

發明專利說明書 200426152

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92132408

C07F 9/6512, 9/6561,

※ 申請日期：92 年 11 月 18 日

9/6571, C07H 19/10,

※IPC 分類：

A61P 31/14, 31/675,

壹、發明名稱：(中文/英文)

A61P 31/14, 35/00

中文：創新類新藥乙磷酸為主架構之藥物前趨物 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤與其類似物

英文：NOVEL PHOSPHONIC ACID BASED PRODRUGS OF
PMEA AND ITS ANALOGUES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

梅塔貝斯治療醫學有限公司

METABASIS THERAPEUTICS, INC.

代表人：(中文/英文) 馬克 迪. 爾利昂/ Mark D. ERION

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國 92121 加州, 聖地牙哥, 東尼中心路, 9390 號

9390 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121 US

國 籍：(中文/英文) 美國/ UNITED STATES

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 凱 拉傑 雷迪/ K. Raja Reddy

2. 馬克 迪. 爾利昂/ Mark D. ERION

3. 麥克 西 梅特利/ Michael C. Matelich

4. 喬瑟夫. 傑. 冠丘/ Joseph J. Kopcho

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國 92130 加州聖地牙哥費德曼路 4146 號/ 4146

FEDERMAN LANE, SAN DIEGO, CALIFORNIA 92130,

UNITED STATES

2. 美國 92014 加州戴瑪曼果大街 13455 號/ 13455 Mango Drive
Del Mar, California 92014 United States
3. 美國 92131 加州聖地牙哥白扁柏峽谷路 11824-1 號/ 11824-1
CYPRESS CANYON ROAD, SAN DIEGO, CALIFORNIA
92131, UNITED STATES
4. 美國 92103 加州聖地牙哥東紅木街 1216 號/ 1216 WEST
REDWOOD STREET, SAN DIEGO, CA 92103, UNITED
STATES

國 籍：(中文/英文)

1. 美國/ THE UNITED STATES
2. 美國/ THE UNITED STATES
3. 美國/ THE UNITED STATES
4. 美國/ THE UNITED STATES

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☒ V 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 專利合作條約(PCT)； 2003/05/12； PCT/US03/14821

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

UNITED STATES

2. 美國 92014 加州戴瑪曼果大街 13455 號/ 13455 Mango Drive
Del Mar, California 92014 United States
3. 美國 92131 加州聖地牙哥白扁柏峽谷路 11824-1 號/ 11824-1
CYPRESS CANYON ROAD, SAN DIEGO, CALIFORNIA
92131, UNITED STATES
4. 美國 92103 加州聖地牙哥東紅木街 1216 號/ 1216 WEST
REDWOOD STREET, SAN DIEGO, CA 92103, UNITED
STATES

國 籍：(中文/英文)

1. 美國/ THE UNITED STATES
2. 美國/ THE UNITED STATES
3. 美國/ THE UNITED STATES
4. 美國/ THE UNITED STATES

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☒ V 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 專利合作條約(PCT)； 2003/05/12； PCT/US03/14821

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明為新一病毒及抗癌症功能之新穎磷酸酸鹽藥物前趨物製備方法、合成之中間產物及使用方法。更精確的說，本發明屬在 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤上之抗病毒磷酸上選擇性置換環 1,3-丙基-1-芳基酯或其相關之相似產物。

【先前技術】

茲以下列敘述本發明之背景以幫助了解本發明，但並不意味本發明侷限於此等先前技術所揭示之內容。所有發表之技術在參考資料中皆詳細揭露之。

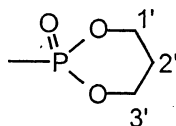
9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤與其相類似物(U.S. 4,808,716; U.S. 5,142,051; De Clercq, *et al.*, *Antiviral Res.* 8(5-6):261-72 (1987))為具有抗病毒功能之磷酸，包括可治療B型肝炎及人類免疫不全病毒。9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的二三甲乙醯基酯(9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤)在臨床上被用於治療B型肝炎(Benhamou, *et al.*, *Lancet* 358(9283):718-23 (2001))。9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤其作用基轉為阻斷人類B型肝炎病毒去氧核糖核酸聚合酵素在細胞內發揮其作用。除此之外，一些研究顯示這類的化合物具有抗癌症的功能(Murono, *et al.*, *Cancer Res.*, 61(21):7875-7 (2001))。句生物活性之化合物被認為是二磷酸鹽，如9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤

呤二磷酸鹽，這類化合物為磷酸所合成而承得，在哺乳動物細胞內扮演激酶的角色。

含有磷酸鹽及其鹽類的化合物在生理的酸鹼值的環境中帶有高的電子，因此通常口服效果差、進入細胞內的量少並且只能到達某些細胞中(如中樞神經系統)。除此之外，這類的酸通常也有一些共同的其他特性，阻礙其被當成藥物使用，包括由於其可快速於腎臟清除，因此細胞內半衰其短，另外細胞毒性(如腎臟、腸胃道等) (*e.g.*, *Antimicrob Agents Chemother.* 42(5): 1146-50 (1998))。

例如，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤具有低量的細胞分佈特性，推測可能由於它帶有高價的負電子。在人類，98%的藥物量在腎臟中被排出，這是由於腎小管細胞的側基板表面具有機陰離子傳送器在上面可促進腎臟清除9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤。使用9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤做治療時通常會影嚴重的腎毒性副作用產生，可能是由於9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤及相關的酸鹽類曝露及堆積在腎臟中。因此有減低9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤及其相類似物之細胞毒性之方法有其必要性。

環狀磷酸鹽酯也被用以描述9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤及其相類似物。環酯的位置如下圖所示:



未被置換之環 1',3'-丙烷酯 of 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤被置備但顯示沒有體內活性。EP0481214B1 揭露 1,3 位置未被置換之 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的環狀藥物前趨物例子。發明者在相關的應用與後續的發表中更進一步在它們的發現中揭露對這類化合物並無口服生物可利用性且無生物活性。這類的化合物顯示在酸鹼值低的環境中不穩定，例如環 2',2'-二氟-1',3'-丙烷酯被指出在水解狀態下因快速行成環狀被打開的單酯類，故無法穩定存在。

具有芳香族基在第一個位置被用以描述磷酸鹽的環狀藥物前趨物在特別有效用以降低血液中糖的濃度，因此可有效用於治療糖尿病(US 5,658,889, WO 98/39344, WO 98/39343, and WO 98/39342)。除此之外，US 6,312,662 揭露以此方法用於具肝臟特異性之各種藥物與化合物傳送，使用於有肝臟疾病如 B 型肝炎或肝癌的病患。

更進一步說明，肝臟的疾病如肝炎或肝癌現有的治療藥物並無法做有效的治療，其原因為必須限制使用的劑量以避免造成肝臟的副作用或化學治療的藥劑無法有足夠的量進入所必須加以治療的組織中。

【發明內容】

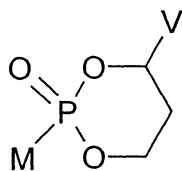
本發明為一新穎性具有順向化學立體結構在M和V基之9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的環、3-丙烷基-1-芳香族羥基磷酸環酯及其相關之類似物之製造及中間產物的合成與使用。在本發明的一主體中，順向環狀酯上有V基結合時為S立體化學立體結構。

在一本發明的一部份中乃闡述這些環狀酯於治療病毒感染時的使用。本發明的另一部份為9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的這些環酯及其類似物利用增加藥物在肝臟及組織細胞中的分佈來治療疾病，例如B型肝炎和肝癌。再者，本發明為利用增加這些化合物口服運輸的效率及/或延長9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤或其相類似物的藥物效力之半衰期。

除此之外，本發明的化合物中乃用於達到維持9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤或其類似物的運送與/或增加藥物治療的效果。

本發明的另一部份為揭露製造順向藥物前趨物的方法。再者另一部份為製造本質上純的鏡像順向酯類其具有V基結合在化合物上之S化學立體結構。

本發明的另一部份為將化合物於體外或體內與 MPO_3^{2-} 、 $\text{MP}_2\text{O}_6^{3-}$ and $\text{MP}_3\text{O}_9^{4-}$ 相結合化合物的分子式如下所示：



在此：

M與V彼此互為順式並且為一具有下列9-(2-磷醯甲乙基)腺嘌呤，(R)-9-(2-磷醯甲氧丙基)腺嘌呤、9-(2-磷醯甲乙基)鳥嘌呤，9-(2-磷酸甲乙基氧)腺嘌呤、9-(2-磷醯甲乙基)-2,6-雙氮嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷醯甲氧丙基)胞嘧啶，(S)-9-(3-羥基-2-磷醯甲氧丙基)腺嘌呤 9-(3-羥基-2-磷醯甲氧丙基)鳥嘌呤與(S)-9-(3-氟-2-磷醯甲氧丙基)基挑選出之磷酸；

V為由含有苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、與3-噻吩基所挑選出，所有化合物皆可任意的置換1-3個含有氟、氯、溴、 R^6 由含有一至三個碳的烷基、三氟化碳基中挑選出並且為藥物合成上可接受的鹽類。

本發明中為揭露製備化合物的方法，依賴磷酸或與活化狀態(如二氯)下具1,3-丙烷二醇之9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤或9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤類似物的化學反應，在某種程度上傾向產生順式立體異構物。

此外，可用於萃取與純化所欲得之異構物的方法及鹽類形式在本發明中也揭露之。由於這些化合物具有不對稱

中心，本發明不只有指出這些化合物中的消旋和非對掌異構混合物，也指出個別的立體異構物。本發明亦包含化學式 I 化合物的藥物合成上可接受及/或使用的鹽類，包括酸加鹽類。

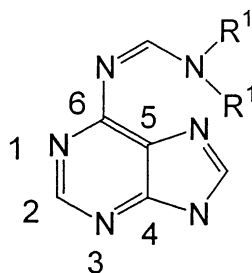
定義

除特別聲明指出的定義外，在本發明中將在此定義下列名詞的意義。

“烷基”指的是飽和的脂肪族包括直鏈、側鏈與環狀。飽和烷基包括甲基、乙基、正丙基、異丙基和環丙基。

“芳香族羥基”指的是具有 5-6 環原子的芳香族。飽和包括苯基、呋喃基、吡啶基和噻吩基。飽和的芳香族羥基可置換。

“藥物合成上可接受之鹽類”包括如化學式 I 的鹽類化合物，其由本發明中的化合物與一有機或無機酸鹼結合所形成，如此一來這些鹽類可被接受並安全的使用於動物身上。包核的酸包括醋酸、己二酸、苯磺酸、(+)-7,7-二甲基 2-氧代二環[2.2.1]庚烷-1-甲磺酸、檸檬酸、1,2-乙烷磺酸、十二烷磺酸、延胡索酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、馬尿酸、半乙酸、溴化氫、氯化氫、碘化氫、2-羥基乙烷磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、甲磺酸、甲溴酸、甲硫酸、2-萘磺酸、硝酸、油酸、4,4'-亞甲雙[3-羥基-2-萘甲酸]、磷酸、多聚半乳糖醛酸鈉、硬脂酸、琥珀酸、

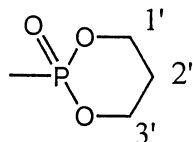


硫酸、磺基柳酸、單寧酸、酒石酸、苯二甲酸和對苯磺酸。

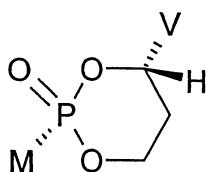
“藥物前驅物”指的是任何的 M 化合物當被使用於生物體時會產生一生物活化的化合物，結果使得自然的化學反應或酵素催化化學反應及/或代謝化學反應或上述反應中任一相互結合的反應。標準的藥物前驅物以基族與功能基結合而形成，如氫氧基-、氫硫基-、HOOC-、 R_2N -與藥物相結合，並且結合處在體內被切斷。標準的藥物前驅物包括但不只限制於羧酸酯中有烷基芳香族羥基、芳烷基、酸基烷基、烷氧基碳氧烷基、，也包括當中有羥基、硫醇、胺這些基群可與醯基、氧羰基、胺羰基、磷或硫相結合。這類基群為一些實例並未完全的舉出所有的基群，本技術領域中可至被其它不同已知之藥物前驅物。由化學式 I 之化合物所衍生之藥物前驅物落入本發明的範圍內。藥物前驅物必須進行某些形式之化學轉換反應已形成具有生物活性的化合物或具生物活性之前驅物。在某些案例中，藥物前驅物具生物活性，但通常比藥物本身的活性小，並且透過例如改善藥物口服的生物可利用性及藥物效力的藥物半衰期來達到改善藥物的活性及安全性。具生物活性的化合

物包括，例如抗癌症藥物或抗病毒藥物。

“環 1',3'-丙烷酯”、“環 1,3-丙烷酯”、“環 1',3'-丙烷基酯”與“環 1,3-丙烷基酯如下列結構式所示：

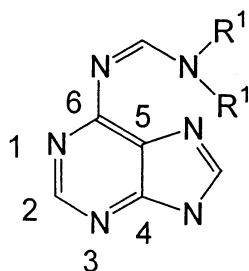


“順式”指的是立體化學結構中六環上 V 和 M 之間位置上的關係，結構式 II 顯示順式立體化學結構。

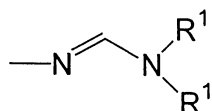


II

“第六個氮位置被置換”指的是在嘌呤環第六個位置與氨基相結合。第六個氮的位置通常被置換成雙烷基胺甲基， R^1 基包括但並不只限制於一至四個碳之非環狀的烷基、五至六個碳環狀的烷基、苯甲基、苯乙基或 R^1 一起結合形成派啶、氧氮陸園和咯烷。



“二烷基胺基甲基亞胺”指的為下列構造



R¹ 基包括但並不只限制於一至四個碳之非環狀的烷基、五至六個碳的環烷基、苯甲基、苯乙基或 R¹ 一起結合形成派啉、氧氮陸園和咯烷。

“肝臟”指的是具有 CYP3A4 同工酵素或任何其它 P450 同工酵素可氧化本發明中的環狀藥物前驅物之肝臟與相類似的組織及細胞。如實施例 D，我們發現化合物 I 可選擇性的被細胞色素 P450 同工酵素 CYP3A4 氧化。根據 DeWaziers 等人的發表 (*J. Pharm. Exp. Ther.* 253:387-394 (1990))，CYP3A4 存在於人類的下列組織中(經由免疫轉滯法及酵素測量方法測量而得知):

<u>組織</u>	<u>肝臟活性的百分比</u>
肝臟	100
十二指腸	50
空腸	30
迴腸	10
結腸	<5 (只有發現 P450 同工酵素)
胃	<5
食道	<5
腎臟	無法側得

因此本發明中“肝臟”指的是肝臟、十二指腸、空腸、迴腸、結腸、胃、食道。最常用於表示肝臟器官。

“促進”指的是增加或改善某些特質。

“肝臟特異性”指的是下列數值得比率：

[原藥物或一藥物在肝臟組織中的代謝]

[原藥物或一藥物在血液、尿液或其它非肝臟組織的代謝]

在一藥物或藥物前驅物處理於動物時進行測量。這個比率可以藉由測量組織中原藥物或藥物代謝狀況包括生物活化性藥物的代謝或同時測量兩者或測量三點或三點以上的面積所得之數值來測量在生物體中的含量。

“增加或促進肝臟的特異性”指的是增加動物處理藥物前驅物對應於以原藥物處理動物所得肝臟特異性的比率。

“增加口服藥物生物可利用性”指的是至少增加原藥物或藥物前驅物(本發明中)於腸胃道中吸收程度的 50%。最好是增加至少 100%。口服藥物生物可利用性的測量通常指口服藥物後原藥物、藥物或藥物代謝物在血液、組織或尿液的量與測量全身性量的比較。

“藥物代謝”指任何從原藥物或它的前驅物在體內或體外產生的化合物。

“藥物效力半衰期”指的是以原藥物或藥物前驅物處理後觀察測量藥物動力作用後藥物的量變成一半的時間。當半衰期增加至少 50%時藥物效力的半衰期可被增加。

“藥物動力半衰期”指的是以原藥物或藥物前驅物處理後觀察其藥物濃度在血液或組織中變成一半的時間。

“治療的指數”指的是一藥物或藥物前驅物產生有效治療效果反應相對於產生不當反應如死亡、毒性及或藥物副作用指數升高之劑量比率。

“持續傳輸”一詞是指：

因為前驅藥的存在，而使藥物維持有效濃度的時間得以延長的現象。

“迴避型抗藥性”一詞是指：

因為對於以下項目重要之生化反應路徑與細胞活性的改變，以導致藥物療效全部或部分喪失（即所謂的抗藥性）的現象。

- 產生或維持藥物生物活性
- 產生或維持可透過利用其他替代路徑閃避抗藥性之藥劑的能力
- 產生或維持讓誘發抗藥性物質失效之藥劑的能力

“治療有效量”一詞是指：

對治療疾病或病況有任何助益效果的量。

“磷酸鹽”一詞是指：透過碳連接磷酸根的化合物。

“親系藥”一詞是指：當 MPO_3H_2 是 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤，或是 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的類同物時，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤或是該類同物即為相對應 MPO_3H_2 的親系藥。

“具生物活性之藥物或藥劑”一詞是指：產生生物效應的化學體。在此發明中，具生物活性之藥劑是指 MPO_3^{2-} ， $\text{MP}_2\text{O}_6^{3-}$ ，或是 $\text{MP}_3\text{O}_9^{4-}$ ，其中的 M 則可以是與親系藥中的 M 相同，或是某一代謝物。

“9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤類似物”一詞是指：某一具有以原子鏈連接磷酸之核酸鹼基的化合物。適合的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤類同物包括：

(R)-9-(2-磷醯甲乙基) 腺嘌呤、9-(2-磷醯甲乙基) 鳥嘌呤、9-(2-磷醯甲乙氧基) 腺嘌呤、9-(2-磷醯甲乙基)-2,6-雙胺嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷醯甲氧丙基) 胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷醯甲氧丙基) 腺嘌呤、9-(3-羥基-2-磷醯甲氧丙基) 鳥嘌呤 和 (S)-9-(3-氟-2-磷醯甲氧丙基) 腺嘌呤。

“鏡像超度百分比”一詞代表光學純度，是由下列公式計算而得：

$$\frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 = \%R - \%S = \%R \text{ 異構物之鏡像超度百分比}$$

其中 [R] 是 R 異構物的量，[S] 是 S 異構物的量。

此公式可得出當 R 是主要異構物時的鏡像超度百分比。

“對掌醇類”或“對掌二醇類”是指某種 1,3-二醇，其鏡像超度百分比為 $\mu 50\%$ 。

“改善腸胃毒性”一詞是指：

阻斷、抑制、或減輕，在那些當使用 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤時會發生毒性之相關腸胃組織或器官中，所產生的毒性。

“改善腎毒性”一詞是指：

阻斷、抑制、或減輕，在那些當使用 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤時會發生毒性之相關腎系統組織或器官中，所產生的毒性。

“改善肝以外毒性”一詞是指：

阻斷、抑制、或減輕，在那些當使用 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤時會發生毒性之相關肝臟以外組織或器官中，所產生的毒性。

“改善肝以外毒性”一詞是指：

“抗病毒治療抗藥性”一詞是只對於對抗病毒藥物的治療並完全的反應或無完全被作用。

“同時投藥”一詞是指：

在投以某種藥物的同時，或是相近的時間，投以另一種藥物。通常是兩者間隔 30 分鐘以內。

“干擾素”一詞是指：

一族具物種專一性的脊椎動物蛋白質，具有產生非專一性抗廣泛病毒性感感染之能力、影響細胞繁衍、及調節免疫反應等功能。適用的干擾素包括：甲型干擾素、丙型干擾素、歐米加干擾素、歐米干擾素、囉擾素、阿布擾素、

阿福擾素、印擾素、內子干擾素、聚乙二醇化干擾素、派囉訢、干擾素融合物、干擾素衍生物、以及小分子的干擾素誘導物。

“聚乙二醇化干擾素”一詞是指：

某一干擾素以連接聚乙二醇分子方式修飾，據以降低體內清除率以延長半衰期，並因此達到延長作用持續時間的效果。

以下這些廣為人知的藥物，均在規格說明與專利範圍被提到。同時縮寫與俗名一併提供。

ara-A; 9-貝塔-D-阿糖腺嘌呤 (阿糖腺甘)

AZT; 3'-疊氮-2',3'-雙去氧胸腺密啶 (齊多夫定)

d4T; 2',3'-去氧-2',3'-雙去氫胸腺密啶(司他伏定)

ddI; 2',3'-雙去氧肌甘 (惠妥滋咀嚼錠)

ddA; 2',3'-雙去氧腺甘

ddC; 2',3'-雙去氧胞密啶(札西他濱)

L-ddC; L-2',3'-雙去氧胞密啶

L-FddC; L-2',3'-雙去氧-5-氟胞密啶

L-d4C; L-2',3'-雙去氧-2',3'-雙去氫胞密啶

L-Fd4C; L-2',3'-雙去氧-2',3'-雙去氫-5-氟代胞密啶 (ACH 126,443)

3TC; (-)-2',3'-去氧-3'-硫胞甘;

(-)-1-((2R,5S)-2-(氫氧根甲基)-1,3-草醯硫酸
-5-yl)胞密啶(拉扶定)

1-貝塔-D-碇喃核糖-1,2,4-三氮唑-3-甲醯胺 (巴
利韋林)(三氮唑核甘)

FIAU; 1-(2- 去氧-2-氟-b-D-阿拉伯碇喃糖基)-5-
碇尿密啶

經基，腺嘌呤

FIAC; 1-(2-去氧-2-氟-b-D-阿拉伯碇喃糖基)-5-
碇胞密啶

L-FMAU; 2'-氟-5-甲基-β-L-阿拉伯-碇喃尿密啶
(克拉夫定)

BvaraU; 1-貝塔-D-阿拉伯碇喃糖基-E-5-(2-溴乙
烯基)尿密啶(索立夫定)

E-5-(2-溴乙烯基)-2'-去氧尿甘

TFT; 三氟胸腺密啶脫氧核甘

5-丙烯基-1-阿拉伯糖尿密啶 (索納瓦)

CDG; 碳環 2'-去氧鳥嘌呤

DAPD; 貝塔-D-2-羥甲基-5-(2,6-雙氮嘌呤
-9-yl)-1,3-杜沙蘭

FDOC; (-)-貝塔-D- 5-Fluoro-1-[2-(羥甲基)-1,3-二
氧戊烷]胞密啶

d4C; 2',3'-雙去氧-2',3'-雙去羥胞密啶

DXG; 二氧物環鳥嘌呤

FEAU; 1-(2'-去氧-2'-氟-1-β-D-阿拉伯呋喃糖
基)-5-已基尿密啶

FLG; 2',3'-雙去氧-3'-氟嘌呤

FLT; 2',3'-雙去氧-3'-氟代胸腺密啶

FTC; (-)-順向-5-氟-1-[2-(羥甲基)-1,3-歐沙蘭-5-
基]胞密啶(鳥環核苷)

5-yl-環碳 2'-去氧鳥糞嘌呤 (BMS-200475) (恩
替卡韋)

[1-(4'-羥基-1',2'-丁基)胞密啶] (夕他林)

Oxetanocin A; 9-((2R,3R,4S)-3,4-二(羥甲基)-2-氧
雜環丁基)腺嘌呤 NK 84-0218

Oxetanocin G; 9-((2R,3R,4S)-3,4-二(羥甲基)-2-歐
沙丹基)鳥嘌呤

ddAPR; 2,6-雙氨基嘌呤 e-2',3'-雙去氧核糖

Cyclobut A; (+/-)-9-[(1-貝塔,2-α阿法,3-貝塔)-2,3-
二(羥甲基)-1-環丁基]腺嘌呤

Cyclobut G; (+/-)-9-[(1-貝塔,2-阿法,3-貝塔)-2,3-
二(羥甲基)-1-環丁基]鳥糞嘌呤 (洛布卡韋)

5-氟-2'-去氧二糖 e (氟尿糖)

dFdC; 2',2'-雙氟代脫氧胞糖 (吉西他濱)

araC; 阿拉伯硃喃糖胞密啶 (阿糖胞甘)

BUdR; 5-溴去氧尿密啶 (布洛辛)

IDU; 5-碘-2'-脫氧尿密啶 (碘甘)

CdA; 2-氯-2'-脫氧腺嘌呤 (克拉屈濱)

F-ara-A; 2-氟阿拉伯糖腺嘌呤 (氟達拉濱)

ACV; 9-(2-乙基)鳥糞嘌呤 (阿昔洛韋)

GCV; 9-((1,3-二羥基-2-丙氧基)甲基)鳥糞嘌呤
(更昔洛韋)

9-(4-羥基-3-(羥甲基)丁基-1-yl)鳥糞嘌呤 (噴昔
洛韋)

(R)-9-(3,4-二羥丁基)鳥糞嘌呤 (布西洛韋)

磷醯基甲酸 (福米韋生)

PPA; 磷醯基醋酸

PMEA; 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤; 9-(2-
磷醯甲乙基)腺嘌呤 (阿德福韋)

PMEDAP; 9-(2-磷醯甲乙基)-2,6-二氨基嘌呤

HPMPC; (S)-1-(3-羥基-2-磷醯甲氧丙基)胞嘧啶
(西多福韋)

HPMPA; (S)-9-(3-羥基-2-磷醯甲丙基)腺嘌呤

FPMPA; 9-(3-氟-2-磷醯甲丙基)腺嘌呤

PMPA; (R)-9-(2-磷醯甲丙基)腺嘌呤

Ara-T; 9-β-D-阿拉伯糖胸腺嘧啶

FMdC; (E)-2'-去氧-2'-(氟代亞甲基)胞嘧啶

AICAR; 5-氨基咪唑-4-羧基-1-β-D-核糖基

AM365; 無環鳥糞嘧啶核糖類似物

L-dT; 貝塔-L-2'-脫氧胸腺嘧啶 (NV-02B)

L-dC; 貝塔-L-2'-去氧胞嘧啶的羧基衍生物
物衍生物

MCC478; 2-氨基-2-脫氧-2-β-D-核糖基嘧啶類似物

-- 干擾素

聚乙二醇化干擾素 (長效型干擾素)

泛昔洛韋, 2-[2-(2-氨基-9H-嘧啶-9-yl)乙基]-1,3-

丙二醇 二醋酸

XTL 001; 單株抗體結合 (Hepe X-B)

賽拉帝

賽達辛, 阿爾法胸腺素

人類 B 型肝炎病毒去氧核糖核酸疫苗

EHT 899, 病毒蛋白質

ICN 2001, 核糖類似物

福陸 L and D 核糖, 核糖類似物

雷西韋

南方貝殼杉雙黃酮, 天然物

本發明係有關於發現 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤

之 1,3-丙基-1-芳基酯環狀順式立體化學或相關類似物為有效之前驅藥。一般認為 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤及 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤類似物之環狀酯類前驅藥需要藉由 P450 酵素之活化方能在活體內產生生物活性藥。如 CYP3A4 等在肝臟中的高濃度 P450 酵素使得上述化合物之活化大部分在肝臟中進行，也因此用以增加生物活性藥物之肝濃度且/或減低肝臟外之生物活性藥物濃度。肝臟特異性不只與 P450 在組織中的分佈有關，亦與前驅藥活化率、以及 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤或其類似物之後續磷酸化相對於將 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤自肝細胞輸出並進入血液或膽汁之路徑有關。過低的活化會導致肝臟中低濃度的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤（在肝外組織中亦同）。良好的活化但卻受制於下游激酶而導致轉化成二磷酸 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤（“9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽”）之過程緩慢，則會限制 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽之生成。9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤輸出至血液過快會減低肝臟特異性，且限制了治療劑量範圍的改良。(Mulato *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 295:10-15 (2001); Gilead Sciences, Inc. Press Release (6/22/01) Foster City, CA)。

