[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl^7
A61K 31/34
C07D309/30

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01814108.0

[43] 公开日 2003 年 10 月 1 日

[11] 公开号 CN 1446088A

[22] 申请日 2001.7.26 [21] 申请号 01814108.0

[30] 优先权

[32] 2000. 7.27 [33] US [31] 60/221,112

[86] 国际申请 PCT/US01/23525 2001.7.26

[87] 国际公布 WO 020.2.7

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.23

[71] 申请人 普拉斯化学品有限公司

地址 荷兰迈德雷赫特

[72] 发明人 S·卡萨巴 F·科罗迪

M·伊斯特文 S·萨利尔

D·莱奥诺夫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 孟凡宏

权利要求书 4 页 说明书 24 页

[54] 发明名称 高度纯化的辛伐他汀组合物

[57] 摘要

本发明涉及制备半合成的他汀的方法，在该方法中形成的中间体和用该方法制备的高度纯化的辛伐他汀。

ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

1. 辛伐他汀氧代内酯含量少于约 0.1％重量的基本上纯的辛伐他汀。

2. 脱水辛伐他汀含量少于约 0.1％重量的基本上纯的辛伐他汀。

3. 辛伐他汀二聚物含量少于约 0.1％重量的基本上纯的辛伐他汀。

4. 二氢辛伐他汀含量少于约 0.1％重量的基本上纯化的辛伐他汀。

5. 基本上纯的辛伐他汀，其中含少于约 0.1％重量的至少一种以下化合物：辛伐他汀氧代内酯、脱水辛伐他汀、辛伐他汀二聚物和二氢辛伐他汀。

6. 含有权利要求 1 的基本上纯的辛伐他汀的一种药物组合物。

7. 含有权利要求 2 的基本上纯的辛伐他汀的一种药物组合物。

8. 含有权利要求 3 的基本上纯的辛伐他汀的一种药物组合物。

9. 含有权利要求 4 的基本上纯的辛伐他汀的一种药物组合物。

10. 含有权利要求 5 的基本上纯的辛伐他汀的一种药物组合物。

11. 一种由洛伐他汀形成高度纯化的辛伐他汀的方法，包括以下步骤：

a）通过洛伐他汀与胺反应打开内酯环，形成酰胺；

b）用保护基团保护 1, 3－二醇部分；

c）除去在六氢萘环 8 位上经由氧原子通过酯键连接的 2－甲基丁酰基；

d）在第 8－位通过形成与羟基的酯键连接上一个 2, 2－二甲基丁酸酯基；

e）除去保护基；

f）将酰胺转化成酸式盐；和

g）内酯环关环，形成辛伐他汀。

12. 权利要求 11 的方法，其中内酯环开环步骤是通过内酯与选自氨、伯胺和仲胺的至少一种化合物反应完成的。

13. 权利要求 11 的方法，其中内酯环开环步骤是通过内酯与选自正丁胺、环己胺、哌啶和吡咯烷的一种胺反应完成的。

14. 权利要求 11 的方法，其中保护基团是选自缩醛、缩酮、环形硫酸酯、环形磷酸酯和硼酸酯基团。

15. 权利要求 11 的方法，其中辛伐他汀含有少于约 0.1％的辛伐

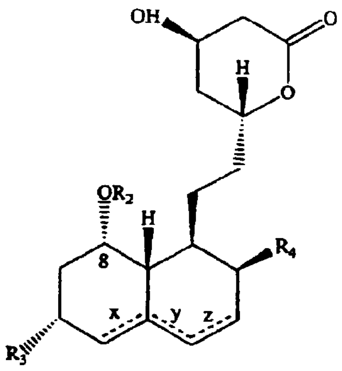
他汀氧代内酯。

16. 权利要求 11 的方法，其中辛伐他汀含有少于约 0.1％的脱水辛伐他汀。

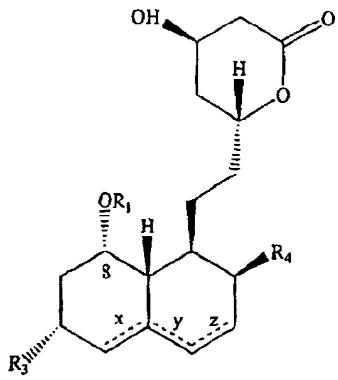
17. 权利要求 11 的方法，其中辛伐他汀含有少于约 0.1％的二氢辛伐他汀。

18. 权利要求 11 的方法，其中洛伐他汀是包含在杂质混合物中，该混合物含多达约 30％的杂质。

19. 一种由式 II 他汀形成式 I 的半合成他汀的方法，



式 I



式 II

该方法包括以下步骤：

a）式 II 的他汀与胺反应使内酯环开环，形成酰胺；

b）用保护基团保护 1,3－二醇部分；

c）除去在六氢萘环8位上经由氧原子通过酯键连接的R_1基团；

d）在8－位通过与羟基形成酯键，连接上R_2基团；

e）除去保护基；

f）将该酰胺转化成酸式盐；和

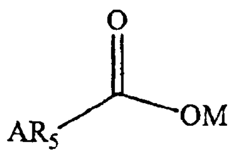
g）将内酯环关环，形成半合成的式I他汀，其中R_1和R_2都是经由酯键与氧连接的酰基，R_3和R_4独立地选自－H、－OH、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{6-14}$芳基和$-C_{6-14}$芳基$-C_{1-3}$。

20. 权利要求19的方法，其中半合成的式I他汀含有少于约0.1％的杂质。

21. 权利要求19的方法，其中式II的他汀是包含在杂质混合物中，该混合物包含多达30％的杂质。

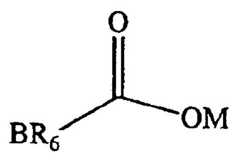
22. 权利要求19的方法，其中保护基团是选自缩醛、缩酮、环形硫酸酯、环形磷酸酯和硼酸酯。

23. 权利要求19的方法，其中R_1是下式酰基：



其中OM的O是作为六氢萘环8位上取代基的氧，R_5选自$-C_{1-15}$烷基、$-C_{3-15}$环烷基、$-C_{2-15}$链烯基、$-C_{2-15}$炔基、－苯基和－苯基C_{1-6}烷基，A是R_5的取代基，选自氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{6-14}芳基。

24. 权利要求19的方法，其中R_2是下式酰基：



其中OM的O是作为六氢萘环8位上取代基的氧，R_6选自$-C_{1-15}$烷基、$-C_{3-15}$环烷基、$-C_{2-15}$链烯基、$-C_{2-15}$炔基、－苯基和－苯基C_{1-6}

烷基，B 是 R_6 的取代基，选自氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和 C_{6-14}芳基。

25. 权利要求 19 的方法，其中在 X、Y 和 Z 处的虚线代表可能存在的双键，所存在的任何双键或是 X 和 Z 一起存在，或是只有单独的 X、Y 和 Z 存在。

