



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101772475 A

(43) 申请公布日 2010.07.07

(21) 申请号 200880101463. X

代理人 王达佐 阴亮

(22) 申请日 2008.08.01

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07B 57/00 (2006.01)

07380226.6 2007.08.02 EP

C07D 487/04 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.02.01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/060115 2008.08.01

(87) PCT申请的公布数据

W02009/016251 EN 2009.02.05

(71) 申请人 埃斯特维化学股份有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

(72) 发明人 大卫·费尔南德斯布莱达

若尔迪·路易斯托斯

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理  
有限责任公司 11204

权利要求书 4 页 说明书 12 页

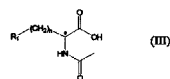
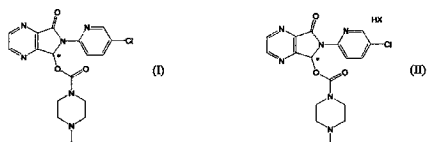
(54) 发明名称

拆分佐匹克隆的方法和中间化合物

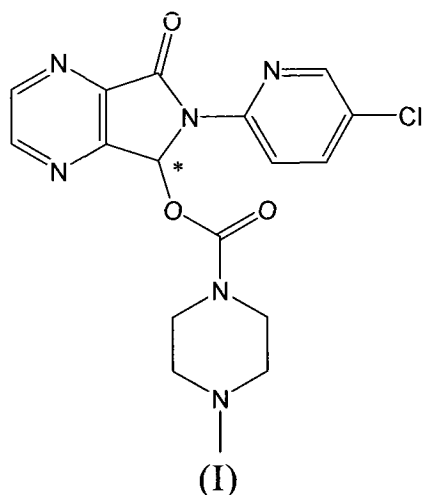
(57) 摘要

本发明涉及将式 (I) 化合物的外消旋体拆分成它的对映体之一的方法,其包括将所述它的对映体之一从式 (II) 的非对映体盐中分离,所述式 (II) 的非对映体盐通过外消旋混合物与具有通式 (III) 的光学活性的乙酰化氨基酸的反应形成。本发明还涉及可用于实施本发明方法的新中

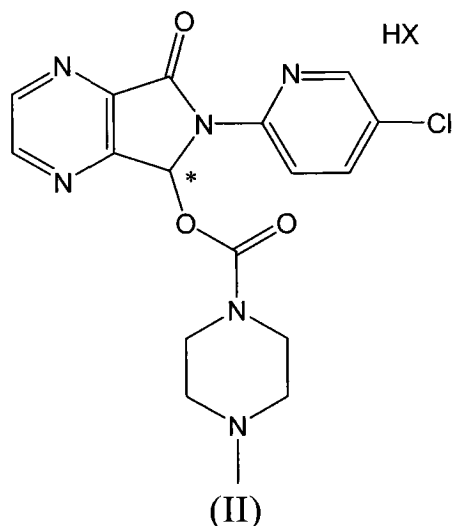
间体。



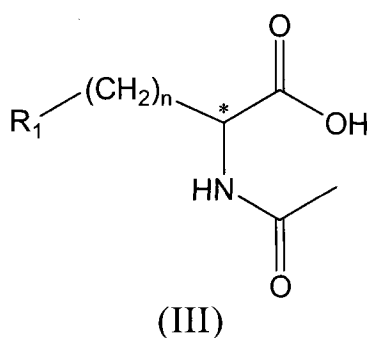
1. 将式 (I) 化合物的外消旋体拆分成它的对映体之一的方法：



其包括将所述它的对映体之一从式 (II) 的非对映体盐中分离：



其中 HX 为具有通式 (III) 的光学活性的乙酰化氨基酸：



其中：

n 为 0、1、2 或 3，

R<sup>1</sup> 为 H、烷基、芳基、杂芳基、CONH<sub>2</sub>、COOH, SR<sup>2</sup> 或 OR<sup>2</sup>, 其中 R<sup>2</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述具有通式 (III) 的光学活性的乙酰化氨基酸选自 N-乙酰基 -D- 谷氨酸、N-乙酰基 -L- 谷氨酸、N-乙酰基 -D- 天冬氨酸、N-乙酰基 -L- 天冬氨酸、N-乙酰基 -D- 蛋氨酸和 N-乙酰基 -L- 蛋氨酸。

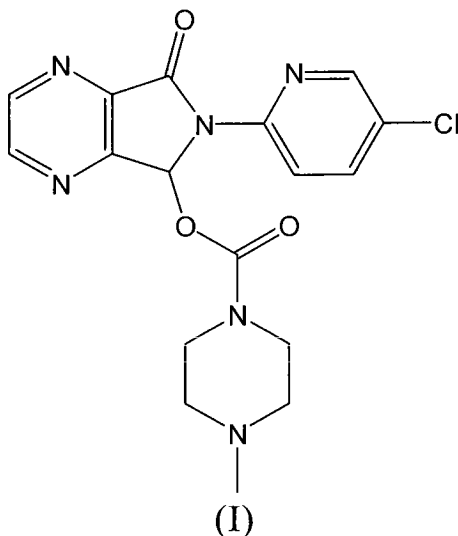
3. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述式 (I) 的对映体为 (S)- 对映体。

4. 如权利要求 3 所述的方法,其中所述式 (II) 的非对映体盐为 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-谷氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-天冬氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-蛋氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-谷氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐或 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-蛋氨酸盐。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述式 (I) 的对映体为 (R)-对映体。

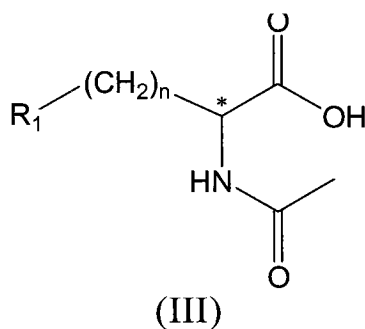
6. 如权利要求 5 所述的方法,其中所述式 (II) 的非对映体盐为 (R)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-谷氨酸盐、(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐或 (R)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-蛋氨酸盐、(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-谷氨酸盐、(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-天冬氨酸盐或 (R)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-蛋氨酸盐。

7. 将式 (I) 化合物的外消旋体拆分成它的对映体之一的方法:



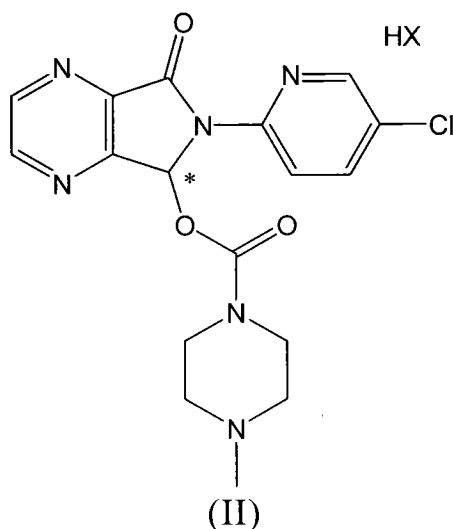
其包括如下步骤:

a) 使所述外消旋体与具有通式 (III) 的光学活性的乙酰化氨基酸的任一对映体反应:



