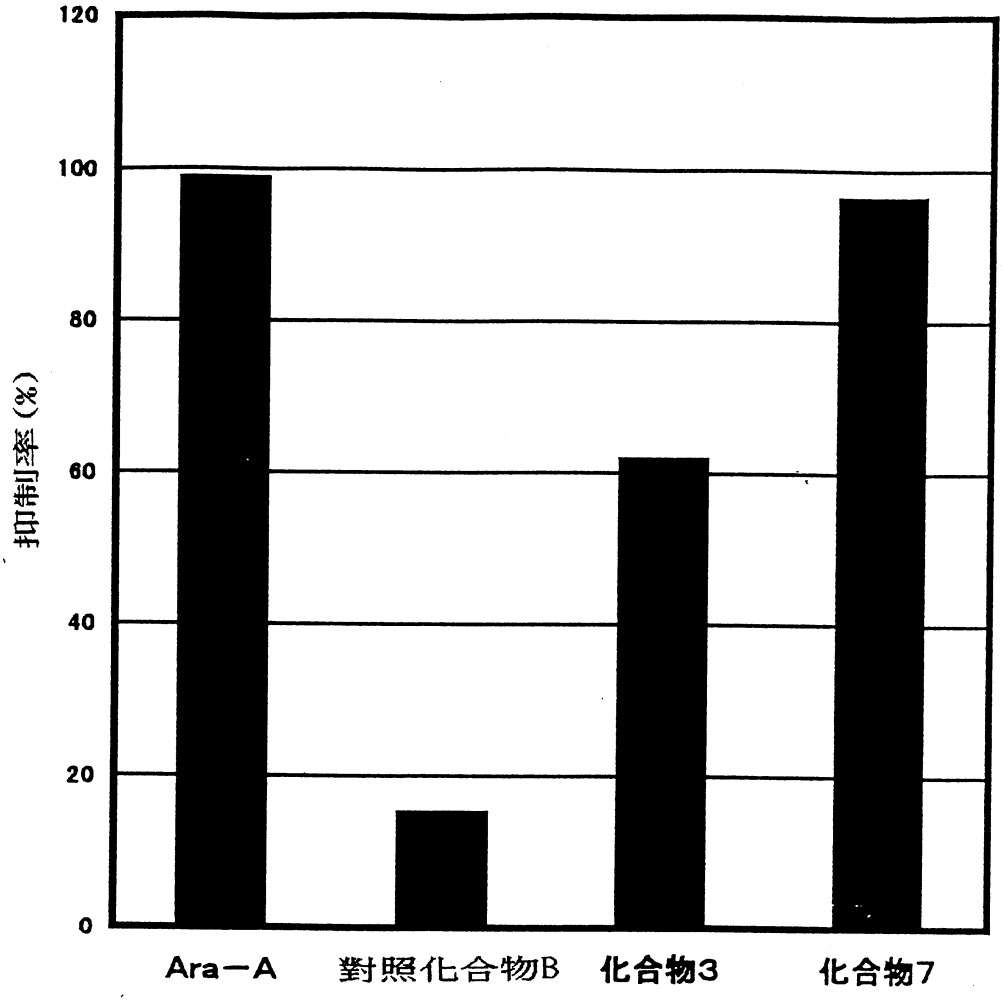
[式中，Z示碳原子數4個以上之烷基、鏈烯基或炔基，R示氫原子或低級烷基。]

本發明化合物係對受ADA作用之代謝具有抵抗性、且具有充分之抗病毒作用者而解決了習用技術上的問題點之Ara-A衍生物。本發明化物做為單純疱疹病毒、帶狀疱疹病毒、巨細胞病毒、腺病毒、肝炎病毒、牛痘病毒等之DNA(脫氧核糖核酸)病毒感染之治療藥或預防藥有用，又，本發明化合物比較Ara-A，不僅顯示持續性優越而良好之血中動態，而且也可經口投與之故，其有用性非常高。

