(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 9 月 8 日 (08.09.2017)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2017/148290 A1

(51) 国际专利分类号:
C07F 9/6561 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/074135

(22) 国际申请日: 2017 年 2 月 20 日 (20.02.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610114361.8 2016 年 3 月 1 日 (01.03.2016) CN

(71) 申请人: **深圳市塔吉瑞生物医药有限公司 (SHENZHEN TARGETRX, INC.)** [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 518057 (CN)。

(72) 发明人: **王义汉 (WANG, Yihan)**; 中国广东省深圳南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 518057 (CN)。 **赵九洋 (ZHAO, Jiuyang)**; 中国广东省深圳南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 518057 (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)。

根据细则 4.17 的声明:
— 关于发明人身份(细则 4.17(i))

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

WO 2017/148290 A1

(54) **Title**: SUBSTITUTED ADENINE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF

(54) **发明名称** : 一种取代的腺嘌呤化合物及其药物组合物

(57) **Abstract**: Disclosed are a substituted adenine compound and a pharmaceutical composition thereof, the substituted adenine compound being a compound of a formula (I), or a crystalline form, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, stereoisomer, hydrate, or solvate thereof. The compound of the present invention can inhibit activity of a nucleoside reverse transcriptase and also has improved pharmacodynamic/pharmacokinetic properties; the compound has high applicability, is safe to use, and can be used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of viral infection-associated diseases, thereby having great market potential.

(57) **摘要**: 一种取代的腺嘌呤化合物及其药物组合物，所述取代的腺嘌呤化合物如为式(I)所示的化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物。所述化合物可抑制核苷类逆转录酶活性，同时具有更好药效学/药代动力学性能，化合物的适用性好、安全性高，可用于制备治疗病毒感染相关的疾病，具有良好的市场开发前景。

一种取代的腺嘌呤化合物及其药物组合物

技术领域

本发明属于医药技术领域，尤其涉及一种取代的腺嘌呤化合物及其药物组合物，其可用于治疗病毒感染的相关疾病。

背景技术

核苷类逆转录酶抑制剂（NRTIs），是合成 HIV 的 DNA 逆转录酶底物脱氧核苷酸的类似物，在体内转化成活性的三磷酸核苷衍生物，与天然的三磷酸脱氧核苷竞争性与 HIV 逆转录酶(RT)结合，抑制 RT 的作用，阻碍前病毒的合成。NRTIs 的结构与核苷类似，为双脱氧核苷衍生物，可与细胞内核苷竞争性地结合逆转录酶，从而终止逆转录反应。

核苷酸类 HIV 逆转录酶抑制剂作用于逆转录酶与其天然底物核苷结合的活性部位。该类药物是天然核苷的类药物，进入体内后经过多步磷酰化反应，代谢为真正的活性分子三磷酸化核苷（NRTI-ppp），它们与内源性的 dNTP 竞争性地作用于酶的底物活性部位。由于 NRTI-ppp 的结构极为相似于 dNTP 底物，酶会将这类药物误认为是底物并将其嵌入正在延长的 DNA 链中一旦这些药物进入了 DNA 链，由于药物分子的结构中没有可与下一个 dNTP 进行 3’-5’相连的 3’-羟基。因而阻断了病毒 DNA 链的延长,也就抑制了 HIV 的复制。

近十几年来，抗人类免疫缺陷病毒(human im-munodeficiency virus, HIV)药物研究取得了巨大进展。目前，美国食品及药品管理局已经批准了至少 27 种用于治疗 HIV 感染的抗病毒药物。抗 HIV 药物主要包括 4 大类:核苷类逆转录酶抑制剂（NRTIs）、非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTIs）、蛋白酶抑制剂（PIs）和 HIV 整合酶抑制剂，其中 NRTIs 是应用最早、品种最多的一类，主要包括齐多夫定（AZT），拉米夫定、去羟基酐、斯坦福定、阿巴卡韦和替诺福韦。

艾滋病，是由 HIV 感染引起的严重疾病，自 1981 年首例艾滋病案被报道以来，全球累计已有近 7000 万人被艾滋病病毒所感染，2000 多万人死于艾滋病。在过去的 20 年里，虽然有效的药物治疗曾使艾滋病的死亡率有所下降，但每年仍新增数以百万的人被艾滋病毒感染，全球艾滋患者的数目一直呈上升趋势。

然而，目前 HIV 对几乎所有临床使用的抗 HIV 药物均产生耐药性，耐药 HIV 的产生被认为是导致抗 HIV 药物治疗失败的主要原因。

此外，慢性肝炎是威胁全球人类健康的严重传染性疾病之一。 全世界约有 20 多亿人曾 感染乙型肝炎病毒（Hepatitis B Virus，HBV），每年由于 HBV 感染而死亡的人数达 100 万。 HBV 感染不仅是引起慢性乙型肝炎、而且是引起原发性肝癌的重要生物学因素。中国、东南亚及非洲是 HBV 感染的高发区，原发性肝癌的发生率显著高于美洲中部和南部等 HBV 感染的低发区。慢性乙型肝炎现有的治疗主要有干扰素、核苷类药物、胸腺素，但这些药物长期应用会出现较严重的毒副作用或产生耐药，且价格昂贵。因此，寻找新型、有效的抗 HBV 药物是急需解决的问题。

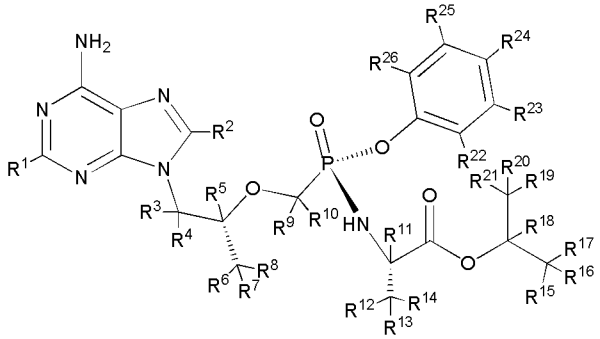
因此，本领域仍需要开发对核苷类逆转录酶有抑制活性或更好药效学性能的化合物。

发明内容

针对以上技术问题，本发明公开了一种核苷类逆转录酶抑制剂、药物组合物及其应用，其具有更好的核苷类逆转录酶抑制活性和/或具有更好药效学/药代动力学性能。

对此，本发明采用的技术方案为：

一种核苷类逆转录酶抑制剂，如式（I）所示取代的腺嘌呤化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物，



式（1）

其中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26} 各自独立地为氢、氘、卤素或三氟甲基；

附加条件是 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25} 和 R^{26} 中至少一个是氘代的或氘。

作为本发明的进一步改进，R^1 和 R^2 各自独立地为氘或氢。

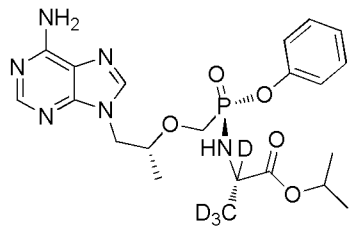
作为本发明的进一步改进，R^3、R^4、R^5、R^6、R^7 和 R^8 各自独立地为氘或氢。

作为本发明的进一步改进，R^9 和 R^{10} 各自独立地为氘或氢。

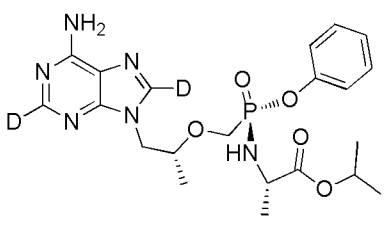
作为本发明的进一步改进，R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20} 和 R^{21} 各自独立地为氘或氢。

作为本发明的进一步改进，R^{23}、R^{24}、R^{25} 和 R^{26} 各自独立地为氘或氢。

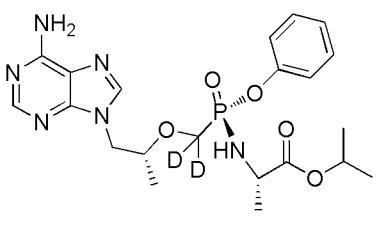
作为本发明的进一步改进，所述化合物可选自下述化合物或其药学上可接受的盐，但不局限于下列化合物：