26. 权利要求 19 的方法，其中内酯环开环步骤通过内酯与氨、伯胺或仲胺反应进行。

27. 权利要求 19 的方法，其中内酯环开环步骤通过内酯与选自正丁胺、环己胺、哌啶和吡咯烷的一种胺反应进行。

高度纯化的辛伐他汀组合物

相关申请的交叉参考

本申请要求2000年7月27日提交的美国临时申请No. 60/221,112的利益，该申请在这里引用作为参考。

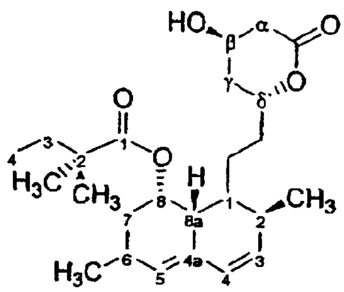
发明领域

本发明涉及一种制备半合成的他汀类药物的方法，在该方法中形成的中间体，以及用该方法制备的高度纯化的辛伐他汀。

发明背景

他汀类药物目前是可供有心血管病危险的患者降低血流中LDL水平的疗效最好的药物。此类药物包括洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、美伐他汀、氟伐他汀和阿托伐他汀。

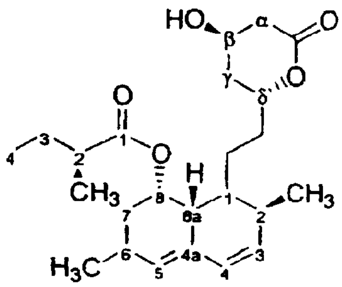
辛伐他汀是以下化合物的通用药物名称：[1S*－[1a, 3a, 7b, 8b (2S*, 4S), 8ab]]－1, 2, 3, 7, 8, 8a－六氢－3, 7－二甲基－8－[2－（四氢－4－羟基－6－氧代－2H－吡喃－2－基）乙基]－1－萘基 2, 2－二甲基丁酸酯（CAS 登记号 79902－63－9）。下面是辛伐他汀的分子结构，对各原子作了标记以指示其编号。



辛伐他汀

洛伐他汀是以下化合物的通用药物名称：[1S－[1α(R*), 3α, 7β; 8β (2S*, 4S*), 8αβ]]－1, 2, 3, 7, 8, 8a－六氢－3, 7－二甲基－8－[2－（四氢－4－羟基－6－氧代－2H－吡喃－2－基乙基]－1－萘基 2－甲基丁酸酯（CAS 登记号 75330－75－5）。洛伐他汀的分子结构列在下面，

对各原子作了标记以指示其编号。



洛伐他汀

洛伐他汀在六氢萘环的8－位上有一个2－甲基丁酸酯侧链。与其不同，辛伐他汀在该六氢萘环的8－位上有一个2, 2－二甲基丁酸酯侧链。已知辛伐他汀在降低血流中LDL水平方面是比洛伐他汀更有效的药物。

先有技术公开了将洛伐他汀转化成辛伐他汀的方法。美国专利4,582,915（在本申请中引用作为参考）公开了通过将固有的2(S)－甲基丁酰氧基侧链经C－甲基化形成2, 2－二甲基丁酰氧基侧链，使洛伐他汀、美伐他汀及其二氢或四氢衍生物转化成更有效的HMG－CoA还原酶抑制剂。

美国专利5, 223, 415（本文引用作为参考）公开了用Clonostachys compactiuscula ATCC 38009或ATCC 74178，或由其衍生的无细胞提取物，处理洛伐他汀酸，使洛伐他汀酸发生酶催水解。其产物是HMG－CoA还原酶抑制剂，因此可作为抗高胆固醇血药物使用。该产物还可作为制备其它HMG－CoA还原酶抑制剂的中间体。

美国专利4, 293, 496（本文引用作为参考）公开了用碱金属氢氧化物，优选用LiOH，将洛伐他汀的酯碱性水解以除去2－甲基丁酰侧链。该产物可作为合成抗高胆固醇血药物的中间体。

美国专利4, 444, 784（本文引用作为参考）公开了向水解的洛伐他汀中引入新的侧链。

美国专利5, 159, 104（本文引用作为参考）公开了形成辛伐他汀的方法，其作法是将一个二醇内酯顺序酰化，形成双酰化的中间体，再进行选择性脱酰作用和内酯关环，形成辛伐他汀。

发明概要

本发明提供了基本上纯的辛伐他汀，其中含有的辛伐他汀氧代内酯不到约 0.1％重量。

本发明还提供脱水辛伐他汀含量少于约 0.1％重量的基本上纯的辛伐他汀。

本发明还提供辛伐他汀二聚物含量少于约 0.1％重量的基本上纯的辛伐他汀。

本发明还提供二氢辛伐他汀含量少于约 0.1％重量的基本上纯的辛伐他汀。

本发明还提供基本上纯的辛伐他汀，其中含有少于约 0.1％重量的选自辛伐他汀氧代内酯、脱水辛伐他汀、辛伐他汀二聚物和二氢辛伐他汀的至少一种化合物。

本发明还提供了一种药物组合物，其中含有基本上纯的辛伐他汀和少于约 0.1％重量的辛伐他汀氧代内酯。

本发明还提供了一种药物组合物，其中含有基本上纯的辛伐他汀和少于约 0.1％重量的脱水辛伐他汀。

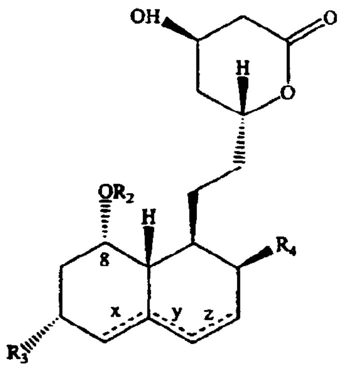
本发明还提供了一种药物组合物，其中含有基本上纯的辛伐他汀和少于约 0.1％重量的辛伐他汀二聚物。

本发明还提供了一种药物组合物，其中含有基本上纯的辛伐他汀和少于约 0.1％重量的二氢辛伐他汀。

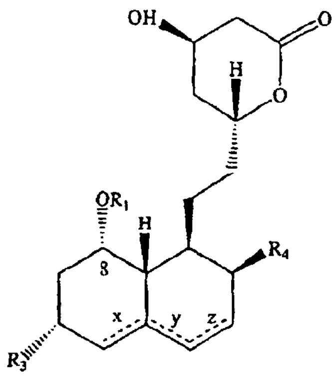
本发明还提供了一种药物组合物，其中含有基本上纯的辛伐他汀和少于约 0.1％重量的至少一种以下化合物：辛伐他汀氧代内酯、脱水辛伐他汀、辛伐他汀二聚物和二氢辛伐他汀。

根据另一方面，本发明涉及一种由洛伐他汀形成高度纯化的辛伐他汀的方法，其步骤包括：通过洛伐他汀与胺反应打开内酯环，以形成酰胺；用保护基团保护 1, 3－二醇部分；除去在六氢萘环的 8－位上经由氧通过酯键连接的 2－甲基丁酰基团；通过与 8－位上的羟基形成酯键，连接上一个 2, 2－二甲基丁酸酯基；去掉保护基团；将酰胺转化成酸式盐；以及，内酯环关环，形成辛伐他汀。

根据另一方面，本发明涉及由式 II 的他汀形成式 I 的半合成他汀的方法，



式 I



式 II

该方法包括以下步骤：式 II 的他汀与一种胺反应，使内酯开环，形成酰胺；用保护基团保护 1, 3－二醇部分；除去在六氢萘环的 8－位上经由氢通过酯键结合的 2－甲基丁酰基团；通过与 8－位上的羟基形成酯键，连接上一个 2, 2－二甲基丁酸酯基；除去保护基团；将酰胺转化成酸式盐；以及，内酯关环，形成式 I 的半合成他汀，其中 R_1 和 R_2 都是经由酯键与氧原子连接的酰基，R_3 和 R_4 独立地选自－H、－OH、$-C_{1-10}$ 烷基、$-C_{6-14}$ 芳基和 $-C_{6-14}$ 芳基 $-C_{1-3}$。

