

1998年本

199896

申請日期	80年6月28日
案 號	80105043
類 別	ca 76.9/6, A61k 31/66

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明 新型 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 創作名稱	中 文	9-嘌呤基磷酸衍生物
	英 文	9-purinyI phosphonic acid derivatives
二、發明 創作人	姓 名	1.瑟琴·哈拉茲 Halazy Serge 2.查理斯·丹茲 Danzin Charles
	籍 貫 (國籍)	1.比利時 2.法國 1.法國斯特拉斯堡67200·渥夫契漢·漢斯郝格路2號 2 Rue Hans Haug, Wolfisheim, 67200 Strasbourg, France 2.法國斯特拉斯堡67000居里路18號 18 Rue Geiler, 6700 Strasbourg, France
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	麥樂陶氏製藥股份有限公司 Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.
	籍 貫 (國籍)	美國
	住、居所 (事務所)	美國俄亥俄州45215辛辛那提蓋布瑞斯東路2110號 2110 E. Galbraith Road, Cincinnati OH 45215 U.S.A.
	代表人 姓 名	賈瑞·迪·史屈瑞特 Street Gary D.

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係關於新穎之嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑，彼之製法，以及製造彼之中間體，以及彼在允作免疫抑制劑，抗淋巴瘤，抗白血球過多症，抗病毒及抗原蟲病予作用劑上的用途。

發明之背景

於正常之活體內狀況下，嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP) 會作鳥嘌呤或次黃嘌呤之核糖-及去氧核苷的磷酸分解裂解作用以形成對應之糖磷酸酯及鳥嘌呤或次黃嘌呤。於無 PNP 之情況下，尿酸濃度很低，然而 PNP 之某些核苷被作用物，例如 (dGuO) 在血漿及尿內之濃度則增加。dGuO 對於成淋巴細胞有毒性，然而 T-細胞較 B-細胞更受 dGuO 之影響。事實上，在患有遺傳性 PNP 決定症之病人中，B-細胞免疫球蛋白之產生為正常或甚至較高，但這些病人之白血球卻減少，而其 T-淋巴球功能若非完全缺乏，就是嚴重地受抑制劑。固然，未受控制之 PNP 缺乏症顯然惹人厭，然而，在許多場合中，免疫系統之受控制性抑制。且尤其是 T-細胞之受控制性抑制，在例如，治療 T-細胞白血球過多症，在器官移植受者內之宿主一對一移植物反應之受抑制，以及治療痛風上將高度惹人厭，申請人已發現：可充作 PNP 之強力抑制劑的一類屬 9-嘌呤基磷酸衍生物可充作免疫抑制劑。

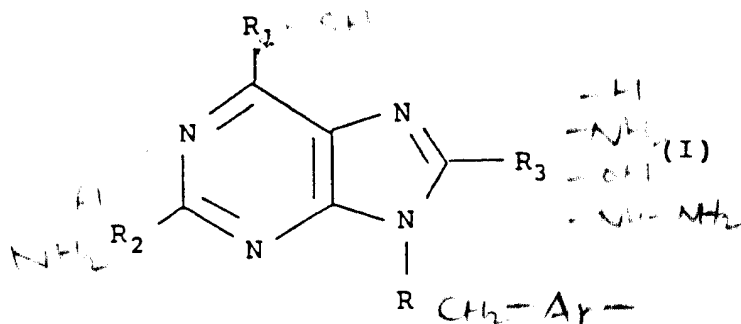
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

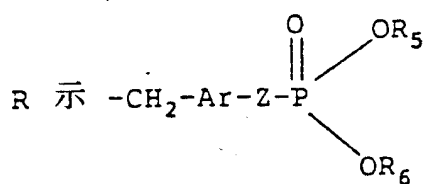
五、發明說明 (2)

發明之梗概

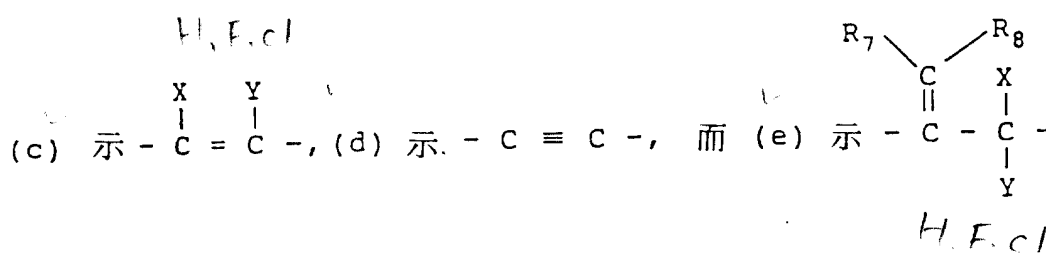
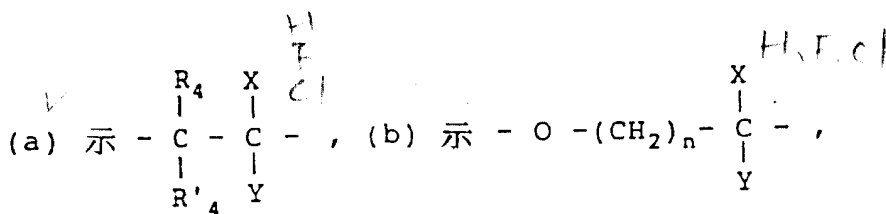
本發明係關於下式所示之新穎的嘌呤基磷酸衍生物



其互變異構物，及其藥學上可接受之塩類，式中



A r 示充作橋環之經 R₉ - 取代之苯基，噻吩基或呋喃基，其環之一碳原子聯結至鄰近之 C H₂，而環之另一碳原子則聯結至 Z，Z 為亞類型 (a)，(b)，(c)，(d) 或 (e) 中之一部份



五、發明說明 (3)

但設定，當 Z 為亞類型 (b) 部份，則 A_r 不得為呋喃或噻吩部份，n 為 1 至 5 之一整數或 0，

R₁ 為 -OH 或 -SH，

R₂ 為 H 或 -NH₂，

R₃ 為 H，-NH₂，-OH 或 -NH-NH₂，

R₄ 為 H，R'₄ 為 H，OH 或 F，或 R₄ 及 R'₄

與二者共同連接之碳原子形成一羰基，

R₅ 示 C₁₋₆ 烷基或 R'₅，

R₆ 示 C₁₋₆ 烷基或 R'₆ 與 R'₅ 及 R'₆ 各為 H

，

R₇ 及 R₈ 各為 H，F，或 C₁₋₄ 烷基，

R₉ 示 H，Cl，Br，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基，OH，NH₂ 或 CH₃ 但設定，當 A_r 為呋喃或噻吩基時，R₉ 不得為 OH 或 NH₂，

X 及 Y 各為 H，F 或 Cl 但設定：當 n 為 0 時，X 及 Y 皆為 H。

於本說明書中，C₁₋₄ 或 C₁₋₆ 烷基包括直鏈型及枝鏈型飽和低脂族烴基而最高分別達 4 至 6 個碳原子者，包括甲基，乙基，丙基，異丙基，第二丁基，正丁基，第三丁基，戊基等 C₁₋₆ 烷氧基部份乃為烷基之醚衍生物。橋接其連鄰之 CH₂ 及 Z 部份之 "A_r" 部份乃為經 R₉ 取代之苯基，呋喃或噻吩基，其中，苯基可在其 1，2-，1，3- 或 1，4- 位置上橋連，而呋喃或噻吩則在 2，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (4)

3 - , 2 , 4 - , 2 , 5 - , 或 3 , 4 - 位置環磷原子上橋連 ; R₉ - 取代可為單或雙 - 經取代 , 取代係在任何其他可用之環磷原子上達成。互變異構性烯醇 - 酮型可存在於嘌呤核之 6 - 位置上。

“ 藥學上可接受之酸加成塩 ” 一詞係指式 1 之鹼性化合物之任何無毒性無機或有機酸加成塩。形成適宜之塩類的示範性無機酸包括塩酸 , 氫嗅酸 , 硫酸及磷酸及酸式金屬塩 (例如正磷酸氫二鈉 , 及硫酸氫鈉。形成適宜之塩類之有機酸包括單元 - , 二元 - 及三元羧酸。此類酸之示範例乃例如乙酸 , 乙醇酸 , 乳酸 , 丙酮酸 , 丙二酸 , 丁二酸 , 戊二酸 , 反式丁烯二酸 , 蘋果酸 , 酒石酸 , 檸檬酸 , 抗壞血酸 , 順式丁烯二酸 , 羥基順式丁烯二酸 , 苯甲酸 , 羥基苯甲酸 , 苯乙酸 , 肉桂酸 , 水楊酸及 2 - 苯氧基苯甲酸等 , 可形成適宜酸之其他有機酸為甲磺及 2 - 羥基乙磺酸。單元 - 或二元酸塩類皆可形成 , 而此類酸乃以水合型或實質無水之形成為宜。酸加成塩係依標準之技術合成 , 例如將游離鹼溶於含有適當酸之水或水 - 醇溶液或其他溶劑 , 然後藉蒸發溶液而單離形成之塩類 , 或藉令游離鹼與酸於形成之塩類可直接分離出之溶劑內起反應 , 或將形成之塩類的溶液濃縮而獲得。通常 , 本發明化合物之酸加成塩為晶狀物質 , 它可溶於水及各種親水性有機溶劑 , 且其熔點及安定性皆較其游離鹼型為高。

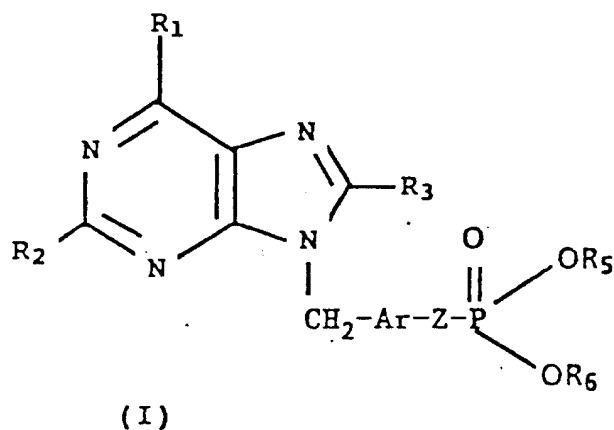
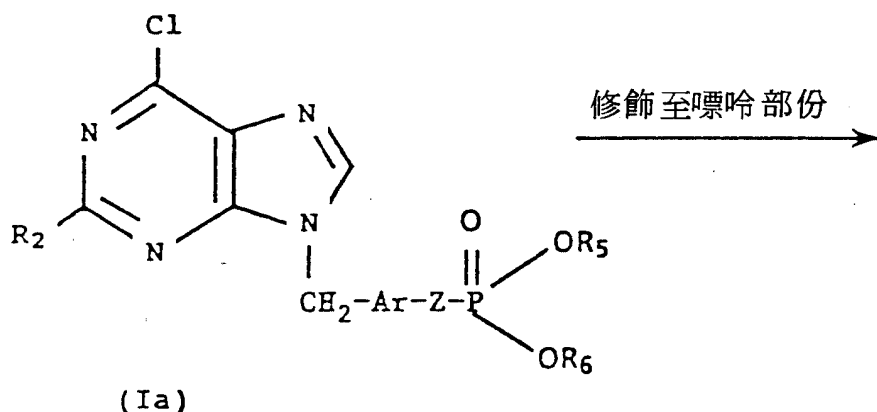
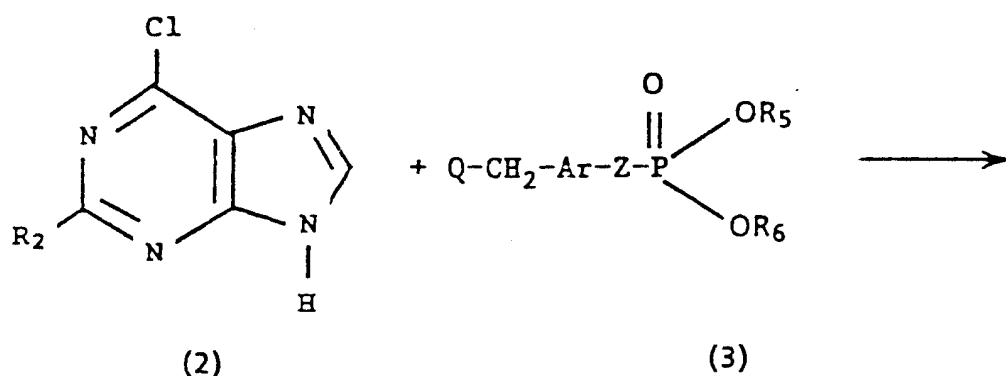
式 I 化合物之製備 , 通常 , 可藉縮合反應達成 , 其中 , 一種 6 - 氨基嘌呤 (2) 乃受一種經活化 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (5)

-CH₂-Ar-Z-) 之經取代的磷酸酯 (3) 的處理，而形成之 Ia 中間體則予轉化成適當之經 R₁, R₂, R₃-取代的嘌呤衍生物 (如式 I 所示者)。一般之縮合反應乃如下列反應規劃所示。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (6)

式中， R_1 ， R_2 ， R_3 ， Ar ， Z ， R_5 及 R_6 等之定義悉如同前，唯當 Z 示亞型(a)之一部份所出現之 R_4 示可為一甲矽烷醚，而 Q 示溴基，碘基或羥基。

在期望使6-氯基嘌呤中間體(2)與磷酸基芳基(3)-式中， Q 示一鹵化物-達成縮合反應之場合中，縮合反應係藉令稍微過量(大約10%)之6-氯基嘌呤反應物(2)，於一種鹼，例如氫化鈉(NaH)，碳酸鉀(K_2CO_3)或氟化銫(CsF) (其量為大約2當量)之存在下，於一種惰性溶劑，例如二甲基甲醯胺(DMF)內，於約0°至60℃間之溫度(以室溫為宜)反應約4至18小時而達成。

在 Q 示OH之場合中，縮合反應係於更中性條件下，依照Mitsunobu一型反應，使用疊氮基二甲酸二乙酯(DEAD)，於 $P(R')$ (式中， R' 宜為苯基，但包括甲基及異丙基)之存在下進行，該反應係於適宜之惰性溶劑內，於0°至60℃間進行。