其中 n 和 R<sup>1</sup> 如上文所定义;

b) 分离式 (II) 的光学纯非对映体盐:



其中 HX 为所述具有通式 (III) 的光学活性的乙酰化氨基酸 ; 以及

c) 将式 (I) 的对映体从式 (II) 的它的非对映体盐中分离。

8. 如权利要求 7 所述的方法, 其中所述有机溶剂选自醇类、醚类、酯类、酮类、腈类、卤化溶剂、芳烃溶剂及其混合物。

9. 如权利要求 7 或 8 所述的方法, 其中所述有机溶剂选自甲醇、甲苯、二甲苯、丙酮、乙酸乙酯, 乙腈、四氢呋喃、乙酸异丙酯、甲酸乙酯、甲基叔丁基醚、碳酸二乙酯、氯苯、二氯甲烷及其混合物。

10. 如权利要求 7 至 9 中任一权利要求所述的方法, 其中当化合物 (III) 为 N- 乙酰基 -D- 谷氨酸时, 步骤 b) 中分离的所述式 (II) 的光学纯非对映体盐为 (S)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -D- 谷氨酸盐。

11. 如权利要求 7 至 9 中任一权利要求所述的方法, 其中当化合物 (III) 为 N- 乙酰基 -L- 谷氨酸时, 步骤 b) 中分离的所述式 (II) 的光学纯非对映体盐为 (R)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -L- 谷氨酸盐。

12. 如权利要求 7 至 9 中任一权利要求所述的方法, 其中当化合物 (III) 为 N- 乙酰基 -D- 天冬氨酸时, 步骤 b) 中分离的所述式 (II) 的光学纯非对映体盐为 (S)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -D- 天冬氨酸盐。

13. 如权利要求 7 至 9 中任一权利要求所述的方法, 其中当化合物 (III) 为 N- 乙酰基 -L- 天冬氨酸时, 步骤 b) 中分离的所述式 (II) 的光学纯非对映体盐为 (R)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -L- 天冬氨酸盐。

14. 如权利要求 7 至 9 中任一权利要求所述的方法, 其中当化合物 (III) 为 N- 乙酰基 -D- 蛋氨酸时, 步骤 b) 中分离的所述式 (II) 的光学纯非对映体盐为 (S)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -D- 蛋氨酸盐。

15. 如权利要求 7 至 9 中任一权利要求所述的方法, 其中当化合物 (III) 为 N- 乙酰基 -L- 蛋氨酸时, 步骤 b) 中分离的所述式 (II) 的光学纯非对映体盐为 (R)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -L- 蛋氨酸盐。

16. 如权利要求 7 至 15 中任一权利要求所述的方法, 其包括式 (II) 的另一光学纯非对映体盐的另外的分离步骤。

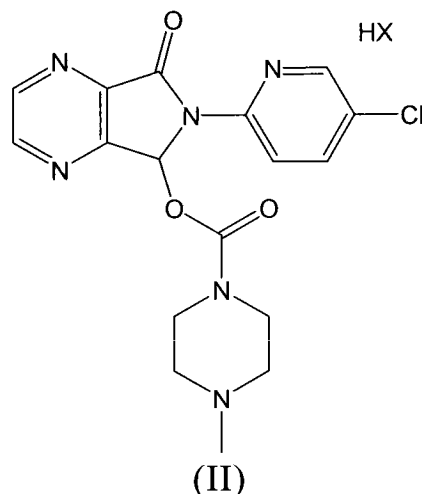
17. 如权利要求 16 所述的方法, 其中式 (II) 的另一非对映体盐的所述另外的分离包括

将分离第一非对映体盐时产生的母液浓缩,然后结晶以获得所述另一非对映体盐。

18. 如权利要求 17 所述的方法,其中所述另一非对映体盐为 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-谷氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-蛋氨酸盐、(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-谷氨酸盐、(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-天冬氨酸盐或 (R)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-蛋氨酸盐。

19. 如权利要求 1 或 5 所述的方法,其进一步包括将所述式 (I) 化合物的所述 (R)-对映体外消旋化以制备式 (I) 化合物的外消旋体,然后按照权利要求 6-10、12、14、16-18 中任一权利要求分离所述式 (I) 化合物的所述 (S)-对映体。

20. 式 (II) 的光学纯非对映体盐:



其中 HX 如上文所定义。

21. 如权利要求 20 所述的盐,其为 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-谷氨酸盐。
22. 如权利要求 20 所述的盐,其为 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-天冬氨酸盐。
23. 如权利要求 20 所述的盐,其为 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-蛋氨酸盐。
24. 如权利要求 20 所述的盐,其为 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-谷氨酸盐。
25. 如权利要求 20 所述的盐,其为 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐。
26. 如权利要求 20 所述的盐,其为 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-蛋氨酸盐。

## 拆分佐匹克隆的方法和中间化合物

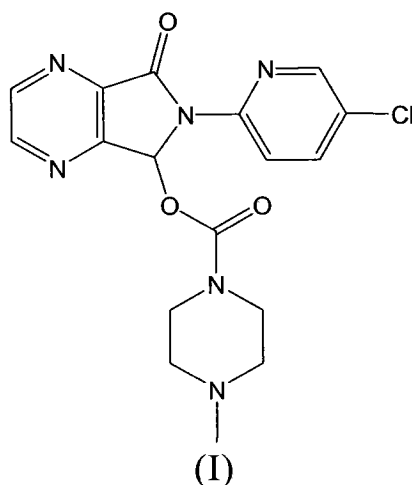
## 发明领域

[0001] 本发明涉及将化合物佐匹克隆, 6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪的外消旋混合物拆分为它的对映体之一的新方法, 并涉及用于实施所述方法的中间化合物。

[0002] 发明背景

[0003] 具有通式 (I) 的化合物 6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪:

[0004]



[0005] 又称为佐匹克隆, 是具有催眠、止痛、镇静、抗焦虑、肌肉弛缓和抗痉挛性能的商品。法国专利文件 FR2166314 中首次描述了这种化合物, 还描述了它的获得方法以及包含所述活性成分的药物组合物。

[0006] 式 (I) 化合物在 5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪环体系的 5 位处具有不对称碳原子, 因此它必须被认为是由外消旋形式的左旋和右旋形式的等摩尔混合物构成的。众所周知, 在外消旋体中, 通常两个对映体之一是有活性的并且毒性的增强可能与这种活性相关, 另一对映体则活性小得多或无活性并且毒性较小。

[0007] 对于佐匹克隆, 人们发现其右旋对映体 (S-对映体) 的活性大约是外消旋体的两倍, 而毒性则低于外消旋体, 但是左旋异构体几乎无活性并且毒性高于外消旋体。

[0008] 佐匹克隆的右旋异构体, 又称为右佐匹克隆, 可以按照常规方法由相应的外消旋体制备, 所述常规方法如手性相色谱、光学活性盐的拆分、通过适当微生物的立体选择性酶催化、不对称合成。

[0009] 描述佐匹克隆的不同对映体的获得方法的第一篇参考文献是 EP0609210。该文件更具体地涉及佐匹克隆的右旋异构体的获得方法, 其包括在适当的有机溶剂的存在下使用光学活性酸, 即 D-(+)-O, O'-二苯甲酰-酒石酸, 拆分外消旋的佐匹克隆, 分离右旋异构体的盐, 将该异构体从其盐中置换出来, 并且任选地, 将所述异构体转化成药物可接受的盐。

