

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07F 9/6561

A61K 31/675 A61P 31/12



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03115445. X

[43] 公开日 2004 年 8 月 25 日

[11] 公开号 CN 1523028A

[22] 申请日 2003.2.18 [21] 申请号 03115445. X
[71] 申请人 田镇华
地址 200237 上海市梅陇路化工一村 200 号
102 室
[72] 发明人 田镇华

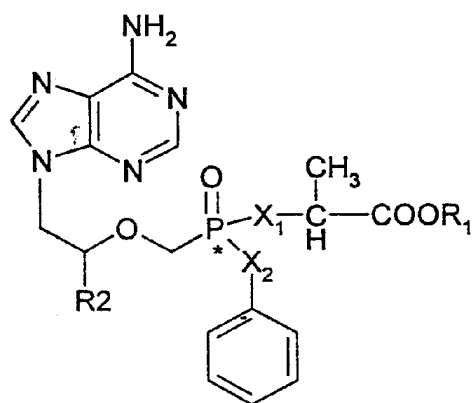
[74] 专利代理机构 上海浦一知识产权代理有限公司
代理人 李晓雯

权利要求书 1 页 说明书 33 页

[54] 发明名称 一种新型的磷酸酯-核苷酸化合物

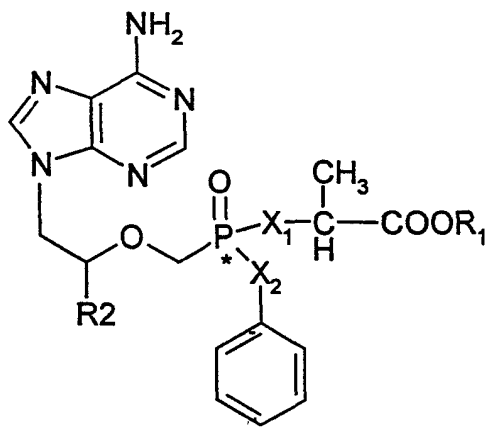
[57] 摘要

本发明涉及化学领域,尤其是一种新型磷酸酯-核苷酸化合物及其盐类、水合物和其溶剂合物。其主要技术特征是它们的结构式为:式中:R₁、R₂可为H或烷基,所述烷基可为C₁-C₆的烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等;X₁、X₂可分别为O、NH、S等。这些化合物、其盐类、水合物、溶剂合物或制剂,具有广谱的、高的抗病毒活性,特别是对拉米夫定抵抗的HBV感染有效,它们对机体有良好的安全性,同时,又具有很高的口服吸收性。它们可用作治疗乙型肝炎、人免疫缺陷综合症、疱疹等疾病的抗病毒药物,也可作为抗肿瘤药物。



ISSN 1008-4274

1、一种新型的磷酸酯一核苷酸化合物，其特征在于它们的结构式为：



式中：R1、R2 分别为 H 或烷基，所述烷基为 C1--C6 的烷基即：甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等；X1、X2 分别为 O、NH、S 等。

2、根据权利要求 1 所述的一种新型的磷酸酯一核苷酸化合物，其特征在于其盐是：锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐等金属盐，铵盐、甲胺盐、二甲胺盐、三甲胺盐、二环己胺盐等胺盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等无机酸盐；或甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酸盐、丙酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、杏仁酸盐、桂皮酸盐、乳酸盐等有机酸盐。

3、根据权利要求 1 和 2 所述的一种新型的磷酸酯一核苷酸化合物，其特征在于其和其盐可制成片剂、颗粒剂、微粉剂、散剂、糖锭剂、乳剂、凝胶剂、糊剂、悬浮剂、注射剂、胶囊剂、糖浆剂、膜剂、喷雾剂、脂质体、微球、透皮制剂，也可制成缓控释制剂、靶向制剂等。

4、含权利要求 1-3 中任一化合物及药用载体的药物组合物。

5、含权利要求 1-3 中任一化合物的抗病毒药物。

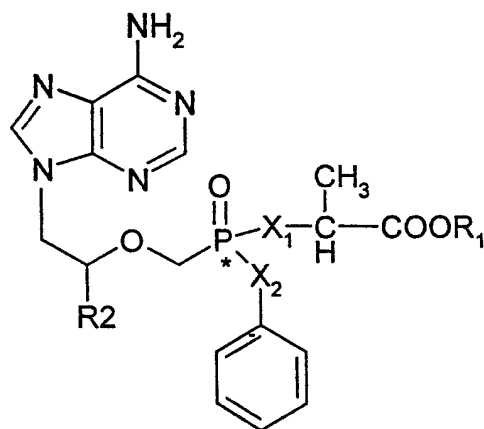
一种新型的磷酸酯—核苷酸化合物

本发明涉及化学领域，尤其是一种新型磷酸酯—核苷酸化合物，特别涉及具有抗病毒活性的、用作医药的磷酸酯—核苷酸化合物、其盐类、水合物或其溶剂合物，以及它们的药物组合物。

目前，HBV 感染是人类健康的一大威胁，与严重的肝脏疾病有必然的联系，包括肝硬化和肝细胞癌。全世界有超过 20 亿人口感染 HBV，约占世界总人口的 1/3。其中，3 亿 5 千万人是慢性病毒携带者，且有约 1/4 的人死于 HBV 感染。为此，发明一种具有较强的抗病毒活性且对正常细胞的生长无抑制作用的药物，用于治疗 HBV 感染及其它疾病，将会为人类的健康作出巨大的贡献。虽然拉米夫定(3TC)可用来治疗 HBV 感染，但它有抗药性和低血清转化率。而 9-(2-磷酸甲氧基)乙基腺嘌呤 PMEAs、9-(2-磷酸甲氧基)丙基腺嘌呤 PMPAs、9-(2-磷酸甲氧基)乙基-2,6-二氨基嘌呤 PMDAP 等磷酸酯—核苷酸化合物，由于口服不能吸收，为发挥药效而达到必要的血药浓度，只能用静脉和肌肉注射等非经口给药方式。这对于非住院患者或需长期治疗的患者来说是困难的。

本发明的目的是为克服上述问题，提供一种新的磷酸酯—核苷酸化合物，它们具有高的抗病毒活性，特别是对拉米夫定抵抗的 HBV 感染有效，它们对机体有良好的安全性，同时，又具有很高的口服吸收性。

本发明所提供的技术方案是：新型化合物包括下面通式 (I) 所示的磷酸酯—核苷酸化合物、其盐类、水合物或其溶剂合物，和含这类化合物的药物组合物，它们可用作抗病毒药物。



(I)

式中：R1、R2 可为 H 或烷基，所述烷基可为 C1—C6 的烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等，R1、R2 可以相同也可以不同。X1、X2 可分别为 O、NH、S 等，X1、X2 可以相同也可以不同。

上述通式 (I) 所示的磷酸酯核苷酸化合物可形成药用盐。例如当有酸性基团存在时，这种盐可为锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐等金属盐，铵盐、甲胺盐、二甲胺盐、三甲胺盐、二环己胺盐等胺盐；当有碱性基团存在时，可形成盐酸盐、

氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等无机酸盐，或形成如甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酸盐、丙酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、杏仁酸盐、桂皮酸盐、乳酸盐等有机酸盐。

上述通式(I)所示的磷酸酯核苷酸化合物或其盐，可以以水合物或溶剂合物形式存在，形成溶剂合物的溶剂例如有甲醇，乙醇，异丙醇，丙酮、乙酸乙酯，二氯甲烷等。

本发明产品具有广谱的、高的抗病毒活性，如抗乙型肝炎病毒 HBV、免疫缺陷病毒(人免疫缺陷病毒 HIV、猿免疫缺陷病毒 SIV、猫免疫缺陷病毒 FIV 等)、疱疹病毒(单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、细胞巨化病毒等)、劳舍尔氏鼠白血病毒(R-MuLV)、鼠细胞巨化病毒(MCMV)、痘病毒、腺病毒等。特别是对拉米夫定抵抗的 HBV 感染有效，它们对机体有良好的安全性，同时，又具有很高的口服吸收性。它们可用作治疗乙型肝炎、人免疫缺陷综合症、疱疹等疾病的抗病毒药物，也可作为抗肿瘤药物。

本发明磷酸酯核苷酸化合物的具体实例列于表-1 中。表中 Me 为甲基，Et 为乙基，n-Pr 为正丙基，i-Pr 为异丙基，c-Pr 为环丙基，n-Bu 为正丁基，i-Bu 为异丁基，s-Bu 为仲丁基，t-Bu 为叔丁基，n-Pen 为正戊基，n-Hex 为正己基，o-表示邻位，p-表示对位等等。

表-1

化合物序号	R1	R2	X1	X2
1	H	H	O	O
2	Me	H	O	O
3	Et	H	O	O
4	n-Pr	H	O	O
5	i-Pr	H	O	O
6	c-Pr	H	O	O
7	n-Bu	H	O	O
8	i-Bu	H	O	O
9	s-Bu	H	O	O
10	t-Bu	H	O	O
11	n-Pen	H	O	O
12	n-Hex	H	O	O
13	H	Me	O	O
14	Me	Me	O	O
15	Et	Me	O	O
16	n-Pr	Me	O	O
17	i-Pr	Me	O	O
18	c-Pr	Me	O	O
19	n-Bu	Me	O	O
20	i-Bu	Me	O	O
21	s-Bu	Me	O	O
22	t-Bu	Me	O	O
23	n-Pen	Me	O	O
24	n-Hex	Me	O	O
25	H	Et	O	O

