

(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
2017 年 7 月 27 日 (27.07.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/124896 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07F 9/6561 (2006.01) *A61P 31/20* (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
A61K 31/664 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/112299
- (22) 国际申请日: 2016 年 12 月 27 日 (27.12.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610036040.0 2016 年 1 月 19 日 (19.01.2016) CN
- (71) 申请人: 四川海思科制药有限公司 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。
- (72) 发明人: 易仕旭 (YI, Shixu); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 何永耀 (HE, Yongyao); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 肖宁 (XIAO, Ning); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 潘旭松 (PAN, Xusong); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 罗杰 (LUO, Jie); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 惠帅 (HUI, Shuai);

中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。

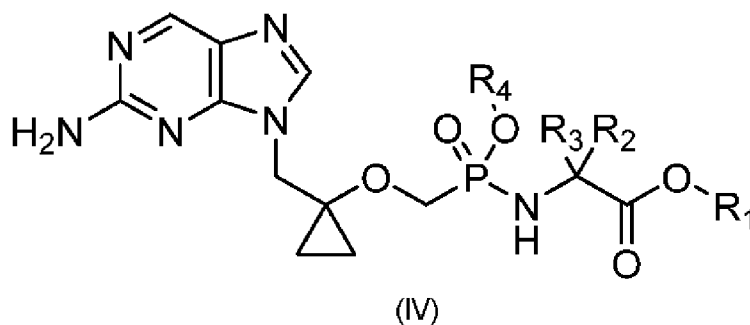
- (74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层, Beijing 100033 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, 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))。

(54) Title: PHOSPHATE PRODRUG OF NUCLEOSIDE ANALOGUE AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种核苷类似物的磷酸酯前药及其应用



(57) Abstract: Provided in the present invention are a phosphate prodrug of a nucleoside analogue as shown in formula IV and a preparation method thereof, and the use thereof in preparing drugs for preventing and/or treating viral infections, in particular, the hepatitis B virus (HBV) and/or the human immunodeficiency virus (HIV) infection.

(57) 摘要: 本发明提供了一种式 IV 所示的核苷类似物的磷酸酯前药及其制备方法, 以及在制备预防和/或治疗病毒感染, 特别是乙型肝炎病毒(HBV)和/或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的药物中的用途。



WO 2017/124896 A1

一种核苷类似物的磷酸酯前药及其应用

技术领域

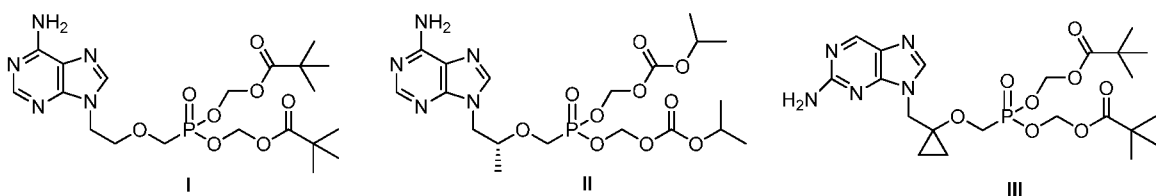
本发明涉及药学领域和有机化学领域，具体涉及一种核苷类似物的磷酸酯前药及其制备方法，以及在制备预防和/或治疗病毒感染，特别是乙型肝炎病毒(HBV)和/或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的药物中的用途。

背景技术

核苷是核酸的结构单元，在生物合成中参与了基因信息的保留、复制和转录。而抗病毒核苷类似物药物，其作用机制基本都是通过干扰病毒的 DNA 合成或 DNA 合成所需的嘧啶、嘌呤及其核苷酸等原料的合成，从而通过抑制病毒细胞的存活和复制的代谢途径，以及抑制病毒细胞合成核酸所需的酶或者以核酸为靶点而产生药效作用。

核苷类似物药物的代谢途径基本相似，被细胞膜的转移因子识别后转运到细胞内，然后被激酶磷酸化为三磷酸化活性物，该过程中的单磷酸化是限速的，一些含磷酸基团的核苷类似物药物可跳过单磷酸化这一步，从而可提高药物的治疗指数。但磷酸基团在生理 pH 条件下，为双负离子，很难透过细胞膜，口服生物利用度不高，从而到达治疗靶点的药物浓度非常低，疗效不理想。

根据磷酸基团的特点，可以将磷酸基团酯化形成磷酸二酯的前药形式来增加含磷酸基团的核苷类似物药物的脂溶性，进而改善其透膜性，提高药物的生物利用度。该方法开发的核苷类似物前药已有多个成功上市或进入 III 期临床，比如已上市的阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, 式 I 所示化合物)和替诺福韦二吡呋酯(tenоfovir disoproxil, 式 II 所示化合物)，目前处于 III 期临床倍司福韦(besifовir, 式 III 所示化合物)等。但此类前药吸收入血后，其中的磷酸二酯基团代谢较快，容易转化为磷酸基团，限制了其进一步从血循环中到达治疗靶细胞的药物浓度；另外，这些前药在代谢过程中还产生对机体有害的甲醛。



上述式 III 所示化合物倍司福韦(besifovir)的抗病毒活性强，效果与恩替卡韦相当且

不易耐药，且对拉米夫定耐药的患者有显著的效果，因此倍司福韦有望成为新一代的抗病毒(特别是抗 HBV 和/或 HIV 病毒)药物。但该药物除存在磷酸二酯类前药固有的不足外，还存在消耗机体内左旋肉碱的副作用。因此，有必要开发倍司福韦的新前药，以期在保持其不易耐药等优势的基础上，进一步增强其抗病毒活性，减少其副作用。

- 5 通过合理的前药设计可以改善药物理化性质或体内药代动力学性质，提高口服生物利用度，这是本领域技术人员所公知的。尽管理论上可以根据分子中的化学官能团合理设计假定的前药，但是化学修饰母药后产生的是全新的分子实体，该新化合物可能显示与母体化合物中不存在的有害物理化学或生物活性性质。虽然设想前药候选化合物看似简单，但是由于人体与药物相互作用的复杂性，鉴定具有适当的理化性质和药代动力学性质、体内转化和安全性是复杂的多学科任务，而实际上常常通过“合理设计”得到的前药，往往与预期的结果相差甚远，甚至得到理化性质或者生物活性比母药更差的“前药”。如果要开发出不仅改善药物理化性质或体内药代动力学性质，而且还能增强药效或减小副作用的新前药，那么开发过程中的不可预测性更将大大增加。
- 10

- 15 本发明在对倍司福韦新前药的研究过程中，惊喜地发现了倍司福韦的一类新型结构的芳香氧基磷酸酰胺类前药 (其结构中含有一个芳香酯基和一个磷酰胺基)，倍司福韦的该新前药克服了倍司福韦中磷酸二酯的缺点，还消除了倍司福韦消耗左旋肉碱的副作用，同时进一步增强了其抗病毒活性。

发明内容

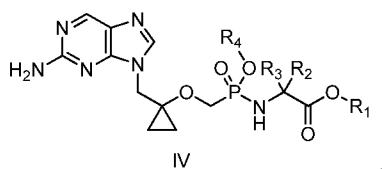
本发明一个目的在于提供一种新的核苷类似物。

- 20 本发明的另一目的在于提供该新核苷类似物的制备方法。

本发明的又一目的在于提供包含该新核苷类似物的药物组合物。

本发明的又一目的在于提供该新核苷类似物在制备预防和/或治疗病毒感染的药物中的应用。

- 25 根据本发明的目的，本发明提供了一种式 IV 所示化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物，



其中：

R_1 为氢、 C_{1-6} 烷基，或取代或非取代的 C_{6-10} 芳基、6 至 10 元杂芳基或苄基；

R_2 , R_3 分别为 C_{1-6} 烷基，或 R_2 、 R_3 与所连的碳原子形成 C_{3-7} 环烷基；

R_4 为取代或非取代的 C_{6-10} 芳基或 6 至 10 元杂芳基。

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述“ C_{1-6} 烷基”指 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和脂肪烃基团，选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、叔戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1-乙基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、正己基、异己基等，其中优选甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述“ C_{6-10} 芳基”指 6 至 10 元具有共轭 π 电子体系的全碳单环或稠合多环基团，选自苯基、1-萘基、2-萘基等。

根据本发明一些具体实施方案，其中，所述“6 至 10 元杂芳基”指 6 至 10 元的环中含氧、硫或氮杂原子的具有共轭 π 电子体系的杂单环或杂稠合多环基团，选自吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、𫫇啉基、异𫫇啉基、𫫇啉基、𫫇啉基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、蔡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、呋喃并[3,2-b]-吡喃基、吡啶并[2,3-d]噻吩基、吡啶并[4,3-d]噻吩基、咪唑并[4,5-d]噻吩基、吡啶并[2,3-d]哒嗪基、咪唑并[2,1-b]噻吩基、咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并三唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡啶并[4,3-d]吡啶基、吡啶并[4,3-c]吡啶基、吡啶并[3,4-c]吡啶基、吡啶并[3,4-d]吡啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡啶并[1,5-a]吡啶基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[4,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-b]吡嗪基、吡啶并[3,4-b]吡嗪基、嘧啶并[5,4-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-b]吡嗪基、嘧啶并[4,5-d]嘧啶基等，其中优选吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基或嘧啶-5-基。

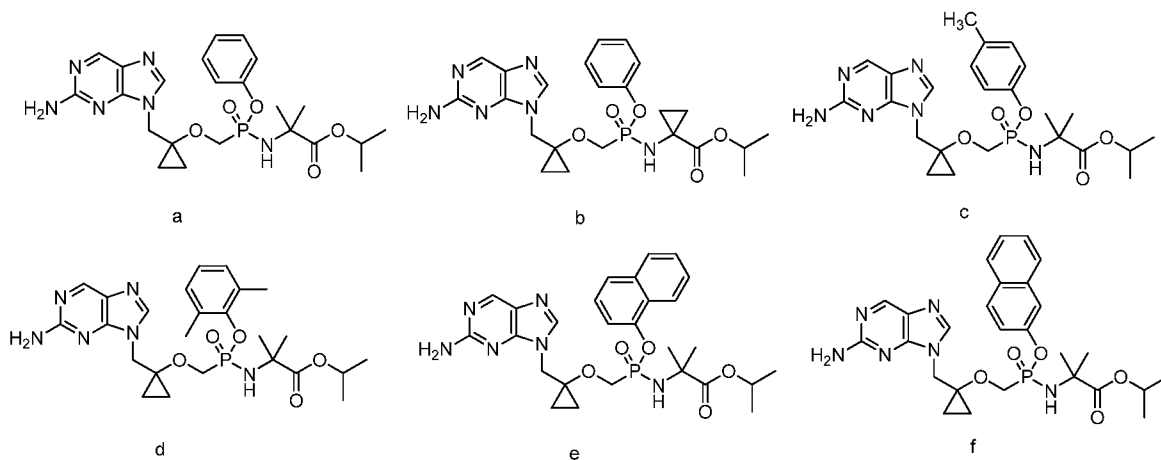
根据本发明一些具体实施方案，其中，所述芳基、杂芳基或苄基的“取代基”选自烷基(如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等)、烯基(如乙烯基、丙烯基等)、炔基(如乙炔基、丙炔基等)、羟基、烷氧基(如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基等)、酰氧基(如甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丙基

