富马酸丙酚替诺福韦合成方法的改进

安　明，常　珍，祝江业，苏亚军，况　斌
（北京华睿鼎信科技有限公司，北京 100023）

摘要：以腺嘌呤（**2**）为起始物料，与（*R*）-碳酸丙烯酯缩合反应制得（*R*）-9-[2-（羟基）丙基]腺嘌呤（**3**）；与对甲苯磺酰氧甲基膦酸二乙酯、叔丁醇镁取代反应，再与三甲基溴硅烷水解制得（*R*）-9-[2-（膦酰基甲氧基）丙基]腺嘌呤（**4**）；与三乙胺、亚磷酸三苯酯、4-二甲氨基吡啶酯化反应制得（*R*）-9-[2-（苯氧基膦酰基甲氧基）丙基]腺嘌呤（**5**）；与氯化亚砜在甲苯中进行氯代反应，再与L-丙氨酸异丙酯酰胺化反应制得丙-2-基 *N*-[（*S*）-[[[（2*R*）-1-（6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基）-丙-2-基]氧化]甲基]（苯氧基）膦酰基]-l-丙氨酸酯（**6**，即丙酚替诺福韦）；**6**与0.5倍物质的量富马酸，于40～50 ℃条件加晶种析晶制得富马酸丙酚替诺福韦（**1**）。化学纯度99.99%，手性纯度99.99%，总收率24%（以**2**计）。

关键词：富马酸丙酚替诺福韦；核苷酸逆转录酶抑制剂；抗病毒药；工艺改进；腺嘌呤
中图分类号：R914.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)06-0884-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.06.008

Improvement of the Synthetic Process for Tenofovir Alafenamide Fumarate

AN Ming, CHANG Zhen, ZHU Jiangye, SU Yajun, KUANG Bin
(*Beijing Horicin Biotechnology Co., Ltd., Beijing 100023*)

ABSTRACT: (*R*)-9-[2-(Hydroxy)propyl]adenine (**3**) was obtained by condensation of adenine (**2**) with (*R*)-propylene carbonate. The substitution reaction of **3** with diethyl *p*-tosyloxymethylphosphonate was carried out in the presence of magnesium *tert*-butoxide, followed by the hydrolysis with bromotrimethylsilane to obtain (*R*)-9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (**4**). The latter was esterified with trimethylamine, triphenyl phosphite and 4-dimethylaminopyridine to obtain (*R*)-9-[2-(phenoxylphosphonomethoxy)propyl]adenine (**5**). The chlorination of **5** by thionyl chloride in toluene followed by the substitution with L-alanine isopropyl ester produced propan-2-yl-*N*-[(*S*)-[[[(2*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)prop-2-yl]oxy]methyl](phenoxy)phosphono]-1-alanine ester (**6**, namely tenofovir alafenamide). Tenofovir alafenamide fumarate (**1**) was prepared from **6** with 0.5 molar ratio of fumaric acid through seeded crystallization at 40 – 50 ℃. Both the chemical purity and the chiral purity reached to 99.99%, and the total yield was 24% (based upon **2**).

Key Words: tenofovir alafenamide fumarate; nucleoside reverse transcriptase inhibitor; antiviral drug; process improvement; adenine

富马酸丙酚替诺福韦（tenofovir alafenamide fumarate，**1**），化学名为[（*S*）-[[（*R*）-1-（6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基）丙-2-基]氧甲基]（苯氧基）膦酰基]-L-丙氨酸异丙酯富马酸盐（2∶1），是核苷酸逆转录酶抑制剂丙酚替诺福韦[**6**，化学名为丙-2-基 *N*-[（*S*）-[[[（2*R*）-1-（6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基）丙-2-基]氧化]甲基]（苯氧基）膦酰基]-l-丙氨酸酯]的前体药物，由美国吉利德科学公司研发，用于治疗成人和青少年（年龄≥12岁，体质量≥35 kg）慢性乙型肝炎或艾滋病。2016年首先在美国获批上市，商品名为Vemlidy，随后在日本和欧盟上市。与替诺福韦二吡呋酯（商品名为

