



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114605437 A

(43) 申请公布日 2022.06.10

(21) 申请号 202210349198.9

(22) 申请日 2022.04.01

(71) 申请人 遵义医科大学

地址 563000 贵州省遵义市汇川区大连路  
201号

(72) 发明人 赵长阔 王先恒

(74) 专利代理机构 重庆强大凯创专利代理事务  
所(普通合伙) 50217

专利代理师 张显琴

(51) Int.Cl.

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 498/18 (2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

连续一锅法制备三个替拉韦药物的合成工  
艺

(57) 摘要

本发明提供了一种连续一锅法制备3个“替拉韦”药物的合成工艺,包括:(1)、4-甲氧基乙酰乙酸甲酯、DMF-DMA、草酸二甲酯以及氨基乙醛缩二甲醇“一锅”反应合成得到化合物4;(2)、化合物4、相应的手性氨基醇的盐以及酸催化剂在反应溶剂中“一锅”反应合成得到化合物VI;(3)、化合物VI、相应的氟代苯胺在耦合剂和有机碱作用下发生偶联,并在LiBr作用下“一锅”反应后,分别得到三个“替拉韦”抗艾滋病药物-卡博替拉韦、多替拉韦和比克替拉韦。在本发明合成化合物4、VI及VIII的一锅法工艺中,每一锅反应均无需进行任何中间产物的分离纯化,极大简化了生产工艺的流程和成本,易于工业化生产等优点。

1. 一种一锅法制备三个“替拉韦”药物-卡博替拉韦、多替拉韦和比克替拉韦的合成工艺,包括以下在一锅反应容器中的操作工艺:在第一锅反应容器中制备得到化合物4。

2. 根据权利要求1所述的“替拉韦”药物的合成工艺,包括以下在一锅反应容器中的操作工艺:在第二锅反应容器中制备得到中间体VI。

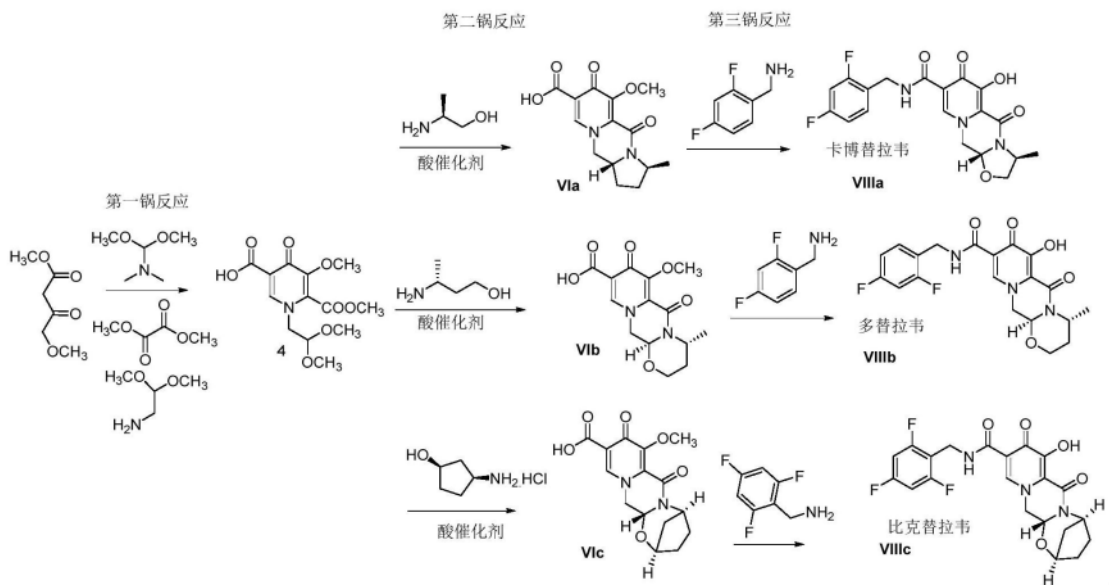
3. 根据权利要求1所述的“替拉韦”药物的合成工艺,包括以下在一锅反应容器中的操作工艺:在第三锅反应容器中制备得到目标“替拉韦”药物VIII。

4. 根据权利要求1-3任意一项所述的“替拉韦”药物的合成工艺,其特征在于,包括以下连续三个在一锅反应容器中的操作工艺:

