

嘉南藥理學院專題研究計畫成果報告

計畫名稱：Acyclovir 前驅藥之合成及評估

計畫編號：CNPH-88-04

執行期間：民國 87 年 9 月 1 日至 88 年 6 月 30 日

計畫類別： 個別型計畫

整合型計畫

主持人：王 四 切

總計畫主持人：

共同主持：

子計畫主持人：

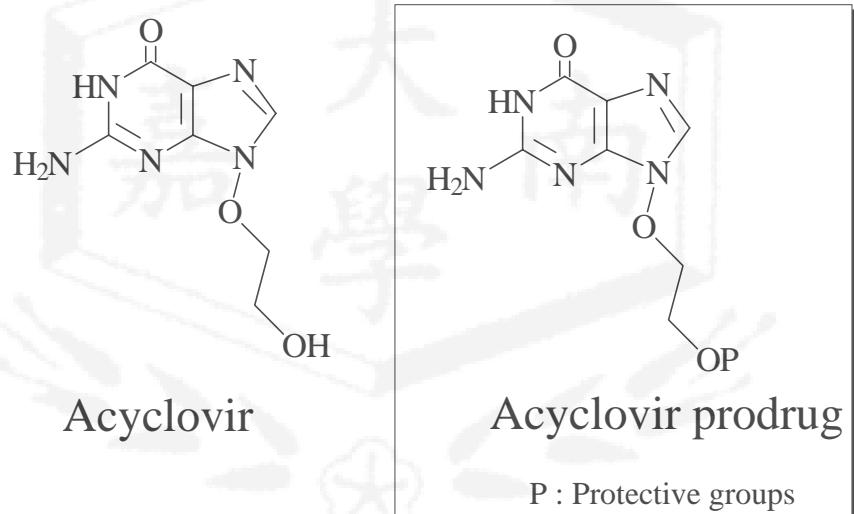
協同研究：

協 同 研 究：

中 華 民 國 88 年 11 月 30 日

一. 研究計劃之背景與目的：

Acyclovir^(2~4)是一種廣為運用之抗病毒製劑、尤其對病人而言具有相當療效。但由於其物理化學性質之關係、藥品極性較低、導致其溶離之不良以至於其藥品之吸收不良、亦即、其生體可用率很低(約 20%)。有鑑於此、本計劃中將合成一系列 Acyclovir 之前驅藥、以增加此藥的水溶性、進而提升其溶離程度及生體可用率。本實驗將初步使用 Acyclovir 和 glycine 之合成物來作為 Acyclovir 之 prodrug。除此合成步驟之外、本計劃也將從事 prodrug 之評估、其實驗內容包括 O/W partition coefficient、藥物安定性研究以及前驅藥之血中分解動力學等。

