研究论文

贝派度酸有关物质的合成

汪海波[1]，于安生[2]，况洪福[2]，徐陈力[2]，王　飞[2]*

（1. 台州职业技术学院，药物创新研究所，浙江台州 318000；2. 浙江宏元药业股份有限公司，浙江临海 317016）

摘要：为有效控制贝派度酸（**1**）原料药的质量，该研究合成了 7 种有关物质，分别是 2,2- 二甲基 -7-（对甲苯基硫基）庚酸（有关物质 A）、（8*R*/*S*）-15- 乙氧基 -8- 羟基 -2,2,14,14- 四甲基 -15- 氧代十五烷酸（有关物质 B）、8- 氧代 -2,2,14,14- 四甲基十五烷二酸（有关物质 C）、8,14- 二羟基 -2,2,20,20- 四甲基二十一烷二酸（有关物质 D）、2,2,8,8- 四甲基壬二酸（有关物质 E）、（7*R*/*S*,8*R*/*S*）-8- 羟基 -2,2,14,14- 四甲基 -7-（对甲苯基硫基）十五烷二酸（有关物质 F）、（8*R*/*S*）-8,15- 二羟基 -2,2,14,14- 四甲基十五烷酸（有关物质 G）。其中，有关物质 A 和 F 及其合成路线为首次报道。7 种有关物质的合成路线步骤较短、反应条件温和，产物纯度均在 95% 以上，且均经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、HRMS 确证结构，可为 **1** 的质量控制提供参考。

关键词：贝派度酸；降胆固醇药物；合成；有关物质；质量控制；十五烷二酸

中图分类号：TQ460.6；R972^{+}.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)03-0283-09

引用：汪海波, 于安生, 况洪福, 等. 贝派度酸有关物质的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(3): 283-291. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2026.03.004

Synthesis of Related Substances of Bempedoic Acid

WANG Haibo[1], YU Ansheng[2], KUANG Hongfu[2], XU Chenli[2], WANG Fei[2]*

(*1. Institute of Drug Innovation, Taizhou Vocational and Technical College, Taizhou 318000; 2. Zhejiang Hongyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Linhai 317016*)

ABSTRACT: In order to effectively control the quality of bempedoic acid (**1**), seven related substances were synthesized, namely 2,2-dimethyl-7-(*p*-tolylthio) heptanoic acid (related substance A), (8*R*/*S*)-15-ethoxy-8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethyl-15-oxopentadecanoic acid (related substance B), 8-oxo-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid (related substance C), 8,14-dihydroxy-2,2,20,20-tetramethylhenicosanedioic acid (related substance D), 2,2,8,8-tetramethylnonanedioic acid (related substance E), (7*R*/*S*,8*R*/*S*)-8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethyl-7-(*p*-tolylthio)-pentadecanedioic acid (related substance F) and (8*R*/*S*)-8,15-dihydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanoic acid (related substance G). Among them, the related substances A and F and their synthetic routes were reported for the first time. The seven related substances were synthesized via short routes under mild reaction conditions, with purities of no less than 95%. Their structures were confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and HRMS. This paper could provide some references for the quality control of **1**.

Key Words: bempedoic acid; cholesterol-lowering drug; synthesis; related substance; quality control; pentadecanedioic acid

贝派度酸（bempedoic acid，**1**）[1]，化学名为 8-羟基 -2,2,14,14- 四甲基十五烷二酸，是美国 Esperion Therapeutics 公司研发的口服三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶（adenylate triphosphate citrate lyase，ACL）抑制剂，可抑制肝脏内胆固醇的合成，降低低密度脂蛋白胆固醇[2]。2020 年 3 月，**1** 经 FDA 批

收稿日期：2025-06-20

基金项目：浙江省科技计划项目“尖兵领雁 +X”研发攻关计划项目（2024C03011）、台州职业技术学院高层次人才项目（2025GCC13）

作者简介：汪海波，执业药师，正高级工程师，从事功能性有机小分子合成新方法及生物活性的研究。

通信作者：王　飞，高级工程师，主要从事化学仿制药工艺开发和质量研究。

准上市，商品名为Nexletol®，是近20年来FDA首次批准的非他汀类口服降胆固醇药物[2-3]。目前，已有较多文献[4-9]报道了**1**的合成方法。专利WO 2020141419在原研工艺[4]基础上进行了优化和改进，形成了目前的主流产业化合成路线（图1）[5]。

异丁酸乙酯和1,5-二溴戊烷在二异丙基氨基锂（lithium diisopropylamide，LDA）作用下缩合，得7-溴-2,2-二甲基庚酸乙酯（**2**）。**2**经碘代得7-碘-2,2-二甲基庚酸乙酯（**3**）。**3**与对甲苯磺酰甲基异腈（tosylmethyl isocyanide，TOSMIC）在LDA作用下，经取代反应得到8-异氰基-2,2,14,14-四甲基-8-(4-甲苯磺酰基）十五烷二酸二乙酯（**4**）。**4**经酸水解得2,2,14,14-四甲基-8氧代十五烷二酸二乙酯（**5**）。**5**在硼氢化钠作用下还原得8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸二乙酯（**6**）。最后，**6**在氢氧化钾溶液中水解、酸化得目标产物**1**。总收率25%（以异丁酸乙酯计），纯度99.9%。

根据上述合成工艺，分析**1**的杂质谱及其产生途径，如图2和图3所示。

有关物质A，化学名为2,2-二甲基-7-(对甲苯基硫基）庚酸。推测是**4**制备**5**过程中产生的副产物亚磺酸在酸性条件下发生歧化反应，生成硫代磺酸酯（**7**）[10]。**7**与残留的**3**在碱性条件下，经取代反应生成有关物质A。

