

(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
2016 年 11 月 10 日 (10.11.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/177300 A1

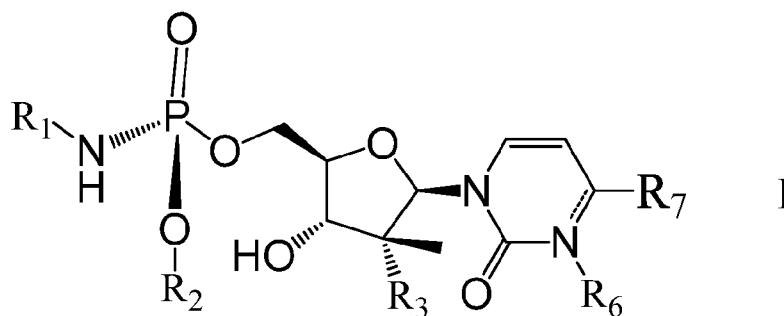
- (51) 国际专利分类号:
C07H 19/10 (2006.01) A61K 31/7072 (2006.01)
C07H 19/073 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/080742
- (22) 国际申请日: 2016 年 4 月 29 日 (29.04.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
2015102292526 2015 年 5 月 7 日 (07.05.2015) CN
- (71) 申请人: 苏州旺山旺水生物医药有限公司 (SUZHOU VIGONVITA LIFE SCIENCES CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区独墅湖高教区若水路 398 号 D 栋 10 楼, Jiangsu 215123 (CN)。中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。山东特珐曼药业有限公司 (TOPHARMAN SHANDONG CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省潍坊市安丘市经济开发区汶水北路 49 号, Shandong 262123 (CN)。

- (72) 发明人: 蒋翔锐 (JIANG, Xiangrui); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。胡天文 (HU, Tianwen); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。田广辉 (TIAN, Guanghui); 中国江苏省苏州市苏州工业园区独墅湖高教区若水路 398 号 D 栋 10 楼, Jiangsu 215123 (CN)。沈敬山 (SHEN, Jingshan); 中国山东省潍坊市安丘市经济开发区汶水北路 49 号, Shandong 262123 (CN)。
- (74) 代理人: 北京金信知识产权代理有限公司 (KING-SOUND & PARTNERS); 中国北京市海淀区紫竹院路 116 号嘉豪国际中心 B 座 11 层, Beijing 100097 (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, 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, KN, KP, KR, 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。

[见续页]

(54) Title: (2'R)-2'-DEOXY-2'-HALO-2'-METHYL URIDINE DERIVATIVE, AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: (2'R)-2'-脱氧-2'-卤代-2'-甲基脲苷衍生物、其制备方法和用途



(57) Abstract: Disclosed are a compound of formula I, and preparation method and intermediate thereof; the use of the compound of formula I in preparing a drug for treating viral infections; the use of the compound of formula I in preparing sofosbuvir (SFBV) and the like, and a method of using the compound of formula I to prepare the SFBV and the like. The method claimed in the present invention prevents a side effect caused by using tertiary-butyl magnesium chloride in a phosphorylation reaction by a new design of reaction scheme, thus reducing impurity produced and complexity of a subsequent purification process. In addition, it has been proved by experiment that the method claimed in the present invention is easy to operate and has a mild reaction condition and a high yield, and the obtained product has stable quality and high purity, thus applicable to industrial-scale mass production.

(57) 摘要: 本发明公开了式 I 化合物及其制备方法和中间体; 式 I 化合物用于制备治疗病毒感染疾病药物的用途; 式 I 化合物在制备索氟布韦及其类似物中的用途以及使用式 I 化合物制备索氟布韦及其类似物的方法。本发明要求保护的方法通过设计新的反应路线, 避免了磷酸化反应中使用叔丁基氯化镁引起的副反应, 减少了生成的杂质, 降低了后续的纯化工序的难度。而且经试验证明, 本发明要求保护的方法, 反应条件温和, 易于操作, 收率高, 得到的产物质量稳定, 纯度高, 可以进行工业规模放大生产。



WO 2016/177300 A1



(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))。

技术领域

5

10

15



20

25

本发明的又一方面的目的在于提供通式 I 化合物用于制备治疗病毒感染性疾病药物的用途。

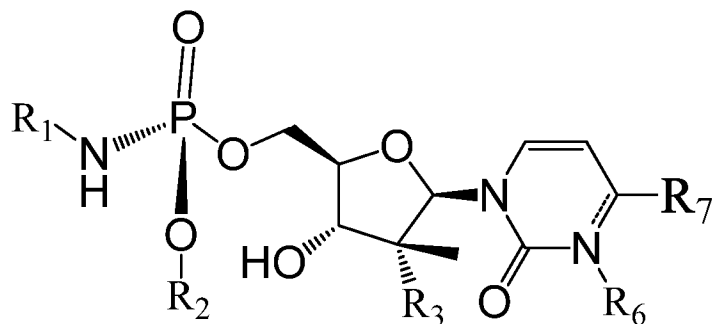
本发明的又一方面的目的在于提供一种药物组合物，其包含通式 I 化合物。

本发明的又一方面的目的在于提供所述通式 I 化合物在制备式 VI 化合物中的用途。

5 本发明的另一方面的目的在于提供一种使用通式 I 化合物制备式 VI 化合物的方法。

为了实现上述发明目的，本发明采用如下的技术方案：

本发明提供如下通式 I 所示的化合物或其盐：

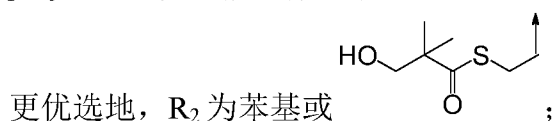


I

10 其中，在以上通式 I 中，各取代基的定义如下：

R₁ 为 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₆-C₁₂ 芳基取代的 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₁-C₁₀ 直链或支链烷氧基羰基取代的 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₆-C₁₂ 芳基或 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基羰基；
 优选地，R₁ 为 C₁-C₅ 直链或支链烷基、C₆-C₁₂ 芳基取代的 C₁-C₅ 直链或支链烷基、C₁-C₅ 直链或支链烷氧基羰基取代的 C₁-C₅ 直链或支链烷基、C₆-C₁₂ 芳基或 C₁-C₅ 直链或支链烷基羰基；
 15 更优选地，R₁ 为苯甲基、异丙氧基羰基取代的甲基。

R₂ 为取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基或取代或未取代的 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基，优选地，R₂ 为取代或未取代为苯基或取代或未取代的 C₁-C₅ 直链或支链烷基；其中，所述取代基为羟基、卤素、腈基、羟基取代的 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基羰基氧基或羟基取代的 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基羰基巯基；
 20 优选地，所述取代基为羟基取代的 C₁-C₅ 直链或支链烷基羰基氧基或羟基取代的 C₁-C₅ 直链或支链烷基羰基巯基；



R₃ 为氢、羟基、卤素、腈基或 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基；优选地，R₃ 为氢、羟基、氟、氯、溴、腈基或 C₁-C₅ 直链或支链烷基；更优选地，R₃ 为羟基、氟、氯、溴或腈基；

——表示单键或双键；当——为单键时，R₆ 为 -A-R₅、-A-O-R₅；R₇ 为氧代基团(=O)；

当——为双键时，R₆不存在，R₇为-O-A-O-R₅、-O-A-R₅；

A 为羰基、亚甲基或 CHR_4 ,

其中，

R₄ 为 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、C₁-C₁₀ 直链或支链烷氧基; 优选地, C₁-C₅ 直链或支链烷基、

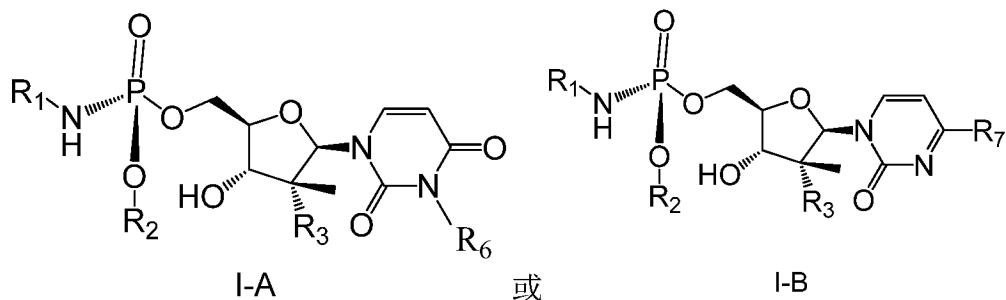
5 C₁-C₅直链或支链烷氧基; 更优选地, R₄为甲基;

R₅为H、C₁-C₁₀直链或支链烷基、苄基、C₁-C₁₀直链或支链烷基羰基、C₁-C₁₀直链或支链烷基氨基羰基、C₃-C₈环烷基氨基羰基、C₁-C₁₀直链或支链烷氧基羰基、C₃-C₈环烷氧基羰基、

C₆-C₁₂ 芳氧基羰基；优选地，R₅ 为 H、C₁-C₈ 直链或支链烷基、苄基、C₁-C₅ 直链或支链烷基羰基、C₁-C₅ 直链或支链烷基氨基羰基、C₃-C₈ 环烷基氨基羰基、C₁-C₅ 直链或支链烷氧基羰基、

10 C₃-C₈ 环烷氧基羰基、C₆-C₁₂ 芳氧基羰基；更优选地，R₅ 为甲基、叔丁基、正戊基、苄基、乙酰基、乙氧基羰基、环己基氧羰基。

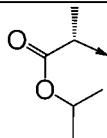
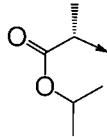
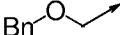
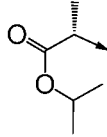
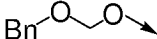
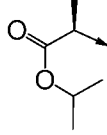
进一步地，通式 I 所示的化合物优选具有如下通式 I-A 或 I-B 所示的结构：

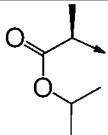
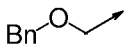
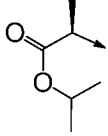
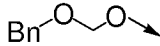
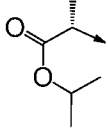
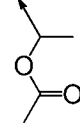
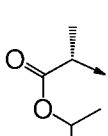
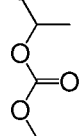
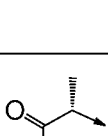
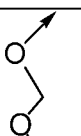
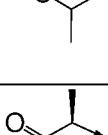
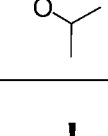
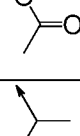
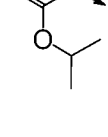
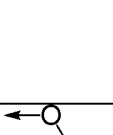
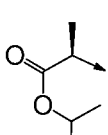
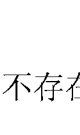
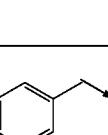
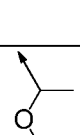


