



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101203496 B

(45) 授权公告日 2011. 04. 20

(21) 申请号 200680022673. 0

(22) 申请日 2006. 06. 22

(30) 优先权数据

P200500187 2005. 06. 24 SI

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 12. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/006008 2006. 06. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02006/136408 EN 2006. 12. 28

(73) 专利权人 力奇制药公司

地址 斯洛文尼亚卢布尔雅那

(72) 发明人 Z·卡萨尔 M·兹利卡

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 张耀宏

(51) Int. Cl.

C07D 239/42 (2006. 01)

A61K 31/505 (2006. 01)

(56) 对比文件

同上.

W0 00/49014 A1, 2000. 08. 24, 说明书第 4 页第 17 行 - 第 5 页第 2 行.

W0 01/60804 A1, 2001. 08. 23, 全文.

EP 0521471 A1, 全文.

W0 2005/023778 A2, 2005. 03. 17, 摘要、说明书第 16 页实施例 7 至第 17 页实施例 10 及权利要求 26-39.

W0 2005/040134 A1, 2005. 05. 06, 说明书第 21 页实施例 17 及权利要求 48.

审查员 张恒君

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 3 页

(54) 发明名称

纯的无定形瑞舒伐他汀钙的制备方法

(57) 摘要

公开了一种制备基本不含杂质的纯的无定形瑞舒伐他汀钙的新方法。该方法包括在非质子溶剂, 优选四氢呋喃和 N, N- 二甲基乙酰胺的存在下或在非质子溶剂和水的混合物的存在下, 用碱例如氢氧化钠水解瑞舒伐他汀的 C₁至 C₅烷基酯, 优选瑞舒伐他汀甲酯或瑞舒伐他汀叔丁酯, 以获得瑞舒伐他汀盐溶液, 并且可以使用另一阳离子将其转化成另一瑞舒伐他汀盐, 例如用钙阳离子以获得瑞舒伐他汀钙。也可以获得瑞舒伐他汀胺盐。在本发明的另一优选方面中, 可以将瑞舒伐他汀游离酸转化成各种瑞舒伐他汀盐, 例如转化成瑞舒伐他汀钙、瑞舒伐他汀钠或各种瑞舒伐他汀胺盐, 包括瑞舒伐他汀溶剂合物, 例如瑞舒伐他汀钙水合物。瑞舒伐他汀钙可用于治疗高血脂、高胆固醇和动脉粥样硬化。

1. 一种制备钠阳离子的含量低于 0.1 重量%的无定形瑞舒伐他汀钙的方法，包括：
 - a) 在四氢呋喃的存在下用氢氧化钠，或在四氢呋喃和水的混合物的存在下用氢氧化钠，将瑞舒伐他汀的 C_1 至 C_5 烷基酯水解以获得瑞舒伐他汀钠的溶液，
 - b) 用钙源将由此获得的瑞舒伐他汀钠转化，以获得瑞舒伐他汀钙，其中使用具有高速旋转单元的分散体制备设备处理在步骤 a) 中制得的混合物，
 - c) 将所得的瑞舒伐他汀钙在水中再浸，
 - d) 将所得的无定形瑞舒伐他汀钙使用具有高速旋转单元的分散体制备设备搅拌，和
 - e) 分离钠阳离子的含量低于 0.1 重量%的无定形瑞舒伐他汀钙。
2. 根据权利要求 1 的方法，其中瑞舒伐他汀的 C_1 至 C_5 烷基酯是瑞舒伐他汀叔丁酯。
3. 根据权利要求 1 的方法，其中四氢呋喃与水的体积比为 5 : 1 至 1 : 5。
4. 根据权利要求 3 的方法，其中四氢呋喃与水的体积比为 4 : 1 至 1 : 3。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法，其中钙源选自氯化钙、硝酸钙、氢氧化钙和 C_1 - C_{20} 链烷酸的钙盐。
6. 根据权利要求 5 的方法，其中 C_1 - C_{20} 链烷酸的钙盐选自棕榈酸钙、特戊酸钙和乙酸钙。

纯的无定形瑞舒伐他汀钙的制备方法

发明领域

[0001] 本发明涉及制备基本不含杂质的纯的无定形瑞舒伐他汀钙的新方法。

[0002] 发明背景

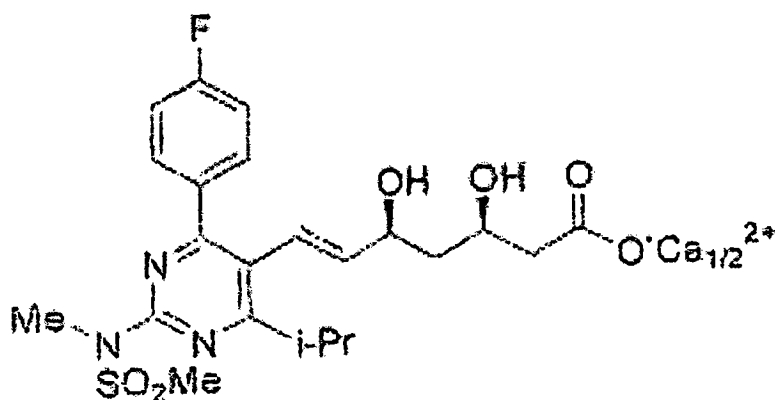
[0003] 瑞舒伐他汀是以其钙盐形式作为商业药物在治疗中施用的 (+)-7-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基-2-(N- 甲基-N- 甲基磺酰氨基) 嘧啶-5- 基]-(3R, 5S)- 二羟基-(E)- 庚烯酸的通用名, 表示在下式 1 中, 并且该化合物是酶 3- 羟基-3- 甲基戊二酰基- 辅酶 A 还原酶 (HMG CoA 还原酶) 的抑制剂, 可用于治疗高血脂、高胆固醇和动脉粥样硬化。瑞舒伐他汀和瑞舒伐他汀钙的合成最初在专利 EP-B-521 471 中公开; 在整个合成的最后两个步骤中, 瑞舒伐他汀甲酯 (甲基瑞舒伐他汀) 在极性溶剂如乙醇中, 在碱的存在下水解, 然后分离瑞舒伐他汀的钠盐 (瑞舒伐他汀化钠) 并将所述瑞舒伐他汀钠盐在含水条件下用水溶性钙盐转化成瑞舒伐他汀的钙盐。EP-B-521 471 专利中公开的中间体的制备方法通过引用并入本文。

