



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103804414 B

(45) 授权公告日 2016. 04. 13

(21) 申请号 201410083107. 7

(22) 申请日 2014. 03. 07

(73) 专利权人 凯莱英医药集团(天津)股份有限公司

地址 300457 天津市天津经济技术开发区洞庭三街6号

专利权人 凯莱英生命科学技术(天津)有限公司  
天津凯莱英制药有限公司  
凯莱英医药化学(阜新)技术有限公司  
吉林凯莱英医药化学有限公司

(72) 发明人 洪浩 詹姆斯·盖吉 李九远  
申理滔 张磊 董长明

(74) 专利代理机构 北京律智知识产权代理有限公司 11438

代理人 李英艳

(51) Int. Cl.  
C07F 9/6512(2006. 01)  
C07D 239/42(2006. 01)

(56) 对比文件  
WO 2004103977 A2, 2004. 12. 02,  
CN 101376647 A, 2009. 03. 04,  
US 2010056783 A1, 2010. 03. 04,  
WO 2007017117 A1, 2007. 02. 15,  
审查员 王建芳

权利要求书2页 说明书12页

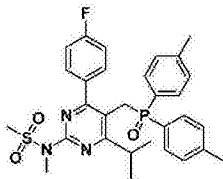
(54) 发明名称

用于制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物以及由其制备瑞舒伐他汀钙的方法

(57) 摘要

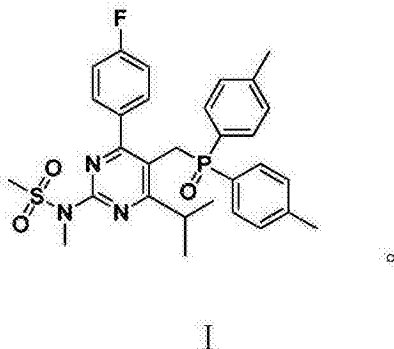
本发明涉及一种用于制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物,其具有式(I)所示结构。本发明还涉及一种瑞舒伐他汀钙的制备方法,以前述中间体化合物为原料,经过 Wittig 反应步骤、脱除保护基和水解步骤、成钙盐步骤即得瑞舒伐他汀钙。使用本发明中间体化合物制备所得的产物立体选择性可得到大幅提高,纯度和收率也能得到明显改善,此外,该中间体化合物制备方法简便、成本较低。本发明提供的瑞舒伐他汀钙制备方法由于使用了上述中间体化合物,所得产物的立体选择性、纯度和收率都有了明显提高,整体工艺简便、成本大幅下降,具有大规模工业化应用前景。

CN 103804414 B

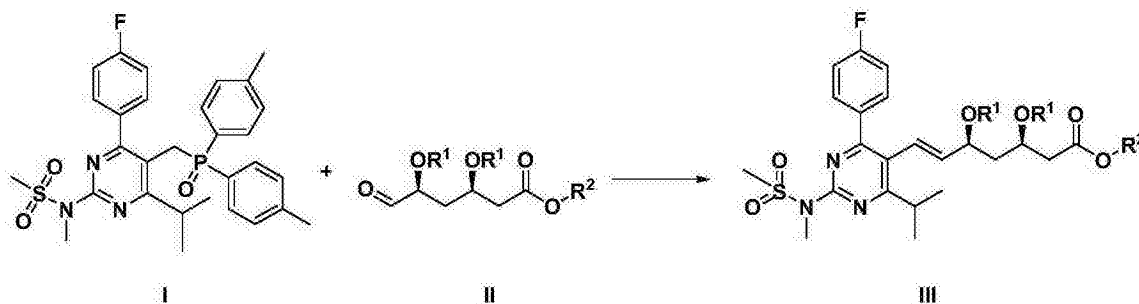


I

1. 一种用于制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物,其具有式 ( I ) 所示的结构,



2. 一种瑞舒伐他汀钙的制备方法,以权利要求 1 所述中间体化合物为原料,首先与式 ( II ) 所示化合物进行 Wittig 反应生成式 ( III ) 所示中间体化合物,式 ( III ) 所示中间体化合物再经过脱除保护基和水解步骤、成盐步骤即得所述瑞舒伐他汀钙;



式 ( II ) 和式 ( III ) 中,  $R^1$  表示叔丁基二甲基硅基、三乙基硅基或三异丙基硅基保护基,或两个  $OR^1$  基团形成  $\text{O}-R^1-\text{O}$  结构,此时  $R^1$  表示异丙基;

$R^2$  表示 C4 ~ C10 的烷基。

3. 根据权利要求 2 的制备方法,其中,  $R^2$  表示叔丁基、叔戊基、环戊基或环己基。

4. 根据权利要求 2 或 3 的制备方法,其中,所述 Wittig 反应过程为:向有机溶剂中加入权利要求 1 所述中间体化合物,降温至  $-80 \sim -20^\circ\text{C}$  后加入碱,在  $-80 \sim -20^\circ\text{C}$  下滴加式 ( II ) 所示化合物的溶液,滴加完毕后,在  $-80 \sim -20^\circ\text{C}$  下反应 1 ~ 3 小时,回温到  $-45 \sim 25^\circ\text{C}$  反应直至完全,淬灭反应,萃取,萃取液浓缩,向浓缩所得粗产物中加入溶剂析晶即得到式 ( III ) 所示中间体化合物。

5. 根据权利要求 4 的制备方法,其中,所述碱选自氢氧化钠、正丁基锂、二异丙基氨基锂、六甲基二硅基氨基锂、六甲基二硅基氨基钠、2, 2, 6, 6- 四甲基哌啶氯化镁、2, 2, 6, 6- 四甲基哌啶锂、六甲基二硅基氨基钾、异丙基苯基氨基锂或异丙基苯基氨基钠;所述碱与权利要求 1 所述中间体化合物的摩尔比为 0.9 ~ 2.0:1。

6. 根据权利要求 4 的制备方法,其中,所述有机溶剂选自 1, 4- 二氧六环、四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、N, N- 二甲基甲酰胺、甲基叔丁基醚、乙二醇二甲醚的一种或两种任意比的混合溶剂;所述有机溶剂的用量相对于权利要求 1 所述中间体化合物为 5 ~ 20mL/g。

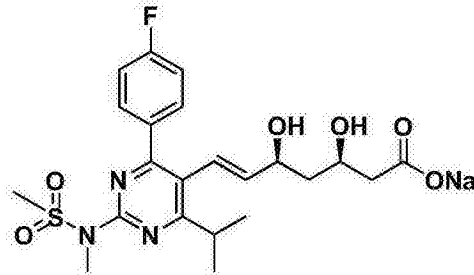
7. 根据权利要求 4 的制备方法,其中,权利要求 1 所述中间体化合物与式 ( II ) 所示化合物的摩尔比为 1:1 ~ 2。

8. 根据权利要求 4 的制备方法,其中,所述萃取所用的溶剂选自乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、正庚烷、甲苯、二氯甲烷的一种或多种任意比的混合溶剂;所述溶剂的用量相对

