

445266

公 告 本

修正
年 月 日
~~88.1.13~~ 補充
88.12.15

申請日期	88 年 12 月 15 日
案 號	87112666
類 別	C07H 19/052, A61K 31/70

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

445266

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	可充作抗病毒劑之來蘇呋喃糖基苯並咪唑類
	英 文	Lyxofuranosyl benzimidazoles as antiviral agents
二、發明 人 創作	姓 名	(1) 萊羅伊·唐姆德 Townsend, Leroy B. (2) 約翰·杜瑞克 Drach, John Charles (3) 法蘭克·小鮑伊德 Boyd Jr., Frank Leslie
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國密西根州48105安亞伯東鮑伯森鎮 3317號 3317 East Dobson Place Ann Arbor Michigan 48105 U.S.A. (2) 美國密西根州48105安亞伯貝里斯特路 1372號 1372 Barrister Road Ann Arbor Michigan 48105 U.S.A. (3) 美國北卡羅萊納州荷萊木材風道八六〇九號 8609 Timberwind Drive, Raleigh, North Carolina 27615, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 瑪文·帕尼斯 Parnes, Marvin G. (2) 大衛·利維 Levy, David J.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 密西根大學董事會 The Regents of the University of Michigan (2) 美國格拉索威爾康公司 Glaxo Wellcome U.S.A.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國密西根州·安亞伯·南州三〇〇三街· 烏爾佛琳塔·二〇七一室 Wolverine Tower, Room 2071, 3003 South State St., Ann Arbor, Michigan 48109-1280 U.S.A. (2) 美國北卡羅萊納州瑞瑟奇三角公園 Research Triangle Park, North Carolina, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 瑪文·帕尼斯 Parnes, Marvin G. (2) 大衛·利維 Levy, David J.

裝

訂

線

445266

申請日期	87 年 7 月 30 日
案 號	87112666
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 凱倫·畢昂 Biron, Karen K.
	國 籍	(4) 美國
	住、居所	(4) 美國北卡羅來納州阿帕斯三號公路第二七三之五號信箱 Rt. 3, Box 273-5, Apex, NC 27502, U. S. A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

445266

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區)	申請專利, 申請日期:	案號:	, ☐ 有 ☐ 無主張優先權
美國	1997 年 7 月 30 日	60/054,286	☒ 有主張優先權
美國	1998 年 7 月 15 日	60/092,929	☒ 有主張優先權

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

五、發明說明 ()

技術範疇

本發明有關一種苯並咪唑核苷同質物及其作為抗病毒劑之用途。本發明特別有關一種其中該糖基係為來蘇吠喃糖基之苯並咪唑核苷同質物及其衍生物。本發明亦有關一種製造該苯並咪唑核苷同質物及其衍生物之方法、包含該化合物之組成物、及該化合物於抗病毒治療中之用途。

背景

於本發明中，列示各種參考資料包括但不限於刊物、專利、及公開專利公告。本發明所參考之此等參考資料之揭示例如刊物、專利、及公開專利說明書在此供作參考，以更詳細地描述本發明有關之技藝範疇。

疱疹病毒科 (Herpesviridae) 之成員共用一個共同病毒粒子結構。典型之疱疹病毒粒子係由 (a) 含有直鏈雙股 DNA 之核心、(b) 直徑約 100 - 120 毫微米而含有 162 個殼粒之二十面體衣殼、(c) 環繞該衣殼而稱為外皮之非晶性且有時不對稱之材料、及 (d) 含有位於其表面上之病毒糖蛋白之被膜所構成。

疱疹病毒科之人類病原的主要實例包括單純疱疹病毒 (HSV) 1, 2 及獼猴疱疹病毒 1 (B-病毒)；水痘帶狀疱疹病毒 (其導致水痘及帶狀疱疹)；Epstein-Barr 帶狀疱疹 (EBV, 導致單核球增多症)；淋巴隱性病毒；人類疱疹病毒 6 (HHV 6)；人類疱疹病毒 7 (HHV 7) 及導致卡波西氏症之疱疹病毒 (KHSV)；或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 2)

人類疱疹病毒 8 (H H V 8) 。人類巨細胞病毒 (H C M V) - 亦稱為人類疱疹病毒 - 係免疫受抑制之患者體內潛在之病原 (參照 Alford C.A.; Britt, W.J. Cytomegalovirus. 參考資料有 The Human Herpesviruses. Roizman, B.; Whitley, R.J.; Lopez, C. (Editors.) Raven Press, New York, 1993 pp.227-255) 及新生兒 (參照 Alford, C.A.; Stagno, S.; Pass R.F.; Brit, W.J. Congenital及 Perinatal Cytomegalovirus Infections in Bone Marrow Transplants. Rev. Infect. Dis. 1990, 12, s793-s804 及 Gallant, J.E.; Moore, R.D.; Richman, D.D.; Keruly, J.; Chaisson, R.E. Incidence and Natural History of Cytomegalovirus Disease in Patients With Advanced Immundodeficiency Virus Disease Treated with Zidovudine. J. Infect. Dis. 1992, 166, 1223-1227) 。

動物病原包括感染性牛鼻病毒 (bovine mammillitis virus) 、獼猴疱疹病毒 1 (B - 病毒) 、皆為單純疱疹病毒；偽狂犬病病毒 (P R V , 豬) 、馬鼻肺膜炎病毒及性疹病毒 (水痘病毒) ；狒狒疱疹病毒、pongine (黑猩猩) 疱疹病毒 (淋巴隱性病毒) ；Marek氏症病毒 (禽類) 、火雞疱疹病毒；ateles疱疹病毒及saimiri疱疹病毒 (rhadinovirus) 。評論參照 Murphy 等人, Virus Taxonomy, Fields 等人 (eds.) Fundamental Virology, 1991, Raven Press, New York, p.9-36; Watson 等人 Molecular Biology of the Gene, Fourth Edition, 1987, Benjamin/Cummings Publ. Co., Menlo Park, CA, p.903, 933 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

2

五、發明說明書)

疱疹病毒基因體通常係為 120 至 230 kb 長，編碼 50 至 200 個不同之蛋白質。包括一個與核酸代謝有關（例如胸腺核苷激酶、胸苷酸合成酶、dUTP 酶、核糖核苷酸還原酶等）及與 DNA 合成有關（例如 DNA 聚合酶、解螺旋酶、引導 RNA 合成酶）之極大陣列之酶。

於疱疹病毒中，直鏈基因體之特徵係為於不同類病毒之間改變數目、長度及排列之重複序列。例如，於愛氏頓病毒（Epstein-Barr virus）中，基因體終端具有大量之相同重複短（500 個鹽基對）序列及由半打 3-kb 序列重複所組成之內部序列。於單純疱疹病毒 1 及 2 和 HCMV 中，兩末端之序列有一部分逆向重複而於內部並列，將該基因體分成兩個成分，個別由被逆向重複所側包之獨特序列。此情況下，兩成分（一長 L 側鏈及一短 S 側鏈）彼此相反。自病毒體或受感染之細胞抽提之 DNA 係由四個等莫耳部分所組成，該兩成分之相對取向相異。評論參照

Watson 等人 1987, p.935; Roizman, Herpesviridae: A Brief Introduction, Fields 等人 (eds.) Fundamental Virology, 1991, Raven Press, New York, p.841-847; Roizman 等人, Herpes Simplex Viruses and Their Replication, Fields 等人 (eds.) Fundamental Virology, 1991, Raven Press, New York, p.849-895。

起始感染時，該病毒黏附於宿主細胞之受體。於起始黏附後，該病毒被膜迅速與漿膜融合。脫被膜之二十面體衣殼運載至核通道，DNA 於此處釋入核中，並迅速環化。於後續步驟中，密切調節疱疹基因之轉錄及轉譯。已知

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 4)

有三種基因，稱為 α 、 β 及 γ （或極早期、早期、及晚期）。 α 基因之表現係為誘導 β 基因表現所需； β 基因之表現同時誘導 γ 基因並阻斷 α 基因；而 γ 基因之表現關閉了 β 基因。因此，於複製期間，有三種不同之疱疹病毒基因表現波。有趣的是該過程似乎具循環性，其中於感染後立即需要一個病毒體蛋白質（ γ 基因產物）以誘導基因表現。此產物與病毒體一起進入而幫助起始該循環。評論參照 Watson 等人 1987, p.935-936; Roizman 等人, Herpes Simplex Viruses and Their Replication, Fields 等人 (eds.) Fundamental Virology, Raven Press, New, York, p.849-895。

某些疱疹病毒諸如 HSV-1 及 HSV-2 之宿主細胞範圍極廣，有效地增殖而迅速地破壞受感染之細胞。其他病毒（例如 EBV，HHV 6）之宿主細胞範圍小，或若為 HCMV，則複製緩慢。評論參照 Roizman 等人, Herpes Simplex Viruses and Their Replication, Fields 等人 (eds.) Fundamental Virology, 1991, Raven Press, New York, p.849-895。

疱疹病毒於細胞核中複製，其中核仁被置換、解聚、隨之破裂，而宿主染色體被加邊，此可能導致染色體破裂。宿主蛋白質合成迅速地降低（大部分疱疹病毒如此，但 HCMV 則否），宿主核糖體 RNA 合成減緩，而宿主蛋白質不再糖化。子代之製造必然伴隨著受感染細胞的不可逆破壞。評論參照 Roizman 等人, Herpes Simplex Viruses and Their Replication, Fields 等人 (eds.) Fundamen Virology, 1991,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

裝

五、發明說明 6)

Raven Pres, New York, p.849-895。

疱疹病毒導致各式各樣之疾病症狀及複雜之臨床病程。若為成人體內之首次感染，則症狀可能極為嚴重。疱疹病毒可能造成反復感染，而此種反復性所產生之不穩定性係為嚴重之健康問題。反復性疱疹疾病最常見之現象包括 orofacial 及生殖區域，而反復性疱疹角膜炎於美國係為造成盲目之主因。極可能有後續反復發作之疱疹生殖性感染經常被認為合併有極嚴重之病態。Cohen 等人於 1987 年 11 月 24 日申請之美國專利第 4,709,011 號。

由 HSV 所誘發之疾病基於分子之研究中，研究目標—該疾病—最後可能與中樞神經 (CNS) 破壞同義。然而，欲散播於標的器官時，該病毒可先於邊緣部位上增殖。於實驗系統中，神經毒性—製造 HSV 表現型之疾病模式—係為 (i) 邊緣增殖；(ii) CNS 之侵入；(iii) 於 CNS 中生長之結果。毒性位置已被歸因於 HSV 基因體中之數個部位，但特別是 tk 基因之功能區域內或附近及該 L 部位之一末端。然而，幾乎該 HSV 基因體中之任何突變或缺失皆會使毒性降低。評論參照 Roizman 等人 Herpes Simplex Viruses and Their Replication, Fields 等人 (eds.) Fundamental Virology, 1991, Raven Press, New York, p.849-895。

若為 EBV 及 HCMV，則急性肝炎經常併發感染性單核球增多症。單核細胞係為主要可能與 HCMV 感染之潛伏期有關之細胞，而感染性單核球增多症可能經由輸血

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 6)

而自血清陽性者感染給血清陰性者。血清陰性者亦可能經由細胞或器官移植而自血清陽性者感染。評論參照 Ahmed 等人 Viral Persistence, Fields 等人 (eds.) Fundamental Virology, 1991, Raven Press, New York, p.241-265; Stinski, Cytomegalovirus and Its Replication, Fields 等人 (eds.) Fundamental Virology, 1991, Raven Press, New York, p.929-950。

家畜業中具有經濟重要性之疱疹病毒係為牛疱疹病毒 (BHV-1)，其併發各式各樣之臨床疾病現象，包括鼻氣管炎、陰道炎、早產、結膜炎、腦炎及全身性感染。Gibbs 等人, 1977, Bovine herpesviruses.1: Bovine herpesvirus-1. Vet. Bull. (London) 47:317-343。

偽狂犬病病毒 (PRV) 亦稱為 Aujeszky 氏症病毒 (ADV)，係為一種除馬之外之所有家畜共通之疾病，造成嚴重之傷害，尤其是對豬及牛。豬係為 ADV 之天然宿主。動物係經由鼻路徑感染，病毒於上呼吸道及消化道之黏膜中進行主要增殖後，經由神經擴散至腦部。該感染快速至次臨床性地進行，主要根據病毒毒性及豬之年齡而定。PRV - 另一種疱疹病毒 - 誘發潛在感染，即於神經組織中。Berns 等人於 1987 年 7 月 14 日申請之美國專利第 4,680,176 號。

目前僅有三種醫藥已經 FDA 證實可用以治療 HCMV 感染：健西克唯 (gancyclovir) (參照 Crumpacker, C.S. Ganciclovir. New England J. Med, 1996, 335, 721-729)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明()

、弗司卡尼 (foscarnet) (參照 Chrisp, P.; Clissold, S. P. Foscarnet. A Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Immunocompromised Patients with Cytomegalovirus Retinitis. Drugs 1991, 41, 104-129), 及西朵非唯 (cidofivir) (參照 Hitchcock, M. J.; Jaffe, H. S.; Martin, J. C.; Stagg, R. J. Cidofovir 一種新穎之強抗疱疹病毒活性藥物。 Antiviral Chem. & Chemother. 1996; 7: 115-127. (b) Lalezari, J. P.; Drew, W. L.; Glutzer, E.; James, C.; Miner, D.; Flaherty, J.; Fisher, P. E.; Cundy, K.; Hannigan, J.; Martin, J. C.; Jaffe, H. S. (S)-1-[3-Hydroxy-2-(phosphonylmethoxy) propyl]cytosine (Cidofovir): Results of a Phase I/II Study of a Novel Antiviral Nucleotide Analogue. J. Infect. Dis. 1995, 171, 788-796.) 。所有此等藥物皆具有副作用諸如鼻子喪失官能 (弗司卡尼 (foscarnet) 及西朵非唯 (cidofivir)) 及粒性細胞過少 (健西克唯 (gancyclovir)) 。此外，潛在抗藥性及較差之經口生物利用性促成對強效而選擇性之藥物之需求 (參照 field F, A. K.; Biron, K. K. "The End of Innocence" Revisited: Resistance of Herpesviruses to Antiviral Drugs. Clin. Microbiol. Rev. 1994, 7, 1-13) 。

本發明者對新穎之抗病毒劑對抗疱疹病毒之研究係集中於鹵化苯並咪唑核苷同質物。於 1954 年首次記錄 (參照 Tamm, I.; Folkers, K.; Shunk, C. H.; Horsfall, F. L., Jr. Inhibition of Influenza Virus Multiplication by N-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

Glycosides of Benzimidazoles. J. Exp. Med. 1954, 99, 227-250)

此類化合物之合成及抗病毒性評估，記錄一系列 5, 6 - 二氯 - 1 - (β - D - 呋喃核糖基) 苯並咪唑 (D R B)，其作為最有活性之抗病毒化合物。不幸地，後來發現

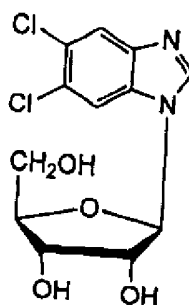
D R B 影響多重細胞過程，因此，該活性難以與其胞毒性分離 (參照 Bucknall, R.A. The Effects of Substituted

Benzimidazoles on the Growth of Viruses and the Nucleic Acid Metabolism of Host Cells. J. Gen. Virol. 1967, 1, 89-99. (b)

Tamm, I.; Sehgal, P.B. Halobenzimidazole Ribosides and RNA Synthesis of Cells and Viruses. Adv. Virus Res. 1978; 22-187-258)。

“ D R B ”

1 - (β - D - 呋喃核糖基) - 5, 6 - 二氯苯並咪唑



之後，記錄數種於雜環上經修飾之 D R B 同質物之合成 (參照 Townsend, L.B.; Revankar, G.R. Benzimidazole Nucleosides, Nucleotides, and Related Derivatives. Chem. Reviews 1970; 70:389-438)。其中，發現 2 - 經取代 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑類核糖核苷最為有效 (參照 Townsend, L.B.; Devivar, R.V.; Turk, S.T.; Nassiri, M.R.; Drach, J.C. 特定 2, 5, 6 - 三鹵基 - 1 - (β - D - 呋喃核糖基) 苯並咪唑類之設計、合成及抗病毒活性， J. Med. Chem. 1995, 38, 4098-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

4105; Zou, R.; Ares, K. R.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. 特定二經取代苯並咪唑核糖核苷類之合成及抗病毒活性, J. Med. Chem. 1996, 39, 3477-3482; Zou, R.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. 2-氯-5, 6-二鹵基-1-β-D-呋喃核糖基苯並咪唑類作為供人類巨細胞病毒感染使用之強效藥物之設計、合成及抗病毒評估, J. Med. Chem. 1997, 40, 811-818; 及 Zou, R.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. 2-經取代-4, 5-及4, 6-二氯-1-β-D-呋喃核糖基苯並咪唑類作為供人類巨細胞病毒感染使用之強效藥物之設計、合成及抗病毒評估, J. Med. Chem. 1997, 40, 802-810)。例如證明2, 5, 6-三氯-1-(β-D-呋喃核糖基)苯並咪唑(TC RB)及2-溴-5, 6-二氯-1-(β-D-呋喃核糖基)苯並咪唑(BDCRB)係為HCMV之強效抑制劑, 而此活性與其胞毒性充分分離(參照Townsend, L. B.; Devivar, R. V.; Turk, S. T.; Nassiri, M. R.; Drach, J. C. 特定2, 5, 6-三鹵基-1-(β-D-呋喃核糖基)苯並咪唑類之設計、合成及抗病毒活性, J. Med. Chem. 1995, 38, 4098-4105)。

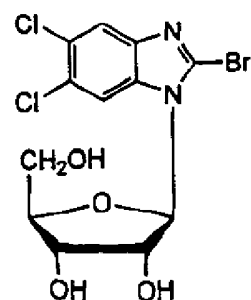
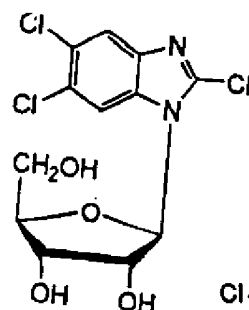
1-(β-D-呋喃核糖基)

-2, 5, 6-三氯苯並咪唑

"BDCRB"

1-(β-D-呋喃核糖

基)-溴-5, 6-二氯



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

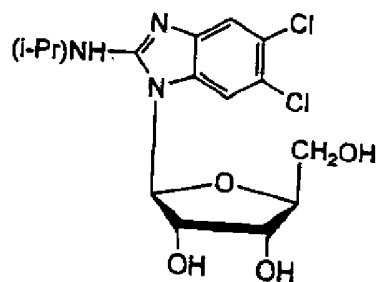
五、發明說明 (10)

— 苯並咪唑

此外，已製備數種 2 - 烷硫基 - 及 2 - 苄硫基同質物 (參照 Devivar, R. V.; Kawashima, E.; Revankar, G. R.; Breitenbach, J. M.; Kreske, E. D.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. 苯並咪唑核糖核苷：特定 2 - (烷硫基) - 及 2 - (苄硫基) - 5, 6 - 二氯 - β - D - 呋喃核糖基) 苯並咪唑類之設計、合成、及抗病毒活性, J. Med. Chem. 1994, 37, 2942-2948)。

