



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103483269 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 01

(21) 申请号 201210195296. 8

(22) 申请日 2012. 06. 13

(71) 申请人 上海迪赛诺药业有限公司

地址 201203 上海市浦东新区张衡路 1479  
号

申请人 上海迪赛诺化学制药有限公司

(72) 发明人 李金亮 赵楠 熊毅

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限  
公司 31266

代理人 祝莲君 雷芳

(51) Int. Cl.

*C07D 239/34* (2006. 01)

*C07D 405/06* (2006. 01)

权利要求书2页 说明书16页

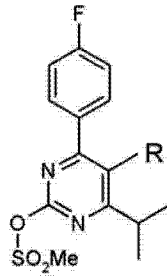
(54) 发明名称

瑞舒伐他汀钙及其中间体的制备方法

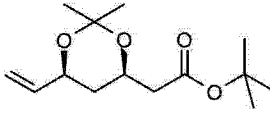
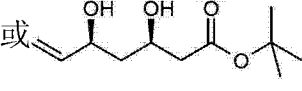
(57) 摘要

本发明涉及一种瑞舒伐他汀钙及其中间体的制备方法。具体地,本发明公开了用于制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物及其制备方法,中间体的结构分别如说明书中式 II、式 III、式 IV、式 VI 或式 VII 所示。本发明还公开了瑞舒伐他汀或其盐的制备方法,所述方法基于前述的五个中间体化合物及其制备方法,操作简便、安全,且生产成本低,适合工业化生产。

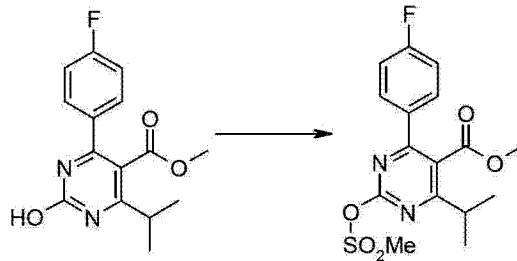
1. 一种结构如式 A 所示的中间体化合物；



A

其中, R 为  $\text{COOCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{Br}$ 、 或 。

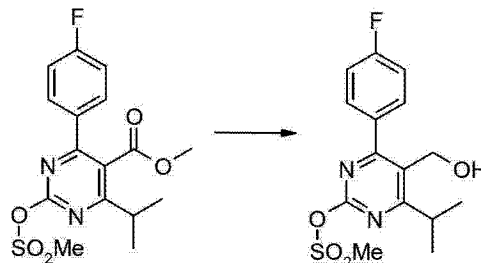
2. 式 II 所示中间体的制备方法,其特征在于,包括步骤:在  $\text{C}_{1\sim 4}$  卤代烃类溶剂中,将式 I 化合物与甲磺酰氯进行反应,从而形成式 II 化合物。



I

II

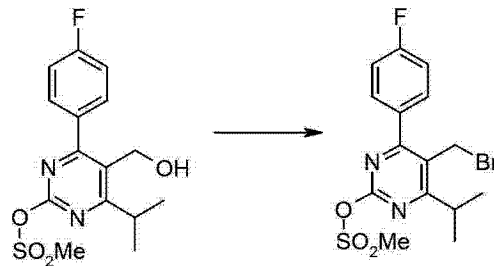
3. 式 III 所示中间体的制备方法,其特征在于,包括步骤:在惰性溶剂中,在还原剂的存在下,将式 II 化合物进行还原反应,从而形成式 III 化合物。



II

III

4. 式 IV 所示中间体的制备方法,其特征在于,包括步骤:在  $\text{C}_{1\sim 4}$  卤代烃类溶剂中,在溴化试剂的存在下,将式 III 化合物进行溴化反应,从而形成式 IV 化合物。

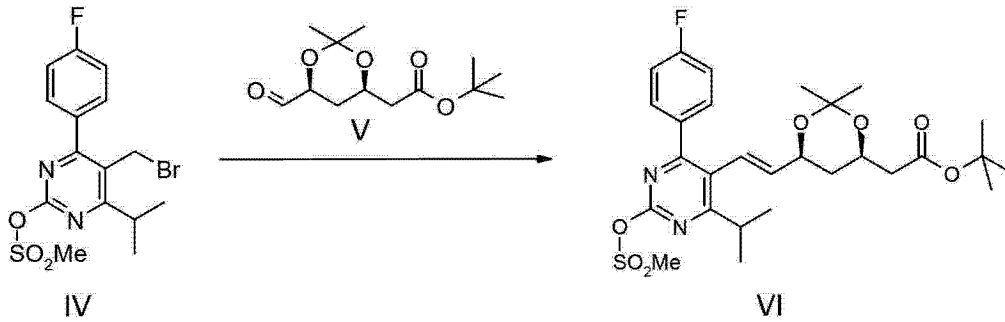


III

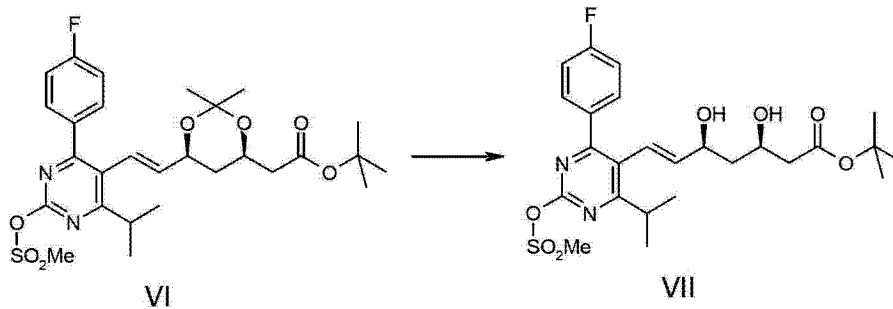
IV

5. 式 VI 所示中间体的制备方法,其特征在于,包括步骤:在惰性溶剂中,将式 IV 化合物与三苯基膦进行反应,不经处理,直接与式 V 化合物继续进行反应,从而形成式 VI 化合物。

物。

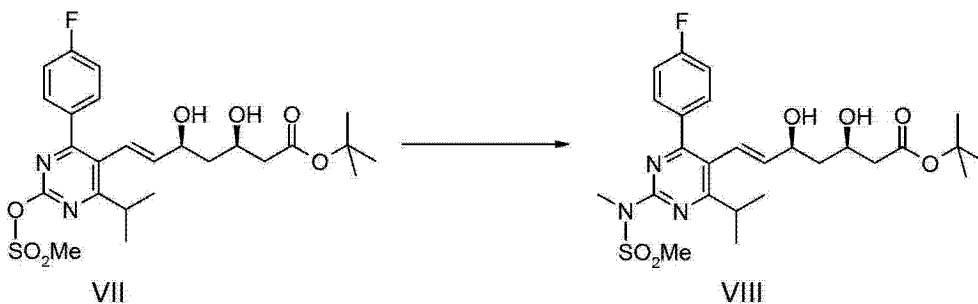


6. 式 VII 所示的中间体的制备方法,其特征在于,包括步骤:于惰性溶剂中,将式 VI 化合物在酸性条件下进行脱保护反应,从而形成式 VII 化合物。

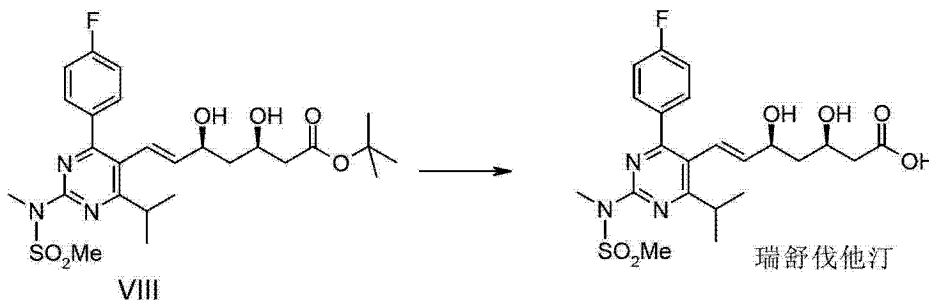


7. 一种瑞舒伐他汀的制备方法,其特征在于,包括步骤:

