(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2020 年 3 月 19 日 (19.03.2020)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2020/052545 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 207/27 (2006.01) *A61K 31/4015* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/105111

(22) 国际申请日: 2019 年 9 月 10 日 (10.09.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
PCT/CN2018/105203
2018年9月12日 (12.09.2018) CN

(71) 申请人: 上海宣泰医药科技有限公司 (SINOTHERAPEUTICS INC.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区海科路 99 号 3 号楼 1 楼, Shanghai 201210 (CN)。 上海博璞诺科技发展有限公司 (SHANGHAI VASTPRO TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区海科路 100 号 9B楼四楼, Shanghai 201210 (CN)。

(72) 发明人: 郭朋 (GUO, Peng); 中国上海市浦东新区张江高科技园区海科路 100 号 9B 楼四楼, Shanghai 201210 (CN)。 刘凤伟 (LIU, Fengwei); 中国上海市浦东新区张江高科技园区海科路 100 号 9B 楼四楼, Shanghai 201210 (CN)。 任建笑 (REN, Jianxiao); 中国上海市浦东新区张江高科技园区海科路 100 号 9B 楼四楼, Shanghai 201210 (CN)。 朱文峰 (ZHU, Wenfeng); 中国上海市浦东新区张江高科技园区海科路 100 号 9B楼四楼, Shanghai 201210 (CN)。

(74) 代理人: 北京永新同创知识产权代理有限公司 (NTD UNIVATION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市东城区北三环东路 36 号北京环球贸易中心 C 座 10 层, Beijing 100013 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

WO 2020/052545 A1

(54) **Title:** METHOD FOR PREPARING BRIVARACETAM AND INTERMEDIATES THEREOF

(54) 发明名称: 布瓦西坦的制备方法及其中间体

(57) **Abstract:** A method for preparing Brivaracetam, intermediates thereof and a method for preparing the intermediates. The raw materials for the method have simple structures, low price and are easy to access. All the steps have mild reaction conditions and are easy to operate, do not have requirements for low temperature or strictly anhydrous and anaerobic conditions, do not have special separation means, and are suitable for industrial production.

(57) 摘要: 一种布瓦西坦的制备方法、其中间体以及中间体的制备方法。该方法方法原料结构简单，价格低廉且易于获得。所有步骤反应条件温和，操作简单，无低温或严格无水无氧条件要求，无特殊分离手段，适合工业化生产。

布瓦西坦的制备方法及其中间体

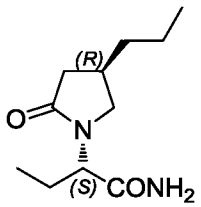
本申请要求 2018 年 09 月 12 日提交的 PCT 申请 PCT/CN2018/105203 的优先权。该申请的内容整体援引加入本文。

技术领域

本申请涉及药物化学领域，并且具体地涉及制备布瓦西坦(I)的方法及其相关中间体。

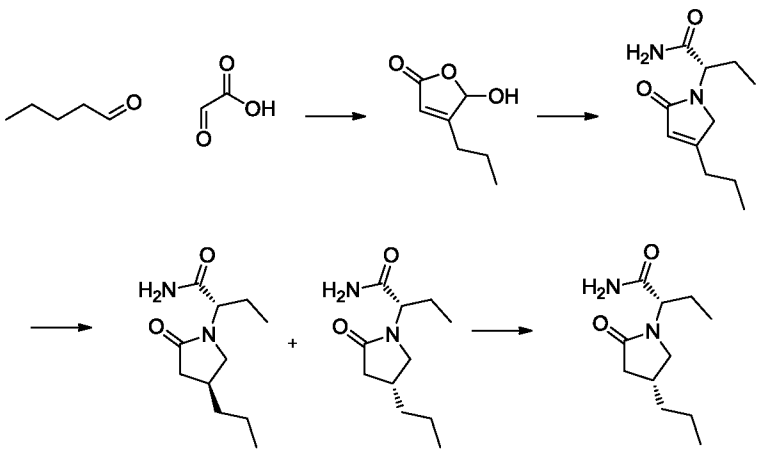
背景技术

布瓦西坦(Brivaracetam)的化学名称为(S)-2-[(R)-3-丙基吡咯烷-1-基]丁酰胺(式 I)，是由比利时制药公司优时比(UCB)开发的第 3 代抗癫痫药物。该药可通过与突触囊泡蛋白 2A(SV2A)结合而发挥抗癫痫作用。临床试验研究结果表明布瓦西坦可显著降低部分性发作频率并改善反应率，具有良好的抗癫痫活性和较高的安全性。



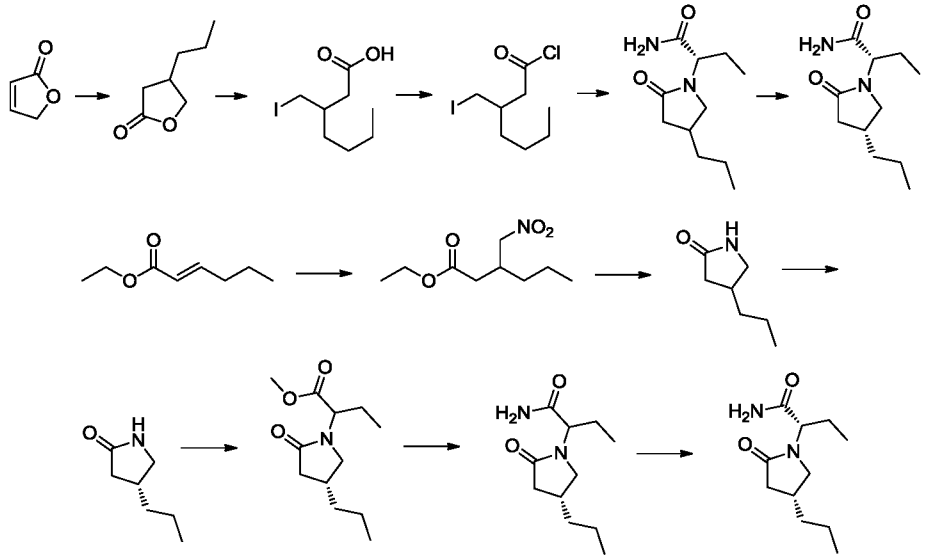
Brivaracetam (I)

布瓦西坦结构中具有两个手性中心，整体合成有一定难度。WO2017/076738 和 WO2005/028435 报道了如下合成方法，通过缩合、氨化、氢化得到了布瓦西坦非对映异构体的混合物。虽然其采用了不对称氢化条件，但手性选择性不高，仍然需要手性分离得到光学纯的布瓦西坦。

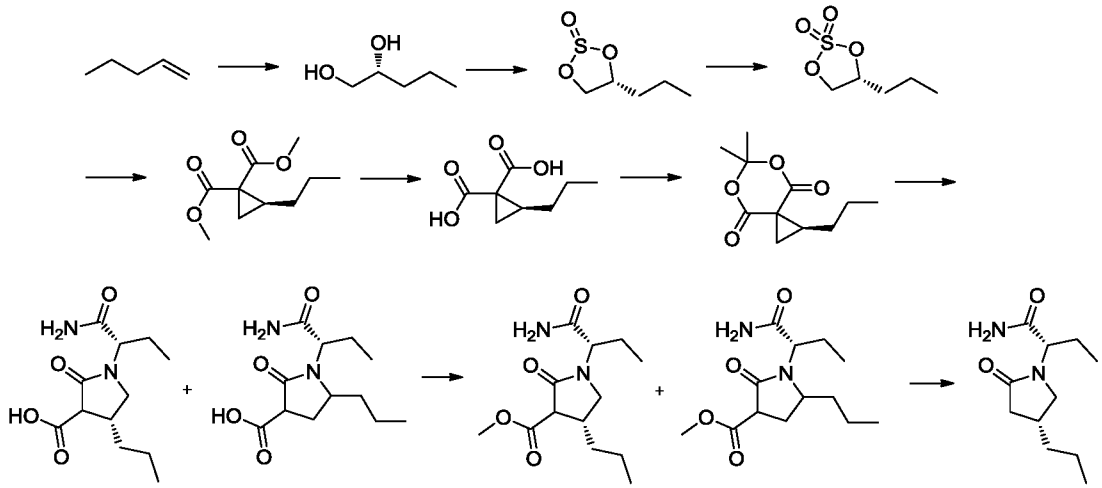


WO2007031263 报道了如下合成路线，其中第一条路线使用手性原料并需要手性分

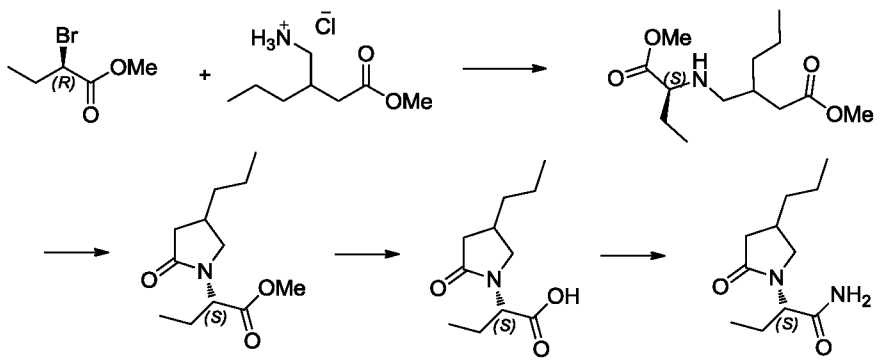
离，第二条路线进行两次手性分离导致整体收率较低，操作复杂，成本较高。



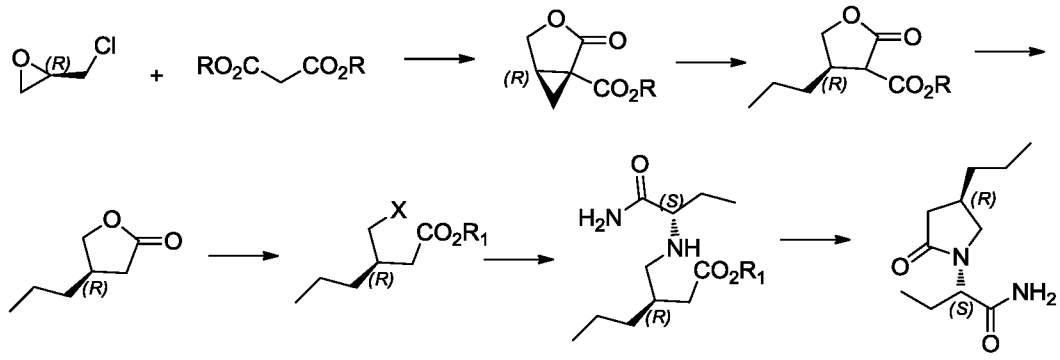
US8076493 提供了布瓦西坦的一种不对称合成方法，其中通过烯烃的 Sharpless 不对羟基化，选择性地构建了丁内酰胺上正丙基 R 构型手性中心。然而，过多反应步骤限制了其大规模应用。