收稿日期：2022-10-17
基金项目：“重大新药创制”科技重大专项(2019ZX09302019)
作者简介：安　明(1966—)，男，硕士，从事药物研发工作。
E-mail：anminguv@126.com

Viread）相比，**1** 的抗病毒活性和靶向性更强，且在淋巴组织分布更高，服药剂量仅为前者的 1/10[1—2]。

1 主要有如下合成路线。①原研公司专利路线[3]：以 1,3- 二环己基碳二亚胺（DCC）做脱水剂，用（*R*）-9-[2-（膦酰基甲氧基）丙基］腺嘌呤（**4**）与苯酚反应得（*R*）-9-[2-（苯氧基膦酰基甲氧基）丙基］腺嘌呤（**5**），**5** 经氯化亚砜氯代、与 L- 丙氨酸异丙酯反应制得 **6** 粗品，用丙酮溶解后经柱色谱分离得 **6** 纯品，最后与富马酸成盐、析晶得单富马酸替诺福韦艾拉酚胺（1 ∶ 1）。路线中使用大量 DCC，与水反应后生成二环己基脲（DCU），后处理难度较大，且柱色谱分离工艺复杂，不适于工业化生产。② Adam 合成路线[4]：以亚磷酸二苯酯为原料，与氯甲基苄醚经缩合、水解、氯化、缩合、拆分、脱保护和酯化反应等制得 2-［［（*S*）-（甲氧基甲基）（苯氧基）膦酰基］氨基］-1- 丙酸异丙酯，在碱性条件下与（*R*）-9-[2-（羟基）丙基］腺嘌呤（**3**）缩合得到 **6**，但无具体反应实例。路线中脱保护反应需用贵金属催化氢化，对设备要求较高，不适于工业生产。③印度 Mylan 公司合成路线[5]：以 **4** 为起始物料，与亚磷酸三苯酯反应，经手性胺拆分纯化得到 P 位含有手性的 **5**，再与三甲基氯硅烷经氯化、酰胺化反应制得含 **6** 的混合物，经手性酸拆分，再脱去酸后得到 **6**，最后与富马酸成盐制得 **1**，此工艺路线复杂，手性胺毒性较大，也不适于工业生产。

本研究对路线①进行了工艺优化（图 1）。以腺嘌呤（**2**）为起始原料，与（*R*）- 碳酸丙烯酯反应制得 **3**，**3** 与对甲苯磺酰氧甲基膦酸二乙酯、叔丁醇镁反应得到（*R*）-9-[2-（二乙基膦酰基甲氧基）丙基］腺嘌呤，随后加入三甲基溴硅烷水解制得 **4**，**4** 与三乙胺（TEA）、亚磷酸三苯酯、4- 二甲氨基吡啶（DMAP）反应制得 **5**，**5** 依次与氯化亚砜在甲苯中经氯代反应、L- 丙氨酸异丙酯酰胺化反应制得 **6**，最后与富马酸成盐制得 **1**，并进行了工艺优化。

制备 **3** 时，采用药用级 **2** 作为起始物料，优化反应物 **2**、（*R*）- 碳酸丙烯酯和氢氧化钠的投料比为 1 ∶ 1.15 ∶ 0.04，收率约 72%（文献[3]：63.5%）。

制备 **4** 时，用无水 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺（DMF）作溶剂，并控制 **3**、对甲苯磺酰氧甲基膦酸二乙酯、叔丁醇镁和三甲基溴硅烷的投料比为 1 ∶ 1.15 ∶ 0.7 ∶ 4.6，收率 78%（文献[3]：50.4%）。