有关物质B[11]，是一对对映异构体，化学名为(8*R*/*S*)-15-乙氧基-8-羟基-2,2,14,14-四甲基-15-氧代十五烷酸。推测在制备**1**时，化合物**6**在氢氧化钠溶液中仅水解一个酯键，生成了有关物质B。

有关物质C[4]，化学名为8-氧代-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸。推测是在制备**1**时，残留的化合物**5**经过碱水解、酸化反应生成。

有关物质D[11]，化学名为8,14-二羟基-2,2,20,20-四甲基二十一烷二酸。推测为一分子化合

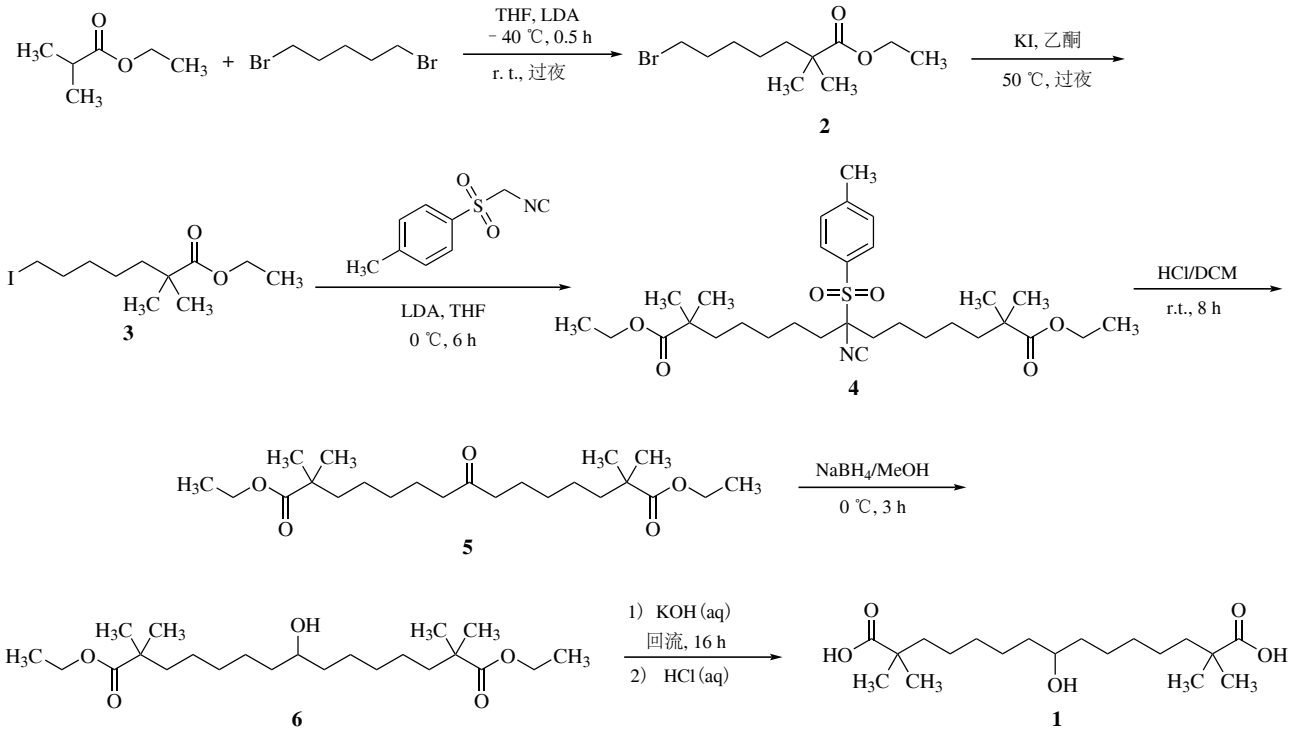


图1　1的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

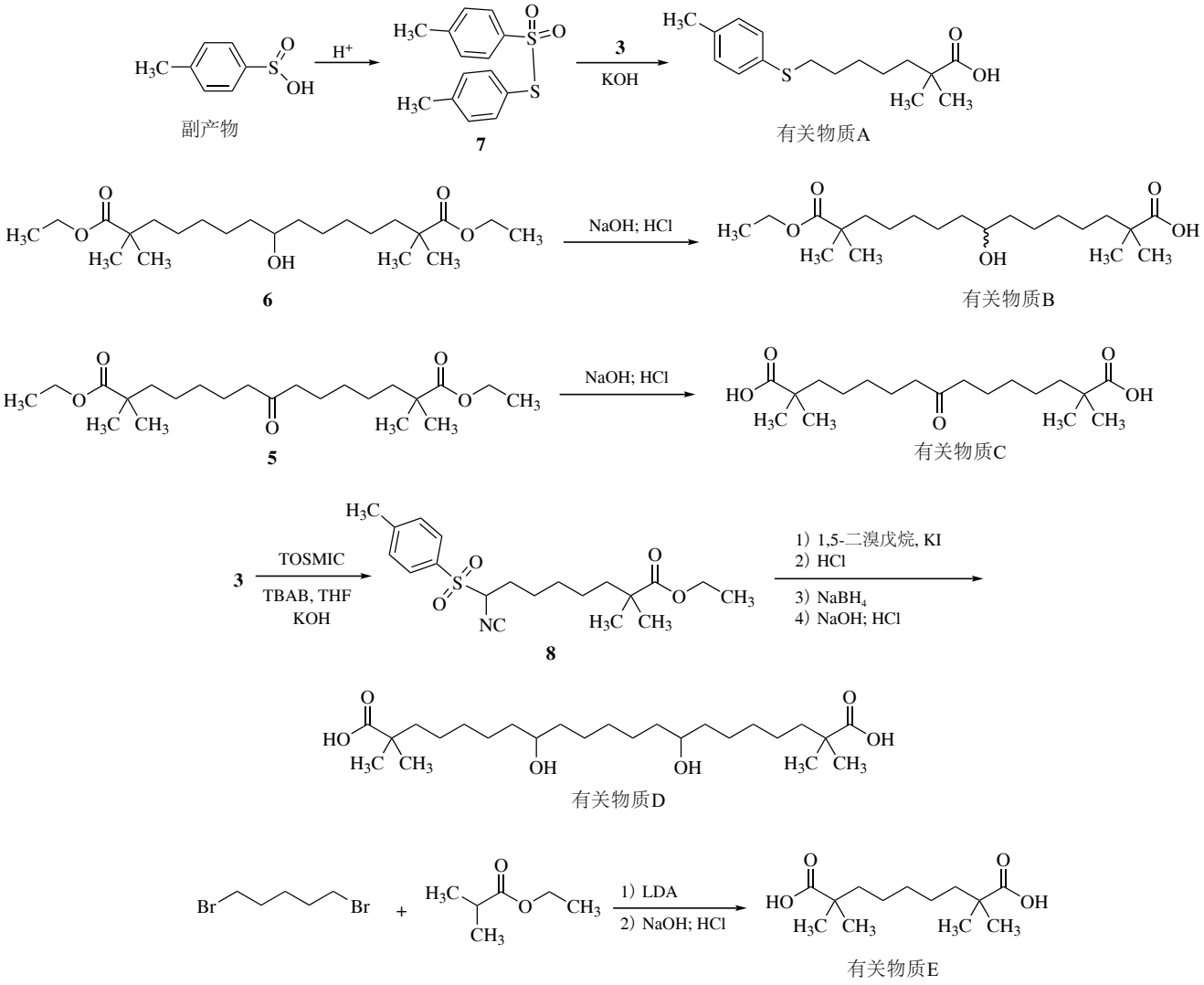


图 2　有关物质 A ～ E 的可能产生途径

Fig.2　Possible Paths of the Related Substances A－E