US20080009638 公开了一种非对映异构体富集的布瓦西坦的合成方法，在该方法中丁内酰胺上正丙基的立体选择性没有得到解决。



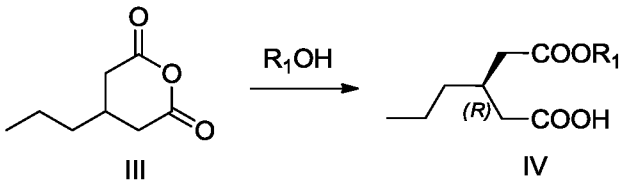
WO2016191435 公开了一种制备光学纯布瓦西坦的合成方法，其中丁内酰胺上正丙基的手性通过以手性环氧氯丙烷为起始原料引入。



发明内容

在一方面，本发明涉及一种制备式 I 的布瓦西坦的方法，该方法包括步骤(A)-步骤(D)：

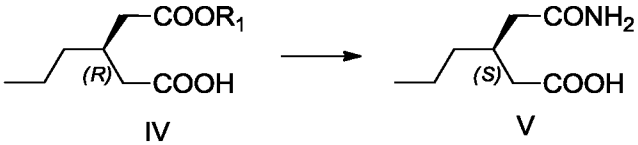
(A) 使式 R_1OH 的醇与式 III 化合物进行反应以制备式 IV 化合物



III IV

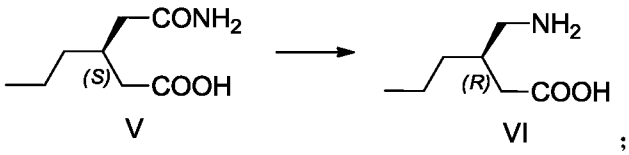
其中，R_1 为 C_{1-6} 烷基；

(B) 使式 IV 化合物进行氨解以制备式 V 化合物



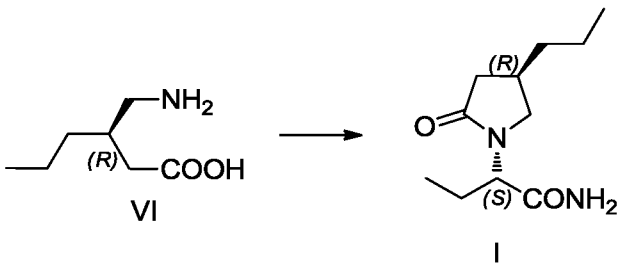
IV V ；

(C) 由式 V 化合物制备式 VI 化合物



V VI ；

(D) 由式 VI 化合物制备式 I 的布瓦西坦



VI I 。

在本发明的制备方法的一实施方案中，步骤(D)包括

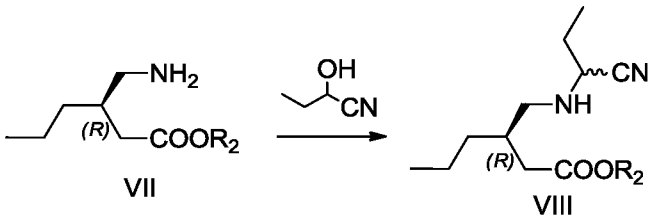
步骤(D-1)：保护式 VI 化合物中的羧基以制备式 VII 化合物



VI VII

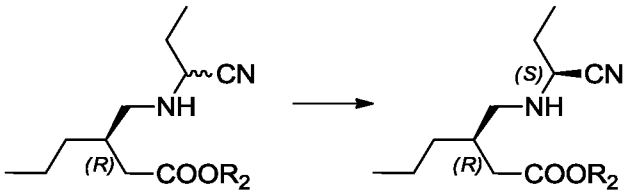
其中 R_2 为具有空间位阻效应的保护基；

步骤(D-2)：使式 VII 化合物与 2-羟基丁腈反应以制备式 VIII 化合物



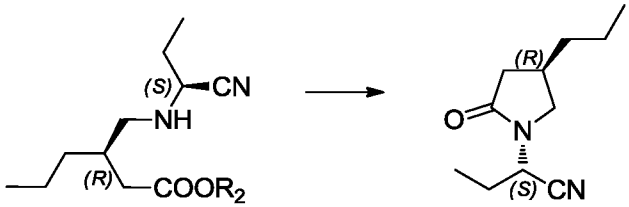
VII VIII ;

步骤(D-3)：将式 VIII 化合物进行拆分以制备式 IX 化合物



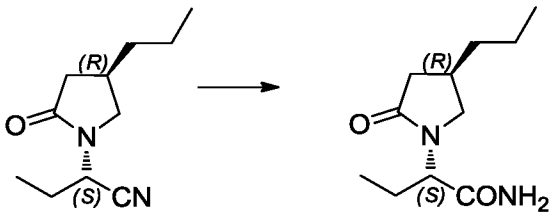
VIII IX ;

步骤(D-4)：使式 IX 化合物进行分子内酰胺化以制备式 XI 化合物



IX XI ;

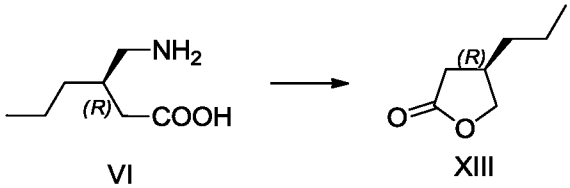
步骤(D-5)：使式 XI 化合物水解以制备式 I 的布瓦西坦



XI I 。

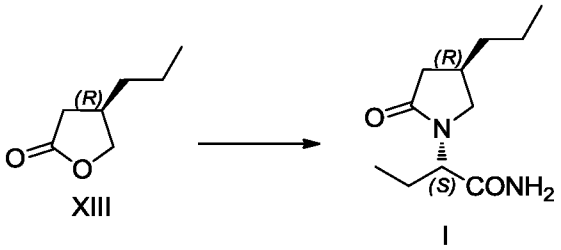
在本发明的制备方法的另一可选实施方案中，步骤(D)包括

步骤(D-i)：由式 VI 化合物制备式 XIII 化合物



VI XIII ;

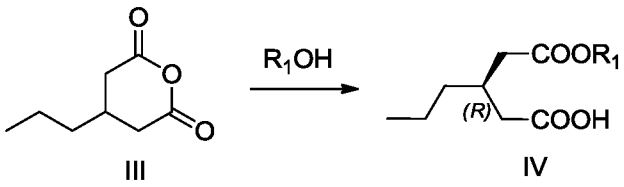
步骤(D-ii)：由式 XIII 化合物制备式 I 的布瓦西坦



。

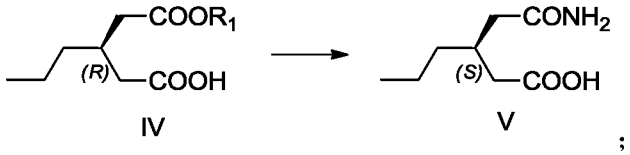
在又一方面，本发明还涉及一种制备式 XIII 化合物的方法，该方法包括步骤(a)-步骤(d)：

(a) 使式 R_1OH 的醇与式 III 化合物进行反应以制备式 IV 化合物



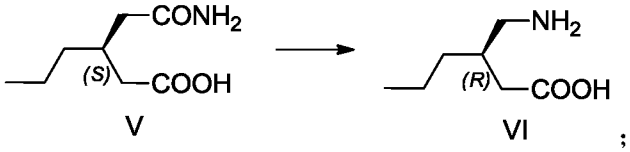
其中 R_1 为 C_{1-6} 烷基；

(b) 使式 IV 化合物进行氨解以制备式 V 化合物



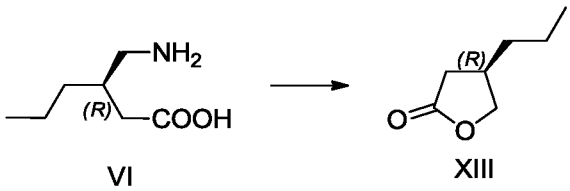
；

(c) 由式 V 化合物制备式 VI 化合物



；

(d) 由式 VI 化合物制备式 XIII 化合物



。

具体实施方式

以下通过特定的具体实施方式说明本发明的技术内容，本领域技术人员可由本说明书公开的内容容易地了解本发明的其他优点与功效。本发明也可以通过其他不同的具体实施方式加以施行或应用。本领域技术人员在不背离本发明的精神前提下，可以进行各种修饰与变更。

一般术语和定义

除非另有定义，本文所用所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。若存在矛盾，则以本申请提供的定义为准。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。本文引用的所有专利、已经公开的专利申请和出版物均通过引用并入到本文中。

术语“约”、“大约”当与数值变量并用时，通常指该变量的数值和该变量的所有数值在实验误差内(例如对于平均值95%的置信区间内)或在指定数值的±10%内，或更宽范围内。

术语“任选”或“任选存在”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。

表述“包含”或与其同义的类似表述“包括”、“含有”和“具有”等是开放性的，不排除额外的未列举的元素、步骤或成分。表述“由...组成”排除未指明的任何元素、步骤或成分。表述“基本上由...组成”指范围限制在指定的元素、步骤或成分，加上任选存在的不会实质上影响所要求保护的主题的基本和新的特征的元素、步骤或成分。应当理解，表述“包含”涵盖表述“基本上由...组成”和“由...组成”。

术语“一种(个)或多种(个)”或者“至少一种(个)”可以表示一、二、三、四、五、六、七、八、九种(个)或更多种(个)。

本文列举的范围(如数值范围)可以涵盖其范围中的每一个值以及由各个值形成的各个亚范围。例如，表述“反应温度为-20ºC 到 25ºC”涵盖从-20ºC 到 25ºC 范围之内的每一点值和亚范围，例如-20 ºC 到 0ºC、0 ºC 到 25ºC、-10 ºC 到 10ºC，以及-20 ºC、-10 ºC、0 ºC、5 ºC、10 ºC、15 ºC、20 ºC、25 ºC，等。其他类似的表述如“在-20ºC 到 40ºC 下”、“在 0ºC 到 100ºC 下”等也应当按照类似方式理解。例如，表述“摩尔当量在 0.01-1.5 之间”包括 0.01-0.1、0.02-0.05、0.03-0.05、0.04-0.06、0.1-0.5、0.5-1.0，以及 0.01、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1.0 等。