當然，在各場合中，當 Ar 帶有可被縮合反應(或嘌呤鹼之修飾)之反應條件影響之 R_9 -取代基的反應時，則此類取代基可加以修飾以避免任何不良之副反應，且適當之步驟內，再被轉回所欲之型式。舉例言之，若 R_9 為OH時，則一中間型酯或醚衍生物可予形成，而在適當之步驟時，酯或醚類可予水解回轉則原來之醇型，此等原理乃為具有一般水平之人士所知，且不需在此加以詳述。

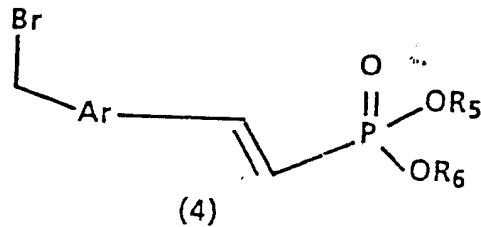
在特別場合-其中，式(3)之 R_4 ， R_4' ， X 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

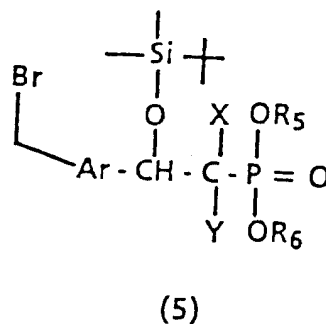
五、發明說明 (7)

Y 皆示氫，宜使式



所示之磷酸二酯芳基之溴甲基衍生物與嘌呤 (2) 縮合，然後使用氫氣，於披炭鉬之存在下 ($H_2 - Pd/C$)，依照標準之技藝，氫化生成之產物。

在特別場合—其中—人們期望製備式 Ia 化合物，式中， R_4 示 H 而 R'_4 示 OH 或 R_4 及 R'_4 形成二酮基部份 (如前所示)，先使用甲矽烷醚 (以第三丁基·二甲基甲矽烷醚為宜) 為保護磷酸二酯化鹵，即，



式中， $-OSi-$ 代表第三丁基·二甲基甲矽烷醚，且

於依前述方式達成縮合反應後，藉酸水解來移除甲矽烷基保護基。假若生成之醇類待予氧化時，吾人可藉使用 Swern 氧化反應，將醇類氧化成所欲之酮類，在實務上，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

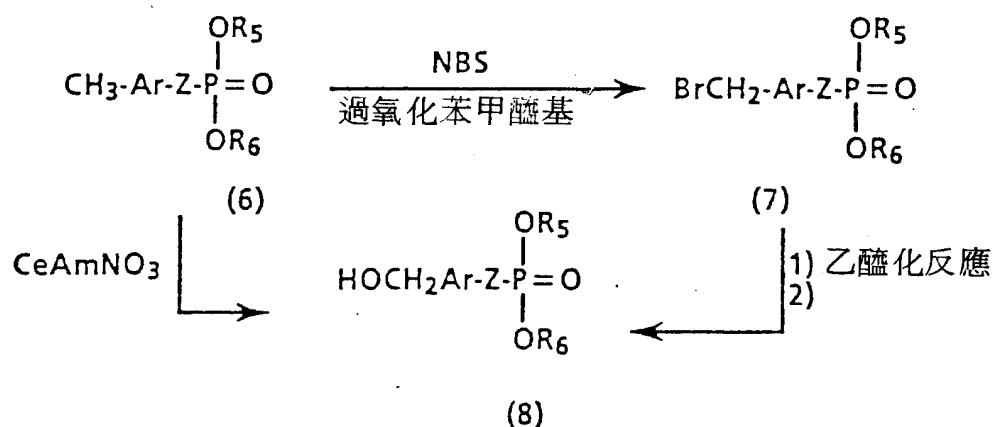
裝·訂·線

五、發明說明 (8)

宜於活化式 3 之反應物前，形成甲矽烷醚，詳情乃如下所示。

式 3 所示之“Q—經活化”之反應物可依已知方法，予以製得，宜藉利用中間體，其中，OH（若有的話）於用鹵基或經基加以活化前乃被保護以避免參與不期望之反應。

溴化反應係藉使用 N—溴基丁二醯亞胺（NBS）或其他適宜之 N—溴基醯亞胺，於催化基之過氧化苯甲醯基之存在下進行，此溴化反應宜於充作溶劑之 CCl₄（四氯化碳）內進行，式 3 反應劑—式中，Q 示 OH 者宜依如下方式製得：直接使 (6) 與 CeAmNO₃（硝酸銻鉍）起反應，或將苄基溴轉化為其乙酸酯，繼之，於甲醇內，以催化量之甲醇鈉水解乙酸酯，所指之反應係使用斯藝人士所知之標準方法。



五、發明說明 (10)

時，醇類可依本說明書所述及之方法予以氧化成其酮同系物。同樣的反應劑（唯 R₃ 示 H 者為例外）可藉使用溴化劑或碘化劑，例如於水中使用溴，或使用 N-溴基或 N-碘基醯亞胺（例如 1, 3-二溴基-5, 5-二甲基乙內醯脲，1, 3-二碘基-5, 5-二甲基乙內醯脲，N-碘基乙醯亞胺，而以 NBS 或 NIS 為宜，以 N-溴基乙醯亞胺（NBA）最宜）。如此產生之 8-鹵基類似物 A 與肼，於一適宜之溶劑（例如水，乙醚，THF，對-二噁烷，低烷醇，乙二醇，氯化烴類（CCl₄，CH₂Cl₂），DMF，HMPA 或 DMSO 內，於約 50°-100℃ 間之溫度反應，宜不使肼之用量達 2 至 3 倍過剩量。對應之 8-NH₂ 同系物可藉使用阮來鐳來還原肼而製得，用於與肼反應之 8-鹵基同系物可依如下方式製得式中 R₃ 示 OH 之化合物：令 8-鹵基化合物與一苺醇（例如苺醇）之鹼金屬或鹼土金屬塩起反應，繼之，於一大氣壓下，於一貴金屬觸媒（例如 Pd/C）之存在下，以氫氣還原中間體。

為欲觀測有關合成之途徑以及更詳細地教示亞型（a）化合物，式中，R₄ 示 H，R'₄ 示 OH，或 R₄ 及 R'₄ 者形成所定義之酮基部份的另外可行途徑，下列規劃乃予描述。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (12)

|

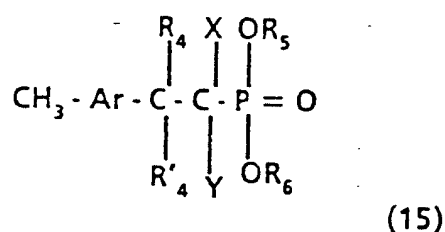
式中 - S i + 代表第三丁基・二甲基甲矽烷醚而

|

A r , X , Y , B u , N F , T M S B r 等之定義悉如同前。

式 6 之芳磷酸酯之製備可依斯藝所知之標準方法及技術而達成，合成之特定途徑，當然，及取決於 Z 部份之定義。

當吾人期望製得式 6 之中間體，式中，Z 示一亞型，即，下式所示之化合物時，

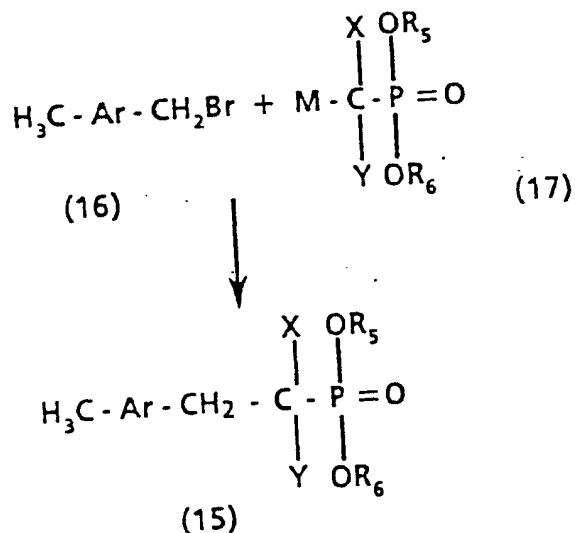


式中，A r , R₄ , R'₄ , X , Y , R₅ 及 R₆ , 等之定義皆述及於式 I 內，合成之特定途徑乃取決於 R₄ , R'₄ , X 及 Y 等之特定定義。在 R₄ 及 R'₄ 皆示氫之場合中，其製造程序以規劃方式加以表示如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (13)



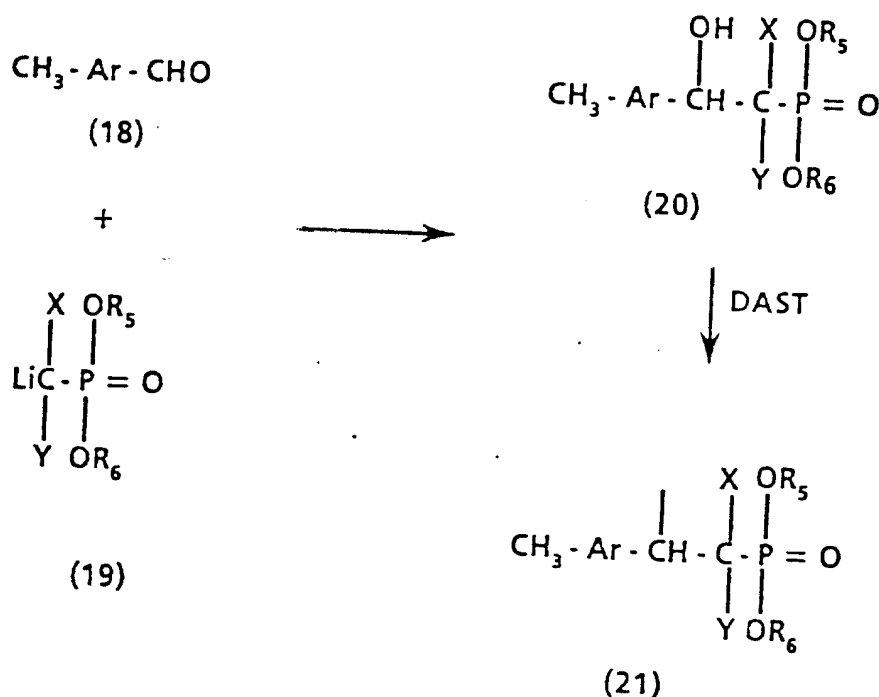
式中，M 示 Li, Na, -ZnBr, MgBr (以鋰為宜)，而 X 及 Y 為 H, 下或 Cl, 於此場合中，鋰衍生化 (17) (係藉使適當之磷酸酯與二異丙胺基化鋰 (LDA) 或丁基鋰，於一惰性氣氛 (氬氣) 下，於無水溶劑 (例如 THF) 內，於約 -78℃ 間之溫度起反應而製得者) 及與芳基溴 (16) 起縮合反應 10-20 小時，繼之加入飽和之氯化銨水溶液使反應停止進行。反應物 (16 及 17) 間一式中 -M 示 -ZnBr 者之縮合反應宜於催化量之溴化銅之存在下，於 20℃ 達成，Zn 及 Mg 之溴化物衍生物亦依標準方法製得。

在 R₄ 示 H, 而 R'₄ 示 OH 或 F, 或 R₄ 及 R'₄ 形成一酮基部份 (其定義述及於前) 之場合中，其化合物之製備以規劃方式予以述及如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (14)

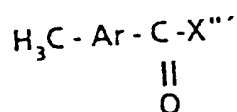


醛類 (18) 與鋰衍生物 (19) 間之反應係於 THF 內，於 -78°C ，於氫氣氛下進行 3 小時，然後，於約 -78°C 至 -3°C 以飽和之 NH_4Cl 水液使反應停止進行，由而產生化合物 (20)，於使化合物 (20) 受 DAST (二乙胺基三氟化硫) 受處理之反應係於二氯甲烷內，於約 0°C 進行大約 15 至 25 小時，並使用過剩之甲醇使反應停止進行，醇類 (20) 亦可藉使用 swern 氧化反應 (於 DMSO 內使用草酰氯) 或使用過鈎酸四丙銨及 N-甲基嗎福啉 N-氧化物而予以氧化。或者，酮類亦可直接由化合物 (19) (式中 M 示 Li 或 -ZaBr) 與下式化合物間之反應直接形成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (19)



式中，X"示氨基或烷氧基。

在達成後者，反應以直接製造酮類上，尤合宜之方式是： X'' 為烷氧基（例如甲氧基）而M為鋰當X及Y皆為H時，且當X及Y皆為下時，則 X'' 為氨基而M為 $-ZnBr$ 尤為合宜。

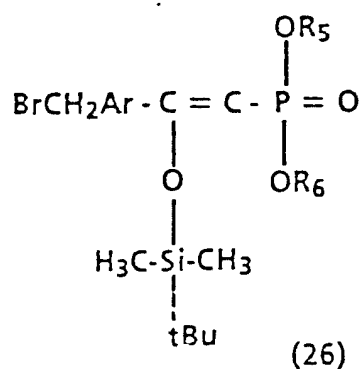
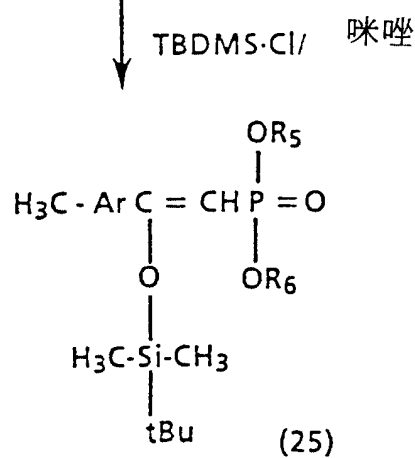
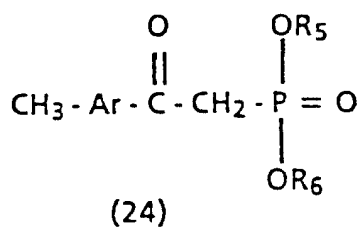
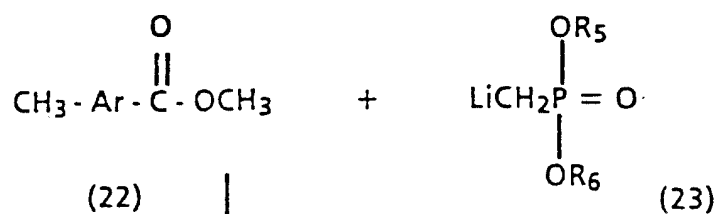
在 R₃ 為 H，R₄ 為 OH 或 R₄ 及 R₄ 共同形成前述之酮類的場合中，合宜的情況是：化合物 (20) 之矽烷醚（例如第三丁基·二甲基甲矽烷醚衍生物），如先前述及者，乃予使用於反應物 (2) 及 (3) 間之縮合反應。此等甲矽烷衍生物之製造方法是：令化合物 (19) 與第三丁基·二甲基甲矽烷基氯，於咪唑之存在下起反應，並以 NBS 活化形成之產物。於往後得之階段，使生成物氟化四丁銨之 (Bu₄NF) 處理（如先前個別敘述者）以選擇性地移除甲矽烷基保護基。