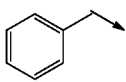
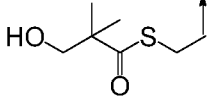
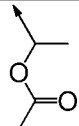
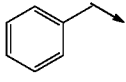
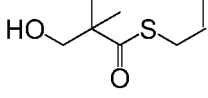
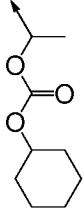
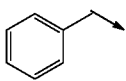
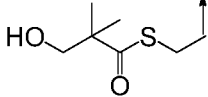
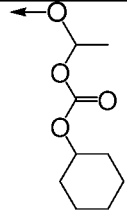
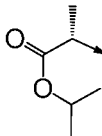
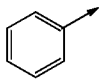
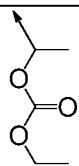
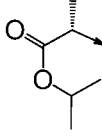
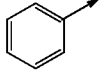
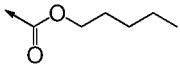
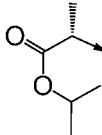
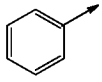
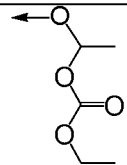
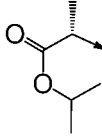
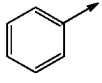
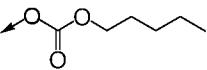
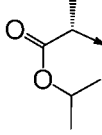
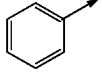
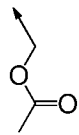
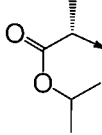
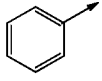
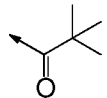
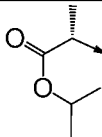
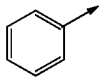
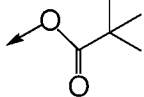
在通式 I-A 和 I-B 中, R_1 、 R_2 和 R_3 的定义与以上通式 I 化合物中的定义相同, R_6 为 -A- R_5 、

15 -A-O-R₅; R₇ 为-O-A-O-R₅或-O-A-R₅。

最优选地，本发明的通式I化合物选自：

化合物	结构式	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇
I-1	I-A			F		=O
I-2	I-A			F		=O
I-3	I-B			F	不存在	
I-4	I-A			Cl		=O

I-5	I-A			Cl		=O
I-6	I-B			Cl	不存在	
I-7	I-A			F		=O
I-8	I-A			F		=O
I-9	I-B			F	不存在	
I-10	I-A			Cl		=O
I-11	I-A			Cl		=O
I-12	I-B			Cl	不存在	
I-13	I-A			Cl		=O
I-14	I-A			F		=O

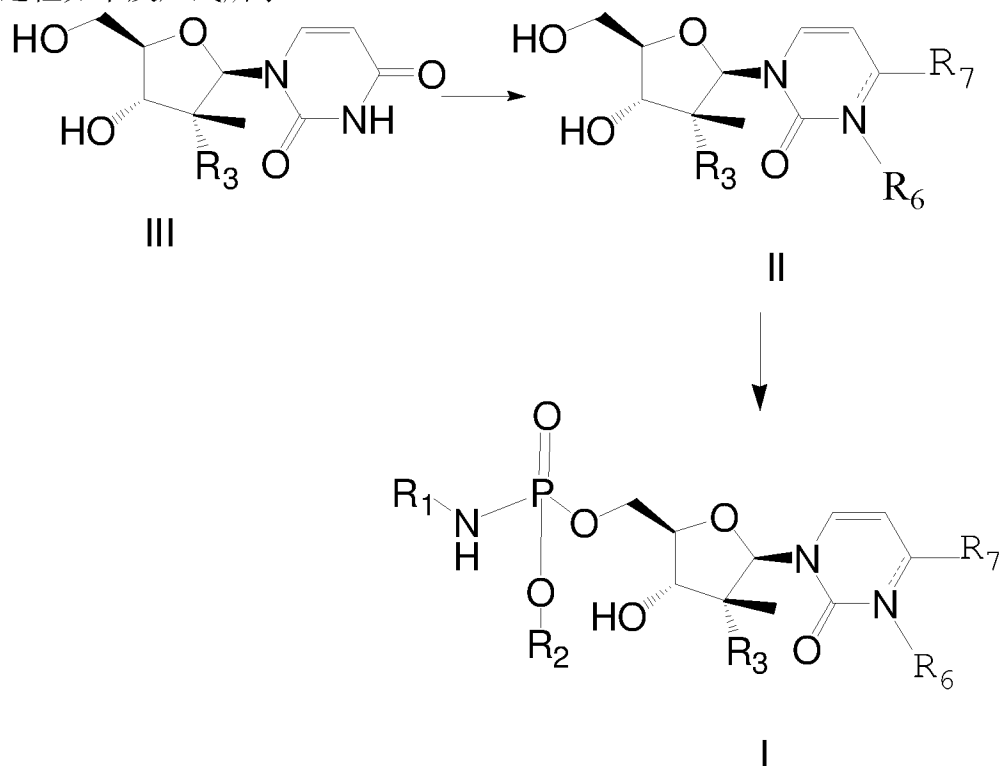
I-15	I-A			OH		=O
I-16	I-A			OH		=O
I-17	I-B			OH	不存在	
I-18	I-A			F		=O
I-19	I-A			F		=O
I-20	I-B			F	不存在	
I-21	I-B			F	不存在	
I-22	I-A			F		=O
I-23	I-A			F		=O
I-24	I-B			F	不存在	

I-25	I-A			Cl		=O
I-26	I-A			F		=O
I-27	I-A			Cl		=O

本发明还提供了通式 I 化合物的制备方法，包括如下步骤：

- (1) 化合物 III 与烃基化试剂经过烃基化反应得到化合物 II；
- (2) 化合物 II 与磷酰化试剂经磷酰化反应得到通式 I 化合物；

反应过程如下反应式所示：



5

其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 和 ----- 的定义与前述通式 I 化合物中的定义相同。

在所述烃基化反应中，化合物 III 可以与相应的烃基化试剂 $\text{B}-\text{OR}_5$ 在碱存在的条件下，在合适的溶剂中进行。所述的碱可以选自有机碱或无机碱，更优选为选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、4-二甲氨基吡啶中的一种或多种。所述的溶剂可以为选自 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷 (DMSO)、乙腈、丙酮、甲苯、二

10

氧六环、吡啶中的一种或多种；

其中，在所述烃基化试剂 $\begin{array}{c} R_8 \\ | \\ B-O-R_5 \end{array}$ 中，B 为亚甲基或 CHR_4 ， R_4 和 R_5 的定义与前述通式 I 化合物中的定义相同， R_8 为离去基团，优选为卤素原子、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基；

化合物 III 与烃基化试剂的摩尔比例为 1:1~10，优选为 1:1~3。

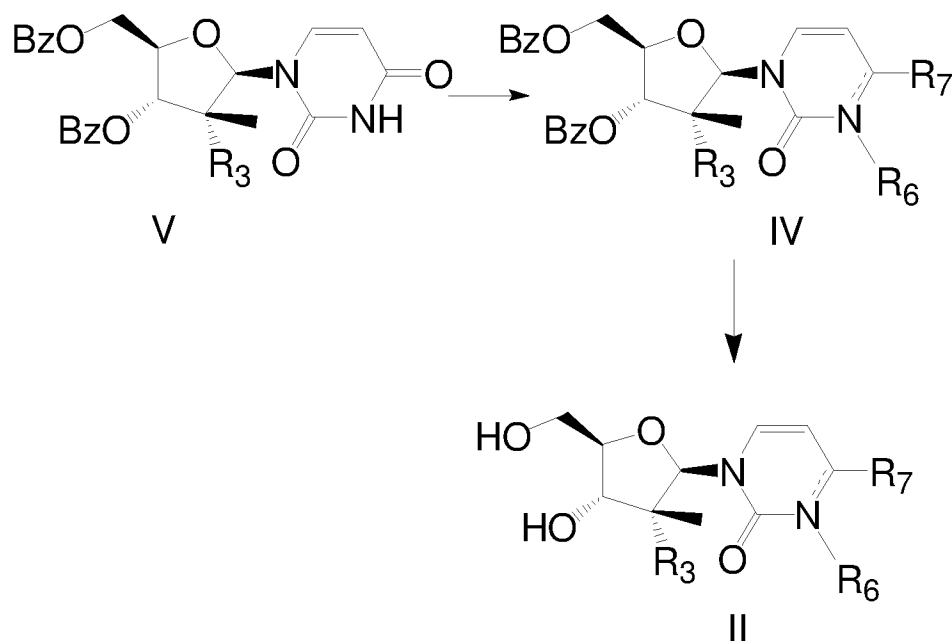
- 5 在所述磷酰化反应中，化合物 II 与相应的磷酰化试剂在碱存在下，在合适的溶剂中进行。所述碱可以为有机碱或无机碱，优选为选自叔丁基氯化镁、异丙基氯化镁、苯基氯化镁、三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、碳酸钾、氯化钠中的一种或多种。所述溶剂为选自甲苯、苯、丙酮、甲基叔丁基醚、异丙醚、四氢呋喃（THF）、二氧六环、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮中的一种或多种。

所述磷酰化试剂可以为本领域中已知的磷酰化试剂而没有特殊限制，例如 (S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-[(R)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(R)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-[(S)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(S)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-[(R)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(R)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-[(氯(苯氧基)磷酰胺基)丙酸异丙酯、(R)-2-[(氯(苯氧基)磷酰胺基)丙酸异丙酯、O-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基巯基)-O-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-N-苄基磷酰胺；化合物 II 与磷酰化试剂的摩尔比例为 1:1~10，优选为 1:1~3。

- 20 所述步骤（1）和（2）可以分别进行，也可以连续进行，即在步骤（1）完成后不经分离直接进行步骤（2）。

本发明还提供了一种通式 II 化合物的制备方法，包括如下步骤：

- (1) 化合物 V 与烃基化试剂经过烃基化反应或者与酰化试剂经过酰化反应得到化合物 IV；
- 25 (2) 化合物 IV 经过脱保护反应得到通式 II 化合物；
- 反应过程如下反应式所示：



其中, R_3 、 R_6 、 R_7 和 ----- 的定义与通式 I 化合物中的定义相同;

在所述烃基化反应中, 化合物 V 可以与相应的烃基化试剂 $\begin{array}{c} R_8 \\ | \\ B-O-R_5 \end{array}$ 在碱存在的条件下, 在合适的溶剂中进行。所述的碱可以为有机碱或无机碱, 优选为选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、4-二甲氨基吡啶中的一种或多种。所述的溶剂可以为选自 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷 (DMSO)、乙腈、丙酮、甲苯、二氧六环、吡啶中的一种或多种;

其中, 在所述烃基化试剂 $\begin{array}{c} R_8 \\ | \\ B-O-R_5 \end{array}$ 中, B 为亚甲基或 CHR_4 , R_4 和 R_5 的定义与前述通式 I 化合物中的定义相同, R_8 为离去基团, 优选为卤素原子、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基;

化合物 V 与烃基化试剂的摩尔比例为 1:1~10, 优选为 1:1~3。

在所述酰化反应中, 化合物 V 可以与相应的酰化试剂 $\begin{array}{c} R_8 \\ | \\ M-O-R_5 \end{array}$ 在碱存在的条件下, 在合适的溶剂中进行。所述的碱可以为有机碱或无机碱, 优选为选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、4-二甲氨基吡啶中的一种或多种。所述的溶剂可以为选自 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷 (DMSO)、乙腈、丙酮、甲苯、二氧六环、吡啶中的一种或多种;

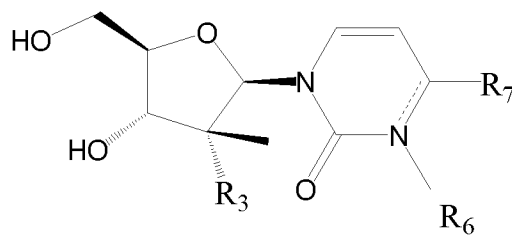
其中, 在所述酰化试剂 $\begin{array}{c} R_8 \\ | \\ M-O-R_5 \end{array}$ 中, M 为羰基, R_5 的定义与前述通式 I 化合物中的定义相同, R_8 为离去基团, 优选为卤素原子、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基;