除此等 D - 醣類衍生物外，已合成並評估數種碳環 (參照 Townsend, L. B.; Drach, J. C.; Good, S. S.; DaLuge, S. M.; Martin, M. C. 治療性核苷, 7 / 9 / 96 所申請之美國專利第 5, 534, 535 號) 及 L - 醣類 (參照 Koszalka, G. W.; Chamberlain, S. D.; Daluge, S. M.; Boyd, F. L.; Tidwell, J. H.; Martin, M. T.; Harvey, R. J.; Frick, L. W.; Perkins, D. G.; Wang, L. H.; Drach, J. C.; Townsend, L. B.; Biron, K. K. 用於治療人類巨細胞病毒感染之苯並咪唑類, 於 International Roundtable: 核苷、核苷酸及其生物應用, La Jolla, CA, September 1996) 衍生物。

1 - (β - L - 呋喃核糖基
)- 2 - 異丙胺基 - 5, 6
- 二氯 - 苯並咪唑



本發明有關一種新穎之苯並咪唑核苷類同質物，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

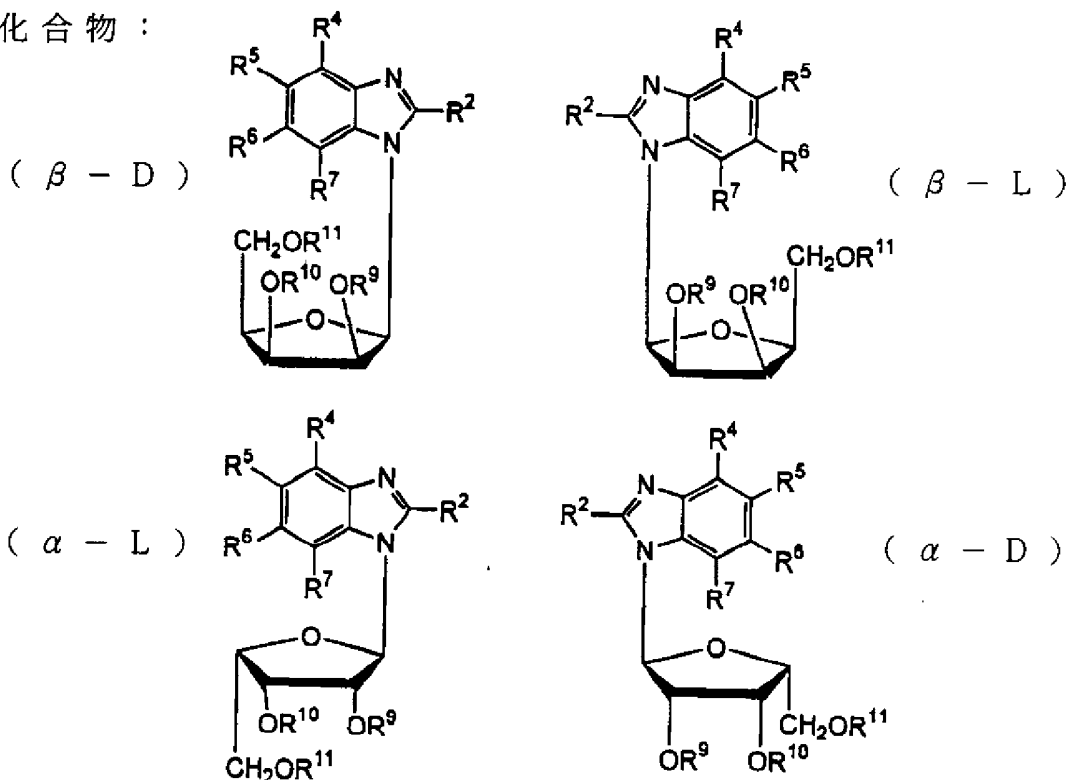
象

五、發明說明(11)

該糖基係為來蘇呔喃糖基或其衍生物。

發明簡述

本發明有關一種 D - 及 L - 來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物。於一具體實例中，本發明有關一種 D - 及 L - 來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，選自包括具有以下通式之化合物：



其中 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 個別相同或相異而個別選自包括： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-OR^8$ 、 SR^{12} 、及 $-CF_3$ ，其中 R^8 個別係為 $-H$ 或具有 1 - 6 碳原子之烷基（包括甲基、乙基、丙基、異丙基、及環丙基），而其中 R^{12} 個別為 $-H$ 或具有 1 - 10 個碳原子之烴基（包括脂族、脂環族、及芳族基團，包括烷基、芳基、芳烷基、烷芳基）

五、發明說明 (12)

； R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 個別相同或相異而係為H或經基保護基（諸如鹽基）；其異頭物及光學異構物；及其藥學上可接受之鹽和前驅藥物衍生物。

於一具體實例中，本發明有關一種D-及L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其中： R^2 係選自包括：-H、-F、-Cl、-Br、-I及 $-N(R^8)_2$ ； R^4 及 R^7 兩基團皆為-H； R^5 及 R^6 個別相同或相異而選自包括：-H、-F、-Cl、-Br及-I；其異頭物及光學異構物；其化學上經保護之形式；及其藥學上可接受之鹽及前驅藥物衍生物。

於一具體實例中，本發明有關一種 α -D-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物。於一具體實例中，本發明有關一種 β -D-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物。於一具體實例中，本發明有關一種 α -L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物。於一具體實例中，本發明有關一種 β -L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物。

於一具體實例中，本發明有關一種D-及L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，選自包括：

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2, 5, 6 - 三氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 溴 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 甲基胺基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(13)

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 異丙基胺基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 環丙基胺基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 硫基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 苄硫基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 甲硫基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

其異頭物及光學異構物；

其化學上經保護之形式；及

其藥學上可接受之鹽及前驅藥物衍生物。

本發明未涵蓋之化合物包括 1 - (5'-脫氧來蘇呔喃糖基) - 2, 5, 6 - 三氯苯並咪唑、1 - (5'-脫氧來蘇呔喃糖基) - 2 - 溴 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑及 1 - (5'-脫氧來蘇呔喃糖基) - 2 - 異丙胺基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑。

本發明另外有關一種組成物，其包含生物上可接受之載體及本發明之 D - 或 L - 來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物。一方面該載體可係為技藝界所定義之藥學上可接受之載體。

本發明另方面有關一種抑制病毒複製及增殖之方法，其係使該病毒與本發明之 D - 或 L - 來蘇呔喃糖基苯並咪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (14)

唑類化合物接觸。

本發明另一方面有關一種治療及／或預防病毒感染之方法，其包括給用治療上有效量之本發明抗病毒來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物於受感染之宿主的步驟，其係單獨或與載體諸如藥學上可接受之載體結合用藥。

本發明另一個具體實例有關一種治療及／或預防肝炎例如 B 型肝炎及 C 型肝炎病毒感染之方法，其包括使病毒與有效量之本發明抗病毒性來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物接觸，其係單獨或與載體諸如藥學上可接受之載體結合用藥。

本發明另一方面有關一種本發明 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物之用途，其係用於製備供治療病毒感染用之藥物。

本發明另一方面有關一種製備本發明 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物之方法。

如本發明所述，本發明較佳特色及特性可應用於本發明其他方面。

發明詳述

A、本發明之抗病毒性化合物

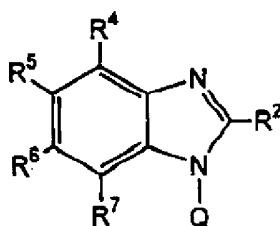
本發明抗病毒性化合物通常係為苯並咪唑核苷類同質物，其包括經由 1 - 位置鍵結於糖基 Q 之苯並咪唑基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

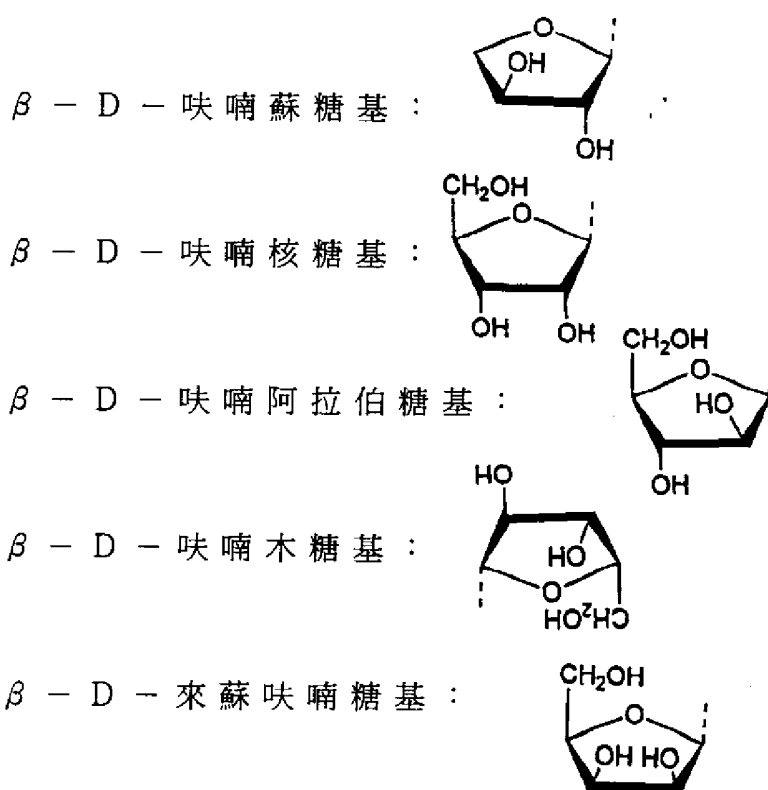
表

訂

五、發明說明 (15)



本發明所用之“糖基”係為環狀形式之糖基，例如自呋喃糖衍生者（5員環）。糖基之實例包括呋喃蘇糖基（來自蘇糖，四碳糖）；呋喃核糖基（來自核糖，五碳糖）；呋喃阿拉伯糖基（亦稱為呋喃阿拉伯糖基；來自阿拉伯糖，五碳糖）；呋喃木糖基（來自木糖，五碳糖）；及來蘇呋喃糖基（來自來蘇糖，五碳糖）。此等糖之實例係說明如下。



詳言之，本發明化合物包括經由1'-位置鍵結之苯並咪唑基，其係經由1-位置鍵結於來蘇呋喃糖基（或其衍生物）。來蘇呋喃糖基之特徵係為2'-OH，3'-OH及4'-OH係位於呋喃糖基平面之同一側。如此，來蘇呋喃

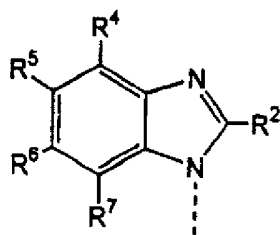
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (16)

糖基及呋喃核糖基經常稱為 4'-差向異構物，因為結構中位於 4'-碳上有對向差異。

本發明所用之“苯並咪唑基”係意指一種苯並咪唑-1-基，其 2-、4-、5-、6-、7-位置中之一或多個位置個別經取代基 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 所取代，如下文所示。



苯並咪唑取代基 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 之實例包括 H-、鹵素（例如 -F、-Cl、-Br、-I）、-NO₂、-NR²（其中 R 個別為 -H 或具有 1-6 個碳原子之烷基）、-OR（其中 R 係為 -H 或具有 1-6 個碳原子之烷基）、-SR（其中 R 係為 -H 或具有 1-10 個碳原子之烴基）、及 -CF₃。

苯並咪唑基之實例包括鹵基苯並咪唑，諸如鹵基-、二鹵基-、三鹵基-、四鹵基-及五鹵基-苯並咪唑，包括但不限於 2, 5, 6-三鹵基苯並咪唑（例如 2, 5, 6-三氯咪唑、2-溴-5, 6-二氯苯並咪唑）、2, 4, 6-三鹵基苯並咪唑（例如 2, 4, 6-三氯苯並咪唑 2-溴-4, 6-二氯苯並咪唑）、2, 4, 5, 6-四鹵基苯並咪唑（例如 2, 4, 5, 6-四氯苯並咪唑、2-溴-4, 5, 6-三氯苯並咪唑）。其他苯並咪唑基實例包括 2-經取代-4, 5-二鹵基苯並咪唑（例如

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (17)

2 - 胺基 - 4, 5 - 二氯苯並咪唑、2 - 異丙胺基 - 4, 5 - 二氯苯並咪唑、2 - 甲氧基 - 4, 5 - 二氯苯並咪唑、2 - 三氟甲基 - 4, 5 - 二氯苯並咪唑)。技藝界已知有數種苯並咪唑類化合物及其製備方法。參照例如美國專利第 5, 248, 672 及 5, 360, 795 號。

於本發明之一具體實例中，該苯並咪唑基係為 5, 6 - 二氯苯並咪唑基。本發明另一個具體實例中，該苯並咪唑基係為 2, 5, 6 - 三氯苯並咪唑基。於另一個本發明具體實例中，該苯並咪唑基係為 2 - 經取代 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑基，其中該 2 - 取代基係為胺基（即 $-NH_2$ ）、經取代之胺基（例如 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$ ，其中 R 係為具有 1 - 6 個碳原子之烷基）、鹵基（例如 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ ）、氫硫基（即 $-SH$ ）或硫醚基（即 $-SR$ ，其中 R 係為具有 1 - 10 個碳原子之烴基）。

本發明化合物之實例包括下文所列示者，及其異頭物（即 α - 及 β -）及光學異構物；及其藥學上可接受之鹽及前驅藥物衍生物。

1 - （來蘇呋喃糖基） - 2, 5, 6 - 三氯苯並咪唑

；

1 - （來蘇呋喃糖基） - 2 - 溴 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - （來蘇呋喃糖基） - 2 - 甲胺基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

表

訂

五、發明說明 (18)

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 異丙胺基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 環丙胺基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 硫基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 苄硫基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；及

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 甲硫基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑。

本發明所用之“藥學上可接受之鹽或前驅藥物衍生物”係意指本發明化合物之任何藥學上可接受之鹽、酯、醚、酯鹽、溶劑化物諸如乙醇鹽或其他衍生物，其給用於患者時，可提供（直接或間接）本發明化合物或其活性代謝物或殘基。特佳之衍生物及前驅藥物係為給用於哺乳類時可增加本發明化合物之生物可利用性者（例如使經口用藥之化合物更容易吸收於血液中）或促進該親代化合物輸送至生物空間（例如腦部或淋巴系統）。

本發明化合物之鹽類可自無機或有機酸及鹼衍生。酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、磷酸、羧基乙酸、乳酸、水楊酸、丁二酸、甲苯一對一磺酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲酸、苄酸、蘋果酸、萘-2-磺酸及苯磺酸。其他本身並非藥學上可接受之酸諸如草酸可用以製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

製

五、發明說明 (19)

備充作中間物之鹽類，其係用以製得本發明化合物及其藥學上可接受之酸加成鹽。鹼實例包括鹼金屬（例如鈉）氫氧化物、鹼土金屬（例如鎂）氫氧化物、氨、及通式 NW_4^+ 之化合物，其中 W 係為 C_{1-4} 烷基。

鹽類之實例包括：乙酸鹽、己酸鹽、藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苧酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、fluco庚酸鹽、甘油基磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一酸鹽。其他鹽類之實例包括本發明化合物與適當之陽離子諸如 Na^+ ， NH_4^+ ，及 NW_4^+ （其中 W 係為 C_{1-4} 烷基）之鹽類。

用於治療用途時，本發明化合物之鹽類應係為藥學上可接受。然而，非藥學上可接受之鹽類及酸亦可用於例如製備及純化藥學上可接受之化合物。

本發明化合物之酯類包括藉著將 2'-，3'- 及 / 或 5'- 羥基酯化所得之羧酸酯類（即 $-O-C(=O)R$ ），其中 R 係選自（1）直鏈或分枝鏈烷基（例如正丙基、第三丁基或正丁基）、烷氧烷基（例如甲氧甲基）、芳烷基（例如苧基）、芳氧基烷基（例如苯氧基甲基）、芳基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

家

訂

五、發明說明(20)

(例如選擇性地經例如鹵素、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基或胺基所取代之苯基)；(2)磷酸酯，諸如烷基磷醯基(例如甲烷磷醯基)或芳烷基磷醯基；(3)胺基酸酯(例如L-纈胺醯基或L-異白胺醯)；(4)膦酸酯及(5)單-、二-或三磷酸酯。該磷酸酯可進一步由例如C₁₋₂₀醇或其反應性衍生物或由2,3-二-(C₆₋₂₄)醯基甘油酯化。此情況下，除非另有陳述，否則任何烷基部分以含有1至18個碳原子為佳，尤其是1至6個碳原子，而1至4個碳原子更佳。該酯中所含之任何環烷基部分以含有3至6個碳原子為佳。該酯中所含之任何芳基以包含苯基為佳。本發明來蘇呋喃糖基前驅藥物衍生物之實例包括例如具有化學上經保護之羥基者(例如具有O-乙醯基)，諸如2'-O-乙醯基來蘇呋喃糖基；3'-乙醯基來蘇呋喃糖基；5'-O-乙醯基來蘇呋喃糖基；2',3'-二-O-乙醯基來蘇呋喃糖基及2',3',5'-三-O-乙醯基來蘇呋喃糖基。

本發明化合物之醚類包括甲基、乙基、丙基、丁基、異丁基、及第二丁基醚。

B、使用本發明抗病毒性化合物之方法

本發明一方面有關一種於體外、於活體外或於體內抑制病毒複製及／或增殖之方法，其係使該病毒與有效量之可抑制病毒複製及／或增殖之化合物接觸。當於體外進行接觸時，該化合物可篩選可單獨使用或與本發明化合物結

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

頁

五、發明說明(21)

合使用之其他抗病毒化合物。該化合物亦可用於治療及／或預防病毒感染，其係使該感染宿主給用治療有效量之本發明來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物。於一具體實例中，該方法包括使受感染之宿主給用藥學上可接受之載體與治療有效量之本發明抗病毒性來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物之組成物。

“治療上有效量”係包括預防上有效量，而意指可於單一治療方式或與其他藥物結合之方式用以治療或預防病毒感染之量。本發明所用之“治療”意指於患者體內舒緩特定疾病之徵狀或改善特定疾病之可確定測量值或於宿主體內降低病毒滴定度。熟習此技藝者可決定宿主進行“治療”以大幅降低病毒負荷或舒緩病毒感染所併發之症狀之時間。“預防上有效量”係意指可於宿主體內防止病毒感染之用量。本發明中“宿主”意指哺乳類，諸如小白鼠、牛、大白鼠或人類。

“生物上可接受之載體”意指與本發明化合物一起用藥於宿主或患者，而不破壞其醫藥活性，且於足以輸送有效量之抗病毒性化合物的劑量下用藥時不具毒性之載體或佐劑。適當之載體的實例包括液相載體，諸如無菌或水溶液，及下文所描述者。

