

一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法

CN 102766072 A

摘要

一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法，属于药物有机合成技术领域。其包括以下步骤：1) 氮气保护下，将乙酸叔丁酯与强碱按摩尔比为1:1~1.15加入到甲苯中，缓慢升温至105~110℃，搅拌反应3~7小时后，保温2~4小时，得到a-钠代乙酸叔丁酯；2) 将上述物料通过常规冷冻机降温至-30~0℃，再在上述物料中滴加含有化合物A和四氢呋喃的混合溶液，化合物A与乙酸叔丁酯原始加入量的摩尔比为0.3~0.5:1，四氢呋喃与化合物A的重量比为1.0~2.0，滴加在0.5~2小时内完成，然后保温2~4小时，得到化合物B。本发明操作简单，能够提高产品的收率，避免使用制备时能耗极高的液氮原料，达到节能减排的效果。

公开号 CN102766072 A

发布类型 申请

专利申请号 CN 201210278151

公开日 2012年11月7日

申请日期 2012年8月7日

优先权日 2012年8月7日

公告号 CN102766072B

公开号 201210278151.4, CN 102766072 A, CN 102766072A, CN 201210278151, CN-A-102766072, CN102766072 A, CN102766072A, CN201210278151, CN201210278151.4

发明者 孟校威, 张春娥, 张智岳, 方真荣, 梅光耀

申请人 浙江宏元药业有限公司

导出引文 BiBTeX, EndNote, RefMan

分类 (2), 法律事件 (3)

外部链接: [中国国家知识产权局](#), [欧洲专利数据库 \(Espacenet\)](#)

权利要求⁽⁹⁾

1. 一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法，其特征在于包括以下工艺步骤：

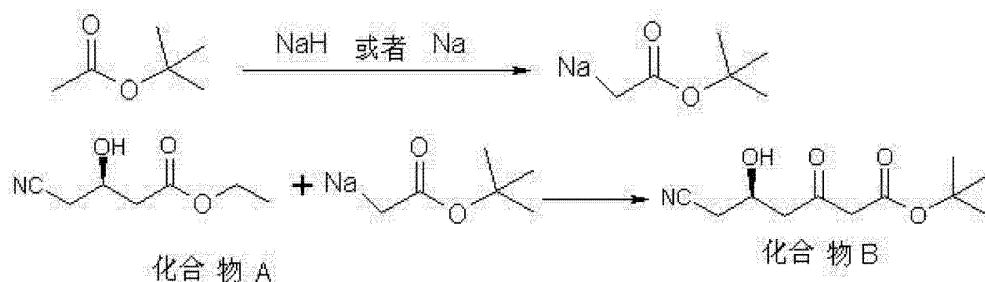
1) 氮气保护下，将乙酸叔丁酯与强碱按摩尔比为1:1~1.15

加入到甲苯中，缓慢升温至105~110℃，搅拌反应3~7小时后，保温2~4小时，得到a-钠代乙酸叔丁酯；2) 将上述物料通过常规冷冻机降温至-

30~0℃(TC)，再在上述物料中滴加含有化合物A和四氢呋喃的混合溶液，所述的化合物A与乙酸叔丁酯原始加入量的摩尔比为0.3~0.5:1，所述的四氢呋喃与化合物A的重量比为1.0~2.0。

0,滴加在0.5~2小时内完成,然后保温2~4小时,得到化合物B;上述反应的反应式如下:

,又03< _ 或者 _ ^ Ne t、 <



2.如权利要求1所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法,其特征在于所述的步骤1)中羧叔丁酯与强碱按摩尔比为1:1.05~1.12加入到甲苯中。

3.如权利要求1所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法,其特征在于所述的步骤1)中羧叔丁酯与甲苯的摩尔比为1:8~10。

4.如权利要求1所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法,其特征在于所述的步骤1)中升温至106~108°C,搅拌反应4~6小时后,保温3~4小时。

5.如权利要求1所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法,其特征在于所述的步骤1)中强碱为钠或氢化钠。

6.如权利要求1所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法,其特征在于所述的步骤2)中物料通过常规冷冻机降温至-20~-10°C。

7.如权利要求1所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法,其特征在于所述的步骤2)中物料通过常规冷冻机降温至-10~0°C。

8.如权利要求1所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法,其特征在于所述的步骤2)中化合物A与羧叔丁酯摩尔比为0.35~0.45:1。

9.如权利要求1所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法,其特征在于所述的步骤2)中滴加在1~1.5小时内完成。