化合物 V 与酰化试剂的摩尔比例为 1:1~10, 优选为 1:1~3。

在所述脱保护反应中, 化合物 IV 与醇、氨气或胺在碱性条件下在合适的溶剂中反应得到产物。所述醇为选自甲醇、乙醇、异丙醇的一种或多种, 所述胺为选自甲胺、乙胺、二甲胺、二乙胺的一种或多种, 所述碱可以为选自三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、碳酸钾、甲醇钠、叔丁醇钾中的一种或多种, 所述溶剂为选自甲苯、苯、丙酮、
5 甲基叔丁基醚、异丙醚、四氢呋喃 (THF)、二氧六环、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、异丙醇、水中的一种或多种。

所述步骤 (1) 和 (2) 可以分别进行, 也可以连续进行, 即在步骤 (1) 完成后不经分离直接进行步骤 (2)。

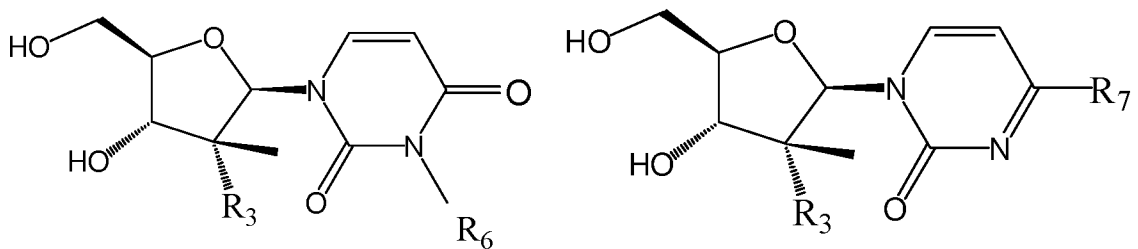
本发明还提供如下通式 II 所示的化合物或其盐:



II

其中, R_3 、 R_6 、 R_7 和 ----- 的定义与通式 I 中的定义相同。

进一步地, 通式 II 所示的化合物优选具有如下通式 II-A 或 II-B 所示的结构:



II-A

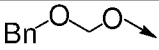
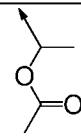
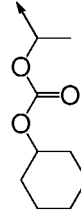
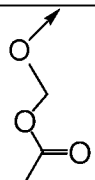
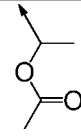
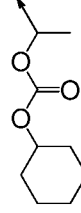
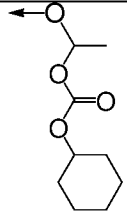
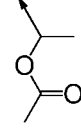
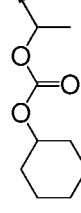
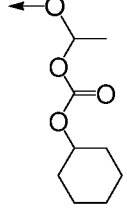
或

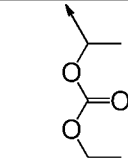
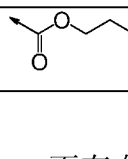
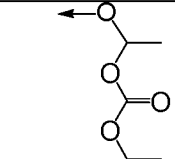
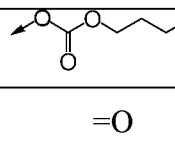
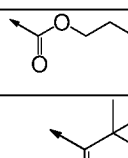
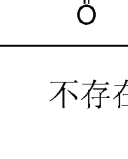
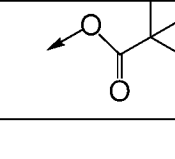
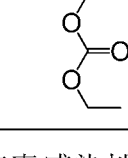
II-B

在通式 II-A 和 II-B 中, R_3 、 R_6 和 R_7 的定义与通式 I-A 和 I-B 中的定义相同。

更优选地, 上述通式 II 化合物选自:

化合物	结构式	R_3	R_6	R_7
II-1	II-A	F		=O
II-2	II-A	F		=O
II-3	II-B	F	不存在	
II-4	II-A	Cl		=O
II-5	II-A	Cl		=O

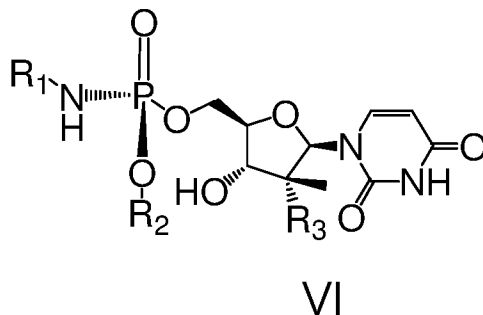
II-6	II-B	Cl	不存在	
II-7	II-A	F		=O
II-8	II-A	F		=O
II-9	II-B	F	不存在	
II-10	II-A	Cl		=O
II-11	II-A	Cl		=O
II-12	II-B	Cl	不存在	
II-13	II-A	OH		=O
II-14	II-A	OH		=O
II-15	II-B	OH	不存在	

II-16	II-A	F		=O
II-17	II-A	F		=O
II-18	II-B	F	不存在	
II-19	II-B	F	不存在	
II-20	II-A	Cl		=O
II-21	II-A	F		=O
II-22	II-B	F	不存在	
II-23	II-A	Cl		=O

本发明还提供通式 I 化合物或其盐在制备治疗病毒感染性疾病药物中的用途。

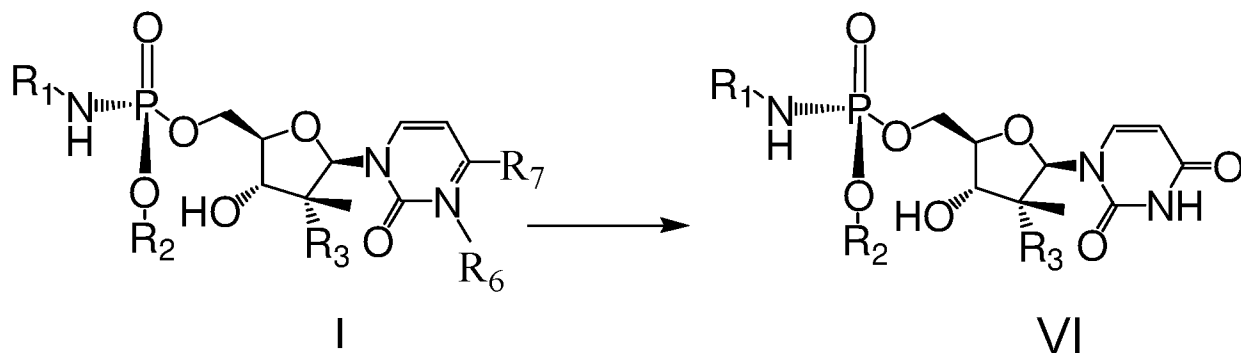
本发明还提供一种药物组合物，其包含通式 I 化合物或其盐。所述通式 I 化合物或其盐可以以治疗有效量存在于药物组合物中。所述药物组合物还任选包含常规的药物辅料，例如赋形剂、润滑剂、包衣剂、甜味剂、风味剂、粘合剂、填料、稀释剂、防粘剂、分散剂、着色剂等。

本发明还提供所述通式 I 化合物或其盐在制备式 VI 化合物中的用途，



其中， R_1 、 R_2 和 R_3 的定义与权利要求 1 中通式 I 化合物中的定义相同；优选地， R_1 为异丙氧基羰基取代的甲基， R_2 为苯基， R_3 为氟。

本发明还提供一种使用通式 I 化合物制备式 VI 化合物的方法，如下反应式所示：



所述方法包括：

式 I 化合物经 C-N 催化氢解反应得到式 VI 化合物；或者

式 I 化合物经水解反应得到式 VI 化合物；

- 5 其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 和 — 的定义与前述通式 I 化合物中的定义相同；优选地， R_1 为异丙氧基羰基取代的甲基， R_2 为苯基， R_3 为氟；

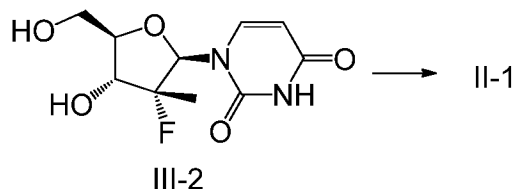
优选地，

- 所述催化氢解反应可以在催化氢化催化剂存在下，在合适的溶剂中进行。所述催化氢化催化剂可以为本领域中已知的催化氢化催化剂而没有特殊限制，优选为选自钨碳、活性镍、铂碳、氢氧化铂、氧化铂和氢氧化钨中的一种或多种。所述溶剂没有特殊限制，只要其可以溶解所述化合物即可，优选可以为选自 N,N-二甲基甲酰胺（DMF）、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷（DMSO）、乙腈、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、二氧六环和吡啶中的一种或多种；
- 10

- 所述的水解反应可以在酸性催化剂存在下，在合适的溶剂中进行。所述的酸性催化剂可以为本领域中已知的酸性催化剂而没有特殊限制，优选为选自甲酸、乙酸、氯化氢、硫酸、三氟甲磺酸和三氟醋酸中的一种或多种。所述溶剂没有特殊限制，只要其可以溶解所述化合物即可，优选可以为选自甲醇、乙醇、异丙醇、水、甲苯、苯、丙酮、甲基叔丁基醚、异丙醚、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮中的一种或多种。
- 15

- 本发明要求保护的方法通过设计新的反应路线，避免了磷酸化反应中使用叔丁基氯化镁引起的副反应，减少了生成的杂质，降低了后续的纯化工序的难度。而且经试验证明，本发明要求保护的方法，反应条件温和，易于操作，收率高，得到的产物质量稳定，纯度高，可以进行工业规模放大生产。
- 20

25 具体实施方式

实施例 1:

将化合物 III-2 (0.260g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) (0.30ml, 2mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入氯甲基甲醚 (76 μ l, 1mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应完全, 加入约 1ml 甲醇淬灭反应, 浓缩柱层析得化合物 II-1 (200mg)。

¹HNMR(300MHz, DMSO): 8.05(d, J=8.23 Hz, 1H), 6.01(d, J=18.28 Hz, 1H), 5.80(d, J=8.21 Hz, 1H), 5.67(d, J=6.27 Hz, 1H), 5.31(t, J=5.72 Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 3.82(dt, J=6.32, 13.43 Hz, 3H), 3.63(d, J=10.81 Hz, 1H), 3.25(s, 3H), 1.25(d, J=22.45 Hz, 3H); ESI(M+Cl: 339).

实施例 2:

将化合物 II-1 (0.76g, 2 mmol) 溶于 THF (10 mL) 中, 冷却至 -5°C, 加入叔丁基氯化镁 (2.4mL, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5 °C, 加入(S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯 (1.09 g, 2.4mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得 917 mg 化合物 I-1。

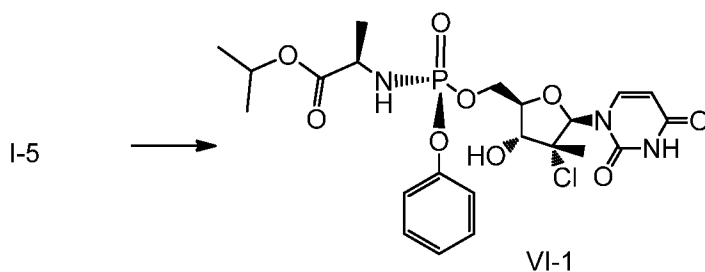
¹HNMR(400M,DMSO): 7.64(d, J=8.19 Hz, 1H), 7.38(t, J=7.89 Hz, 2H), 7.21(m, 3H), 6.06(dd, J=9.93, 12.96 Hz, 2H), 5.88(d, J=7.03 Hz, 1H), 5.70(d, J=8.15 Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.85(p, J=6.27Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 4.25(dt, J=5.67, 12.02 Hz, 1H), 4.03(dd, J=4.73, 10.05 Hz, 1H), 3.81(m, 2H), 3.27(s, 3H), 1.24(m, 6H), 1.15(d, J=6.26 Hz, 6H); ESI (M-1: 572) .