[0004] WO 2005/023778 公开了通过用碱, 优选氢氧化钠, 在 C₁ 至 C₄ 醇, 优选乙醇的存在下将瑞舒伐他汀的 C₁ 至 C₄ 烷基酯, 优选瑞舒伐他汀叔丁酯转化成瑞舒伐他汀盐, 例如其钠盐的溶液, 并通过在所述溶液中添加钙源以将所述盐转化成瑞舒伐他汀钙来制备瑞舒伐他汀钙的方法。

[0005] 可以通过将无定形态瑞舒伐他汀钙从 (i) 水和乙腈的 1 : 1 体积比混合物; (ii) 水和丙酮的 1 : 1 体积比混合物; 或水、甲醇和叔丁基甲基醚的 1 : 1 : 1 体积比混合物中结晶来制备瑞舒伐他汀钙的新晶形, 这是 WO2000/042024 中所述的情况。

[0006] WO 2005/040134 描述了由已知的结晶瑞舒伐他汀钙获得的纯度大于 99% 的无定形瑞舒伐他汀钙。所述晶形可以通过无定形瑞舒伐他汀钙的结晶制备, 该方法是现有技术中已知的。

[0007]



[0008] 式 1

[0009] 公知的是, 有机羧酸的碱金属盐通常是吸湿的, 这可能在分离时引起问题。实际上, 瑞舒伐他汀的钠盐——其可以是制备瑞舒伐他汀钙盐中的中间体——的分离可能在收率和物理状态方面不可重现, 这取决于反应条件和溶剂的蒸发, 并且难于控制。国际公开 WO 05/23778 尝试避免所述问题, 其不通过从瑞舒伐他汀钠盐水溶液中萃取杂质

来分离瑞舒伐他汀钠盐，而是使用 C_1 - C_4 醇作为反应介质，但仍然存在转化成特定杂质的风险。换句话说，已知碱的醇溶液中的 β -羟基酸发生脱水，这可能导致在再烷氧化化后产生特殊副产物（见示意图 1，其中 R 和 R_1 独立地表示 C_1 至 C_5 烷基）O-烷基瑞舒伐他汀，例如 O-乙基瑞舒伐他汀。

[0010] 从图 1 记录的应力稳定性试验的结果看，显然瑞舒伐他汀在作为醇介质的乙醇中产生特定降解。该特定杂质，标记为 NN 20-47.143 是 O-乙基醚衍生物（见示意图 1，其中 R 是指乙基 (Et)），通过 HPLC 检测到 0.35% 面积，而与之对比的是在丙酮溶液中没有观察到这种杂质。

[0011] 因此，仍然需要制备没有任何显著量副产物的纯的瑞舒伐他汀钙的有效方法。

[0012] 发明概述

[0013] 在第一方面，本发明提供了制备瑞舒伐他汀钙盐的方法，包括：

[0014] a) 在非质子溶剂的存在下用碱，或在非质子溶剂和水的混合物存在下用碱将瑞舒伐他汀的 C_1 至 C_5 烷基酯水解，以获得瑞舒伐他汀盐的溶液，

[0015] b) 将由此获得的瑞舒伐他汀盐用钙源转化，以获得瑞舒伐他汀钙，

[0016] c) 分离瑞舒伐他汀的钙盐。

[0017] 在本发明的另一方面中，瑞舒伐他汀的 C_1 至 C_5 酯可以转化成瑞舒伐他汀的固体钠盐，并将其从所得溶液中分离；所述分离的盐具有优异的处理物理性能。

[0018] 在本发明的再一方面中，可以根据下面的过程分离瑞舒伐他汀游离酸（“瑞舒伐他汀酸”），该过程包括：

[0019] a) 在非必要地用水稀释的非质子溶剂中，用碱水解瑞舒伐他汀的 C_1 至 C_5 烷基酯，

[0020] b) 除去过量的有机非质子溶剂，

[0021] c) 非必要地用另外的水稀释贫水溶液 (water poor solution)，

[0022] d) 非必要地用水不混溶性有机溶剂洗涤由此获得的碱的瑞舒伐他汀盐的水溶液，

[0023] e) 将碱的瑞舒伐他汀盐的水溶液酸化，

[0024] f) 用水不混溶性有机溶剂萃取所得瑞舒伐他汀酸，

[0025] g) 从所得萃取物中除去水不混溶性有机溶剂以获得分离的瑞舒伐他汀酸。

[0026] 本发明的再一方面提供了通过向瑞舒伐他汀酸中简单添加在溶剂中的阳离子源来将由此获得的瑞舒伐他汀酸 (rosuvastatinic acid) 转化成瑞舒伐他汀的任何盐，例如转化成其钠盐或钙盐。

[0027] 通过在水性介质中将瑞舒伐他汀酸转化成其钙盐，可以获得基本无水的瑞舒伐他汀钙盐。

[0028] 本发明的又一方面提供了制备瑞舒伐他汀钙一水合物的新而更方便的方法。

[0029] 通过本发明的这种改进方法制成的瑞舒伐他汀钙具有至少 99.5% 的色谱纯度；此外，当使用本发明非常纯的原料 C_1 至 C_5 瑞舒伐他汀酯时，可以获得大于 99.8% 纯度，甚至在一些情况下大于 99.9% 的所需瑞舒伐他汀钙的色谱纯度。

[0030] 术语“色谱纯度”是指通过 HPLC（“高压液相色谱法”）测得的纯度。

[0031] 在本发明的最后一个方面中，提供了包含根据上述方法制成的瑞舒伐他汀钙的

药物制剂和治疗高血脂、高胆固醇和动脉粥样硬化的方法，包括对需要治疗的哺乳动物施用所述药物制剂的步骤。

[0032] 原料酯可以优选瑞舒伐他汀甲酯，更优选瑞舒伐他汀叔丁酯（叔丁基瑞舒伐他汀）。

[0033] 在该反应中可以使用上述方法的步骤 a) 的任何非质子溶剂，优选四氢呋喃 (THF) 或 N, N- 二甲基乙酰胺 (DMA)。

[0034] 上述方法的步骤 a) 中所用的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾及其类似物。