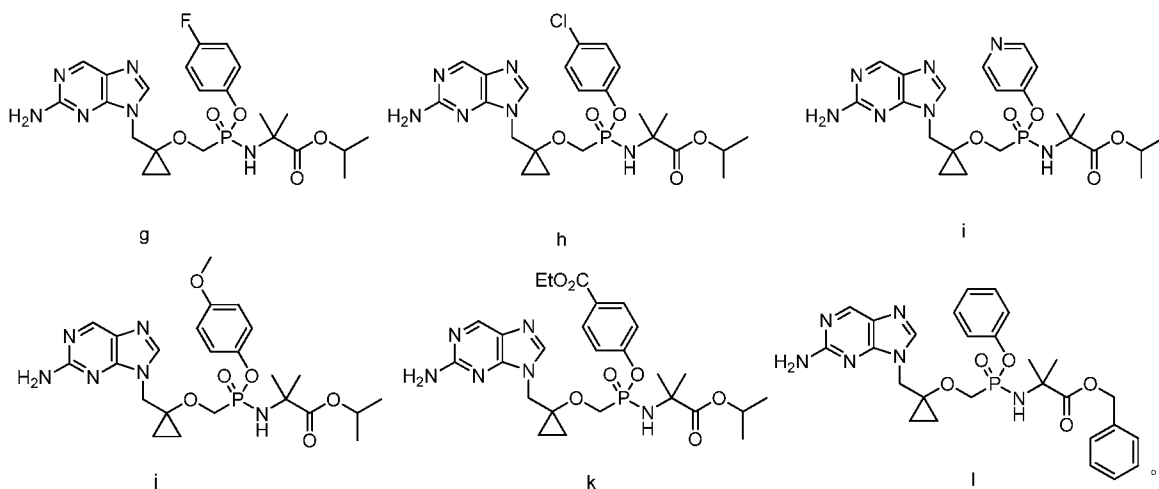
羰基氧基、叔丁基羰基氧基等)、巯基、烷硫基(如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、叔丁硫基等)、氨基、烷氨基(如甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、正丙氨基、异丙氨基、叔丁氨基等)、酰氨基(如甲酰氨基、乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、异丙基羰基氨基、叔丁基羰基氨基等)、卤素(如氟、氯、溴、碘)、氰基、硝基、酰基(如甲酰基、乙酰基、羧基、甲氧羰基、乙氧羰基、异丙氧羰基、叔丁氧羰基、氨基羰基、N,N-二甲基氨基羰基等)等, 其中优选甲基、乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、乙酰氧基、氨基、二甲氨基、乙酰氨基、氟、氯、氰基、乙酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、氨基羰基或 N,N-二甲基氨基羰基。

根据本发明一些具体实施方案, 其中, 所述“C₃₋₇ 环烷基”指 3 至 7 个碳原子的含饱和
 10 和环状脂肪烃的基团, 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、2-甲基环丙基、2-乙基环丙基、2-丙基环丙基、2-异丙基环丙基、2-丁基环丙基、2-异丁基环丙基、2-叔丁基环丙基、2-甲基环丁基、3-甲基环丁基、2-乙基环丁基、3-乙基环丁基、2-丙基环丁基、3-丙基环丁基、2-异丙基环丁基、3-异丙基环丁基、2-甲基环戊基、3-甲基环戊基、4-甲基环戊基、2-乙基环戊基、3-乙基环戊基、2-甲基环己基、3-甲基环己基、4-甲基环
 15 己基、2,3-二甲基环丙基、2-甲基-3-乙基环丙基、2,3-二乙基环丙基、2,3-二甲基环丁基、2-甲基-3-乙基环丁基、3-甲基-2-乙基环丁基、2,3,4-三甲基环丁基, 2,3-二甲基环戊基、2,4-二甲基环戊烷基等, 其中优选环丙基或环丁基。

所述“异构体”包括具有对映或非对映关系的光学异构体、互变异构体、顺反异构体、构象异构体、内消旋化合物等或它们的混合物。在一实施方案中, 由于所述的式 I
 20 所示的化合物中磷原子具有手性, 因此其构型选自 S 型、R 型或 S 型与 R 型的混合物。

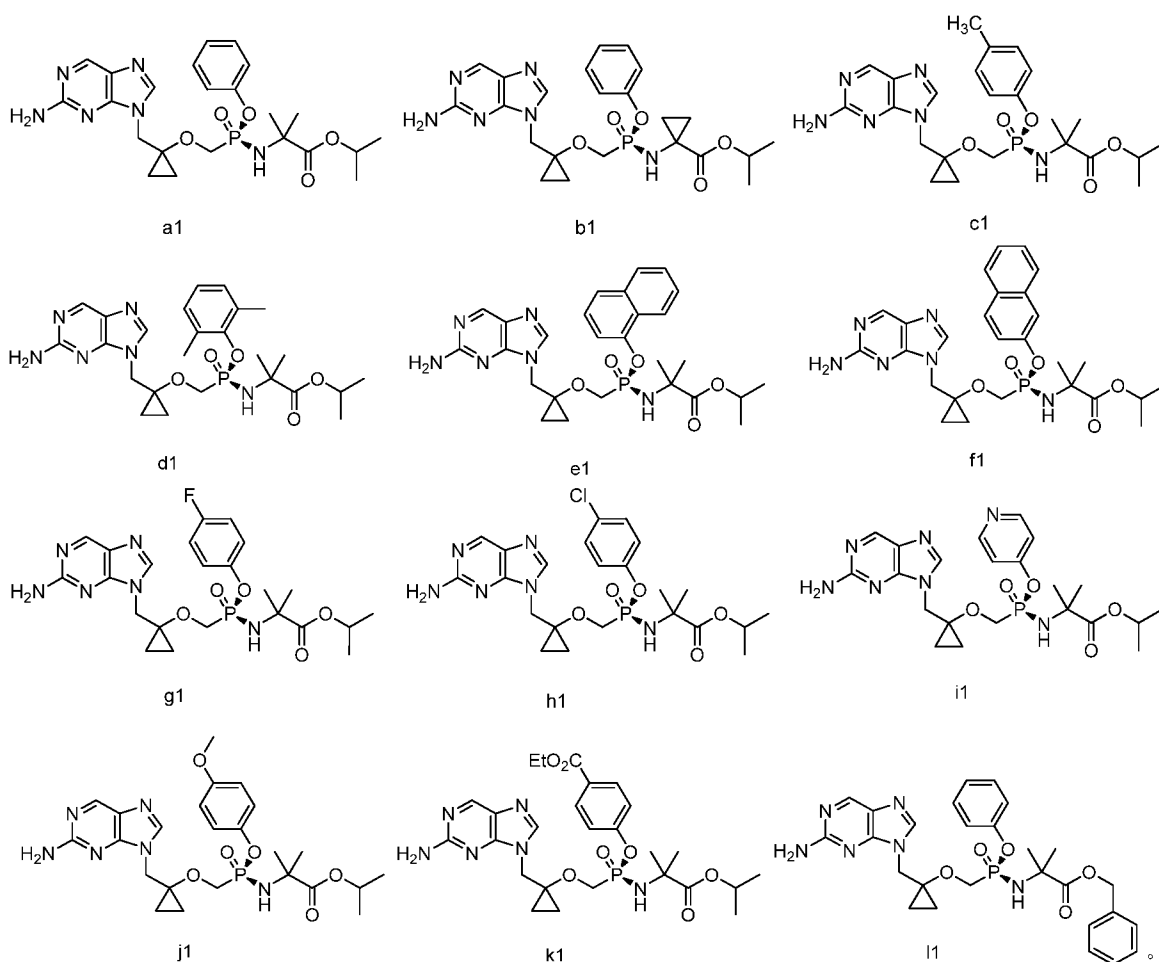
在一具体实施方案中, 式 IV 所示化合物选自以下结构的化合物, 或这些化合物的异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物:





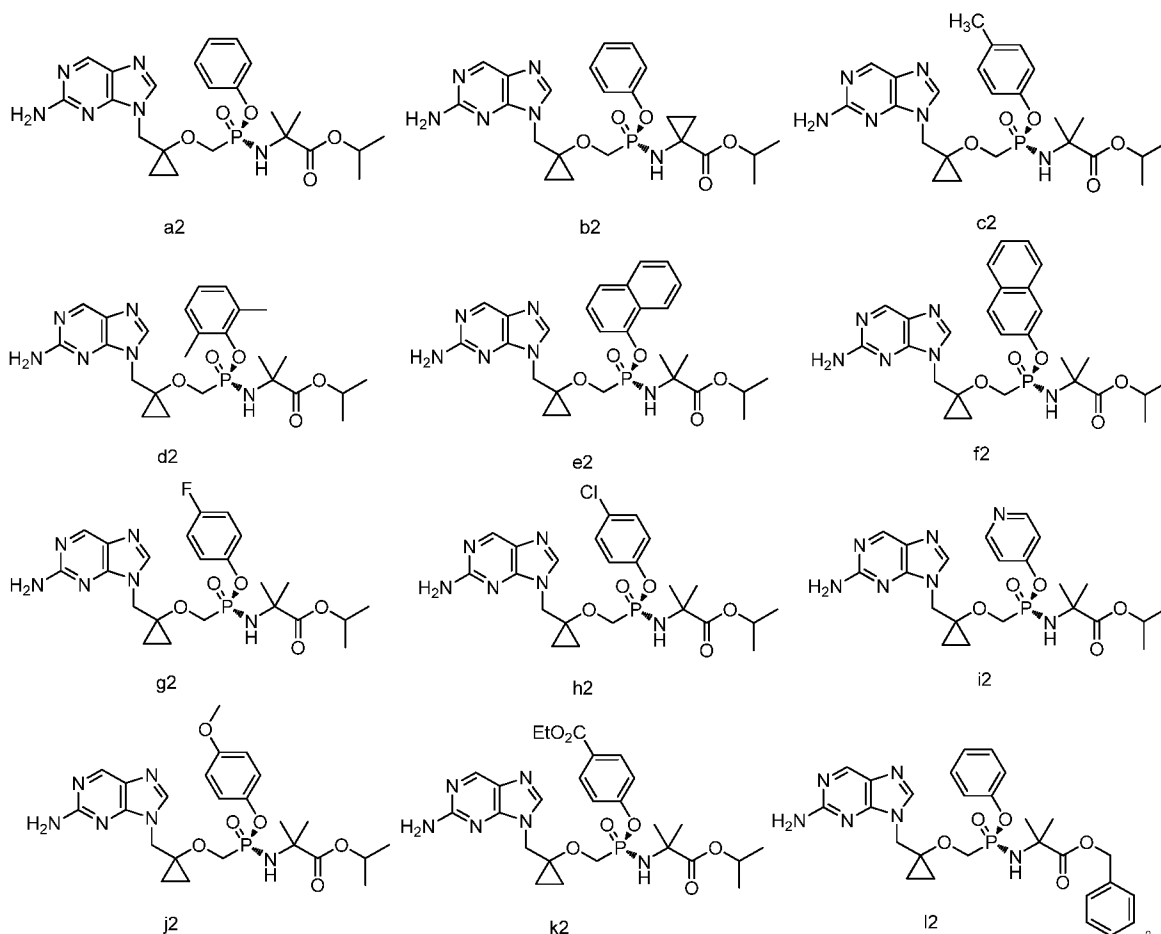
在另一具体实施方案中，式 IV 所示化合物选自以下结构的化合物，或这些化合物的异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物：

5



10

在另一具体实施方案中，式 IV 所示化合物选自以下结构的化合物，或这些化合物的异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物：



5 所述“盐”的定义是本技术领域技术人员熟知的，是指由阳离子和阴离子通过离子键的作用而形成的化合物。

所述“共晶”(Co-Crystals)是指一种具有固定化学计量比的多组分晶体，在该晶体中各组分是以分子水平，通过氢键或其他非共价键、非离子键的作用结合而共存。在药物共晶中，一般包括药物活性成分和另一种或多种共晶形成体(Co-crystal former)。当单独的
10 纯共晶形成体在室温下以液态存在时，该共晶也被称为“溶剂合物”，其中溶剂为水时被称为“水合物”。所述“共晶”还包括这样一些具有固定化学计量比的多组分晶体，在这些晶体中药物活性成分与其他组分之间，一部分通过氢键或其他非共价键作用，另一部分通过离子键或介于氢键与离子键之间的作用力而结合。