除非文中另有说明，单数形式指代如“一”、“一个”、“该”，包含复数指代。除非另有声明，浓度以重量计，混合溶液中的液体比例以体积计算，反应试剂与化合物的比例(包括百分比)以摩尔量计。

本文中化合物的保护基衍生物可以通过本领域人员熟知的方法制备得到。保护基衍生物中的保护基可以通过本领域人员熟知的方法脱去。关于保护基团的选择方法，以及加入和去除的详细技术描述可以参见：T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999。

术语“烷基”，如本文中单独或与其他基团组合使用时，指饱和的直链、支链或环状烃基。如本文中所使用，术语“C_{1-6} 烷基”指具有 1-6 个(例如 1、2、3、4、5 或 6 个)碳原子的饱和直链、支链或环状烃基。例如“C_{1-6} 烷基”可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、3-甲基戊烷-3-基、己基

(例如正己基、环己基，等)。“C_{1-6}烷基”涵盖其中亚范围，例如“C_{1-3}烷基”、“C_{2-3}烷基”、“C_{4-6}烷基”等。

术语“烯烃”，指具有一个或多个碳碳双键的非芳香性的直链、支链或环状烃。例如，如本文中所使用，术语“C_{2-6}烯烃”指具有 2-6 个碳原子以及一个或多个(优选一个)碳碳双键的直链、支链或环状烃，特别是含有一个碳碳双键的 C_{4-6}烯烃。C_{2-6}烯烃的实例包括但不限于 1-丁烯、2-丁烯、2-戊烯、2-己烯、3-己烯、2-甲基-1-丙烯、2-甲基-2-戊烯、异丁烯和异戊烯等。

术语“烯基”，如本文中单独或与其他基团组合使用时，指衍生自相应的一价烯烃，在含有自由价电子的碳原子上再去掉一个氢原子而得到的基团。例如，在丙烯的碳原子上去掉一个氢原子而得到的烯基就称为丙烯基。术语“C_{2-6}烯基”指具有 2-6 个(例如 2、3、4、5、6 个)碳原子的烯基。C_{2-6}烯基的实例包括但不限于 2-丁烯基、2-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-甲基-2-戊烯基、异丁烯基和异戊烯基等。

术语“空间位阻效应”是指分子空间结构中，某些原子、原子群或基团彼此接近而引起的空间阻碍作用。“具有空间位阻效应的保护基”是指具有一定大小，因而能够阻止潜在反应位点相互接近的基团。

术语“烷烃类”溶剂指具有 1-10 个碳原子的饱和的直链、支链或环状烃的溶剂。烷烃类溶剂的实例包括但不限于正戊烷、正己烷、环己烷、正庚烷、辛烷或其组合，优选己烷或庚烷。

术语“酯类”溶剂是指具有 3-10 个碳原子的酯的溶剂。酯类溶剂实例包括但不限于乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯或其组合，优选乙酸乙酯。

术语“醚类”溶剂是指具有 2-10 个碳原子的醚的溶剂。醚类溶剂的实例包括但不限于乙醚、异丙醚、四氢呋喃、二氧六环、甲基叔丁基醚或其组合，优选异丙醚、四氢呋喃或甲基叔丁基醚。

术语“芳香族”溶剂是指具有 6-14 个碳原子的芳香烃的溶剂。芳香族溶剂的实例包括但不限于苯、甲苯、二甲苯、乙基苯或其组合，优选甲苯。

反应中所使用的标志和常识，图表与实例均与现行的科学文献相一致，例如，美国化学协会杂志或生物化学杂志所使用的那些。除非另有说明，所有使用的起始原料均从市场供应商购买得到，使用时并未进一步纯化。

如本领域所公知的，原子与其它原子之间的连接可能导致存在立体异构体(如手性中心)。例如，合成布瓦西坦时可能产生不同异构体(对映异构体，非对映异构体)的混合物。这些立体异构体可以通过不对称合成方法或手性分离法(包括但不限于薄层色谱、旋转色谱、柱色谱、气相色谱、高压液相色谱等)分离、纯化及富集，还可以通过与其它手性化合物成键(化学结合等)或成盐(物理结合等)等方式进行手性拆分获得。

本文所使用的表达“光学纯”是指给定化合物的 90%以上，优选 95%以上，更优选 99%以上，最优选 99.5%以上具有给定构型的手性中心。

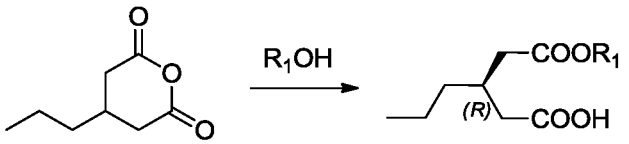
本文所使用的表达“非对映异构体富集”指基于给定化合物的所有种类的非对映异构体的重量，其中一种非对映异构体的含量不低于 50%。

本文所使用的术语“消旋体”是指所涉化合物的一种立体异构体的质量含量与该化合物的其它种立体异构体的含量相等。表述“使氰基的 α 碳消旋”是指使所述碳原子的手性变化，以使该化合物的优势立体异构体的含量向与该化合物的其它种立体异构体的含量相等的方向变化。

合成路线和中间体化合物

在一方面，本发明涉及一种制备式 I 的布瓦西坦的方法，该方法包括以下步骤(A)-步骤(D)：

步骤(A)：使式 R_1OH 的醇与式 III 化合物进行反应以制备式 IV 化合物



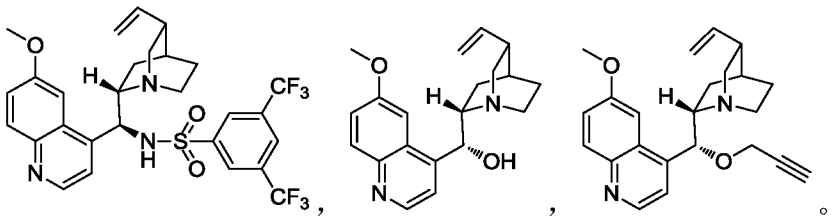
III IV

其中 R_1 为 C_{1-6} 烷基。

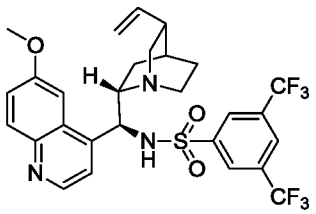
在一实施方案中，用式 R_1OH 的醇对式 III 化合物进行不对称开环得到式 IV 化合物。该步骤例如可以在奎宁衍生物手性催化剂存在下进行。在一优选的实施方案中，R_1 为 C_{1-3} 烷基，特别是 C_1 烷基(即 R_1OH 为甲醇)。

在一实施方案中，步骤(A)在溶剂中进行。在一具体实施方案中，所述溶剂选自芳香族溶剂、醚类溶剂及其混合溶剂。在一实施方案中，芳香族溶剂为甲苯。在一实施方案中，醚类溶剂选自四氢呋喃、甲基叔丁基醚及其混合物，优选为甲基叔丁基醚。

在一优选的实施方案中，所述奎宁衍生物催化剂选自：



在一特别的实施方案中，所述奎宁衍生物催化剂为：



，即 Q-BTBSA。

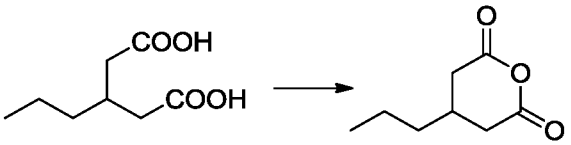
在一实施方案中，手性催化剂相对于式 III 化合物的摩尔当量为 0.01-1.5，优选 0.01-1.0，更优选 0.01-0.2，特别优选 0.02-0.1，特别是约 0.05。

在一实施方案中，步骤(A)的反应温度为-20ºC 到 25ºC。在一优选的实施方案中，步骤(A)的反应温度为-5ºC 到 5ºC。

在一实施方案中，步骤(A)的反应时间为 4-48 小时。在一优选的实施方案中，步骤(A)的反应时间为 6-24 小时，例如 5-16 小时。

本发明方法中的步骤(A)的工艺设计合理，条件温和，反应收率高，光学选择性高。当应用奎宁衍生物 Q-BTBSA 为催化剂时，粗品收率可以达到 100%。粗品应用于下一步骤的氨解反应可以获得光学纯的式 V 化合物(ee=100%)，因而易于实现工业化大规模生产。

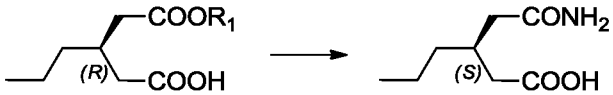
在本发明的制备方法的一实施方案中，式 III 化合物可以由式 II 化合物制备。相应地，在一实施方案中，本发明的制备式 I 的布瓦西坦的方法，在步骤(A)之前还包括步骤(A')：由式 II 化合物制备式 III 化合物



II III

步骤(A')为分子内脱水形成酸酐的步骤。可以通过本领域已知的脱水方法进行。在一实施方案中，将式 II 化合物在酸酐体系中脱水。在另一实施方案中，反应温度为 100ºC 到 150ºC。在又一实施方案中，所述酸酐体系为乙酸酐。

步骤(B)：使式 IV 化合物进行氨解以制备式 V 化合物



IV V

步骤(B)是式 IV 的酯化合物在氨体系中氨解成式 V 化合物的酰胺。

在一实施方案中，所述氨选自氨气、液氨、氨水。在一优选的实施方案中，所述氨为氨水。

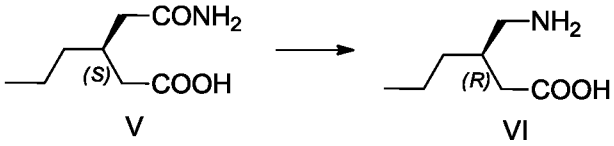
在一实施方案中，反应使用 C_1-C_6 醇(如甲醇)为溶剂。在另一实施方案中，反应不使用溶剂，直接在氨体系中进行。