[0035] 可以使用任何合适的钙源，优选氯化钙或乙酸钙。

[0036] 上述步骤 d) 和 f) 中所用的水不混溶性溶剂选自 C₁-C₄ 酯，例如乙酸酯，优选乙酸乙酯 (AcOEt)，醚，氯化烃，环烃。

[0037] 作为上述方法的步骤 e) 中酸化水溶液用的酸，可以使用任何无机酸或有机酸，例如盐酸或硫酸。

[0038] 术语“瑞舒伐他汀酸”是指 (+)-7-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-(N- 甲基 -N- 甲基磺酰氨基) 嘧啶 -5- 基]-(3R, 5S)- 二羟基 -(E)-6- 庚烯酸。

[0039] 发明详述

[0040] 本发明的目的是找出制备基本不含杂质的纯的无定形瑞舒伐他汀钙的新方法，其避免按现有技术方法中已知的使用醇，例如 C₁ 至 C₄ 醇作为反应介质，由此消除了根据现有技术方法制成的瑞舒伐他汀钙中所含的 O- 烷基瑞舒伐他汀杂质（见示意图 1），例如 O- 乙基瑞舒伐他汀。

[0041] 本发明的目的还要找出能够简单容易地以好的品质、结晶度和可重现性制备和分离在现有技术方法中难以分离的中间瑞舒伐他汀盐，例如瑞舒伐他汀钠或瑞舒伐他汀酸和能够简单容易地将所述中间化合物转化成所需商用瑞舒伐他汀钙的新方法，

[0042] 术语“基本不含杂质”是指通过 HPLC 测得按面积百分比总杂质小于 0.5%，优选通过 HPLC 测得按面积百分比总杂质小于 0.2%，最优选通过 HPLC 测得按面积百分比总杂质小于 0.1%。

[0043] 我们已经意外并令人惊讶地发现，上述问题通过原料瑞舒伐他汀 C₁ 至 C₅ 烷基酯的水解得到解决，其中不按现有技术方法中已知的使用 C₁ 至 C₄ 醇作为溶剂介质，所述水解在添加了水的非质子溶剂中进行。可以使用任何合适的非质子溶剂，但优选四氢呋喃 (THF) 和 N, N- 二甲基乙酰胺 (DMA)。

[0044] 在本发明的第一方面中，使瑞舒伐他汀的 C₁ 至 C₅ 烷基酯——其中烷基是指甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基和叔戊基——最优选瑞舒伐他汀叔丁酯，与碱在非质子溶剂 - 水的混合物中反应，优选氢氧化钠作为所述碱，在含四氢呋喃 (THF) 的介质中，该介质可以是与其它溶剂的混合物，优选 THF 与水的任何比率混合物，更优选四氢呋喃与水的 5 : 1 至 1 : 5 体积比的混合物。也可以使用纯 THF 作为介质。在完成所述水解反应后，优选获得瑞舒伐他汀钠。原料瑞舒伐他汀 C₁ 至 C₅ 酯的水解可以在 20℃ 至 60℃ 下进行。水解在 30 分钟（在 60℃ 下）至 2 小时（在 20℃ 下）内完成。此后，如果先前已经使用贫水的水解介质，所得反应混合物可以用另一溶剂，优选用水稀释。然后非必要地除去非质子有机溶剂，将残留水溶液用选自酯、醚、氯化烃或环烃，优选更环保的溶剂，例如乙酸酯，更优选乙酸乙酯 (AcOEt) 或环烃的水不混

溶性有机溶剂洗涤, 以获得纯瑞舒伐他汀碱金属盐, 优选瑞舒伐他汀钠盐的水溶液。

[0045] 或者, 在富水介质中进行所述水解后, 将反应混合物用选自酯、醚、氯化烃或环烃, 优选选自更环保的溶剂, 例如乙酸酯或环烃, 更优选乙酸乙酯的水不混溶性有机溶剂洗涤, 而不先部分蒸发与水的混合物的有机组分, 例如四氢呋喃。

[0046] 此后, 向瑞舒伐他汀盐的溶液, 优选向瑞舒伐他汀钠盐的溶液中添加钙离子源, 例如卤化钙, 优选氯化钙, 和另一钙源, 例如硝酸钙或氢氧化钙, C_1-C_{20} 链烷酸的钙盐, 优选棕榈酸钙、特戊酸钙或乙酸钙。最优选的钙源是一水合乙酸钙 ($Ca(OAc)_2 \times H_2O$)。 $Ca(OAc)_2 \times H_2O$ 的添加可以在 $0^\circ C$ 至 $40^\circ C$ 下进行。 $Ca(OAc)_2 \times H_2O$ 可以一次性或在 5 至 60 分钟内逐滴添加。在添加 $Ca(OAc)_2 \times H_2O$ 后, 可以将所得悬浮液在 $0^\circ C$ 至 $40^\circ C$ 下搅拌 30 分钟至 2 小时。所需瑞舒伐他汀钙可以作为便于分离的固体沉淀物形成。

[0047] 所述方法的所得无定形瑞舒伐他汀钙是色谱纯的 (通过 HPLC 测得在 99.5 面积% 以上, 主要在 99.8 面积% 以上), 但可能含有各种量的残留阳离子, 在所述水解中使用氢氧化钠的情况下为残留量的钠阳离子。为了使转化方法在除去多数钠阳离子方面更可重现, 在搅拌时应该特别小心。因此, 通过用 ultraturrax (Ultra-Turrax $\text{\textcircled{R}}$ 是 IKA Werke GmbH & Co., Staufen, Germany 的商标名, 具有高速旋转单元的分散体制备设备) 在 6000rpm 至 30000rpm, 优选 15000rpm 至 25000rpm, 最优选 16000rpm 至 20000rpm 运行速度下搅拌所述反应混合物, 可以将瑞舒伐他汀钙盐从反应混合物中沉淀。所得瑞舒伐他汀钙也可以再浸 (redigest) 在新鲜水中并在相同条件下施以 Ultraturax $\text{\textcircled{R}}$ 搅拌。在这种优选情况下, 所需瑞舒伐他汀钙中钠阳离子的含量低于 0.1 重量%。