在個別場合一當製得之 Ia 化合物中 R_4 及 R'_4 形成前述之酮類而 X 及 Y 皆示 H 時，利用下列反應規劃乃屬合宜之舉：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (16)



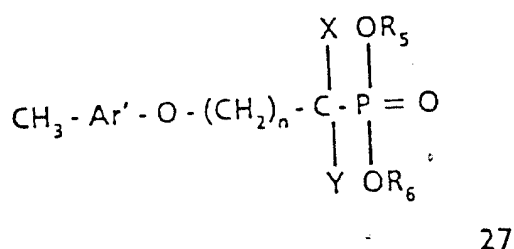
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

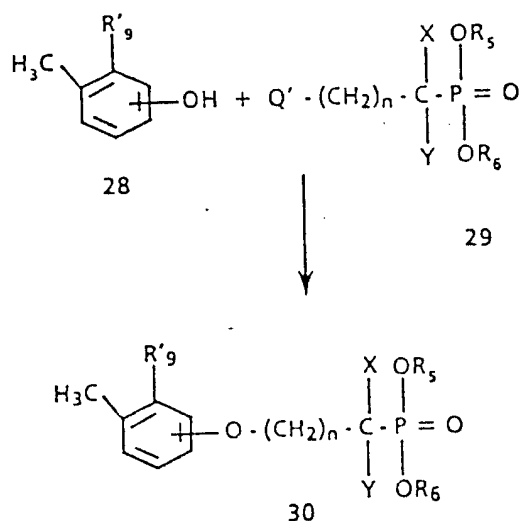
五、發明說明 (17)

必須提及的是：在期望藉縮合式 3 化合物一式中 - Q 和 H，且 R₄ 及 R₄'，X 及 Y 各示 H 者，以製造式 Ia 化合物，式中，Z 示——亞型 (a) 之場合中對亞型 (c) 之中間體加以還原以得涵蓋在通式 3 內之適當反應物乃屬合宜之舉。

在期望製造被涵蓋在式 6 內之中間體，式中，Z 示亞型 (b)，即下式所示之化合物



式中，Ar 為除了呋喃或噻吩橋連基以外之基團之場合中，類似於領域內已知之標準程序可加以使用。通常，中間體係依照下列反應規劃製得：



式中，R₄' 之定義悉如在式 R₉ 內之 R₉ (唯 OH

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

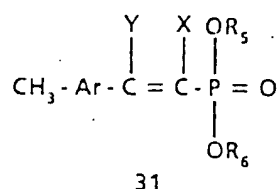
裝
訂
線

五、發明說明 (18)

則除外)， Q' 示碘基，溴基，甲苯磺酸根，甲磺酸根或三甲磺酸根移離基，而 n 示 1 至 5 之一整數。此縮合反應係於一種鹼（例如 NaH ， K_2CO_3 或 KH ）之存在下，於一種非水溶劑（例如 DMF ， THF 或 $DMSO$ ）內，藉使用斯藝內所週知之標準方法而達成。在 n 為 2 之特定場合中），甲酚（即，鄰，間，或對—甲酚）乃與碳酸伸乙酯，於 KF 之存在下起反應以得苯甲醯氧基乙基—1—醇醚，後者則藉與溴，於三苯磷（ $P\phi_3$ ）及一種鹼之存在下，於苯內起反應以形成苯甲醯氧乙基溴，後者則依照標準之程序與式（17）之鋰衍生物起反應，以產生化合物（30a），式中， n 示 2 者。

當然，當 n 示 0 而 X 及 Y 皆示 H 時，吾人宜使用特定方法，其中 Q' 為（化合物 29 之）甲苯磺酸根，於苯內使用 NaH 作為一種鹼。

在吾人期望製造式 6 化合物，式中 Z 示亞型（c），即，下式之化合物



式中， Ar ， X ， Y ， R_5 及 R_6 等之定義悉如在式 I 內述及之場合中，所指之化合物可藉斯藝人士所知之類似方法製得。

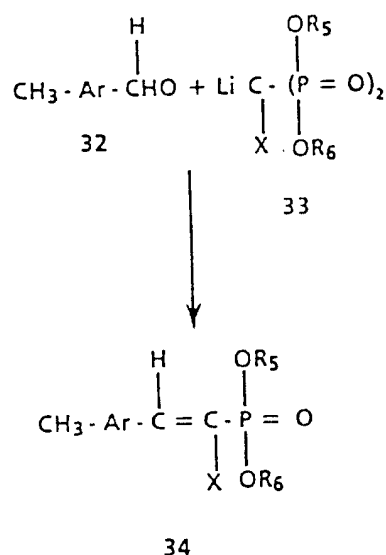
在 Y 示 H ， F 或 Cl 之場合中，一種芳醛（32）乃

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (19)

與經 X 取代之二磷酸酯衍生物之鋰衍生物 (33)，依照下列反應規劃起縮合反應：

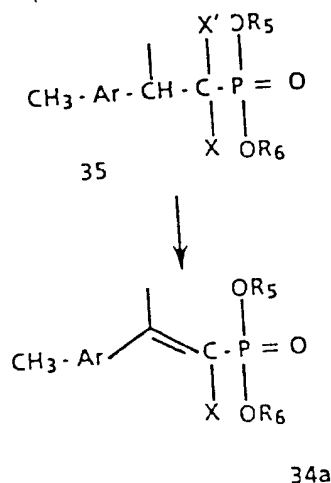


此反應係於 -78°C ，於 THF 內進行，然後以飽和之 NH_4Cl 水液使混合物水解而失去與反應性，然後使之暖和至室溫。當 X 示 H，F 或 Cl 時，其製備方法是使亞型化合物 (a) (即化合物 (35))，其中，X 示 F 或 Cl)，於一種惰性溶劑 (DMF 或 DMSO) 內，於約 40°C 至 80°C 間之溫度) 受一種鹼 (以 tBuOK ，DBU 或 DMA P 為宜) 之處理。於此反應中，雙鍵乃隨著 HX 之消失而形成。藉選擇適宜之化合物 (35) 的類似物，並將之處理以一種鹼，則所欲之 Y 及 X 化合物 (34a) 可隨著 HF 或 HCl 之裂解而製得。其反應乃描述如下：

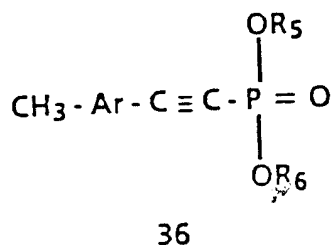
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (20)



在吾人期望製造式 6 之中間體一式中 - Z 示亞型 (d)) , 即 , 下式之化合物的場合中 ,



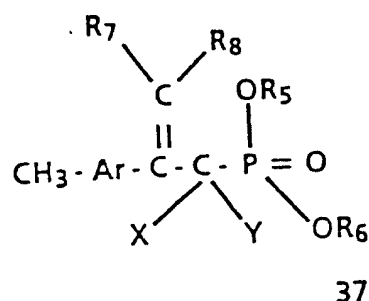
此等化合物乃依如下方式製得：使式 (29) 之化合物，於 0℃ 至 20℃，於 CH₄Cl₂ 內，受二當量之 DAST 處理 1 至 5 小時，然後以過剩之甲醇使反應物失去反應性，得所欲之產物 36。

在吾人期望製造式 6 化合物一式中 - Z 示亞型，即，下式之化合物的場合中

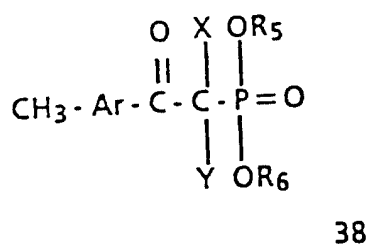
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

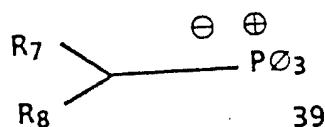
五、發明說明 (21)



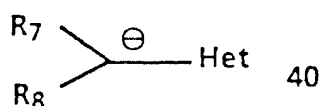
其製備方法乃是使用式 38 之化合物，依照單一或二步驟方式而達成



在單一步驟方法中，吾人乃依照 Wittig 型烯化方法，使下式所示之磷化碳陰離子



與式 38 之一種化合物（尤其當 X 及 Y 皆示 H 者）起反應，此反應係於 THF 內，於 -78°C 及 0°C 進行以產生雙鍵，或去，反應物 39 可被下式所示之一反應物所置換

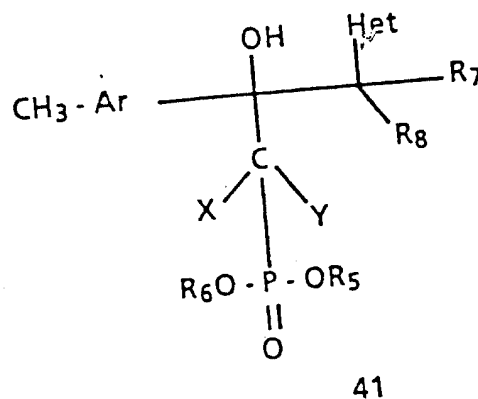


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (22)

式中，Het示-Sφ，SiMe₃，Seφ，
-SMe或SeMe，且當反應時，會產生下式(41)
所示之化合物



在Het示SiMe₃之場合中，Peterson烯化方法
乃加以使用，此方法涉及(a)使化合物41於DMF內
，於0至60℃受NaH之處理式(b)使化合物41，
於增溫下，於一種酸，例如PTSA(對-甲苯磺酸)之
處理。當Het不為SeMe₃時，則使化合物41於
Et₃N或吡啶之存在下，於CH₂Cl₂內，於由約-
20至20℃間之溫度受POCl₃或PI₃之處理。

下列實例旨在說明如何製造本發明之化合物的方法。

化合物1之合成

[2-[2-[(2-胺基-1,6-二氫-6-合氧基
-9H-嘌呤-9-基)甲基]苯基]-1,1-二氫
乙基]磷酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (23)

化合物 I A 之製備：[2 - [2 - 甲苯基] - 1 , 1 - 二氟乙基] 膦酸 , 二乙酯

將二氟甲膦酸二乙酯 30 mmol (5.64 g) 之 30 ml 無水四氫呋喃 (THF) 溶液，於 - 78 °C，於氫氣氛下，加至二異丙胺基化鋰 (LDA) 之溶液 (係於 0 °C，由 31 mmol) 正丁基鋰及 30 mmol 二異丙胺，於 30 ml 無水 THF 內製得者)，隨加隨拌，經 30 分鐘後，將 45 mmol (8.33 g) 2 - 溴基 - 鄰 - 二甲苯加至反應混合物內，對之於 - 78 °C 攪拌 15 小時，藉加入飽和之 NH₄Cl 水液 20 ml 使反應停止進行。將粗製之混合物蒸乾；將殘渣懸浮於 50 ml 水內，萃取以 3 × 100 ml 乙酸乙酯。將有機相置於 Na₂SO₄ 上乾燥後，過濾，蒸乾濾液，得粗製產物約 8 g，使之於矽膠上行急驟式層離作用而予以純化，得 1 A 3.6 g (41 % 收率)。

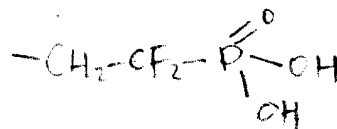
化合物 1 B 之製備：
[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氫 - 6 - 氨基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 1 , 1 - 二氟乙]
膦酸 , 二乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (24)

取 N - 溴基 - 丁二醯亞胺 (3 mmol, 0.53 gr) 及過氧化苯甲醯基 (5 mg), 加至 1 A (3 mmol, 0.88 g) 之四氯化碳 (20 ml) 溶液內。藉令此混合物受燈熱 90 分鐘而予以迴流, 直至固體丁二醯亞胺可發見為止。將反應混合物過濾以移除丁二醯亞胺, 將濾液蒸乾, 得一種油 1.1 g, 將之加至 6 - 氨基鳥嘌呤之鈉塩的溶液 (係於 5 ml THF 內, 於 20 °C, 於氬氣氛下, 藉將氫化鈉 3.2 mmol 加至 3.9 mmol 6 - 氨基鳥嘌呤而製得), 隨加隨拌。將反應混合物於 20 °C 攪拌 20 小時, 於減壓下蒸乾之, 令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用而予以純化, 得所期待之化合物 IB 1.15 g (42%)。

化合物 1 之製備:

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 1, 1 - 二氟乙] 膦酸

將三甲基甲矽烷基溴 (TMSBr) 4 mmol (0.5 ml) 於 20 °C 及氬氣下加至 1 C (0.6 g; 1.3 mmol) 之 5 ml 無水二氯甲烷溶液內, 隨加隨拌。將反應混合物攪拌 20 小時, 對 0.5 ml TMSBr 加至反應混合物內, 經 20 小時後, 將反應混合物蒸乾; 將殘渣溶於 3 ml 乙腈內, 加入大約 0.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

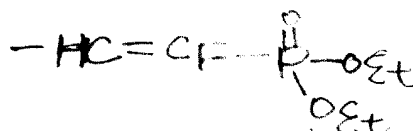
五、發明說明 (25)

m l 水使反應停止進行。

將混合物蒸乾，對殘渣置於 1 N HCl 7 m l 內，於 100℃ 加熱 20 小時。將混合物蒸乾，令殘渣由熱水內晶析二次，得產物 200 mg (38% 收率，母液含有可供往後單離之實質純淨的產物)。

