



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106366031 B

(45)授权公告日 2018.11.06

(21)申请号 201610761656.4

(22)申请日 2016.08.30

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106366031 A

(43)申请公布日 2017.02.01

(73)专利权人 山东默得森生物制药有限公司

地址 272211 山东省济宁市金乡县胡集镇  
济宁化学工业开发区

(72)发明人 李中军 韩波 牛华英 刘凡磊

(51)Int.Cl.

C07D 207/273(2006.01)

C07B 57/00(2006.01)

审查员 李小宏

权利要求书2页 说明书6页

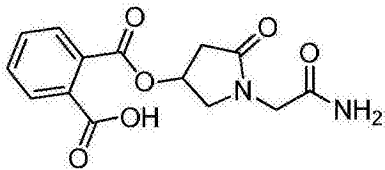
(54)发明名称

一种(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺  
的制备方法

(57)摘要

本发明属于医药合成领域,具体涉及一种奥拉西坦衍生物及使用该衍生物制备(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的方法。该衍生物由消旋体奥拉西坦与邻苯二甲酸酐在吡啶存在下制成,然后与(S)型手性胺的拆分剂反应,得到固体,后经过酸化,萃取,然后在碱性条件下水解得到,该方法收率高、产品纯度好,并且适应于大规模工业化制备方法。

1. 一种奥拉西坦衍生物的制备方法,其结构式如下:



其特征在于包括如下步骤:消旋体奥拉西坦与邻苯二甲酸酐在吡啶存在下制成,反应温度为70~90℃,反应时间为1~2小时。

2. 如权利要求1所述的奥拉西坦衍生物的制备方法,其特征在于所述消旋体奥拉西坦与邻苯二甲酸酐的摩尔比例优选为1:0.95~1.25。

3. 如权利要求2所述的奥拉西坦衍生物的制备方法,其特征在于所述消旋体奥拉西坦与邻苯二甲酸酐的摩尔比例为1:1.05~1.10。

4. 一种(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

(1) 将如权利要求1-3的奥拉西坦衍生物外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸与(S)型手性胺的拆分剂反应,得到固体;

(2) (S,S)构型2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸铵盐衍生物经过酸化,萃取,有机相得到(S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸,水相得到(S)型手性胺无机酸盐;

(3) (S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸在碱性条件下水解,萃取,收集有机相,浓缩得到(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺,即(S)-奥拉西坦;

其中:步骤(1)所述的(S)型手性胺拆分剂为:(S)-3-氨基-1-丁醇,(S)-1-苯乙胺,(S)-1-对甲基苯乙胺,所用外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸与(S)型手性胺拆分剂的摩尔比例为1:0.4~0.8,反应温度为30~60℃;溶剂为四氢呋喃,甲醇、乙醇、乙腈、乙酸乙酯中的一种或多种;

步骤(3)所用的碱性物质是碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化钠中的一种,反应温度为40~50℃。

5. 如权利要求4所述的(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的制备方法,其特征在于步骤(1)所述的(S)型手性胺拆分剂为(S)-3-氨基-1-丁醇。

6. 如权利要求4所述的(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的制备方法,其特征在于步骤(1)所用外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸与(S)型手性胺拆分剂的摩尔比例为1:0.55~0.65。

7. 如权利要求4所述的(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的制备方法,其特征在于步骤(1)的溶剂为乙酸乙酯,其中乙酸乙酯的体积与外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸的质量比为10~15:1。

8. 如权利要求4所述的(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的制备方法,其特征在于步骤(1)的反应温度为45~50℃。

9. 如权利要求4所述的(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的制备方法,其特征在于步骤(3)所用的碱性物质是氢氧化钾、氢氧化钠中的一种。

10. 如权利要求4所述的(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的制备方法,其特征在于

步骤(1)和(2)之间还可以有如下步骤:母液经过酸化,萃取,水相得到(S)型手性胺无机酸盐,有机相得到混旋体2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸,可进一步制备R-奥拉西坦。