[0048] 从所需瑞舒伐他汀钙产品中洗除阳离子杂质不仅可以在水中进行, 还可以在适当的溶剂 / 水混合物, 优选四氢呋喃 / 水混合物中进行。

[0049] 用丙酮和水的混合物处理瑞舒伐他汀钙, 可以制备瑞舒伐他汀钙盐的一水合物。通过 X-射线衍射图 (XRD) 分析证实所述产物的所得晶形与现有技术的瑞舒伐他汀钙一水合物相同 (见图 2)。瑞舒伐他汀钙一水合物可以通过在丙酮和水的混合物中再处理任何形式的瑞舒伐他汀钙来制备或通过在丙酮和水的混合物中用钙源转化其它瑞舒伐他汀盐或瑞舒伐他汀酸来制备。

[0050] 在本发明第二方面, 原料 C_1 至 C_5 瑞舒伐他汀酯的水解中不存在水下使用非质子溶剂和碱, 非质子溶剂在减压下于 $10^\circ C$ 至 $50^\circ C$ 下蒸发。可以分离瑞舒伐他汀与用于水解的碱的所得盐。用于原料 C_1 至 C_5 瑞舒伐他汀酯的所述无水裂解的优选溶剂是酰胺, 优选 N, N-二甲基乙酰胺 (DMA), 非必要地与选自醚, 例如二乙醚的另一溶剂组合。因此, 在纯 DMA 或 DMA 与醚的 1 : 1 至 3 : 1 体积比混合物中用碱水解原料瑞舒伐他汀 C_1 至 C_5 酯。水解可以在 $0^\circ C$ 至 $30^\circ C$ 下进行, 并且在 30 至 90 分钟内完成。所需瑞舒伐他汀盐的沉淀可以用另外量的醚, 例如二乙醚 (Et_2O)、叔丁基甲基醚 ($tBuMeO$)、二异丙基醚 (iPr_2O) 实现。在这种情况下, 在除去溶剂后, 将所得瑞舒伐他汀盐, 优选瑞舒伐他汀钠盐洗涤并作为可容易过滤的固体分离。术语“减压”通常是指大约 10 毫巴至大约 50 毫巴的压力。

[0051] 此后将瑞舒伐他汀钠盐溶于水, 然后添加钙离子源。在添加钙源之前, 碱的瑞舒伐他汀盐的水溶液可以非必要地用水不混溶性有机溶剂洗涤, 然后除去所述溶

剂。例如，在所述转化中可以使用卤化钙，优选氯化钙，另一钙源，例如硝酸钙或氢氧化钙， C_1 - C_{20} 链烷酸的钙盐，优选棕榈酸钙、2-乙基己酸钙、特戊酸钙或乙酸钙。 $Ca(OAc)_2 \times H_2O$ 的添加可以在 $0^\circ C$ 至 $40^\circ C$ 下进行； $Ca(OAc)_2 \times H_2O$ 可以一次性或在 5 至 60 分钟内逐滴添加。在添加 $Ca(OAc)_2 \times H_2O$ 后，可以将悬浮液在 $0^\circ C$ 至 $40^\circ C$ 下搅拌 30 分钟至 2 小时。所得无定形瑞舒伐他汀钙作为便于分离的固体沉淀物形成。在这方面中，也可以如上述在搅拌和再浸取中特别小心来减少瑞舒伐他汀钙中所含的钠阳离子的残留量。

[0052] 根据前述任何过程分离的瑞舒伐他汀钙盐是无定形态。最终产物瑞舒伐他汀钙也可以作为溶剂合物，优选作为瑞舒伐他汀钙一水合物方便地分离，其可以从添加到瑞舒伐他汀钙中的丙酮与水的混合物中，优选从丙酮与水的 2 : 1 体积比的混合物中分离，这是比现有技术中已知的冗长过程更简单的过程。

[0053] 所述过程提供了高纯度的所需瑞舒伐他汀钙，其中如通过 HPLC 测量的，根据本发明的第一方面，如此制成的瑞舒伐他汀钙的纯度超过 99.8 面积%，优选 99.9 面积%，而根据第二方面，所产生的瑞舒伐他汀钙超过 99.5 面积%，优选 99.7 面积%。

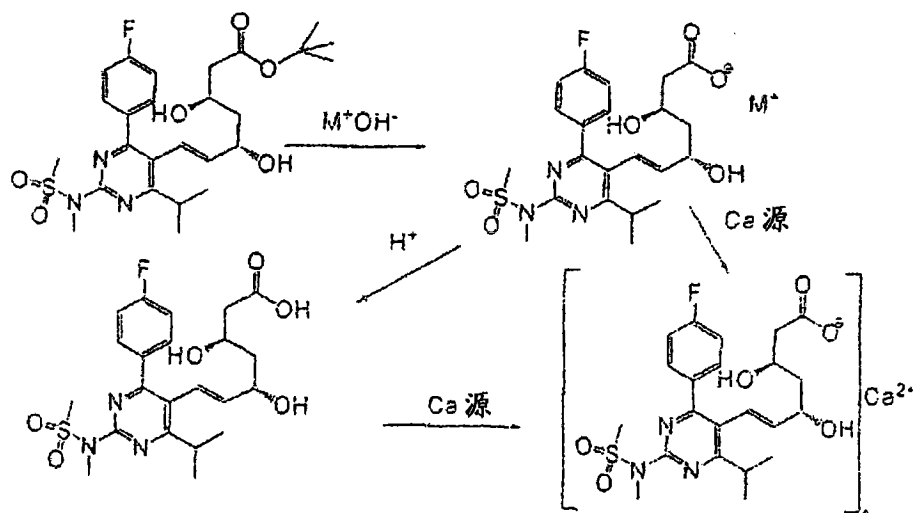
[0054] 在本发明的第三方面中，非质子溶剂在原料 C_1 至 C_5 瑞舒伐他汀酯的水解中的应用使得能够分离纯的固体瑞舒伐他汀酸。实施先前按非质子溶剂-水混合物和碱所述的水解条件，并在从所得瑞舒伐他汀盐水溶液中除去大部分有机溶剂后，用无机酸，优选盐酸酸化，并将瑞舒伐他汀游离酸萃取到水不混溶性或部分混溶性有机溶剂，例如醚、酯、氯化烃，优选 C_1 - C_4 乙酸酯，最优选乙酸乙酯 (AcOEt) 中。