本發明之化合物係在肝臟中代謝以製造可以被進一步代謝成生物活性藥物之磷酸鹽。減低的肝外毒性亦代表可

使用更高劑量，亦因此增加了生物活性藥物之肝濃度。

在本發明之另一方面中，本發明之環狀酯類可在水性溶液中表現良好的穩定性以及優秀的生體可用性。良好的穩定性使得該前驅藥可在腸胃道環境中（pH 值介於 1 至 9）維持一段可確保良好口服吸收之時間。此外，口服生體可用性係與藥物在腸胃道酵素下之穩定性有關。在小腸中會表現相對高濃度的 CYP3A4(50%相較於肝臟)情況下，小腸亦是本藥物之主要吸收區域，上述之化合物類型可以歸於較差的口服生體可用率其肇因自小腸前驅藥的活化以及轉化成對應磷酸。然而，如本發明中所述，本發明之化合物展現出良好的生體可用率。

在本發明之另一方面中，本發明之環狀酯類亦可被用以促進藥物動力半生期，相對於該些對於酯酶敏感之母藥或者前驅藥酯類（酯酶敏感）。相較於 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤及其他磷酸類似物，本發明之化合物係被腎臟緩慢清除，因此可視為一儲存庫長時間釋放藥物。因此，本發明之化合物可提供一持續之療效。相對的，如雙特戊基氧甲氧基之類的芳基氧基烷基 esters 等前驅藥酯類，在活體內會被快速裂解，因此與磷酸之藥物動力性質有依賴性。(Noble, S. and Goa, K.L., *Drugs* 58(3):479-487 (1999))

在另一方面，環狀磷酸鹽化合物之製備方法亦被揭露。上述個面象均在以下做更詳細之描述。

提升治療劑量之磷酸藥物

本發明之化合物可大幅提升9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤及其類似物之治療劑量。在許多案例中，提升的治療劑量係為高度肝臟特異性的結果，其導致生物活性藥物較高之肝濃度，也因此允許以較低劑量來達到相同治療效果。另一方面，提升的治療劑量可以肇因於降低藥物暴露至肝外組織之機會，而因此降低了能夠達成相同或更高肝濃度之生物活性藥物之毒性。

腎臟毒性是磷酸相關的常見毒性。該種毒性肇因於如經由在腎臟近端小管側壁膜上有機陰離子傳送子而傳送之負電性藥物，進入如管細胞而接著累積藥物至一高濃度，除非另有一等效運輸方式將藥物經由內腔傳播機制（如陰離子交換或輔助擴散等）輸出細胞。相同的例子可見於腎毒性磷酸之相關文獻中。腎毒性在動物及人體中都與9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤有關。此種毒性係與9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤快速轉化成9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤、9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤接著再被腎臟清除有關。事實上，靜脈注射9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤劑量的98%均是由腎臟清除。

腎臟毒性與血清中肌酸酐的增加以及磷酸鹽類的減少有關，最終會導致腎臟功能的降低。與9-[2-[(雙特戊基氧

甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤治療有關的低下治療劑量，係為一非預期組織分佈曲線之函數，更確切地說，是9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤在肝臟的分佈低於其在腎臟中的分佈。

該9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤非預期分佈曲線可歸因於其酯酶敏感(雙特戊基氧甲氧基)前驅藥，在血漿以及腸胃道組織中高度表現的酵素下而造成的高度9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤暴露。9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤在人體使用時必須以一低劑量(10毫克/日)進行，以避免上述毒性，然而也因此減低了療效。(Gilead Sciences, Inc. Press Release (6/22/01) Foster City, CA)

相對於9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤，本發明之化合物可得致較佳的9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤至肝臟的運輸效果，同時將體幹以及腎臟9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤暴露降到最低。化合物54在口服之後吸收度良好，並且可藉由被動擴散分佈至大部分組織以作為完整的前驅藥。化合物54在血液中及大部分組織中會維持穩定，直到在肝臟中被細胞色素P450酵素CYP3A4所活化。此種同形體在肝臟中被豐富的表現，並且佔了所有P450活性的將近30%。肝臟特異性的存在係由於沒有其他組織會表現CYP3A4至此一高濃度。化合物54

造成了在標的器官中提升的療效，同時大幅降低周邊藥物暴露，也因此降低了毒性。另一方面，化合物 54 的毒性係低於 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤，因為降低的體幹 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤暴露，並且由於可以使用較高的化合物 54 劑量，因此其療效亦高於 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤。在一研究中，係利用大鼠來量測 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤及其相關代謝物的濃度，使其服用化合物 4 或者 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤（實施例氮及氧）。該些研究展示出，服用化合物 4 之動物其 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽之肝濃度較高，反之，其 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤之腎濃度及尿液濃度則較低。

另一與磷酸藥相關之常見毒性是腸胃道毒性，其係導因於如磷酸或其代謝物（如磷酸化的磷酸）在腸道上皮細胞中的累積。在腸道上皮細胞的藥物累積與許多因素有關。具有疏水性及低分子量的化合物會快速擴散通過腸道上皮細胞並進入血流中。該些會被在腸道上皮細胞中的酵素快速代謝成帶電並具高極性的化合物，可被限制在細胞內並累積至一具毒性之濃度。藥物代謝係與受質以及酵素特定活性有關，亦與其他因素如留滯時間（藥物暴露在腸道上皮細胞的時間）有關。會影響藥物留滯時間的因素包括藥

物的分子量以及極性，因為該些因素會增加擴散所需時間。此外，其他蛋白質如 p-糖蛋白可藉由將藥物壓回腸道而防止藥物越過腸道，進而增加留滯時間。

9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤在人體的治療係與一重要的腸胃道不良反應相關。(Deeks *et al.*, *J. Infect. Dis.* 176:1517-1523 (1997))。

該腸胃道包括酯酶會快速裂解 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤成為 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤。因此，大鼠服用 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤之後，放射性標記的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤及 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤代謝物被發現限制在小腸中（實施例 N）。CYP3A4 亦在小腸中有表現。相對於 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤，在口服化合物 4 之後，只有少量的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤以及 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤代謝物在小腸中發現（實施例 N）。

增加口服生物可吸收性

磷酸在生理酸鹼狀態下為帶高價負電的化合物。一般來說，大部分的磷酸口服生物可吸收性都很差。例如，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤口服生物可吸收性在老鼠中為 11%、在猴子中為小於 1%並且在人類為小於 12%(Cundy, K.C., *Clin. Pharmacokinet.* 36(2):127-143

(1999))。某些 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤藥物前驅物顯示可增加口服生物可吸收性。例如，酯酵素-敏感的藥物前驅物 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤的口服生物可吸收性於老鼠、猴子及人類中分別為 38%、25% 及 41%(Shaw *et al.*, *Drug Metab. and Disp.* 25(3):362-366 (1997))。其它的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤藥物前驅物口服生物可吸收性差，包括 2' 以及 2',2' 被雙置換之 1,3-丙烷基環狀藥物前驅物由於在體內轉換成 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的效率低或者是由於在水容易中不能穩定存在，因此產生代墊性的代謝物或 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤在腸胃道中。

P450 受質口服生物可吸收性一般來說由於 P450s 在腸到中存在故其量低。例如環孢靈、咪達唑侖和非洛地平，由於 P450 的代謝因此顯示口服生物可吸收性低(Wacher, V.J. *et al.*, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46:89-102 (2001))。

本發明的藥物前驅物顯示可促進 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的口服生物可吸收性，並且儘管其為 CYP3A4 良好的受質，仍顯示具有良好的口服生物可吸收性(實施例 C)。口服生物可吸收性的效果良好與否與芳香族基以及其被用來至被藥物前驅物及鹽類型式在雙醇立體異構物上置換物有關。例如。V 為 3-氯苯基顯示相對於 V 為 苯基有相對於叫好的口服生物可吸收性(實施例 C)。口服生物可

吸收性在使用 S-雙醇石較使用 R-雙醇的效果佳(V 為 3-氯苯基)(實施例 I)。

藥物前驅物的活化

本發明之藥物前驅物可被 P450 活化，例如在人類中的 CYP3A4。藥物前驅物基團及原藥物的結構與其活化有高度相關。每個受質的催化系數(V_{max}/K_m) 之決定可利用肝臟微粒體、超粒體或重組酵素，並且可利用磷酸或其副產品原藥物的消失來監控之。如實施例 P，催化作用與反式異構物 9-{2-[2,4-反式-(S)-(+)-4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二氧磷喃-2-yl]甲基氧乙基}腺嘌呤鏈狀化學立體結構有關，順式異構物可被氧化並轉換成 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤而被當成弱抑制劑。

藥物前趨物的活化也可經由觀測在肝細胞中雙磷 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的產生而得知。如實施例 B 中所顯示的，V 為 3-氯苯基、4-吡啶基和苯基被定義為藥物前趨物的一部份且在老鼠的肝細胞中有最好的活性。

藥物前趨物的活性也與藥物的結構異構性有關。順向-二醇在高與低藥物前趨物濃度狀況下皆在體外試驗的人體肝細胞中具最佳的鏡像異構結構(如實施例 H)。

再藥物動力學上藥物前趨物的活化是一項重要的指標，包括藥物滯留的時間和口服的生物可吸收性及藥物活

性，例如生理狀態下活化藥物在肝臟的濃度。藥物前趨物再體內的活化效率高時在肝中我們可以看到較高濃度的雙磷 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤並且可以知道藥物前趨物轉換成活化藥物的效率高。在前趨物轉換成活化藥物效率高的狀況下可使得口服的生物可吸收性增加。體內藥物前趨物的活化可經由將原始藥物經由輻射標示後進行監測。藥物前趨物 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤和 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤代謝物可經由加入化合物 4 至老鼠中加以監測(如氮和氧)。未活化的藥物前趨物可在糞便中測得但在肝臟或小腸中則無法測到。

藥物前趨物的穩定性

藥物前趨物的穩定性是一個影響藥物主體及藥物的保存期間、口服生物可吸收性、肝臟的分佈、藥物毒性及藥物動力學與藥物半衰期。臨酸化的藥物前趨物在水溶液中通常不穩定特別是在非中性的水溶液中。醯氧烷基酯與其它的磷酸鹽藥物前趨物相同具有不安定的特性(Oliyai, *et al.*, *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids* 20(4-7):1295-8 (2001))。環狀藥物前趨物的不安定性源自於其側鏈。被置換之環狀藥物前趨物被觀察到在水溶液中其穩定性不佳(Starrett, *et al.*, *J. Med. Chem.* 37(12):1857-64 (1994))。

藥物前趨物不穩定通常會造成一陰離子副產物的產生，此副產物因帶陰離子而不易被吸收。低生物可吸收性

已被認為藥物前趨物在腸胃道中不安定。包括 bisPOM PMEA(Benzaria, *et al.*, *J. Med. Chem.* 39(25):4958-65 (1996); Serafinowska, *et al.*, *J. Med. Chem.* 38(8):1372-9 (1995))和 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的環狀藥物前趨物(Starrett, *et al.*, *J. Med. Chem.* 37(12):1857-64 (1994))。在酯酵素中不安定會造成藥物前趨物快速的被裂解且其裂解的產物無法達疾病治療效果。酯酵素被認為在血液、腎臟、腸胃道組織及肝臟中以高濃度分佈其中。快速被酯酵素裂解因而產生帶電的中間產物於腸胃道中會限制口服生物可吸收性。酯酵素在肝臟外的活性會經由在非治療區域(如腎臟)產生帶電之中間產物而限制藥物在肝臟的分佈或只是因藥物在血液中帶電而可能限制他進入肝細胞中的能力並且/或因透過陰離子在腎臟的傳輸而增加藥物的清除效率。

本發明的藥物前趨物在水溶液及老鼠和人的血漿中具有有良好的穩定性(如實施例 F 和 G)。化合物 57 和 54 的穩定性較 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤佳(*J. Med. Chem.* 39:4958-4965 (1996))。

穩定的運輸

在體內被迅速清除的藥物通常需要多次的服藥才能經過一段時間後在血液中達到治療的效果。另外也可以經由服用長效型的製劑或醫材來達到治療的效果。經由將設計藥物前趨物經過一段時間才被裂解也可以到維持藥物在體

內濃度的效果。一般來說這個特質在已知的磷酸化藥物前趨物中由於其在體內會快速被水解(鹼氧烷基酯)或轉換率很低(如雙芳香基藥物前趨物)故並不可能存在。

本發明的環狀磷酸鹽藥物前驅物藉由提供藥物在一段時間內穩定持續釋放來達藥物持續在動物體內持續釋放的效果。在老鼠與狗的研究中(實施例 R 和 S)顯示化合物 4 因可在動物體內循環較長而有較好的藥物動力學與原來的藥物前驅物相同，當體內的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的量被減少時且與 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤相比較。

藥物的持續運送可藉由選擇分子式 I 的藥物前驅物以達成其目的，分子式 I 的藥物前驅物可被在體內一段時間內以維持著具有有效藥物療效之速度水解。因此，本發明的藥物前驅物也能改良的藥物藥效半衰期。藥物裂解率可能仰賴多種因素，包括 P450 氧化的比率，並與藥物前驅物一部份的置換，這些置換基的化學立體結構及藥物本身有關聯。而且，持續藥物的產生將會仰賴在藥物中間產物產生去除的比例在氧化後及藥物前驅物在肝臟可用的比率，是氧化的主要位置。

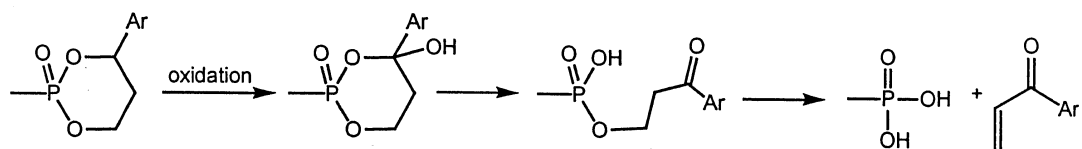
確認藥物前驅物的一些具有的特質可利用一種藉由監控藥物在有 P450 酵素參與新成代謝活動中產生的藥物量來達成快速檢測效果，在肝臟微粒體或在肝細胞中。標準藥

物動力學試驗(例如微粒體新陳代謝，血漿的藥物前驅物的量)指出本發明的化合物可被選擇當成參數並將會改良它們的能力已達持續運送。

本發明藥物前驅物的特異性

具生物活性的藥物在處理結構式 I 的化合物後可於肝臟中被發現。

這一個類型的藥物前驅物遭受氧化生產磷酸,舉例來說，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤和芳香族乙烯基酮類副產品如下圖所示:



雖然本發明的酯不是被上述的機制限制的，但是大體上，每個酯包含一個基團或原子易受到微神經原細胞氧化，藉由磷雙酸的貝塔去除作用依次將中間產物水解至原化合物水溶液中。一般相信芳基團的氫偕易於微神經原細胞氧化。

肝癌治療的應用

丙炔醇乙氧基化合物 A 已經顯示可以表現出抗癌的活性 (hatse , S., VerhK 。 Acad. Geneeskde Belg. 62(5):373-384 (2000)) .前驅藥物的發明已 (被)想像用於治療癌是有用的若是癌細胞會表現 P450，尤其是 CYP3A4。

例如，這個發明的前驅藥物在治療肝細胞癌 或者其他的肝臟相關的癌時有用。 在某些情況下，使這個前驅藥物可與會加成 P450 表現的製劑合併使用，尤其是為了要加強活性和或特異性的 CYP3A4。

轉移性癌的治療：這個發明的前驅藥物可以與另一個促使癌細胞溶解製劑合併使用。他們可以各別和另一個促使癌細胞溶解製劑或者同時和另一個促使癌細胞溶解製劑(被)給予。這個合併使用可以幫助防止進一步肝細胞腫瘤的成長和/或者合併使用不僅可以幫助肝細胞腫瘤（這個發明的原始化合物）和已也可以應用肝臟外已經轉移的癌症，尤其是 CYP3A4 表現減少的情況（以另一個促使癌細胞溶解製劑治療）。

前驅藥物的給予方式可能在近期發生當另一個促使癌細胞溶解製劑已被給予時或者在另一個不同時間也可能發生。

病毒感染的治療方式：

丙炔醇乙氧基化合物A是一種對抗B型肝炎病毒具有潛在活性習知藥物。鑒於丙炔醇乙氧基化合物A口服給予被認為有較低的口服生物活性（小於10%）而 芳基氧基烷基前驅藥物，雙特戊基氧甲氧基 丙炔醇乙氧基化合物 A，在許多動物模型中以及在B型病毒感染的人類中表現出好口服生物可利用性和好的抗病毒的活性，丙炔醇乙氧

基化合物A的口服特點為低口服生物可利用性。在人類中，可以獲得最大病毒力價下降量與 肝臟 組織學及肝臟功能其他參數方面最大改善劑量(例如，30-60毫克/天而低的劑量(例如，10毫克/天)報告在治療一年後展示低抗病毒的活性但同時也沒有腎毒性。

這個發明的前驅藥物達到丙炔醇乙氧基化合物A的生物活性的形式的更高的水準，即丙炔醇乙氧基化合物App，在與動物相關的肝臟中在同等丙炔醇乙氧基化合物A摩爾當用雙特戊基氧甲氧基丙炔醇乙氧基化合物處理了。在這些劑量，這個發明的前驅藥物也在血漿、腎和尿中造成丙炔醇乙氧基化合物A量具有顯著差異地降低。根據如此，期望這個發明的前驅藥物可以達到更大的病毒力價降低同時也減少腎毒性的危險。

加成病毒力價的降低是可以被期待的。透過血清改變的加成、減少肝臟損害和慢性的肝臟疾病的危險(例如肝硬化和肝細胞癌)有益於B型肝炎感染的病人。此外，加成的病毒力價降低與減少病毒突變世代有關進而減少因病毒突變引起之相關抗藥性。

發明的另一個更好的部分是這個發明丙炔醇乙氧基化合物A前驅藥物與其他可病毒的製劑的合併使用可獲得病毒滴定濃度更大的減少和相關治療上利益。B型肝炎病毒去氧核糖核酸在肝臟外組織，包括腎中已經(被)探查了。

肝臟外B型肝炎病毒可能提供病毒粒子，能夠傳染肝細胞。自從這個發明的前驅藥物可以到達肝臟和包含抗B型肝炎病毒的前驅藥物合併使用的治療，是這個發明的更好的方面，因為藥物合併使用可阻止肝臟中以及在遍及身體的其他地點的病毒複製。此外，這個發明的更好的方面是這個發明前驅藥物與其他著名的製劑的合併使用(例如B型肝炎病毒 抗體療法)導致病毒滴定濃度降低和改進了病毒直接引起的免疫反應，例如干擾素或者長效型的干擾素。同時這個藥物合併使用能夠有益於B型肝炎病毒病人。透過有效劑量的降低也能夠利益傳染的病人因此減少治療相關副作用效。這個藥物合併使用可同時或者不同時。

合併使用中有效的抗病毒的藥物包括阿糖腺苷、齊多夫定、司他夫定、去羥肌苷、2',3'-雙去氧腺苷、扎西他賓、L-2',3'-雙去氧胞密啶、L-2',3'-雙去氧-5-氟胞密啶、L-2',3'-雙去氧-2',3'-雙去氫胞密啶、拉米夫定、利巴韋林、1-(2-去氧-2-氟-b-D-阿拉伯呋喃糖基)-5-碘胞密啶、腺嘌呤、1-(2-去氧-2-氟-b-D-阿拉伯呋喃糖基)-5-碘胞密啶、絨毛膜性腺激素、1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-E-5-(2-溴乙烯基)胞密啶、E-5-(2-溴乙烯基)-2'-脫氧尿苷、三氟胸腺密啶脫氧核糖、索納瓦、碳環 2'-去氧鳥嘌呤、β-D-2-羥甲基-5-(2,6-雙氫鳥嘌呤-9-yl)-1,3-杜沙蘭、(-)-β-D-5-氟-1-[2-(羥甲基)-1,3-二氧戊烷]胞密啶、2',3'-雙去氧-2',3'-雙

去氧胞嘧啶、2',3'-雙去氧-2',3'-雙去氧胸腺嘧啶、二氧物
 環鳥嘌呤、1-(2'-去氧-2'-氟-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基)-5-己基
 尿嘧啶、2',3'-雙去氧-3'-氟鳥嘌呤、2',3'-雙去氧-3'-氟代胸腺
 嘧啶、克拉夫定；鳥環核苷；恩替卡韋；夕他林；歐散塔辛
 A、歐散塔辛G、NK 84-0218、2,6-雙氨基鳥嘌呤、2',3'-雙去氧
 核苷、環柏特A；環柏特G；氟尿嘧啶脫氧核苷、2',2'-雙氟
 代脫氧胞苷、阿拉伯呋喃糖胞嘧啶（阿糖胞苷）、5-溴脫氧
 尿苷、5-碘-2'-脫氧尿嘧啶、2-氟-2'-脫氧腺嘌呤、2-氟阿拉
 伯糖腺嘌呤、9-(2-乙基)鳥糞嘌呤、9-((1,3-二羥基-2-丙氧
 基)甲基)鳥糞嘌呤、噴昔洛韋；布西洛韋；福米韋生、磷醯
 基醋酸、9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤、9-(2-磷醯甲乙
 基)-2,6-二氨基鳥嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷醯甲氧丙基)胞嘧
 啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷醯甲丙基)腺嘌呤、9-(3-氟-2-磷醯甲
 丙基)腺嘌呤、(R)9-(2-磷醯甲丙基)腺嘌呤、9-貝塔-D-阿
 糖胸腺嘌呤、(E)-2'-去氧-2'-(氟代亞甲基)胞嘧啶、5-氨基唑
 咪-4-杪醯氨基-1-呋喃核糖基、無環鳥糞嘌呤核苷類似物、
 L-去氧胸腺嘧啶、L-去氧胞嘧啶、貝他-L-2'-去氧胞嘧啶、
 貝他-L-2'-去氧胞嘧啶的衍生物顯胺酸前驅藥物、L-2',3'-
 雙去氧-2',3'-雙去氧-5-氟代胞嘧啶、2',3'-雙去氧肌苷、
 2',3'-雙去氧腺苷、2',3'-雙去氧胞嘧啶、2-氨基磷醯甲基乙
 基鳥嘌呤類似物、甲型干擾素、長效型干擾素、汎昔洛韋；
 單株抗體結合、人類B型肝炎去氧核糖核苷酸疫苗、核苷

相似物-ICN 2001、氟L和D核苷酸、雷西韋、南方貝殼杉雙黃酮、9-(阿拉伯糖基)-2,6-二氨基嘌呤、9-(2'-去氧呋喃核糖基)-2,6-二氨基嘌呤、9-(2'-去氧-2'-氟呋喃核糖基)-2,6-二氨基嘌呤、9-(阿拉伯糖基)鳥嘌呤、9-(2'-去氧呋喃核糖基)鳥嘌呤、9-(2'-去氧 2'-氟呋喃核糖基)鳥嘌呤、干擾素所有相似物、人類單株抗體、和非干擾素加強劑，例如賽拉帝、胸腺素阿爾法-1和一種病毒蛋白質-EHT899。

這個發明的前驅藥物可以與其他抗病毒的製劑合併使用。前驅藥物的給予方式可能在近期發生或者在不同時發生。

這個發明的前驅藥物對於在 B 型肝炎病毒聚合酶鏈鎖反應中有病毒突變結果而呈現對抗病毒藥物有抗藥性的動物仍可治療其肝臟病毒感染。

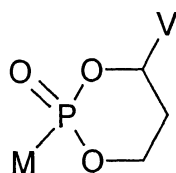
利用帶有CYP抑制劑的前驅藥物 減少毒性和/或者加口服生物可利用性

在某些情況下，CYP 活性的加強可以導致不想要的藥物代謝。例如，沒涉及在前驅藥物活化中 CYP 的活性的加強能夠導致藥物新陳代謝的加成因以減少了功效。此外，在其他組織中 CYP 活性的加例如，在腸胃道中 CYP3A4 可以導致前驅藥物吸收降低與肝臟中藥量降低 CYP 活性抑制劑已知可用使非預期的藥物代謝減到最少。葡萄柚汁已知可用來非活化胃腸道 CYP3A4 和導致由 CYP3A4 產生代謝變化的許多藥物的加強的吸收。已知可加強藥物的口服生物可利用性的 CYP3A4 抑制劑包括酮康唑和紅黴素。(Wacher, V.J. *et al.*, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46:89-102 (2001); US 5,665,386; US 5,716,928; US

5,962,522; US 6,004,927; US 6,028,054; US 6,121,234; US 6,180,666)。CYP 抑制劑也因可能用於在保持對前驅藥物解理重要的 CYP 活性時使不需要藥物新陳代謝削弱的許多 CYP 子系列出名。例如：用這個 CYP3A4 抑制劑來以減少沒對它的抗腫瘤的活性有好處的有毒代謝物的形成的模式在體內試驗中調節環磷酸硫亞氮代謝。

本發明之化合物

這化合物的發明是9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的可取代的六環的1,3-丙烷二酯前驅藥物和如同化學式I的相似物：



分子式I

在此：

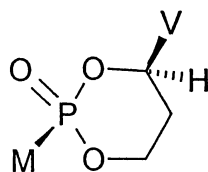
M和V互為順式方向和偏磷酸鹽可從一群包括9-(2-磷酸甲氧基乙基)腺嘌呤、(R)-9-(2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(2-磷酸甲氧基乙基)鳥糞嘌呤、9-(2-磷酸甲氧基乙基氧)腺嘌呤、9-(2-磷酸甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷酸-甲氧基丙基)胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(3-羥基-2-磷酸甲氧基丙基)鳥糞嘌呤和(S)-9-(3-氟-2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤一群化合物中選擇；

V可從一群包括苯基、2-嘓啶、3-嘓啶、4-嘓啶、2-呋喃、3-呋喃、2-噻吩基和3-噻吩基，所有任意取代帶有1-3

取代基 從 一 群含有氟、氯、溴、1個碳-3個碳烷基、3氟化碳 和OR⁶;

R⁶ 可從 一群包括 1個碳-3個碳烷基和3氟化碳和藥學上可以接受的鹽類。

這發明的另一部份是這化合物的分子式 II:

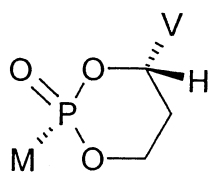


分子式II

化學式II此處表示偏磷酸鹽是一磷酸可從一群包括 9-(2-磷酸甲氧基乙基)腺嘌呤、(R)-9-(2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(2-磷酸甲氧基乙基)鳥糞嘌呤、9-(2-磷酸甲氧基乙基oxy)腺嘌呤、9-(2-磷酸甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷酸甲氧基丙基)胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(3-羥基-2-磷酸甲氧基丙基)鳥糞嘌呤、和(S)-9-(3-氟-2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤；

V可從一群包括苯基、2-嘧啶、3-嘧啶、4-嘧啶、2-呋喃、3-呋喃、2-噻吩基、和3-噻吩基，所有任意取代帶有1-3取代基從一群含有氟、氯、溴、1個碳-3個碳烷基、3氟化碳和OR⁶; R⁶可從一群包括1個碳-3個碳烷基和3氟化碳和藥學上可以接受的鹽類。

這發明的另一部份是這化合物的化學式III:



分子式III

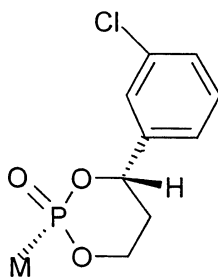
化學式III此處表示：

偏磷酸鹽是可從一群包括 9-(2-磷酸甲氧基乙基)腺嘌呤、(R)-9-(2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(2-磷酸甲氧基乙基)鳥糞嘌呤、9-(2-磷酸甲氧基乙基氧)腺嘌呤、9-(2-磷酸甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷酸甲氧基丙基)胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(3-羥基-2-磷酸甲氧基丙基)鳥糞嘌呤和(S)-9-(3-氟-2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤；