发明详述

本发明提供了基本上纯的辛伐他汀，其中含有的辛伐他汀氧代内酯不到约 0.1％重量。

本发明还提供脱水辛伐他汀含量少于约 0.1％重量的基本上纯的辛

伐他汀。

本发明还提供辛伐他汀二聚物含量少于约 0.1％重量的基本上纯的辛伐他汀。

本发明还提供二氢辛伐他汀含量少于约 0.1％重量的基本上纯的辛伐他汀。

本发明还提供基本上纯的辛伐他汀，其中含有少于约 0.1％重量的选自辛伐他汀氧代内酯、脱水辛伐他汀、辛伐他汀二聚物和二氢辛伐他汀的至少一种化合物。

本发明还提供了一种药物组合物，其中含有基本上纯的辛伐他汀和少于约 0.1％重量的辛伐他汀氧代内酯。

本发明还提供了一种药物组合物，其中含有基本上纯的辛伐他汀和少于约 0.1％重量的脱水辛伐他汀。

本发明还提供了一种药物组合物，其中含有基本上纯的辛伐他汀和少于约 0.1％重量的辛伐他汀二聚物。

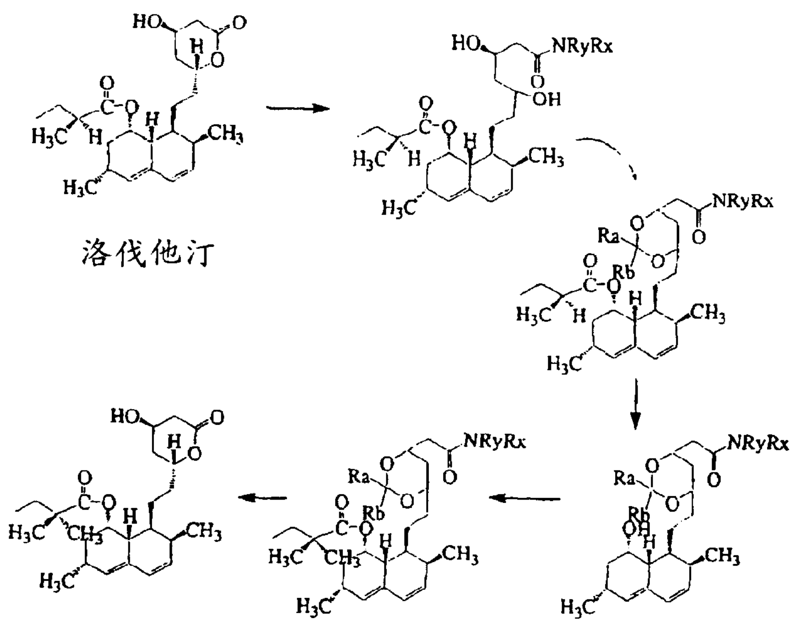
本发明还提供了一种药物组合物，其中含有基本上纯的辛伐他汀和少于约 0.1％重量的二氢辛伐他汀。

本发明还提供了一种药物组合物，其中含有基本上纯的辛伐他汀和少于约 0.1％重量的至少一种以下化合物：辛伐他汀氧代内酯、脱水辛伐他汀、辛伐他汀二聚物和二氢辛伐他汀。

制备高度纯化的辛伐他汀的方法

根据另一方面，本发明涉及一种由洛伐他汀形成高度纯化的辛伐他汀的方法，其步骤包括：通过洛伐他汀与胺反应打开内酯环，以形成酰胺；用保护基团保护 1，3－二醇部分；除去在六氢萘环的 8－位上经由氧通过酯键连接的 2－甲基丁酰基团；通过与 8－位上的羟基形成酯键，连接上一个 2，2－二甲基丁酸酯基；去掉保护基团；将酰胺转化成酸式盐；以及，内酯环关环，形成辛伐他汀。

本发明提供的洛伐他汀向辛伐他汀的转化示于示意图 I 中。



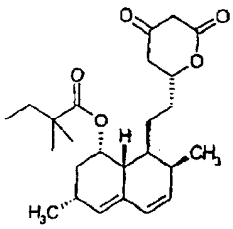
洛伐他汀

辛伐他汀

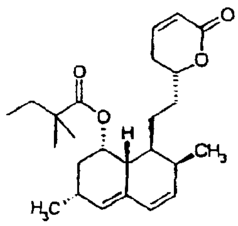
示意图 I

内酯环开环步骤优选通过内酯与氨、伯胺或仲胺反应来完成。最好是，通过内酯与选自正丁胺、环己胺、吡啶和吡咯烷的一种胺反应进行内酯环开环步骤。

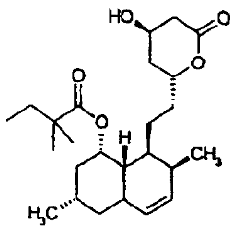
在合成辛伐他汀期间可能形成的杂质示于示意图II中。



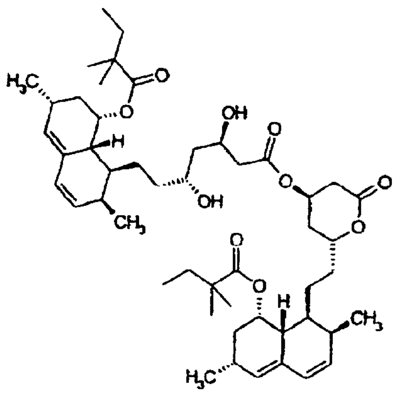
辛伐他汀-氧代内酯



脱水辛伐他汀



二氢辛伐他汀



辛伐他汀二聚物

示意图 II

用本发明方法合成的基本上纯的辛伐他汀优选含少于约 0.1％重量的辛伐他汀氧代内酯。

用本发明方法合成的基本上纯的辛伐他汀优选含少于约 0.1％重量的脱水辛伐他汀。

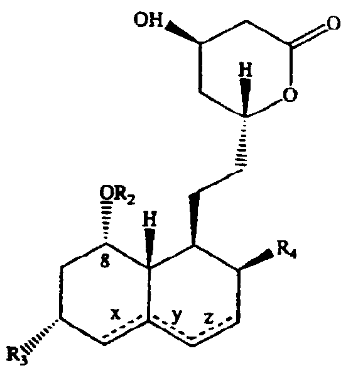
用本发明方法合成的基本上纯的辛伐他汀优选含少于约 0.1％重量的二氢辛伐他汀。

本发明还提供辛伐他汀二聚物含量少于约 0.1％重量的基本上纯的辛伐他汀。

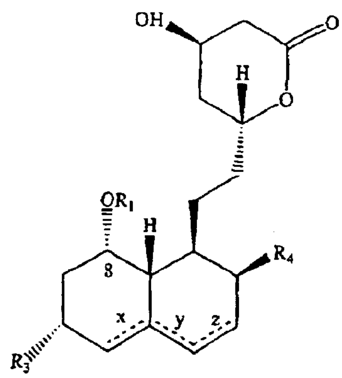
任选地，用本发明方法合成的基本上纯的辛伐他汀可由含有多达 30％不纯物的洛伐他汀的不纯物混合物合成。