[0055] 根据本发明的瑞舒伐他汀固体游离酸的分离或纯瑞舒伐他汀游离酸溶液的制备使得可以制备瑞舒伐他汀的各种新胺盐和各种无水瑞舒伐他汀盐。在下列实施例中，可以制备瑞舒伐他汀的叔辛基铵、(2, 4, 4-三甲基-2-戊基铵) 盐和无水瑞舒伐他汀钙盐。瑞舒伐他汀胺盐的制备可以在作为溶剂的乙腈 (MeCN) 中通过向瑞舒伐他汀游离酸溶液中添加叔辛基胺、(2, 4, 4-三甲基-2-戊基胺)，然后在反应完成后滤出瑞舒伐他汀叔胺盐沉淀物来进行。

[0056] 无水无定形瑞舒伐他汀钙盐的制备也可以在乙酸异丁酯溶剂中通过向瑞舒伐他汀游离酸溶液中添加 2-乙基己酸钙，然后滤出无定形瑞舒伐他汀钙沉淀物来进行。基本无水的瑞舒伐他汀钙可以用在其中希望不存在水的本发明特殊药物制剂中。术语“基本无水”是指无水瑞舒伐他汀钙中的水含量小于 0.1 重量%。

[0057] 本发明的各个方面示在下面的示意图 2 中，并在下列实施例中详细描述：

[0058]



[0059] (M^+ 是指碱金属阳离子, 例如钠阳离子)

[0060] 示意图 2

[0061] 分析方法

[0062] 通过下列方法借助 HPLC 法测定色谱纯度:

[0063] 设备: Waters Alliance 2695 分离模件, 检测器 PDA 2996, 软件 Empower 5.0;
柱: Xterra RP 18, 3 微米, 150×4.6 毫米; 流动相: A: 缓冲剂 10mM KH_2PO_4 , pH = 2.5; B: 乙腈; 温度: 45°C ; 流速: 1.2 毫升/分钟; 波长: 224 和 242 纳米; 注射量: 20 微升; 梯度表:

[0064]

t	% A	% B
0	60	40
15	60	40
25	50	50
25	30	70
40	30	70
41	60	0

[0065] 样品的粉末 X-射线衍射谱在 Siemens D-5000 上记录, $\text{CuK}\alpha$ 辐射, 2θ 从 2° 到 37° , 步进 0.04° 2θ , 积分时间 1 秒, 缝 V200.6 (slit V20 in 0.6)。

[0066] 实施例 1

[0067] 经瑞舒伐他汀钠盐溶液制备瑞舒伐他汀钙盐

[0068] 将瑞舒伐他汀叔丁酯 (60.0 克, 111.6 毫摩尔) 溶于 500 毫升 4:1 THF/水的混合物中。将该清澈溶液升温至 30°C , 并逐份添加 8.0M NaOH (15 毫升, 120.0 毫摩尔)。将

反应混合物在 30℃ 下搅拌 2 小时，产生清澈黄色溶液。然后在减压下 (20 毫巴) 于 40℃ 下完全除去 THF。将剩余水溶液用水稀释至 500 毫升并用 AcOEt (2×200 毫升) 洗涤。在与有机层分离后，水相在减压下 (20 毫巴) 于 40℃ 下蒸馏以完全除去溶解的 AcOEt。将剩余清澈瑞舒伐他汀化钠溶液 (440 毫升) 用水 (60 毫升) 稀释至 500 毫升，并升温至 40℃。在 40℃ 下经过 5 分钟向剧烈搅拌的瑞舒伐他汀化钠溶液中逐滴加入 $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (14.8 克, 84.0 毫摩尔, 在 60 毫升水中) 以沉淀瑞舒伐他汀钙。在完全添加后，将悬浮液在 40℃ 下进一步搅拌 30 分钟。滤出白色沉淀物。然后将湿的白色固体悬浮在水 (200 毫升) 中，并在 20℃ 下剧烈搅拌 1 小时。通过过滤收集未溶解的沉淀物，用水 (200 毫升) 洗涤，并在真空中于 40℃ 下干燥以得到 48.5 克 (86.8%) 作为白色粉末的瑞舒伐他汀钙盐 (HPLC: 99.87%)。

[0069] 实施例 2

[0070] 将瑞舒伐他汀叔丁酯 (60.0 克, 111.6 毫摩尔) 溶解在 120 毫升四氢呋喃 (THF) 中并逐份添加 300 毫升水处理过的 8.0M NaOH (21 毫升)。将反应混合物在 50℃ 下搅拌 2 小时。使反应混合物冷却至室温并用 2×540 毫升甲基环己烷洗涤。

[0071] 将水相在 60℃ 下于减压下蒸发至总体积 220 毫升以除去有机溶剂。所得残留物用脱气软化水 (demi-water) 再稀释至 440 毫升总体积。在所得溶液中加入 1.0 克木炭并将悬浮液搅拌半小时。滤除木炭。在冰浴上搅拌的过程中添加一半体积 (总共 440 毫升中的 220 毫升) 的滤液, 25.5 毫升氯化钙水溶液 (由 10.5 毫升 4M 氯化钙和 15 毫升软化水制得)。将形成的悬浮液用 ultraturax 在大约 18000rpm 下剧烈处理 3 分钟。滤出沉淀物，将其重新悬浮在 100 毫升软化水中，并再在冰浴上用 Ultraturax® 在 18000rpm 下处理 3 分钟。通过过滤分离产物，用 30 毫升冰冷的脱气软化水洗涤，从过滤器中收集，并在真空干燥器中于 50℃ 下干燥 12 小时。

[0072] 收率: 25.05 克无定形瑞舒伐他汀钙 (99.75 面积%, HPLC, 0.085% Na)