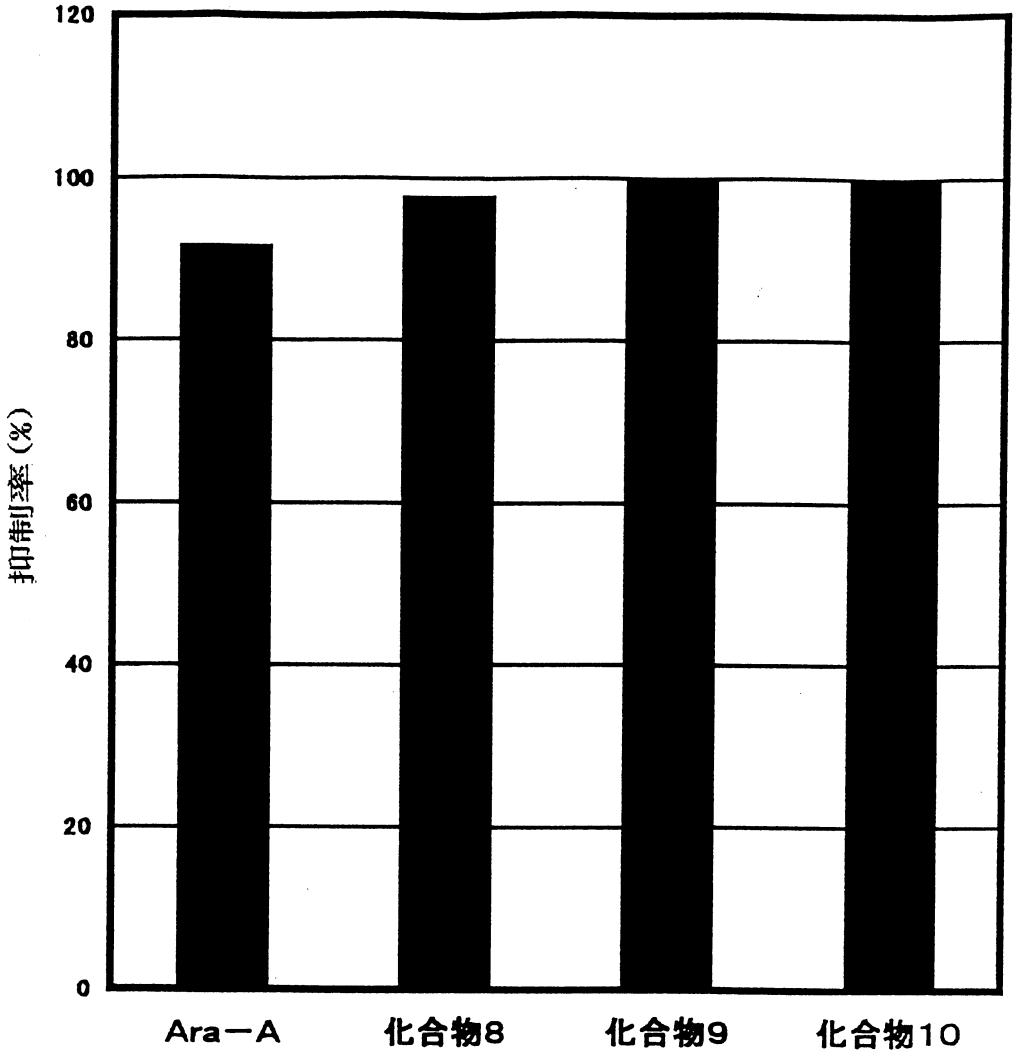
英文發明摘要（發明之名稱：　　）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