物 **3** 与 TOSMIC 反应生成了 2,2- 二甲基 -8- 异氰基 -8- 对甲苯磺酰基辛酸乙酯（**8**）。1,5- 二溴戊烷经碘代后与两分子化合物 **8** 在碱作用下缩合，再经硼氢化钠还原、碱水解，生成有关物质 D。

有关物质 E[12]，化学名为 2,2,8,8- 四甲基壬二酸。推测为两分子的异丁酸乙酯与一分子 1,5- 二溴戊烷缩合，再经氢氧化钠碱水解生成。

有关物质 F，是一对对映异构体，化学名分别为（7*R*,8*R*）-8- 羟基 -2,2,14,14- 四甲基 -7-（对甲苯基硫基）十五烷二酸和（7*S*,8*S*）-8- 羟基 -2,2,14,14- 四甲基 -7-（对甲苯基硫基）十五烷二酸。推测是 **4** 酸水解时生成的 **7** 与 **5** 在碱性条件下，经取代反应得 **9**[13-14]，**9** 进一步经硼氢化钠还原、碱水解、酸化，生成有关物质 F。因 **9** 结构中对甲苯硫基的位阻效应，硼氢化钠还原保持了一定的立体选择性，更倾向于从对甲苯硫基的背面进攻羰基，从而产生一对对映异构体。

有关物质 G[4]，是一对对映异构体，化学名为（8*R*/*S*）-8,15- 二羟基 -2,2,14,14- 四甲基十五烷酸。推测可能是 **5** 还原时，单个乙酯被还原成醇，随后经