[0073] 按相同方式处理 220 毫升滤液的第二等分试样，不同之处在于进行机械搅拌代替 ultraturax 混合。收率 25.11 克 (99.72 面积%, HPLC, 1.55% Na)。

[0074] 实施例 3

[0075] 将瑞舒伐他汀叔丁酯 (10.0 克) 溶解在 20 毫升四氢呋喃中并逐份添加 50 毫升水处理过的 8.0M NaOH (3.51 毫升)。将反应混合物在 50℃ 下搅拌 1 小时。将 1/3 (总共 78 毫升中的 26 毫升) 所得溶液用 35 毫升甲基环己烷洗涤。将甲基环己烷相用 3 毫升软化水萃取。将合并的水相用 20 毫升乙酸异丙酯洗涤。然后将水相在 50℃ 下在减压下蒸发浓缩至 15-20 毫升总体积。将其在冰浴上冷却并在搅拌的过程中于 1 分钟内逐渐添加 1.1 毫升 4M 氯化钙水溶液。将其在冰浴上另外搅拌 30 分钟并过滤分离沉淀产物。将沉淀物用 4.0 毫升软化水洗涤，从过滤器中收集，并在真空干燥器中于室温下干燥 12 小时。

[0076] 收率: 2.22 克无定形瑞舒伐他汀钙

[0077] 将另两份等分试样分别用 20 毫升乙酸乙酯或 20 毫升叔丁基甲基醚洗涤，得到类似收率和品质。

[0078] 实施例 4

[0079] 瑞舒伐他汀钠盐的制备

[0080] 将瑞舒伐他汀叔丁酯 (3.0 克, 5.6 毫摩尔) 溶于 25 毫升 4:1 THF/水混合物中。

将该清澈溶液升温至 30℃并逐份添加 8.0M NaOH(0.75 毫升, 6.0 毫摩尔)。将反应混合物在 30℃下搅拌 2 小时, 产生清澈黄色溶液。然后在减压下(20 毫巴)于 40℃下完全除去 THF。将剩余水溶液用水稀释至 25 毫升并用 AcOEt(2×10 毫升)洗涤。在与有机层分离后, 水相在减压下(20 毫巴)于 40℃下蒸馏以完全除去溶解的 AcOEt。将剩余清澈瑞舒伐他汀化钠溶液用水稀释至 25 毫升并冷冻干燥(liophylized), 以提供 2.81 克(100%)作为白色粉末的瑞舒伐他汀钠盐。

[0081] 实施例 5

[0082] 将瑞舒伐他汀叔丁酯(3.0 克, 5.6 毫摩尔)在环境温度下溶于 N, N-二甲基乙酰胺(4 毫升), 产生清澈黄色溶液。然后在环境温度下向搅拌过的溶液中逐滴添加 NaOH 8.0M(0.75 毫升, 6.0 毫摩尔)。将反应混合物在环境温度下搅拌 30 分钟, 产生清澈黄色溶液。然后将 Et₂O(50 毫升)逐份添加到剧烈搅拌的反应混合物中, 其立即变混浊并从混合物中分离出浅黄色油。在 20 分钟剧烈搅拌后, 油固化并形成细的白色沉淀物。将该悬浮液在环境温度下搅拌 2.5 小时。滤出白色沉淀物(瑞舒伐他汀化钠)并用 Et₂O(2×20 毫升)洗涤。

[0083] 实施例 6

[0084] 由分离的瑞舒伐他汀钠盐制备瑞舒伐他汀钙盐

[0085] 将实施例 5 作为白色固体的瑞舒伐他汀钠溶于水(30 毫升), 并将该溶液过滤以产生清澈无色溶液。通过添加 1.0M HCl(0.5 毫升), 将溶液 pH 值调节至 7。在环境温度下经过 1 分钟向剧烈搅拌的瑞舒伐他汀化钠溶液中逐滴添加 Ca(OAc)₂×H₂O(0.74 克, 4.2 毫摩尔, 在 3 毫升水中)以沉淀瑞舒伐他汀钙。在完全添加后, 将悬浮液在环境温度下进一步搅拌 45 分钟。滤出白色沉淀物, 用水(2×10 毫升)洗涤并在真空中于 40℃下干燥, 以得到 2.43 克(87.0%)作为白色粉末的瑞舒伐他汀钙盐(HPLC: 99.72%)。

[0086] 实施例 7

[0087] 结晶瑞舒伐他汀钙一水合物盐的制备

[0088] 在瑞舒伐他汀钙盐(2.0 克, 2.0 毫摩尔)中添加 10 毫升 2:1 丙酮/水混合物。将该混合物在环境温度下搅拌 30 分钟以得到白色混浊溶液。然后在混合物中再添加 1 毫升 2:1 丙酮/水的混合物。在环境温度下搅拌 10 分钟后, 从混合物中大量沉淀出白色固体。通过过滤收集沉淀物。在真空中于 40℃下干燥之后, 获得 1.67 克(82.0%)的结晶瑞舒伐他汀钙一水合物盐。通过比较衍射图(图 2)和现有技术的参考图, 结晶形式得到证实。

[0089] 实施例 8

[0090] 固体瑞舒伐他汀游离酸的制备

[0091] 将瑞舒伐他汀叔丁酯(27.0 克, 50.2 毫摩尔)溶于 225 毫升 4:1 THF/水混合物中。将该清澈溶液升温至 30℃并逐份添加 8.0M NaOH(6.75 毫升, 54.0 毫摩尔)。将反应混合物在 30℃下搅拌 2 小时, 产生清澈黄色溶液。然后在减压下(20 毫巴)于 40℃下完全除去 THF。将剩余水溶液用水稀释至 225 毫升并用 AcOEt(3×90 毫升)洗涤。在环境温度下向剧烈搅拌的瑞舒伐他汀化钠溶液中逐滴添加 HCl 37%(4.2 毫升, 50.2 毫摩尔)。将所得游离酸的白色乳液用 AcOEt(150 毫升)萃取。在与有机层分离后, 将水相另外用 AcOEt(2×50 毫升)萃取。合并有机层, 并用水(3×30 毫升)洗涤。然后在减