高度纯化的他汀的制备方法

根据另一方面，本发明涉及一种由式 II 的他汀形成式 I 的半合成他汀的方法，



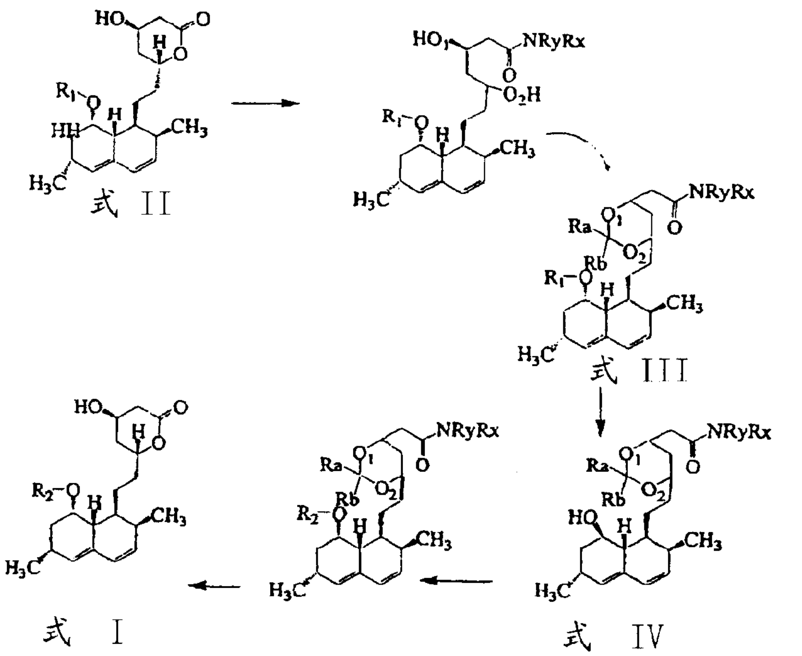
式 I



式 II

其步骤包括：用胺与式 II 的他汀反应，打开内酯环，形成酰胺；保护1, 3－二醇；除掉在六氢萘环的8－位上经氧原子通过酯键连接的 R_1 基团；通过在8－位上形成与羟基的酯键连接上 R_2 基团；除掉保护基团；将酰胺转化成酸式盐；和内酯环关环，形成半合成的式 I 他汀，其中 R_1 和 R_2 都是经由酯键与氧连接的酰基，R_3 和 R_4 独立地选自－H、－OH、$-C_{1-10}$烷基、$-C_{6-14}$芳基和$-C_{6-14}$芳基$-C_{1-3}$。

本发明提供的式 II 化合物向式 I 化合物的转化如示意图 III 所示。

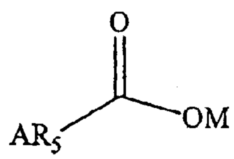


示意图III

优选的是，用本发明方法合成的式 I 的半合成他汀含少于约 0.1% 的杂质。

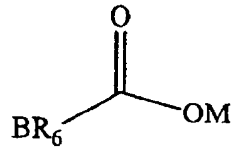
任选地，式 I 的半合成他汀可以由含多达约 30% 杂质的式 II 的他汀杂质混合物合成。

R_1优选是下式的酰基



其中 OM 的 O 是作为六氢萘环 8－位上的取代基的氧，R_5是选自－$C_{1\text{-}15}$烷基、－C_{3-15}环烷基、－C_{2-15}链烯基、－C_{2-15}炔基、－苯基和－苯基 C_{1-6}烷基，A 是 R_5的取代基，选自氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和 C_{6-14}芳基。

R_2优选是下式的酰基



其中 OM 的 O 是作为六氢萘环 8－位上的取代基的氧，R_6 是选自 $-C_{1-15}$ 烷基、$-C_{3-15}$ 环烷基、$-C_{2-15}$ 链烯基、$-C_{2-15}$ 炔基、－苯基和－苯基 C_{1-6} 烷基，B 是 R_6 的取代基，选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{6-14} 芳基。

式 I 和 II 的 X、Y 和 Z 处的虚线代表可能的双键，如果存在的话，该双键或是 X 和 Y 一起存在，或是只有单独的 X、Y 或 Z 存在。

内酯环的开环步骤优选通过内酯环与氨、伯胺或仲胺反应来进行。内酯环开环步骤可以通过内酯与选自正丁胺、环己胺、哌啶和吡咯烷的一种胺反应来完成。

内酯环的开环优选在有机溶剂中进行。该有机溶剂可以选自甲苯、环己烷、四氢呋喃和乙腈。

内酯环的开环步骤优选在高于室温的温度下进行。该步骤最好是在约 60℃的温度下进行。

内酯环的开环步骤优选包括在形成酰胺后除去未反应的胺。除去未反应的胺的方法包括用蒸发法和/或用稀酸洗涤含酰胺的有机溶液来除掉胺。

本发明还提供一种用保护基团保护 1, 3－二醇部分的方法。保护羟基的方法是本领域众所周知的，例如在美国专利 6,100,407、6,252,091、欧洲专利 EP 299656 及 WO 95/13283 中公开的方法，这些专利在本文中引用作为参考。这些保护基团可以选自缩醛、缩酮、环形硫酸酯、环形磷酸酯和硼酸酯基团。

在本发明的一项实施方案中，保护基团可以是缩酮。保护 1, 3－二醇的方法可以通过用酮形成缩酮来实施。缩酮的形成可任选地在有机溶剂中完成。该有机溶剂可以选自甲苯、环己烷、四氢呋喃、乙腈和乙酸乙酯。

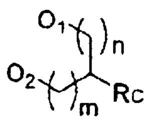
在另一项实施方案中，保护基团可以是缩醛。保护 1, 3－二醇的方法可以通过用醛形成缩醛来实施。缩醛的形成可任选地在有机溶剂

中完成。该有机溶剂可以选自甲苯、环己烷、四氢呋喃、乙腈和乙酸乙酯。

在又一项实施方案中，1, 3－二醇可以如示意图 IV 所示，通过形成一个二噁烷部分而受到保护。

示意图 IV

在另一项实施方案中，1, 3－二醇可通过形成如下定义的缩醛而被保护

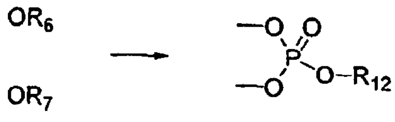


其中 R_c 可选自氢、卤素、C_{1-6}烷基－、C_{1-6}烷氧基、C_{6-14}芳基（如苯基或芳香杂环），m、n 各自独立地是 0－10。

本发明还提供了保护基团，例如：

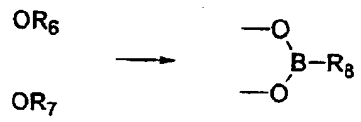
（1）环形硫酸酯，

（2）环形磷酸酯，



和

（3）环形硼酸酯，



保护步骤优选在约 5－50℃的温度下进行。最优选的是，保护步骤在约 20－25℃的温度下进行。

该保护步骤优选在催化剂存在下进行。催化剂优选是一种酸，该酸可以选自对甲苯磺酸和硫酸。

在一项实施方案中，除去 R_1 的步骤包括用还原剂将式 III 的他汀还原。还原剂可以选自氢化铝锂、氢化铝和氢化二异丁基铝。还原步骤优选在惰性溶剂中进行。该惰性溶剂可以选自甲苯和四氢呋喃。还原步骤中还可包括用水将剩余的还原剂中和。

