

# The Synthesis Process Research of Fluvastatin Sodium

Yulong Li, Ju Liu

Tongren Vocational & Technical College, Tongren  
Email: liyulong0629@163.com

Received: Jul. 23rd, 2012; revised: Aug. 3rd, 2012; accepted: Aug. 10th, 2012

**Abstract:** According to the increasing of cardiovascular disease and the coming of aging population in our country, draws out the importance of lipid regulators, so as to introduce Fluvastatin sodium of lipid-lowering drugs, and carries on comprehensive research and exploration Fluvastatin sodium of synthesis routes. Because of it's for industrial production and development of effective internal synthetic process, the fourth synthetic process is the best. And some good advice are be gived.

**Keywords:** Cardiovascular Disease; Lipid-Lowering Drugs; Fluvastatin Sodium; Synthesis Processes

## 氟伐他汀钠的合成工艺研究

李玉龙, 刘 菊

铜仁职业技术学院, 铜仁  
Email: liyulong0629@163.com

收稿日期: 2012 年 7 月 23 日; 修回日期: 2012 年 8 月 3 日; 录用日期: 2012 年 8 月 10 日

**摘 要:** 本文根据我国心脑血管疾病的增加和人口老龄化的到来, 引出调血脂观念的重要性, 从而介绍降血脂药物氟伐他汀钠, 进而对氟伐他汀钠的合成工艺进行了全面的研究和探索。得出第四种合成工艺是最佳的, 适合工业化大生产, 可以开发出高效的内部合成工艺, 值得推广, 并给出了某些良好的建议。

**关键词:** 心血管疾病; 调血脂; 氟伐他汀钠; 合成工艺

### 1. 引言

血脂异常, 是动脉粥样硬化、冠心病以及其它心脑血管疾病的重要危险因素。调血脂药, 可以降低这些疾病的发生率和死亡率, 能够对心血管疾病的防治产生积极的作用和深远的影响。

### 2. 研究调节血脂药物的现实意义

#### 2.1. 心脑血管疾病的增加和人口老龄化的到来

随着我国经济的发展, 人们生活水平的不断提高, 环境的变迁, 以及膳食结构和生活方式的不尽合理, 心脑血管疾病逐渐增加, 日益威胁着国民的健康水平。

此外, 随着我国人口结构老龄化趋势的加剧, 老年心脑血管疾病日益突出, 并成为致残致死的首要原因。所以, 专家呼吁, 加强老年心脑血管病的预防和治疗势在必行。而且, 中国政府高度重视和解决人口老龄化问题, 积极发展老龄事业。关爱生命、关爱老年人健康, 是 21 世纪的健康格言。

因此, 调节血脂这一观念在进入 21 世纪后, 已被人们越来越重视<sup>[1-3]</sup>。所以, 寻求疗效显著、安全可靠的降血脂药物, 一直是医药界一个长期而又颇为热门的研究课题。

#### 2.2. 他汀类降血脂药物的市场空间和市场前景

据《2010 年中国心血管病报告》显示, 中国目前

至少有 2 亿血脂异常患者。此外,还有上百万冠心病、脂肪肝、糖尿病等患者,也需要降血脂治疗。因此,降血脂药物的市场空间相当巨大,市场前景非常十分光明,市场规模也在逐年扩大。

降血脂药物主要有:他汀类、烟酸类、贝特类、胆酸螯合剂类、多烯类以及新型降脂药和各种复方制剂。在国际医药市场上畅销的形形色色的降血脂药物中,他汀类药物一直处于“霸主”地位。据悉,2008 年国际市场上他汀类药物总销售额合计约 390 亿美元,仅他汀类药物的销售额即占全球医药市场总销售额的 5.5%。

他汀类药物的出现,是医学界具有里程碑式的成果,有人把它与青霉素的发现相媲美。这是因为他汀类药物具有多向性效应,不仅调血脂作用显著,而且还对其他疾病产生有益的作用,如:室性心律失常、外周血管疾病、癌症、特发性扩张型心肌病、骨质疏松和抑郁症等。