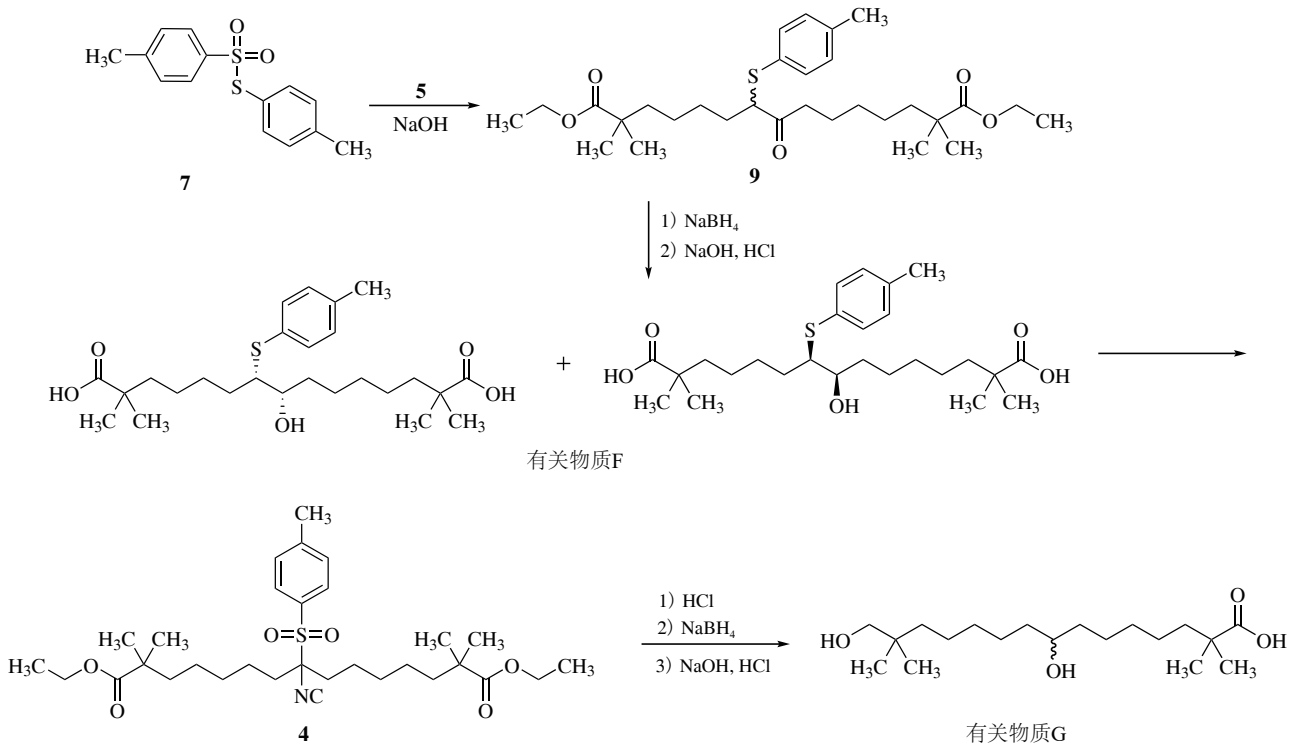


图 3　有关物质 F 和 G 的可能产生途径

Fig.3　Possible Path of the Related Substances F and G

氢氧化钠水解，生成该有关物质。

基于此，本研究制备了 **1** 的上述 7 个有关物质，合成路线如图 4 所示，以期对 **1** 的质量控制提供参考。检索结果表明，有关物质 A 和 F 为首次报道，且所有有关物质均未被 USP 43 版、EP 11.2 版收录。

化合物 **2** 与对甲苯硫酚在碱性条件下经取代反应，可得有关物质 A，收率 92.0%（以 **2** 计），纯度 99.5%。有关物质 A 的结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、无畸变极化转移增强（distortionless enhancement by polarization transfer，DEPT）技术、异核单量子相干谱（heteronuclear single quantum coherence，HSQC）、异核多键相关谱（heteronuclear multiple bond correlation，HMBC）、高分辨质谱（high resolution mass spectrum，HRMS）确证。

化合物 **6** 在氢氧化锂作用下水解，得有关物质 B。收率 60.8%（以 **6** 计），纯度 98.6%，结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、HRMS 确证。

化合物 **5** 在氢氧化钠溶液中经水解得有关物质 C，收率 87%，纯度 98.8%（以 **5** 计），结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、HRMS 确证。

化合物 **3** 经取代、还原、水解，得有关物质 D，收率 24.9%（以 1,5- 二溴戊烷计），纯度 99.0%，结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、HRMS 确证。

异丁酸乙酯与 1,5- 二溴戊烷在 LDA 作用下经取代反应，得有关物质 E，收率 45.2%（以 1,5- 二溴戊烷计），纯度 99.2%，结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、HRMS 确证。

化合物 **5** 经溴代 [15]、取代及还原反应，得有关物质 F，收率 9.2%（以 **5** 计），纯度 98.8%，结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、HRMS、DEPT、HSQC、HMBC、氢 - 氢化学位移相关谱（H-H chemical shift correlation spectroscopy，H-H COSY）确证。

