

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 1 月 27 日 (27.01.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/016836 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/072450

(22) 国际申请日: 2021 年 1 月 18 日 (18.01.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010719095.8 2020 年 7 月 23 日 (23.07.2020) CN

(71) 申请人: 山东大学 (SHANDONG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国山东省济南市山大南路 27 号, Shandong 250100 (CN)。 山东齐都药业有限公司 (SHANDONG QIDU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省淄博临淄区宏达路 17 号, Shandong 255400 (CN)。

(72) 发明人: 刘新泳 (LIU, Xinyong); 中国山东省济南市山大南路 27 号, Shandong 250100 (CN)。 郑家晴 (ZHEGN, Jiaqing); 中国山东省淄博市临淄区宏达路 17 号, Shandong 255400 (CN)。 张涛 (ZHANG, Tao); 中国山东省淄博市临淄区宏达路 17 号, Shandong 255400 (CN)。 孔令金 (KONG, Lingjin); 中国山东省淄博市临淄区宏达路 17 号, Shandong 255400 (CN)。 杨学谦 (YANG, Xueqian); 中国山东省淄博市临淄区宏达路 17 号, Shandong 255400 (CN)。 刘印 (LIU, Yin); 中国山东省淄博市临淄区宏达路 17 号, Shandong 255400 (CN)。 翟民

(ZHAI, Min); 中国山东省淄博市临淄区宏达路 17 号, Shandong 255400 (CN)。 王孟 (WANG, Meng); 中国山东省淄博市临淄区宏达路 17 号, Shandong 255400 (CN)。 郑亮 (ZHENG, Liang); 中国山东省淄博市临淄区宏达路 17 号, Shandong 255400 (CN)。 张铮 (ZHANG, Zheng); 中国山东省淄博市临淄区宏达路 17 号, Shandong 255400 (CN)。 林蒙 (LIN, Meng); 中国山东省淄博市临淄区宏达路 17 号, Shandong 255400 (CN)。

(74) 代理人: 青岛发思特专利商标代理有限公司 (QINGDAO FIRST PATENT & TRADEMARK AGENT CO., LTD.); 中国山东省青岛市崂山区苗岭路 52 号巨峰创业大厦 501 室, Shandong 266061 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,

(54) Title: CRYSTAL FORM OF K-5A2 COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: K-5a2 化合物的晶型及其制备方法和应用

(57) Abstract: The present invention relates to the field of chemical medicine, in particular to a crystal form of a K-5a2 compound, a preparation method therefor and the use thereof. The crystal form has characteristic peaks in the x-ray powder diffraction pattern thereof at the 2θ values of $4.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.4^\circ \pm 0.2^\circ$, and $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$. The crystal form of the present invention has good stability, which is beneficial to the storage of an active pharmaceutical ingredient and the development of a preparation. A crystal form with good stability can effectively avoid the phenomenon of crystal transformation during the development of a preparation and avoid the influence on bioavailability caused by crystal form transformation.

(57) 摘要: 本发明涉及化学医药领域, 特别是涉及一种 K-5a2 化合物的晶型及其制备方法和应用。所述晶型, 其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 $4.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。本发明晶型稳定性好, 有利于该原料药储存、制剂的开发, 稳定性良好的晶型能够有效避免制剂开发过程中转晶现象以及因晶型转变造成生物利用度影响。

AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

K-5a2 化合物的晶型及其制备方法和应用

技术领域

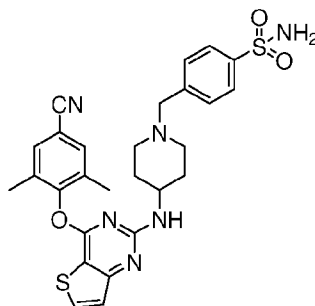
本发明涉及化学医药领域，特别是涉及一种 K-5a2 化合物的晶型及其制备方法和应用。