26	Me	Et	O	O
27	Et	Et	O	O
28	n-Pr	Et	O	O
29	i-Pr	Et	O	O
30	c-Pr	Et	O	O
31	n-Bu	Et	O	O
32	i-Bu	Et	O	O
33	s-Bu	Et	O	O
34	t-Bu	Et	O	O
35	n-Pen	Et	O	O
36	n-Hex	Et	O	O
37	H	n-Pr	O	O
38	Me	n-Pr	O	O
39	Et	n-Pr	O	O
40	n-Pr	n-Pr	O	O
41	i-Pr	n-Pr	O	O
42	c-Pr	n-Pr	O	O
43	n-Bu	n-Pr	O	O
44	i-Bu	n-Pr	O	O
45	s-Bu	n-Pr	O	O
46	t-Bu	n-Pr	O	O
47	n-Pen	n-Pr	O	O
48	n-Hex	n-Pr	O	O
49	H	i-Pr	O	O
50	Me	i-Pr	O	O
51	Et	i-Pr	O	O
52	n-Pr	i-Pr	O	O
53	i-Pr	i-Pr	O	O
54	c-Pr	i-Pr	O	O
55	n-Bu	i-Pr	O	O
56	i-Bu	i-Pr	O	O
57	s-Bu	i-Pr	O	O
58	t-Bu	i-Pr	O	O
59	n-Pen	i-Pr	O	O
60	n-Hex	i-Pr	O	O
61	H	c-Pr	O	O
62	Me	c-Pr	O	O
63	Et	c-Pr	O	O
64	n-Pr	c-Pr	O	O
65	i-Pr	c-Pr	O	O
66	c-Pr	c-Pr	O	O
67	n-Bu	c-Pr	O	O
68	i-Bu	c-Pr	O	O
69	s-Bu	c-Pr	O	O
70	t-Bu	c-Pr	O	O
71	n-Pen	c-Pr	O	O
72	n-Hex	c-Pr	O	O
73	H	n-Bu	O	O

74	Me	n-Bu	O	O
75	Et	n-Bu	O	O
76	n-Pr	n-Bu	O	O
77	i-Pr	n-Bu	O	O
78	c-Pr	n-Bu	O	O
79	n-Bu	n-Bu	O	O
80	i-Bu	n-Bu	O	O
81	s-Bu	n-Bu	O	O
82	t-Bu	n-Bu	O	O
83	n-Pen	n-Bu	O	O
84	n-Hex	n-Bu	O	O
85	H	i-Bu	O	O
86	Me	i-Bu	O	O
87	Et	i-Bu	O	O
88	n-Pr	i-Bu	O	O
89	i-Pr	i-Bu	O	O
90	c-Pr	i-Bu	O	O
91	n-Bu	i-Bu	O	O
92	i-Bu	i-Bu	O	O
93	s-Bu	i-Bu	O	O
94	t-Bu	i-Bu	O	O
95	n-Pen	i-Bu	O	O
96	n-Hex	i-Bu	O	O
97	H	s-Bu	O	O
98	Me	s-Bu	O	O
99	Et	s-Bu	O	O
100	n-Pr	s-Bu	O	O
101	i-Pr	s-Bu	O	O
102	c-Pr	s-Bu	O	O
103	n-Bu	s-Bu	O	O
103	i-Bu	s-Bu	O	O
105	s-Bu	s-Bu	O	O
106	t-Bu	s-Bu	O	O
107	n-Pen	s-Bu	O	O
108	n-Hex	s-Bu	O	O
109	H	t-Bu	O	O
110	Me	t-Bu	O	O
111	Et	t-Bu	O	O
112	n-Pr	t-Bu	O	O
113	i-Pr	t-Bu	O	O
114	c-Pr	t-Bu	O	O
115	n-Bu	t-Bu	O	O
116	i-Bu	t-Bu	O	O
117	s-Bu	t-Bu	O	O
118	t-Bu	t-Bu	O	O
119	n-Pen	t-Bu	O	O
120	n-Hex	t-Bu	O	O
121	H	n-Pen	O	O

122	Me	n-Pen	O	O
123	Et	n-Pen	O	O
124	n-Pr	n-Pen	O	O
125	i-Pr	n-Pen	O	O
126	c-Pr	n-Pen	O	O
127	n-Bu	n-Pen	O	O
128	i-Bu	n-Pen	O	O
129	s-Bu	n-Pen	O	O
130	t-Bu	n-Pen	O	O
131	n-Pen	n-Pen	O	O
132	n-Hex	n-Pen	O	O
133	H	n-Hex	O	O
134	Me	n-Hex	O	O
135	Et	n-Hex	O	O
136	n-Pr	n-Hex	O	O
137	i-Pr	n-Hex	O	O
138	c-Pr	n-Hex	O	O
139	n-Bu	n-Hex	O	O
140	i-Bu	n-Hex	O	O
141	s-Bu	n-Hex	O	O
142	t-Bu	n-Hex	O	O
143	n-Pen	n-Hex	O	O
144	n-Hex	n-Hex	O	O
145	H	H	NH	O
146	Me	H	NH	O
147	Et	H	NH	O
148	n-Pr	H	NH	O
149	i-Pr	H	NH	O
150	c-Pr	H	NH	O
151	n-Bu	H	NH	O
152	i-Bu	H	NH	O
153	s-Bu	H	NH	O
154	t-Bu	H	NH	O
155	n-Pen	H	NH	O
156	n-Hex	H	NH	O
157	H	Me	NH	O
158	Me	Me	NH	O
159	Et	Me	NH	O
160	n-Pr	Me	NH	O
161	i-Pr	Me	NH	O
162	c-Pr	Me	NH	O
163	n-Bu	Me	NH	O
164	i-Bu	Me	NH	O
165	s-Bu	Me	NH	O
166	t-Bu	Me	NH	O
167	n-Pen	Me	NH	O
168	n-Hex	Me	NH	O
169	H	Et	NH	O

170	Me	Et	NH	O
171	Et	Et	NH	O
172	n-Pr	Et	NH	O
173	i-Pr	Et	NH	O
174	c-Pr	Et	NH	O
175	n-Bu	Et	NH	O
176	i-Bu	Et	NH	O
177	s-Bu	Et	NH	O
178	t-Bu	Et	NH	O
179	n-Pen	Et	NH	O
180	n-Hex	Et	NH	O
181	H	n-Pr	NH	O
182	Me	n-Pr	NH	O
183	Et	n-Pr	NH	O
184	n-Pr	n-Pr	NH	O
185	i-Pr	n-Pr	NH	O
186	c-Pr	n-Pr	NH	O
187	n-Bu	n-Pr	NH	O
188	i-Bu	n-Pr	NH	O
189	s-Bu	n-Pr	NH	O
190	t-Bu	n-Pr	NH	O
191	n-Pen	n-Pr	NH	O
192	n-Hex	n-Pr	NH	O
193	H	i-Pr	NH	O
194	Me	i-Pr	NH	O
195	Et	i-Pr	NH	O
196	n-Pr	i-Pr	NH	O
197	i-Pr	i-Pr	NH	O
198	c-Pr	i-Pr	NH	O
199	n-Bu	i-Pr	NH	O
200	i-Bu	i-Pr	NH	O
201	s-Bu	i-Pr	NH	O
202	t-Bu	i-Pr	NH	O
203	n-Pen	i-Pr	NH	O
204	n-Hex	i-Pr	NH	O
205	H	c-Pr	NH	O
206	Me	c-Pr	NH	O
207	Et	c-Pr	NH	O
208	n-Pr	c-Pr	NH	O
209	i-Pr	c-Pr	NH	O
210	c-Pr	c-Pr	NH	O
211	n-Bu	c-Pr	NH	O
212	i-Bu	c-Pr	NH	O
213	s-Bu	c-Pr	NH	O
214	t-Bu	c-Pr	NH	O
215	n-Pen	c-Pr	NH	O
216	n-Hex	c-Pr	NH	O
217	H	n-Bu	NH	O

218	Me	n-Bu	NH	O
219	Et	n-Bu	NH	O
220	n-Pr	n-Bu	NH	O
221	i-Pr	n-Bu	NH	O
222	c-Pr	n-Bu	NH	O
223	n-Bu	n-Bu	NH	O
224	i-Bu	n-Bu	NH	O
225	s-Bu	n-Bu	NH	O
226	t-Bu	n-Bu	NH	O
227	n-Pen	n-Bu	NH	O
228	n-Hex	n-Bu	NH	O
229	H	i-Bu	NH	O
230	Me	i-Bu	NH	O
231	Et	i-Bu	NH	O
232	n-Pr	i-Bu	NH	O
233	i-Pr	i-Bu	NH	O
234	c-Pr	i-Bu	NH	O
235	n-Bu	i-Bu	NH	O
236	i-Bu	i-Bu	NH	O
237	s-Bu	i-Bu	NH	O
238	t-Bu	i-Bu	NH	O
239	n-Pen	i-Bu	NH	O
240	n-Hex	i-Bu	NH	O
241	H	s-Bu	NH	O
242	Me	s-Bu	NH	O
243	Et	s-Bu	NH	O
244	n-Pr	s-Bu	NH	O
245	i-Pr	s-Bu	NH	O
246	c-Pr	s-Bu	NH	O
247	n-Bu	s-Bu	NH	O
248	i-Bu	s-Bu	NH	O
249	s-Bu	s-Bu	NH	O
250	t-Bu	s-Bu	NH	O
251	n-Pen	s-Bu	NH	O
252	n-Hex	s-Bu	NH	O
253	H	t-Bu	NH	O
254	Me	t-Bu	NH	O
255	Et	t-Bu	NH	O
256	n-Pr	t-Bu	NH	O
257	i-Pr	t-Bu	NH	O
258	c-Pr	t-Bu	NH	O
259	n-Bu	t-Bu	NH	O
260	i-Bu	t-Bu	NH	O
261	s-Bu	t-Bu	NH	O
262	t-Bu	t-Bu	NH	O
263	n-Pen	t-Bu	NH	O
264	n-Hex	t-Bu	NH	O
265	H	n-Pen	NH	O