实施例 3:

将化合物 I-1(100mg, 0.17mmol)溶于四氢呋喃 (4ml) 中, 加入 1ml 10%的盐酸, 加热反应, 约 4 小时后反应完全, 柱层析得索氟布韦(10mg)。

¹HNMR(400M, DMSO): 11.52(s, 1H), 7.57(d, J=8.17 Hz, 1H), 7.37(m, 2H), 7.22(m, 3H), 6.04(m, 2H), 5.86(d, J=7.08 Hz, 1H), 5.54(d, J=8.06 Hz, 1H), 4.86(p, J=6.25Hz, 1H), 4.38(dd, J=5.82, 11.71 Hz), 4.24(dt, J=5.77, 11.74 Hz, 1H), 4.01(m, 1H), 3.81(m, 2H), 1.25(m, 6H), 1.15(d, J=6.29 Hz, 6H).

实施例 4:



将化合物 I-5(100mg, 0.17mmol)溶于四氢呋喃 (4ml) 中, 加入 1ml 10%的盐酸, 加热反应, 约 4 小时后反应完全, 柱层析得 VI-1(60mg)。

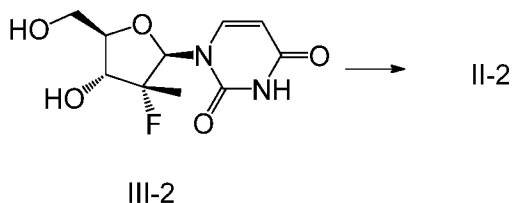
^1H NMR(300M, DMSO): 11.53(s, 1H), 7.58(d, J=8.17 Hz, 1H), 7.37(m, 2H), 7.22(m, 3H), 6.26(s, 1H), 6.17(m, 2H), 5.86(d, J=7.08 Hz, 1H), 5.57(d, J=8.06 Hz, 1H), 4.85(p, J=6.25Hz, 1H), 4.29-4.38(m, 2H), 4.06(m, 1H), 3.81(m, 2H), 1.39(s, 3H), 1.22(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.13(m, 6H).

实施例 5:

将化合物 I-5(100mg, 0.17mmol)溶于甲醇 (4ml) 中, 加入 10%的钨碳 (10mg), 室温搅拌反应, 约 48 小时后反应完全, 柱层析得 VI-1(60mg)。

^1H NMR(300M, DMSO): 11.53(s, 1H), 7.58(d, J=8.17 Hz, 1H), 7.37(m, 2H), 7.22(m, 3H), 6.26(s, 1H), 6.17(m, 2H), 5.86(d, J=7.08 Hz, 1H), 5.57(d, J=8.06 Hz, 1H), 4.85(p, J=6.25Hz, 1H), 4.29-4.38(m, 2H), 4.06(m, 1H), 3.81(m, 2H), 1.39(s, 3H), 1.22(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.13(m, 6H).

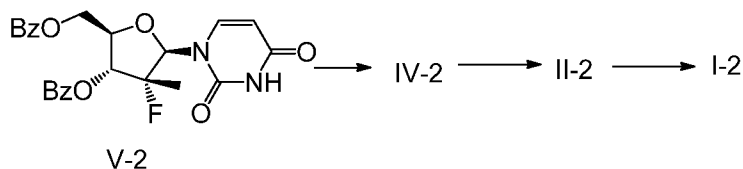
实施例 6:



将化合物 III-2 (0.26g, 1 mmol) 溶于 DMF (2 ml) 中, 加入 DBU (0.30 mL, 2 mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 BnOCH_2Cl (0.26 ml, 1.8 mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应完全, 加入约 1ml 甲醇淬灭反应, 浓缩柱层析得化合物 II-2 (300mg)。

II-2: ^1H NMR(300MHz, DMSO): 8.06(d, J=8.20 Hz, 1H), 7.31(m, 5H), 6.03(d, J=18.43 Hz, 1H), 5.82(d, J=8.16 Hz, 1H), 5.69(d, J=6.43, 1H), 5.33(s, 3H), 4.59(s, 2H), 3.83(dt, J=5.67, 15.84 Hz, 3H), 3.64(dd, J=4.58, 11.08 Hz, 1H), 1.25(d, J=22.50 Hz, 3H); ESI(M+Na:403)

实施例 7:



将化合物 V-2 (6.7g, 14.3mmol) 溶于 20ml N,N-二甲基甲酰胺中, 依次加入碘化钠 (0.43g, 2.86mmol), N,N-二异丙基乙胺 (4g, 28.6mmol), 苄基氯甲基醚 (2.68g, 17.2mmol), 25 度搅拌 24 小时, 加入 40ml 乙酸乙酯, 40ml 水, 搅拌, 静置分液, 有机层用 20ml 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得油状物为粗品 IV-2, 直接用于下一步反应。

化合物 IV-2 (3.4g) 加入至 20ml 甲醇与 2ml 三乙胺的混合物中, 加热回流 6 小时。减压除去溶剂, 依次加入 10ml 石油醚和 10ml 乙酸乙酯, 搅拌 0.5 小时, 过滤得到 2.06g 白色固体产物 II-2, 收率 94%。

将化合物 II-2 (0.76g, 2mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml) 中, 冷却至 -5°C, 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C, 加入 (S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酸胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4 mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-2 (1.065g)。

I-2: ^1H NMR(400M, DMSO): 7.62(d, J=8.14 Hz, 1H), 7.27(m, 10H), 6.05(dd, J=9.85, 12.89 Hz, 2H), 5.86(d, J=6.95 Hz, 1H), 5.68(d, J=8.16 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 4.84(d, J=6.31 Hz, 1H), 4.57(s, 2H), 4.37(dd, J=6.00, 11.35 Hz, 1H), 4.24(dt, J=5.90, 11.81 Hz, 1H), 4.02(dd, J=4.69, 9.72 Hz, 1H), 3.80(ddt, J=7.09, 10.17, 17.23 Hz, 2H), 1.23(m, 6H), 1.14(d, J=6.23 Hz, 6H); ESI(M+H:650).

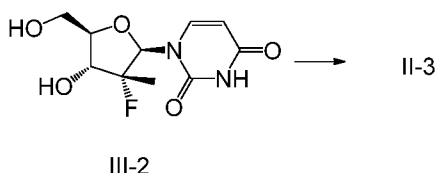
实施例 8:



将 I-2 (100mg, 0.15mmol) 溶于甲醇 (4ml) 中, 加入钯碳 (10mg), 通氢气, 约 4 小时后 TLC 显示原料已反应完全, 过滤, 浓缩, 柱层析得索氟布韦 (50mg);

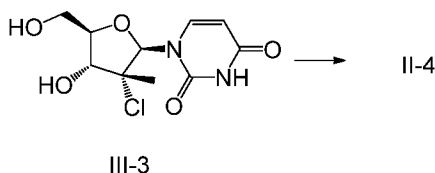
^1H NMR(400M, DMSO): 11.52(s, 1H), 7.57(d, J=8.17 Hz, 1H), 7.37(m, 2H), 7.22(m, 3H), 6.04(m, 2H), 5.86(d, J=7.08 Hz, 1H), 5.54(d, J=8.06 Hz, 1H), 4.86(p, J=6.25 Hz, 1H), 4.38(dd, J=5.82, 11.71 Hz, 1H), 4.24(dt, J=5.77, 11.74 Hz, 1H), 4.01(m, 1H), 3.81(m, 2H), 1.25(m, 6H), 1.15(d, J=6.29 Hz, 6H).

实施例 9:



将化合物 III-2 (0.26g, 1 mmol) 溶于 DMF (2 ml) 中, 加入碳酸钾 (0.3 g, 2 mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 BnOCH₂Cl (0.26 ml, 1.8 mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应完全, 加入约 1ml 甲醇淬灭反应, 浓缩柱层析得化合物 II-3 (290mg)。

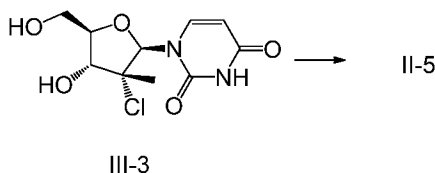
5 实施例 10:



将化合物 III-3 (0.276g, 1 mmol) 溶于 DMF (2 ml) 中, 加入 DBU (0.30 mL, 2 mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入氯甲基甲醚 (0.16g, 2 mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应完全, 加入约 1ml 甲醇淬灭反应, 浓缩柱层析得化合物 II-4 (260mg)。

10 ¹HNMR(300MHz, DMSO): 8.07(d, J=8.23 Hz, 1H), 6.07(d, J=18.28 Hz, 1H), 5.78(d, J=8.21 Hz, 1H), 5.60(d, J=6.27 Hz, 1H), 5.33(t, J=5.72 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 3.80(dt, J=6.32, 13.43 Hz, 3H), 3.53(d, J=10.81 Hz, 1H), 3.25(s, 3H), 1.19 (s, 3H).

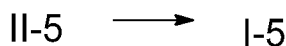
实施例 11:



15 将化合物 III-3 (0.276g, 1 mmol) 溶于 DMF (2 ml) 中, 加入 DBU (0.30 mL, 2 mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 BnOCH₂Cl (0.26 ml, 1.8 mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应完全, 加入约 1ml 甲醇淬灭反应, 浓缩柱层析得化合物 II-5 (310mg)。

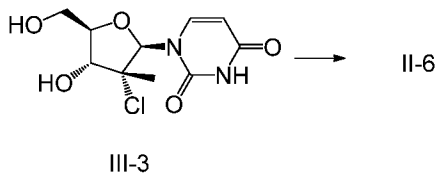
20 II-2: ¹HNMR(300MHz, DMSO): 8.05(d, J=8.20 Hz, 1H), 7.35(m, 5H), 6.01(d, J=18.43 Hz, 1H), 5.83(d, J=8.16 Hz, 1H), 5.65(d, J=6.43 Hz, 1H), 5.31(s, 3H), 4.54(s, 2H), 3.84(m, 3H), 3.64(m, 1H), 1.21(s, 3H).