所述“盐”或“共晶”还包括盐或共晶的溶剂合物、水合物等形式。当盐或共晶在某
15 种溶剂中制备、浆化或结晶时，该溶剂有可能进入到盐或共晶晶体中，形成溶剂合物；当该溶剂为水时，即有可能形成水合物。

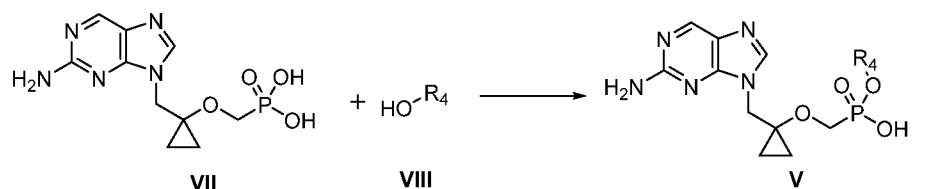
确定“共晶”或“盐”的方法是本技术领域技术人员熟知的，如用单晶 X-射线衍射分析等。

所述“可药用盐”或“可药用共晶”包括：本发明化合物与可药用无机酸，如盐酸、

硫酸、磷酸、亚磷酸、氢溴酸、硝酸等所成的盐或共晶，或本发明化合物与可药用有机酸，如马来酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、乙酸、乳酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、对甲苯磺酸等所成的盐或共晶。

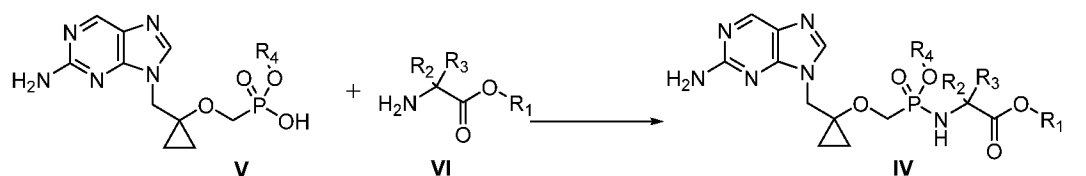
根据本发明的目的，本发明提供了式 IV 所示化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物的制备方法，该方法包括：

(1)、将式 V 所示化合物与式 VI 所示化合物在适合条件下反应得到式 VII 所示化合物，



其中 R_4 的定义同上；

(2)、将式 VII 所示化合物与式 VIII 所示化合物在适合条件下反应得到式 IV 所示化合物，



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 的定义同上；

(3)、可选的，根据需要将式 IV 所示化合物进行手性拆分、制成盐、制成共晶、制成水合物或制成溶剂合物。

所述制备方法步骤(1)中，所述式 V 所示化合物可以按 CN1487949A 等中公开的方法制备；所述式 VI 所示化合物一般可商业化购得，也可用相应的氯代物、溴代物用本领域常规的方法转化为羟基化物。

所述制备方法步骤(1)中，所述反应一般需要在缩合剂的存在下进行。

根据本发明一些具体实施方案，其中，步骤(1)的所述缩合剂包括 N,N -二环己基碳化二亚胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(EDCI)等碳化二亚胺。碳化二亚胺类缩合剂一般需与如三乙胺、二甲氨基吡啶(DMAP)、1-羟基苯并三唑(HOBT)等试剂组合使用。

步骤(1)的所述缩合剂与式 V 所示化合物的投料摩尔比一般为 0.8:1~2:1。

所述制备方法步骤(1)中，所述式 V 所示化合物与式 VI 所示化合物的投料摩尔比一般为 1:1~1:3。

所述制备方法步骤(1)中, 所述反应的溶剂一般为非质子溶剂, 如 N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷等。

所述制备方法步骤(2)中, 所述式 VIII 所示化合物一般可商业化购得或按 Arch. Pharm. (Weinheim)314, 44-51(1980), Bioorganic & Medicinal Chemistry16(17), 8054-8062
 5 (2008), WO2006123145, WO2011089396, WO2009158393, WO\2007020193, WO2014033617 等相关文献制得。

所述制备方法步骤(2)中, 所述反应一般需要在缩合剂的存在下进行。

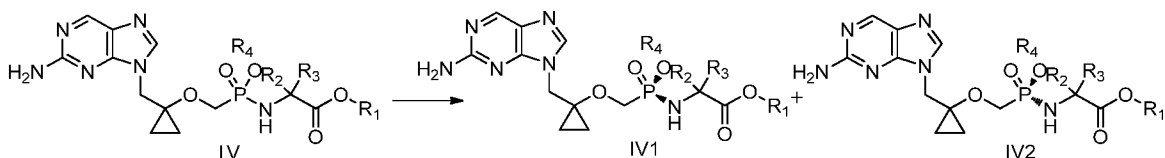
根据本发明一些具体实施方案, 其中, 步骤(2)的所述缩合剂包括氯化亚砷(SOCl_2)、三氯氧磷(POCl_3)、六氟磷酸 N-[(二甲氨基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-
 10 甲基甲胺 N-氧化物(HATU)、六氟磷酸 N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲氨基)亚甲基]-N-甲基甲胺 N-氧化物(HBTU)、六氟磷酸苯并三唑-1-基-N-氧基-三(吡咯烷基)磷(PyBOP), 其中优选氯化亚砷(SOCl_2)或三氯氧磷(POCl_3)。

步骤(2)的所述缩合剂与式 VII 所示化合物的投料摩尔比一般为 1:1~5:1。

所述制备方法步骤(2)中, 所述式 VII 所示化合物与式 VIII 所示化合物的投料摩尔比
 15 一般为 1:1~1:5。

所述制备方法步骤(2)中, 所述反应的溶剂一般为非质子溶剂, 如乙腈、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃等。

所述制备方法步骤(3)中, 所述手性拆分可通过手性柱分离、手性酸选择性成盐或共晶分离等本领域内的常规方法进行, 通过手性拆分, 式 IV 所示化合物可转化为其异构体
 20 式 IV1 所示化合物或式 IV2 所示化合物。



所述制备方法中所述式 V 所示化合物、式 VI 所示化合物、式 VII 所示化合物和式 VIII 所示化合物可由相应的盐、共晶、水合物或溶剂合物转化而来, 该转化可在反应前进行, 也可在反应或后处理中进行, 这些转化方法可用本技术领域的常规方法进行。

所述制备方法步骤(1)、步骤(2)和步骤(3)中, 产物的分离纯化可按本技术领域的常规方法进行, 比如根据反应体系情况, 采用浓缩反应液、pH 调节、萃取、结晶、柱层析等方法中的一种或多种对所得产物进行分离或纯化。

根据本发明的目的, 本发明提供了一种包含治疗有效量的式 IV 所示化合物或其异构

体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物，以及药用辅料的药物组合物。

在一实施方案中，本发明提供了一种包含治疗有效量的选自式 a~式 1 所示的化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物，和药用辅料的药物组合物或制剂。

5 在另一实施方案中，本发明提供了一种包含治疗有效量的选自式 a1~式 11 所示的化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物，和药用辅料的药物组合物或制剂。

在一实施方案中，本发明提供了一种包含治疗有效量的选自式 a2~式 12 所示的化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物，和药用辅料的药物组合物
10 或制剂。

上述药物组合物或制剂可经口或不经口给药。经口服给药时，可采用常规的制剂技术制成片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、糖浆剂、混悬剂、散剂、缓释制剂或控释制剂等。非经口服给药时，可采用常规的制剂技术将其制成透皮制剂、注射液、输液剂或栓剂等。

15 上述药物组合物的各种剂型可以按照药学领域的常规方法制备。例如将治疗有效量的式 IV 所示化合物、或选自式 a~式 1 所示的化合物、或选自式 a1~式 11 所示的化合物、或选自式 a2~式 12 所示的化合物，或它们的异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物，可选地与另一种或多种治疗有效量的活性成分，与一种或多种药用辅料混合或接触，然后将其制成所需的剂型。

20 上述药物组合物或制剂优选口服剂型，包括片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、糖浆剂、干混悬剂、混悬剂、散剂、缓释制剂或控释制剂等。其中优选片剂、胶囊剂、颗粒剂、干混悬剂以及缓释制剂或控释制剂等固体口服制剂，其中更优选片剂和胶囊剂。可以按照制备固体口服制剂所采用的任何一种常规方法来制备本发明优选的药物组合物或制剂。如片剂可采用湿法制粒压片等方式制备，可根据需要进行任意形式的包衣，如
25 片剂可以制成任意释放形式(如速释、肠溶和缓控释等)；胶囊剂可采用湿法制粒装胶囊剂等方式制备，胶囊剂内容物可以制成任意释放形式(如速释制剂、肠溶制剂和缓控释制剂等)。

在一实施方案中，本发明提供的式 IV 所示化合物、或选自式 a~式 1 所示的化合物、或选自式 a1~式 11 所示的化合物、或选自式 a2~式 12 所示的化合物，或它们的异构体、
30 可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物的粒径分布控制在 95%小于 200 μ m，优选小

于 180 μ m, 再优选小于 150 μ m, 更优选小于 100 μ m。在口服剂型中本领域常规的药用辅料, 包括填充剂、崩解剂、粘合剂、分散剂、润滑剂或助留剂以及各类型的包衣材料等。

所述填充剂一般包括预胶化淀粉、淀粉、乳糖、糊精、磷酸氢钙、碳酸钙、甘露醇、微晶纤维素、山梨醇、葡萄糖等, 它们可以单独使用也可以混合使用, 其中优选为预胶化淀粉、乳糖、微晶纤维素和甘露醇中的一种或多种。

所述崩解剂一般包括交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素等, 它们可以单独使用也可以混合使用, 其中优选为交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素中的一种或多种。

所述粘合剂一般包括微晶纤维素、预交化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、淀粉浆、阿拉伯胶、聚乙二醇 4000、聚乙烯醇、藻酸盐、水、各种浓度的乙醇溶液, 它们可以单独使用也可以混合使用, 其中优选为羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮和淀粉浆中的一种或多种。

所述润滑剂一般包括硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸富马酸钠、硬脂酸富马酸钾、棕榈酸、微分硅胶、硬脂酰胺、滑石粉、固体聚乙二醇、三乙酸甘油酯等。它们可以单独使用也可以混合使用, 其中优选为硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉、微分硅胶和三乙酸甘油酯中的一种或多种。

如果需要, 还可以向上述组合物或制剂中添加其他辅料, 如甜味剂(如阿司帕坦、甜菊素等)、着色剂(如柠檬黄、氧化铁等各种药用或食用色素)、稳定剂(如碳酸钙、碳酸氢钙、碳酸氢钠、碳酸钠、磷酸钙、磷酸氢钙、甘氨酸等)、表面活性剂(如吐温 80、十二烷基硫酸钠等) 包衣材料(如欧巴代, 羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、丙烯酸树脂共聚物等)。

在一具体实施方案中, 本发明提供了一种组合物或制剂, 其中活性成分选自治疗有效量的式 IV 所示化合物、或选自式 a~式 I 所示的化合物、或选自式 a1~式 I1 所示的化合物、或选自式 a2~式 I2 所示的化合物, 或它们的异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物。该组合物或制剂优选口服制剂, 更优选片剂和胶囊剂; 在单位组合物或制剂中, 它们的重量含量一般为 1mg 至 200mg, 优选 5mg 至 100mg。

根据本发明的目的, 本发明提供了式 IV 所示化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物在制备预防和/或治疗病毒感染的药物中的应用。

具体地, 本发明提供了式 IV 所示化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合

物或溶剂合物在制备预防和/或治疗乙型肝炎病毒(HBV)和/或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的药物中的应用。