他汀类药品的研制,具有积极的社会意义<sup>[4]</sup>,不仅可以普及他汀类药品的使用,还可以提高人们健康水平。总之,他汀类药物的未来前景一片光明,市场空间十分巨大。目前我国他汀类药品市场格局稳步上升,他汀类药物在中国降脂药物市场中也占据了 90% 以上的市场。

### 3. 氟伐他汀钠

氟伐他汀钠(Fluvastatin Sodium),由瑞士诺华制药公司研发成功,是第一个完全经化学合成的他汀类降血脂药物,于 1993 年 12 月通过美国 FDA 批准,次年于英美上市;也是第一个获得美国 FDA 批准用于经皮管介入治疗术后治疗的他汀类药物。与已上市天然或半合成 HMG-CoA 还原酶抑制剂洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀相比,氟伐他汀具有结构相对简单、作用具有选择性和不良反应发生率低等优点,是一种优良的降血脂药。氟伐他汀能直接抑制肝脏的 HMG-CoA 还原酶,且其体内的羟基代谢物仍有抑酶作用,临床上用于治疗高胆固醇血症和冠心病等。

1997 年,氟伐他汀钠被引入中国,商品名为来适可,现已进入中国国家医保名单,被喻为国产他汀类最具有潜力的产品。据中国医学论坛报道,在过去的 15 年里,氟伐他汀以其良好的调脂作用和优越的安全

性被广泛用于临床,而且更适合于中国人群。

## 4. 氟伐他汀钠的合成

他汀类,都带有含两个手性碳原子的侧链 3,5-二羟基戊酸盐(或内酯),通过碳碳双键与母环(全合成的为芳杂环)。因此,合成氟伐他汀钠,需要解决侧链的合成以及侧链和芳杂环的缩合。侧链的合成至少应解决两个问题:1) 引入能与芳杂环缩合的官能团;2) 手性碳原子的立体构型<sup>[5]</sup>。

虽然氟伐他汀钠的化学结构相对简单,但是其合成工艺却颇有难度。其原因是:首先,侧链具有两个手性中心,难以通过一步反应完成;其次,光学纯度难以控制,对映体的拆分比较困难。这是因为侧链在氟伐他汀钠分子中的对映体过量(e.e.)和非对映体过量(d.e.)值分别大于 99.5% 和 99%。

氟伐他汀钠专利于 2011 年 6 月到期。其合成工艺,概括起来有四种,资料收集到 2012 年 6 月。

### 4.1. 氟伐他汀钠的合成工艺一

以 L(-)-苹果酸<sup>[6,7]</sup>为原料,经酯化还原、伯羟基保护、缩合等反应,得到 14,14 经硅烷化、水解、氧化、脱保护、皂化反应,即得目标分子氟伐他汀钠(称为 TM,以下同)。其主要工艺路线见如图 1 所示。

### 4.2. 氟伐他汀钠的合成工艺二

Kapa 等<sup>[8]</sup>以间三苯酚(12)为起始原料,经过氢化、烷基化、多步氧化等共 7 步反应,得到 13。再经过 Wittig 反应、色谱分离、水解,最终得到目标分子(TM)。Honda<sup>[9]</sup>等对上述方法进行了改进,可得到 13 的单一异构体。其主要工艺路线见如图 2 所示。

### 4.3. 氟伐他汀钠的合成工艺三

用三-O-乙酰-D-葡萄糖为原料<sup>[10]</sup>,经 8 步反应得 15,15 再经过 Wittig 反应、色谱分离、水解,最终目标分子(TM)。其主要工艺路线见如图 3 所示。

### 4.4. 氟伐他汀钠的合成工艺四

以 6 为主体,逐渐延长侧链<sup>[11,12]</sup>,此路线步骤最少。通过反应试剂,来控制侧链的双键构型,得到 8,8 的缩合反应对 5-位羟基无立体选择性,所得产物

