[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D309/30

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 02127086.4

[45] 授权公告日 2005 年 3 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1193022C

[22] 申请日 2002.7.29 [21] 申请号 02127086.4

[30] 优先权

[32] 2001.8.27 [33] KR [31] 0051796/2001

[71] 专利权人 第一制糖株式会社

地址 韩国汉城

[72] 发明人 李光赫 金镇玩 尹明植 崔光道 李相昊 赵烘爽

审查员 韩 涛

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 黄 健

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 在制备他汀类的过程中的内酯化方法

[57] 摘要

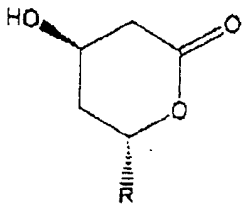
本发明涉及制备洛伐他汀和辛伐他汀的方法，包括(1)在存在脱水剂但没有酸催化剂的条件下，通氮进行美伐酸及其类似化合物的内酯化步骤；然后(2)高温下生成结晶的步骤。 在本发明的方法中，可以高产量产出高纯度的洛伐他汀和辛伐他汀，特别是可以显著降低作为副反应产物生成的杂二聚物的量。 因此，本发明的方法便利而经济。

ISSN1008-4274

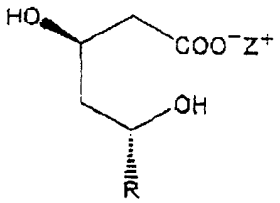
知识产权出版社出版

1、一种制备式 1 化合物的方法，包括（1）在存在脱水剂和溶剂但没有酸催化剂的条件下，通氮并在回流温度下进行式 2 化合物内酯化的步骤，其中所述脱水剂选自由硫酸镁、硫酸钠、氯化钙和分子筛组成的组，所述溶剂选自由甲苯、醋酸乙酯、醋酸异丙酯、乙腈、丙酮、二氯乙烷和氯仿组成的组；然后（2）将内酯产物制备成结晶的步骤；

式 1

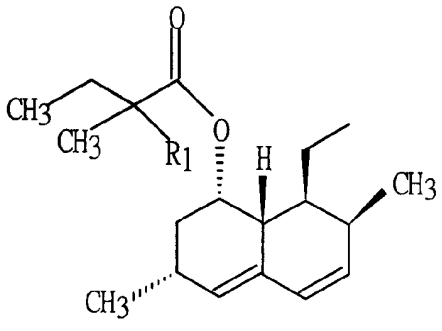


式 2



其中 Z 是氢或铵，R 是式 3 的原子团，R_1 是 H 或 CH_3，

式 3



。

2、根据权利要求 1 所述的化合物的制备方法，其中脱水剂的用量范围是每 1 摩尔式 2 化合物用 1-2 当量的脱水剂。

3、根据权利要求 1 所述的化合物的制备方法，其中用于结晶化的溶剂是选自水、乙醇、异丙醇、正己烷、环己烷、甲苯、醋酸乙酯、醋酸异丙酯、乙腈、丙酮、二氯乙烷和氯仿的一种或多种溶剂。

4、根据权利要求 3 所述的化合物的制备方法，其中用于结晶化的溶剂是含有 8-10 重量份水和 6.3-7.9 重量份乙醇的混合溶剂，或是含有 1.7-2.6 重量份甲苯和 14.8-16.3 重量份环己烷的混合溶剂，用于一重量份的式 2 化合物。

5、根据权利要求 1 所述的化合物的制备方法，其中结晶过程在 30 - 40℃的温度范围中进行。

在制备他汀类的过程中的内酯化方法

技术领域

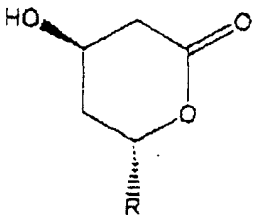
本发明涉及美伐(mevinic)酸及其类似物的内酯化方法。特别地，本发明涉及制备高产量洛伐他汀（lovastatin）和辛伐他汀(simvastatin)的方法，此方法包括（1）在通氮气并使用脱水剂，而没有酸催化剂的条件下进行美伐酸及其类似化合物的内酯化；然后（2）高温下生成结晶。