化合物 2 之合成：

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氯 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 1 - 氯乙烯] 膦酸

化合物 2 A 之合成：

[2 - [2 - 甲苯基] - 1 - 氯乙烯] 膦酸，二乙酯

取雙 (二乙膦醯基) 氯基乙烷 20 mmol (6.72 g)，溶於無水 THF 20 ml 內，將之加至二異丙胺基化鋰之 -78℃ 溶液 (係藉將 22 mmol 正丁基鋰於 0℃ 加至 22 mmol 異丙胺之 16 ml THF 溶液內而製得者)。經於 -78℃ 放置 30 分鐘後，將新鮮蒸餾之鄰 - 甲苯甲醛之 20 ml THF 溶液加至反應混合物內，將之於 -78℃ 攪拌 3 小時，於 20℃ 5 小時，加入 20 ml 飽和之 NH₄Cl，水液使反應混合物失去活性，蒸乾之。將殘渣懸浮於 30 ml 水內，萃取以 3 ×

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

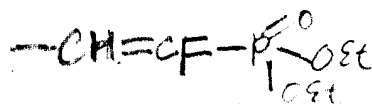
裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (26)

100 ml 乙酸乙酯。將有機相清洗以塩水後，置於硫酸鈉上乾燥，過濾，蒸乾濾液，得粗製產物 5 g，使之於矽膠上行急驟式層離作用而予以純化，得 2A 70 mmol (50%)。

2D 化合物之製備：

[2 - [2 - (2 - 胺基 - 1, 6 - 二氯 - 6 - 氯基 - 9
H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 1 - 氯乙烯] 膦酸，
二乙酯



取過氧化苯甲醯基 (10 mg)，加入 NBS (10 mmol) 及 2A (10 mmol) 之 15 ml 無水四氯化碳懸浮液內，用燈加熱於混合物至其迴流，直至所用固體浮上為止。對反應混合物過濾，蒸乾濾液，得油狀之 2C 化合物，將之溶於 4 ml 無水 DMF 內，將之加之 6 - 氯基 - 嘌呤鈉塩 (係藉將 10 mmol NaH (係以 60 % w/v 溶液方式存在) 於 20℃ 及氬氣氛下加至 10 mmol 6 - 氯基 - 嘌呤之 10 ml 無水 DMF 溶液內而製得)，隨加隨拌。經於 20℃ 放置 20 小時後，將反應混合物蒸乾，令粗製殘渣於矽膠上行急驟式層離作用而予以純化，得產物 2D 4 mmol (40% 收率)。

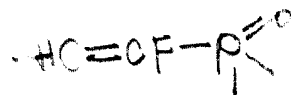
化合物 2 之製備：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (27)

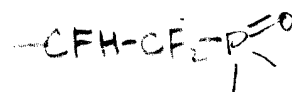
[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氯 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 1 - 氯乙基] 膦酸



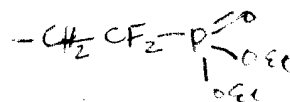
使用先前所述及之將 1 C 轉化式 1 之方法，由 2 D 製成 2。

3 之合成

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氯 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 1 , 1 , 2 - 三氯乙] 膦酸



化合物 3 A 之製備：



[2 - 羥基 - 2 - [2 - 甲苯基] - 1 - 二氯乙基] 膦酸二乙酯

取二乙膦醯基·二氯甲烷 (8 g) 溶於 42 ml 無水 THF 內，於 -78℃ 及氬氣氛下將之徐徐加至二異丙胺基化鋰 (42.5 mmol) 之 40 ml THF 溶液內，於其內加入鄰-甲苯甲醛 7.65 g (63.75 mmol) 之 42 ml THF 溶液，然後於 -78℃，藉加入飽和之氯化銨水溶液使反應混合物失去反應性，於減壓下蒸乾之，將殘渣懸浮於水內，萃取以 3 × 200 ml 乙酸乙酯。將有機相清洗以鹽水，置於 Na₂SO₄，上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝·····訂·····線·····

五、發明說明 (28)

乾燥，過濾，蒸乾濾液，令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用而予純化，得白色晶體之 3 A 化合物 10.67 g (81% 收率)。

3 B 化合物之製備：

[2-氟基-2-[2-甲基]-1,1-二氟乙]膦酸二乙酯

將二氟化二乙胺基硫 (DAST) 於 20℃ 及氬氣氛下逐滴加至 3 A 化合物 (4.6 g; 15 mmol) 之 20 ml 無水二氯甲烷溶液內，經於 20℃ 放置 2 小時後，以過剩之甲醇 (5 ml) 徐徐鈍化反應混合物，蒸乾之，令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用而直接予以純化，得產物 3 B 4.22 g (91% 收率)。

3 C 化合物之製備：

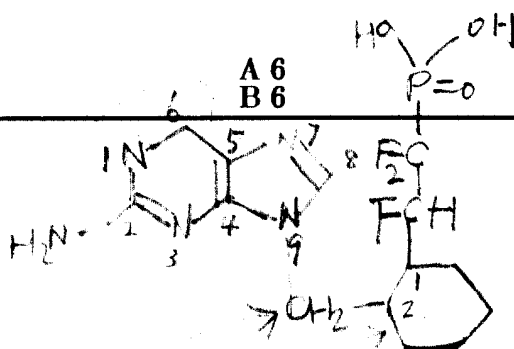
[2-[2-[(2-胺基-1,6-二氯-6-氟基-9H-嘌呤-9-基)甲基]苯基]-1,1,2-二氟乙]膦酸，二乙酯

依照先前所述及之由 1 B 製造 1 C 之方法，對 3 B 化合物施以溴化作用，繼之，令生成物與 6-氟基嘌呤起縮合反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

化合物 3 之製備：


$$\begin{array}{c} \text{F} \\ | \\ \text{C} - \text{C} - \text{OH} \\ | \\ \text{F} \end{array}$$

化合物 4 之合成

$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{C}-\text{C}-\text{P}-\text{OH} \\ | \quad \quad | \\ \text{F}_2 \quad \quad \text{H} \end{array}$$
$$-\text{CH}_2-\overset{\text{F}}{\underset{\text{F}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\text{P}}(\text{OEt})_2$$

〔2 - (第三丁基·二甲基甲砒烷氧基) - 2 - (2 - 甲
基 - 苯基) - 1, 1 - 二氟乙〕膦酸, 二乙酯

取二乙膦酰基·二氟甲烷 (4.7 g, 25 mmol) 溶於 25 ml 無水 THF 內，將此溶液於 -78 °C 及氬氣氛下，加至二異丙胺基化鋰 (LDA) 之溶液 (係藉令 25 mmol 正丁基鋰與 25 mmol 二異丙胺，取 0 °C，於 25 ml THF 內起反應而製得者)，經於 -78 °C

五、發明說明 (30)

放置 35 分鐘後，將鄰甲苯甲醛 (30 mmol, 3.6 g) 之 20 ml 無水 THF 溶液加至此反應混合物內，經於 -78℃ 放置 3 小時後，將第三丁基·二甲基甲矽烷基氯 30 mmol 加至此反應混合物內，將此混合物於 -20℃ 攪拌 2 小時，鈍化以 10 ml 水，萃取以 3 × 120 ml 乙酸乙酯。合併有機相，經置於硫酸鈉上乾燥後，過濾，蒸乾濾液，使之於矽膠上行急驟式層離作用而予純化，得產物 4A 8.8 g (21 mmol, 84% 收率)。

4 B 之製備：

[2 - (2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 2 - [2 - (第三丁基·二甲基甲矽烷基) - 1, 1 - 二氟乙] 膦酸，二乙酯

使用先述所述及之轉化 1 A 或 1 C 之方法，由 4 A 製造 4 B。

4 C 之製備：

[2 - [2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - (6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 2 - 羥基 - 1, 1 - 二氟乙] 膦酸，二乙酯

取氟化四丁銨 12 mmol (3.85 g)，一次加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (31)

至 4 B (6 mm o l) 之 150 m l T H F 溶液內，隨加隨拌，於 20 °C 攪拌此反應混合物 20 小時，蒸乾之，令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用而予以純化。得 4 C 4.8 mm o l (80% 收率)。

化合物 4 之製備：

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氧 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 2 - 羥基 - 1, 1 - 二氟乙] 膦酸

藉先前已述及之二化學去保護步驟 (T M S B r) ; H₃O⁺)，由 4 C 製得化合物 4。

化合物 5 之合成：

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氧 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 2, 2 - 二羥基 - 1, 1 - 二氟乙] 膦酸



由下列之 4 C 製備 5 A：

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氧 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 2 - 羥基 - 1, 1 - 二氟乙] 膦酸，二乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (32)

取 D M S O 6 0 m m o l (4 . 3 m l) 溶於 2 5 m l 無水二氯甲烷內，於 - 6 5 ℃ 及氬氣氛下，將之加至草醯氯 3 0 m m o l 之 2 5 m l 無水二氯甲烷溶液內，隨加隨拌。將反應混合物於 - 6 5 ℃ 攪拌 5 分鐘，加入 4 C 2 0 m m o l 之 2 5 m l C H ₂ C l ₂ 溶液內。由冷卻浴移開反應燒瓶經數分鐘，將混合物每次於 - 6 5 ℃ 攪拌 1 5 分鐘。此際，將三乙胺 1 0 0 m m o l (1 3 . 8 m m o l 加至反應混合物內，將之於 - 6 5 ℃ 攪拌 1 0 分鐘，鈍化以檸檬酸水液，於 2 0 ℃ 攪拌數分鐘，萃取以 3 × 7 5 m l 二氯甲烷，經清洗以鹽水後，置於 N a ₂ S O ₄ 上乾燥，過濾，蒸乾，令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用而予以純化，得產物 4 C 1 3 . 5 m m o l (6 7 %) 。

化合物 5 之製備：

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氧 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 2 , 2 - 二羥基 - 1 , 1 - 二氟乙] 膦酸

依照由 1 C 製造化合物 1 內所用之二去保護步驟，由 5 A 製造最終產物 5 。

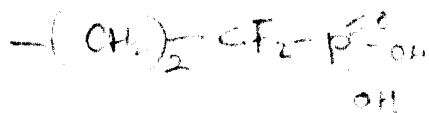
化合物 6 之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

五、發明說明 (33)

〔 3 - 〔 2 - 〔 (2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氫 - 6 - 氯基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基 〕 苯氧基 〕 - 1 , 1 - 二氫丙 〕 膦酸

6 A 之製備：3 - (2 - 甲基苯氧基) - 1 - 丙醇

取鄰 - 甲酚 3 0 0 m m o l , 碳酸伸乙酯 3 3 4 m m o l 及氫化鉀 3 2 5 m m o l 加至無水 D M F 1 0 0 m l 內, 於 1 2 5 ℃ 及氫氣氛下攪拌 5 0 小時。取碳酸伸乙酯 4 0 m m o l 及 K F - 4 0 m m o l 加至此反應混合物, 於 1 2 5 ℃ 將此混合物每次攪拌 2 4 小時。

將反應混合物冷卻至 2 0 ℃, 過濾, 蒸乾濾液。令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用, 得所期望之產物 3 8 . 6 g (8 5 % 收率) 。

6 B 之製備：3 - (2 - 甲基苯氧基) - 1 - 溴基丙烷

取溴 1 0 g , 溶於 3 0 m l 苯 (或乙腈) 內, 將此溶液加至三苯膦 (6 4 m m o l) 之 1 0 0 m l 苯 (或乙腈) 溶液內。經 1 5 分鐘後, 將三乙胺 (6 4 m m o l) 之 3 5 m l 苯溶液加至此反應混合物內, 繼之, 每加入起始物 6 A (9 . 6 8 g ; 6 3 . 7 m m o l) 之 5 0 m l 苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

五、發明說明 (34)

(或乙腈) 溶液。將反應混合物於 20℃ 攪拌 20 小時，過濾 (以移除大部份氧化三苯磷)，蒸乾濾液，令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用而予以純化，得所期待之產物 9.8 g。

6 C 之製備：3 - (2 - 甲基苯氧基) - 1, 1 - 二氯丙] 膦酸，二乙酯

取二氯甲膦酸 O, O - 二乙酯 30 mmol (5.64 g)，溶於 30 ml 無水 THF 內，於 -78℃ 及氬氣氛下，將此溶液加至 37 mmol LDA 之溶液 (係由 31 mmol 正丁基鋰及 31 mmol 二異丙胺，於 30 ml THF 內製得) 內，每次於 -78℃ 攪拌此反應混合物 30 分鐘，於其內加入起始物 6 B (20 mmol) 之 10 ml 無水 THF 溶液。於 -78℃ 繼續攪拌 3 小時；令溫度徐徐上升至 20℃，將反應混合物鈍化以飽和之氯化銨 (使之失去反應性)。將粗製混合物蒸乾，萃取以乙酸乙酯。合併有機相，蒸乾之，令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用而予以純化，得所期望之縮合產物 40% (16 mmol)。

6 D 之製備：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (39)

[3 - [2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氯 - 6 - 氯基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯氧基] - 1 , 1 - 二氟丙] 膦酸 , 二乙酯

取起始物 6 C 6 m m o l , 溶於 1 5 m l 無水四氯化碳內, 加入 N - 溴基丁二醯亞胺 6 m m o l 及數 m g 過氧化苯甲醯基, 用燈施熱 3 5 分鐘。將粗製之混合物過濾, 以移除丁二醯亞胺, 將濾液蒸乾, 取出殘渣, 溶於 8 m l 無水 D M F 內, 加入 6 . 5 m m o l 6 - 氯基鳥嘌呤及 1 3 m m o l 碳酸鉀, 於 2 0 ℃ 及氬氣氛下攪拌 2 4 小時, 將混合物蒸乾, 將殘渣懸浮於 5 0 m l 乙酸乙酯內, 清洗以氯化銨及塩水液, 經置於硫酸鈉上乾燥後, 過濾之, 蒸乾濾液, 令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用而予以純化, 得所期待之產物 3 m m o l 。

化合物 6 之製備 :

[3 - [2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氯 - 6 - 氯基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯氧基] - 1 , 1 - 二氟丙] 膦酸