还原步骤优选在约 0－30℃的温度下进行，更优选在约 5－10℃的温度下进行。

在一项实施方案中，去除 R_1 的方法可以包括在惰性溶剂中用有机金属试剂与式 III 的他汀反应。

有机金属试剂可以是格氏试剂。式 III 的他汀与格氏试剂的反应温度优选为约-10℃至约 20℃。最好是，式 III 的他汀的反应温度为约-5℃至约 10℃。

或者是，该有机金属试剂可以是烷基锂衍生物。烷基锂试剂优选是正丁基锂。式 III 的他汀与烷基锂的反应温度优选为约-70℃至约-20℃。

在本发明的一项实施方案中，去除 R_1 的步骤包括式 III 的他汀与胺反应。该胺优选是氨或伯胺。胺与式 III 的他汀的摩尔比优选是约 1：1。或者，胺与式 III 他汀的摩尔比可以大于约 1：1。

去除 R_1 的步骤可以在水存在下完成。去除 R_1 的步骤也可以在有机溶剂存在下完成。

去除 R_1 的步骤优选在约 100－250℃的温度下进行。更优选的是，去除 R_1 的步骤在约 130－200℃的温度下进行。

优选的是，去除 R_1 的步骤在高于大气压的压力下进行。

在一项优选的实施方案中，R_2 的连接步骤包括作为六氢萘环 8-位上取代基的氧的酰化。酰化步骤可包括式 IV 的他汀与酰基氯反应。或者是，酰化步骤可包括式 IV 的他汀与游离酸在碳化二亚胺存在下反应。该碳化二亚胺可以是 1,3-二环己基碳化二亚胺。在另一实施方案中，酰化可以包括式 IV 的他汀与对称性酸酐在有机溶剂和催化剂存在下反应。该催化剂优选是 4-二甲基氨基吡啶。

酰化反应优选在约 20-110℃的温度下进行。更优选的是，酰化反应在约 80-110℃的温度下进行。

当本发明方法包括保护羟基 $-O_1H$ 和 $-O_2H$ 时，本发明方法可以还包括在连接 R_2 的步骤之后去除保护基。去除保护基团优选包括在水和有机溶剂的混合物中于催化剂存在下水解。有机溶剂优选是四氢呋喃。催化剂可以是酸催化剂。该酸催化剂优选选自盐酸、硫酸和对甲苯磺酸。

去除保护基的步骤优选在约 20-100℃的温度下进行。更优选在约 30-70℃的温度进行去除保护基的步骤。

将酰胺转化成酸性盐的步骤优选包括水解。水解可以在包括碱、水和有机溶剂的溶液中进行。碱优选选自氢氧化钠和氢氧化钾。有机溶剂优选选自甲醇、乙醇、甲苯和四氢呋喃。

将酰胺转化成酸式盐的步骤包括与药学上可接受的反离子形成盐。与药学上可接受的反离子形成的盐优选是铵盐。

内酯环关环的步骤优选包括在有机溶剂中形成内酯。该有机溶剂优选选自甲苯、乙酸乙酯和环己烷。内酯关环优选在高温下进行。该高温优选为约 60-110℃。更优选该高温为约 80-110℃。

另一实施方案包括用结晶法分离式 I 的他汀。

<u>含辛伐他汀的药物组合物</u>

根据另一方面，本发明涉及一种药物组合物，其中含有本发明公开的高度纯化的辛伐他汀和至少一种可药用的赋形剂。这种药物组合物可以一定剂型施用于哺乳动物患者。

剂型中可以包含基本上纯的辛伐他汀，或者，可以包含基本上纯的辛伐他汀作为组合物的一部分。不管以纯形式或以组合物形式给药，基本上纯的辛伐他汀都可以是粉末、颗粒、聚集体或任何其它固体形

式。本发明的组合物包括用于压片的组合物。压片组合物可以有或多或少的组分，这取决于采用的压片方法、所希望的释药速度及其它因素。例如，本发明组合物可以含有稀释剂，例如纤维素衍生的物质，如粉状纤维素、微晶纤维素、微细纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素盐及其它取代和未取代的纤维素；淀粉；预胶化淀粉；无机稀释剂，如碳酸钙和焦磷酸钙；以及本领域普通技术人员已知的其它稀释剂。还有其它合适的稀释剂，包括蜡、糖（例如乳糖）和糖醇（例如甘露醇和山梨醇），丙烯酸酯聚合物和共聚物，以及果胶、糊精和明胶。

本发明考虑的其它赋形剂包括粘合剂，例如阿拉伯胶、预胶化淀粉、藻酸钠、葡萄糖及用于湿法和干法造粒和直接压片工艺中的其它粘合剂；崩解剂，如羟基乙酸淀粉钠、交联的聚乙烯吡咯烷酮、低取代度的羟丙基纤维素及其它；润滑剂，如硬脂酸镁和钙，及硬脂酰富马酸钠；风味剂；矫味剂；防腐剂；可药用的染料和滑动剂，如二氧化硅。

可以采用各种剂型以口服、颊服、非肠道、经眼、直肠和透皮等途径给药。口服剂型包括片剂、丸剂、胶囊、锭剂、小药囊、混悬剂、粉剂、糖锭、酏剂等。本发明公开的高度纯化形式的辛伐他汀也可以以栓剂、眼膏和混悬剂、以及肠道外混悬剂等形式通过其它途径给药。本发明的辛伐他汀的最优选的给药途径是口服。

胶囊剂型在胶囊内装有固体组合物，胶囊上可以包覆明胶。片剂和粉剂也可以用可食性涂层包覆。有可食性涂层的粉末剂型可以有含邻苯二甲酸纤维素乙酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、苯乙烯和马来酸的共聚物、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物等材料的涂层，而且如果需要，它们可以与合适的增塑剂和/或增量剂一起使用。包衣片剂可以在药片的表面上带有涂层，或者是含有带可食性涂层的粉末或颗粒的药片。

目前市售的辛伐他汀是 5、10、20、40、80mg 的片剂，其中包含以下非活性成分：硬脂酸镁、淀粉、滑石、二氧化钛和其它成分。加入丁基化的羟基苯甲醚作为防腐剂。

洛伐他汀以 10、20 和 40mg 片剂的形式供应用于口服。除了活性成分洛伐他汀之外，每片中含以下非活性成分：纤维素、乳糖、硬脂

酸镁和淀粉。加入丁基化的羟基苯甲醚（BHA）作为防腐剂。

由以下实施例将会更充分地理解本发明的这些及其它实施方案的效能和优点。以下实施例是用来说明本发明的优点，而不是举例说明本发明的全部范围。

实施例

实验

按照 A. Houck 等，Talanta，40（4），491－494（1993）“洛伐他汀批量药物中已知的低含量杂质的液相色谱测定：高－低色谱法的应用”，进行 HPLC 分析。

HPLC 设备：

Alliance　Waters 泵/注射器

M 996 二极管阵列 Waters

Millennium 数据系统 Waters

柱：Prodigy 5 C8 250×4.6mm（phenomenex）

条件：

注射体积：10μl

梯度流动型式（线型）

A＝乙腈

B＝0.1％ H_3PO_4

时间 min	流量 ml/min	％A	％B
0	1.5	60	40
1	1.5	60	40
5	1.5	80	20
8	1.5	90	10
16	1.5	90	10
20	1.5	60	40