有关物质 B 经还原反应 [16]，得有关物质 G，收率 50.3%（以有关物质 B 计），纯度 99.6%，结构

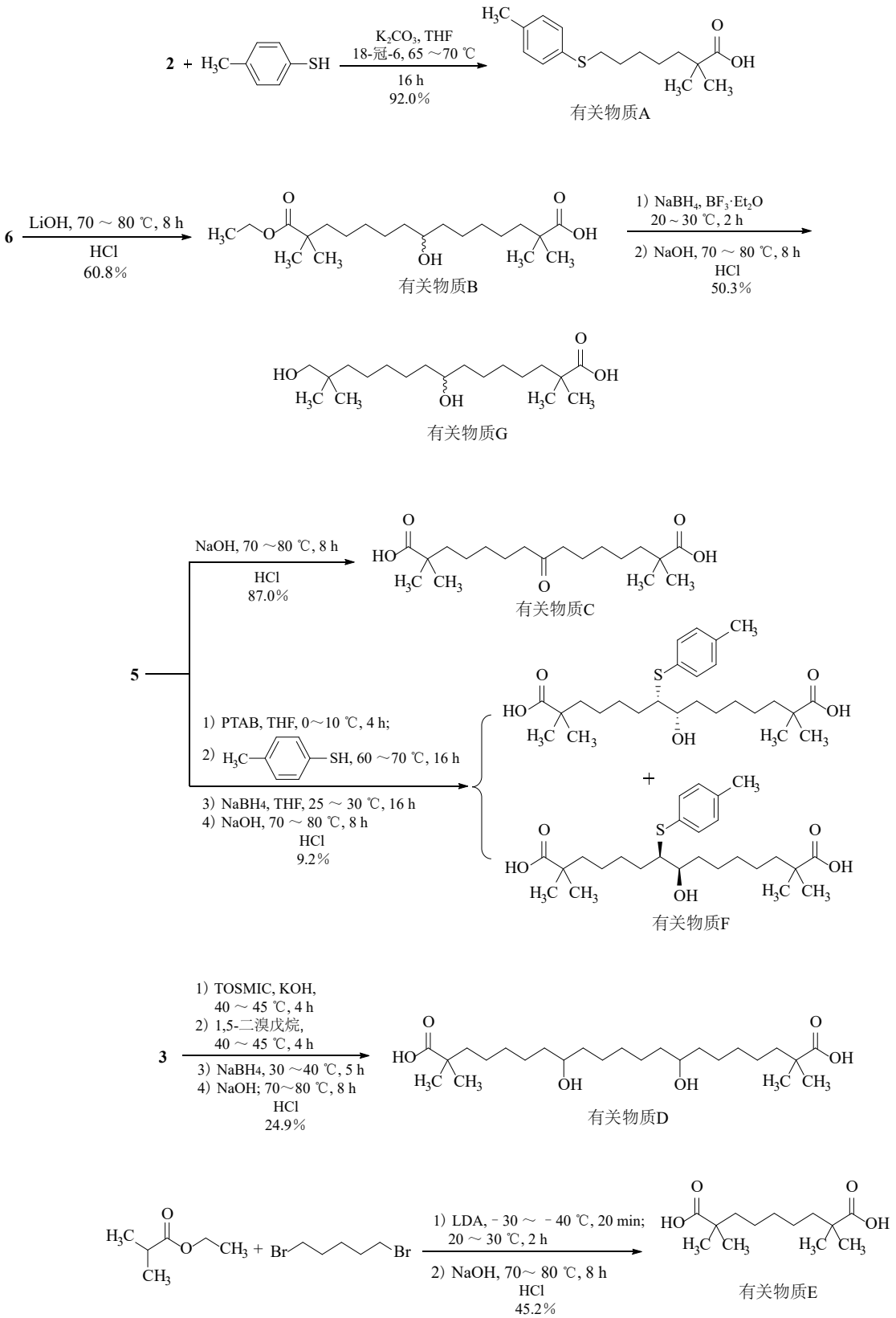


图 4 有关物质 A ～ G 的合成路线

Fig.4 Synthetic Routes of Related Substances A－G

经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、HRMS 确证。

实验部分

2,2- 二甲基 -7-（对甲苯基硫基）庚酸（有关物质 A）

将化合物 **2**（10.0 g，37.7 mmol，浙江宏元药业股份有限公司）、对甲苯硫酚（7.0 g，56.6 mmol）、碳酸钾（7.8 g，56.6 mmol，杭州化学试剂有限公司）、18- 冠 -6［0.1 g，0.377 mmol，阿拉丁试剂（上海）有限公司］和 THF（50 mL）加至 250 mL 反应瓶中。氮气保护下，将混合物升至 65 ～ 70 ℃回流搅拌 16 h，TLC［展开剂 DCM 和甲醇（体积比 5 ∶ 1）］跟踪反应。向反应液中加入水（50 mL），于 65 ～ 70 ℃继续搅拌 2 h，再于 45 ～ 50 ℃减压蒸除溶剂，所得溶液用 10％盐酸调至 pH 3 ～ 5，用 DCM（50 mL×2）萃取。有机相合并后，用水（50 mL）洗涤，减压浓缩至干，剩余物经硅胶柱色谱［洗脱剂 己烷和乙酸乙酯（体积比 5 ∶ 1）］分离，得白色固体有关物质 A（9.7 g，92.0％）。mp 83.5 ～ 87.8 ℃。纯度 99.5％［HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent Pursuit 3 PFP 柱（4.6 mm×150 mm，3 μm）；流动相 纯化水、乙腈和磷酸（体积比 550 ∶ 450 ∶ 1），等度洗脱；稀释剂 水和甲醇（体积比 30 ∶ 70）；柱温 40 ℃；检测波长 210 nm；流速 0.8 mL/min；进样量 30 μL。与 **1** 的相对保留时间为 3.09］。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.22（d, J=7.8 Hz, 2H）, 7.13（d, J=7.8 Hz, 2H）, 2.88（t, 2H）, 2.26（s, 3H）, 1.50 ～ 1.56（m, 2H）, 1.39 ～ 1.42（m, 2H）, 1.31 ～ 1.36（m, 2H）, 1.16 ～ 1.20（m, 2H）, 1.06（s, 6H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 178.7, 135.1, 132.6, 129.6, 128.7, 41.1, 39.9, 32.5, 28.47, 28.46, 24.9, 24.0, 20.5。ESI-MS（m/z）: 279.142 1［M－H］$^{-}$。

（8*R*/*S*）-15- 乙氧基 -8- 羟基 -2,2,14,14- 四甲基 -15- 氧代十五烷酸（有关物质 B）

将化合物 **6**（10.0 g，25.0 mmol，浙江宏元药业股份有限公司）、氢氧化锂（0.6 g，25.0 mmol）、水（10 mL）和乙醇（40 mL）加至 250 mL 反应瓶中。混合物升至 70 ～ 80 ℃搅拌 8 h。TLC［展开剂 二氯甲烷和甲醇（体积比 9 ∶ 1）］跟踪反应。反应液于 50 ～ 60 ℃减压浓缩，向剩余物中加入水（30 mL），溶清，用 10％盐酸调至 pH 3 ～ 5，用甲基叔丁基醚（50 mL×2）萃取，静置分层，有机相合并后减压浓缩，剩余物经硅胶柱色谱［洗脱剂：DCM 和甲醇（体积比 20 ∶ 1）］分离，得无色液体有关物质 B（5.65 g，60.8％）。$[\alpha]_{D}^{20}$=0°（c 1.0，MeOH），152.51 ℃开始降解。纯度 98.6％（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。与 **1** 的相对保留时间为 2.31）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.95（s, 1H）, 4.17（d, 1H）, 4.03 ～ 4.06（q, 2H）, 3.33（m, 1H）, 1.41 ～ 1.46（m, 4H）, 1.13 ～ 1.34（m, 19H）, 1.09（s, 6H）, 1.07（s, 6H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 178.7, 176.8, 69.4, 59.6, 41.5, 41.1, 40.1, 40.1, 37.1, 37.0, 29.7, 29.5, 25.1, 25.0, 24.9, 24.9, 24.8, 24.5, 24.3, 14.0。ESI-MS（m/z）: 373.295 4［M+H］$^{+}$。