制备 **5** 时，用高效催化剂 DMAP 替代 DCC，以亚磷酸三苯酯代替毒性大的苯酚，收率约 75%（文献[3]：57.0%）。

按文献[3]方法制备 **6** 时主要检测到 P 位异构体杂质，后处理不易去除，直接影响成品 **1** 的质量。经多批次试验，结果显示，氯代反应的温度、时间和析晶温度对此杂质的产生影响较大，温度越高，反应越快，但杂质增加明显；反应时间短，**6** 与 P 位异构体杂质比例大，杂质转化率低，最终确定优化反应温度为（95±5）℃、反应时间 28 h。用乙腈重结晶时，选择合适的析晶温度可将 P 位异构体杂质控制在较低范围内，并确定优化析晶温度为（15±5）℃。

制备 **1** 时，控制析晶温度为 40 ～ 50 ℃时所得产物为富马酸盐，低于 40 ℃则得到半富马酸盐，高于 50 ℃则不析晶。析晶后得到的固体颗粒易包裹溶剂乙腈，造成 **1** 溶剂残留不符合要求。本研究考察了 **1** 的干燥温度和时间，结果表明，于（50±5）℃减压干燥 24 h，既能将残留的乙腈控制在限度范围内（0.001%，限度为≤ 0.041%），同时又不会造成 **1** 中杂质增加（纯度 99.9%）。

实验部分

（*R*）-9-［2-（羟基）丙基］腺嘌呤（3）

将 **2**（广东肇庆星湖生物科技股份有限公司，98.5%，8.00 kg，59.20 mol）、（*R*）- 碳酸丙烯酯（江苏圣泰科合成化学有限公司，95%，6.97 kg，68.27 mol）、DMF（24.00 kg）和氢氧化钠（96.00 g，2.40 mol）加至反应釜中，控制内温于 135 ℃搅拌反应 12 h。冷却至 90 ℃，滴加甲磺酸（1.14 kg，11.86 mol），控制内温于 90 ℃搅拌反应 1 h。加入甲苯（44.00 kg），于 0 ℃搅拌析晶，过滤，滤饼用丙酮（2.00 kg×2）淋洗，于 65 ℃减压干燥 12 h，得白色粉末 **3**（8.28 kg，72%），mp 188.7 ～ 189.6 ℃