柱温：30℃

在 200 nm 和 237 nm 检测。

样品混合在乙腈中，浓度 1.5mg/ml。

保留时间：

二氢辛伐他汀　　8.10 min（200 nm）

辛伐他汀酸	5.77 min（237 nm）
洛伐他汀	6.34
辛伐他汀	7.11
脱水辛伐他汀	8.90
二聚辛伐他汀	15.36

实施例 1

洛伐他汀哌啶酰胺的形成：

将 1g（2.5mmol）洛伐他汀、10ml（0.1mol）哌啶、100mg（0.82mmol）N，N－二甲基氨基吡啶和 30ml 甲苯的混合物回流 36 小时。将混合物冷却至室温，用 2×30ml 的 2N HCl 和 2×20ml 水洗。有机层用硫酸钠干燥，过滤并蒸发。残余物与己烷一起搅拌，将形成的沉淀过滤，得到 0.87g 洛伐他汀哌啶酰胺，为白色固体。

实施例 2

洛伐他汀丁酰胺与亚硫酰氯反应：

向 1.2g（2.5mmol）洛伐他汀丁酰胺在 20ml 甲苯中的溶液加入 0.76g（7.5mmol）三乙胺。逐滴加入 0.45g（3.7mmol）亚硫酰氯。室温下 1 小时后，反应混合物用水洗，用硫酸钠干燥，过滤和蒸发，得到棕色油状物。

实施例 3

洛伐他汀丁酰胺与磷酰氯反应：

向 1.2g（2.5mmol）洛伐他汀丁酰胺在 20ml 甲苯中的溶液加入 0.76g（7.5mmol）三乙胺。随后逐滴加入 0.58g（3.8mmol）磷酰氯。室温下 1 小时后将反应混合物过滤，用硫酸钠干燥，过滤和蒸发，得到棕色油状物。

实施例 4

A．洛伐他汀丁酰胺的丙酮化物的形成：

将 40g（98mmol）洛伐他汀和 60ml 正丁酰胺的混合物回流 1 小时，蒸发并与 100ml 甲苯共蒸发 2 次。将形成的酰胺粗品溶于 500ml 丙酮中，加入 3g 对甲苯磺酸。将该透明溶液在室温下搅拌 2 小时，此时形成固体。将混合物在－10℃下冷却 3 小时，收集固体，干燥，得到 45g（88％）酰胺/丙酮化物，为白色固体。由母液经部分蒸发溶剂，得到另外的 5g 产物。

B. 步骤 A 中形成的酰胺/丙酮化物中间体的烷基化：

将酰胺/丙酮化物（19.5g, 37.6mmol）在 280ml THF/环己烷（4：1）中冷却到 -40℃，在保持温度低于 -30℃下加入 113ml 的 1 M 吡咯化锂（由吡咯烷和正丁基锂在 -15℃制备）。将该溶液在 -35℃下搅拌 2 小时，一次加入 5ml 甲基碘。将溶液在 -30℃搅拌 1 小时，令温度升至 -10℃。加入 300ml 1 N 盐酸，形成的混合物回流 1 小时。加入乙酸乙酯（300ml），有机层用 100ml 3N HCl 洗后蒸发。向残余物中加 300ml 甲醇和 125ml 2N NaOH。将该混合物回流 12 小时，蒸除大部分甲醇。加入 120ml 水和 300ml 乙酸乙酯，用 3N HCl 调节至 pH 5。向有机层中加入 60ml 甲醇和 25ml NH_4OH/甲醇（1：3）。形成的混合物在室温下搅拌 1 小时，然后冷却到 10℃。收集固体并干燥之。辛伐他汀铵盐产量为 13.5g（80％）。

实施例 5

通过还原 R_1 酯基由洛伐他汀制备辛伐他汀的方法

A. 洛伐他汀丁酰胺的丙酮化物的形成

将洛伐他汀（40.5g, 100mmol）和 75ml 正丁胺的混合物加热回流 2 小时。蒸除多余的胺，与 100ml 甲苯共蒸发。向粗制的酰胺中加入 400ml 丙酮和 5g 对甲苯磺酸。将混合物在室温下搅拌 2 小时，然后在冰/水中冷却 2 小时。过滤收集形成的固体并干燥。由母液得到第二批产物。总产量 49g（94-95％）。

B1. 步骤 A 中形成的中间体用氢化铝锂还原

将步骤 A 中形成的化合物（45g, 87mmol）溶于 200ml THF 中，在 10-15℃下于约 20 分钟内逐滴加到 7g（2.1 当量）氢化铝锂（$LiAlH_4$）在 100ml THF 中的悬浮液里。将混合物搅拌 30 分钟后用 20％KOH 溶液处理（放热）。滤除形成的盐并用 200ml THF 洗。将合并的滤液蒸发，得到 35.5g 浆状物。

B2. 步骤 A 中形成的中间体用甲基氯化镁（格氏试剂）还原

将步骤 A 中形成的化合物（2g, 3.9mmol）在 20ml THF 中的溶液冷却到 0℃。在 20 分钟内逐滴加入 12ml 3M 的甲基氯化镁溶液。室温下 18 小时后该洛伐他汀正丁酰胺丙酮化物完全转化。

B3. 步骤 A 中形成的中间体用正丁基锂还原

将步骤 A 中形成的化合物（91g, 1.9mmol）在 25ml THF 中的溶

液冷却至－50℃。在10分钟内逐滴加入2.5M正丁基锂溶液（2.74ml）。室温下搅拌18小时后形成了醇中间体。

C. 步骤B中形成的中间体的酰化和转化成辛伐他汀的铵盐

向25g（57mmol）步骤B中形成的中间体的溶液加入3g 4－二甲基氨基吡啶在300ml吡啶中的溶液，将混合物加热至50－55℃，优选50℃。一次加入2, 2－二甲基丁酰氯（50ml），将形成的混合物搅拌40小时（HPLC分析表明已完全转化）。向反应混合物中加400ml水和400ml乙酸乙酯。有机层依次用10％$NaHCO_3$（400ml）、水（400ml）和10％HCl溶液（400ml）洗2次。将有机层蒸发，溶于200ml THF中，加200ml水，随后加10g对甲苯磺酸。将混合物回流2小时，加400ml乙酸乙酯，随后加300ml水。有机层用10％$NaHCO_3$（400ml）洗2次后蒸发。将残余物溶在300ml MeOH中并加入170ml 2N NaOH。将形成的混合物回流3小时后冷却至室温。蒸除大部分甲醇，加120ml水。用2N HCl调节至pH＝7，加300ml乙酸乙酯。再将pH调节到4，分离各层。向有机层中加100ml乙醇，随后加40ml NH_4OH/MeOH（1/3）。将混合物在－10℃搅拌2小时，收集固体，用乙酸乙酯和乙醇（冷）洗。产量16g（62％），HPLC分析表明为98.9％的辛伐他汀铵盐。

D. 辛伐他汀铵盐转化成辛伐他汀

将步骤C中形成的辛伐他汀铵盐（9g）在250ml甲苯中的悬浮液在100℃加热6小时。将该混合物再回流30分钟，过滤并蒸发。向残余物中加100ml环己烷，将溶液再次蒸发。粗制的西伐他汀自约150ml环己烷中重结晶，得到白色固体辛伐他汀。产率85％，HPLC分析为98.4％辛伐他汀。

实施例6

通过将R_1酯基还原由洛伐他汀制备辛伐他汀的方法

A. 洛伐他汀丁酰胺丙酮化物的制备

将950g（2.4mol）洛伐他汀、8升甲苯和500ml正丁胺（5mol）的混合物在氮气下加热至85℃。将该溶液在85－95℃保持2小时，随后冷却至室温。然后加入5升4N硫酸，将混合物搅拌5分钟。除去下层，向上层中加1.5升（12mol）2, 2－二甲氧基丙烷。将溶液在室温下搅拌30分钟，随后在减压下于55－60℃浓缩至5.4kg。