如下文所述，本發明化合物係為強效抗病毒藥物，特別可對抗DNA病毒，例如疱疹型病毒諸如HCMV、HBV、及HSV-1，其本身與載體結合用藥時，提供於體外、活體外或體內抑制病毒複製及增殖之組成物。然

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

衣

五、發明說明 (22)

而，雖未特別述及，但已知本發明化合物可抑制其他病毒諸如 H H V - 6 及 H I V。下文描述測定對抗此等病毒之效率的方法。此外，本發明化合物可抑制 R N A 病毒。

本發明化合物亦可與其他用以抑制前述病毒之複製或增殖及所併發之症狀的治療藥物給合使用。本發明之給合治療方法包括使用至少一種本發明化合物及至少一種其他醫藥活性成分。該活性成分及醫藥活性藥物可於相同或相異醫藥調配物同時或依任何次序用藥。該活性成分及醫藥活性藥物及相對用藥時間係經選擇以達到所需之給合療效。該給點療效以包括使用一種本發明化合物及一種下述藥物為佳。`操作性給合意指本發明化合物與其他本發明化合物或其他非本發明化合物（諸如健西克唯（gancyclovir）、A Z T、及弗司卡尼（foscarnet））之任何化學上可容受之組合物，先決條件為該組合物不消去本發明化合物之抗病毒活性。

其他可用於治療病毒感染或併發症之活性成分的實例有（1 - α ，2 - β ，3 - α ）- 9 - [2，3 - 雙（羥甲基）環丁基] 鳥嘌呤 [（-）B H C G，S Q - 3 4 5 1 4]、歐西塔辛（oxetanocin）- G（3，4 - 雙（羥甲基）- 2 - 歐西塔西基（oxetanosyl）] 鳥嘌呤、無環核苷（例如艾塞克洛唯（acyclovir）、維拉西克洛唯（valaciclovir）、凡西克洛唯（famciclovir）、健西克洛唯（ganciclovir）、潘西克洛唯（penciclovir））、無環核苷磷酸酯（例如（S）- 1 - （3 - 羥基 - 2 - 膦基甲氧基丙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

表

訂

五、發明說明 (23)

基) 胞嘧啶 (H P M P C)、核糖核苷酸還原酶抑制劑諸如 2-乙醯基吡啶 5-[(2-氯苯胺)硫羰基]硫羰脒、3'-疊氮基-3'-脫氧胸腺核苷、其他 2', 3'-二脫氧核苷諸如 2', 3'-二脫氧胞嘧啶核苷、2', 3'-二脫氧腺嘌呤核苷、2', 3'-二脫氧肌甘、2', 3'-二脫氧胸腺核苷，蛋白酶抑制劑諸如瑞妥諾唯 (ritonavir)、因氏拿唯 (indinavir)、141W94、年吩拿唯 (nelfinavir)、山奎拿唯 (sanquinavir) 及 3A-[(3R*(1S, 2R*))]-[3-[(4-胺基苯基)磺醯基](2-甲基丙基)胺基]-2-羥基苯甲基)丙基]胺基甲酸、四氫-3-呋喃酯 (141W94)、噁塞稜 (oxathiolane) 核苷同質物諸如 (-)-順-1-(2-羥甲基)-1,3-噁塞稜-5基) 胞嘧啶 (拉明唯啶 (lamivudine)) 或順-1-(2-(羥甲基)-1,3-噁塞稜-5-基)-5-氟原子胞嘧啶 (FTC)、3'-脫氧-3'-氟胸腺核苷、5-氯-2', 3'-二脫氧-3'-氟尿嘧啶核苷、(-)-順-4-[2-胺基-6-(環丙胺基)-9H-嘌呤-9-基]-2-環戊烯-1-甲醇、瑞伯唯林 (ribavirin)、9-[4-羥基-2-(羥甲基)丁-1-基]鳥嘌呤 (H2G)、tat 抑制劑諸如 7-氯-5-(2-吡啶基)-3H-1,4-苯並二氮雜草-2-(H) 酮 (Ro5-3335)、7-氯-1,3-二氫-5-(1H-吡咯-2-基)-3H-1,4-苯並二氮雜草-2-胺 (Ro24-7429)、干

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

長

訂

後

五、發明說明 (24)

擾素諸如 (α - 干擾素、腎排出抑制劑諸如普若本西 (probenecid)、核苷輸送抑制劑諸如二吡啶達摩 (dipyridamole); 盤托西弗林 (pentoxifylline)、N - 乙醯基半胱胺酸 (NAC)、普若半胱胺酸 (Procysteine)、(α - 推可山汀 (trichosanthen)、磷基甲酸、及免疫調節劑諸如間白素 II 或胸腺素、粒性細胞巨噬細胞菌落刺激因子、促紅血球生成素、可溶性 CD 4 及其遺傳工程衍生物、或非核苷性逆轉錄酶抑制劑諸如尼唯平 (nevirapine) (B1 - RG - 587)、洛唯瑞 (loviride) (α - APA) 及得列尿嘧啶核苷 (BHAP) 及磷基甲酸。

本發明化合物亦可於已服用吉多維啉 (zidovudine) (AZT) 及 / 或 3TC 之 AIDS 患者體內用以治療 HCMV 及 HSV - 1 感染。與 AZT 結合治療可提供毒性低於健西克唯 (gancyclovir) 與 AZT 結合治療之優點。本發明化合物與 AZT 結合可於培養之人類細胞中產生較單獨使用任一藥物時低之胞毒性 (即拮抗作用)。相反地，健西克唯 (gancyclovir) 與 AZT 結合可於人類細胞中產生較單獨使用任一藥物時高之胞毒性。

本發明亦提供一種於受病毒感染之細胞內或細胞群內降低或抑制病毒複製及增殖之方法，其係使該細胞或細胞群與有效量之本發明化合物於適當之條件下接觸，以抑制該病毒複製及增殖。熟習此技藝者可藉著注意病毒滴定度之降低及受感染細胞相對於未經治療之受感染細胞之存活率增量而輕易決定病毒複製及增殖被降低及受抑制之時間

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (25)

。檢定病毒滴定度之方法係熟習此技藝者已知而說明於下文。已知藉著抑制及降低病毒複制及增殖，亦同時降低並抑制病毒感染力，而該細胞適當地接受病毒感染之治療。亦治療結合病原。於一具體實例中，治療或預防疱疹型病毒諸如 H C M V、肝炎病毒例如 B 型肝炎病毒 (H B V) 或 H S V - 1 感染。

於本發明中，“細胞”用以包括但不限於哺乳類細胞例如小白鼠細胞、牛細胞、大白鼠細胞、土撥鼠細胞、猴類細胞或人類細胞。本發明化合物、組成物及方法可有效地治療之病毒包括 D N A 及 R N A 病毒，尤其是疱疹型病毒。疱疹型病毒或疱疹病毒科 (herpesviridae) 之實例有單純疱疹病毒 1 (H S V - 1)、單純疱疹病毒 2 (H S V - 2)、水痘病毒 (V Z V)、Epstein-Barr 病毒 (E B V)、人類巨細胞病毒 (H C M V)、人類疱疹病毒 6 (H H V - 6)、人類疱疹病毒 7 (H H V - 7)、及人類疱疹病毒 8 (H H V - 8)。本發明化合物特別可用於治療 H C M V 及 H S V - 1 感染，及結合病原諸如再狹窄。亦適用於治療肝炎所併發之疾病諸如肝細胞癌 (參照美國專利第 5, 679, 342 號)。

熟習此技藝者可輕易決定有效量，而視該細胞、欲處理之病毒及治療之目的而定。例如，於細胞培養中用藥時，重點是藥物之劑量不能對該細胞產生胞毒性。

“適當條件”包括體外、活體外或體內。於體外進行該方法時，可藉著使用可於該細胞或細胞培養物中有效地

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (26)

抑制病毒複製及增殖之量的化合物培育該細胞而進行接觸。該化合物可直接添加於培養基中或於添加於細胞之前先與載體結合。於體外使用時，該方法特別可於實驗室細胞培養中抑制病毒複製、增殖及由彼所致之感染。於活體外使用時，該化合物可於血液及血漿輸入患者體內之前用以抑制病毒複製及增殖。

於體外使用該化合物及方法亦提供一種強效之生物檢定方法，以篩選提供相同或增強之抗病毒活性之新穎藥物或化合物。使用下文所述之方法，於與本發明化合物相同之條件下檢定欲試驗之藥物。試驗藥物之抗病毒性及胞毒性可與本發明化合物比較。

雖然下文顯示該化合物特別可用於對抗 H C M V 及 H S V - 1，但本發明範圍亦包括使用本發明化合物以本發明所描述之方法及其他熟習此技藝者已知之方法有效地治療其他病毒。可如本發明所描述般地治療而包括於本發明範圍內之其他病毒包括所有疱疹類病毒，及人類免疫不全病毒 (H I V) 及肝炎病毒，例如 B 型肝炎病毒 (H B V)。測定本發明任一化合物對抗 H B V 之效能的方法係為技藝界所熟知；參照例如 Daluge 於美國專利第 5,399,580 號所描述之方法。

其他可如本發明所描述般地治療之肝炎病毒成員係為 C 型肝炎病毒 (H C V)。Houghton 於美國專利第 5,679,342 號中詳細描述用於受 H C V 感染之體外細胞系統之方法，其用以篩選對 H C V 最具活性之化合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

象

五、發明說明(27)

物。簡言之，該方法包括：(a) 提供含有本發明欲試驗化合物之組成物；(b) 提供可被 H C V 感染之體外細胞系統；(c) 提供含有感染性 H C V 之生物試驗；(d) 於可於 (a) 不存在下而於細胞系統中使 H C V 感染之條件下培育 (a) 及 (c) 之組成物與 (b) 細胞系統；及 (e) 於培育後偵測病毒感染之抑制。美國專利第 5,679,342 號所揭示之較佳細胞系統包括肝細胞、巨噬細胞、更佳之 Kupffer 巨噬細胞及 B 型淋巴細胞。自肝細胞器官衍生之細胞系亦適用於前述檢定。亦可使用前述檢定以於在 (a) 不存在下可使 H C V 於該細胞系中複製之條件下培育 (a) 及 (b) 之組成物後，而於培育後測定病毒複製之抑制，以測定病毒複製之抑制性。

另一個技藝界已知之用以測試化合物對抗 H C V 之抗病毒活性的方法係為例如 Lain 等人 (1991) Nucleic Acids Res. 69:1720-1726 及 Kim 等人 (1995) Biochem. Biophys. Res. Comm. 160-166 所描述之解螺旋酶。

當於人類患者體內進行該方法時，該化合物可添加於藥學上可接受之載體，全身或局部用藥於患者諸如人類患者或哺乳類諸如小白鼠、大白鼠、土撥鼠或猴子。

該組成物亦可用藥於容易或可能被病毒感染諸如 H C M V、H S V - 1 或疱疹病毒感染之患者或個體體內。因此，本發明亦提供一種於患者體內抑制病毒複製、增殖及／或病毒感染之預防方法，其係於適於抑制病毒複製、增殖或感染之條件下，將預防有效量之化合物或組成物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (28)

給用於患者。“預防有效量”係為於病毒試驗下之患者體內抑制病毒感染、複製及增殖而不對細胞及所治療之患者造成胞毒性之用量。

已知於患者或個體體內藉著預防或抑制病毒增殖、感染及複製，本發明之組成物及方法亦可提供一種治療、預防或舒緩該病毒感染所併發之症狀或疾病之方法，諸如包埋疾病、眼盲、單核球增多症、再狹窄（H C M V）；水痘、帶狀疱疹（水痘病毒）；感染性單核球增多症、淋巴腺熱、及Burkittis淋巴瘤（Epstein-Barr病毒）；唇疱疹（單純疱疹病毒1）；生殖器疱疹（單純疱疹病毒2）；幼兒玫瑰疹（人類疱疹病毒6、人類疱疹病毒7）；卡波西氏（kaposi）肉瘤（人類疱疹病毒8）。因此，本發明亦提供一種舒緩、預防或治療病毒感染所併發之疾病或症狀之方法，例如H C M V、H S V - 1及疱疹病毒感染，例如再狹窄、潛在感染（諸如視網膜感染、腸胃感染、肺炎、C N S感染或肝損傷）及子宮內感染，其係於適於舒緩、預防或治療該疾病或症狀之條件下給用有效量之本發明化合物。

再狹窄係為血管壁受傷後之血管狹窄，例如氣球式血管造型術或其他外科手術所致之損傷，其特徵為所治療之血管壁中平滑肌細胞過量增殖。血管造型術後之再狹窄（R F A）係於使用氣球式血管造型術治療冠狀動脈疾病之患者體內發生。根據推論，於許多患有R F A之患者體內，患者之病毒感染，尤其是C M V及／或H H V - 6於所

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

表

訂

象

五、發明說明 (29)

治療之冠狀血管之平滑肌細胞增殖中扮演著重要角色。

再狹窄可於數種外科手術後發生，例如移植、靜脈接枝、冠狀動脈分流接枝、及最常見之血管造型術後。

血管造型術係為一種外科手術，其中末梢、腎臟及冠狀血管中之動脈硬化性狹窄係藉著一般使用加壓氣球式導管將位於血管壁之血塊壓縮及／或擠碎而開通。不幸地，於25至50%情況下，尤其是涉及冠狀血管者，所治療之血管於數個月內再狹窄，而需重複手術。為了減少或預防血管造型術後之再狹窄，已有人使用氣球式導管之取代物，諸如脈衝式雷射及旋轉式裁切器，但成就極為有限。亦嚐試使用數種藥物包括抗凝血劑及血管舒張劑，但結果令人失望或不明確。

現在根據體外及體內研究所得之證據顯示再狹窄係為多因性過程。數種細胞激動素及生長因子一起作用，刺激血管平滑肌細胞(SMC)聚集角增殖，產生胞外基質，其累積而阻塞血管。此外，生長抑制劑用以抑制SMC之增殖及胞外基質之產生。因此，本發明化合物可於敏感性患者或個體體內用以預防或治療再狹窄。

於體內用藥可使用單一劑量進行，治療過程可係為連續式或間斷式。測定最有效之方式及用藥劑量之方法係為熟習此技藝者所熟知，而根據用以治療之組成物、標的病毒、治療目的、欲治療之標的細胞、及欲治療之患者而定。單次或多次用藥可使用由指定醫師所選擇之劑量及方式進行。適當之劑量調配物及用藥方法描述於下文。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

象

五、發明說明 (30)

本發明皆對 H C M V 疱疹病毒感染及 H S V - 1 具有抗病毒活性，其中許多具有可接受之胞毒性。已知相對於胞毒性具有相對高抗病毒活性即良好選擇性之本發明化合物較佳。亦已知本發明之抗病毒治療包括治療病毒性感染，及於特定情況下可能需要之預防性地治療，例如於免疫受抑制之患者諸如骨髓及器官移植患者及特別容易被 H M C V、疱疹病毒、或 H S V - 1 感染之潛在 H I V 患者。

本發明化合物及組成物可用於製造藥物及於人類及其他動物體內進行抗病毒治療，其係根據習用方法用藥，諸如醫藥組成物中之活性成分。

該醫藥組成物可局部、經口、鼻內、非經腸或吸入治療而用藥，而可採用錠劑、片劑、顆粒、膠囊、丸劑、安瓿、栓劑或氣溶膠形式。亦可採用軟膏、凝膠、糊劑、乳劑、噴劑、洗劑、懸浮液、活性成分於水性或非水性稀釋劑中之溶液及乳液、糖漿、顆粒粉劑形式。除本發明化合物外，該醫藥組成物亦可含有其他醫藥活性化合物或多種本發明化合物。

詳言之，且有本發明通式之化合物亦指一種活性成分，其可任何適當之路徑用以治療，包括經口、直腸、經鼻、局部（包括經皮、氣溶膠、經頰及舌下）、陰道、非經腸（包括皮下、肌內、靜脈內及皮內）及肺部路徑。

前述病毒感染例如 H C M V 及 H S V - 1 所適用之劑量通常介於患者每公斤體重每日約 0.1 至約 250 毫克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

表

訂

良

五、發明說明§1)

之範圍內，以介於患者每公斤體重每日約 1 至約 1 0 0 毫克之範圍內為佳，而介於患者每公斤體重每日約 5 至約 2 0 毫克之範圍內最佳。除非另有陳述，否則該活性成分之所有重量皆係以具有本發明通式之親代化合物之鹽類或酯類計算，而該重量成比例地增加。所需劑量於一日內使用兩次、三次、四次、五次、六次或多次副劑量用藥為佳。此等副劑量可使用單元劑量形式用藥，例如每個單元劑量形式含有約 1 0 至約 1 0 0 0 毫克，較佳約 2 0 至約 5 0 0 毫克而最佳約 1 0 0 至約 4 0 0 毫克活性成分。已知本發明化合物及組成物之適當劑量可根據病毒感染之種類及嚴重性決定，而每個患者皆不相同。決定最佳劑量通常包括使治療效果與本發明抗病毒性治療之任何副作用達到平衡。

該活性成分理論上應用藥以達到約 2 毫莫耳濃度至約 1 0 0 毫莫耳濃度之活性化合物尖峰血液濃度，以約 5 毫莫耳濃度至約 7 0 毫莫耳濃度為佳，而約 1 毫莫耳濃度至約 5 0 毫莫耳濃度最佳。可例如藉著靜脈內注射約 0 . 1 至約 5 % 活性成分於選擇性之鹽水中之溶液或經口用藥例如每公斤含有約 0 . 1 至約 2 5 0 毫克之活性成分之錠劑、膠囊或糖漿而達成此種目標。所需之血液濃度可藉著連續注射以提供約 0 . 0 1 至約 5 . 0 毫克／公斤／小時或間斷式地注射每公斤含有約 0 . 4 至約 1 5 毫克活性成分之藥物而保持。操作性組合之用途係用以提供一種治療性組合物，其對各成分抗病毒劑之總劑量需求較單獨使用個

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 32)

別治療性化合物或藥物時所需者低，藉以降低副作用，例如胞毒性。

雖然該活性成分可單獨用藥，但其可為包含至少一種前述活性成分及一或多種藥學上可接受之載體及選擇性之其他治療藥物之醫藥調配物。每一種載體皆需為“可接受”，以與調配物中之其他成分相容，而不傷害患者。

調配物包括適於經口、直腸、經鼻、局部（包括經皮、經頰及舌下）、陰道、非經腸（包括皮下、肌內、靜脈內及皮內）及肺部路徑。該調配物可簡便地以單元劑量形式存在，而可藉任何醫藥界已知之方法製備。該方法包括使該活性成分與構成一或多種輔助成分之載體結合之步驟。該調配物通常係藉著均勻並充分混合該活性成分與液體載體或細粉狀載體或兩者而製備，若需要則使產物成型。

本發明適於經口用藥之調配物可為不連續單元諸如膠囊、扁囊或錠劑，各含有預定量之活性成分；粉末或顆粒；於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或水包油乳液或油包水乳液。該活性成分亦可為大型丸劑、藥漿或糊劑。