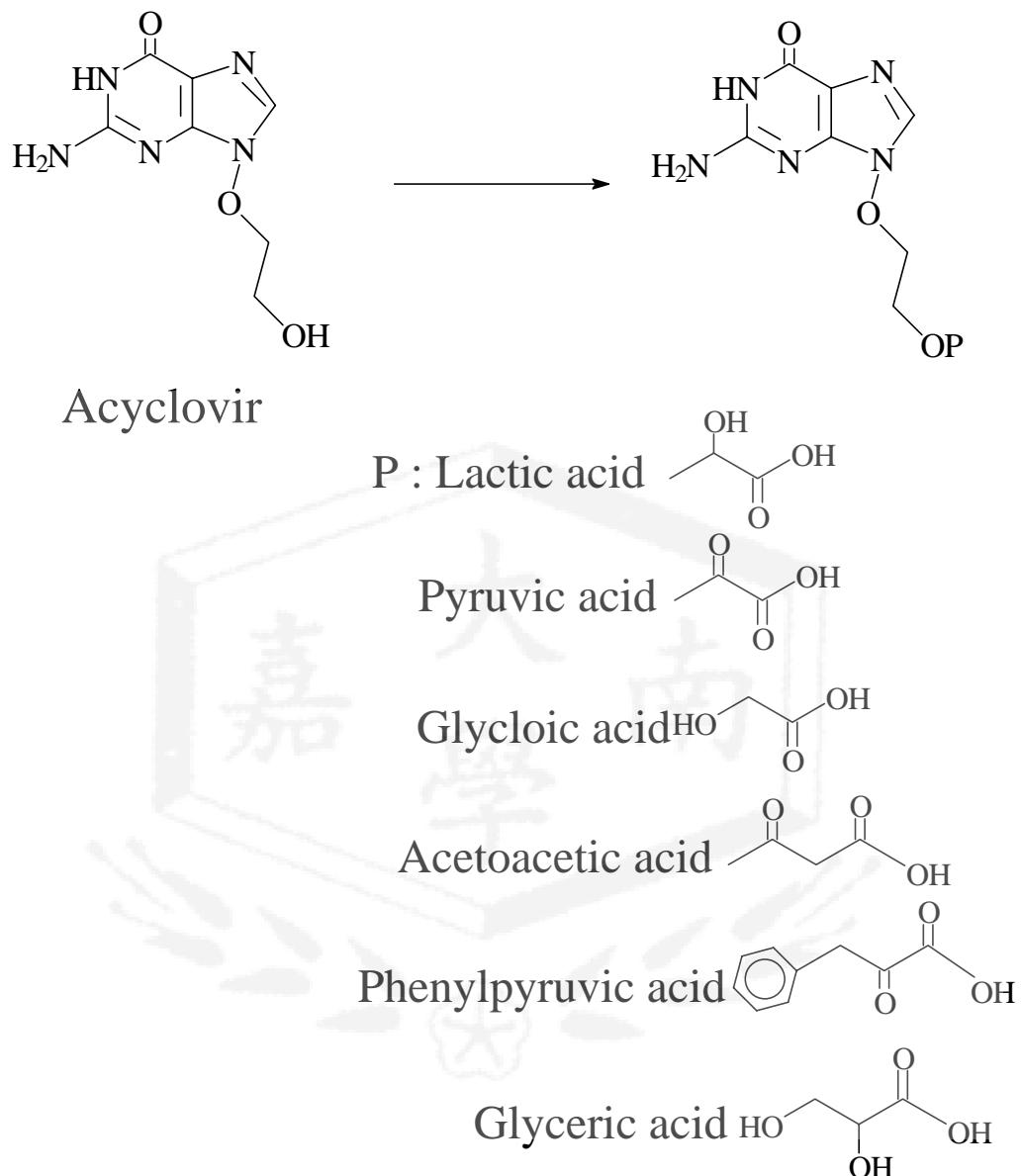


Key Word : Acyclovir ; Prodrug 。

二. 實驗步驟及結果：

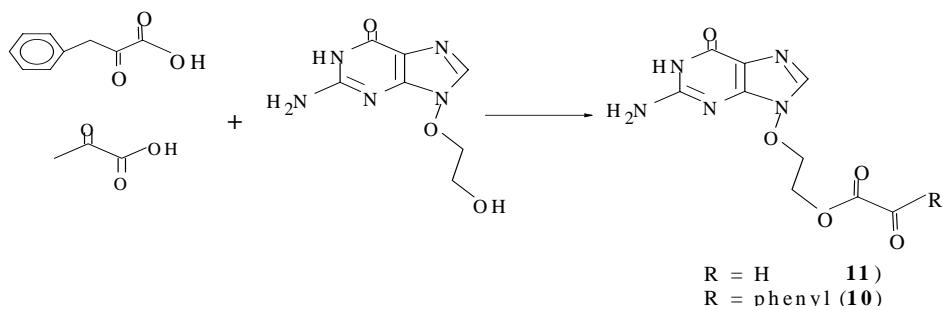
Acyclovir 前驅藥之合成、至目前為止已有一系列 amino acids^(1,5) 及 fatty acids⁽²⁾ 以酯化反應作連接、故考慮前驅藥於血中被水解轉化為 parent drug 及欲降低其副作用、所以選擇用體內原有的物種予以進行酯化反應。如 Scheme I。之所以選擇此六種酸、乃是可分為極性、中極性及低極性基團。