1)、4-甲氧基乙酰乙酸甲酯、DMF-DMA、草酸二甲酯以及氨基乙醛缩二甲醇“一锅”反应合成得到化合物4;

2)、化合物4、手性氨基醇的盐以及酸催化剂在反应溶剂中“一锅”反应合成得到化合物VI;

3)、化合物VI、氟代苄胺在耦合剂和有机碱作用下发生偶联,并在路易斯酸催化下“一锅”反应合成得到本申请所述的“替拉韦”药物;



5. 根据权利要求1-3任意一项所述的“替拉韦”药物的合成工艺,其特征在于,第一锅反应容器中:将4-甲氧基乙酰乙酸甲酯置于反应容器中,在该反应容器中与DMF-DMA、草酸二甲酯以及氨基乙醛缩二甲醇“一锅”合成得到化合物4。

6. 根据权利要求1-3任意一项所述的“替拉韦”药物的合成工艺,其特征在于,在第二锅反应容器中制备得到化合物VI的工艺是:将化合物6置于反应容器中,与相应的手性氨基醇以及酸催化剂在反应溶剂中“一锅”反应合成得到化合物VI。

7. 根据权利要求6所述的“替拉韦”药物的合成工艺,其特征在于,在第二锅反应,当手性氨基醇分别选自(S)-2-氨基丙醇、(R)-3-氨基丁醇和(1R,3S)-3-氨基环戊醇,分别制备得到用于合成卡博替拉韦、多替拉韦、比克替拉韦的中间体-化合物VIa,VIb,VIc。

8. 根据权利要求7所述的“替拉韦”药物的合成工艺,其特征在于,所述的酸催化剂选自对甲苯磺酸,甲磺酸,三氟甲磺酸,三氟乙酸中的一种与乙酸形成的混酸,优选甲磺酸与乙酸的混酸。

9. 根据权利要求1-3任意一项所述的“替拉韦”药物的合成工艺,其特征在于,在第三锅反应中:将化合物VI置于反应容器中,与氟代苄胺在耦合剂及有机碱催化剂作用下发生偶联,并在路易斯酸作用下“一锅”反应合成得到所述的“替拉韦”药物VIII;当氟代苄胺选自2,4-二氟苄胺,得到用于合成卡博替拉韦及多替拉韦,当氟代苄胺选自2,4,6-三氟苄胺,得到用于合成比克替拉韦。

10. 根据权利要求9所述的“替拉韦”药物的合成工艺,其特征在于,在第三锅反应中:所述耦合剂选自1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、二环己基碳二亚胺、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、1-羟基苯并三唑、N,N'-羰基二咪唑,优选EDCI。

11. 根据权利要求9所述的“替拉韦”药物的合成工艺,其特征在于,在第三锅反应中:所述路易斯酸选自 $MgBr_2$ 、LiCl、LiBr中的一种,优选 $MgBr_2$ ,LiBr。

