



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102617481 A

(43) 申请公布日 2012. 08. 01

(21) 申请号 201210069448. X

(22) 申请日 2012. 03. 16

(71) 申请人 湖南欧亚生物有限公司

地址 410000 湖南省长沙市浏阳生物医药园
山地街

(72) 发明人 林开朝

(51) Int. Cl.

C07D 239/42 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

一种瑞舒伐他汀钙的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种瑞舒伐他汀钙的制备方法,通过合成一种重要的中间体【4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(N-甲基-N-甲磺酰基氨基)嘧啶-5-基】甲醇(化合物IV)然后制备化合物制备瑞舒伐他汀钙(化合物I)的方法。本发明方法原料易得、立体选择性好、收率较高、适合工业化生产。

1. 一种瑞舒伐他汀钙的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1)反应瓶中加入化合物V和乙酸丁酯,搅拌下,冷却至10℃,加入硼氢化钠,继续在该温度下搅拌20--40分钟,然后降至0-5℃,慢慢滴加三氟化硼乙醚溶液,滴加完毕后,恢复室温反应5--7小时,反应结束后,降至5℃,慢慢滴加2mol/l氢氧化钠水溶液,至PH=6-7,继续搅拌20--40分钟,静置,反应液分层,水层再用乙酸丁酯萃取,合并有机层,用饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,得到粗品,用甲苯和石油醚重结晶,得到化合物IV;

(2)反应瓶中加入化合物IV、乙酸乙酯和催化剂4-甲氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶氧自由基,搅拌下,滴加次氯酸钠水溶液,滴加完毕,室温搅拌1--2小时,反应结束后,过滤,滤液分层,水层再用乙酸乙酯萃取,合并有机层,再用饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,残余物用甲苯和乙酸乙酯重结晶,得到化合物II;

(3)反应瓶中加入化合物VI、亚磷酸三甲酯和甲苯,回流反应过夜,反应结束后,浓缩除去甲苯和未反应完全的亚磷酸三甲酯,得到化合物III的粗品,可直接投入下步反应;氮气保护下,反应瓶中加入化合物III和无水四氢呋喃,搅拌下,分批加入氢化钠,加料完毕,室温搅拌20--40分钟,然后冷却至5℃,滴加溶有化合物II的四氢呋喃溶液,滴加完毕,回流反应4--6小时,反应结束后,将反应液倾入到冰水中,搅拌10--20分钟,分层,水层再用乙酸乙酯萃取,合并有机层,用饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩至干,残余物加入异丙醇重结晶,得到化合物VII;

(4)反应瓶中加入化合物VII和四氢呋喃,搅拌下,滴加4N盐酸,滴加完毕,室温搅拌反应2--4小时,反应结束后,反应液冷却至0℃,慢慢滴加2mol/l氢氧化钠水溶液至PH=6,然后加入二氯甲烷萃取,二氯甲烷层再用水洗,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,残余物加入异丙醚搅洗,得到固体,得到的固体再用乙醇和水重结晶,得到白色固体,即化合物VIII;

(5)反应瓶中加入化合物VIII和无水乙醇,冷却至5℃,加入氢氧化钠水溶液,保持该温度搅拌反应1--3小时,然后滴加氯化钙的水溶液,滴加完毕,继续搅拌反应过夜,抽滤,滤饼用水洗涤,干燥,即得到化合物I,即瑞舒伐他汀钙。

2. 一种瑞舒伐他汀钙的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:所述的化合物V与硼氢化钠摩尔比为1.00:1.50-1.00:2.50;化合物V与三氟化硼乙醚溶液的摩尔比为1.00:2.00-1.00:3.00。

3. 一种瑞舒伐他汀钙的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:所述的化合物IV与催化剂的摩尔比为1.00:0.01-1.00:0.05,化合物IV与次氯酸钠水溶液的摩尔比为1.00:3.00-1.00:5.00;化合物VI与亚磷酸三甲酯的摩尔比为1.00:2.00-1.00:5.00;化合物II与化合物III的摩尔比为1.00:1.00-1.00:0.80,化合物III与氢化钠的摩尔比为1.00:1.10-1.00:1.50;化合物VII与盐酸的摩尔比为1.00:3.00-1.00:10.00;化合物VIII与氢氧化钠的摩尔比为1.00:1.00-1.00:1.10;化合物VIII与氯化钙的摩尔比为1.00:0.50-1.00:0.60。