说明

一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法

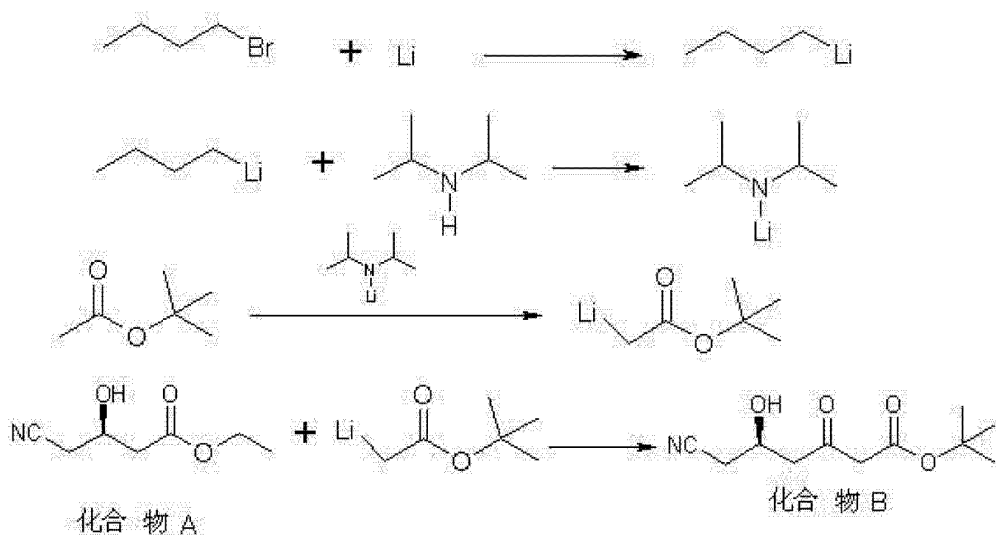
技术领域

[0001] 本发明属于药物有机合成技术领域,具体涉及一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法。

背景技术

[0002] 阿托伐他汀钙是制药巨头美国辉瑞原发的药物,该药物是一种新型的HMG-CoA还原酶的抑制剂,能够高效地降低血脂的药物,由于它具有高效低毒副作用的优点,倍受人们的青睐,因此该药物前景极其广阔。

[0003] 现有技术中阿托伐他汀钙手性侧链化合物B的合成路线如下:



其中化合物A的化学名称为：**(R)-4-氰基-3-羟基丁酸乙酯**；化合物B的化学名称为：**(R)-6-氰基-5-羟基-3-羰基-己酸叔丁酯**。

[0004] 现有技术制备 **α** -锂代乙酸叔丁酯时，先将金属锂和 α -溴代正丁烷反应得到正丁基锂，正丁基锂和二异丙胺反应得到二异丙胺锂(也称为LDA)，最后将乙酸叔丁酯滴加到LDA中，反应得到 **α** -锂代乙酸叔丁酯，反应过程较为复杂。

[0005] 上述技术存在以下缺点：(1)采用金属锂(贵金属)和 α -溴代正丁烷和二异丙胺等价格较高的原料，直接导致成本很高，其中，金属锂每吨价格在40万元左右， α -溴代正丁烷每吨价格在2.5万左右，二异丙胺每吨价格在3万左右；(2)正丁基锂在产业化过程中，对设备和生产控制的要求较高；(3)在制备 **α** -锂代乙酸叔丁酯时要求反应温度在-50~-70° C，如此低的温度需要采用液氮来冷却，由于液氮的冷却使用过程中，气化后的氮气(尾气)温度极低，又难以回收利用，导致了该原料的冷量利用效率很低，在使用中液氮消耗很大，造成能耗很高，另外，在使用过程中，液氮占到化合物B成本的10%以上，生产成本高；(4)采用LDA制备时，会产生很多含有二异丙胺盐酸盐、溴化锂、氯化锂和有机物等复杂污染因子的废水，提高了后续回收处理成本。发明内容

[0006]

针对现有技术存在的问题，本发明的目的在于设计提供一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法的技术方案，该方法操作简单，并且能够提高产品的收率，避免使用制备时能耗极高的液氮原料，达到节能减排的效果。

[0007] 所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法，其特征在于包括以下工艺步骤：

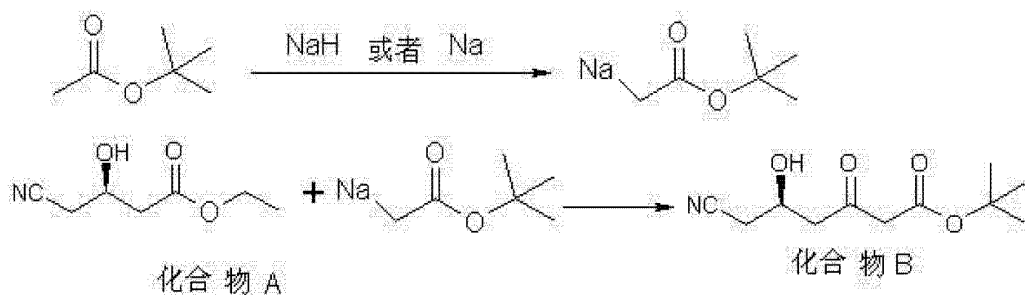
1)氮气保护下，将乙酸叔丁酯与强碱按摩尔比为1:1~1.15加入到甲苯中，缓慢升温至105~110° C，搅拌反应3~7小时后，保温2~4小时，得到 **α** -钠代乙酸叔丁酯；