錠劑可藉著壓錠或模塑製造，選擇性地使用一或多種輔助成分。壓錠可藉著於適當之機器中壓製自由流動形式之活性成分諸如粉末或顆粒而製備，選擇性地混合黏合劑（例如 povidone、明膠、羥丙基甲基纖維素）、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑（例如澱粉羧基乙酸鈉、交聯之 povidone、交聯之羧甲基纖維素鈉）、界面活性劑或分散

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 §3)

劑。模壓錠可藉著於適當之機器中模塑經惰性液體稀釋劑潤溼之粉狀化合物混合物而製造。該錠劑可選擇性地塗覆或標記，而可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素調配以緩慢或控制性地釋放該活性成分，以提供所需之釋放性能。錠劑可選擇性地提供腸塗層，以於一部分腸中而非於胃中釋放。

適於於口腔中局部用藥之調配物包括片劑，其包含位於調味基質通常係為蔗糖及阿拉伯糖或黃耆膠中之活性成分；糖錠，其包含位於惰性基質諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯糖中之活性成分；及口腔洗劑，其包含位於適當之液體載體中之活性成分。

本發明用於局部用藥之醫藥組成物可調配為軟膏、乳劑、洗劑、粉末、溶液、糊劑、凝膠、噴劑、氣溶膠或油形式。或一調配物可包括貼劑或敷料，諸如浸漬活性成分及選擇性之一或多種賦形劑或稀釋劑之繃帶或貼片。

眼部或其他外部組織例如口腔及皮膚感染時，該調配物以局部軟膏或乳霜施用為佳，其含有例如約 0.075 至約 20 重量百分比之活性成分，以約 0.2 至約 25 重量百分比為佳，而約 0.5 至約 10 重量百分比最佳。調配成軟膏時，該活性成分可與石蠟或與水可相溶混之軟膏基質一起使用。或該活性成分可與水包油乳霜基質一起調配成乳霜。

若需要，則該乳霜基質之水相可包含例如至少約 30 重量百分比之多元醇，即具有兩個或多個羥基之醇諸如丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 34)

二 醇、丁 烷 - 1 , 3 - 二 醇、甘 露 糖 醇、花 楸 糖 醇、甘 油及聚乙二 醇及其混 合物。該局 部用調配 物可視需 要包括增 進該活 性成分被 皮膚或其 他欲治療 區域吸收 或滲透之 化合物。該 皮膚滲透 促進劑之 實例包括 二甲基亞 碲及相關 同質物。

本發明乳 液之油相 可根據已 知方式由 已知之成 分構成。雖然此 相可僅包 含乳化劑 (亦稱為乳 化劑)，但 期望其包 含至少一 種乳化劑 與脂肪或 油或同時 有脂肪及 油之混合 物。同時 包含親水 性乳化劑 與作為安 定劑之親 脂性乳化 劑為佳。 同時包含 油及脂肪 亦佳。含 有或不含 安定劑之 乳化劑構 成所謂之 乳化蠟， 而該蠟與 油及／或 脂肪一起 構成所謂 之乳化軟 膏基質， 其形成該 乳霜調配 物之油分 散相。

可用於本 發明調配 物之乳化 劑及乳化 安定劑包 括 Tween 60, Span 80、十六基硬脂醇、十四醇、甘油單硬脂酸酯及硫酸月桂酯鈉。

適於調配 物之油及 脂之選擇 係根據所 需之化粧 性質決定，因為該 活性化合物 於大部分 油如醫藥 乳液調配 物中所用 者中之溶 解度極低。因此，該 乳霜應為 非油性、 不沾染而 可洗滌之 產物，具 有適當之 黏度，以 避免自導 管或其他 容器漏出。可 使用直鏈 或分枝鏈 單一或二 元烷基酯，諸如 二 - 異己二酸 酯、硬脂 酸異十六 酯、椰子 脂肪酸丙 二醇二酯、 十四酸異 丙酯、油 酸癸酯、 棕櫚酸異 丙酯、硬 脂酸丁酯、 棕櫚酸 2 - 乙基己 酯或分枝 鏈酯之摻 合物稱為 Crodamol CAP，最後三種 係為較佳 酯類。此 等物質可 視所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 \$5)

需性質而單獨或結合使用。或可使用高熔點液體，諸如白軟石蠟及／或液體石蠟或其他無機油。

適於眼部局部用藥之調配物亦包括眼用滴劑，其中該活性成分溶解或懸浮於適當之載體中，尤其是供活性成分使用之水性溶劑。該活性成分於該調配物中之含量係為約 0.5 至約 20 重量百分比，以約 0.5 至約 10 重量百分比為佳，尤其是約 1.5 重量百分比。

供直腸用藥之調配物可為含有適當基質之栓劑，包含例如可可脂或水楊酸酯。

適於陰道用藥之調配物可為子宮托、棉球、乳霜、凝膠、糊劑、發泡物或噴劑，除活性成分外另含有技藝界已知適當之載體。

適於經鼻用藥之調配物，其中載體係為固體，包括粒徑介於例如約 20 至約 500 微米範圍內之粗粉，以吸入之方式用藥，即自接近鼻部之粉末容器迅速吸入鼻通道。其中載體係為用藥液體之適當調配物例如鼻噴劑、鼻滴劑，或使用霧化器之氣溶膠用藥，包括活性成分之水溶液或油溶液。

適於非經腸用藥之調配物包括水性及非水性等張無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑及溶質，其使該調配物與患者之血液等張；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包含懸浮劑及稠化劑，及脂質體或其他微粒系統，其係經設計以將該化合物輸送至血液成分或一或多種器官。該調配物可置於單劑或多劑密封容器中，例如安瓿

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 §6)

或唯耳瓶 (vial)，並可儲存於冷凍乾燥 (冷凍乾燥) 條件下，而於使用前添加無菌液體載體，例如注射用水。暫時注射溶液及懸浮液可自前述無菌粉末、顆粒及錠劑製備。

較佳單元劑量調配物係為含有前述日劑量或單元劑日劑量或其適當之分率之活性成分。

已知除了前文所特別描述之成分外，本發明調配物可包含其他習用於技藝界中所研究之調配物種類之藥物，例如適於經口用藥者包括該等其他藥物，如甜味劑、稠化劑及調味劑。

本發明調配物之化合物亦可為適用於獸醫調配物之形式，其可藉著例如習用於技藝界之方法製備。

C、本發明抗病毒性化合物之製備方法

已知 2，3，5 - 三 - O - 乙醯基呋喃葡萄糖基核苷可藉著修飾 Vorbruggen 方法而自 1，2，3，5 - 四 - O - 乙醯基糖甘製備 (參照 Vorbruggen, H.; Krolikiewicz, K.; Bennua, B. 使用三氟甲磺酸三甲基甲矽烷酯及過氨酸酯作為催化劑合成核苷之方法，Chem. Ber. 1981, 114:1234-55)。於大部分情況下，相對於 1' - 雜環部分及 2' - O - 乙醯基之異頭結構以順式為多 (參照 Baker, B. R.; Joseph, J. P.; Schaub, R. E.; Williams, J. H. Puromycin Synthetic Studies. V. 6 - 二甲基胺基 - 9 - (2' - 乙醯基胺基 - β - D - 吡喃葡萄糖基) 嘌呤，J. Org. Chem. 1954, 19, 1786-1792)。就此研究言之，製備四 - O - 乙醯基 - D - 來蘇呋喃糖 (化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明書(7)

合物 2 b) 及四 - O - 乙醯基 - L - 來蘇呋喃糖 (化合物 2 a) 以於相同縮合中充作葡萄糖基給予體。

自市售 D - 來蘇糖開始，使用 Guthrie 及 Smith 所發展之方法於三步驟中製備四 - O - 乙醯基 - D - 來蘇呋喃糖 (化合物 2 b) (參照 Kopszalka, G.W.; Chamberlain, S.D.; Daluge, S.M.; Boyd, F.L.; Tidwell, J.H.; Martin, M.T.; Harvey, R.J.; Frick, L.W.; Perkins, D.G.; Wang, L.H.; Drach, J.C.; Townsend, L.B.; Biron, K.K. 用於治療人類巨細胞病毒感染之苯並咪唑類，於 XII International Roundtable: Nucleosides, Nucleotides and their Biological Applications, La Jolla, CA, September 1996. 如所記錄般地進行該合成後，由 ^1H NMR 測定得到呋喃糖與吡喃糖異構物個別 3 : 1 之混合物。為了使有利於呋喃糖異構物之條件最佳化，此方法之第一個步驟中之 Dowex-50 酸性離子交換樹脂及乙醯基氨以硫酸取代。將該新穎條件置入該三步驟方法中，產生以 ^1H NMR 測定為 1 : 5 : 1 (dowex) 及 5 : 1 (乙醯基氨) 之呋喃糖 / 吡喃糖比例。因為每一種情況下皆形成吡喃糖異構物，故證實該硫酸或乙醯基氨條件充分，於矽膠層析後得到約 50 % 總產率之化合物 2 b 異頭物混合物。

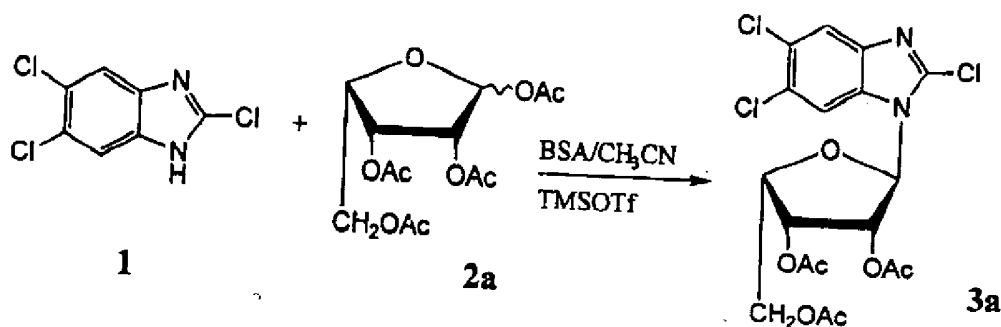
使用製備 TCRB 之方法 (參照 Townsend, L.B.; Devivar, R.V.; Turk, S.T.; Nassiri, M.R.; Drach, J.C. 特定之 2, 5, 6 - 三鹵基 - 1 - (β - D - 呋喃核糖基) 苯並咪唑類之設計、合成、及抗病毒活性，J. Med. Chem. 1995, 38, 4098-4105 及 Kawashima, E.; Gupta, P.K.; Devivar, R.V.; Townsend,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明書(8)

L.B.2,5,6-三氯苯並咪唑, Nucleic Acid Chemistry; part 4; Townsend, L.B., Tipson, R.S., Eds.; John Wiley and Sons: New York, 1991, p24-26), 2,5,6-三氯苯並咪唑 (TCB, 化合物 1, 參照 Kawashima, E.; Gupta, P.K.; Devivar, R.V.; Townsend, L.B. 2,5,6-三氯苯並咪唑, Nucleic Acid Chemistry; part 4; Townsend, L.B., Tipson, R.S., Eds.; John Wiley and Sons: New York, 1991, p24-26) 以雙(三甲基甲矽烷基)乙醯胺 (BSA, 參照 Vorbruggen, H.; Hofle, G. 核苷合成之機構, Chem. Ber. 1981, 114, 1256-1268) 於無水乙腈中甲矽烷基化, 之後於三氟甲磺酸 (TMSOTf) 存在下使用化合物 2b 糖基化, 產生化合物 3b, 1-(2', 3', 5'-三-O-乙醯基- α -D-來蘇呋喃糖基)-2, 5, 6-三氯苯並咪唑。依據相同方式製備化合物 3a 1-(2', 3', 5'-三-O-乙醯基- α -L-來蘇呋喃糖基)-2, 5, 6-三氯苯並咪唑。



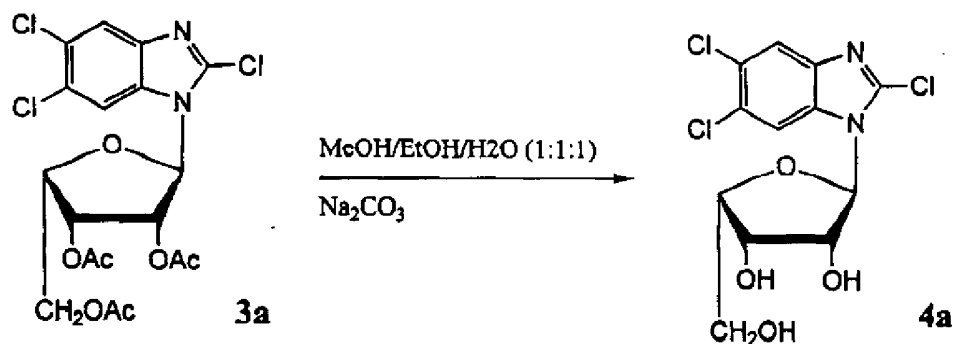
化合物 3b 於鹼性條件下脫保護產生 1-(α -D-來蘇呋喃糖基)-2, 5, 6-三氯苯並咪唑 (化合物 4b)。相同地, 化合物 3a 脫保護產生 1-(α -L-來蘇呋喃糖基)-2, 5, 6-三氯苯並咪唑 (化合物 4a)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

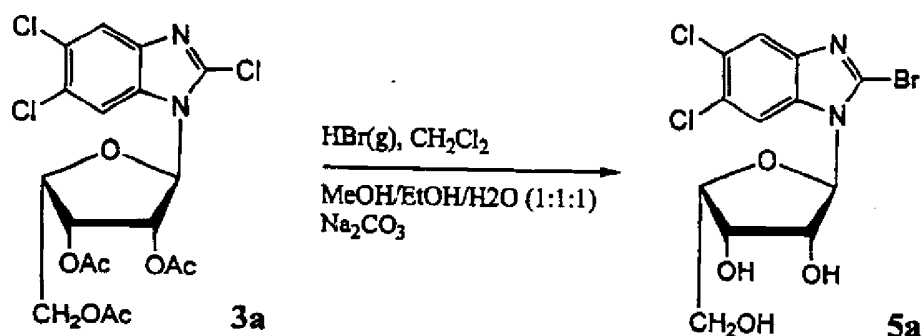
訂

五、發明說明 §9)

)。



如前文所述（參照 D.; Ralph, J.T. 2-氯苯並咪唑類之親核性置換反應，第一部分，苯並咪唑林-2-酮及 2-烷氧基苯並咪唑類之形成，J.Chem.Soc. 1965, 236-239），1-經取代之 2, 5, 6-三氯苯並咪唑類之 2-氯基取代基可簡便地由各種親核劑所置換。根據此項研究，化合物 3b 於二氯甲烷中以無水氫溴酸處理，之後於鹼性條件下脫保護，產生 2-溴-5, 6-二氯-1-(α -D-來蘇呋喃糖基)苯並咪唑（化合物 5b）。同樣處理化合物 3a 產生 2-溴-5, 6-二氯-1-(α -L-來蘇呋喃糖基)苯並咪唑（化合物 5a）。



此外，該甲胺基衍生物，1-(α -D-來蘇呋喃糖基)-2-甲胺基-5, 6-二氯苯並咪唑（化合物 6b）係藉著於密封容器中以 33% 甲基胺/乙醇處理化合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

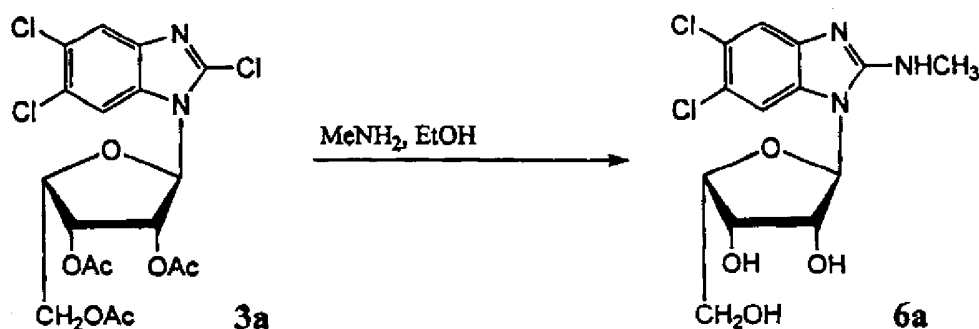
裝

訂

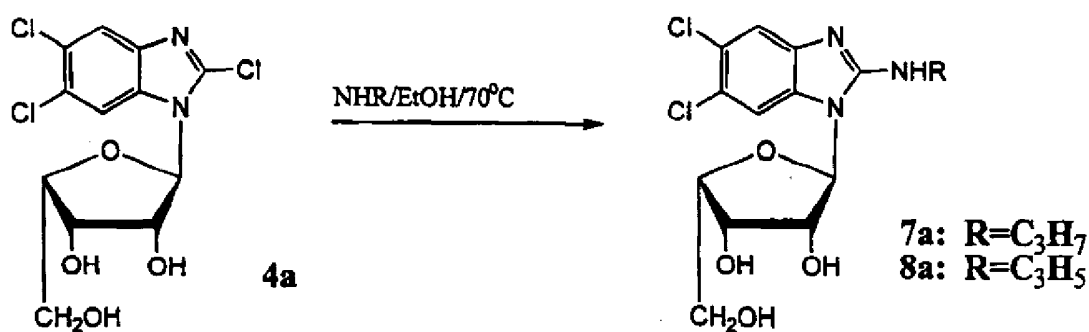
及

五、發明說明 (40)

3 b 而於單步驟中製備。化合物 6 a，1 - (α - L - 來蘇呔喃糖基) - 2 - 甲胺基 - 5，6 - 二氯苯並咪唑係根據相同方式自化合物 3 a 製備。



異丙胺基衍生物，1 - (α - D - 來蘇呔喃糖基) - 2 - 異丙胺基 - 5，6 - 二氯苯並咪唑 (化合物 7 b) 及環丙胺基衍生物，1 - (α - D - 來蘇呔喃糖基) - 2 - 環丙胺基 - 5，6 - 二氯苯並咪唑 (化合物 8 b) 係於乙醇中簡便地以適當之一級胺處理經脫保護之核苷，化合物 4 b，而製備。相同地，自化合物 4 a 製備 1 - (α - L - 來蘇呔喃糖基) - 2 - 異丙胺基 - 5，6 - 二氯苯並咪唑 (化合物 7 a) 及 1 - (α - L - 來蘇呔喃糖基) - 2 - 環丙胺基 - 5，6 - 二氯苯並咪唑 (化合物 8 a)。



