



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101190897 B

(45) 授权公告日 2011.05.11

(21) 申请号 200610129785.8

(22) 申请日 2006.11.30

(73) 专利权人 天津天士力集团有限公司

地址 300402 天津市北辰区新宜白大道辽河
东路 1 号

(72) 发明人 刘文峥 张广明

(51) Int. Cl.

C07D 239/42 (2006.01)

审查员 龙巧云

权利要求书 1 页 说明书 4 页

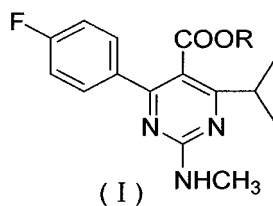
(54) 发明名称

一种 4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-甲胺基嘧啶-5-甲酸酯的合成方法

(57) 摘要

本发明提供了一种 4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-甲胺基嘧啶-5-甲酸酯的合成方法,该方法包括使用 4-氟苯甲醛、异丁酰基乙酸酯和甲基胍的盐,在氯化亚铜和碳酸氢盐催化作用下反应的步骤。该方法只需一个反应步骤,简单易行。

1. 通式 (I) 化合物的制备方法, 包括使用 4- 氟苯甲醛、异丁酰基乙酸酯和甲基胍的盐, 在氯化亚铜和碳酸氢盐催化作用下反应的步骤:



其中 R 是 C1 ~ C5 的烷基;

其中 4- 氟苯甲醛、异丁酰基乙酸酯和甲基胍的盐的摩尔比是 1 : 1 ~ 2 : 1.5 ~ 2.5。

2. 如权利要求 1 的制备方法, 其中 4- 氟苯甲醛、异丁酰基乙酸酯和甲基胍的盐的摩尔比是 1 : 1.2 : 1.75。

3. 如权利要求 2 的制备方法, 其中的 R 是甲基或者乙基。

4. 如权利要求 3 的制备方法, 其中所述的甲基胍的盐是盐酸甲基胍。

5. 如权利要求 3 的制备方法, 其中所述的碳酸氢盐是碳酸氢钠或碳酸氢钾。

6. 如权利要求 3 的制备方法, 其中反应中所用的溶剂是非质子极性溶剂。

7. 如权利要求 3 的制备方法, 其中甲基胍的盐、碳酸氢盐和氯化亚铜的摩尔比为 1 : 1 ~ 2.5 : 0.01 ~ 0.0001。

8. 如权利要求 7 的制备方法, 其中甲基胍的盐、碳酸氢盐和氯化亚铜的摩尔比为 1 : 1 : 0.006。

10. 如权利要求 3 的制备方法, 其中反应温度为 50 ~ 140℃。

一种 4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-甲胺基嘧啶-5-甲酸酯的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种瑞苏伐他汀的中间体的合成方法,具体涉及 4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-甲胺基嘧啶-5-甲酸酯的合成方法。

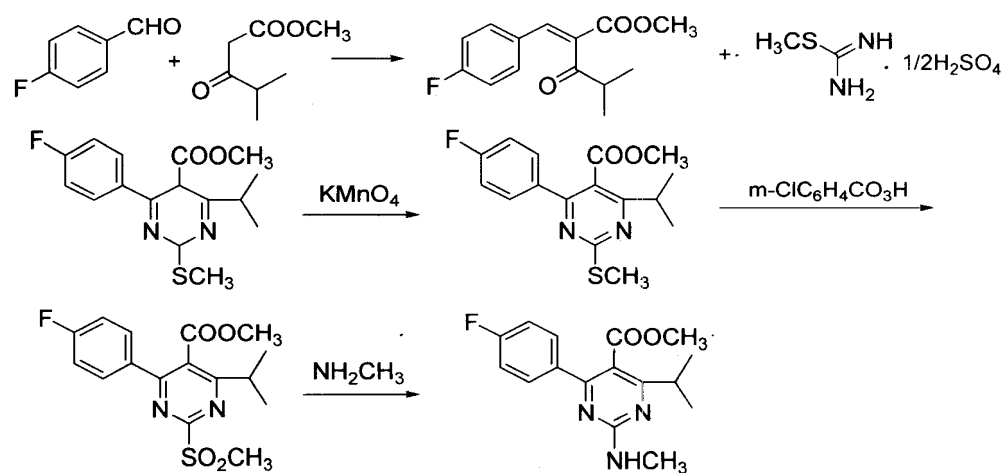
背景技术

[0002] 瑞苏伐他汀 (Rosuvastatine, superstatin) 为日本盐野义公司开发的降血脂药物,具有降低血液中胆固醇水平的作用,临床上用于心脑血管疾病的预防和治疗。与其他已上市的羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂相比,它的最大特点在于将低胆固醇的同时,具有较低的横纹肌溶解作用。