在一实施方案中，反应在加压条件下进行。所述加压条件可通过例如闷罐来实施(0~20 Kg/cm^2)。在另一实施方案中，反应在常压条件下进行。

在另一实施方案中，氨解反应在氯化铵催化剂的存在下进行。在一优选的实施方案中，反应条件为氯化铵催化下的常压反应。

在一实施方案中，步骤(B)的反应温度为 20ºC 到 60ºC。

步骤(C)：使式 V 化合物的酰胺基团降解为氨基以制备式 VI 化合物



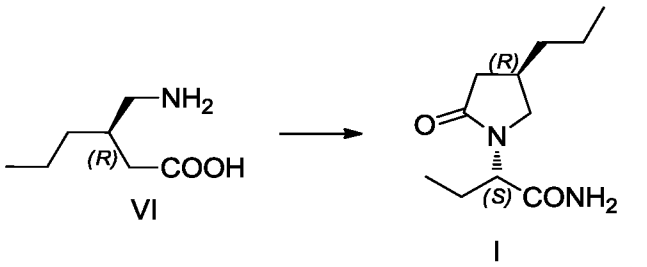
V VI

在一实施方案中，该步骤于碱性条件下，在卤素的存在下进行。卤素的形式没有特别限定，可以是卤素(氯、溴、碘)分子，也可以是能够释放卤素的试剂，或者分子中含有卤素的试剂。在一实施方案中，卤素相对于式 V 化合物的摩尔当量为 1-5。在一优选的实施方案中，卤素选自溴、氯及其混合物。

在一优选的实施方案中，碱性条件选自氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液、次氯酸钠溶液、次溴酸钠溶液及其混合物。

在一实施方案中，反应温度为 0ºC 到 100ºC。

步骤(D)：由式 VI 化合物制备式 I 的布瓦西坦



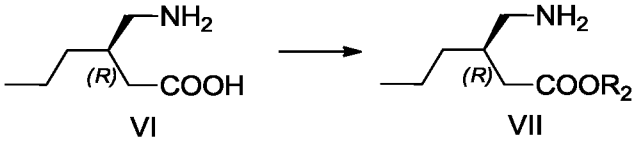
VI I

。

(I)

在本发明的制备方法的一实施方案中，步骤(D)包括步骤(D-1)-步骤(D-5)：

步骤(D-1)：保护式 VI 化合物中的羧基以制备式 VII 化合物



VI VII

其中 R_2 为具有空间位阻效应的保护基。

在优选的实施方案中，保护基的选择使得其在碱性条件下(在 pH 为 10~11 时，且优选地在 pH 为 14 以上时)稳定；和/或在酸性条件下易于脱除。

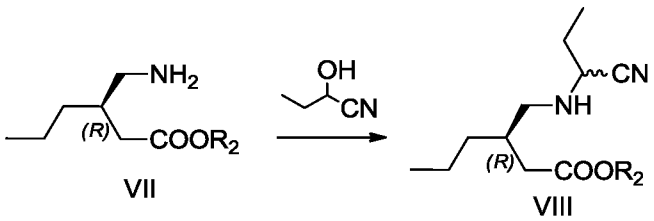
在一实施方案中，R_2 为 C_{1-6} 烷基。在一优选的实施方案中，R_2 为 C_{3-5} 烷基，更优选 C_4 烷基，特别是叔丁基。

在步骤(D-1)的一实施方案中，通过酯化反应来保护羧基。

在一实施方案中，使式 VI 化合物在酸性体系中与醇(R_2OH)反应制备式 VII 化合物。在一具体实施方案中，在 0ºC 到 100ºC 下，使式 VI 化合物在酸性体系中与醇(R_2OH)反应。在一实施方案中，酸性体系选自氯化亚砜、乙酰氯、氯化氢/醇溶液。在一实施方案中，R_2 为 C_{1-6} 烷基，优选 C_{3-5} 烷基。在一特别优选的实施方案中，R_2 为 C_4 烷基，特别是叔丁基。

在另一实施方案中，使式 VI 化合物在浓硫酸的催化下与烯烃加成制备式 VII 的酯化合物。例如，在一具体实施方案中，在 0ºC 到 50ºC 下，使式 VI 化合物在浓硫酸催化条件下与烯烃反应。在一实施方案中，所述的烯烃为 C_{2-6} 烯烃，优选 C_{3-5} 烯烃，特别是 C_4 烯烃。在一特别的实施方案中，烯烃为异丁烯。

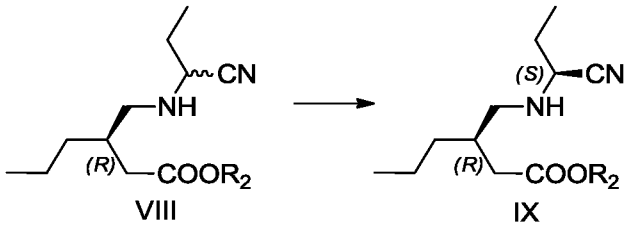
步骤(D-2)：使式 VII 化合物与 2-羟基丁腈反应以制备式 VIII 化合物



在一实施方案中，反应在缚水剂存在的条件下进行。缚水剂的实例包括但不限于无水硫酸钠、无水硫酸镁、分子筛、氯化钙、硅胶或其组合。

在一实施方案中，步骤(D-2)的反应温度为 0ºC 到 50ºC。

步骤(D-3)：将式 VIII 化合物进行拆分以制备式 IX 化合物



在一实施方案中，使式 VIII 化合物与手性酸在溶剂中成盐、提纯后，经游离得到式 IX 化合物。在一实施方案中，提纯通过盐的析出进行。在一实施方案中，盐的析出过程在-20ºC 到 40ºC 下进行，优选 0ºC 到 15ºC。在一实施方案中，通过碱调 pH 至 10~11 使析出的盐游离得到式 IX 化合物。

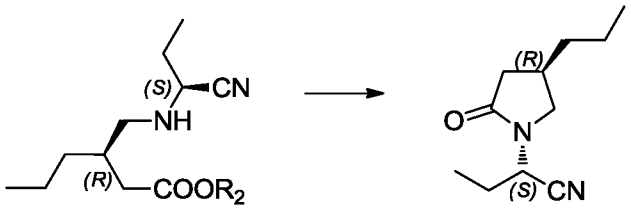
在另一实施方案中，提纯还包括析出的盐的重结晶过程。盐的重结晶过程可以重复所需的次数，直至化合物达到所需的光学纯度。

在一实施方案中，所用的溶剂为醚类溶剂、烷烃类溶剂、酯类溶剂或其混合溶剂。在一实施方案中，醚类溶剂选自异丙醚、甲基叔丁基醚及其混合物。在另一实施方案中，烷烃类溶剂选自庚烷、己烷及其混合物。在一实施方案中，酯类溶剂为乙酸乙酯。

在一实施方案中，手性酸选自 L-酒石酸、L-二苯甲酰酒石酸、L-二对甲基苯甲酰酒石酸、L-樟脑磺酸、D-酒石酸、D-二苯甲酰酒石酸、D-二对甲基苯甲酰酒石酸、D-樟脑磺酸及其组合。在另一实施方案中，手性酸选自 L-酒石酸、L-二苯甲酰酒石酸、L-二对甲基苯甲酰酒石酸、L-樟脑磺酸及其组合。在一实施方案中，手性酸选自 D-酒石酸、D-二苯甲酰酒石酸、D-二对甲基苯甲酰酒石酸、D-樟脑磺酸及其组合。

用于调节 pH 的碱包括但不限于碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾及其混合物。

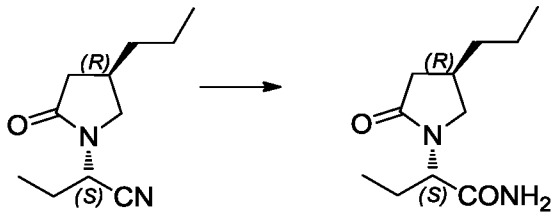
步骤(D-4)：使式 IX 化合物进行分子内酰胺化以制备式 XI 化合物



在一实施方案中，反应在酸性条件下进行。形成酸性条件的酸包括但不限于三氟乙酸、盐酸、硫酸及其混合物，或酸性条件为上述酸的溶液。

在一实施方案中，步骤(D-4)的反应温度为 0°C 到 50°C。

步骤(D-5)：使式 XI 化合物水解以制备式 I 的布瓦西坦

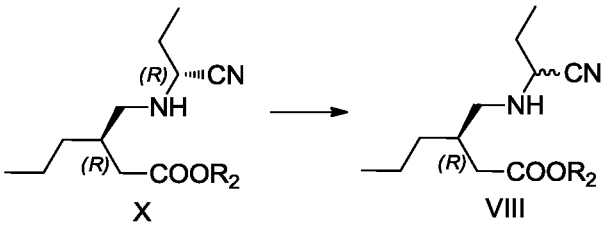


在一实施方案中，反应在在酸性条件下进行。可用的酸包括但不限于硫酸、盐酸及其混合物。

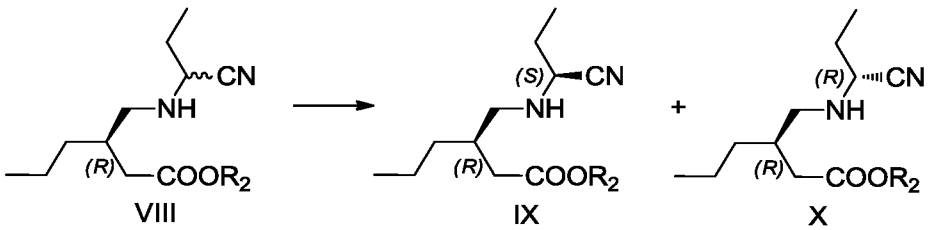
在一实施方案中，步骤(D-5)的反应温度为 30°C 到 80°C。

在另一实施方案中，本发明的方法在步骤(D-3)与步骤(D-4)之间还任选地包括以下步骤：

步骤(D-3')：由步骤(D-3)的副产物式 X 化合物制备式 VIII 化合物



式 X 化合物为步骤(D-3)中对式 VIII 化合物进行拆分后，存在于结晶母液中的副产物异构体。参见例如如下反应路线：



。

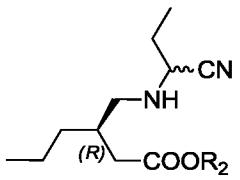
在一实施方案中，将式 X 化合物脱去 R_2 基团保护后，在碱性条件下使氰基的 α 碳消旋，然后对羧基再次用 R_2 基团进行保护从而得到式 VIII 化合物。在一实施方案中，

