

文章编号: 1000-5862(2014)04-0331-05

韦瑞德合成工艺的优化

严楠^{1,2}, 芮培欣¹, 熊斌¹, 刘德永¹, 林春花^{1*}, 廖维林^{2*}

(1. 江西师范大学江西省精细化工重点实验室 2. 国家单糖化学合成工程技术研究中心 江西 南昌 330027)

摘要: 对韦瑞德合成工艺进行优化. 以腺嘌呤为起始原料, 将其与 *R*-碳酸丙烯酯缩合反应制得 (*R*)-9-(2-羟基丙基) 腺嘌呤, 经醚化、超声辅助三甲基氯硅烷脱磷酸酯得到替诺福韦, 再经碘甲基碳酸异丙酯酯化、成盐得到最终产物韦瑞德, 总收率为 31% (以腺嘌呤计算), HPLC 纯度达 99.5%. 该优化合成工艺成本低廉, 收率高, 步骤短, 适合于工业化生产.

关键词: (*R*)-9-(2-羟基丙基) 腺嘌呤; 替诺福韦; 合成; 韦瑞德

中图分类号: O 626; TQ 463.53

文献标志码: A

0 引言

韦瑞德是一种新型核苷酸逆转录酶抑制剂, 由美国 Gilead 公司开发研制, 于 2001 年 10 月获得美国 FDA 批准上市, 用于治疗艾滋病 (HIV 感染)^[1]. 2008 年又批准其用于治疗慢性乙型肝炎 (HBV 感染). 韦瑞德还具耐受性好、耐药性低, 特别对野生型 HBV、ADV 耐药株、LAM 耐药株均有很强的抑制作用^[2]. 在治疗艾滋病方面, 它比齐多夫定 (AZT) 和司他夫定 (D4T) 产生的细胞毒性小, 对患者具有良好的耐受性^[3].

韦瑞德是替诺福韦 (PMPA) 的前药, 能提高口服利用率和利于细胞对其摄取^[3], 韦瑞德及其复方制剂已成为目前销售额最大的抗艾滋病药物, 引起了学术界和工业界的广泛研究兴趣. 当前研究的焦点主要集中在改进 TDF 的合成方法、降低工业化生产成本, 因此开展韦瑞德的工艺合成研究具有重要意义.

韦瑞德的合成路线主要有 4 条^[4-6], 分别以 *R*-碳酸丙烯酯、*D*-乳酸异丁酯、*R*-乳酸甲酯、甲基环氧乙烷为原料. 本文结合课题组前期工作^[7] 并参考相关文献, 以腺嘌呤为原料, 与 *R*-碳酸丙烯酯开环缩合生成 (*R*)-9-(2-羟基丙基) 腺嘌呤 (3), 再与对甲苯磺酰氧甲基磷酸二乙酯烷基化反应化生成 (*R*)-9-

[2-(二乙氧基磷酸甲氧基) 丙基] 腺嘌呤 (4), 在超声辅助三甲基氯硅烷作用下脱磷酸酯, 水解析晶得替诺福韦 (PMPA), PMPA 与碘甲基碳酸异丙酯 (自制) 酯化及成盐得到目标化合物, 通过对工艺进行改进和优化, 确定了一条适合工业化生产韦瑞德的合成路线, 总收率达 31%. 合成路线如 Scheme 1 所示.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

瑞士 BuchiB-540 型显微熔点仪 (温度计未经校正); Bruker 400 MHz 型核磁共振仪 (CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标); ¹H NMR 的磁场频率为 400 MHz, ¹³C NMR 的磁场频率为 100 MHz; 岛津 FT-IR-8400 型红外仪 (KBr 压片); HPLC 测定含量, 仪器为岛津 SPD-6AV 液相色谱仪; GC 测定含量, 仪器为日本岛津 GC-2010 气相色谱仪; KQ-400KDE 型高功率超声波清洗器 (昆山舒美仪器有限公司).