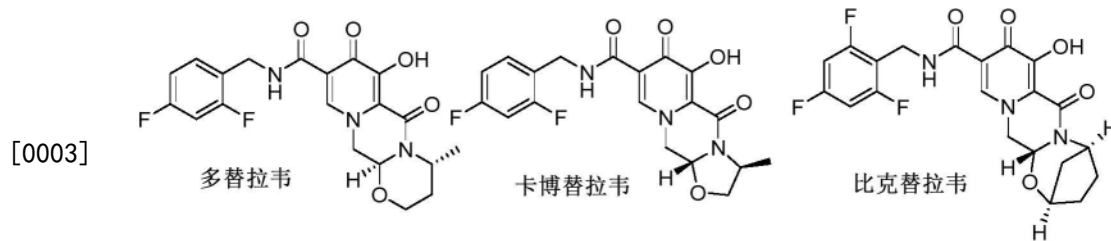
## 连续一锅法制备三个替拉韦药物的合成工艺

### 技术领域

[0001] 本发明属于化学原料药的制备合成领域。具体涉及到连续一锅法制备三个“替拉韦”抗艾滋病药物(包括卡博替拉韦、多替拉韦和比克替拉韦)的合成工艺。

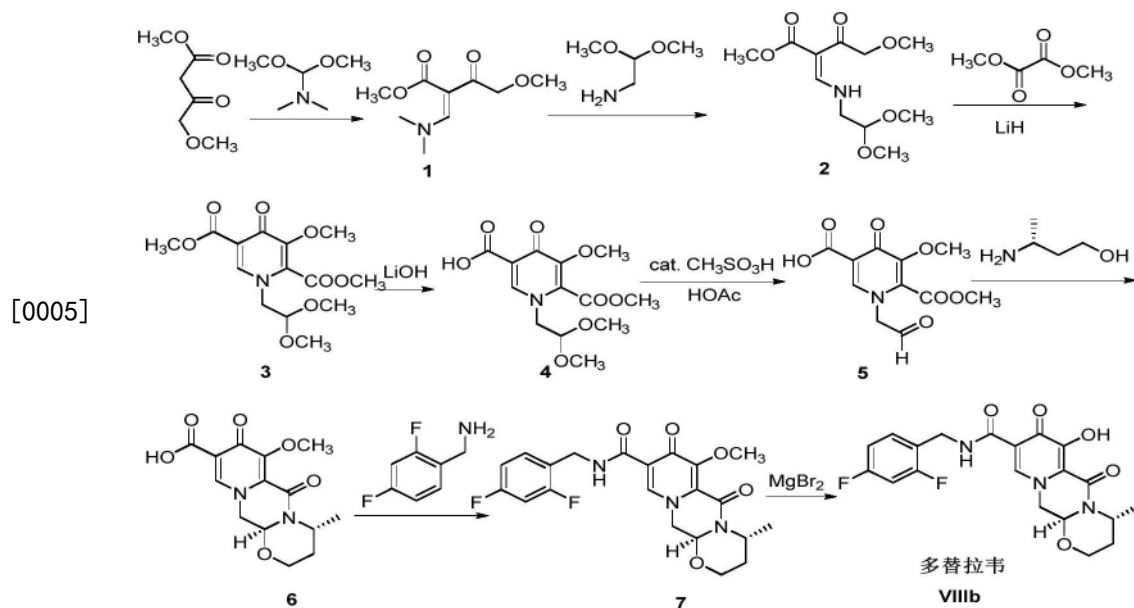
### 背景技术

[0002] HIV病毒是一种逆转录病毒,与其增殖有关的酶有逆转录酶,蛋白酶及整合酶。20世纪80到90年代HIV病毒逆转录酶抑制剂及蛋白酶抑制剂的出现,使艾滋病从一种迅速导致死亡的疾病转变为一种慢性疾病,但是这两类药物存在一些缺陷,例如药物毒副作用、耐药性。整合酶抑制剂是最新一代抗艾滋病药物。Dolutegravir(本文英译为多替拉韦)由ViiV Healthcare公司于2013年首次获得美国FDA批准上市,Bictegravir(本文英译为比克替拉韦)由Gilead公司开发;Cabotegravir(本文英译为卡博替拉韦)也由ViiV Healthcare公司开发。



三个“替拉韦”药物的化学结构

[0004] 葛兰素公司在专利申请W02011119566中报道了一种由4-甲氧基乙酰乙酸甲酯作为起始原料合成多替拉韦的方法,包括以下8步反应,详见下式。



[0006] 式 1: WO2011119566 报道的多替拉韦的合成路线

[0007] 上述反应式所示的多替拉韦的合成方法包括了8步反应,反应步骤多,生产成本

高。

[0008] 为了减少药物合成步骤,减低生成成本,本课题组开发了一种连续一锅法制备多替拉韦的合成工艺。由于卡博替拉韦、多替拉韦和比克替拉韦这3个药物在化学结构上极为相似,而且拥有共同的合成中间体-化合物4,该方法被成功应用该三个“替拉韦”抗艾滋病药物的合成制备中。

### 发明内容

[0009] 本发明提供了一种一锅法制备三个“替拉韦”抗艾滋病药物(包括卡博替拉韦、多替拉韦和比克替拉韦)的合成工艺,包括以下在一锅反应容器中的操作工艺:

[0010] 在第一锅反应容器中制备得到化合物4。

[0011] 在第二锅反应容器中制备得到中间体VI。

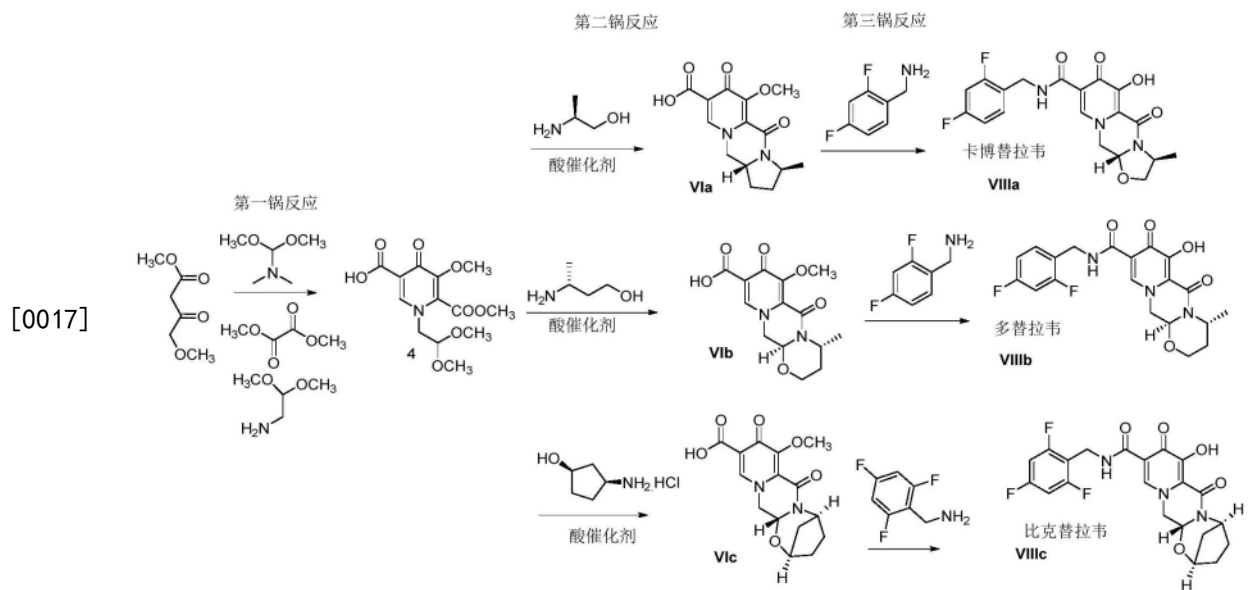
[0012] 在第三锅反应容器中制备得到目标“替拉韦”药物VIII。

[0013] 进一步的,本发明提供了一种连续一锅法制备3个“替拉韦”药物的合成工艺,包括:

[0014] 1)、4-甲氧基乙酰乙酸甲酯、DMF-DMA、草酸二甲酯以及氨基乙醛缩二甲醇“一锅”反应合成得到化合物4;

[0015] 2)、化合物4、手性氨基醇的盐以及酸催化剂在反应溶剂中“一锅”反应合成得到化合物VI;

[0016] 3)、化合物VI、氟代苄胺在耦合剂和有机碱作用下发生偶联,并在路易斯酸催化下“一锅”反应合成得到本申请所述的“替拉韦”药物。如下所示。



[0018] 上述合成化合物4、VI及VIII的“一锅”反应指的是在一锅反应容器进行的反应,“一锅”反应的本质在于无需分离和纯化“一锅”反应得到的中间产物。

[0019] 本发明的实施方案中,在第一锅反应容器中制备得到化合物4的工艺是:将4-甲氧基乙酰乙酸甲酯置于反应容器中,在该反应容器与DMF-DMA、草酸二甲酯以及氨基乙醛缩二甲醇“一锅”合成得到化合物4。在合成化合物4的工艺中,无需进行任何中间产物的分离纯化,极大简化了生产工艺的流程和成本。

[0020] 本发明的实施方案中,在第二锅反应容器中制备得到化合物VI的工艺是:将化合物6置于反应容器中,与相应的手性氨基醇以及酸催化剂在反应溶剂中“一锅”反应合成得到化合物VI。在合成化合物VI的工艺中,无需进行任何中间产物的分离纯化,极大简化了生产工艺的流程和成本。

[0021] 在第二锅反应中,当手性氨基醇分别选自(S)-2-氨基丙醇、(R)-3-氨基丁醇和(1R,3S)-3-氨基环戊醇,分别得到用于合成卡博替拉韦、多替拉韦、比克替拉韦的中间体-化合物VIa,VIb,VIc。