在一实施方案中, 本发明提供了式 IV 所示化合物、或选自式 a~式 1 所示的化合物、或选自式 a1~式 11 所示的化合物、或选自式 a2~式 12 所示的化合物, 或它们的异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物在制备预防和/或治疗乙型肝炎病毒(HBV)和/或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的药物中的应用。

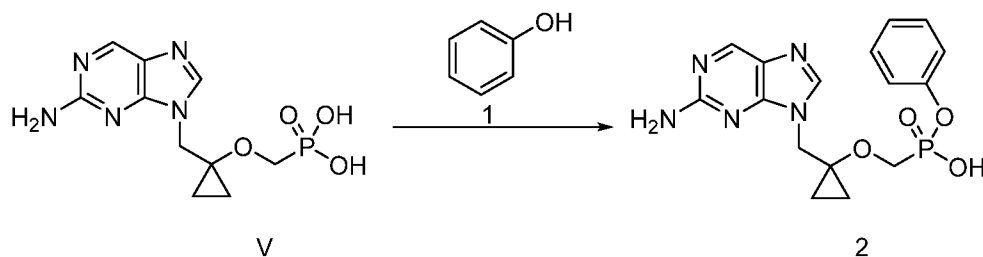
经实验证明, 本发明提供的式 IV 所示化合物, 比如选自式 a~式 1 所示的化合物、或选自式 a1~式 11 所示的化合物、或选自式 a2~式 12 所示的化合物, 或它们的异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物等, 在抗病毒感染, 特别在抗乙型肝炎病毒(HBV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染方面比现有技术(比如倍司福韦)具有更高的活性和更好的安全性。

具体实施方式

以下结合附图及实施例详细说明本发明的技术方案, 但本发明的保护范围包括但不限于此。

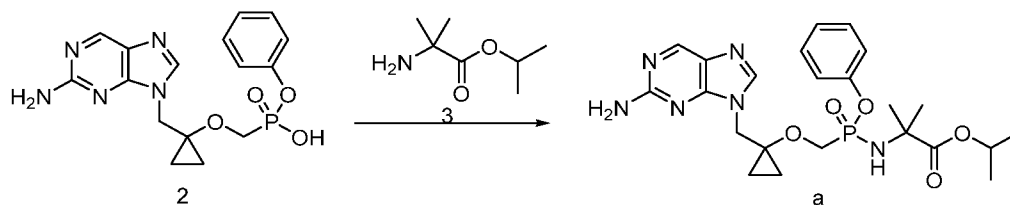
实施例 1 化合物 a 制备

步骤 1



将 1-((2-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)环丙氧基甲基磷酸(化合物 V)5.0g(16.7mmol)、苯酚(化合物 1)3.1g(33.4mmol)、三乙胺 2.7ml 与 1-甲基-2-吡咯烷酮 50ml 混合, 加热至约 90℃, 再加入 DCC 5.5g(26.7mmol), 搅拌反应过夜。反应完毕后, 冷却至室温, 加入水 30ml, 过滤除去固体, 滤液经减压浓缩, 浓缩物中加水 30ml, 用 25%的氢氧化钠水溶液调 pH 至约 11, 经硅藻土过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 水相用浓盐酸调 pH 至约 3, 过滤, 滤饼经柱层析纯化, 得化合物 2。

步骤 2

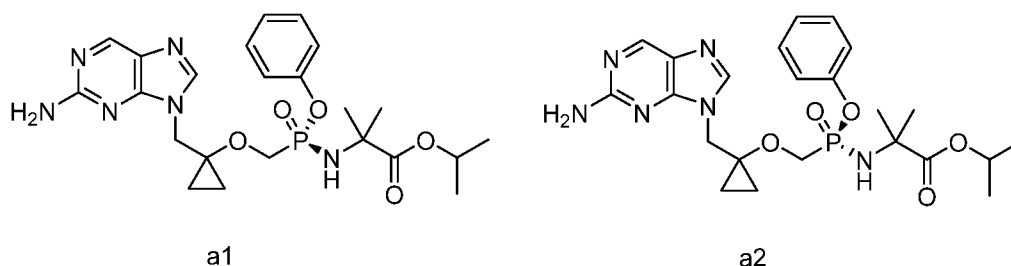


将化合物 2 3.5g(9.3mmol)与乙腈 10ml 混合，再加入氯化亚砷 1.5ml(21.0mmol)，加热至约 80℃，搅拌反应，待溶液变清后减压蒸除溶剂；所得残余物冷却后加入二氯甲烷 25ml 溶解，冷却至约-20℃，加入 α -异丁氨酸异丙酯(化合物 3) 2.7g(18.6mmol)溶于二氯甲烷 15ml 的溶液和三乙胺 2.4ml，缓慢升温至室温。反应完毕后，用 10%磷酸二氢钠溶液洗涤，有机层经无水硫酸钠干燥、减压浓缩，所得浓缩物经柱层析纯化，得化合物 a。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$: 8.34 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63~6.95 (m, 5H), 6.49 (b, 2H), 4.35~4.00(m, 5H), 3.74 (m, 2H), 1.52~1.18 (m, 13H), 0.92(t, 2H)。

MS (m/z): 503.2 (MH^+)。

10 实施例 2 手性化合物 a1 和 a2 的制备



将实施例 1 所得的化合物 a 按以下条件进行 HPLC 制备分离，得化合物 a1(保留时间 15.5min)和化合物 a2(保留时间 16.7min)。

仪器: Instrument: Thar analytical SFC

15 色谱柱: Chiralpak AS-H, 250×4.6mm

流动相: A: CO_2 ; B: 乙醇(0.05%二乙醇胺)

梯度: B 40%

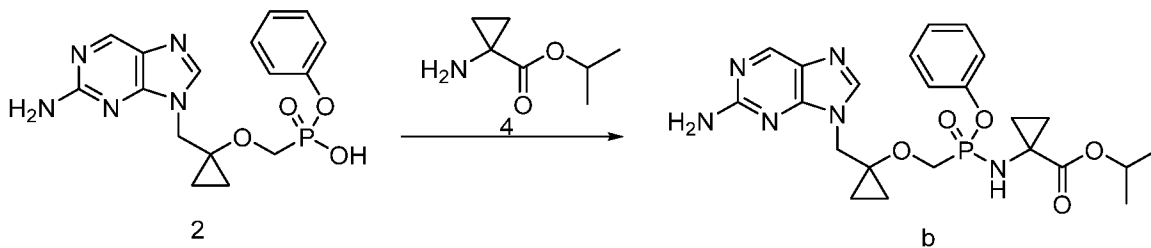
流速: 2.4mL/min

柱压: 100bar

20 柱温: 35℃

波长: 220nm。

实施例 3 化合物 b 的制备

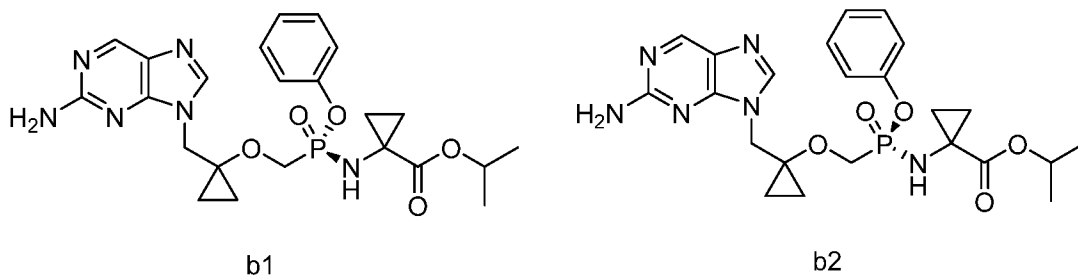


参照实施例 1 的制备方法，不同点在于，用化合物 4 代替 α -异丁氨酸异丙酯(化合物 3)，得化合物 b。

¹H-NMR(δ): 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62~6.93 (m, 5H), 6.49 (b, 2H), 4.35~4.04(m, 5H), 3.71 (m, 2H), 1.51~1.19 (m, 9H), 0.96(m, 4H)。

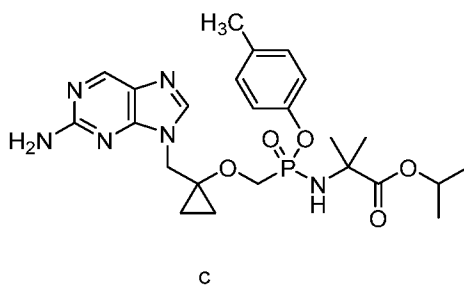
MS (m/z): 501.1(MH⁺)_o

实施例 4 手性化合物 b1 和 b2 的制备



将实施例 3 所得的化合物 b 按实施例 2 的方法进行分离, 得化合物 b1(保留时间 17.3min)和化合物 b2(保留时间 18.9min)。

实施例 5 化合物 c 的制备

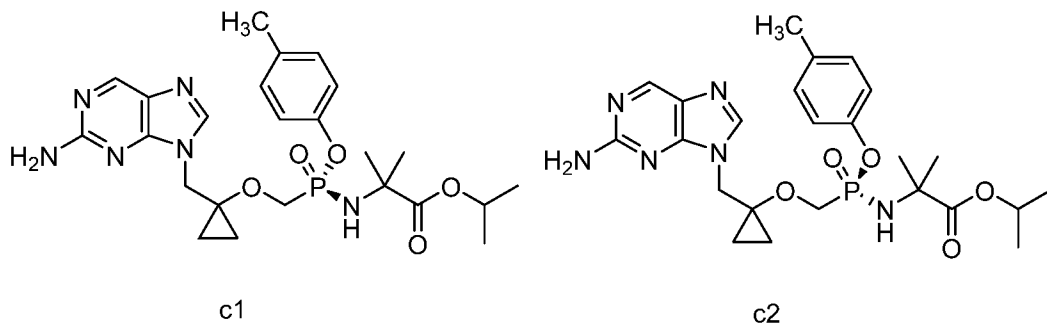


参照实施例 1 的制备方法, 不同点在于, 用对甲基苯酚代替苯酚, 得化合物 c。

¹H-NMR(δ): 8.31(s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.35~6.61 (m, 4H), 6.21(b, 2H), 4.41~4.01(m, 5H), 3.83 (m, 2H), 1.51~1.31 (m, 16H), 0.96(m, 2H)。

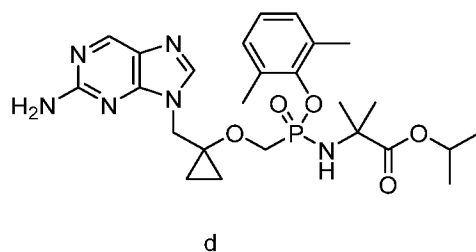
MS (m/z): 517.3(MH⁺)₀.