于权利要求 1 所述中间体化合物为 5 ~ 40mL/g。

9. 根据权利要求 4 的制备方法, 其中, 所述析晶所用的溶剂选自甲醇、乙醇或异丙醇; 所述溶剂的用量相对于权利要求 1 所述中间体化合物为 2 ~ 20mL/g。

10. 根据权利要求 2 或 3 的制备方法, 其中, 向式 (III) 所示中间体化合物中加入酸进行脱保护基反应, 再加入碱进行水解反应得到式 (IV) 所示化合物, 然后向式 (IV) 所示化合物中加入钙盐进行成盐反应即得所述瑞舒伐他汀钙,



IV

## 用于制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物以及由其制备瑞舒伐他汀钙的方法

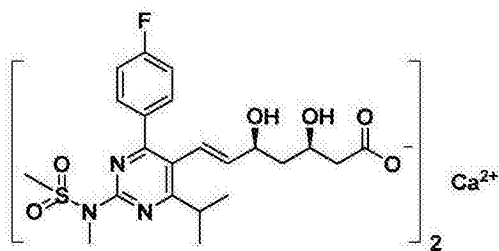
### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物及药物中间体合成领域,具体涉及一种可用于制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物,以及由该中间体化合物制备瑞舒伐他汀钙的方法。

### 背景技术

[0002] 瑞舒伐他汀钙是一种选择性 HMG-CoA 还原酶抑制剂,由阿斯利康公司开发研制,已在美国、日本、欧洲、中国等多个国家和地区上市,商品名“CRESTOR”(中文商品名:可定),中文名为:双[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羟基-6-庚烯酸]钙,结构如式 A 所示。瑞舒伐他汀钙属于高效降低血脂的药物,可用于原发性高胆固醇血症和混合型脂肪代谢障碍症及纯合家族性高胆固醇血症,具有高效低毒副作用的优点,倍受人们青睐,因此该药具有非常广阔的前景。

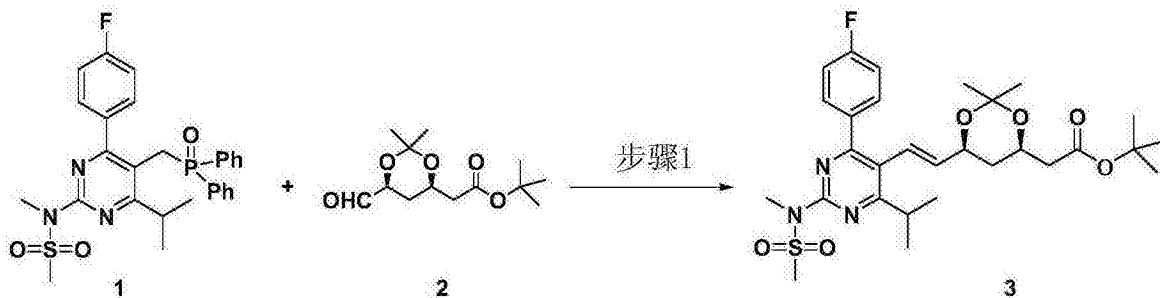
[0003]



[0004] 目前已经有很多专利报道了瑞舒伐他汀钙的合成工艺以及关键中间体的制备,概括起来分为以下两类:(1)嘧啶母核上引入醛基,侧链做成 Wittig 试剂,通过 Wittig 反应得到反式烯烃中间体,经过进一步转化得到产品;(2)嘧啶母核上引入叶立德试剂或其它试剂,侧链做成醛基化合物,通过 Wittig 反应得到反式烯烃中间体,经过进一步转化得到产品。下面将对几条比较适合工业化生产的工艺进行汇总。

[0005] 专利 W02004103977A 报道了一条通过化合物 1 与侧链醛在碱的作用下进行烯炔化反应可以以约 50:1 的选择性得到反式关键中间体化合物 3。化合物 3 经过脱除保护基、水解和成钙盐,得到瑞舒伐他汀钙。该专利对关键原料和中间体 1 和 3 进行了化合物保护。

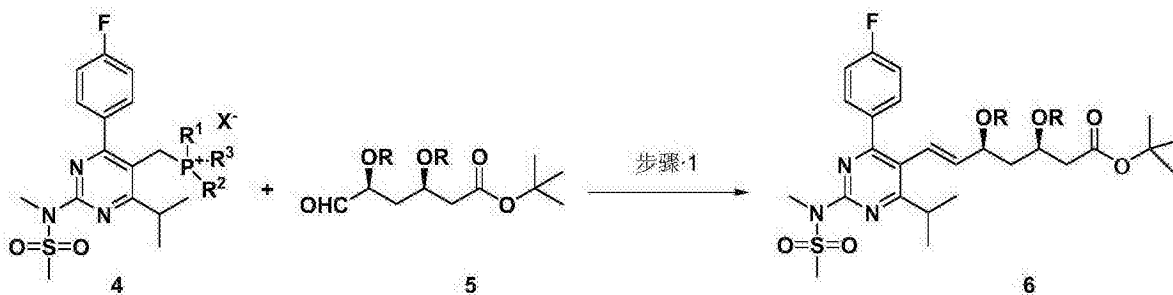
[0006]



步骤 2,3  
 → 瑞伐他汀钙

[0007] 专利 US2005/0124639A1 报道了通过季磷盐化合物 4 和醛基侧链 5 进行烯烴化反应,以中等选择性得到反式关键中间体化合物 6。化合物 6 经过脱除保护基、水解和成钙盐,得到瑞舒伐他汀钙,其中季磷盐的 R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>和 R<sup>3</sup>基团可以为烷基和芳香基团,阴离子可以为卤素、三氟乙酰基和甲磺酰基等。该专利对关键原料 4 进行了化合物保护。

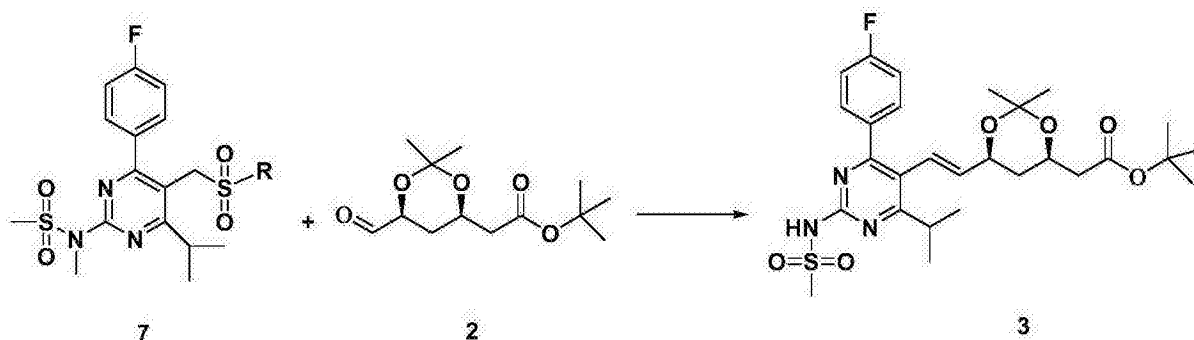
[0008]