B. 步骤A中形成的中间体用氢化铝锂还原

将步骤A中得到的5.8升（5.5kg，相当于2.4mol步骤A中得到的中间体）浓缩物与2升甲苯混合。将混合物在氮气氛下冷却到0℃。于75分钟内加入6升1 N氢化铝锂的甲苯溶液（6mol $LiAlH_4$），此期间保持温度低于8℃。将形成的混合物在5－10℃搅拌3小时，然后在100分钟内加入5.3升水，此期间保持温度低于15℃。随后向悬浮液中加入5升4N硫酸，将混合物搅拌15分钟。然后分离各层，除去奶状的下层，上层用4.5升水和6升1 N NaOH水溶液洗。在50－60℃下减压蒸发（150－300 mmHg）除去6升上层。

C. 步骤B中得到的中间体用2,2－二甲基丁酰氯酰化

向步骤B中得到的含2.4mol中间体的醇中间体/甲苯溶液中加入250ml含35g（0.29mol）4－（N, N－二甲基氨基）吡啶的甲苯、1.6升三乙胺（11.4mol）和1.5kg（11 mol）2, 2－二甲基丁酰氯。将形成的溶液加热至105－110℃，在此温度于氮气下搅拌10小时。然后将形成的悬浮液冷却至室温，加入3升4N硫酸。将混合物搅拌5分钟，随后令各层分离。除去下层，上层用2升4N硫酸洗。

D. 辛伐他汀铵盐的制备

将步骤C中得到的反应混合物（约11升）与4,5升4N硫酸混合。将混合物在70－75℃加热3小时，同时向混合物中通入氮气。然后将混合物冷至室温，除去下层。将上层冷却到5℃，用2.5升2N氢氧化钠洗。除去下层后，加6升2N硫酸并在室温下搅拌3小时，然后在45－55℃搅拌3小时。将悬浮液冷却至5－10℃，随后在保持温度低于10℃的条件下加入2.75升4N硫酸。除去下层，加入1升浓氨水。随后将混合物在50－60℃减压浓缩以除去甲苯和水。向残余物中加3升乙酸乙酯，将混合物在50℃搅拌30分钟以得到均匀悬浮液。将该悬浮液冷却至室温，减压过滤。滤饼用1升乙酸乙酯洗，随后悬浮在4升乙酸乙酯中，在50℃加热90分钟，将温热的悬浮液过滤，滤饼在乙酸乙酯中洗，得到891g辛伐他汀铵盐晶体。

E. 辛伐他汀的制备

将570g步骤D中得到的铵盐晶体悬浮在13升甲苯中，加入2升水，利用加4N硫酸将pH调节至3。将该混合物搅拌30分钟后除去下层。上层用2升水洗，在50－60℃下减压浓缩，蒸除掉4升甲苯。将

剩余的溶液在 85－92℃于氮气下加热 2.5 小时。然后将溶液冷却至 15℃，加 3 升水，加入 1N NaOH 溶液将 pH 调节至 8－8.5。除去下层，向上层加 3 升水，随后加 6N 硫酸调节至 pH 6。除去下层，上层在 50－60℃下减压蒸发，浓缩至 1 升。然后在 50－60℃下于 1 小时内加 350ml 正己烷。将该混合物在 50－60℃搅拌 30 分钟，然后在 2 小时内缓慢冷却至 15℃。滤出晶体，用 350ml 正己烷/甲苯（5：1）混合物洗，得到 440g 辛伐他汀。

实施例 7

A. 通过将洛伐他汀的 R_1 酯基还原制备辛伐他汀铵盐的方法

将 5g（0.012mol）洛伐他汀、6ml（0.052mol）环己胺和 50ml 甲苯的混合物回流 6 小时。将反应混合物冷却至室温，加入 20ml 乙酸乙酯。混合物用 2N HCl（2×30ml）和水（2×20ml）洗。有机层用硫酸钠干燥，过滤后蒸发至体积为 15ml。加入 50ml 己烷，滤出沉淀，得到 5.5g 白色粉状的洛伐他汀环己酰胺。

B. 洛伐他汀环己酰胺丙酮化物的形成

向 5g（10mmol）洛伐他汀环己酰胺在 25ml 丙酮中的溶液加入 300mg（1.6mmol）对甲苯磺酸。室温下搅拌 18 小时后，将溶液倒在 50ml 乙酸乙酯和 50ml 10％$NaHCO_3$ 水溶液的混合物中。分离出乙酸乙酯层，用 30ml 10％$NaHCO_3$ 溶液洗，用硫酸钠干燥，过滤后蒸发。将残余物溶在甲苯中，蒸发后得到 4.9g 洛伐他汀环己酰胺丙醇化物。

C. 辛伐他汀铵盐的形成

将 836mg（22mmol）氢化铝锂在 15ml THF 中的悬浮液冷却至 0℃，在 15 分钟内逐滴加入 4.93g（9.1mmol）步骤 1 中形成的化合物在 20ml THF 中的溶液。室温下 18 小时后将反应混合物冷却至 0℃，依次加入 1ml 水和 10％氢氧化钾溶液。将该混合物经硅藻土过滤，蒸除 THF，得到相应的 4.3g（9mmol）醇中间体。

D. 辛伐他汀铵盐的形成

将 4.3g（9mmol）上述的醇中间体、40ml 吡啶、200mg N, N－二甲基氨基吡啶和 7.2g（54mmol）2, 2－二甲基丁酰氯的混合物在 65℃搅拌 72 小时。将混合物冷却，加入 100ml 甲苯，用 2×50ml 的 10％碳酸氢钠溶液和 30ml 盐水洗。甲苯层用硫酸钠干燥，过滤和蒸发。将残余物溶在 100ml 甲苯中，随后蒸发。将残余物溶在 20ml THF 和

20ml 水中，然后加入 2g 对甲苯磺酸，将溶液回流 5 小时。将该溶液倒入 70ml 甲苯和 50ml 10%碳酸氢钠水溶液的混合物中。分离出有机层，用 30ml 10%碳酸氢钠溶液洗。将有机层干燥，过滤和蒸发，得到 4.8g 残余物。将残余物溶在 70ml 甲醇和 40ml 2M NaOH 中。将反应混合物回流 72 小时，蒸除甲醇，将水层冷却至 0℃。用 2N HCl 溶液将水层酸化至 pH 5，随后加入 75ml 乙酸乙酯，分离有机层。向乙酸乙酯中加入 5ml 25%氨溶液。滤出沉淀，得到 1.1g 辛伐他汀铵盐，由洛伐他汀环己酰胺丙酮化物算起，总产率为 27%。

实施例 8

二酰化辛伐他汀丁酰胺的制备

A. 洛伐他汀丁酰胺的硅烷化

按照文献方法(Askin D; Verhoeven, T. R.; Liu, T, M.-H.; Shinkai, I. J. Org. Chem, 1991，56，4929）制备和得到叔丁基二甲基甲硅烷基洛伐他汀丁酰胺，产率 68%（粗物质），HPLC $R_f = 12.87$。