Scheme I



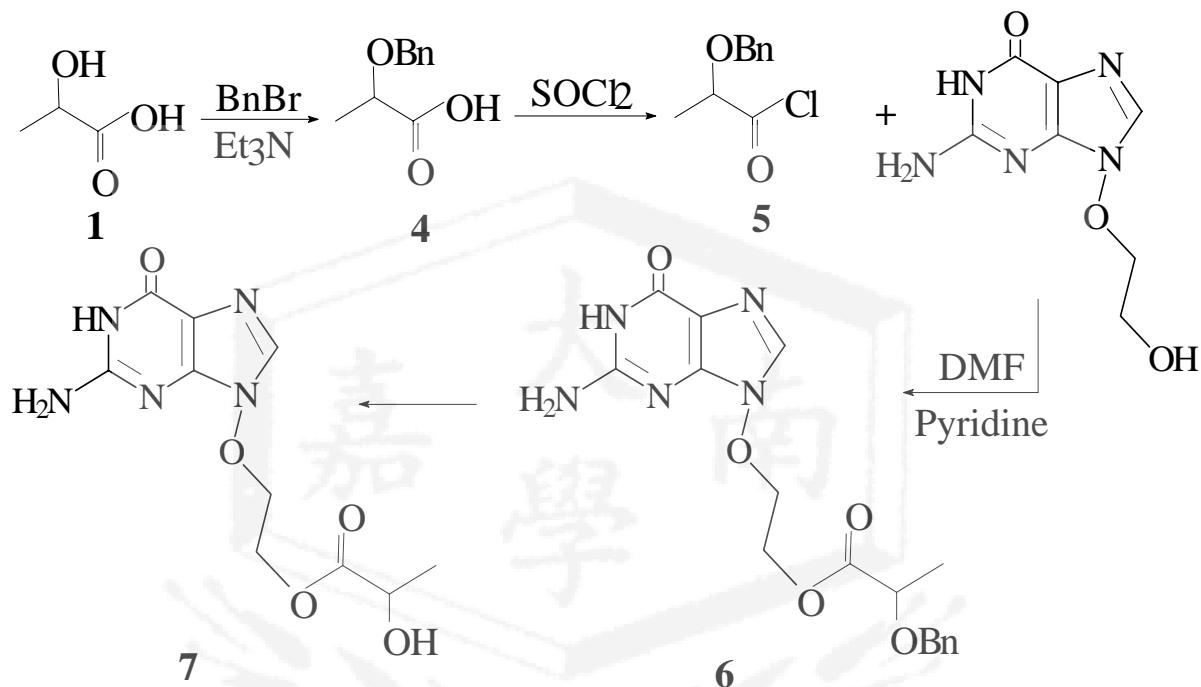
首先、對 lactic acid (1)進行 acylation 後、再與 acyclovir 以酯化反應連接。但由於 lactic acid 的 α 位上有一 $-OH$ group 存在、故進行 acylation 即成 polymer (3)。如 Scheme II。

Scheme V



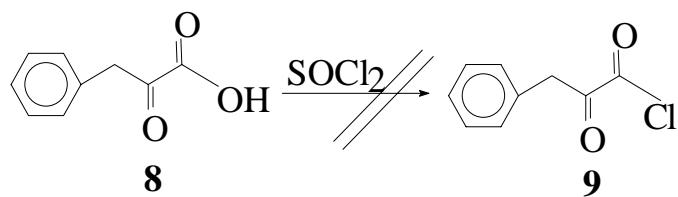
故欲進行此反應、有二法：一為先對 lactic acid 的 α 位上 $-OH$ group 進行保護後成化合物(4)、再行 acylation 即為化合物(5)、再與 acyclovir 以酯化反應^(8~20)連接可得到化合物(6)、然後再進行 debenzyl group 即可得化合物(7)。如 Scheme III。