此外，該 2 - 硫基衍生物，1 - (α - D - 來蘇呔喃糖基) - 2 - 硫基 - 5，6 - 二氯苯並咪唑 (化合物 9 b

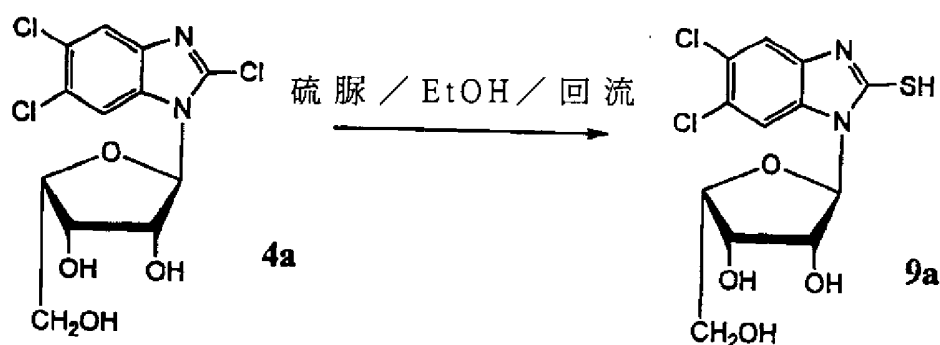
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

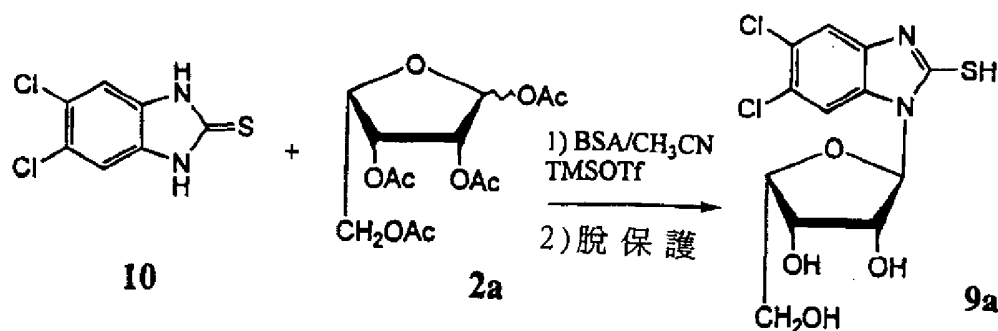
訂

五、發明說明 (41)

係藉著於乙醇／硫脲混合物中於回流溫度下加熱化合物 4 b 歷經 19 小時而製備。同法製備化合物 9 a，1 - (α - L - 來蘇呋喃糖基) - 2 - 硫基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑。



化合物 9 b 亦可使用市售 5, 6 - 二氯苯並咪唑 - 2 - 硫酮開始製備 (化合物 10, 參照 R.V.; Kawashima, E.; Revankar, G.R.; Breitenbach, J.M.; Kreske, E.D.; Drach, J.C.; Townsend, L.B. 苯並咪唑核糖核酸類：特定 2 - (烷硫基) - 及 2 - (苄硫基) - 5, 6 - 二氯 - β - D - 呋喃核糖基) 苯並咪唑類之設計、合成及抗病毒活性, J. Med. Chem. 1994, 37, 2942 - 2948), 其係於無水乙腈中以 BSA 甲矽烷基化，之後於 TMSOTf 存在下使用化合物 2 b 糖基化，於脫保護後產生化合物 9 b。此項結果明確地證實該糖基化部位係位於 N - 1 而非 2 - 硫基位置。同法亦製備化合物 9 a。

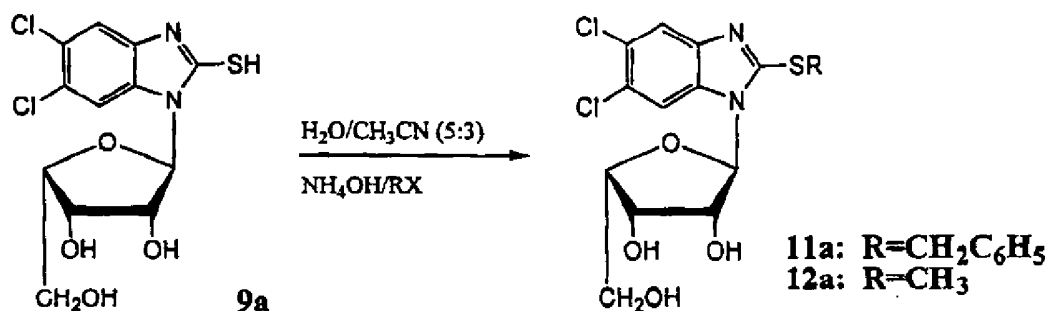


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (42)

最後，於乙腈／水中使用 NH_4OH 處理化合物 9 b，之後以苄基溴或甲基碘進行烷基化，而個別產生 2-苄硫基-5,6-二氯-1-(α -D-來蘇呋喃糖基)苯並咪唑 (化合物 11 b) 及 5,6-二氯-1-(α -D-來蘇呋喃糖基)-2-(甲硫基)苯並咪唑 (化合物 12 b)。相同地，自化合物 9 a 製備 2-苄硫基-5,6-二氯-1-(α -L-來蘇呋喃糖基)苯並咪唑 (化合物 11 a) 及 5,6-二氯-1-(α -L-來蘇呋喃糖基)-2-(甲硫基)苯並咪唑 (化合物 12 a)。

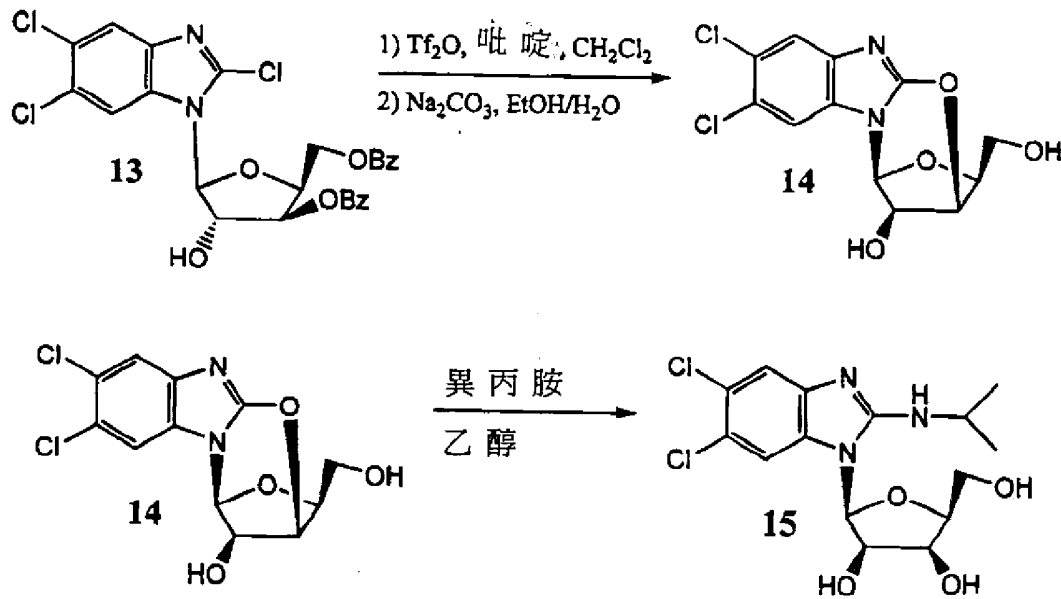


於另一項研究中， β -L-同質物係藉著先使用水合肼、吡啶及乙酸形成 2,5,6-三氯-1-(3',5'-二-O-苄甲醯基- β -L-呋喃木糖基)苯並咪唑 (化合物 13) 而製備。化合物 13 隨後於二氯甲烷中與三氯甲磺酸酐及吡啶反應，而得到 2',3'-O-環-5,6-二氯-1-(β -L-來蘇呋喃糖基)苯並咪唑 (化合物 14)。化合物 14 接著於乙醇中與異丙胺反應，產生 2-異丙胺基-5,6-二氯-1-(β -L-來蘇呋喃糖基)苯並咪唑 (化合物 15)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (43)



該等化合物之異頭結構係根據 Baker 氏規則命名 (參照 Baker, B.R.; Joseph, J.P.; Schaub, R.E.; William, J.H.

Puromycin Synthetic Studies. V. 6 - 二甲基胺基 - 9 - (2'-乙醯胺基 - β - D - 吡喃葡萄糖基) 嘌呤, J.Org.Chem. 1954, 19, 1786-1792), 而由 NOE 實驗確認 (參照 Rosemeyer, H.; Toth, G.; Seela, F. 使用 NOE 差示分光光度計命名 D - 核糖基 - 、阿拉伯糖基 - 、2'-脫氧核糖基 - 及 2', 3'-二脫氧核糖基核苷酸之異頭結構, Nucleosides, Nucleotides 1989, 8, 587-597)。

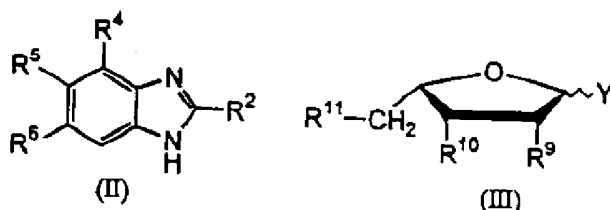
於一具體實例中, 本發明有關一種製備本發明 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑化合物之方法, 該方法包括步驟:

(a) 譴式 (II) 之化合物與通式 (III) 之化合物反應,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (44)



其中 R^2 選自包括 $-Cl$ 、 $-Br$ 及 $=S$ ，而 R^9 、 R^{10} 或 R^{11} 個別相同或相異，而係為 $-H$ 或羥基保護基；及

(b) 隨後進行一或多個以下步驟：

(i) 自 (a) 之產物移除存在之一或多個羥基保護基；

(ii) (a) 之產物與 HX 反應，其中 X 係選自包括 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 及 $-I$ ；

(iii) (a) 之產物與 R^8NH_2 反應，其中 R^8 係為 $-H$ 或具有 1 - 6 個碳原子之直鏈、分枝鏈或環狀烷基；

(iv) (a) 之產物與 $H_2NC(S)NH_2$ 反應；

(v) (a) 之產物與 $C_6H_5CH_2X$ 反應，其中 X 係選自包括 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 及 $-I$ ；

(vi) (b) (iv) 之產物與 $C_6H_5CH_2X$ 反應，其中 X 係選自包括 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 及 $-I$ ；

(vii) (a) 之產物與 CH_3I 反應；及

(viii) (b) (iv) 之產物與 CH_3I 反應。

一般化學方法

熔點係於 Thomas-Hoover 裝置上測定且不經校正。層析

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

後

五、發明說明 (45)

使用矽膠 SilicAR 40-63 微米 230-400 目 (Mallinckrodt)。於預先標記之 SilicAR 7GF 板 (Analtech, Newark, DE) 上進行薄層層析 (TLC)。TLC 板係於下述系統中顯影：系統 1 (2% MeOH / CHCl₃, v/v)、系統 2 (10% MeOH / CHCl₃, v/v)、系統 3 (35% EtOAc / 己烷, v/v)、系統 4 (25% EtOAc / 己烷, v/v)、系統 5 (5% MeOH / CHCl₃, v/v)、系統 6 (15% MeOH / CHCl₃, v/v)、系統 7 (20% EtOAc / 己烷, v/v) 及系統 8 (50% EtOAc / 己烷, v/v)。化合物藉著照射紫外光或藉著使用 10% 硫酸甲醇溶液處理，之後於熱板上烘烤而顯影。除非另有陳述，否則於減壓（水抽氣機）下使用不超過 45 °C 之浴溫進行蒸發。於 Bruker 200, 300, 360, 或 500 MHz 裝置上記錄 ¹H NMR 光譜。化學偏移係以相對於溶劑 DMSO-d₆ (d = 2.50) 之標準化學偏移之每百萬分之份數表示。除化合物 6a 外，所有 ¹H NMR 確認皆係使用同核去偶聯實驗進行，其係以 COSY 實驗確認。微量分析結果（列示於表 1）係由 University of Michigan, Department of Chemistry 進行，介於理論值之 ± 0.4% 範圍內，除非另有陳述。除非另有陳述，否則所有材料皆係市售品。

實施例

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

表

訂

五、發明說明 (46)

以下實施例描述本發明抗病毒性化合物，其僅供說明而非限制。

化合物 3 a

1 - (2 , 3 , 5 - 三 - O - 乙 醯 基 - α - L - 來 蘇 呔 喃 糖 基) - 2 , 5 , 6 - 三 氯 苯 並 咪 唑

裝置有克萊森適配器 (claisen adapter) 及攪拌器之 500 毫升圓底燒瓶抽真空並以氬回沖。2, 5, 6 - 三氯苯並咪唑 (Kawashima, E.; Gupta, P.K.; Devivar, R.V.; Townsend, L.B. 2, 5, 6 - 三氯苯並咪唑, Nucleic Acid Chemistry; part 4; Townsend, L.B., Tipson, R.S., Eds.; John Wiley and Sons: New York, 1991, p24-26) (化合物 1 , 1 . 74 克 , 7 . 85 毫莫耳) 懸浮於無水 CH_3CN (100 毫升) 中 , 經由注射器逐滴添加雙 (三甲基甲矽烷基) 乙醯胺 (1 . 94 毫升 , 8 . 84 毫莫耳) , 此時雜環進入溶液中。1, 2, 3, 5 - 四 - O - 乙醯基 - L - 來蘇呔喃糖 (參照 Kam, B.L.; Barascut, J.-L.; Imbach, J.-L. , 四 - O - 乙醯基 - D - 醛戊呔喃糖之一般合成及單離方法、及 N.M.R. 光譜研究, Carbohydrate Res. 1979, 69, 135-142) (化合物 2 a , 3 . 25 克 , 10 . 2 毫莫耳) 溶於 CH_3CN (50 毫升) 中之溶液添加於該攪拌溶液中 , 之後立即進行 TMSOTf (1 . 8 毫升 , 9 . 3 毫莫耳) 。歷經 20 小時後 , 於減壓下蒸發溶劑 , 產生黃色殘留物。此殘留物溶於乙酸乙酯 (100 毫升) 中 , 連續以水、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (47)

NaHCO₃ (飽和) 及鹽水洗滌 (各 1 × 75 毫升)。有機層以硫酸鎂乾燥，於減壓下蒸發溶劑產生黃色油。該油進行管柱層析 (3 × 25 厘米，溶劑系統 3)，結合適當之提分產生 2.59 克 (67%) 化合物 3a 之黃色玻璃狀物質。該玻璃狀物質不進行純化而直接使用於後續反應中。R_f = 0.80 (溶劑系統 1)。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.28 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 5.97 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

化合物 3b

1 - (2, 3, 5 - 三 - O - 乙醯基 - α - D - 來蘇呔喃糖基) - 2, 5, 6 - 三氯苯並咪唑

方法與化合物 3a 所描述者相同，不同處係使用化合物 2b 取代化合物 2a。該 TLC (於溶劑系統 3 中之共同點) 及質譜與化合物 3a 相同。產量：3.40 克 (88%) 黃色玻璃質。CHN 之 HRMS 計算值：M⁺, 478.0101。實驗值：478.0085。

化合物 4a

1 - (α - L - 來蘇呔喃糖基) - 2, 5, 6 - 三氯苯並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (48)

咪唑

於 100 毫升圓底燒瓶中裝入化合物 3 a (303 毫克, 0.65 毫莫耳), 其隨之溶於 50 毫升乙醇與水之等莫耳混合物 (v/v) 中。於攪拌溶液中添加無水碳酸鈉 (212 毫克, 2.0 毫莫耳), 反應混合物再於室溫下攪拌 3 小時。添加乙酸 (2 毫升), 於減壓下蒸發溶劑。形成之固體溶於乙酸乙酯中, 溶液連續以水、碳酸氫鈉 (飽和)、及鹽水洗滌 (各 1 × 50 毫升)。收集有機相, 以硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 真空乾燥後產生 205 毫克 (89%) 化合物 4 a 之白色發泡物。R_f = 0.30 (溶劑系統 2)。M_p: 184 - 185 °C, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.64 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 5.49 (d, 1H, J = 3.2 Hz, D₂O 可交換), 5.40 (d, 1H, J = 3.8 Hz, D₂O 可交換), 5.27 (d, 1H, J = 6.5 Hz, D₂O 可交換), 4.25 (m, 1H), 4.02 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 3.92 (m, 1H), 3.79 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 3.71 (m, 1H), HRMS calcd for C₁₂H₁₁O₄N₂Cl₃: M⁺, 351.9784

化合物 4 b

1 - (α-D-來蘇呋喃糖基) - 2, 5, 6 - 三氯苯並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (49)

咪唑

方法與化合物 4 a 相同，不同處係使用化合物 3 b (632 毫克，1.07 毫莫耳) 取代化合物 3 a。該 T L C (於溶劑系統 1 及 2 中之共同點) 及質譜與化合物 3 a 相同。產量：175 毫克 (76%) 白色發泡物。熔點：175 - 176 °C。C₁₂H₁₁O₄N₂C₁₃ 之 H R M S 計算值：M⁺，351.9784。實驗值：351.9773 (M⁺)。分析值 (C₁₂H₁₁O₄N₂C₁₃ · H₂O) C, H, N。

化合物 5 a

2 - 溴 - 5, 6 - 二氯 - 1 - (α - L - 來蘇呋喃糖基) 苯並咪唑

3 頸圓底燒瓶中裝入化合物 3 a (460 毫克，0.96 毫莫耳) 及二氯甲烷 (50 毫升)。混合物於室溫下攪拌下將無水氫溴酸緩緩發泡送入溶液中歷經 40 分鐘，關閉氣體歷經 90 分鐘，此時再打開氣體，而形成白色沉澱物。再關閉氫溴酸歷經 135 分鐘，混合物再攪拌 3 小時。此時緩緩添加碳酸氫鈉 (飽和) 直至不再產生氣體。澄清溶液以碳酸鈉 (飽和，50 毫升)，鹽水 (50 毫升) 洗滌，並以硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並於減壓下與二乙醚共蒸發，產生黃色玻璃狀物質。R_f = 0.80 (溶劑系統 1)。¹H N M R (D M S O - d₆) : δ

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

長

訂

五、發明說明(50)

8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H),
6.25 (d, 1H, $H = 7.8 \text{ Hz}$), 5.97 (m,
1H), 5.74 (m, 1H), 5.17 (m, 1H),
4.26 (m, 2H), 2.19 (s, 3H),
2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。該玻璃
狀物質隨之溶於乙醇、莫耳與水之攪拌(1:1:1)溶
液(50毫升)中。於溶液中放置碳酸鈉(380毫克,
3.6毫莫耳)。歷經100分鐘後,添加冰醋酸(
0.5毫升),於減壓下蒸發醇。添加另外25毫升冷水,
過濾混合物。形成之固體自甲醇/水再結晶,於78℃
下於減壓下乾燥兩日,產生194毫克(64%)化合物
5a之白色結晶。

$R_f = 0.06$ (溶劑系統5), $R_f = 0.30$ (溶劑系
統1)。M_p: 178-179℃, $^1\text{H NMR}$ (
DMSO- d_6): δ 8.00 (s, 1H), 7.91 (
s, 1H), 5.96 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$),
5.58 (d, 1H, $J = 6.6 \text{ Hz}$, D₂O可交換),
5.29 (d, 1H, $J = 4.3 \text{ Hz}$, D₂O可交換),
4.71 (, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.19
(m, 1H) 3.65 (m, 2H)。

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_2\text{C}\ell_2\text{Br}$ 之HRMS計算值: M^+ ,
395.9275,