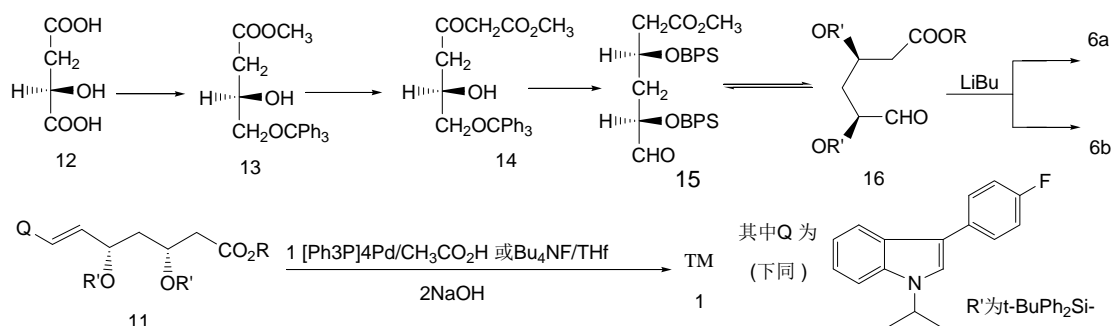


Figure 1. Synthesis process 1 of Fluvastatin sodium  
图 1. 氟伐他汀钠的合成工艺一

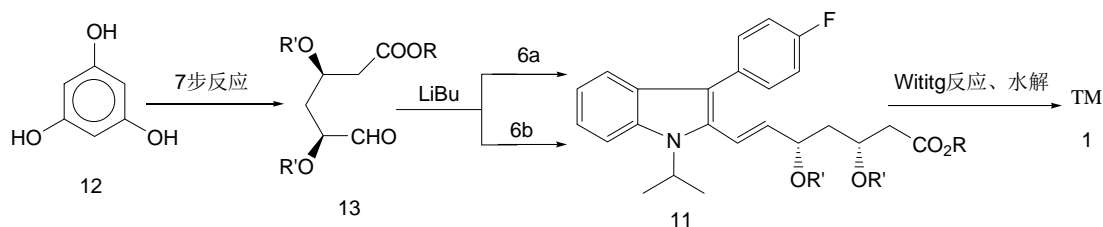


Figure 2. Synthesis process 2 of Fluvastatin sodium  
图 2. 氟伐他汀钠的合成工艺二

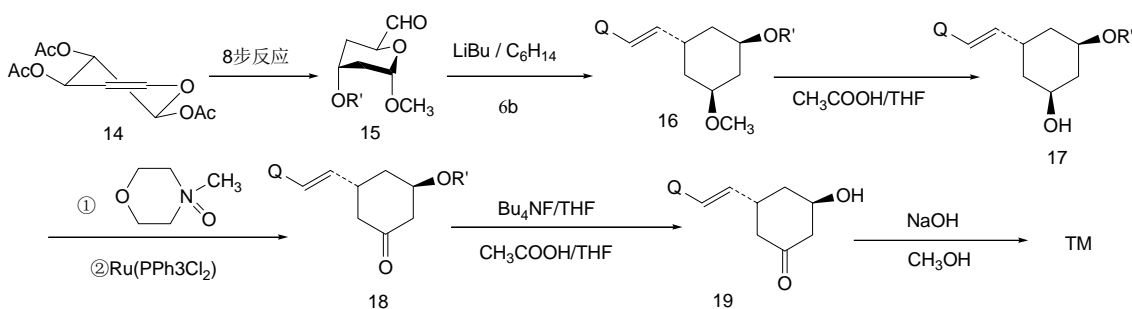


Figure 3. Synthesis process 3 of Fluvastatin sodium  
图 3. 氟伐他汀钠的合成工艺三

经拆分得 9(或者是 9'), 再经两步反应得到 TM。后来蔡正艳、金红日、樊刚等人<sup>[13-15]</sup>, 进行了化合物 6 的合成, 而改用氟苯(2)为起始原料, 先进行 F-C 酰基化反应, 得到 4。再以 N-异丙基苯胺为烷化剂, 进行 Bischler 反应, 发生烷化、环化反应, 从而形成具有吲哚母环的化合物 6。其主要工艺路线见如图 4 所示。