步骤 2,3  
 → 瑞伐他汀钙

[0009] 专利 W02010023678 报道了通过原料 7 和化合物 2 的朱丽叶烯烴化反应得到关键中间体化合物 3,然后经过类似的工艺得到瑞舒伐他汀钙。

[0010]

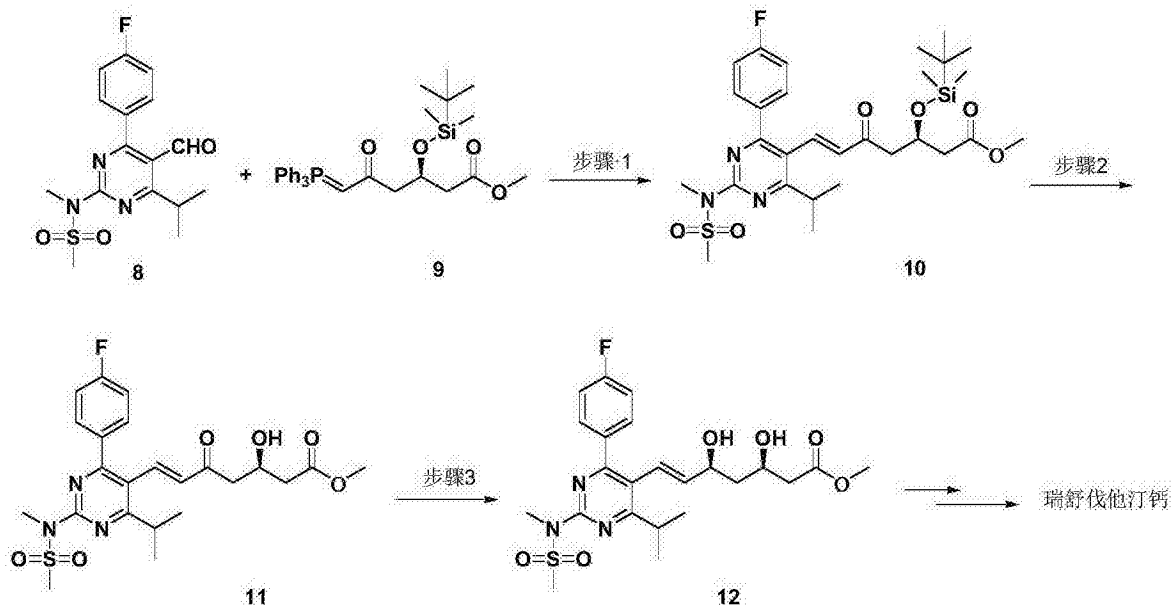


→ 瑞伐他汀钙

[0011] 专利 EP0521471A1 报道了通过嘧啶醛基化合物 8 和化合物 9 经过 Wittig 反应、脱

除保护基、选择性还原已经水解等步骤制备瑞舒伐他汀钙。专利 CN200510026350 对该工艺进行了进一步改进。

[0012]



[0013] 以上路线虽然能够工业化生产出瑞舒伐他汀钙,但是在原料合成、反应的选择性、中间体和终产品的分离纯化等方面还是存在问题,因此,开发一条成本低廉、操作简单、成本低且产品品质高的制备方法是非常有必要的。

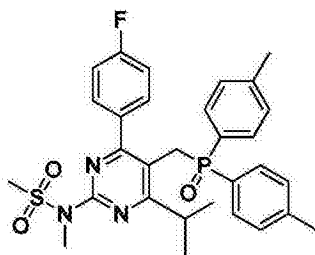
### 发明内容

[0014] 为克服现有瑞舒伐他汀钙在合成过程中存在的选择性不高、成本较高等缺陷,本发明的一个目的是提供一种用于制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物。

[0015] 本发明的另一个目的是提供一种瑞舒伐他汀钙的制备方法。

[0016] 本发明提供的用于制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物具有式(I)所示结构。

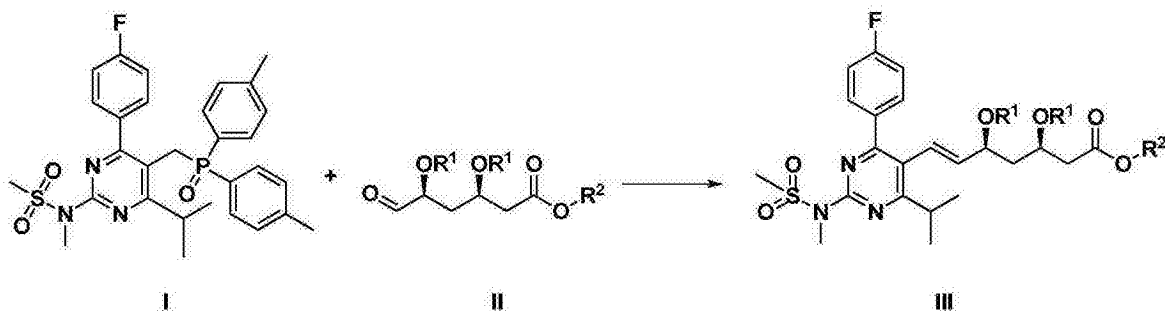
[0017]



I

[0018] 本发明提供的瑞舒伐他汀钙制备方法,以上述技术方案所述中间体化合物为原料,首先与式(II)所示化合物进行 Wittig 反应生成式(III)所示中间体化合物,式(III)所示中间体化合物再经过脱除保护基和水解步骤、成盐步骤即得所述瑞舒伐他汀钙;

[0019]



[0020] 式(II)和式(III)中,  $R^1$ 表示 TBS、TES 或 TIPS 保护基,或两个  $OR^1$ 基团形成  $\text{O}-R^1-\text{O}$  结构,此时  $R^1$ 表示异丙基; $R^2$ 表示  $C_4 \sim C_{10}$  的烷基。

[0021] 其中,  $R^2$ 表示叔丁基、叔戊基、环戊基或环己基。

[0022] 上述制备方法中,所述 Wittig 反应过程为:向有机溶剂中加入权利要求 1 所述中间体化合物,降温至  $-80 \sim -20^\circ\text{C}$  后加入碱,在  $-80 \sim -20^\circ\text{C}$  下滴加式(II)所示化合物的溶液,滴加完毕后,在  $-80 \sim -20^\circ\text{C}$  下反应 1 ~ 3 小时,回温到  $-45 \sim 25^\circ\text{C}$  反应直至完全,淬灭反应,萃取,萃取液浓缩,向浓缩所得粗产物中加入溶剂析晶即得到式(III)所示中间体化合物。

[0023] 其中,所述碱选自氢氧化钠、正丁基锂、二异丙基氨基锂、六甲基二硅基氨基锂、六甲基二硅基氨基钠、2,2,6,6-四甲基哌啶氯化镁(Cas:215863-85-7)、2,2,6,6-四甲基哌啶锂、六甲基二硅基氨基钾、异丙基苯基氨基锂或异丙基苯基氨基钠;所述碱与前述技术方案所述式(I)中间体化合物的摩尔比为 0.9 ~ 2.0:1,优选为 1.1:1。

[0024] 其中,所述有机溶剂选自 1,4-二氧六环、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、甲基叔丁基醚、乙二醇二甲醚的一种或两种任意比的混合溶剂,优选四氢呋喃;所述有机溶剂的用量相对于前述技术方案所述式(I)中间体化合物为 5 ~ 20mL/g。