V可從 一群包括苯基、2-嘧啶、3-嘧啶、4-嘧啶、2-呋喃、3-呋喃、2-噻吩基和 3-噻吩基，所有任意取代帶有1-3取代基從一群含有氟、氯、溴、1個碳-3個碳烷基、3氟化碳和OR⁶；

R⁶可從一群包括1個碳-3個碳烷基和3氟化碳和藥學上可以接受的鹽類。

發明的另一部份是這化合物的化學式 IV:



分子式IV

此處表示:

偏磷酸鹽此處表示是9-(2-磷酸甲氧基乙基)腺嘌呤和藥學上可接受的鹽類。

另一部份，這個發明指向化學式I、II、III 或IV的化合物，在偏磷酸鹽此處表示磷酸可從一群包括9-(2-磷酸甲氧基乙基)腺嘌呤、(R)-9-(2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤。

另一部份，這個發明指向化合物V此處表示苯基、3-嘧啶、4-嘧啶，所有任意取代帶有1-2取代基從一群含有氟、氯、溴、甲基、甲氧基、3氟化碳。

另一部份，這個發明指向化合物V此處表示4-嘧啶、二溴苯基,三氯苯基。3-嘧啶、4-嘧啶，所有任意取代帶有1-2取代基從一群含有氟、氯、溴、甲基、甲氧基、3氟化碳。

另一部份，把這個發明指向化學式的化合物I、II、III 或IV的化合物與醋酸、溴化氫、氯化氫、檸檬酸、蘋果酸、硫酸和酒石酸生成的鹽。

另一部份指向與甲基磺酸或琥珀酸生成的鹽。

另一部份指向與甲基磺酸生成的鹽。

另一部份，口服生物可利用性是至少5%。在另一部份，口服生物可利用性是至少10%。

P450氧化作用可能對V生成芳香酮官能基的磷原子或碳原子中具有立體化學特異性，較為敏感。本發明的化合物有磷周遭的兩個同分異構體形式。一個方面，立體化學

特異性都允許氧化作用和消去反應。

P450氧化(作用)也可能對在碳1有立體化學特異性，此處為連接V位置處敏感。另一點，在連接V那裡，本發明的化合物有S立體化學特異性。

另一點M群包括9-(2-磷酸甲氧基乙基)腺嘌呤、(R)-9-(2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(2-磷酸甲氧基乙基)鳥糞嘌呤、9-(2-磷酸甲氧基乙基氧)腺嘌呤、9-(2-磷酸甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷酸甲氧基丙基)胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(3-羥基-2-磷酸甲氧基丙基)鳥糞嘌呤、和 (S)-9-(3-氟-2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤；較喜愛的是9-(2-磷酸甲氧基乙基)腺嘌呤、(R)-9-(2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤。

另一點，合併治療使用的抗病毒的製劑包含化學式 I 的化合物包括：阿糖腺苷、齊多夫定、司他夫定、去羥肌苷、2',3'-雙去氧腺苷、扎西他賓、L-2',3'-雙去氧胞嘧啶、L-2',3'-雙去氧-5-氟胞嘧啶、L-2',3'-雙去氧-2',3'-雙去氧胞嘧啶、拉米夫定、利巴韋林、1-(2-去氧-2-氟-b-D-阿拉伯呋喃糖基)-5-碘尿嘧啶羥基,腺嘌呤、1-(2-去氧-2-氟-b-D-阿拉伯呋喃糖基)-5-碘胞嘧啶、絨毛膜性腺激素、1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-E-5-(2-溴乙烯基)尿嘧啶、E-5-(2-溴乙烯基)-2'-脫氧尿苷、三氟胸腺嘧啶脫氧核糖、索納瓦、碳環 2'-去氧鳥嘌呤、β-D-2-羥甲基-5-(2,6-雙氨基嘌呤-9-yl)-1,3-

杜沙蘭、(-)-貝塔-D- 5-Fluoro-1-[2-(羥甲基)-1,3-二氧戊皖]
 胞密啶、2',3'-雙去氧-2',3'-雙去羥胞密啶、2',3'-雙去氧
 -2',3'-雙去羥胸腺密啶、二氧物環鳥嘌呤、1-(2'-去氧-2'-
 氟-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基)-5-己基尿密啶、2',3'-雙去氧-3'-
 氟嘌呤、2',3'-雙去氧-3'-氟代胸腺密啶、克拉夫定；鳥環核
 苷；恩替卡韋；夕他林；歐散塔辛 A、歐散塔辛 G、NK
 84-0218、2,6-雙氨基嘌呤 e-2',3'-雙去氧核苷、環柏特 A；環
 柏特 G；氟尿嘧啶脫氧核苷、2',2'-雙氟代脫氧胞苷、阿拉
 伯呋喃糖胞密啶（阿糖胞苷）、5-溴脫氧尿苷、5-碘-2'-脫氧
 尿密啶、2-氯-2'-脫氧腺嘌呤、2-氟阿拉伯糖腺嘌呤、9-(2-
 乙基)鳥糞嘌呤、9-((1,3-二羥基-2-丙氧基)甲基)鳥糞
 嘌呤、噴昔洛韋；布西洛韋；福米韋生、磷醯基醋酸、9-[2-(磷
 酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤、9-(2-磷醯甲乙基)-2,6-二氨基嘌
 呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷醯甲氧丙基)胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基
 -2-磷醯甲丙基)腺嘌呤、9-(3-氟-2-磷醯甲丙基)腺嘌呤、
 (R)9-(2-磷醯甲丙基)腺嘌呤、9-β-D-阿糖胸腺嘌呤、
 (E)-2'-去氧-2'(氟代亞甲基)胞嘧啶、5-氨基咪唑-4-羧基
 -1-呋喃核糖基、無環鳥糞嘌呤核苷類似物、L-去氧胸腺嘧
 啶、；L-去氧胞嘧啶、貝他-L-2'-去氧胞嘧啶，貝他-L-2'-去
 氧胞嘧啶的衍生物巰胺酸前驅藥物、L-2',3'-雙去氧-2',3'-
 雙去氫-5-氟代胞嘧啶、2',3'-雙去氧肌苷、2',3'-雙去氧腺
 苷、2',3'-雙去氧胞嘧啶、2-氯磷醯甲基 乙基 嘌呤 類似

物、甲型干擾素、長效型干擾素、汎昔洛韋；單諸抗體結合、人類 B 型肝炎去氧核糖核苷酸疫苗、核苷相似物-ICN 2001、氟 L 和 D 核苷酸、雷西韋、南方貝殼杉雙黃酮、9-(阿拉伯糖基)-2,6-二氨基嘌呤、9-(2'-去氧呋喃核糖基)-2,6-二氨基嘌呤、9-(2'-去氧-2'-氟呋喃核糖基)-2,6-二氨基嘌呤、9-(阿拉伯糖基)鳥嘌呤、9-(2'-去氧呋喃核糖基)鳥嘌呤、9-(2'-去氧 2'-氟呋喃核糖基)鳥嘌呤、干擾素所有相似物、人類單株抗體、和非干擾素加強劑，例如賽拉帝、胸腺素阿爾法-1 和一種病毒蛋白-EHT899。

另一部份，抗病毒的製劑包括：拉米夫定、恩替卡韋、鳥環核苷、貝塔-D-2-羥甲基-5-(2,6-雙氨基嘌呤-9-yl)-1,3-杜沙蘭、克拉夫定、無環鳥糞嘌呤核苷類似物、貝塔-L-2'-脫氧胸腺密啶、貝塔-L-2'-去氧胞密啶的顯氨酸藥物前驅物衍生物、L-2',3'-雙去氧-2',3'-雙去氫-5-氟代胞密啶、2-氨基磷醯甲基乙基嘌呤類似物、洛布卡韋、福米韋生、磷醯基醋酸、甲型干擾素、長效型阿法干擾素、汎昔洛韋、9-貝塔-D-阿糖腺嘌呤、3'-疊氮-2',3'-雙去氧胸腺密啶、2',3'-去氧-2',3'-雙去氫胸腺密啶、2',3'-雙去氧肌甘、2',3'-雙去氧腺甘、2',3'-雙去氧胞密啶、L-2',3'-雙去氧胞密啶、L-2',3'-雙去氧-5-氟胞密啶、L-2',3'-雙去氧-2',3'-雙去氫胞密啶、拉米夫定、利扎韋林、-(2-去氧-2-氟-b-D-阿拉伯呋喃糖基)-5-碘尿密啶、1-(2-去氧-2-氟-b-D-阿拉伯呋喃糖基)-5-

碘胞密啶、絨毛膜性腺激素、1-β-D-阿拉伯呋喃糖基
 -E-5-(2-溴乙烯基)尿密啶、E-5-(2-溴乙烯基)-2'-脫氧尿苷、
 三氟胸腺密啶脫氧核糖、索納瓦、碳環 2'-去氧鳥嘌呤、(-)-
 β-D- 5-氟-1-[2-(羥甲基)-1,3-二氧戊烷]胞密啶、2',3'-雙
 去氧-2',3'-雙去羥胞密啶、二氧物環鳥嘌呤、1-(2'-去氧-2'-
 氟-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基)-5-己基尿密啶、2',3'-雙去氧-3'-
 氟嘌呤、2',3'-雙去氧-3'-氟代胸腺密啶、(-)-順向-5-氟
 -1-[2-(羥甲基)-1,3-歐沙蘭-5-基]胞密啶、5-基-碳環 2'去氧
 鳥苷酸、9-((2R,3R,4S)-3,4-二(羥甲基)-2-氧雜環丁基)腺嘌呤
 呤、9-((2R,3R,4S)-3,4-二(羥甲基)-2-歐沙丹基)鳥嘌呤、2,6-
 雙氨基嘌呤 e-2',3'-雙去氧核糖、(+/-)-9-[(1-β塔,2-a 阿法,3-
 β塔)-2,3-二(羥甲基)-1-環丁基]腺嘌呤、(+/-)-9-[(1-β塔,2-
 阿法,3-β塔)-2,3-二(羥甲基)-1-環丁基]鳥糞嘌呤、2',2'-雙
 氟代脫氧胞苷、5-碘-2'-脫氧尿密啶、9-β塔-D-阿拉伯物糖
 胸腺嘧啶、2,6-雙氨基嘌呤 e-2',3'-雙去氧核糖、福米韋生;
 9-(2-磷醯甲乙基)-2,6-二氨基嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷醯甲
 氧丙基) 胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷醯甲丙基)腺嘌呤、9-(3-
 氟-2-磷醯甲丙基) 腺嘌呤、(R)9-(2-磷醯甲丙基)腺嘌呤、
 9-(2-乙甲基)鳥糞嘌呤、9-((1,3-二羥基-2-丙氧基)甲基)鳥糞
 嘌呤、噴昔洛韋、 9-(阿拉伯糖基)-2,6-二氨基嘌呤、9-(2'-
 去氧呋喃核糖基)-2,6-二氨基嘌呤、9-(2'-去氧-2'-氟呋喃核
 糖基)-2,6-二氨基嘌呤、9-(阿拉伯糖基)鳥糞嘌呤、9-(2'-去

92132808

氧呋喃核糖基)鳥糞嘌呤和 9-(2'-去氧 2'-氟呋喃核糖基)鳥糞嘌呤。

另一部份、抗病毒的製劑包括: 拉米夫定、恩替卡韋、鳥環核苷、貝塔-D-2-羥甲基-5-(2,6-雙氨基嘌呤-9-yl)-1,3-杜沙蘭、克拉夫定、無環鳥糞嘌呤核苷類似物、貝塔-L-2'-脫氧胸腺密啶、貝塔-L-2'-去氧胞密啶的纈氨酸藥物前驅物衍生物、L-2',3'-雙去氧-2',3'-雙去氫-5-氟代胞密啶、2-氨基磷醯甲基乙基嘌呤類似物、洛布卡韋、福米韋生、磷醯基醋酸、阿法干擾素、和長效型的干擾素。

另一部份，抗病毒的製劑包括干擾素及其所有類似物、人類單株抗體和非干擾素的增進劑，例如賽拉帝、阿法胸腺-1 和病毒蛋白質-EHT899。

一個方面，促使癌細胞溶解製劑對於用於合併使用療法含有化學式I的化合物 包括:去氧核糖核酸烷化製劑，例如白消安的包括烷化製劑、卡鉑、替莫唑胺、塞替派、順鉑、米鉑和像左旋溶肉瘤素、異環磷胺、環磷胺、苯丁酸氮芥和尼莫沙胺的氮芥末製劑。

來自促使癌細胞溶解藥物抗生素類製劑，包括阿黴素、杜黴素、放線菌素、表阿黴素、伊達比星、普卡黴素、噴司他丁、米托蒽醌、凡黴素和更生黴素。

來自促使癌細胞溶解藥物的抗代謝物類製劑，包括絲裂黴素、氟尿苷、氟尿嘧啶、克拉屈濱、巯嘌呤、硫代鳥嘌呤、截瘤達、甲氧蝶呤。

其他著名的促使癌細胞溶解製劑包括達卡巴嗪、米托蒽醌、吡囉蒽醌、平陽黴素、依比多福羅多、長春花生物鹼包括凡克里西丁、和長春新鹼、太平洋紫杉醇類包括紫杉醇類、歐洲紫杉醇類、替康類包括喜樹鹼、伊立替康、9-胺康托賽、拓撲替康、和路洛替康，例如依託泊苷和替尼泊苷。

另一部份，促使癌細胞溶解製劑包括去氧核糖核酸烷化劑如白消安、卡鉑、替莫唑胺、塞替派、順鉑、米鉑和氮的芥末製劑如左旋溶肉瘤素、異環磷胺、環磷胺和苯丁酸氮芥。

來自促使癌細胞溶解藥物製劑，包括抗菌類如阿黴素、杜黴素、表阿黴素、伊達比星、普卡黴素、凡黴素和更生黴素。

來自促使癌細胞溶解藥物包括抗代謝物類製劑如健擇、和絲裂黴素、氟尿苷、氟尿嘧啶、巯嘌呤、硫代鳥嘌呤、截瘤達、甲氧蝶呤。

其他促使癌細胞溶解製劑包括依託泊苷、紫杉醇類、歐洲紫杉醇類、伊立替康、拓撲替康和路洛替康。

另一部份，促使癌細胞溶解製劑包括阿黴素、吉西他濱、伊立替康和順鉑。

化學式I化合物的合成

非環狀核甘酸磷酸鹽抗病毒製劑如(S)-1-(3-羥基-2-磷

酸-甲氧基丙基)胞嘧啶西多福韋、9-(2-磷酸甲氧基乙基)腺嘌呤(阿德福韋); (R)-9-(2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤(特洛福韋)及其相似物已在文獻中被充分描述。(Naesens and De Clercq, *Nucleosides Nucleotides* 16:983 (1997); Naesens *et al.*, *Antiviral Chem Chemother*, 8:23, (1997); Bronson, *et al.*, *Nucleotide Analogues as Antiviral Agents*, ACS symposium series 401, Martin, J. C., Ed., American Chemical Society (1989))

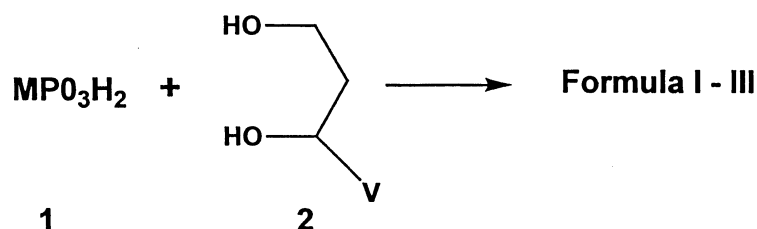
由本發明包括的化合物合成包括下面的步驟:(I)非環狀核苷酸磷酸鹽前驅藥物的合成;(II) 1-芳香族羥基芳香族基丙烷-1,3-二醇的合成。

1. 非環狀核苷酸磷酸鹽前驅藥物的合成:

前驅藥物在非環狀核苷酸磷酸鹽s合成的不同階段被導入。大多數是在較後期階段因為，由於他們的易變在更晚的階段(被)製造。有利地，當化學穩定性在爾後反應條件期間不是流不穩定性，好處是當化學的不穩定性在連續的反應中不是重點時，則前驅藥物合成就能夠早期導入。非環狀核苷酸前驅藥物的合成磷酸鹽更進一步組織:1)透過起始磷合成前驅藥物，2)透過起始藥物酯進行反式酯化合成前驅藥物，和3)從環狀磷酸鹽一部份開始合成前驅藥物。

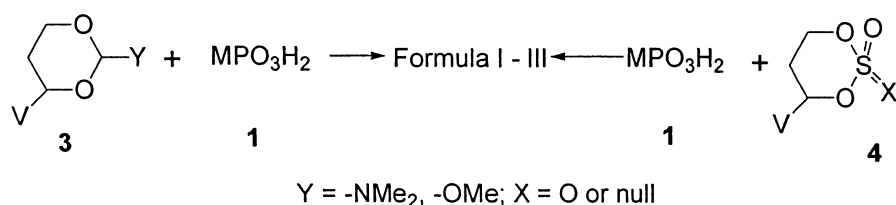
1.1. 透過起始磷酸前驅藥物的合成:

磷酸鹽由體內產生的二氯磷酸鹽和酒精的反應合成前驅藥物。例如，偏磷酸鹽 1 與二氯磷在鹼存在下(例如氮苯、三乙烯胺等等)進行 1,3-雙醇的取代反應，產生化學式 I-III 的化合物(Khamnei, *et al.*, *J. Med. Chem.* 39:4109 (1996))。



能夠用這些相對應的磷酸和氯化處理的製劑，例如亞硫酸基氯化物製備活性的二氯磷中間體和磷的五氯化物，也能夠從二矽素磷酸鹽酯產生這些二氯磷酸鹽和二烷基磷酸鹽酯，或者這些前驅藥物在光信反應條件下進行二醇偶合反應，由磷酸製備前驅藥物，和其他酸性偶合試劑包括但是不局限於，碳二亞胺的其他酸和磷鹽。

磷酸也用代替的芳香族基丙烷-1,3-二醇的環狀乙縮醛或者環狀的正交酯經受環狀前驅藥物形成如同在羧基酸酯情況下導致前驅藥物合成，當與磷酸鹽起反應時，更反應的環狀亞硫酸鹽或者硫酸鹽當合併使用前趨物時也合適。這些前趨物能夠在文獻中如同描述那樣從相應的二醇製造。



光學純的前驅藥物和相應的鹽從在第2部分下面中如同描述那樣合成的光學純的二醇s 製造開始在距離起始磷

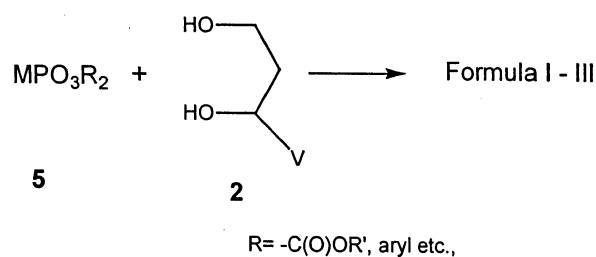
酸三步完成了這些前驅藥物合成。

在第一步，丙炔醇乙氧基化合物、丙二醇甲醚丙酸酯，(S)-9-(3-羥基-2-磷醯甲丙基)類似物的氯化處理法完成利用草酸氯化物和氮,氮-二乙烯甲醯胺獲得氮保護基-二氯化鹽。氮二烷基甲醯胺氯化物的許多其他氯化處理製劑，例如亞硫酸基、氮存在的磷五氯化物，均可達到相同功效。氮二烷基甲醯胺不僅用於氯化處理步驟為一個威斯麥爾氯化處理製劑，同時也可保護氨基。氯化鹽類中間體受到保護的結果使溶解度加成改進產品的全部產量和雙立體特性的比例。利用其他保護基，如醯基、烷氧羰基、芳香族烷氧羰基、芳烷基氧基碳、苄甲氧羰等等同樣也可加成確定產品回收率與立體特定比例。

氯化物中間體偶合和對掌性的酒精在鹼的環境下(如三乙烯)低的溫度的二氯甲醇中導致中間體被保護。在溫和酸性條件下保護的中間體的除去保護，處於乙醇醋的酸的存在由酸化跟隨 (例如甲基磺酸) 作為具有高化學純潔的結晶鹽生成前驅藥物。從反式同分異構體前驅藥物中在例如乙醇的溶劑中進一步純化結晶非對掌異構物> 96%。再利用其他的酸，包括和不局限於礦物酸，例如硫的、含氮的、氯化氫的、磷的、酸性硫酸基的酸，如烷基和芳香族羥基的酸性硫酸基的酸，和羧基酸，如酒石的、檸檬酸、亞蘋果酸、蘋果酸、丙二酸的、乳汁的、草酸的酸等等，可以

導致產品的更好回收率和同分異構體的比例。

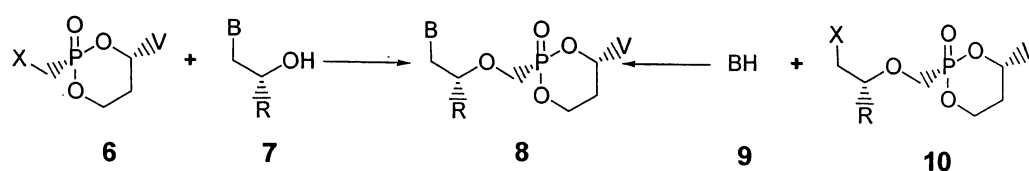
1.2 .透過由反式酯化的起始藥物酯，前驅藥物的合成:磷酸酯鹽，如同5由反式酯化反應在前驅藥物的製備中也利用此時有代替的丙烷二醇在合適條件下。在適當條件下體內產生的起始磷酸的混合的無水物與二醇起反應(以)如同在羧基酸酯情況下給前驅藥物產生派生揭發給這個需要的前驅藥物。(Inanaga, *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 52:1989 (1979)). 磷酸鹽的芳香族羥基酯眾所周知用烷氧基中間體經受反式酯化 (Moriarty, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 38:2597 (1997); Tawfik, *et al.*, *Synthesis* 968 (1993))。前驅藥物在如此溫和的條件下的生產可以在改進非對掌異構比例時有利。



1.3 .從環狀磷酸鹽一部份，前驅藥物開始的合成:A個早期也能夠在合成(物)仲介紹(導入) 前驅藥物一部份。有利地，這樣的合成允許前驅藥物立體化學特異性 的定義允許得在合成(物)方面更早。磷酸鹽中間體6在磷基甲基代替的藥物8情況下含有(容納)離開小組X可以利用 (Phillion, *et*

al., *Tetrahedron Lett.* 27:1477 (1986)). 6 可以透過在更早的部分還是(或者)根據由 氫氧根 小組的轉變跟隨(到)離開小組的環狀 亞磷酸鹽 的甲 化 中描述的 二醇 和 磷的酸碎片合成環狀 磷酸鹽前驅藥物一部份(Phillion , 阿拉巴馬 .27:1477 (1986))。在溫和條件下在溫和條件下能夠使這樣的立體定義的中間體與適當地掩飾的羥基乙基基本組成7合併使用(連接)(以)製備性能測定設備, 9-(2-磷醯甲乙基)、(R)9-(2-磷醯甲丙基)或者(S)-9-(3-羥基-2-磷醯甲丙基)派生的前驅藥物。

能夠透過中間體 10 完成如此收斂的合成, 當隨而合併使用時適當地掩飾的需要的的前驅藥物8中的基本結果。可以透過環狀艾伯佐夫氯磷酸的伯佐夫反應合成中間體 10 個



X = Leaving group, B = nucleoside base, R = H, Me, -CH₂OP, P = H, Protective group

含環狀前驅藥物一部份有氯甲基乙醚。

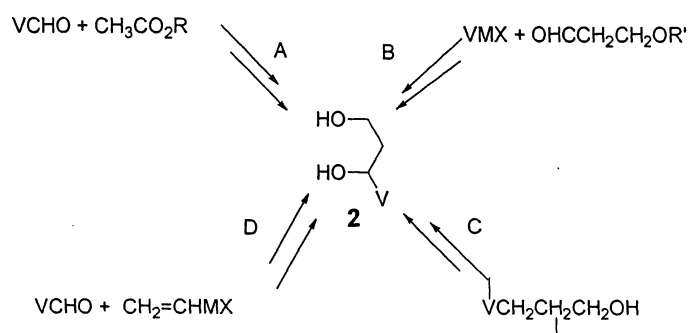
驅藥物立體化學特異性(順式和反式)由在質子核磁共振 譜中, 苯甲基次甲基 質子的化學轉變定義了。這個順式同分異構體的苯甲基次甲基質子是(以 0.2 百萬分之幾的一個差別) 比相應反式同分異構體一貫地更多去遮蔽效應和高磁場方向。在例如二甲亞楓-五百的極性核磁共振溶劑中加強了差別。這些同分異構體也可能根據磷核磁共振化學製品轉變而有差別。

2. 1-(芳香基)-丙烷-1,3—二醇的合成

以不同的已知之合成方法來製造1,3-二醇。把這些合適方法可分成兩種類型:1)合成消旋的1-(芳香基)-丙烷-1,3-二醇; 2) 合成對掌的1-(芳香基)- 丙烷-1, 3-二醇

2.1 合成消旋的1-(芳香基)-丙烷-1, 3-二醇。

代替的芳香劑乙醛利用(以)合成消旋酸的 1-(芳香族羥基透過烷基醋酸鹽鋰鉗合加成 -芳香族基丙烷-1,3-二醇由酯降低(路徑 A)。交替著芳香族羥基格林雅對 1 - 羥的丙烷-3-阿拉巴馬加成也給 1-芳香族羥基代替的丙烷-1,3-二醇(路徑 B)。這個方法可使各種不同被取代之芳香鹵基轉換成 1-芳香基被置換-1,3 丙烷二醇(Coppi, *et al.*, *J. Org. Chem.* 53:911 (1988))。芳香鹵基可經由還原和水解之 Heck 鍵結的 1,3-雙氧-4-酮用以合成 1-被置換的丙烷二醇(Sakamoto, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 33:6845 (1992))。比啉基、奎林; ,異奎林丙烷-3 醇衍生物隨著重組乙酐經氮-氧形成可被氧化成 1-被置換-1,3-二醇(路徑 C) (Yamamoto, *et al.*, *Tetrahedron* 37:1871 (1981)). 芳香酐也可基由氫硼化反應之格林雅加成法加成作用被轉換成 1-被置換-1, 3-二醇(路徑 D)。