266	Me	n-Pen	NH	O
267	Et	n-Pen	NH	O
268	n-Pr	n-Pen	NH	O
269	i-Pr	n-Pen	NH	O
270	c-Pr	n-Pen	NH	O
271	n-Bu	n-Pen	NH	O
272	i-Bu	n-Pen	NH	O
273	s-Bu	n-Pen	NH	O
274	t-Bu	n-Pen	NH	O
275	n-Pen	n-Pen	NH	O
276	n-Hex	n-Pen	NH	O
277	H	n-Hex	NH	O
278	Me	n-Hex	NH	O
279	Et	n-Hex	NH	O
280	n-Pr	n-Hex	NH	O
281	i-Pr	n-Hex	NH	O
282	c-Pr	n-Hex	NH	O
283	n-Bu	n-Hex	NH	O
284	i-Bu	n-Hex	NH	O
285	s-Bu	n-Hex	NH	O
286	t-Bu	n-Hex	NH	O
287	n-Pen	n-Hex	NH	O
288	n-Hex	n-Hex	NH	O
289	H	H	S	O
290	Me	H	S	O
291	Et	H	S	O
292	n-Pr	H	S	O
293	i-Pr	H	S	O
294	c-Pr	H	S	O
295	n-Bu	H	S	O
296	i-Bu	H	S	O
297	s-Bu	H	S	O
298	t-Bu	H	S	O
299	n-Pen	H	S	O
300	n-Hex	H	S	O
301	H	Me	S	O
302	Me	Me	S	O
303	Et	Me	S	O
304	n-Pr	Me	S	O
305	i-Pr	Me	S	O
306	c-Pr	Me	S	O
307	n-Bu	Me	S	O
308	i-Bu	Me	S	O
309	s-Bu	Me	S	O
310	t-Bu	Me	S	O
311	n-Pen	Me	S	O
312	n-Hex	Me	S	O
313	H	Et	S	O

314	Me	Et	S	O
315	Et	Et	S	O
316	n-Pr	Et	S	O
317	i-Pr	Et	S	O
318	c-Pr	Et	S	O
319	n-Bu	Et	S	O
320	i-Bu	Et	S	O
321	s-Bu	Et	S	O
322	t-Bu	Et	S	O
323	n-Pen	Et	S	O
324	n-Hex	Et	S	O
325	H	n-Pr	S	O
326	Me	n-Pr	S	O
327	Et	n-Pr	S	O
328	n-Pr	n-Pr	S	O
329	i-Pr	n-Pr	S	O
330	c-Pr	n-Pr	S	O
331	n-Bu	n-Pr	S	O
332	i-Bu	n-Pr	S	O
333	s-Bu	n-Pr	S	O
334	t-Bu	n-Pr	S	O
335	n-Pen	n-Pr	S	O
336	n-Hex	n-Pr	S	O
337	H	i-Pr	S	O
338	Me	i-Pr	S	O
339	Et	i-Pr	S	O
340	n-Pr	i-Pr	S	O
341	i-Pr	i-Pr	S	O
342	c-Pr	i-Pr	S	O
343	n-Bu	i-Pr	S	O
344	i-Bu	i-Pr	S	O
345	s-Bu	i-Pr	S	O
346	t-Bu	i-Pr	S	O
347	n-Pen	i-Pr	S	O
348	n-Hex	i-Pr	S	O
349	H	c-Pr	S	O
350	Me	c-Pr	S	O
351	Et	c-Pr	S	O
352	n-Pr	c-Pr	S	O
353	i-Pr	c-Pr	S	O
354	c-Pr	c-Pr	S	O
355	n-Bu	c-Pr	S	O
356	i-Bu	c-Pr	S	O
357	s-Bu	c-Pr	S	O
358	t-Bu	c-Pr	S	O
359	n-Pen	c-Pr	S	O
360	n-Hex	c-Pr	S	O
361	H	n-Bu	S	O

362	Me	n-Bu	S	O
363	Et	n-Bu	S	O
364	n-Pr	n-Bu	S	O
365	i-Pr	n-Bu	S	O
366	c-Pr	n-Bu	S	O
367	n-Bu	n-Bu	S	O
368	i-Bu	n-Bu	S	O
369	s-Bu	n-Bu	S	O
370	t-Bu	n-Bu	S	O
371	n-Pen	n-Bu	S	O
372	n-Hex	n-Bu	S	O
373	H	i-Bu	S	O
374	Me	i-Bu	S	O
375	Et	i-Bu	S	O
376	n-Pr	i-Bu	S	O
377	i-Pr	i-Bu	S	O
378	c-Pr	i-Bu	S	O
379	n-Bu	i-Bu	S	O
380	i-Bu	i-Bu	S	O
381	s-Bu	i-Bu	S	O
382	t-Bu	i-Bu	S	O
383	n-Pen	i-Bu	S	O
384	n-Hex	i-Bu	S	O
385	H	s-Bu	S	O
386	Me	s-Bu	S	O
387	Et	s-Bu	S	O
388	n-Pr	s-Bu	S	O
389	i-Pr	s-Bu	S	O
390	c-Pr	s-Bu	S	O
391	n-Bu	s-Bu	S	O
392	i-Bu	s-Bu	S	O
393	s-Bu	s-Bu	S	O
394	t-Bu	s-Bu	S	O
395	n-Pen	s-Bu	S	O
396	n-Hex	s-Bu	S	O
397	H	t-Bu	S	O
398	Me	t-Bu	S	O
399	Et	t-Bu	S	O
400	n-Pr	t-Bu	S	O
401	i-Pr	t-Bu	S	O
402	c-Pr	t-Bu	S	O
403	n-Bu	t-Bu	S	O
404	i-Bu	t-Bu	S	O
405	s-Bu	t-Bu	S	O
406	t-Bu	t-Bu	S	O
407	n-Pen	t-Bu	S	O
408	n-Hex	t-Bu	S	O
409	H	n-Pen	S	O

410	Me	n-Pen	S	O
411	Et	n-Pen	S	O
412	n-Pr	n-Pen	S	O
413	i-Pr	n-Pen	S	O
414	c-Pr	n-Pen	S	O
415	n-Bu	n-Pen	S	O
416	i-Bu	n-Pen	S	O
417	s-Bu	n-Pen	S	O
418	t-Bu	n-Pen	S	O
419	n-Pen	n-Pen	S	O
420	n-Hex	n-Pen	S	O
421	H	n-Hex	S	O
422	Me	n-Hex	S	O
423	Et	n-Hex	S	O
424	n-Pr	n-Hex	S	O
425	i-Pr	n-Hex	S	O
426	c-Pr	n-Hex	S	O
427	n-Bu	n-Hex	S	O
428	i-Bu	n-Hex	S	O
429	s-Bu	n-Hex	S	O
430	t-Bu	n-Hex	S	O
431	n-Pen	n-Hex	S	O
432	n-Hex	n-Hex	S	O
433	H	H	O	S
434	Me	H	O	S
435	Et	H	O	S
436	n-Pr	H	O	S
437	i-Pr	H	O	S
438	c-Pr	H	O	S
439	n-Bu	H	O	S
440	i-Bu	H	O	S
441	s-Bu	H	O	S
442	t-Bu	H	O	S
443	n-Pen	H	O	S
444	n-Hex	H	O	S
445	H	Me	O	S
446	Me	Me	O	S
447	Et	Me	O	S
448	n-Pr	Me	O	S
449	i-Pr	Me	O	S
450	c-Pr	Me	O	S
451	n-Bu	Me	O	S
452	i-Bu	Me	O	S
453	s-Bu	Me	O	S
454	t-Bu	Me	O	S
455	n-Pen	Me	O	S
456	n-Hex	Me	O	S
457	H	Et	O	S

458	Me	Et	O	S
459	Et	Et	O	S
460	n-Pr	Et	O	S
461	i-Pr	Et	O	S
462	c-Pr	Et	O	S
463	n-Bu	Et	O	S
464	i-Bu	Et	O	S
465	s-Bu	Et	O	S
466	t-Bu	Et	O	S
467	n-Pen	Et	O	S
468	n-Hex	Et	O	S
469	H	n-Pr	O	S
470	Me	n-Pr	O	S
471	Et	n-Pr	O	S
472	n-Pr	n-Pr	O	S
473	i-Pr	n-Pr	O	S
474	c-Pr	n-Pr	O	S
475	n-Bu	n-Pr	O	S
476	i-Bu	n-Pr	O	S
477	s-Bu	n-Pr	O	S
478	t-Bu	n-Pr	O	S
479	n-Pen	n-Pr	O	S
480	n-Hex	n-Pr	O	S
481	H	i-Pr	O	S
482	Me	i-Pr	O	S
483	Et	i-Pr	O	S
484	n-Pr	i-Pr	O	S
485	i-Pr	i-Pr	O	S
486	c-Pr	i-Pr	O	S
487	n-Bu	i-Pr	O	S
488	i-Bu	i-Pr	O	S
489	s-Bu	i-Pr	O	S
490	t-Bu	i-Pr	O	S
491	n-Pen	i-Pr	O	S
492	n-Hex	i-Pr	O	S
493	H	c-Pr	O	S
494	Me	c-Pr	O	S
495	Et	c-Pr	O	S
496	n-Pr	c-Pr	O	S
497	i-Pr	c-Pr	O	S
498	c-Pr	c-Pr	O	S
499	n-Bu	c-Pr	O	S
500	i-Bu	c-Pr	O	S
501	s-Bu	c-Pr	O	S
502	t-Bu	c-Pr	O	S
503	n-Pen	c-Pr	O	S
504	n-Hex	c-Pr	O	S
505	H	n-Bu	O	S