式 X 化合物在盐酸作用下脱保护。在一优选的实施方案中，将式 X 化合物(例如在结晶母液浓缩后)加入到浓盐酸水溶液中，于室温下脱去保护基。在一实施方案中，在碱性和加热条件下使氰基的 α 碳消旋。在一实施方案中，消旋反应的反应体系 pH 值为 14 以上。在另一实施方案中，消旋反应的反应温度为 50ºC 到 60ºC。

使氰基的 α 碳消旋后，对羧基再次用 R_2 基团进行保护的方法可以参见步骤(D-1)。

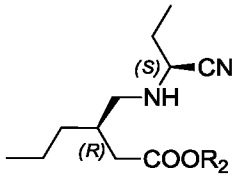
在一实施方案中，式 X 化合物脱保护、碱性条件下消旋后，经过分离得到中间体，该中间体再进行保护从而得到式 VIII 化合物。获得的式 VIII 化合物可以再次用于步骤(D-3)以制备式 IX 化合物。

在另一方面，本发明还涉及用于制备式 I 的布瓦西坦的中间体，选自：



VIII

和



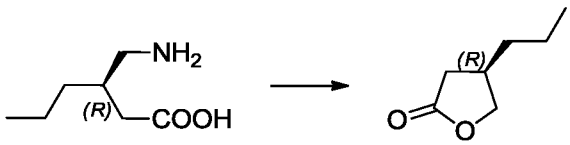
IX

其中 R_2 如上文所定义。

(II)

在本发明的制备方法的另一可选实施方案中，步骤(D)包括步骤(D-i)-步骤(D-ii)：

步骤(D-i)：由式 VI 化合物制备式 XIII 化合物



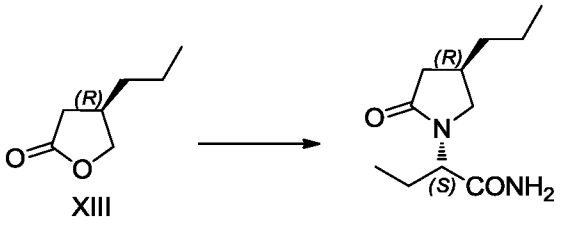
VI XIII

在一实施方案中，式 VI 化合物与重氮化试剂反应并进一步关环形成式 XIII 的内酯化合物。重氮化试剂的实例包括但不限于亚硝酸钠、亚硝酯(例如亚硝酸异戊酯、亚硝酸叔丁酯)、硝普钠或其组合。在一实施方案中，亚硝酯为亚硝酸烷基酯。

在一实施方案中，重氮化反应的温度为-10ºC 到 10ºC。

在一实施方案中，关环反应在加热条件下进行。在一实施方案中，关环反应温度为 50ºC 到 100ºC。在一实施方案中，关环反应在酸性条件下进行。在一实施方案中，关环反应在碱性条件下进行。

步骤(D-ii)：由式 XIII 化合物制备式 I 的布瓦西坦

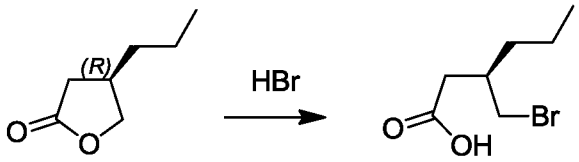


。

本步骤可以按照 A bio-catalytic route to the novel anti-epileptic drug Brivaracetam，Organic Process Research & Development 2016, vol. 20, pp. 1566−1575 中公开的方法进行。

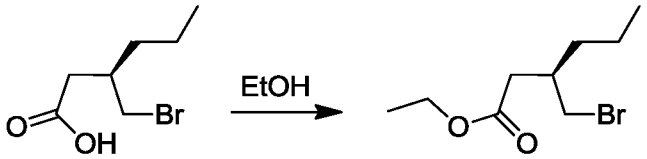
在一示例性实施方案中，步骤(D-ii)包括

(1) 使式 XIII 化合物于溴化氢乙酸溶液中反应开环，以制备(R)-(γ)-溴-3-丙基丁酸

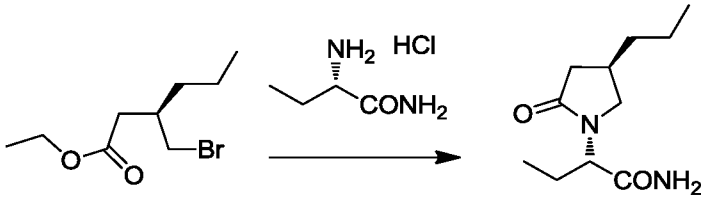


在一实施方案中，反应于溴化氢乙酸溶液中进行。

(2) 使(R)-(γ)-溴-3-丙基丁酸与乙醇反应以制备(R)-(γ)-溴-3-丙基丁酸乙酯



(3) 使(R)-(γ)-溴-3-丙基丁酸乙酯与(S)-2-氨基丁酰胺盐酸盐反应以制备布瓦西坦

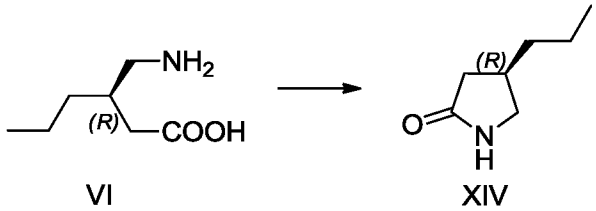


在一实施方案中，反应在碱和四丁基碘化铵的存在下进行。

(III)

在本发明的制备方法的另一可选实施方案中，步骤(D)包括步骤(D-I)-步骤(D-II)：

步骤(D-I)：使式 VI 化合物自身关环形成式 XIV 的内酰胺化合物

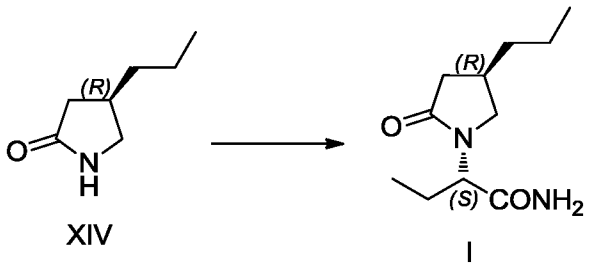


在一实施方案中，式 VI 化合物在缩合剂存在下自身关环形成式 XIV 化合物。在一实施方案中，缩合剂选自 DCC、EDCI、CDI 及其组合。在另一实施方案中，式 VI 化合

物在成酰氯试剂的存在下自身关环成式 XIV 化合物。在一实施方案中，所述成酰氯试剂为氯化亚砜。

在一实施方案中，式 VI 化合物关环反应温度为 0°C 到 50°C。

步骤(D-II)：由式 XIV 化合物制备式 I 的布瓦西坦

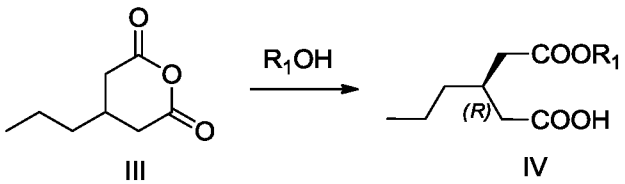


在一实施方案中，使式 XIV 化合物与 2-溴丁酸甲酯在溶剂中，于 NaH 的存在下进行缩合反应。然后将生成的酯氨解为酰胺，再经过手性制备色谱拆分得到式 I 化合物。

制备式 XIII 化合物的方法

在又一方面，本发明还涉及一种制备式 XIII 化合物的方法。式 XIII 化合物可以用作中间体以制备式 I 的布瓦西坦(参见步骤(D-ii))。该方法包括：

步骤(a)：使式 R_1OH 的醇与式 III 化合物进行反应以制备式 IV 化合物

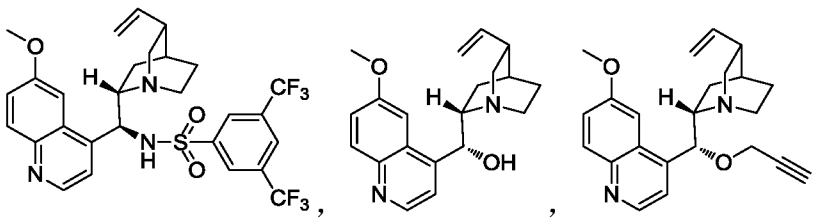


其中 R_1 为 C_{1-6} 烷基。

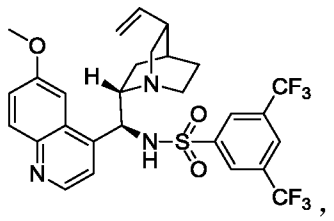
在一实施方案中，用式 R_1OH 的醇对式 III 化合物进行不对称开环得到式 IV 化合物。该步骤例如可以在奎宁衍生物手性催化剂存在下进行。在一优选的实施方案中，R_1 为 C_{1-3} 烷基，特别是 C_1 烷基(即 R_1OH 为甲醇)。

在一实施方案中，步骤(a)在溶剂中进行。在一具体实施方案中，所述溶剂选自芳香族溶剂、醚类溶剂及其混合溶剂。在一实施方案中，芳香族溶剂为甲苯。在一实施方案中，醚类溶剂选自四氢呋喃、甲基叔丁基醚及其混合物，优选为甲基叔丁基醚。

在一优选的实施方案中，所述奎宁衍生物催化剂选自以下化合物：



在一特别的实施方案中，所述奎宁衍生物催化剂为：



即 Q-BTBSA ，(N-((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzenesulfonamide)。

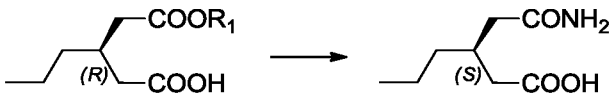
在一实施方案中，手性催化剂相对于式 III 化合物的摩尔当量为 0.01-1.5，优选 0.01-1.0，更优选 0.01-0.2，特别优选 0.02-0.1，特别是约 0.05。

在一实施方案中，步骤(a)的反应温度为-20°C 到 25°C。在一优选的实施方案中，步骤(a)的反应温度为-5°C 到 5°C。

在一实施方案中，步骤(a)的反应时间为 4-48 小时。在一优选的实施方案中，步骤(a)的反应时间为 6-24 小时，例如 5-16 小时。

本发明方法中的步骤(a)的工艺设计合理，条件温和，反应收率高，光学选择性高。特别是在应用奎宁衍生物 Q-BTBSA 为催化剂时，粗品收率可以达到 100%。粗品应用于下一步骤的氨解反应可以获得光学纯的式 V 化合物(ee=100%)，因而易于实现工业化大规模生产。