背景技术

艾滋病(Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS)目前已经成为危害人类生命健康的重大传染性疾病，其主要病原体是人免疫缺陷病毒 1 型(Human Immunodeficiency Virus Type 1, HIV-1)。尽管高效抗逆转录疗法(Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART)的实施显著延长患者的生存时间，但是耐药问题和药物毒副作用以及长期服用药物的费用等问题，迫使研究者研发高效低毒的新型 HIV 抑制剂。HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)是 HAART 疗法的重要组成部分，该类药物具有高效低毒、特异性强的优点，然而易产生耐药性的缺陷使该类药物迅速丧失临床效价，因此，新型、高效、低毒、广谱抗耐药性的 NNRTIs 的研发是目前抗 HIV 药物研究的热点之一。

二芳基嘧啶(diarylpyrimidine, DAPY)类是一类典型的 HIV-1NNRTIs，具有较强的抗 HIV 活性，对耐药突变毒株也有很好的抑制作用。该类药物中依曲韦林(Etravirine)和利匹韦林(Rilpivirine)已经上市，达匹韦林(Dapivirine, TMC120)也正处于临床研究过程中。但该类化合物水溶性较差，口服生物利用度较低，因此，将该类化学结构进行进一步修饰，对发现广谱高效、生物利用度好且具有自主知识产权的新型抗 HIV 药物具有重大意义。

K-5a2 属于治疗艾滋病的非核苷类逆转录酶抑制剂候选物。K-5a2 是一种噻吩并[3,2-d]嘧啶衍生物。化合物 K-5a2 的活性尤为突出，其对 HIV-1 野生株的 EC50 值为 1.4nM，是第一代上市药物奈韦拉平的 177 倍，最新一代药物依曲韦林的 2.8 倍。化合物 K-5a2 亦表现出了极高的安全性，其对 HIV-1 野生株的选择性指数高达 15910，远远高于上市药物。K-5a2 结构如式(I)所示：



K-5a2 。

晶型是影响药品质量的重要因素，同一药物的不同晶型在外观、流动性、溶解度、储存

稳定性等理化性质方面可能会存在极大差异，从而对药物的储存转移、应用、稳定性、生物利用度、疗效等产生影响；因此，为了得到有效的晶型，需要对 K-5a2 的结晶行为进行全面的考察，以得到满足生产要求的晶型。

发明内容

针对现有技术的不足，本发明的目的是提供一种 K-5a2 化合物的晶型，该晶型稳定性好，有利于该原料药储存、制剂的开发；稳定性良好的晶型能够有效避免制剂开发过程中转晶现象以及因晶型转变造成生物利用度影响。本发明还提供其制备方法和应用，工艺简单，成本低廉。

本发明所述的 K-5a2 化合物的晶型，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 $4.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

所述的晶型在 $237^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ ， $324^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 处有放热，在 $315^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 失重明显。

本发明所述的 K-5a2 化合物的晶型的制备方法，包括如下步骤：

将 K-5a2 化合物粗品加入到二甲基亚砜中加热搅拌溶解后，将溶液加入到纯化水中；在 $20\text{-}50^\circ\text{C}$ 温度条件下搅拌析晶，离心所得固体经纯化水泡洗后，再次离心，收集固体并干燥后，得 K-5a2 化合物的晶型。

所述的二甲基亚砜的用量为 K-5a2 化合物粗品的体积重量比为 10 倍。体积重量比即体积：重量，L/kg。

所述的二甲基亚砜：纯化水的体积比为 1：1-3。

所述的加热搅拌溶解为：加热至 $50\text{-}60^\circ\text{C}$ 搅拌溶解。

本发明所述的晶型用于制备非核苷类逆转录酶抑制剂。

与现有技术相比，本发明的有益效果如下：

1、本发明的晶型稳定性好，有利于该原料药储存、制剂的开发。稳定性良好的晶型能够有效避免制剂开发过程中转晶现象以及因晶型转变造成生物利用度影响。

2、本发明晶型的制备方法，易于操作，适合工业化生产，所有物料均为常规物料，价格低，易于成本控制，对未来该药物的上市奠定基础。

附图说明

图 1 为实施例 1 的 K-5a2 化合物晶型的 XRPD 图；

图 2 为实施例 1 的 K-5a2 化合物晶型的 TG-DSC 图；

图 3 为实施例 2 的 K-5a2 化合物晶型的 XRPD 图。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明做进一步的说明，但并不用于限制本发明的保护范围。