压下 (20 毫巴) 于 40℃ 下除去 AcOEt。将残留物溶于最少量乙腈 (MeCN)，并将在减压下 (20 毫巴) 于 40℃ 下迅速蒸发溶剂以得到 25.48 克游离瑞舒伐他汀酸固体残留物。

[0092] 实施例 9

[0093] 结晶瑞舒伐他汀叔辛基铵盐的制备

[0094] 然后将固体游离瑞舒伐他汀酸溶于乙腈 (MeCN) (100 毫升) 中以产生清澈溶液。在室温下经过 1 分钟向剧烈搅拌的瑞舒伐他汀游离酸溶液中逐滴添加叔辛基胺 (6.83 克, 50.2 毫摩尔)。在不到 10 分钟内, 从溶液中大量沉淀出白色固体, 这造成混合物固化。然后将该固体用 75 毫升的己烷 / MeCN 1 : 2 混合物处理以得到稠悬浮液。过滤白色沉淀物, 并在真空中于 40℃ 下干燥以得到 27.6 克白色粉末。将该粉末悬浮在己烷 (100 毫升) 中并在环境温度下剧烈搅拌 1 小时。通过过滤收集未溶解的沉淀物, 用己烷 (50 毫升) 洗涤并在真空中于 40℃ 下干燥以得到 27.4 克 (89.4%) 作为白色结晶粉末的瑞舒伐他汀叔辛基铵盐。

[0095] 实施例 10

[0096] 将 20.0 克瑞舒伐他汀叔丁酯溶于 40 毫升四氢呋喃与 100 毫升水的混合物, 然后添加 7.0 毫升 8M NaOH 并在 40℃ 下搅拌 1 小时。将所得溶液用 200 毫升甲基环己烷洗涤。将甲基环己烷相用 5 毫升软化水萃取。合并水相, 得到总体积 140 毫升的瑞舒伐他汀钠盐溶液。

[0097] 在该溶液中添加 180 毫升乙酸异丁酯和 5.4 毫升在 21 毫升软化水中的 85% 正磷酸, 其中将释放出的游离瑞舒伐他汀酸萃取在有机相中, 并分离所形成的层。在有机相中添加 3.0 克木炭和 30 克无水硫酸镁, 并将所得悬浮液搅拌 45 分钟。随后过滤得到 240 毫升滤液。

[0098] 在该滤液中加入 84 毫升 0.4M 2- 乙基己酸钙在乙酸异丁酯中的溶液。然后, 在冰浴上搅拌的过程中向反应混合物中逐渐添加 240 毫升正庚烷。滤出固体沉淀物并用 120 毫升乙酸异丁酯 / 正庚烷混合物 (1 : 1) 洗涤。