[0010] 科学出版物 Chirality, 5, 419 (1993) 及国际申请 W02005/079851、W02005/060968

和 W02005/097132 描述了在作为有机溶剂的丙酮与甲醇混合物的存在下,通过使用作为光学活性酸的苹果酸拆分佐匹克隆的外消旋混合物以获得右佐匹克隆。通过用碳酸钾水溶液和乙酸乙酯处理而将所得 (S)- 佐匹克隆 D- 苹果酸盐转化成光学纯的右佐匹克隆,然后分离、结晶并研磨至期望尺寸。

[0011] 美国专利申请 US2007/054914 涉及通过使用作为光学活性酸的二对甲苯甲酰酒石酸拆分佐匹克隆的外消旋混合物的方法。

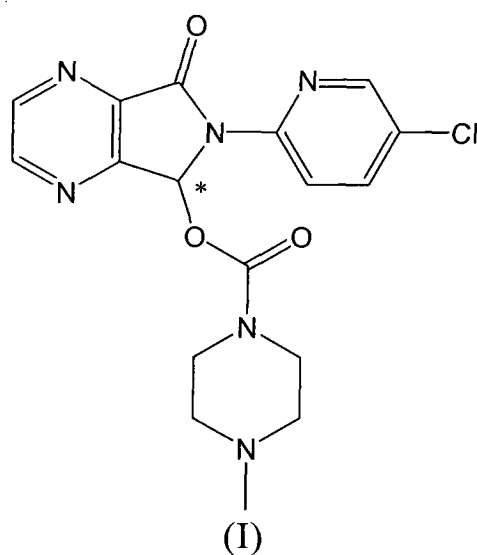
[0012] 然而,尽管存在能够在有机溶剂中使用经典拆分剂,尤其是诸如苹果酸、二苯甲酰酒石酸和二对甲苯甲酰酒石酸的手性酸,通过分级结晶拆分外消旋佐匹克隆的方法,这些方法使得单级结晶 (singlecrystallization) 中的化合物光学纯度低并且再现性低,这使得需要进行进一步结晶方法以获得高的光学纯度。因此,亟需开发能够获得具有较高光学纯度的对映体的改进的方法。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明人已经惊奇地发现,化合物佐匹克隆的外消旋混合物的拆分能够通过使其与光学活性的乙酰化氨基酸反应而立体选择性地实现。该方法提供了极好的非对映体过量并且甚至在第一次结晶中就得到。使用所述乙酰化氨基酸所产生的另一优势在于,在本发明方法中获得的右佐匹克隆盐是水溶性的,这使得在分离期望对映体时更容易操作。

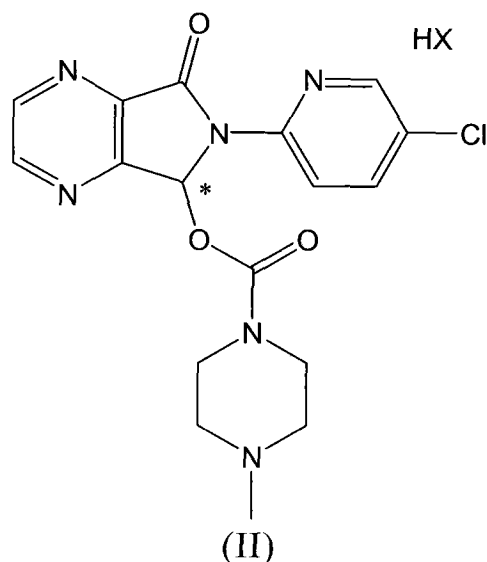
[0015] 因此,本发明的目的涉及将式 (I) 化合物的外消旋体拆分成它的对映体之一的方法 (下文称为本发明方法):

[0016]



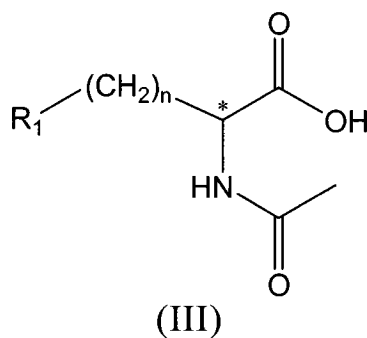
[0017] 其包括将所述它的对映体之一从式 (II) 的非对映体盐中分离:

[0018]



[0019] 其中 HX 为具有通式 (III) 的光学活性的乙酰化氨基酸：

[0020]



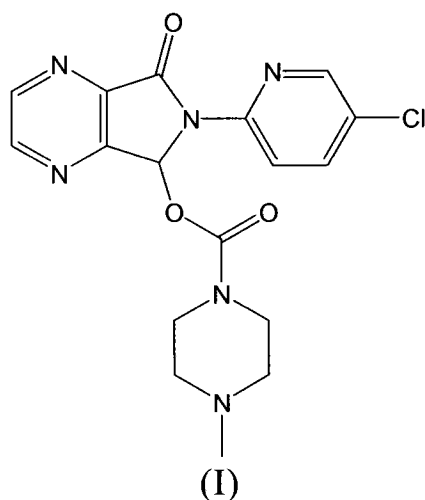
[0021] 其中：

[0022] n 为 0、1、2 或 3，

[0023] R<sup>1</sup> 为 H、烷基、芳基、杂芳基、CONH<sub>2</sub>、COOH、SR<sup>2</sup> 或 OR<sup>2</sup>，其中 R<sup>2</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

[0024] 本发明的另一目的涉及将式 (I) 化合物的外消旋体拆分成对映体之一的方法：

[0025]

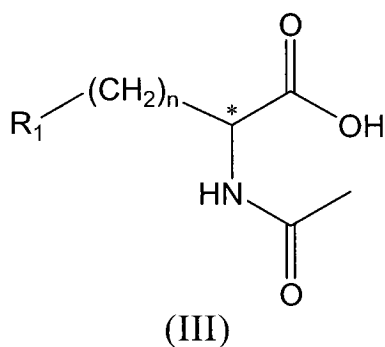


[0026] 其包括如下步骤：

[0027] a) 使所述外消旋体与具有通式 (III) 的光学活性的乙酰化氨基酸的任一对映体

反应：

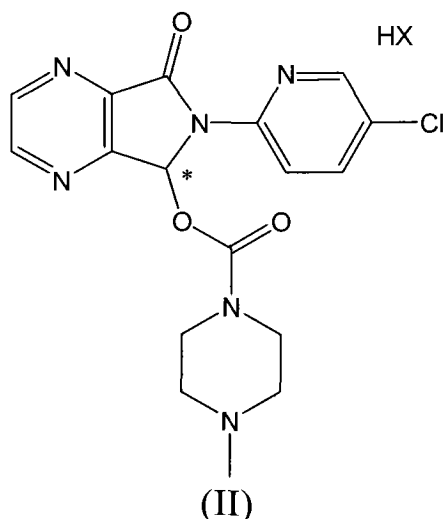
[0028]



[0029] 其中 n 和 R<sup>1</sup> 如上文所定义；

[0030] b) 分离式 (II) 的光学纯非对映体盐：

[0031]