(a) 在  $C_2 \sim 8$  酯类溶剂中,将式 VII 化合物与 N-甲基甲磺酰胺进行反应,从而形成式 VIII 化合物;



(b) 在碱性条件下,将式 VIII 化合物进行水解反应,从而形成瑞舒伐他汀。



8. 如权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤之后,还包括成盐步骤:将瑞舒伐他汀成盐,从而形成瑞舒伐他汀盐。

9. 如权利要求 8 所述的制备方法,其特征在于,所述的瑞舒伐他汀盐为瑞舒伐他汀钙。

## 瑞舒伐他汀钙及其中间体的制备方法

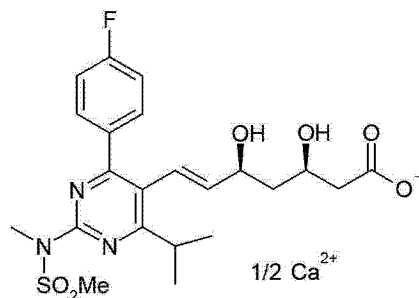
### 技术领域

[0001] 本发明属于药物合成技术领域，具体涉及瑞舒伐他汀钙及其中间体的制备方法。

### 背景技术

[0002] 瑞舒伐他汀钙 (Rosuvastatin Calcium) 由日本盐野义公司研制开发，化学名为：[S-[R, S-(E)]]-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]-嘧啶-5-基]-3,5-二羟基-庚-6-烯酸钙(酸与钙离子的摩尔比为 2:1)，结构如下：

[0003]

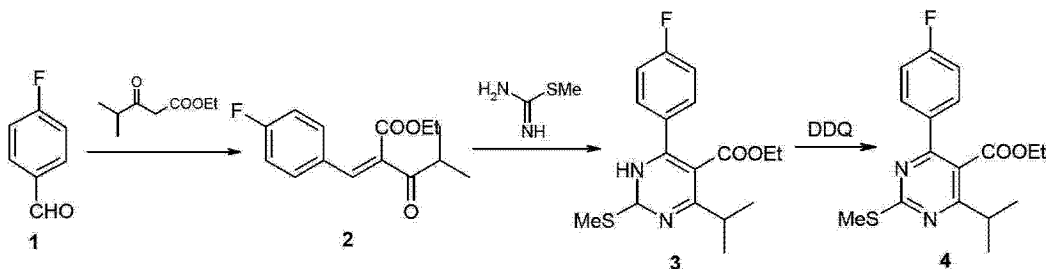


[0004] 瑞舒伐他汀钙是全合成的单一对映异构体的新一代他汀类血脂调节药，属于 HMG-CoA 还原酶抑制剂，可降低升高的低密度胆固醇，总胆固醇，甘油三酯和脱辅基蛋白 B 浓度，同时升高高密度胆固醇的浓度。可用于原发性高胆固醇血症和混合型脂肪代谢障碍症及纯合家族型高胆固醇血症的综合治疗，被称为超级他汀。

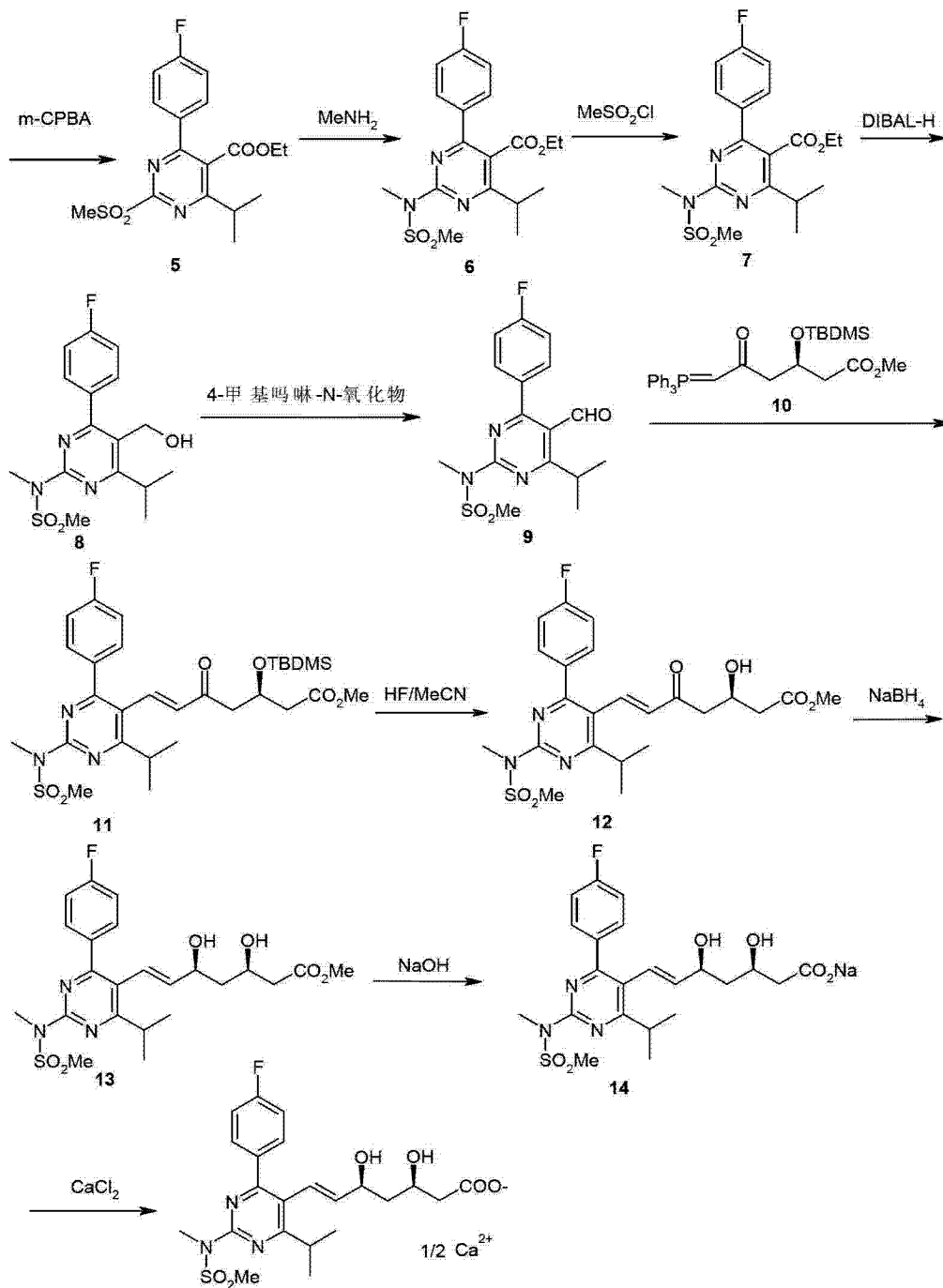
[0005] 目前，关于瑞舒伐他汀钙的合成方法有很多种，其中：

[0006] 方法一、最早由 EP0521471 报道的路线如下：

[0007]



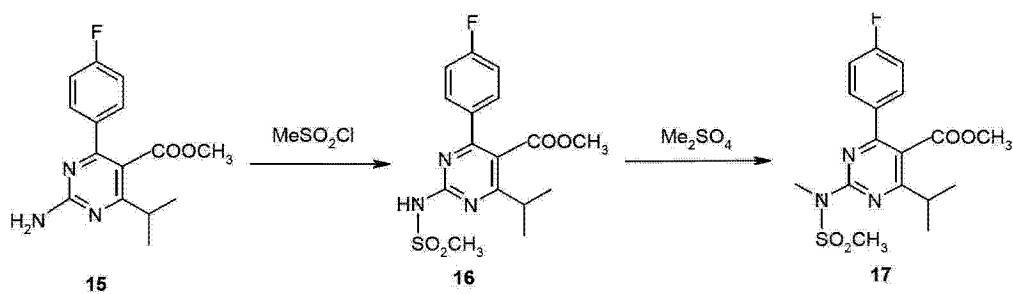
[0008]