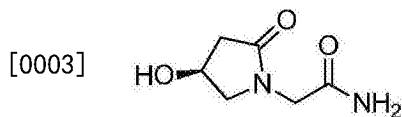
## 一种(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药合成领域,具体涉及一种奥拉西坦衍生物及使用该衍生物制备(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的方法。

### 背景技术

[0002] 奥拉西坦是由意大利史克比切姆公司于1974年首次合成的促智药,是由两种异构体(S)-奥拉西坦((S)-oxiracetam)和(R)-奥拉西坦((R)-oxiracetam)组成的消旋体。据W093/06826报道奥拉西坦的两个异构体用于大脑功能改进剂的活性有差异,其中(S)-奥拉西坦比(R)-奥拉西坦的活性更强。(S)-奥拉西坦化学名为:(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺,其化学结构如下图:



[0004] 光学纯的(S)-奥拉西坦的获得,可以采用外消旋体的拆分和不对称合成两种方法。专利W02005/115978中的(S)-奥拉西坦的制备方法,其中(S)-4-氯-3-羟基丁酸酯与甘氨酸在碱性条件下反应得到最终产品奥拉西坦是通过一次性加碱来控制反应液的碱性,但由于奥拉西坦在强碱溶液中容易被破坏,这样直接影响了奥拉西坦的收率。该制备方法中,反应可以在温度为0~100℃条件下进行,但是在这样一个宽的温度范围内,反应的效率相差值很大,它尚不能给出一个产品收率最高的反应温度范围。

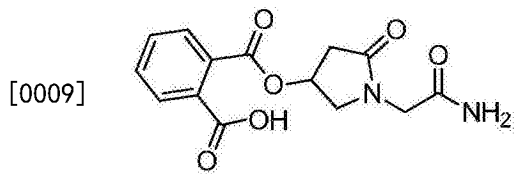
[0005] us4797496和W0 93/06826公开了制备(S)-奥拉西坦的方法,该文献中公开的方法包括从手性β-羟基丁内酯获得手性3,4-环氧丁酸酯,使所得产物与N-保护的甘氨酸反应,并使所得产物进行N脱保护,然后经环化得到旋光纯奥拉西坦,该方法的步骤相对较少,但是由于手性3,4-环氧丁酸酯合成收率极低而造成该方法成本高。

[0006] 文献(J Computer-Aided Molecul Design,1991,5(4):277)报道使用Chiralcel OC手性柱拆分了奥拉西坦光学对映体,流动相为正己烷-乙醇(75:25),出峰时间分别为39、44min,分离度为1.15,该方法耗时且没有实现完全分离,无法达到现代快速准确定量分析的技术要求,使用的洗脱液为有机混合溶剂,溶剂量大,污染大且不易回收,成本高。

[0007] 外消旋体拆分获得光学纯异构体,通常采用将手性拆分试剂与外消旋体混合物中的一对对映体反应,使之转化为两种非对映体盐,然后利用这些非对映体物化性质的差异,将其分开后再还原,但目前未见外通过消旋体拆分获得光学纯(S)-奥拉西坦的报道。

### 发明内容

[0008] 本发明的一个目的是提供一种奥拉西坦衍生物,本发明的提供的奥拉西坦衍生物其结构式如下:



[0010] 本发明提供的奥拉西坦衍生物,按照IUPAC命名规则命名为:2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸。

[0011] 本发明还提供了一种2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸的制备方法,其包括如下步骤:消旋体奥拉西坦与邻苯二甲酸酐在吡啶存在下反应制成。

[0012] 优选地,上述所述反应温度为70-90℃,反应时间为1-2小时即可,延长反应时间会引起副反应,影响单酯产率。

[0013] 优选地,上述所述消旋体奥拉西坦与邻苯二甲酸酐的摩尔比例为1:0.95~1.25;优选为1:1.05~1.10。本发明人研究发现,如果邻苯二甲酸酐的量较大,后处理相对较为麻烦。

[0014] 本发明的另一个目的是提供一种以奥拉西坦衍生物为拆分对象,高收率、并且适应于大规模工业化生产的(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的制备方法。

[0015] 本发明目的是通过以下技术方案实现的:

[0016] 一种(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的制备方法,其包括如下步骤:

[0017] (1) 外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸与(S)型手性胺的拆分剂反应,得到固体,即(S,S)构型的2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸铵盐衍生物;

[0018] (2) (S,S)构型2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸铵盐衍生物经过酸化,萃取,有机相得到(S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸,水相得到(S)型手性胺无机酸盐;

[0019] (3) (S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸在碱性条件下水解,萃取,收集有机相,浓缩得到(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺,即(S)-奥拉西坦。

[0020] 其中:步骤(1)所述的(S)型手性胺拆分剂为:(S)-3-氨基-1-丁醇,(S)-1-苯乙胺,(S)-1-对甲基苯乙胺等,优选为(S)-3-氨基-1-丁醇。

[0021] 步骤(1)所用外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸与(S)型手性胺的拆分剂的摩尔比例为1:0.4~0.8;优选为1:0.55~0.65。

[0022] 步骤(1)的溶剂为四氢呋喃,甲醇、乙醇、乙腈、乙酸乙酯中的一种或多种,优选为乙酸乙酯,其中乙酸乙酯的体积与外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸的质量比为10~15:1。

[0023] 步骤(1)的反应温度为30-60℃,优选为45-50℃。

[0024] 步骤(2)所用的酸是盐酸、硫酸、磷酸中的一种;萃取用的有机溶剂是氯仿,二氯甲烷,乙酸乙酯中的一种。

[0025] 步骤(3)所用的碱性物质是碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化钠中的一种;优选为氢氧化钾、氢氧化钠。

[0026] 步骤(3)所用的反应温度为40~50℃。

[0027] 其中步骤(1)和(2)之间还可以有如下步骤:母液经过酸化,萃取,水相得到(S)型手性胺无机酸盐,有机相得到混旋体2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸,可进一步制备(R)-奥拉西坦作对照品。

[0028] 本发明的优点在于:

[0029] 1.本发明提供了一种以奥拉西坦衍生物为原料,以手性氨为拆分剂制备(S)-奥拉西坦的方法,该方法不需要经过阳离子或阴离子树脂处理,不需要多次精制,简单处理后得到的产品ee值就高达99%以上,可以作为API直接使用。

[0030] 2.本发明拆分剂为常见的原料,且可以循环重复使用(10次以上),使用的溶剂均可回收利用,利于环保。

[0031] 3.本发明奥拉西坦衍生物易于制备,且酸酐便宜易得,亦可回收得到邻苯二甲酸。

### 具体实施方式

[0032] 为了更好地理解本发明的技术内容和本质,通过具体实施例进一步说明本发明的操作过程。应该指出的是具体实施例并不是限定本发明范围,本领域技术人员对本发明所做的改动或修改而不违背本发明的本质,仍在本发明范围内。

[0033] 实施例1外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸的制备

[0034] 向反应器中加入15.7g邻苯二甲酸酐、15.8g(0.1mol)消旋奥拉西坦、8.2g吡啶,混合物于77℃搅拌反应1.5小时,冷却至室温,以10%的盐酸酸化至pH至1.0,乙酸乙酯萃取,有机相依次用稀盐酸、纯水、饱和食盐水洗涤后,干燥,浓缩得白色固体30g,收率98%(以奥拉西坦计);元素分析:C,55.03;H,4.62;N,9.14;O,31.38。HRMS(C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>):计算306.2708,实测306.2736。

[0035] 实施例2外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸的制备

[0036] 向反应器中加入158g邻苯二甲酸酐、158g(1mol)消旋奥拉西坦、83g吡啶,混合物于85℃搅拌反应1.5小时,冷却至室温,以10%的盐酸酸化至pH至1.5,乙酸乙酯萃取,有机相依次用稀盐酸、纯水、饱和食盐水洗涤后,干燥,浓缩得白色固体302g,收率98.7%(以奥拉西坦计)。

[0037] 实施例3外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸的制备

[0038] 向反应器中加入1.57kg邻苯二甲酸酐、1.58kg消旋奥拉西坦、830g吡啶,混合物于80℃搅拌反应2.0小时,冷却至室温,以10%的盐酸酸化至pH至2.0,乙酸乙酯萃取,有机相依次用稀盐酸、纯水、饱和食盐水洗涤后,干燥,浓缩得白色固体3.0kg。