步骤(b)：使式 IV 化合物进行氨解以制备式 V 化合物



IV V

步骤(b)是式 IV 的酯化合物在氨体系中氨解成式 V 化合物的酰胺。

在一实施方案中，所述氨选自氨气、液氨、氨水。在一优选的实施方案中，所述氨为氨水。

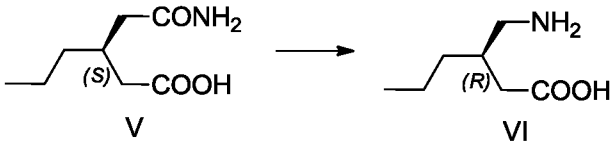
在一实施方案中，反应使用 C_1-C_6 醇(如甲醇)为溶剂。在另一实施方案中，反应不使用溶剂，直接在氨体系中进行。

在一实施方案中，反应在加压条件下进行。所述加压条件可通过例如闷罐来实施(0~20 Kg/cm^2)。在另一实施方案中，反应在常压条件下进行。

在另一实施方案中，氨解反应在氯化铵催化剂的存在下进行。在一优选的实施方案中，反应条件为氯化铵催化下的常压反应。

在一实施方案中，步骤(b)的反应温度为 20°C 到 60°C。

步骤(c)：使式 V 化合物的酰胺基团降解为氨基以制备式 VI 化合物



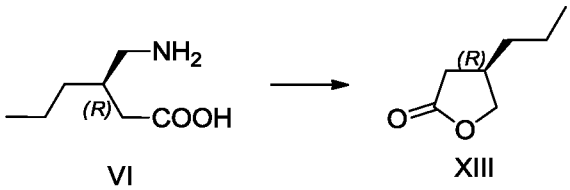
V VI

在一实施方案中，该步骤于碱性条件下，在卤素的存在下进行。卤素的形式没有特别限定，可以是卤素(氯、溴、碘)分子，也可以是能够释放卤素的试剂，或者分子中含有卤素的试剂。在一实施方案中，卤素相对于式 V 化合物的摩尔当量为 1-5。在一优选的实施方案中，卤素选自溴、氯及其混合物。

在一优选的实施方案中，碱性条件选自氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液、次氯酸钠溶液、次溴酸钠溶液及其混合物。

在一实施方案中，反应温度为 0°C 到 100°C。

步骤(d)：由式 VI 化合物制备式 XIII 化合物



VI XIII

在一实施方案中，式 VI 化合物与重氮化试剂反应并进一步关环形成式 XIII 的内酯化合物。重氮化试剂的实例包括但不限于亚硝酸钠、亚硝酯(例如亚硝酸异戊酯、亚硝酸叔丁酯)、硝普钠或其组合。在一实施方案中，亚硝酯为亚硝酸烷基酯。

在一实施方案中，重氮化反应的温度为-10°C 到 10°C。

在一实施方案中，关环反应在加热条件下进行。在一实施方案中，关环反应温度为 50°C 到 100°C。在一实施方案中，关环反应在酸性条件下进行。在一实施方案中，关环反应在碱性条件下进行。

有益效果

与现有技术相比，本申请所述的方法具有收率高、方法简单、手性纯度高、生产成本低的优点：

1. 本发明的制备布瓦西坦的方法原料结构简单，价格低廉且易于获得。所有步骤反应条件温和，操作简单，无低温或严格无水无氧条件要求，无特殊分离手段，适合工业化生产。

2. 利用不对称开环构建了正丙基位置手性碳中心的绝对构型。光学选择性高，反应定量转化，催化剂可回收，无需使用价格昂贵且有毒的贵金属。并且避免了难以分离的异构体出现，省去了高成本的制备级手性分离操作，适合工业化生产。

3. 利用成盐结晶方法构建了布瓦西坦分子中第二个手性中心，使得所有原料无需具有手性。而且在优选异构体成盐析出后，存在于结晶母液中的非优选异构体经过回收、消旋和再成盐结晶后可以继续转化为目标构型，原子经济利用率高。

实施例

提供下列实施例仅仅是为了说明的目的，不应当被解释为对本发明的限制。

NMR 波谱记录在安装有 Aspect 3000 计算机和 5mm $^{1}H/^{13}C$ 双探头的 BRUKER AC 250 傅里叶变换 NMR 波谱仪上。在 DMSO-d^6(或 $CDCl_3$)溶液中，在 313K 的探针温度下研究化合物。把仪器锁定在 DMSO-d^6(或 $CDCl_3$)的氘信号上。化学位移用距离作为内标的 TMS 的低场的 ppm 表示。

HPLC 条件

使用装有 Agilent Eclipse PLUS C18, 4.6*50 mm, 3.5 um 柱子的 Agilent Technologies HPLC 系统进行分析。在 3.5 分钟里，进行 95%的 0.1% H_3PO_4 水溶液和 5%乙腈至 5%的 0.1% H_3PO_4 水溶液和 95%乙腈的梯度洗脱，5% 0.1% H_3PO_4 水溶液和 95%乙腈继续洗脱 1.5 分钟。流速设为 2.0mL/min。柱温设为 35°C。检测波长为 210nm。

GC 条件

使用装有 Agilent DB-624 30m×0.320mm，1.8um 柱子的 Agilent GC 7890B 系统进行分析。柱温升温模式为：以 15°C/分钟的速率从 50 °C 升至 260 °C。

手性 HPLC 条件(化合物(S)-3-正丙基戊二酸单酰胺)

使用装有 AD-H, 4.6*250mm, 5um 柱子的 Agilent Technologies HPLC 系统进行分析。在 25 分钟里，用 85%的 1% 三氟乙酸正己烷溶液和 15%的 1% 三氟乙酸乙醇溶液洗脱。流速设为 0.5mL/min。检测波长为 205nm。

手性 HPLC 条件(化合物(R)-3-(氨甲基)-己酸、化合物(R)-3-(氨甲基)-己酸甲酯盐酸盐)

使用装有 AD-H, 4.6*250mm, 5um 柱子的 Agilent Technologies HPLC 系统进行分析。在 20 分钟里，用 85%的正己烷溶液和 15%的乙醇溶液洗脱。流速设为 0.5mL/min。检测波长为 205nm。

手性 HPLC 条件(化合物 2-[(R)-2-氧代-4-正丙基吡咯-1-基]-丁腈、化合物(S)-2-[(R)-2-氧代-4-正丙基吡咯-1-基]-丁腈)

使用装有 AD-H, 4.6*250mm, 5um 柱子的 Agilent Technologies HPLC 系统进行分析。在 25 分钟里，用 90%的正己烷溶液和 10%的乙醇溶液洗脱。流速设为 0.5mL/min。检测波长为 210nm。

手性 HPLC 条件(化合物(3R)-3-{[(1-腈丙基)氨基]甲基}-己酸叔丁酯、化合物(R)-3-{[(S)-1-腈丙基]氨甲基}-己酸叔丁酯、化合物 2-[(R)-2-氧代-4-正丙基吡咯-1-基]-丁酸甲酯)

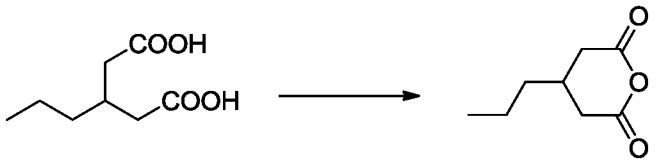
使用装有 AD-H, 4.6*250mm, 5um 柱子的 Agilent Technologies HPLC 系统进行分析。在 20 分钟里，用 80%的正己烷溶液和 20%的乙醇溶液洗脱。流速设为 0.5mL/min。检测波长为 210nm。

手性 HPLC 条件(布瓦西坦)

使用装有 AD-H, 4.6*250mm, 5um 柱子的 Agilent Technologies HPLC 系统进行分析。在 40 分钟里，用 80%的正己烷溶液和 20%的乙醇溶液洗脱。流速设为 0.5mL/min。检测波长为 210nm。

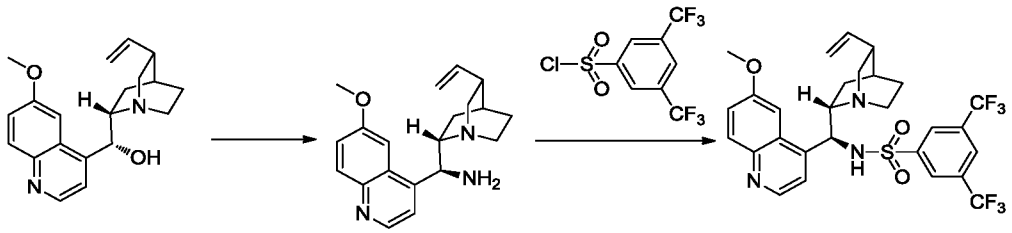
本发明具体实施中使用的原料、试剂、设备均为市售产品。试剂可以获得自药明览博(武汉)化学科技有限公司、上海泰坦科技股份有限公司、萨恩化学技术(上海)有限公司、上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

实施例 1：3-正丙基戊二酸酐的制备



3-正丙基戊二酸(208 g，1.2 mol)加至乙酸酐(600 ml)中，将混合物加热至回流，约 3 小时后停止反应。将混合物浓缩除去大部分溶剂后，减压蒸馏，得到约 187 克无色液体，收率：96%，GC 纯度>99%。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 2.90 (dd, *J*=17.6 Hz, *J*=4.8 Hz, 2H), 2.44 (dd, *J*=17.2 Hz, *J*=10.0 Hz, 2H), 2.17-2.21 (m, 1H), 1.37-1.42 (m, 4H), 0.96 ppm (t, *J*=5.2Hz, 3H)。

实施例 2：催化剂的制备

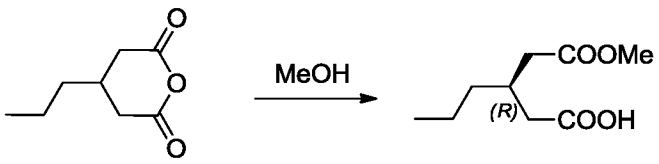


奎宁(16 g，0.049 mol)、三苯基膦(16 g，0.06 mol)加至 THF(250 ml)中，将混合物冷却至 0 到 5 ºC，加入 DEAD(10 g，0.059 mol)，滴加 DPPA(17 g，0.059 mol)的 THF(100 ml)溶液至体系中，滴加完毕，将混合物升至室温搅拌 12 小时，再将混合物加热至 45 到 55ºC，搅拌 2 小时，补加三苯基膦(17 g，0.065 mol)，继续在 45 到 55ºC 下搅拌约 4 小时。将混合物冷却至室温，加入水(5 ml)，保持室温下搅拌 12 小时。浓缩除去溶剂，向残余物加入二氯甲烷(250 ml)及 10%盐酸(250 ml)，弃去有机相，水相用二氯甲烷(250 ml*4)洗涤。所得水相用氨水调至碱性，用二氯甲烷(250 ml*4)萃取，所得有机相干燥后浓缩，即得 9-氨基去氧奎宁粗品。