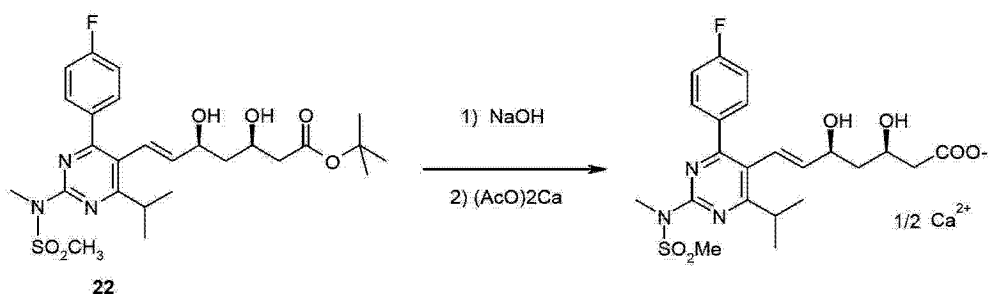
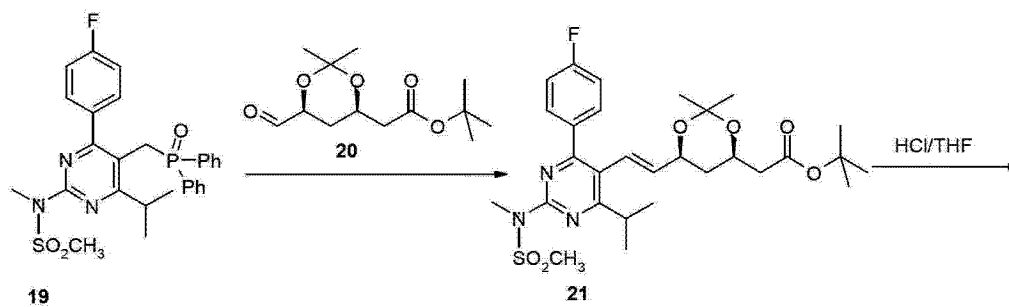
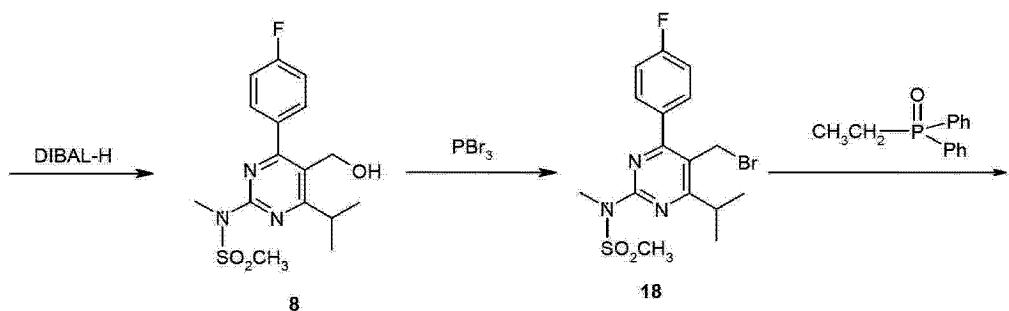
[0009] 该方法以对氟苯甲醛为原料,需经过 13 步反应才能得到瑞舒伐他丁钙。且侧链化合物 10 市售价格十分昂贵;若自行合成,很难得到高光学纯度的侧链化合物 10。此外,该路线中多步反应的后处理均需要柱层析,不适合工业化应用。

[0010] 方法二、W00049014 公开了以下合成路线:

[0011]



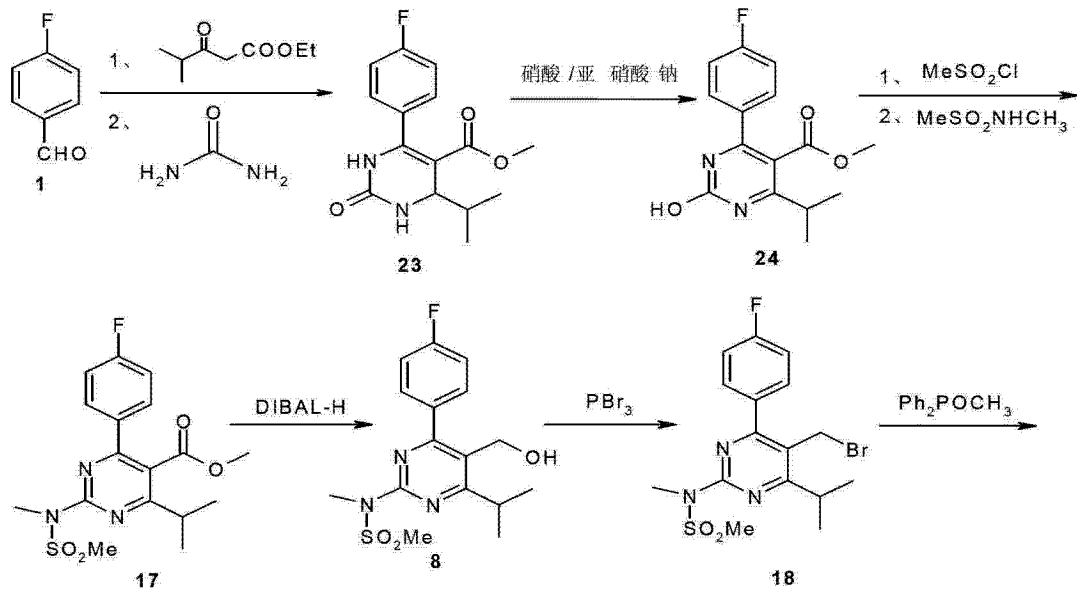
[0012]



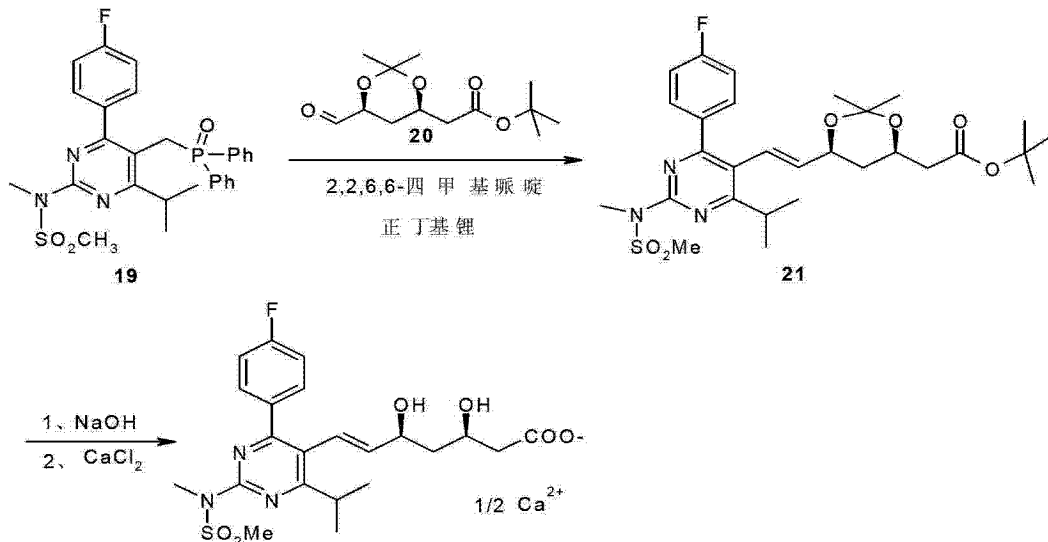
[0013] 该方法所用的侧链化合物 20 (即本发明所用的式 V 化合物), 虽然可通过现有的制备方法 (如 Tetrahedron: Asymmetry, 18 (20), 2454-2461, 2007) 制得高纯度的侧链化合物 20。然而该路线中, 第六步的 Wittig 反应条件苛刻 (如反应温度为  $-75^\circ\text{C}$ , 需要深冷设备), 且后处理极其繁琐, 因此也不适合工业化应用。