实施例 12:



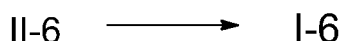
25 将化合物 II-5 (0.76g, 2mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml) 中, 冷却至 -5°C, 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C, 加入 (R)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4 mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-5 (1.065g)。

实施例 13:



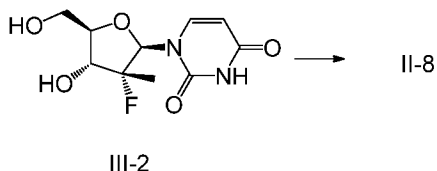
将化合物 III-3 (0.26g, 1 mmol) 溶于 DMF (2 ml) 中, 加入碳酸钾 (0.3 g, 2 mmol),
 5 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 BnOCH₂Cl (0.26 ml, 1.8 mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料
 已基本反应完全, 加入约 1ml 甲醇淬灭反应, 浓缩柱层析得化合物 II-6 (200mg)。

实施例 14:



10 将化合物 II-6 (2mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml) 中, 冷却至 -5°C, 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml,
 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C, 加入(R)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟
 -苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4 mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反
 应完全, 柱层析得化合物 I-6 (0.8g)。

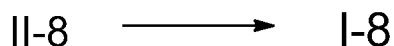
15 实施例 15:



将化合物 III-2 (1 mmol) 溶于 DMF (2 ml) 中, 加入 DBU (0.30 mL, 2 mmol), 冰浴,
 搅拌约 15 分钟后, 加入 1-氯乙基环己基碳酸酯 (1.8 mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已
 基本反应完全, 浓缩柱层析得化合物 II-8 (210mg)。

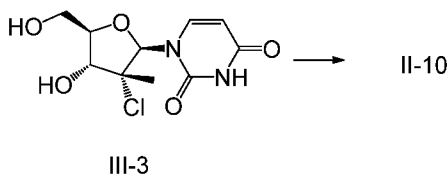
20

实施例 16:



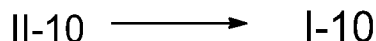
将化合物 II-8 (2mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml) 中, 冷却至 -5°C, 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml,
 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C, 加入(S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟
 25 -苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4 mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反
 应完全, 柱层析得化合物 I-8 (0.6g)。

实施例 17:



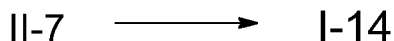
将化合物 III-3 (1 mmol) 溶于 DMF (2 ml) 中, 加入 DBU (0.30 mL, 2 mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 1-氯乙基乙酸酯 (1.8 mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应完全, 浓缩柱层析得化合物 II-10 (250mg)。

5 实施例 18:



将化合物 II-10 (2mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml) 中, 冷却至 -5°C, 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C, 加入 (R)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4 mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-10 (0.9g)。

实施例 19:



将化合物 II-7 (2mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml) 中, 冷却至 -5°C, 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C, 加入苯氧基苯氧基 S-(2-(((苄基氨基)氯代磷酰基)氧基)乙基) -3-羟基-2,2-二甲基硫代丙酸酯 (2.4 mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-14 (0.2g)。

实施例 20:

20 将索氟布韦 (0.53g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入碳酸钾 (0.14ml, 1mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入醋酸氯甲酯 (108mg, 1mmol), 搅拌 12 小时, 加入 20ml 乙酸乙酯, 20ml 水, 搅拌, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得化合物 I-22 (510mg)。

¹HNMR(400M, CDCl₃): 8.43(s, 1H), 7.52(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.34(m, 2H), 7.18-7.26(m, 5H), 6.18(d, J=18.6 Hz, 1H), 5.51(d, J=8.1 Hz, 1H), 5.19(dd, J=20.7, 9.0 Hz, 1H), 5.00(m, 1H), 4.54(m, 1H), 4.23-4.33(m, 2H), 3.83-3.99(m, 2H), 2.18(s, 3H), 1.38(m, 6H), 1.23(m, 6H). ESI (M-1: 600.5)

实施例 21:

30 将索氟布韦 (0.53g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入碳酸钾 (0.14ml, 1mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入特戊酸氯甲酯 (150mg, 1mmol), 搅拌 12 小时, 加入 20ml 乙酸乙酯, 20ml 水, 搅拌, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得化合物 I-23 (520mg)。

¹HNMR(400M, CDCl₃): 7.48(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.34(m, 2H), 7.18-7.26(m, 3H), 6.21(d, J=18.6 Hz, 1H), 5.94(s, 2H), 5.75(d, J=8.1 Hz, 1H), 5.19(dd, J=20.7, 9.0 Hz, 1H), 5.00(m, 1H), 4.52(m, 1H), 4.11-4.33(m, 2H), 3.86-3.97(m, 2H), 2.18(s, 3H), 1.23-1.35(m, 18H). ESI (M-1: 642)

5 **实施例 22:**

将索氟布韦 (0.53g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入碳酸钾 (0.14ml, 1mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 1-氯乙基碳酸乙酯 (152mg, 1mmol), 搅拌 12 小时, 加入 20ml 乙酸乙酯, 20ml 水, 搅拌, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得化合物 I-18(430mg)。

¹HNMR(400M, CDCl₃): 9.10(s, 1H), 7.48(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.32(m, 2H), 7.14-7.23(m, 3H),
10 6.17(d, J=18.6 Hz, 1H), 5.53(d, J=8.1 Hz, 1H), 4.97-5.10 (m, 2H), 4.56(dd, J=11, 5.4 Hz, 1H),
4.23-4.35(m, 4H), 3.97(m, 2H), 2.18(s, 3H), 1.31-1.43(m, 9H), 1.23(d, J=6.3 Hz, 6H). ESI (M+1:
646)

实施例 23:

15 将索氟布韦 (0.53g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入三乙胺 (0.15g, 1mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入氯甲酸正戊酯 (0.15g, 1mmol), 搅拌 12 小时, 加入 20ml 乙酸乙酯, 20ml 水, 搅拌, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得化合物 I-19 (450mg)。

¹HNMR(400M, CDCl₃): 8.96(s, 1H), 7.49(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.32(m, 2H), 7.17-7.23(m, 3H),
6.17(d, J=18.6 Hz, 1H), 5.51(d, J=8.1 Hz, 1H), 4.97-5.10 (m, 2H), 4.56(m, 1H), 4.16-4.35(m, 4H),
20 3.97(m, 2H), 2.18(s, 3H), 1.71(m, 4H), 1.33-1.41(m, 8H), 1.23(d, J=6.3 Hz, 6H), 0.92(t, 3H). ESI
(M-1: 642)

实施例 24:

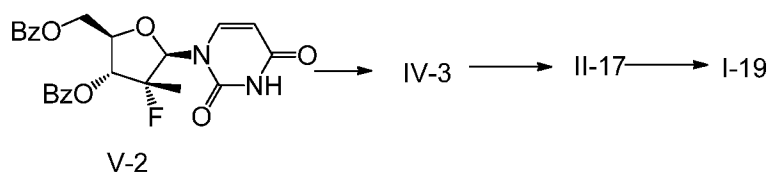
25 将 N-[[P(S),2'R]-2'-去氧-2'-氟-2'-甲基-P-苯基-5'-尿苷基]-D-丙氨酸 1-甲基乙基酯 (0.53g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入碳酸钾 (0.14ml, 1mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 1-氯乙基碳酸乙酯 (152mg, 1mmol), 搅拌 12 小时, 加入 20ml 乙酸乙酯, 20ml 水, 搅拌, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得化合物 I-25 (410mg)。

¹HNMR(300MHz, CDCl₃): 8.88(s, 1H), 7.47(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.34(m, 2H), 7.14-7.23(m, 3H),
6.20(d, J=18.6 Hz, 1H), 5.66(d, J=8.1 Hz, 1H), 4.97-5.05 (m, 2H), 4.56(m, 1H), 4.23-4.35(m, 4H),
30 3.97(m, 2H), 1.33-1.43(m, 9H), 1.31-1.21(m, 9H). ESI (M+1: 646)

实施例 25:

将 N-[[P(S),2'R]-2'-去氧-2'-氯-2'-甲基-P-苯基-5'-尿苷基]-D-丙氨酸 1-甲基乙基酯 (0.545g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入碳酸钾 (0.14ml, 1mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 1-氯乙基碳酸乙酯 (152mg, 1mmol), 搅拌 12 小时, 加入 20ml 乙酸乙酯, 20ml 水, 搅拌, 5 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得化合物 I-26 (430mg)。

¹HNMR(300MHz, CDCl₃): 8.92(s, 1H), 7.60(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.34(m, 2H), 7.14-7.23(m, 3H), 6.44(d, J=18.6 Hz, 1H), 5.63(d, J=8.1 Hz, 1H), 4.99-5.08 (m, 2H), 4.56(m, 1H), 4.21-4.40(m, 4H), 3.92-4.04(m, 2H), 1.56(s, 3H), 1.20-1.38(m, 15H). ESI (M+1: 662)

实施例 26:

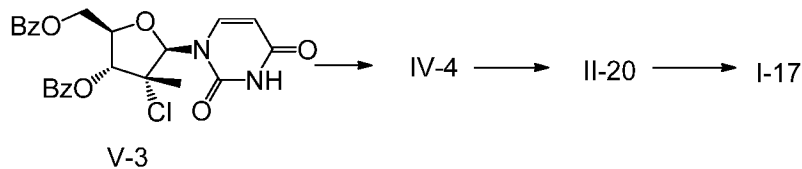
将化合物 V-2 (6.7g, 14.3mmol) 溶于 20ml N,N-二甲基甲酰胺中, 依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (4g, 28.6mmol) 和氯甲酸正戊酯 (17.2mmol), 25 度搅拌 24 小时, 加入 40ml 乙酸乙酯, 40ml 水, 搅拌, 静置分液, 有机层用 20ml 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 15 浓缩, 所得油状物为粗品 IV-3, 直接用于下一步反应。

化合物 IV-3 (3.4g) 加入至 20ml 甲醇与 2ml 三乙胺的混合物中, 加热回流 6 小时。减压除去溶剂, 依次加入 10ml 石油醚和 10ml 乙酸乙酯, 搅拌 0.5 小时, 过滤得到 1g 白色固体产物 II-17。

将化合物 II-17 (0.76g, 2mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml) 中, 冷却至 -5°C, 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C, 加入 (S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酸基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4 mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-19 (1.065g)。

¹HNMR(400M, CDCl₃): 8.96(s, 1H), 7.49(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.32(m, 2H), 7.17-7.23(m, 3H), 6.17(d, J=18.6 Hz, 1H), 5.51(d, J=8.1 Hz, 1H), 4.97-5.10 (m, 2H), 4.56(m, 1H), 4.16-4.35(m, 4H), 3.97(m, 2H), 2.18(s, 3H), 1.71(m, 4H), 1.33-1.41(m, 8H), 1.23(d, J=6.3 Hz, 6H), 0.92(t, 3H). ESI (M-1: 642)

实施例 27:



将化合物 V-3 (14.3mmol) 溶于 20ml N,N-二甲基甲酰胺中, 依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (4g, 28.6mmol) 和氯甲酸正戊酯 (17.2mmol), 25 度搅拌 24 小时, 加入 40ml 乙酸乙酯, 40ml 水, 搅拌, 静置分液, 有机层用 20ml 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得油状物直接用于下一步反应。

化合物 IV-4 (3.4g) 加入至 20ml 甲醇与 2ml 三乙胺的混合物中, 加热回流 6 小时。减压除去溶剂, 依次加入 10ml 石油醚和 10ml 乙酸乙酯, 搅拌 0.5 小时, 过滤得到 1.2g 白色固体产物 II-20。

将化合物 II-20 (0.76g, 2mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml) 中, 冷却至 -5°C, 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C, 加入 (R)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4 mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-27 (1.065g)。

^1H NMR(400M, CDCl_3): 8.96(s, 1H), 7.49(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.32(m, 2H), 7.17-7.23(m, 3H), 6.17(d, J=18.6 Hz, 1H), 5.51(d, J=8.1 Hz, 1H), 4.97-5.10 (m, 2H), 4.56(m, 1H), 4.16-4.35(m, 4H), 3.97(m, 2H), 2.08(s, 3H), 1.65-1.78 (m, 4H), 1.25-1.41(m, 8H), 1.22(d, J=6.3 Hz, 6H), 0.90(t, 3H). ESI (M-1: 626)

实施例 28

28.1 受试物配制

称取适量索氟布韦, 溶于 95% PEG 400, 5% Tween 80 中, 配制浓度为 10 mg/mL, 为无色澄清溶液 (pH ~7), 用于口服给药。

称取适量 I-18, 溶于 95% PEG 400, 5% Tween 80 中, 配制浓度为 12.2 mg/mL, 为淡黄色澄清溶液 (pH ~7), 用于口服给药。

称取适量 I-19, 溶于 95% PEG 400, 5% Tween 80 中, 配制浓度为 12.2 mg/mL, 为淡黄色澄清溶液 (pH ~7), 用于口服给药。

28.2 给药剂量与给药方式

雄性 ICR 小鼠 72 只 (体重 18.0-19.8 g), 购于上海西普尔-必凯实验动物有限公司。按下表给药。口服组给药前禁食 10-14 小时。剂量: 索氟布韦 (100mg/Kg), I-18 (122mg/Kg), I-19 (122mg/Kg) 给药后 4 小时后恢复饲料。