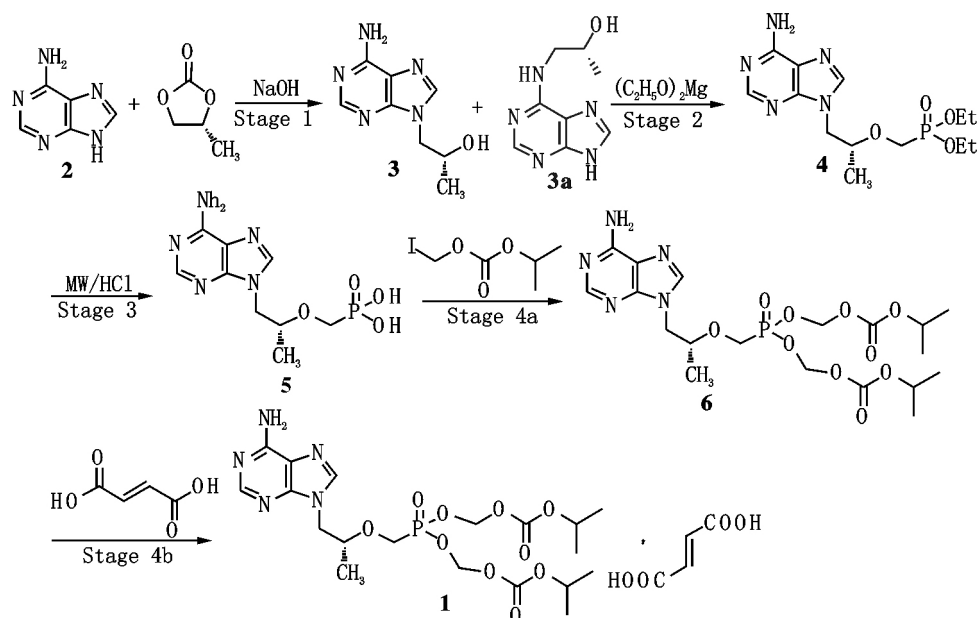
腺嘌呤、*R*-碳酸丙烯酯^[7]、氢氧化钠、对甲苯磺酰氧甲基磷酸二乙酯、乙醇镁、三甲基氯硅烷、氯甲基碳酸异丙酯、碘化钠、富马酸、异丙醇、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N*-甲基吡咯烷酮、甲苯、乙醇, 以上试剂均为市售分析纯.

收稿日期: 2013-04-10

基金项目: 国家科技支撑计划 (2009BAI75B02) 和江西省研究生创新专项基金 (YC10A051) 资助项目.

通信作者: 廖维林 (1963-), 男, 江西抚州人, 教授, 博士生导师, 主要从事精细化学品及糖化学的研究.

林春花 (1979-), 女, 江西新余人, 助理研究员, 硕士, 主要从事色谱分析和精细化学品合成.



Scheme 1 韦瑞德的合成路线

1.2 实验方法

1.2.1 (*R*)-9-(2-羟基丙基)腺嘌呤的合成 向 500 mL 三口烧瓶中加入腺嘌呤 54.00 g (0.400 mol)、*R*-碳酸丙烯酯 49.00 g (0.480 mol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 250 mL、氢氧化钠 0.48 g (0.012 mol), 氮气保护, 加热至 110 °C, 反应 12 h, 冷却至室温。冷却析晶, 抽滤, 滤饼真空干燥得白色固体, 加入 500 mL 甲苯-乙醇 (体积比为 1:5) 混合液重结晶, 得白色固体 **3** 52.00 g, 收率 67.0%, HPLC 含量为 99.5%。m. p.: 193 ~ 194 °C [文献值^[6] m. p.: 192 ~ 195 °C]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.10 (d, *J* = 2.68 Hz, 3H), 4.04 ~ 4.16 (m, 3H), 5.15 (bs, 1H), 7.33 (bs, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 155.89, 152.25, 149.69, 140.50, 118.51, 64.61, 50.10, 20.79。IR (KBr) ν_{\max} : 3411, 3323, 3182, 2933, 1662, 1603, 1576, 1477, 1419, 1296, 1181, 941, 720, 647 cm⁻¹; ESI-MS (*m/z*): 194 [M + H]⁺; 化合物 **3a**: m. p. 270 ~ 272 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.54 (d, *J* = 6.00 Hz, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.92 (s, 1H), 4.45 (q, *J* = 8.40, 12.80 Hz, 1H), 4.53 ~ 4.55 (m, 1H), 4.76 (dd, *J* = 2.80, 10.0 Hz, 1H), 5.62 (bs, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.60 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 155.52, 152.80, 150.46, 144.39, 120.96, 64.19, 56.79, 21.31。IR (KBr) ν_{\max} : 3390, 3200, 3112, 2969, 1705, 1632, 1560, 1519, 1451, 1436, 1418, 1296, 1181, 1128,