实施例 6 手性化合物 c1 和 c2 的制备



将实施例 5 所得的化合物 c 按实施例 2 的方法进行分离, 得化合物 c1(保留时间 18.4min)和化合物 c2(保留时间 19.8min)。

实施例 7 化合物 d 的制备

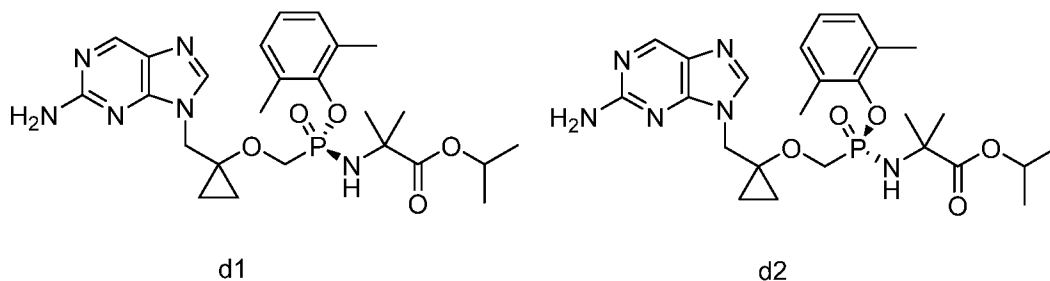


参照实施例 1 的制备方法, 不同点在于, 用 2,6-二甲基苯酚代替苯酚, 得化合物 d。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$: 8.42(s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83~6.32 (m, 3H), 6.22(b, 2H), 4.31~4.01(m, 5H), 3.84 (m, 2H), 1.54~1.41(m, 19H), 0.94(m, 2H)。

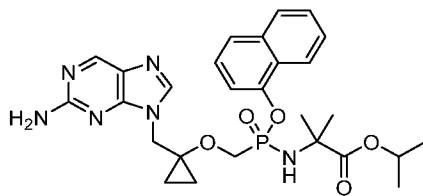
MS (m/z): 531.3 (MH^+)。

实施例 8 手性化合物 d1 和 d2 的制备



将实施例 7 所得的化合物 d 按实施例 2 的方法进行分离, 得化合物 d1(保留时间 20.1min)和化合物 d2(保留时间 22.4min)。

实施例 9 化合物 e 的制备



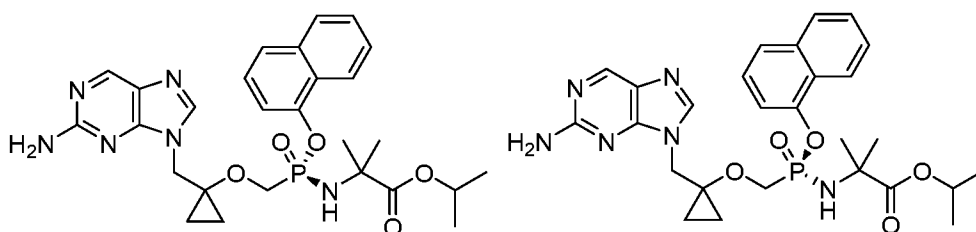
e

参照实施例 1 的制备方法, 不同点在于, 用 1-萘酚代替苯酚, 得化合物 e。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$: 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88~6.61 (m, 7H), 6.22(b, 2H), 4.34~4.10(m, 5H), 3.74 (m, 2H), 1.53~1.42(m, 13H), 0.93(m, 2H)。

5 MS (m/z): 553.3 (MH^+)。

实施例 10 手性化合物 e1 和 e2 的制备

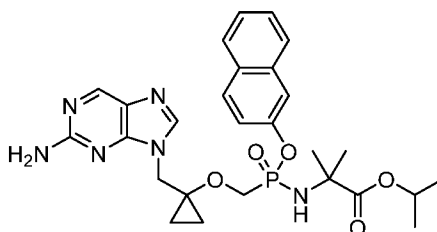


e1

e2

将实施例 9 所得的化合物 e 按实施例 2 的方法进行分离, 得化合物 e1(保留时间 21.2min)和化合物 e2(保留时间 22.9min)。

10 实施例 11 化合物 f 的制备



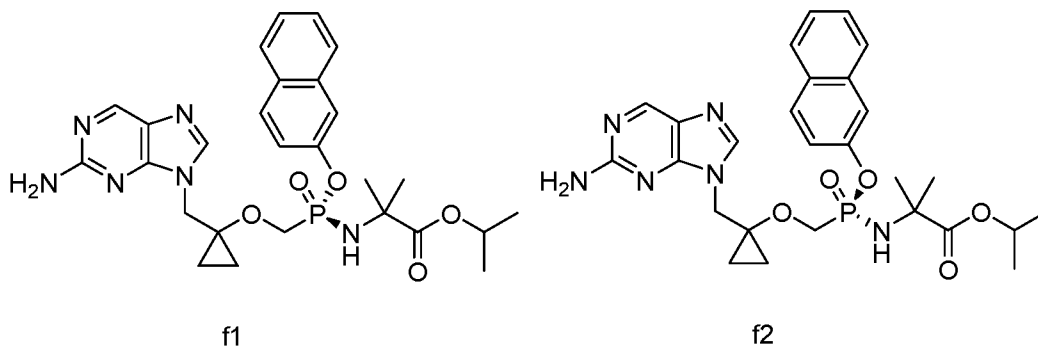
f

参照实施例 1 的制备方法, 不同点在于, 用 2-萘酚代替苯酚, 得化合物 f。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$: 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85~6.81 (m, 7H), 6.21(b, 2H), 4.35~4.11(m, 5H), 3.72 (m, 2H), 1.51~1.41 (m, 13H), 0.93(m, 2H)。

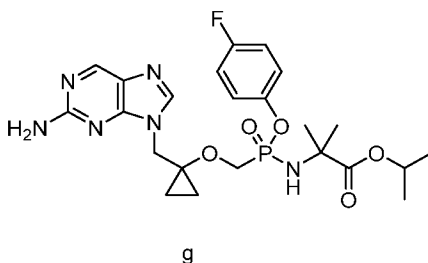
15 MS (m/z): 553.3(MH^+)。

实施例 12 手性化合物 f1 和 f2 的制备



将实施例 11 所得的化合物 f 按实施例 2 的方法进行分离, 得化合物 f1(保留时间 21.8min)和化合物 f2(保留时间 22.7min)。

实施例 13 化合物 g 的制备

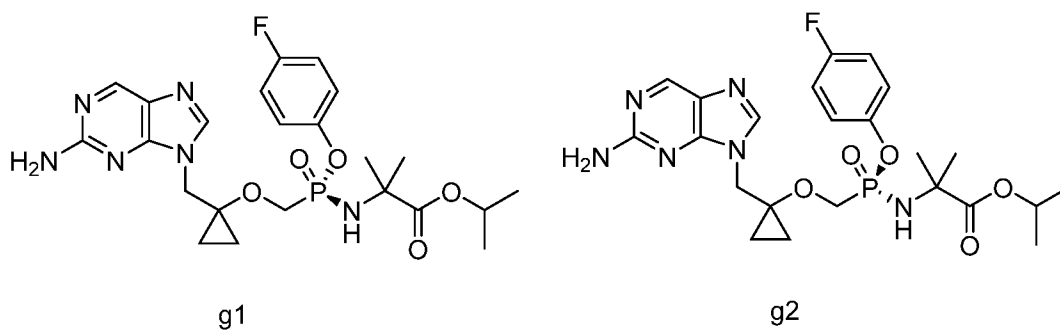


参照实施例 1 的制备方法, 不同点在于, 用对氟苯酚代替苯酚, 得化合物 g。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$: 8.21(s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65~6.91 (m, 4H), 6.31(b, 2H), 4.43~4.02(m, 5H), 3.81 (m, 2H), 1.54~1.33 (m, 13H), 0.91(m, 2H)。

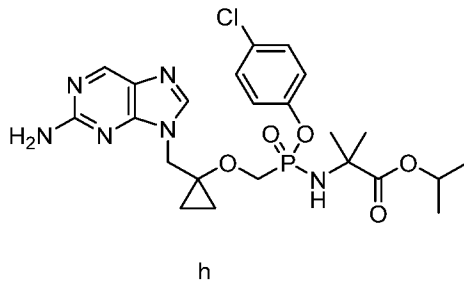
MS (m/z): 521.3 (MH^+)。

实施例 14 手性化合物 g1 和 g2 的制备



将实施例 13 所得的化合物 g 按实施例 2 的方法进行分离, 得化合物 g1(保留时间 16.4min)和化合物 g2(保留时间 17.2min)。

实施例 15 化合物 h 的制备

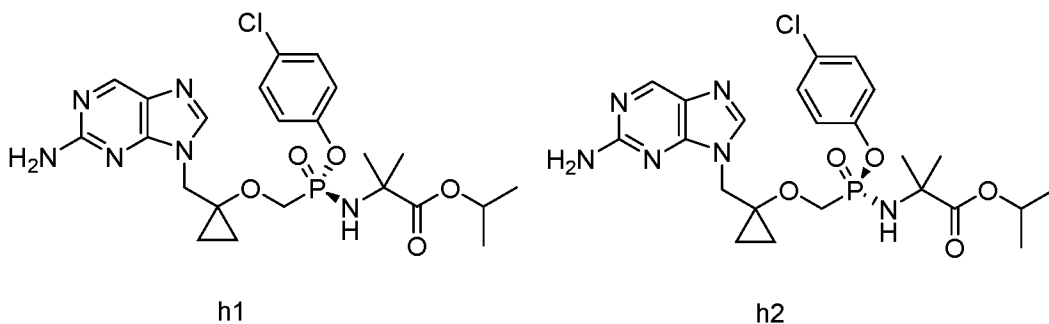


参照实施例 1 的制备方法, 不同点在于, 用对氯苯酚代替苯酚, 得化合物 h。

¹H-NMR(δ): 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.65~6.91 (m, 4H), 6.31(b, 2H), 4.33~4.02(m, 5H), 3.75 (m, 2H), 1.54~1.31 (m, 13H), 0.98(m, 2H)。

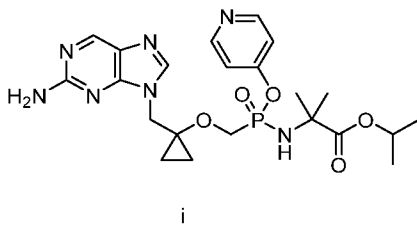
5 MS (m/z): 537.2(MH⁺).

实施例 16 手性化合物 h1 和 h2 的制备



将实施例 15 所得的化合物 h 按实施例 2 的方法进行分离, 得化合物 h1(保留时间 17.0min)和化合物 h2(保留时间 18.3.min)。

10 实施例 17 化合物 i 的制备

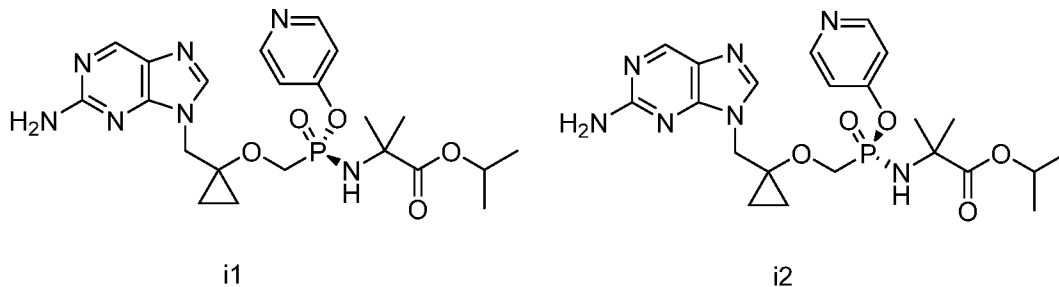


参照实施例 1 的制备方法，不同点在于，用 4-羟基吡啶代替苯酚，得化合物 i。

¹H-NMR(δ): 8.48~6.61 (m, 6H), 6.21(b, 2H), 4.34~4.04(m, 5H), 3.84 (m, 2H), 1.54~1.41(m, 13H), 0.94(m, 2H)。

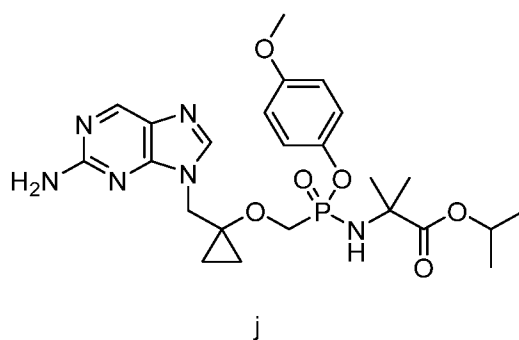
15 MS (m/z): 504.1 (MH⁺).