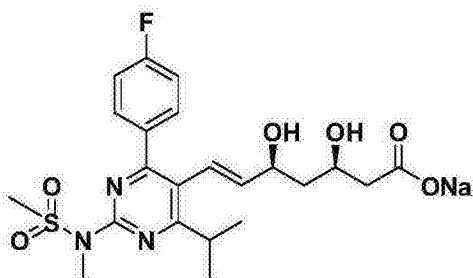
[0025] 其中,前述技术方案所述式(I)中间体化合物与式(II)所示化合物的摩尔比为 1:1 ~ 2,优选为 1:1.2。

[0026] 其中,所述萃取所用的溶剂选自乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、正庚烷、甲苯、二氯甲烷的一种或多种任意比的混合溶剂,优选为正庚烷或甲苯;所述溶剂的用量相对于前述技术方案所述式(I)中间体化合物为 5 ~ 40mL/g。

[0027] 其中,所述析晶所用的溶剂选自甲醇、乙醇或异丙醇,优选为甲醇;所述溶剂的用量相对于前述技术方案所述式(I)中间体化合物为 2 ~ 20mL/g。

[0028] 上述制备方法中,Wittig 反应结束得到式(III)所示中间体化合物之后,向式(III)所示中间体化合物中加入酸进行脱保护基反应,再加入碱进行水解反应得到式(IV)所示化合物,然后向式(IV)所示化合物中加入钙盐进行成盐反应即得所述瑞舒伐他汀钙。

[0029]



IV

[0030] 其中,所述酸为质量百分比浓度为0.02~10%的盐酸,所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、叔丁醇钾中的一种或多种任意比混合的水溶液。

[0031] 其中,所述钙盐选自氯化钙、硝酸钙或乙酸钙的质量百分比浓度为3~20%的水溶液。

[0032] 与现有的类似中间体相比,使用本发明的中间体化合物所得的烯炔产物即式(III)所示中间体的立体选择性和收率能够大幅提高,立体选择性E/Z>99:1,纯度和收率也能明显改善,还可以有效简化提纯步骤。此外,本发明的中间体化合物制备方法简便、成本较低、易于获取。

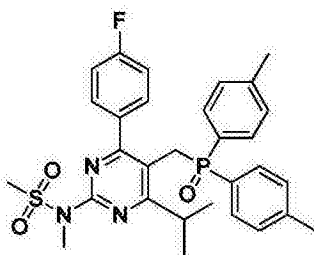
[0033] 本发明提供的瑞舒伐他汀钙制备方法由于使用了上述中间体化合物,所得中间产物的立体选择性、纯度和收率都有明显提高,整体工艺简便、成本大幅下降,具有大规模工业化应用前景。

### 具体实施方式

[0034] 为使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将进一步描述本发明的示例性实施例的技术方案。

[0035] 本发明的一个方面提供了用于制备瑞舒伐他汀钙的中间体化合物,其具有式(I)所示结构。

[0036]



I

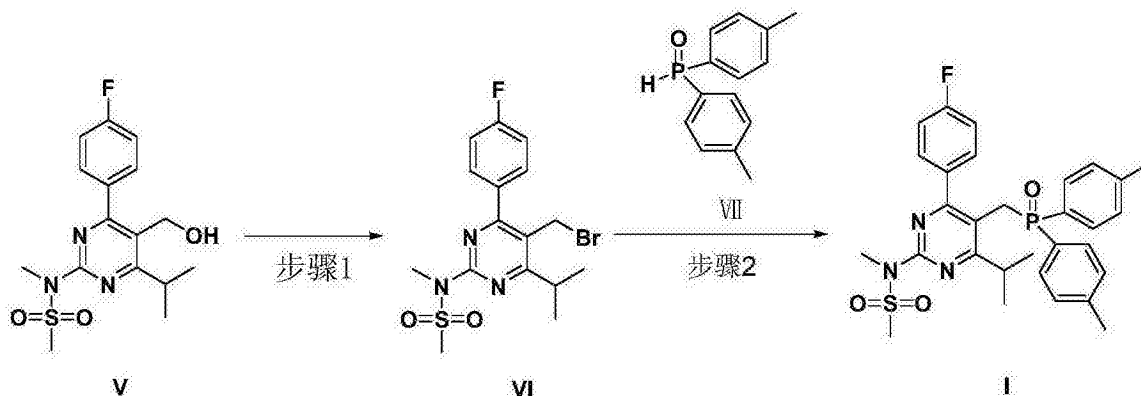
[0037] 该中间体化合物的化学名为N-(5-((4,4'-甲基苯基磷酰基)-甲基)-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺,与现有的类似中间体化合物相比,由于甲基与苯基的超共轭效应以及位阻的改变,使用本发明中间体所得的烯炔产物在收率和立体选择性上均有明显提高。

[0038] 上述中间体化合物以商业化的4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[(N-甲基-N-甲磺酰)氨基]嘧啶-5-甲醇(化合物V, Cas:147118-36-3)为原料,可通过溴代和与化合物



(VII) 偶联两步反应制备而得。

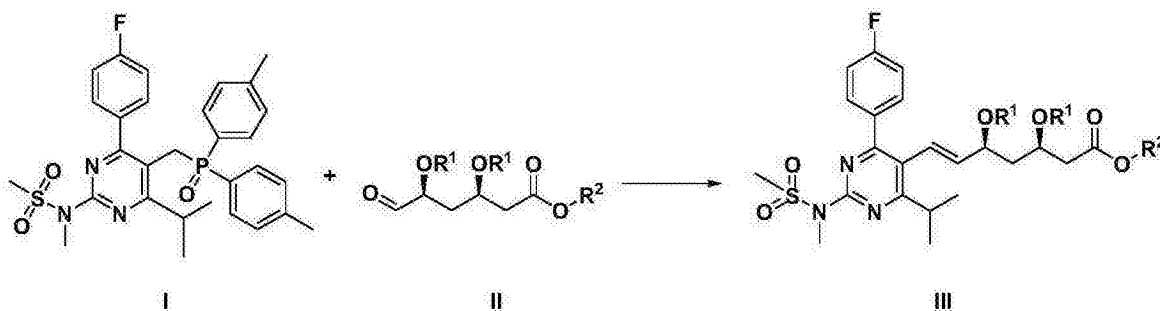
[0039]



[0040] 本发明的另一个方面提供了一种瑞舒伐他汀钙的制备方法,以上述式(I)所示结构的中间体化合物为原料,先与式(II)所示化合物进行 Wittig 反应生成式(III)所示中间体,式(III)所示中间体再经过脱除保护基和水解步骤、以及成盐步骤即得瑞舒伐他汀钙。

[0041] 反应方程式如下:

[0042]



[0043] 式(II)和式(III)中, $R^1$ 表示 TBS、TES 或 TIPS 保护基,或两个  $OR^1$  基团形成  $O-R^1-O$  结构,此时  $R^1$  表示异丙基;