506	Me	n-Bu	O	S
507	Et	n-Bu	O	S
508	n-Pr	n-Bu	O	S
509	i-Pr	n-Bu	O	S
510	c-Pr	n-Bu	O	S
511	n-Bu	n-Bu	O	S
512	i-Bu	n-Bu	O	S
513	s-Bu	n-Bu	O	S
514	t-Bu	n-Bu	O	S
515	n-Pen	n-Bu	O	S
516	n-Hex	n-Bu	O	S
517	H	i-Bu	O	S
518	Me	i-Bu	O	S
519	Et	i-Bu	O	S
520	n-Pr	i-Bu	O	S
521	i-Pr	i-Bu	O	S
522	c-Pr	i-Bu	O	S
523	n-Bu	i-Bu	O	S
524	i-Bu	i-Bu	O	S
525	s-Bu	i-Bu	O	S
526	t-Bu	i-Bu	O	S
527	n-Pen	i-Bu	O	S
528	n-Hex	i-Bu	O	S
529	H	s-Bu	O	S
530	Me	s-Bu	O	S
531	Et	s-Bu	O	S
532	n-Pr	s-Bu	O	S
533	i-Pr	s-Bu	O	S
534	c-Pr	s-Bu	O	S
535	n-Bu	s-Bu	O	S
536	i-Bu	s-Bu	O	S
537	s-Bu	s-Bu	O	S
538	t-Bu	s-Bu	O	S
539	n-Pen	s-Bu	O	S
540	n-Hex	s-Bu	O	S
541	H	t-Bu	O	S
542	Me	t-Bu	O	S
543	Et	t-Bu	O	S
544	n-Pr	t-Bu	O	S
545	i-Pr	t-Bu	O	S
546	c-Pr	t-Bu	O	S
547	n-Bu	t-Bu	O	S
548	i-Bu	t-Bu	O	S
549	s-Bu	t-Bu	O	S
550	t-Bu	t-Bu	O	S
551	n-Pen	t-Bu	O	S
552	n-Hex	t-Bu	O	S
553	H	n-Pen	O	S

554	Me	n-Pen	O	S
555	Et	n-Pen	O	S
556	n-Pr	n-Pen	O	S
557	i-Pr	n-Pen	O	S
558	c-Pr	n-Pen	O	S
559	n-Bu	n-Pen	O	S
560	i-Bu	n-Pen	O	S
561	s-Bu	n-Pen	O	S
562	t-Bu	n-Pen	O	S
563	n-Pen	n-Pen	O	S
564	n-Hex	n-Pen	O	S
565	H	n-Hex	O	S
566	Me	n-Hex	O	S
567	Et	n-Hex	O	S
568	n-Pr	n-Hex	O	S
569	i-Pr	n-Hex	O	S
570	c-Pr	n-Hex	O	S
571	n-Bu	n-Hex	O	S
572	i-Bu	n-Hex	O	S
573	s-Bu	n-Hex	O	S
574	t-Bu	n-Hex	O	S
575	n-Pen	n-Hex	O	S
576	n-Hex	n-Hex	O	S
577	H	H	NH	S
578	Me	H	NH	S
579	Et	H	NH	S
580	n-Pr	H	NH	S
581	i-Pr	H	NH	S
582	c-Pr	H	NH	S
583	n-Bu	H	NH	S
584	i-Bu	H	NH	S
585	s-Bu	H	NH	S
586	t-Bu	H	NH	S
587	n-Pen	H	NH	S
588	n-Hex	H	NH	S
589	H	Me	NH	S
590	Me	Me	NH	S
591	Et	Me	NH	S
592	n-Pr	Me	NH	S
593	i-Pr	Me	NH	S
594	c-Pr	Me	NH	S
595	n-Bu	Me	NH	S
596	i-Bu	Me	NH	S
597	s-Bu	Me	NH	S
598	t-Bu	Me	NH	S
599	n-Pen	Me	NH	S
600	n-Hex	Me	NH	S
601	H	Et	NH	S

602	Me	Et	NH	S
603	Et	Et	NH	S
604	n-Pr	Et	NH	S
605	i-Pr	Et	NH	S
606	c-Pr	Et	NH	S
607	n-Bu	Et	NH	S
608	i-Bu	Et	NH	S
609	s-Bu	Et	NH	S
610	t-Bu	Et	NH	S
611	n-Pen	Et	NH	S
612	n-Hex	Et	NH	S
613	H	n-Pr	NH	S
614	Me	n-Pr	NH	S
615	Et	n-Pr	NH	S
616	n-Pr	n-Pr	NH	S
617	i-Pr	n-Pr	NH	S
618	c-Pr	n-Pr	NH	S
619	n-Bu	n-Pr	NH	S
620	i-Bu	n-Pr	NH	S
621	s-Bu	n-Pr	NH	S
622	t-Bu	n-Pr	NH	S
623	n-Pen	n-Pr	NH	S
624	n-Hex	n-Pr	NH	S
625	H	i-Pr	NH	S
626	Me	i-Pr	NH	S
627	Et	i-Pr	NH	S
628	n-Pr	i-Pr	NH	S
629	i-Pr	i-Pr	NH	S
630	c-Pr	i-Pr	NH	S
631	n-Bu	i-Pr	NH	S
632	i-Bu	i-Pr	NH	S
633	s-Bu	i-Pr	NH	S
634	t-Bu	i-Pr	NH	S
635	n-Pen	i-Pr	NH	S
636	n-Hex	i-Pr	NH	S
637	H	c-Pr	NH	S
638	Me	c-Pr	NH	S
639	Et	c-Pr	NH	S
640	n-Pr	c-Pr	NH	S
641	i-Pr	c-Pr	NH	S
642	c-Pr	c-Pr	NH	S
643	n-Bu	c-Pr	NH	S
644	i-Bu	c-Pr	NH	S
645	s-Bu	c-Pr	NH	S
646	t-Bu	c-Pr	NH	S
647	n-Pen	c-Pr	NH	S
648	n-Hex	c-Pr	NH	S
649	H	n-Bu	NH	S

650	Me	n-Bu	NH	S
651	Et	n-Bu	NH	S
652	n-Pr	n-Bu	NH	S
653	i-Pr	n-Bu	NH	S
654	c-Pr	n-Bu	NH	S
655	n-Bu	n-Bu	NH	S
656	i-Bu	n-Bu	NH	S
657	s-Bu	n-Bu	NH	S
658	t-Bu	n-Bu	NH	S
659	n-Pen	n-Bu	NH	S
660	n-Hex	n-Bu	NH	S
661	H	i-Bu	NH	S
662	Me	i-Bu	NH	S
663	Et	i-Bu	NH	S
664	n-Pr	i-Bu	NH	S
665	i-Pr	i-Bu	NH	S
666	c-Pr	i-Bu	NH	S
667	n-Bu	i-Bu	NH	S
668	i-Bu	i-Bu	NH	S
669	s-Bu	i-Bu	NH	S
670	t-Bu	i-Bu	NH	S
671	n-Pen	i-Bu	NH	S
672	n-Hex	i-Bu	NH	S
673	H	s-Bu	NH	S
674	Me	s-Bu	NH	S
675	Et	s-Bu	NH	S
676	n-Pr	s-Bu	NH	S
677	i-Pr	s-Bu	NH	S
678	c-Pr	s-Bu	NH	S
679	n-Bu	s-Bu	NH	S
680	i-Bu	s-Bu	NH	S
681	s-Bu	s-Bu	NH	S
682	t-Bu	s-Bu	NH	S
683	n-Pen	s-Bu	NH	S
684	n-Hex	s-Bu	NH	S
685	H	t-Bu	NH	S
686	Me	t-Bu	NH	S
687	Et	t-Bu	NH	S
688	n-Pr	t-Bu	NH	S
689	i-Pr	t-Bu	NH	S
690	c-Pr	t-Bu	NH	S
691	n-Bu	t-Bu	NH	S
692	i-Bu	t-Bu	NH	S
693	s-Bu	t-Bu	NH	S
694	t-Bu	t-Bu	NH	S
695	n-Pen	t-Bu	NH	S
696	n-Hex	t-Bu	NH	S
697	H	n-Pen	NH	S

698	Me	n-Pen	NH	S
699	Et	n-Pen	NH	S
700	n-Pr	n-Pen	NH	S
701	i-Pr	n-Pen	NH	S
702	c-Pr	n-Pen	NH	S
703	n-Bu	n-Pen	NH	S
704	i-Bu	n-Pen	NH	S
705	s-Bu	n-Pen	NH	S
706	t-Bu	n-Pen	NH	S
707	n-Pen	n-Pen	NH	S
708	n-Hex	n-Pen	NH	S
709	H	n-Hex	NH	S
710	Me	n-Hex	NH	S
711	Et	n-Hex	NH	S
712	n-Pr	n-Hex	NH	S
713	i-Pr	n-Hex	NH	S
714	c-Pr	n-Hex	NH	S
715	n-Bu	n-Hex	NH	S
716	i-Bu	n-Hex	NH	S
717	s-Bu	n-Hex	NH	S
718	t-Bu	n-Hex	NH	S
719	n-Pen	n-Hex	NH	S
720	n-Hex	n-Hex	NH	S
721	H	H	S	S
722	Me	H	S	S
723	Et	H	S	S
724	n-Pr	H	S	S
725	i-Pr	H	S	S
726	c-Pr	H	S	S
727	n-Bu	H	S	S
728	i-Bu	H	S	S
729	s-Bu	H	S	S
730	t-Bu	H	S	S
731	n-Pen	H	S	S
732	n-Hex	H	S	S
733	H	Me	S	S
734	Me	Me	S	S
735	Et	Me	S	S
736	n-Pr	Me	S	S
737	i-Pr	Me	S	S
738	c-Pr	Me	S	S
739	n-Bu	Me	S	S
740	i-Bu	Me	S	S
741	s-Bu	Me	S	S
742	t-Bu	Me	S	S
743	n-Pen	Me	S	S
744	n-Hex	Me	S	S
745	H	Et	S	S