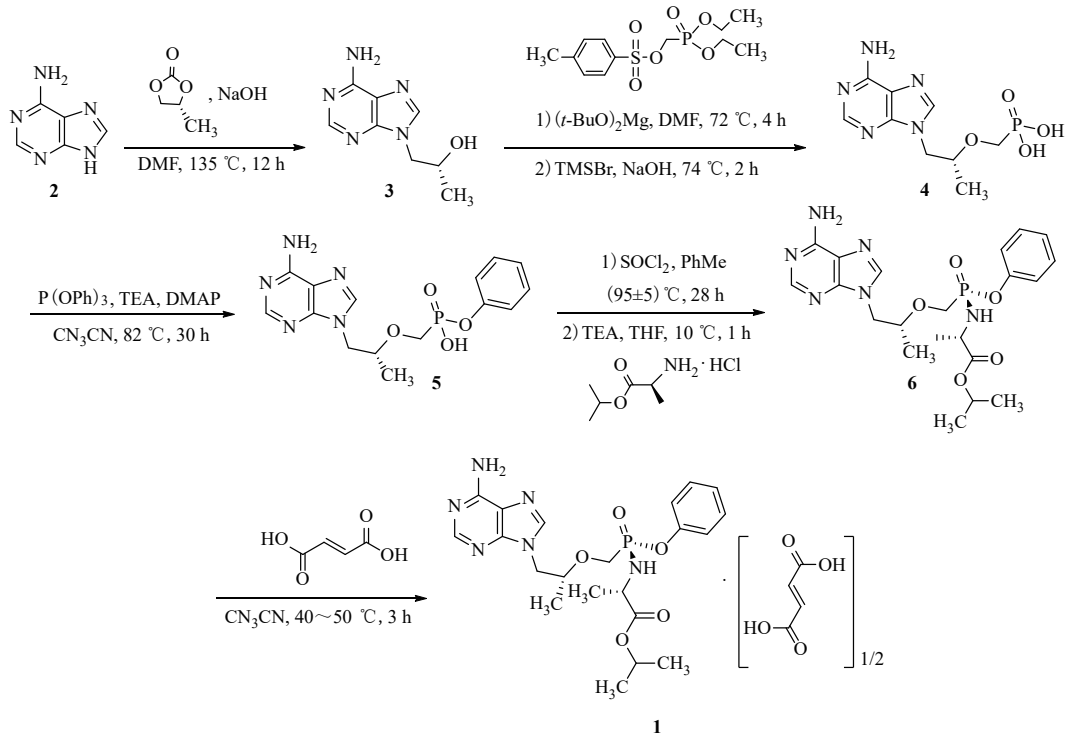


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

（文献[3]：188 ～ 190 ℃）。纯度 99.6 %［HPLC 归一化法：色谱柱 Luna C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.02 mol/L 磷酸盐缓冲液（pH 6.0）和乙腈（体积比 98 ∶ 2）的混合溶液，B 为 0.02 mol/L 磷酸盐缓冲液（pH 6.0）和乙腈（体积比 50 ∶ 50）的混合溶液，梯度洗脱（0—12 min，B 0—10%；12—30 min，B 10%—60%；30—30.1 min，B 60%—0；30.1—40 min，B 0）；流速 1.5 mL/min；检测波长 260 nm；柱温 30 ℃；进样体积 15 μL］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.18（s, 1H）, 8.08（s, 1H）, 7.28（s, 2H）, 5.09（d, *J*=4 Hz, 1H）, 4.08 ～ 4.17（m, 1H）, 4.01 ～ 4.06（m, 2H）, 1.09（s, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 155.9, 152.2, 149.7, 141.5, 118.5, 64.6, 50.1, 20.8；ES-MS（*m*/*z*）: 362.00［M+Na－H］$^-$。

（*R*）-9-［2-（膦酰基甲氧基）丙基］腺嘌呤（4）

将 DMF（16.20 kg）、**3**（8.10 kg，41.92 mol）和对甲苯磺酰氧甲基膦酸二乙酯（湖北福尔嘉医药化工有限公司，99%，15.55 kg，48.21 mol）加至反应釜中，升温至 72 ℃，分批投入叔丁醇镁（5.00 kg，29.35 mol），搅拌反应 4 h。冷却，内温 50 ℃滴加三甲基溴硅烷（29.52 kg，192.85 mol），滴毕于 74 ℃搅拌反应 2 h。冷却至 45 ℃，加入纯化水（56.70 kg）淬灭，水相中加入乙酸乙酯（40.50 kg），搅拌，静置后分液，水相过滤，滤液中加入纯化水（85.05 kg），用 30%氢氧化钠溶液调至 pH 1.5，冷却至 0 ℃搅拌析晶 3 h，离心（3 021.3×*g*）10 min，用纯化水（40.50 kg）搅洗，再用丙酮冲洗 2 次后离心（3 021.3×*g*）10 min，将固体湿品于 55 ℃减压干燥 12 h，得白色粉末 **4**（9.40 kg，78.1 %），mp 278.3 ～ 279.5 ℃（文献[3]：278 ～ 280 ℃）。纯度 98.4%（HPLC 归一化法，流动相梯度洗脱程序为 0—5 min，B 0；5—17 min，B 0—20 %；17—30 min，B 20%—100%；30—33 min，B 100%；33—35 min，B 100%—0；35—40 min，B 0。其他条件同 **3**）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.18（d,