8- 氧代 -2,2,14,14- 四甲基十五烷二酸（有关物质 C）

将化合物 **5**（10.0 g，25.1 mmol，浙江宏元药业股份有限公司）、氢氧化钠（4.0 g，100 mmol）、水（10 mL）和乙醇（40 mL）加至 250 mL 反应瓶中。混合物升至 70 ～ 80 ℃搅拌 8 h，TLC（展开剂同有关物质 B）跟踪反应。反应液于 50 ～ 60 ℃减压浓缩，向剩余物中加入水（30 mL），溶清，用 10％盐酸调至 pH 3 ～ 5。用甲基叔丁基醚（50 mL×2）萃取，静置分层，有机相合并后减压浓缩。向剩余物中加入乙酸乙酯（40 mL），升至 40 ～ 50 ℃搅拌 2 h，降至 20 ～ 30 ℃析晶 1 h，继续降至 0 ～ 5 ℃搅拌 2 h。过滤，干燥后得白色固体有关物质 C（7.47 g，87.0％）。mp 83.8 ～ 88.1 ℃（文献[4]：mp 82 ～ 83 ℃）。纯度 98.8％（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A；与 **1** 的相对保留时间为 1.21）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.97（s, 2H）, 2.36（t, 4H）, 1.40 ～ 1.46（m, 8H）, 1.18（m, 8H）, 1.06（s, 12H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 210.4, 178.7, 41.7, 41.1, 39.9, 29.1, 24.9, 24.3, 23.1。ESI-MS（m/z）: 343.248 5［M+H］$^{+}$。

8,14- 二羟基 -2,2,20,20- 四甲基二十一烷二酸（有关物质 D）

将化合物 **3**（10.0 g，32.0 mmol，浙江宏元药业

股份有限公司）、TOSMIC（6.30 g，32.3 mmol）、四丁基溴化铵（0.51 g，1.58 mmol）、氢氧化钾（3.94 g，70.2 mmol）和 THF（75 mL）加至 250 mL 反应瓶中，升至 40 ～ 45 ℃搅拌 4 h，TLC（展开剂同有关物质 B）跟踪反应。反应液中加入 1,5- 二溴戊烷（3.66 g，15.9 mmol）和碘化钾（0.27 g, 1.63 mmol），于 40 ～ 45 ℃继续搅拌 4 h，降至 20 ～ 30 ℃，加入水（20 mL）淬灭反应。静置分层，有机相中加入浓盐酸（2.3 g）并室温搅拌 1 h，过滤。滤液减压浓缩至干，剩余物经硅胶柱色谱［洗脱剂：己烷和乙酸乙酯（体积比 10 ∶ 1）］分离，得无色液体 D1（5.3 g）。

将无色液体 D1（5.3 g）和 THF（30 mL）加至 250 mL 反应瓶中，溶清，降至 0 ～ 10 ℃，加入硼氢化钠（1.0 g，26.5 mmol）。加毕，升至 30 ～ 40 ℃搅拌反应 5 h。随后，于 50 ～ 60 ℃减压浓缩至干，向所得固状剩余物中加入 DCM（50 mL）和水（20 mL），搅拌 15 min，静置分层。有机相用水（20 mL）洗涤，减压浓缩得浆状物 D2（3.6 g）。

将浆状物 D2（3.6 g）、氢氧化钠（1.2 g，30 mmol）、水（10 mL）和乙醇（20 mL）加至 250 mL 反应瓶中，升至 70 ～ 80 ℃搅拌 8 h，反应液再降至 50 ～ 60 ℃减压浓缩。向剩余物中加入水（10 mL），溶清，用 15％盐酸调至 pH 3 ～ 5。用甲基叔丁基醚（30 mL×2）萃取，有机相合并后于 50 ～ 60 ℃减压浓缩至干。所得浆状物中加入乙酸乙酯（10 mL），升至 40 ～ 50 ℃搅拌 2 h，再降至 20 ～ 30 ℃析晶 1 h，继续降至 0 ～ 5 ℃搅拌 2 h。过滤，滤饼于 50 ～ 55 ℃减压干燥后，得类白色固体有关物质 D（1.76 g，24.9％）。mp 74.4 ～ 78.4 ℃。纯度 99.0％（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A；与 **1** 的相对保留时间为 1.19）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.95（s, 2H）, 4.16（d, 2H）, 3.34（m, 2H）, 1.41 ～ 1.43（m, 4H）, 1.18 ～ 1.35（m, 26H）, 1.07（s, 12H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 178.7, 69.5, 41.2, 40.2, 37.2, 29.7, 29.4, 25.3, 25.1, 25.0, 24.5；ESI-MS（*m*/*z*）: 445.353 2［M+H］$^{+}$。

2,2,8,8- 四甲基壬二酸（有关物质 E）

将异丁酸乙酯（10.0 g，86.1 mmol，河南香多实业有限公司）和 THF（30 mL）加至 250 mL 反应瓶中。氮气置换，降至 －30 ～ －40 ℃，滴加 2 mol/L LDA 的己烷溶液（51.7 mL，103.4 mmol），搅拌 20 min，控温 －30 ～ －40 ℃，滴加 1,5- 二溴戊烷（9.0 g，39.1 mmol）的 THF（15 mL）溶液。滴毕，升至 20 ～ 30 ℃搅拌 2 h。降至 0 ～ 10 ℃，加入饱和氯化铵溶液（10 mL）淬灭反应。静置分层，有机相于 40 ～ 50 ℃减压浓缩至干，剩余物经硅胶柱色谱［洗脱剂：己烷和乙酸乙酯（体积比 20 ∶ 1）］进行初步分离，得无色液体，为二取代粗产物（6.5 g）。