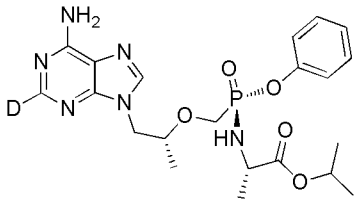
式（2）



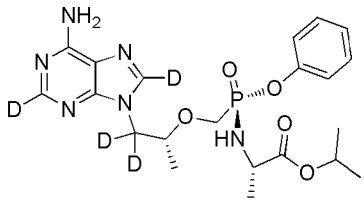
式（3）



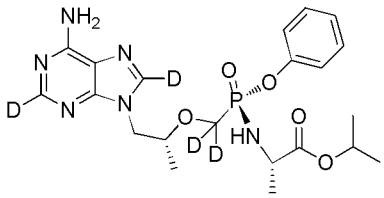
式（4）



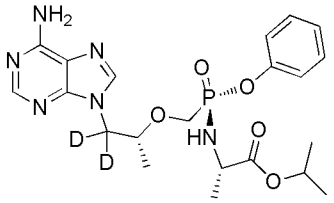
式（5）



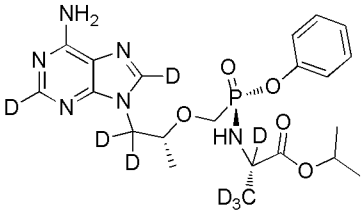
式（6）



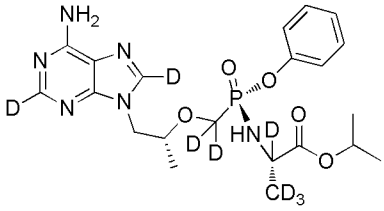
式（7）



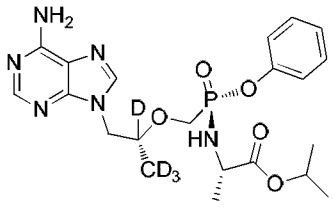
式（8）



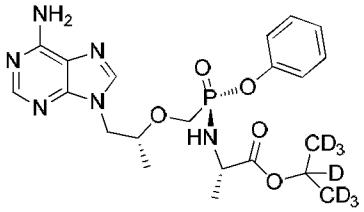
式（9）



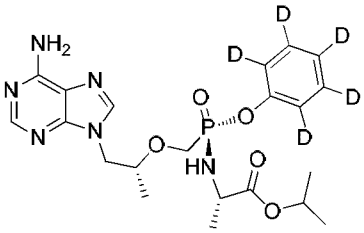
式（10）



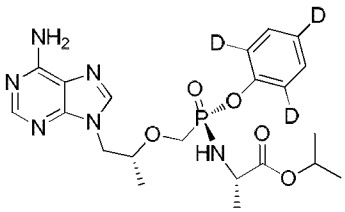
式（11）



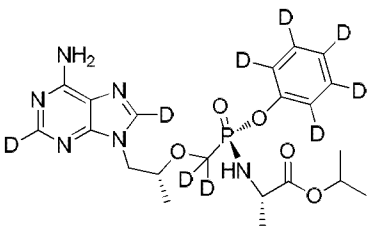
式（12）



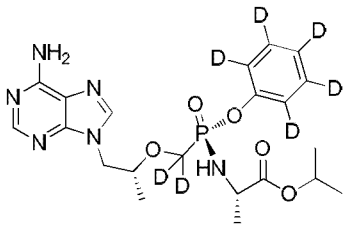
式（13）



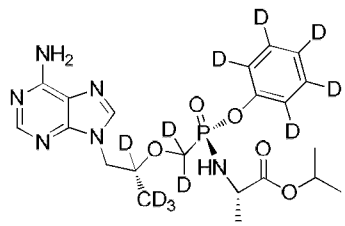
式（14）



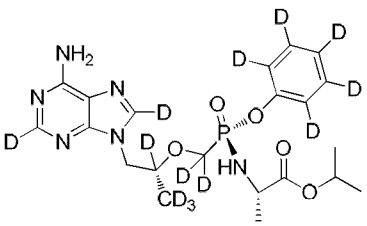
式（15）



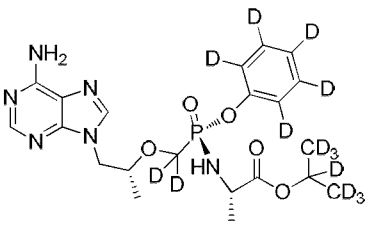
式（16）



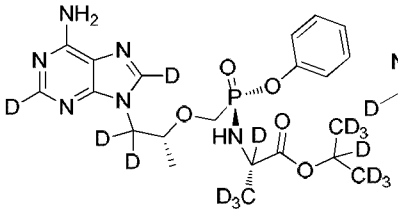
式（17）



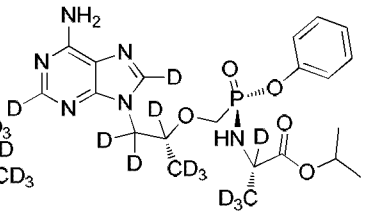
式（18）



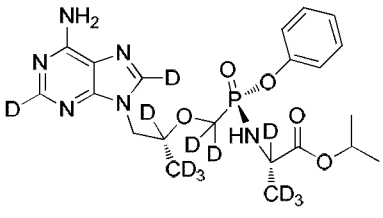
式（19）



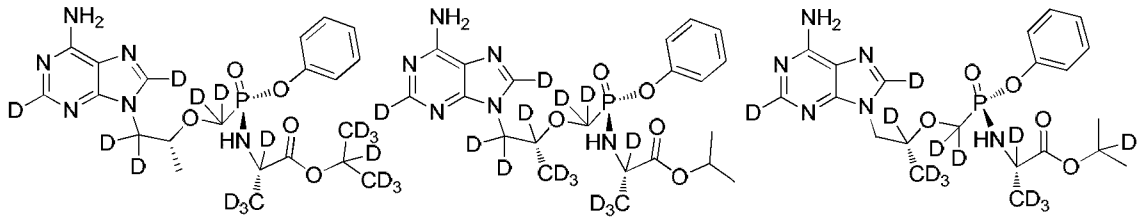
式（20）



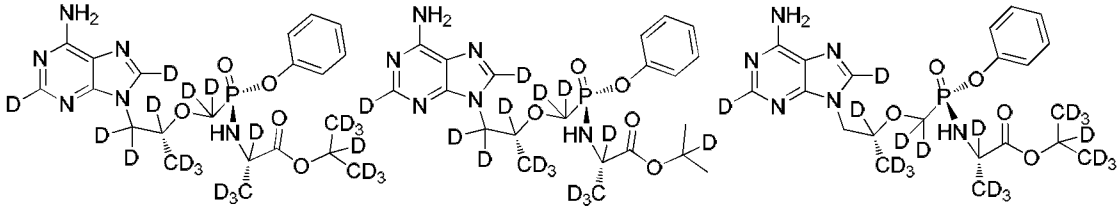
式（21）



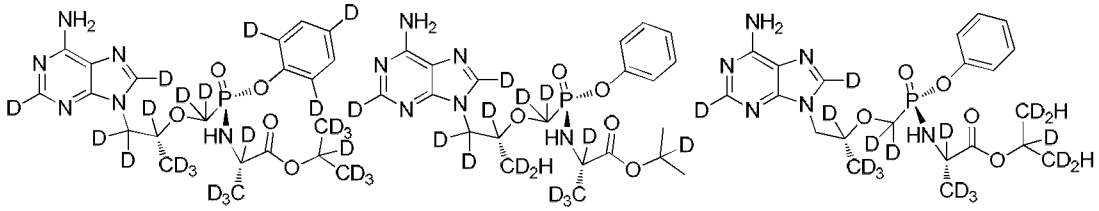
式（22）



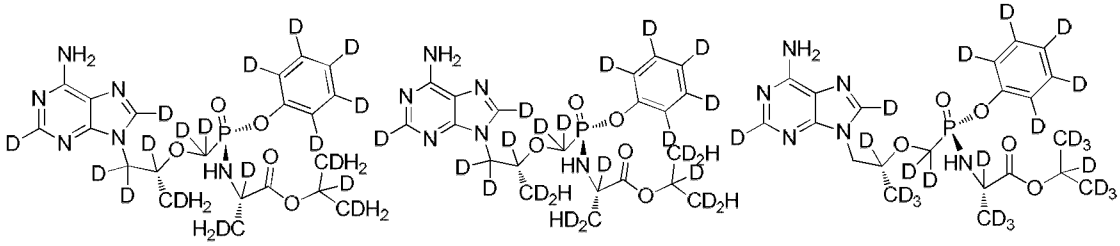
式（23） 式（24） 式（25）



式（26） 式（27） 式（28）



式（29） 式（30） 式（31）



式（32） 式（33） 式（34）。

采用此技术方案，氘在药物分子中的形状和体积与氢基本上相同，如果药物分子中氢被选择性替换为氘，氘代药物一般还会保留原来的生物活性和选择性。同时发明人经过实验证实，碳氘键的结合比碳氢键的结合更稳定，可直接影响一些药物的吸收、分布、代谢和排泄等属性，从而提高药物的疗效、安全性和耐受性。

优选的，氘在氘代位置的氘同位素含量至少是大于天然氘同位素含量（0.015%），较佳地大于30%，更佳地大于50%，更佳地大于75%，更佳地大于95%，更佳地大于99%。

具体地说，在本发明中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25} 和 R^{26} 各氘代位置中氘同位素含量至少是 5%，较佳地大于 10%，更佳地大于 15%，更佳地大于 20%，更佳地大于 25%，更佳地大于 30%，更佳地大于 35%，更佳地大于 40%，更佳地大于 45%，更佳地大于 50%，更佳地大于 55%，更佳地大于 60%，更佳地大于 65%，更佳地大于 70%，更佳地大于 75%，更佳地大于 80%，更佳地大于 85%，更佳地

大于 90%，更佳地大于 95%，更佳地大于 99%。

在另一优选例中，式（I）中化合物的 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25} 和 R^{26}，至少其中一个 R 含氘，更佳地两个 R 含氘，更佳地三个 R 含氘，更佳地四个 R 含氘，更佳地五个 R 含氘，更佳地六个 R 含氘，更佳地七个 R 含氘，更佳地八个 R 含氘，更佳地九个 R 含氘，更佳地十个 R 含氘，更佳地十一个 R 含氘，更佳地十二个 R 含氘，更佳地十三个 R 含氘，更佳地十四个 R 含氘，更佳地十五个 R 含氘，更佳地十六个 R 含氘，更佳地十七个 R 含氘，更佳地十八个 R 含氘，更佳地十九个 R 含氘，更佳地二十个 R 含氘，更佳地二十一个 R 含氘，更佳地二十二个 R 含氘，更佳地二十三个 R 含氘，更佳地二十四个 R 含氘，更佳地二十五个 R 含氘，更佳地二十六个 R 含氘。

在另一优选例中，所述化合物不包括非氘代化合物。

本发明还公开了一种药物组合物，其含有药学上可接受的载体和如上所述的所述的核苷类逆转录酶抑制剂，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物、立体异构体、前药或同位素变体的药物组合物。

作为本发明的进一步改进，所述药学上可接受的载体包括助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/ 着色剂、矫味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、崩解剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂中的至少一种。

作为本发明的进一步改进，所述药物组合物为片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球或气溶胶。

给予本发明药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、透黏膜、经肠给药，或者局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。优选口服给药或注射给药。

本发明的药物组合物可以采用本领域周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

本发明还提供了一种制备药物组合物的方法，包括步骤：将药学上可接受的载体与如上所述的核苷类逆转录酶抑制剂，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物进行混合，形成药物组合物。

作为本发明的进一步改进，其还包含其他活性化合物，所述活性化合物可选自：非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTIs)、蛋白酶抑制剂。

本发明的活性成分也可与其他活性成分联合使用。这种组合的选择基于治疗的情况、成份的交叉反应性和联合的药学性质。 还可能使本发明的任意化合物联合一种或多种其他活性成分，以单一剂型同时或连续对患者给药。联合治疗可以同时或连续给药方案给药。当连续给药时，联合可以两次或更多次给药施用。联合治疗可提供“增效作用”或“协同作用”，换言之，当活性成分一起

使用获得的效果大于分开使用化合物所得效果之和。当活性成分：(1)被共同配制和给药或以组合制剂形式同时递送；(2)作为独立的制剂交替给药或平行给药；或(3)通过一些其他给药方案时，可获得协同作用。当以交替治疗递送时，当化合物序贯给药或释放，例如以独立的片剂、丸剂或胶囊剂，或通过单独注射器的不同注射，可获得协同作用。通常，在交替治疗期间，每种活性成分有效剂量被序贯，即连续地给予，而在联合治疗中，两种或更多种活性成分的有效 剂量共同给予。

本发明还公开了一种如上所述的取代的腺嘌呤核苷类逆转录酶抑制剂的用途，即本发明化合物可有利地适用作治疗如艾滋病和乙型肝炎的病状的治疗剂。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

本文中，如无特别说明，“卤素”指 F、Cl、Br、和 I。更佳地，卤原子选自 F、Cl 和 Br。

本文中，如无特别说明，“氘代”指化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代；氘代可以是一取代、二取代、多取代或全取代。术语“一个或多个氘代的”与“一次或多次氘代”可互换使用。

本文中，如无特别说明，“非氘代的化合物”是指含氘原子比例不高于天然氘同位素含量(0.015%)的化合物。

本发明的组合物任选包含这里化合物的盐，特别是药学上可接受的无毒的盐，含有，例如，Na^+、Li^+、K^+、Ca^{+2} 和 Mg^{+2}。这些盐可包括通过适宜的阳离子，例如碱和碱土金属离子或铵和四价氨基离子和酸阴离子部分，典型的是羧酸的结合而衍生的盐。如想获得水溶性盐，则优选一价盐。 金属盐典型地通过使金属氢氧化物与本发明的化合物反应制备。在这种方法制备的金属盐的实施例是含有 Li^+、Na^+和 K^+的盐。通过添加适宜金属化合物，更不溶性金属盐可从更可溶性盐溶液中沉淀出来。 另外，盐可以由添加某些有机酸和无机酸形成，例如，HCl、HBr、H_2SO_4、H_3PO_4 或有机磺酸，到碱性中心，典型的是胺，或到酸性基团而形成。最后，可以理解，此处的组合物包含以它们未电离的，以及两性离子形式存在的本发明化合物，和与如水合物中的化学计算量的水组合。 在本发明范围内也包括母体化合物与一种或多种氨基酸的盐。上述的任意一种氨基酸都是适宜的，特别是作为蛋白质成分发现的天然发生的氨基酸，尽管该氨基酸典型地是一种带有具有碱性或酸性基团的侧链的氨基酸，例如，赖氨酸、精氨酸或谷氨酸，或带有具有中性基团的侧链的氨基酸，例如，甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸、异亮氨酸或亮氨酸。