取新鮮蒸餾之 T M S B r 9 m m o l , 於 2 0 ℃ 及氬氣氛下, 徐徐加至起始物 6 D (3 m m o l) 之 1 0 m l 無水二氯甲烷溶液內。於 2 0 ℃ 攪拌此反應混合物 2 0 小時, 蒸乾之。將殘渣溶於 8 m l 無水乙腈內, 鈍化以 1 0 m m o l 水, 一種白色沈澱物乃告形成, 濾集之, 得所期

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

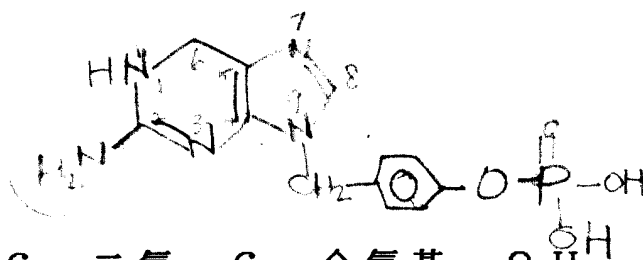
裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

五、發明說明 (36)

待之產物，將它直接使用於下一步驟而不需加以純化。

取起始物 2 mmol，溶於 10 ml 1 N HCl 及 2 ml THF 內，於 90 - 100 °C 加熱 20 小時，將反應混合物冷卻至 20 °C，蒸乾之，將殘渣溶於飽和之碳酸氫三乙銨的飽和水液內，過濾，藉加入 1 N HCl 於濾液內而使之晶析出。

收集白色固體，於減壓下乾燥之，得半水合物型態之所期待產物 1.7 mmol。

化合物 7 之合成：

〔2 - 〔(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘧啶 - 9 - 基) 甲基〕 苯氧基〕 甲磷酸

7 A 之製備：2 - 甲基苯氧基甲磷酸，二乙酯

取氫化鈉 (60% 油懸浮液 8 mmol)，於 20 °C 及氫氣氛下加至鄰 - 甲酚 (8 mmol, 864 mg) 之 10 ml 無水 DMF 溶液內。經 45 分鐘後，將甲磷酸 O, O - 二乙酯甲苯磺酸酯衍生物 (8 mmol, 2.54 g) 之 3 ml DMF 溶液加至此反應混合物內，於 60 °C 攪拌 20 小時，於減壓下蒸乾之，令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用，得產物 1.1 g, (69% 收率)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

五、發明說明 (37)

7 B 之製備：

[2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氫 - 6 - 氯基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯氧基] 甲磷酸 , 二乙酯

將磷酸酯 7 A (1 . 0 3 g , 9 m m o l) , N - 溴基丁二醯亞胺 (4 . 2 m m o l ; 7 4 3 m g) 及數 m g 過氧化苯甲醯基混於 1 0 m l C C l₄ 內, 於一加熱燈下迴流 3 5 分鐘。將反應混合物過濾, 蒸乾濾液, 得一油 1 . 3 g , 將之溶於 3 m l 無水 D M F 內, 於 2 0 ℃ 及氬氣氛下, 將之加至 6 - 氯基鳥嘌呤 (4 . 4 m m o l , ; 7 4 5 m g) 及碳酸鉀 (1 0 m m o l ; 1 . 3 8 g) 之 6 m l 無水 D M F 懸浮液內, 隨加隨拌, 經 4 0 小時後, 於減壓下蒸乾反應混合物, 令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用而予以純化, 得所期待之化合物 1 . 2 5 g (7 4 % 收率) 。

化合物 7 之製備：

[2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氫 - 6 - 氯基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯氧基] 甲磷酸

藉使用 T M S B r 行先前述及之化學去保護, 然後進行水解作用, 得標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (38)

化合物 8 之合成

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氧 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 1 , 1 - 二氟 - 2 - 丙烯基] 膦酸

8 A 之製備：

[2 - [2 - 甲苯基] - 1 , 1 - 二氟基合氧乙基] - 膦酸，二乙酯

取溴·二氟甲膦酸 O, O - 二乙酯 50 mmol (13.35 g) , 溶於 50 ml 二甲氧基乙烷 (DME) 內，將之徐徐加至新鮮活化之鋅 (55 mmol) 之 15 ml DME 懸浮液內，隨加隨拌，其添加速率係以維持緩和之迴流為原則。於 20℃ 攪拌此反應混合物 2 小時，加入 60 mmol 鄰 - 甲苯甲醯氯 (25 g) 之 15 ml DME 溶液，於 20℃ 攪拌 20 小時，將粗製物濾集之矽藻土墊上，蒸乾濾液令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用而予以純化，得產物 8 A 30 mmol (60% 收率) 。

8 B 之製備：

[2 - [2 - 甲苯基] - 1 , 1 - 二氟基 - 2 - 丙烯] 膦酸二乙酯

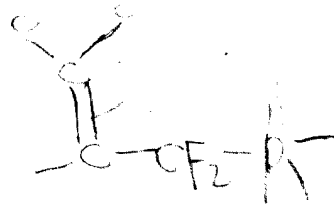
取正丁基鋰 35 mmol (1.6 N 己烷溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (39)

21.8 ml)，於 -78°C 及氬氣氛下，徐徐加至甲·三苯磷化溴之50 ml THF懸浮液內，隨加隨拌。將反應混合物於 0°C 攪拌2小時，於 -78°C 下，將化合物8 A 30 mmol之30 ml THF溶液加至此反應混合物內。經於 -78°C 攪拌2小時，及於 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌2小時後，以飽和之氯化銨水液水解該反應混合物。於減壓下蒸發此粗製產物，萃取以 3×100 ml 乙酸乙酯。經一般處理及於矽膠上行急驟式層離作用而予以純化後，得8 B 18 mmol (60%收率)。

8 C之製備：

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - 6 - 氨基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 1, 1 - 二氟基 - 2 - 丙烯] 膦酸, 二乙酯

依照先前所述及由1 B製造1 C之程序，對8 B施以溴化作用，繼之，令生成之溴化物與6 - 氨基鳥嘌呤起縮合反應。

化合物8之製備：

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - 6 - 合氨基 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] - 1, 1 - 二氟基 - 2 - 丙烯] 膦酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (40)

依先前所述及由 1 C 製造化合物 1 之方式，以 T M S B r / C H₂ C l₂ 及 1 N H C l 於水內進行去保護後，由 8 C 單離出最終產物 8。

化合物 9 之合成：

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氧 - 6 - 合氧基 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] - 乙炔] 膦酸

9 A 之製備：

[2 - [2 - 甲苯基] - 2 - 合氧基乙膦酸，二乙酯

取正丁基鋰 1 0 0 m m o l，於 - 7 8 °C 及氬氣氛下，徐徐加至 1 0 0 m m o l 甲膦酸二乙酯之 1 0 0 m l T H F 溶液內，於 - 7 8 °C 攪拌此反應混合物 2 小時，於其內加入 5 0 m m o l 鄰 - 甲苯磺酸甲酯之 5 0 m l T H F 溶液，於 - 7 8 °C 攪拌此混合物 2 0 小時，然後於 0 °C 攪拌 2 小時，繼之，以飽和之氨化銨水解施以水解，經一般處理以及於矽膠上行急驟式層離作用，得產物 9 A 4 5 m m o l (9 0 % 收率)。

9 B 之製備：

[2 - [2 - 甲苯基] 乙炔膦酸二乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (41)

取氟化二乙胺基硫 (D A S T) 61 mmol (8 ml), 於 0℃ 徐徐加至 9 A 30 mmol 之 50 ml 無水二氯甲烷溶液內, 將反應混合物於 20℃ 攪拌 30 分鐘, 於 0℃ 徐徐以過剩之甲醇 95 ml) 鈍化反應混合物。將反應混合物蒸乾, 令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用而予直接純化, 得產物 9 B 24 mmol (80% 收率)。

9 C 之製備:

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - 6 - 氨基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] 乙炔] 膦酸, 二乙酯

依照先前所述及由 1 B 製造 1 C 之方法, 對 9 B 施以溴化, 然後令生成之溴化物與 6 - 氨基 - 鳥嘌呤起縮合反應。

化合物 9 之製備:

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - 6 - 合氨基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲苯基] 乙炔] 膦酸

取 T M S B r 20 mmol (2.5 ml) 於 20℃ 及氬氣氛下加至 9 C (5 mmol) 之 25 ml 無水二氯甲烷溶液內, 將反應混合物攪拌 20 小時後, 於減壓下蒸乾之。將殘渣溶於 20 ml 乙腈內, 藉加入 0.5 ml 水使白色固體沈澱物濾集白色固體沈澱物, 溶於 15 ml 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

五、發明說明 (42)

0.2 N HCl 及 6 ml 之 THF 混合物內，將此溶液於 0℃ 加熱 8 小時，於冷卻下，最終產物 9 即因晶析而獲得 (1.4 mmol, 28% 收率)。

化合物 10 之合成：

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氧 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 乙烯] 膦酸

10 A 之製備：

[2 - [2 - 甲基] - 乙烯] 膦酸，二乙酯

取雙 (二乙膦醯基) 甲烷 38 mmol (10.95 g) 溶於 25 ml 無水 THF 內，將此溶液於 -15℃ 及氬氣氛下，徐徐加至 NaH (42 mmol) 之 20 ml 無水 THF 懸浮液內。經 45 分鐘後，於 0℃ 於其內加入 38 mmol (4.6 g) 鄰 - 甲苯甲醛之 40 ml THF 溶液。經於 20℃ 攪拌 18 小時後，將粗製之反應混合物鈍化之飽和之 NH₄Cl 水液，將殘渣懸浮於 35 ml 水中，萃取以 3 × 100 ml 乙酸乙酯。將有機相清洗以鹽水後，置於 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾，蒸乾濾液，令殘渣於矽膠上行急驟式層離作用而予以純化，得產物 10 A 7.53 g (75% 收率)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (43)

10B之製備：

[2-[2-[(2-胺基-1,6-二氫-6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]苯基]乙烯]膦酸,二乙酯

取過氧化苯甲醯基 (20 mg), 加至 N-溴基丁二醯亞胺 (20 mmol) 及 [2-[2-甲苯基]乙烯]膦酸, 二乙酯 (20 mmol) 之 15 ml 無水四氯化碳懸浮液內。將此混合物用燈加熱至迴流, 直至所有之固體浮上為止, 將反應混合物過濾, 蒸乾濾液, 得一油狀物, 將之溶於 10 ml 無水二甲基甲醯胺內後, 於 20℃ 及氬氣氛下加至 6-氨基鳥嘌呤鈉鹽之溶液 (係藉於 10 ml 無水二甲基甲醯胺內, 將 20 mmol NaH 加至 20 mmol 6-氨基-鳥嘌呤而製得者), 於 20℃ 攪拌此反應混合物 20 小時, 蒸乾之, 令粗製產物於矽膠上行急驟式層離作用而予純化, 得產物 10B 12 mmol (60% 收率)。

化合物 10 之製備：

[2-[2-[(2-胺基-1,6-二氫-6-合氨基-9H-嘌呤-9-基)甲苯基]乙烯]膦酸

使用先前所述及之轉化 1B 或化合物 (見合成 1) 之方法, 由 10B 製得化合物 10。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (44)

生物有用性

本發明化合物在充作免疫抑制劑，抗淋巴瘤劑，抗白血球過多劑，抗病毒劑，抗原蟲劑，以及在充作可用於治療痛風，牛皮癬及自動免疫症等製劑上之能力，其特徵及在於抑制嘌呤核苷磷酸化酶的能力。嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP) 抑制活力可藉 Kalckar 之偶合黃花色精，藉使用肌核苷作為被作用物 [H. M. Kalckar. J. Biol. Chem.

167, 429-443 (1947)] 而加以測定。使用 0.1 M HEPES 緩衝液 (pH 7.4) 來測量顯著之解離常數，所用之肌核苷介於 0.05 mM 至 0.15 mM 共 4 種濃度，且所用之抑制劑濃度亦有多種。式 1 化合物之代表性成員的 K_i 值乃列示於表 1 且與被作用物肌醇之 K_m 值作比較，使用不同來源之 PNP，又，本發明之化合物已被證明可有效於拮抗淋巴瘤 (人類 MOL T-4 細胞)，因此具有抗淋巴瘤及抗白血球過多症 2'-脫氧基鳥嘌呤核苷 (大約 1-10 μ M，為一種天然代謝物) 之存在，就其活力而言，似乎在拮抗培養之淋巴瘤細胞上很重要。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

199886

A 6
B 6五、發明說明 ()
45

COMPOUND	Ki(M) PNP 來源			
	牛脾	大鼠紅血球	人類紅血球	大腸桿菌
[2-[2-[(2-胺基-1, 6-二氫-6-合氧基-9H-噻吩-9-基) 甲基] 苯基] - 1, 1-二氟乙] 膦酸	4×10^{-9}	2×10^{-9}	13×10^{-9}	15×10^{-9}
[2-[2-[(2-胺基-1, 6-二氫-6-合氧基-9H-噻吩-9-基) 甲基] 苯基] - 1-氟乙基] 膦酸	8×10^{-10}	4×10^{-10}	1.8×10^{-9}	2.5×10^{-9}
[2-[2-[(2-胺基-1, 6-二氫-6-合氧基-9H-噻吩-9-基) 甲基] 苯基] - 氟乙基] 膦酸	-	-	3.2×10^{-9}	5×10^{-10}
[2-[2-[(2-胺基-1, 6-二氫-6-合氧基-9H-噻吩-9-基) 甲基] 苯基] 1, 1, 2-三氟乙] 膦酸	6×10^{-10}	5×10^{-10}	1.3×10^{-9}	7×10^{-10}
[2-[2-[(2-胺基-1, 6-二氫-6-合氧基-9H-噻吩-9-基) 甲基] 苯氧基] 1, 1-二氟丙] 膦酸	2.5×10^{-7}	3.7×10^{-8}	2.1×10^{-7}	-
[2-[(2-胺基-1, 6-二氫-6-合氧基-9H-噻吩-9-基) 甲基] 苯氧基] - 甲 膦酸	7.5×10^{-9}	7.3×10^{-8}	7.9×10^{-7}	4.5×10^{-9}
肌醇	3×10^{-5}	1.5×10^{-4}	1.5×10^{-4}	8×10^{-5}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (46)