[0022] 进一步,在第二锅反应中,所述手性氨基醇的盐选自盐酸盐,硫酸盐的一种;优选盐酸盐。

[0023] 进一步,在第二锅反应中,所述的酸催化剂选自对甲苯磺酸,甲磺酸,三氟甲磺酸,三氟乙酸中的一种与乙酸形成的混酸,优选甲磺酸与乙酸的混酸。

[0024] 本发明的实施方案中,在第三锅反应容器中制备得到“替拉韦”药物(在本申请中化合物编号为VIII)的工艺是:将化合物VI置于反应容器中,与氟代苄胺在耦合剂及有机碱催化剂作用下发生偶联,并在路易斯酸(例如 $MgBr_2$ 、LiCl或LiBr)作用下“一锅”反应合成得到本申请所述的“替拉韦”药物VIII。在合成化合物VI的工艺中,无需进行任何中间产物的分离纯化,极大简化了生产工艺的流程和成本。

[0025] 在第二锅反应中,当氟代苄胺选自2,4-二氟苯胺,得到用于合成卡博替拉韦(化合物VIIIa)及多替拉韦(化合物VIIIb),当氟代苄胺选自2,4,6-三氟苯胺,得到用于合成比克替拉韦(化合物VIIIc),详见以下反应式。

[0026] 进一步,在第三锅反应中,所述耦合剂选自1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、二环己基碳二亚胺(DCC)、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)、1-羟基苯并三唑(HOBT)、N,N'-羰基二咪唑(CDI)中的一种,优选EDCI。

[0027] 进一步,在第三锅反应中,所述有机碱催化剂选自三乙烯二胺(DABCO),1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU),4-二甲氨基吡啶(缩写为DMAP),吡啶;优选DMAP。

[0028] 进一步,在第三锅反应中,所述路易斯酸选自 $MgBr_2$ 、LiCl、LiBr中的一种,优选 $MgBr_2$ ,LiBr。

[0029] 在上述合成及制备工艺中,反应溶剂、反应温度、反应时间本领域技术人员可根据有机化学的基本原理进行适当选择。例如,反应溶剂可以依据反应对温度、溶剂极性的需求,从N,N-二甲基甲酰胺(缩写DMF)、二甲基亚砷(缩写DMSO)、二氯甲烷(缩写DCM)、氯仿、乙腈、四氢呋喃中等选取。反应温度可依据反应类型适当选取。反应中,可以用色谱法、液质连用谱来监控反应进程。色谱法中,可适用薄层色谱,还可用气相色谱法或液相色谱法如HPLC代替等。反应时间可通过薄层层析TLC、高效液相色谱法HPLC或LC-MS液相质谱联用等监控手段追踪反应情况得出。本发明中,(S)-2-氨基丙醇、(R)-3-氨基丁醇和(1R,3S)-3-氨基环戊醇也可以选用其盐酸盐。

[0030] 本发明的有益之处在于:本发明提供了式I所示的3个“替拉韦”药物新的合成工艺中,在上述的合成化合物4、VI及VIII的一锅法工艺中,每一锅反应均无需进行任何中间产物的分离纯化,极大简化了生产工艺的流程和成本,易于工业化生产等优点。

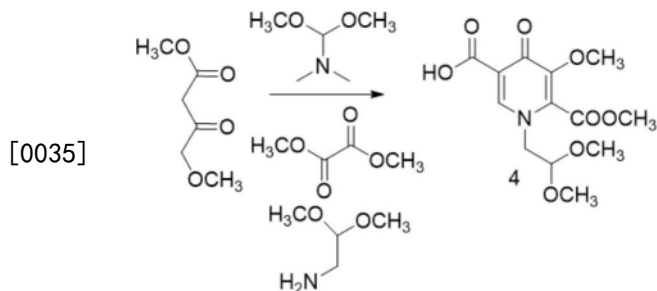
## 具体实施方式

[0031] 以下将通过具体实施例进一步阐述本发明,但并不用于限制本发明的保护范围。在不脱离本发明构思的前提下,本领域技术人员可对权利要求的各参数或条件做出的改进或组合,这些改进或组合也应视为本发明的保护范围。因此,本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。

[0032] 本发明中使用的4-甲氧基乙酰乙酸乙酯,草酸二甲酯、甲磺酸、DMF-DMA (N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛)、(S)-2-氨基丙醇、(R)-3-氨基丁醇和(1R,3S)-3-氨基环戊醇盐酸盐,醋酸、MgBr<sub>2</sub>,LiBr来自中国国药集团。