28.3 样本采集及处理

每个时间点三个动物用于采血，时间点为：15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h 和 24 h。每只动物安乐死后经心脏穿刺采血采约 0.5 mL 血液，肝素钠抗凝。血液样本采集后置于冰上，离心分离血浆(离心条件：8000 转/分钟，6 分钟，4°C)。收集的血浆分析前存放于

5 -80 °C。

28.4 仪器设备

Waters UPLC 色谱仪(岛津)。质谱仪(API4000, 美国应用生物系统公司)，电喷雾离子源(ESI)，串联四极杆质量分析器。数据处理系统为 Analyst 软件(美国应用生物系统公司，软件版本号 1.5.1)。

10 28.5 药代动力学结果

根据药物的血药浓度数据，使用药代动力学计算软件 WinNonlin5.2 非房室模型分别计算 III-2 的药代动力学参数，见下表。

小鼠单次口服给予索氟布韦，I-18，I-19 后 III-2 主要药动学参数

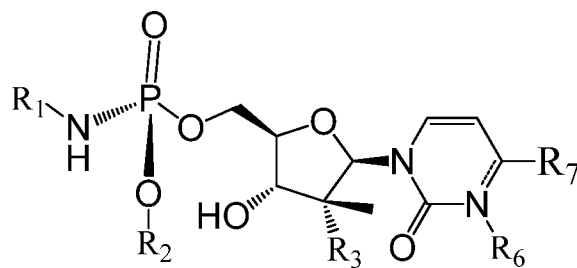
	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)	MRT _(0-∞)	t _{1/2z}	T _{max}	C _{max}
	μg/L*hr	μg/L*hr	hr	hr	hr	μg/L
PO-100mg/kg 索氟布韦	64447.42	65092.84	4.54	4.14	2.00	11707.08
PO-122mg/kg I-18	58874.87	59427.43	4.57	3.86	2.00	9971.21
PO-122mg/kg I-19	45208.77	46045.57	5.43	4.41	1.00	9841.73

实验结果表明：化合物 I-18 和 I-19 具有与索氟布韦相似的药代动力学性质，化合物 I-19 的代谢时间较索氟布韦慢。

15

权利要求

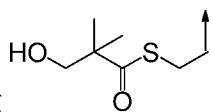
1、如下通式 I 所示的化合物或其盐：



I

5 其中， R_1 为 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_6 - C_{12} 芳基取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷氧基羰基取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_6 - C_{12} 芳基或 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基羰基；优选地， R_1 为 C_1 - C_5 直链或支链烷基、 C_6 - C_{12} 芳基取代的 C_1 - C_5 直链或支链烷基、 C_1 - C_5 直链或支链烷氧基羰基取代的 C_1 - C_5 直链或支链烷基、 C_6 - C_{12} 芳基或 C_1 - C_5 直链或支链烷基羰基；更优选地， R_1 为苯甲基、异丙氧基羰基取代的甲基；

10 R_2 为取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基，优选地， R_2 为取代或未取代为苯基或取代或未取代的 C_1 - C_5 直链或支链烷基；其中，所述取代基为羟基、卤素、腈基、羟基取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基羰基氧基或羟基取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基羰基巯基；优选地，所述取代基为羟基取代的 C_1 - C_5 直链或支链烷基羰基氧基或羟基取代的 C_1 - C_5 直链或支链烷基羰基巯基；



15 更优选地， R_2 为苯基或

R_3 为氢、羟基、卤素、腈基或 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基；优选地， R_3 为氢、羟基、氟、氯、溴、腈基或 C_1 - C_5 直链或支链烷基；更优选地， R_3 为羟基、氟、氯、溴或腈基；

表示单键或双键；当为单键时， R_6 为 $-A-R_5$ 、 $-A-O-R_5$ ； R_7 为 $=O$ ；当为双键时， R_6 不存在， R_7 为 $-O-A-O-R_5$ 、 $-O-A-R_5$ ；

20 A 为羰基、亚甲基或 CHR_4 ，

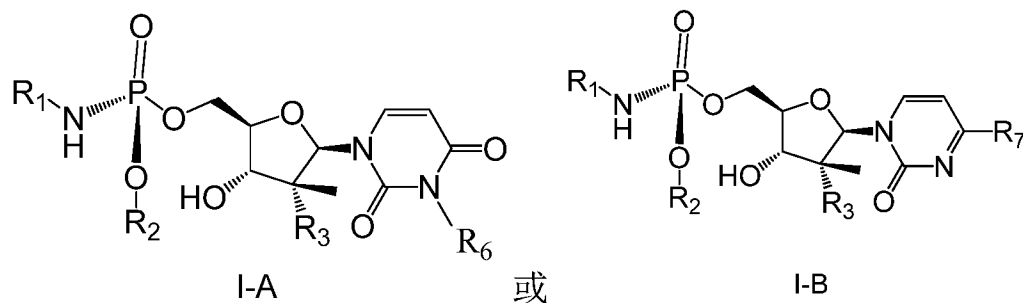
其中，

R_4 为 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷氧基；优选地， C_1 - C_5 直链或支链烷基、 C_1 - C_5 直链或支链烷氧基；更优选地， R_4 为甲基；

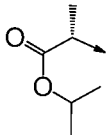
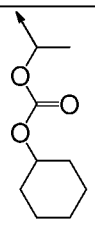
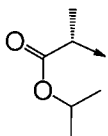
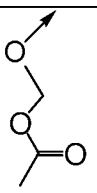
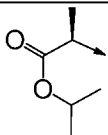
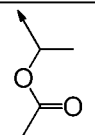
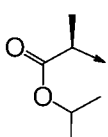
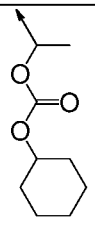
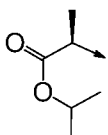
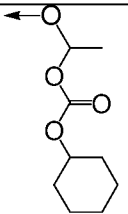
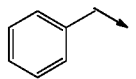
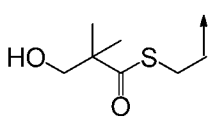
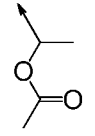
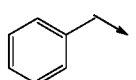
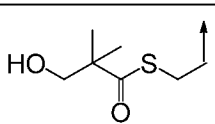
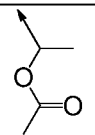
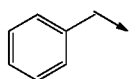
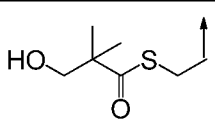
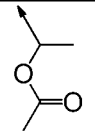
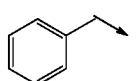
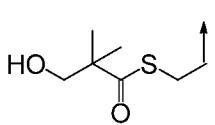
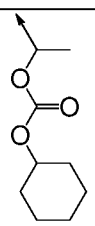
25 R_5 为 H、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、苄基、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基羰基、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基氨基羰基、 C_3 - C_8 环烷基氨基羰基、 C_1 - C_{10} 直链或支链烷氧基羰基、 C_3 - C_8 环烷氧基羰基、

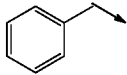
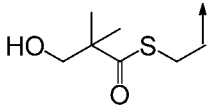
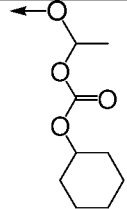
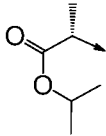
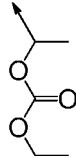
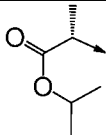
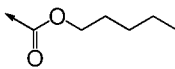
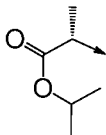
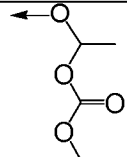
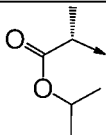
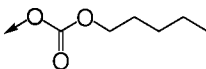
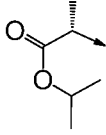
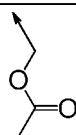
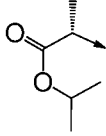
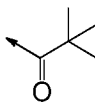
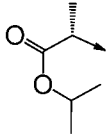
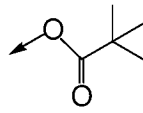
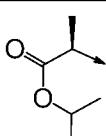
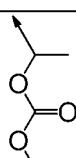
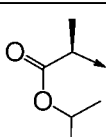
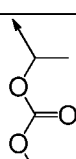
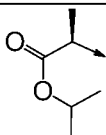
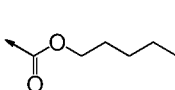
C₆-C₁₂ 芳氧基羰基；优选地，R₅ 为 H、C₁-C₈ 直链或支链烷基、苄基、C₁-C₅ 直链或支链烷基羰基、C₁-C₅ 直链或支链烷基氨基羰基、C₃-C₈ 环烷基氨基羰基、C₁-C₅ 直链或支链烷氧基羰基、C₃-C₈ 环烷氧基羰基、C₆-C₁₂ 芳氧基羰基；更优选地，R₅ 为甲基、叔丁基、正戊基、苄基、乙酰基、乙氧基羰基、环己基氧羰基。

5 2、根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中，通式 I 化合物选自：



化合物	结构式	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇
I-1	I-A			F		=O
I-2	I-A			F		=O
I-3	I-B			F	不存在	
I-4	I-A			Cl		=O
I-5	I-A			Cl		=O
I-6	I-B			Cl	不存在	
I-7	I-A			F		=O

I-8	I-A			F		=O
I-9	I-B			F	不存在	
I-10	I-A			Cl		=O
I-11	I-A			Cl		=O
I-12	I-B			Cl	不存在	
I-13	I-A			Cl		=O
I-14	I-A			F		=O
I-15	I-A			OH		=O
I-16	I-A			OH		=O

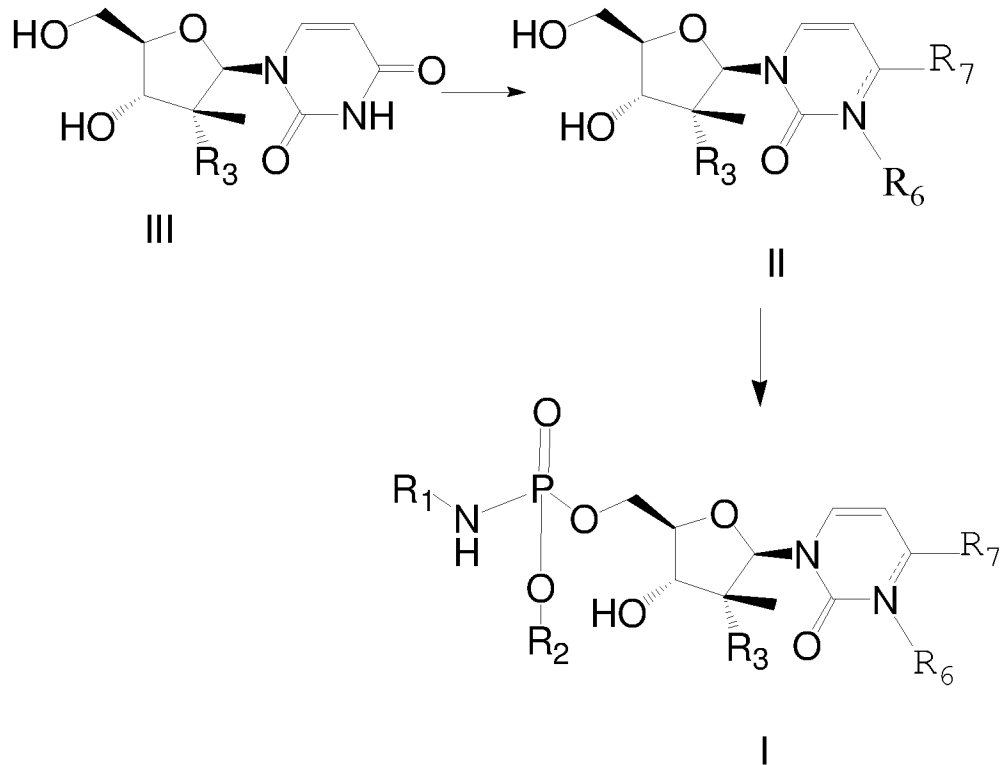
I-17	I-B			OH	不存在	
I-18	I-A			F		=O
I-19	I-A			F		=O
I-20	I-B			F	不存在	
I-21	I-B			F	不存在	
I-22	I-A			F		=O
I-23	I-A			F		=O
I-24	I-B			F	不存在	
I-25	I-A			Cl		=O
I-26	I-A			F		=O
I-27	I-A			Cl		=O