[0032] 其中 HX 为具有通式 (III) 的光学活性的乙酰化氨基酸；以及

[0033] c) 将式 (I) 的对映体从式 (II) 的它的非对映体盐中分离。

[0034] 最后,本发明的另一目的涉及式 (II) 的非对映体盐,其构成可用于实施本发明所述方法的中间化合物。在优选的方面中,所述盐为 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-谷氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-天冬氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-蛋氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-谷氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐或 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-蛋氨酸盐。

[0035] 发明详述

[0036] 在本发明所用的式 (I) 化合物的以上定义中,下列术语具有标明的含义：

[0037] “烷基”是指由碳原子和氢原子构成的直链或支链烃链基团,不含不饱和,具有一至八个碳原子,并且通过单键与分子的其余部分连接,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等。术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基”是如上定义的烷基但是具有一至六个碳原子。

[0038] “芳基”是指苯基、萘基、茚基、菲基或蒽基基团,优选苯基或萘基基团。

[0039] “杂芳基”是指芳香性杂环基团。杂环是指由碳原子和一至五个选自氮、氧和硫的杂原子构成的稳定的 3 至 15 元环,优选具有一个或多个杂原子的 4 至 8 元环,更优选具有一个或多个杂原子的 5 或 6 元环。这样的杂环的实例包括但不限于氮杂卓、苯并咪唑、苯并

噻唑、呋喃、异噻唑、咪唑、吡啶、哌啶、哌嗪、嘌呤、喹啉、噻二唑、四氢呋喃。

[0040] 本发明描述了通过与纯的非对映体盐相应的新中间体的分级结晶而将化合物 6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪的外消旋体拆分成对映体之一的新的、有效且简单的方法。

[0041] 在本发明的优选实施方案中,又被定义为 HX 的具有通式 (III) 的光学活性的乙酰化氨基酸选自 N-乙酰基-D-谷氨酸、N-乙酰基-L-谷氨酸、N-乙酰基-D-天冬氨酸、N-乙酰基-L-天冬氨酸、N-乙酰基-D-蛋氨酸和 N-乙酰基-L-蛋氨酸。

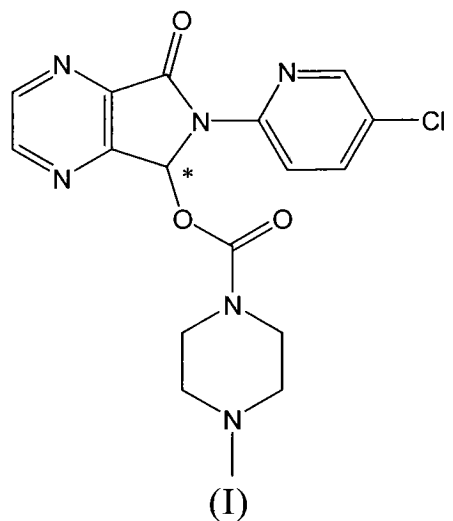
[0042] 在本发明的具体实施方案中,按照本发明方法获得的对映体为 (S)-对映体。在这种情况下,式 (II) 的非对映体盐选自 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-谷氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-天冬氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-蛋氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-谷氨酸盐、(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐和 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-蛋氨酸盐。

[0043] 在本发明的另一具体实施方案中,按照本发明方法获得的对映体为 (R)-对映体。在这种情况下,式 (II) 的非对映体盐选自 (R)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-谷氨酸盐、(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐、(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-蛋氨酸盐、(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-谷氨酸盐、(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-天冬氨酸盐和 (R)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-蛋氨酸盐。

[0044] 能够通过本领域中已知的任何方法获得用作本文件中提出的拆分的起始材料的外消旋化合物底物。例如,能够通过例如法国专利申请 FR2166314 中所述的方法获得所述外消旋体。

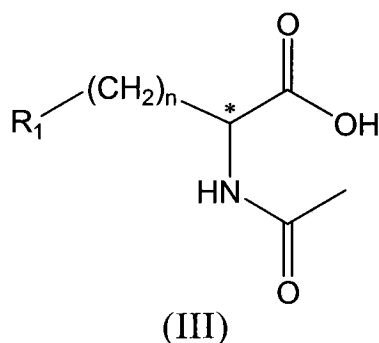
[0045] 式 (I) 化合物:

[0046]



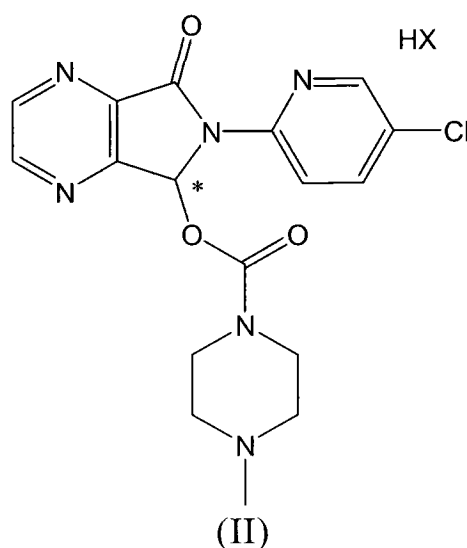
[0047] 的拆分通过在有机溶剂中或在所述有机溶剂的混合物中使化合物 (I) 的外消旋体或对映体的任何混合物与具有通式 (III) 的光学纯的乙酰化氨基酸反应来进行:

[0048]



[0049] 其中 n 为 0、1、2 或 3, 并且 R<sup>1</sup> 为 H、烷基、芳基、杂芳基、CONH<sub>2</sub>、COOH、SR<sup>2</sup> 或 OR<sup>2</sup>, 其中 R<sup>2</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。由此获得式 (II) 的盐:

[0050]



[0051] 其中 HX 为具有通式 (III) 的乙酰化氨基酸, 其通过分级结晶被分离为它的纯的非对映体盐。

[0052] 使用具有通式 (III) 的乙酰化氨基酸的任何对映体由式 (I) 化合物的外消旋混合物形成非对映体盐在有机溶剂或有机溶剂混合物的存在下进行。在本发明的优选实施方案中, 有机溶剂选自醇类、醚类、酯类、酮类、腈类、卤化溶剂、芳烃溶剂及其混合物。甚至在更优选的实施方案中, 有机溶剂选自甲醇、甲苯、二甲苯、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、乙酸异丙酯、甲酸乙酯、甲基叔丁基醚、碳酸二乙酯, 氯苯、二氯甲烷及其混合物。

[0053] 在该方法的变体中, 如果使用乙酰化氨基酸的右旋对映体, 则首先获得 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-氨基酸非对映体盐。相反, 如果使用乙酰化氨基酸的左旋对映体, 则首先获得 (R)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-氨基酸非对映体盐。

[0054] 因此, 在本发明的优选实施方案中, 当使用 N-乙酰基-D-谷氨酸作为具有通式 (III) 的光学活性的氨基酸时, 则在该方法的步骤 b) 中分离出 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-谷氨酸盐。在另一具体的实施方案中, 当使用 N-乙酰基-L-谷氨酸作为具有通式 (III) 的光学活性的氨基酸时, 则在步骤 b) 中分离出 (R)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-谷氨酸盐。在另一具体的实施方案中, 当使用 N-乙酰基-D-天冬氨酸作为具有通式 (III) 的光学活性的氨基酸时, 则在步骤 b) 中分离出 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-天冬氨酸盐。在另一具体的实施方案中, 当使用 N-乙酰基-L-天冬氨酸作为具有通式 (III) 的光学活性的氨基