[0033] 以下实施例中,英语缩写h代表小时,TLC代表薄层层析,mL代表毫升,N代表mol/L的浓度。

[0034] 第一部分:第一锅反应



[0036] 实施例1、化合物4的制备

[0037] 将4-甲氧基乙酰乙酸甲酯8mL (61.80mmol)、N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA) 9.6mL (72.26mmol) 于150mL的圆底烧瓶中室温搅拌1.5小时,溶液由黄色变成棕黄色,TLC薄层层析法跟踪,化合物1(结构式见式1,在本锅反应中无需分离)的 $R_f=0.137$ (展开剂:乙酸乙酯:石油醚=5:1,在紫外灯254nm处观察)。在反应液中加入20mL甲醇稀释并加入氨基乙醛缩二甲醇6.68mL (61.31mmol),室温搅拌1h,溶液变为酒红色,TLC薄层层析法跟踪,化合物2(结构式见式1,在本锅反应中无需分离)的 $R_f=0.557$ (在紫外灯254nm处观察,展开剂:乙酸乙酯)。停止反应并蒸发浓缩成红棕色油状液体。该残留物加入甲醇45.2mL溶解,草酸二甲酯18.34g (155.34mmol),待草酸二甲酯完全溶解后,控制温度在25℃以下,分批加入氢化锂LiH 108.67mmol,溶液成棕红色悬浮液,加入完毕之后,将反应液放置在40℃的油浴锅中反应14小时后,溶液由悬浮液变成砖红色溶液;将所得反应液冷却至-5℃并加入无水氢氧化锂5.94g (123.8mmol)同时控制温度在在-3-5℃的环境中,反应液由砖红色变成橙黄色悬浮液,反应2小时后,加入2N盐酸146.8mL进行淬灭反应,控制反应温度低于5℃下进行。加入180mL乙酸乙酯进行萃取并将温度升至20℃,抽滤,固体弃去;收集液相并将其分液,收集有机相,同时在有机相中加入90mL的水,减压浓缩,抽滤,收集滤饼并于50℃真空干燥,得到化合物4为白色固体, $R_f=0.35$ (展开剂:乙酸乙酯,在紫外灯254nm下观察),12.51g,产率:65%,m.p.111.3℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta=8.40-8.42$  (m,1H),4.49-4.53 (m,1H),4.10-4.14 (m,2H),3.98 (s,3H),3.97 (s,3H),3.38 (s,3H),3.37 (s,3H);<sup>13</sup>C NMR (100MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta=174.86,165.99,161.60,148.65,145.47,136.59,116.53,102.31,60.97,57.26,55.97,53.77$ .

[0038] 第二部分:第二锅反应

[0039] 实施例2、化合物VIa(合成Cabotegravir的中间体)的制备

[0040] 称取实施例1中得到的中间体缩醛(化合物4, 1g, 3.2mmol) 溶解在50mL CH<sub>3</sub>CN中。在室温下加入HOAc (1mL) 和CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (0.3mL, 5.7mmol) 的CH<sub>3</sub>CN (50mL) 溶液和(S)-2-氨基丙醇 (705mg, 9.4mmol), 将混合物回流30小时。浓缩混合物, 将残余物重新溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 中。添加1N的HCl (50mL) 后, 所得混合物分层, 水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150mL × 2) 萃取, 合并有机层并浓缩。加入MeOH (80mL) 并再次浓缩所得混合物。加入MeOH (50mL) 后将所得混合物加热回流2小时, 逐渐冷却至20℃并在20℃保持15小时。过滤收集产物并真空干燥, 得到标题化合物VIa (746mg, 80%), 为白色固体, R<sub>f</sub>=0.69 (展开剂: 乙酸乙酯, 在紫外灯254nm下观察)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ=8.43 (s, 1H), 5.39 (dd, J=9.9, 3.4Hz, 1H), 4.56 (dd, J=12.4, 3.4Hz, 1H), 4.47-4.33 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.96 (dd, J=12.1, 10.2Hz, 1H), 3.71 (t, J=7.5Hz, 1H), 1.42 (d, J=6.0Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=176.16, 165.78, 153.85, 152.48, 143.04, 131.51, 116.04, 82.38, 73.15, 61.60, 55.74, 52.20, 17.02。