[0003] 瑞苏伐他汀的合成,目前已有一些报道。各方法间虽然有些差别,但整体上看,反应涉及的步骤和中间体还是有很多相似之处。4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-甲胺基嘧啶-5-甲酸甲酯或 4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-甲胺基嘧啶-5-甲酸乙酯就是众多重要的中间体之一。

[0004] 欧洲专利 EP 0521471 公开了以 4-氟苯甲醛和异丁酰基乙酸甲酯为原料先进行缩合反应、再与硫酸甲基异硫脲环合、经过脱氢、再经氧化和氨解,经过五步才能获得 4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-甲胺基嘧啶-5-甲酸甲酯的合成方法。合成路线如下:

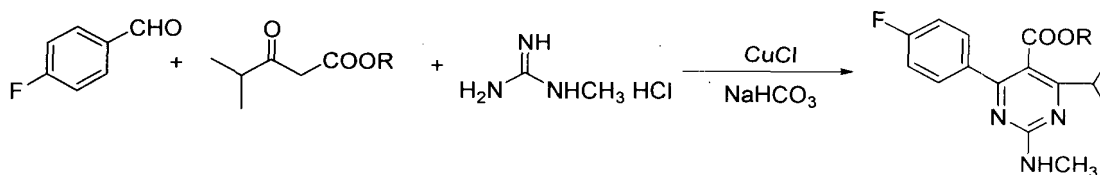
[0005]



发明内容

[0006] 本发明目的在于提供一种 4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-甲胺基嘧啶-5-甲酸酯的合成方法,该方法只需一步反应,简单易行,合成路线示意图如下:

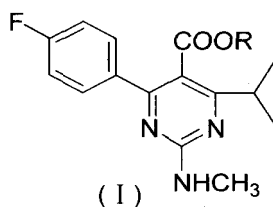
[0007]



[0008] 本发明的目的是通过如下技术方案实现的：

[0009] 通式 (I) 化合物的制备方法, 包括使用 4- 氟苯甲醛、异丁酰基乙酸酯和甲基胍的盐, 在氯化亚铜和碳酸氢盐催化作用下反应的步骤。

[0010]



[0011] 其中 R 是 C1 ~ C5 的烷基。

[0012] 本发明中 C1 ~ C5 的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、戊基、异戊基、新戊基, 优选甲基或乙基。

[0013] 本发明中所用的甲基胍的盐优选盐酸甲基胍和硫酸甲基胍, 最优选盐酸甲基胍。

[0014] 本发明中所用的碱是碳酸氢钠或碳酸氢钾。

[0015] 本发明的方法, 其中反应中所用的溶剂是非质子极性溶剂, 例如二甲基亚砜或 N, N- 二甲基甲酰胺, 优选 N, N- 二甲基甲酰胺。

[0016] 本发明的方法, 其中 4- 氟苯甲醛、异丁酰基乙酸酯和甲基胍的盐的摩尔比是 1 : 1 ~ 2 : 1.5 ~ 2.5。优选为 1 : 1.2 : 1.75。盐酸甲基胍、碳酸氢钠和氯化亚铜的摩尔比为 1 : 1 ~ 2.5 : 0.01 ~ 0.0001。优选为 1 : 1 : 0.006。

[0017] 本发明的方法, 反应温度为 50 ~ 140℃。优选为 80℃。

[0018] 本发明的方法, 还包括进一步纯化所合成的通式 (I) 化合物的步骤, 该纯化方法可以是任何本领域常规的纯化方法, 例如可以在反应完毕后, 冷却, 加入有机溶剂, 例如乙酸乙酯, 分出有机层, 水层用有机溶剂, 例如乙酸乙酯提取, 有机层用饱和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。过滤, 浓缩, 硅胶柱层析得产品。

[0019] 本发明的合成方法, 只经过一步反应就完成, 简单易行, 可以大大节省人力、设备和时间。

具体实施方式

[0020] 实施例 1

[0021] 4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基-2- 甲胺基嘧啶-5- 甲酸甲酯的制备

[0022] 将 4- 氟苯甲醛 12.4g (0.1mol)、异丁酰基乙酸甲酯 17.3g (0.12mol) 溶于 100ml N, N 二甲基甲酰胺中, 加入盐酸甲基胍 19.2g (0.175mol)、氯化亚铜 0.1g、碳酸氢钠 14.7g (0.175mol), 加热于 80℃ 反应 10 小时。反应完毕, 冷却, 加水 30ml, 加入乙酸乙酯 200ml, 分出有机层, 水层用乙酸乙酯提取 50ml X 3, 乙酸乙酯层用饱和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。过滤, 浓缩, 以三氯甲烷为展开剂, 硅胶柱层析, 得产品 8.6g。

[0023] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.20(d,6H) ;3.0(d,3H) ;3.1(m,1H) ;3.58(s,3H) ;5.38(s,1H) ;7.07(m,2H) ;7.56(m,2H)