746	Me	Et	S	S
747	Et	Et	S	S
748	n-Pr	Et	S	S
749	i-Pr	Et	S	S
750	c-Pr	Et	S	S
751	n-Bu	Et	S	S
752	i-Bu	Et	S	S
753	s-Bu	Et	S	S
754	t-Bu	Et	S	S
755	n-Pen	Et	S	S
756	n-Hex	Et	S	S
757	H	n-Pr	S	S
758	Me	n-Pr	S	S
759	Et	n-Pr	S	S
760	n-Pr	n-Pr	S	S
761	i-Pr	n-Pr	S	S
762	c-Pr	n-Pr	S	S
763	n-Bu	n-Pr	S	S
764	i-Bu	n-Pr	S	S
765	s-Bu	n-Pr	S	S
766	t-Bu	n-Pr	S	S
767	n-Pen	n-Pr	S	S
768	n-Hex	n-Pr	S	S
769	H	i-Pr	S	S
770	Me	i-Pr	S	S
771	Et	i-Pr	S	S
772	n-Pr	i-Pr	S	S
773	i-Pr	i-Pr	S	S
774	c-Pr	i-Pr	S	S
775	n-Bu	i-Pr	S	S
776	i-Bu	i-Pr	S	S
777	s-Bu	i-Pr	S	S
778	t-Bu	i-Pr	S	S
779	n-Pen	i-Pr	S	S
780	n-Hex	i-Pr	S	S
781	H	c-Pr	S	S
782	Me	c-Pr	S	S
783	Et	c-Pr	S	S
784	n-Pr	c-Pr	S	S
785	i-Pr	c-Pr	S	S
786	c-Pr	c-Pr	S	S
787	n-Bu	c-Pr	S	S
788	i-Bu	c-Pr	S	S
789	s-Bu	c-Pr	S	S
790	t-Bu	c-Pr	S	S
791	n-Pen	c-Pr	S	S
792	n-Hex	c-Pr	S	S
793	H	n-Bu	S	S

794	Me	n-Bu	S	S
795	Et	n-Bu	S	S
796	n-Pr	n-Bu	S	S
797	i-Pr	n-Bu	S	S
798	c-Pr	n-Bu	S	S
799	n-Bu	n-Bu	S	S
800	i-Bu	n-Bu	S	S
801	s-Bu	n-Bu	S	S
802	t-Bu	n-Bu	S	S
803	n-Pen	n-Bu	S	S
804	n-Hex	n-Bu	S	S
805	H	i-Bu	S	S
806	Me	i-Bu	S	S
807	Et	i-Bu	S	S
808	n-Pr	i-Bu	S	S
809	i-Pr	i-Bu	S	S
810	c-Pr	i-Bu	S	S
811	n-Bu	i-Bu	S	S
812	i-Bu	i-Bu	S	S
813	s-Bu	i-Bu	S	S
814	t-Bu	i-Bu	S	S
815	n-Pen	i-Bu	S	S
816	n-Hex	i-Bu	S	S
817	H	s-Bu	S	S
818	Me	s-Bu	S	S
819	Et	s-Bu	S	S
820	n-Pr	s-Bu	S	S
821	i-Pr	s-Bu	S	S
822	c-Pr	s-Bu	S	S
823	n-Bu	s-Bu	S	S
824	i-Bu	s-Bu	S	S
825	s-Bu	s-Bu	S	S
826	t-Bu	s-Bu	S	S
827	n-Pen	s-Bu	S	S
828	n-Hex	s-Bu	S	S
829	H	t-Bu	S	S
830	Me	t-Bu	S	S
831	Et	t-Bu	S	S
832	n-Pr	t-Bu	S	S
833	i-Pr	t-Bu	S	S
834	c-Pr	t-Bu	S	S
835	n-Bu	t-Bu	S	S
836	i-Bu	t-Bu	S	S
837	s-Bu	t-Bu	S	S
838	t-Bu	t-Bu	S	S
839	n-Pen	t-Bu	S	S
840	n-Hex	t-Bu	S	S
841	H	n-Pen	S	S

842	Me	n-Pen	S	S
843	Et	n-Pen	S	S
844	n-Pr	n-Pen	S	S
845	i-Pr	n-Pen	S	S
846	c-Pr	n-Pen	S	S
847	n-Bu	n-Pen	S	S
848	i-Bu	n-Pen	S	S
849	s-Bu	n-Pen	S	S
850	t-Bu	n-Pen	S	S
851	n-Pen	n-Pen	S	S
852	n-Hex	n-Pen	S	S
853	H	n-Hex	S	S
854	Me	n-Hex	S	S
855	Et	n-Hex	S	S
856	n-Pr	n-Hex	S	S
857	i-Pr	n-Hex	S	S
858	c-Pr	n-Hex	S	S
859	n-Bu	n-Hex	S	S
860	i-Bu	n-Hex	S	S
861	s-Bu	n-Hex	S	S
862	t-Bu	n-Hex	S	S
863	n-Pen	n-Hex	S	S
864	n-Hex	n-Hex	S	S
865	H	H	O	NH
866	Me	H	O	NH
867	Et	H	O	NH
868	n-Pr	H	O	NH
869	i-Pr	H	O	NH
870	c-Pr	H	O	NH
871	n-Bu	H	O	NH
872	i-Bu	H	O	NH
873	s-Bu	H	O	NH
874	t-Bu	H	O	NH
875	n-Pen	H	O	NH
876	n-Hex	H	O	NH
877	H	Me	O	NH
878	Me	Me	O	NH
879	Et	Me	O	NH
880	n-Pr	Me	O	NH
881	i-Pr	Me	O	NH
882	c-Pr	Me	O	NH
883	n-Bu	Me	O	NH
884	i-Bu	Me	O	NH
885	s-Bu	Me	O	NH
886	t-Bu	Me	O	NH
887	n-Pen	Me	O	NH
888	n-Hex	Me	O	NH
889	H	Et	O	NH

890	Me	Et	O	NH
891	Et	Et	O	NH
892	n-Pr	Et	O	NH
893	i-Pr	Et	O	NH
894	c-Pr	Et	O	NH
895	n-Bu	Et	O	NH
896	i-Bu	Et	O	NH
897	s-Bu	Et	O	NH
898	t-Bu	Et	O	NH
899	n-Pen	Et	O	NH
900	n-Hex	Et	O	NH
901	H	n-Pr	O	NH
902	Me	n-Pr	O	NH
903	Et	n-Pr	O	NH
904	n-Pr	n-Pr	O	NH
905	i-Pr	n-Pr	O	NH
906	c-Pr	n-Pr	O	NH
907	n-Bu	n-Pr	O	NH
908	i-Bu	n-Pr	O	NH
909	s-Bu	n-Pr	O	NH
910	t-Bu	n-Pr	O	NH
911	n-Pen	n-Pr	O	NH
912	n-Hex	n-Pr	O	NH
913	H	i-Pr	O	NH
914	Me	i-Pr	O	NH
915	Et	i-Pr	O	NH
916	n-Pr	i-Pr	O	NH
917	i-Pr	i-Pr	O	NH
918	c-Pr	i-Pr	O	NH
919	n-Bu	i-Pr	O	NH
920	i-Bu	i-Pr	O	NH
921	s-Bu	i-Pr	O	NH
922	t-Bu	i-Pr	O	NH
923	n-Pen	i-Pr	O	NH
924	n-Hex	i-Pr	O	NH
925	H	c-Pr	O	NH
926	Me	c-Pr	O	NH
927	Et	c-Pr	O	NH
928	n-Pr	c-Pr	O	NH
929	i-Pr	c-Pr	O	NH
930	c-Pr	c-Pr	O	NH
931	n-Bu	c-Pr	O	NH
932	i-Bu	c-Pr	O	NH
933	s-Bu	c-Pr	O	NH
934	t-Bu	c-Pr	O	NH
935	n-Pen	c-Pr	O	NH
936	n-Hex	c-Pr	O	NH
937	H	n-Bu	O	NH

938	Me	n-Bu	O	NH
939	Et	n-Bu	O	NH
940	n-Pr	n-Bu	O	NH
941	i-Pr	n-Bu	O	NH
942	c-Pr	n-Bu	O	NH
943	n-Bu	n-Bu	O	NH
944	i-Bu	n-Bu	O	NH
945	s-Bu	n-Bu	O	NH
946	t-Bu	n-Bu	O	NH
947	n-Pen	n-Bu	O	NH
948	n-Hex	n-Bu	O	NH
949	H	i-Bu	O	NH
950	Me	i-Bu	O	NH
951	Et	i-Bu	O	NH
952	n-Pr	i-Bu	O	NH
953	i-Pr	i-Bu	O	NH
954	c-Pr	i-Bu	O	NH
955	n-Bu	i-Bu	O	NH
956	i-Bu	i-Bu	O	NH
957	s-Bu	i-Bu	O	NH
958	t-Bu	i-Bu	O	NH
959	n-Pen	i-Bu	O	NH
960	n-Hex	i-Bu	O	NH
961	H	s-Bu	O	NH
962	Me	s-Bu	O	NH
963	Et	s-Bu	O	NH
964	n-Pr	s-Bu	O	NH
965	i-Pr	s-Bu	O	NH
966	c-Pr	s-Bu	O	NH
967	n-Bu	s-Bu	O	NH
968	i-Bu	s-Bu	O	NH
969	s-Bu	s-Bu	O	NH
970	t-Bu	s-Bu	O	NH
971	n-Pen	s-Bu	O	NH
972	n-Hex	s-Bu	O	NH
973	H	t-Bu	O	NH
974	Me	t-Bu	O	NH
975	Et	t-Bu	O	NH
976	n-Pr	t-Bu	O	NH
977	i-Pr	t-Bu	O	NH
978	c-Pr	t-Bu	O	NH
979	n-Bu	t-Bu	O	NH
980	i-Bu	t-Bu	O	NH
981	s-Bu	t-Bu	O	NH
982	t-Bu	t-Bu	O	NH
983	n-Pen	t-Bu	O	NH
984	n-Hex	t-Bu	O	NH
985	H	n-Pen	O	NH