J=2.0 Hz, 1H), 8.17(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.46(s, 2H), 5.45(br s, 6H), 4.27 ～ 4.31(dd, *J*=14.0、4.0 Hz, 1H), 4.15 ～ 4.20(dd, *J*=14.7、5.6 Hz, 1H), 3.89 ～ 3.93(m, 1H), 3.57 ～ 3.65(m, 2H), 1.01 ～ 1.03(dd, *J*=1.8、1.8 Hz, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 155.3, 151.5, 149.6, 141.9, 118.1, 75.2, 75.1, 65.2, 63.6, 46.5, 16.9；^{31}P NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ: 16.61；ES-MS(*m*/*z*): 286.10[M－H]$^-$。

(*R*)-9-[2-(苯氧基膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(5)

将乙腈(13.95 kg)、亚磷酸三苯酯[昌和化学新材料(江苏)有限公司，98%，15.07 kg，48.57 mol]、**4**(9.30 kg，32.38 mol)、TEA(6.55 kg，64.76 mol)和DMAP(3.96 kg，32.38 mol)加至反应釜中，于82 ℃搅拌反应30 h。冷却至15 ℃，加纯化水(23.25 kg)，用甲苯(18.60、23.25 kg)洗涤，水相加36%盐酸(3.28 kg)，控制内温于0 ℃搅拌析晶3 h。离心(3 021.3×*g*)10 min，所得固体湿品于0 ℃下加入乙腈和纯化水(质量比2.3 ∶ 0.7)的混合溶液(27.90 kg×3)搅拌，离心(3 021.3×*g*)10 min，所得固体湿品于60 ℃加甲苯(46.50 kg)搅拌3 h，离心(3 021.3×*g*)10 min，所得固体于55 ℃减压干燥12 h，得白色粉末**5**(8.86 kg，75.3%)，mp 221.7 ～ 222.4 ℃(文献[6]：221.1 ～ 223.0 ℃)。纯度99.9%[HPLC归一化法：色谱柱XBridge Shield RP-C_{18}柱(4.6 mm×150 mm，3.5 μm)；流动相A为0.02 mol/L磷酸盐缓冲液(pH 6.0)和溶剂[*v*(四氢呋喃)∶*v*(乙腈)=7 ∶ 3，下同](体积比99 ∶ 1)的混合溶液，B为0.02 mol/L磷酸盐缓冲液(pH 6.0)和溶剂(体积比50 ∶ 50)的混合溶液，梯度洗脱(0—1 min，B 0；1—12 min，B 0—15%；12—20 min，B 15%—100%；20—25 min，B 100%；25—25.01 min，B 100% —0)；流速1.0 mL/min；检测波长260 nm；柱温30 ℃；进样体积15 μL]。^{1}H NMR(400 MHz, D_2O) δ: 8.28(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.17 ～ 7.21(t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.04 ～ 7.08(t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.68 ～ 6.70(d, *J*=8.5Hz, 2H), 4.37 ～ 4.41(dd, *J*=14.7、3.0 Hz, 1H), 4.20 ～ 4.27(dd, *J*=14.5、9.0 Hz, 1H), 4.02 ～ 4.08(m, 1H), 3.76 ～ 3.82(dd, *J*=13.7、7.8 Hz, 1H), 3.50 ～ 3.56(dd, *J*=13.7、9.0 Hz, 1H), 1.24 ～ 1.26(d, *J*=8.0 Hz, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, D_2O) δ: 149.6, 148.5, 145.4, 144.3, 129.5, 124.1, 120.2, 120.1, 117.7, 76.2, 76.1, 64.5, 62.9, 48.9, 15.8；^{31}P NMR(162 MHz, D_2O) δ: 14.90；ES-MS(*m*/*z*): 362.00[M－H]$^-$。

丙酚替诺福韦(6)