在本說明書中有關免疫系統之抑制，病人一詞乃指哺乳類，例如，小白鼠，大鼠，貓，犬，牛，山羊，豬及個人（包括人類）。有關牛皮癬感染之治療中，病人一詞不僅包括哺乳類，亦包括其他暖血動物，例如家禽（例如雞及火雞）。

原生蟲一詞企求包括原生蟲門之亞門 *Sarcomastigophora* 及 *Sporozoa*。詳言之，在本說明書中，原生蟲一詞乃企求包括對人類很重要之，寄生性原生蟲屬，因為它們不僅在人類，亦在家禽小在畜內造成疾病。此等屬就被發現之大部份而言，乃被歸類於亞門 *Sarcomastigophora* 之超綱 *Mastigophora* 以及亞門 *Sporozoa* 之綱 *Telospora*（係依照 Baker (1969) 之分類法加以歸類者）。此等寄生性原生蟲之示範性屬包括 *Histomonas*，*Trypanosoma*，*Giardia*，*Trichomonas*，*Eimeria*，*Isopora*，*Toxoplasma*，and *Plasmodium*。

事實上，本發明之一合宜體現乃為此等化合物之用作抗原生蟲劑以治療商用家禽之腸內球蟲病，每年在美國造成家禽業百萬美元之損失。由於球蟲對藥物之抗性快速發展，且某些用於治療球蟲病之毒力相當高，人們需要具有下列特性之有效制球蟲劑：無毒性，且腸內球蟲不會對其快速發展出抗藥性。

雖然免疫系統為防護會造成疾病之物質的主要機構，但它不會分辨出有助性有害性外來物質，且會破壞二者，在許多場合中，若有一可調節免疫系統但不傷害個物之工

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝訂線

五、發明說明 (47)

具將屬有利。本發明之化合物展示此類調合及調節功能，且具有用於治療各種免疫失調症，例如類風濕內節炎及狼瘡性紅斑之潛力。

循環性抗體及細胞免疫反應在移植之組織之器官之排斥上扮演一角色。除非供給者為受者之孿生兄弟姐妹或為其本人，否則受者之白血球會認定移植物為“非屬自己”而立即作出破壞它之反應。此場合之例外就是移植至脈管化區域（特許化位置），例如眼之角膜，並在此處白血球並不循環，因而不敏化亦不激起免疫反應，目前，在其他方式要抑制免疫反應以防止移植排斥而不嚴重地損害病人可說很難。病人必須被投與大量之抗生素，因為其本身對應染症之防護作用已受到抑制。本發明化合物之價值乃在於在免疫系統之控制用調合過程中，建立移植之耐受性。此外，此等化合物亦展示抗病毒活力。

待投服之活性成份之量將廣泛地取決於所用之個別劑量單位，治療期間，受治療之病人的年齡及性別，治療之失調症的性質及程度等因素。待投服之活性成份的總量通常乃介於由約 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ 至 $100 \text{ mg} / \text{kg}$ ，而以由 $3 \text{ mg} / \text{kg}$ 至 $25 \text{ mg} / \text{kg}$ 為宜。每一單位劑量可含有 25 至 500 mg 活性成份，且每日可被服用一次以上。式 I 化合物可與藥學載劑，藉使用傳統之單位劑量型，以口服，胃腸外投服或局部投服等方式予以投服。在一合宜之方式中，2-去氧基鳥嘌呤核苷可與本發明之一化合物綜合投服。任何有效而無毒性之劑量的 2-去氧基鳥嘌呤

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (48)

呤核苷可予使用，典型上，其每日投服量為由 0.5 至約 50 mg / kg。申請人認為 2-去氧基鳥嘌呤核苷與式 1 化合物之綜合製型不僅二者可併合在同一單位製劑型，亦可分別配製成相分離之單位製劑型。化合物可以相分離之單位劑量型予以投服。

投服之合宜途徑為口服，在口服上，化合物可予調製成固體或液體製劑，例如膠囊劑，丸劑，錠劑，舌錠，圓錠，熔融體，粉末，溶液，懸浮液或乳化液，固體單位劑量型可為膠囊劑，被通常為硬一或軟一殼動物明膠型，含有例如界面活性劑，潤滑劑，及惰性載劑，例如乳糖，蔗糖，磷酸鈣以及玉米澱粉。在另一體現上，本發明化合物可用傳統之錠劑量質（例如乳糖，蔗糖與玉米澱粉）以及粘合劑（例如阿拉伯膠，玉米澱粉或動物明膠），崩散劑（例如馬鈴薯澱粉，藻朊酸，玉米澱粉及瓜拉膠，其目的在於幫助錠片投服於人體後崩解及溶解），潤滑劑（例如滑石粉，硬脂酸，或硬脂酸鎂，鈣或鋅，其目的在於改良錠片顆粒之流動性且防止錠劑材料黏附在打錠模及沖模之表面上），色素，著色劑，及口味劑（三者之目的在於增強錠片之美觀性，使錠片更易為病人接受）等共同製成錠片，用於口服液體劑量型之適宜佐劑包括稀釋劑，例如水或醇酸（例如乙醇，苯醇以及聚乙二醇，此等稀釋劑可加有或不加有藥學上可接受之界面活性劑，懸浮劑或乳化劑）。

本發明之化合物亦可經由胃腸外途徑投服，即，皮下

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

，肌肉內，靜脈內或腹膜內投服，其投服手段係將活性化合物調製成可注射之劑量型，詳言之1，係將活性化合物溶解或懸浮於一種生理上可接受之稀釋劑及一藥學上可接受之載劑，後二者可為一無菌液體或液體之混合物，例如水，食理鹽水，葡萄糖水溶液及相關之糖溶液，一種醇類（例如乙醇，異丙醇或十六碳醇），乙二醇類（例如丙二醇或聚乙二醇，甘油縮酮類（例如2，2-二甲基-1，3-二氧戊環-4-甲醇-4-甲醇），醚類（例如聚-（乙二醇）400）一種油類，一種脂肪酸，一種脂肪酸酯或甘油酯，或一經乙醯化脂肪酸甘油酯而加有或不加有藥學上可接受之界面活性劑，例如肥皂或一清潔劑（例如果膠，carbomer，甲基纖維素，羥丙基·甲基纖維素或羧甲基纖維素）或乳化劑及其他藥學佐劑，可用於本發明胃腸外投服調合物內之示範性油類乃為礦物油，動物油，植物油或合成油，例如花生油，黃豆油，芝麻油，棉子油，玉米油，橄欖油，石蠟以及礦物油。適宜之脂肪酸包括油酸，硬脂酸以及異硬脂酸。適宜之脂肪酸酯為，例如，油酸乙酯及豆蔻酸異丙酯。適宜之肥皂包括脂肪酸鹼金屬塩，銨塩，以及三乙醇胺塩，而適宜之清潔劑則包括陽離子型清潔劑，例如，鹵化二甲基·二烷基銨，鹵化烷基吡啶鎘，以及乙酸烷胺塩，陰離子型清潔劑，例如烷-，芳-及烯-磺酸塩，硫酸甘油酯塩之單烷-，單烯-醚，以及磺酸基丁二酸塩；非離子型清潔劑，例如脂族胺氧化物，脂肪酸烷醇醯胺，以及多連氧伸乙基聚丙烯共聚物；以及

五、發明說明 (50)

兩性清潔劑，例如 β -胺基丙酸烷酯，2-烷基咪唑季銨鹽及其混合物，本發明之胃腸外組成物，典型上含有由約 0.5 至約 25% 重之活性成份於溶液內。防腐劑及緩衝劑亦可有利地加以使用。為欲對注射部位之刺激減低至最小程度或消除，此類化合物可含有親水-親油平衡數 (HLB) 達由約 1.2 至約 1.7 之一種離子型界面活性劑。此組成物內之界面活性劑之量乃介於由約 5 至約 15% 重，界面活性劑可為具有前述 HLB 之單一成份或為由二種以上成份所構成而具有所期望之 HLB 之一混合物。使用於胃腸外組成物內之示範性界面活性劑乃為聚山梨醇酐脂肪酸酯多連氧伸乙醚，例如，山梨醇酐單油酸酯，以及由氧化伸乙酯與一疏水性基質所構成之高分子量加成物，(疏水性基質係由氧化丙烯與丙二醇經縮合反應而得者)。

含有本發明化合物之噴氣式或噴灑式組成物可予施用至皮膚或黏膜，此類組成物可含有式 I 化合物之一微化固體或一溶液，且亦可含有溶劑，緩衝劑，界面活性劑，香料，抗微生物劑，抗氧化劑及推進劑。此類組成物可藉一推進劑之力，於加壓下予以施用，或藉一可壓縮之塑膠噴灑瓶，噴霧器或一霧化劑之力直接施用而不需使用一氣態推進劑，合宜之噴霧型或噴灑型組成為一鼻用噴灑劑。

活性成份亦可藉一持續釋出系統之力而予投服，藉此方式，活性成份可藉擴散，滲透或載劑分散作用，於治療期間，以一受控制，均一之速率，透過一惰性或生物可分解之載劑之乃而徐徐釋出。控釋型藥物遞送系統可以布片

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (51)

或繃帶方式施用至皮膚或至頰膜，舌下膜或鼻膜，或將眼部插入物放置於眼囊內，或每日投服徐徐分散之錠片或膠囊或一胃腸貯存庫。藉此類持續釋出遞送系統之力進行投服之結果會容許身體之組織恒暴露於治療或預防有效劑量之式 1 化合物經一段延長之期間。藉持續釋出系統之力投服之化合物，其單位劑量大約等於有效之每日劑量乘以最大之日數，而在此日數之期間，載劑仍係留在宿主之身體上或內。持續釋出載劑可為固體型或多孔基質或貯存庫型，且可由一種以上之天然或合成型聚合物形成，包括經修飾或未經修飾之纖維素；澱粉，動物明膠，膠原，橡膠，聚烯屬烴，聚醯胺，聚丙烯酸酯，聚醇，聚醚，聚酯，聚胺甲酸酯，聚砒，聚矽氧烷以及聚醯亞胺以及此等聚合物之混合物共聚物。式 1 化合物可以純態併入持續釋出載劑內，或可溶解於任何適宜之液體或固體賦形劑內，包括持續釋出載劑所製自之聚合物。

本發明之另一方面乃為式 I 之嘌呤核苷磷酸化酶乃為與抗病毒劑同系物共同治療以增強後者之抗病毒效力上的用途，上述之抗病毒劑同系物易受嘌呤核苷磷酸化酶之酵素作用。

詳言之，本發明涵蓋式 I 化合物在，尤其是人體內綜合治療逆轉錄病毒感染症（尤其由人類治療免疫缺乏病毒所引起者）的用途尤合宜之 2'，3'-二去氧基嘌呤核苷乃為 2'，3'-二去氧基腺苷，2'，3'-二去氧基鳥嘌呤核苷，2'，3'-二去氧基硫代肌核苷以及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (52)

2' , 3' - 二去氧基肌核苷。

藉 P N P 抑制劑之力，二去氧基嘌呤核苷（例如式 I 化合物）之抗逆轉錄病毒效果獲得增強的事實可依照斯藝人士所知之方法，於一曝露於一逆轉錄病毒（例如 H I V）上之細胞培養物（例如 H 9 細胞，A T H 8 細胞）內加以測定，上述之方法乃如述及於 Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A., 83, 1911 (1986) 此增強效果可於活體內（例如於大鼠內），係依照斯藝人士所知之方法，藉測量二去氧基嘌呤核苷在血漿內之濃度增加而加以決定，上述之二去氧基嘌呤核苷之血漿濃度係於投服特定之 P N P 以前或同時投服而獲致者。

二種活性成份（2' , 3' - 二去氧基嘌呤核苷及 P N P 抑制劑）可同時，依照相同或不同途徑，於相同或不同之調合物內投服，或可於不同之時際投服，但先決條件是：當 2' , 3' - 二去氧基嘌呤核苷存在時，有效之 P N P 抑制作用呈現，分別投服藥物之時際的差別範圍乃取決於可用之 P N P 以及 P N P 抑制劑降解之速率。基於此等原因，合宜之劑量乃為將每日劑量分成 2 至 4 次服用，而最宜之方式乃是將二藥劑同時服用。

如所眾知：服用以作為抗病毒劑之嘌呤核苷衍生物易受嘌呤核苷磷酸化酶之催化作用，此作用不良地改變此類藥劑之效力。事實上，此催化作用會導致不良之副作用，亦如所週知者，抗病毒化合物本身固然不受利於嘌呤磷酸酶，但卻會（藉已知之機轉，例如腺苷去胺酶之酵素作用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (53)

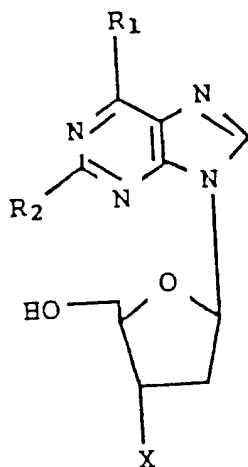
，或藉未知之機轉)，易受嘌呤核苷磷酸化酶之作用，因此，此類化合物之抗病毒效果同樣地會改變，因此，為達到本發明該方面之目的，二種型態之抗病毒劑皆以“受利於嘌呤核苷磷酸化酶之抗病毒”一詞加以涵蓋。

本發明之該方面亦可以下文加以表示：於用受利於核苷磷酸化酶之抗病毒劑來治療病毒感染症之方法中，其改良處乃在綜合投服治療有效量之嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑，尤其是涵蓋在式 I 適屬範圍內之化合物。

於本發明之此方面中，“抗病毒性”一詞係包括治療病毒以及由病毒所造成之疫病——一般被認知遵守用核苷類似物所進行之治療，例如，歸咎為 A I D S 造成因子之 H I V 病毒，B 型肝炎病毒以及疱疹。

可與 P N P 酶抑制劑縮合治療由而抗病毒效力得以增而由此引入注目的特定抗病毒劑乃為下列化合物

(a) 下式所示之二去氧基核苷



式中

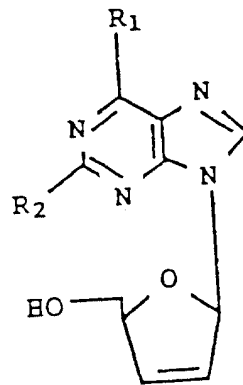
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 ()
55