[0044]  $R^2$  表示 C4 ~ C10 的烷基。

[0045] 在根据本发明的制备方法的一个实施方式中, $R^2$  可表示叔丁基、叔戊基、环戊基或环己基。

[0046] 具体而言,本发明的制备方法包括以下步骤:

[0047] (1) 将 N-(5-((4,4'-甲基苯基磷酰基)-甲基)-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(即式(I)所示结构的中间体化合物,以下简称“化合物 I”)先用碱进行处理,然后和式(II)所示的醛(以下简称“化合物 II”)进行 Wittig 反应,生成式(III)所示的中间体化合物(以下简称“化合物 III”)。

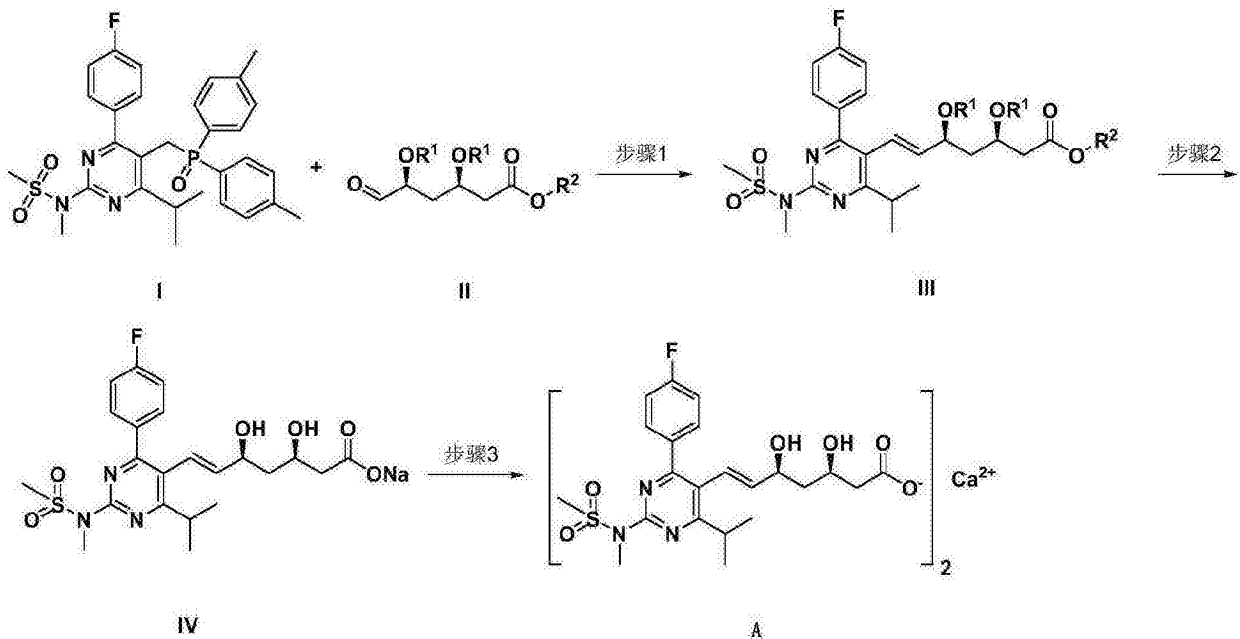
[0048] (2) 式(III)所示的中间体化合物依次经过脱除保护基和水解反应,得到钠盐中间体(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基-6-庚酸钠(化合物 IV)。

[0049] (3) (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基-6-庚酸钠(化合物 IV)与钙盐反应生成双[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]

(3R, 5S)-3, 5-二羟基-6-庚烯酸]钙, 即瑞舒伐他汀钙。

[0050] 反应方程式如下:

[0051]



[0052] 具体而言, 步骤(1)过程如下: 向有机溶剂中加入 N-(5-((4, 4'-甲基苯基磷酰基)-甲基)-4-(4-氟苯基)-6-异丙基咪唑-2-基)-N-甲基甲磺酰胺, 搅拌至澄清降温至  $-80 \sim -20^{\circ}\text{C}$  后加入碱, 在  $-80 \sim -20^{\circ}\text{C}$  下保温搅拌 2 小时后滴加式(II)所示化合物的溶液, 滴加完毕后, 在  $-80 \sim -20^{\circ}\text{C}$  下反应 1 ~ 3 小时, 回温到  $-45 \sim 25^{\circ}\text{C}$  反应直至反应完全, 淬灭反应, 用有机溶剂萃取水相, 合并有机相并浓缩, 向浓缩得到的粗产物中加入溶剂析晶即得到式(III)所示的中间体化合物。

[0053] 其中, 化合物 II 和化合物 I 的摩尔用量为 1 ~ 2:1, 优选为 1.2:1。用于溶解反应物的有机溶剂选自 1, 4-二氧六环、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺、甲基叔丁基醚、乙二醇二甲醚的一种或两种任意比的混合溶剂, 优选为四氢呋喃, 有机溶剂相对于化合物 I 的用量为 5 ~ 20mL/g。反应所用的碱选自氢氧化钠、正丁基锂、二异丙基氨基锂、六甲基二硅基氨基锂、六甲基二硅基氨基钠、2, 2, 6, 6-四甲基哌啶氯化镁、2, 2, 6, 6-四甲基哌啶锂、六甲基二硅基氨基钾、异丙基苯基氨基锂或异丙基苯基氨基钠; 所加的碱与化合物 I 的摩尔比为 0.9 ~ 2.0:1, 优选为 1.1:1。萃取所用溶剂选自乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、正庚烷、甲苯、二氯甲烷的一种或多种任意比的混合溶剂, 优选为正庚烷或甲苯; 萃取溶剂相对于化合物 I 的用量为 5 ~ 40mL/g。析晶所用溶剂选自甲醇、乙醇或异丙醇, 优选为甲醇; 析晶溶剂相对于化合物 I 的用量为 2 ~ 20mL/g。

[0054] 步骤(2)过程如下: 向有机溶剂中加入化合物 III, 搅拌均一后加入酸, 反应至化合物 III 消耗完全, 然后向反应体系中加入碱溶液后搅拌, 监测待二羟基酯中间体消失后, 停止搅拌, 反应体系在减压下除去有机溶剂后加入纯化水使体系变澄清, 水相用有机溶剂萃取 1 ~ 3 次, 所得水相减压下除去残留的有机溶剂, 得到化合物 IV 的水溶液。

[0055] 其中, 反应的有机溶剂选自甲醇、乙醇、乙腈、异丙醇或丙酮的一种或多种任意比混合溶剂, 优选为乙腈。加入酸后的反应温度为  $10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ , 优选为  $35 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 。反应所加

的酸选自质量百分比浓度为 0.02 ~ 10% 的盐酸, 优选质量分数为 0.06% 的稀盐酸; 所加的酸和化合物 III 的摩尔比为 0.001:1 到 5:1, 优选为 0.02:1。加酸后的反应时间可以为 1 ~ 24 小时, 优选为 4 ~ 5 小时。所加的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、叔丁醇钾的一种或多种任意比混合的水溶液, 优选为质量分数为 4% 的氢氧化钠水溶液。加碱后的反应温度为 10 ~ 50℃, 优选为 20 ~ 25℃。所加碱和化合物 III 的摩尔比为 0.01:1 到 10:1, 优选为 1.1:1。加碱后的反应时间可以为 1 ~ 24 小时, 优选为 6 ~ 7 小时。反应后处理的萃取溶剂选自甲苯、乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、正庚烷、二甲苯的一种或多种任意比混合溶剂, 优选为甲基叔丁基醚。