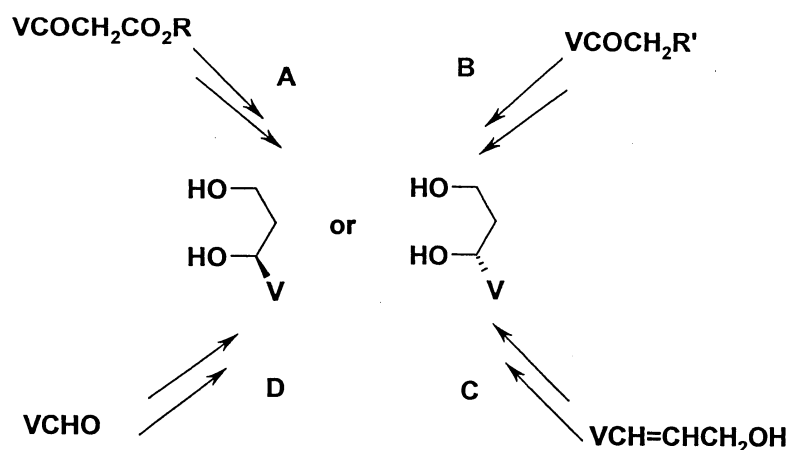


V = Aryl, R = Alkyl, R' = benzyl, M=Mg or Li, X=Halide or null

2.2 合成對掌的1-(芳香基)-丙烷-1,3-二醇

不同種已知經由化學或酵素以製備第二級乙醇的方法可利用以製備二醇鏡像異構物(Harada, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 28:4843 (1987))。代替的 3 芳香族羥基-3-氧的丙酸或者酯的過渡金屬催化氫化作用是製備光學純的羥酸或者酯，R 或者 S 的同分異構體的一個有效方法(*Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H. (Eds), Springer, (1999))。這些貝塔羥酸或只的產物可被進一部還原用以製備對掌 1-(芳香基)-丙烷-1,3-二醇。(路徑 A)。高壓加氫反應或氫轉移反應的酮酸或酯的取代物，可以許多方法加以製備，例如在鹼的環境下，以二甲基碳酸縮合苯乙酮 (Chu, *et al.*, *J. Het. Chem.* 22:1033 (1985))、以酯縮合 (Turner, *et al.*, *J. Org. Chem.* 54:4229 (1989))或自酚基鹵化物(Kobayashi, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 27:4745 (1986))。或者，純的光學異構物 1,3-二醇可以□-羥乙基苯基酮衍生物或貝塔-酮酸衍生物 (途徑 B) (Ramachandran, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 38:761 (1997))的鏡相硼烷還原反應製備。此外，經由催化的不對稱環氧反應，也可將購買的桂皮醇轉化為環氧醇。這些環氧醇被 Red-Al 還原，產生純的光學異構物 1,3-二醇 (途徑 C) (Gao, *et al.*, *J. Org. Chem.* 53:4081 (1980))。羥醛縮合反應也是被詳敘，以芳香基醛類

為反應起始物，合成鏡相的 1,3-加氧機能性（途徑 D）
(Mukaiyama, *Org. React.* 28:203 (1982))。



代替的3 芳香族羥基-3 -氧的丙酸或者酯的過渡金屬催化
氫化作用是製備光學純的羥酸或者酯（全面不對稱催化作
用）R或者S的同分異構體的一個有效方法。有組織合成中
的不對稱催化作用。羥酸或者酯的產品能夠進一步減少給
需要的 對掌性的。可以由例如苯乙酮濃縮的許多方法用
二甲基碳 在一個基本組成的面前製備高壓力氫化作用的
b-酮類的的酸或者酯的襯底或者氫(氣)的轉移反應，用酯濃
縮或者從芳香族羥基鹵化物。交替著，能夠由b-羥乙基的
芳香族羥基酮派生的對掌性的硼氫化合物減少或者b-酮類
的的酸派生(路徑 B)獲得對映結構純1,3 二醇。在另一個方
法中，在催化不對稱環氧化作用條件下可以使商業可用的
肉桂 乙醇轉變成環氧樹脂乙醇。紅(色)阿拉巴馬減少這些

環氧樹脂乙醇(以)導致對映結構純 1,3-二醇丁間醇醛。醛醇縮合作用是用於從芳香劑乙醛開始的對掌性的充氧的功能性合成(物)的另一個描述的方法(路徑D) (Mukaiyama, *Org. React.* 28:203 (1982))。

劑型

大約 30毫克/公斤/劑量以一總計每日劑量大約0.01毫克/公斤/劑量口服地給予了發明的表達化合物，更適宜從大約0.05毫克/公斤/劑量到大約10毫克/公斤/劑量。最更好的劑量範圍來自0.1到3個毫克/公斤。更可以把時間釋放製備用於控制活性組成部分釋放的速率。可更方便的可以作為許多劃分的劑量給予這劑量。

這個發明的化合物當時與其他可病毒的製劑合併使用使用或者可以作為每日劑量或者每日劑量的一個適當碎片給予促使癌細胞溶解製劑(例如一天二)。前驅藥物 的給予靠近給予另一個可病毒的或者促使癌細胞溶解的製劑的時間或者其它在不同時間可以發生。

由於這個發明的目的，可以利用許多方式進行給藥。包括口服、腸胃外投藥、用吸入噴霧、塗抹、或者塞劑，不同劑型包括含有藥學上可接受的載體、輔劑和工具。如同在這裡使用的術語非口服的方式，包括皮下注射、靜脈注射、肌肉注射和皮下注射、多點滴注射。在這裡使用的皮下注射和靜脈內的注射透過導管給予。通常會比較傾向

口服方式給藥。

藥學上可接受的鹽包括醋酸鹽、酯、苯磺酸、溴化物、樟腦磺酸、氯化物、檸檬酸鹽、乙二磺、月桂硫酸鹽、延胡索酸、葡萄糖鹽、葡萄糖酸、馬尿酸馬尿酸、水溴化物、鹽酸化合物、碘化物、鹽基磺酸、乳酸鹽、乳糖酸、蘋果酸、甲磺酸、甲基溴化物、甲基硫酸鹽、丙氧芬、硝酸鹽、油酸鹽、雙羥萘酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、硬脂酸鹽、單寧酸鹽 琥珀酸、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、對苯二甲酸、托西溴、和三乙基碘。

草酸鹽不是藥學上可接受的，但是，能夠把草酸鹽作為中間體使用。作為中間體的草酸鹽產量已較先前技藝有所改進。

含有這個活性組成部分的藥物成分可以對給予的打算的方法合適的任何形式。當用作口服使用(用處)時例如藥片、喉片、錠劑、水的或者油的懸浮液可攪勻的粉或者顆粒、乳劑、硬或者軟的膠囊、糖漿或者萬用藥均可以被製備。旨在於口服用處的成份可能根據對藥物成分製造(產品)的先前技藝的任何方法製備並且這樣的成分可以含有(容納)包括甜味劑、香料著色劑和防腐劑或更多的製劑調味提供製備,。在混合中含有(容納)這個活性組成部分的藥片使用合適的無毒性的 藥學上可接受的賦形劑對藥片的製造是可被允許的。這些 賦形劑 可以是例如，無作用稀釋

劑，例如碳酸鈣或者碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或者磷酸鈉；形成粒狀和崩解製劑，例如玉米澱粉，或者藻酸結合劑，例如澱粉、明膠或者阿拉伯樹膠和加潤滑油的製劑、例如鎂硬脂酸鹽、硬脂酸或者滑石。藥片可以是利用習知技藝包含微膠囊技術以包覆或不包覆方式在腸胃道中延遲分解和吸附提供一個更長的時期持續作用。例如時間延遲劑如甘油基單硬脂酸鹽或單獨的甘油基或者石蜡都可以使用。

口服劑型使用也可以硬果膠型式存在，其使這個活性組成部分與一個惰性固體稀釋劑混合，例如鈣磷酸或者陶土、或者是和混合水或油介質含花生油液體石蠟或橄欖的油以軟果膠型式存在。

發明的水相懸浮液對水懸浮液的製造(產品)合適的賦形劑在混合中含有(容納)(這些)活性材料。這樣的賦形包括一個懸浮液製劑，例如鈉唆基甲基鈷、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、褐藻膠鈉、聚乙烯吡咯、橡皮糖 膠樹和橡皮糖的阿拉伯樹膠、和攪勻或者溼例如自然地發生的磷酯的製劑(例如卵磷脂)、有一脂肪酸氧化亞烷基的縮合物(例如聚氧化乙烯硬脂酸鹽)、有長鏈脂肪族乙醇乙烯氧化物的縮合物(例如 heptadecaethylene庚乙基酮)、有部分酯乙烯氧化物的一個濃縮產品從一個脂肪酸和六醇無水物得到了(例如聚氧化乙烯山梨酸單油酸鹽)。水懸浮液也可以含有(容納)例如乙基或者氮丙基磷羥-苯甲酸、一或更

多的顏色製劑、一或更多、芳香劑和一或更多的甜味劑調味、一或更多的防腐劑例如蔗糖 或者糖精。

油相懸浮液可以在一植物油中，例如 花生油、橄欖油、芝麻油或者椰子油、或者在例如液體石蜡的礦物油中懸浮這個活性組成部分。口服懸浮液可以含有粘稠劑，例如蜜蠟、硬石蜡或者乙醯化的乙醇。甜味劑，例如那些上述而言，可以加入提供美味口服製備且可用芳香劑調味，或防腐劑如維他命C抗氧化劑加強保存這些成分。

對根據水加成水懸浮液的製備合適的發明的可攪勻的粉和顆粒為混合中的活性組成部分提供分散或者溼的製劑、一個延遲劑、和一或更多的防腐劑。均勻分散由在上面揭露的那些實施例說明了製劑和延後的製劑。附加賦形劑，例如變甜、調味和顏色製劑。

發明的藥物成分可以油水的乳劑存在。油相階段可以是一植物油。例如花生油、橄欖油、芝麻油或者椰子油或液體石蜡的礦物油中或這些的組合。橡皮糖阿拉伯樹膠和橡皮糖的西黃耆膠樹、自然地發生磷脂例如大豆卵磷脂、酯或者用乙烯氧化物從脂肪酸和六醇的無水物，如同山梨酸單油酸鹽，和這些部分酯的濃縮的產品得到的部分的酯，如同聚氧化乙烯山梨酸單油酸鹽，可以含有甜味劑和調味劑存在。

可以與甜味劑劑配製糖漿和藥物，例如丙三醇、山梨

醇或者蔗糖。這樣的表達也可以含有緩和的防腐劑、調味或者一個著色劑。

發明的藥物成分可以滅菌可注射的製備形式，例如滅菌可注射的水或者油質的懸浮液。可以根據使用已經在上面提到的那些合適的分散或者溼製劑和延後的製劑的知道的藝術闡明這個懸浮液。滅菌可注射的製備也可以是一個無毒的腸胃外可接受的稀釋劑或者溶劑中的一個滅菌可注射的溶液或者懸浮液，如同1,3-丁烷-二醇中的一個溶液或者作為一個凍乾粉末製備了。在可以使用的可接受的賦型劑和溶劑是水的溶液和等滲壓的氯化鈉溶液。此外，可以常規用滅菌固定的油作為一個溶劑或者延後的媒介。由於這目的可以使用任何溫和固定的油包括化學合成物單甘油或者雙甘油。此外，可以把例如油酸的脂肪酸同樣地用於針劑的製備。

可以與運載材料合併使用產生一個單一劑量形式的活性組成部分的數量根據治療宿主和給予的特定模式將有不同。例如，對人類旨在於口服的依據時間持續釋放可以含有約20到2000個毫摩爾（接近10到1000個毫克）的活性成分配合是當合宜的載體其比例約在5到95%。更為理想的是製備藥物成分，它容易為給予提供可測量數量。例如旨在於靜脈內的灌輸的一個水溶液應該每溶液的毫升從大約0.05到50個毫摩爾（接近0.025到25個毫克）含

有(容納)大約30個毫升 / h的比率為了有合適體積的灌輸能夠發生。

如同在上面指出的，對口服合適的本發明的表達可以作為例如膠囊的離散單位 提供，標誌或者藥片每一個含有活性組成部分的一預定的數量；作為一個粉或者顆粒；作為水或者非水的液體中的一個溶液或者懸浮液；或者作為油-在中-水的液體乳劑或者水-油的液體乳劑。這個活性組成部分可以是藥丸、糖衣劑或者軟膏。

可以由壓縮或者鑄型製造一個藥片、可任意選擇有一或更多的附屬品組成部分。可以由壓縮以例如一個粉或者顆粒的一個自由流動形式在一個合適機器中製備壓縮的藥片，與黏合劑可任意選擇混合這個活性組成部分(例如明膠、普維酮 纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、分解劑(例如鈉澱粉 甘醇酸、交叉聯結 普維酮、交叉聯結啞基甲基鈉纖維素的)表面活性或者攪勻的製劑。可以由型使型的藥片在一個合適機器中成為用一個惰性液體稀釋劑變溼的磨成粉狀的化合物的一個混合物。可以可任意選擇塗或者獲得和可以闡明藥片提供活性組成部分 在其中的慢速或者控制的釋放，把 羥基丙基甲基纖維素用於，例如，使比例改變提供這個希望釋放反應。可以為藥片可任意選擇提供一個進入薄層，除了胃(口)以外在腸的一些部分提供釋放。當這樣的化合物對酸水解敏感時，這時以化學式1

的化合物特別有利。

包括這個活性組成部分的錠劑包括在一個調味的基本組成裡，通常 蔗糖 和阿拉伯樹膠或者西黃耆樹膠，在例如明膠和甘油、或者蔗糖和阿拉伯樹膠的一個惰性基本組成中包括這個活性組成部分的錠劑和在合適液體載體中包括這個活性組成部分的漱口藥。

可以作為栓劑把包括的一個合適基本組成提供例如可可油或者一個水楊酸鹽。

活性組成部分也適用於生殖道給藥方式以含有的陰道栓劑、填塞物、乳膏、凝膠體、膏、泡沫或者噴霧劑在先前習知技藝中可適當表達的載體。

對 非口服的 給藥方式包括可以含有可形成等滲壓的抗氧化劑、緩衝液、抑菌劑 和溶質的水和非水的等滲壓滅菌注射溶液在接收者的血裡；和可以包括分散製劑和粘稠製劑的水和非水的滅菌懸浮液。可能以單位劑量或者多劑量的密封的容器，例如、安瓿 和藥水瓶，立即先於僅要求滅菌液體載體，例如注射的水的加成使用的結冰乾燥的條件中儲存。可以用以前描述的種類的滅菌粉、顆粒和藥片製備注射溶液和懸浮液。

關於一個藥物更好的單位劑量表達是由此含有每日劑量或者單位、每日次劑量、或者一個適當部分。

然而，任何特定病人的特別劑量水準(層次)將取決於

許多因子包括使用的特別化合物活性、年紀、體重、健康、性別和飲食給予的時間和路徑；排洩的速率；以前已經給予的其他藥物和已經接受療法特定疾病的嚴重性，在目前習知技藝中都能被清楚了解。

【實施方式】

化合物把實施例用於這個發明並且他們的製備能夠由實施例理解得進一步，它說明一些過程(方法)，透過它製備這些化合物。不應該作為限制特別註釋這些實施例化合物的發明和變化，現在知道或者以後發展的，均在本發明的範圍之內。

化學式I-III的化合物根據由現有文獻記載中加以修飾和加成反應均可製備。薄層色譜條件(是)利用 Analtech UNIPLATE的盤子，矽膠凝體 GHLF 10 X 20 公分計數，250 微米。

芳香族基芳香族基丙烷-1,3-二醇消旋酸的合成：

實施例1：製備透過格林雅加成和氫硼化的芳香族基丙烷-1,3-二醇：

對 2-喃醛（喃甲醛）的一個溶液(3克，31.2毫摩爾)的天然類黃酮溶液(60毫升)(34毫升)在0°C把1莫耳乙烯基鎂溴化物包括的天然類黃酮溶液內。在一攪拌後，加入1莫耳濃度Bh3 天然類黃酮 的一個溶液。在0°C用3莫耳濃

度氫氧化鈉(20毫升)和30%雙氧水(10毫升)中止反應。將原始部分分離和濃縮。粗產品利用 5% 甲醇- 雙氯甲烷層析法提出得到芳香族基芳香族基丙烷-1,3-二醇(1克, 22%)。

實施例2: 製備苯甲基氧化(作用)的芳香族基丙烷-1,3-二醇 :

步驟 A:(*J. Org. Chem.* 22:589 (1957))取丙烷-1-醇(10g, 72.9毫摩爾)在醋酸溶液 (5毫升)中緩慢添加30%雙氧水。反應混合物在80°C加熱16小時。在真空(裝置)下濃縮並且把這個剩餘物溶解在無水醋酸甘(100毫升)在110°C加熱一夜。使無水醋酸甘在反應的完成時會蒸發了。再用色層分離法以甲醇-亞甲基的氯化物(1:9)與純二醋酸鹽10.5g (60%) 進行抽提混合物。

步驟 B: 將二醋酸鹽(5g, 21.1 毫摩爾)溶液的在甲醇水中(3:1, 40 毫升)加成了鉀碳酸鹽(14.6g, 105.5 毫)。再以室溫 3h 攪動以後,濃縮了反應混合物。剩餘物用甲醇-亞甲基的氯化物(1:9)的層析法抽提形成二醇的結晶 2.2g(68%)。

化合物把實施例用於這個發明並且他們的製備能夠由實施例理解得進一步, 它說明一些過程(方法), 透過它製備這些化合物。不應該作為限制特別註釋這些實施例化合物的發明和變化, 現在知道或者以後發展的, 均在本發明

的範圍之內。

化學式I-III的化合物根據由現有文獻記載中加以修飾和加成反應均可製備。薄層色譜條件(是)利用 Analtech UNIPLATE的盤子，矽膠凝體 GHLF 10 X 20 公分計數，250 微米。

芳香族基芳香族基丙烷-1,3-二醇消旋酸的合成：

實施例 1: 製備透過格林雅加成和氫硼化的芳香族基丙烷-1,3-二醇：

對 2-喃醛（喃甲醛）的一個溶液(3克，31.2毫摩爾)的天然類黃酮溶液(60毫升)(34毫升)在0°C把1莫耳乙烯基鎂溴化物包括的天然類黃酮溶液內。在一攪拌後，加入1莫耳濃度Bh₃ 天然類黃酮 的一個溶液。在0°C用3莫耳濃度氫氧化鈉(20毫升)和30%雙氧水(10毫升)中止反應。將原始部分分離和濃縮。粗產品利用 5% 甲醇- 雙氯甲烷層析法提出得到芳香族基芳香族基丙烷-1,3-二醇(1克，22%)。

實施例2:製備苯甲基氧化(作用)的芳香族基丙烷-1,3-二醇：

步驟 A: (*J. Org. Chem.* 22:589 (1957))

取丙烷-1-醇(10g，72.9毫摩爾)在醋酸溶液 (5毫升)中緩慢添加30%雙氧水。反應混合物在80°C加熱16小時。在

真空(裝置)下濃縮並且把這個剩餘物溶解在無水醋酸甘(100毫升)在110°C加熱一夜。使無水醋酸甘在反應的完成時會蒸發了。再用色層分離法以甲醇-亞甲基的氯化物(1:9)與純二醋酸鹽10.5g (60%) 進行抽提混合物。

步驟B:

將二醋酸鹽(5g, 21.1毫摩爾)溶液的在甲醇水中(3:1, 40毫升)加成了鉀碳酸鹽(14.6g, 105.5毫)。再以室溫 3h 攪動以後, 濃縮了反應混合物。剩餘物用甲醇-亞甲基的氯化物(1:9)的層析法抽提形成二醇的結晶2.2g(68%)。

實施例3: 從丙烷-1,3-二醇利用格林雅加成法製備1-芳香族基被置換丙烷-1,3-二醇

步驟 A : (J. Org. Chem. 53:911 (1988))

對草酸鹽氯化物溶液的(5.7毫升, 97毫摩爾)在二氯甲醇(200毫升)中在-78°C加成了二甲基硫氧化物(9.2毫升, 130毫摩爾)。反應混合物在-78°C攪動了20分鐘再加入丙烷-1,3-二醇(11克, 65毫摩爾)在二氯甲醇中(25毫升)。一小時後在-78 °C, 用三乙烯胺(19毫升, 260毫摩爾)在室溫加熱中止反應。繼續用裝 二氯甲醇管柱色層分離法洗提獲得丙烷-1,3-al8克(75%)。

步驟 B:

丙烷-1,3-al的天然類黃酮溶液(1克, 6.1毫摩爾)在0°C

加入4-氟苯鎂的溴化物1M天然類黃酮溶液(6.7毫升, 6.7毫摩爾)。反應在室溫加熱攪動1小時。繼續用裝有二氯甲烷管柱色層分離法洗提獲得乙醇的0.7克(44%)。

步驟 C:

對苯甲基乙醚溶液(500毫克)在乙基醋酸鹽(10毫升)中加入氫氧化鉑-C(100毫克)。通氫氣反應攪拌16小時。反應混合物透過矽藻土過濾和濃縮。用色層分離法裝有乙基醋酸鹽-二氯甲烷(1:1)洗提剩餘物獲得340毫克產物(79%)。

實施例 4: 1-芳香族羥基 取代芳香族基丙烷-1,3-二醇 製備一般程序

步驟A:

二異丁胺(2毫摩爾)-78°C天然類黃酮溶液(0.7毫升/毫摩爾二異丁胺), 慢速加入正丁基鋰(2毫摩爾, 2.5M己烷溶液)。在-78°C再多攪拌30分鐘後慢速導入乙基醋酸鹽(2毫摩爾)的天然類黃酮溶液(0.14毫升/毫摩爾乙基醋酸鹽)。之後, 再加入芳香族羥基乙醛(0.28毫升天然類黃酮中的1.0毫摩爾)天然類黃酮溶液。然後在-78°C下反應攪動了30分鐘的, 再調到室溫多攪動2個小時。分離水相後(0.5莫耳的鹽酸0, 有機相被濃縮成粗油(貝塔-氫氧脂類)。

步驟B:

把粗糙羥基酯溶解在乙醚(2.8毫升/毫摩爾)中, 冰浴冷卻, 並且每次加入鋰鋁氫化物(3毫摩爾)。反應攪動,

使溫度從冰浴溫度升高回到室溫。以室溫攪拌一整夜後，冰浴使反應冷卻回到低溫再用乙基醋酸鹽中止反應。利用色層分析法或者蒸餾來純化粗糙二醇。

合成對掌 1-(芳香族基)-丙烷-1,3-二醇：

實施例5：一般的消旋性1,3-二醇合成步驟。

消旋二醇在實施例1-4中以下列的步驟可以被在溶解成對掌的形式。

步驟A:

二醇(1.0毫摩爾)的天然類黃酮溶液(1.0毫升)加入六甲基乙硅烷(2.1毫摩爾)隨後加入2-3滴三甲基硅烷基當催化劑。以1小時的室溫攪拌後，用己烷(4毫升)稀釋反應隨後置入冰水中。再用色層分析法純化雙甲硅乙基如果不純，再將不純物進行另一次反應。

步驟B:

將二矽素酯溶液(1.0 毫摩爾)和薄荷酮(1.1 毫摩爾)溶於二氯甲烷中(2.0 毫升)在-40°C，緩慢加入催化劑三甲基硅烷基三氟基(0.11毫摩爾)，反應保持在-50°C到-60°C間作用48小時後，加入吡啶中止反應回溫到室溫後反應，粗混合物再用己烷(2.0 毫升)稀釋，然後取水相層，再利用色層分析法分離兩個縮酮。

步驟C：

每一個縮酮分別加入濃鹽酸與甲醇的溶液進行水解，然後在室溫下攪拌整夜，再用抽氣方式將甲醇除去。剩餘物取水相層溶解的二醇再用色層分析法或蒸餾法做進一步

純化。

實施例 6：以非對稱環氧化作用合成對掌異構物 3-(3'-氯苯基)-1,3-丙二醇

步驟 A：

將 *m*-氯-肉桂酸 25 公克，137 毫莫耳之融解於 275 毫升酒精，並於室溫加入八毫升濃硫酸。該反應經隔夜回流加熱濃縮。將冰水加入粗萃取之白色沉澱固體，過濾後以冷水沖洗。沉澱物真空乾燥隔夜，得 25 公克 (87%) 酯類 ($R_f = 0.50$ ，於二氯甲烷中)

步驟 B：

將攝氏-78 度之 *m*-氯-肉桂酸乙酯溶液 (23 克，109.5 毫莫耳，溶於二氯甲烷)，緩慢滴入式加入 1 莫耳濃度溶於二氯甲烷之 DIBAL-H (229 毫升，229 毫莫耳濃度)，反應於攝氏-78 度下，持續攪拌 3 小時。加入乙酸乙酯終止過量 DIBAL-H 反應，續加入酒石酸鉀鈉，室溫攪拌 3 小時。取出有機層，並以乙酸乙酯沖洗鹽類。將有機層合併，攝氏 120 度/0.1 毫米蒸餾濃縮，得 14 公克 (76%) 烯丙基乙醇 ($R_f = 0.38$ ，溶於 1:1 之乙酸乙酯：正己烷)。

步驟 C：

對-氯-肉桂酸乙醇溶液 (5 克，29.76 毫莫耳，溶於二氯甲烷 220 毫升)，加入 4A 過篩後的粉末 (2.5 公克)。混合物冷卻至攝氏-20 度，加入 (+)-雙乙基酒石酸 (0.61 毫升，3.57 微莫耳)，攪拌 15 分鐘，再加入四異丙氧化鈦

(0.87 毫升, 2.97 微莫耳)。該反應持續攪拌 30 分鐘後, 維持於攝氏-20 至-25 度, 加入正丁基過氧化氫 (10 毫升, 60 微莫耳濃度, 溶於庚烷)。該混合物於攝氏-20 度下, 持續攪拌 3 小時; 續加入溶於飽和食鹽水 (7.5 毫升) 的 10% 氫氧化鈉, 再加入 25 毫升乙醯。將該反應回溫至攝氏 10 度, 攪拌 15 分鐘, 加入無水硫酸鎂 (10 公克) 及矽藻土 (1.5 公克)。該混合物進一步攪拌 15 分鐘, 攝氏 25 度下, 過濾及濃縮, 得粗萃取之環氧乙醇 ($R_f=0.40$, 溶於 1:1 之乙酸乙酯: 正己烷)。

步驟 D:

經前步驟製備而成的對-氯-環氧肉桂酸乙醇粗萃取物, 溶於二甲氧基乙烷 (300 毫升), 攝氏 0 度下, 緩慢滴入式加入 65% 紅-鋁溶液 (溶於 18.63 毫升, 60 微莫耳濃度的甲苯)。於室溫下持續攪拌 3 小時後, 將該溶液以乙酸乙酯 (400 毫升) 稀釋, 飽和硫酸鈉溶液 (50 毫升) 終止反應。室溫攪拌 30 分鐘後, 生成白色沈澱, 過濾, 以乙酸乙酯沖洗。將濾液乾燥濃縮。粗產物於攝氏 125-130 度 / 0.1 毫米條件下蒸餾, 得 3.75 公克 (67%) (R) -3- (3'-氯苯基) -1,3-二氫氧基丙烷的純物質。 ($R_f=0.40$, 溶於 1:1 之乙酸乙酯: 二氯甲烷)

光學純度以二醋酸 (以二醇、乙酐、三乙胺、溶於二氯甲烷的催化劑 DMAP) 經高效能液相層析法 ((S,S)

Whelko-0, 2.5 公分 X4.0 毫米。購自 Regis)。測定結果之認定為標準。

(R) -3- (3'-氯苯基) -1,3-二羥基丙烷： 91%鏡像超度百分比

(+) 二異丙烷酒石酸產生 >96%鏡像超度百分比的

(R) -3- (3'-氯苯基) -1,3-二羥基丙烷

(S) -3- (3'-氯苯基) -1,3-二羥基丙烷的製備，是依同一反應條件，利用 (-) -酒石酸，經由非對稱環氧化反應及還原反應過程，達到類似產率。

(S) -3- (3'-氯苯基) -1,3-二羥基丙烷： 79%鏡像超度百分比

實施例 7：以氫轉移作用合成對掌異構物 3- (3'-氯苯基) -1,3-丙二醇：

步驟 A：甲基 3- (3'-氯苯基) -3-氧化-丙酸的製備：

將一 22 公升三頸圓底燒瓶置於自動攪拌器上，接上加熱爐，並於氮氣入氣口裝置溫度計。以氮氣充滿燒瓶，並順序置入四氫葉酸鹽 (6 公升)，正丁基鋰 (1451 公克) 及 (0.5 公升)。將混合物室溫攪拌 15 分鐘後，以攝氏 20 度水浴。將一個 3 公升圓底燒瓶倒入 3-苯氯乙酮 (1000 公克) 及 二乙基碳酸鹽 (1165 公克)，並將產生之黃色溶液緩緩加入攪拌之正丁基鋰溶液，並將溫度維持於攝氏 16