酸时,则在步骤 b) 中分离出 (R)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -L- 天冬氨酸盐。在另一具体的实施方案中,当使用 N- 乙酰基 -D- 蛋氨酸作为具有通式 (III) 的光学活性的氨基酸时,则在步骤 b) 中分离出 (S)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -D- 蛋氨酸盐。在另一具体的实施方案中,当使用 N- 乙酰基 -L- 蛋氨酸作为具有通式 (III) 的光学活性的氨基酸时,则在步骤 b) 中分离出 (R)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -L- 蛋氨酸盐。

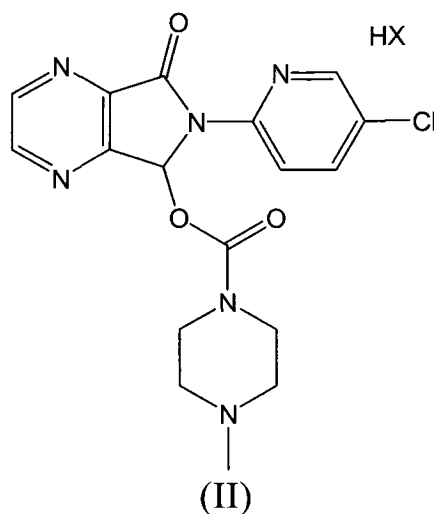
[0055] 因此,取决于所选择的具有通式 (III) 的乙酰化氨基酸的对映体,在第一次结晶中分离出两种可能的非对映体盐中的一种,另一种非对映体盐仍然溶解在母液中,其也能够分离出来。因此,本发明的另一方面涉及式 (II) 的另一光学纯非对映体盐的另外的分离步骤。另一非对映体盐的这种另外的分离步骤包括将分离第一非对映体盐时产生的母液浓缩,然后结晶以引起所述另一非对映体盐的沉淀。

[0056] 能够简单地通过在适当的溶剂中重悬浮或重结晶而将上述任何情况下获得的盐纯化以增加它们的光学纯度。

[0057] 在本发明的优选实施方案中,可以将由本发明方法获得的 (R)- 对映体重复利用以制备 (S)- 对映体。因此,本发明方法可以进一步包括将 (R)- 对映体外消旋化以制备式 (I) 化合物的外消旋体的另外的步骤。能够通过 (R)- 对映体的手性碳的去质子化进行该步骤,从而获得平面分子,其容易再次转变成外消旋化合物。一旦获得式 (I) 的外消旋体,则对这种化合物进行上述步骤 a) 至 c) 以分离 (S)- 对映体。

[0058] 本发明的另一方面涉及式 (II) 的光学纯非对映体盐:

[0059]



[0060] 其中 HX 如上文所定义。

[0061] 在优选的实施方案中,所述式 (II) 的盐是 (S)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -D- 谷氨酸盐、(S)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -D- 天冬氨酸盐、(S)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -D- 蛋氨酸盐、(S)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -L- 谷氨酸盐、(S)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -L- 天冬氨酸盐或 (S)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -L- 蛋氨酸盐。

[0062] 上述方法允许通过获得两种对映体中的任意一种来拆分式 (I) 化合物的外消旋混合物。所得产物的收率和光学纯度、操作的简便和方法的再现性使得其从工业的角度看是适用的。

[0063] 提供以下的实施例仅作为对本发明的另外的说明,不应该被认为是对本发明的限

制。

## 实施例

### [0064] 实施例 1 : (S)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -D- 天冬氨酸盐的制备

[0065] 向 500ml 三口烧瓶中加入 25g(±)- 佐匹克隆 (1eq) 和 11.3g N- 乙酰基 -D- 天冬氨酸 (1eq)。加入 363ml 甲醇 / 甲苯 (1/1) 混合物。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后加热并在回流下保持 30 分钟。将悬浮液缓慢冷却并在室温下保持 30 分钟以上。通过过滤分离固体产物并用 10ml 甲醇和 10ml 甲苯洗涤。将固体真空干燥以获得 15.6g (S)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -D- 天冬氨酸盐 (43%), 其为白色产物。

[0066] 非对映体过量 (d. e.): 99.5%, 通过手性 HPLC 测定。含水量: 0.6% w/w。熔点: 186-189°C。 $[\alpha]_D^{20}$ : +55° (c 1% w/w 水)。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 1741, 1731, 1720, 1675, 1575, 1460, 1373, 1279, 1255, 1031。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm): 8.96 (1H, d, 2.4Hz), 8.93 (1H, d, 2.4Hz), 8.53 (1H, d, 2.4Hz), 8.36 (1H, d, 9.2Hz), 8.14 (1H, 宽信号), 8.09 (1H, dd, 9.2Hz, 2.4Hz), 7.78 (1H, s), 4.47-4.41 (1H, m), 3.47 (1H, 宽信号), 3.31 (1H, 宽信号), 3.14 (2H, 宽信号), 2.62 (1H, dd, 16.4Hz, 6.4Hz), 2.50 (1H, dd, 16.4Hz, 6.4Hz), 2.35 (1H, 宽信号), 2.32 (1H, 宽信号), 2.19 (1H, 宽信号), 2.18 (3H, s), 1.89 (1H, 宽信号), 1.81 (3H, s)。 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100MHz)  $\delta$  (ppm): 172.7, 171.8, 169.0, 163.1, 155.4, 152.8, 148.6, 148.0, 147.8, 146.6, 143.4, 138.6, 127.1, 116.1, 79.1, 53.7, 48.6, 45.2, 43.2, 36.6, 22.4。XRPD (2 $\theta$ ): 主要的峰为 14.7, 14.8, 17.7, 18.3, 18.7, 19.2, 19.8, 21.5, 24.4, 25.1, 25.9, 26.2, 27.3, 33.1 $\pm$ 0.2。

### [0067] 实施例 2 : (R)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -D- 天冬氨酸盐的制备

[0068] 常压下自实施例 1 的制备的母液中蒸馏出 160ml 甲醇 / 甲苯混合物。从所得混合物中结晶出浅棕色固体。将分散液在室温下冷却。通过过滤分离固体并用 10ml 甲醇和 10ml 甲苯洗涤。将产物真空干燥以获得 15.8g 白色固体状 (R)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -D- 天冬氨酸盐 (44%), 其为灰白色固体。