所得 9-氨基去氧奎宁加至 DCM(150 ml)中，加入磺酰氯(16 g, 0.052 mol)及三乙胺(5.6 g, 0.055 mol)，将混合物在 15 到 30ºC 下搅拌 16 小时后，加入水(100 ml) 淬灭反应。分离有机相，干燥后浓缩，残余物经柱层析纯化(乙酸乙酯洗脱)，得到约 22 克白色固体，HPLC 纯度：98%，旋光：$[\alpha]D^{20}$ = +16.3 (*c* =1.0, $CHCl_3$)，收率：74%。^{1}H NMR (DMSO-d^6,

400MHz): δ = 8.48 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.59-7.80 (m, 4H), 7.38-7.47 (m, 3H), 5.88 (dd, *J*=16.4 Hz, *J*=5.2 Hz 1H), 5.26 (d, *J*=10.0 Hz 1H), 5.04-5.12 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.40-3.66 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 2H), 2.50-2.56 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 3H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.26-1.36 ppm (m, 2H)。

实施例 3：(R)-3-正丙基戊二酸单甲酯的制备



方法 1

Q-BTBSA(5.7 g，0.01 mol)加至甲基叔丁基醚(1.5 L)中，搅拌使充分溶解，加入 3-正丙基戊二酸酐(30 g，0.19 mol)，将混合物冷却至-5 到 5ºC，滴加甲醇(62 g，1.9 mol)，保持-5 到 5ºC 下搅拌约 6 小时，浓缩除去溶剂，向混合物中加入乙酸乙酯(1 L)，用 1M 盐酸(600 ml)洗涤，水相再用乙酸乙酯(1 L)萃取(萃完所得水相用氨水调 pH 至 9 后固体析出，抽滤，即回收得到催化剂约 9 克，回收率：90%)，合并有机层，用饱和食盐水(500 ml) 洗，无水硫酸钠干燥后浓缩，得到 36 克粗品，粗品收率：100%，直接用于下步反应。对下一步产物手性分析得知两步反应产品 ee=100%。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 3.69 (s, 3H), 2.39-2.41 (m, 5H), 1.35-1.37 (m, 4H), 0.93 ppm (t, *J*=5.2 Hz, 3H)。

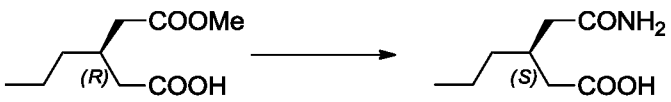
方法 2

奎宁(3.6 g， 11 mmol)加至甲苯(50 ml)中，在搅拌下充分溶解，加入 3-正丙基戊二酸酐(1.5 g，9.6 mmol)，将混合物冷却至-60 到-70ºC，滴加甲醇(2.4 g，76.5 mmol)，保持-60~-70ºC 下搅拌约 12 小时，浓缩除去溶剂，加入甲基叔丁基醚(60 ml)，依次用 2M 盐酸(20 ml*3) 、饱和食盐水(20 ml) 洗，无水硫酸钠干燥后浓缩，浓缩液经柱层析纯化得到 1.6 克无色液体，GC 纯度：97%，ee =61%，收率：89%。

方法 3

炔丙基奎宁(8.2 g， 22 mmol)加至甲苯(64 ml)中，在搅拌下充分溶解，加入 3-正丙基戊二酸酐(5 g，32 mmol)，将混合物冷却至-15 到-10ºC，滴加甲醇(10 g，320 mmol)，保持-15 到-10 ºC 下搅拌约 8 小时，浓缩除去溶剂，加入甲基叔丁基醚(150 ml)，依次用 2M 盐酸(40 ml*3)、饱和食盐水(20 ml) 洗，无水硫酸钠干燥后浓缩，浓缩液经柱层析纯化得到 5.6 克无色液体，GC 纯度：96%，ee =24%，收率：93%。

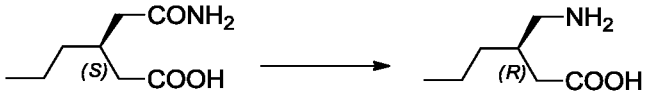
实施例 4：(S)-3-正丙基戊二酸单酰胺的制备



(R)-3-正丙基戊二酸单甲酯(35 g, 0.19 mol)加至氨水(300 ml) 中，加入氯化铵(11.2 g, 0.21 mol)，将混合物在 40 到 50 ºC 下搅拌，反应约 16 小时后，HPLC 显示原料(R)-3-正丙基戊二酸单甲酯基本消失。停止反应，将混合物冷却至 0 到 15 ºC，用浓盐酸调 pH 至 2，固体析出，抽滤，得白色固体。

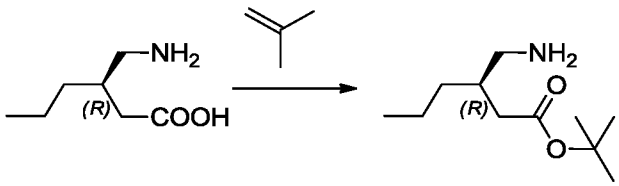
所得固体加至乙酸乙酯(160 ml)和水(15 ml)的混合溶剂中，将混合物加热至 55-65 ºC，固体完全溶解后，保持该温度搅拌 0.5 小时。冷却至 0-10 ºC，固体析出，抽滤，得白色固体 22 克，纯度：98.0%， ee =100%，两步收率：70%。^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ = 12.03 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 1.98-2.24 (m, 5H), 1.24-1.31 (m, 4H), 0.86 ppm (t, *J*=5.2 Hz, 3H)。

实施例 5：(R)-3-(氨甲基)-己酸的制备



氢氧化钠(12.2 g，0.3 mol)加至水(40 ml) 中，溶解后将混合物冷却至 15~25 ºC，加入(S)-3-正丙基戊二酸单酰胺(10 g，0.06 mol)，完全溶解后将混合物冷却至-5~5ºC，滴加溴(13.4 g, 0.08 mol)，滴加过程中溶液由澄清变为浑浊，滴完后溶液变为浅黄色澄清溶液，将溶液在-5 到 5ºC 下搅拌 10 分钟后，加热至 60 到 70ºC 下搅拌约 0.5 小时。TLC 显示原料的中间态(异氰酸酯)完全消失，停止反应。将混合物冷却至 30 到 40ºC，用甲基叔丁基醚(40 ml)萃取一次，弃去有机相，水相用浓盐酸调 pH 至 5-6，浓缩，所得浓缩液经二氯甲烷/甲醇(30 ml/10 ml) 打浆后抽滤，滤液浓缩，得棕色液体约 9.2 g， GC 纯度：98%，ee = 100%。收率：100%，直接用于下步反应。^{1}H NMR (D_2O, 400MHz): δ = 2.85-2.96 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 1H), 1.24-1.31 (m, 4H), 0.83 ppm (t, *J*=5.2 Hz, 3H)。

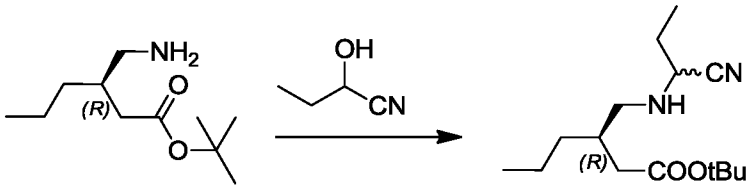
实施例 6：(R)-3-(氨甲基)-己酸叔丁酯的制备



(R)-3-(氨甲基)-己酸(6.4 g，0.04 mol)加至 1,4-二氧六环(80 ml)中，加入浓硫酸(5 ml)，搅拌该混合物，冷却至 0 到 10ºC，快速加入异丁烯(60 ml)，在反应器中密闭反应约 16 小时。冷却至 0 到 10ºC，打开反应器卸压，用 5N 氢氧化钠溶液调 pH 至 9 后，甲基叔丁基醚(100 ml*3)萃取，合并有机相，用水(100 ml)、饱和食盐水(100 ml)洗，无水硫酸钠干燥。浓缩，得淡黄色液体 7.2 g，收率：82%。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 3.17 (s, 2H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.27-2.29 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H),1.43(s, 9H), 1.24-1.40 (m, 4H),

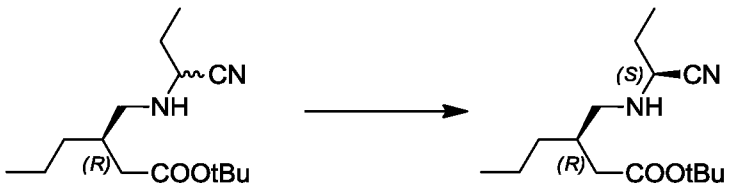
0.89 ppm (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

实施例 7：(3R)-3-{[(1-腈丙基)氨基]甲基}-己酸叔丁酯的制备



(R)-3-(氨甲基)-己酸叔丁酯(6.9 g，0.035 mol)加至甲醇(70 ml)中，加入无水硫酸钠(21 g，0.15 mol)、2-羟基丁腈(3.0 g，0.035 mol)，将混合物在 10 到 25°C 下搅拌约 6 小时后停止反应。抽滤，滤液浓缩后得到 7.7 克无色液体，收率：82%。手性 HPLC：RS/RR/SS/SR=50/50/0/0，^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 差向异构体混合物: δ = 3.40-3.48 (m, 2*1H), 2.91 (dd, *J*=11.2 Hz, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J*=12.0 Hz, *J*=4.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J*=11.6 Hz, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J*=11.2 Hz, *J*=3.6 Hz, 1H),2.25-2.32 (m, 2*2H),1.96-2.01 (m, 2*1H), 1.72-1.81(m, 2*2H),1.45 (s, 2*9H), 1.32-1.36 (m, 2*4H),1.08 (t, *J*=7.6 Hz , 2*3H),0.91 ppm (t, *J*=6.0 Hz , 2*3H)。