至 31 度。待溶液加入完成（一小時又十分鐘），移出冷水浴，並將溶液持續攪拌一小時三十分鐘。並以薄層色層分析法確認反應完成。將溶液置入一已填入冰水（4 公升）及濃鹽酸（1.3 公升之 12 莫濃度溶液）之 5 加崙分液漏斗。赭紅色反應溶液將冷卻為液狀酸性溶液，將該混和物持續攪拌 15 分鐘。溶液將分層，接著將水層（下層）再次以甲苯（4 公升）萃取。將有機層合併，以飽和濃鹽水溶液清洗（3 公升，2 次，每次攪拌 10 分鐘），並以乾燥硫酸鎂過濾並減壓濃縮為 1480 公克之棕色油狀物。將該油狀物置於高度真空裝置（10 陶爾）隔夜，得 1427 公克產物

（92.6%）。（於 20%乙基醋酸／己烷下， $R_f=0.36$ ）。

步驟 B：甲基（S）-3-（3'-氯苯基）-3-氫氧丙酸之製備

將一 22 公升三頸圓底燒瓶置於自動攪拌器上，接上加熱爐，漏斗（500 毫升）及氮氣入氣口。以氮氣充滿燒瓶，並置入甲酸（292 毫升，350 公克）。將三乙基醯胺（422 毫升，306 公克）置入漏斗後，再緩慢加入前項溶液，同時攪拌，並將溫度維持於攝氏 45 度。待溶液加入完成（一小時又三十分鐘），將混合溶液至於冰浴，攪拌 20 分鐘，靜置一小時。燒杯中順序加入甲基-3-（3'-氯苯基）-3-氧化丙酸（1260 公克），DMF（2.77 公升，含水體積），及（S,S）-Ts-DPEN-Ru-Cl-（對異丙基甲苯）（3.77 公克）。將燒杯置於加熱罩中，漏斗取下，裝上冷凝器（以攝氏 5 度之冷

凝劑冷卻循環)。攪拌中之反應溫度將逐漸上達攝氏 60 度 (耗時 90 分鐘)，整體反應溫度維持攝氏 60 度，4.25 小時。以高效液相層析法分析顯示，殘留約 3% 之起始物質。反應溶液於攝氏 60 度下，持續攪拌 8 小時，靜至隔夜，逐漸冷卻至室溫。以高效液相層析法分析顯示，殘留約 0.5% 之起始物質。將溶液置入一已填入水 (10 公升) 及甲基第三丁基醚 (10 公升) 之 5 加崙分液漏斗。將反應溶液倒入水相混合物，另以 1 公升甲基第三丁基醚清洗反應燒瓶，併入分液漏斗中。將反應物攪拌搖晃數分鐘後，靜置分層。接著將水溶液相層，以甲基第三丁基醚再次萃取 (1 公升，兩次)。將有機層合併，以飽和濃鹽水溶液清洗 (1 公升)，並減壓濃縮為 1334 公克之紅色油狀物 (105%)。將該油狀物不需以下一步驟進一步萃取。

將粗萃取之氫氧化鹽 (10 毫克，0.046 毫莫耳) 融解於二氯甲烷 (1 毫升)。加入乙腈 (22 公升，0.23 毫莫耳) 及 4-二甲基胺基吡啶 (22 毫克，0.18 毫莫耳)，反應溶液攪拌 15 分鐘。該溶液以二氯甲烷 (10 毫升) 稀釋，並以 1 毫莫耳濃度鹽酸 (3 毫升，三次) 清洗。有機層以乾燥硫酸鎂過濾並減壓濃縮。產出之殘留油狀物，溶於甲醇後，以對掌性高效能液態層析法分析條件：Zorbax Rx-C18, 250 X 4.6 毫米；移動相：水／乙腈 = 65/35 (體積比) 流速 = 1.5 毫升／分鐘；投予體積：15L；紫外線偵測波長 220 nm。滯留時間：產物 = 9.3 分鐘，起始化合物 = 17.2 分鐘)。氫氧化酯是醋酸衍生物，用於以高效能液相層析分析對掌異構物，達 91% 鏡像超度百分比。

高效能液相層析條件：

管柱：Pirkle 共價 (S,S) Whelk-O 10/100 krom FEC,
250 X 4.6 毫米

移動相：甲醇／水體積比 70/30；流速：1.5 毫升／分鐘；注射體積：10 公升；紫外線偵測波長：220 奈米。滯留時間：S-氫氧化酯（於醋酸中）= 9.6 分鐘，R-氫氧化酯（於醋酸中）= 7.3 分鐘。）

步驟 C：(S) -3- (3'-氯苯基) -3-氫氧丙酸之製備

氫氧化酯的粗製備；於一個 10 公升之旋轉蒸發燒瓶中，加入氫氧化鈉溶液（2.5 公升，2 莫耳濃度溶液）。反應溶液於旋轉燒瓶中，室溫常壓下，攪拌 2 小時。高效能液相層析分析顯示：還有 5%起始化合物殘留。（高效能液相層析法 反應條件：管柱：Zorbax Rx-C18, 250 X 4.6 毫米；移動相：65／35（體積比）水／乙腈；流速= 1.5 毫升／分鐘；導入體積= 15 公升；紫外光監測波長：220 奈米。滯留時間：產物=3.8 分鐘，起始物= 18.9 分鐘。）該溶液之酸鹼值為之酸鹼值為 11（以酸鹼試指測試）。另加入 2 莫耳濃度氫氧化鈉溶液，將酸鹼值調整至 14（估計約需 100 毫升），將該溶液持續攪拌 30 分鐘。以高效能液相層析分析結果確認反應完成。將該反應溶液移至一個 5 加崙的分液漏斗中，靜置待分層。棄置有機層後，將水層在移回分液漏斗中，並以 12 莫耳濃度的濃鹽酸溶液（600 毫升）酸

化。該混合物以甲基第三丁基醚萃取（2 公升，1 次；1 公升，2 次）。將酸性有機萃取物，以硫酸鎂乾燥，過濾，並減壓濃縮，得 1262 公克的褐色，油狀，半固態物質。將泥狀濾渣以乙酸乙酯（1 L）洗出，移至一個 12 公升三頸圓底燒瓶中，置於自動攪拌器上，蓋上加熱罩，冷凝劑及溫度計。混合物一邊加熱一邊攪拌至所有固體皆已完全溶解（攝氏 28 度），將深色溶液冷卻至攝氏 10 度（攝氏 11 度時，開始產生沉澱）。將混合物，以 4 公升己烷緩緩稀釋（超過一小時），最終產物保持在攝氏 10 度以下，攪拌 2 小時。將混合物過濾並收集濾出的固形物，以 1 公升，冷的己烷：乙酸乙酯=4：1 清洗，並乾燥至恆重（-30 英吋汞柱，攝氏 50 度，4 小時）。回收率=837 公克，灰棕色固體（70.4%）。熔點=攝氏 94.5-95.5 度。

50 毫克羧酸經四氫葉酸硼催化，還原成二醇（見步驟 4）。粗產物之二醇經去乙烯化（詳見步驟 2），以對掌高效能液相層析法分析。滯留時間：S-二醇（二醋酸）=12.4 分鐘，R-二醇（二醋酸）=8.8 分鐘。） 鏡像超度百分比=98%

第二批羧酸取出，上述之過濾液，經減壓濃縮為 260 公克的棕色泥狀物。將該物質溶解於乙酸乙酯（250 毫升），將該深色溶液一邊攪拌一邊緩緩加入己烷（1000 毫升）稀釋。最終的混合物置於室溫下攪拌，隔夜。將該混合物

過濾後，收集濾出的固體，以己烷：乙酸乙酯=5：1 之溶液（200 毫升），清洗後乾燥至恆重（-30 英吋汞柱，攝氏 50 度，16 小時）。回收率=134 公克，灰棕色固體（11.2%）。鏡像超度百分比=97%

步驟 D： 製備 (S) - (-) -1- (3'-氯苯基) -1,3-丙二醇：

將一 22 公升三頸圓底燒瓶置於自動攪拌器上，接上加熱爐，並於氮氣入氣口裝置溫度計。以氮氣充滿燒瓶，並順序置入 2 莫耳濃度的四氫葉酸硼（3697 公克，4.2 公升），攪拌降溫至攝氏 5 度。以四氫葉酸鹽（1245 毫升）配製 (S) -3- (3-氯苯基) -3-羥基丙酸（830 g）溶液，持續攪拌（輕度吸熱反應）反應燒瓶另配置一個 1 公升的漏斗，將羥酸溶液緩慢加入硼酸溶液中，反應溫度維持在攝氏 16 度以下。添加完成後（3 小時），混合物置於冰浴 1.5 小時。爾後，逐步添加水（2.5 公升），以終止反應；添加完成後（30 分鐘），加入 3 莫耳濃度之氫氧化鈉 溶液（3.3 公升）（溫度將上升至攝氏 35 度），混合物持續攪拌 20 分鐘（溫度攝氏 30 度）。將該反應混合物移至 5 加崙分液漏斗中，靜置待分層。將水層以甲基第三丁基醚（2.5 公升）再萃取後，併入有機層（四氫葉酸鹽及甲基第三丁基醚）；再以重量百分比 20%之 2 公升氯化鈉溶液清洗，同時與硫

酸鎂 (830 g) 一同攪拌達 30 分鐘。該混合物以矽藻土過濾，並減壓濃縮，得 735 公克之棕色濃稠油狀物。

該油狀物以真空蒸餾法濃縮，並收集攝氏 135-140 度 / 0.2 毫米汞柱之無色油狀產物，達 712.2 公克 (92.2%)。

將二醇去乙烯化，以對掌高效能液相層析法分析 (異構物之鏡像超度百分比 = 98%) (見步驟 二)。滯留時間：S-二醇 (二醋酸) = 12.4 分鐘，R-二醇 (二醋酸) = 8.9 分鐘。[α]_D = -51.374 (5 毫克/毫升，溶於次氯酸中)

實施例 8：以 (-)-1-氯雙異昇松萜醇硼烷 (DIPCl) 還原反應合成對掌 3-(3'-氯苯基)-1,3-羥基丙烷

步驟 A：製備 3-(3'-氯苯基)-3-氧基-丙酸：

將一 12 公升三頸圓底燒瓶置於自動攪拌器上，並加裝一個漏斗 (2 公升)。將氮氣，二異丙胺 (636 毫升)，四氫葉酸鹽 (1.80 L) 等充入燒瓶。將一個溫度電偶浸入反應溶液，攪拌冷卻至攝氏 -20 度。將正丁基鋰溶液 (1.81 公升，2.5 莫耳濃度，溶於己烷) 放入漏斗中，緩緩攪拌並加入，溫度維持在攝氏 -20 到 -28 度之間。添加完成後 (30 分鐘)，以少量己烷 (30 毫升) 再次清洗漏斗中的殘餘物，並將溶液攪拌冷卻至攝氏 -62 度。持續攪拌，並緩緩加入三甲基矽烷 (300 g)，溫度維持在攝氏 -60 度以下。添加完成後 (30 分鐘)，將該溶液於攝氏 -60 度下，持續攪拌 15 分鐘。度維持在攝氏 -60 度以下，緩緩加入 3-硝基苯

甲 氯 (295 毫升)。添加完成後 (65 分鐘)，移去冷卻水浴，持續攪拌 1.25 小時，待回溫至攝氏 0 度。反應燒瓶以冰浴預冷後，將水 (1.8 公升) 加入攪拌溶液中。反應混合物持續攪拌 10 分鐘後，以甲基第三丁基醚 (1 公升) 稀釋。取出下層水相溶液，並移至一個 12 公升三頸圓底燒瓶，置於自動攪拌器上。加入甲基第三丁基醚 (1.8 公升)，混合物冰浴，攪拌至低於攝氏 -10 度。加入濃鹽酸溶液 (300 毫升，12 莫耳濃度)，並劇烈震盪。靜置分層，接著以濃鹽酸 (30 毫升)，酸化處理水層，接著以甲基第三丁基醚 (1 公升) 再次萃取。將甲基第三丁基醚的萃取物合併後，以 1 公升濃鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥 (70 公克)，過濾並減壓濃縮，得 827 公克之黃色固體。粗產物之固形物以己烷 (2.2 公升) 溶解成泥狀物，並移至一個 5 公升之三頸圓底燒瓶，置於自動攪拌器上。反應物冰浴，攝氏 10 度以下，攪拌 1 小時。過濾，以沖洗己烷 (4 X 100 毫升)，乾燥至恆重 (-30 英吋汞柱，室溫，14 小時)。回收率 309 公克，黃白色粉末 (68.6%)。

步驟 B： 製備 (S)-3-(3'-氯苯基)-3-羥基丙酸：

將一個 12 公升之三頸圓底燒瓶，置於自動攪拌器上，並附上漏斗 (1 公升)。以氮氣迅速填充燒瓶，並加入 3-(3'-氯苯基)-3-氧基-丙酸 (275.5 公克) 及二氯甲烷 (2.2 公升) 將一個溫度電偶浸入反應物中，並攪拌降溫至攝氏 -20 度以下。加入三乙胺 (211 毫升)，持續攪拌 5 分鐘，

直到所有泥狀固形物已完全溶解。將溶解於二氯甲烷溶液中的(-)-貝塔-雙氯異昇松派酚硼(1.60 M, 1.04 L), 填入漏斗中, 接著緩緩加入反應物, 並持續攪拌, 將溫度維持在攝氏-20 至-25 度。添加完成後(35 分鐘), 該溶液將回暖至冰浴溫度(攝氏 2-3 度), 持續攪拌 4 小時。以核磁共振儀分析結果顯示: 起始反應物的殘餘量少於 4%。將水(1.2 升)加入渾濁的橙色反應物中, 再加入 3 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.44 L)。劇烈震盪 5 分鐘後, 將混合物移至分液漏斗。靜置待分層。原則上, 水層以乙酸乙酯(1.0 L)清洗。水層再以濃鹽酸(300 毫升)酸化, 並以乙酸乙酯(2 X 1.3 公升)萃取。將兩次利用乙酸乙酯萃取之酸性萃取物合併, 以 600 毫升濃鹽水清洗, 以硫酸美乾燥(130 公克)。過濾並減壓濃縮, 得 328 公克之黃色油狀物。該固體以乙酸乙酯(180 毫升)溶解成泥, 轉移至一個 2 公升三頸圓底燒瓶, 置於自動攪拌器上。反應物冰浴, 攪拌冷卻至 10 度以下, 再以己烷(800 毫升)稀釋。終產物冰浴攪拌 4 小時後, 過濾。濾得的固體再以 4:1 = 己烷: 乙酸乙酯(3 X 50 毫升)清洗, 乾燥至恆重(-30 英吋汞柱, 室溫, 12 小時)。回收率= 207.5 公克, 白色粉末(74.5%)

步驟 C: 製備 (S) - (-) -1- (3'-氯苯基) -1,3-丙二醇:

將一個 12 公升的三頸圓底燒瓶, 置於自動攪拌器上, 並附上漏斗(2 公升), 溫度計。以氮氣迅速填充燒瓶, 並加入 (S) -3- (3'-氯苯基) -3-羥基丙酸(206.7 公克) 及四氫葉酸鹽(850 毫升), 冰浴, 攪拌降溫至攝氏 5 度。將溶於四氫葉酸鹽(2.14 L)之 1 莫耳濃度硼酸溶液填充入漏斗, 逐步加入並攪拌降溫至攝氏 10 度以下。當添加完成

後（1 小時），移去冷卻系統，室溫下，持續攪拌 1 小時。謹慎而緩緩加入水（600 毫升），再加入 3 莫耳濃度氫氧化鈉溶液（850 毫升）以終止反應。將混合反應物攪拌 10 分鐘後，移至分液漏斗中，靜置分層。將水層再以乙酸乙酯（600 毫升）萃取。將有機層合併，以濃鹽水（500 毫升）清洗，以硫酸鎂（322 公克）乾燥，過濾，減壓濃縮，得 189.0 公克之黃白色油狀物（101%）。將該油狀物減壓蒸餾純化，收集 125-155°C/ 0.15 毫米汞柱之 180.9 公克無色油狀物（94.0%）。

將二醇（5.0 毫克，0.026 毫莫耳）溶解於二氯甲烷（2.0 毫升），並加入乙氰（15 毫升，0.15 毫莫耳），4-（二甲基胺）嘌呤（13 毫克，0.10 毫莫耳），於室溫下，攪拌 15 分鐘。加入 1 莫耳濃度之鹽酸（3 毫升）終止反應。取出有機層，通過硫酸鎂管柱，充氮氣以濃縮。將濾出物溶於甲醇（1 毫升），並以對掌高效能液相層析法分析（見實施例 7，步驟 B）。鏡像超度百分比 > 98%。

實施例 9：經催化不對稱氫化反應製備 1,3-二醇：

步驟 A：

貝他-酮酯之起始化合物之流程方法，如實施例七，步驟一所述。

步驟 B：

將一含貝他-酮酯（1 毫莫耳），於甲醇或乙醇（5-10 毫升/毫莫耳酮酯）中的反應溶液，室溫下，利用抽氣幫浦充入氮氣以除去空氣。將上述溶液維持氮氣環境下，移入套袋中，再放入不鏽鋼瓶中，並放入一攪拌子及 1.0 % Ru-BINAP 催化劑。移去套袋，將鋼瓶裝置密封，室溫下攪拌，並先以 150psi 壓力的氮氣充氣 18-24 小時。排壓後，打開鋼瓶，取出混合反應物，並濃縮。得到可用來水解之貝塔-氫氧化酯粗產物。

步驟 C：

水解粗產物貝他-氫氧化酯之流程方法，如實施例 7，步驟 C 所述。

步驟四：

貝他-羧酸之光學活性降低，如實施例 7，步驟 D 所述。

經磷酸及 1-（芳香）丙烷 1,3-二醇合成前驅藥物：

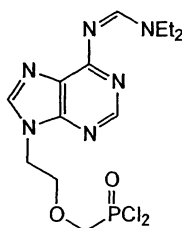
實施例 10：以亞硫酸氯反應合成前驅藥物之一般性常用方法：

將溶於 5 毫升亞硫酸氯的 1 毫莫耳磷酸懸浮液，迴流加熱 4 小時。將混合反應物冷卻揮發至乾。將含 1 毫莫耳二醇及溶於 3 毫升亞甲基氯的 2.5 毫莫耳嘌呤溶液，加入反應殘餘物中。攝氏 25 度，攪拌 4 小時，即可以色層圖譜分析。

實施例 11：以 1,3-二環己基碳化二亞胺偶合反應合成前驅藥物之一般流程：

將含有 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤 (410 毫克，1.5 毫莫耳) (溶於 15 毫升二甲基縮醛) 及嘌呤 (3 毫升) 的溶液，加入 1,3-二環己基碳化二亞胺 (925 毫克，4.5 毫莫耳)，再加入由步驟 B (295 毫克，1.57 毫莫耳) 製備所得的 1-(3-氯苯基) 丙烷-1,3-二醇。將混合反應物隔夜加熱至攝氏 100 度。減壓濃縮後，與甲苯 (2X10 毫升) 共沸。粗產物以矽膠管柱層析 (3:97 至 10:90 甲醇-二氯甲烷)，取得一環狀純物質 (310 毫克)。

經草酸氯參與之偶合反應，合成前驅藥物：



實施例 12.1：二氯化物的生成 (11)

11

將三頸圓底燒瓶，並附上漏斗 (1 公升)。並加入 3-(3'-氯苯基)-3-氧基-丙酸 (275.5 公克) 一個 12 公升的三頸圓底燒瓶，置於自動攪拌器上，加上冷凝器，漏斗 (125 毫升)，及加熱罩。以氮氣迅速填充燒瓶，並置入 9-[2-(磷

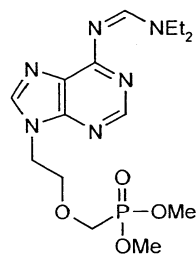
酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤 (50.0g)、二氯甲烷 (650 毫升) 和 N,N-二甲基甲醯胺 (22.5 毫升)。將草酸氯 (58.0 毫升) 緩緩加入充填於漏斗中，並持續攪拌。待添加完畢 (15 分鐘)，將混合液劇烈震盪，並加熱迴流 2 小時。於此過程中，溶液仍保持泥狀。反應物將有稍微降溫現象，接著加入草酸氯 (0.4 毫升)，N,N-二甲基甲醯胺，將產生劇烈的氣體。終產物持續迴流至所有故形物完全溶解為止 (另耗時 2.5 小時，總反應時間約 4.5 小時)。高效能液相層析法分析反應溶液結果顯示：產物 11 at 83 Area %。該反應以二氯化物的生成為監測標的。反應物樣本 (約 50 微升) 經含一滴三乙胺的無水甲醇 (1 升) 終止反應。終反應之甲基磷酸鹽高效能液相層析法分析。

高效能液相層析法條件：

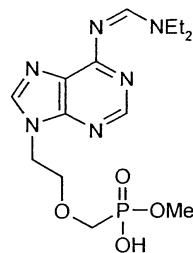
YMC-Pack R & D, R-33-5 S-5 120A, 250 X 4.6 毫米；
移動相：溶劑 A= 20 毫莫耳濃度磷酸鉀，pH 6.2；溶劑 B= 乙腈；梯度：10-60%B/ 15 分鐘；60-10%B/ 2 分鐘，10%B/ 3 分鐘；1.4 毫升/ 分鐘；導入體積= 10 毫升；紫外光偵測吸收波長：270 奈米。

滯留時間：

二甲基磷酸鹽 12 = 8.5 分鐘，甲基磷酸鹽 13 = 5.8 分鐘。



12



13

該反應溶液局部降溫後，蒸餾接頭上，接上冷凝器，溫度計，收集瓶（250 毫升）。該反應溶液加熱回流後，得分餾液 250 毫升。以二氯甲烷（250 毫升）稀釋該溶液後，獲得 250 毫升蒸餾液。取下蒸餾接頭上的器械，再接上氮氣。以二氯甲烷（100 毫升）稀釋該溶液，並冷卻至冰浴溫度。該溶液以高效能液相層析法分析，結果指出約有 89% 為預期產物。

高效能液相層析法反應條件：

YMC-Pack R & D, R-33-5 S-5 120A, 250 X 4.6 毫米移動相：溶劑 A= 20 毫莫耳濃度磷酸鉀，pH 6.2；溶劑 B= 乙腈；梯度：10-60%B/ 15 分鐘；60-10%B/ 2 分鐘；10%B/ 3 分鐘；1.4 毫升/ 分鐘；導入體積= 10 毫升；紫外光偵測吸收波長：270 奈米。

滯留時間：生成物 11 = 8.5 分鐘；起始反應物 = 5.9 分鐘

將嘌呤（18 毫升）緩緩加入攪拌中的溶液，待添加完成後（5 分鐘），呈現橙白色，將溶液以冰浴保存備用（30 分鐘）。

實施例 12.2：偶合反應

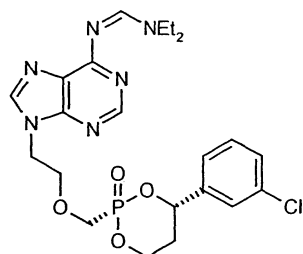
將一 2 公升的三頸圓底燒瓶，置於自動攪拌器上，加上冷凝器，漏斗（1 公升），及加熱罩。以氮氣迅速填充燒瓶，並至入(S)-(-)-(3'-氯苯基)-1,3-丙烷二醇（34.1g）（溶於二氯甲烷（500 毫升）與三乙胺（12 毫升）。將溫度點偶進入反應溶液，攪拌冷卻至攝氏-71 度（乾冰／異丙醇浴）。將溶液 11 裝入漏斗中，攪拌並緩緩加入，溫度降至攝氏-67 度以下。添加完成後（1.25 小時），移去冷浴，並攪拌回溫至攝氏 0 度，維持超過 30 分鐘。該反應混合物以水（550 毫升）沖洗，靜置分層。將二氯甲烷曾以乙酸乙酯（500 毫升）稀釋，並以 5% 氯化鈉溶液（600 毫升）清洗。有機層以硫酸鎂乾燥（50 公克），以矽藻土過濾（矽土 521），減壓濃縮，得 108 公克，暗紅色泥狀物。將該產物溶於甲醇中。

高效能液相層析法反應條件：

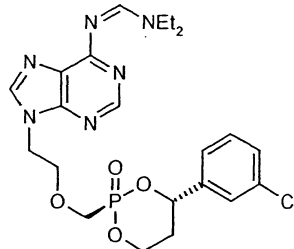
YMC-Pack R & D, R-33-5 S-5 120A, 250 X 4.6 毫米移動相：溶劑 A=20 毫莫耳濃度磷酸鉀，pH 6.2；溶劑 B=乙腈；梯度：10-60%B/ 15 分鐘，60-10%B/ 2 分鐘，10%B/

3 分鐘，1.4 毫升/ 分鐘；導入體積= 10 毫升；紫外光偵測
吸收波長：270 奈米。

滯留時間：順 14 = 12.5 分鐘，反 15 = 13.0 分鐘。



14



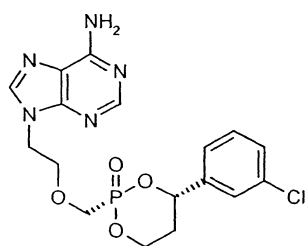
15

將該物質溶於酒精（500 毫升），移至 2 公升的三頸
圓底燒瓶，置於自動攪拌器上，加上冷凝器，漏斗（125
毫升），及加熱罩。加入醋酸（55 毫升），將此紅色溶液
加熱迴流 8 小時。高效能液相層析法分析，確認反應完成。
將該產物溶於甲醇。

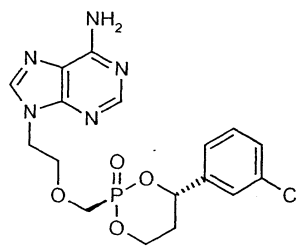
高效能液相層析法反應條件：

YMC-Pack R & D, R-33-5 S-5 120A, 250 X 4.6 毫米移
動相：溶劑 A= 20 毫莫耳濃度磷酸鉀，pH 6.2；溶劑 B=
乙腈；梯度：10-60%B/ 15 分鐘，60-10%B/ 2 分鐘，10%B/
3 分鐘，1.4 毫升/ 分鐘，導入體積= 10 毫升；紫外光偵測
吸收波長：270 奈米。

滯留時間：順 16 = 9.5 分鐘，反 17 = 9.8 分鐘。



16



17

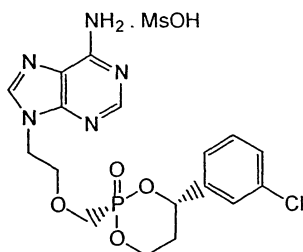
實施例 12.3：9-{2-[2,4-順-(S) - (+) -4-(3'-氯苯基)-2-氧基-1,3,2-二奧沙磷喃-2-基]甲氧基乙基}腺嘌呤甲基磺酸 (18) 之環化反應。

將甲基硫酸 (21.5 毫升) 加入，並於 15 分鐘後產生沉澱。該混合物以乙醇 (400 毫升) 稀釋後，加熱至固形物完全溶解 (溫度達攝氏 70 度)。攪拌該溶液，溫度降至攝氏 46 度，沉澱物產生。持續攪拌反應混合物 2 小時，冷卻至室溫後，再冰浴 2.5 小時。將混合物過濾，收集固形物，再以乙醇 (2 X 15 毫升) 清洗後，乾燥至恆重 (-30 英吋汞柱，攝氏 55 度，14 小時)。回收率=49.4 公克，產生白色粉末 18 (51.9%)。該固體含 6.5% 反式異構物。

對掌高效能液相層析法：Pirkle covalent (S,S)
 Whelk-O 1 10/100 krom FEC 250 X 4.6 毫米；移動相=
 55：45，甲醇：0.1 % 醋酸水；1.0 毫升/分鐘；導入體
 積=10 毫升；紫外光偵測吸收波長：260 奈米；樣品製備=
 2.0 毫克/毫升，溶於水。滯留時間：順-(R) -9-(2-羥基
 乙基) 腺嘌呤=24.6 分鐘，反-(R) -9-(2-二乙基甲磷醯

甲氧基乙基) 腺嘌呤= 27.5 分鐘, *cis*-(S)-9-(2-甲磷酯
甲氧基乙基) 腺嘌呤= 18.0 分鐘。

以 ^1H 氫原子核磁共振光譜確認化合物結構



18

實施例 12.4：再結晶 9-{2-[2,4-順-(S)-(+)-4-(3'-
-氯苯基)-2-氧基-1,3,2-二奧沙磷喃-2-基]甲氧基乙基}腺嘌
呤甲烷硫酸鹽 (18)

將一 3 公升的三頸圓底燒瓶，置於自動攪拌器上，加
上冷凝器，溫度計，及加熱罩。燒瓶中置入粗甲磺酸鹽類
18 及酒精 (1.4 公升)。將混合反應物加熱迴流，至攝氏
78 度，直到所有固形物完全溶解 (約需 10 分鐘)。將混
合反應物逐漸冷卻至室溫 (約需 1.5 小時，於攝氏 56 度時，
有沉澱物析出)，混合反應物再持續攪拌 2 小時，過濾。
收集濾出之固形物，以酒精 (2 x 15 毫升) 漂洗，乾燥至
恆重 (-30 英吋汞柱，攝氏 65 度，60 小時)。

顏色：白色，顆粒狀固體

純度= 97% (高效能液相層析法)

光學純度 (對掌 高效能液相層析法) >99.5%.