[0069] d. e.: 86.3%, 通过手性 HPLC 测定。含水量: 6.3% w/w。熔点: 176-177°C。 $[\alpha]_D^{20}$ : -72.5° (c 1% w/w 水)。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 3068, 2860, 1741, 1732, 1720, 1675, 1577, 1461, 1373, 1255, 1144, 1052, 975。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm): 8.96 (1H, d, 2.8Hz), 8.93 (1H, d, 2.8Hz), 8.52 (1H, d, 2.8Hz), 8.36 (1H, d, 9.2Hz), 8.10 (1H, 宽信号), 8.09 (1H, dd, 9.2Hz, 2.8Hz), 7.76 (1H, s), 4.46-4.41 (1H, m), 3.47 (1H, 宽信号), 3.31 (1H, 宽信号), 3.14 (2H, 宽信号), 2.62 (1H, dd, 16.4Hz, 6.0Hz), 2.50 (1H, dd, 16.4Hz, 6.4Hz), 2.40 (1H, 宽信号), 2.32 (1H, 宽信号), 2.19 (1H, 宽信号), 2.16 (3H, s), 1.88 (1H, 宽信号), 1.81 (3H, s)。 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100MHz)  $\delta$  (ppm): 172.7, 171.8, 169.0, 163.1, 155.4, 152.8, 148.6, 148.0, 147.8, 146.6, 143.4, 138.6, 127.1, 116.1, 79.1, 53.7, 48.6, 45.2, 43.3, 36.6, 22.4。XRPD (2 $\theta$ ): 主要的峰为 5.3, 8.0, 10.6, 12.7, 14.1, 15.8, 15.9, 17.1, 21.3, 24.2, 24.8, 25.5, 25.8 $\pm$ 0.2。

### [0070] 实施例 3 : (R)- 佐匹克隆 N- 乙酰基 -L- 天冬氨酸盐的制备

[0071] 向 100ml 三口烧瓶中加入 2g(±)- 佐匹克隆 (1eq) 和 0.9g N- 乙酰基 -L- 天冬氨酸 (1eq), 并加入 29ml 甲醇 / 二甲苯 (1/1) 混合物。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然

后加热并在回流下保持 30 分钟,然后冷却并将分散液在室温下保持 30 分钟以上。通过过滤分离固体产物并用 0.8ml 甲醇和 0.8ml 二甲苯洗涤。将产物真空干燥以获得 1.18g(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐(41%),其为白色固体。

[0072] d. e. :91.8%,通过手性 HPLC 测定。含水量:0.6% w/w。熔点:184-186°C。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:-57.5° (c 1% w/w 水)。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>):3413,3060,2964,1732,1720,1661,1467,1376,1258,1169,1079。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$  (ppm):8.96(1H, d,2.4Hz),8.93(1H, d,2.4Hz),8.52(1H, d,2.4Hz),8.36(1H, d,9.2Hz),8.10(1H, 宽信号),8.09(1H, dd,9.2Hz,2.4Hz),7.76(1H, s),4.46-4.40(1H, m),3.47(1H, 宽信号),3.31(1H, 宽信号),3.14(2H, 宽信号),2.62(1H, dd,16.4Hz,6.4Hz),2.50(1H, dd,16.4Hz,6.4Hz),2.39(1H, 宽信号),2.31(1H, 宽信号),2.19(1H, 宽信号),2.15(3H, s),1.85(1H, 宽信号),1.81(3H, s)。<sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,100MHz)  $\delta$  (ppm):172.7,171.9,169.0,163.1,155.4,152.8,148.6,148.0,147.8,146.6,143.4,138.6,127.1,116.1,79.1,53.8,48.6,45.2,43.3,36.7,22.4。XRPD(2 $\theta$ ):主要的峰为 14.7,14.8,18.3,18.7,19.2,19.8,21.5,21.5,24.4,25.1,25.9,26.2,27.3 $\pm$ 0.2。

#### [0073] 实施例 4:(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐的制备

[0074] 向 250ml 三口烧瓶中加入 10g( $\pm$ )-佐匹克隆(1eq)和 4.5g N-乙酰基-L-天冬氨酸(1eq)。加入 87ml 甲醇/甲苯(1/1)混合物。将反应混合物在室温下搅拌 3 分钟,然后加热并在回流温度下保持 10 分钟。将分散液缓慢冷却并在室温下保持 1 小时以上。通过过滤分离固体产物并用 10ml 甲醇和 10ml 甲苯洗涤。将产物真空干燥以获得 6.7g(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐(46%),其为白色固体。

[0075] d. e. :96.6%,通过手性 HPLC 测定。含水量:0.2% w/w。熔点:181-186°C。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:-62.5° (c 1% w/w 水)。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>):3433,3067,3006,2860,1740,1731,1720,1675,1576,1460,1373。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$  (ppm):8.98(1H, d,2.8Hz),8.95(1H, d,2.8Hz),8.54(1H, d,2.4Hz),8.38(1H, d,8.4Hz),8.14(1H, 宽信号),8.11(1H, dd,8.4Hz,2.4Hz),7.79(1H, s),4.49-4.43(1H, m),3.48(1H, 宽信号),3.32(1H, 宽信号),3.10(2H, 宽信号),2.63(1H, dd,16.4Hz,6.0Hz),2.52(1H, dd,16.4Hz,6.4Hz),2.42(1H, 宽信号),2.33(1H, 宽信号),2.195(1H, 宽信号),2.18(s,3H),1.91(1H, 宽信号),1.83(3H, s)。<sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,100MHz)  $\delta$  (ppm):172.7,171.8,169.0,163.1,155.4,152.8,148.6,148.0,147.8,146.6,143.4,138.6,127.0,116.1,79.1,53.7,48.6,45.2,43.2,36.6,22.4。XRPD(2 $\theta$ ):主要的峰为 14.7,18.3,18.7,19.2,19.8,21.4,21.5,25.1,25.9,26.2,27.3 $\pm$ 0.2。

#### [0076] 实施例 5:(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐的制备

[0077] 在常压下自实施例 4 的(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐的制备的母液中蒸馏出 80ml 甲醇/甲苯,并自所得混合物结晶出白色固体。加入 20ml 新鲜甲苯。将混合物冷却至室温并在该温度下保持 30 分钟以上。通过过滤分离产物,用 10ml 甲苯洗涤两次并真空干燥以获得 6.2g(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐(43%),其为白色固体。

[0078] d. e. :92.3%,通过手性 HPLC 测定。含水量:4.3% w/w。熔点:173-179°C。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:+93° (c 0.4% w/w 丙酮)。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>):3436,3059,3025,2968,1743,1732,1724,1660,1470,1377,1079。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz),  $\delta$  (ppm):8.98(1H, d,2.8Hz),8.95(1H,

d, 2.8Hz), 8.54(1H, d, 2.8Hz), 8.38(1H, d, 9.2Hz), 8.14(1H, 宽信号), 8.11(1H, dd, 9.2Hz, 2.8Hz), 7.84(1H, s), 4.48-4.43(1H, m), 3.48(1H, 宽信号), 3.33(1H, 宽信号) 3.16(2H, 宽信号), 2.63(1H, dd, 16.4Hz, 6.4Hz), 2.52(1H, dd, 16.4Hz, 6.8Hz), 2.41(1H, 宽信号), 2.333(1H, 宽信号), 2.18(s, 3H), 2.17(1H, 宽信号), 1.91(1H, 宽信号), 1.83(3H, s)。<sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 100MHz), δ (ppm): 172.7, 171.8, 169.0, 163.1, 155.4, 152.8, 148.6, 148.0, 147.8, 146.6, 143.4, 138.6, 127.0, 116.1, 79.1, 53.7, 48.6, 45.2, 43.3, 36.6, 22.4。XRPD(2θ): 主要的峰为 5.3, 7.9, 10.6, 12.7, 15.7, 17.0, 17.1, 17.3, 18.8, 21.3, 24.3, 24.8, 25.6, 26.4, 29.1 ± 0.2。