Scheme III



另一方面、phenylpyruvic acid (8)進行 acylation 後、再與 acyclovir 以酯化反應連接。但由於 phenylpyruvic acid 的 α 位上有 carbonyl group 存在、故進行 acylation 時為 no reaction。所以、pyruvic acid 進行 acylation 之反應亦無法進行。如 Scheme IV。

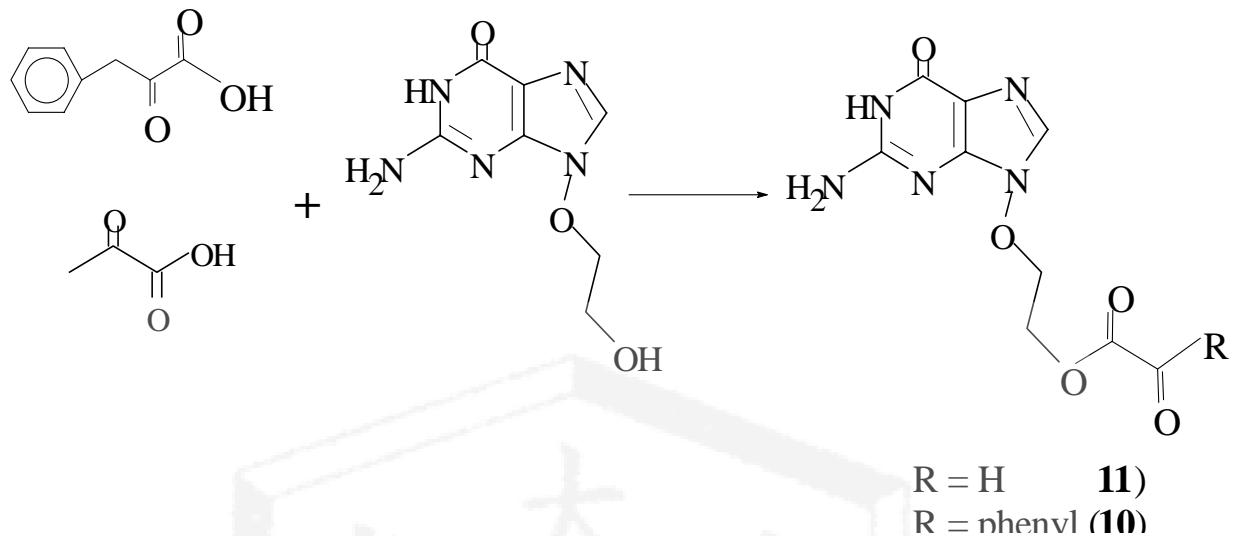
Scheme IV



故欲進行此反應、可將 phenylpyruvic acid or pyruvic acid 與 acyclovir 直接進行酯化反應形成

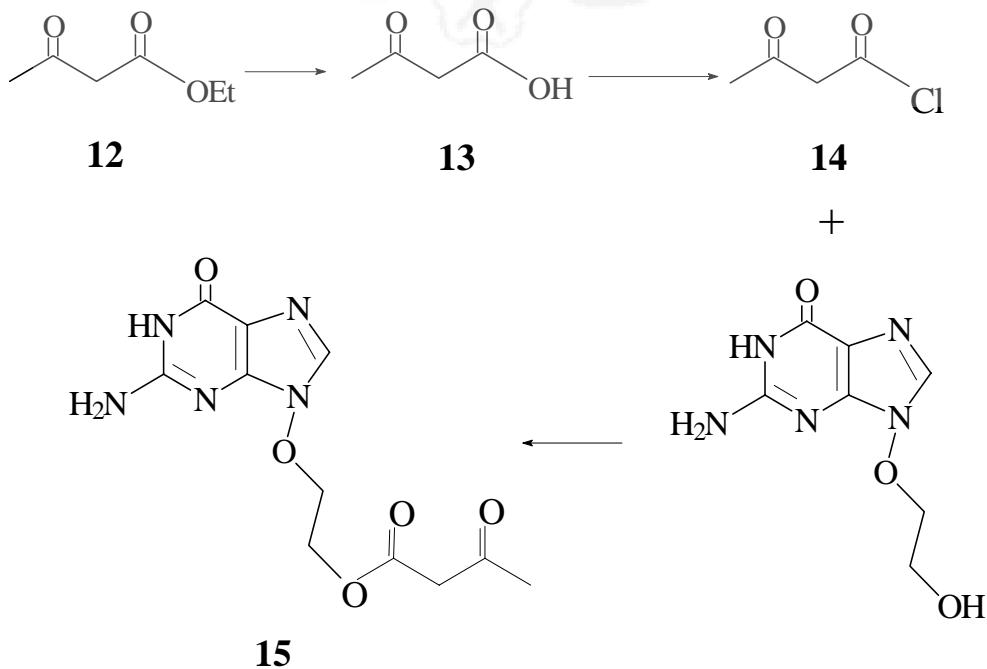
化合物(10) or 化合物(11)。如 Scheme V。

Scheme V



至於、acyclovir and acetoacetic acid (13)形成之 prodrug 化合物(15)之法為：首先 ethyl acetoacetate(12)先進行 hydrolysis²¹ 而成 acetoacetic acid (13)後、再進行 acylation 後可得化合物 (14)、最後再與 acyclovir 以酯化反應連接即可得 prodrug 化合物(15)。如 Scheme VI。

Scheme VI



三. 參考文獻：

1. Edward P Acosta;Courtney V Fletcher;*Ann.Pharmacother.* **1997**,31,185.
2. Tetsuya Hasegawa;Takeo Kawaguchi;*Clin.Pharmacokinet.* **1994**,27(5),331.
3. Shao Z.;Park GB.;Krishnamoorthy R.et al.The physicochemical properties, plasma enzymatic hydrolysis, and absorption of acyclovir and its 2'-ester products.
Pharm.Res. **1994**,11,237.
4. D.G.Wallwe;C.F.George;Br.J.;*Clin.Pharmac.* **1989**,28,497.
5. Gary E.Stein;*J.Am.Pharm.Associ.*; **1997**,NS37,157.