[0014] 方法三、CN101376647A 报道了以下合成路线:

[0015]



[0016]



[0017] 该方法同样使用了侧链化合物 20, 虽然 Wittig 反应的温度有所提升 (可采用  $-25^{\circ}\text{C}$ ~ $-40^{\circ}\text{C}$ ), 但是仍然需要冷冻设备, 且反应中还需要大量的 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶 (其摩尔量是该反应底物的 4-5 倍), 以及正丁基锂, 而正丁基锂的运输、保存、使用和后处理都很危险, 因此也不适合工业化应用。

[0018] 因此, 仍然需要研发一种生产成本低、条件温和、操作简便, 安全有效的瑞舒伐他汀钙的制备方法。

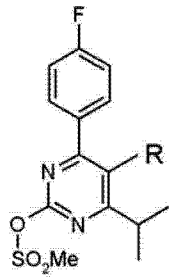
### 发明内容

[0019] 本发明一个目的是提供一种生产成本低、条件温和、操作简便, 安全有效的瑞舒伐他汀钙的制备方法。

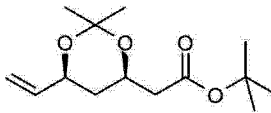
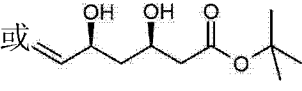
[0020] 本发明另一个目的是提供一类制备简便、生产成本低廉的瑞舒伐他汀钙的中间体及其制备方法。

[0021] 在本发明第一方面中, 提供了一种结构如式 A 所示的中间体化合物;

[0022]

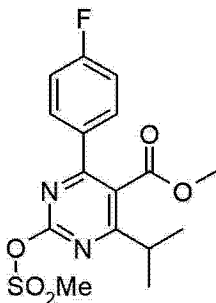


A

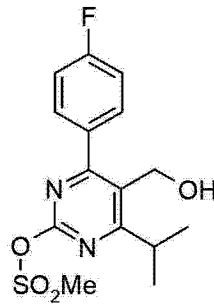
[0023] 其中, R 为  $\text{COOCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{Br}$ 、 或 。

[0024] 在另一优选例中,所述的式 A 所示的中间体化合物为式 II 所示的中间体、式 III 所示的中间体、式 IV 所示的中间体、式 VI 所示的中间体或式 VII 所示的中间体:

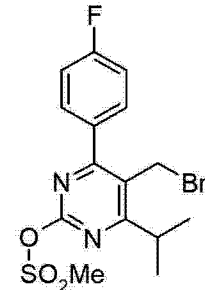
[0025]



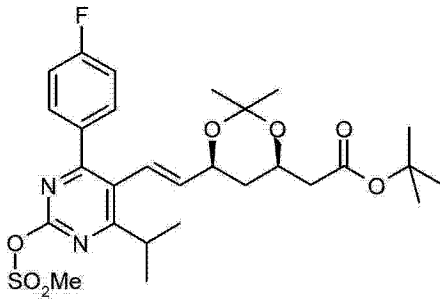
II



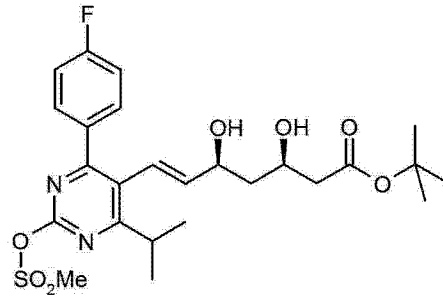
III



IV



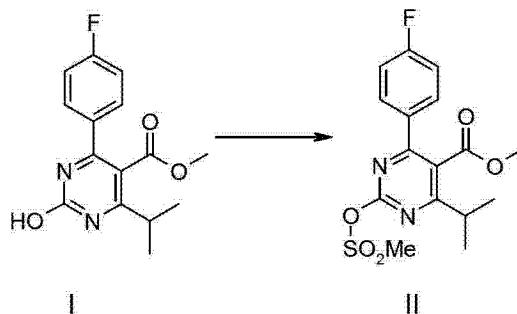
VI



VII

[0026] 在本发明第二方面中,提供了式 II 所示中间体的制备方法,它包括步骤:在  $\text{C}_{1\sim 4}$  卤代烃类溶剂中,将式 I 化合物与甲磺酰氯进行反应,从而形成式 II 化合物。

[0027]



I

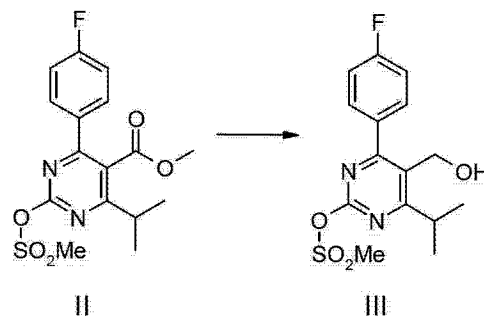
II

[0028] 在本发明第三方面中,提供了式 III 所示中间体的制备方法,它包括步骤:在惰性



溶剂中,在还原剂的存在下,将式 II 化合物进行还原反应,从而形成式 III 化合物。

[0029]

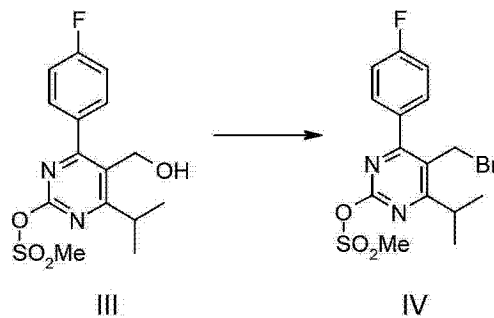


[0030] 在另一优选例中,所述的还原剂选自下组:二异丁基氢化铝、四氢铝锂、硼氢化钠、硼氢化钾、或其组合;更优选二异丁基氢化铝。

[0031] 在另一优选例中,所述的式 II 化合物按本发明第二方面所述的制备方法制得。

[0032] 在本发明第四方面中,提供了式 IV 所示中间体的制备方法,它包括步骤:在 C<sub>1-4</sub> 卤代烃类溶剂中,在溴化试剂的存在下,将式 III 化合物进行溴化反应,从而形成式 IV 化合物。

[0033]

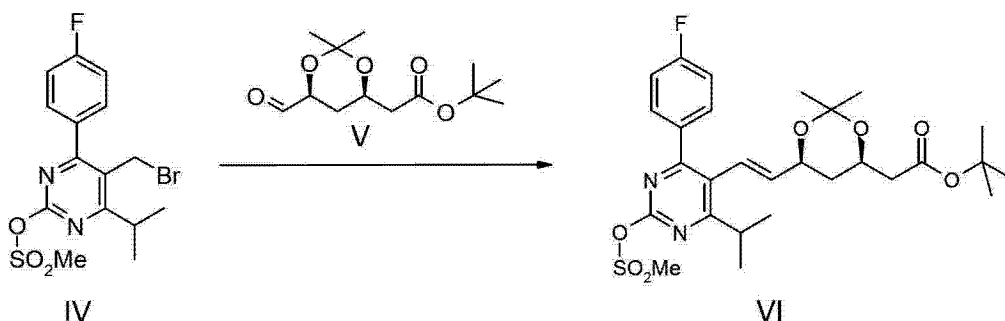


[0034] 在另一优选例中,式 III 化合物和溴化试剂摩尔比为 1:0.5~5(更优选 1:0.6~2)。

[0035] 在另一优选例中,所述的式 III 化合物按本发明第三方面所述的制备方法制得。

[0036] 在本发明第五方面中,提供了式 VI 所示中间体的制备方法,它包括步骤:在惰性溶剂中,将式 IV 化合物与三苯基膦进行反应,不经处理,直接与式 V 化合物继续进行反应,从而形成式 VI 化合物。

[0037]