实施例中所用原料均为市售原料。

本发明中，XRPD、DSC、TGA 含义如下：

XRPD：X 射线粉末衍射。

TG-DSC：热重分析-差示扫描量热分析。

TGA：热重分析。

所述的 X 射线粉末衍射图在 Bruker D8 FOCUS X 射线粉末衍射仪上采集。

所述的热重分析-差示扫描量热分析(TG-DSC)图在 NETZSCH STA 449 上采集。

实施例 1

K-5a2 化合物晶型的制备方法：

将 1.00kg K-5a2 固体粉末加入到 20L 的反应釜中，加入 10L 二甲基亚砜，加热到 55℃，搅拌至目测全部溶解，过滤除掉不溶性杂质，然后缓慢将滤液加入到 20L 纯化水中，25℃搅拌 1 小时，离心所得固体用 20L 纯化水泡洗，泡洗完毕，再次离心，将离心所得固体鼓风干燥，得到类白色固体粉末 0.92kg，产率 92.0%，干燥后产品为所要晶型。

实施例 1 得到的 K-5a2 化合物晶型的 XRPD 图如附图 1 所示。X 射线粉末衍射数据见表 1。

实施例 1 得到的 K-5a2 化合物晶型的 TG-DSC 图如附图 2 所示。

表 1 K-5a2 晶型的 X 射线粉末衍射数据

2θ	d 间隔	相对强度%
4.34	20.38	34.74
11.23	7.88	59.14
11.61	7.62	90.35
11.79	7.50	58.64
14.80	5.98	32.76
15.01	5.90	22.50
15.66	5.66	36.72
18.17	4.88	16.22
18.97	4.66	29.84
19.87	4.47	100.00
20.39	4.36	16.97
20.70	4.29	16.24

21.62	4.11	33.28
21.84	4.07	45.92
23.01	3.87	32.48
23.39	3.80	22.81
25.54	3.49	17.15

稳定性试验:

将实施例 1 所得晶型放置高温高湿环境中, 考察在 10 天、20 天、30 天的稳定性, 结果见表 2。

条件	放置时间	纯度	晶型
——	0	99.5%	图 1
60℃	5	99.5%	与图 1 一致
	10	99.5%	与图 1 一致
	30	99.5%	与图 1 一致
75%RH±5%RH	5	99.5%	与图 1 一致
	10	99.5%	与图 1 一致
	30	99.5%	与图 1 一致

实施例 2

将 1.0kg K-5a2 固体粉末加入到 20L 的反应釜中, 加入 10L 二甲基亚砜, 加热到 50℃, 搅拌至目测全部溶解, 过滤除掉不溶性杂质, 然后缓慢将滤液加入到 30L 纯化水中, 35℃ 搅拌 1 小时, 离心所得固体用 20L 纯化水泡洗, 泡洗完毕, 再次离心, 将离心所得固体鼓风干燥, 得到类白色固体粉末 0.91kg, 产率 91.0%, 干燥后产品为所要晶型。

实施例 2 得到的 K-5a2 化合物晶型的 XRPD 图如附图 2 所示。X 射线粉末衍射数据见表 3。

表 3 K-5a2 晶型的 X 射线粉末衍射数据

2θ	d 间隔	相对强度%
4.35	20.33	37.05
11.20	7.90	57.02
11.62	7.61	78.47
11.79	7.50	76.72
14.80	5.98	39.99
14.98	5.92	24.42
15.72	5.64	48.13
18.19	4.88	20.69