其中, 化合物 6 可以进行转化, 来合成 6a 和 6b, 以得到合成工艺路线一、二、三中所需的中间体 6a 或 6b, 其工艺路线见图 4 最上面所示。

#### 4.5. 四种合成工艺的比较、评价与建议

第一种合成工艺, 采用先合成侧链与吲哚母核, 然后利用汇聚合成方法, 来合成氟伐他汀。该工艺特

点: 共九步反应, 而且起始反应产率比较低, 不利于后面产物的获得, 最后产物还需要经过色谱分离, 总产率低, 不利于进行工业大生产。

第二种与第三种合成工艺, 反应步骤过多, 达十多步, 而且反应转化率较低, 生产成本巨大, 不适合大规模生产。

第四合成工艺, 尤其是改进之后, 直接以氟苯为起始原料, 共六步反应, 工艺路线最短, 原料也简单, 生产成本也较低, 总收率达 26%。本路线以 N-甲基-N-苯基-3-氨基丙烯醛来代替反应不稳定、需要色谱分离的 N,N-二甲基-3-氨基丙烯醛, Vilsmeier-HaauC 反应后, 加入活性炭脱去杂质和色素, 避免了用色谱分离纯化, 本步收率由 58.4% 提高到 71.5%。

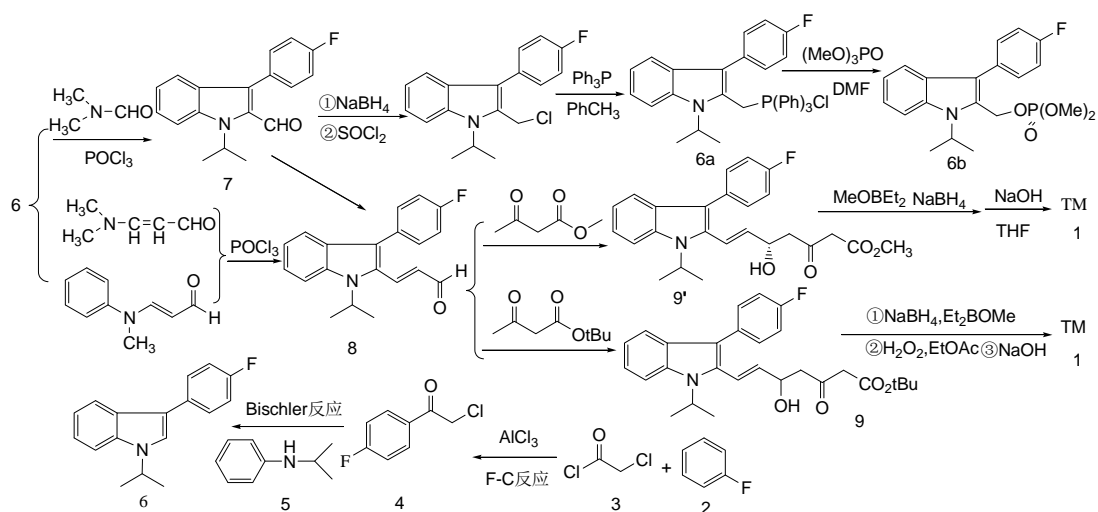
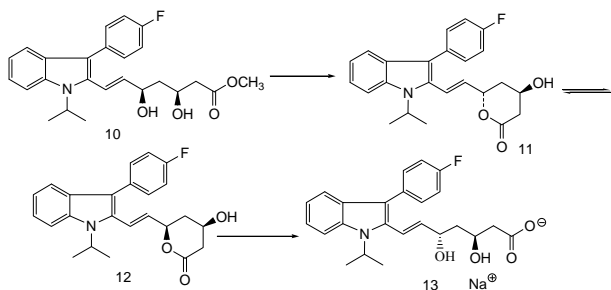