本发明化合物可具有手性中心，例如，手性碳或磷原子。本发明化合物因此包括所有立体异构体的外消旋混合物，包括对映体、非对映体和阻转异构体。另外，本发明化合物包括在任意或全部不对称手性原子上的富集的或拆分的旋光异构体。换句话说，从描述中显而易见的手性中心被作为手性异构体或外消旋混合物提供。外消旋混合物和非对映的混合物，以及实质上不含它们的对映或非对映的配偶体、分离或合成的单独旋光异构体，全部落在本发明的保护范围内。通过已知技术，例如，分离用旋光活性的助剂例如，酸或碱形成的非对映的盐，接着转回为旋光活性物质，外消旋

混合物被分离成他们的单个的、实质上光学纯的同分异构体。在大多数情况下，想得到的旋光异构体是通过立体特异反应，从希望的原料的适宜立体异构体开始进行合成的。

在某些情况中，本发明化合物也可能以互变异构体的形式存在。尽管仅有一种非定域共振结构可能被描述，但设想所有的这类形式都落在本发明的保护范围内。例如，对于嘌呤、嘧啶、咪唑、胍、脒和四唑系统而言，烯-胺互变异构体可能存在，并且所有它们可能的互变异构形式都落在本发明保护范围内。

术语“溶剂合物”指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

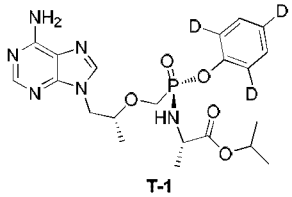
与现有技术相比，本发明的有益效果为：本发明的化合物对核苷类逆转录酶具有优异的抑制性；通过氘化这一技术改变化合物在生物体中的代谢，使化合物具有更好的药代动力学参数特性。在这种情况下，可以改变剂量并形成长效制剂，改善适用性；用氘取代化合物中的氢原子，由于其氘同位素效应，提高化合物在动物体内的药物浓度，提高了药物疗效；用氘取代化合物中的氢原子，可以抑制某些代谢产物，提高了化合物的安全性。

具体实施方式

下面更具体地描述本发明式（I）结构化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便地制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

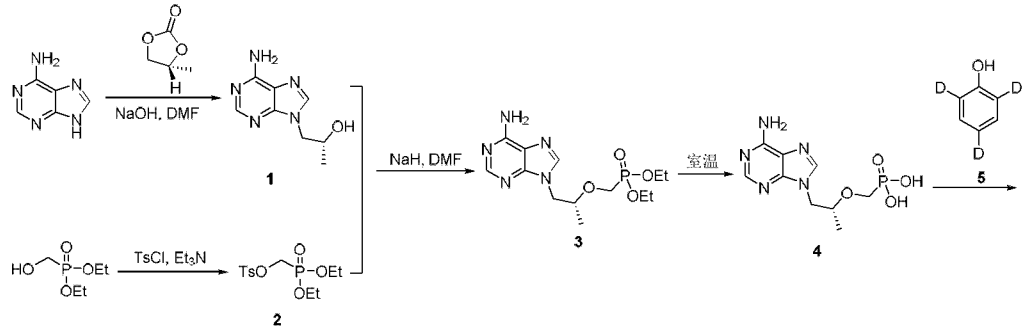
通常，在制备流程中，各反应通常在惰性溶剂中，在室温至回流温度(如 0 ºC～100 ºC，优选 0 ºC～80 ºC)下进行。反应时间通常为 0.1 小时-60 小时，较佳地为 0.5-24 小时。

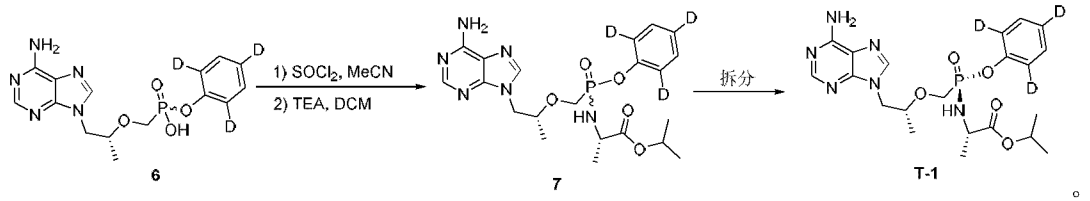
实施例 1 制备 9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}-2,4,6-d3-苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤，即化合物 T-1，分子式如下：



T-1

采用以下路线进行合成：





。

步骤 1 (R)-9-(2-羟基丙基)腺嘌呤（化合物 1）的合成。

在反应瓶中加入腺嘌呤（4.0 g，29.6 mmol）和 (R)-碳酸丙烯酯（3.45 g，33.8 mmol），加入 4.5 ml DMF 溶解，加热至 130℃反应过夜，点板检测反应完全后，降温至 100℃，加入 14 ml 甲苯和 0.47 g 甲磺酸（保持内温在 100-110℃），再加入 11 ml 甲苯得到一个均相混悬液，逐渐降温至室温，再降温至 0℃保持 1 小时，过滤的白色固体，真空干燥得 5.77 g 产物，收率 100%。LC-MS(APCI): m/z = 194.3(M+1)$^+$。

步骤 2 二乙基[[(对甲苯磺酰基)氧基]甲基]磷酸酯（化合物 2）的合成。

在反应瓶中加入羟甲基磷酸二乙酯（3.85 g，22.89 mmol），加入 30 ml 无水乙醚溶解，滴加三乙胺（3.38 ml，24.04 mmol），加毕，降温至-10℃，滴加对甲苯磺酰氯（4.58 g，24.04 mmol）的 10 ml 乙醚溶液，加毕，0℃下搅拌反应 3 小时，再升至室温反应过夜。加入少量乙醚稀释，过滤除去无机盐，滤液浓缩，硅胶柱层析纯化，真空干燥得产物 5.4 g，收率 73.2%。LC-MS(APCI): m/z=323.1(M+1)$^+$。

步骤 3 (R)-9-[2-(二乙基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤（化合物 3）的合成。

将化合物 1（1.0 g，5.17 mmol）用 40 ml 无水 DMF 溶解，降温至 0℃，氮气保护下加入 NaH（233.3 mg）低温下反应 40 分钟，加入化合物 2（1.75 g，5.44 mmol）的 10 ml 无水 DMF 溶解，升至室温反应 18 小时，点板检测反应完毕后浓缩除去溶剂，硅胶柱层析纯化，蒸干后得产物 0.88 g，收率 50%。LC-MS(APCI): m/z=344.5(M+1)$^+$。

步骤 4 (R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤（化合物 4）的合成。

在干燥的反应瓶中加入化合物 3（2.276 g，6.63 mmol），加入 20 ml 无水 DMF 溶解，室温下加入 TMSBr（3.76 g，24.57 mmol），搅拌反应 20 小时，点板检测反应完成后，浓缩除去溶剂，加入氨水调 PH 至 8.0，浓缩得油状液体，用稀盐酸调 PH 至 3.0，再次蒸干，加入异丙醇析出黄色固体，过滤，用异丙醇/水（31）重结晶得白色固体 0.57 g，收率 30.1%。LC-MS(APCI): m/z=286.7(M-1)$^-$。

步骤 5 2,4,6-d3-苯酚（化合物 5）的合成。

在微波反应瓶中加入苯酚（2.0 g，21.25 mmol）和氢氧化钠（0.425 g，10.63 mmol），加入 15 ml 重水溶解，密封后置于微波反应器中 180℃反应 0.5 小时。降至室温，用稀盐酸调 PH 至酸性，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，浓缩，硅胶柱层析纯化得化合物 1.8 g，收率：90%。LC-MS(APCI): m/z=98.1(M+1)$^+$。

步骤 6 (R)-9-[2-(2,4,6-d3-苯氧基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤（化合物 6）的合成。

在反应瓶中加入化合物 4（2.4 g，8.36 mmol）、化合物 5（1.62 g，16.72 mmol）和 6.5 ml NMP，加热至 85℃，加入三乙胺（1.04 g，10.3 mmol），升温至 100℃，加入二环己基碳二亚胺 (2.81 g，13.63 mmol)，再升至 120℃搅拌反应 16 小时。点板检测原料消失后降温至 45℃，加入 4.8 ml 水，降至室温，过滤除去不溶物，用 2.5 ml 水洗涤滤饼，滤液浓缩，加入 4 ml 水，用 NaOH 调 PH 至 11，氯仿萃取 3-4 次，水相用浓盐酸调 PH 至 3.1，用氯仿/异丙醇（3：1）萃取 4-5 遍，合并有机相，蒸干，加入少量甲醇打浆纯化，过滤后干燥得产物 1.84 g，收率 60.1%。LC-MS(APCI): m/z=367.3(M+1)$^+$。

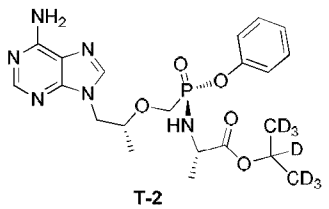
步骤 7　9-{(R)-2-[((R,S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}-2,4,6-d3-苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤（化合物 7）的合成。

在反应瓶中加入化合物 6（0.866 g，2.364 mmol），用 5 ml 乙腈溶解，加入氯化亚砜（635.3 mg，5.34 mmol），加热至 80℃反应 2 小时，浓缩除去溶剂，加入 4 ml 无水二氯甲烷，降温至-29℃，滴加丙氨酸异丙酯（682.2 mg，5.2 mmol）的 3 ml 二氯甲烷溶液，加毕，滴加三乙胺（717.6 mg，7.1 mmol），升至室温反应 1 小时，点板检测。加入少量水洗涤，饱和食盐水洗涤，浓缩后硅胶柱层析纯化，得到 0.74 g 产物，收率 65%。LC-MS(APCI): m/z=480.5(M+1)$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.06-4.85 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.22-4.08 (m, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 1.21 (m, 12H)。

步骤 8　9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}-2,4,6-d3-苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤（化合物 T-1）的分离。

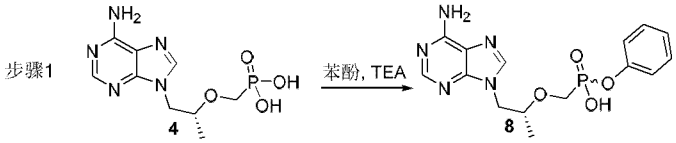
采用手性超临界流体色谱柱（SFC）将消旋体化合物 7（100 mg）进行分离得到目标产物 T-1，干燥后称重得 45 mg，收率：90%。LC-MS(APCI): m/z = 480.5(M+1)$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.06-4.85 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.22-4.08 (m, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 1.21 (m, 12H)。

实施例 2 制备 9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(d7-异丙氧羰基)乙基]氨基}苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤，即化合物 T-2，其分子式为：

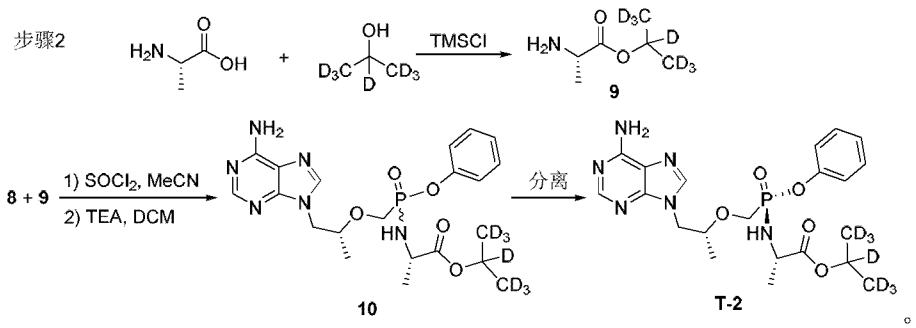


T-2

采用以下合成路线：



4　　8



步骤 1　(R)-9-[2-(苯氧基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤（化合物 8）的合成。