[0038] 在另一优选例中,式 IV 化合物与三苯基膦、式 V 化合物的摩尔比为 1:1~2:1~2;更优选 1:1~1.2:1.1~1.5。

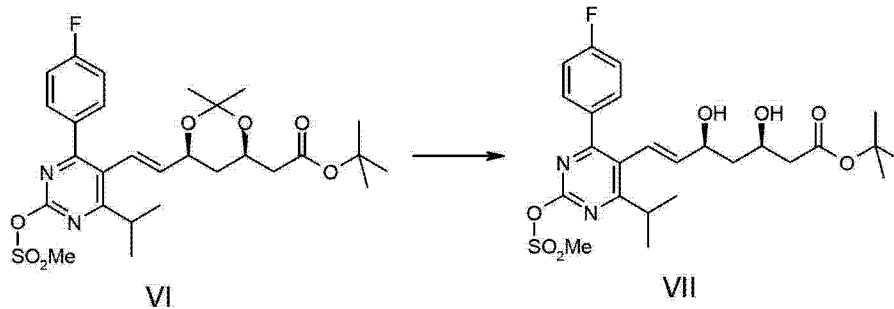
[0039] 在另一优选例中,所述的与式 V 化合物的反应是在碱存在下进行;较佳地,所述的

碱选自下组：碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、醋酸钠、三甲胺、三乙胺、吡啶、哌啶、吗啉、或其组合；更佳地为碳酸钾、三乙胺或氢氧化钠。

[0040] 在另一优选例中，所述的式 IV 化合物按本发明第四方面所述的制备方法制得。

[0041] 在本发明第六方面中，提供了式 VII 所示的中间体的制备方法，它包括步骤：于惰性溶剂中，将式 VI 化合物在酸性条件下进行脱保护反应，从而形成式 VII 化合物。

[0042]



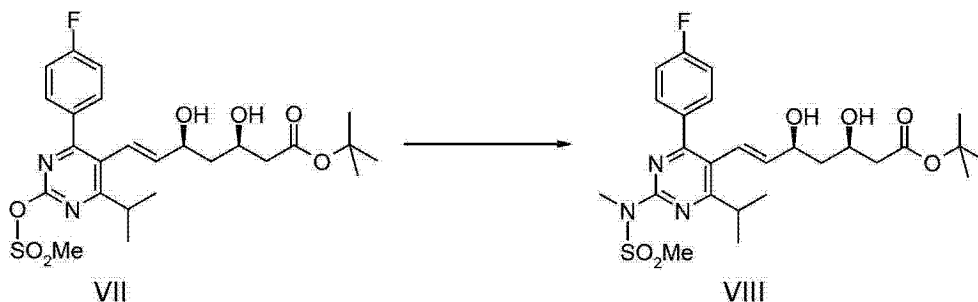
[0043] 在另一优选例中，所述的酸选自下组：硫酸、盐酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸、磷酸、甲酸、醋酸、或其组合；优选盐酸或硫酸；更优选为盐酸水溶液或硫酸水溶液。

[0044] 在另一优选例中，所述的式 VI 化合物按本发明第五方面所述的制备方法制得。

[0045] 在本发明第七方面中，提供了一种瑞舒伐他汀的制备方法，它包括步骤：

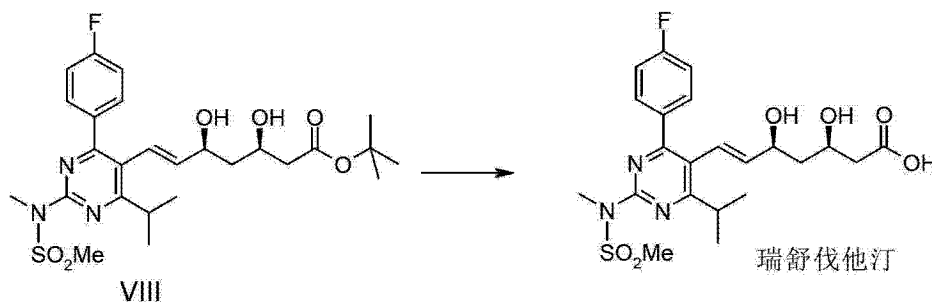
[0046] (a) 在  $C_2 \sim 8$  酯类溶剂中，将式 VII 化合物与 N-甲基甲磺酰胺进行反应，从而形成式 VIII 化合物；

[0047]



[0048] (b) 在碱性条件下，将式 VIII 化合物进行水解反应，从而形成瑞舒伐他汀。

[0049]



[0050] 在另一优选例中，所述的  $C_2 \sim 8$  酯类溶剂包括  $C_4 \sim 6$  乙酸酯类溶剂，较佳地包括：乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、或其组合；更佳地为乙酸正丁酯。

[0051] 在另一优选例中，在步骤 (b) 中，所述的碱选自下组：氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、或其组合；优选氢氧化锂。

[0052] 在另一优选例中，所述的式 VII 化合物按本发明第六方面所述的制备方法制得。

[0053] 在另一优选例中,所述步骤之后,还包括成盐步骤:将瑞舒伐他汀成盐,从而形成瑞舒伐他汀盐。

[0054] 在另一优选例中,所述的瑞舒伐他汀盐为瑞舒伐他汀钙。

[0055] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

### 具体实施方式

[0056] 本发明人通过长期而深入的研究,意外地发现了一系列结构新颖、用于制备瑞舒伐他汀或其钙盐的中间体,包括:式 II 化合物、式 III 化合物、式 IV 化合物、式 VI 化合物或式 VII 化合物。本发明所述的瑞舒伐他汀或其钙盐的制备方法,基于上述中间体化合物,原料便宜易得、安全,且反应条件温和,无需特殊的冷冻或深冷设备,故具有操作简便,安全,生产成本低,适合工业化生产等优点。在此基础上,发明人完成了本发明。

[0057] 术语

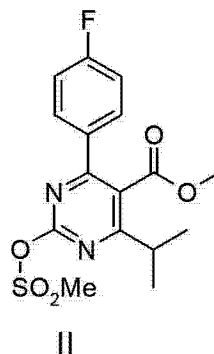
[0058] 如本发明所用的“ $C_{1\sim 4}$  卤代烃类溶剂”是指含 1~4 个碳原子的卤代烷烃,例如(但不限于):卤代甲烷(如二氯甲烷、三氯甲烷等)、卤代乙烷等。

[0059] 如本发明所用的“ $C_{2\sim 8}$  酯类溶剂”是指含 2~8 个碳原子的酯,例如(但不限于):甲酸酯类(如甲酸甲酯、甲酸乙酯等),乙酸酯类(如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯等)。

[0060] 式 II 所示的中间体

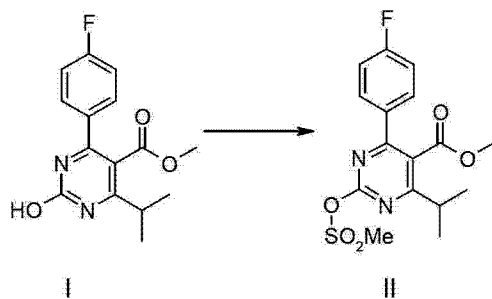
[0061] 本发明提供了一种式 II 所示的制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物,结构如下所示:

[0062]



[0063] 本发明所用的式 II 化合物可以按本领域常规方法制得,也可优选通过如下步骤制得:在  $C_{1\sim 4}$  卤代烃类溶剂(如可选自二氯甲烷、三氯甲烷、或其组合等)中,于一定温度(如  $-5\sim 30^{\circ}\text{C}$ , 优选  $0\sim 25^{\circ}\text{C}$ )下,将式 I 化合物与甲磺酰氯进行反应一段时间(如 2-8 小时或 3-5 小时),从而形成式 II 化合物。

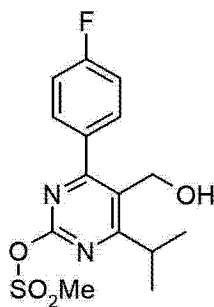
[0064]



[0065] 式 III 所示的中间体

[0066] 本发明提供了一种式 III 所示的制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物, 结构如下所示:

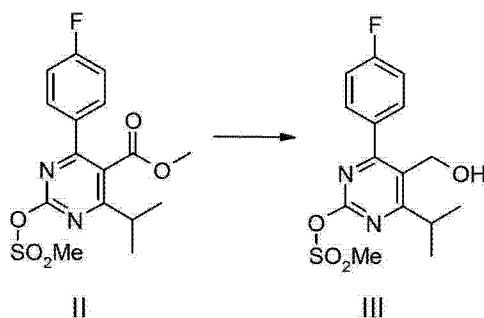
[0067]



III

[0068] 本发明所用的式 III 化合物可以按本领域常规方法制得, 也可优选通过如下步骤制得: 在惰性溶剂中, 于一定温度 (如  $-15 \sim 0^{\circ}\text{C}$ , 优选  $-10 \sim -5^{\circ}\text{C}$ ) 下, 在还原剂的存在下, 将式 II 化合物进行还原反应一段时间 (如 1-8 小时或 1-4 小时), 从而形成式 III 化合物。

[0069]



[0070] 在另一优选例中, 所述的还原剂可选自下组 (但不限于): 二异丁基氢化铝、四氢铝锂、硼氢化钠、硼氢化钾、或其组合; 优选二异丁基氢化铝。

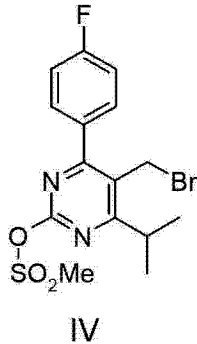
[0071] 在另一优选例中, 所述的惰性溶剂可选自下组 (但不限于): 四氢呋喃、1, 4- 二氧六环、乙醚、甲苯、二甲苯或其组合; 更优选甲苯或四氢呋喃。

[0072] 所述的式 II 化合物可按常规方法制得, 也可按本发明所述的式 II 化合物制备方法得到。

[0073] 式 IV 所示的中间体

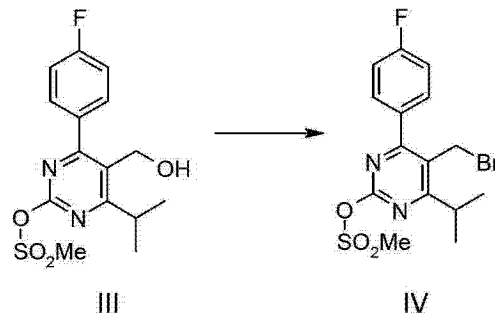
[0074] 本发明提供了一种式 IV 所示的制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物, 结构如下所示:

[0075]



[0076] 本发明所用的式 IV 化合物可以按本领域常规方法制得,也可优选通过如下步骤制得:在 C<sub>1~4</sub> 卤代烃类溶剂(如可选自下组:二氯甲烷、三氯甲烷、或其组合等)中,于一定温度(如 10-40°C,优选 20-30°C)下,在溴化试剂(如 PBr<sub>3</sub>)存在下,将式 III 化合物进行溴化反应(如 0.5 ~ 3 小时或 0.5 ~ 2 小时),从而形成式 IV 化合物。

[0077]



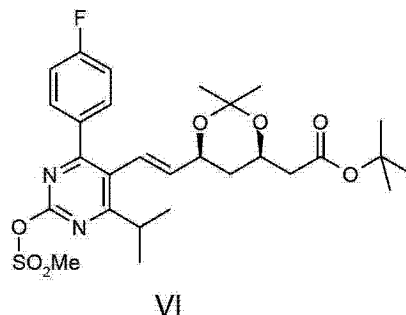
[0078] 在另一优选例中,式 III 化合物和溴化试剂摩尔比为 1 : 0.5 ~ 5(更优选 1 : 0.6 ~ 2)。

[0079] 所述的式 III 化合物可按常规方法制得,也可按本发明所述的式 III 化合物制备方法得到。

[0080] 式 VI 所示的中间体

[0081] 本发明提供了一种式 V 所示的制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物,结构如下所示:

[0082]

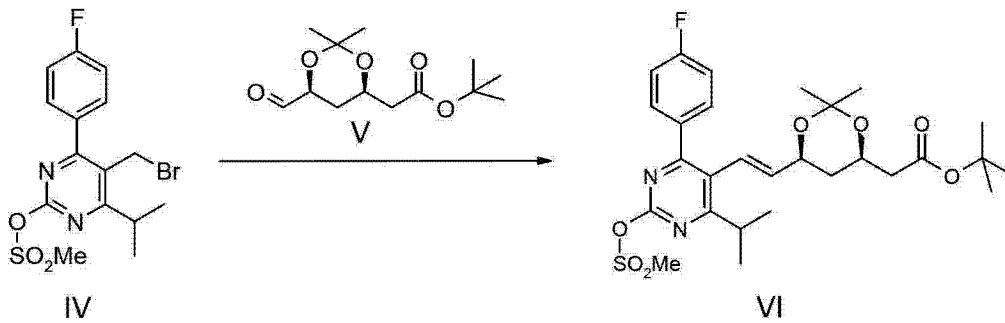


[0083] 式 VI 所示中间体可按本领域常用方法制得,本发明提供了一种优选的式 VI 化合物的制备方法,包括步骤:

[0084] 在惰性溶剂中,于一定温度(如 10 ~ 30°C,优选 20 ~ 28°C)下,将式 IV 化合物与三苯基膦进行反应一段时间(如 1-10 小时,优选 1-5 小时),不经处理,直接与式 V 化合

物继续进行反应一段时间（如 3-15 小时，优选 5-10 小时），从而形成式 VI 化合物。

[0085]



[0086] 在另一优选例中，所述的惰性溶剂可选自下组（但不限于）：四氢呋喃、二氧六环、二甲亚砜，N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、或其组合；优选四氢呋喃、二氧六环、二甲亚砜、或其组合。

[0087] 所述的式 IV 化合物可按常规方法制得，也可按本发明所述的式 IV 化合物制备方法得到。

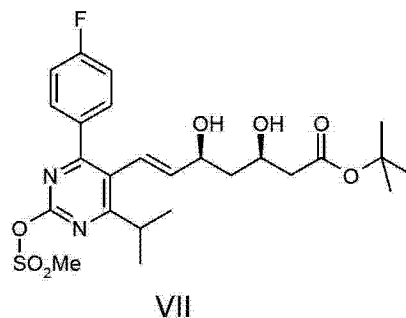
[0088] 在另一优选例中，所述的与式 V 化合物的反应在一定温度（如 40 ~ 70℃，优选 50 ~ 65℃）下进行；和 / 或是在碱存在下进行的，所述的碱可选自下组（但不限于）：碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、醋酸钠、三甲胺、三乙胺、吡啶、哌啶、吗啉、或其组合；更优选为碳酸钾、三乙胺或氢氧化钠。

[0089] 在另一优选例中，式 IV 化合物与三苯基膦、式 V 化合物的摩尔比为 1 : 1 ~ 2 : 1 ~ 2；优选 1 : 1 ~ 1.2 : 1.1 ~ 1.5。

[0090] 式 VII 所示的中间体

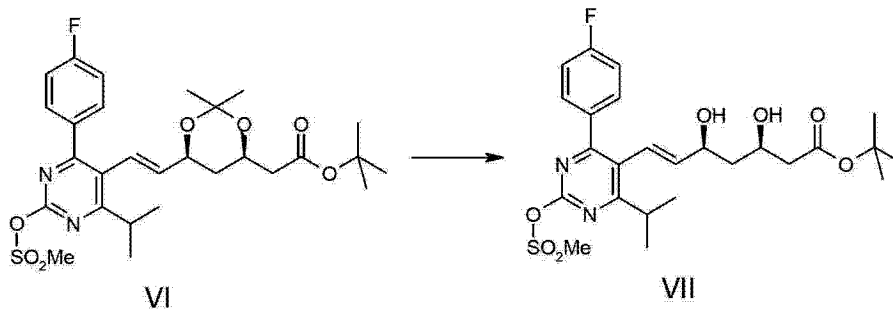
[0091] 本发明提供了一种式 VII 所示的制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物，结构如下所示：

[0092]