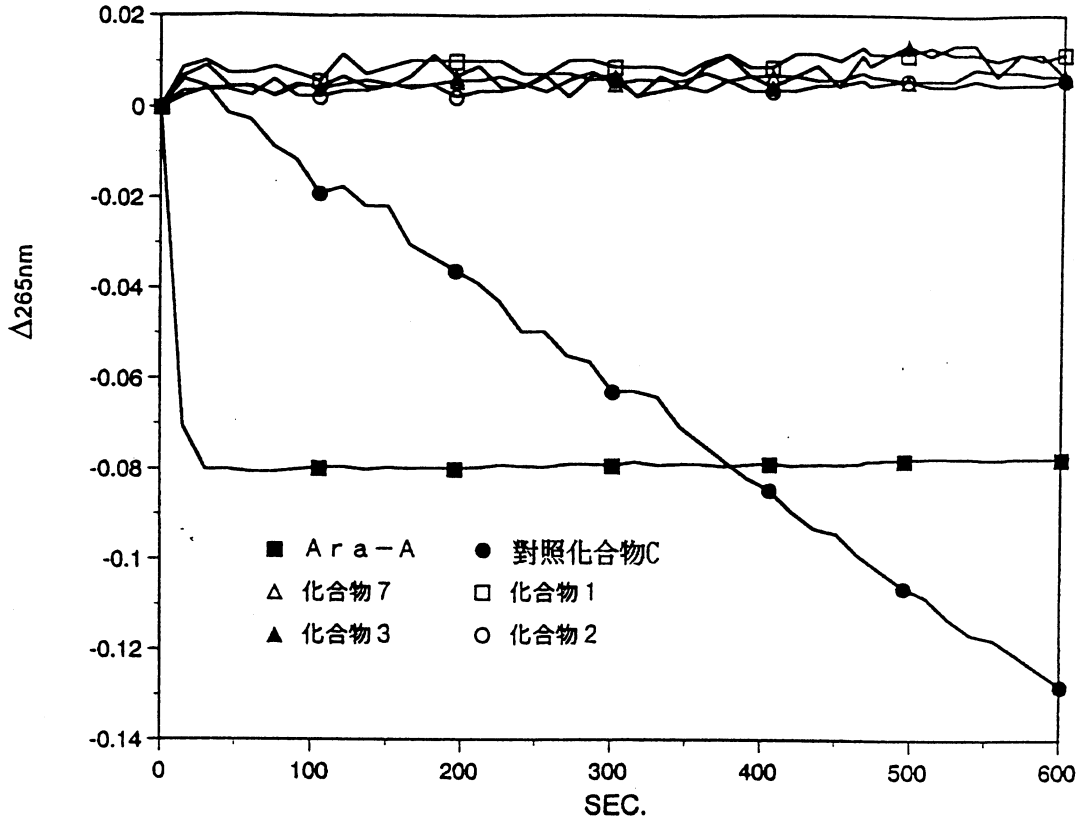
公告本



第1圖



第 2 圖


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
● 對照化合物C
△ 化合物７
□ 化合物１
▲ 化合物３
○ 化合物２

第 3 圖

附件2

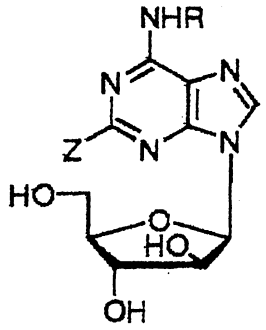
公告本 年 月 日 修正補充

第 88110523 號專利申請案

申請專利範圍修正本

(92 年 10 月 17 日)

1. 一種以下列一般式[I]



[I]

[式中，Z 示碳原子數 4 至 12 個之烷基、碳原子數 2 至 12 個之鏈烯或炔基，R 示氫原子或碳原子數 1 至 4 個之烷基]

所示之 2 位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物和該藥理學上容許之鹽及水合物。

2. 一種抗 DNA 病毒劑，該抗 DNA 病毒劑含有如申請專利範圍第 1 項中之 2 位取代之阿拉伯糖基腺嘌呤衍生物做為有效成分者。

3. 如申請專利範圍第 2 項之抗 DNA 病毒劑，其中，該抗 DNA 病毒劑係經口劑者。

經濟部中央標準局員工福利委員會印製