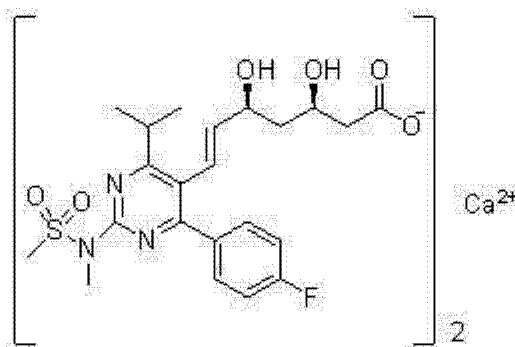
一种瑞舒伐他汀钙的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,具体涉及一种瑞舒伐他汀钙的制备方法。

背景技术

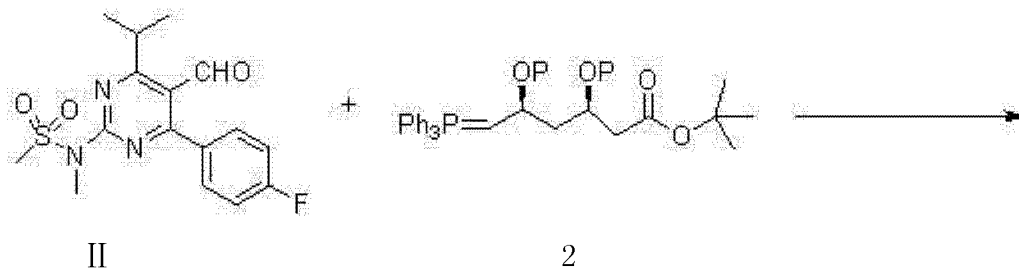
[0002] 瑞舒伐他汀钙(Rosuvastatin calcium), 化学名为(+)-(3R,5S)-7-【4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(N-甲基-N-甲磺酰基氨基)嘧啶-5-基】-3,5-二羟基-6-(E)-庚烯酸钙,是日本盐野义(大阪Shionogi公司)研制开发,1998年4月转让给英国AstraZeneca公司,2003年8月被美国FDA批准上市。瑞舒伐他汀钙可降低升高的LDL-胆固醇、总胆固醇、甘油三酸酯和ApoB,增加HDL-胆固醇。从已有的临床验证结果和同类产品的比较两方面来看,瑞舒伐他汀钙具有高效、低度、副作用小等优点,被称为“超级他汀”,是迄今为止最强效的降血脂药物,市场前景非常好。