最後三種化合物為腺苷去胺酶之第一作用物，

(b) 下式所示之二去氧基去氫核苷類化合物



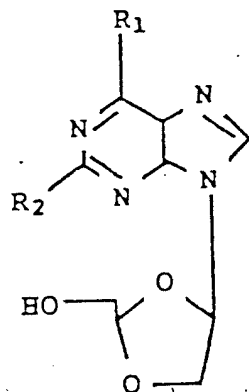
式中

R_1, R_2	名稱	標的病毒
OH, H, H	二去氧基去氧肌核苷	HIV
OH, NH_2	二去氧基去氧鳥嘌呤 核苷	HIV
NH_2 , H	二去氧基去氫腺苷	HIV

(c) 下式所示之二氧戊環嘌呤衍生物

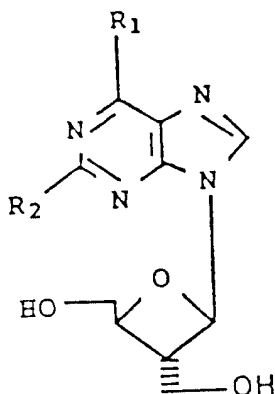
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 ()
56

式中， R_1 及 R_2 之變異為： R_1 為 OH 或 NH_2 ，而 R_2 為 H 或 NH_2 ，所指之化合物的標的為 HIV 及 HBV（即 B 型肝炎）及

（d）下式所示之環氫丁烷型衍生物



式中 R_1 為 OH 或 NH_2 ，而 R_2 為 H 或 NH_2 。其標的病
毒為 HIV。

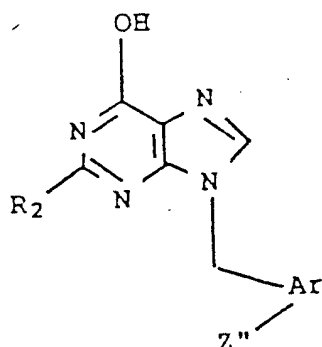
必須提及的是：就 B 型肝炎而言，目前最佳之二種抗
病毒劑乃為二去氧基鳥嘌呤核苷（ddGuo）及 2，6
-二亞胺基二去氧基鳥嘌呤核苷，後者為前者之先驅藥物。

本發明之尤有用化合物為下式所示之 PNP 抑制劑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (57)



式中， R_3 為 H，Ar 示 2, 3-噁吩，2, 5-呋喃或 3, 4-呋喃，而 Z'' 示 $-CH_2CF_2-P(OH)_2$ ，且式中 Ar 示 1, 2-苯基而

R_3 示式 NH_2 且 Z'' 示：

$CH_2CF_2PO(OH)_2$ ，
 $CH_2CHFPO(OH)_2$ ，
 $CHFCH_2PO(OH)_2$ ，
 $CHOHCF_2PO(OH)_2$ ，
 $CH=CFPO(OH)_2$ ，
 $CH=CHPO(OH)_2$ ，或
 $COCF_2PO(OH)_2$ 。

就大部份化學治療劑類屬而言，千真萬確的是：某些亞屬及某些特定個別物展示較其他者更有利之治療活力。於式 I 之 PNP 抑制劑類屬中，合宜之化合物乃為式中 R_1 示 OH， R_2 示 NH_2 ， R_3 示 H 或 NH_2 ，Ar 示 1, 2-二苯基或 2, 3-呋喃或噁吩， R_2 及 R_5 示 H 者。合宜之 Z 部份為那些 (a) 式中 X 及 Y 示 F， R_4 示 H，而 R'_4 示 H 或 F，那些 (b) 式中 n 為 0，而 X 及 Y 皆為 H，那些 (c) 式中 X 示 F，而 Y 示 F 或 H，那些 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (58)

d) 式中 X 示 F，而 Y 示 F 或 H，那些 (e) 式中，X 及 Y 示 F，而 R₇ 及 R₈ 示 H。合宜之特定化合物乃為實例 1 至 10 之最終化合物，以及其 3-位置胺基類似物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

四、中文發明摘要(發明之名稱：

9 - 嘌呤基磷酸衍生物

本發明係關於新穎之嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑，彼之製法，以及製造彼之中間體，以及彼在充作免疫抑制劑，抗淋巴瘤，抗白血球過多症，抗病毒及抗原蟲病等作用劑上的用途。

(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：9-puriny] phosphonic acid derivatives)

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

This invention relates to novel purine nucleoside phosphorylase inhibitors, to the methods and intermediates for their preparation and to their use as immuno-suppressants, antilymphoma, antileukemic, antiviral and antiprotozoal agents.

線

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

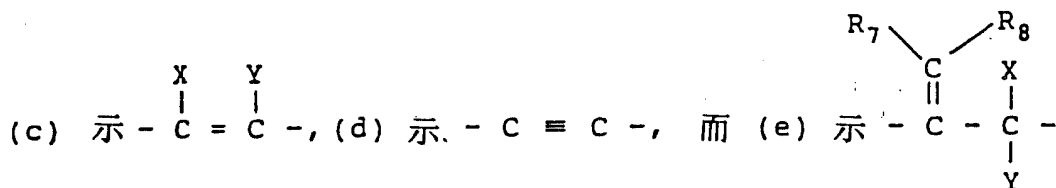
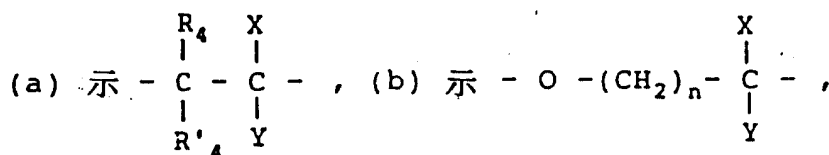
歐洲

1990.7.4

90 401 940.3

六、申請專利範圍

R' 示 $-CH_2-Ar-Z-P(O)(OH_2)$,
 Ar 示一橋連基團，其相鄰之 CH_2 基乃鏈結至具一環碳原子上， Z 基團乃鏈結至經 R 取代之苯基，噻吩基或呋喃基之第二環碳原子， Z 為亞型 (a) (b) , (c) , (d) , 或 (e) 中之一，其中，



其先決定條件為：當 Z 示亞型 (e) 基團時，則 Ar 不得為呋喃基或噻吩基部份， n 為 1 至 5 之一整數或 0，

R_1 為 $-OH$ 或 $-SH$ ，

R_2 為 H 或 $-NH_2$ ，

R_3 為 H ， $-NH_2$ ， $-OH$ 或 $-NH-NH_2$ ，

R_4 為 H ，

R'_4 為 H ， OH 或 F ，或 R_4 及 R'_4 與二者共同連接之碳原子合示一酮基，且

R_7 及 R_8 各示 H ， F ，或 C_{1-4} 烷基，

R_9 示 H ， Cl ， Br ， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

1998

公告本

修正
補充本
年12月22日A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

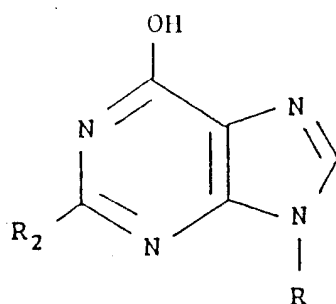
附件一 A：

第 80105043 號 專利 申請 案

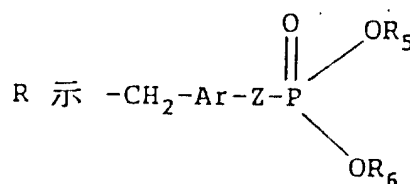
中文 申請 專利 範圍 修正 本

民國 81 年 12 月 修正

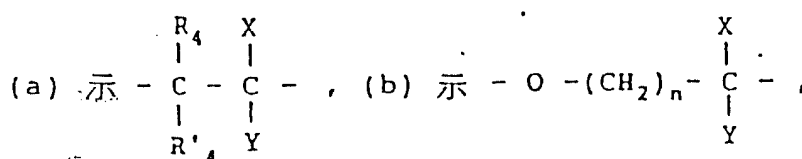
1. 如下式所示之化合物



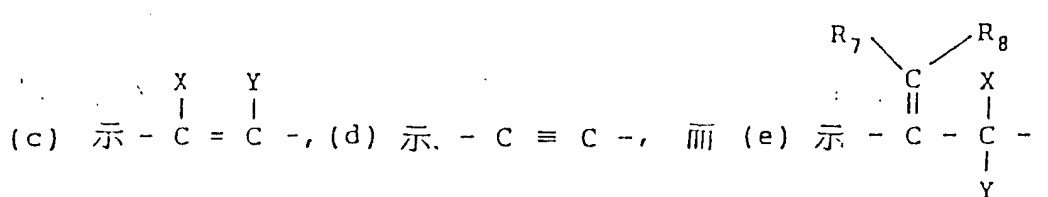
其互變異構型，及其藥學上可接受之塩類，式中



式中 A r 示一橋連基團之經 R 9 取代之苯基，其相鄰之
C H 2 基乃鍵結至其一環碳原子上，Z 基團乃鍵結至另一
個環碳原子上，Z 係亞型 (a)，(b)，(c)，(d)
或 (e) 中之一，其中



六、申請專利範圍



n 為 0, 1 或 2 之整數,

R_2 為 H 或 $-\text{NH}_2$,

R_4 為 H,

R'_4 為 H, OH 或 F, 或 R_4 及 R'_4 與二者共同
連接之碳原子合示一酮基,

R_5 示 C_{1-6} 烷基或 H,

R_6 示 C_{1-6} 烷基或 H,

R_7 及 R_8 各為 H, F, 或 C_{1-4} 烷基,

R_9 示 H, 或 C_{1-6} 烷基,

X 及 Y 示 H, F 或 Cl 其先決條件為: 當 n 示 0 時,
X 及 Y 皆為 H。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中, R_5 及
 R_6 為 H。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中, R_2 為
 NH_2 。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中, A_r 為
苯基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中, Z 為
 CHF_2 , $\text{CH}=\text{CF}$ 或 $\text{CH}=\text{CH}$ 。

6. 如申請專利範圍第 2 項之化合物, 其中, R_2 示

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

NH_2 ，Ar 示苯基而 Z 乃選自下列之群體：

$-\text{CH}_2\text{CF}_2$ ， $-\text{CH}_2\text{CHF}$ ， $-\text{CHF CF}_2$ ，
 $\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_2$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_2$ ， $-\text{CH}=\text{CF}$ ，
及 $-\text{CH}=\text{CH}$ 。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，所指之化合物乃選自如下之群體：

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] - 苯基] - 1, 1 - 二氟乙] 膦酸，

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] - 苯基] - 1 - 氟乙烯] 膦酸，

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] - 苯基] - 1, 1, 2 - 三氟乙] 膦酸，

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] - 苯基] - 2 - 羟基 - 1, 1 - 二氟乙] 膦酸，

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] - 苯基] - 2, 2 - 二羟基 - 1, 1 - 二氟乙] 膦酸，

[3 - [2 - [(2 - 胺基 - 1, 6 - 二氫 - 6 - 氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] - 苯氧基] - 1, 1 - 二氟丙] 膦酸，

六、申請專利範圍

[2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氫 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯氧基] 甲磷酸 ,

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氫 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] - 苯基] 1 , 1 - 二氟基 - 2 - 丙烯] 磷酸 ,

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氫 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] 乙炔] 磷酸 ,

[2 - [2 - [(2 - 胺基 - 1 , 6 - 二氫 - 6 - 合氧基 - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基) 甲基] 苯基] 乙烯] 磷酸。

8 . 一種用於治療原生蟲感染症之藥學組成物 , 其中包含一治療有效劑量之如申請專利範圍第 1 項所申請之一種化合物以及至少一種藥學上可接受之載劑。

9 . 一種用於治療病毒感染症之藥學組成物 , 其中包含一治療有效劑量之如申請專利範圍第 1 項所申請之化合物 , 以及至少一種藥學上可接受之載劑。

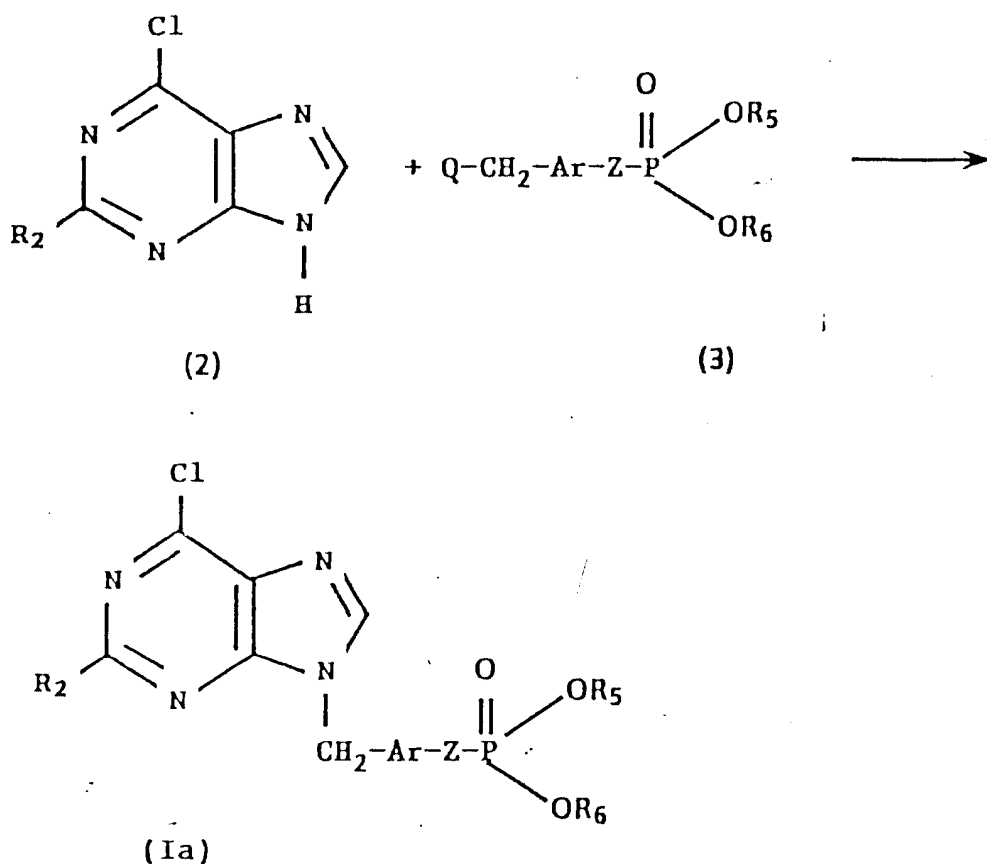
10 . 一種用於治療痛風之藥學組成物 , 其中包含一治療有效劑量之如申請專利範圍第 1 項所申請之一種化合物以及至少一種藥學可接受之載劑。