[0056] 步骤(3)过程如下:向(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基-6-庚烯酸钠(化合物IV)的水溶液中滴加水溶性钙盐,反应数小时,抽滤,滤饼用纯化水洗涤一次,抽干,滤饼真空干燥,得到瑞舒伐他汀钙。

[0057] 其中,滴加的水溶性钙盐选自氯化钙、硝酸钙或乙酸钙的质量百分比浓度为 3 ~ 20% 的水溶液,优选为质量百分比浓度为 10% 的氯化钙水溶液。所加钙盐中的钙离子和化合物 IV 的摩尔比为 0.5 ~ 3:1,优选为 0.6:1。滴加水溶性钙盐的温度为 20 ~ 80℃,优选为 35 ~ 45℃。加完水溶性钙盐后的反应时间可以为 1 ~ 24 小时,优选为 2 ~ 3 小时。

[0058] 为了充分说明本发明,在下述实施例中验证本发明所述的制备方法,这些实施例仅供举例说明和特例代表,不应被解释或理解为对本发明保护范围的限制。

[0059] 实施例所有实验用材料如无特殊说明均为市售购买产品。尽管本发明实施例的描述是以起始化合物开始,但是本领域技术人员可以理解在某一中间产物可以获得的情况下,本发明实施例的工艺流程可以从任何一个中间体和步骤开始。

[0060] 实施例 1 化合物 I 的制备

[0061] 将盛有 61g 二对甲基苯基亚膦酰(化合物(VII),参考文献 Org. Lett. 2005, 7, 4277 ~ 4280 制备)和 1L 四氢呋喃溶液的 2L 四口瓶中降温至 -20℃,然后在此温度下滴加 109mL 的正丁基锂溶液(2.5M),滴加完毕搅拌 30 分钟,然后控温 -20℃滴加溶解有 N-(5-(溴亚甲基)-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-y 基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物 V),加毕继续反应至原料消失,淬灭至 1L 水中。分液,水相用 0.5L 乙酸乙酯萃取,合并有机相,浓缩,得到的固体用甲苯重结晶,得到化合物 I,收率 87%,液相纯度 >99%。

[0062]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 (6H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.38 (6H, s), 3.42 ~ 3.51 (7H, m), 3.87 (2H, d), 6.89 ~ 6.93 (2H, m), 7.10 ~ 7.16 (6H, m), 7.28 ~ 7.32 (4H, m)。

[0063] 实施例 2

[0064] (1)6-[(1E)-2-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰)氨基]-5-嘧啶]乙烯基]-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4-乙酸叔戊酯(化合物III)的制备

[0065] 向 5L 的四口瓶中依次加入四氢呋喃 2L (8mL/g) 和 N-(5-((4,4'-甲基苯基磷酰基)-甲基)-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物 I) 250g (1mol), 搅拌澄清后, 降温至 -70 ~ -65℃, 加入六甲基二硅基氨基钠 486.2mL (1.1mol, 按实际滴定含量折算), 体系于 -70 ~ -65℃ 保温 2 小时, 滴加 (4R-cis)-6-醛基-2,2-二甲基-1,3-二氧己环-4-乙酸叔戊酯 132.4g (1.1mol) 的四氢呋喃 500mL (2mL/g) 溶液, 滴毕, 保温搅拌 2 小时, 回温至 10℃ 左右反应至化合物 I 消耗完全, 然后将反应体系加入到 1L

(4mL/g)纯化水中淬灭,分液,水相用正庚烷 1.25L (5mL/g)萃取 2 次,合并有机相,用 750mL (3mL/g)饱和食盐水洗涤,浓缩至干,向浓缩后的体系中加入 500mL (2mL/g)甲醇析晶,得到化合物III,纯度约为 98%,立体选择性为 E/Z=99.8:0.2,收率为 82%。

[0066]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H); 1.09 ~ 1.25 (m, 7H); 1.39 ~ 1.52 (m, 13H); 1.77 (q,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H); 2.30 (dd,  $J_1=15.1\text{Hz}$ ,  $J_2=5.9\text{Hz}$ , 1H); 2.45 (dd,  $J_1=15.3\text{Hz}$ ,  $J_2=7.0\text{Hz}$ , 1H); 3.35 ~ 3.39 (m, 1H); 3.51 (s, 3H); 3.56 (s, 3H); 4.28 (br, 1H); 4.41 ~ 4.43 (br, 1H); 5.46 (dd,  $J_1=16.2\text{Hz}$ ,  $J_2=5.0\text{Hz}$ , 1H); 6.51 (d,  $J=16.3\text{Hz}$ , 1H); 7.05 ~ 7.09 (m, 2H); 7.63 ~ 7.66 (m, 2H); HRMS (ESI) 计算  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$ ;  $[\text{M}+1\text{H}]^+=592.28$ , 实验结果 592.3。

[0067] (2) (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基-6-庚烯酸钠(化合物IV)的制备

[0068] 向 5L 的四口瓶中加入乙腈 2L (10mL/g) 和 6-[(1E)-2-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]-5-嘧啶]乙烯基]-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4-乙酸叔戊酯(化合物III)200g(1mol),搅拌均匀后加入质量百分数为 0.06% 的盐酸 14.8g(0.02mol, 按滴定含量折算)水溶液,将体系升温至 35℃,保温搅拌 5 小时,直至化合物III消失。向反应体系中滴加质量百分数为 4% 的氢氧化钠 32.5g (1.1mol) 水溶液,于 20℃ 下搅拌 7 小时,直至第一阶段生成的二羟基酯中间体消失。然后向浓缩出乙腈后的体系中加入纯化水 2L (10mL/g),搅拌澄清后用甲基叔丁基醚 400mL (2mL/g) 萃取 3 次,水相继续浓缩至无有机溶剂残留,得到产品 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基-6-庚烯酸钠(化合物IV)的水溶液,纯度 >98%,收率为 97%。

[0069] (3) 瑞舒伐他汀钙(化合物A)的制备

[0070] 向盛有 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基-6-庚烯酸钠(化合物IV) 200g (1mol) 的水溶液的 5L 四口瓶中滴加质量百分数为 5% 的氯化钙 52.9g(1.2mol)水溶液,滴毕后,将体系升温至 35℃,保温搅拌 3 小时。抽滤,滤饼用纯化水 2L (10mL/g)打浆,抽干,滤饼真空干燥,得到瑞舒伐他汀钙,产品液相纯度 >99.5%,收率为 87%。