[0041] 实施例3、化合物VIb(合成Dolutegravir的中间体)的制备

[0042] 称取实施例1中得到的中间体缩醛(化合物4, 20g, 63mmol) 溶解在100mL CH<sub>3</sub>CN中。在室温下加入HOAc (100mL) 和CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (1.2mL, 18.5mmol) 和(R)-3-氨基-1-丁醇 (16.73g, 188mmol) 的CH<sub>3</sub>CN溶液 (100mL), 并将混合物回流15小时。浓缩混合物, 并将残余物重新溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200mL) 中。添加稀HCl (1N, 100mL) 并分离各层。水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL × 2) 萃取, 合并有机层并浓缩。加入MeOH (50mL) 并将所得混合物加热回流 2小时, 有黄色固体从反应液中析出。停止反应, 冷却至室温, 过滤收集产物并真空干燥, 得到标题化合物VIb (12.6g, 收率65%), 为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=15.02 (d, J=16.7Hz, 1H), 8.42 (d, J=11.8Hz, 1H), 5.29 (dd, J=5.4, 3.9Hz, 1H), 4.97 (q, J=6.4Hz, 1H), 4.52 (t, J=4.5Hz, 1H), 4.43 (dd, J=13.6, 3.5Hz, 1H), 4.26 (dd, J=13.6, 5.8Hz, 1H), 4.13 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.05 (d, J=13.0Hz, 2H), 3.98 (d, J=2.2Hz, 3H), 3.96 (d, J=2.9Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.52 (dd, J=13.9, 1.6Hz, 1H), 1.35 (d, J=7.0Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=173.23, 164.17, 162.24, 149.45, 144.64, 135.03, 130.77, 130.73, 130.67, 119.35, 111.34, 111.30, 111.13, 111.09, 103.81, 102.73, 60.78, 56.81, 55.72, 53.47, 36.60, 36.56。HRMS (ESI-TOF): 309.1166 [M+1]。

[0043] 实施例4、化合物VIc(合成Bictegravir的中间体)的制备

[0044] 称取实施例1中得到的中间体缩醛(化合物4, 1g, 3.2mmol) 溶解在50mL CH<sub>3</sub>CN中。在室温下加入HOAc (1mL) 和CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (0.3mL, 5.7mmol) 的CH<sub>3</sub>CN (50mL) 溶液和(1R, 3S)-3-氨基环戊醇 (1.29g, 9.4mmol), 将混合物回流30小时。浓缩混合物, 将残余物重新溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 中。添加1N的HCl (50mL) 后, 所得混合物分层, 水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150mL × 2) 萃取, 合并有机层并浓缩。加入MeOH (80mL) 并再次浓缩所得混合物。加入MeOH (50mL) 后将所得混合物加热回流2小时, 逐渐冷却至20℃并在20℃保持15小时。过滤收集产物并真空干燥, 得到标题化合物VIa (634mg, 62%), 为微黄固体, R<sub>f</sub>=0.38 (展开剂: DCM:CH<sub>3</sub>OH = 97:3, 在紫外灯254nm下观察)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=8.70 (s, 1H), 5.40 (dd, J=9.7, 3.8Hz, 1H), 5.07 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.70 (dd, J=12.9, 3.8Hz, 1H), 4.07 (dd, J=12.8, 9.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.76 (d, J=10.7Hz, 2H), 1.52 (dt, J=12.3, 3.3 Hz, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=176.04, 165.67, 153.30, 151.69, 144.06, 133.00, 115.10, 76.61, 74.13, 60.94, 54.09, 51.01, 38.10, 28.90, 27.86。