背景技术

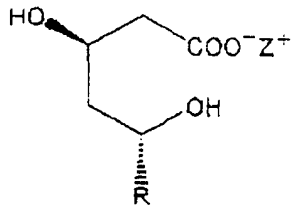
高胆固醇血症被认为是造成局部缺血性心血管疾病，例如动脉硬化的最主要的危险因素之一。用胆汁酸多价螯合剂来治疗这些疾病。它们有一定效果，但必须大剂量服用，即一次服用几克，而这种药并不那么可口。

现在，洛伐他汀和辛伐他汀及洛伐他汀的类似化合物作为高效的抗高胆固醇血症的治疗药品可以在市场上买到。它们抑制阻止胆固醇生物合成的 HMG-CoA 还原酶。据报道，这种被称为他汀类（Statins）的化合物以一种开环结构的双羟基酸的形式存在，如式 2 所示，或以一种内酯形式存在，如式 1 所示。

式 1

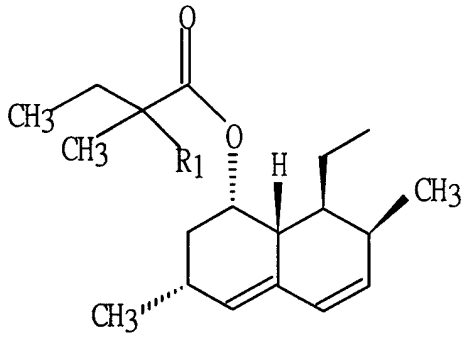


式 2



其中 Z 表示氢、铵或金属阳离子，R 是式 3 中的原子团，R_1 是 H 或 CH_3。

式 3



他汀被认为在双羟基酸的形式下具有生理学活性，但通常以内酯形式被患者服用。因此有必要发展一种有效的方法来高产量地进行内酯化。由于内酯化过程是一个平衡过程，为了产出高产量的内酯化物应该使用特定的方法使这种平衡向内酯方向移动，如反应式 1 所示。

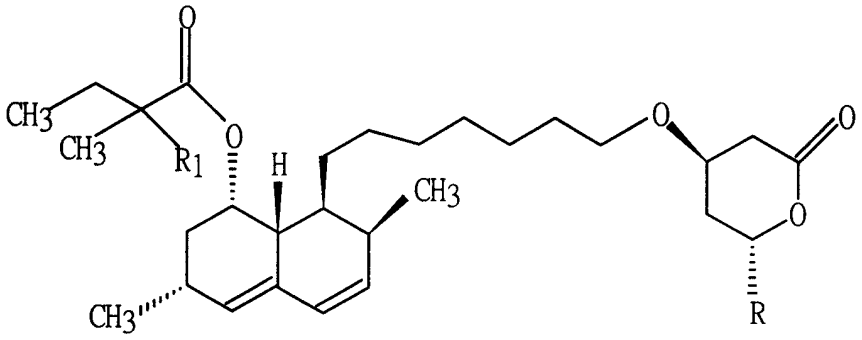
反应式 1

双羟基酸（或它的铵盐）⇔ 内酯+H_2O (+NH_3)

在美国专利 No. 4,820,850 中，用共沸点蒸馏或通氮来从这一反应的反应混合物中清除副反应产物（水或胺水），以使内酯化能几乎完全完成。但这一方法存在几个缺点。准确地说，羟基酸基质作为酸性催化剂会降低反应速率，根据基质的消耗程度，反应时间会延长而生成的副反应产物也会增加。在这样的反应条件下，一种反应产物，3-羟基内酯，会在延长期间内与游离酸反应。结果，通过 3-羟基内酯的 3-羟基基团的酯化作用生