[0071]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 1.20 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 12H); 1.34 (br, 2H); 1.52 (br, 2H); 2.05 (br, 2H); 2.16 (br, 2H); 3.41 ~ 3.44 (br, 10H); 3.53 (s, 6H); 3.82 ~ 3.88 (br, 2H); 4.22 (br, 2H); 5.07 (br, 2H); 5.52 (dd,  $J_1=16.0\text{Hz}$ ,  $J_2=5.8\text{Hz}$ , 2H); 6.52 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 2H); 7.23 ~ 7.27 (m, 4H); 7.70 (br, 4H)。HRMS (ESI) 计算  $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{CaF}_2\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2$ ;  $[\text{M}+1\text{H}]^+=482.17$ , 实验结果 482.1。

[0072] 实施例 3

[0073] (1)6-[(1E)-2-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]-5-嘧啶]乙烯基]-3,5-二(叔丁基二甲基硅氧基)-己酸叔丁酯的制备

[0074] 向 5L 的四口瓶中依次加入 2-甲基四氢呋喃 1.6L (8mL/g) 和 N-(5-((4,4'-甲基苯基磷酰基)-甲基)-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物 I) 200g (1mol),搅拌澄清后,降温至 -30℃,加入异丙基苯基氨基锂 1.1mol,体系于 -55℃ 下保温 2 小时,滴加 (3R,5S)-3,5-二(叔丁基二甲基硅氧基)-6-氧代-己酸叔

丁酯 173.8g(1.1mol) 的 2- 甲基四氢呋喃 400mL (2mL/g) 溶液, 滴毕, 保温搅拌 3 小时, 升温至  $-15^{\circ}\text{C}$  反应至化合物 I 消耗完全, 然后将反应体系加入到 800mL (4mL/g) 纯化水中淬灭, 分液, 水相用正庚烷 1L (5mL/g) 萃取 2 次, 合并有机相, 用 600mL (3mL/g) 饱和食盐水洗涤, 浓缩至干, 向浓缩后的体系中加入 1L (5mL/g) 甲醇析晶, 得到化合物 III, 纯度为 99%, 立体选择性为 E/Z=99.7:0.3, 收率为 77%。

[0075]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :  $-0.41$  (s, 6H) ;  $-0.36$  (s, 6H) ;  $0.83$  (s, 9H) ;  $0.91$  (s, 9H) ;  $1.19 \sim 1.21$  (m, 15H) ;  $1.31$  (m, 1H) ;  $1.57$  (br, 1H) ;  $2.03 \sim 2.06$  (br, 1H) ;  $2.17$  (br, 1H) ;  $3.42$  (m, 1H) ;  $3.54$  (s, 3H) ;  $3.67$  (s, 3H) ;  $3.89 \sim 3.91$  (m, 1H) ;  $4.20$  (br, 1H) ;  $5.53$  (dd,  $J_1=16.0\text{Hz}$ ,  $J_2=5.8\text{Hz}$ , 1H) ;  $6.53$  (d,  $J=15.8\text{Hz}$ , 1H) ;  $7.21 \sim 7.25$  (m, 2H) ;  $7.76 \sim 7.78$  (m, 2H) 。HRMS (ESI) 计算  $\text{C}_{38}\text{H}_{64}\text{FN}_3\text{O}_6\text{SSi}_2$  ;  $[\text{M}+1\text{H}]^+=766.40$ , 实验结果 766.4。

[0076] (2) (E)-7-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基-2-[ 甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R, 5S)-3, 5- 二羟基-6- 庚烯酸钠(化合物 IV) 的制备

[0077] 向 2L 的四口瓶中加入乙腈 1.6L (8mL/g) 和 6-[(1E)-2-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基-2-[ 甲基(甲磺酰基)氨基]-5- 嘧啶] 乙烯基]-3, 5- 二(叔丁基二甲基硅氧基)-己酸叔丁酯(化合物 III) 100g (1mol), 搅拌均匀后加入质量百分数为 0.09% 的盐酸 14.8g (0.03mol, 按滴定含量折算) 水溶液, 将体系升温至  $40^{\circ}\text{C}$ , 保温搅拌 4 小时, 直至化合物 III 消失。向反应体系中滴加质量百分数为 4% 的氢氧化钠 11.0g (1.1mol) 水溶液, 搅拌 2.5 小时, 直至第一阶段生成的二羟基酯中间体消失。然后向浓缩出乙腈后的体系中加入纯化水 2L (10mL/g), 搅拌澄清后用甲基叔丁基醚 300mL (3mL/g) 萃取 3 次, 水相继续浓缩至无有机溶剂残留, 得到产品 (E)-7-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基-2-[ 甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R, 5S)-3, 5- 二羟基-6- 庚烯酸钠(化合物 IV) 的水溶液, 纯度  $>97\%$ , 收率为 85%。

[0078] (3) 瑞舒伐他汀钙(化合物 A) 的制备

[0079] 向盛有 (E)-7-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基-2-[ 甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R, 5S)-3, 5- 二羟基-6- 庚烯酸钠(化合物 IV) 50g (1mol) 的水溶液的 1L 四口瓶中滴加质量百分数为 5% 的醋酸钙 8.6g (0.55mol) 水溶液, 滴毕后, 将体系升温至  $40^{\circ}\text{C}$ , 保温搅拌 5 小时。抽滤, 滤饼用纯化水 2L (10mL/g) 打浆, 抽干, 滤饼真空干燥, 得到瑞舒伐他汀钙, 产品液相纯度  $>99.5\%$ , 收率为 82%。

[0080] 实施例 4

[0081] (1) 6-[(1E)-2-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基-2-[ 甲基(甲磺酰基)氨基]-5- 嘧啶] 乙烯基]-2, 2- 二甲基-1, 3- 二氧六环-4- 乙酸环戊酯(化合物 III) 的制备

[0082] 向 5L 的四口瓶中依次加入 N, N- 二甲基甲酰胺 2.5L (10mL/g) 和 N-(5-((4, 4'- 甲基苯基磷酰基)- 甲基)-4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基嘧啶-2-基)-N- 甲基甲磺酰胺(化合物 I) 250g (1mol), 搅拌澄清后, 降温至  $-40^{\circ}\text{C}$ , 加入氢化钠 12.7g (1.2mol, 按实际含量折算), 体系于  $-40^{\circ}\text{C}$  保温搅拌 2 小时, 滴加 (4R-cis)-6- 醛基-2, 2- 二甲基-1, 3- 二氧己环-4- 乙酸环戊酯 143.4g (1.2mol) 的 N, N- 二甲基甲酰胺溶液, 滴毕, 继续搅拌 5 小时, 至化合物 I 消耗完全, 然后将反应体系加入到 250L (1mL/g) 纯化水中淬灭, 分液, 水相用正庚烷 1.25L (5mL/g) 萃取 2 次, 合并有机相, 用 750mL (3mL/g) 饱和食盐水洗涤, 浓缩至干, 向浓缩后的体系中加入 750mL (3mL/g) 甲醇析晶, 得到化合物 III, 纯度为 94%, 立体选择性为 E/Z=99:1,