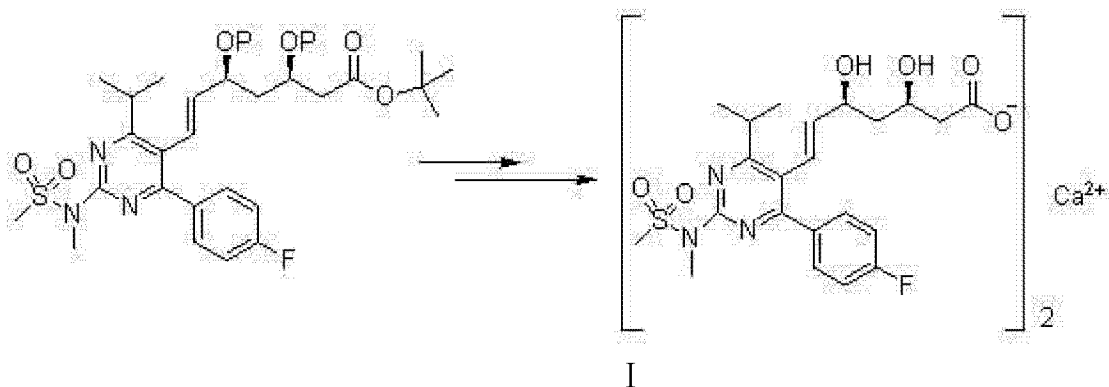


[0003] I

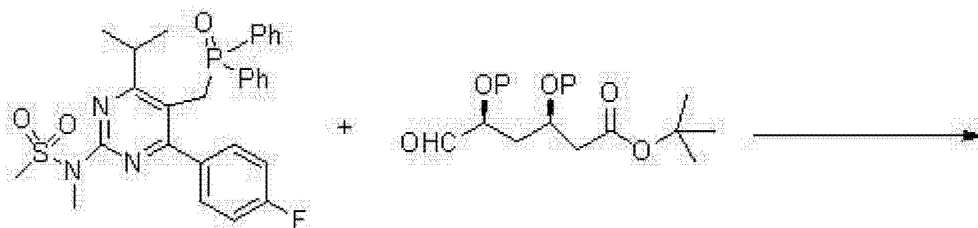
目前关于瑞舒伐他汀钙的合成方法研究的很多,都是采用母核嘧啶衍生物和支链部分通过 Wittig Reaction 或者 Wittig-Horner Reaction 将二者结合起来,然后再脱除保护基,最后水解成盐,得到瑞舒伐他汀钙。概括起来有以下两类:

第一类方法:

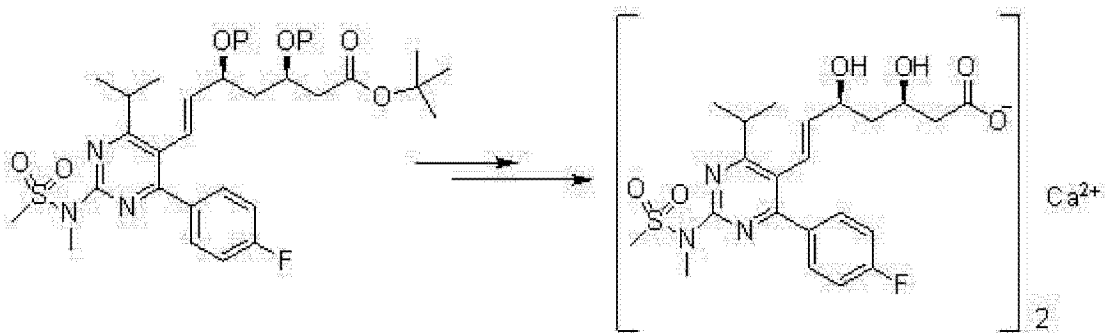




第二类方法：



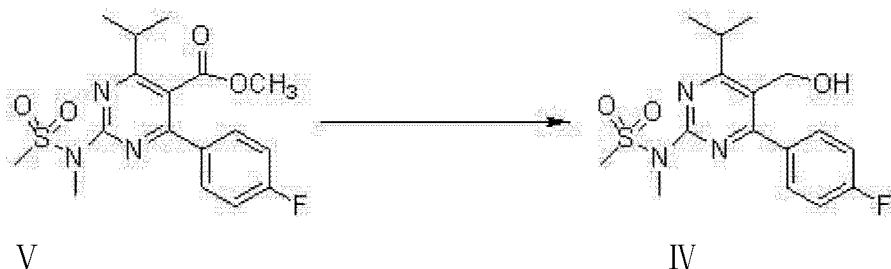
5



5

I

上述两类方法用到的中间体化合物 II 和化合物 4 都需要用到共同的一个中间体 IV，即【4-（4-氟苯基）-6-异丙基-2-（N-甲基-N-甲磺酰基氨基）嘧啶-5-基】甲醇，而该化合物的合成都是采用下面的方法：



采用的还原剂是而异丁基氢化铝 (DIBAL-H) 或者二氢双 (2-甲氧乙氧基) 铝酸钠 (Red-Al)，这两种还原剂价格都比较高，因此使得化合物 IV 的成本高。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于克服现有技术中的不足,提供一种瑞舒伐他汀钙的制备方法。

[0005] 一种瑞舒伐他汀钙的制备方法,包括以下步骤:

(1)反应瓶中加入化合物V和乙酸丁酯,搅拌下,冷却至10℃,加入硼氢化钠,继续在该温度下搅拌20--40分钟,然后降至0-5℃,慢慢滴加三氟化硼乙醚溶液,滴加完毕后,恢复室温反应5--7小时,反应结束后,降至5℃,慢慢滴加2mol/l氢氧化钠水溶液,至PH=6-7,继续搅拌20--40分钟,静置,反应液分层,水层再用乙酸丁酯萃取,合并有机层,用饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,得到粗品,用甲苯和石油醚重结晶,得到化合物IV;

(2)反应瓶中加入化合物IV、乙酸乙酯和催化剂4-甲氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶氧自由基,搅拌下,滴加次氯酸钠水溶液,滴加完毕,室温搅拌1--2小时,反应结束后,过滤,滤液分层,水层再用乙酸乙酯萃取,合并有机层,再用饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,残余物用甲苯和乙酸乙酯重结晶,得到化合物II;