實驗值: 395.9273 (M^+)。

分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_2\text{C}\ell_2\text{Br}$) C, H, N。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (51)

化合物 5 b

2 - 溴 - 5 , 6 - 二氫 - 1 - (α - D - 來蘇呋喃糖基)
 苯並咪唑

方法與化合物 5 a 相同，不同處係使用化合物 3 b 取代化合物 3 a。該 T L C (於溶劑系統 1 中之共同點) 及質譜與化合物 5 a 相同。產量：255 毫克 (84 %，兩個步驟) 白色結晶。熔點：178 - 179 °C。

$C_{12}H_{11}O_4N_2C_{12}Br$ 之 H R M S 計算值： M^+ ，
 395.9279，實驗值：395.9261 (M^+)。
 分析 ($C_{12}H_{11}O_4N_2C_{12}Br$) C, H, N。

化合物 6 a

5 , 6 - 二氫 - 1 - (α - L - 來蘇呋喃糖基) - 2 - (甲胺基) 苯並咪唑

250 毫升高壓瓶中裝入化合物 3 a (480 毫克，
 1.0 毫莫耳) 及 33 % 甲基胺 / 無水乙醇 (25 毫升)。將容器密封，反應於室溫下攪拌 16 小時。蒸發溶劑並於減壓下與己烷及二乙醚共蒸發。殘留之固體自甲醇及水混合物再結晶兩次，於 78 °C 下於減壓下乾燥產生
 259 毫克 (72 %) 化合物 6 a 之白色固體。 $R_f =$
 0.09 (溶劑系統 1)。M p : 131 - 132 °C。 ^1H
 N M R (D M S O - d_6) : δ 7.40 (s , 1 H) ,
 7.36 (s , 1 H) , 6.81 (m , 1 H , D_2O 可交

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (52)

換)，5.73 (s, 1 H, J = 8.1 Hz)，
 5.27 (d, 1 H, J = 4.4 Hz, D₂O 可交換)，
 5.24 (d, 2 H, J = 4.3 Hz, D₂O 可交換)，
 4.66 (t, 1 H, J = 5.6, D₂O 可交換)，
 4.57 (m, 1 H)，4.44 (m, 1 H)，
 4.16 (m, 1 H)，3.63 (m, 2 H)，
 2.88 (d, 3 H, J = 4.40 Hz)。分析值 (C₁₃H₁₅O₄N₃Cl₂) C, H, N。

化合物 6 b

5, 6-二氯-1-(α -D-來蘇呋喃糖基)-2-(
 甲胺基)苯並咪唑

方法與化合物 6 a 相同，不同處係使用化合物 3 b 取代化合物 3 a。該 TLC (於溶劑系統 1 中之共同點) 及質譜與化合物 6 a 相同。產量：223 毫克 (62%) 白色固體。熔點：126-128°C。分析 (C₁₃H₁₅O₄N₃Cl₂) C, H, N。

化合物 7 a

5, 6-二氯-2-異丙胺基-1-(α -L-來蘇呋喃糖基)苯並咪唑

1-(α -L-來蘇呋喃糖基)-2, 5, 6-三氯苯並咪唑 (化合物 4 a, 300 毫克, 0.85 毫莫耳) 溶於乙醇 (5 毫升) 中並添加異丙醇 (10 毫升)。將燒

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (53)

瓶密封，反應混合物於 70 °C 下攪拌兩日。混合物於減壓下蒸發，進行矽膠層析 (3 × 25 厘米)，以溶劑系統 5 洗提。於減壓下蒸發溶劑後，形成之固體於 10 毫升苯中攪拌 12 小時，過濾收集固體。於減壓下於 78 °C 下乾燥兩日產生 202 毫克 (63%) 分析純度化合物 7a。

Mp: 198 – 201 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.40 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.57 (bs, 1H, D₂O 可交換), 5.79 (m, 1H), 5.28 (m, 1H, D₂O 可交換), 5.21 (, 1H, D₂O 可交換), 4.67 (bs, 2H, D₂O 可交換), 4.54 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.68 及 3.59 (m, 2H), 1.21 (bs, 6H)。分析值 (C₁₅H₁₉O₄N₃Cl₂) C, H, N。

化合物 7b

5, 6-二氯-2-異丙胺基-1-(α-D-來蘇呋喃糖基) 苯並咪唑

方法與化合物 7a 相同，不同處係使用化合物 4b (274 毫克, 0.77 毫莫耳) 取代化合物 4a。該 TLC (於溶劑系統 1 中之共同點) 及質譜與化合物 7a 相同。產量: 205 毫克 (64%) 白色固體。熔點: 201 – 202 °C。分析 (C₁₅H₁₉O₄N₃Cl₂) C, H, N。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

2

五、發明說明 (54)

化合物 8 a

2 - 環丙胺基 - 5 , 6 - 二氯 - 1 - (α - L - 來蘇呋喃糖基) 苯並咪唑

方法與化合物 7 a 相同，不同處係使用環丙胺取代異丙胺，並使用化合物 4 a (300 毫克，0.80 毫莫耳)。產量 299 毫克 (65 %) 白色固體。M p : 184 - 186 °C ^1H NMR (DMSO - d_6) : δ 7.47 (s , 1 H) , 7.36 (s , 1 H) , 7.05 (b s , 1 H , D_2O 可交換) , 5.72 (m , 1 H) , 5.24 (m , 1 H , D_2O 可交換) , 5.17 (m , 1 H , D_2O 可交換) , 4.65 (b s , 2 H , D_2O 可交換) , 4.53 (m , 1 H) , 4.42 (m , 1 H) , 4.15 (m , 1 H) , 3.66 及 3.57 (m , 2 H) , 0.86 (m , 2 H) , 0.57 (m , 1 H) , 0.50 (m , 1 H)。分析值 ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_3\text{Cl}_2$) C , H , N。

化合物 8 b

2 - 環丙胺基 - 5 , 6 - 二氯 - 1 - (α - D - 來蘇呋喃糖基) 苯並咪唑

方法與化合物 7 a 相同，不同處係使用環丙胺取代異丙胺，而使用化合物 4 b (248 毫克，0.66 毫莫耳) 取代化合物 4 a。TLC (於溶劑系統 1 中相同點) 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (55)

質譜與化合物 8 a 相同。產量 247 毫克 (67%) 白色固體。熔點：183 - 185 °C。分析 (C₁₅H₁₇O₄N₃Cl₂) C, H, N。

化合物 9 a

5, 6 - 二氯 - 1 - (α - L - 來蘇呔喃糖基) 苯並咪唑 - 2 - 硫酮

方法 A：將裝有克萊森適配器 (claisen adapter) 及攪拌器之 500 毫升圓底燒瓶抽真空，並以氫回沖。使乾燥之 5, 6 - 二氯苯並咪唑 - 2 - 硫酮 (化合物 10, 1.53 克, 7.0 毫莫耳) 懸浮於 CH₃CN (80 毫升) 中。經由注射器逐滴添加雙 (三甲基甲矽烷基) 乙醯胺 (1.95 毫升, 7.9 毫莫耳)，混合物加熱至雜環進入溶液中 (30 - 40 °C)。化合物 2 a (參照 Kam, B.L.; Barascut, J.-L.; Imbach, J.-L., 四 - O - 乙醯基 - D - 醛戊呔喃糖之一般合成及單離方法、及 N. M. R. 光譜研究, Carbohydrate Res. 1979, 69, 135-142) (2.5 克, 7.9 毫莫耳) 溶於 CH₃CN (40 毫升) 中之溶液添加於該攪拌溶液中，之後立即進行 TMSOTf (1.5 毫升, 7.9 毫莫耳)。歷經 24 小時後，於減壓下蒸發溶劑，殘留物進行矽膠層析 (3 × 25 厘米)，以溶劑系統 4 洗提，之後使用溶劑系統 3。同時得到化合物 10 (40 毫克) 及經保護之核苷 (2.84 克，基於所消耗之雜環係為 87%) 之個別化合物。R_f = 0.45 (化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (56)

10，溶劑系統3)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) :
 δ 13.33 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H),
 7.41 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, $J =$
 8.3 Hz), 6.13 (m, 1H), 5.74 (m,
 1H), 5.13 (m, 1H), 4.23 (m, 2H),
 2.19 (s, 3H), 2.03 (s, 3H),
 1.94 (s, 3H)。

於200毫升圓底燒瓶中裝入經保護之核苷
 2.75克，5.66毫莫耳)並溶於92%乙醇/水
 50毫升 v/v) 中。於此攪拌溶液中添加碳酸鈉
 4.0克，37毫莫耳)，反應混合物於室溫下攪拌24
 小時。添加乙酸(2毫升)，於減壓下蒸發乙醇。形成之
 混合物攝取於另外275毫升冷水中，並以EtOAc
 (15 x 50毫升)萃取。於減壓下蒸發溶劑。形成之固體
 自甲醇再結晶，於78℃減壓下乾燥兩日，產生1.48
 克(74%) 9a之白色結晶。 $R_f = 0.27$ (溶劑系統
 2)。Mp: 235-236℃。 ^1H NMR
 (DMSO- d_6) : δ 13.15 (bs, 1H, D_2O)
 可交換, NH), 7.62 (s, 1H, H7或H4),
 7.40 (s, 1H, H4或H7), 6.46 (d,
 1H, $J = 8.2$ Hz, H1'), 5.31 (d, 1H,
 $J = 6.7$ Hz, D_2O 可交換, 2'-OH),
 5.15 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, D_2O 可交換, 3'-OH),
 4.81 (m, 1H, H2'),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (57)

4 . 6 7 (t , 1 H , J = 4 . 1 , 5 ' - O H) ,
 4 . 6 7 (m , 1 H , H 4 ') , 4 . 5 0 (m , H , H
 3 ') , 3 . 6 1 (m , 2 H , H 5 ' a 及 H 5 ' b) 。
 分析值 (C ₁₂ H ₁₂ O ₄ N ₂ C ₁₂ S) C , H , N 。

方法 B : 於 1 0 毫升圓底燒瓶中裝入化合物 4 a (4 2 毫克 , 0 . 1 2 毫莫耳) 、 硫脲 (3 6 毫克 , 0 . 4 8 毫莫耳) 及無水乙醇 (2 毫升) 。 反應混合物於回流溫度下加熱 1 9 小時 , 於減壓下蒸發溶劑 , 形成之殘留物以 5 毫升水碾製。放置 3 小時後 , 過濾收集固體 , 於 6 0 ° C 減壓下乾燥 4 8 小時後產生 3 0 毫克 (7 1 %) 白色產物。T L C (於溶劑系統 2 中共同點) 及質譜與化合物 9 a 相同 (方法 A) 。 熔點 : 2 3 4 - 2 3 6 ° C 。

化合物 9 b

5 , 6 - 二氯 - 1 - (α - D - 來蘇呋喃糖基) 苯並咪唑 - 2 - 硫酮

方法與化合物 9 a 相同 (方法 A) , 不同處係使用化合物 2 b (參照 Kam, B.L.; Barascut, J.-L.; Imbach, J.-L., 四 - O - 乙醯基 - D - 酞戊呋喃糖之一般合成及單離方法、及 N . M . R . 光譜研究, Carbohydrate Res. 1979, 69, 135-142) 取代化合物 2 a 。 T L C (於溶劑系統 2 中共同點) 及質譜與化合物 9 a (方法 A 及 B) 相同。第一個步驟之產率係為 9 1 % (以所消耗之雜環計) , 而第二個步

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (58)

驟之產率係為定量 (2.0 克)。自甲醇再結晶並如 9 a 般乾燥而製備分析用試樣。熔點 234 - 236 °C。分析 (C₁₂H₁₂O₄N₂Cl₂S) C, H, N。

化合物 11 a

2-苄硫基-5,6-二氯-1-(α-L-來蘇呔喃糖基)苯並咪唑

於 100 毫升圓底燒瓶中裝入化合物 9 a (351 毫克, 1.0 毫莫耳)、H₂O (25 毫升) 及 CH₃CN (15 毫升)。於懸浮液中添加 12 滴濃氫氧化銨以得到溶液。添加苄基溴 (0.12 毫升, 1.0 毫莫耳), 混合物於室溫下攪拌 16 小時。於減壓下蒸發過量乙腈, 使用 EtOAc (2 x 40 毫升) 萃取水層。結合有機萃取物, 乾燥 (硫酸鎂), 蒸發溶劑產生 410 毫克 (93%) 白色固體。此物自甲醇/水再結晶, 於 78 °C 下於減壓下乾燥 2 日, 產生 361 毫克 (82%) 化合物 11 a 之白色結晶。Mp: 210 - 212 °C。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.37 (m, 5H), 5.80 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 5.51 (d, 1H, J = 7.3 Hz, D₂O 可交換), 5.26 (d, 1H, J = 4.2 Hz, D₂O 可交換), 4.67 (t, 1H, J = 5.7), 4.62 (m, 3H), 4.50 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (59)

析值 ($C_{19}H_{18}O_4N_2C_{12}S$) C , H , N 。

化合物 1 1 b

2 - 苄硫基 - 5 , 6 - 二氯 - 1 - (α - D - 來蘇呋喃糖基) 苯並咪唑

方法與化合物 1 1 a 相同，不同處係使用化合物 9 b 取代化合物 9 a。T L C (於溶劑系統 1 中為相同點) 及質譜與化合物 1 1 a 相同。產量：207 毫克 (47 %) 白色結晶。熔點 196 - 198 °C。分析 ($C_{19}H_{18}O_4N_2C_{12}S$) C , H , N 。

化合物 1 2 a

5 , 6 - 二氯 - 1 - (α - L - 來蘇呋喃糖基) - 2 - (甲硫基) 苯並咪唑

方法與化合物 1 1 a 相同，不同處係使用甲基碘 (0.06 毫升，1.0 毫莫耳) 取代苄基溴。產量：305 毫克 (84 %) 化合物 1 2 a 之白色結晶。M p : 210 - 212 °C， ^1H N M R (D M S O - d_6) : δ 7.86 (s , 1 H) , 7.77 (s , 1 H) , 5.80 (d , 1 H , J = 8.1 H z) , 5.52 (d , 1 H , J = 7.1 H z , D_2O 可交換) , 5.28 (d , 1 H , J = 3.6 H z , D_2O 可交換) , 4.70 (t , 1 H , J = 5.6 , D_2O 可交換) , 4.63 (m , 1 H , H 3 ') , 4.52 (m , 1 H) , 4.17 (m ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (60)

1 H) , 3 . 6 3 (m , 2 H) 。分析值 (

$C_{13}H_{14}O_4N_2Cl_2S$) C , H , N 。

化合物 1 2 b

5 , 6 - 二氯 - 1 - (α - D - 來蘇呋喃糖基) - 2 - (甲硫基) 苯並咪唑

方法與化合物 1 1 b 相同，不同處係使用甲基碘 (0 . 0 6 毫升，1 . 0 毫莫耳) 取代苄基溴。產量：3 0 5 毫克 (8 4 %) 化合物 1 2 a 之白色結晶。T L C (於溶劑系統 1 中為相同點) 及質譜與化合物 1 2 a 相同。產量：1 4 2 毫克 (3 9 %) 白色結晶。熔點 2 0 4 - 2 0 6 °C 。分析 ($C_{13}H_{14}O_4N_2Cl_2S$) C , H , N 。

化合物 1 4

2 , 3 ' - O - 環 - 5 , 6 - 二氯 - 1 - (β - L - 來蘇呋喃糖基) 苯並咪唑

將三氟甲磺酸酐 (三氟甲烷磺酸酐，0 . 3 7 毫升，2 . 2 毫莫耳) 之二氯甲烷 (4 . 5 毫升) 溶液添加於 2 , 5 , 6 - 三氯 - 1 - (3 ' , 5 ' - 二 - O - 苯甲醯基 - β - L - 來蘇呋喃糖基) 苯並咪唑 (化合物 1 3 , 8 2 0 毫克，1 . 5 毫莫耳) 於二氯甲烷 (7 . 5 毫升) 與吡啶 (0 . 7 5 毫升) 之混合物中之溶液中。反應混合物於 0 °C 下攪拌，並以 T L C 偵測。3 0 分鐘後，添加水 (1 . 5 毫升) ，反應混合物溫度升高至 4 0 °C 。再攪拌 1 5 小時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (61)

後，混合物以二氯甲烷（10毫升）及水（10毫升）稀釋。有機萃取物以水（5毫升）洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，將濾液蒸發乾燥。殘留物連行矽膠層析（2.5 x 15 厘米，洗提劑：甲醇（0 - 2%）於二氯甲烷中之梯度）產生主要化合物（ R_f ：0.40，590毫克）發泡物。
 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 7.9 - 7.5（m，12H，苯基，H-4及H-7），6.61（d，1H，H-1'， $J = 5.4\text{ Hz}$ ），6.27（t，1H，H-2'， $J = 5.5\text{ Hz}$ ），5.88（t，1H，H-3'， $J = 5.5\text{ Hz}$ ），4.9（m，1H，H-4'），4.6 - 4.5（m，1H，H-5'），4.3 - 4.2（m，1H，H-5''）。

該發泡物溶於乙醇與水（9：1，v/v，20毫升）之溶液中，添加碳酸鈉（0.45克，4.2毫莫耳）。反應混合物攪拌4日，添加乙酸（1毫升），混合物蒸發乾燥。於殘留物中添加水（10毫升）及乙酸乙酯（20毫升）。有機萃取物以水（2 x 5毫升）洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，將濾液蒸發乾燥。殘留物懸浮於沸騰之二氯甲烷（10毫升）中，添加甲醇直至完全溶解。化合物14自此溶液結晶（200毫克，43%）。熔點：255 - 257°C（分解）。 R_f ：0.18。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 7.96及7.62（2s，2H，H-4及H-7），6.36（d，1H，OH-2'， $J = 2.9\text{ Hz}$ ），6.18（d，1H，H-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (62)

1' , J = 4 . 0 H z) , 5 . 0 4 (t , 1 H , H -
 3' , J = 2 . 9 H z) , 5 . 0 1 (t , 1 H , O H -
 5') , J = 5 . 4 H z) , 4 . 7 (m , 1 H , H - 2
 ') , 4 . 4 (m , 1 H , H - 4') 3 . 5 - 3 . 4 (m , 1 H , H - 5') , 3 . 4 - 3 . 3 (m , 1 H , H - 5') 。 分析值 (C₁₂ H₁₀ C l₂ N₂ O₄) C , H , N
 。