在反应瓶中加入化合物 4（2.4 g，8.36 mmol）、苯酚（1.62 g，16.72 mmol）和 6.5 ml NMP，加热至 85℃，加入三乙胺（1.04 g，10.3 mmol），升温至 100℃，加入二环己基碳二亚胺 (2.81 g，13.63 mmol)，再升至 120℃搅拌反应 16 小时。点板检测原料消失后降温至 45℃，加入 4.8 ml 水，降至室温，过滤除去不溶物，用 2.5 ml 水洗涤滤饼，滤液浓缩，加入 4 ml 水，用 NaOH 调 PH 至 11，氯仿萃取 3-4 次，水相用浓盐酸调 PH 至 3.1，用氯仿/异丙醇（3：1）萃取 4-5 遍，合并有机相，蒸干，加入少量甲醇打浆纯化，过滤后干燥得产物 1.24 g，收率 40.4%。LC-MS(APCI): m/z = 364.3(M+1)$^+$。

步骤 2 L-丙氨酸-d7-异丙酯（化合物 9）的合成。

在反应瓶中加入 L-丙氨酸（0.88 g，9.87 mmol）和氘代异丙醇（5.0 g，73.4 mmol），加入至回流，滴加三甲基氯硅烷（1.79 g，16.5 mmol），加毕，回流反应过夜。浓缩除去溶剂，加入三乙烯二胺（1.11 g，9.87 mmol）的 5 ml 四氢呋喃溶液，得到白色浑浊液体，硅藻土助滤，滤饼用二氯甲烷洗涤两次，滤液浓缩得粗品，真空干燥得到 1.7 g，收率 85%。LC-MS(APCI): m/z = 139.1(M+1)$^+$。

步骤 3　9-{(R)-2-[((R,S)-{[(S)-1-(d7-异丙氧羰基)乙基]氨基}苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤（化合物 10）的合成。

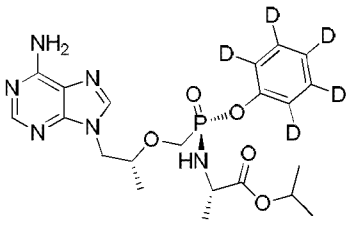
在反应瓶中加入化合物 8（0.325 g，0.894 mmol），用 3 ml 乙腈溶解，加入氯化亚砜（240.5 mg，2.02 mmol），加热至 80℃反应 2 小时，浓缩除去溶剂，加入 4 ml 无水二氯甲烷，降温至-29℃，滴加化合物 9（271.7 mg，1.97 mmol）的 3 ml 二氯甲烷溶液，加毕，滴加三乙胺（271.4 mg，2.682 mmol），升至室温反应 1 小时，点板检测。加入少量水洗涤，饱和食盐水洗涤，浓缩后硅胶柱层析纯化，得到 0.17 g 产物，收率 39.35%。LC-MS(APCI): m/z = 484.5(M+1)$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.03 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.03 (m, 4H), 3.82-3.47 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 6H)。

步骤 4 9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(d7-异丙氧羰基)乙基]氨基}苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤（化合物 T-2）的分离。

采用手性超临界流体色谱柱（SFC）将消旋体化合物 10（170 mg）进行分离得到目标产物 T-2，干燥后称重得 78.4 mg，收率：46.1%。LC-MS(APCI): m/z = 484.5(M+1)$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.03 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz,

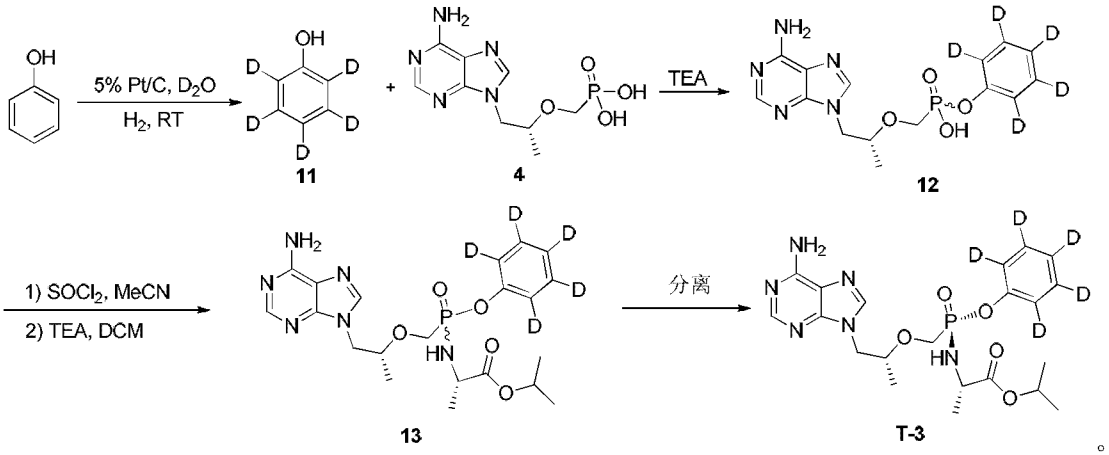
1H), 5.81 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.03 (m, 4H), 3.82-3.47 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 6H)。

实施例 3 制备 9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}-d5-苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤，即化合物 T-3，其分子式为：



T-3

采用以下的合成路线：



。

步骤 1 2,3,4,5,6-d5-苯酚（化合物 11）的合成。

在反应瓶中加入苯酚（2.0 g，21.25 mmol）、5% Pt/C（0.4 g，20 wt%）和 34 ml 重水，置换氢气 3-4 次，室温下反应 24 小时，过滤除去催化剂，滤饼用二氯甲烷洗涤，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后经柱层析纯化得 1.6 g 化合物 11，收率 80%。LC-MS(APCI): m/z = 100.4(M+1)$^+$。

步骤 2 (R)-9-[2-(d5-苯氧基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤（化合物 12）的合成。

在反应瓶中加入化合物 4（2.4 g，8.36 mmol）、化合物 11（1.66 g，16.72 mmol）和 6.5 ml NMP，加热至 85℃，加入三乙胺（1.04 g，10.3 mmol），升温至 100℃，加入二环己基碳二亚胺 (2.81 g，13.63 mmol)，再升至 120℃搅拌反应 16 小时。点板检测原料消失后降温至 45℃，加入 4.8 ml 水，降至室温，过滤除去不溶物，用 2.5 ml 水洗涤滤饼，滤液浓缩，加入 4 ml 水，用 NaOH 调 PH 至 11，氯仿萃取 3-4 次，水相用浓盐酸调 PH 至 3.1，用氯仿/异丙醇（3：1）萃取 4-5 遍，合并有机相，蒸干，加入少量甲醇打浆纯化，过滤后干燥得产物 1.12 g，收率 36.1%。LC-MS(APCI): m/z = 369.3(M+1)$^+$。

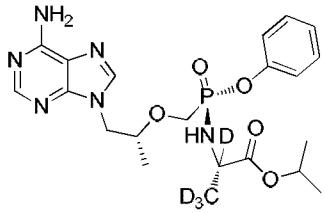
步骤 3 9-{(R)-2-[((R,S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}-d5-苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤（化合物 13）的合成。

在反应瓶中加入化合物 12（1.0 g，2.71 mmol），用 4 ml 乙腈溶解，加入氯化亚砜（730.5 mg，6.14 mmol），加热至 80℃反应 2 小时，浓缩除去溶剂，加入 4 ml 无水二氯甲烷，降温至-29℃，滴加丙氨酸异丙酯（780.2 mg，5.96 mmol）的 3 ml 二氯甲烷溶液，加毕，滴加三乙胺（822.7 mg，8.13 mmol），升至室温反应 1 小时，点板检测。加入少量水洗涤，饱和食盐水洗涤，浓缩后硅胶柱层析纯化，得到 0.42 g 产物，收率 32.3%。LC-MS(APCI): m/z = 482.3(M+1)$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 1.24 (m, 12H)。

步骤 4　9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}-d5-苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤（化合物 T-3）的分离。

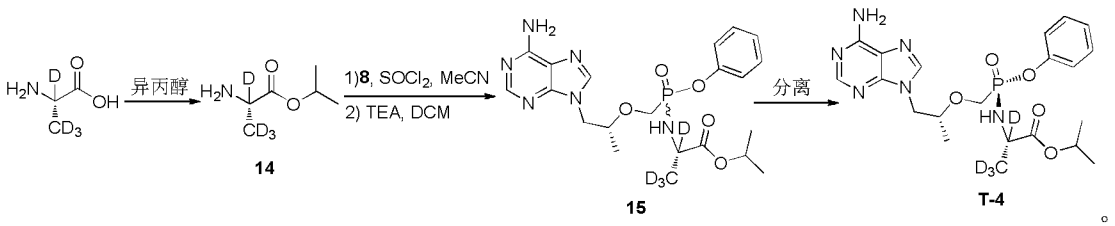
采用手性超临界流体色谱柱（SFC）将消旋体化合物 13（180 mg）进行分离得到目标产物 T-3，干燥后称重得 78 mg，收率：86.7%。LC-MS(APCI): m/z = 482.3(M+1)$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 1.24 (m, 12H)。

实施例 4　9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)-d4-乙基]氨基}苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤，即化合物 T-4，其分子式为：



T-4

采用以下路线合成：



。

步骤 1　L-d4-丙氨酸异丙酯（化合物 14）的合成。

在反应瓶中加入 L-d4-丙氨酸（0.168 g，1.29 mmol）和异丙醇（576 mg，9.6 mmol），加入至回流，滴加三甲基氯硅烷（234 mg，2.15 mmol），加毕，回流反应过夜。浓缩除去溶剂，加入三乙烯二胺（145 mg，1.29 mmol）的 5 ml 四氢呋喃溶液，得到白色浑浊液体，硅藻土助滤，滤饼用二氯甲烷洗涤两次，滤液浓缩得粗品，真空干燥得到 148.2 mg，收率 85%。LC-MS(APCI): m/z = 136.2(M+1)$^+$。

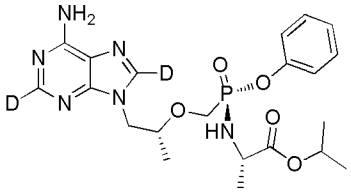
步骤 2　9-{(R)-2-[((R,S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)-d4-乙基]氨基}苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤（化合物 15）的合成。

在反应瓶中加入化合物 8（234.3 g，0.645 mmol），用 2 ml 乙腈溶解，加入氯化亚砜（173.4 mg，1.46 mmol），加热至 80℃反应 2 小时，浓缩除去溶剂，加入 3 ml 无水二氯甲烷，降温至-29℃，滴加化合物 14（174.4 mg，1.29 mmol）的 3 ml 二氯甲烷溶液，加毕，滴加三乙胺（195.8 mg，1.935 mmol），升至室温反应 1 小时，点板检测。加入少量水洗涤，饱和食盐水洗涤，浓缩后硅胶柱层析纯化，得到 0.2 g 产物，收率 64.5%。LC-MS(APCI): m/z = 481.5(M+1)$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.05 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.01-3.84 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 1H), 1.24-1.20 (m, 6H), 1.17 (dd, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 3H)。