(3)反应瓶中加入化合物VI、亚磷酸三甲酯和甲苯,回流反应过夜,反应结束后,浓缩除去甲苯和未反应完全的亚磷酸三甲酯,得到化合物III的粗品,可直接投入下步反应;氮气保护下,反应瓶中加入化合物III和无水四氢呋喃,搅拌下,分批加入氢化钠,加料完毕,室温搅拌20--40分钟,然后冷却至5℃,滴加溶有化合物II的四氢呋喃溶液,滴加完毕,回流反应4--6小时,反应结束后,将反应液倾入到冰水中,搅拌10--20分钟,分层,水层再用乙酸乙酯萃取,合并有机层,用饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩至干,残余物加入异丙醇重结晶,得到化合物VII;

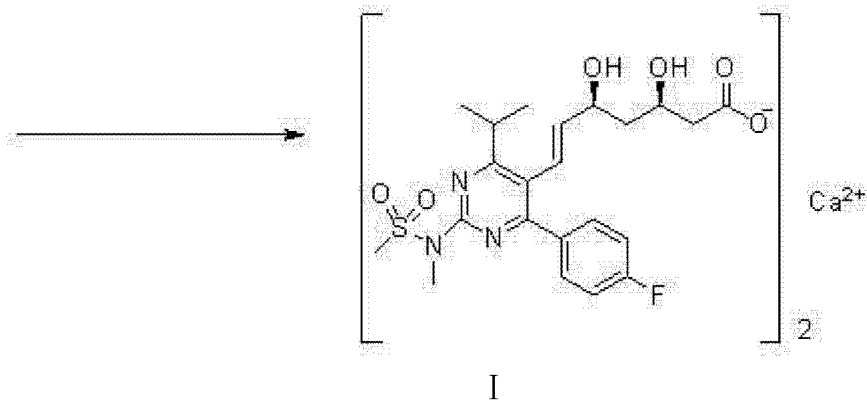
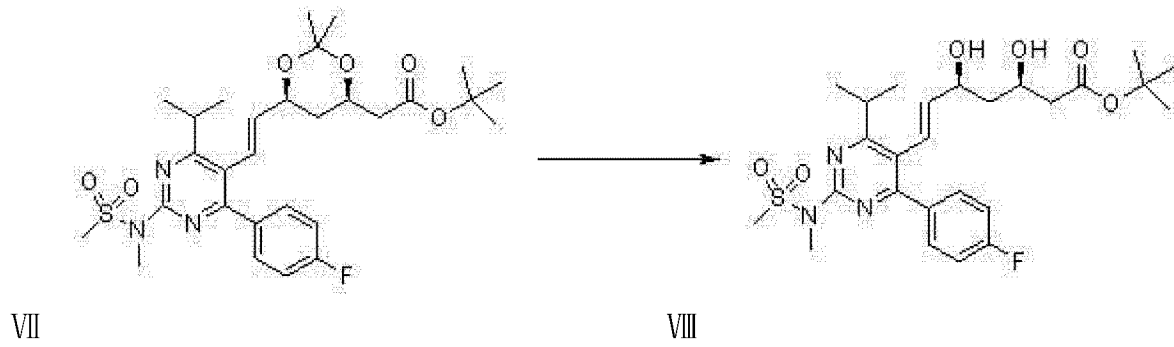