#### [0079] 实施例 6: (S)-佐匹克隆 N-乙酰基 -D-谷氨酸盐的制备

[0080] 向反应烧瓶中加入 11.2g(±)-佐匹克隆(1eq)、4.9g N-乙酰基 -D-谷氨酸(0.9eq) 和 830ml 丙酮。将混合物加热回流并将分散液在该温度下保持 1 小时。将该温溶液过滤以获得澄清的溶液。在常压下将该溶液浓缩至一半。将该溶液冷却, 在约 46℃ 下结晶出白色固体。将浆液在室温下冷却并保持 30 分钟。通过过滤分离固体产物并用 2ml 丙酮洗涤。将产物真空干燥以获得 5.9g(S)-佐匹克隆 N-乙酰基 -D-谷氨酸盐(40%), 其为白色固体。

[0081] d. e. :89.7%, 通过手性 HPLC 测定。含水量:0.75% w/w。熔点:169-171℃。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +60° (c 1% w/w 水)。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3422, 3334, 3003, 2941, 2875, 1758, 1724, 1670, 1578, 14601, 1374, 1086。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ (ppm): 8.98(1H, d, 2.4Hz), 8.95(1H, d, 2.4Hz), 8.54(1H, d, 2.8Hz), 8.38(1H, d, 9.2Hz), 8.11(1H, dd, 9.2Hz, 2.8Hz), 8.10(1H, 宽信号) 7.79(1H, s), 4.20-4.15(1H, m), 3.48(1H, 宽信号), 3.29(1H, 宽信号), 3.13(2H, 宽信号), 2.40-2.20(4H, m), 2.11(3H, s), 2.08(1H, 宽信号), 1.94(1H, m), 1.84(3H, s), 1.81-1.71(2H, m)。<sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 100MHz), δ (ppm): 173.7, 173.5, 169.3, 163.1, 155.4, 152.8, 148.6, 148.0, 147.7, 146.6, 143.4, 138.6, 127.0, 116.1, 79.1, 53.9, 51.2, 45.5, 43.5, 30.2, 26.4, 22.3。XRPD(2θ): 主要的峰为 3.4, 12.1, 13.6, 17.0, 18.4, 18.9, 19.1, 19.2, 19.8, 20.08, 20.4, 22.0, 22.9, 24.1, 24.5, 25.4, 26.5, 27.3 ± 0.2。

#### [0082] 实施例 7: (R)-佐匹克隆 N-乙酰基 -L-谷氨酸盐的制备

[0083] 向反应烧瓶中加入 5g(±)-佐匹克隆(1eq)、2.4g N-乙酰基 -L-谷氨酸(1eq) 和 186ml 丙酮。将混合物加热回流并将分散液保持在该温度下 30min。在 35-37℃ 下将溶液冷却并保持 30min。在室温下将悬浮液冷却。通过过滤分离产物并用 5ml 丙酮洗涤两次。将产物真空干燥以获得 3.6g(R)-佐匹克隆 N-乙酰基 -L-谷氨酸盐(48%), 其为白色固体。

[0084] d. e. :89.2%, 通过手性 HPLC 测定。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ (ppm): 8.96(1H, d, 2.4Hz), 8.93(1H, d, 2.4Hz), 8.52(1H, d, 2.8Hz), 8.36(1H, d, 8.8Hz), 8.10(1H, dd, 8.8Hz, 2.8Hz), 8.08(1H, 宽信号) 7.76(1H, s), 4.18-4.13(1H, m), 3.46(1H, 宽信号), 3.28(1H, 宽信号), 3.11(2H, 宽信号), 2.31-2.20(4H, m), 2.10(3H, s), 2.07(1H, 宽信号), 1.96-1.89(1H, m), 1.82(3H, s), 1.80-1.70(2H, m)。

#### [0085] 实施例 8: (S)-佐匹克隆 N-乙酰基 -D-蛋氨酸盐的制备

[0086] 向反应烧瓶中加入 10.2g(±)-佐匹克隆(1eq)、5g N-乙酰基 -D-蛋氨酸(1eq) 和 300ml 乙酸乙酯。将混合物加热回流并将溶液保持在该温度下 30min。将溶液冷却, 在约 66℃ 下结晶出固体。将悬浮液冷却并在室温下保持 1 小时。通过过滤分离产物并用 3ml

乙酸乙酯洗涤两次。将产物真空干燥以获得 6.9g(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-蛋氨酸盐(46%),其为白色固体。

[0087] d. e. :98.4%,通过手性 HPLC 测定。含水量:0.09% w/w。熔点:171-172°C。 $[\alpha]_D^{20}$ :+77.5° (c 1% w/w 丙酮)。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):3292,3064,2915,1740,1731,1720,1668,1461,1373,1090。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm):8.98(1H, d,2.8Hz),8.95(1H, d,2.8Hz),8.54(1H, d,2.8Hz),8.37(1H, d,9.2Hz),8.13(1H, 宽信号),8.11(1H, dd,9.2Hz,2.8Hz),7.79(1H, s),4.30-4.24(1H, m),3.47(1H, 宽信号),3.28(1H, 宽信号),3.13(2H, 宽信号),2.51-2.43(2H, m),2.31(1H, 宽信号),2.22(1H, 宽信号),2.11(3H, s),2.06(1H, 宽信号),2.03(3H, s),1.95-1.93(1H, m),1.84(3H, s),1.81-1.71(2H, m)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,100MHz),  $\delta$  (ppm):173.5,169.4,163.1,155.4,152.8,148.6,148.0,147.7,146.6,143.4,138.6,127.0,116.1,79.1,54.0,51.0,45.6,43.6,30.7,29.7,22.4,14.5。XRPD( $2\theta$ ):主要的峰为 3.3,6.5,11.8,13.0,13.9,18.5,18.7,19.0,19.1,19.3,19.8,20.0,22.0,22.2,26.4,27.1 $\pm$ 0.2。

[0088] 实施例 9:(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-蛋氨酸盐的制备

[0089] 在常压下自实施例 8 的(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-蛋氨酸盐的制备的母液中蒸馏出 290ml 乙酸乙酯。产物在约 32°C 下自浓缩溶液中结晶出来。将混合物冷却至室温并保持 30 分钟以上。通过过滤分离产物并用 3ml 乙酸乙酯洗涤两次。将产物真空干燥,获得 4.2g(R)-佐匹克隆 N-乙酰基-D-蛋氨酸盐(28%),其为灰白色固体。