步骤 3　9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)-d4-乙基]氨基}苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤（化合物 T-4）的分离。

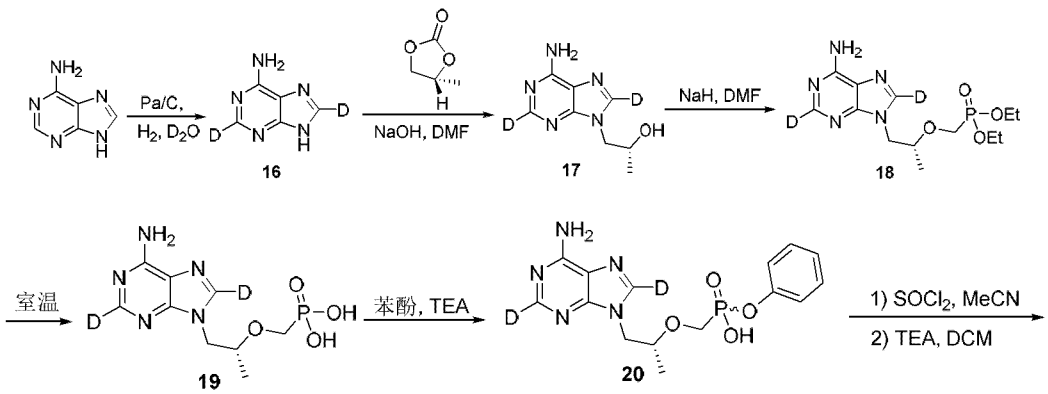
采用手性超临界流体色谱柱（SFC）将消旋体化合物 15（150 mg）进行分离得到目标产物 T-4，干燥后称重得 53 mg，收率：70.7%。LC-MS(APCI): m/z = 481.5(M+1)$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.05 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.01-3.84 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 1H), 1.24-1.20 (m, 6H), 1.17 (dd, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 3H)。

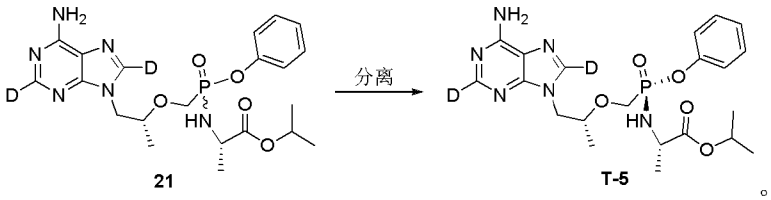
实施例 5　制备 9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}-2,8-d2-腺嘌呤，即化合物 T-5，其分子式为：



T-5

采用以下路线合成：





。

步骤 1　2,8-d2-腺嘌呤（化合物 16）的合成。

在微波反应瓶中加入腺嘌呤（1.0 g，7.4 mmol），重水（10 ml）和 Pd/C (100 mg)，置换氢气，密封后置于微波反应器中 160℃反应 1.5-2 小时，降至室温，加入 0.65 ml 浓盐酸，加热至 60℃使产物溶解，趁热过滤，滤液用氨水调 PH 至 8.0，冰浴冷却并保持 0.5 小时，过滤得白色固体，真空干燥得 0.8 g 产物，收率：80%。LC-MS(APCI): m/z = 138.3(M+1)$^+$。

步骤 2　(R)-9-(2-羟基丙基)-2,8-d2-腺嘌呤（化合物 17）的合成。

在反应瓶中加入化合物 16（2.465 g，17.97 mmol）和 (R)-碳酸丙烯酯（2.093 g，20.5mmol），加入 3 ml DMF 溶解，加热至 130℃反应过夜，点板检测反应完全后，降温至 100℃，加入 8.5 ml 甲苯和 0.3 g 甲磺酸（保持内温在 100-110℃），再加入 7 ml 甲苯得到一个均相混悬液，逐渐降温至室温，再降温至 0℃保持 1 小时，过滤的白色固体，真空干燥得 3.76 g 产物，收率 100%。LC-MS(APCI): m/z = 196.3(M+1)$^+$。

步骤 3　(R)-9-[2-(二乙基磷酰甲氧基)丙基]-2,8-d2-腺嘌呤（化合物 18）的合成。

将化合物 17（1.0 g，5.17 mmol）用 40 ml 无水 DMF 溶解，降温至 0℃，氮气保护下加入 NaH（233.3 mg）低温下反应 40 分钟，加入化合物 2（1.75 g，5.44 mmol）的 10 ml 无水 DMF 溶解，升至室温反应 18 小时，点板检测反应完毕后浓缩除去溶剂，硅胶柱层析纯化，蒸干后得产物 0.89 g，收率 51%。LC-MS(APCI): m/z = 346.5(M+1)$^+$。

步骤 4　(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]-2,8-d2-腺嘌呤（化合物 19）的合成。

在干燥的反应瓶中加入化合物 18（2.276 g，6.63 mmol），加入 20 ml 无水 DMF 溶解，室温下加入 TMSBr（3.76 g，24.57 mmol），搅拌反应 20 小时，点板检测反应完成后，浓缩除去溶剂，加入氨水调 PH 至 8.0，浓缩得油状液体，用稀盐酸调 PH 至 3.0，再次蒸干，加入异丙醇析出黄色固体，过滤，用异丙醇/水（3:1）重结晶得白色固体 0.62 g，收率 32.1%。LC-MS(APCI): m/z = 288.6(M-1)$^-$。

步骤 5　(R)-9-[2-(苯氧基磷酰甲氧基)丙基]-2,8-d2-腺嘌呤（化合物 20）的合成。

在反应瓶中加入化合物 19（296 mg，1.023 mmol）、苯酚（202.8 mg，2.05 mmol）和 3 ml NMP，加热至 85℃，加入三乙胺（127.3 mg，1.26 mmol），升温至 100℃，加入二环己基碳二亚胺 (344.6 mg，1.67 mmol)，再升至 120℃搅拌反应 16 小时。点板检测原料消失后降温至 45℃，加入 2 ml 水，降至室温，过滤除去不溶物，用 2 ml 水洗涤滤饼，滤液浓缩，加入 3 ml 水，用 NaOH 调 PH 至 11，氯仿萃取 3-4 次，水相用浓盐酸调 PH 至 3.1，用氯仿/异丙醇（3：1）萃取 4-5 遍，合并有机相，蒸干，加入少量甲醇打浆纯化，过滤后干燥得产物 269 mg，收率 72%。LC-MS(APCI): m/z = 366.3(M+1)$^+$。

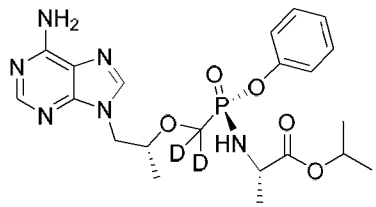
步骤 6 9-{(R)-2-[((R,S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}-2,8-d2-腺嘌呤（化合物 21）的合成。

在反应瓶中加入化合物 20（312 mg，0.85 mmol），用 3 ml 乙腈溶解，加入氯化亚砜（230 mg，1.93 mmol），加热至 80℃反应 2 小时，浓缩除去溶剂，加入 3 ml 无水二氯甲烷，降温至-29℃，滴加丙氨酸异丙酯（253.8 mg，1.88 mmol）的 3 ml 二氯甲烷溶液，加毕，滴加三乙胺（259 mg，2.56 mmol），升至室温反应 1 小时，点板检测。加入少量水洗涤，饱和食盐水洗涤，浓缩后硅胶柱层析纯化，得到 0.15 g 产物，收率 36.9%。LC-MS(APCI): m/z=479.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (m, 1H), 7.23-7.07 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.06-4.85 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 4.07-3.87 (m, 3H), 3.81-3.52 (m, 2H), 1.30-1.16 (m, 12H)。

步骤 7 9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}-2,8-d2-腺嘌呤（化合物 T-5）的分离。

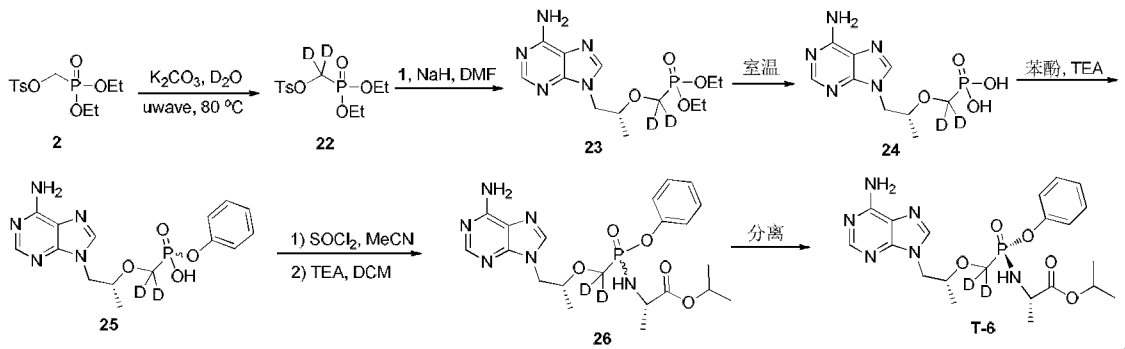
采用手性超临界流体色谱柱（SFC）将消旋体化合物 21（135 mg）进行分离得到目标产物 T-5，干燥后称重得 56 mg，收率：83%。LC-MS(APCI): m/z = 479.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (m, 1H), 7.23-7.07 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.06-4.85 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 4.07-3.87 (m, 3H), 3.81-3.52 (m, 2H), 1.30-1.16 (m, 12H)。

实施例 6 制备 9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}苯氧磷酰基)-d2-甲氧基]丙基}腺嘌呤，即化合物 T-6，其分子式为：



T-6

采用以下的路线合成：



。

步骤 1 二乙基[[(对甲苯磺酰基)氧基]-d2-甲基]磷酸酯（化合物 22）的合成。

在微波反应瓶中加入化合物 2（1.0 g，3.1 mmol），无水碳酸钾（42.8 mg，0.31 mmol）加入 10 ml 重水，密封后置于微波反应器中加热至 80℃反应 1 小时，降至室温后，加入乙酸乙酯萃取，合

并有机相，依次用水和饱和食盐水洗涤两次，浓缩，硅胶柱层析纯化，真空干燥得产物 0.86 g，收率 85%。LC-MS(APCI): m/z = 325.1(M+1)$^+$。

步骤 2 (R)-9-[2-(二乙基磷酰-d2-甲氧基)丙基]腺嘌呤（化合物 23）的合成。

将化合物 1（1.0 g，5.17 mmol）用 40 ml 无水 DMF 溶解，降温至 0℃，氮气保护下加入 NaH（233.3 mg）低温下反应 40 分钟，加入化合物 22（1.75 g，5.44 mmol）的 10 ml 无水 DMF 溶解，升至室温反应 18 小时，点板检测反应完毕后浓缩除去溶剂，硅胶柱层析纯化，蒸干后得产物 0.91 g，收率 51.7%。LC-MS(APCI): m/z = 346.5(M+1)$^+$。

步骤 3 (R)-9-[2-(磷酰-d2-甲氧基)丙基]腺嘌呤（化合物 24）的合成。

在干燥的反应瓶中加入化合物 23（2.276 g，6.63 mmol），加入 20 ml 无水 DMF 溶解，室温下加入 TMSBr（3.76 g，24.57 mmol），搅拌反应 20 小时，点板检测反应完成后，浓缩除去溶剂，加入氨水调 PH 至 8.0，浓缩得油状液体，用稀盐酸调 PH 至 3.0，再次蒸干，加入异丙醇析出黄色固体，过滤，用异丙醇/水（3:1）重结晶得白色固体 0.76 g，收率 40.1%。LC-MS(APCI): m/z = 288.2(M-1)$^-$。