熔點 (攝氏度)： 186.5-188

特殊旋光性（甲醇，25°C，589 nm）： +16.429

組成： C，41.58; H，4.56; N，13.37 [理論上：C，41.50; H，4.53; N，13.35]

¹H NMR（重水）： τ =1.30-1.60（m, 1H）, 1.80-1.95（m, 1H）, 2.60（s, 3H）, 3.70-3.90（m, 4H）, 4.10-4.50（m, 2H）, 4.60（s, 3H）, 5.15-5.40（m, 1H）, 6.70-6.80（m, 2H）, 7.00-7.10（m, 2H）, 8.00（s, 1H）, 8.10（s, 1H）。

此發明之優先發明的化合物詳列於表一。表一包括優先發明之化合物的化學結構，命名，及物理性質資料。

此發明所運用的實施例及方法，敘敘如後。特別聲明，在此所提出的實施例，僅用於示範性說明，而非本發明僅運用到的方法。

為釐清及簡化之目的，下數生物性實施例所提及的化學合成物質，僅以化合物代號簡稱（明列於上述表單）。

生物性實施例

實施例 A：以大白鼠肝臟微粒體進行 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤前驅藥物之相似化合物的離體活化作用。

方法：

先以地賽美沙松誘發 CYP3A4 活性上升（人類生物公司，鳳凰城，亞歷桑拿州），並以大白鼠肝臟微粒體，測試前驅藥物（25 及 250 微莫耳濃度）被激活能力。

反應起始於 0.1 莫耳濃度磷酸氫鉀，酸鹼值 7.4，2 毫莫耳濃度菸鹼胺腺嘌呤雙核甘酸磷酸及肝臟微粒體（1 毫克／毫升）。混合物於微量分析管加熱混合儀 5436 上，轉速 6，攝氏 37 度，反應 5 分鐘。並以加入 1.5 倍甲醇，終止反應。以微量分析管用的小型離心機，14,000 轉離心 20 分鐘，取得萃取物。上清液（200 微升）真空乾燥並加熱烘乾後，再溶於 80 微升緩衝液 A（如下），用以進行 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤分析。先測得 L-9-[2-(硫酸甲氧基)乙基]腺嘌呤（9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤，批號 980397，代謝製藥）標準品（1 至 30 微莫耳濃度）之波峰值；並以同樣方式處理反應物。反應物再融解後，以逆向高效能液相層析法分析（Altima C-18 管柱），以離子對緩衝液（緩衝液 A），組成為：10 毫莫耳濃度的磷酸銨，2.5 毫莫耳濃度的辛基三乙基磷酸銨，酸鹼值 5.5。受試樣本隨緩衝液 A 導入，並以 40%-80% 的甲醇梯度洗出，作用時間超過 20 分鐘。紫外光監測波長為 265 奈米。9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的滯留時間約 14.7 分鐘。

結果：

化合物	活化速度，Dex.大白鼠肝臟微粒體，25 微莫耳濃度（奈莫耳濃度／分鐘／毫克）	活化速度，Dex.大白鼠肝臟微粒體，250 微莫耳濃度（奈莫耳濃度／分鐘／毫克）
3	2.2	1.9
4	6.2	10.9
5	1.3	1.5
8	4	0.3
18	< 0.5	0.6

結論：

主要的前驅藥物測試，

大多數受測的前驅藥物，皆可經活化轉化成 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤。在低濃度（25 微莫耳濃度）的樣品測試中，活化速率約從低於 0.5 到 6.2 奈莫耳濃度／分鐘／毫克微粒體蛋白質。化合物 4 於此測試系統中，呈現最高的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤轉換率。

實施例 B：以 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤前驅藥物相似化合物與肝細胞共培養，測試 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽之產生蓄積情形。

受測的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤 前驅藥物於大白鼠肝臟微粒體之作用下，呈現高度轉化率（實施例

A)，顯示其在初代分離的大白鼠肝細胞之 HBV 聚合酶抑制劑作用下，足以轉化成 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽。

方法：

肝細胞來源，依照 Berry 與 Friend 流程 (Berry, M.N. Friend, D.S., *J. Cell Biol.* 43 : 506-520 (1969))，並參考模擬 Groen 法 (Groen, A.K. et al., *Eur. J. Biochem* 122 : 87-93 (1982))，由史巴克道利鼠為來源置備 (250-300 公克)。肝細胞 (60 毫克／毫升濕重，>85%存活率) 培養於 2 毫升克氏碳酸鹽緩衝液中，另含 20 毫莫耳濃度葡萄糖，1 毫克／毫升胎牛血清，於 250 微莫耳濃度 (稀釋自 25 毫莫耳濃度溶於甲醇的前驅藥物原液) 的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤前驅物環境下，培養 4 小時。並於適當的受測時間點 (0、1、2、4 小時)，判讀分析結果。吸取 400 微升細胞培養液，於矽／礦物油層以 10% 高氯酸萃取細胞內核肝酸物質。酸性細胞萃取液，以 0.3 倍體積之 3 莫耳濃度氫氧化鉀／3 莫耳濃度碳酸氫鉀中和後，以離子交換高效能液相層析儀 (惠普 1050)，運用 Whatman Partisphere SAX 管柱 (5 微米，4.6X125 毫米)，分析 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽濃度。受測品導入酸鹼值 3.5，0.3 莫耳濃度磷酸氫緩衝液。洗出液：酸鹼值 3.5，

0.8 莫耳濃度 0.8 M 磷酸氦溶液。9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽滯留時間：18.6 分鐘。

前驅藥物以 30 毫克／公斤（相當於等量之 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤）劑量口服給藥，投予正常及禁食大白鼠。肝臟樣本冷凍包埋 8 小時。肝臟中的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽濃度，以高氯酸萃取後，樣本注入液：酸鹼值 3.5，0.3 莫耳濃度磷酸氦緩衝液。洗出液：酸鹼值 3.5，0.8 莫耳濃度 0.8 M 磷酸氦溶液。

結果：

9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤前驅藥物投予至初代培養之大白鼠肝細胞，觀察 0-4 小時 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽生成情狀。觀察 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽濃度（0-4 小時）所得到的圖形下的面積測定數值，如下表所示。化合物 4，化合物 2，及化合物可形成最大量的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽。

化合物	大白鼠肝臟細胞，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽生成反應，250 微莫耳濃度，圖形下的面積 0-4 小時（奈莫耳濃度／克。小時）
1	149.1

化合物	大白鼠肝臟細胞，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽生成反應，250 微莫耳濃度，圖形下的面積 0-4 小時（奈莫耳濃度／克。小時）
2	106.8
3	64.4
4	109.3
7	70.3

結論：本發明之化合物可於初離體的大白鼠肝細胞中，轉化成 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽。

實施例 C：口服 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤前驅藥物相似物，於正常及禁食大白鼠肝臟之 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽蓄積情形：

活體實驗測試 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤前驅藥物，以驗證前驅藥物於肝細胞活化之大白鼠身上，可呈現口服投予之生物相容性。

方法：

前驅藥物以 30 毫克／公斤（相當於等量之 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤）劑量口服給藥，投予正常及禁食大白鼠。肝臟樣本冷凍包埋 8 小時。肝臟中的 9-[2-(磷酸基

甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽濃度，以高氯酸萃取後，以
 逆向高效能液相層析儀（惠普 1050），運用 Whatman
 Partisphere SAX 管柱（5 微米，4.6X125 毫米）中和偵測。
 樣本注入液：酸鹼值 3.5，0.3 莫耳濃度磷酸氫緩衝液。洗
 出液：酸鹼值 3.5，0.8 莫耳濃度 0.8 M 磷酸氫溶液。9-[2-(磷
 酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽滯留時間：18.6 分鐘。

結果：

化 合 物	投予大白鼠肝臟之 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺 嘌呤雙磷劑量，每八小時一次，口服，30 毫克／公 斤體重
4	6.6
5	2.6
6	7.1
7	2.2
10	2.2
1	0.6

結論：

9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤前驅藥物以口服投
 予方式測試，已可於肝臟中偵測到 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙
 基]腺嘌呤二磷酸鹽。

8-13-408

實施例 D：化合物 4 之人類肝臟微粒體體外活化反應；CYP3A4 之選擇性反應。

化合物 4 以人類肝臟微粒體測試其活化反應動力學。以 CYP3A4 選擇性抑制劑，酮康祚，測試評估 P450 同功效素特異性反應。

方法：

人類肝臟微粒體由體外技術公司 (IVT) 購得。批號 1011 由 10 名男性捐贈者樣品製備而來，並附有 CYP3A4 活性報告 (羥固酮 6β -氫氧化速率 5.7 奈莫耳濃度 / 毫克 / 分鐘; IVT)。化合物 4 (批號 990301) 由代謝製藥公司合成，溶於甲醇中。酮康祚濃度 (批號 SJG-597A) 由國際研究生化公司購得，溶於甲醇中。攝氏 37 度，預處理 2 分鐘。反應混合液包括：磷酸二氫鉀 100 毫莫耳濃度，人類肝臟微粒體 2 毫克 / 毫升，化合物 4 分別為 0、30、60、100、200、及 400 微莫耳濃度；並以加入 2 毫莫耳濃度菸鹼胺腺嘌呤雙核甘酸磷酸為啟動反應。於微量分析管加熱混合儀 5436 上，轉速 6，攝氏 37 度，反應 10 分鐘。抑制作用之研究以同樣方式進行；化合物 4，400 微莫耳濃度，測試酮康祚濃度於 0、0.01、0.1、1、10、100 微莫耳濃度之反應。並以加入 1.5 倍甲醇，終止反應。以微量分析管用的小型離心機，14,000 轉離心 20 分鐘，取得萃取物。上清液 (200 微升) 真空乾燥並加熱烘乾後，再溶於 80 微升

緩衝液 A (如下)。先測得 L-9-[2-(磷酸甲氧基)乙基]腺嘌呤 (9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤, 批號 980397, 代謝製藥) 標準品 (1 至 30 微莫耳濃度) 之波峰值; 加入 2 毫克/毫升微粒體後, 於反應條件下作用及終止, 分別測試未知樣品。以高效能液相層析法分析, 移動相溶劑 A=9:1 (體積比) 20 毫莫耳濃度磷酸鉀, 酸鹼值 6.2; 與氬甲烷。將萃取物 (100 微升) 注入 Beckman Ultrasphere ODS 萃取液 (100 uL) 管柱 (4.6 x 250 毫莫耳濃度, part# 235329)。梯度: 0-60% 氬甲烷。洗出液: L-穀氨酸基-L-(S-(3-氧基-3-(3-氯苯基)丙烷基)半胱胺鹽基氨基乙酸 (滯留時間 10.4 分鐘), 以波長 245 奈米之紫外光進行檢測。

結果:

化合物 4 在人類肝臟微粒體中, 活化為 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤, 該反應與時間及蛋白質濃度呈正相關性。該系統中, 發生於化合物 4 之活化反應的酵素與基質的親和係數 K_m 為 111 微莫耳濃度, 酵素最高反應速率為 1.6/分鐘/毫克。當酮康祚濃度達 1 微莫耳濃度時, 將抑制 97% 化合物 4 轉化為 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤 (圖一)。

結論:

該結果顯示化合物 4 於人類肝臟微粒體中的轉化，是由 CYP3A 4 催化反應，而此項前驅藥物則是該種同功效素良好的基質。

比對性研究呈現化合物 4 的單一對掌異構物（化合物 57 及化合物 54）經由口服或靜脈注射投予大白鼠時，其物理化學特性及其最佳藥理性質，於人類肝臟微粒體中的活化反應，於肝臟 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽之活體內藥物蓄積性。

實施例 E：化合物 4 的對掌異構物之溶解度。

確認對掌異構物化合物 57 及化合物 54 水中溶解度。

方法：

分別秤量對掌異構物 5 毫克，各四份，並加入適量水，使各樣本達最終濃度毫克／毫升。各樣本於室溫下，劇烈搖盪並超音震盪 15 分鐘。置於室溫一小時，以桌上型小型離心機（微量分析管用），室溫高速離心 2 分鐘。將上清液以 0.45 微米孔隙之篩網過濾，將濾出液稀釋後，利用已知的標準品，以高效能液相層析法確認藥物濃度。高效能液相層析，配合 HP1090 系統，利用 Beckman Ultrasphere 管柱（4.6 x 150 毫米，5 微莫耳濃度），於攝氏 40 度下分析。

洗出速度：1.5 毫升／分鐘，

線性梯度：由磷酸鉀緩衝液 20 毫莫耳濃度，酸鹼值 6.2；至 80% 氫甲烷，超過 15 分鐘。流出物以波長 260 奈米之紫外光進行檢測。

結果：

化合物 4 之 R 及 S 對掌異構物，例如：化合物 57 及化合物 54，於水中呈現高溶解度，並約略相當。

化合物 57 及化合物 54 之水溶解度

化合物 水溶解度

57 14 毫克／毫升

54 16 毫克／毫升

結論：

該結果說明對掌異構物種類不同並不影響其溶解度。

實施例 F：化合物 4 之對掌異構物於磷酸緩衝液之穩定度。

確認對掌異構物化合物 57 及化合物 54，於磷酸緩衝液（室溫，PH 3，7，9）之穩定度。

方法：

室溫下，以 100 微莫耳濃度磷酸鉀緩衝液，分別於酸鹼值 3，7，9 條件下，測試對掌異構物之穩定度。分別於特定酸鹼值下，製備對掌異構物溶液（200 微克毫升），並持續 75 小時，以高效液相層析法，分析其穩定性，及監測前驅藥物濃度。高效液相層析條件描述同實施例 5。

結果：

對掌異構物之穩定度相同；他們於酸性環境（3）與中性環境（7）下，呈現高穩定度。前驅藥物僅於鹼性環境（9）下產生解離（水解）。

對掌異構物化合物 57 及化合物 54，於緩衝液（PH 3，7，9）之穩定度。

<u>化合物</u>	<u>緩衝液(酸鹼值 3)</u>	<u>緩衝液(酸鹼值 7)</u>	<u>緩衝液(酸鹼值 9)</u>
	<u>穩定度(室溫)</u>	<u>穩定度(室溫)</u>	<u>穩定度(室溫)</u>
57	T90% > 75 小時	T90% > 75 小時	T1/2 = 11.6 小時
54	T90% > 75 小時	T90% > 75 小時	T1/2 = 11.6 小時

結論：

該結果說明對掌異構物種類不同並不影響其穩定度。

實施例 G：於大白鼠及人類血清中之穩定度

確認對掌異構物化合物 57 及化合物 54，攝氏 37 度下，於大白鼠及人類血清中之穩定度。

方法：

攝氏 37 度下，於肝素處理的大白鼠及人類血清中，二重複實驗，觀察對掌異構物之穩定度。期初 t=0 時，分別測定各對掌異構物於空白血清樣本（約 1 毫升）中的波

峰值，待藥物最終濃度達 50 微克／毫升，並置於攝氏 37 度下。於特定測試時間下，將已定量分裝之 100 微升血清樣本與穩定溶液（150 微升，以 98% 體積比之乙氰，及 2% 體積比之醋酸配製成）混合。萃取物經劇烈震盪混合後，離心，移去沈澱物。上清液以高效能液相層析法分析，反應條件同實施例五所述。

結果：

化合物 4 之對掌異構物，攝氏 37 度下，於肝素處理之大白鼠血清及人類血清中之穩定度相似。

化合物 57 及化合物 54，於肝素處理之大白鼠血清及人類血清中之穩定度。

	<u>化合物</u>	<u>於人類血清之穩定</u>	<u>於大白鼠血清之穩定</u>
		<u>度（攝氏 37 度）</u>	<u>度（攝氏 37 度）</u>

57	$T_{1/2} = 8.2$ 小時	$T_{1/2} = 4.9$ 小時
----	--------------------	--------------------

54	$T_{1/2} = 8.6$ 小時	$T_{1/2} = 3.9$ 小時
----	--------------------	--------------------

結論：

這些化合物與 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤相較，穩定度亦佳。文獻記載，9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤，於人類血清中快速

解離，其半生期小於 5 分鐘。(*J. Med. Chem.* 39 : 4958-4965 (1996)) 。

實施例 H：以人類肝臟微粒體進行體外活化測試

比較該兩種對掌異構物，以人類肝臟微粒體進行體外活化測試

方法：

由體外技術公司購得人類肝臟微粒體 (IVT1032) 。
比對實驗之觀察條件為：人類肝臟微粒體 2 毫克／毫升，
磷酸二氫鉀 100 微莫耳濃度，穀胱甘汰 10 毫莫耳濃度，化
合物 25 毫莫耳濃度或 250 毫莫耳濃度，與菸鹼胺腺嘌呤雙
核甘酸磷酸 2 微莫耳濃度，於微量分析管加熱混合儀 5436
上，轉速 6，攝氏 37 度，反應 0 至 7.5 分鐘。該反應於預
反應 2 分鐘後，加入菸鹼胺腺嘌呤雙核甘酸磷酸起開始作
用。並於 0，2.5，5，及 7.5 分鐘時，加入 60%酒精，終止
反應。L-穀氨酸基-L- (S- (3-氧基-3- (3-氯苯基) 丙烷基)
半胱胺鹼基氨基乙酸，一種穀胱甘汰之化學聚合產物，為
前驅藥物活化的副產物；3-氯-苯基乙烯酮，應為該反應經
1.5 倍甲醇作用後之預期萃取物。萃取樣品置於微量分析管
離心機中，14,000 轉離心，取上清液，以高效能液相層析
法分析 L-穀氨酸基-L- (S- (3-氧基-3- (3-氯苯基)) 半胱
胺鹼基氨基乙酸含量。先測得 L-穀氨酸基-L- (S- (3-氧基

-3- (3-氯苯基) 丙烷基) 半胱胺鹽基氨基乙酸 (批號 20000127) 標準品 (1 至 30 微莫耳濃度) 之波峰值；加入 2 毫克／毫升微粒體後，於反應條件下作用及終止，分別測試未知樣品。以高效能液相層析法分析，移動相溶劑 A= 9：1 (體積比) 20 毫莫耳濃度磷酸鉀，酸鹼值 6.2；與氬甲烷。將萃取物 (100 微升) 注入 Beckman Ultrasphere ODS 萃取管柱 (100 uL) 管柱 (4.6 x 250 毫莫耳濃度，part# 235329)。梯度：0-60% 氬甲烷。洗出液：L-穀氨酸基-L- (S- (3-氧基-3- (3-氯苯基) 丙烷基) 半胱胺鹽基氨基乙酸 (滯留時間 10.4 分鐘)，以波長 245 奈米之紫外光進行檢測。

結果：

以人類肝臟微粒體進行化合物 4 之對掌異構物活化測試：

化合物	活化 (25 微莫耳濃度)	活化 (250 微莫耳濃度)
	(／毫克／分鐘)	(／毫克／分鐘)
4	38	283
(外消旋化合物)		
57	16	159
54	62	383

結論：

此次測試中，L-穀氨酸基-L-（S-（3-氧基-3-（3-氯苯基）丙烷基）半胱胺醯基氨基乙酸之形成與蛋白質濃度與反應時間成線性相關。其中，S 對掌異構物，化合物 54，以人類肝臟微粒體進行低濃度（25 微莫耳濃度）與高濃度（250 微莫耳濃度）前驅藥物測試，呈現較佳之活化反應。

實施例 I：以化合物 57 與化合物 54 處理 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸在老鼠肝臟的累積量。

比較注射或口服處理化合物 54(化合物 4 之 S 對掌異構物及化合物)及化合物 57(化合物 4 之 S 對掌異構物及化合物)9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸在肝臟中累積的量並選出具最高口服可吸收性的對掌異構物。

在給正常或禁食的老鼠注射或口服 30 毫克/公斤（換算成等量 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤）之任一對掌異構物，在服藥後 20 分鐘、1、3、5、12 和 24 小時冰凍夾取肝臟樣品。接著以高氯酸萃取並中和，將肝臟樣品以陰離子交換高壓液態層析儀（惠普 1050），使用懷特曼派蒂斯非(Whatman Partisphere) SAX 管柱（5 微米，4.6 x 125 毫米）。管柱以 0.3 莫耳濃度磷酸銨緩衝液酸鹼值 3.5 至 0.8

莫耳濃度磷酸銨緩衝液酸鹼值 3.5 之梯度沖提。以 254 奈米之波長檢測。9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽的滯留時間是 18.6 分鐘。

結果：

於老鼠肝臟9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽的轉換率(30 毫克/公斤 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤等量)

<u>化合物</u>	<u>途徑</u>	<u>9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽</u>	<u>口服生物可利用性</u>
		<u>0-24h 累積性</u>	

57	靜脈注射	435.1 奈莫耳*小時/克	
57	口服	93.0 奈莫耳*小時/克	21%
54	靜脈注射	684.6 奈莫耳*小時/克	
54	口服	213.2 奈莫耳*小時/克	31%

結論：

與化合物 57 (圖 2A 及 2B)相比，經靜脈注射和口服後，化合物 54 在肝臟的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽累積量分別高出 1.57 倍和 2.29 倍。

根據肝臟的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽累積量得知，化合物 54 比化合物 57 擁有較高的生物可利用性。

實施例 J: 化合物鹽類形式的篩選

篩選合適的化合物 54 鹽類形式可以幫助前趨藥物偶合後順式-非鏡像異構物結晶。

方法：

從前趨藥物偶合程序的順式：反式混合物中的順式-非鏡像異構物結晶中發現最佳的 10 個化合物 54 的鹽類形式 (L-酒石酸、琥珀酸、順丁烯二酸、L-蘋果酸、D-蘋果酸，檸檬酸、鹽酸、磷酸、硝酸、甲醇-磺酸)。亦分析化合物 54 甲磺酸鹽在水中的溶解性和穩定性。

結果：

在起始 75 (順式)：25 (反式)的混合物中，甲醇-磺酸鹽，命名為化合物 56，被鑑定為是最佳順式-非鏡像異構物結晶的鹽類形式。單一結晶的甲磺酸鹽類將比例增進到 93(順式)：7 (反式)，相較於琥珀酸鹽的 82(順式)：18 (反式)，或其他完全沒有改進的鹽類。化合物 56 非常溶於水

(>300 毫克/毫升)，劑量溶劑 (30 和 300 毫克/毫升)在室溫下五天仍很穩定 (分解率 < 10%)。

結論：

由順式非鏡像異構物結晶的測試發現，甲醇-磺酸鹽是最佳的鹽類。

實施例 K: 測定在各種動物肝臟微粒體中化合物 56 的動力學常數

分別在雄性及雌性鼠 (CD-1)、大鼠 (史巴克道利)、狗 (比格獵犬)、猴子 (食蟹猴)、土撥鼠、及人類的肝臟微粒體中，比較化合物 56，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的前趨藥物，活化的動力學常數。

方法：

化合物 56 由 P450 細胞色素催化活化至 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的過程，是由實施例 H 所敘述之穀胱甘汰副產物捕捉高壓液態層析分析法所測定。動力學常數 K_m and V_{max} 是利用思馬繪圖酵素動力學軟體 1.1 版所計算而得。衡量催化效率的值(V_{max}/K_m)亦被計算出來。蛋白質濃度是由市售的布拉德福德方法測定。

結果：

動力學研究顯示在不同動物體內化合物 56 的活化情形，包括老鼠、大鼠、狗、猴子、人類和土撥鼠。例如，(V_{max}/K_m)[單位：微升/分鐘/毫克]值分別為 74.8 +/- 7.7 (雄

性) 及 77.5 ± 13.0 (雌性) 於猴子； 10.8 ± 1.2 (雄性) 及 23.2 ± 1.0 (雌性) 於人類；及 31.5 ± 0.8 (雄性) 於土撥鼠。

結論：

微粒體內前趨藥物化合物 56 活化至其原藥物 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的動力常數，隨著不同的動物而有所改變；猴子的最高。因為猴子微粒體前趨藥物的高活化特性，因此以其來進行毒性試驗的研究。土撥鼠的動力常數與人的相似，因此以土撥鼠做為臨床前的有效性試驗。

實施例 I: 正常雄性大鼠的化合物 56 口服生物可利用性評估

順式結構的化合物 4 的 S 對掌異構物之高水溶性甲磺酸鹽，即化合物 56，其在正常雄性大鼠口服生物可利用性被評估。

方法：

為了靜脈注射和口服，化合物 56 可被溶解在水中。
生物可利用性測量步驟：四隻大鼠成一組，注射或口服 30 毫克/公斤 (換算成等量 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤) 的化合物 56，計算 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽肝臟濃度-時間圖的累積值比，再評估其生物可利用性。
肝臟樣品在服藥後 20 分鐘、1、3、5、8、12 及 24 小時取

出。肝臟的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽濃度由測量如實施例 I 所述。

結果：

肝臟的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽濃度-時間圖如圖 3 所示。根據以上的訂義，生物可利用性估計為 42%。此值是實施例 I 中，測量自由鹼生物可利用性的最小值。

結論：

化合物 56 顯現好的生物可利用性。

實施例 M: 以化合物 56 和 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤培養後 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽在肝細胞的累積

在此評估化合物 56 和原藥物 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤在新鮮分離的大鼠肝細胞中產生 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽 (一已知 B 型肝炎病毒聚合酶抑制劑)的能力。

方法：

自有飼食的史巴克道利大鼠(重 250-300 公克)分離出肝細胞，根據 Berry 和 Friend (Berry, M.N. Friend, D.S. *J. Cell Biol.* 43:506-520 (1969)) 修改自 Groen (Groen, A.K. *et al.*, *Eur. J. Biochem* 122:87-93 (1982))的方法。肝細胞 (溼