化合物 1 5

2 - 異丙胺基 - 5 , 6 - 二氯 - 1 - (β - L - 來蘇呋喃糖基) 苯並咪唑

化合物 1 4 (1 5 0 毫克 , 0 . 4 7 毫莫耳) 溶於乙醇 (3 . 3 毫升) 中。添加異丙胺 (2 . 0 毫升 , 2 4 毫莫耳) , 將燒瓶密封 , 反應混合物於 7 0 ° C 下攪拌一周。此時 , 以 T L C 偵測反應。因為僅部分反應 , 故於 8 0 ° C 下攪拌該反應混合物歷經另外一周。混合物蒸發乾燥 , 殘留物溶於乙酸乙酯 (2 0 毫升) 及水 (5 毫升) 中。有機萃取物以水 (2 x 5 毫升) 洗滌 , 以硫酸鈉乾燥 , 過濾 , 濾液蒸發乾燥。殘留物進行矽膠層析 (2 . 5 x 1 5 厘米 , 洗提劑 : 於二氯甲烷中之甲醇 (6 %)) 。將含有主要點 (R_f : 0 . 2 4) 之提分蒸發乾燥。形成之固體懸浮於準騰之二氯甲烷 (5 毫升) 中 , 添加甲醇直至完全溶解。化合物 1 5 (1 2 7 毫克 , 7 1 %) 自該溶液結晶。

R_f : 0 . 2 4 。 M p : 1 9 7 - 1 9 9 ° C 。 ¹ H N M R

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(63)

(DMSO-d₆) : 7.60 及 7.31 (2s, 2H, H-4 及 H-7), 7.21 (d, 1H, NH, J = 7.1 Hz), 6.02 (d, 1H, H-1', J = 6.6 Hz), 5.84 (bs, 1H, OH-3', J = 2.9 Hz), 5.32 (d, 1H, OH-2'), J = 5.9 Hz), 4.85 (t, 1H, OH-5', J = 4.9 Hz), 4.4 (m, 1H, H-2'), 4.2 (bs, 1H, H-3') 4.0-3.9 (m, 1H, CH(CH₃)₂, 3.7-3.7 (m, 3H, H-4', H-5' 及 H-5'') 1.18 (d, 6H, CH(CH₃)₂, J = 6.4 Hz)。分析值 (C₁₅H₁₉Cl₂N₃O₄) C, H, N。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

又

五、發明說明 (64)

表 1

微量分析結果：計算值及實驗值

化 合 物	計 算 值			實 驗 值		
	C	H	N	C	H	N
4a	40.76	3.14	7.92	40.78	3.28	7.75
4b·H ₂ O	39.20	3.60	7.07	38.79	3.80	7.54
5a	36.21	2.79	7.04	36.30	2.89	7.03
5b	36.21	2.79	7.04	36.34	3.07	6.69
6a	44.84	4.34	12.07	44.92	4.51	11.91
6b	44.84	4.34	12.07	44.98	4.27	12.08
7a	47.89	5.09	11.17	47.82	5.24	10.82
7b	47.89	5.09	11.17	47.79	5.02	10.90
8a	48.14	4.58	11.23	48.49	4.62	10.90
8b	48.14	4.58	11.23	47.83	4.62	10.90
9a	41.04	3.44	7.98	41.02	3.52	8.11
9b	41.04	3.44	7.98	40.66	3.48	7.90
11a	51.71	4.11	6.35	51.36	4.05	6.11
11b	51.71	4.11	6.35	52.00	4.19	6.45
12a	42.75	3.86	7.67	42.90	4.04	7.61
12b	42.75	3.86	7.67	42.67	3.88	7.51
14	45.45	3.18	8.83	45.08	3.15	8.74
15	47.89	5.09	11.17	47.91	5.08	11.02

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(5)

D、抗病毒活性及胞毒性之檢定細胞培養方法

使用含有 H a n k s 鹽 [M E M (H)] 或 Earle 鹽 [M E M (E)] 而補充有 10% 牛血清或 10% 牛胎兒血清 (H F F 細胞) 之最低必要培養基 (M E M) 以單層培養之方式使 K B 、 B S C - 1 及 H F F 細胞正常生長及繼代。改變碳酸氫鈉濃度以符合所需之緩衝能力。細胞根據習用方法使用於 H E P E S 緩衝鹽溶液中之 0.05% 胰蛋白酶加 0.02% E D T A 於 1:2 至 1:10 稀釋度下繼代 (參照 Shioman, C., Jr.; Smith, S.H.; Carlson, R.h.; Darch, J.C. 呋喃阿拉伯糖腺嘌呤及呋喃阿拉伯糖基次黃嘌呤於受單純疱疹病毒感染之 K B 細胞中之抗病毒活性, I, 病毒 D N A 合成於協合懸浮培養中之選擇性抑制, Antimicrob. Agent Chemother. 1976, 9, 120-127)。

病毒學方法

如先前所述, 於每個細胞 < 0.01 菌斑形成單元 (p . f . u .) 之感染增殖 (m . o . i .) 下感染 H F F 細胞, 製備 H C M V 儲料 (參照 Turk, S.R.; Shipman, C.Jr.; Nassiri, M.R.; Genzinger, G.; Krawczyk, S.H.; Townsend, L. B.; Drach, J.C. 作為人類巨細胞病毒之抑制劑的吡咯並 [2, 3 - d] 嘧啶核苷類, Antimicrob. Agents Chemother, 1987, 31, 544-550)。亦如先前所述, 於 m . o . i . < 0.1 下感染 K B 細胞, 製備高滴定度 H S V - 1 儲料

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 66)

(參照 Turk, s.R.; Shipman, C.Jr.; Nassiri, M.R.; Genzingler, G.; Krawczyk, S.H.; Townsend, L.B.; Drach, J.C. 作為人類巨細胞病毒之抑制劑的吡咯並 [2 , 3 - d] 嘧啶核苷類 ,

Antimicrob. Agents Chemother, 1987, 31, 544-550)。如先前所述，病毒滴定度於 H C M V 係使用 H F F 細胞之單層培養物而於 H S V - 1 係使用 B S C - 1 細胞之單層培養物測定 (參照 Prichard, M.N.; Turk, S.R.; Coleman, L.A.;

Engelhardt, S.L.; Shipman, C.Jr.; Drach, J.C. 用以評估抗病毒性化合物對抗人類巨細胞病毒及單純疱疹病毒之效能的微量滴定病毒產能降低檢定，J.Virol.Methods 1990, 28, 101-106)。簡言之，H F F 或 B S C - 1 細胞係如前文所述般地培養於 9 6 井洞聚集式培養皿中，於 3 7 °C 培育隔夜。次日，於培養物上接種 H C M V 或 H S V - 1，於該 9 6 井洞皿之其餘

1 1 行上連續以 1 : 3 稀釋。病毒吸收後，該接種物換上新鮮之培養基，培養物於 H C M V 情況下培育七日，而於 H S V - 1 情況下培育三日。稀釋至每個井洞產生 5 至 2 0 個菌斑下，於 2 0 倍放大倍率下計數井洞中之菌斑。根據下式計算病毒滴定度：滴定度 (p . f . u . / m l) = 菌斑數 $\times 5 \times 3^n$ ；其中 n 表示用以計數菌斑之井洞中用以感染之病毒的稀釋次數。

H C M V 菌斑減少檢定

2 4 井洞聚集式培養皿中之 H F F 細胞係使用前述方

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(7)

法，以每平方厘米細胞片約 100 p . f . u . HCMV 感染。病毒吸收後，將溶於培養基之化合物添加於四至八個特定濃度的雙份井洞中。於 37℃ 下培育 7 至 10 日後，固定細胞片，以結晶紫染色，如前文所述般地以顯微鏡計算菌斑。於各藥物濃度下計算值菌斑數目相對於無藥物時之數目之降低百分比，以作為藥物效能。

HCMV 產能檢定

HFF 細胞如前文般地種植於 96 井洞聚集式培養皿中，培育隔夜，去除培養基，培養物如其他記錄般地於 0.5 至 1 之 m . o . i . 下接種 HCMV (參照 Prichard, M.N.; Turk, S.R.; Coleman, L.A.; Engelhardt, S.L.; Shipman, C.Jr.; Drach, J.C. 用以評估抗病毒性化合物對抗人類巨細胞病毒及單純疱疹病毒之效能的微量滴定病毒產能降低檢定, J.Virol.Methods 1990, 28, 101-106)。病毒吸收後，使用 0.2 毫升含有試驗化合物之新鮮培養基替換該接種物。第一列 12 個井洞保持不變以作為病毒對照組。第二列每個井洞皆添加期望最終濃度之三倍濃度而含有試驗化合物之另外 0.1 毫升培養基。該 12 個井洞之內容物藉著重複吸量而混合，而其餘井洞依序連續稀釋 1:3。如此，可於單片板上雙份試驗濃度由 100 mM 至 0.14 mM 的六種化合物。該板於 37℃ 下培育七日，進行一個冷凍解凍之循環；特定行之八個井洞中的物質移至 HFF 細胞新鮮單層培養物之第一行中。混合該內容物，於第二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (8)

個板片之其餘 11 行橫向連續稀釋 1 : 3。如此，原始第一個板片之每一行皆於個別板片上橫向稀釋。培育培養物，計數菌斑，並如前計算滴定度。

H S V - 1 E L I S A

採用 E L I S A (參照 Prichard, M.N.; Shipman, C., Jr. 用以分析藥物－藥物相互作用之三維模型，Antiviral Res. 1990, 14, 181-206) 以偵測 H S V - 1。96 井洞之聚集式培養皿中每個井洞接種 10,000 個 B S C - 1 細胞，每個井洞皆為 200 微升 M E M (E) 加 10% 牛血清。於 37℃ 培育隔夜後，添加四倍濃度之藥物及濃度 100 p.f.u./井洞之 H S V - 1。於 37℃ 培育 3 日後，去除培養基，封阻板片，淋洗，添加辣根過氧化酶共軛之兔抗 H S V - 1 抗體。去除含抗體之溶液後，淋洗板片，每個井洞添加 150 微升作為受質之四甲基聯苯胺以顯影。反應以硫酸終止，於 450 及 570 毫微米讀取吸光度。於每個藥物濃度下，計算於各種藥物存在下之吸光度相對於不存在藥物之病毒所得之吸光度的降低百分比，而計算藥物效能。

H H V - 6 (E L I S A)

於共價胺板上進行酶鍵結之免疫吸收劑檢定 (Costar, Cambridge, MA)。該板藉著添加同質雙官能基交聯劑雙(磺基丁二醯亞胺基)辛二酸酯而活化，之後以 P B S 洗滌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 69)

。由 150 微升懸浮 H S B 細胞所構成之試樣以 H H V - 6 感染，先於個別板片上以藥物培育，於塗覆緩衝劑中之 Triton X - 100 中溶解。覆蓋該板並於 37 °C 下於 5 % 二氧化碳氮圍中培育 1 小時。此等鍵結條件有利於該抗原共價鍵結於交聯劑之自由端。共價鍵結後，傾倒該抗原溶液，該板片於 H E P S 緩衝之鹽水中使用 0.05 % Tween 20 (H B S - T) 洗滌六次 (參照 Shipman, C. Jr. 4 - (2 - 羥乙基) - 1 - 六氫吡井乙烷磺酸作為組織培養緩衝劑之評估，Proc.Soc.Exp.Biol. 1969, 130, 305-310)，每一次洗滌皆浸漬三分鐘。板上未鍵結之部位加以保護，去除保護劑，添加針對 H H V - 6 之稀釋初級單株抗體 (G S)。覆蓋該板，並於 37 °C 下培育 1 小時。再次洗滌該板，再添加保護劑，於各井洞中添加辣根過氧化酶共軛之兔抗鼠抗體。該板於 37 °C 下培育 1 小時，再如前洗滌，於室溫下使用 TMB-Turbo (Pierce, Rockford, IL) 顯影 30 分鐘。使用 2 M 硫酸終止反應。於 450 / 570 毫微米下測定各井洞之吸光度。

H I V - 1

此檢定係藉著測定 R T 活性量測定經 H I V - 1 之菌株 I I I B 感染之 C E M 細胞 (A T C O) 的上清液中之 H I V 存在性。使用逆轉錄酶 (R T) 作為 H I V - 1 之標記。培養細胞，感染，自 1 或 100 μ M 欲檢定化合物下開始，於七個濃度 (半 10 g 10 稀釋度) 下培育。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

如 Kucera, L.S., Iyer, N., Puckett, S.H., Buckheit, R.W., Jr., Westbrook, L., Toyer, B.R., White, E.L., Germany-Decker, J.M., Shannon, W.M., Chen, R.C.S., Nassiri, M.R.S., Shipmen, C., Jr., Townsend, L.B., Drach, J.C., Activity of Triciribine and Triciribine-5'-monophosphate Against Human Immunodeficiency Virus Types 1 and 2, AIDS Res. Human Retroviruses 1993, 9, 307-314; White, E.L., Buckheit, R.W., Jr., Ross, L.J., Germany, J.M., Andries, K., Pauwels, R., Janssen, P.A.J., Shannon, W.M., Chirigom, M.A., A TIBO Derivative, R82913, is a Potent Inhibitor of HIV-1 Reverse Transcriptase with Heteropolymer Templates, Antiviral Res. 1991, 16, 257-266。所述般地進行該程序及 R T 檢定。

胞毒性檢定

一般胞毒性檢定使用兩種不同之檢定。(i) 於靜態 H F F 細胞中所產生之胞毒性係由使用於菌斑檢定中未感染病毒之細胞的顯微觀察測定(參照 Turk, S.R.; Shipman, C. Jr.; Nassiri, M.R.; Genzinger, G.; Krawczyk, S.H.; Townsend, L. B.; Drach, J.C. 作為人類巨細胞病毒之抑制劑的吡咯並 [2 , 3 - d] 嘧啶核苷類, Antimicrob. Agents Chemother, 1987, 31, 544-550)。(ii) 化合物於 K B 細胞兩倍增殖期間之效能係如前文所述, 以結晶紫染色, 將自染色細胞洗提之染料光譜定量而測定(參照 Prichard, M.N.; Prichard, L. E., Baguley, W.A.; Nassiri, M.R.; Shipman, C. Jr. 健西克唯 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(1)

gancyclovir)及吉多維啉(zidovudine)之協合胞毒性之三維分析, Antiviral Res. 1991, 35, 1060-1065)。簡言之, 96井洞聚集式培養皿於每個井洞3000-5000個細胞下培養KB細胞。於37℃下培育隔夜後, 於六至八個濃度下添加四份一組之試驗化合物。該板片於37℃下於二氧化碳培育器中培育48小時, 淋洗, 以95%乙醇固定, 使用0.1%結晶紫染色。添加酸化之乙醇, 於設計以讀取96井洞ELISA檢定板之光譜計中, 於570毫微米下讀取該板。

數據分析

相對於log藥物濃度線性回歸先前部分所得之參數之抑制百分比, 而構成劑量-反應關係。自該回歸線計算百分之五十之抑制濃度(IC₅₀)或IC₉₀。所有檢定中皆使用含有陽性對照組之試樣(HSV-1為艾塞克洛唯(acyclovir), HCMV為健西克唯(gancyclovir), 而胞毒性係為2-乙鹽基吡啶縮氨基硫脲)。

針對許多所合成之化合物記錄對HCMV(菌斑及產能)及HSV-1(ELISA)之抗病毒活性數據及胞毒性數據(目測及培養)。數據列於表2。許多所合成化合物亦記錄針對其他HCMV菌株、AD169之抗病毒活性數據。數據列於表3。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

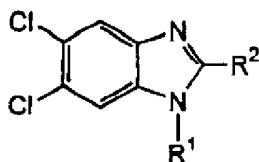
表

訂

五、發明說明(2)

表 2

抗病毒活性及胞毒性數據



				50%或 90%抑制濃度				
				抗病毒活性		胞毒性		
				HCMV		HSV-1 ^a		
化合物	R ¹	R ²	異構物	菌斑	產能	ELISA	visual ^d	生長
4a	Cl	α -來蘇糖	L	18	3.4	>100	190	>100
4b	Cl	α -來蘇糖	D	18	>100 ^d	90	>100	>100
5a	Br	α -來蘇糖	L	2.8 ^d	0.8 ^d	>100 ^e	>100	>100
5b	Br	α -來蘇糖	D	6	65 ^d	50	>100	>100
6a	NHCH ₃	α -來蘇糖	L	>100	-	>100	>100	>100
6b	NHCH ₃	α -來蘇糖	D	>100	>100	>100	>100	>100
7a	NHC ₂ H ₅	α -來蘇糖	L	>100	19	>100	>100	>100
7b	NHC ₂ H ₅	α -來蘇糖	D	60	17	>100	>100	>100
8a	NHC ₂ H ₅	α -來蘇糖	L	>100	35 ^d	>100	>100	>100
8b	NHC ₂ H ₅	α -來蘇糖	D	>100 ^d	70	>100	>100	>100
9a	SH	α -來蘇糖	L	>100	>100	>100	>100	>100
9b	SH	α -來蘇糖	D	>100	>100	>100	>100	>100
11a	SCH ₂ C ₂ H ₅	α -來蘇糖	L	32	17	60	32	40
11b	SCH ₂ C ₂ H ₅	α -來蘇糖	D	32	15	55	32	60
12a	SCH ₃	α -來蘇糖	L	>100	-	>100	>100	>100
12b	SCH ₃	α -來蘇糖	D	>100	>100	>100	>100	>100
foscarnet ^f				39 ± 26	-	-	>100	-
ganciclovir(DHPG)g				7.4 ± 6.5	1.6 ± 1.2	3.5 ± 2.1	>100	>100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

頁

五、發明說明(3)

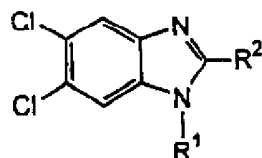
- a 菌斑及產能降低檢定係如文獻所述般地雙份進行。
菌斑檢定之結果記錄為 IC_{50} ，而產能降低實驗則為 IC_{90} 。
- b 菌斑檢定係用以測定 DHPG 相對於 HSV-1 之活性；所有其他化合物皆於每組四份下使用 ELISA 檢定。
- c 目測胞毒性係於計數 HCMV 菌斑時刻劃於 HFF 細胞上。列出雙份實驗結果。如文獻所述般地每組四份地測定 KB 生長抑制。結果以 IC_{50} 表示。
- d 自兩個至四個實驗衍生之平均值。
- e > 100 表示 IC_{50} 或 IC_{90} 大於所示（最高）試驗濃度。
- f 來自 15 個實驗之平均值 ± 標準偏差。
- g 個別來自 108、33 及 3 個實驗之平均值 ± 標準偏差。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明(4)

表3
抗病毒活性及胞毒性數據

				50%或 90%抑制濃度		
				HCMV 菌株		
				Towne ^a		AD169
化合物	R ²	R ¹	異構物	菌斑	產能	菌斑
TCRB	Cl	β -核糖	D	2.9	1.4	1.8
4a	Cl	α -來蘇糖	L	18	3.4	2.6
4b	Cl	α -來蘇糖	D	18	>100 ^b	9
5a	Br	α -來蘇糖	L	2.8	0.8	0.8
5b	Br	α -來蘇糖	D	6	65 ^b	4.2
7a	NHC ₃ H ₇	α -來蘇糖	L	>100	19	11
7b	NHC ₃ H ₇	α -來蘇糖	D	60	17	32
8a	NHC ₃ H ₅	α -來蘇糖	L	100	35	160
8b	NHC ₃ H ₅	α -來蘇糖	D	>100 ^b	70	>100
11a	SCH ₂ C ₆ H ₅	α -來蘇糖	L	32	17	32
11b	SCH ₂ C ₆ H ₅	α -來蘇糖	D	32	15	32