[0093] 式 VII 所示中间体可按本领域常用方法制得，本发明提供了一种优选的式 VII 化合物的制备方法，包括步骤：于惰性溶剂中，于一定温度（如 10-30℃；优选 20-28℃）下，将本发明所述的式 VI 化合物在酸性条件下进行脱保护反应一段时间（如 2-10 小时，优选 3-6 小时），从而形成式 VII 化合物。

[0094]



[0095] 在另一优选例中,所述的惰性溶剂可选自下组(但不限于):四氢呋喃、二氧六环、乙腈、甲苯、或其组合;优选乙腈、二氧六环、或其组合。

[0096] 在另一优选例中,所述的酸可选自下组(但不限于):硫酸、盐酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸、磷酸、甲酸、醋酸、或其组合;较佳地为盐酸或硫酸;更佳地为浓度小于 2N 的盐酸水溶液或硫酸水溶液。

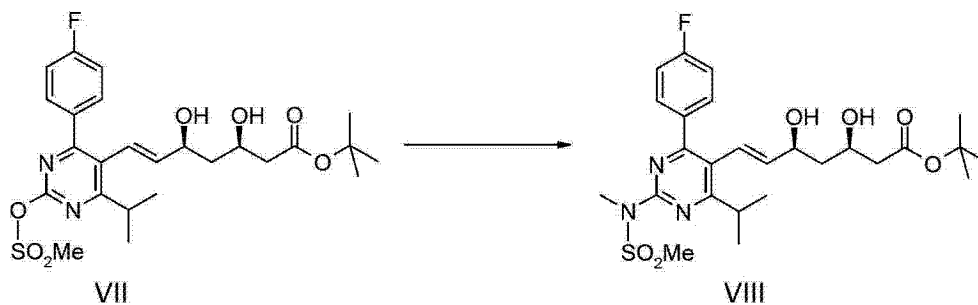
[0097] 所述的式 VI 化合物可按常规方法制得,也可按本发明所述的式 VI 化合物的制备方法制得。

[0098] 瑞舒伐他汀的制备方法

[0099] 本发明提供了一种瑞舒伐他汀的制备方法,包括步骤:

[0100] (a) 在  $C_{2\sim 8}$  酯类溶剂中,于一定温度(如  $40 \sim 160^\circ C$ , 优选  $100 \sim 130^\circ C$ )下,将式 VII 化合物与 N-甲基甲磺酰胺进行反应一段时间(如  $2 \sim 8$  小时, 优选  $3 \sim 5$  小时),从而形成式 VIII 化合物;

[0101]

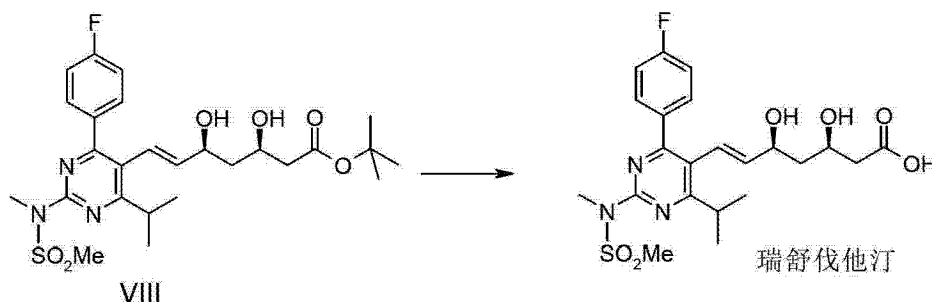


[0102] 在另一优选例中,所述的  $C_{2\sim 8}$  酯类溶剂为  $C_{2\sim 8}$  的乙酸酯类溶剂,例如选自下组(但不限于):乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、或其组合;优选乙酸正丁酯。

[0103] 在另一优选例中,所述的式 VII 化合物可按本发明所述的式 VII 化合物制备方法得到。

[0104] (b) 在碱性条件下,将式 VIII 化合物进行水解反应,从而形成瑞舒伐他汀。

[0105]



[0106] 在另一优选例中,所述的碱可选自下组(但不限于):氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化

锂、或其组合；优选氢氧化锂。

[0107] 瑞舒伐他汀盐的制备方法

[0108] 在按本发明所述的方法制得瑞舒伐他汀后，本发明还包括将其成盐的步骤，优选地，将瑞舒伐他汀在碱性条件下反应，从而形成瑞舒伐他汀盐。

[0109] 在另一优选例中，所述的碱包括含钙的碱（如氢氧化钙）或不含钙的碱（如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、或其组合）。

[0110] 在另一优选例中，所述的瑞舒伐他汀盐为瑞舒伐他汀钙。

[0111] 在另一优选例中，所述的瑞舒伐他汀钙盐可按如下方法制得：

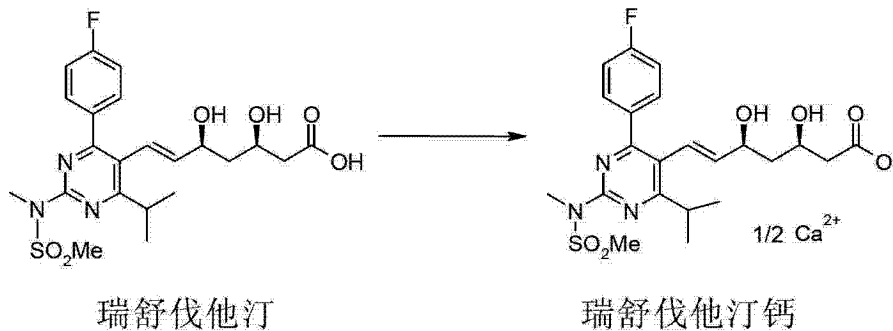
[0112] 所述方法包括步骤：将瑞舒伐他汀和含钙的碱（如氢氧化钙）反应，从而形成瑞舒伐他汀钙；或

[0113] 所述方法包括步骤：

[0114] 首先，将瑞舒伐他汀和不含钙的碱反应，从而形成含瑞舒伐他汀不含钙的盐的反应混合物；

[0115] 然后，在前一步骤得到的反应混合物中加入钙源，从而瑞舒伐他汀钙。

[0116]



[0117] 在另一优选例中，所述的不含钙的碱可选自下组（但不限于）：氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、或其组合；优选氢氧化锂。

[0118] 在另一优选例中，所述的钙源优选为无机钙盐，所述的无机钙盐是指含有钙离子的无机化合物，可选自下组（但不限于）：氯化钙、溴化钙、醋酸钙、或其组合；优选氯化钙。

[0119] 与现有技术相比，本发明主要具有以下优点：

[0120] 1. 提供了五个结构新颖的用于制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物，包括式 II 化合物、式 III 化合物、式 IV 化合物、式 VI 化合物和式 VII 化合物。

[0121] 2. 还提供了上述五个中间体化合物的制备方法，其中式 VI 化合物的制备过程中，反应所用原料或试剂均便宜易得且安全，反应条件温和，无需特殊的冷冻或深冷设备，操作简便，安全，生产成本低，适合工业化生产。

[0122] 3. 还提供了一种瑞舒伐他汀或其钙盐的制备方法，该方法基于上述五种中间体及其制备方法，有利于缩短合成路线，避免使用特殊设备（如深冷设备）和危险试剂（如正丁基锂），显著降低瑞舒伐他汀钙的生产成本，提高了生产安全性，非常适合工业化生产。

[0123] 下面结合具体实施，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

[0124] 本发明所用的原料或试剂，若无特别说明，均按常规方法制得或市售可得。优选



地,原料式 I 化合物可参考 CN101376647A 制备得到。侧链式 V 化合物可参考 Tetrahedron :Asymmetry, 18(20), 2454-2461, 2007 制备得到。

[0125] 实施例 1

[0126] 1.1 式 II 化合物的制备

[0127] 在反应瓶中加入式 I 化合物 (29.0g, 0.10mol)、二氯甲烷 300ml、三乙胺 (12.2g, 0.12mol), 降温至 0℃, 缓慢滴加入甲基磺酰氯 (12.5g, 0.11mol)。加完升至室温反应 4 小时。反应完, 加入 300ml 水, 搅拌 15 分钟。分层, 有机层依次用饱和氯化铵溶液、饱和食盐水各洗涤一次, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压浓缩至干得到白色固体 35.0g, 收率为 94.9%。MS (ESI) m/z : (M+H) = 369.4。