收率为 67%。为提高产品纯度,使用 3mL/g 的甲醇重结晶后再用于下一步反应。

[0083]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26(dd,  $J_1=6.5\text{Hz}$ ,  $J_2=3.0\text{Hz}$ , 6H), 1.39(s, 3H), 1.45-1.54(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.55-1.62(m, 2H), 1.66-1.76(m, 4H), 1.80-1.90(m, 2H), 2.34(dd,  $J_1=15.3\text{Hz}$ ,  $J_2=5.9\text{Hz}$ , 1H), 2.49(dd,  $J_1=15.3\text{Hz}$ ,  $J_2=7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.34-3.41(m, 1H), 3.51(s, 3H), 3.56(s, 3H), 4.27-4.35(m, 1H), 4.40-4.46(m, 1H), 5.16-5.21(m, 1H), 5.47(dd,  $J_1=16.2\text{Hz}$ ,  $J_2=5.2\text{Hz}$ , 1H), 6.52(d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 7.08(t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.65(dd,  $J_1=8.5\text{Hz}$ ,  $J_2=5.6\text{Hz}$ , 2H). HRMS(ESI) 计算  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$ ;  $[\text{M}+1\text{H}]^+=590.26$ , 实验结果 590.3。

[0084] (2) (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]吡啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基-6-庚烯酸钠(化合物IV)的制备

[0085] 向 1L 的四口瓶中加入甲醇 500mL (10mL/g)和 6-[(1E)-2-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]-5-吡啶]乙烯基]-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4-乙酸环戊酯(化合物III)50g (1mol),搅拌均匀后加入质量百分数为 3% 的盐酸 3.7g (1.2mol, 按滴定含量折算)水溶液,搅拌直至化合物III消失。向反应体系中滴加质量百分数为 8% 的氢氧化钠 8.1g (2.4mol)水溶液,滴毕后,将体系升温至 45 $^{\circ}\text{C}$ ,搅拌 3 小时,直至第一阶段生成的二羟基酯中间体消失。然后向浓缩出甲醇后的体系中加入纯化水 500mL (10mL/g),搅拌澄清后用甲基叔丁基醚 250mL (5mL/g)萃取 1 次,水相继续浓缩至无有机溶剂残留,得到产品 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]吡啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基-6-庚烯酸钠(化合物IV)的水溶液,纯度 >98%,收率为 89%。

[0086] (3) 瑞舒伐他汀钙(化合物A)的制备

[0087] 向盛有 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]吡啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基-6-庚烯酸钠(化合物IV) 50g (1mol) 的水溶液的 1L 四口瓶中滴加质量百分数为 5% 的醋酸钙 9.4g (0.6mol)水溶液,滴毕后,将体系升温至 35 $^{\circ}\text{C}$ ,保温搅拌 16 小时。抽滤,滤饼用纯化水 2L (10mL/g)打浆,抽干,滤饼于 50 $^{\circ}\text{C}$ 下烘干,得到瑞舒伐他汀钙,产品液相纯度为 >99.5%,收率为 83%。

[0088] 实施例 5

[0089] (1)6-[(1E)-2-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]-5-吡啶]乙烯基]-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4-乙酸环己酯(化合物III)的制备

[0090] 向 2L 的四口瓶中依次加入 2-甲基四氢呋喃 800mL (8mL/g)和 N-(5-((4,4'-甲基苯基磷酰基)-甲基)-4-(4-氟苯基)-6-异丙基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(化合物 I) 100g (1mol),搅拌澄清后降温至 -50 $^{\circ}\text{C}$ ,加入 2,2,6,6-四甲基哌啶锂 1.4mol,控温 -50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 小时,滴加 (4R-cis)-6-醛基-2,2-二甲基-1,3-二氧己环-4-乙酸环己酯 132.4g(1.1mol)的 2-甲基四氢呋喃 200mL (2mL/g)溶液,滴毕,保温搅拌 2 小时,升温至 -20 $^{\circ}\text{C}$ 继续搅拌至化合物 I 消耗完全,然后将反应体系淬灭到 400mL 水中,分液,水相用正庚烷 1L(10mL/g)萃取 3 次,合并有机相,依次用纯化水 200mL(2mL/g)、饱和食盐水 300mL (3mL/g)洗涤后,减压浓缩至干,向浓缩后的体系中加入 500mL (5mL/g)甲醇洗涤,得到化合物III,纯度为 98.5%,立体选择性为 E/Z=99.8:0.2,收率为 86%。

[0091]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26(dd,  $J_1=6.6\text{Hz}$ ,  $J_2=2.8\text{Hz}$ , 6H), 1.33 ~ 1.56(m, 8H), 1.36(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.67 ~ 1.75(m, 2H), 1.78 ~ 1.86(m, 2H), 2.36(dd,  $J_1=15.3\text{Hz}$ , J

$\delta$ <sub>2</sub>=5.9Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J_1$ =15.2Hz,  $J_2$ =7.0Hz, 1H), 3.34 ~ 3.40 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.27 ~ 4.35 (m, 1H), 4.40 ~ 4.46 (m, 1H), 4.74 ~ 4.82 (m, 1H), 5.46 (dd,  $J_1$ =16.2Hz,  $J_2$ =5.3Hz, 1H), 6.52 (d,  $J$ =16.2Hz, 1H), 7.07 (t,  $J$ =8.6Hz, 2H), 7.64 (dd,  $J_1$ =8.6Hz,  $J_2$ =5.5Hz, 2H). HRMS (ESI) 计算  $C_{31}H_{42}FN_3O_6S$ ;  $[M+1H]^+$ =604.28, 实验结果 604.3。

[0092] (2) (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基-6-庚烯酸钠(化合物IV)的制备

[0093] 向 1L 的四口瓶中加入甲醇 500mL (10mL/g) 和 6-[(1E)-2-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]-5-嘧啶]乙烯基]-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4-乙酸环己酯(化合物III) 50g (1mol), 搅拌均匀后加入质量分数为 0.06% 的盐酸 14.8g (0.02mol, 按滴定含量折算) 水溶液, 将体系升温至 40°C, 保温搅拌 4 小时, 直至化合物 III 消失。向反应体系中滴加质量分数为 5% 的氢氧化钠 26g (1.1mol) 水溶液, 于 25°C 搅拌 7 小时, 直至第一阶段生成的二羟基酯中间体消失。然后向浓缩出乙腈后的体系中加入纯化水 2L (10mL/g), 搅拌澄清后用甲基叔丁基醚 400mL (2mL/g) 萃取 3 次, 水相继续浓缩至无有机溶剂残留, 得到产品 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基-6-庚烯酸钠(化合物IV) 的水溶液, 纯度 >99%, 收率为 94%。

[0094] (3) 瑞舒伐他汀钙(化合物A)的制备

[0095] 向盛有 (E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羟基-6-庚烯酸钠(化合物IV) 50g (1mol) 的水溶液的 1L 四口瓶中滴加质量分数为 5% 的氯化钙 13.2g (1.2mol) 水溶液, 滴毕后, 将体系升温至 60°C, 保温搅拌 3 小时。抽滤, 滤饼用纯化水 2L (10mL/g) 打浆, 抽干, 滤饼真空干燥, 得到瑞舒伐他汀钙, 产品液相纯度 >99%, 收率为 91%。

[0096] 虽然为了说明本发明, 已经公开了本发明的优选实施方案, 但是本领域的技术人员应当理解, 在不脱离权利要求书所限定的本发明构思和范围的情况下, 可以对本发明做出各种修改、添加和替换。