步骤 4 (R)-9-[2-(苯氧基磷酰-d2-甲氧基)丙基]腺嘌呤（化合物 25）的合成。

在反应瓶中加入化合物 24（296 mg，1.023 mmol）、苯酚（202.8 mg，2.05 mmol）和 3 ml NMP，加热至 85℃，加入三乙胺（127.3 mg，1.26 mmol），升温至 100℃，加入二环己基碳二亚胺 (344.6 mg，1.67 mmol)，再升至 120℃搅拌反应 16 小时。点板检测原料消失后降温至 45℃，加入 2 ml 水，降至室温，过滤除去不溶物，用 2 ml 水洗涤滤饼，滤液浓缩，加入 3 ml 水，用 NaOH 调 PH 至 11，氯仿萃取 3-4 次，水相用浓盐酸调 PH 至 3.1，用氯仿/异丙醇（3:1）萃取 4-5 遍，合并有机相，蒸干，加入少量甲醇打浆纯化，过滤后干燥得产物 295 mg，收率 78.9%。LC-MS(APCI): m/z = 366.3(M+1)$^+$。

步骤 5 9-{(R)-2-[((R,S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}苯氧磷酰基)-d2-甲氧基]丙基}腺嘌呤（化合物 26）的合成。

在反应瓶中加入化合物 25（312 mg，0.85 mmol），用 3 ml 乙腈溶解，加入氯化亚砜（230 mg，1.93 mmol），加热至 80℃反应 2 小时，浓缩除去溶剂，加入 3 ml 无水二氯甲烷，降温至-29℃，滴加丙氨酸异丙酯（253.8 mg，1.88 mmol）的 3 ml 二氯甲烷溶液，加毕，滴加三乙胺（259 mg，2.56 mmol），升至室温反应 1 小时，点板检测。加入少量水洗涤，饱和食盐水洗涤，浓缩后硅胶柱层析纯化，得到 0.17 g 产物，收率 41.8%。LC-MS(APCI): m/z = 479.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.23-7.07 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.06-4.85 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 4.07-3.87 (m, 1H), 3.81-3.52 (m, 1H), 1.30-1.16 (m, 12H)。

步骤 6 9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}苯氧磷酰基)-d2-甲氧基]丙基}腺嘌呤（化合物 T-6）的分离。

采用手性超临界流体色谱柱（SFC）将消旋体化合物 26（150 mg）进行分离得到目标产物 T-6，

干燥后称重得 48 mg，收率：64%。LC-MS(APCI): m/z = 479.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.23-7.07 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.06-4.85 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 4.07-3.87 (m, 1H), 3.81-3.52 (m, 1H), 1.30-1.16 (m, 12H)。

生物活性测试

（1）检测化合物体外抗 HIV 活性

化合物处理：待测化合物和参考化合物将用 DMSO 倍比稀释好后加入细胞培养板中。待测化合物和参考化合物将测试 8 个浓度，两个复孔。

病毒感染和细胞处理：将 HIV-1 和 MT-4 细胞于 37℃，5% CO_2 培养箱中共培养 1 h。随后将感染细胞以一定密度接种于细胞培养板中。细胞培养基中 DMSO 终浓度为 0.5%。将细胞置于 37℃，5% CO_2 培养箱中培养 5 天。细胞毒性测试实验的细胞为未感染的 MT-4 细胞，其它实验条件和抗病毒活性实验一致。

细胞活性检测：细胞活性由细胞活性检测试剂 CellTiter-Glo (Promega)测定。原始数据用于化合物抗 HIV-1 活性和细胞毒性计算。化合物剂量反应曲线及其 EC_{50} 和 CC_{50} 值将由 GraphPad Prism 软件分析后得到，其中，A 表示 EC_{50} < 10 nM，B 表示 10 nM≤EC_{50}≤100 nM，C 表示 100 nM<EC_{50}≤500 nM，D 表示 EC_{50}>500 Nm；F 表示 CC_{50} > 10000 nM（如下表 1 所示）。

（2）检测化合物体外抗 HBV 活性

实验方法：用 Bright-Glo (Promega)检测荧光素酶测定化合物抗丙型肝炎病毒活性。采用 GraphPad Prism 软件分析数据，拟合曲线并计算 EC_{50} 和 CC_{50} 值。

实验步骤：

抗细胞活性实验：在 HepG2.2.15 细胞中检测 20 个化合物的体外抗乙肝病毒活性，TDF 作为阳性对照化合物。第一天种细胞到 96 孔板，第二天加入化合物处理细胞，第五天更换新的含化合物的培养液。第八天收集上清提取 DNA。用定量 PCR 检测 HBV DNA 的含量。待测化合物和 TDF 均 3 倍系列稀释，8 个浓度点，平行测定 2 复孔。培养液中 DMSO 的终浓度为 0.5%。抑制百分比计算公式如下：

% 抑制率 =（1-样品中 HBV 的拷贝数 / DMSO 对照组中 HBV 的拷贝数）×100

EC_{50} 由 Graphpad Prism 软件（four parameter logistic equations）分析，其中 I 表示 EC_{50} < 5 nM，II 表示 5 nM≤EC_{50}≤20 nM，III 表示 20 nM<EC_{50}≤100 nM，IV 表示 EC_{50}>100 nM（如下表 1 所示）。

细胞毒性实验：化合物排板、化合物处理流程与与抗 HIV 活性检测一致。化合物处理细胞六天后，测定细胞活性。每孔加入 Cell-titer Blue 试剂，37°C 孵育 3 小时，读取荧光值(560Ex/590Em)；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：% 细胞活力 = (样品荧光读数 –培养液对照的荧光读

数)/(DMSO 对照的荧光读数 - 培养液对照的荧光读数)×100。

最后使用 GraphPad Prism 软件计算化合物的 CC_{50} 值，V 表示 CC_{50}>200000 nM（如下表 1 所示）。

表 1 实施例化合物 HBV 活性和 HIV 活性

化合物编号	HIV 活性及细胞毒性数据		HBV 活性及细胞毒性数据	
	EC_{50}（nM）	CC_{50}（nM）	EC_{50}（nM）	CC_{50}（nM）
GS7340	A	F	II	V
T-1	A	F	II	V
T-2	-	F	II	V
T-3	A	F	II	V
T-4	-	F	II	V
T-5	A	F	I	V
T-6	A	F	I	V

实验结果表明，本发明化合物具有很强的抗 HIV 活性和 HBV 活性（均达到纳摩尔水平），与美国制药公司吉利德科学公司最新上市的抗 HIV 药物（GS7340）相比，本实施例化合物的抗 HIV 活性和抗 HBV 活性均与其相当，其中，实施例化合物 T-5 和 T-6 的抗 HBV 活性表现出优于 GS7340 的活性。此外，在所测的细胞系中，本发明化合物没有显示毒性（最优的 CC_{50}>200000 nM）。

（3）肝微粒代谢实验

微粒体实验：人肝微粒体：0.5mg/mL，Xenotech；大鼠肝微粒体：0.5mg/mL，Xenotech；辅酶(NADPH/NADH)：1mM，Sigma Life Science；氯化镁：5mM，100 mM 磷酸盐缓冲剂（pH 为 7.4）。

储备液的配制：精密称取一定量的化合物实施例 1-6 粉末，并用 DMSO 分别溶解至 5mM。

磷酸盐缓冲液（100mM，pH7.4）的配制：取预先配好的 0.5M 磷酸二氢钾 150mL 和 700mL 的 0.5M 磷酸氢二钾溶液混合，再用 0.5M 磷酸氢二钾溶液调节混合液 pH 值至 7.4，使用前用超纯水稀释 5 倍，加入氯化镁，得到磷酸盐缓冲液（100 mM），其中含 100 mM 磷酸钾，3.3 mM 氯化镁，pH 为 7.4。

配制 NADPH 再生系统溶液（含有 6.5mM NADP，16.5mM G-6-P，3U/mL G-6-P D，3.3mM 氯化镁），使用前置于湿冰上。

配制终止液：含有 50ng/mL 盐酸普萘洛尔和 200ng/mL 甲苯磺丁脲（内标）的乙腈溶液。取 25057.5 μL 磷酸盐缓冲液(pH7.4)至 50 mL 离心管中，分别加入 812.5 μL 人肝微粒体，混匀，得到蛋白浓度为 0.625 mg/mL 的肝微粒体稀释液。取 25057.5 μL 磷酸盐缓冲液(pH7.4)至 50 mL 离心管中，分别加入 812.5 μL SD 大鼠肝微粒体，混匀，得到蛋白浓度为 0.625 mg/mL 的肝微粒体稀释液。

样品的孵育：用含 70%乙腈的水溶液将相应化合物的储备液分别稀释至 0.25 mM，作为工作液，

备用。分别取 398 μL 的人肝微粒体或者大鼠肝微粒体稀释液加入 96 孔孵育板中（N=2），分别加入 2 μL 0.25 mM 的的工作液中，混匀。

代谢稳定性的测定：在 96 孔深孔板的每孔中加入 300 μL 预冷的终止液，并置于冰上，作为终止板。将 96 孔孵育板和 NADPH 再生系统置于 37℃水浴箱中，100 转/分钟震荡，预孵 5 min。从孵育板每孔取出 80 μL 孵育液加入终止板，混匀，补充 20 μL NADPH 再生系统溶液，作为 0 min 样品。再向孵育板每孔加入 80 μL 的 NADPH 再生系统溶液，启动反应，开始计时。相应化合物的反应浓度为 1 μM，蛋白浓度为 0.5 mg/mL。分别于反应 10、30、90 min 时，各取 100 μL 反应液，加入终止板中，涡旋 3 min 终止反应。将终止板于 5000×g ，4 ℃条件下离心 10 min。取 100 μL 上清液至预先加入 100 μL 蒸馏水的 96 孔板中，混匀，采用 LC-MS/MS 进行样品分析。

数据分析：通过 LC-MS/MS 系统检测相应化合物及内标的峰面积，计算化合物与内标峰面积比值。通过化合物剩余量的百分率的自然对数与时间作图测得斜率，并根据以下公式计算 $t_{1/2}$ 和 CL_{int}，其中 V/M 即等于 1/蛋白浓度。

$$t_{1/2} = -\frac{0.693}{\text{斜率}}, \quad CL_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \bullet \frac{V}{M}$$

表 2 实施例化合物的肝微粒代谢评价

编号	人肝微粒体实验		大鼠肝微粒体实验	
	$t_{1/2}$(min)	**CL_{int}（μL/min/mg）**	**$t_{1/2}$(min)**	**CL_{int}（μL/min/mg）**
GS7340	15.2	91.4	3.2	430.1
T-1	15.8	87.5	3.6	382.6
T-2	16.7	82.8	3.9	359.8
T-3	-	-	3.8	364.8
T-4	-	-	3.7	369.9
T-5	-	-	4.7	295.4
T-6	-	-	3.9	353.8

实验结果如上表 2 所示，同 GS7340 相比，本发明化合物的半衰期较长，清除率较小，在人肝微粒体与大鼠肝微粒体实验中都表现出较优的代谢稳定性，更适合作为抗 HIV 或 HBV 的药物。

（4）大鼠药代动力学实验

实验目的 ：研究大鼠给予 9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}苯氧磷酰基) -甲氧基]丙基}腺嘌呤、实施例 1-6 化合物后，考察本发明化合物的药代动力学行为。