[0128] 1.2 式 III 化合物的制备

[0129] 在反应瓶中加入式 II 化合物 (35.0g, 0.095mol)、甲苯 350ml, 降温至 -10℃, 缓慢滴加 2mol/L 的二异丁基氢化铝 (DIBAL-H) 的甲苯溶液 95ml, 滴完继续反应 3 小时。反应完, 将反应混合液缓慢倒入 0.2N 稀盐酸溶液中, 搅拌 15 分钟。分层, 有机层依次用饱和碳酸氢钠溶液、水、饱和食盐水各洗涤一次, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压浓缩至干得到白色固体 29.6g, 收率 91.6%。MS (ESI) m/z : (M+H) = 341.4。

[0130] 1.3 式 IV 化合物的制备

[0131] 在反应瓶中, 加入式 III 化合物 (29.6g, 0.087mol)、二氯甲烷 200ml, 在室温下滴加 PBr<sub>3</sub> (14.1g, 0.052mol), 滴完再搅拌反应 1 小时。反应完, 倒入冰水中, 分层, 有机相用水洗, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压浓缩至干得到白色固体 33.1g, 收率 94.7%。MS (ESI) m/z : (M+H) = 404.3。

[0132] 1.4 式 VI 化合物的制备

[0133] 在反应瓶中加入式 IV 化合物 (33.1g, 0.082mol)、三苯基磷 (21.5g, 0.082mol)、二甲基亚砜 300ml, 室温下反应 2 小时。反应完, 加入式 V 化合物 (25.8g, 0.10mol), 无水碳酸钾 (13.5g, 0.098mol), 升温至 60℃ 反应 6-8 小时。反应完, 将反应混合物冷却至室温, 倒入水中, 搅拌 10 分钟, 分层, 有机相用饱和食盐水洗, 减压浓缩至干。粗品用 50% 的乙醇-水重结晶得到标题化合物 38.2g, 收率 82.3%。MS (ESI) m/z : (M+H) = 565.7。

[0134] 1.5 式 VII 化合物的制备

[0135] 在反应瓶中加入式 VI 化合物 (38.4g, 0.068mol)、二氧六环 400ml, 室温下滴加 0.5N 的稀硫酸 70ml, 反应 5 小时。反应完, 减压浓缩至干得到式 VII 化合物粗品 36.5g, 直接投下一步反应。

[0136] 1.6 式 VIII 化合物的制备

[0137] 在反应瓶中加入上一步得到的式 VII 化合物粗品 36.5g、乙酸正丁酯 300ml、N-甲基甲磺酰胺 (7.4g, 0.068mol), 回流反应 4 小时。反应完, 加入 300ml 水, 搅拌 15 分钟。分层, 有机层无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压浓缩至原体积的一半, 滴加入正己烷, 析出固体。过滤, 得到白色固体 27.0g, 收率 73.8%, HPLC 纯度 99.3%。MS (ESI) m/z : (M+H) = 538.6。

[0138] 1.7 瑞舒伐他汀钙的制备

[0139] 在反应瓶中加入式 VII 化合物 (26.8g, 0.050mol)、甲醇 200ml, 室温下加入 1N 氢氧化钠 52.5ml, 室温反应 5 小时。反应完, 用 1N 盐酸中和至 pH 7.0。蒸去甲醇, 降温至 15-20℃, 缓慢滴加 0.5mol/L 的氯化钙 110ml, 过滤, 冷水洗涤滤饼。干燥得到白色固体

22.0g。收率 87.9%，HPLC 纯度 99.7%。MS (ESI)  $m/z$  : (M+H) = 482.1。

[0140] 实施例 2

[0141] 2.1 式 II 化合物的制备

[0142] 在反应瓶中加入式 I 化合物 (15.0g, 0.052mol)、二氯甲烷 150ml、吡啶 (4.7g, 0.059mol)，降温至 0℃，缓慢滴加入甲基磺酰氯 (8.6g, 0.073mol)。加完升至室温反应 4 小时。反应完，加入 300ml 水，搅拌 15 分钟。分层，有机层依次用饱和氯化铵溶液、饱和食盐水各洗涤一次，无水  $MgSO_4$  干燥，减压浓缩至干得到白色固体 18.4g，收率为 96.7%。MS(ESI)  $m/z$  : (M+H) = 369.4。

[0143] 2.2 式 III 化合物的制备

[0144] 在反应瓶中加入式 II 化合物 (18.4g, 0.050mol)、甲苯 200ml，降温至 -10℃，缓慢滴加 2mol/L 的四氢铝锂的甲苯溶液 60ml，滴完继续反应 3 小时。反应完，将反应混合液缓慢倒入 0.2N 稀盐酸溶液中，搅拌 15 分钟。分层，有机层依次用饱和碳酸氢钠溶液、水、饱和食盐水各洗涤一次，无水  $MgSO_4$  干燥，减压浓缩至干得到白色固体 15.4g，收率 90.4%。MS (ESI)  $m/z$  : (M+H) = 341.4。

[0145] 2.3 式 IV 化合物的制备

[0146] 在反应瓶中，加入式 III 化合物 (15.4g, 0.045mol)、二氯甲烷 100ml，在室温下滴加  $PBr_3$  (13.5g, 0.050mol)，滴完再搅拌反应 1 小时。反应完，倒入冰水中，分层，有机相用水洗，无水  $MgSO_4$  干燥，减压浓缩至干得到白色固体 14.1g，收率 91.8%。MS (ESI)  $m/z$  : (M+H) = 404.3。

[0147] 2.4 式 VI 化合物的制备

[0148] 在反应瓶中加入式 IV 化合物 (14.1g, 0.041mol)、三苯基磷 (16.3g, 0.062mol)、二氧六环 150ml，室温下反应 2 小时。反应完，加入式 V 化合物 (12.9g, 0.050mol)、三乙胺 (10.2g, 0.10mol)，升温至 60℃ 反应 6-8 小时。反应完，将反应混合物冷却至室温，倒入水中，搅拌 10 分钟，分层，有机相用饱和食盐水洗，减压浓缩至干。粗品用 50% 的乙醇-水重结晶得到标题化合物 18.3g，收率 78.9%。MS (ESI)  $m/z$  : (M+H) = 565.7。

[0149] 2.5 式 VII 化合物的制备

[0150] 在反应瓶中加入式 VI 化合物 (18.6g, 0.033mol)、乙腈 200ml，室温下滴加 1N 的稀盐酸 40ml，反应 5 小时。反应完，减压浓缩至干得到式 VI 化合物粗品 17.2g，直接投下一步反应。

[0151] 2.6 式 VIII 化合物的制备

[0152] 在反应瓶中加入上一步得到的式 VII 化合物粗品 17.2g、乙酸正丁酯 150ml、N-甲基甲磺酰胺 (7.1g, 0.065mol)，回流反应 4 小时。反应完，加入 150ml 水，搅拌 15 分钟。分层，有机层无水  $MgSO_4$  干燥，减压浓缩至原体积的一半，滴加入正己烷，析出固体。过滤，得到白色固体 14.4g，收率 81.3%，HPLC 纯度 99.1%。MS (ESI)  $m/z$  : (M+H) = 538.6。

[0153] 2.7 瑞舒伐他汀钙的制备

[0154] 在反应瓶中加入式 VIII 化合物 (14.4g, 0.027mol)、乙腈 100ml，室温下加入 0.5N 氢氧化钠 30ml，室温反应 5 小时。反应完，用 0.5N 盐酸中和至 pH 7.0。蒸去乙腈，降温至 0-5℃，缓慢滴加 0.5mol/L 的氯化钙 56ml，过滤，冷水洗涤滤饼。干燥得到白色固体 11.4g。收率 85.7%，HPLC 纯度 99.6%。MS (ESI)  $m/z$  : (M+H) = 482.1。

[0155] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。