1084, 1023, 936, 818, 722, 649 cm⁻¹; ESI-MS (*m/z*): 194 [M + H]⁺。

1.2.2 (*R*)-9-[2-(二乙氧基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的合成 向 1 L 三口烧瓶加入化合物 **3** 38.60 g (0.200 mol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 400 mL (干燥)、乙醇镁 34.30 g (0.300 mol), 氮气保护, 温度控制 65 ~ 70 °C, 反应 3 h; 缓慢滴加对甲苯磺酰氧甲基磷酸二乙酯 70.80 g (0.220 mol), 温度控制 70 ~ 75 °C, 反应 7 h, 滴加醋酸淬灭反应, 调节 pH 值至 7.0; 减压浓缩, 加入 400 mL 二氯甲烷-水 (体积比为 5:1) 混合液, 搅拌析出大量镁盐, 抽滤, 滤液萃取, 水相加入 100 mL 二氯甲烷-水 (体积比为 9:1) 混合液萃取 3 次, 合并有机相无水硫酸镁干燥 3 h, 减压浓缩得金黄色糖浆产物 71.20 g, 加入 100 mL 丙酮重结晶得白色固体 **4** 58.30 g, 收率 85%, HPLC 含量 98.0%。m. p.: 107 ~ 109 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.24 ~ 1.32 (m, 9H), 3.60 (dd, *J* = 4.00, 13.60 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 9.20, 13.60 Hz, 1H), 3.91 ~ 3.95 (m, 1H), 4.03 ~ 4.17 (m, 5H), 4.38 (dd, *J* = 2.80, 14.40 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.33 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 155.69, 152.87, 149.94, 141.69, 118.94, 76.31, 63.55, 62.48, 62.17, 48.11, 16.40; IR (KBr) ν_{\max} : 3391, 3301, 3132, 2980, 1683, 1605, 1578, 1490, 1418, 1296, 1232, 1144, 1048, 1021, 974 cm⁻¹; ESI-MS (*m/z*): 344 [M + H]⁺。

1.2.3 替诺福韦 (**5**) 的合成 向 250 mL 三口烧瓶

中加入化合物 **4** 17.20 g (0.050 mol)、三甲基氯硅烷 21.80 g (0.20 mol) 60 °C 超声辐射下反应 6 h. 将反应容器冷却至 0 °C, 用氢氧化钠溶液调节 pH 值至 3.0, 冷却析晶, 抽滤, 得白色固体. 加水 80 mL 重结晶, 所得固体在真空干燥箱干燥 12 h, 得白色粉末 12.20 g, 收率 85%, HPLC 含量 99.2%, m. p.: 272 ~ 274 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.24 ~ 1.32 (m, 9H), 3.60 (dd, J = 4.00, 13.60 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 9.20, 13.60 Hz, 1H), 3.91 ~ 3.95 (m, 1H), 4.12 ~ 4.19 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 2.84, 14.60 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 155.69, 152.87, 149.94, 141.69, 118.94, 76.31, 63.55, 62.48, 62.17, 48.11, 16.40; IR (KBr) ν_{max} : 3392, 3108, 2967, 1699, 1413, 1238, 1105, 1077, 935, 752, 717, 479 cm^{-1} ; ESI-MS (m/z): 288 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1.2.4 碘甲基碳酸异丙酯的合成 向 250 mL 三口烧瓶中加入氯甲基碳酸异丙酯 25.00 g (0.164 mol)、碘化钠 44.40 g (0.300 mol)、乙腈 100 mL, 氮气保护, 铝箔覆盖避光, 30 °C 反应 22 h, 抽滤分离固体, 乙腈洗涤, 滤液减压浓缩. 向反应混合物加入二氯甲烷-水 500 mL (体积比为 1:1) 混合液, 搅拌 15 min, 静置分层, 硫化硫酸钠溶液洗涤有机相, 真空下浓缩, 得油状物 37.20 g, 收率 92%, GC 含量 99%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (s, 6H), 4.95 (m, 1H), 5.95 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 152.48, 73.62, 34.37, 21.68; IR (KBr) ν_{max} : 1759, 1077 cm^{-1} .