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (5)

- a 菌斑及產能降低檢定係如文獻所述般地雙份進行。
Towne染色之數據亦列於表2。菌斑檢定之結果記錄
為 IC_{50} ，而產能降低實驗則為 IC_{90} 。
- b 自兩個或三個實驗衍生之平均值。

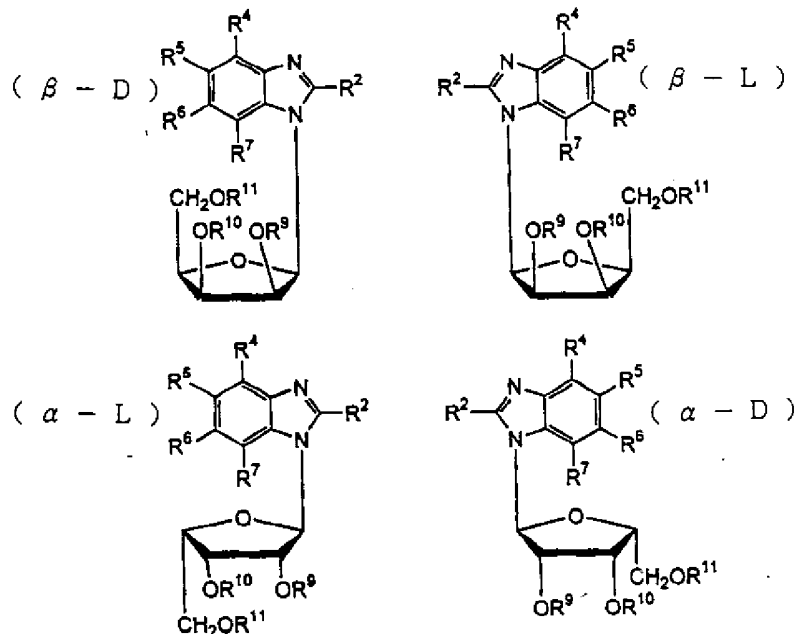
化合物對抗B型肝炎病毒(HBV)之活性係如Jansen, R.等人，抗微生物劑及化學療法，第37冊，第3號，441-447頁，1993，所述般地評估。2-溴-5,6-二氫-1-(α -L-來蘇呋喃糖基)苯並咪唑(化合物5a)於兩個不同試驗中之 IC_{50} 值係為8.8 μM 及16 μM 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

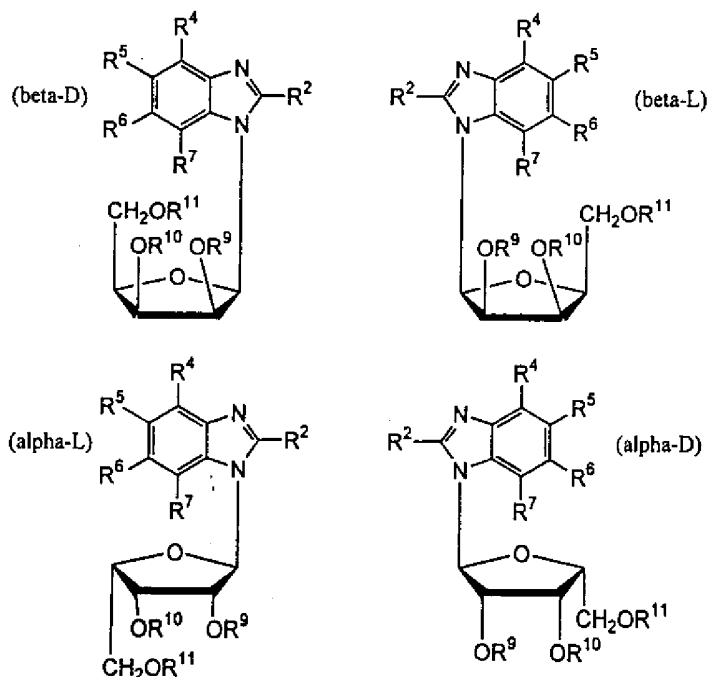
四、中文發明摘要 (發明之名稱：可充作抗病毒劑之來蘇呔喃糖基苯並咪唑類並咪唑類)

本發明有關一種 D - 及 L - 來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物。於一具體實例中，本發明有關一種 D - 及 L - 來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，選自包括具有以下通式之化合物：



英文發明摘要 (發明之名稱：Lyxofuranosyl benzimidazoles as antiviral agents)

The present invention pertains to D- and L-lyxofuranosyl benzimidazole compounds. In one embodiment, the present invention pertains to D- and L-lyxofuranosyl benzimidazole compounds selected from the group consisting of compounds having a formula selected from the following:



四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

其中 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 個別相同或相異而個別選自包括： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-OR^8$ 、 SR^{12} 、及 $-CF_3$ ，其中 R^8 個別係為 $-H$ 或具有 1 - 6 碳原子之烷基，而其中 R^{12} 個別為 $-H$ 或具有 1 - 10 個碳原子之烴基；且 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 個別相同或相異而係為 H 或羥基保護基；其異頭物及光學異構物；及其藥學上可接受之鹽和前驅藥物衍生物。本發明亦有關於一種使用此等化合物之抗病毒組成物、使用此等化合物治療病毒感染之方法、及此等化合物用以製備供治療病毒感染用之醫藥的用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱：)

wherein R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , and R^7 are independently the same or different and independently selected from the group consisting of: $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-SR^{12}$, and $-CF_3$, wherein R^8 is independently $-H$ or an alkyl group having 1-6 carbon atoms and wherein R^{12} is independently $-H$ or a hydrocarbyl group having 1-10 carbon atoms; and, R^9 , R^{10} and R^{11} are independently the same or different and are H or a hydroxyl protecting group; anomeric and optical isomers thereof; and, pharmaceutically acceptable salts and prodrug derivatives thereof. The present invention also pertains to antiviral compositions using these compounds, methods of treating a viral infection using these compounds, and the use of these compounds in the preparation of a medicament for use in the treatment of a viral infection.

訂

線

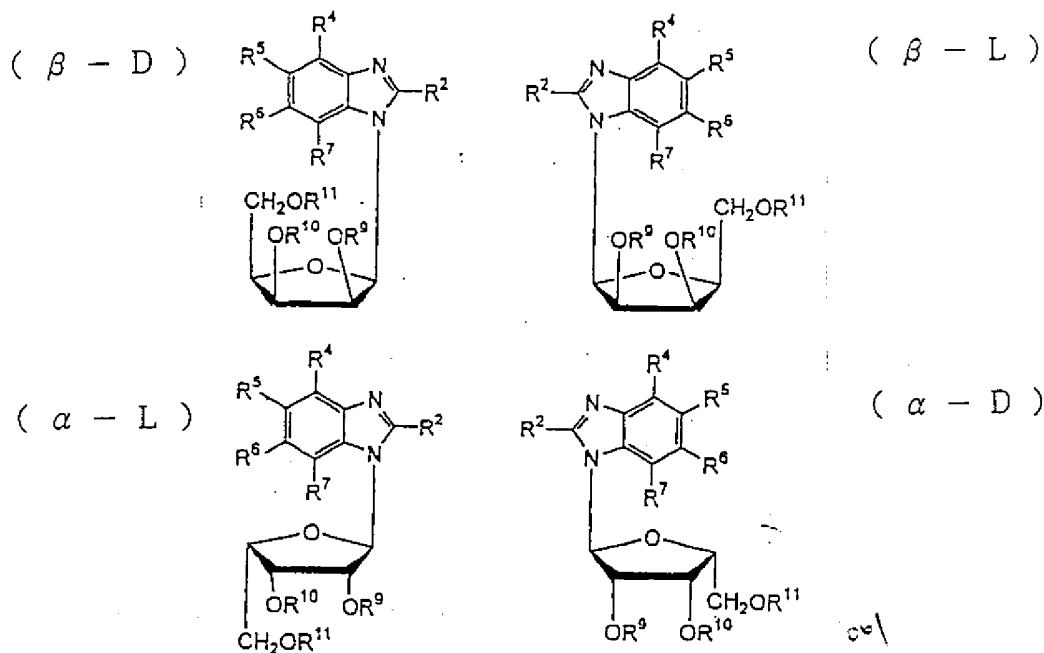
六、申請專利範圍

附件(A): 第87112666號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國89年6月修正

1. 一種 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物，其選自包括具有以下通式之化合物：



其中 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 個別相同或相異而個別選自包括： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 SR^{12} 、及 $-CF_3$ ，其中 R^8 個別係為 $-H$ 或具有 1 - 6 碳原子之烷基，而其中 R^{12} 個別為 $-H$ 、具有 1 - 6 個碳原子之烷基或苄基；而

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 個別相同或相異而係為 H 或羥基保護基；及

其藥學上可接受之鹽和前驅藥物衍生物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

2. 如申請專利範圍第1項之D-或L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其中：

R^2 係選自包括：-H、-F、-Cl、-Br、-I及 $-N(R^8)_2$ ；

R^4 及 R^7 兩基團皆為-H；

R^5 及 R^6 個別相同或相異而選自包括：-H、-F、-Cl、-Br及-I。

3. 如申請專利範圍第1或2項之D-或L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其中該化合物係為 α -D-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物。

4. 如申請專利範圍第1或2項之D-或L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其中該化合物係為 β -D-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物。

5. 如申請專利範圍第1或2項之D-或L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其中該化合物係為 α -L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物。

6. 如申請專利範圍第1或2項之D-或L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其中該化合物係為 β -L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物。

7. 如申請專利範圍第1或2項之D-或L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其中該化合物係選自包括：

1-(來蘇呔喃糖基)-2,5,6-三氯苯並咪唑

；

1-(來蘇呔喃糖基)-2-溴-5,6-二氯苯並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

六、申請專利範圍

咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 甲基胺基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 異丙基胺基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 環丙基胺基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 硫基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 苄硫基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 甲硫基 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；及

其藥學上可接受之鹽及前驅藥物衍生物。

8. 如申請專利範圍第1項之D - 或L - 來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其係選自包括：

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2, 5, 6 - 三氯苯並咪唑；及

其藥學上可接受之鹽及前驅藥物衍生物。

9. 如申請專利範圍第1項之D - 或L - 來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其係選自包括：

1 - (來蘇呔喃糖基) - 2 - 溴 - 5, 6 - 二氯苯並咪唑；及

其藥學上可接受之鹽及前驅藥物衍生物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

10. 如申請專利範圍第1項之D-或L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其係選自包括：

1-(來蘇呔喃糖基)-2-甲胺基-5,6-二氯苯並咪唑；及

其藥學上可接受之鹽及前驅藥物衍生物。

11. 如申請專利範圍第1項之D-或L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其係選自包括：

1-(來蘇呔喃糖基)-2-異丙胺基-5,6-二氯苯並咪唑；及

其藥學上可接受之鹽及前驅藥物衍生物。

12. 如申請專利範圍第1項之D-或L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其係選自包括：

1-(來蘇呔喃糖基)-2-環丙胺基-5,6-二氯苯並咪唑；及

其藥學上可接受之鹽及前驅藥物衍生物。

13. 如申請專利範圍第1項之D-或L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其係選自包括：

1-(來蘇呔喃糖基)-2-硫基-5,6-二氯苯並咪唑；及

其藥學上可接受之鹽及前驅藥物衍生物。

14. 如申請專利範圍第1項之D-或L-來蘇呔喃糖基苯並咪唑類化合物，其係選自包括：

1-(來蘇呔喃糖基)-2-苄硫基-5,6-二氯苯並咪唑；及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

其藥學上可接受之鹽及前驅藥物衍生物。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 項之 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物，其係選自包括：

1 - (來蘇呋喃糖基) - 2 - 甲硫基 - 5 , 6 - 二氮苯並咪唑；及

其藥學上可接受之鹽及前驅藥物衍生物。

✓ 1 6 . 一種用於治療或預防病毒感染之藥學組成物，其包含生物上可接受之載體及如申請專利範圍第項 1 或 2 之 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物。

1 7 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物，其係用於製備於病毒感染細胞內預防或抑制病毒增殖及／或複製之藥物。

1 8 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物，其係用於製備於細胞內預防病毒感染之藥物。

1 9 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物，其係用於製備於細胞內治療病毒感染之藥物。

2 0 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物，其係用於製備於 H C M V 、 H S V 、或肝炎感染細胞內預防或抑制 H C M V 、 H S V 、或肝炎增殖及／或複製之藥物。

2 1 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物，其係用於製備於細胞內預防

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

H C M V、H S V、或肝炎感染之藥物。

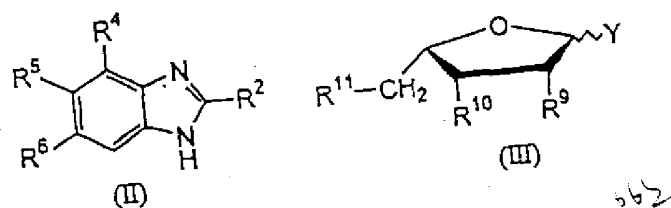
2 2 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物，其係用於製備於細胞內治療 H C M V、H S V、或肝炎感染之藥物。

2 3 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物，其係用於製備於細胞內預防肝炎感染之藥物。

2 4 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物，其係用於製備治療肝炎感染之藥物。

2 5 . 一種製備如申請專利範圍第 1 項之 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑化合物之方法，該方法包括步驟：

(a) 譴式 (II) 之化合物與通式 (III) 之化合物反應，



其中 R^2 選自包括 - C l、- B r 及 = S，而 R^9 、 R^{10} 或 R^{11} 個別相同或相異，而係為 - H 或羥基保護基；及

(b) 隨後進行一或多個以下步驟：

(i) 自 (a) 之產物移除存在之一或多個羥基保護基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

六、申請專利範圍

(i i) (a) 之產物與 HX 反應，其中 X 係選自包括 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 及 $-I$ ；

(i i i) (a) 之產物與 R^8NH_2 反應，其中 R^8 係為 $-H$ 或具有 1 - 6 個碳原子之直鏈、分枝鏈或環狀烷基；

(i v) (a) 之產物與 $H_2NC(S)NH_2$ 反應；

(v) (a) 之產物與 $C_6H_5CH_2X$ 反應，其中 X 係選自包括 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 及 $-I$ ；

(v i) (b) (i v) 之產物與 $C_6H_5CH_2X$ 反應，其中 X 係選自包括 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 及 $-I$ ；

(v i i) (a) 之產物與 CH_3I 反應；及

(v i i i) (b) (i v) 之產物與 CH_3I 反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

445266

公告本

修正
年 月 日
~~88.1.13~~ 補充
88.12.15

申請日期	88 年 12 月 15 日
案 號	87112666
類 別	C07H 19/052, A61K 31/70

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

445266

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	可充作抗病毒劑之來蘇呋喃糖基苯並咪唑類
	英 文	Lyxofuranosyl benzimidazoles as antiviral agents
二、發明 人 創作	姓 名	(1) 萊羅伊·唐姆德 Townsend, Leroy B. (2) 約翰·杜瑞克 Drach, John Charles (3) 法蘭克·小鮑伊德 Boyd Jr., Frank Leslie
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國密西根州48105安亞伯東鮑伯森鎮 3317號 3317 East Dobson Place Ann Arbor Michigan 48105 U.S.A. (2) 美國密西根州48105安亞伯貝里斯特路 1372號 1372 Barrister Road Ann Arbor Michigan 48105 U.S.A. (3) 美國北卡羅萊納州芮萊木材風道八六〇九號 8609 Timberwind Drive, Raleigh, North Carolina 27615, U.S.A.
	三、申請人	
	姓 名 (名稱)	(1) 密西根大學董事會 The Regents of the University of Michigan (2) 美國格拉索威爾康公司 Glaxo Wellcome U.S.A.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國密西根州·安亞伯·南州三〇〇三街· 烏爾佛琳塔·二〇七一室 Wolverine Tower, Room 2071, 3003 South State St., Ann Arbor, Michigan 48109-1280 U.S.A. (2) 美國北卡羅萊納州瑞瑟奇三角公園 Research Triangle Park, North Carolina, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 瑪文·帕尼斯 Parnes, Marvin G. (2) 大衛·利維 Levy, David J.

裝

訂

線

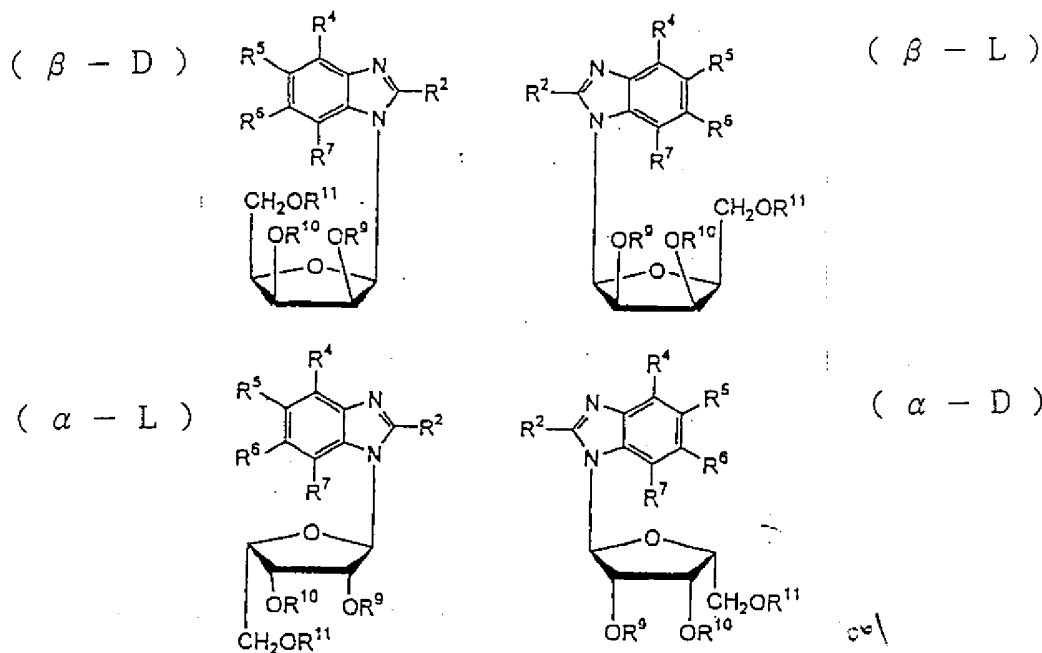
六、申請專利範圍

附件(A): 第87112666號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國89年6月修正

1. 一種 D - 或 L - 來蘇呋喃糖基苯並咪唑類化合物，其選自包括具有以下通式之化合物：



其中 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 個別相同或相異而個別選自包括： $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 SR^{12} 、及 $-CF_3$ ，其中 R^8 個別係為 $-H$ 或具有 1 - 6 碳原子之烷基，而其中 R^{12} 個別為 $-H$ 、具有 1 - 6 個碳原子之烷基或苄基；而

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 個別相同或相異而係為 H 或羥基保護基；及

其藥學上可接受之鹽和前驅藥物衍生物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線