3、权利要求 1 或 2 所述的通式 I 化合物的制备方法，包括如下步骤：

(1) 化合物 III 与烃基化试剂经过烃基化反应得到化合物 II；

(2) 化合物 II 与磷酰化试剂经磷酰化反应得到通式 I 化合物；

反应过程如下反应式所示：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 和 ————— 的定义与权利要求 1 中通式 I 化合物中的定义相同；

优选地，

在所述烃基化反应中，化合物 III 与相应的烃基化试剂 $\begin{array}{c} R_8 \\ | \\ B \\ | \\ O-R_5 \end{array}$ 在碱存在的条件下在溶剂中进行；所述的碱选自有机碱或无机碱，更优选为选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、4-二甲氨基吡啶中的一种或多种；所述的溶剂为选自 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷 (DMSO)、乙腈、丙酮、甲苯、二氧六环、吡啶中的一种或多种；

其中，在所述烃基化试剂 $\begin{array}{c} R_8 \\ | \\ B \\ | \\ O-R_5 \end{array}$ 中，B 为亚甲基或 CHR_4 ， R_4 和 R_5 的定义与前述通式 I 化合物中的定义相同， R_8 为离去基团，优选为卤素原子、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基；

化合物 III 与烃基化试剂的摩尔比例为 1:1~10，优选为 1:1~3；

在所述磷酰化反应中，化合物 II 与相应的磷酰化试剂在碱存在下在溶剂中进行；所述碱选自有机碱或无机碱，更优选为选自叔丁基氯化镁、异丙基氯化镁、苯基氯化镁、三乙胺、

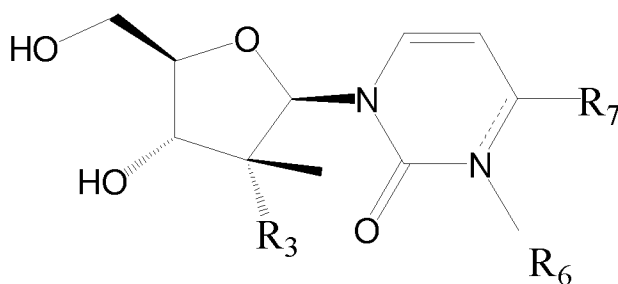
吡啶、4-二甲基氨基吡啶、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、碳酸钾、氢氧化钠中的一种或多种；
 所述溶剂优选为选自甲苯、苯、丙酮、甲基叔丁基醚、异丙醚、四氢呋喃（THF）、二氧六环、
 乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮中的一种或多
 种；

- 5 所述磷酰化试剂优选为选自(S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙
 酯、(R)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-[(R)-(2,3,4,5,6-五
 氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(R)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺
 基]丙酸异丙酯、(S)-2-[(S)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(S)-(4-硝基-
 苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-[(R)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙
 10 酯、(R)-2-[(R)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-((氯(苯氧基)磷酰胺基)
 丙酸异丙酯、(R)-2-((氯(苯氧基)磷酰胺基)丙酸异丙酯和 O-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基巯基)
 -O-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-N-苄基磷酰胺中的一种或多种；

化合物 II 与磷酰化试剂的摩尔比例为 1:1~10，优选为 1:1~3；

所述步骤（1）和（2）分别进行或连续进行。

- 15 4、如下通式 II 所示的化合物或其盐：

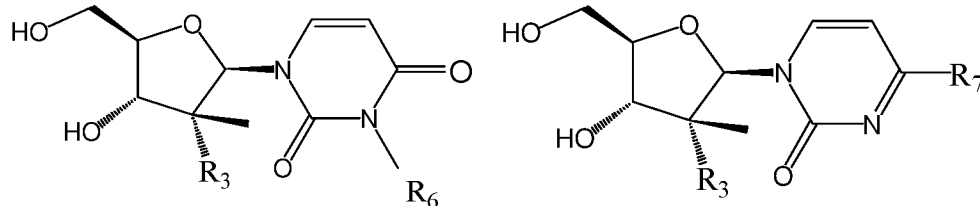


II

其中，

R₃、R₆、R₇ 和 — 的定义与权利要求 1 通式 I 中的定义相同。

- 20 5、根据权利要求 4 所述的化合物或其盐，所述通式 II 化合物选自：

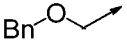
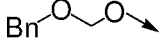
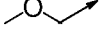
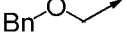
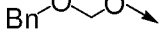
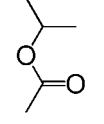
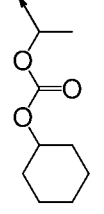
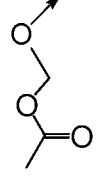
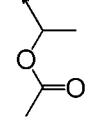
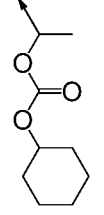
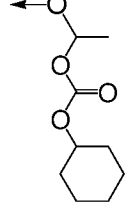
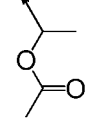


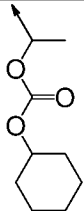
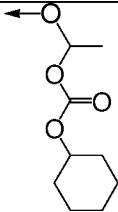
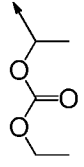
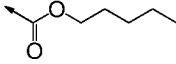
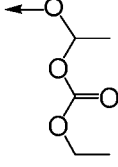
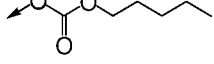
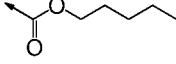
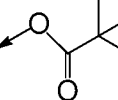
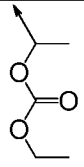
II-A

或

II-B

化合物	结构式	R ₃	R ₆	R ₇
-----	-----	----------------	----------------	----------------

II-1	II-A	F		=O
II-2	II-A	F		=O
II-3	II-B	F	不存在	
II-4	II-A	Cl		=O
II-5	II-A	Cl		=O
II-6	II-B	Cl	不存在	
II-7	II-A	F		=O
II-8	II-A	F		=O
II-9	II-B	F	不存在	
II-10	II-A	Cl		=O
II-11	II-A	Cl		=O
II-12	II-B	Cl	不存在	
II-13	II-A	OH		=O

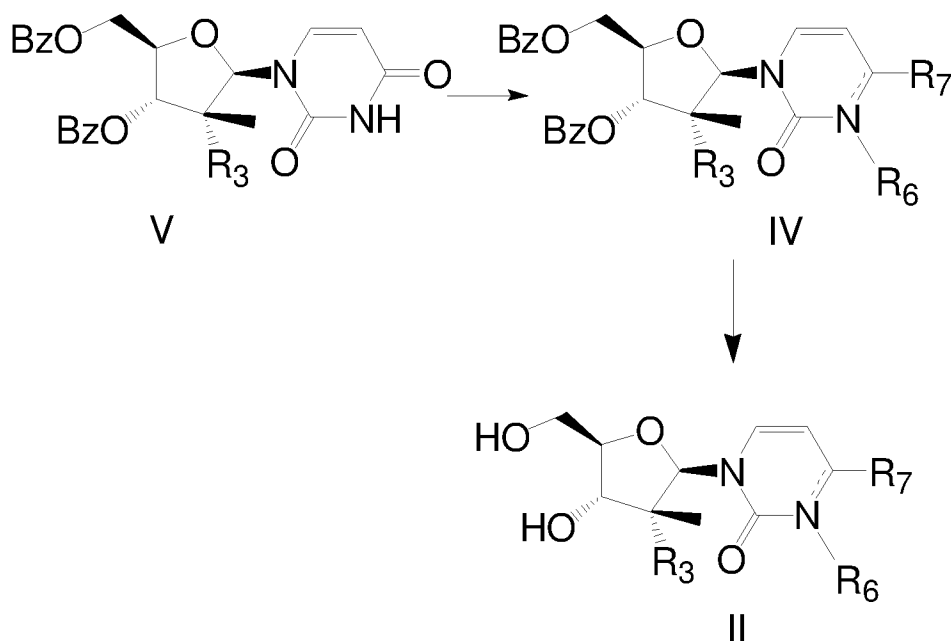
II-14	II-A	OH		=O
II-15	II-B	OH	不存在	
II-16	II-A	F		=O
II-17	II-A	F		=O
II-18	II-B	F	不存在	
II-19	II-B	F	不存在	
II-20	II-A	Cl		=O
II-21	II-A	F		=O
II-22	II-B	F	不存在	
II-23	II-A	Cl		=O

6、权利要求 4 或 5 所述的通式 II 化合物的制备方法，包括如下步骤：

(1) 化合物 V 与烃基化试剂经过烃基化反应或者与酰化试剂经过酰化反应得到化合物 IV；

(2) 化合物 IV 经过脱保护反应得到通式 II 化合物；

反应过程如下反应式所示：



其中， R_3 、 R_6 、 R_7 和 ----- 的定义与权利要求 1 中通式 I 化合物中的定义相同；
优选地，

在所述烃基化反应中，化合物 V 与相应的烃基化试剂 $\begin{array}{c} R_8 \\ | \\ B-O-R_5 \end{array}$ 在碱存在的条件下在溶剂
5 中进行；所述的碱选自有机碱或无机碱，优选为选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、4-二甲氨基吡啶中的一种或多种；所述的溶剂为选自 N,N-二甲基甲酰胺（DMF）、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷（DMSO）、乙腈、丙酮、甲苯、二氧六环、吡啶中的一种或

多种；其中，在所述烃基化试剂 $\begin{array}{c} R_8 \\ | \\ B-O-R_5 \end{array}$ 中，B 为亚甲基或 CHR_4 ， R_4 和 R_5 的定义与权利要
10 求 1 中通式 I 化合物中的定义相同， R_8 为离去基团，优选为卤素原子、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基；

化合物 V 与烃基化试剂的摩尔比例为 1:1~10，优选为 1:1~3；

在所述酰化反应中，化合物 V 与相应的酰化试剂 $\begin{array}{c} R_8 \\ | \\ M-O-R_5 \end{array}$ 在碱存在的条件下在溶剂中进行；所述的碱选自有机碱或无机碱，优选为选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三
15 乙胺、4-二甲氨基吡啶中的一种或多种；所述的溶剂为选自 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、乙腈、丙酮、甲苯、二氧六环、吡啶中的一种或多种；

其中，在所述酰化试剂 $\begin{array}{c} R_8 \\ | \\ M-O-R_5 \end{array}$ 中，M 为羰基， R_5 的定义与权利要求 1 中通式 I 化合物
中的定义相同， R_8 为离去基团，优选为卤素原子、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基；