1.2.5 韦瑞德的合成 向 500 mL 三口烧瓶加入化合物 **5** 57.40 g (0.200 mol)、三乙胺 80.80 g (0.800 mol)、*N*-甲基吡咯烷酮 200 mL, 氮气保护, 温度控制 45 ~ 50 °C, 反应 1 h; 缓慢滴加碘甲基碳酸异丙酯 108.00 g (0.440 mol), 温度控制 55 ~ 60 °C, 反应 5 h. 反应体系加入石油醚 200 mL, 抽滤去除三乙胺盐, 滤饼加入石油醚 50 mL 洗涤, 合并萃取分液, 取下层有机相; 加入乙酸乙酯和水混合液 200 mL (体积比 = 3:1) 萃取, 水相加入乙酸乙酯 150 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 加入硫酸镁干燥有机相, 减压浓缩, 得黄色糖浆. 将其溶解于 300 mL 异丙醇中, 加热溶解, 加入溶于 100 mL 异丙醇中的富马酸 18.80 g (0.180 mol), 并在 55 °C 搅拌 1 h, 冷却析晶, 过滤, 用冷异丙醇洗涤, 真空干燥, 得白色粉末 81.30 g, 收率 64%, HPLC 含量 99.5%, m. p.: 114 ~ 115 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.06 (d, J = 6.40 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.40 Hz, 12H), 3.95 ~ 4.00 (m, 3H), 4.14 ~ 4.28 (m, 2H), 4.79 ~ 4.86 (m, 2H),

5.49 ~ 5.58 (m, 4H), 6.63 (s, 2H), 7.19 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 13.10 (bs, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 172.06, 162.24, 155.91, 152.34, 149.75, 141.31, 118.34, 75.49, 75.37, 62.49, 61.71, 61.65, 61.59, 61.53, 60.86, 46.77, 35.67, 30.66, 20.91, 16.55, 16.11, 16.00; IR (KBr) ν_{max} : 3429, 3233, 2986, 2940, 1757, 1687, 1508, 1470, 1423, 1377, 1271, 1186, 1160, 1103, 983, 892, 789, 656 cm^{-1} ; ESI-MS (m/z): 520 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

2 结果与讨论

以腺嘌呤为原料合成韦瑞德(**1**)的工艺路线主要包括 4 个主要部分: 1) 合成高纯(*R*)-9-(2-羟基丙基)腺嘌呤(**3**), 分离异构体(**3a**); 2) 制备关键中间体(*R*)-9-[2-(二乙氧基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤(**4**); 3) 脱磷酸酯制备替诺福韦(**5**)工艺优化; 4) 酯化反应制备关键中间体替诺福韦二酯(**6**).

在合成化合物 **3** 时, 一般都采用腺嘌呤与 *R*-碳酸丙烯酯在碱催化条件下发生缩合反应制备. 为了避免生成异构体(**3a**), P. Garner 小组^[8]报道了二碳酸二叔丁基甲酯保护胺基方法, 但是步骤冗长, 工艺繁琐, 不适合工业化生产. 所以本课题组尝试了碱催化缩合反应工艺优化, 确定最佳工艺条件: 以 *N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂, n (腺嘌呤): n (*R*-碳酸丙烯酯): n (氢氧化钠) = 1.00: 1.20: 0.03, 110 °C 条件下反应 12 h. 为了提高化合物 **3** 纯度, 重结晶工艺采用乙醇-甲苯代替甲醇-异丙醇结晶方法, 纯度从 97.8% 提高至 99.5%, 产率 67%, 回收溶剂可以重复利用.

关键中间体 **4** 可由(*R*)-9-(2-羟基丙基)腺嘌呤与对甲苯磺酰氧甲基膦酸二乙酯烷基化反应制得, 根据文献报道, 筛选合适碱性催化剂很重要. 最初研究者选用氢氧化钠^[6], 但它不稳定, 反应中会放出大量热, 反应很难控制; 改用叔丁醇锂^[4]反应收率可提高至 50%, 为了进一步提高反应收率, 文献[5]改用叔丁醇镁, 收率提高至 82%, 但是由于叔丁醇镁价格昂贵, 极易吸水, 需要加入 2 当量, 而且大量镁盐残留产物中, 易出现“镁盐包裹产物, 抽滤分离困难”现象. 受到文献[5]的启发, 本文对不同碱性催化剂进行筛选(表 1), 确定最佳反应条件: 以 *N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂, n (**3**): n (乙醇镁): n (对甲苯磺酰氧甲基膦酸二乙酯) = 1.0: 1.5: 1.1, 70 °C 条