11 . 一種用於治療病毒感染症之藥學組成物 , 其中包含 2 ' , 3 ' - 二去氧基嘌呤核苷以及如申請專利範圍第 1 項所申請之一種化合物。

12 . 一種用於治療逆轉錄病毒感染症之藥學組成物 , 其中包含 2 ' , 3 ' - 二去氧基嘌呤以及如申請專利範圍第 1 項所申請之一種化合物。

六、申請專利範圍

13. 一種製備式 (Ia) 化合物之方法，



此方法係藉著將結構 (2) 之 6-氯嘌呤與結構 (3) 活化的經 $(-\text{CH}_2-\text{Ar}-\text{Z}-)$ 取代之磷酸酯縮合而得式 (Ia) 中間物，

其中

R_2 為 H 或 $-\text{NH}_2$ ，

Ar 示一橋連基團之經 R，取代之苯基，噻吩基或呋喃基，其相鄰之 CH_2 基乃鍵結至其一環碳原子上，Z 基團乃鍵結至另一環碳原子，Z 為亞型 (a) (b)，(c)，(d)，或 (e) 中之一，其中，

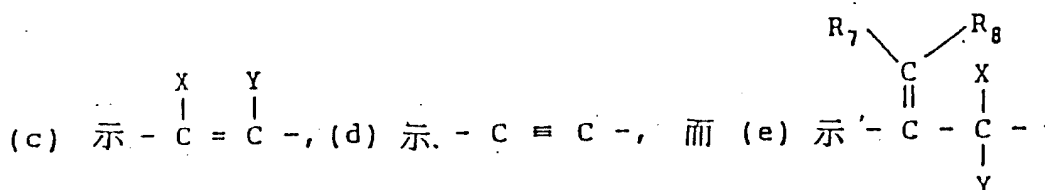
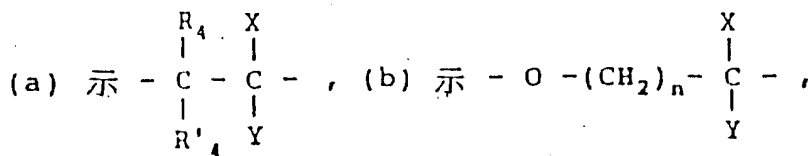
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍



其先決定條件為：當 Z 示亞型 (b) 基團時，則 Ar 不得為呋喃基或噻吩基部份，n 為 1 至 5 之一整數或 0，

R₄ 為 H，

R'₄ 為 H，OH 或 F，或

R₄ 及 R'₄ 與二者共同連接之碳原子合示一酮基，

R₅ 為 C₁₋₆ 烷基或 R'₅，

R₆ 為 C₁₋₆ 烷基或 R'₆ 且 R'₅ 與 R'₆ 為 H，

R₇ 及 R₈ 各示 H，F，或 C₁₋₄ 烷基，

R₉ 示 H，Cl，Br，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基，OH，NH₂ 或 CH₃，其先決定條件為：當 Ar 示呋喃或噻吩時，R₉ 不得為 OH 或 NH₂，

X 及 Y 示 H，F 或 Cl 其先條件為：當 n 示 0 時，

X 及 Y 皆示 H；

其中

如結構 (2) (3) 及 (I a) 之中間物，

(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。

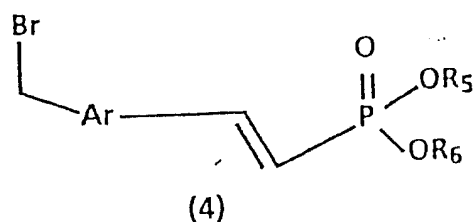
R_2 , Ar , Z , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 ,
 X 與 Y 如前定義，除了當 Z 為亞型 (a) 基團時，
 R'_4 亦可為矽烷醚，而 Q 為溴，碘或羥基；

其中欲使中間物 (2) 6-氯嘌呤與磷酸芳基甲間物 (3) [其 Q 為鹵素] 進行縮合作用，而此縮合作用係於鹼存在下，如氫化鈉 (NaH)，碳酸鉀 (K_2CO_3) 或氟化銫 (CsF)，較好以約 2 當量之量存在，及於非反應性溶劑中，如二甲基甲醯胺，於約 $0^\circ C$ 至 $60^\circ C$ ，較好為室溫，的溫度範圍內與略微過量 (約 10%) 之 6-氯嘌呤反應物 (2) 反應約 4 至 18 小時而達成；

其中 Q 為 OH ，此縮合作用係於較為中性的環境下進行，其如米治諾布型式 (Mitsunobu-type) 之反應，於 $P(R'_3)$ 存在下使用疊氮二羧酸二乙酯，其中 R' 較好為苯基，但亦為甲基與異丙基，該反應於合適之非反應性溶劑中及 0° 及 $60^\circ C$ 下進行；

其中之 Ar 基團上帶有之 R_9-OH 取代基會受反應情況影響時，則酯或醚衍生物等中間物可予形成，而於適當步驟將此酯或醚水解回其醇類；

其中式 (3) 之 R_4 , R'_4 , X 及 Y 皆為氫，令式 (4) 之磷酸基芳基的溴乙基衍生物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

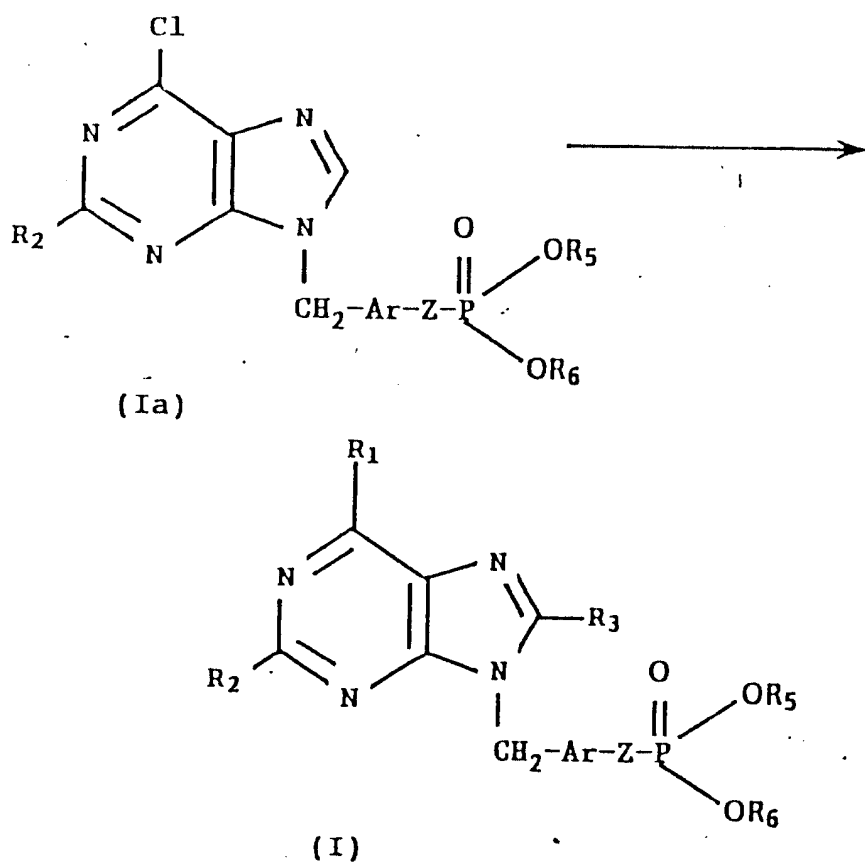
線

六、申請專利範圍

與式 (2) 嘌呤反應，而後以標準之方法將所得產物氫化，較好是於 Pd/C 存在下利用氫氣來達成 ($H_2 - Pd/C$)；

其中欲製備式 I a 化合物且式中 R^4 為 H 而 R'^4 為 OH 或 R_4 與 R'^4 合併形成酮基，使用矽烷醚來保護磷酯氧上之羟基部分，而在縮合反應後此後矽烷保護基藉酸性水解移除，而所得醇類可用史翁 (Swern) 氧化反應而氧化成預期之酮類；其中之矽烷醚為第三丁基二甲矽烷醚。

14. 一種製備式 (I) 化合物之方法：



(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

此方法係藉著將式 (I a) 中間物轉變為如式 (I) 之適當經 R_1 , R_2 , R_3 -取代之嘌呤衍生物；

其中

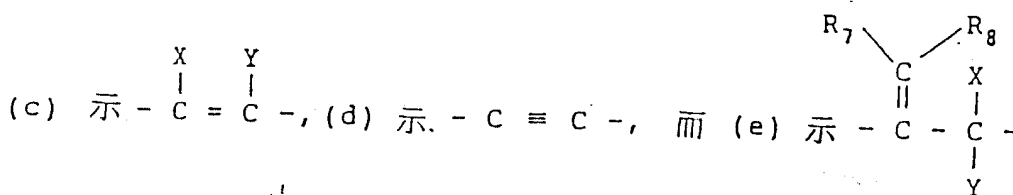
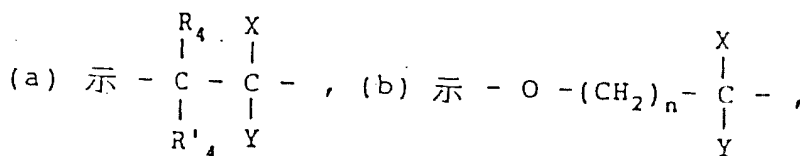
R_1 為 $-OH$ 或 $-SH$,

R_2 為 H 或 $-NH_2$,

R_3 為 H , $-NH_2$, $-OH$ 或 $-NH-NH_2$,

Ar 示一橋連基團之經 R_3 取代之苯基, 其相鄰之

CH_2 基乃鍵結至其一環磷原子上, Z 基團乃鍵結至另一個環磷原子上, Z 係亞型 (a), (b), (c), (d) 或 (e) 中之一, 其中



其先決定條件 8 為：當 Z 示亞型 (b) 基團時, 則 Ar 不得為呋喃基或噻吩基部份, n 為 1 至 5 之一整數或 0,

R_4 為 H ,

R'_4 為 H , OH 或 F , 或

R_4 及 R'_4 與二者共同連接之磷原子合示一酮基,

六、申請專利範圍

R_5 示 C_{1-6} 烷基或 R'^5 ,

R_6 示 C_{1-6} 烷基或 R'^6 且 R'^5 與 R'^6 為 H , ,

R_7 及 R_8 各為 H , F , 或 C_{1-4} 烷基 ,

R_9 示 H , Cl , Br , C_{1-6} 烷基 , C_{1-6} 烷氧基 ,

OH , NH_2 或 CH_3 , 其先決定條件為 : 當

Ar 示呋喃或噻吩時 , R_9 不得為 OH 或

NH_2 ,

X 及 Y 示 H , F 或 Cl 其先決條件為 : 當 n 示 O 時 ,

X 及 Y 皆為 H ;

其中

如結構 (I a) 之中間物 , R_1 , R_2 , R_3 , Ar ,

Z , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , X 與 Y 如前定義 , 除了當

Z 為亞型 (a) 基團時 , R'^4 亦可為矽烷醚 , 而 Q

為溴 , 碘或經基 ;

其中預期產物為式 I 化合物中 R_5 與 R_6 皆為 H 且 R_1 為

OH 者 , 將 I a 對應之磷酸二酯 (即 R_5 與 R_6 皆為烷基

) 依序於 CH_2Cl_2 中與溴三甲矽烷 (TMSBr) 反

應 , 再於乙腈中與水反應 , 最後於 90° 時於 HCl (

1 N) 中反應 ;

其中預期產物為式 I 化合物中 R_5 為 H , R_6 為烷基且

R_1 為 OH 者 , 將 I a 化合物直接於 $90^\circ C$ 下以

HCl/H_2O 水解 ;

其中預期產物為式 I 化合物中 R_1 為 SH , 將 I a 化合物

於醋酸中與硫脲反應 ;

199806

六、申請專利範圍

其中將所得 6-SH 產物去醚化之反應係以溴三甲矽烷 (TMSBr) 處理並水解產生 R₁ 為 SH 且 R₅ 與 R₆ 為 H 之化合物；

式 I 中 R₁ 為 SH, R₂ 與 R₃ 如前定義且 R'₄ 為 H 或矽烷醚 (-O-SiMe₃), 此方法係將對應 6-OH 同系物, 其中 R₃ 為 OH, 與二聚性五硫化二磷反應；

其中 R₃ 為 H, 此方法係用來製備式 I 化合物且式 I 中 R₃ 為 NH₂ 或 -NH-NH₂, 係用溴化劑或碘化劑將嘌呤部分之 8-位置鹵化, 而該溴化劑或碘化劑如溴水, N-溴亞醯胺或 N-碘亞醯胺 (如 1, 3-二溴-5, 5-二甲基乙內醯脲, 1, 3-二碘-5, 5-二甲基乙內醯脲, N-碘乙醯亞胺, 而以 NBS 或 NIS 為宜, 以 N-溴乙醯亞胺最宜); 如此產生之 8-鹵基類似物與肼, 於一適宜之溶劑 (較好為水, 乙醚, THF, 對-二噁烷, 低烷醇, 乙二醇, 氯化烴類 (CCl₄, CH₂Cl₂), DMF, HMPA 或 DMSO 內, 於約 50° -

100℃ 間之溫度反應, 較好 (但非必需) 使肼之用量達 2 至 3 倍過剩量, 對應之 8-NH₂ 同系物可藉使用阮來鐳 (Raney-Ni) 來還原肼而製得, 用於與肼反應之 8-鹵基同系物可依如下方式製得式中 R₃ 示 OH 之化合物: 令 8-鹵基化合物與一苄醇之鹼金屬或鹼土金屬塩起反應, 繼之, 於一大氣壓下, 於一貴金屬觸媒 (例如 ~~Pd/C~~) 之存在下, 以氫氣還原中間體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線