986	Me	n-Pen	O	NH
987	Et	n-Pen	O	NH
988	n-Pr	n-Pen	O	NH
989	i-Pr	n-Pen	O	NH
990	c-Pr	n-Pen	O	NH
991	n-Bu	n-Pen	O	NH
992	i-Bu	n-Pen	O	NH
993	s-Bu	n-Pen	O	NH
994	t-Bu	n-Pen	O	NH
995	n-Pen	n-Pen	O	NH
996	n-Hex	n-Pen	O	NH
997	H	n-Hex	O	NH
998	Me	n-Hex	O	NH
999	Et	n-Hex	O	NH
1000	n-Pr	n-Hex	O	NH
1001	i-Pr	n-Hex	O	NH
1002	c-Pr	n-Hex	O	NH
1003	n-Bu	n-Hex	O	NH
1004	i-Bu	n-Hex	O	NH
1005	s-Bu	n-Hex	O	NH
1006	t-Bu	n-Hex	O	NH
1007	n-Pen	n-Hex	O	NH
1008	n-Hex	n-Hex	O	NH
1009	H	H	NH	NH
1010	Me	H	NH	NH
1011	Et	H	NH	NH
1012	n-Pr	H	NH	NH
1013	i-Pr	H	NH	NH
1014	c-Pr	H	NH	NH
1015	n-Bu	H	NH	NH
1016	i-Bu	H	NH	NH
1017	s-Bu	H	NH	NH
1018	t-Bu	H	NH	NH
1019	n-Pen	H	NH	NH
1020	n-Hex	H	NH	NH
1021	H	Me	NH	NH
1022	Me	Me	NH	NH
1023	Et	Me	NH	NH
1024	n-Pr	Me	NH	NH
1025	i-Pr	Me	NH	NH
1026	c-Pr	Me	NH	NH
1027	n-Bu	Me	NH	NH
1028	i-Bu	Me	NH	NH
1029	s-Bu	Me	NH	NH
1030	t-Bu	Me	NH	NH
1031	n-Pen	Me	NH	NH
1032	n-Hex	Me	NH	NH
1033	H	Et	NH	NH

1034	Me	Et	NH	NH
1035	Et	Et	NH	NH
1036	n-Pr	Et	NH	NH
1037	i-Pr	Et	NH	NH
1038	c-Pr	Et	NH	NH
1039	n-Bu	Et	NH	NH
1040	i-Bu	Et	NH	NH
1041	s-Bu	Et	NH	NH
1042	t-Bu	Et	NH	NH
1043	n-Pen	Et	NH	NH
1044	n-Hex	Et	NH	NH
1045	H	n-Pr	NH	NH
1046	Me	n-Pr	NH	NH
1047	Et	n-Pr	NH	NH
1048	n-Pr	n-Pr	NH	NH
1049	i-Pr	n-Pr	NH	NH
1050	c-Pr	n-Pr	NH	NH
1051	n-Bu	n-Pr	NH	NH
1052	i-Bu	n-Pr	NH	NH
1053	s-Bu	n-Pr	NH	NH
1054	t-Bu	n-Pr	NH	NH
1055	n-Pen	n-Pr	NH	NH
1056	n-Hex	n-Pr	NH	NH
1057	H	i-Pr	NH	NH
1058	Me	i-Pr	NH	NH
1059	Et	i-Pr	NH	NH
1060	n-Pr	i-Pr	NH	NH
1061	i-Pr	i-Pr	NH	NH
1062	c-Pr	i-Pr	NH	NH
1063	n-Bu	i-Pr	NH	NH
1064	i-Bu	i-Pr	NH	NH
1065	s-Bu	i-Pr	NH	NH
1066	t-Bu	i-Pr	NH	NH
1067	n-Pen	i-Pr	NH	NH
1068	n-Hex	i-Pr	NH	NH
1069	H	c-Pr	NH	NH
1070	Me	c-Pr	NH	NH
1071	Et	c-Pr	NH	NH
1072	n-Pr	c-Pr	NH	NH
1073	i-Pr	c-Pr	NH	NH
1074	c-Pr	c-Pr	NH	NH
1075	n-Bu	c-Pr	NH	NH
1076	i-Bu	c-Pr	NH	NH
1077	s-Bu	c-Pr	NH	NH
1078	t-Bu	c-Pr	NH	NH
1079	n-Pen	c-Pr	NH	NH
1080	n-Hex	c-Pr	NH	NH
1081	H	n-Bu	NH	NH

1082	Me	n-Bu	NH	NH
1083	Et	n-Bu	NH	NH
1084	n-Pr	n-Bu	NH	NH
1085	i-Pr	n-Bu	NH	NH
1086	c-Pr	n-Bu	NH	NH
1087	n-Bu	n-Bu	NH	NH
1088	i-Bu	n-Bu	NH	NH
1089	s-Bu	n-Bu	NH	NH
1090	t-Bu	n-Bu	NH	NH
1091	n-Pen	n-Bu	NH	NH
1092	n-Hex	n-Bu	NH	NH
1093	H	i-Bu	NH	NH
1094	Me	i-Bu	NH	NH
1095	Et	i-Bu	NH	NH
1096	n-Pr	i-Bu	NH	NH
1097	i-Pr	i-Bu	NH	NH
1098	c-Pr	i-Bu	NH	NH
1099	n-Bu	i-Bu	NH	NH
1100	i-Bu	i-Bu	NH	NH
1101	s-Bu	i-Bu	NH	NH
1102	t-Bu	i-Bu	NH	NH
1103	n-Pen	i-Bu	NH	NH
1104	n-Hex	i-Bu	NH	NH
1105	H	s-Bu	NH	NH
1106	Me	s-Bu	NH	NH
1107	Et	s-Bu	NH	NH
1108	n-Pr	s-Bu	NH	NH
1109	i-Pr	s-Bu	NH	NH
1110	c-Pr	s-Bu	NH	NH
1111	n-Bu	s-Bu	NH	NH
1112	i-Bu	s-Bu	NH	NH
1113	s-Bu	s-Bu	NH	NH
1114	t-Bu	s-Bu	NH	NH
1115	n-Pen	s-Bu	NH	NH
1116	n-Hex	s-Bu	NH	NH
1117	H	t-Bu	NH	NH
1118	Me	t-Bu	NH	NH
1119	Et	t-Bu	NH	NH
1120	n-Pr	t-Bu	NH	NH
1121	i-Pr	t-Bu	NH	NH
1122	c-Pr	t-Bu	NH	NH
1123	n-Bu	t-Bu	NH	NH
1124	i-Bu	t-Bu	NH	NH
1125	s-Bu	t-Bu	NH	NH
1126	t-Bu	t-Bu	NH	NH
1127	n-Pen	t-Bu	NH	NH
1128	n-Hex	t-Bu	NH	NH
1129	H	n-Pen	NH	NH

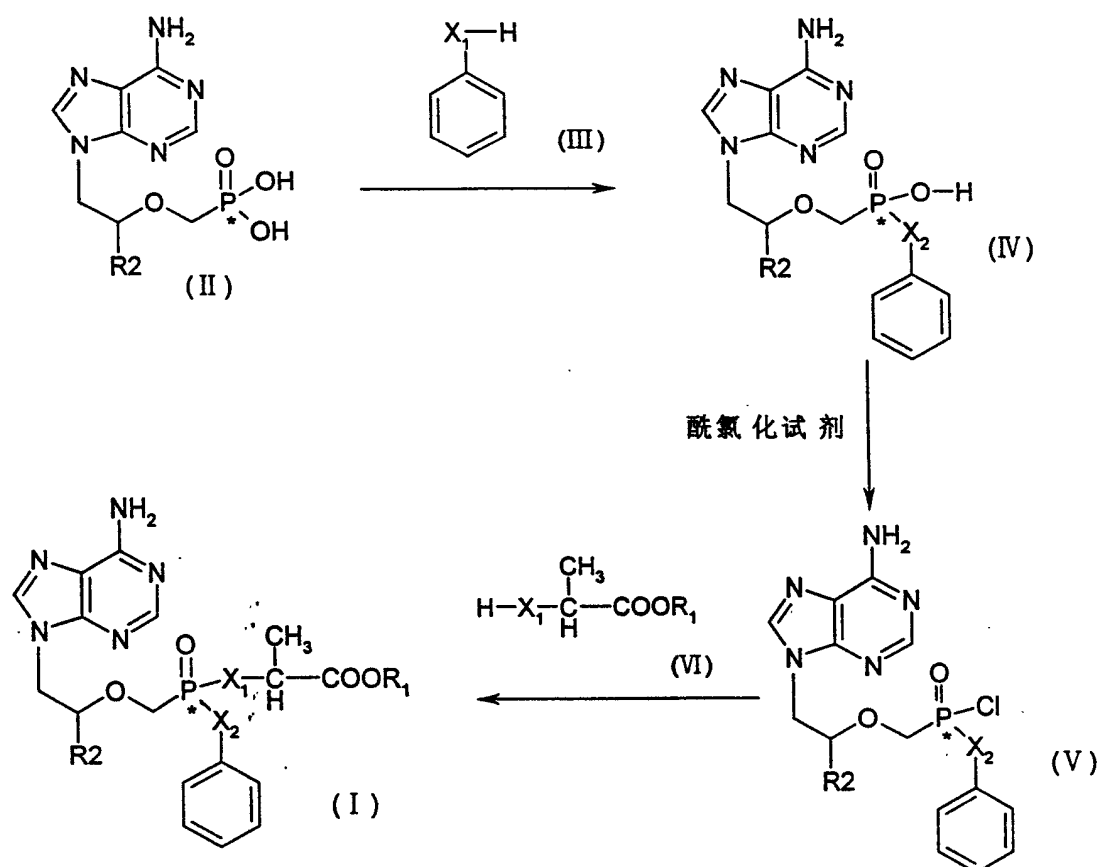
1130	Me	n-Pen	NH	NH
1131	Et	n-Pen	NH	NH
1132	n-Pr	n-Pen	NH	NH
1133	i-Pr	n-Pen	NH	NH
1134	c-Pr	n-Pen	NH	NH
1135	n-Bu	n-Pen	NH	NH
1136	i-Bu	n-Pen	NH	NH
1137	s-Bu	n-Pen	NH	NH
1138	t-Bu	n-Pen	NH	NH
1139	n-Pen	n-Pen	NH	NH
1140	n-Hex	n-Pen	NH	NH
1141	H	n-Hex	NH	NH
1142	Me	n-Hex	NH	NH
1143	Et	n-Hex	NH	NH
1144	n-Pr	n-Hex	NH	NH
1145	i-Pr	n-Hex	NH	NH
1146	c-Pr	n-Hex	NH	NH
1147	n-Bu	n-Hex	NH	NH
1148	i-Bu	n-Hex	NH	NH
1149	s-Bu	n-Hex	NH	NH
1150	t-Bu	n-Hex	NH	NH
1151	n-Pen	n-Hex	NH	NH
1152	n-Hex	n-Hex	NH	NH
1153	H	H	S	NH
1154	Me	H	S	NH
1155	Et	H	S	NH
1156	n-Pr	H	S	NH
1157	i-Pr	H	S	NH
1158	c-Pr	H	S	NH
1159	n-Bu	H	S	NH
1160	i-Bu	H	S	NH
1161	s-Bu	H	S	NH
1162	t-Bu	H	S	NH
1163	n-Pen	H	S	NH
1164	n-Hex	H	S	NH
1165	H	Me	S	NH
1166	Me	Me	S	NH
1167	Et	Me	S	NH
1168	n-Pr	Me	S	NH
1169	i-Pr	Me	S	NH
1170	c-Pr	Me	S	NH
1171	n-Bu	Me	S	NH
1172	i-Bu	Me	S	NH
1173	s-Bu	Me	S	NH
1174	t-Bu	Me	S	NH
1175	n-Pen	Me	S	NH
1176	n-Hex	Me	S	NH
1177	H	Et	S	NH