[0099] 收率: 在干燥后收集 19.7 克无定形瑞舒伐他汀钙。

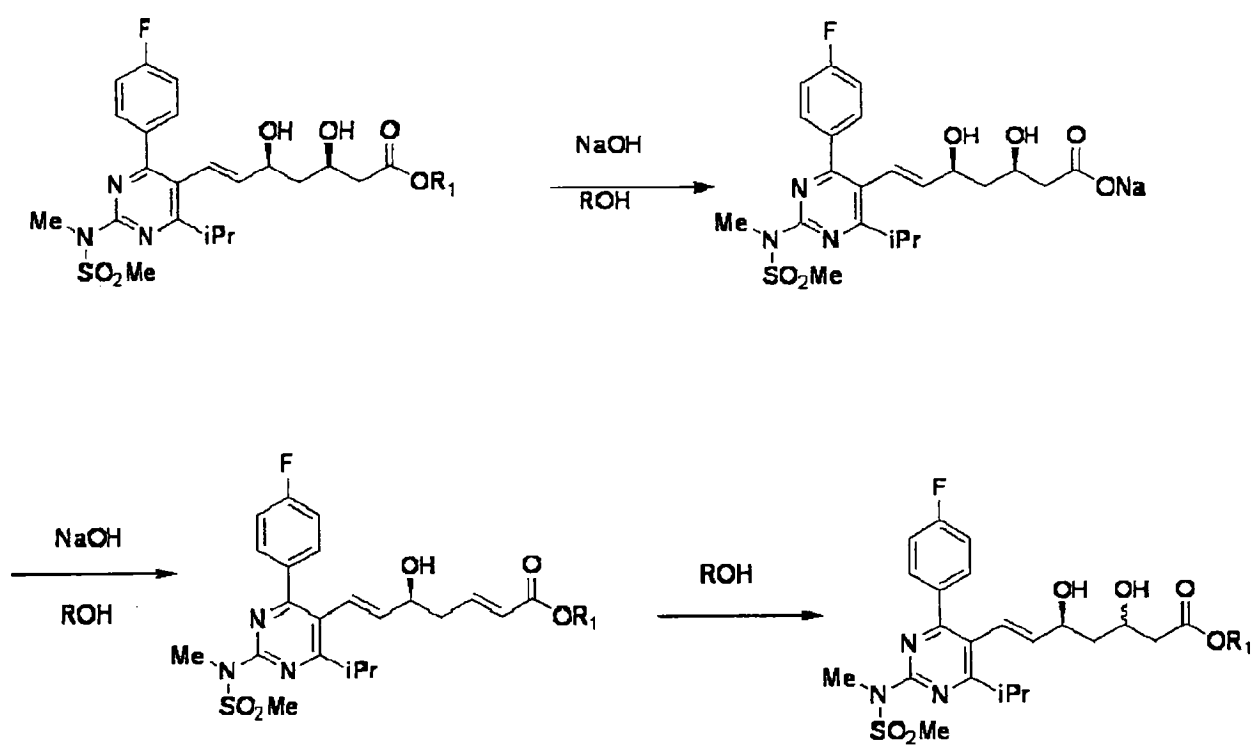


示意图 1

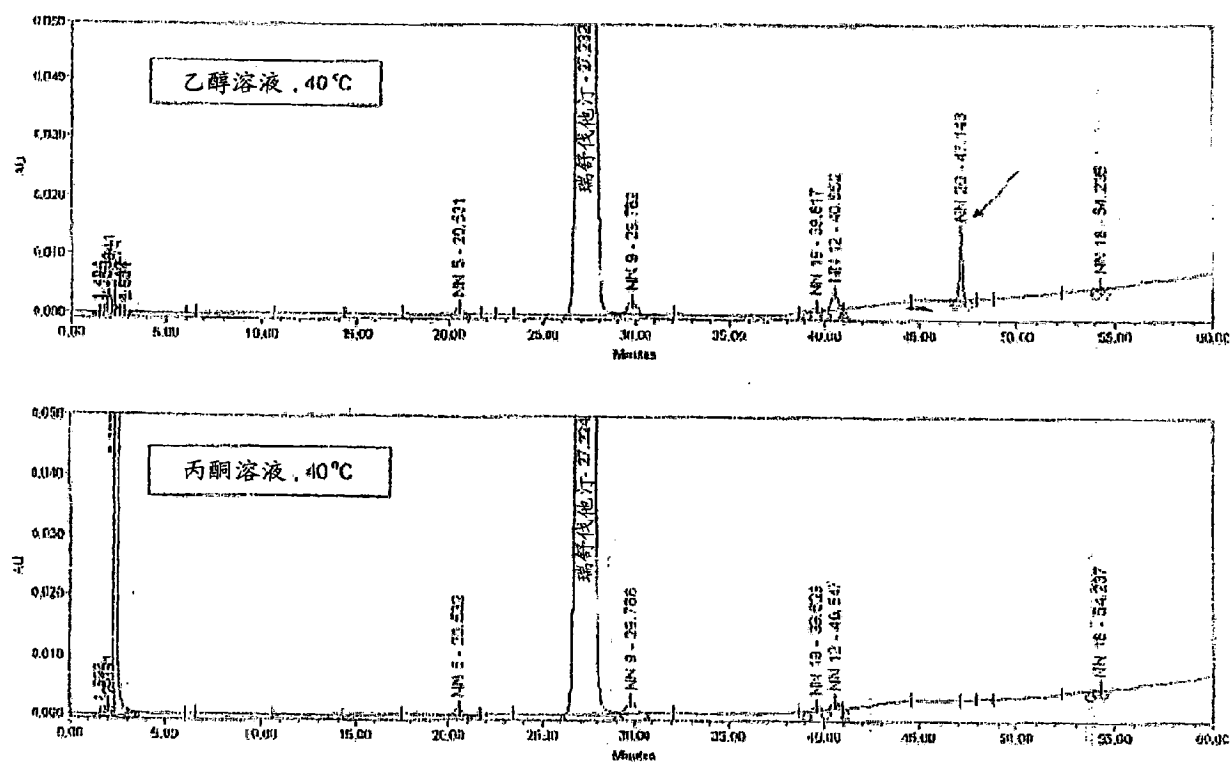


图 1

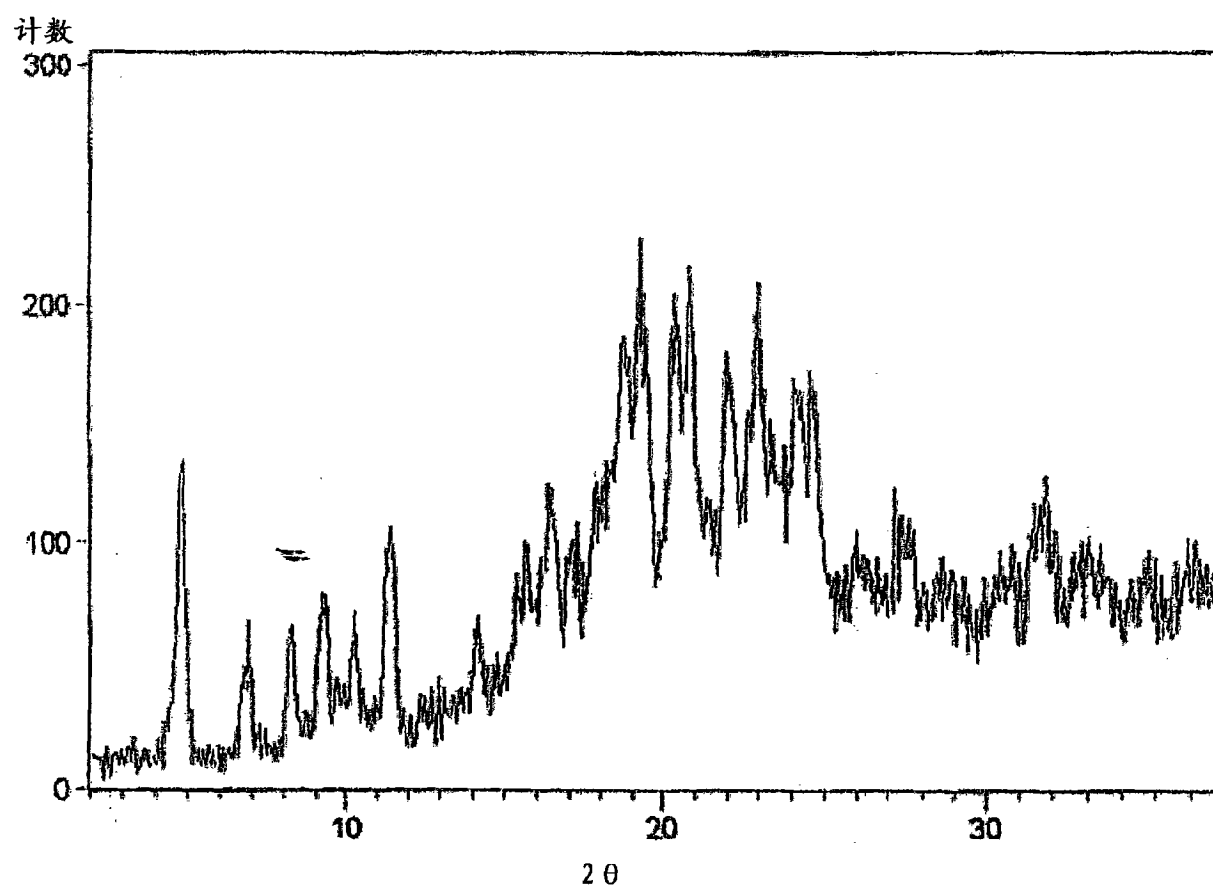


图 2