成了杂二聚物，游离酸的量也会增加，如式 1a 所示。

式 1a



其中，R 和 R_1 的定义同上。

在存在这种杂二聚物的情况下，内酯产物的总产量和纯度会降低。因此在使用之前很大程度地稀释反应产物以减少杂二聚物的形成。但这对于反应的效能来说也是不利的。

此外，韩国专利公开 No. 97-11286 披露了另一种制备内酯的过程。这一过程包括在易与水混合的有机溶剂（特别是醋酸介质）和强酸催化剂中处理美伐酸及其类似物的游离羟基酸或胺或金属盐衍生物，溶剂显示了羟基酸和内酯之间有足够的溶解度差异。在建立自由羟基酸-内酯间的平衡后，加入足量的水使内酯从反应介质中完全结晶。但在这种方法中，强酸如甲磺酸、氯酸、硫酸、三氟醋酸和类似的酸要在 1.2－1.5M 间使用，也必须大量使用强碱以中和溶液。因此这一方法并不适用于大规模工业应用并且对环境有害。另外，为完成内酯化，必须补充额外的水，但这会导致在既存晶体上的进一步结晶，而且得到的内酯晶体变得不均质。除此之外，这一方法还有其他问题。并且，由于反应产物没有彻底过滤，反应过程和处理需要很长时间，大约 9-12 小时，这降低了生产效率。

为改进上述的传统方法，美国专利 No. 5,917,058 说明了一种制备内酯的过程。他汀及其类似物的二羟基基团－特别是在铵盐中，在不添加酸催化剂及在 35－40℃下不除去水或氨水的情况下，与醋酸介质反应，然后，添加不溶的溶剂如水、己烷、环己烷或其他类似溶剂以生成内酯。

但是，在这一方法中，作为溶剂的醋酸的使用量比反应物大 3-7 倍，并且应该与碱中和，在这一中和过程中生成中性盐（醋酸铵）留在最终的内酯化合物中。因此，需要另一个重结晶过程，因而使制备内酯的过程变得不便利，不经济。内酯化合物及其中性盐以一种混合状态存在，不能被适当地过滤，这使得这一方法效率降低。此外，因为只有醋酸作为溶剂使用，内酯环的 3-羟基基团通过脱水形成额外的杂质，可以在加热的酸性条件下观察到该杂质。难以通过重结晶清除该杂质，因而降低了内酯化合物的纯度和产量。

如上所述，有必要开发一种新的制备高纯度内酯化合物的方法。准确地说，由于是从美伐酸及其类似物的平衡反应中制备内酯化合物，应该清除副反应产物(水和氨水)以使反应进行完全。结果可以得到高产量的内酯化合物，并且通过这一过程降低生成的杂二聚物的量。

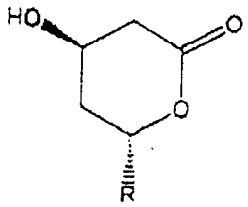
发明内容

本发明的发明人在此领域进行研究以克服前述传统方法中的上述和其他缺点。因而，发明者开发了一种制备他汀的新的内酯化方法以解决现存问题并成功完成了本发明。

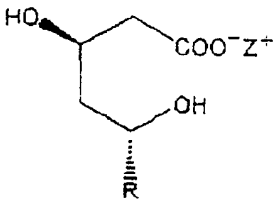
因此，本项发明的目的是提供一种方便、经济并且能显著降低杂二聚物含量的制备内酯化合物的方法。

本发明涉及一种美伐酸及其类似物的内酯化方法。特别涉及一个制备式 1 化合物的方法，包括:（1）在存在脱水剂和溶剂但没有酸催化剂的条件下，通氮并在回流温度下进行式 2 内酯化的步骤；和（2）制造结晶内酯产物的步骤。

式 1

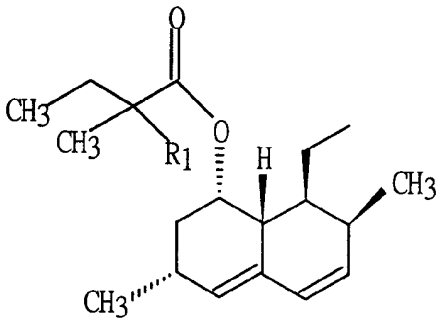


式 2



其中，Z 表示氢、铵或金属阳离子，R 是式 3 中描述的原子团，R_1是 H 或 CH_3。

式 3



在下文中将对本发明进行更清楚的说明。

在本发明中，脱水剂可以选自：硫酸镁、硫酸钠、氯化钙、分子筛和其他类似物。优选使用硫酸镁。脱水剂由于可以清除此平衡反应中生成的水而使反应进行完全。结果，也由于缩短反应时间而减少了副反应产物的污染。因而，它对提高内酯化合物的产量有显著影响。