件下反应 7 h. 乙醇镁脱嘌呤中羟基中的质子效果最 可得.
为理想, 收率 85%, 初产物不需柱层析提纯, 重结晶

表 1 (R)-9-[2-(二乙氧基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的最佳反应条件的筛选

	Base	Eq.	Solvent	$T/^{\circ}\text{C}$	t/h	Yield ^a / %
1	NaH	1.2	DMF	0	19.0	35
2	LiO- <i>t</i> -Bu	1.2	DMF	-5	14.0	40
3	LiO- <i>i</i> -Pr	1.2	DMF	-5	14.0	10
4	NaO- <i>t</i> -Bu	1.2	DMF	0	20.0	31
5	KO- <i>t</i> -Bu	1.2	DMF	0	20.0	6
6	Mg(O- <i>t</i> -Bu)	2.0	DMF	75	7.5	82
7	LiHMDS	1.2	DMF	20	24.0	45
8	(C ₂ H ₅ O) ₂ Mg	1.5	DMF	70	7.0	85

a: Isolated yield.

文献[5]报道三甲基溴硅烷催化(R)-9-[2-(二乙氧基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤水解合成替诺福韦(5), 需 4 当量三甲基溴硅烷, 收率 90%, 成本较高; 本文对文献方法进行改进, 最初尝试使用三甲基氯硅烷/溴化钠代替三甲基溴硅烷催化水解, 克级规

模以下, 反应效果较好, 收率 85%, 放大反应时, 化合物 4 反应不充分, 收率仅为 50%, 需柱层析纯化, 不利于规模生产. 为了降低成本, 合成过程中发现, 借助超声辅助^[9]三甲基氯硅烷可以缩短反应时间, 提高产物收率, 并对工艺条件进行优化(见表 2).

表 2 (R)-9-[2-(磷酸甲氧基)丙基]腺嘌呤的工艺条件优化

Entry	Conditions	Acid (Eq.)	$T/^{\circ}\text{C}$	t/h	Isolated Yield ^a / %
1	(CH ₃) ₃ SiCl/UR	2.0	40	12	30
2	(CH ₃) ₃ SiCl/UR	2.5	40	12	38
3	(CH ₃) ₃ SiCl/UR	3.0	40	12	45
4	(CH ₃) ₃ SiCl/UR	4.0	40	12	54
5	(CH ₃) ₃ SiCl/UR	4.5	40	12	58
6	(CH ₃) ₃ SiCl/UR	5.0	40	12	60
7	(CH ₃) ₃ SiCl/UR	4.0	45	10	65
8	(CH ₃) ₃ SiCl/UR	4.0	50	8	75
9	(CH ₃) ₃ SiCl/UR	4.0	60	6	85
10	(CH ₃) ₃ SiCl/UR	4.0	65	6	80
11	(CH ₃) ₃ SiCl/UR	4.0	70	6	75

a: 50 mmol scale.

文献[5]和文献[10]报道关键中间体 6 可由替诺福韦与氯甲基碳酸异丙酯在三乙胺催化作用下发生酯化反应制得, 反应需加入 1 当量四丁基溴化胺相转移催化剂, 5 当量氯甲基碳酸异丙酯, 化合物 5 转化率约为 85%. 首先严格按照文献反应条件, 回收相转移催化剂和氯甲基碳酸异丙酯需要大量溶剂, 另外过量氯甲基碳酸异丙酯易发生副反应^[5], 化合物 6 纯度约 72%~78%, 直接成盐得到富马酸替诺福韦酯 1 粗产物, 产物粘稠, 抽滤困难, 需重结晶 3~4 次, 不利于工业化生产. 为了克服以上缺点, 参考文献[11], 首先制备碘基碳酸异丙酯, 在三乙胺催化条件下, 化合物 5 与碘基碳酸异丙酯直接酯化, 化合物 5 转化率 92%, 对反应条件进行了优化, 确定了最佳反应条件: 以 *N*-甲基吡咯烷酮为溶剂,

$n(5): n(\text{碘基碳酸异丙酯}): n(\text{三乙胺}) = 1.0: 2.2: 4.0$, 55 °C 条件下反应 5 h.