B. 叔丁基二甲基甲硅烷基洛伐他汀丁酰胺的还原

在 0℃下将叔丁基二甲基甲硅烷基洛伐他汀丁酰胺（1.65g, 2.34mmol）的 THF（30ml）溶液加到 $LiAlH_4 \cdot 2THF$ 在甲苯中的 2M 溶液（6ml, 2.5 当量）里。将反应混合物搅拌 2 小时，随后加入含水硫酸钠（$Na_2SO_4 \cdot nH_2O$）直至不再放出气体。试图用含硅藻土层的玻璃漏斗（P2）过滤此浆体未能成功。将反应混合物倒入稀盐酸（< 1 N）中。水层用乙醚萃取。有机层用盐水洗，干燥（Na_2SO_4）并蒸发。产量：1.07g（89%）。HPLC：$R_f = 9.27$。

C. 叔丁基甲硅烷基保护的洛伐他汀丁酰胺醇的酰化

向步骤 8B 中得到的醇中间体（360mg, 0.58mmol）和三乙胺（0.32ml）在甲苯（10ml）中的溶液加入 2, 2－二甲基丁酰氯（0.31g, 4 当量）。将反应混合物加热回流 10 小时（标准程序）。HPLC 分析表明是化合物的混合物，其中有所要的双酰化产物（$R_f = 15.81$）。按照 Askin D; Verhoevven, T. R Liu, T, M.-H.; Shinkai, I.在 J. Org. Chem, 1991，56，4929 中所述的方法去除保护基，得到产物的产率为 68%（粗物质），HPLC：$R_f = 12.87$。

实施例 9

洛伐他汀的二乙酰亚苄基衍生物的制备

A. 洛伐他汀丁酰胺的亚苄基衍生物的形成

将洛伐他汀丁酰胺（4.77g, 10mmol）溶于甲苯（50ml）中，加入苯甲醛（10.6g, 10 当量）和对甲苯磺酸（500mg），室温下搅拌 16 小时。加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液，分离各层。甲苯层用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗，用 Na_2SO_4 干燥后蒸发。残余物用柱色谱法（SiO_2/正己烷/乙酸乙酯）进一步纯化，得到 2.6g 目标产物（46%）。

B. 亚苄基衍生物的还原

将亚苄基衍生物（2.6g, 4.6mmol）溶于甲苯（50ml）中，冷却到 0℃，然后在保持温度低于 10℃的条件下逐滴加入 $LiAlH_4 \cdot 2THF$ 在甲苯中的 1 M 溶液（11.5ml）。随后将溶液在 0－5℃下搅拌 2 小时，加入 30%NaOH 水溶液（1.8ml），室温下搅拌该混合物 16 小时。将该混合物经硅藻土过滤，用 50ml 甲苯洗，浓缩至约 50ml。

C. 辛伐他汀亚苄基衍生物的形成

向步骤 9B 中形成的反应混合物中加入三乙胺（1.9g, 4.1 当量）、二甲基丁酸（2.5g，4 当量）和二甲基氨基吡啶（50mg），回流 16 小时。然后将混合物倒入水/乙酸乙酯中，分层。随后用水洗有机层，接着用饱和氯化钠水溶液洗，用硫酸钠干燥后蒸发，得到 3.3g 粗产物。按照实施例 5C 和 5D 第二部分所述的步骤进行产物向辛伐他汀的进一步转化。

实施例 10

洛伐他汀吡咯烷酰胺丙酮化物的还原

在 0℃下将 40mg（1.1mmol）氢化铝锂加到 1g（1.94mmol）洛伐他汀吡咯烷丁酰胺（按类似于实施例 3 所述方法，通过洛伐他汀和吡咯烷反应制备）在 20ml THF 中的溶液。室温下 18 小时后，转化率为 50%。

实施例 11

洛伐他汀丁酰胺的还原

在 0℃下向 $LiAlH_4$（400mg, 10.5mmol）在 THF（50ml）中的悬浮液加入洛伐他汀丁酰胺（2.25g, 5mmol）的 THF（25ml）溶液。将混合物在室温下搅拌 16 小时。加入含水硫酸钠（$Na_2SO_4 \cdot nH_2O$ Glauber 盐类似物），直至气体不再放出，随后加入干燥的 Na_2SO_4。该浆体经玻璃漏斗过滤，将滤液减压蒸发至干，得到粘稠的棕色油（1.03g，53

%）。粗产物的 HPLC：$R_f = 2.93$（起始物 5.79）。

实施例 12

洛伐他汀丁酰胺丙酮化物醇的氮上的选择性酰化反应，随后可以将 OH 基酰化：

在 0℃下向洛伐他汀丁酰胺丙酮化物醇（2.1g, 5mmol）和三乙胺（0.8ml, 5.5mmol）的甲苯（50ml）溶液中加入 1.1 当量苯甲酰氯（0.64ml, 5.5mmol）。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。HPLC 样品显示出主峰在 $R_f = 6.16$（起始物）和 9.13。21 小时后，出现 9.67 处的峰。NMR 分析显示在 6，5-5 ppm 区域有一小的 NH 峰和 3 个其它峰，表明该酰胺被酰化。

实施例 13

洛伐他汀与氨的反应

将 0.25g（0.6mmol）洛伐他汀在 15ml 甲醇中的悬浮液在冰/水浴中冷却至 5℃。将该甲醇用氨气饱和，将混合物在封管内于 130℃加热 40 小时。根据 HPLC 分析，反应混合物中含 43％相应的脱酰基产物。

实施例 14

洛伐他汀与正丁胺的反应

洛伐他汀（0.5g, 1.2mmol）在 15ml 正丁胺中的溶液在密封的容器中于 150℃加热 40 小时。根据 HPLC 分析，反应混合物中含 12.3％相应的脱酰基产物。该脱酰基的丁酰胺的结构由与对甲苯磺酸和丙酮反应形成相应的丙酮化物，并将该丙酮化物与用实施例 5A 第二部分所述方法制备的另一丙酮化物样品进行比较而得到证实。

实施例 15

洛伐他汀与正庚胺反应

将 0.25g（1.2mmol）洛伐他汀在 10ml 正庚胺中的溶液回流 70 小时，根据 HPLC 分析，形成的反应混合物中含有 17％相应的脱酰基产物。

实施例 16

实施例 13、14 和 15 的所有三种脱酰基化合物都通过加入 400ml 丙酮和 5g 对甲苯磺酸转化成相应的丙酮化物（即，通过关环反应）。将该混合物搅拌 1 小时（在室温），然后在冰水中冷却 2 小时。抽气过滤收集形成的固体并干燥之。

实施例 17

将实施例 16 中得到的三种丙酮化物利用实施例 5 步骤 C 和 D 中所述的酰化及铵盐转化反应，各自分别转化成辛伐他汀。

实施例 18

辛伐他汀自甲苯/正己烷中重结晶

在 60℃和搅拌下将粗制的辛伐他汀（35g）溶于甲苯（140ml）中。逐渐加入正己烷（560ml），并将温度于搅拌下逐渐降至－5℃。在以上的温度搅拌 1 小时后，收集沉淀的物质，用甲苯和正己烷（1：4，v/v）洗，干燥后得到 33g 重结晶产物。

实施例 19

辛伐他汀自甲醇/水中重结晶

在室温下将重结晶的辛伐他汀（33g）溶于甲醇（300ml）中，用活性碳处理该溶液。过滤除去碳，加入水（450ml）使产物沉淀。将悬浮液冷却到 5－10℃，收集产物，用甲醇和水的混合物（1：2, v/v）洗后干燥，得到 31g 重结晶的产物。