[0045] 第三部分:第三锅反应

[0046] 实施例5、化合物VIIIa (Cabotegravir) 的制备

[0047] 称取实施例2中得到的化合物VIa (2g, 6.8mmol) 溶解在100mL  $\text{CH}_3\text{CN}$ 中, 添加EDCI (3.87g, 20.2mmol)、DMAP (334mg, 2.7mmol) 和2,4-二氟苄胺 (1.17g, 8.2mmol) 以形成悬浮溶液。将混合物在油浴中加热至80°C, 2小时后完全溶解。然后加入LiBr (1g, 12mmol)。4小时后, 过滤收集产物, 真空干燥, 得到白色固体标题化合物VIIIa (Cabotegravir) (2.5g, 收率90%)。R<sub>f</sub>=0.31 (DCM:CH<sub>3</sub>OH=97:3)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=10.24 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.16 (t, J=9.4Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 5.16 (dd, J=9.9, 4.0Hz, 1H), 4.67 (dt, J=20.1, 10.3Hz, 2H), 4.29 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.17 (d, J=14.4Hz, 2H), 3.60 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.0Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=177.55, 165.46, 164.68, 159.27, 136.60, 131.16, 115.15, 111.83, 111.61, 109.99, 109.78, 104.42, 104.16, 103.91, 81.52, 72.67, 54.19, 51.59, 35.90, 17.28。

[0048] 实施例6、化合物VIIIb (Dolutegravir的中间体) 的制备

[0049] 称取实施例3中得到的化合物VIb (10g, 32mmol) 溶解在300mL  $\text{CH}_3\text{CN}$ 中, 添加EDCI (20.0g, 104mmol)、DMAP (1.72g, 14.1mmol) 和2,4-二氟苄胺 (5.85g, 40.9mmol) 以形成悬浮溶液。将混合物在油浴中加热至80°C, 2小时后完全溶解。然后加入LiBr (5.5g, 62mmol)。4小时后, 过滤收集产物, 真空干燥, 得到白色固体标题化合物VIIIb (Dolutegravir) (8.0g, 收率59%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=12.48 (s, 1H), 10.33 (t, J=4Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.35 (q, J=4Hz, 1H), 7.20 (td, J=8Hz, 4Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8Hz, 4Hz, 1H), 5.42 (t, J=8Hz, 1H), 4.76 (t, J=8Hz, 1H), 4.57 (d, J=4Hz, 1H), 4.51 (d, J=4Hz, 2H), 4.33 (q, J=8Hz, 1H), 4.00 (t, J=12Hz, 1H), 3.88-3.85 (d, J=4Hz, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.51 (d, J=12Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=174.23, 170.89, 164.35, 164.15, 162.22, 155.74, 153.63, 142.92, 140.43, 130.58, 130.07, 121.65, 116.88, 116.80, 115.52, 115.42, 110.99, 110.77, 103.51, 103.26, 102.99, 76.43, 76.28, 62.36, 62.01, 60.34, 53.07, 52.04, 48.08, 45.05, 44.85, 36.00, 29.12, 14.74, 14.27。

[0050] 实施例7、化合物VIIIc (Bictegravir) 的制备

[0051] 称取实施例4中得到的化合物VIc (1.80g, 5.6mmol) 溶解在100mL  $\text{CH}_3\text{CN}$ 中, 添加EDCI (3.87g, 20.2mmol)、DMAP (334mg, 2.7mmol) 和2,4,6-三氟苄胺 (1.32g, 8.2mmol) 以形成悬浮溶液。将混合物在油浴中加热至80°C, 2小时后完全溶解。然后加入LiBr (1g, 12mmol)。4小时后, 过滤收集产物, 真空干燥, 得到标题化合物VIIIc (Bictegravir) (2.14g, 收率85%), 为白色固体。R<sub>f</sub>=0.38 (DCM:CH<sub>3</sub>OH=97:3)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=12.32 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.61 (t, J=8.0Hz, 2H), 5.36 (dd, J=9.4, 4.0Hz, 1H), 5.25 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.24 (dd, J=13.1, 4.1Hz, 1H), 3.95 (dd, J=12.8, 9.3Hz, 1H), 3.43 (d, J=1.1Hz, 1H), 2.12-1.89 (m, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=171.13, 163.70, 160.45, 155.68, 140.21, 116.27, 115.78, 100.48, 100.23, 100.20, 100.18, 99.95, 99.93, 77.28, 74.24, 53.36, 51.27, 37.89, 30.59, 28.98, 27.85。

[0052] 以上所述的仅是本发明的实施例, 方案中公知的具体结构及特性等常识在此未作过多描述。应当指出, 对于本领域的技术人员来说, 在不脱离本发明结构的前提下, 还可以作出若干变形和改进, 这些也应该视为本发明的保护范围, 这些都不会影响本发明实施的

效果和专利的实用性。本申请要求的保护范围应当以其权利要求的内容为准,说明书中的具体实施方式等记载可以用于解释权利要求的内容。