[0039] 实施例4(S)-奥拉西坦的制备

[0040] 15.3g(50mol)外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸加入200mL乙酸乙酯,滴加2.5g拆分剂(S)-3-氨基-1-丁醇,当溶液中出现絮状沉淀,加热至47℃继续反应1.5小时,冷却至室温,静止析晶,抽滤得到淡黄色固体9.35g,收率94.6%(以单一异构体计算);

[0041] 母液加入5%盐酸,调节pH至1.0,加入乙酸乙酯萃取,水相得到(S)-3-氨基-1-丁醇盐酸盐,经碱化处理后回收拆分剂;有机相得到2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸混旋物,可进一步制备(R)-奥拉西坦。

[0042] 9.35g (S,S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸3-氨基-1-丁醇盐,加入5%盐酸,调节pH至1.5,加入乙酸乙酯萃取,有机相得到(S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸,水相得到(S)-3-氨基-1-丁醇盐酸盐,碱化后回收拆分剂;

[0043] (S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸溶于四氢呋喃/水中,滴加20%的氢氧化钠溶液至pH至大于12,加热至反应温度为45℃,反应0.5小时,冷却后用乙酸乙酯提取,浓缩后得到浅白色固体3.46g,收率92.4%,ee值99.54%。

[0044] 实施例5 (S)-奥拉西坦的制备

[0045] 15.3g (50mol) 外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸加入160mL乙酸乙酯,滴加2.45g拆分剂(S)-3-氨基-1-丁醇,当溶液中出现絮状沉淀,加热至45℃继续反应2.0小时,冷却至室温,静止析晶,抽滤得到淡黄色固体9.65g,收率97.6% (以单一异构体计算);

[0046] 9.65g (S,S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸3-氨基-1-丁醇盐,加入10%盐酸,调节pH至2.0,加入二氯甲烷萃取,有机相浓缩得到(S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸,水相得到(S)-3-氨基-1-丁醇盐酸盐,碱化后回收拆分剂;

[0047] (S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸溶于四氢呋喃/水中,滴加10%的氢氧化钾溶液至pH至大于12,加热至反应温度为45℃,反应0.5小时,冷却后用二氯甲烷提取,浓缩后得到浅白色固体3.66g,收率93.4%,ee值99.10%。

[0048] 实施例6 (S)-奥拉西坦的制备

[0049] 15.3g (50mol) 外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸加入160mL四氢呋喃,滴加2.60g拆分剂(S)-3-氨基-1-丁醇,加热至50℃继续反应1.5小时,加入32mL正己烷,继续搅拌5-10分钟,冷却至室温,静止析晶,抽滤得到淡黄色固体9.06g,收率91.8% (以单一异构体计算);

[0050] 9.06g (S,S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸3-氨基-1-丁醇盐,加入10%硫酸,调节pH至2.0,加入乙酸乙酯萃取,有机相浓缩后得到(S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸;

[0051] (S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸溶于甲醇/水中,滴加10%的氢氧化钾溶液至pH至大于12,加热至反应温度为43℃,反应1.0小时,冷却后用乙酸乙酯提取,浓缩后得到浅白色固体3.37g,收率93.0%,ee值95.48%。

[0052] 实施例7 (S)-奥拉西坦的制备

[0053] (1) 15.3g (50mol) 外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸加入220mL乙酸乙酯,滴加2.8g拆分剂(S)-3-氨基-1-丁醇,当溶液中出现絮状沉淀,加热至48℃继续反应2小时,冷却至室温,静止析晶,抽滤得到淡黄色固体9.28g;

[0054] 9.28g (S,S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸3-氨基-1-丁醇盐,加入5%盐酸,调节pH至1.5,加入乙酸乙酯萃取,有机相浓缩得到

(S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸;

[0055] (S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸溶于四氢呋喃/水中,滴加10%的氢氧化钠溶液至pH至大于12,加热至反应温度为40℃,反应1.0小时,冷却后用乙酸乙酯提取,浓缩后得到浅白色固体3.44g,收率92.8%,ee值99.70%。