实验动物 ：

种类及品系 ： SD 大鼠等级 ： SPF 级

性别及数量 ： 雄性，6 只

体重范围 ： 180 ～ 220g(实际体重范围为 187 ～ 197g)

来源 ： 上海西普尔必凯实验动物有限公司

实验及动物合格证号 ： SCXK(沪)2013-0016

实验过程 ：

在血样采集之前，预先在 EDTA-K2 抗凝管中加入 20 L 的 2M 氟化钠溶液 (酯酶抑制剂)，于 80 度烘箱内烘干后，置于 4 度冰箱存放。

大鼠，雄性，体重 187 ～ 197 g，随机分为 2 组，于实验前一天下午开始禁食过夜但可自由饮水，给药后 4 h 给食物。 A 组给予 9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤 3mg/kg，B 组给予实施例 1-6 化合物 3mg/kg，分别于给药后 15 min、30 min、1、2、3、5、8、10 h 从大鼠眼眶静脉取血 100-200 L 左右，置于经 EDTA-K2 抗凝的 0.5 mL 的 Eppendorf 管中，立即混匀，抗凝后，尽快将试管轻轻颠倒混匀 5-6 次后, 血取好后放置在冰盒中，30 min 内把血样本在 4000 rpm，10 min，4 ℃条件下离心分离血浆，收集全部血浆后立即于 -20 ℃保存。所有时间点样品采集后测定每个时间点的血浆中的血药浓度。

根据上述所得的给药后平均血药浓度 - 时间数据，采用 Winnonin 软件，按非房室统计矩理论求算雄性 SD 大鼠分别 i.g 给予 9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤(3mg/kg)、实施例 1-6 化合物 (3mg/kg) 后的药代动力学相关参数。

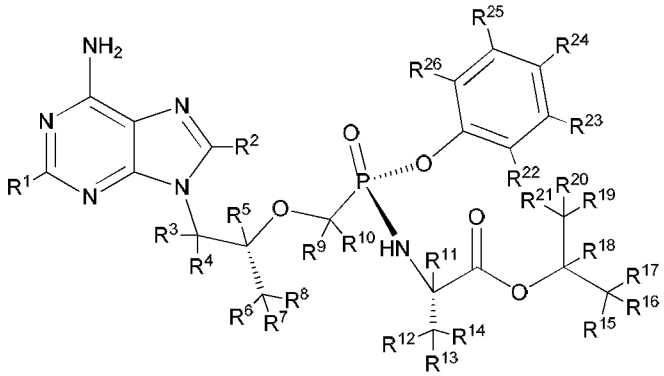
实验表明，与 9-{(R)-2-[((S)-{[(S)-1-(异丙氧羰基)乙基]氨基}苯氧磷酰基)甲氧基]丙基}腺嘌呤相比，本发明化合物具有更优的活性，并且具有优异的药代动力学性质，因此更适合作为抑制核苷类逆转录酶的化合物，进而适合制备治疗抗病毒感染的药物。

应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围，实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换，都应当视为属于本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

1. 一种核苷类逆转录酶抑制剂，其特征在于：如式（I）所示的腺嘌呤化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物，



式（1）

其中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26} 各自独立地为氢、氘、卤素或三氟甲基；

附加条件是 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25} 和 R^{26} 中至少一个是氘代的或氘。

2. 根据权利要求 1 所述的核苷类逆转录酶抑制剂，其特征在于：R^1 和 R^2 各自独立地为氘或氢。

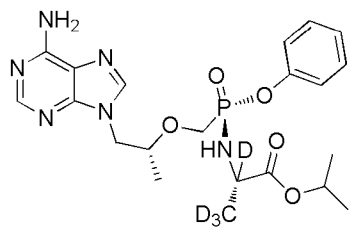
3. 根据权利要求 1 所述的核苷类逆转录酶抑制剂，其特征在于：R^3、R^4、R^5、R^6、R^7 和 R^8 各自独立地为氘或氢。

4. 根据权利要求 1 所述的核苷类逆转录酶抑制剂，其特征在于：R^9 和 R^{10} 各自独立地为氘或氢。

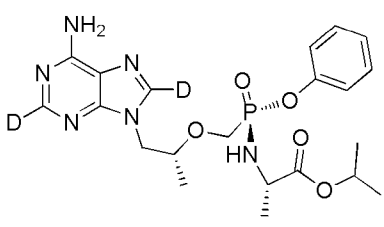
5. 根据权利要求 1 所述的核苷类逆转录酶抑制剂，其特征在于：R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20} 和 R^{21} 各自独立地为氘或氢。

6. 根据权利要求 1 所述的核苷类逆转录酶抑制剂，其特征在于：R^{23}、R^{24}、R^{25} 和 R^{26} 各自独立地为氘或氢。

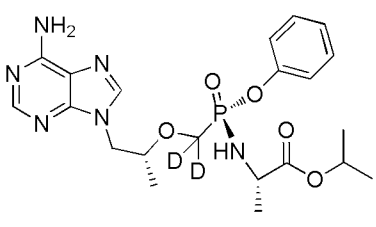
7. 根据权利要求 1 所述的核苷类逆转录酶抑制剂，其特征在于：所述化合物可选自下述化合物或其药学上可接受的盐：