18.95	4.68	44.10
19.88	4.46	100.00
20.71	4.29	17.03
21.62	4.11	38.91
21.85	4.07	52.88
22.98	3.87	32.09
23.31	3.82	22.50
25.57	3.48	21.07

实施例 3

将 1.0kg K-5a2 固体粉末加入到 20L 的反应釜中，加入 10L 二甲基亚砜，加热到 60℃，搅拌至目测全部溶解，过滤除掉不溶性杂质，然后缓慢将滤液加入到 30L 纯化水中，45℃搅拌 1 小时，离心所得固体用 20L 纯化水泡洗，泡洗完毕，再次离心，将离心所得固体鼓风干燥，得到类白色固体粉末 0.91kg，产率 91.0%，干燥后产品为所要晶型。

实施例 3 得到的晶型的 X 射线粉末衍射数据与表 1、表 3 数据无明显差异，粉末衍射图谱与图 1 无明显差异。

由上述实施例中可以看出，本发明制备得到的晶型稳定性好，有利于该原料药储存、制剂的开发。稳定性良好的晶型能够有效避免制剂开发过程中转晶现象以及因晶型转变造成生物利用度影响。

当然，上述内容仅为本发明的较佳实施例，不能被认为用于限定对本发明的实施例范围。本发明也并不仅限于上述举例，本技术领域的普通技术人员在本发明的实质范围内所做出的均等变化与改进等，均应归属于本发明的专利涵盖范围内。本领域技术人员可在权利要求范围内对制备方法和使用仪器做出改进，这些改进也应视为本发明的保护范围。

1、一种 K-5a2 化合物的晶型，其特征在于：其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 $4.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

2、根据权利要求 1 所述的 K-5a2 化合物的晶型，其特征在于：所述的晶型在 $237^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ ， $324^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 处有放热，在 $315^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 失重明显。

3、一种权利要求 1 或 2 所述的 K-5a2 化合物的晶型的制备方法，其特征在于：包括如下步骤：

将 K-5a2 化合物粗品加入到二甲基亚砜中加热搅拌溶解后，将溶液加入到纯化水中；在 $20\text{-}50^\circ\text{C}$ 温度条件下搅拌析晶，离心所得固体经纯化水泡洗后，再次离心，收集固体并干燥后，得 K-5a2 化合物的晶型。

4、根据权利要求 3 所述的 K-5a2 化合物的晶型的制备方法，其特征在于：所述的二甲基亚砜的用量为 K-5a2 化合物粗品的体积重量比为 10 倍。

5、根据权利要求 3 所述的 K-5a2 化合物的晶型的制备方法，其特征在于：所述的二甲基亚砜：纯化水的体积比为 1：1-3。

6、根据权利要求 3 所述的 K-5a2 化合物的晶型的制备方法，其特征在于：所述的加热搅拌溶解为：加热至 $50\text{-}60^\circ\text{C}$ 搅拌溶解。