1178	Me	Et	S	NH
1179	Et	Et	S	NH
1180	n-Pr	Et	S	NH
1181	i-Pr	Et	S	NH
1182	c-Pr	Et	S	NH
1183	n-Bu	Et	S	NH
1184	i-Bu	Et	S	NH
1185	s-Bu	Et	S	NH
1186	t-Bu	Et	S	NH
1187	n-Pen	Et	S	NH
1188	n-Hex	Et	S	NH
1189	H	n-Pr	S	NH
1190	Me	n-Pr	S	NH
1191	Et	n-Pr	S	NH
1192	n-Pr	n-Pr	S	NH
1193	i-Pr	n-Pr	S	NH
1194	c-Pr	n-Pr	S	NH
1195	n-Bu	n-Pr	S	NH
1196	i-Bu	n-Pr	S	NH
1197	s-Bu	n-Pr	S	NH
1198	t-Bu	n-Pr	S	NH
1199	n-Pen	n-Pr	S	NH
1200	n-Hex	n-Pr	S	NH
1201	H	i-Pr	S	NH
1202	Me	i-Pr	S	NH
1203	Et	i-Pr	S	NH
1204	n-Pr	i-Pr	S	NH
1205	i-Pr	i-Pr	S	NH
1206	c-Pr	i-Pr	S	NH
1207	n-Bu	i-Pr	S	NH
1208	i-Bu	i-Pr	S	NH
1209	s-Bu	i-Pr	S	NH
1210	t-Bu	i-Pr	S	NH
1211	n-Pen	i-Pr	S	NH
1212	n-Hex	i-Pr	S	NH
1213	H	c-Pr	S	NH
1214	Me	c-Pr	S	NH
1215	Et	c-Pr	S	NH
1216	n-Pr	c-Pr	S	NH
1217	i-Pr	c-Pr	S	NH
1218	c-Pr	c-Pr	S	NH
1219	n-Bu	c-Pr	S	NH
1220	i-Bu	c-Pr	S	NH
1221	s-Bu	c-Pr	S	NH
1222	t-Bu	c-Pr	S	NH
1223	n-Pen	c-Pr	S	NH
1224	n-Hex	c-Pr	S	NH
1225	H	n-Bu	S	NH

1226	Me	n-Bu	S	NH
1227	Et	n-Bu	S	NH
1228	n-Pr	n-Bu	S	NH
1229	i-Pr	n-Bu	S	NH
1230	c-Pr	n-Bu	S	NH
1231	n-Bu	n-Bu	S	NH
1232	i-Bu	n-Bu	S	NH
1233	s-Bu	n-Bu	S	NH
1234	t-Bu	n-Bu	S	NH
1235	n-Pen	n-Bu	S	NH
1236	n-Hex	n-Bu	S	NH
1237	H	i-Bu	S	NH
1238	Me	i-Bu	S	NH
1239	Et	i-Bu	S	NH
1240	n-Pr	i-Bu	S	NH
1241	i-Pr	i-Bu	S	NH
1242	c-Pr	i-Bu	S	NH
1243	n-Bu	i-Bu	S	NH
1244	i-Bu	i-Bu	S	NH
1245	s-Bu	i-Bu	S	NH
1246	t-Bu	i-Bu	S	NH
1247	n-Pen	i-Bu	S	NH
1248	n-Hex	i-Bu	S	NH
1249	H	s-Bu	S	NH
1250	Me	s-Bu	S	NH
1251	Et	s-Bu	S	NH
1252	n-Pr	s-Bu	S	NH
1253	i-Pr	s-Bu	S	NH
1254	c-Pr	s-Bu	S	NH
1255	n-Bu	s-Bu	S	NH
1256	i-Bu	s-Bu	S	NH
1257	s-Bu	s-Bu	S	NH
1258	t-Bu	s-Bu	S	NH
1259	n-Pen	s-Bu	S	NH
1260	n-Hex	s-Bu	S	NH
1261	H	t-Bu	S	NH
1262	Me	t-Bu	S	NH
1263	Et	t-Bu	S	NH
1264	n-Pr	t-Bu	S	NH
1265	i-Pr	t-Bu	S	NH
1266	c-Pr	t-Bu	S	NH
1267	n-Bu	t-Bu	S	NH
1268	i-Bu	t-Bu	S	NH
1269	s-Bu	t-Bu	S	NH
1270	t-Bu	t-Bu	S	NH
1271	n-Pen	t-Bu	S	NH
1272	n-Hex	t-Bu	S	NH
1273	H	n-Pen	S	NH

1274	Me	n-Pen	S	NH
1275	Et	n-Pen	S	NH
1276	n-Pr	n-Pen	S	NH
1277	i-Pr	n-Pen	S	NH
1278	c-Pr	n-Pen	S	NH
1279	n-Bu	n-Pen	S	NH
1280	i-Bu	n-Pen	S	NH
1281	s-Bu	n-Pen	S	NH
1282	t-Bu	n-Pen	S	NH
1283	n-Pen	n-Pen	S	NH
1284	n-Hex	n-Pen	S	NH
1285	H	n-Hex	S	NH
1286	Me	n-Hex	S	NH
1287	Et	n-Hex	S	NH
1288	n-Pr	n-Hex	S	NH
1289	i-Pr	n-Hex	S	NH
1290	c-Pr	n-Hex	S	NH
1291	n-Bu	n-Hex	S	NH
1292	i-Bu	n-Hex	S	NH
1293	s-Bu	n-Hex	S	NH
1294	t-Bu	n-Hex	S	NH
1295	n-Pen	n-Hex	S	NH
1296	n-Hex	n-Hex	S	NH

上述通式 (I) 的磷酸酯核苷酸化合物的合成方法可通过本发明的下述合成路线加以合成:



通式(II)、(III)、(VI)的化合物的来源没有限定,它们可以作为试剂买到,或通过已知的方法进行合成。

合成通式(IV)的化合物的方法是:将通式(II)和(III)的化合物在惰性有机溶剂中,在碱性催化剂的存在下,通过加入缩合剂脱去一分子水的方法,得到通式(IV)的化合物。有效的缩合剂可选用三苯磷—多卤代甲烷、三苯磷—二硫化物、亚磷酸酯—吡啶—卤素、亚磷酸酯—吡啶—汞盐、二氯化苯基磷、O,O—二乙基磷酰氯、二苯基磷酰叠氮、四氯化硅、四氯化钛、硼酸三乙酯、三氯化硼—乙醚、双环己基碳双亚酰胺(DCC)、N,N'—羰基双咪唑、碘化—1—甲基—2—卤吡啶盐等,有机溶剂可选用二甲基亚砜、吡啶、乙腈、乙醚、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1—甲基—2—吡咯烷酮、二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯、二甲苯等,碱性催化剂可选用碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠、氢化钾、三乙胺、二氮杂双环十一碳烯、N,N—二氯己基—4—吗啉羧酸等。反应温度可为20—200℃,优选50—150℃。反应时间可为0.5—72小时,优选6—48小时。化合物(II)和(III)的摩尔比可为0.5—3,优选1—2。得到的通式(IV)的化合物必要时可通过常用的分离纯化手段如萃取、沉淀、蒸馏、结晶、层析等进行分离纯化。或者直接用于下一步反应。

合成通式(V)的化合物的方法是:将通式(IV)的化合物与酰氯化反应试剂反应形成通式(V)的酰氯。反应可在惰性溶剂的存在下进行,或者不加入惰性溶剂直接酰氯化。酰氯化反应试剂可为三氯化磷、五氯化磷、氯化亚砷等,如加入惰性溶剂,可为二甲基亚砜、吡啶、乙腈、乙醚、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1—甲基—2—吡咯烷酮、二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯、二甲苯等。反应温度可为