本发明通过使用脱水剂可以将反应时间缩短至 2-4 小时，优选降低到约 3 小时。作为参考，在传统方法中，反应时间是 5-7 小时。因此，与在先技术的结果比较，本发明中由 3-羟基内酯的 3-羟基基团之间的酯化反应生成的产物杂二聚物（式 1a）和游离酸的量显著降低。优选地，脱水剂的量在相对于 1 摩尔他汀及其类似物的二羟基化物为 1-2 当量的范围内，特别采用铵盐的形式，并更优选在 1.2-1.5 当量的范围内。

内酯化反应中的溶剂可以选自：甲苯、醋酸乙酯，醋酸异丙酯、乙腈、丙酮、二氯乙烷、氯仿和类似物，作为中性有机溶剂，优选选自：甲苯、乙腈、丙酮、二氯乙烷。本发明中使用的上述有机溶剂仅由一种溶剂组成，因此可以简单地通过蒸馏回收这种溶剂，这大大降低了成本。

本发明的内酯化过程是在回流温度下通氮气完成的。优选调整反应时间使之不超过 4 小时，因为在 4 小时后形成的副产物增加，更优选地，反应进行约 3 小时。

为结晶化采用的溶剂可以选自水、乙醇、异丙醇、正己烷、环己烷、甲苯、醋酸乙酯、醋酸异丙酯、乙腈、丙酮、二氯乙烷、氯仿或含有一种以上这些溶剂的混合溶剂。优选地，可以将乙醇与水或甲苯与环己烷混合制成混合溶剂。

优选地，结晶用溶剂使用混合溶剂，一重量份的他汀 二羟基化物，特别是其铵盐及其类似物，所用的混合溶剂包含 8-10 重量份(体积)水和 6.3-7.9 重量份(8-10 体积)乙醇，或 1.7-2.6 重量份(2-3 体积)甲苯和 14.8-16.3 重量份(19-21 体积)环己烷。在本发明中，如果溶剂水/乙醇，和甲苯/环己烷的量超出这一范围，污染物就可能不易被清除，并且固体的结晶化会降低，因而是不可取的。

此外，使用混合溶剂水/乙醇和甲苯/环己烷的结晶化过程优选在温度范围 30 － 40℃之间进行。作为参考，如果结晶温度低于 30℃，难以除去污染物，高于 40℃温度的条件也不是优选的，因为固体的结晶化将被降低。从而，稳定性会被不利地降低。

实施例

在以下各例中说明本发明实用的并且现时优选的实施例。

然而，可以理解的是：本领域的技术人员参考本发明公开的内容，可以在其实质和范围中加以修正和改进。

例 1:

制备 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-二甲基丁氧基)-2(S),6(R)-二甲基-1,2,6,7,8,8a(R)-六氢萘基]-1(S)乙基]-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-2-酮 (辛伐他汀)

铵 7-[1,2,6,7,8,8a(R)-六氢-2(S),6(R)-二甲基-8(S)-(2,2-二甲基丁氧基)-1(S)-萘基]-3(R),5(R)-二羟基庚酯 (2.42g，5.3 毫摩尔) 在通氮条件下，在 100-110℃与甲苯(49 ml)和硫酸镁(0.48 g，4.0 毫摩尔)的混合物回流 3 小时。然后反应混合物冷却到 25℃并加入 2.4g 活性炭。然后，搅动反应产物 30 分钟，过滤并减压蒸馏甲苯，以使体积调整到 5ml。随后，将 50ml 环己烷加入到剩余产物中，加热到 35℃并搅动 3 小时。将上述形成的晶体过滤，用大约 20ml 甲苯/环己烷 (1: 10 (v/v)) 洗涤并在真空 40℃下干燥。结果，得到 98.5%纯度 (HPLC) 的 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-二甲基丁氧基)-2(S),6(R)-甲基-1,2,6,7,8,8a(R)-六氢萘基]-1(S)乙基]-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-2-酮 (辛伐他汀) 2.12g (产量 94.9%)。杂二聚物的量达到 0.17%。