[0024] 实施例 2

[0025] 4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-甲氨基嘧啶-5-甲酸甲酯的制备

[0026] 将 4-氟苯甲醛 12.4g(0.1mol)、异丁酰基乙酸甲酯 14.4g(0.1mol) 溶于 100ml 二甲基亚砜中,加入盐酸甲基胍 16.4g(0.15mol)、氯化亚铜 0.01g、碳酸氢钾 15g(0.15mol),加热于 50℃ 反应 13 小时。反应完毕,冷却,加水 30ml,加入乙酸乙酯 200ml,分出有机层,水层用乙酸乙酯提取 50mlX3,乙酸乙酯层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥。过滤,浓缩,以三氯甲烷为展开剂,硅胶柱层析,得产品 6.2g。

[0027] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.20(d,6H) ;3.0(d,3H) ;3.1(m,1H) ;3.58(s,3H) ;5.38(s,1H) ;7.07(m,2H) ;7.56(m,2H)

[0028] 实施例 3

[0029] 4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-甲氨基嘧啶-5-甲酸甲酯的制备

[0030] 将 4-氟苯甲醛 12.4g(0.1mol)、异丁酰基乙酸甲酯 28.8g(2mol) 溶于 100mlN,N-二甲基甲酰胺中,加入盐酸甲基胍 27.39g(0.25mol)、氯化亚铜 0.99g、碳酸氢钠 25.2g(0.3mol),加热于 140℃ 反应 9 小时。反应完毕,冷却,加水 30ml,加入乙酸乙酯 200ml,分出有机层,水层用乙酸乙酯提取 50mlX3,乙酸乙酯层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥。过滤,浓缩,以三氯甲烷为展开剂,硅胶柱层析,得产品 7.3g。

[0031] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.20(d,6H) ;3.0(d,3H) ;3.1(m,1H) ;3.58(s,3H) ;5.38(s,1H) ;7.07(m,2H) ;7.56(m,2H)

[0032] 实施例 4

[0033] 4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-甲氨基嘧啶-5-甲酸乙酯的制备

[0034] 将 4-氟苯甲醛 12.4g(0.1mol)、异丁酰基乙酸乙酯 19.0g(0.12mol) 溶于 100ml 二甲基亚砜中,加入盐酸甲基胍 19.2g(0.175mol)、氯化亚铜 0.1g、碳酸氢钠 14.7g,加热于 80℃ 反应 12 小时。反应完毕,冷却,加水 30ml,加入乙酸乙酯 200ml,分出有机层,水层用乙酸乙酯提取 50mlX3,乙酸乙酯层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥。过滤,浓缩,以三氯甲烷为展开剂,硅胶柱层析,得产品 7.8g。

[0035] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$:1.01(t,3H) ;1.25(d,6H) ;2.97(s,3H) ;3.20(m,1H) ;4.06(q,2H) ;7.09(m,2H) ;7.57(m,2H)

[0036] 实施例 5

[0037] 4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-甲氨基嘧啶-5-甲酸乙酯的制备

[0038] 将 4-氟苯甲醛 12.4g(0.1mol)、异丁酰基乙酸乙酯 15.8g(0.1mol) 溶于 100mlN,N-二甲基甲酰胺中,加入盐酸甲基胍 16.4g(0.15mol)、氯化亚铜 0.01g、碳酸氢钠 12.6g(0.15mol),加热于 50℃ 反应 12 小时。反应完毕,冷却,加水 30ml,加入乙酸乙酯 200ml,分出有机层,水层用乙酸乙酯提取 50mlX3,乙酸乙酯层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥。过滤,浓缩,以三氯甲烷为展开剂,硅胶柱层析,得产品 5.8g。

[0039] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$:1.01(t,3H) ;1.25(d,6H) ;2.97(s,3H) ;3.20(m,1H) ;4.06(q,2H) ;7.09(m,2H) ;7.57(m,2H)

[0040] 实施例 6

[0041] 4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-甲氨基嘧啶-5-甲酸乙酯的制备

[0042] 将 4-氟苯甲醛 12.4g (0.1mol)、异丁酰基乙酸乙酯 31.6g (0.2mol) 溶于 100ml 二甲基亚砜中, 加入盐酸甲基胍 27.39g (0.25mol)、氯化亚铜 0.99g、碳酸氢钾 30g (0.3mol), 加热于 140℃ 反应 12 小时。反应完毕, 冷却, 加水 30ml, 加入乙酸乙酯 200ml, 分出有机层, 水层用乙酸乙酯提取 50mlX3, 乙酸乙酯层用饱和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。过滤, 浓缩, 以三氯甲烷为展开剂, 硅胶柱层析, 得产品 6.9g。

[0043] ^1H NMR (CDCl_3) : 1.01 (t, 3H) ; 1.25 (d, 6H) ; 2.97 (s, 3H) ; 3.20 (m, 1H) ; 4.06 (q, 2H) ; 7.09 (m, 2H) ; 7.57 (m, 2H)