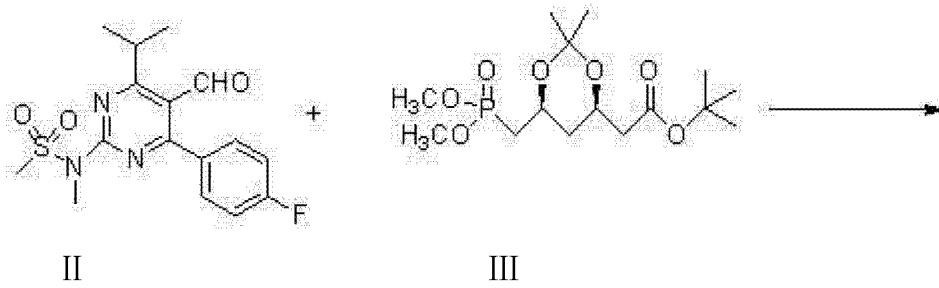
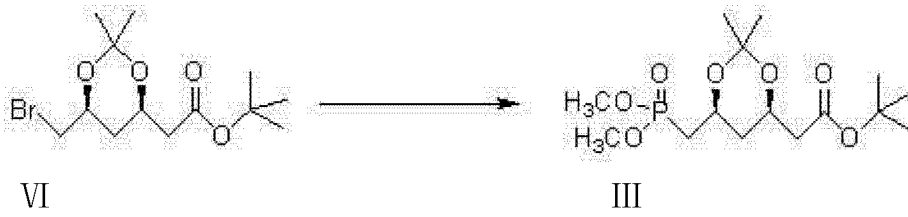
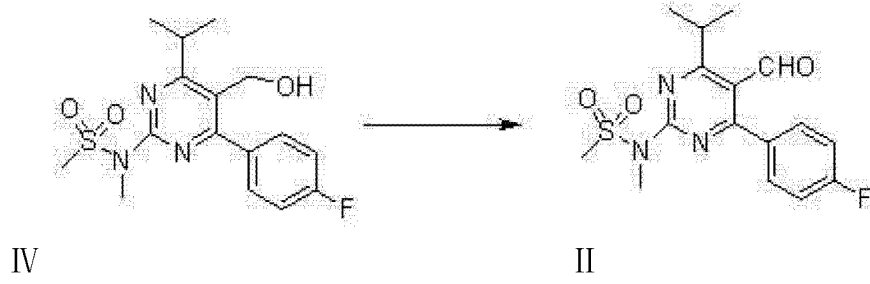
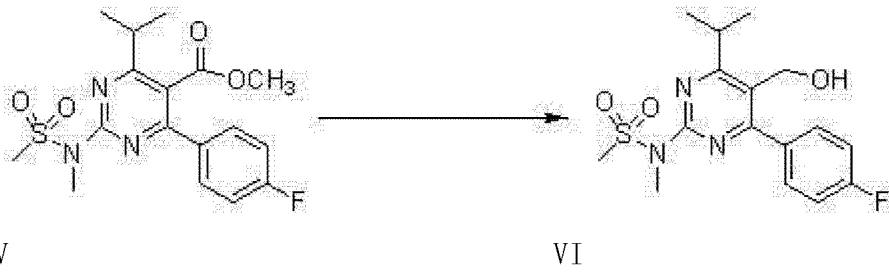
(4)反应瓶中加入化合物VII和四氢呋喃,搅拌下,滴加4N盐酸,滴加完毕,室温搅拌反应2--4小时,反应结束后,反应液冷却至0℃,慢慢滴加2mol/l氢氧化钠水溶液至PH=6,然后加入二氯甲烷萃取,二氯甲烷层再用水洗,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,残余物加入异丙醚搅洗,得到固体,得到的固体再用乙醇和水重结晶,得到白色固体,即化合物VIII;