例 2:

制备 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-二甲基丁氧基)-2(S),6(R)-二甲基-1,2,6,7,8,8a(R)-六氢萘基]-1(S)乙基]-4(R)-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-2-酮 (辛伐他汀)

铵 7-[1,2,6,7,8,8a(R)-六氢-2(S),6(R)-二甲基-8(S)-(2,2-二甲基

丁氧基)-1(S)-萘基]-3(R),5(R)-二羟基庚酯(2.42g,5.3毫摩尔)在通氮条件下,在100-110℃与甲苯(49 ml)和硫酸镁(0.48 g, 4.0毫摩尔)的混合物回流3小时。然后反应混合物冷却到25℃并加入2.4g活性炭。然后,搅动反应产物30分钟,过滤并减压蒸馏。随后,在剩余产物中加入21.2ml乙醇并加热到40℃。然后,逐滴加入21.2ml水并搅拌30分钟。在制备晶体的情况下,将得到的溶液冷却到4℃并搅拌2小时。将上述形成的晶体过滤,用大约20ml水/乙醇(1:1(v/v))的混合溶剂清洗并在真空40℃下干燥。结果,得到98.5%纯度(HPLC)的6(R)-[2-[8(S)-(2,2-二甲基丁氧基)-2(S),6(R)-二甲基-1,2,6,7,8,8a(R)-六氢萘基]-1(S)乙基]-4(R)-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-2-酮(辛伐他汀)1.97g(产量88.2%)。杂二聚物的量达到0.13%.

例3:

制备6(R)-[2-[8(S)-(2-甲基丁氧基)-2(S),6(R)-二甲基-1,2,6,7,8,8a(R)-六氢萘基]-1(S)乙基]-4(R)-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-2-酮(洛伐他汀)

除了使用铵7-[1,2,6,7,8,8a(R)-六氢-2(S),6(R)-二甲基-8(S)-(2-甲基丁氧基)-1(S)-萘基]-3(R),5(R)-二羟基庚酯作为初始原料之外,重复与例1所述相同的过程。结果,得到纯度98.3%(HPLC)的6(R)-[2-[8(S)-(2-甲基丁氧基)-2(S),6(R)-二甲基-1,2,6,7,8,8a(R)-六氢萘基]-1(S)乙基]-4(R)-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-2-酮(洛伐他汀)2.05g(产量92%)。杂二聚物的量达到0.16%。

例4:

制备6(R)-[2-[8(S)-(2-甲基丁氧基)-2(S),6(R)-二甲基-1,2,6,7,8,8a(R)-六氢萘基]-1(S)乙基]-4(R)-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-2-酮(洛伐他汀)

除使用铵7-[1,2,6,7,8,8a(R)-六氢-2(S),6(R)-二甲基-8(S)-(2-

甲基丁氧基)-1(S)-萘基]-3 (R),5(R)-二羟基庚酯作为起始原料之外，重复与例 2 所述相同的过程。结果得到纯度为 98.6%（HPLC)的 6(R)-[2-[8(S)-(2-甲基丁氧基)-2(S),6(R)-二甲基-1,2,6,7,8,8a(R)-六氢萘基]-1(S)乙基]-4(R)-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-2-酮 (洛伐他汀)1.95g (产量 87.5%)。杂二聚物的量达到 0.13%。

工业实用性

根据本发明的制备方法，可以高产量生产高纯度的洛伐他汀和辛伐他汀，特别是整个过程便利并且经济，而且可以显著降低作为副反应产物的杂二聚物的量。

本领域的技术人员将理解到，可以容易地以上述说明书中公开的概念和特定实施例作为基础，从而改进并设计实现本发明的相同目标的其他实施方法。

本领域的技术人员也将理解到，这些等效的实施方法并没有背离所附权利要求阐明的本发明的实质和范围。