将二取代粗产物（6.5 g）、氢氧化钠（3.47 g，86.7 mmol）、水（10 mL）和乙醇（30 mL）加至 250 mL 反应瓶中，升至 70 ～ 80 ℃搅拌 8 h 后，于 40 ～ 50 ℃减压浓缩至干。剩余物用水（15 mL）溶解，用 10％盐酸调至 pH 3 ～ 5，用甲基叔丁基醚（30 mL×2）萃取，有机相减压浓缩至干，剩余物经硅胶柱色谱（洗脱剂同有关物质 B）分离，得白色固体有关物质 E（4.32 g，45.2％）。mp 140.9 ～ 143.8 ℃（文献[11]：140 ～ 141 ℃）。纯度 99.2％（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A；与 **1** 的相对保留时间为 0.84）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.96（s, 2H）, 1.40 ～ 1.43（m, 4H）, 1.17 ～ 1.19（m, 6H）, 1.07（s, 12H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 178.7, 41.2, 40.1, 30.0, 24.9, 24.3；ESI-MS（*m*/*z*）: 245.174 3［M+H］$^{+}$。

（7*R*/*S*,8*R*/*S*）-8- 羟基 -2,2,14,14- 四甲基 -7-（对甲苯基硫基）十五烷二酸（有关物质 F）

将化合物 **5**（10.0 g，25.1 mmol）和 THF（50 mL）加至 250 mL 反应瓶中，降至 0 ～ 10 ℃，加入三甲基（苯基）三溴化铵（PTAB，10.3 g，27.4 mmol），在 0 ～ 10 ℃继续搅拌 4 h。TLC［展开剂 DCM 和甲醇（体积比 15 ∶ 1）］跟踪反应，加入 10％硫代硫酸钠溶液（30 mL）淬灭反应。用甲基叔丁基醚（50 mL×2）萃取，静置分层，有机相合并后于 50 ～ 60 ℃减压浓缩至干，剩余物经硅胶柱色谱［洗脱剂：己烷和乙酸乙酯（体积比 10 ∶ 1 至 5 ∶ 1）］分离，得黄色浆状物（3.7 g），即单溴代粗产物。

将单溴代粗产物（3.7 g，7.7 mmol）、对甲苯硫酚（1.45 g，11.7 mmol）、碳酸钾（1.60 g，11.6 mmol）、18- 冠 -6（0.07 g，0.26 mmol）和 THF（30 mL）加至

250 mL 反应瓶中。反应物升至 60 ～ 70 ℃搅拌 16 h，减压蒸除溶剂，向剩余物中加入 DCM（30 mL），溶清，用水（15 mL×2）洗涤。静置分层，有机相减压浓缩得浆状物 F1（3.8 g）。

将浆状物 F1（3.8 g）和 THF（30 mL）加至 250 mL 反应瓶中，溶清，降至 0 ～ 10 ℃，滴加硼氢化钠（0.6 g，15.9 mmol）。滴毕，升至 25 ～ 30 ℃搅拌 16 h，再降至 0 ～ 10 ℃，加水（5 mL）淬灭反应，于 40 ～ 50 ℃减压浓缩至干。向剩余物中加入甲基叔丁基醚（40 mL）和水（15 mL），搅拌 15 min。静置分层，有机相减压浓缩至干得浓缩物 F2（3.5 g）。

将浓缩物 F2（3.5 g）、氢氧化钠（0.93 g，23.3 mmol）、水（10 mL）和乙醇（20 mL）加至 250 mL 反应瓶中，升至 70 ～ 80 ℃搅拌 8 h。于 50 ～ 60 ℃减压浓缩至干，向剩余物中加入水（10 mL），溶清，用 10% 盐酸调至 pH 3 ～ 5。用甲基叔丁基醚（30 mL×2）萃取，有机相合并后减压浓缩，剩余物经硅胶柱色谱（洗脱剂同有关物质 B）分离，得粗品（2.21 g）。粗品再经制备型 HPLC［色谱柱 Xtimate C_{18} 柱（21.2 mm×250 mm，5 μm）；流动相 水和乙腈（体积比 30 ∶ 70），等度洗脱；稀释剂 乙腈和水（体积比 50 ∶ 50）；柱温 25 ℃；检测波长 210 nm；流速 20 mL/min；进样量 11 mL。有关物质 F 的保留时间约为 8 min］分离，得白色固体有关物质 F（1.08 g，9.2 %）。$[\alpha]_D^{20}$=0°（*c* 1.0，MeOH）。mp 180.3 ～ 183.1 ℃。纯度 98.8%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A；与 **1** 的相对保留时间为 2.71）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.96（br s, 2H），7.26（d, 2H, *J*=7.2 Hz），7.12（d, 2H, *J*=7.2 Hz），4.69（br s, 1H），3.46 ～ 3.55（m, 1H），2.91 ～ 3.01（m, 1H），2.26（s, 3H），1.69 ～ 1.79（m, 1H），1.31 ～ 1.56（m, 10H），1.11 ～ 1.22（m, 7H），1.06（s, 12H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 178.8, 178.7, 135.6, 132.8, 130.8, 129.6, 71.3, 55.2, 41.1, 40.2, 40.0, 32.3, 30.1, 29.5, 27.7, 25.8, 25.0, 24.9, 24.4, 24.3, 20.5；ESI-MS（*m*/*z*）: 489.265 4［M+Na］$^+$。