(5)反应瓶中加入化合物VIII和无水乙醇,冷却至5℃,加入氢氧化钠水溶液,保持该温度搅拌反应1--3小时,然后滴加氯化钙的水溶液,滴加完毕,继续搅拌反应过夜,抽滤,滤饼用水洗涤,干燥,即得到化合物I,即瑞舒伐他汀钙。

[0006] 在本发明中,所述的化合物V与硼氢化钠摩尔比为1.00:1.50-1.00:2.50;化合物V与三氟化硼乙醚溶液的摩尔比为1.00:2.00-1.00:3.00。

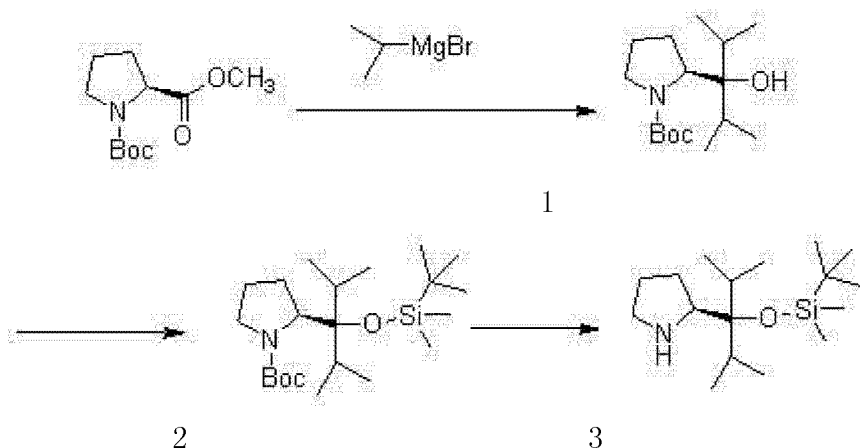
[0007] 在本发明中,所述的化合物IV与催化剂的摩尔比为1.00:0.01-1.00:0.05,化合物IV与次氯酸钠水溶液的摩尔比为1.00:3.00-1.00:5.00;化合物VI与亚磷酸三甲酯的摩尔比为1.00:2.00-1.00:5.00;化合物II与化合物III的摩尔比为1.00:1.00-1.00:0.80,化合物III与氢化钠的摩尔比为1.00:1.10-1.00:1.50;化合物VII与盐酸的摩尔比为1.00:3.00-1.00:10.00;化合物VIII与氢氧化钠的摩尔比为1.00:1.00-1.00:1.10;化合物VIII与氯化钙的摩尔比为1.00:0.50-1.00:0.60。

[0008] 一种瑞舒伐他汀钙的制备方法,其制备方法用化学方程式表示为:



本发明还公布了中间体的合成：

手性催化剂(s)- α , α -二异丙基二甲基叔丁基硅氧基脯氨酸的合成：



有益效果：

本发明有以下有益特点：

(1) 化合物IV的合成,采用硼氢化钠 / 三氟化硼乙醚溶液体系还原,比现有的还原方法操作简单、条件温和、原料价格便宜；

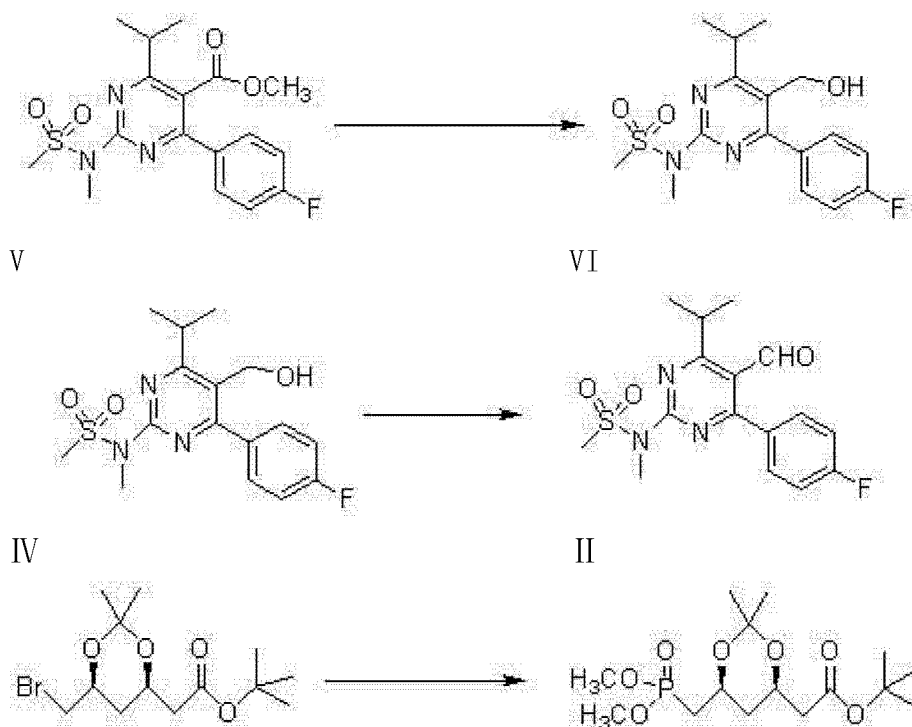
(2) 化合物II的合成采用催化剂催化下,用次氯酸钠水溶液做氧化剂,相比现有技术采用的PCC氧化剂(三氧化铬 / 吡啶) 或者吡啶 / 三氧化硫污染小、操作简单；