7、一种权利要求 1 或 2 所述的 K-5a2 化合物的晶型的应用，其特征在于：所述的晶型用于制备非核苷类逆转录酶抑制剂。

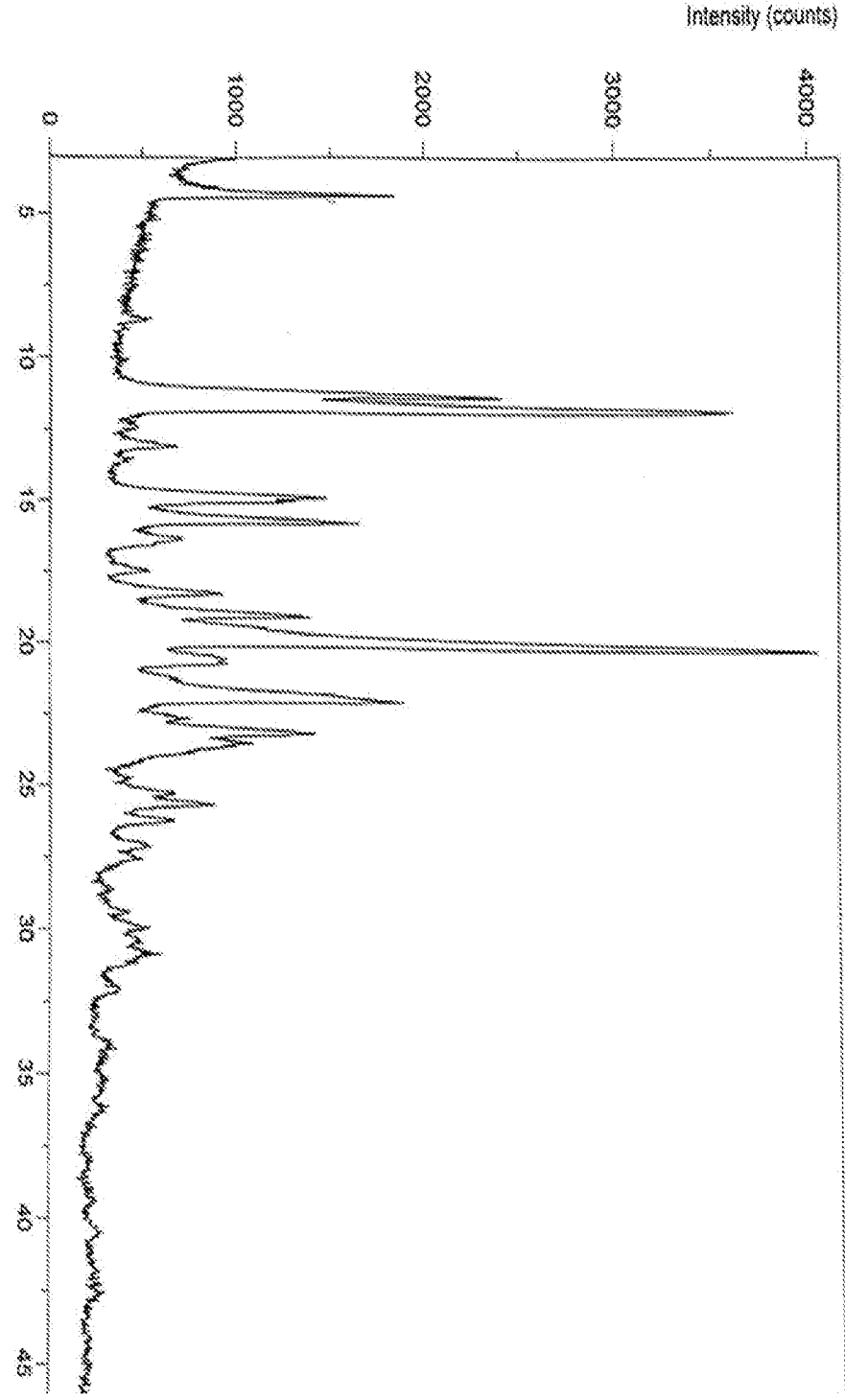


图 1

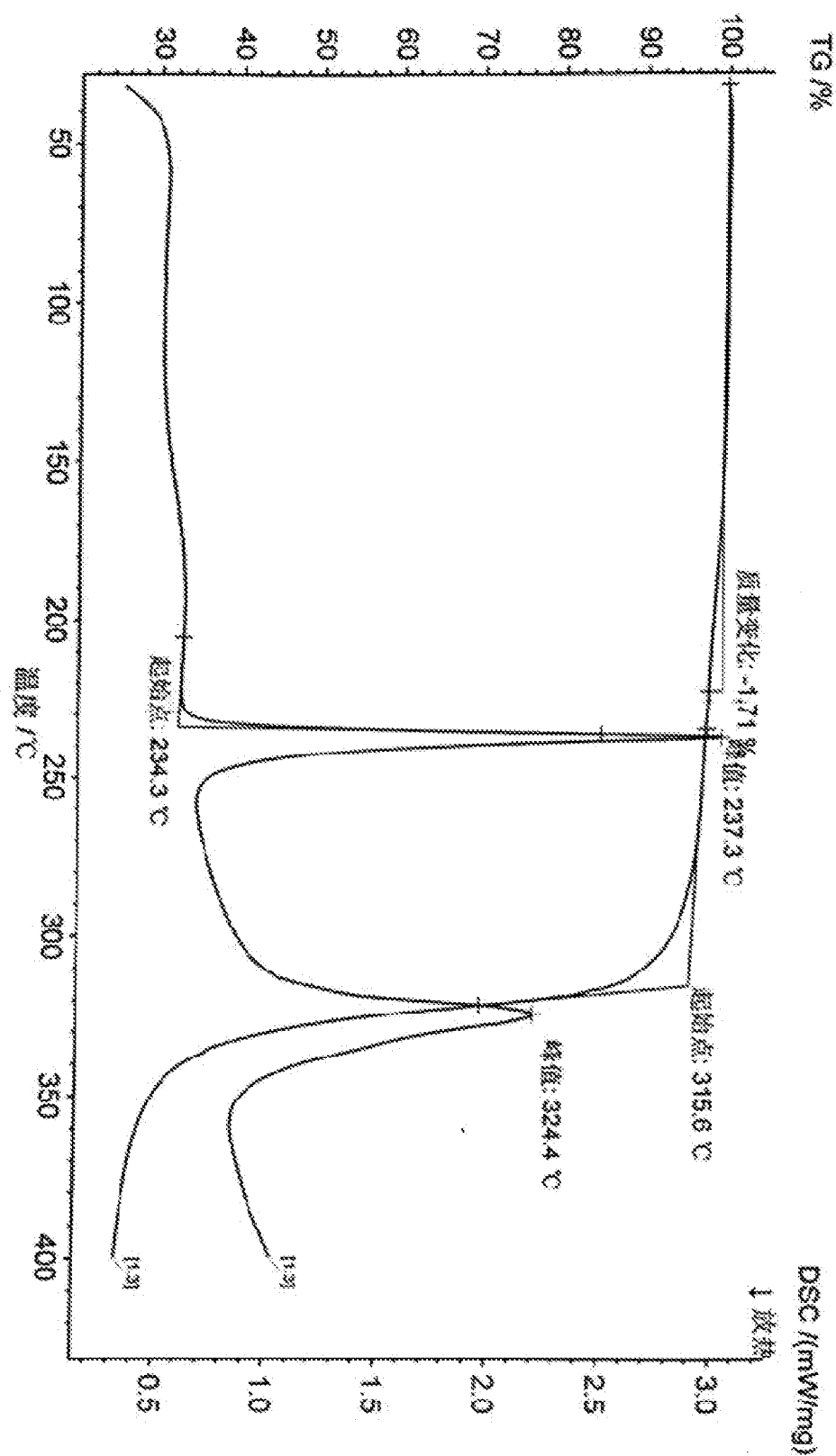


图 2

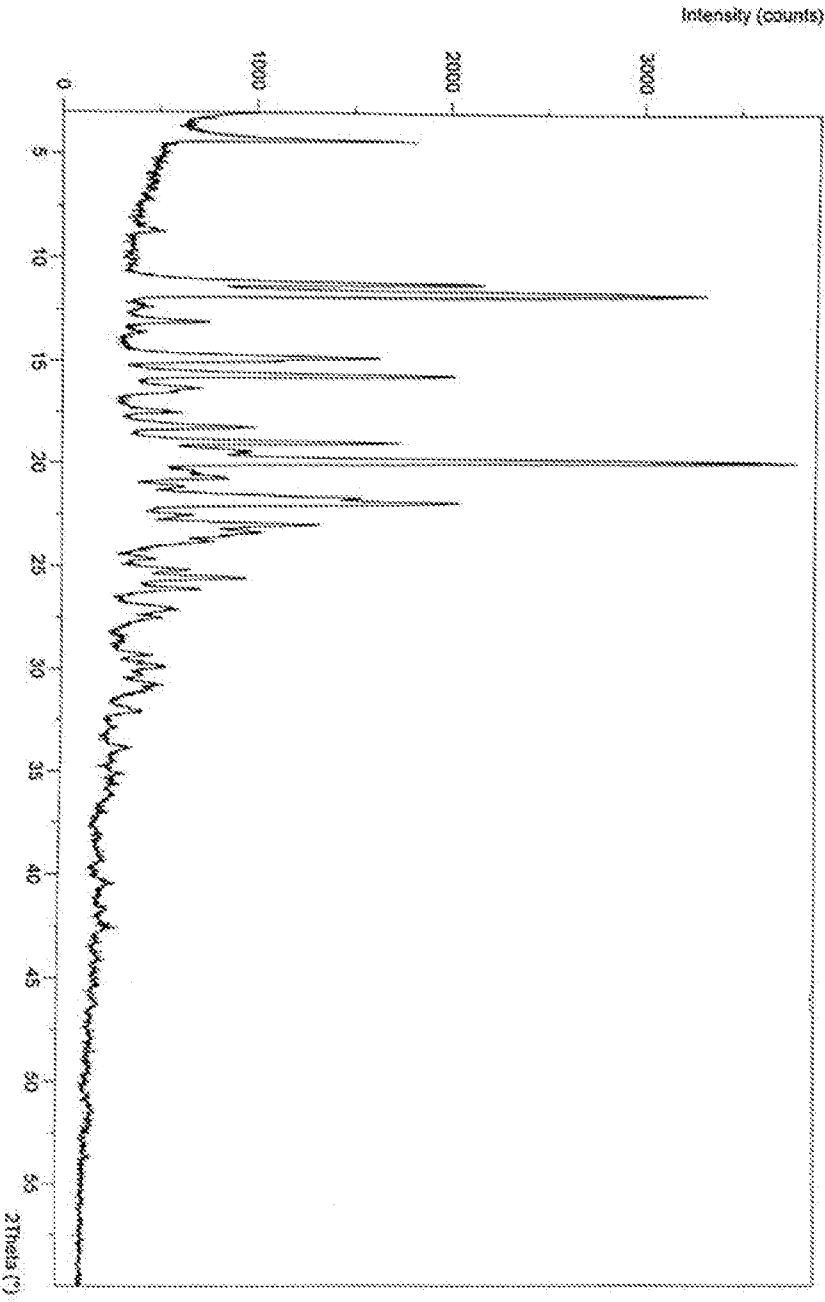


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/072450

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 495/04(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D495/-;A61K31/-;A61P31/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, DWPI, STN, CNKI: 山东大学, 山东齐度药业, 刘新泳, 郑家晴, 张涛, 孔令金, 杨学谦, 刘印, 翟民, 王孟, 郑亮, 张铮, 林蒙, 噻吩并嘧啶, 嘧啶并噻吩, HIV, K-5a2, thiophene, pyrimidine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 111793074 A (SHANDONG UNIVERSITY et al.) 20 October 2020 (2020-10-20) entire document	1-7
X	WO 2016197589 A (SHANDONG UNIVERSITY) 15 December 2016 (2016-12-15) description page 14 embodiment 5, description page 8 line 12	1-7
X	Dongwei Kang et al. "In situ click chemistry-based rapid discovery of novel HIV-1 NNRTIs by exploiting the hydrophobic channel and tolerant regions of NNIBP" <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. no. 193, 14 March 2020 (2020-03-14), pages 112237(1-13)	1-7
X	Dongwei Kang et al. "Design, Synthesis, and Evaluation of Thiophene[3,2 d]pyrimidine Derivatives as HIV 1 Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors with Significantly Improved Drug Resistance Profiles" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 59, 19 August 2016 (2016-08-19), pp. 7991-8007	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 April 2021