[0056] 实施例8 (S)-奥拉西坦的制备

[0057] (1) 153g外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸加入2.20L乙酸乙酯,滴加28.0g拆分剂(S)-3-氨基-1-丁醇,当溶液中出现絮状沉淀,加热至45℃继续反应1.5小时,冷却至室温,静止析晶,抽滤得到淡黄色固体90.4g。

[0058] 90.0g (S,S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸3-氨基-1-丁醇盐,加入10%盐酸,调节pH至1.5,加入乙酸乙酯萃取,有机相浓缩得到(S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸;

[0059] (S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸溶于四氢呋喃/水中,滴加10%的氢氧化钠溶液至pH至大于12,加热至反应温度为50℃,反应0.5小时,冷却后用乙酸乙酯提取,浓缩后得到浅白色固体33.5g,收率93.1%,ee值99.40%。

[0060] 实施例9 (S)-奥拉西坦的制备

[0061] 15.3g (50mol) 外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸加入200mL乙酸乙酯,滴加2.6g拆分剂(S)-3-氨基-1-丁醇(回收后不经纯化,连续使用10次),当溶液中出现絮状沉淀,加热至47℃继续反应1.5小时,冷却至室温,静止析晶,抽滤得到淡黄色固体9.05g,收率91.6% (以单一异构体计算);

[0062] 母液加入5%盐酸,调节pH至1.0,加入乙酸乙酯萃取,水相得到(S)-3-氨基-1-丁醇盐酸盐,经碱化处理后回收拆分剂;有机相得到2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸混旋物,可进一步制备(R)-奥拉西坦。

[0063] 9.05g (S,S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸3-氨基-1-丁醇盐,加入5%盐酸,调节pH至1.5,加入乙酸乙酯萃取,有机相得到(S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸,水相得到(S)-3-氨基-1-丁醇盐酸盐,碱化后回收拆分剂;

[0064] (S)-2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸溶于四氢呋喃/水中,滴加20%的氢氧化钠溶液至pH至大于12,加热至反应温度为45℃,反应0.5小时,冷却后用乙酸乙酯提取,浓缩后得到浅白色固体3.32g,收率91.8%,ee值94.78%。

[0065] 对比实施例1 (S)-奥拉西坦的制备

[0066] 15.3g (50mol) 外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸加入160mL乙酸乙酯,滴加3.6g拆分剂(S)-1-苯乙胺,当溶液中出现絮状沉淀,加热至45℃继续反应2小时,冷却至室温,静止析晶,抽滤得到淡黄色固体8.30g。

[0067] 母液加入5%盐酸,调节pH至1.0,加入乙酸乙酯萃取,水相得到(S)-1-苯乙胺盐酸盐,经碱化处理后回收拆分剂;有机相得到2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸混旋物,可进一步制备(R)-奥拉西坦。

[0068] 8.30g淡黄色固体加入10%盐酸,调节pH至1.0,加入乙酸乙酯萃取,有机相得到固体,溶于四氢呋喃/水中,滴加20%的氢氧化钠溶液至pH至大于12,加热至反应温度为45℃,反应0.5小时,冷却后用乙酸乙酯提取,浓缩后得到浅白色固体2.86g,收率92.9%,ee值



65.84%。

[0069] 对比实施例2(S)-奥拉西坦的制备

[0070] 15.3g (50mol) 外消旋2-(((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷基-3-基)氧)羰基)苯甲酸加入160mL乙酸乙酯,滴加6.6g拆分剂(S)-1-苯乙胺,当溶液中出现絮状沉淀,加热至45-50℃继续反应2小时,冷却至室温,静止析晶,抽滤得到淡黄色固体17.10g。

[0071] 17.10g淡黄色固体加入10%盐酸,调节pH至1.0,加入乙酸乙酯萃取,有机相得到固体,溶于四氢呋喃/水中,滴加20%的氢氧化钠溶液至pH至大于12,加热至反应温度为45℃,反应1.0小时,冷却后用乙酸乙酯提取,浓缩后得到浅白色固体5.86g,收率93.0%,ee值52.84%。