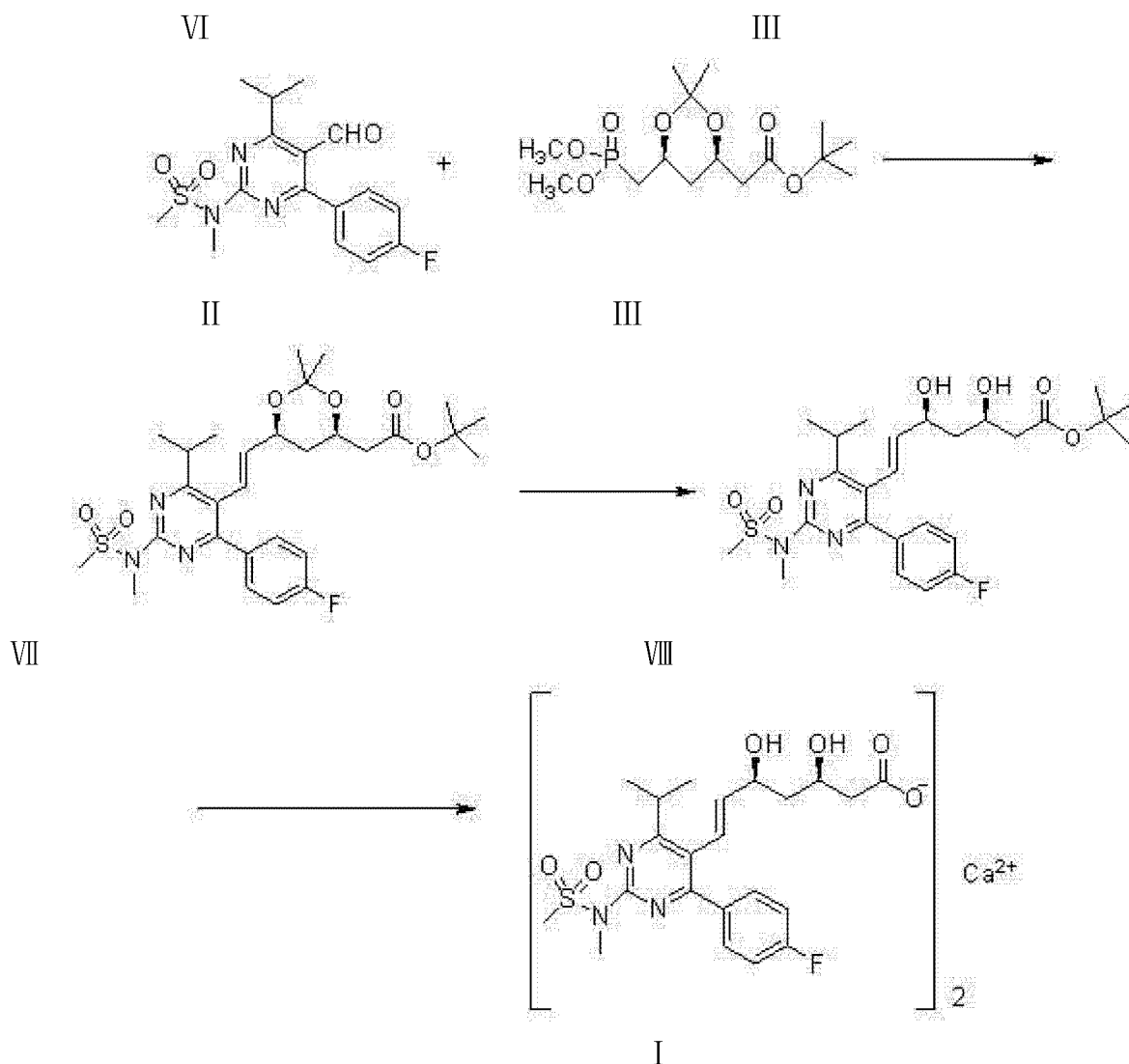
(3) 整个过程分离操作简单、适合工业化生产。

具体实施方式

[0009] 为了使本发明的技术手段、创作特征、工作流程、使用方法达成目的与功效易于明白了解,下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。

[0010]





化合物V和化合物VI可以直接购买或者参考已有文献报道合成。

[0011] 化合物IV的合成：

反应瓶中加入 762 克化合物V (2.00mol)和乙酸丁酯 2500 毫升,搅拌下,冷却至 10℃,分批加入 152 克硼氢化钠(4.00mol),继续在该温度下搅拌 30 分钟,然后降至 0-5℃,慢慢滴加 1434.8 克 46% 的三氟化硼乙醚溶液 (5.00mol),滴加完毕后,恢复室温反应 6 小时,反应结束后,降至 5℃,慢慢滴加 2mol/l 氢氧化钠水溶液,至 PH=6-7,继续搅拌 30 分钟,静置,反应液分层,水层再用 1200 毫升乙酸丁酯萃取,合并有机层,用 2000 毫升饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,得到粗品,用甲苯和石油醚重结晶,得到 587.2 克白色固体,即化合物IV,收率 :83.17% (以化合物V 计算)。