20-200℃, 优选 50-150℃。反应时间可为 5min-24 小时, 优选 10min-12 小时。得到的通式 (V) 的化合物必要时可通过常用的分离纯化手段如萃取、沉淀、蒸馏、结晶、层析等进行分离纯化。或者直接用于下一步反应。

合成通式 (I) 的化合物的方法是: 将通式 (V) 和 (VI) 的化合物在惰性有机溶剂中, 在碱性催化剂的存在下进行反应, 得到本发明的通式 (I) 的磷酸酯核苷酸化合物。有机溶剂可选用二甲基亚砜、吡啶、乙腈、乙醚、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1-甲基-2-吡咯烷酮、二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯、二甲苯等, 碱性催化剂可选用碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠、氢化钾、三乙胺、三甲胺、喹啉、吡啶、二氮杂双环十一碳烯、N,N-二氯己基-4-吗啉羧酸等。反应温度可为-100-100℃, 优选-50-50℃。反应时间可为 0.5-24 小时, 优选 1-12 小时。化合物 (V) 和 (VI) 的摩尔比可为 0.5-4, 优选 1-3。最后得到的通式 (I) 的磷酸酯核苷酸化合物可通过常用的分离纯化手段如萃取、沉淀、蒸馏、结晶、层析等进一步分离纯化, 最后可得到纯度>90%的通式 (I) 的磷酸酯核苷酸化合物。

本发明的通式 (I) 的磷酸酯核苷酸化合物可作为抗病毒药物, 也可作为抗肿瘤药物。作为靶点的病毒类型无特殊的限定, 被处理病毒的具体实例包括乙型肝炎病毒 HBV、丙型肝炎病毒、免疫缺陷病毒 (人免疫缺陷病毒 HIV、猿免疫缺陷病毒 SIV、猫免疫缺陷病毒 FIV 等)、疱疹病毒 (单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、细胞巨化病毒等)、劳舍尔氏鼠白血病毒 (R-MuLV)、鼠细胞巨化病毒 (MCMV)、痘病毒、腺病毒等。优选是对人免疫缺陷病毒 HIV、乙型肝炎病毒 HBV。

本发明通式 (I) 的化合物作为医药品可以单独使用, 也可与药用载体组成药物组合物而应用, 还可与其它抗病毒药形成组合药物而应用。它们可以是含这些化合物的各种剂型, 如片剂、颗粒剂、微粉剂、散剂、糖锭剂、乳剂、凝胶剂、糊剂、溶液剂、溶胶剂、高分子溶液剂、混悬剂、注射剂、胶囊剂、滴丸剂、微丸、糖浆剂、膜剂、栓剂、气雾剂、喷雾剂、滴剂、脂质体、微球、透皮制剂等, 也可为缓控释制剂、靶向制剂等。可用各种可适给药方式给药, 如口服、吸入、注射、透皮、腔道及粘膜给药等。

药用载体用于经口、经肠、非经肠或局部用药时, 可用各种适用的有机或无机固体或液体载体。制备固体剂型所用的固体载体例如有乳糖、蔗糖、淀粉、滑石粉、纤维素、糊精、高岭土、碳酸钙、琼脂、果胶、硬脂酸、硬脂酸镁、卵磷脂、氯化钠等。口服用液体剂型所用的液体载体例如有甘油、花生油、聚乙烯吡咯烷酮、橄榄油、乙醇、苯甲醇、丙二醇、生理盐水、水等, 在制备制剂时除上述载体外, 还可加入辅料, 例如湿润剂、悬浮剂、增甜剂、香料、色素或防腐剂。而液体剂型置于胶囊内时, 胶囊要用可吸附物质如用明胶制成。非经口给药的注射剂所用的溶剂或悬浮剂可用例如水、丙二醇、聚乙二醇、苯甲醇、油酸乙酯、卵磷脂等。上述各种制剂可按常规方法制备。

在各种药物剂型中, 口服给药由于给药方法简单, 因而应用最为普遍, 种类和数量占各种剂型之首。由于本发明的化合物具有很高的口服吸收性, 所以正符合口服给药的要求。

临床用量, 成人口服本发明化合物一般是每日 1-500mg, 优选为 5-100mg, 根据年龄、病情、症状, 是否同时用其它药而适当增减, 每日服用 1 次或分成 2 次或多次, 或者间隔用药。

下面对本发明以实施例形式加以具体地说明, 但本发明并不限于下述实施

例。

实施例 1：表一中化合物 No. 3 的合成

在反应器中加入 9-(2-磷酸甲氧乙基)腺嘌呤 (PMEA) 10g, 苯酚 7g, 三乙胺 5g 和四氢呋喃 30g, 加热回流。然后加入 N,N'-羰基双咪唑 15g。继续回流反应 24 小时。将反应液冷却至 25℃。在减压下将反应液浓缩成黄褐色的浆状物, 然后加水 18g, 并用 25% 的 NaOH 溶液调节 PH 值为 11。悬浮固体通过 1.5g 硅藻土过滤除去, 接着用 3g 水淋洗。混合滤液用乙酸乙酯萃取。水相用 37% 的 HCl 溶液调节至 PH 3.1, 9-(2-苯氧磷酸甲氧乙基)腺嘌呤沉淀被过滤分离, 并用甲醇 10g 洗涤。产品在 40g 甲醇中成浆状, 然后被过滤分离, 再用 6g 甲醇洗涤, 在减压下干燥得到白色固体状的 9-(2-苯氧磷酸甲氧乙基)腺嘌呤 (6.4g, 产率 50%)。

在反应器中加入 9-(2-苯氧磷酸甲氧乙基)腺嘌呤 9g、DMF30g。保持混合物温度 <50℃ 下, 加入亚硫酸氯 6g。将混合物加热, 回流反应 2 小时。在常压下蒸馏收集挥发物 12g。残余物被冷却至 25℃, 用 40g 二氯甲烷稀释, 并冷至 -10℃。然后加入乳酸乙酯 7g 的二氯甲烷(35g)溶液。接着在 -10-0℃ 下加入三乙胺 8g。反应混合物加温至室温并用 10% 浓度的二氢磷酸钠溶液洗涤三次, 每次用量 20g。有机溶液用 20g 无水硫酸钠干燥、过滤, 并用 30g 二氯甲烷淋洗, 在减压下浓缩成一油状物。将 20g 丙酮加入油状物中。将丙酮溶液通过柱层析 (230 到 400 硅胶 60) 进行分离纯化。层析柱用 500g 丙酮进行洗脱。纯化后的产品在减压下浓缩成油状。在油状物中加入乙腈 20g, 混合物在减压下浓缩。再加入 70g 乙腈, 溶液被冷却至 0-5℃ 20h。固体被过滤除去。滤液在减压下浓缩得到纯的化合物 表一 NO. 3 (5.8g, 产率 50%)。

实施例 2：表一中化合物 No. 5 的合成

按照实施例 1 同样的方法, 在反应器中加入 9-(2-磷酸甲氧乙基)腺嘌呤 (PMEA) 10g, 苯酚 7g, 三乙胺 5g 和四氢呋喃 30g, 加热回流。然后加入 N,N'-羰基双咪唑 15g。继续回流反应 24 小时。将反应液冷却至 25℃。在减压下将反应液浓缩成黄褐色的浆状物, 然后加水 18g, 并用 25% 的 NaOH 溶液调节 PH 值为 11。悬浮固体通过 1.5g 硅藻土过滤除去, 接着用 3g 水淋洗。混合滤液用乙酸乙酯萃取。水相用 37% 的 HCl 溶液调节至 PH 3.1, 9-(2-苯氧磷酸甲氧乙基)腺嘌呤沉淀被过滤分离, 并用甲醇 10g 洗涤。产品在 40g 甲醇中成浆状, 然后被过滤分离, 再用 6g 甲醇洗涤, 在减压下干燥得到白色固体状的 9-(2-苯氧磷酸甲氧乙基)腺嘌呤 (6.4g, 产率 50%)。

在反应器中加入 9-(2-苯氧磷酸甲氧乙基)腺嘌呤 9g、DMF30g。保持混合物温度 <50℃ 下, 加入亚硫酸氯 6g。将混合物加热, 回流反应 2 小时。在常压下蒸馏收集挥发物 12g。残余物被冷却至 25℃, 用 40g 二氯甲烷稀释, 并冷至 -10℃。然后加入乳酸异丙酯 7.8g 的二氯甲烷(35g)溶液。接着在 -10-0℃ 下加入三乙胺 8g。反应混合物加温至室温并用 10% 浓度的二氢磷酸钠溶液洗涤三次, 每次用量 20g。有机溶液用 20g 无水硫酸钠干燥、过滤, 并用 30g 二氯甲烷淋洗, 在减压下浓缩成一油状物。将 20g 丙酮加入油状物中。将丙酮溶液通过柱层析 (230 到 400 硅胶 60) 进行分离纯化。层析柱用 500g 丙酮进行洗脱。纯化后的产品在减压下浓缩成油状。在油状物中加入乙腈 20g, 混合物在减压下浓缩。再

加入 70g 乙腈，溶液被冷却至 0-5℃20h。固体被过滤除去。滤液在减压下浓缩得到纯的化合物表一 NO.5 (6.0g, 产率 50%)。

试验例 1：抗 HBV 体外实验研究

利用乙型肝炎病毒 HBV DNA 转染的人肝癌细胞株 Hep G2 2.2.15 细胞，检测药物的体外抗 HBV 效果(HBV DNA 定量采用荧光定量 PCR 法)。以四甲基偶氮唑盐 (MTT) 比色分析法检测药物的细胞毒性，结果如下：

化合物种类	HBV-DNA50%合成抑制浓度 (μM)	50%细胞毒性浓度 (μM)
No.3	0.8	>500
No.5	0.8	>500
PMEA	5.4	>500

总之，本发明的磷酸酯-核苷酸化合物具有优良的抗病毒活性和较低的毒性，且口服吸收良好，它将会成为有效的药物。