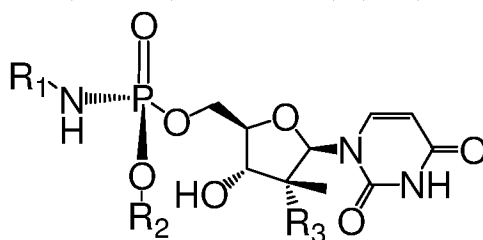
化合物 V 与酰化试剂的摩尔比例为 1:1~10，优选为 1:1~3；

在所述脱保护反应中, 化合物 IV 与醇、氨气或胺在碱性条件下在溶剂中反应; 所述醇为选自甲醇、乙醇、异丙醇的一种或多种, 所述胺为选自甲胺、乙胺、二甲胺、二乙胺的一种或多种, 所述碱为选自三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、碳酸钾、甲醇钠、叔丁醇钾中的一种或多种, 所述溶剂为选自甲苯、苯、丙酮、甲基叔丁基醚、
5 异丙醚、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、异丙醇、水中的一种或多种;

所述步骤 (1) 和 (2) 分别或连续进行。

7、权利要求 1 或 2 所述的通式 I 化合物或其盐在制备治疗病毒感染性疾病的药物中的用途。

10 8、权利要求 1 或 2 所述的通式 I 化合物或其盐在制备式 VI 化合物中的用途,

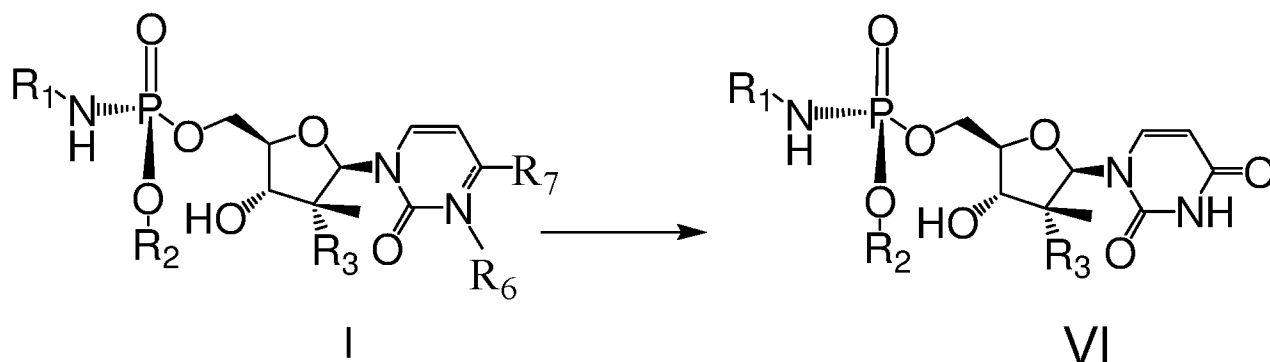


VI

其中, R_1 、 R_2 和 R_3 的定义与权利要求 1 中通式 I 化合物中的定义相同; 优选地, R_1 为异丙氧基羰基取代的甲基, R_2 为苯基, R_3 为氟。

9、一种药物组合物, 其包含权利要求 1 或 2 所述的通式 I 化合物或其盐。

15 10、一种使用权利要求 1 或 2 所述的通式 I 化合物或其盐制备式 VI 化合物的方法, 如下反应式所示:



所述方法包括:

20 式 I 化合物经 C-N 催化氢解反应得到式 VI 化合物; 或者

式 I 化合物经水解反应得到式 VI 化合物;

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 和 _____ 的定义与权利要求 1 中通式 I 化合物中的定义相

同；优选地， R_1 为异丙氧基羰基取代的甲基， R_2 为苯基， R_3 为氟；

优选地，

所述催化氢解反应在催化氢化催化剂存在下在溶剂中进行；所述催化氢化催化剂优选为选自钨碳、活性镍、铂碳、氢氧化铂、氧化铂和氢氧化钨中的一种或多种；所述溶剂优选为选自 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、乙腈、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、二氧六环和吡啶中的一种或多种；

所述的水解反应在酸性催化剂存在下在溶剂中进行；所述的酸性催化剂优选为选自甲酸、乙酸、氯化氢、硫酸、三氟甲磺酸和三氟醋酸中的一种或多种；所述溶剂优选为选自甲醇、乙醇、异丙醇、水、甲苯、苯、丙酮、甲基叔丁基醚、异丙醚、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、

10 二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮中的一种或多种。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/080742

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 19/10 (2006.01) i; C07H 19/073 (2006.01) i; C07H 1/00 (2006.01) i; A61K 31/7072 (2006.01) i; A61K 31/7068 (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)

C07H -; A61K 31/-; A61P 31/-

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)

CNKI, CNABS, DWPI, EPODC, REGISTRY, CAPLUS: hepatitis c, HCV, uridine, sofosbuvir, SFBV, sub-structure search according to formula I-VI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015017713 A1 (IDENIX PHARMACEUTICALS INC. et al.), 05 February 2015 (05.02.2015), the whole document	1-10
A	WO 2008121634 A2 (PHARMASSET INC. et al.), 09 October 2008 (09.10.2008), the whole document	1-10
A	WO 2012040126 A1 (ALIOS BIOPHARMA INC. et al.), 29 March 2012 (29.03.2012), 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
10 July 2016 (10.07.2016)

Date of mailing of the international search report
22 July 2016 (22.07.2016)

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
WANG, Shaohua
Telephone No.: (86-10) **62086353**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/080742

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2015017713 A1	05 February 2015	US 2015037282 A1	05 February 2015
		US 2016082030 A1	24 March 2016
		EP 3027636 A1	08 June 2016
WO 2008121634 A2	09 October 2008	CA 2682230 C	22 April 2014
		MY 147409 A	30 November 2012
		JP 2010532747 A	14 October 2010
		NZ 579880 A	25 May 2012
		AR 066898 A1	23 September 2009
		US 2010016251 A1	21 January 2010
		PH 12014502771 A1	26 October 2015
		AU 2008232827 C1	09 April 2015
		KR 101527701 B1	09 June 2015
		JP 5539419 B2	02 July 2014
		BR PI0823519 A2	27 October 2015
		KR 20100016041 A	12 February 2010
		KR 101432860 B1	26 August 2014
		WO 2008121634 A3	20 May 2010
		SG 2014011704 A	29 May 2014
		JP 5318085 B2	16 October 2013
		SG 179445 A1	27 April 2012
		HK 1206033 A1	31 December 2015
		US 2014315852 A1	23 October 2014
		IL 201239 A	24 March 2013
		IL 217228 D0	31 January 2012
		US 8735372 B2	27 May 2014
		US 7964580 B2	21 June 2011
		RU 2009139968 A	10 May 2011
		KR 20120034801 A	12 April 2012
		TW I357332 B	01 February 2012
		EP 2801580 A1	12 November 2014
		LU 92600 12	24 November 2015
		JP 5774749 B2	09 September 2015
		US 9085573 B2	21 July 2015
		HK 1206034 A1	31 December 2015
		JP 2016023187 A	08 February 2016
		US 2014045783 A1	13 February 2014
		IL 201239 D0	31 May 2010
		CO 6260023 A2	22 March 2011
		PT 2203462 E	29 August 2014
		SI 2203462 T1	30 September 2014
		HR P20140667 T1	10 October 2014
		US 2014288020 A1	25 September 2014
		EP 2203462 A2	07 July 2010
		CA 2682230 A1	09 October 2008
		EP 2824109 A1	14 January 2015
		MX 2009010401 A	10 November 2009
		US 2015231166 A1	20 August 2015
		NZ 599206 A	30 August 2013
		CL 2008000902 A1	07 November 2008
		AU 2008232827 B2	16 August 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/080742

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012040126 A1	29 March 2012	EP 2826784 A1	21 January 2015
		EP 2933260 A1	21 October 2015
		US 2012070411 A1	22 March 2012
		UY 33619 A	30 April 2012
		AR 083069 A1	30 January 2013

A. 主题的分类		
C07H 19/10(2006.01)i; C07H 19/073(2006.01)i; C07H 1/00(2006.01)i; A61K 31/7072(2006.01)i; A61K 31/7068(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)		
C07H/-; A61K31/-; A61P31/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNKI, CNABS, DWPI, EPODC, REGISTRY, CAPLUS: 索氟布韦, 脲苷, 丙肝, HCV, uridine, sofosbuvir, SFBV, 根据式I-VI进行的子结构检索		
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
A	WO 2015017713 A1 (IDENIX PHARMACEUTICALS INC等) 2015年 2月 5日 (2015 - 02 - 05) 全文	1-10
A	WO 2008121634 A2 (PHARMASSET INC等) 2008年 10月 9日 (2008 - 10 - 09) 全文	1-10
A	WO 2012040126 A1 (ALIOS BIOPHARMA INC等) 2012年 3月 29日 (2012 - 03 - 29) 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
2016年 7月 10日		2016年 7月 22日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
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		王少华
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62086353

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/080742

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)
WO	2015017713	A1	2015年 2月 5日	US	2015037282	A1	2015年 2月 5日
				US	2016082030	A1	2016年 3月 24日
				EP	3027636	A1	2016年 6月 8日
WO	2008121634	A2	2008年 10月 9日	CA	2682230	C	2014年 4月 22日
				MY	147409	A	2012年 11月 30日
				JP	2010532747	A	2010年 10月 14日
				NZ	579880	A	2012年 5月 25日
				AR	066898	A1	2009年 9月 23日
				US	2010016251	A1	2010年 1月 21日
				PH	12014502771	A1	2015年 10月 26日
				AU	2008232827	C1	2015年 4月 9日
				KR	101527701	B1	2015年 6月 9日
				JP	5539419	B2	2014年 7月 2日
				BR	PI0823519	A2	2015年 10月 27日
				KR	20100016041	A	2010年 2月 12日
				KR	101432860	B1	2014年 8月 26日
				WO	2008121634	A3	2010年 5月 20日
				SG	2014011704	A	2014年 5月 29日
				JP	5318085	B2	2013年 10月 16日
				SG	179445	A1	2012年 4月 27日
				HK	1206033	A1	2015年 12月 31日
				US	2014315852	A1	2014年 10月 23日
				IL	201239	A	2013年 3月 24日
				IL	217228	D0	2012年 1月 31日
				US	8735372	B2	2014年 5月 27日
				US	7964580	B2	2011年 6月 21日
				RU	2009139968	A	2011年 5月 10日
				KR	20120034801	A	2012年 4月 12日
				TW	I357332	B	2012年 2月 1日
				EP	2801580	A1	2014年 11月 12日
				LU	92600	I2	2015年 11月 24日
				JP	5774749	B2	2015年 9月 9日
				US	9085573	B2	2015年 7月 21日
				HK	1206034	A1	2015年 12月 31日
				JP	2016023187	A	2016年 2月 8日
				US	2014045783	A1	2014年 2月 13日
				IL	201239	D0	2010年 5月 31日
				CO	6260023	A2	2011年 3月 22日
				PT	2203462	E	2014年 8月 29日
				SI	2203462	T1	2014年 9月 30日
				HR	P20140667	T1	2014年 10月 10日
				US	2014288020	A1	2014年 9月 25日
				EP	2203462	A2	2010年 7月 7日
				CA	2682230	A1	2008年 10月 9日
				EP	2824109	A1	2015年 1月 14日
				MX	2009010401	A	2009年 11月 10日
				US	2015231166	A1	2015年 8月 20日
				NZ	599206	A	2013年 8月 30日
				CL	2008000902	A1	2008年 11月 7日
				AU	2008232827	B2	2012年 8月 16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/CN2016/080742

检索报告引用的专利文件				同族专利			公布日 (年/月/日)
				EP	2826784	A1	2015年 1月 21日
				EP	2933260	A1	2015年 10月 21日
WO	2012040126	A1	2012年 3月 29日	US	2012070411	A1	2012年 3月 22日
				UY	33619	A	2012年 4月 30日
				AR	083069	A1	2013年 1月 30日