实施例 18 手性化合物 i1 和 i2 的制备



将实施例 17 所得的化合物 i 按实施例 2 的方法进行分离，得化合物 i1(保留时间 15.4min)和化合物 i2(保留时间 16.1min)。

实施例 19 化合物 j 的制备

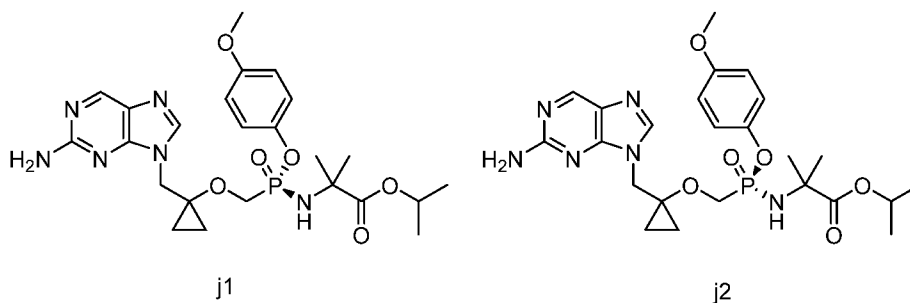


参照实施例 1 的制备方法，不同点在于，用对甲氧基苯酚代替苯酚，得化合物 j。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$: 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61~6.93 (m, 4H), 6.35(b, 2H), 4.32~4.01(m, 5H), 3.75 (m, 5H), 1.51~1.21 (m, 13H), 0.95(m, 2H)。

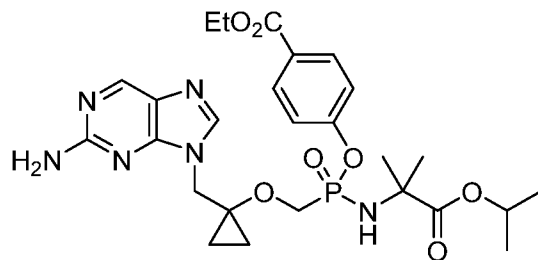
MS (m/z): 533.2 (MH^+)。

实施例 20 手性化合物 j1 和 j2 的制备



将实施例 19 所得的化合物 j 按实施例 2 的方法进行分离，得化合物 j1(保留时间 17.9min)和化合物 j2(保留时间 19.0min)。

实施例 21 化合物 k 的制备



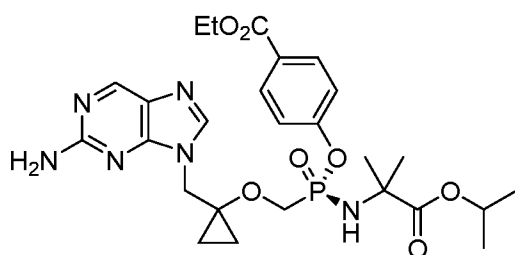
k

参照实施例 1 的制备方法, 不同点在于, 用对羟基苯甲酸乙酯代替苯酚, 得化合物 k。

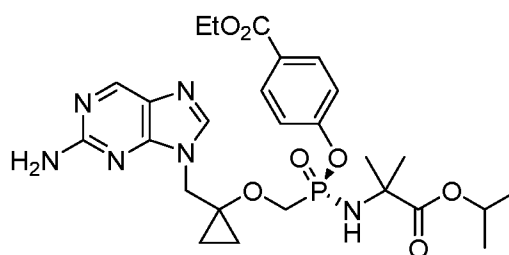
$^1\text{H-NMR}(\delta)$: 8.32(s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31~6.21 (m, 4H), 6.21(b, 2H), 4.11~4.02(m, 7H), 3.85 (m, 2H), 1.54~1.12 (m, 16H), 0.95(m, 2H)。

MS (m/z): 575.1(MH^+)。

实施例 22 手性化合物 k1 和 k2 的制备



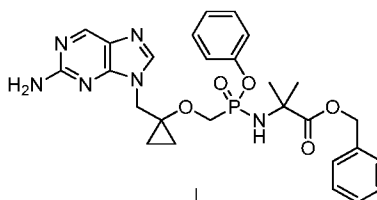
k1



k2

将实施例 21 所得的化合物 k 按实施例 2 的方法进行分离, 得化合物 k1(保留时间 16.8min)和化合物 k2(保留时间 18.1min)。

实施例 23 化合物 I 的制备

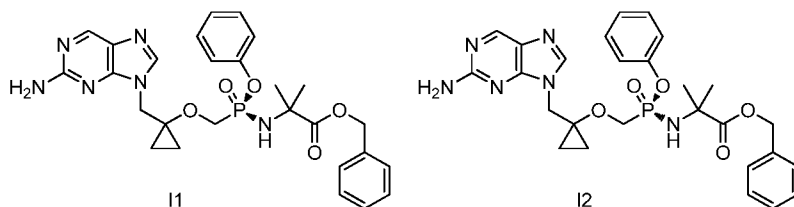


I

参照实施例 1 的制备方法, 不同点在于, 用 α -异丁氨酸苄酯代替 α -异丁氨酸异丙酯(化合物 3), 得化合物 I。

MS (m/z): 551.2(MH^+)。

实施例 24 手性化合物 I1 和 I2 的制备



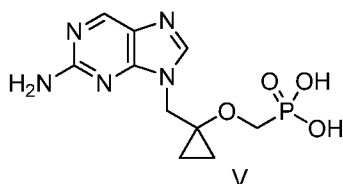
将实施例 23 所得的化合物 1 按实施例 2 的方法进行分离, 得化合物 I1(保留时间 19.0min)和化合物 I2(保留时间 20.2min)。

实施例 25 化合物 a1 的薄膜包衣片及其制备

组分	含量(mg/片)
片芯:	
化合物 a1	50.0
一水乳糖	100.0
微晶纤维素	60.0
交联羧甲纤维素钠	15.0
硬脂酸镁	3.0
薄膜包衣材料:	
欧巴代 II	10.0

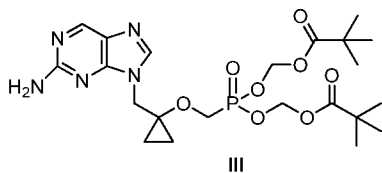
- 5 按照上表中各原辅料称量, 将微晶纤维素与交联羧甲纤维素钠混合, 然后加入一水乳糖混合, 再加入化合物 a1 混合; 加纯化水适量湿法制粒; 干燥; 整粒; 外加硬脂酸镁混匀, 压片; 然后将包衣材料用 75%乙醇配成混悬液包衣, 即得。

制备例 1 化合物 V 的制备



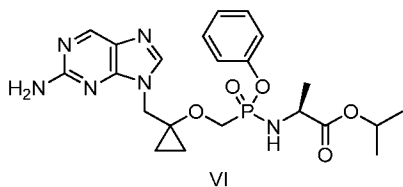
- 10 按 CN1487949A 中实施例 5 公开的方法制备。

制备例 2 化合物 III 的制备



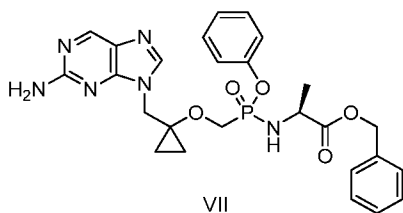
按 CN1487949A 中实施例 6 公开的方法制备。

制备例 3 化合物 VI 的制备



5 按 CN104119385A 中实施例 1 公开的方法制备。

制备例 4 化合物 VII 的制备



按 CN104119385A 中实施例 2 公开的方法制备。

测试例 抗乙型肝炎病毒活性筛选

10 用 HepG2.2.15 细胞测定化合物的抗乙肝病毒活性。使用的材料与仪器如下：
HepG2.2.15 细胞, RPMI 1640 培养液, 胎牛血清, 96 孔板, DMSO, QIAamp 96 DNA Blood Kit, Cell-titer blue, 酶标仪, Applied Biosystems 7900 real-time PCR system。

用 DMSO 将各化合物溶解至 20 mM, -20°C 贮存, 将各化合物的 20 mM 贮存液用 DMSO 3 倍梯度稀释, 共 9 个浓度。再用含 2.0 % FBS 的 RPMI 1640 培养液稀释 200 倍。

15 化合物的最高测试终浓度为 100 μM。实验步骤参照 QIAamp 96 DNA Blood Kit (QIAGEN 51161) 说明书, qPCR 法测定化合物抗乙肝病毒活性并计算 EC₅₀ (半数有效抑制浓度)。分析数据和计算抑制百分比: 应用如下公式计算抑制百分比: 抑制率(%) = (DMSO 对照组的 HBV 总量 - 受试样品组的 HBV 总量) / DMSO 对照组的 HBV 总量 × 100。最后使用 GraphPad Prism 软件计算化合物的 EC₅₀ 值。

20 Cell-titer blue 法测定化合物的细胞毒性并计算 CC₅₀ (致 50% 细胞毒性浓度)。分析数据和计算相对细胞活力: 应用如下公式计算细胞活性百分比: 细胞生存率(%) = (受试样品

的荧光数值-背景荧光数值)/(DMSO 对照组的荧光数值-背景荧光数值) $\times 100$ 。最后使用 GraphPad Prism 软件计算化合物的 CC_{50} 值。实验结果如下：

化合物	$EC_{50}(nM)$	$CC_{50}(\mu M)$
式 III 化合物	16.3	>100
式 VI 化合物	13.5	>100
式 VII 化合物	12.7	>100
式 a1 化合物、式 b1 化合物、式 c1 化合物、式 d1 化合物、 式 e1 化合物、式 f1 化合物、式 g1 化合物、式 h1 化合物、 式 i1 化合物、式 j1 化合物、式 k1 化合物、式 l1 化合物	<6	>100
式 a2 化合物、式 b2 化合物、式 c2 化合物、式 d2 化合物、 式 e2 化合物、式 f2 化合物、式 g2 化合物、式 h2 化合物、 式 i2 化合物、式 j2 化合物、式 k2 化合物、式 l2 化合物	<10	>100

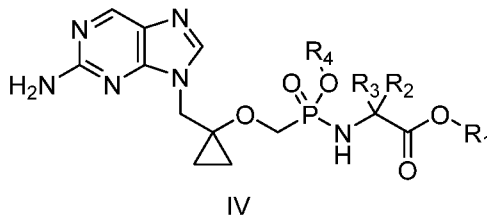
实验表明，式 a1~式 l1 所示的化合物、式 a2~式 l2 所示的化合物与式 III 所示的化合物相比， EC_{50} 值明显更低，明显具有更好的抗乙型肝炎病毒活性， CC_{50} 均>100 μM ，在测试的

5 浓度范围内没有细胞毒性。

本领域技术人员可以理解，在本说明书的教导之下，可以对本发明做出一些修改或变化。这些修改和变化也应当在本发明权利要求所限定的范围之内。

权利要求书

1、一种式 IV 所示化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物，



其中：

5 R_1 为氢、 C_{1-6} 烷基, 或取代或非取代的 C_{6-10} 芳基、6 至 10 元杂芳基或苄基;

R₂, R₃ 分别为 C₁₋₆ 烷基, 或 R₂、R₃ 与所连的碳原子形成 C₃₋₇ 环烷基;

R_4 为取代或非取代的 C_{6-10} 芳基或 6 至 10 元杂芳基。

2、根据权利要求1所述的化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物，其特征在于，其中所述 C₁₋₆ 烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、

10 异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、叔戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1-乙基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、正己基或异己基；所述6至10元杂芳基选自吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、𫏓啉基、异𫏓啉基、

15 吡啶基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噻啉基、酞啉基、萘啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、呋喃并[3,2-b]-吡喃基、吡啶并[2,3-d]噻啉基、吡啶并[4,3-d]噻啉基、咪啶并[4,5-d]噻啉基、吡啶并[2,3-d]噻啉基、咪啶并[2,1-b]噻啉基、咪啶并[1,2-b][1,2,4]三嗪基、苯并噻吩基、苯并噻啉基、苯并咪啉基、苯并噻啉基、苯并