重 20 毫克/毫升>85% 以錐藍染色法計算存活率) 在 2 毫升含有 20 毫莫耳濃度葡萄糖、1 毫克/毫升 牛血清蛋白及 25 微莫耳濃度 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤前趨藥 (從 25 微莫耳濃度前趨藥在甲醇的儲存溶液稀釋)的克雷布斯重碳酸溶液中培養 4 個小時。在適當的培養時間點 (0、1、2、4 小時)，取出 1600 微升的細胞懸浮液微量樣品，予以離心使肝細胞沈澱。肝細胞沈澱立即在 300 微升的冰氫甲烷中超音波振盪處理，隨即加入 200 微升的水。肝細胞萃取液以艾本德夫離心機在攝氏 4 度離心 20 分鐘，將澄清液移至一新試管中。肝細胞萃取的澄清液真空下揮發至乾燥，再重溶在 200 微升的水中。9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽的濃度以液態層析儀/質譜儀/質譜儀 (負離子型)定量，根據在肝細胞萃取液中加入的確實的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽標準。將 10 微升的樣品注入費諾美奈克斯月神系列 5 微米 C8 管柱 (50x2 毫米) 於 20 毫莫耳濃度氫-氫-二甲基已基胺，10 毫莫耳濃度 丙酸中，以甲醇 20%-64%濃度梯度/5.5 分鐘的時間沖提。API 2000 三重四極質譜儀配合氣動輔助電噴霧介面被用來測量陰離子 (磷酸根離子)，利用多反應監測技術。

結果：

以化合物 56 培養之 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽 0-4 小時累積值 (曲線下面積)為 756 奈莫耳濃度

*小時/公克，而以 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤培養的則是 84 奈莫耳濃度*小時/公克 (圖 4)。

結論：

此結果顯示，在分離的大鼠肝細胞中，化合物 56 產生 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽的效率較 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤為佳。

實施例 N: 口服化合物 4 和 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤後 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的組織分佈情形

化合物 4 [腺嘌呤-2,8-氙，腺嘌呤-2,8-³H]的肝臟特異性與在腎和小腸的 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤 [腺嘌呤-8-氙，腺嘌呤-8-³H]做比較，曾有報導指出 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤在腎和小腸有毒性。

方法：

將等同於 30 毫克/公斤 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤化合物 4 [腺嘌呤-2,8-氙，腺嘌呤-2,8-³H]或 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤 [腺嘌呤-8-氙，腺嘌呤-8-³H]以胃管餵食禁食的大鼠。在 24 小時內的特定時點，測量溶解的肝臟、腎臟、血漿、尿液、紅血球、小腸、小腸內含物及糞便樣品的氙含量。肝臟特異性的計算是將肝臟總氙量時間圖譜與腎臟、小腸、血漿和紅血球做

比較。以高氯酸萃取的肝臟、腎臟、小腸、糞便和尿液的代謝物圖譜由高壓液相層析儀進行分析。

結果：

相較於 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤，化合物 4 在肝臟中產生多出 3.1 倍相等於 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的累積值 (圖形下的面積)，而在相等於 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的量在腎臟 (3.8 倍) 和小腸 (25 倍) 則減少 (圖 5A, 5B, 5C)。在檢測的組織中，化合物 4 和 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤則產生相似的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤：

9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤-單磷酸：9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤-二磷酸 (9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤：9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤-單磷酸鹽：9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤-二磷酸鹽) 比例；在這些組織中，沒有檢驗出完好的前趨藥分子。24 小時後，大部份 (60%) 的完好前趨藥化合物 4 在糞便中被發現。相反的，9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤在腸道內被迅速代謝；43% 的劑量以 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的形式排泄在糞便中。

化合物 4 和 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺

嘌呤的肝臟鎖定指數

化合物	肝臟	腎臟	小腸	肝臟特性 指數 (肝臟/腎臟)	肝臟特性 指數 (肝臟/小 腸)
9-[2-[(雙特戊基氧 甲氧基)磷酸甲氧 基]乙基]腺嘌呤	284	742	3206	0.38	0.09
化合物 4	884	196	118	4.51	7.47
化合物 4/ 9-[2-[(雙 特戊基氧甲氧基)磷 酸甲氧基]乙基]腺 嘌呤 (差異倍數)	3.11	0.26	0.04	11.8	84.38

結論：

這些結果指出，和 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤相比，化合物 4 的肝臟鎖定指數(詳見上表)有很大的改進。因此化合物 4 可能比 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤擁有較佳的安全性和有效性。

實施例 O :: 口服化合物 4 和 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤後 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的血漿和尿液分佈

在一個平行的研究，測量服用化合物 4 和 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤後 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤在血漿和尿液中的含量。

方法：

相等於 30 毫克/公斤 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的化合物 4 或 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤，以胃管餵食禁食的大鼠。進行一氯乙醛衍生反應後，以螢光高壓液態層析儀測量血漿中 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的含量 (0-12 小時)。尿液中 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的含量是在治療 48 小時後測量。

血漿藥含量：9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤在血漿中的測定是以文獻記載的方法(Shaw JP, Louie MS, Krishnamurthy VV, Arimilli MN, Jones RJ, Bidgood AM, Lee WA, & Cundy KC, 藥物代謝與分佈, 25:362-366 (1997))加以改良。血漿 (100 微升)樣品以 2 倍體積的 0.1% 三氟醋酸溶於氬甲烷。接著離心除去沈澱物，將澄清液揮發乾燥。將乾燥的血漿再溶於 200 微升含有 0.34% 一氯乙醛和 100 毫莫耳濃度醋酸鈉酸鹼值 4.5 的衍生反應混合液，於攝氏 95 度放置 40 分鐘。將樣品揮發至乾燥，再溶

於高壓液態層析儀分析的移動相。衍生的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤以高壓液態層析系統 (惠普 1090) 分析，使用貝克曼超球 ODS 4.6 x 150 毫米 (5 微米) 管柱，以 20 分鐘 0-30% 氰甲烷於 20 毫莫耳濃度磷酸鉀酸鹼值 6.2 的梯度沖提。激發和放射的波長分別以 240 奈米及 420 奈米進行螢光的偵測。管柱溫度為攝氏 40 度，流速為 1.5 毫升/分鐘。衍生的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的偵測和定量是與血漿中確實的標準比較，大約在 6 分鐘是被沖提出來。9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤定量的極限為 0.25 微克/毫升。

尿液排出量研究： 尿液中排出量百分比的測定方法，是將之前敘述的步驟 (Russell JW, Marrero D, Whiterock VJ, & Klunk LJ, *J Chromatog*, 572:321-326 (1991)) 加以改良。微量 (0.25-0.5 毫升) 的尿液樣品與添加的標準 (spiked standards)，加入等體積的 17% (體積/體積) 之 50% 一氯乙醛在 100 毫莫耳濃度醋酸鈉 酸鹼值 4.5，置於攝氏 50 度 4 小時。然後離心，澄清液以前段敘述之高壓液相層析方法分析。

結果：

注射化合物 4 後 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤在血漿的 0-12 小時的累積值 (圖形下的面積 $_{0-12h}$) 比注射 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤後的值

低 6 倍 (3.5 與 21.3 奈莫耳*小時/毫升)。注射化合物 4 後 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤血漿 Cmax 值比注射 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤後的值低 13 倍 (0.3 與 4.1 奈莫耳*小時/毫升)。同樣的，注射化合物 4 後的肝臟 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤量與尿液 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤量，比注射 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤後的量低 5 倍 (4.1%劑量與 20.6%劑量)。

結論：

因此，化合物 4 全面降低 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤在體內的含量，致使肝臟和尿液 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤含量降低，所以認為可降低 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤相關的毒性。

實施例 P： 順式 (化合物 56) 和反式 (9-{2-[2,4-反-(s)-(+)-4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二尿草酸磷南-2-基] 甲氧基乙基}腺嘌呤) 兩前驅藥物在人類肝細胞微粒體的活化比較

將 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤前驅藥物，順式 (化合物 56，批次編號 20010093) 及反式 (9-{2-[2,4-反-(s)-(+)-4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二尿草酸磷南-2-基] 甲氧基乙基}腺嘌呤) (批次 20010195) 之活化速率進行比較，以確

定在人類肝臟微粒體中，哪一個前驅藥物幾何異構物之活化效率最佳。

方法：

人類肝臟微粒體 (混合)是購自試管內科技公司 (批號 RQX)。比較性研究是的反應液為 2 毫克/毫升人類肝臟微粒體、100 毫莫耳濃度磷酸二氫鉀、10 毫莫耳濃度穀胱甘汰、100 微莫耳濃度前驅藥物和 2 毫莫耳濃度還原型煙胺腺嘌呤二核苷酸 (用以啟始反應)，利用艾本德夫溫控恒溫混勻器 5436，以速度 6，在攝氏 37 度反應 5 分鐘。以 60% 甲醇終止反應。根據實施例 8 (人類肝臟微粒質在試管內的活化方法)所敘述的方法為 L-谷胱甘-L-(S-(3-氧-3-(3-氯苯)丙基)半胱氨酸基甘氨酸定量。此物是副產物 3-氯-苯基乙烯基酮加了穀胱甘汰的化合物。

結果：

順式(化合物 56)和反式前驅藥物(9-{2-[2,4-反-(s)-(+)-4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二尿草酸磷南-2-基]甲氧基乙基}腺嘌呤)的立體化學純度和活化速率如下表所示。結果顯示，順式前驅藥物 (化合物 56)被人類肝臟微粒體活化的速率比反式的被活化更有效率。反式(9-{2-[2,4-反-(s)-(+)-4-(3-氯苯基)-2-氧-1,3,2-二尿草酸磷南-2-基]甲氧基

乙基}腺嘌呤)的活化低於可測量值的極限(0.05 奈莫耳/毫克/分鐘)。

<u>化合物</u>	<u>立體化學純度</u>	<u>活化速率 (奈莫耳/毫克/分鐘)</u>
順式-	98.6% 順式/ 1.4% 反式	0.45 ± 0.01
反式-	1.6% 順式/ 98.4% 反式	≤ 0.05

結論：

因此，化合物 56 被選為最佳的前驅藥物之幾何異構物，根據的是化合物 56 在人類肝臟微粒質的生物活化速率最高。

實施例 Q: 自大鼠肝細胞分離的無毒性副產物

此研究是用純化的大鼠肝細胞進行，是在正常和 CYP3A4 誘導的原生大鼠肝細胞中，評估化合物 4 及其代謝物對肝臟毒性係數的影響，並與乙醯基氯基苯比較。乙醯基氯基苯是一已知藥物，其肝臟微粒質代謝物會造成急性傷害。

方法：

從正常或事先以地塞米松處理過的大鼠體內，分離出新鮮的肝細胞 (根據實施例 13 所敘述的方法)。雄性史巴

克道利大鼠以地塞米松誘導，以增加 CYP3A4 酵素的量，藉以加強化合物 4 的代謝至最大限度。將體重 280-310 公克的正常餵飽的史巴克道利大鼠，以腹腔注射方式注入 50 毫克/公斤的地塞米松，一天一次，共 4 天。地塞米松是購自適馬化學公司(批次編號 119H1328)，並調配於玉米油(適馬批次編號 107H1649)使成懸浮液，濃度 50 毫克/毫升)。在第五天，自大鼠體內分離出肝細胞。將新鮮分離的肝細胞，以化合物 4 (250 微莫耳濃度和 1 毫莫耳濃度)或乙醯基氯基苯(1-10 毫莫耳濃度)在懸浮檢驗中處理 6 小時。穀胱甘汰含量的效應是由 DTNB (艾爾曼試劑)的方法檢測，存活率是由錐藍排除檢測法和肝臟酵素漏出檢測(乳酸去氫酶，天門氨酸基轉移酶)。滲漏至培養液的乳酸去氫酶和天門氨酸基轉移酶，是以適馬(#500 和#505)比色檢驗試劑組測量。兩項檢測的程序，均可在試管內和在微滴定盤進行。

結果：

以 3 毫莫耳濃度或 10 毫莫耳濃度之乙醯基氯基苯處理後，穀胱甘汰被耗盡，以錐藍染色法測定，存活率下降至 5%，不論是正常和地塞米松誘導的大鼠肝細胞，酵素漏出量均增加兩倍以上。在正常肝細胞，化合物 4 處理 (1 毫莫耳濃度)沒有明顯降低穀胱甘汰的量，也沒有明顯改變存活率或肝酵素滲漏。經過乙醯基氯基苯誘導 2 小時後的

大鼠肝細胞，化合物 4 處理 (250 微莫耳濃度和 1 毫莫耳濃度)造成穀胱甘汰量明顯的降低 (250 微莫耳濃度=下降 50%，1 毫莫耳濃度化合物 4>下降 95%)，然而，在穀胱甘汰耗盡後，存活率和肝酵素漏出量無明顯的改變。

結論：

這些研究顯示，在試管中以非常高劑量的化合物 4 處理後，化合物 4 副產物會降低 CYP3A4 誘導的大鼠肝細胞內穀胱甘汰含量。然而，不像乙醯基氯基苯，化合物 4/代謝物不會對穀胱甘汰耗盡後的肝細胞直接產生毒性。

實施例 R: 化合物 4 在大鼠體內的藥物動力學

將化合物 4 (一 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的環狀前驅藥物)與 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤，以口服方式餵食大鼠，並比較兩者的藥物動力學數據。

方法：

以胃管餵食大鼠 (每時間點 n=4) 服用 30 毫克/公斤 (換算成 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤等量) 的前驅藥物化合物 4 和 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤。分別在投藥後 0 (投藥前)、0.33、1、3、5、8 和 12 小時以高壓液態層析儀和螢光偵側，測定完好的前驅藥物、代謝物 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤和個別的單酸

在血漿中的含量。以非分隔分析濃度與時間的曲線，計算出藥物動力學參數。

結果：

大鼠口服 30 毫克/公斤之化合物 4 (換算成等量 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤)後，在血漿中檢驗到化合物 4 和其降解的產物 9-{2-[1-{(3-氯苯)-1-丙基-3-脛基}磷酸基甲氧基]乙基}腺嘌呤和 9-[2-(硫酸甲氧基)乙基]腺嘌呤的存在。在血漿中，化合物 4、9-{2-[1-{(3-氯苯)-1-丙基-3-脛基}磷酸基甲氧基]乙基}腺嘌呤和 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的半生期分別大約為 3.2、3.1 和 5.5 小時。在 T_{max} 為 5 小時，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤之 C_{max} 為 0.11 微克/毫升。12 小時的累積值 (圖形下的面積)為 0.94 毫克*小時/毫升。大鼠口服 30 毫克/公斤之 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤 (換算成等量 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤)後，血漿中只檢驗到 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤，其在血漿中的半生期 6.1 小時。在 T_{max} 為 20 分鐘，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤之 C_{max} 為 1.11 微克/毫升。12 小時的累積值 (圖形下的面積)為 5.83 毫克*小時/毫升。

結論：

與 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤相比，當給大鼠服用前驅藥物化合物 4，血漿累積值計量

的 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤全身性暴露，且 $C_{\max}$ 值大幅下降。在血漿中偵測到完好的化合物 4，但 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤則沒有，這與文獻 (Noble *et al.*, *Drugs* 58:3 (1999)) 的報導相符合，其宣稱 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤迅速被水解，在細胞內沒被偵測到。這些結果指出，完好的前驅藥物在體內循環時間較久，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的全身性暴露被減到最低，因此化合物 4 比 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤擁有更佳的藥物動力學特性。

實施例 S： 狗體內化合物 4 的藥物動大學。

在比格獵犬中測量化合物 4 的藥物動力學和口服生物可利用性，並與 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤的文獻報告做比較。

方法：

給雄性比格獵犬 (4 隻)，分別靜脈注射和口服 8 和 40 毫克/公斤 (相等於前驅藥物的劑量) 之溶於聚乙二醇 400 的化合物 4，於投藥後 5、15、30、45 分鐘和 1、2、4、6、8、12 和 24 小時採集血液樣本。此外，在 0-12、12-24、24-48 和 48-72 小時區間內收集尿液。以液態層析儀-質譜儀/質譜儀測量血漿和尿液中完好化合物 4 和 9-[2-(磷酸基

甲氧基)乙基]腺嘌呤。以非分隔分析濃度與時間的曲線，計算出藥物動力學係數。亦觀察動物疾病和死亡的徵兆。

結果：

比格獵犬對化合物 4 的耐受性良好，並無任何疾病和死亡的徵兆。靜脈注射化合物 4 後，血漿中完好化合物 4 的濃度呈非指數的線下降，平均末相排除半生期 $t_{1/2}$ 為 0.8 小時。血漿中化合物 4 的清除為 1.77 公升/小時/公斤，以分佈體積 (V_{ss}) 1.70 公升/公斤廣泛的分散。平均滯留時間 (MRT_{iv}) 估計為 1.0 小時。以靜脈注射而言，30% 的完好化合物 4 排泄在尿液中，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤只有 2%。而口服，化合物 4 被迅速吸收，在 0.8 小時 (T_{max}) 時，平均最高血漿濃度 (C_{max}) 為 10.2 微克/毫升 (~24 微莫耳濃度)。p.o. 投藥的末相半生期 $t_{1/2}$ 為 1.0 小時。以 p.o. 投藥的方式而言，40% 的完好前驅藥物排泄在尿液中，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤只有 1.7%。當 T_{max} 為 1.4 小時，化合物 4 口服後，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的平均最高血漿濃度 (C_{max}) 為 0.24 微克/毫升 (~0.88 微莫耳濃度)。口服前驅藥物後，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的半生期為 5.4 小時。化合物 4 的口服生物可利用性 (OBAV) 估計為 112% 和 82%，分別根據劑量歸一化口服和靜脈注射化合物 4 的累積性 (圖形下的面積) 比例和尿液排泄量。

結論：

在比格獵犬中，化合物 4 迅速被吸收 ($T_{\max}=0.81$ hr)，並且口服生物可利用性很高 (%F= $\sim 100\%$)。與 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤於狗的文獻報告 (Cundy *et al.*, *J. Pharm Sci.* 86:12 (1997)) 相比較，以劑量歸一的血漿累積值量測 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的全身性暴露量，服用前驅藥物化合物 4 的血漿累積值減少 18.8 倍 (9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤之 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤累積值=10.9，相對於化合物 4 的 0.58)。完好化合物 4 在血漿中被觀察到，而 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤據報導沒有被偵測到。這些結果指出，完好的前驅藥物在體內循環時間較久，9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤的全身性暴露被減到最低，因此化合物 4 比 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤擁有最佳的藥物動力學特性。

【圖式簡單說明】

圖 1 描述人類肝臟微粒體中酮康唑依賴抑制化合物 4 之活化。

圖 2a 描述靜脈注射 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽後肝臟中的濃度。

圖 2b 描述口服 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽

後肝臟中的濃度。

圖 3 描述 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽在肝臟中藥物濃度-時間的關係來觀察口服化合物 56 後生物可利用率。

圖 4 描述以化合物 56 及 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤處理後 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽在老鼠肝臟細胞堆積的狀況。

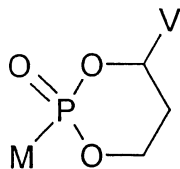
圖 5a 描述化合物 4 及 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤在肝臟組織的分佈。

圖 5b 描述化合物 4 及 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤在腎臟組織的分佈。

圖 5c 描述化合物 4 及 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤在小腸組織中的分佈。

伍、中文發明摘要：

結構式 I 的前驅藥物、其應用、其中間產物 及其製造方法在此敘述：

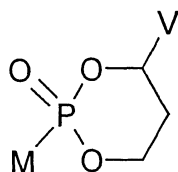


分子式 1

其中：M 和 V 彼此順式，並且 MPO_3H_2 是選自由 9-(2-磷醯甲氧基乙基)腺嘌呤、(R)-9-(2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(2-磷醯甲氧基乙基)鳥嘌呤、9-(2-磷酸基甲氧基乙基氧基)腺嘌呤、9-(2-磷醯甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)鳥嘌呤和(S)-9-(3-氟-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤等所組成族群的磷酸；V 是選自由苯基、2-嘧啶、3-嘧啶、4-嘧啶、2-呋喃基、3-呋喃基、2-塞吩基和 3-塞吩基等所組成的族群，全可選擇性的以 1-3 個氟、氯、溴、一個至三個碳的烷基、三氟甲基和氧 R^6 等取代； R^6 是選自由一個至三個碳的烷基和三氟甲基所組成的族群；及藥學上可接受的鹽類。

陸、英文發明摘要：

Prodrugs of Formula I, their uses, their intermediates, and their method of manufacture are described:



Formula 1

wherein:

M and V are *cis* to one another and MPO_3H_2 is a phosphonic acid selected from the group consisting of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine, (R)-9-(2-phosphonylmethoxy propyl)adenine, 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)guanine, 9-(2-phosphonylmethoxy ethyloxy)adenine, 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)-2,6-diaminopurine, (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine, (S)-9-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine, 9-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)guanine, and (S)-9-(3-fluoro-2-phosphonyl methoxypropyl)adenine;

V is selected from a group consisting of phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, and 3-thienyl, all optionally substituted with 1-3 substituents

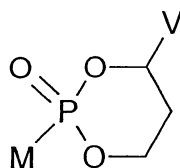
selected from a group consisting of F, Cl, Br, C1-C3 alkyl, CF₃ and OR⁶;

R⁶ is selected from the group consisting of C1-C3 alkyl, and CF₃;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

拾、申請專利範圍：

1. 結構式 I 的化合物：



結構式 I

其中：

M 和 V 彼此順式，並且 MPO_3H_2 是選自 9-(2-磷醯甲氧基乙基)腺嘌呤、R-9-(2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(2-磷醯甲氧基乙基)鳥嘌呤、9-(2-磷醯甲氧基乙氧基)腺嘌呤、9-(2-磷醯甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)鳥嘌呤和(S)-9-(3-氟-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤等所組成的族群的磷酸；

V 是選自由苯基、2-嘧啶、3-嘧啶、4-嘧啶、2-呋喃基、3-呋喃基、2-塞吩基和 3-塞吩基等所組成的族群，全可選擇性的以 1-3 個氟、氯、溴、一個至三個碳的烷基、三氟甲烷和 OR^6 等取代；

R^6 是選自由一個至三個碳烷基和三氟甲烷所組成的族群；

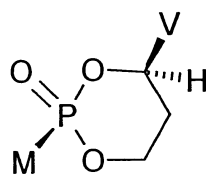
及藥學上可接受的鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物中， MPO_3H_2 是選自由 9-(2-膦醯甲氧基乙基)腺嘌呤和(R)-9-(2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤所組成的族群。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物中，V 是選自由苯基、3-嘧啶和 4-嘧啶等所組成的族群，全可選擇性的以 1-2 個氟、溴、氯、甲基、甲氧基和三氟甲烷基等取代；

4. 如申請專利範圍第 2 項所述之化合物中，V 是選自 4-嘧啶、2-噻苯基和 3-氯苯基所組成的族群。

5. 結構式 II 的化合物：



結構式 II

其中：

MPO_3H_2 是選自由 9-(2-膦醯甲氧基乙基)腺嘌呤、(R)-9-(2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(2-膦醯甲氧基乙基)鳥嘌呤、9-(2-膦醯甲氧基乙基氧基)腺嘌呤、9-(2-膦醯甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)鳥嘌呤和(S)-9-(3-氟-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤等所組成族群的磷酸；

V 是選自由苯基、2-嘧啶、3-嘧啶、4-嘧啶、2-呋喃基、3-呋喃基、2-塞吩和 3-塞吩基等所組成的族群，全可選擇性的以氟、氯、溴、一個至三個碳的烷基、三氟甲烷和 OR^6 所取代；

R^6 是由選自由一個至三個碳的烷基和三氟甲烷所組成的族群；

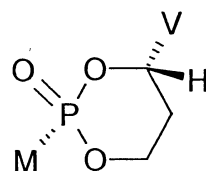
及藥學上可接受的鹽類。

6. 如申請專利範圍第 5 的化合物中，是選自由 9-(2-磷醯甲氧基乙基)腺嘌呤和(R)-9-(2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤等所組成的族群。

7. 如申請專利範圍第 5 項所述之化合物中，V 是選自由苯基、3-嘧啶和 4-嘧啶所組成的族群，全可選擇性的以氟、溴、氯、甲基、甲氧基和三氟甲烷基所取代。

8. 如申請專利範圍第 6 項所述之化合物中，V 是選自由 4-嘧啶、2-噻苯基和 3-氯苯基所組成的族群。

9. 結構式 III 的化合物：



III

其中：

MPO₃H₂ 是選自由 9-(2-膦醯甲氧基乙基)腺嘌呤、(R)-9-(2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(2-膦醯甲氧基乙基)鳥嘌呤、9-(2-膦醯甲氧基乙基氧基)腺嘌呤、9-(2-膦醯甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷酸基-甲氧基丙基)胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)鳥嘌呤和(S)-9-(3-氟-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤等所組成的族群的磷酸；

V 是選自由苯基、2-嘧啶、3-嘧啶、4-嘧啶、2-呋喃基、3-呋喃基、2-塞吩基和 3-塞吩基所組成的族群，全可選擇性的以氟、氯、溴、一個至三個碳的烷基、三氟甲基和 R⁶ 氧基所取代；

R⁶ 是選自一至三個碳的烷基和三氟甲基等所組成的族群；

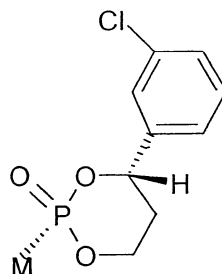
及藥學上可接受的鹽類。

10. 如申請專利範圍第 9 項所述之化合物中，是選自由 9-(2-膦醯甲氧基乙基)腺嘌呤和(R)-9-(2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤所組成的族群。

11. 如申請專利範圍第 9 項所述之化合物中，V 是選自由苯基、3-嘧啶和 4-嘧啶所組成的族群，全可選擇性的以 1-2 個氟、溴、氯、甲基、甲氧基和三氟甲烷基所取代。

12. 如申請專利範圍第 10 項所述之化合物中，V 是選自由 4-嘧啶、2-噻苯基和 3-氯苯基所組成的族群。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之結構式 IV 的化合物：



結構式 IV

其中：

MPO_3H_2 是 9-(2-磷鹽甲氧基乙基)腺嘌呤；

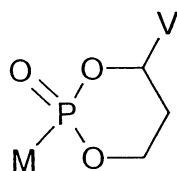
及藥學上可接受的鹽類。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述之化合物是選自由醋酸、氫溴酸、鹽酸、檸檬酸、蘋果酸、甲烷磺酸、硝酸、磷酸、琥珀酸、硫酸和酒石酸等，所產生的藥學上可接受的鹽類族群。

15. 如申請專利範圍第 14 項所述之化合物是選自由甲烷磺酸和琥珀酸等，所產生的藥學上可接受的鹽類族群。

16. 如申請專利範圍第 15 項所述之鹽類化合物是由甲烷磺酸所形成。

17. 一種以服用結構式 I 化合物，做為治療動物肝臟疾病的方法：



結構式 I

其中：

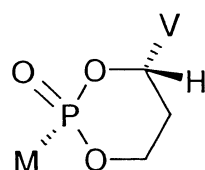
M 和 V 彼此順式，並且 MPO_3H_2 是選自 9-(2-膦酯甲氧基乙基)腺嘌呤、(R)-9-(2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(2-膦酯甲氧基乙基)鳥嘌呤、9-(2-膦酯甲氧基乙基氧基)腺嘌呤、9-(2-膦酯甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)鳥嘌呤和(S)-9-(3-氟-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤等所組成的族群的磷酸；

V 是選自由苯基、2-嘧啶、3-嘧啶、4-嘧啶、2-呋喃基、3-呋喃基、2-塞吩基和 3-塞吩基等所組成的族群，全可選擇性的以 1-3 個氟、氯、溴、一個至三個碳的烷基、三氟甲基和氧 R^6 等取代；