[0012] 熔点 :145.1-146.0℃。

[0013] 化合物II的合成：

反应瓶中加入 353 克化合物IV (1.00mol)、2000 毫升乙酸乙酯和 5.58 克催化剂 4- 甲氧基 -2, 2, 6, 6- 四甲基哌啶氧自由基 (0.03mol),搅拌下,滴加 2980 克 10% 的次氯酸钠水溶液 (4.00mol),滴加完毕,室温搅拌 1 小时,反应结束后,过滤,滤液分层,水层再用 1000 毫升乙酸乙酯萃取,合并有机层,再用饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,残余物用甲苯和乙酸乙酯重结晶,得到 310.2 克白色固体,即化合物II,收率 :

88.38% (以化合物IV计算)。

[0014] 熔点:186.3-187.1℃。

[0015] 化合物III的合成:

反应瓶中加入 322 克化合物VI(1.00mol)、372 克亚磷酸三甲酯(3.00mol)和 2000 毫升甲苯,回流反应过夜,反应结束后,浓缩除去甲苯和未反应完全的亚磷酸三甲酯,得到 355.1 克化合物III的粗品,可直接投入下步反应;

化合物VII的合成:

氮气保护下,反应瓶中加入上步制备的 355.1 克粗品化合物III和 1500 毫升

无水四氢呋喃,搅拌下,分批加入 48 克 60% 的氢氧化钠(1.20mol),加料完毕,室温搅拌 30 分钟,然后冷却至 5℃,滴加溶有 358.0 克化合物II(1.02mol)

的 1000 毫升四氢呋喃溶液,滴加完毕,回流反应 5 小时,反应结束后,将反应液倾入到 3000 毫升冰水中,搅拌 15 分钟,分层,水层再用 1200 毫升乙酸乙酯萃取,合并有机层,用饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩至干,残余物加入异丙醇重结晶,得到 509.2 克类白色固体,即化合物VII,收率:88.25% (以化合物VI计算)。

[0016] 熔点:152.1-153.0℃。

[0017] 化合物VIII的合成:

反应瓶中加入 288.5 克化合物VII(0.50mol)和 500 毫升四氢呋喃,搅拌下,滴加 625 毫升 4N 盐酸,滴加完毕,室温搅拌反应 3 小时,反应结束后,反应液冷却至 0℃,慢慢滴加 2mol/l 氢氧化钠水溶液至 PH=6,然后加入 2000 毫升二氯甲烷萃取,二氯甲烷层再用 800 毫升水洗,最后用无水硫酸钠干燥;过滤,滤液浓缩至干,残余物加入异丙醚搅洗,得到固体,得到的固体再用乙醇和水重结晶,得到 255.4 克白色固体,即化合物VIII,收率:95.12% (以化合物VII计算)。

[0018] 化合物 I 即瑞舒伐他汀钙的制备:

反应瓶中加入 429.6 克化合物VIII(0.80mol)和 300 毫升乙醇,冷却至 5℃,加入 420 毫升 2.0mol/l 的氢氧化钠水溶液,保持该温度搅拌反应 2 小时,然后滴加溶有 45.3 克氯化钙的水溶液 250 毫升,滴加完毕,继续搅拌反应过夜,抽滤,滤饼用水洗涤,干燥,得到 382.1 克白色固体,即化合物 I,即瑞舒伐他汀钙,收率:95.43% (以化合物VIII计算)。

[0019] e. e:99.4%

HPLC:99.1% (外标法)。

[0020] 以上显示和描述了本发明的基本原理和主要特征和本发明的优点。本行业的技术人员应该了解,本发明不受上述实施例的限制,上述实施例和说明书中描述的只是说明本发明的原理,在不脱离本发明精神和范围的前提下,本发明还会有各种变化和改进,这些变化和改进都落入要求保护的本发明范围内。本发明要求保护范围由所附的权利要求书及其等效物界定。