2)将上述物料通过常规冷冻机降温至-

30~(TC, 再在上述物料中滴加含有化合物A和四氢呋喃的混合溶液, 所述的化合物A与乙酸叔丁酯原始加入量的摩尔比为0.3~0.5:1, 所述的四氢呋喃与化合物A的重量比为1.0~2.

0,滴加在0.5~2小时内完成,然后保温2~4小时, 得到化合物B;

上述反应的反应式如下:



[0008]

所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法, 其特征在于所述的步骤I)中乙酸叔丁酯与强碱按摩尔比为1:1.05~1.12加入到甲苯中。

[0009]

所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法, 其特征在于所述的步骤I)中乙酸叔丁酯与甲苯的摩尔比为1:8~10。

[0010]

所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法, 其特征在于所述的步骤I)中升温至106~108°C, 搅拌反应4~6小时后, 保温3~4小时。

[0011]

所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法, 其特征在于所述的步骤I)中强碱为钠或氢化钠。

[0012]

所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法, 其特征在于所述的步骤2)中物料通过常规冷冻机降温至-20~-10°C。

[0013]

所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法, 其特征在于所述的步骤2)中物料通过常规冷冻机降温至-10~0°C。

[0014]

所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法, 其特征在于所述的步骤2)中化合物A与乙酸叔丁酯摩尔比为0.35~0.45:1。

[0015] 所述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法，其特征在于所述的步骤2)中滴加在1~1.5小时内完成。

[0016]

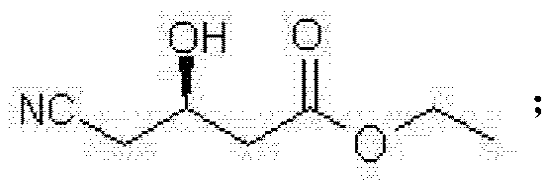
上述的一种制备阿托伐他汀钙手性侧链的方法，采用金属钠或氢化钠替代金属锂，由金属钠或氢化钠在甲苯溶剂里和乙酸叔丁酯制备得到 α -钠代乙酸叔丁酯，再在-

30~0° C下和化合物A缩合得到化合物B。与现有技术相比，本发明具有以下有益效果：1)反应步骤简单，操作方便，易于控制；2)在制备 α -钠代乙酸叔丁酯过程中，不再使用 α -溴代正丁烷和二异丙胺，且金属钠或氢化钠替代金属锂，金属钠和氢化钠的价格为1.2万和2.5万每吨，明显降低了生产成本；3)优化了反应溶剂，采用甲苯/四氢呋喃体系，提高了转化率，且更加有利于溶剂回收；4)提高了反应温度，本发明只需通过常规的冷冻机降温替代液氮降温，达到了节能减排的目的，并且也降低了生产成本；5)由于反应物较为单一，转化率高，使得本发明的废水组分比较简单，仅有氯化钠和一些有机组分，通过脱盐精馏等常规方法即可处理，显著降低了回收成本。

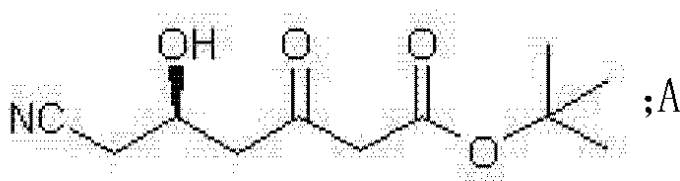
具体实施方式

[0017] 以下结合具体实施例来进一步说明本发明。

[0018] 本发明中化合物A的化学名称为：(R)-4-氰基-3-羟基丁酸乙酯，化学式为：



化合物B的化学名称为：(R)-6-氰基-5-羟基-3-羰基-己酸叔丁酯，化学式为：



;A和化合物B均为现有产品。

[0019] 实施例I

1)氮气保护下，将1mol乙酸叔丁酯与1mol金属钠加入到5mol甲苯中，缓慢升温至108° C，搅拌反应5小时后，保温3小时，得到 α -钠代乙酸叔丁酯；

2)将上述物料通过常规冷冻机降温至-10° C，再在上述物料中滴加含有O. 4mol化合物A和75ml四氢呋喃的混合溶液，滴加在1小时内完成，然后保温2小时，得到化合物B；

3)在氮气保护下，控制温度在0~-10° C下，先后往上述物料中慢慢滴加50ml乙醇和1000ml 1M的稀盐酸，加完后静置分层，水层再加入350ml甲苯萃取一次，合并有机层，每次用250ml饱和食盐水洗涤两次，将有机层在-0.095~-0.