R^6 是選自由一個至三個碳的烷基和三氟甲基烷所組成的族群；

及藥學上可接受的鹽類。

18. 如申請專利範圍第 17 項所述之方法中，動物被導入的是一種結構式 III 的化合物。



結構式 III

及藥學上可接受的鹽類。

19. 如申請專利範圍第 17 項所述之方法中，所謂的肝臟疾病是選自由病毒感染和肝癌所組成的族群。

20. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法中，所謂的肝臟疾病是 B 型肝炎。

21. 如申請專利範圍第 20 項所述之方法中， MPO_3H_2 是 9-(2-膦醯甲氧基乙基)腺嘌呤，而 V 是選自由 4-嘧啶、2-噁苯基和 3-氯苯基所組成的族群。

22. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法中，所指的肝臟疾病是 C 型肝炎。

23. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法中，所指的 MPO_3H_2 是 9-(2-膦醯甲氧基乙基)腺嘌呤，而 V 是選自由 4-嘧啶、2-噁苯基和 3-氯苯基所組成的族群。

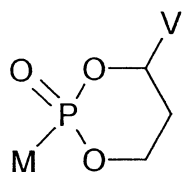
24. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法中，所指的肝臟疾病是肝細胞惡性腫瘤。

25. 如申請專利範圍第 24 項所述之方法中， MPO_3H_2 是 9-(2-膦醯甲氧基乙基)腺嘌呤，而 V 是選自由 4-嘧啶、2-噁苯基和 3-氯苯基所組成的族群。

26. 如申請專利範圍第 18 項所述之方法中，所指的肝臟疾病是腸的惡性腫瘤。

27. 如申請專利範圍第 26 項所述之方法中， MPO_3H_2 是 9-(2-膦酯甲氧基乙基)腺嘌呤，而 V 是選自由 4-嘧啶、2-噻苯基和 3-氯苯基所組成的族群。

28. 一種藉由導入結構式 I 化合物以提升治療指數的方法：



結構式 I

其中：

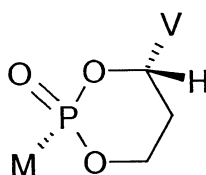
M 和 V 彼此順式，並且 MPO_3H_2 是選自由 9-(2-膦酯甲氧基乙基)腺嘌呤、(R)-9-(2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(2-膦酯甲氧基乙基)鳥嘌呤、9-(2-膦酯甲氧基乙基氧基)腺嘌呤、9-(2-膦酯甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷酸基-甲氧基丙基)胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)鳥嘌呤和 (S)-9-(3-氟-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤等所組成族群的磷酸；

V 是選自由苯基、2-嘧啶、3-嘧啶、4-嘧啶、2-呋喃基、3-呋喃基、2-塞吩基和 3-塞吩基等所組成的族群，全可選擇性的以 1-3 個氟、氯、溴、一個至三個碳的烷基、三氟甲基和氧 R^6 等取代；

R^6 是選自由一個至三個碳的烷基和三氟甲基烷所組成的族群；

及藥學上可接受的鹽類。

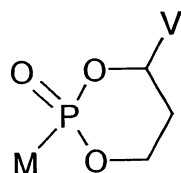
29. 如申請專利範圍第 28 項所述之方法中，所指的是結構 III 的化合物：



結構式 III

及藥學上可接受的鹽類。

30. 一種藉導入結構式 I 化合物以治療肝臟病毒感染的方法：



結構式 I

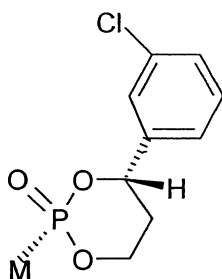
及藥學上可接受的鹽類和其他抗病毒藥物。

31. 如申請專利範圍第 30 項所述之方法中，所指的抗病毒藥物是選自由拉米夫定、恩地卡韋、鳥環核苷、貝塔-D-2-羥甲基-5-(2,6-雙氫蝶呤-9-yl)-1,3-杜沙蘭(抗人類先天免疫不全病毒新藥)、克拉夫定、無環鳥糞蝶呤核苷類似物、貝塔-L-2'-脫氧胸腺密啶、貝塔-L-2'-去氧胞密啶的顯氨酸藥物前驅物衍生物、ACH 126,443、無環鳥糞蝶呤核苷

類似物、洛布卡韋、磷甲酸、磷醯基醋酸、甲型干擾素和長效型甲型干擾素所組成的族群。

32. 如申請專利範圍第 30 項所述之方法中，所指的病毒感染是 B 型肝炎。

33. 一種藉由導入一結構式 IV 化合物以治療病毒感染的方法。



結構式 IV

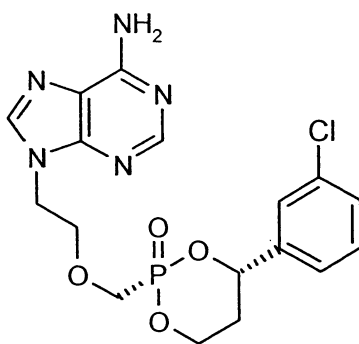
及藥學上可接受的鹽類；

和其他抗病毒藥物選自由拉米夫定、恩地卡韋、鳥環核苷、貝塔-D-2-羥甲基-5-(2,6-雙氫嘧啶-9-yl)-1,3-杜沙蘭、克拉夫定、無環鳥糞嘧啶核苷類似物、貝塔-L-2'-脫氧胸腺密啶、貝塔-L-2'-去氧胞密啶的顯氨酸藥物前驅物衍生物、L-2',3'-雙去氧-2',3'-雙去氫-5-氟代胞密啶、2-氫磷醯甲基乙基嘧啶類似物、洛布卡韋、磷甲酸、磷醯基醋酸、甲型干擾素和長效型甲型干擾素所組成的族群。

34. 如申請專利範圍第 33 項所述之方法中，所指的病毒感染是 B 型肝炎，而抗病毒藥物是選自由拉米夫定、恩地卡韋、鳥環核苷、塔-D-2-羥甲基-5-(2,6-雙氫嘧啶

-9-yl)-1,3-杜沙蘭、克拉夫定、無環鳥糞嘌呤核苷類似物、
 貝塔-L-2'-脫氧胸腺密啶、貝塔-L-2'-去氧胞密啶的嘧啶酸
 藥物前驅物衍生物和 L-2',3'-雙去氧-2',3'-雙去氫-5-氟代胞
 密啶等所組成的族群，及藥學上可接受的鹽類。

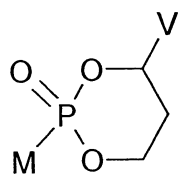
35. 如申請專利範圍第 34 項所述之方法中，結構 IV
 的化合物是：



和所指的抗病毒藥物是拉米夫定，及藥學上可接受的
 鹽類。

36. 如申請專利範圍第 33 項所述之方法中，抗病毒
 藥物是選自由甲型干擾素和長效型甲型干擾素所組成的族
 群。

37. 結構式 I 化合物擁有藥效的藥物組成：



結構式 I

其中：

M 和 V 彼此順式，並且 MPO_3H_2 是選自由 9-(2-膦醯甲氧基乙基)腺嘌呤、(R)-9-(2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(2-膦醯甲氧基乙基)鳥嘌呤、9-(2-膦醯甲氧基乙基氧基)腺嘌呤、9-(2-膦醯甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)鳥嘌呤和 (S)-9-(3-氟-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤等所組成族群的磷酸；

V 是選自由苯基、2-嘧啶、3-嘧啶、4-嘧啶、2-呋喃基、3-呋喃基、2-塞吩基和 3-塞吩基等所組成的族群，全可選擇性的以 1-3 個氟、氯、溴、一個至三個碳的烷基、三氟甲基和氧 R^6 等取代；

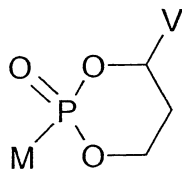
R^6 是選自由一個至三個碳的烷基和三氟甲基所組成的族群；

及藥學上可接受的鹽類，和抗病毒藥物的藥學有效性，或鹽類，和藥學上可接受的補形藥。

38. 如申請專利範圍第 33 項所述之方法中，所指的抗病毒藥物和所指的結構式 IV 化合物是分開來導入的。

39. 如申請專利範圍第 33 項所述之方法中，所指的抗病毒藥物和所指的結構式 IV 化合物是同時導入的。

40. 結構式 I 化合物擁有藥效的藥物組成：



結構式 I

其中：

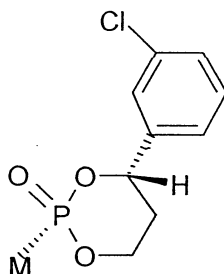
M 和 V 彼此順式，並且 MPO_3H_2 是選自由 9-(2-膦酯甲氧基乙基)腺嘌呤、(R)-9-(2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(2-膦酯甲氧基乙基)鳥嘌呤、9-(2-磷酸基甲氧基乙基氧基)腺嘌呤、9-(2-膦酯甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤、(S)-1-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)胞嘧啶、(S)-9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤、9-(3-羥基-2-磷酸基甲氧基丙基)鳥嘌呤和(S)-9-(3-氟-2-磷酸基甲氧基丙基)腺嘌呤等所組成族群的磷酸；

V 是選自由苯基、2-嘧啶、3-嘧啶、4-嘧啶、2-呋喃基、3-呋喃基、2-塞吩基和 3-塞吩基等所組成的族群，全可選擇性的以 1-3 個氟、氯、溴、一個至三個碳的烷基、三氟甲基和氧 R^6 等取代；

R^6 是選自由一個至三個碳的烷基和三氟甲基所組成的族群；

及藥學上可接受的鹽類，和抗病毒藥物的藥學有效性，或鹽類，和藥學上可接受的補形藥。

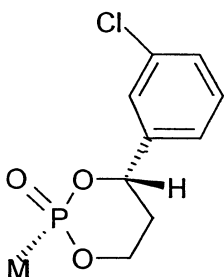
41. 如申請專利範圍第 40 項所述之藥學組成中，所指的結構式 I 化合物是結構 IV 化合物。



結構式 IV

及藥學上可接受的鹽類。

42. 一種導入結構 IV 化合物以治療肝癌的方法：



結構式 IV

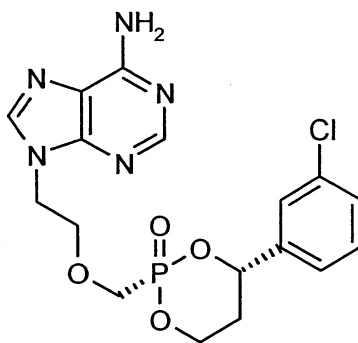
及藥學上可接受的鹽類，和其他溶癌藥物。

43. 如申請專利範圍第 42 項所述之方法中，所指的溶癌藥物是選自由白消安、卡鉑、順鉑、米鉑、替莫唑胺、塞替派、美法侖、異環磷硫胺、環磷硫胺、苯丁酸氮芥、阿黴素、杜黴素、表阿黴素、伊達比星、普卡黴素、凡黴素、更生黴素、健擇、氟尿苷、氟尿嘧啶、巯嘌呤、硫代鳥嘌呤、甲氨蝶呤、絲裂黴素、依託泊苷、紫杉醇、歐洲紫杉醇、伊立替康、拓撲替康和路洛替康所組成的族群。

44. 如申請專利範圍第 42 項所述之方法中，所指的癌症是肝細胞惡性腫瘤。

45. 如申請專利範圍第 44 項所述之方法中，所指的溶癌藥物是選自由阿黴素、健擇、伊立替康和順鉑所組成的族群。

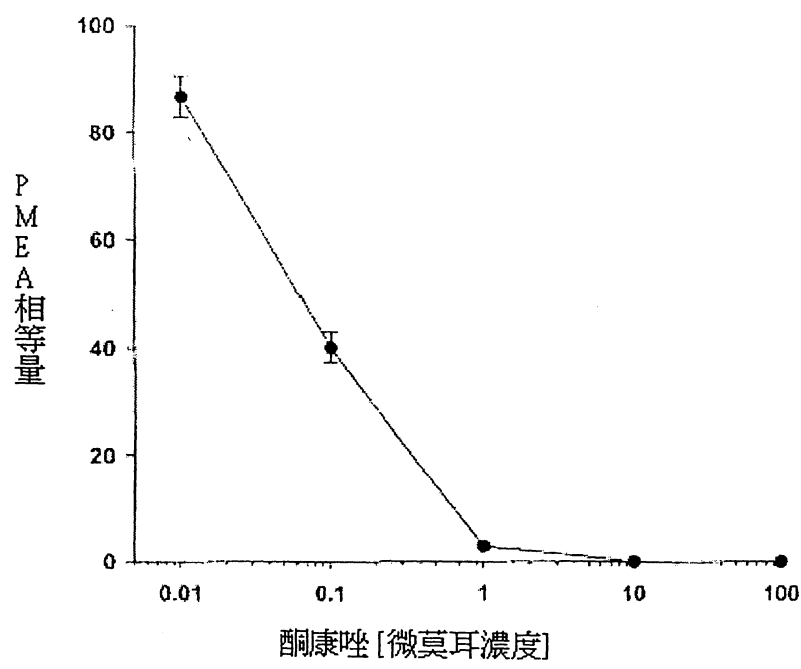
46. 如申請專利範圍第 42 項所述之方法中，所指的結構 IV 化合物是：



及藥學上可接受的鹽類。

拾壹、圖式：

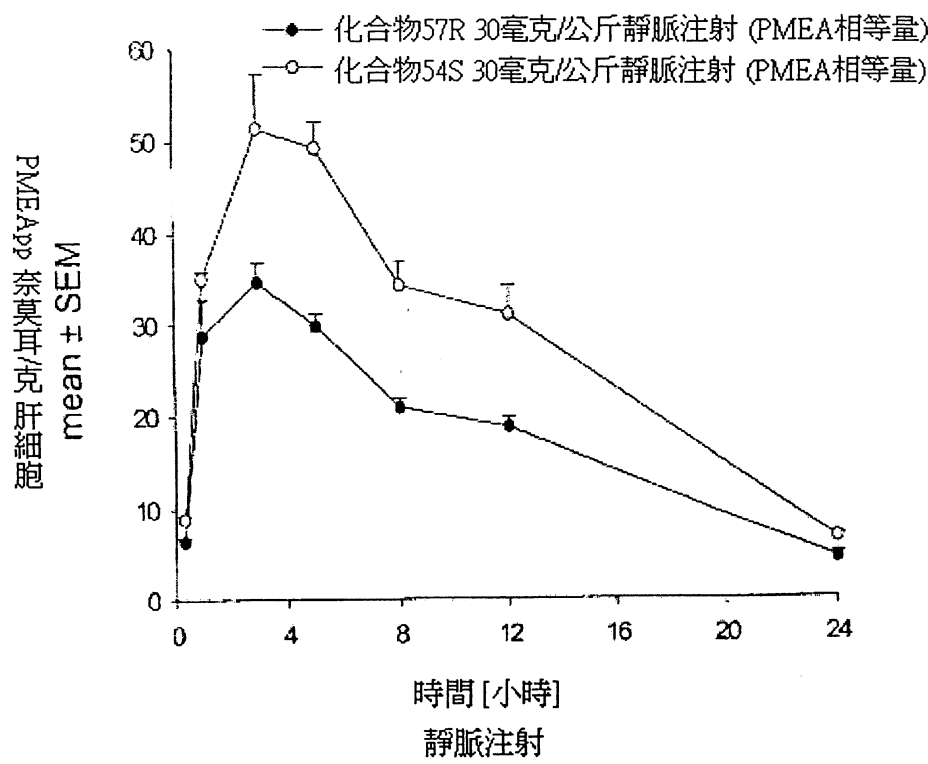
酮康唑抑制化合物 4 活化於人類肝臟微粒質



PMEA= 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤

圖 1

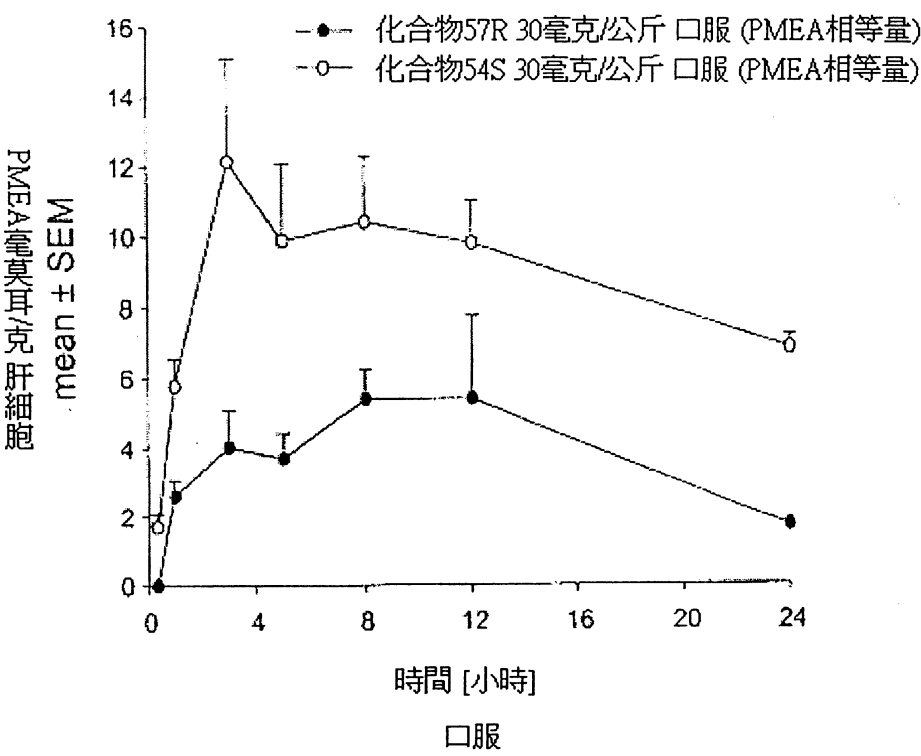
投藥後肝臟 9-[2-(磷酸基 甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽含量



PMEApp = 9-[2-(磷酸基 甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽

圖 2a

口服藥物後肝臟9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽
含量



PMEA = 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤

圖 2b

肝臟濃度—9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽的時間曲線圖

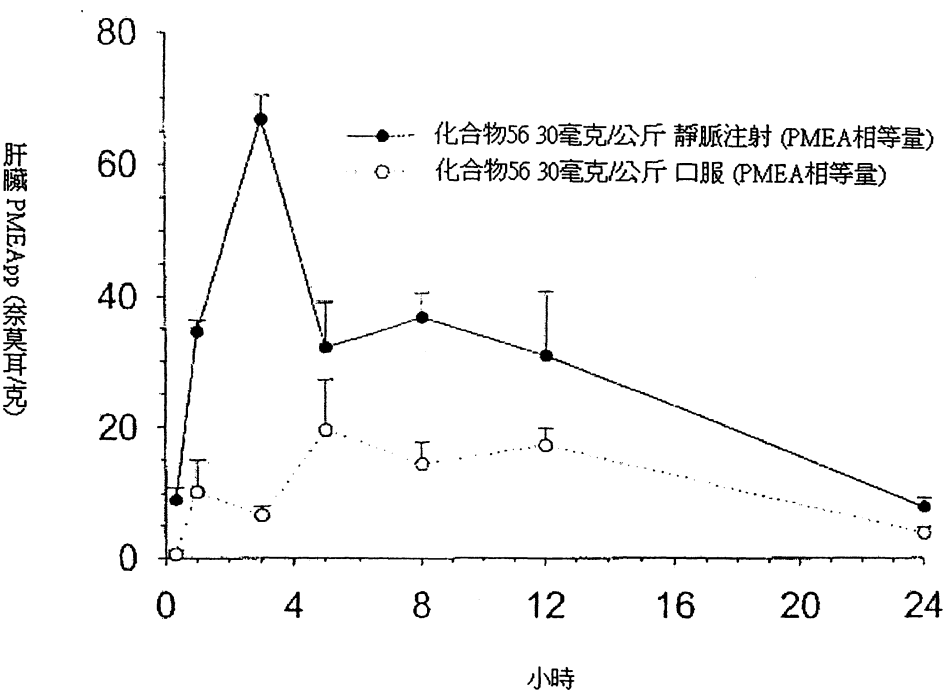


圖 3

大鼠肝細胞內 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤二磷酸鹽累
積值

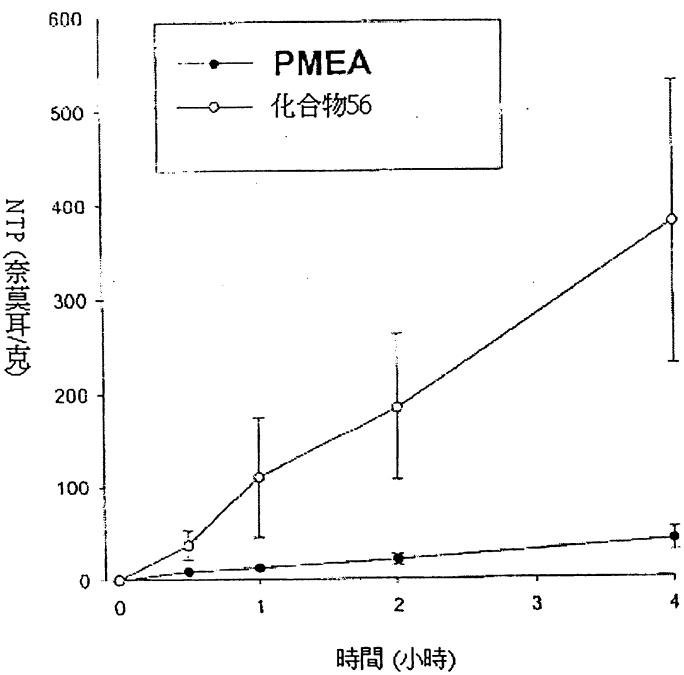


圖 4

肝組織分佈

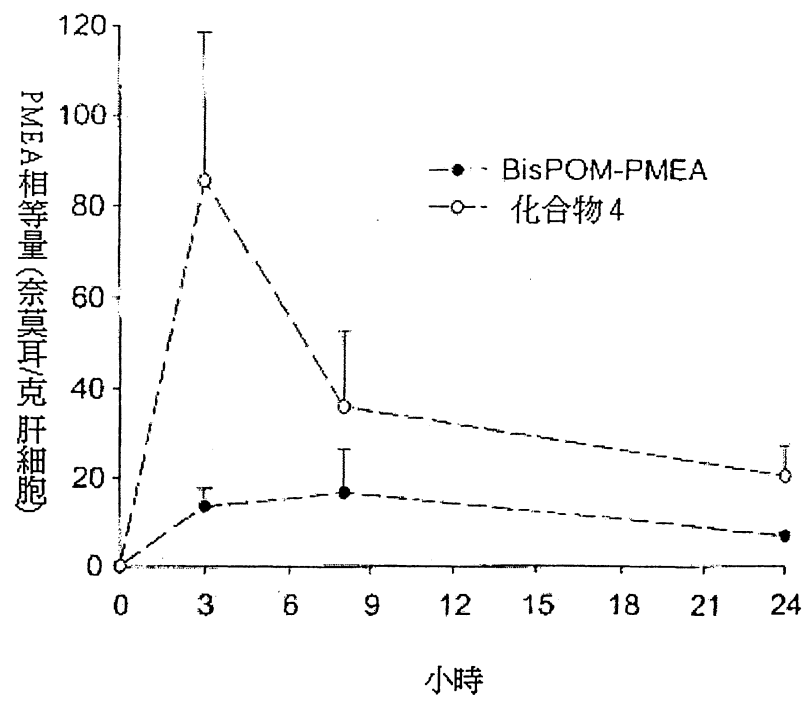


圖 5a

腎組織分佈

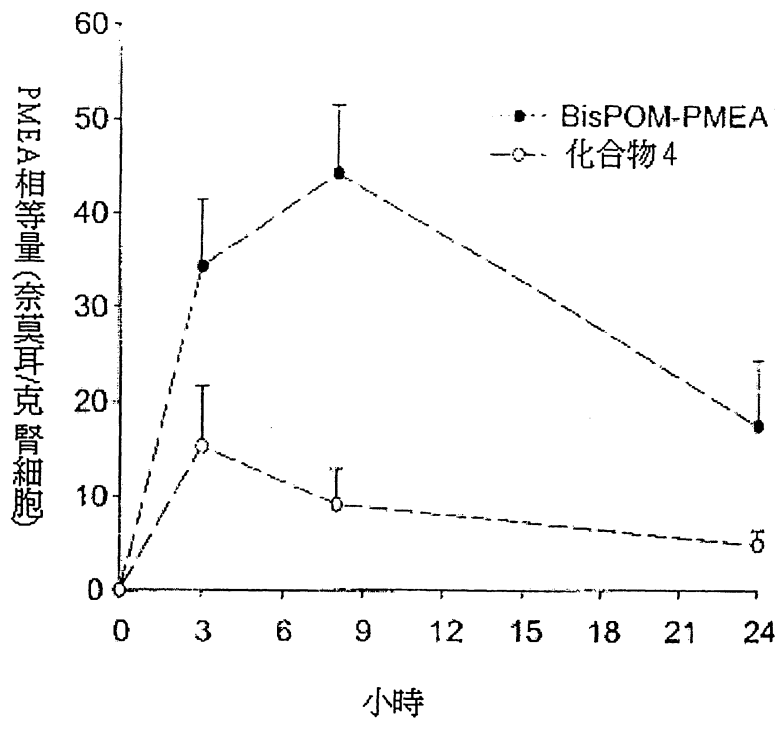
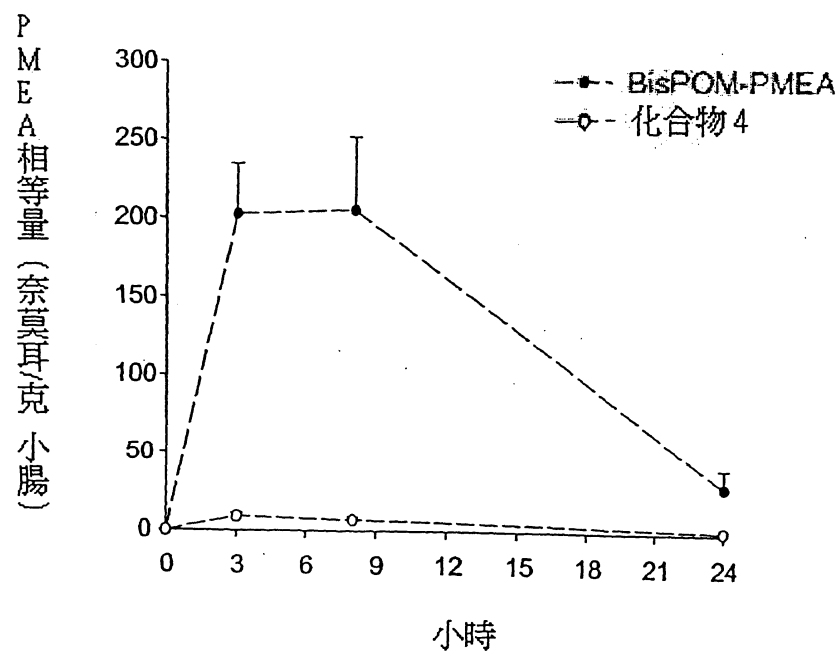


圖 5b

小腸組織分佈



BisPOM-PMEA = 9-[2-[(雙特戊基氧甲氧基)磷酸甲氧基]乙基]腺嘌呤
PMEA = 9-[2-(磷酸基甲氧基)乙基]腺嘌呤

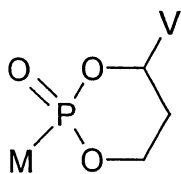
圖 5c

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



分子式 1