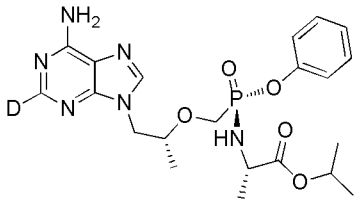
式（2）



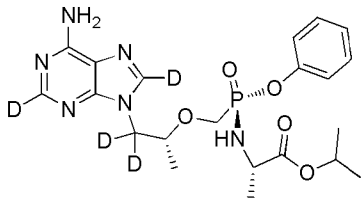
式（3）



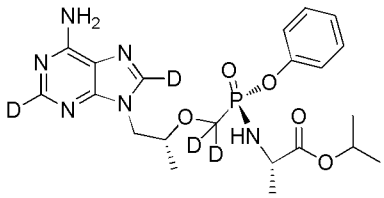
式（4）



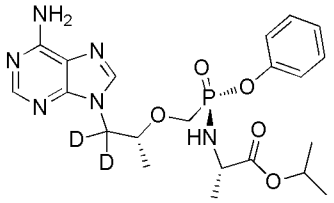
式（5）



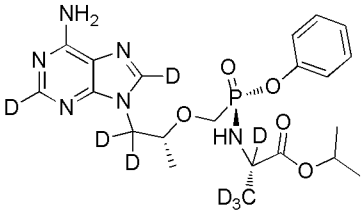
式（6）



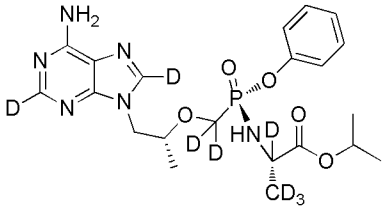
式（7）



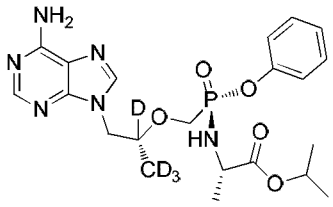
式（8）



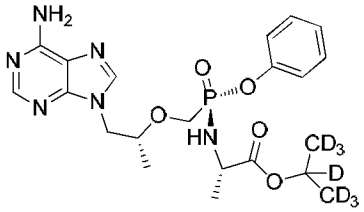
式（9）



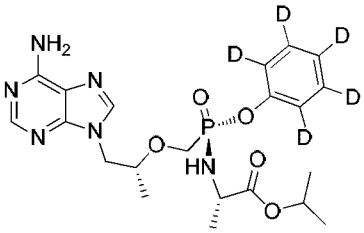
式（10）



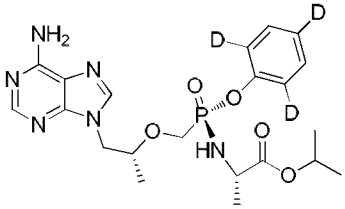
式（11）



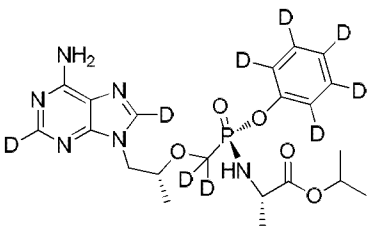
式（12）



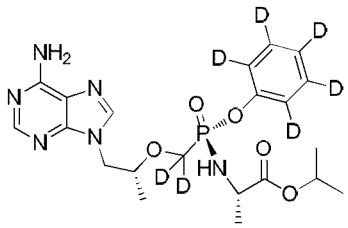
式（13）



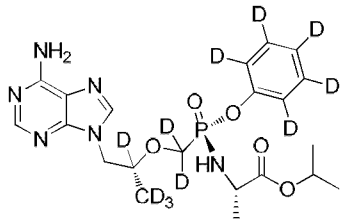
式（14）



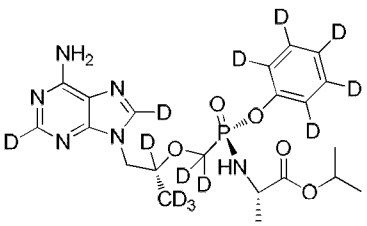
式（15）



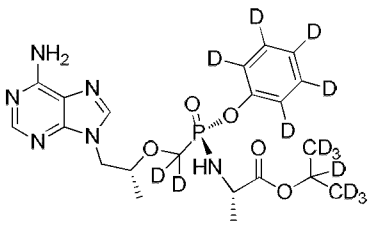
式（16）



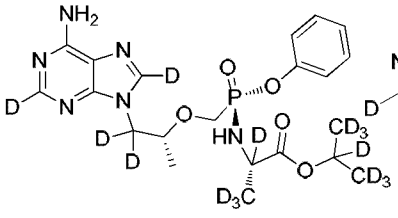
式（17）



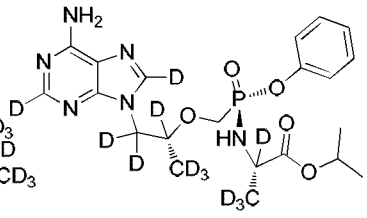
式（18）



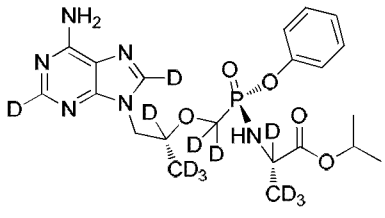
式（19）



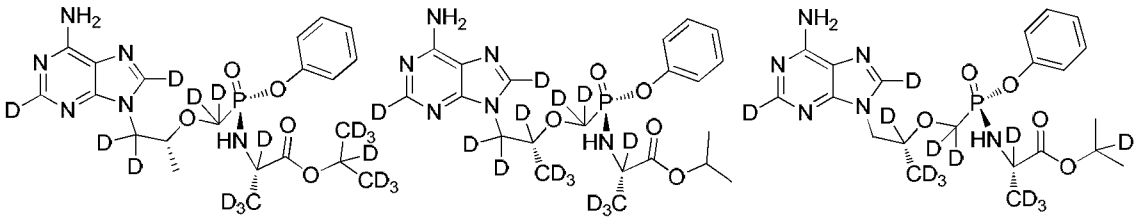
式（20）



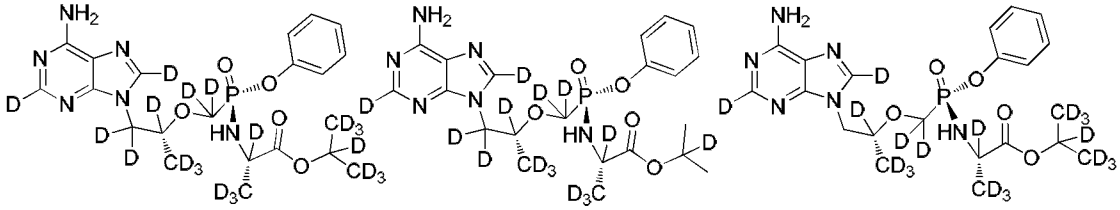
式（21）



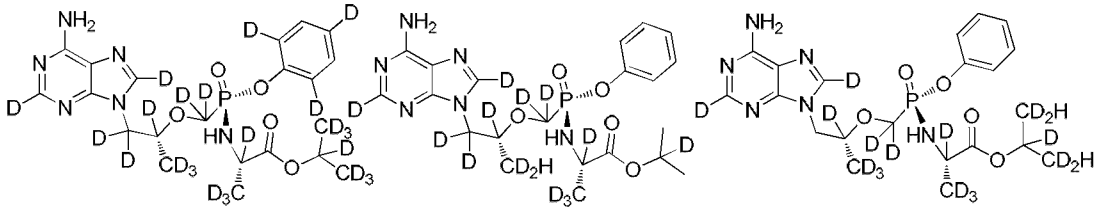
式（22）



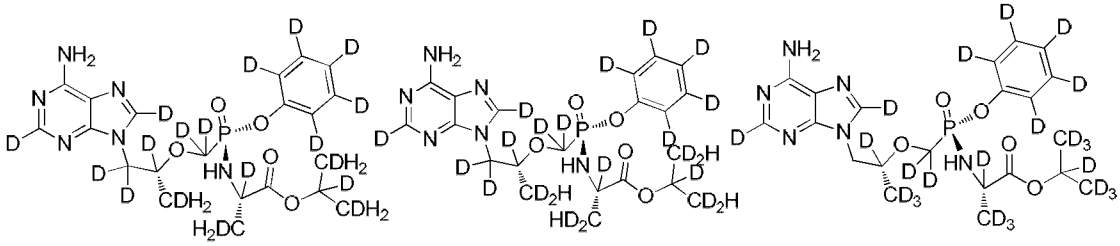
式（23） 式（24） 式（25）



式（26） 式（27） 式（28）



式（29） 式（30） 式（31）



式（32） 式（33） 式（34）。

8. 一种药物组合物，其特征在于：其含有药学上可接受的载体和如权利要求 1~7 任意一项所述的核苷类逆转录酶抑制剂，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物、立体异构体、前药或同位素变体的药物组合物。

9. 一种如权利要求 1~7 任意一项所述的核苷类逆转录酶抑制剂的用途，其特征在于：用于制备治疗病毒感染的疾病的药物，如艾滋病、乙肝。

10. 一种在受试者中治疗和/或预防与病毒相关的疾病的方法，所述方法包括向所述受试者给药如权利要求 1~7 任意一项所述的式(I)化合物或其多晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、同位素变体、水合物或溶剂化合物，或者权利要求 8 中所述的药物组合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/074135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 9/6561 (2006.01) i; A61K 31/675 (2006.01) i; A61P 31/18 (2006.01) i; A61P 31/12 (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; A61K; A61P

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)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: nucleoside, phosphonate, deuter+, isotope, tenofovir, alafenamide, 379270-37-8

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 106167504 A (LUOYANG JUHUI MEDICAL SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD.) 30 November 2016 (30.11.2016) see the whole document	1-10
PX	CN 105669751 A (LUOYANG JUHUI MEDICAL SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD.) 15 June 2016 (15.06.2016) see the whole document	1-10
Y	CN 1443189 A (GILEAD SCIENCES, INC.) 17 September 2003 (17.09.2003) see description, pages 5 and 6	1-10
Y	CN 104672288 A (WANG, Caiqin) 03 June 2015 (03.06.2015) see description, paragraph [0014], and the abstract	1-10
Y	CN 105254694 A (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 20 January 2016 (20.01.2016) see the abstract	1-10

☒ 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	Date of mailing of the international search report
21 March 2017	18 April 2017
Name and mailing address of the ISA 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 CHEN, Ning Telephone No. (86-10) 82246737

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/074135

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 104327137 A (WANG, Caiqin) 04 February 2015 (04.02.2015) see the abstract	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/074135

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 10
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
[1] Claim 10 relates to a method of treatment of a disease, and this report is made on the basis of the use of a compound in preparing medicament.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/074135

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 106167504 A	30 November 2016	CN 106167504 B	30 November 2016
CN 105669751 A	15 June 2016	None	
CN 1443189 A	17 September 2003	AU 2005225039 A1	10 November 2005
		ZA 200210271 B	28 October 2003
		NO 20150909 A	20 March 2003
		EP 2682397 A1	08 January 2014
		PL 213214 B1	31 January 2013
		BG 107572 A	28 November 2003
		NZ 535408 A	29 September 2006
		CA 2416757 A1	31 January 2002
		KR 100749160 B1	14 August 2007
		CN 1706855 A	14 December 2005
		CN 100402539 C	16 July 2008
		US 2002119443 A1	29 August 2002
		NO 2016006 I2	12 December 2016
		AU 2001282941 B2	27 April 2006
		US 7803788 B2	28 September 2010
		NO 2016006 I1	02 May 2016
		NZ 536942 A	31 March 2006
		CA 2725819 A1	31 January 2002
		US 7390791 B2	24 June 2008
		LU 93029 I2	14 June 2016
		US 2004018150 A1	29 January 2004
		BR 0112646 A	24 June 2003
		KR 20030022295 A	15 March 2003
		US 2003219727 A1	27 November 2003
		EP 1301519 A2	16 April 2003
		CZ 20030413 A3	17 December 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/074135

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CA 2893174 A1	31 January 2002
		NO 20030270 A	20 March 2003
		JP 2004504402 A	12 February 2004
		JP 2010174033 A	12 August 2010
		NO 20131717 A	20 March 2003
		HR P20160074 A2	11 March 2016
		HR P20030047 A2	31 August 2007
		HU 0301307 A3	28 December 2005
		NO 20030270 D0	20 January 2003
		ES 2536972 T3	01 June 2015
		JP 2011140506 A	21 July 2011
		US 2008227754 A1	18 September 2008
		SI 1301519 T1	31 July 2015
		OA 12393 A	18 April 2006
		HU 0301307 A2	29 September 2003
		PL 360490 A1	06 September 2004
		JP 5063554 B2	31 October 2012
		IS 6689 A	17 January 2003
		US 2006024659 A1	02 February 2006
		JP 2009062383 A	26 March 2009
		NZ 523438 A	25 February 2005
		MX PA03000587 A	05 April 2004
		BG 66037 B1	30 November 2010
		DK 1301519 T3	26 May 2015
CN 104672288 A	03 June 2015	CN 104327137 A	04 February 2015
CN 105254694 A	20 January 2016	None	
CN 104327137 A	04 February 2015	CN 104672288 A	03 June 2015

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2017/074135

A. 主题的分类

C07F 9/6561(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i; A61P 31/12(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)

C07F A61K A61P

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））

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS：核苷，氘，替诺福韦，膦酸酯，deuter+, isotope, tenofovir, alafenamide, 379270-37-8

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
PX	CN 106167504 A (洛阳聚慧医药科技有限公司) 2016年 11月 30日 (2016-11-30) 参见全文	1-10
PX	CN 105669751 A (洛阳聚慧医药科技有限公司) 2016年 6月 15日 (2016-06-15) 参见全文	1-10
Y	CN 1443189 A (吉里德科学公司) 2003年 9月 17日 (2003-09-17) 参见说明书第5-6页	1-10
Y	CN 104672288 A (王彩琴) 2015年 6月 3日 (2015-06-03) 参见说明书第14段以及说明书摘要	1-10
Y	CN 105254694 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2016年 1月 20日 (2016-01-20) 参见说明书摘要	1-10
Y	CN 104327137 A (王彩琴) 2015年 2月 4日 (2015-02-04) 参见说明书摘要	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 3月 21日	2017年 4月 18日
ISA/CN的名称和邮寄地址 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 传真号 (86-10)62019451	受权官员 陈宁 电话号码 (86-10)82246737

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2017/074135

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☐ 权利要求：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

2. ☑ 权利要求： 10
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
[1] 权利要求10涉及疾病的治疗方法，本报告是基于化合物在制备药物中的用途而作出的。

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2017/074135

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	106167504	A	2016年 11月 30日	CN	106167504		2016年 11月 30日
CN	105669751	A	2016年 6月 15日		无		
CN	1443189	A	2003年 9月 17日	AU	2005225039	A1	2005年 11月 10日
				ZA	200210271	B	2003年 10月 28日
				NO	20150909	A	2003年 3月 20日
				EP	2682397	A1	2014年 1月 8日
				PL	213214	B1	2013年 1月 31日
				BG	107572	A	2003年 11月 28日
				NZ	535408	A	2006年 9月 29日
				CA	2416757	A1	2002年 1月 31日
				KR	100749160	B1	2007年 8月 14日
				CN	1706855	A	2005年 12月 14日
				CN	100402539	C	2008年 7月 16日
				US	2002119443	A1	2002年 8月 29日
				NO	2016006	I2	2016年 12月 12日
				AU	2001282941	B2	2006年 4月 27日
				US	7803788	B2	2010年 9月 28日
				NO	2016006	I1	2016年 5月 2日
				NZ	536942	A	2006年 3月 31日
				CA	2725819	A1	2002年 1月 31日
				US	7390791	B2	2008年 6月 24日
				LU	93029	I2	2016年 6月 14日
				US	2004018150	A1	2004年 1月 29日
				BR	0112646	A	2003年 6月 24日
				KR	20030022295	A	2003年 3月 15日
				US	2003219727	A1	2003年 11月 27日
				EP	1301519	A2	2003年 4月 16日
				CZ	20030413	A3	2003年 12月 17日
				CA	2893174	A1	2002年 1月 31日
				NO	20030270	A	2003年 3月 20日
				JP	2004504402	A	2004年 2月 12日
				JP	2010174033	A	2010年 8月 12日
				NO	20131717	A	2003年 3月 20日
				HR	P20160074	A2	2016年 3月 11日
				HR	P20030047	A2	2007年 8月 31日
				HU	0301307	A3	2005年 12月 28日
				NO	20030270	D0	2003年 1月 20日
				ES	2536972	T3	2015年 6月 1日
				JP	2011140506	A	2011年 7月 21日
				US	2008227754	A1	2008年 9月 18日
				SI	1301519	T1	2015年 7月 31日
				OA	12393	A	2006年 4月 18日
				HU	0301307	A2	2003年 9月 29日
				PL	360490	A1	2004年 9月 6日
				JP	5063554	B2	2012年 10月 31日
				IS	6689	A	2003年 1月 17日
				US	2006024659	A1	2006年 2月 2日
				JP	2009062383	A	2009年 3月 26日
				NZ	523438	A	2005年 2月 25日
				MX	PA03000587	A	2004年 4月 5日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2017/074135

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)
				BG	66037	B1	2010年 11月 30日
				DK	1301519	T3	2015年 5月 26日
CN	104672288	A	2015年 6月 3日	CN	104327137	A	2015年 2月 4日
CN	105254694	A	2016年 1月 20日		无		
CN	104327137	A	2015年 2月 4日	CN	104672288	A	2015年 6月 3日