Date of mailing of the international search report

21 April 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/072450

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	111793074	A	20 October 2020	None	
WO	2016197589	A	15 December 2016	CN 104926829 A	23 September 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/072450

A. 主题的分类 C07D 495/04(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																	
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D495/-;A61K31/-;A61P31/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, DWPI, STN, CNKI: 山东大学, 山东齐度药业, 刘新泳, 郑家晴, 张涛, 孔令金, 杨学谦, 刘印, 翟民, 王孟, 郑亮, 张铮, 林蒙, 噻吩并嘧啶, 嘧啶并噻吩, HIV, K-5a2, thiophene, pyrimidine																	
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 111793074 A (山东大学等) 2020年 10月 20日 (2020 - 10 - 20) 全文</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>W0 2016197589 A (山东大学) 2016年 12月 15日 (2016 - 12 - 15) 说明书第14页实施例5, 说明书第8页第12行</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Dongwei Kang et al. "In situ click chemistry-based rapid discovery of novel HIV-1 NNRTIs by exploiting the hydrophobic channel and tolerant regions of NNIBP" European Journal of Medicinal Chemistry, 第193卷, 2020年 3月 14日 (2020 - 03 - 14), 第112237 (1-13) 页</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Dongwei Kang et al. "Design, Synthesis, and Evaluation of Thiophene[3,2 d]pyrimidine Derivatives as HIV 1 Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors with Significantly Improved Drug Resistance Profiles" Journal of Medicinal Chemistry, 第59卷, 2016年 8月 19日 (2016 - 08 - 19), 第7991-8007页</td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 111793074 A (山东大学等) 2020年 10月 20日 (2020 - 10 - 20) 全文	1-7	X	W0 2016197589 A (山东大学) 2016年 12月 15日 (2016 - 12 - 15) 说明书第14页实施例5, 说明书第8页第12行	1-7	X	Dongwei Kang et al. "In situ click chemistry-based rapid discovery of novel HIV-1 NNRTIs by exploiting the hydrophobic channel and tolerant regions of NNIBP" European Journal of Medicinal Chemistry, 第193卷, 2020年 3月 14日 (2020 - 03 - 14), 第112237 (1-13) 页	1-7	X	Dongwei Kang et al. "Design, Synthesis, and Evaluation of Thiophene[3,2 d]pyrimidine Derivatives as HIV 1 Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors with Significantly Improved Drug Resistance Profiles" Journal of Medicinal Chemistry, 第59卷, 2016年 8月 19日 (2016 - 08 - 19), 第7991-8007页	1-7
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	CN 111793074 A (山东大学等) 2020年 10月 20日 (2020 - 10 - 20) 全文	1-7															
X	W0 2016197589 A (山东大学) 2016年 12月 15日 (2016 - 12 - 15) 说明书第14页实施例5, 说明书第8页第12行	1-7															
X	Dongwei Kang et al. "In situ click chemistry-based rapid discovery of novel HIV-1 NNRTIs by exploiting the hydrophobic channel and tolerant regions of NNIBP" European Journal of Medicinal Chemistry, 第193卷, 2020年 3月 14日 (2020 - 03 - 14), 第112237 (1-13) 页	1-7															
X	Dongwei Kang et al. "Design, Synthesis, and Evaluation of Thiophene[3,2 d]pyrimidine Derivatives as HIV 1 Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors with Significantly Improved Drug Resistance Profiles" Journal of Medicinal Chemistry, 第59卷, 2016年 8月 19日 (2016 - 08 - 19), 第7991-8007页	1-7															
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																	
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件																	
国际检索实际完成的日期 2021年 4月 1日		国际检索报告邮寄日期 2021年 4月 21日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 王颖 电话号码 (86-10) 62089793															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/072450

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	111793074	A	2020年 10月 20日	无	
WO	2016197589	A	2016年 12月 15日	CN 104926829	A 2015年 9月 23日