将甲苯(61.60 kg)、**5**(8.80 kg，24.22 mol)、氯化亚砜(7.20 kg，60.56 mol)加至反应釜中，于65 ℃搅拌反应6 h，升至95 ℃继续搅拌反应28 h，HPLC监测反应进程(条件同化合物**5**)至主成分(保留时间20.59 min)和异构体杂质(保留时间18.95 min)含量比大于82 ∶ 6。于65 ℃减压浓缩，剩余物中加入二氯甲烷(70.40 kg)，搅拌均匀，得备用液1。另将L-丙氨酸异丙酯盐酸盐(常州雷新化工科技有限公司，98%，16.65 kg，99.31 mol)、四氢呋喃(88.00 kg)和TEA(10.54 kg，104.16 mol)加至反应釜中，搅拌反应3 h，过滤，收集滤液，得备用液2。

混合上述备用液1和2，于10 ℃搅拌反应1 h。于45 ℃减压浓缩，剩余物中加入二氯甲烷(79.20 kg)，有机相依次用11.8%磷酸二氢钠溶液(74.80 kg×3)和纯化水(26.40 kg)萃取，过滤，滤液于45 ℃减压浓缩，加入乙腈(79.20 kg)，于15 ℃搅拌析晶3 h。过滤，于45 ℃减压干燥5 h，得白色粉末**6**(6.86 kg，59.4%)，mp 117.3 ～ 119.1 ℃(文献[3]：117 ～ 120 ℃)。纯度98.9%(主成分保留时间为20.63 min，P位异构体杂质保留时间为18.90 min，含量0.13%。HPLC归一化法，流动相梯度洗脱程序为0—1 min，B 0；1—5 min，B 0—10%；5—8 min，B 10%—22 %；8—12 min，B 22 % —25 %；12—15 min，B 25%—27%；15—30 min，B 27%—29%；30—32 min，B 29%；32—40 min，B 29%—55%；40—50 min，B 55 % —60 %；50—55 min，B 60 % —100 %；55—65 min；B 100 %；65—65.01 min，B 100 % —0；65.01—75 min，B 0。其他条件同**5**)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.17(s, 1H), 8.12(s,

1H), 7.28 ～ 7.32(dd, *J*=15.5、8.0 Hz, 2H), 7.24(s, 2H), 7.11 ～ 7.15(m, 1H), 7.08(s, 1H), 7.06(s, 1H), 5.62 ～ 5.67(dd, *J*=12.0、10.0 Hz, 1H), 4.83 ～ 4.89(m, 1H), 4.27 ～ 4.32(dd, *J*=14.5、4.0 Hz, 1H), 4.14 ～ 4.19(dd, *J*=14.5、6.5 Hz, 1H), 3.90 ～ 3.98 (m, 1H), 3.85 ～ 3.89(m, 2H), 3.78 ～ 3.81(m, 1H), 1.14 ～ 1.16(dd, *J*=6.0、3.0 Hz, 9H), 1.07 ～ 1.09(d, *J*=6.0 Hz, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 172.9, 172.8, 155.9, 152.4, 150.2, 150.1, 149.7, 141.3, 129.4, 124.2, 120.5, 120.4, 118.3, 75.5, 75.4, 67.8, 64.8, 63.3, 49.0, 46.8, 21.4, 21.3, 20.3, 20.2, 16.5；^{31}P NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ: 22.13；ES-MS(*m*/*z*): 475.20[M－H]$^-$。