Figure 4. Synthesis process 4 of Fluvastatin sodium  
图 4. 氟伐他汀钠的合成工艺四

建议：在化合物 9 的合成过程中，采用乙酰乙酸叔丁酯进行延长侧链。根据氟伐他汀钠侧链的碳骨架结构，可知以乙酰乙酸叔丁酯和乙酰乙酸甲酯/乙酰乙酸乙酯为原料与化合物 8 都可以顺利得到 TM，只不过产物末端不同，一个是叔丁基，一个是甲基/乙基。对化合物 9 没有什么影响，但是对于还原化合物 9 生成化合物 10 时，则不然。如果化合物 10 末端是甲基或乙基，就容易发生内酯化，而且内酯 11 在烯丙基的位置上容易出现构型转变，在皂化反应之后出现了反式二醇 13。因为，乙酰乙酸叔丁酯可以阻止内酯化反应的发生，来保持手性构型，从而避免了乙酰乙酸甲酯/乙酰乙酸乙酯为原料与化合物 8 反应，而出现反式二醇<sup>[16]</sup>。



尽管这种异构化作用的数量很少，但毕竟影响着目标产物的纯度与收率。而叔丁基酯能够完全阻止内酯化反应和异构化反应。乙酰乙酸叔丁酯还有其他的优点：在浓缩反应中可获得较高的产率(73%)，还原反应中可以带来较高的立体选择性(99%的顺式选择

性)，而且可以获得晶体化合物 10。用甲醇蒸馏纯化一次之后，就没有必要进行除去硼的衍生物的操作了。

## 5. 结论与展望

第四种合成工艺，可以开发出高效的内部合成工艺。无论从成本方面(原料成本和生产成本)，还是从总收率或设备要求方面，都适合工业化大生产，值得应用和推广。此合成工艺的研究，不仅有助于其关键合成技术的突破，也有利其他他汀类药物合成工艺的改进，亦有利于心血管疾病的治疗和人类健康水平的提高。在未来，我们将共享“来适可”在中国 3.5 亿销售市场，氟伐他汀钠并将成为他汀类品种的一线品牌。

## 参考文献 (References)

- [1] 陈宇瑛. 辛伐他汀的研究[J]. 精细与专用化学品, 2003, 10: 16-18.
- [2] 陈碧珊, 苏丽华. 他汀类药物的研究进展[J]. 中国药房, 2005, 16(7): 545-546.
- [3] 秦永忠. 辛伐他汀的研究[D]. 山东大学, 2005.
- [4] 章飞凤. 氟伐他汀的研究进展[J]. 中国实用医药, 2007, 2(34): 139-141.
- [5] 蔡正艳, 宁奇, 周伟澄. HMG-CoA 还原酶抑制剂的合成(上)[J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(10): 621-626.
- [6] K. M. Chen, G. E. Hardtmann, G. T. Lee, et al. Preparation of olefinic compounds. EP: 244364, 1987. (CA 1987, 108: 131038)
- [7] 蔡正艳, 宁奇, 周伟澄. HMG-CoA 还原酶抑制剂的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(11): 687-691.
- [8] P. K. Kapa. 6-substituted-4-hydroxytetrahydropyran-2-ones. US: 4571428, 1986. (CA 1986, 105: 60752)

## 氟伐他汀钠的合成工艺研究

- [9] T. Honda, S. Ono, H. Mizutani, et al. Enantioselective synthesis of the lactone moiety of HMG-CoA reductase inhibitors: Stereoselective synthesis of (+)-(4R,6R)-4-hydroxy-6-(2-phenylethyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-one. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8(2): 181-184.
- [10] J. R. Wareing. (Tetrahydropyran-2-yl)aldehydes. US: 4474971, 1984. (CA 1984, 102: 95474)
- [11] European Patent Application 1990: 363934. (CA 1990, 113: 131998)
- [12] 杜鹃, 康宏杰. 氟伐他汀钠合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(10): 478-480.
- [13] 蔡正艳, 宁奇, 周伟澄. 氟伐他汀钠的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38(2): 73-75.
- [14] 金红日, 陈晓芳, 阎启东, 杨美玲. 氟伐他汀钠的合成[J]. 合成化学, 2008, 16(3): 358-361.
- [15] 樊刚. 氟伐他汀钠的合成及中试工艺研究[D]. 华东理工大学, 2008.
- [16] O. Repic, K. Prasad and G. T. Lee. The story of Lescol: From research to production. *Organic Process Research and Development*, 2001, 5(5): 519-527.