（8*R*/*S*）-8,15- 二羟基 -2,2,14,14- 四甲基十五烷酸（有关物质 G）

将有关物质 B（3.0 g，8.1 mmol）和 THF（30 mL）加至 250 mL 反应瓶中，降至 0 ～ 10 ℃，加入硼氢化钠（0.46 g, 12.2 mmol），搅拌 20 min，控温 0 ～ 10 ℃滴加三氟化硼乙醚溶液（3.3 mL, 12.2 mmol）。滴毕，升至 20 ～ 30 ℃搅拌 2 h。随后，反应液降至 0 ～ 10 ℃，加水（30 mL）淬灭反应。于 40 ～ 50 ℃浓缩至干，加入甲基叔丁基醚（30 mL×2）萃取，静置分层，有机相减压浓缩至干。向剩余物中加入氢氧化钠（0.64 g，16.0 mmol）、水（2 mL）和乙醇（20 mL），升至 70 ～ 80 ℃搅拌 8 h，于 50 ～ 60 ℃浓缩至干。剩余物用水（30 mL）溶解，用 10% 盐酸调至 pH 3 ～ 5。用甲基叔丁基醚（50 mL×2）萃取，有机相减压浓缩至干，再经硅胶柱色谱（洗脱剂同有关物质 B）分离，得白色固体有关物质 G（1.34 g，50.3 %）。$[\alpha]_D^{20}$=0°（*c* 1.0，MeOH）。mp 130.4 ～ 133.8 ℃。纯度 99.6 %（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A；与 **1** 的相对保留时间为 1.12）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.97（br s, 1H），4.37（br s, 1H），4.18（m, 1H），3.32（m, 2H），3.06（s, 2H），1.41 ～ 1.43（m, 2H），1.14 ～ 1.35（m, 18H），1.07（s, 6H），0.76（s, 6H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 178.8, 69.8, 69.5, 41.2, 40.2, 38.5, 37.2, 37.1, 34.7, 30.3, 29.7, 25.3, 25.1, 25.0, 24.5, 24.0, 23.4；ESI-MS（*m*/*z*）: 329.270 0［M－H］$^-$。

参考文献：

［1］ CRAMER C T, GOETZ B, HOPSON K L M, *et al*. Effects of a novel dual lipid synthesis inhibitor and its potential utility in treating dyslipidemia and metabolic syndrome［J］. *J Lipid Res*, 2004, **45**(7): 1289-1301.

［2］ GRYN S E, HEGLE R A. New oral agents for treating dyslipidemia［J］. *Curr Opin Lipidol*, 2016, **27**(6): 579-584.

［3］ JAIN P. Traditional and novel non-statin lipid-lowering drugs［J］. *India Heart J*, 2024, **76**(Suppl 1): S38-S43.

［4］ DASSEUX J L, ONICIU D. Hydroxyl compounds and compositions for cholesterol management and related uses: WO, 2004067489A2［P］. 2004-08-12.

［5］ KADAM N A, SULAKE R S, SIYAN R S, *et al*. Novel salts and polymorphic form of bempedoic acid: WO, 2020141419A2［P］. 2020-07-09.

［6］ XU Z, ZHENG Y, TIAN L, *et al*. Synthesis of bempedoic acid through electrochemical decarboxylation of dialkylated

malonic acid［J］. *Synthesis*, 2021, **53**(19): 3608-3612.

［7］ GUNDAMALLA R, BANTU R, REDDY B V S. TosMIC-free synthesis of bempedoic acid, a hypercholesterolemia drug［J］. *Arkivoc*, 2024, **7**: 202412204.

［8］ 张贵民, 段良兴, 王 军. 一种8-羟基-2,2,14,14-四甲基-十五烷二酸的合成方法: 中国, 109721486A［P］. 2019-05-07.

［9］ 吕宏海, 郭万成, 李永刚, 等. 一种化合物及采用该化合物合成8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸的方法: 中国, 111170855A［P］. 2019-05-07.

［10］ 汪朝阳, 曹 梁. 一种基于亚磺酸钠盐歧化反应制备硫代磺酸酯的合成方法: 中国, 108586302A［P］. 2018-09-28.

［11］ COPP R, ABDELNASSER M, CIMARUSTI C M, *et al*. Methods of making bempedoic acid and compositions of the same: US, 20210139401A1［P］. 2021-05-13.

［12］ CATE T T, KOOIJMAN H, SPEK A L. Conformational control in the cyclization of hydrogen-bonded supramolecular polymers［J］. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**(12): 3801-3808.

［13］ YOSHIDA S, KARAKI F, UCHIDA K, *et al*. Generation of cycloheptynes and cyclooctynes via a sulfoxide-magnesium exchange reaction of readily synthesized 2-sulfinylcycloalkenyl triflates［J］. *Chem Commun*(Camb), 2015, **51**(42): 8745-8748.

［14］ TAMURA T, MINAMI Y, NISHIYAMA Y, *et al*. Synthesis of multisubstituted cycloalkenes through carbomagnesiation of strained cycloalkynes［J］. *Chem Commun*, 2020, **56**(52): 7147-7150.

［15］ LIU Y T, LI L P, XIE J H, *et al*. Divergent asymmetric total synthesis of mulinane diterpenoids［J］. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, **56**(41): 12708-12711.

［16］ 周淑晶, 刘素云, 李锦莲, 等. 3-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-3-苯丙醇的合成［J］. 中国医药工业杂志, 2009, **40**(1): 18-19.

（上接第 282 页）

2023083286A1［P］. 2023-05-19.

［19］ THRONER S. Pyrrolo［3,2-*d*］pyrimidine compounds and methods of use in the treatment of cancer: WO, 2022174184A1［P］. 2022-08-18.

［20］ RESHEF E, DEGANI O, DOOSTNEJAD R, *et al*. Radio communication devices and methods for performing radio communication: WO, 2022132269A1［P］. 2022-06-23.