[0090] d. e. :82.6%,通过手性 HPLC 测定。含水量:1.7% w/w。熔点:162-164°C。 $[\alpha]_D^{20}$ :-95° (c 1% w/w 水)。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):3447,3305,2942,2790,1740,1730,1716,1668,1659,1655,1462,1372,1143,1046。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm):8.96(1H, d,2.8Hz),8.93(1H, d,2.8Hz),8.5(1H, d,2.8Hz),8.36(1H, d,9.2Hz),8.11(1H, 宽信号),8.09(1H, dd,9.2Hz,2.8Hz),7.77(1H, s),4.27-4.22(1H, m),3.45(1H, 宽信号),3.26(1H, 宽信号),3.11(2H, 宽信号),2.49-2.30(2H, m),2.30(1H, 宽信号),2.19(1H, 宽信号),2.08(3H, s),2.04(1H, 宽信号),2.01(3H, s),1.92-1.89(1H, m),1.82(3H, s),1.79-1.69(2H, m)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,100MHz),  $\delta$  (ppm):173.5,169.4,163.1,155.4,152.8,148.6,148.0,147.7,146.6,143.4,138.6,127.0,116.1,79.1,54.0,51.0,45.6,43.6,30.7,29.7,22.4,14.5。XRPD( $2\theta$ ):主要的峰为 3.3,3.4,11.9,16.0,16.7,18.2,18.8,18.9,20.0,20.7,21.3,21.6,25.3,25.6,25.8,26.1,26.9,27.6 $\pm$ 0.2。

[0091] 实施例 10:自(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐制备右佐匹克隆

[0092] 在室温下向 3g(S)-佐匹克隆 N-乙酰基-L-天冬氨酸盐在 6ml 水中的溶液中加入 45ml 二氯甲烷。用 40%的碳酸钾水溶液将混合物碱化至 pH 为 10。倾出水层并用 45ml 二氯甲烷萃取。合并有机层并真空浓缩至干,获得 2.04g 右佐匹克隆(100%),其为白色固体。

[0093] 对映体过量(e. e.):99.3%,通过手性 HPLC 测定。含水量:0.02% w/w。熔点:190-192°C。 $[\alpha]_D^{20}$ :+115° (c 1% w/w 丙酮)。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):2942,2790,1730,1715,1470,1463,1372,1086。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm):8.98(1H, d,2.8Hz),8.95(1H, d,2.8Hz),8.53(1H, d,2.8Hz),8.37(1H, d,9.2Hz),8.10(1H, dd,9.2Hz,2.8Hz),7.79(1H, s),3.47(1H, 宽信号),3.26(1H, 宽信号),3.12(2H, 宽信号),2.30(1H, 宽信号),2.20(1H, 宽信号),2.09(3H, s),2.04(1H, 宽信号),1.76(1H, 宽信号)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,100MHz),

$\delta$  (ppm) :163. 1, 155. 4, 152. 8, 148. 6, 148. 0, 147. 8, 146. 6, 143. 4, 138. 6, 127. 0, 116. 1, 79. 1, 54. 0, 45. 7, 43. 6。XRPD( $2\theta$ ) :主要的峰为 9. 9, 12. 5, 16. 0, 16. 1, 18. 0, 19. 0, 20. 1, 21. 3, 25. 6, 25. 8, 27. 6, 29. 8 $\pm$ 0. 2。

[0094] 实施例 11 :自 (R)-佐匹克隆 N-乙酰基 -L-天冬氨酸盐制备 (R)-佐匹克隆

[0095] 在室温下向 3g (R)-佐匹克隆 N-乙酰基 -L-天冬氨酸盐中加入 6ml 水和 45ml 二氯甲烷。用 40% 的碳酸钾水溶液将混合物碱化至 pH 为 10。倾出水层并用 45ml 二氯甲烷萃取。将合并的有机层真空浓缩至干, 获得 2. 15g (R)-佐匹克隆 (100%), 其为白色固体。

[0096] e. e. :100%, 通过手性 HPLC 测定。  $[\alpha]_D^{20}$  : $-125^\circ$  (c 1% w/w 丙酮)。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) :2942, 2790, 1730, 1715, 1462, 1371, 1086。  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 8. 98(1H, d, 2. 4Hz), 8. 95(1H, d, 2. 4Hz), 8. 53(1H, d, 2. 8Hz), 8. 37(1H, d, 9. 2Hz), 8. 11(1H, dd, 9. 2Hz, 2. 8Hz), 7. 79(1H, s), 3. 50(1H, 宽信号), 3. 26(1H, 宽信号), 3. 12(2H, 宽信号), 2. 30(1H, 宽信号), 2. 20(1H, 宽信号), 2. 09(3H, s), 2. 04(1H, 宽信号), 1. 76(1H, 宽信号)。  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100MHz),  $\delta$  (ppm) :163. 0, 155. 4, 152. 8, 148. 6, 148. 0, 147. 7, 146. 6, 143. 4, 138. 6, 127. 0, 116. 1, 79. 1, 54. 0, 45. 7, 43. 6。XRPD( $2\theta$ ) :主要的峰为 5. 0, 9. 9, 12. 5, 16. 0, 16. 1, 18. 0, 19. 0, 20. 0, 21. 3, 25. 6, 27. 6, 29. 7 $\pm$ 0. 2。

[0097] 实施例 12 :自 (S)-佐匹克隆 N-乙酰基 -D-天冬氨酸盐制备右佐匹克隆

[0098] 室温下在约 30 分钟内向 2g (S)-佐匹克隆 N-乙酰基 -D-天冬氨酸盐在 18ml 水中的溶液中加入 2. 7ml 40% 的碳酸钾水溶液。将浆液保持在该温度下 1. 5 小时。通过过滤分离产物并用 1. 4ml 水洗涤两次。在室温下将产物真空干燥, 获得 1. 29g 右佐匹克隆 (94%), 其为白色固体。

[0099] e. e. :99. 8%, 通过手性 HPLC 测定。含水量 :0. 9% w/w。熔点 :198-201 $^\circ\text{C}$ 。  $[\alpha]_D^{20}$  : $+145^\circ$  (c 1% w/w 丙酮)。

[0100] 实施例 13 :右佐匹克隆的结晶

[0101] 在约 114 $^\circ\text{C}$  下将 1g 粗右佐匹克隆溶于 15ml 甲基异丁基酮 (MIBK) 中。将溶液冷却并加入晶种。固体在约 98-100 $^\circ\text{C}$  下结晶出来, 将浆液保持在该温度下 30 分钟。然后将其在室温下冷却。通过过滤分离产物并用 0. 4ml MIBK 洗涤两次。将产物真空干燥, 获得 0. 85g 右佐匹克隆 (85%)。

[0102] e. e. :100%, 通过手性 HPLC 测定。熔点 :195-198 $^\circ\text{C}$ 。  $[\alpha]_D^{20}$  : $+140^\circ$  (c 1% w/w 丙酮)。

[0103] 实施例 14 :右佐匹克隆的结晶

[0104] 在约 76 $^\circ\text{C}$  下将 2. 2g 粗右佐匹克隆溶于 44ml 甲基乙基酮 (MEK) 中。将该温溶液过滤并蒸馏出 23ml MEK。将溶液在 -5 $^\circ\text{C}$  下冷却并保持在 该温度下 30 分钟。通过过滤分离产物并用 0. 4ml MEK 洗涤两次。将产物真空干燥, 获得 2. 0g 右佐匹克隆 (91%)。

[0105] e. e. :100%, 通过手性 HPLC 测定。熔点 :202-204 $^\circ\text{C}$ 。  $[\alpha]_D^{20}$  : $+135^\circ$  (c 1% w/w 丙酮)。