3 结论

本文从腺嘌呤出发经 4 步反应合成韦瑞德, 总收率从 14% 提高至 31%, 光学纯度达 99.5%, 实验室可以实现百克级规模制备, 类似工艺路线未见文献报道. 该合成工艺具有如下优点: 1) 以乙醇镁代替传统烷基化反应催化剂(氢化钠、叔丁醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇镁等), 大大节约成本, 安全性更高, 收率达 85%; 2) 超声辅助三甲基氯硅烷作用下脱磷酸酯, 收率 85%, 成本明显低于三甲基溴硅烷脱磷酸酯工艺; 3) 碘甲基碳酸异丙酯与替诺福韦酯化反

应, 摩尔比为 2.2: 1.0, 转化率 92%, 优于氯甲基碳酸异丙酯(摩尔比为 5: 1) 酯化效果。

4 参考文献

- [1] 崔岚, 安富荣, 王晓珉. 核苷酸逆转录酶抑制剂替诺福韦 [J]. 中国新药杂志, 2004, 13(11): 1054-1058.
- [2] Snow L A, Chappell B, Curtis M, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus [J]. Hepatology, 2011, 53(3): 763-773.
- [3] 吴剑涓. 抗乙型肝炎病毒药物研究进展 [J]. 天津药学, 2006, 18(2): 49-52.
- [4] Schultze L M, Chapman H H, Dubree N J P, et al. Practical synthesis of the anti-HIV drug, PMPA [J]. Tetrahedron Lett, 1998, 39(14): 1853-1856.
- [5] Ripin D H B, Teager D, Fortunak J, et al. Process improvements for the manufacture of tenofovir disoproxil fumarate at commercial scale [J]. Org Process Res Dev, 2010, 14(5): 1194-1201.
- [6] Larrow Jay F, Schaus Scott E, Jacobsen Eric N. Kinetic resolution of terminal epoxides via highly regioselective and enantioselective ring opening with TMSN₃. An efficient catalytic route to 1,2-amino alcohols [J]. J Am Chem Soc, 1996, 118(31): 7420-7421.
- [7] 夏剑辉, 许招会, 严楠. 甲醇钠催化合成(*R*)-碳酸丙烯酯 [J]. 化学世界, 2013, 54(2): 107-109.
- [8] Dey S, Garner P. Synthesis of tert-butoxycarbonyl (boc)-protected purines [J]. J Org Chem, 2000, 65(22): 7697-7699.
- [9] 崔汉峰, 袁金斌, 王星, 等. 异丁基硼酸的超声辐射合成 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版, 2012, 36(4): 415-416.
- [10] Houghton S R, Melton J, Fortunak J, et al. Rapid, mild method for phosphonate diester hydrolysis: development of a one-pot synthesis of tenofovir disoproxil fumarate from tenofovir diethyl ester [J]. Tetrahedron, 2010, 66(4): 8137-8144.
- [11] Bandgar B P, Sarangdhar R J, Ahamed F A, et al. Synthesis, characterization and biological evaluation of novel diclofenac prodrugs [J]. J Med Chem, 2011, 54(5): 1202-1210.

The Process Optimization for the Synthesis of Viread

YAN Nan^{1,2}, RUI Pei-xin¹, XIONG Bin¹, LIU De-yong¹, LIN Chun-hua^{1*}, LIAO Wei-lin^{2*}

(1. Chemical Research and Development Center; 2. National Monosaccharide Chemical

Synthesis Engineering Research Center, Jiangxi Normal University, Nanchang, Jiangxi 330027, China)

Abstract: The method for the synthesis of Viread was studied. The target product was synthesized from adenine via ring-opening condensation with (*R*)-propylene carbonate, etherification and ultrasonic radiation-assisted hydrolysis to give Tenofovir. Which was subjected to reaction with Iodine methyl isopropyl carbonate followed by salt formation with an overall yield of about 31%, the HPLC purity was up to 99.5%. The optimized synthetic process has the advantages of cheapness, high yield, simple and easy work-up. Which was more suitable for industrialized production.

Key words: (*R*)-9-(2-hydroxypropyl) adenine; tenofovir; synthesis; Viread

(责任编辑: 刘显亮)