6. Robert J.Jones;Norbert Bischofberger;*Antiviral Research* **1995**,27, 1.
7. P.M.Hughes;R.Krishnamoorthy;A.K.Mitra;*J.Ocul.Pharmacol* **1993**,9,287.
8. Edward P Acosta;Courtney V Fletcher;*Ann.Pharmacother.* **1997**,31,185.
9. H.Matsumoto;C.Kaneko;K.Yamada;T.Takeuchi;T.Mori;Y.Mizuno;*Chem.Pharm.Bull.* **1988**, 1153.
10. P.Raddatz;E.Winterfeldt;*Angew.Chem.Int.Ed. Engl.* **1981**,20,286.
11. K.Saigo;M.Uzui;K.Kikuchi et al.*Bull.Chem.Soc.* **1977**,50,1863.
12. Paul Albert Stadler;*Helv.Chemica acta* **1998**,61,1675.
13. T.Fujisawa;T.Mori;K.Fukumoto;T.Sato;*Chem.Lett.* **1982**,1891.
14. J.Bertin;H.B.Kagan;J.-L.Luche;*J.Am.Chem.Soc.*; **1974**,96,8113.
15. J.Inanaga;K.Hirata;H.Saeki;T.Katsuki;*Bull.Chem.Soc.* **1979**,52,1989.
16. B.Neises;W.Steglich;*Angew.Chem.Int.Ed. Engl.* **1978**,17,522.
17. M.Itoh;D.Hagiwara;J.Notani;*Synthesis* **1975**,456.
18. J.Diago-Meseguer;A.L.Palomo-Coll;*Synthesis* **1980**,547.
19. F.E.Ziegler;G.D.Berger;*Synthesis Comm.* **1979**,9,539.
20. Giannola Li.;Lamartina L.;*Pharmazie*. **1998**,53,829.
21. Robert C.Krueger;*J.Am.Chem.Soc.*; **1952**,74,5536.