富马酸丙酚替诺福韦（1）

将乙腈（88.40 kg）、**6**(6.80 kg，14.27 mol）和富马酸（宜兴市前成生物有限公司，99%，0.83 kg，7.14 mol）加至搪玻璃反应釜中，搅拌均匀。升温至 70 ℃搅拌至溶清，缓慢降温至 40 ～ 50 ℃，加入少量 **1** 晶种（68.0 g），缓慢降温至 0 ℃，搅拌析晶 3 h，过滤，滤饼用乙腈（3.40 kg×2）淋洗，抽干，于 50 ℃减压干燥 24 h，得白色固体粉末 **1**(6.83 kg，93.5%)，mp 129.4 ～ 131.4 ℃（文献[7]：129 ～ 133 ℃）。纯度 99.99%（HPLC 归一化法，条件同 **6**）。手性纯度 99.99%［HPLC 归一化法：色谱柱 CHIRALPAK AD-H 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 正己烷、异丙醇、二乙胺和三氟乙酸（体积比 60 ∶ 40 ∶ 0.05 ∶ 0.1）的混合溶液；流速 0.7 mL/min；检测波长 260 nm；柱温 30 ℃；进样体积 10 μL］。富马酸含量 10.6%［HPLC 外标法：色谱柱 Sapphire C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.02 mol/L 磷酸二氢钾缓冲液（用磷酸调至 pH 3.0）和乙腈（体积比 98 ∶ 2）的混合液，B 为 0.02 mol/L 磷酸二氢钾缓冲液（用磷酸调至 pH 3.0）和乙腈（体积比 50 ∶ 50）的混合液，梯度洗脱（0—15 min，B 0—20%；15—20 min，B 20%—70%；20—30 min，B 70%；30—30.01 min，B 70%—0；30.01—40 min，B 0）；流速 1.0 mL/min；检测波长 205 nm；柱温 25 ℃；进样体积 15 μL］。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.19(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.28 ～ 7.29(d, *J*=4.0 Hz, 2H), 7.12 ～ 7.15(t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.07(s, 1H), 6.67(s, 1H), 5.62 ～ 5.68(dd, *J*=12.0、10.0 Hz, 1H), 4.83 ～ 4.90(m, 1H), 4.28 ～ 4.32(dd, *J*=14.5、3.5 Hz, 1H), 4.15 ～ 4.20(dd, *J*=14.5、6.5 Hz, 1H), 3.90 ～ 3.99 (m, 1H), 3.86 ～ 3.89(m, 2H), 3.76 ～ 3.82(m, 1H), 1.15 ～ 1.17(d, *J*=6.5 Hz, 9H), 1.09 ～ 1.10(d, *J*=6.0 Hz, 3H)；^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 172.9, 172.8, 166.1, 155.9, 152.3, 150.3, 150.2, 149.8, 141.4, 134.0, 129.4, 124.3, 120.6, 120.5, 118.4, 75.5, 75.4, 67.9, 64.9, 63.3, 49.0, 46.9, 21.4, 21.3, 20.3, 20.2, 16.6；^{31}P NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ: 22.14；ES-MS(*m*/*z*): 475.30[M－H]$^-$。

参考文献：

[1] AGARWAL K, FING S K, NGUYEN T T, *et al*. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection［J］. *J Herpetol*, 2015, **62**(3): 533-540.

[2] 顾留歌, 李　梁, 秦　燕. 核苷酸逆转录酶抑制剂替诺福韦艾拉酚胺[J]. 中国新药杂志, 2017, **26**(11): 1243-1248.

[3] BECKER M W, CHAPMAN H H, CIHLAR T, *et al*. Prodrugs of phosphonate nucleotide analogues: US, 7390791B2［P］. 2018-06-24.

[4] KRASZEWSKI A, ROMANOWSKA J, SOBKOWSKI M, *et al*. Nucleotide analogue method of synthesis of nucleotide analogue use of nucleotide analogue antiviral pro-nucleotide pharmaceutical compostion: US, 20130316970A1［P］. 2013-11-28.

[5] VELLANKI S R P, BALUSU R, PUTTA S R, *et a*l. Purification of tenofovir alafenamide and its intermediates: WO, 2015107451A2［P］. 2015-07-23.

[6] 刘秀萍, 任　杰, 张庆文, 等. 富马酸丙酚替诺福韦的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(8): 863-867.

[7] LIU D Z, SHI B, WANG F, *et al*. Tenofovir alafenamide hemifumarate: US, 9296769B2［P］. 2016-03-29.