099Mpa下，控制温度在50° C以内，浓缩至干得到红色油状物88.2g，即为化合物B，纯度93.4%，收率90.7%。

[0020] 实施例2

1)氮气保护下，将1mol乙酸叔丁酯与1.

15mol氢氧化钠加入到10mol甲苯中，缓慢升温至105° C，搅拌反应7小时后，保温4小时，得到a-钠代乙酸叔丁酯；

2)将上述物料通过常规冷冻机降温至0° C，再在上述物料中滴加含有O.

3mol化合物A和70ml四氢呋喃的混合溶液，滴加在O.

5小时内完成，然后保温4小时，得到化合物B；

3)控制温度在0~-10° C下，先后往上述物料中慢慢滴加50ml乙醇和1150ml

1M的稀盐酸，加完后静置分层，水层再加入250ml甲苯萃取一次，合并有机层，每次用250ml饱和食盐水洗涤两次，将有机层在-0.095~-0.

099Mpa下，控制温度在50° C以内，浓缩至干得到红色油状物66.8g，即为化合物B，纯度91.9%，收率90.1%。

[0021] 实施例31)氮气保护下，将1mol乙酸叔丁酯与1.

1mol氢氧化钠加入到9mol甲苯中，缓慢升温至110° C，搅拌反应3小时后，保温2小时，得到a-钠代乙酸叔丁酯；

2)将上述物料通过常规冷冻机降温至-25° C，再在上述物料中滴加含有O.

5mol化合物A和110ml四氢呋喃的混合溶液，滴加在2小时内完成，然后保温3小时，得到化合物B；

3)控制温度在0~-10° C下，先后往上述物料中慢慢滴加，50ml乙醇和1100ml

1M的稀盐酸，加完后静置分层，水层再加入400ml甲苯萃取一次，合并有机层，每次用320ml饱和食盐水洗涤两次，将有机层在-0.095~-0.

099Mpa下，控制温度在50° C以内，浓缩至干得到红色油状物110.8g，即为化合物B，纯度92.7%，收率90.5%。

[0022] 实施例4

1)氮气保护下, 将1mol乙酸叔丁酯与1.05mol金属钠加入到8.5mol甲苯中, 缓慢升温至106° C, 搅拌反应6.5小时后, 保温3.5小时, 得到a-钠代乙酸叔丁酯;

2)将上述物料通过常规冷冻机降温至-30° C, 再在上述物料中滴加含有0.45mol化合物A和85ml四氢呋喃的混合溶液, 滴加在1.5小时内完成, 再保温3.5小时, 得到如式(II)所述化合物B;

3)控制温度在0~-10° C下, 先后往上述物料中慢慢滴加50ml乙醇和1050ml 1M的稀盐酸, 加完后静置分层, 水层再加入350ml甲苯萃取一次, 合并有机层, 每次用350ml饱和食盐水洗涤两次, 将有机层在-0.095~-0.099Mpa下, 控制温度在50° C以内, 浓缩至干得到红色油状物103.4g, 即为化合物B, 纯度91.7%, 收率91.2%。

[0023] 实施例5

1)氮气保护下, 将1mol乙酸叔丁酯与1.12mol金属钠加入到9mol甲苯中, 缓慢升温至110° C, 搅拌反应6小时后, 保温3.5小时, 得到a-钠代乙酸叔丁酯;

2)将上述物料通过常规冷冻机降温至-15° C, 再在上述物料中滴加含有0.35mol化合物A和110ml四氢呋喃的混合溶液, 滴加在1小时内完成, 然后保温3.5小时, 得到化合物B;

3)控制温度在0~-10° C下, 先后往上述物料中慢慢滴加50ml乙醇和1120ml 1M的稀盐酸, 加完后静置分层, 水层再加入350ml甲苯萃取一次, 合并有机层, 每次用350ml饱和食盐水洗涤两次, 将有机层在-0.095~-0.099Mpa下, 控制温度在50° C以内, 浓缩至干得到红色油状物80.4g, 即为化合物B, 纯度90.7%, 收率91.8%。

分类

国际分类号 [C07C255/21](#), [C07C253/30](#)

法律事件

日期	代码	事件	说明
2013年12月25日	C14	Granted	
2012年12月26日	C10	Request of examination as to substance	
2012年11月7日	C06	Publication	