噁庚因基、苯并噁嗪基、苯并呋喃基、苯并三唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]

20 吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡唑并[4,3-d]

吡啶基、吡啶并[4,3-c]吡啶基、吡啶并[3,4-c]吡啶基、吡啶并[3,4-d]吡啶基、吡啶并[3,4-b]

吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]

嘧啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[4,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]

嘧啶基、吡啶并[2,3-b]吡嗪基、吡啶并[3,4-b]吡嗪基、嘧啶并[5,4-d]嘧啶基、吡唑并[2,3-b]

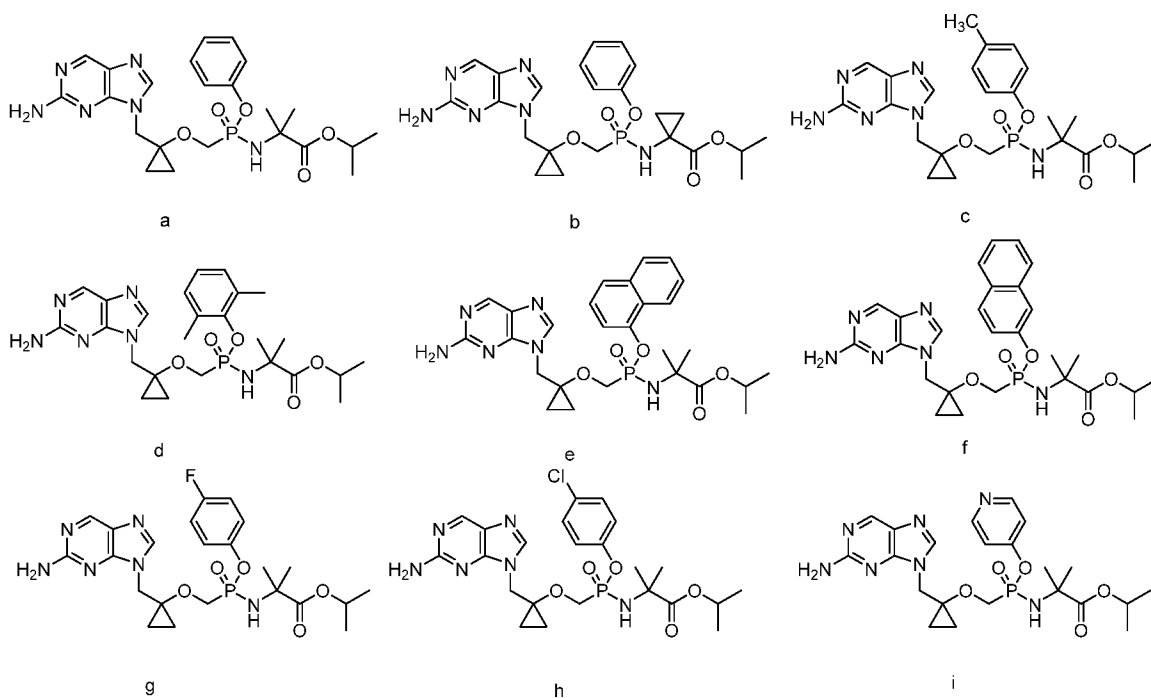
25 吡嗪基或嘧啶并[4,5-d]嘧啶基；当所述芳基、杂芳基或苄基为取代的时，所述芳基、杂

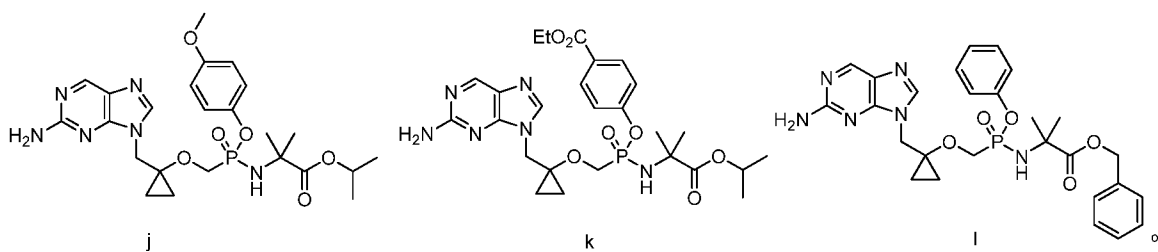
芳基或苄基的取代基选自烷基、烯基、炔基、羟基、烷氧基、酰氧基、巯基、烷硫基、氨基、烷氨基、酰氨基、卤素、氰基、硝基或酰基；所述 C₃₋₇ 环烷基选自环丙基、环丁

基、环戊基、环己基、环庚基、2-甲基环丙基、2-乙基环丙基、2-丙基环丙基、2-异丙基环丙基、2-丁基环丙基、2-异丁基环丙基、2-叔丁基环丙基、2-甲基环丁基、3-甲基环丁基、2-乙基环丁基、3-乙基环丁基、2-丙基环丁基、3-丙基环丁基、2-异丙基环丁基、3-异丙基环丁基、2-甲基环戊基、3-甲基环戊基、4-甲基环戊基、2-乙基环戊基、3-乙基环戊基、2-甲基环己基、3-甲基环己基、4-甲基环己基、2,3-二甲基环丙基、2-甲基-3-乙基环丙基、2,3-二乙基环丙基、2,3-二甲基环丁基、2-甲基-3-乙基环丁基、3-甲基-2-乙基环丁基、2,3,4-三甲基环丁基、2,3-二甲基环戊基或2,4-二甲基环戊烷基。

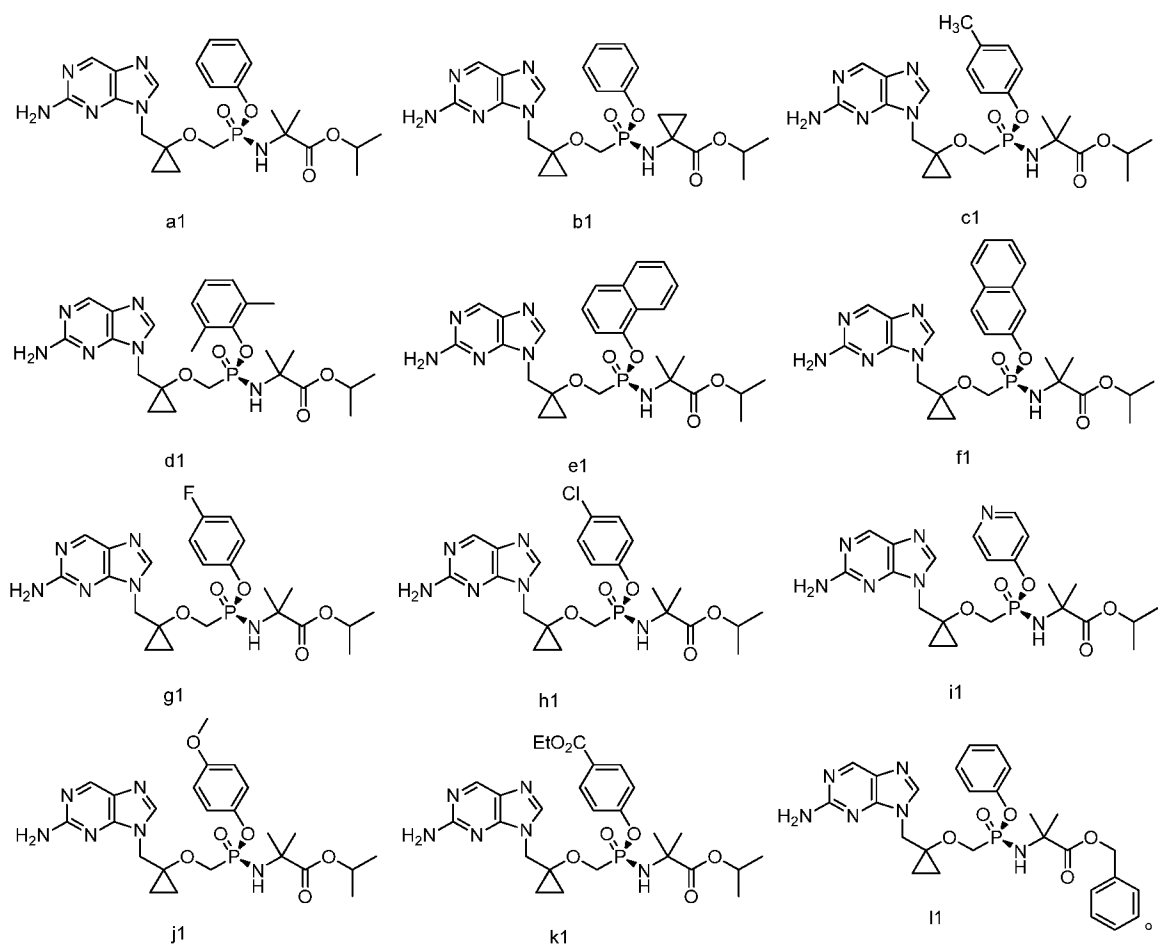
3、根据权利要求2所述的化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物，其特征在于，其中所述 C_{1-6} 烷基选自甲基、乙基、异丙基或叔丁基；所述 C_{6-10} 芳基选自苯基、1-萘基或2-萘基；所述6至10元杂芳基选自吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基或嘧啶-5-基；当所述芳基、杂芳基或苄基为取代的时，所述芳基、杂芳基或苄基的取代基选自甲基、乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、乙酰氧基、氨基、二甲氨基、乙酰氨基、氟、氯、氰基、乙酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、氨基羰基或N,N-二甲基氨基羰基；所述 C_{3-7} 环烷基选自环丙基或环丁基。

4、根据权利要求1~3任一项所述的化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的化合物选自：

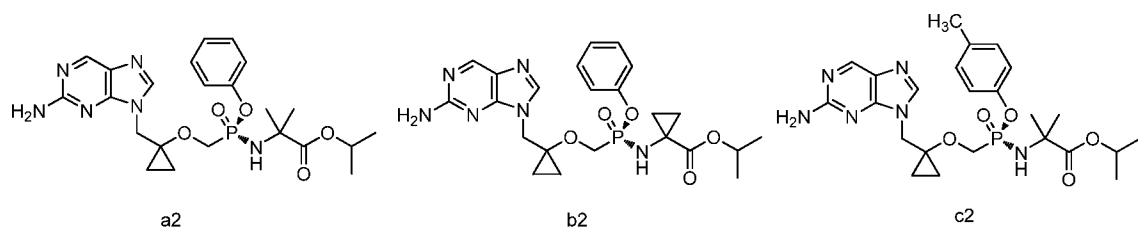


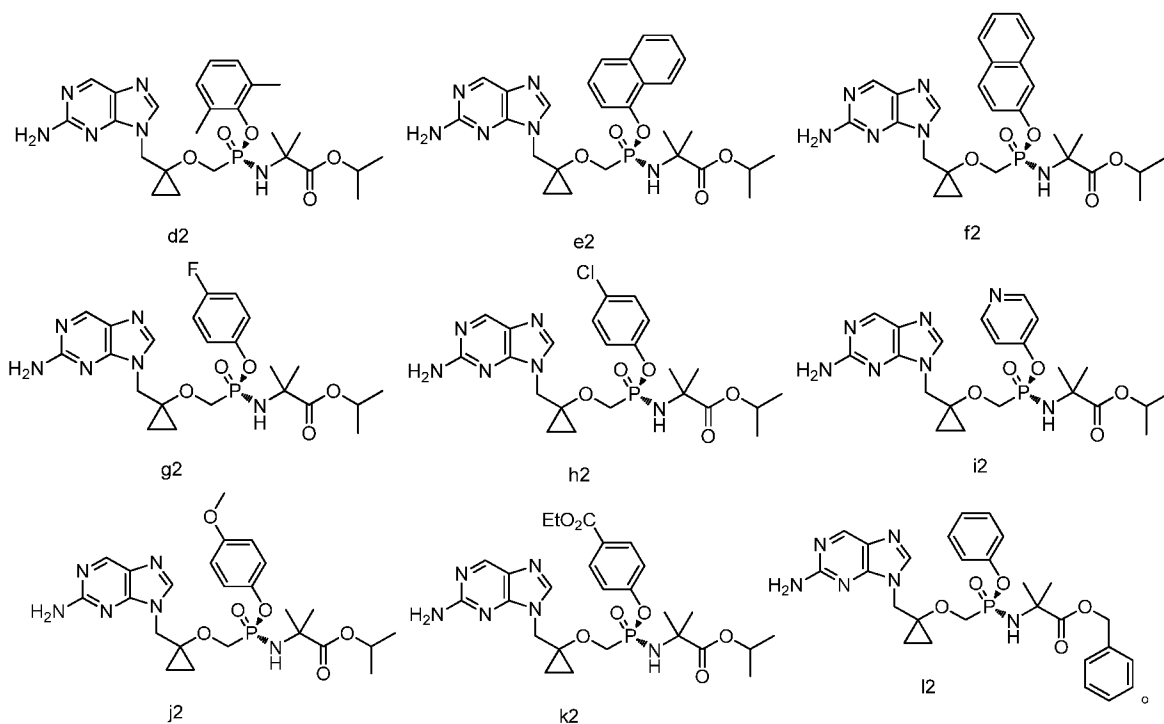


5、根据权利要求 1~3 任一项所述的化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的化合物选自：



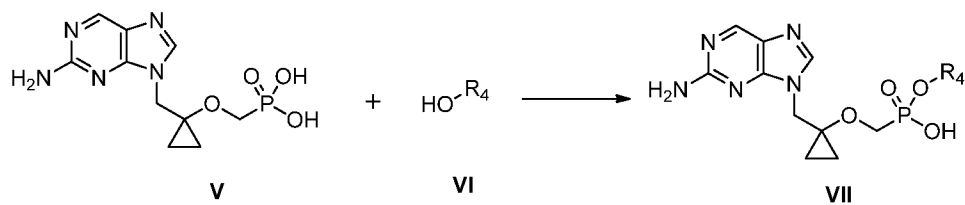
6、根据权利要求 1~3 任一项所述的化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的化合物选自：





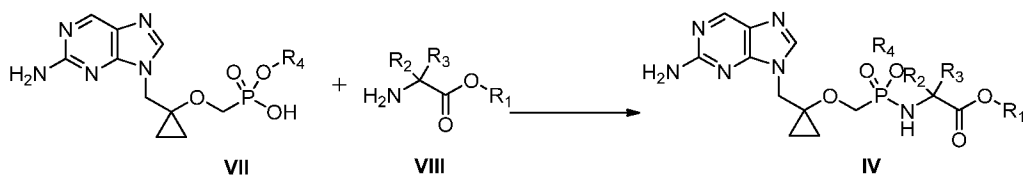
7、一种式 IV 所示化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物的制备方法，该方法包括：

(1)、将式 V 所示化合物与式 VI 所示化合物在适合条件下反应得到式 VII 所示化合物，



其中 R_4 的定义同权利要求 1；

(2)、将式 VII 所示化合物与式 VIII 所示化合物在适合条件下反应得到式 IV 所示化合物，



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、和 R_4 的定义同权利要求 1；

(3)、可选的，根据需要将式 IV 所示化合物进行手性拆分、制成盐、制成共晶、制成水合物或制成溶剂合物。

8、一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求 1~6 中任一项所述的化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物，以及药用辅料。

9、权利要求 1~6 中任一项所述的化合物或其异构体、可药用盐、可药用共晶、水合物或溶剂合物在制备预防和/或治疗病毒感染的药物中的应用。

5 10、根据权利要求 9 的应用，其特征在于，所述病毒感染选自乙型肝炎病毒感染和/或人类免疫缺陷病毒感染。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/112299

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 9/6561 (2006.01) i; A61K 31/675 (2006.01) i; A61K 31/664 (2006.01) i; A61P 31/20 (2006.01) i; A61P 31/18 (2006.01) i; A61P 1/16 (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)

C07F 9; A61K 31; A61P 31; A61P 1

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)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN); HAISCO; YI, Shixu; HE, Yongyao; LUO, Jie; XIAO, Ning; PAN, Xusong; WANG, Yong; HUI, Shuai; nucleoside, purine, phosphoramidate, virus, hepatitis B, immune, HIV, HBV, structure search according to the compound of formula I in claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104119385 A (LIAO, Guochao), 29 October 2014 (29.10.2014), claims 1-5, and description, pages 5-6 and embodiments 1-2	1-10
X	CN 1950383 A (GILEAD SCIENCES, INC.), 18 April 2007 (18.04.2007), the whole document, particularly claims 1-130	1-10
A	WO 2012142075 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.), 18 October 2012 (18.10.2012), the whole document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 22 February 2017 (22.02.2017)	Date of mailing of the international search report 01 March 2017 (01.03.2017)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer CHANG, Xiaoyu Telephone No.: (86-10) 62084213

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/112299

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104119385 A	29 October 2014	None	
CN 1950383 A	18 April 2007	NO 338040 B1	25 July 2016
		HR P20060254 A2	31 October 2006
		NO 20150615 A	01 July 2005
		CN 101816664 B	18 April 2012
		US 8268802 B2	18 September 2012
		US 8088754 B2	03 January 2012
		CA 2550222 C	28 May 2013
		ES 2350983 T3	28 January 2011
		NZ 548771 A	28 May 2010
		KR 20120080240 A	16 July 2012
		CN 101816664 A	01 September 2010
		IL 176407 A	31 December 2012
		US 7553825 B2	30 June 2009
		AU 2004312546 B2	14 October 2010
		SI 1716162 T1	31 December 2010
		EA 011304 B1	27 February 2009
		DK 1716162 T3	10 January 2011
		EP 1716162 B1	18 August 2010
		IL 176407 D0	05 October 2006
		AU 2011200141 A1	03 February 2011
		CY 1113103 T1	13 April 2016
		NO 338001 B1	18 July 2016
		EP 2204374 A1	07 July 2010
		IS 8516 A	21 June 2006
		RS 52433 B	28 February 2013
		RS 51476 B	30 April 2011
		SG 149075 A1	29 January 2009
		AT 478082 T	15 September 2010
		PL 2204374 T3	30 November 2012
		PL 380828 A1	19 March 2007
		JP 2011137029 A	14 July 2011
		AU 2004312546 A1	21 July 2005
		US 2009149400 A1	11 June 2009
		EA 200601263 A1	29 December 2006
		US 2005222090 A1	06 October 2005
		CA 2550222 A1	21 July 2005
		AU 2011200141 B2	16 February 2012
		AP 2212 A	01 March 2011
		SI 2204374 T1	28 September 2012
		PT 2204374 E	17 September 2012
		HR P20120699 T1	30 September 2012
		DK 2204374 T3	10 September 2012
		EP 2204374 B1	13 June 2012
		DE 602004028763 D1	30 September 2010
		US 2009291922 A1	26 November 2009
		NO 20063479 A	02 October 2006
		ES 2389602 T3	29 October 2012
		PT 1716162 E	24 November 2010
		BR PI0418251 A	17 April 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/112299

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012142075 A1	18 October 2012	EP 1716162 A1 US 2014206640 A1 TW 201311715 A EP 2697242 A1 US 9156872 B2 EP 2697242 A4 AR 086094 A1	02 November 2006 24 July 2014 16 March 2013 19 February 2014 13 October 2015 01 October 2014 20 November 2013

A. 主题的分类		
C07F 9/6561(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61K 31/664(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i; A61P 1/16(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)		
C07F9; A61K31; A61P31; A61P1		
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))		
DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN): 海思科, 易仕旭, 何永耀, 罗杰, 肖宁, 潘旭松, 王勇, 惠帅, 核苷, 嘌呤, 磷酸酯, 病毒, 乙型肝炎, 免疫, HIV, HBV, 根据权利要求1中式I化合物的结构检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 104119385 A (廖国超) 2014年 10月 29日 (2014 - 10 - 29) 权利要求1-5, 说明书第5-6页, 实施例1-2	1-10
X	CN 1950383 A (吉里德科学公司) 2007年 4月 18日 (2007 - 04 - 18) 全文, 尤其是权利要求1-130	1-10
A	WO 2012142075 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2012年 10月 18日 (2012 - 10 - 18) 全文	1-10
☐ 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		国际检索报告邮寄日期
2017年 2月 22日		2017年 3月 1日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		常晓屿
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62084213

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/112299

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	104119385	A	2014年 10月 29日	无			
CN	1950383	A	2007年 4月 18日	NO	338040	B1	2016年 7月 25日
				HR	P20060254	A2	2006年 10月 31日
				NO	20150615	A	2005年 7月 1日
				CN	101816664	B	2012年 4月 18日
				US	8268802	B2	2012年 9月 18日
				US	8088754	B2	2012年 1月 3日
				CA	2550222	C	2013年 5月 28日
				ES	2350983	T3	2011年 1月 28日
				NZ	548771	A	2010年 5月 28日
				KR	20120080240	A	2012年 7月 16日
				CN	101816664	A	2010年 9月 1日
				IL	176407	A	2012年 12月 31日
				US	7553825	B2	2009年 6月 30日
				AU	2004312546	B2	2010年 10月 14日
				SI	1716162	T1	2010年 12月 31日
				EA	011304	B1	2009年 2月 27日
				DK	1716162	T3	2011年 1月 10日
				EP	1716162	B1	2010年 8月 18日
				IL	176407	D0	2006年 10月 5日
				AU	2011200141	A1	2011年 2月 3日
				CY	1113103	T1	2016年 4月 13日
				NO	338001	B1	2016年 7月 18日
				EP	2204374	A1	2010年 7月 7日
				IS	8516	A	2006年 6月 21日
				RS	52433	B	2013年 2月 28日
				RS	51476	B	2011年 4月 30日
				SG	149075	A1	2009年 1月 29日
				AT	478082	T	2010年 9月 15日
				PL	2204374	T3	2012年 11月 30日
				PL	380828	A1	2007年 3月 19日
				JP	2011137029	A	2011年 7月 14日
				AU	2004312546	A1	2005年 7月 21日
				US	2009149400	A1	2009年 6月 11日
				EA	200601263	A1	2006年 12月 29日
				US	2005222090	A1	2005年 10月 6日
				CA	2550222	A1	2005年 7月 21日
				AU	2011200141	B2	2012年 2月 16日
				AP	2212	A	2011年 3月 1日
				SI	2204374	T1	2012年 9月 28日
				PT	2204374	E	2012年 9月 17日
				HR	P20120699	T1	2012年 9月 30日
				DK	2204374	T3	2012年 9月 10日
				EP	2204374	B1	2012年 6月 13日
				DE	602004028763	D1	2010年 9月 30日
				US	2009291922	A1	2009年 11月 26日
				NO	20063479	A	2006年 10月 2日
				ES	2389602	T3	2012年 10月 29日
				PT	1716162	E	2010年 11月 24日
				BR	PI0418251	A	2007年 4月 17日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/112299

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)	
				EP	1716162	A1	2006年 11月 2日		
WO	2012142075	A1	2012年 10月 18日	US	2014206640	A1	2014年 7月 24日		
				TW	201311715	A	2013年 3月 16日		
				EP	2697242	A1	2014年 2月 19日		
				US	9156872	B2	2015年 10月 13日		
				EP	2697242	A4	2014年 10月 1日		
				AR	086094	A1	2013年 11月 20日		