实施例 8：(R)-3-{[(S)-1-腈丙基]氨甲基}-己酸叔丁酯的制备



方法 1

(3R)-3-{[(1-腈丙基)氨基]甲基)}-己酸叔丁酯(4.5 g，0.017 mol)加至异丙醚(30 ml)中，加入 D-(+)-二苯甲酰酒石酸(DBTA)(4.2 g，0.012 mol)，完全溶解后，将混合物冷却至 0 到 15°C，加少量晶种诱导，固体逐渐析出，将混合物在 0 到 15°C 下搅拌 4 小时后抽滤，固体用异丙醚(10 ml)洗两次。得到的固体在异丙醚中重结晶得到(R)-3-{[(S)-1-腈丙基]氨甲基}-己酸叔丁酯的 DBTA 盐。所得固体加至水(40 ml)及甲基叔丁基醚(60 ml)的混合溶剂中，搅拌下，将混合物用 0.6 N 氢氧化钠溶液调 pH 至 7(水层)。静置，分液，有机相用水(30 ml*2)、饱和盐水(30 ml)洗，无水硫酸钠干燥。浓缩，得到 1.1 克无色液体，收率：24%。手性 HPLC：RS/RR/SS/SR=99.5/0.5/0/0，^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 3.47 (t, *J*=6.8 Hz 1H), 2.93 (dd, *J*=11.6 Hz, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J*=11.6 Hz, *J*=6.0 Hz, 1H),2.24-2.29 (m, 2H),1.96-2.04 (m, 1H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.28-1.37 (m, 4H),1.10 (t, *J*=7.2 Hz ,3H),0.92 ppm (t, *J*=6.8 Hz ,3H)。

方法 2

(3R)-3-{[(1-腈丙基)氨基]甲基)}-己酸叔丁酯(0.7 g，2.6 mmol)加至乙酸乙酯(7 ml)中，

加入 L-樟脑磺酸(0.21 g，2.6 mmol)，固体完全溶解后，将混合物加热至 55 到 65ºC，加入正庚烷(7 ml)，将混合物冷却至 0 到 15ºC 下搅拌，固体逐渐析出，将混合物在 0 到 15ºC 下搅拌 4 小时后抽滤，固体用乙酸乙酯/正庚烷=1/1 (2 ml)洗两次，得到的固体再在乙酸乙酯/正庚烷中重结晶得到(R)-3-{[(S)-1-腈丙基]氨甲基}-己酸叔丁酯的樟脑磺酸盐。所得固体加至水(10 ml)及甲基叔丁基醚(20 ml)的混合溶剂中，搅拌下，将混合物用 0.6 N 氢氧化钠溶液调 pH 至 7(水层)。静置，分液，有机相用水(10 ml*2)、饱和盐水(1 ml)洗，无水硫酸钠干燥。浓缩，得到 0.4 克无色液体，收率：57%。手性 HPLC：RS/RR/SS/SR=70/30/0/0。

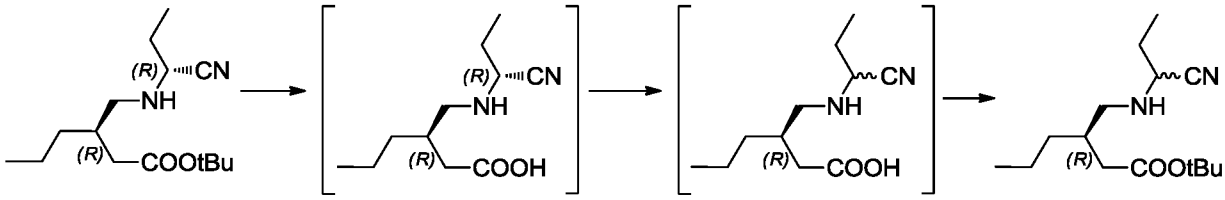
方法 3

(3R)-3-{[(1-腈丙基)氨基]甲基)}-己酸叔丁酯(0.1 g，0.37 mmol)加至甲基叔丁基醚(2 ml)中，加入 S-扁桃酸(0.071 g，0.47 mmol)，完全溶解后，将混合物加热至 45 到 55ºC，加入正庚烷(2 ml)，将混合物冷却至 0 到 15ºC，在该温度下搅拌，固体逐渐析出，将混合物在 0 到 15ºC 下搅拌 4 小时后抽滤，固体用甲基叔丁基醚/正庚烷=1/1 (1 ml)洗两次，得到(R)-3-{[(S)-1-腈丙基]氨甲基}-己酸叔丁酯的扁桃酸盐。所得固体加至水(5 ml)及甲基叔丁基醚(10 ml)的混合溶剂中，搅拌下，将混合物用 0.6 N 氢氧化钠溶液调 pH 至 7(水层)。静置，分液，有机相用水(10 ml*2)、饱和盐水(1 ml)洗，无水硫酸钠干燥。浓缩，得到 0.06 克无色液体, 收率：60%。手性 HPLC：RS/RR/SS/SR=44/56/0/0。

方法 4

(3R)-3-{[(1-腈丙基)氨基]甲基)}-己酸叔丁酯(1.1 g，0.04 mol)加至异丙醚(10 ml)中，加入(-)DBTA(1.1 g，0.04 mol)，完全溶解后，将混合物冷却至 0 到 15ºC，固体逐渐析出，将混合物在 0 到 15ºC 下搅拌 4 小时后抽滤，母液浓缩后在异丙醚中重结晶两次，得到(R)-3-{[(S)-1-腈丙基]氨甲基}-己酸叔丁酯的 DBTA 盐。所得固体加至水(10 ml)及甲基叔丁基醚(20 ml)的混合溶剂中，搅拌下，将混合物用 0.6 N 氢氧化钠溶液调 pH 至 7(水层)。静置，分液，有机相用水(10 ml*2)、饱和盐水(10 ml)洗，无水硫酸钠干燥。浓缩，得到 0.35 克无色液体, 收率：20%。手性 HPLC：RS/RR/SS/SR=98/2/0/0。

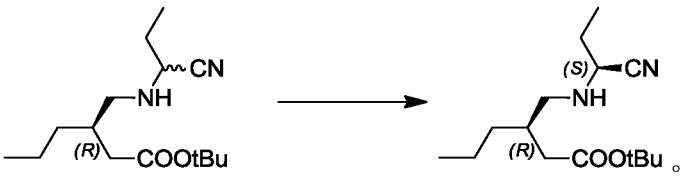
实施例 9：(R)-3-{[(S)-1-腈丙基]氨甲基}-己酸叔丁酯结晶母液的回收



将实施例 8 方法 1 中所得母液合并浓缩加入浓盐酸(36~38wt%)水溶液中，室温下搅拌至保护基完全脱去。将混合物用氢氧化钠调节 pH 至 14 以上，于 50 到 60ºC 下搅拌约 6 小时后，冰水浴下用 5%稀盐酸调节 pH 至 6~7。将混合物用二氯甲烷萃取三次，有机

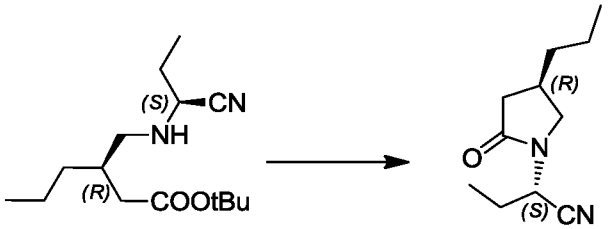
相浓缩除去大部分溶剂后，得到粗品非对映异构体混合物(3R)-3-{[(1-腈丙基)氨基]甲基}-己酸。该粗品按实施例 6 方法得到非对映异构体混合物(3R)-3-{[(1-腈丙基)氨基]甲基}-己酸叔丁酯。

该非对映异构体混合物按实施例 8 方法 1 提纯得到手性纯的(R)-3-{[(S)-1-腈丙基]氨甲基}-己酸叔丁酯



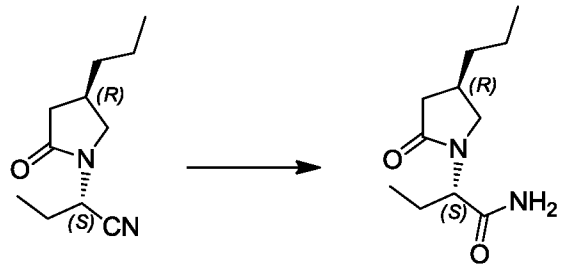
。

实施例 10：(S)-2-[(R)-2-氧代-4-正丙基吡咯-1-基]-丁腈的制备



(R)-3-{[(S)-1-腈丙基]氨甲基}-己酸叔丁酯(1.5 g, 5.6 mmol) 加至二氯甲烷(40 ml)中，加入三氟乙酸(6.4 g, 56 mmol)，将混合物在 10 到 25°C 下搅拌约 6 小时，停止反应，浓缩。所得浓缩液溶于乙酸乙酯(50 ml)，用水(20 ml)、饱和盐水(20 ml)洗后，干燥，浓缩。得到淡黄色液体 0.96 g，收率：89%。HPLC 纯度：95%，手性 HPLC：RS/RR/SS/SR=99.5/0.5/0/0。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 5.01 (t, =5.6 Hz, 1H),3.51 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=7.6 Hz, 1H) , 3.12 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J*=16.8 Hz, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.12(dd, *J*=16.8 Hz, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.33-1.49 (m, 4H), 1.03 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.94 ppm (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

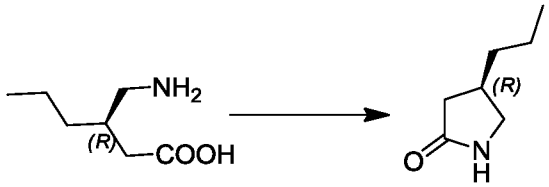
实施例 11：布瓦西坦的制备



(S)-2-[(R)-2-氧代-4-正丙基吡咯-1-基]-丁腈(0.95 g，5 mmol)加至二氯甲烷(2 ml)中，加入 95%硫酸(1.1 ml，18 mmol)。将混合物加热至 50 到 60°C，搅拌约 5 分钟后停止反应。将混合物冷却至 10 到 25°C，加水(10 ml)、甲基叔丁基醚(30 ml)，萃取分液，有机相依次用水(10 ml)、5%氢氧化钠溶液(10 ml)、饱和盐水(10 ml)洗，无水硫酸钠干燥。浓缩至体积约为 5 ml，搅拌下向浓缩液中滴加正庚烷(30 ml)，固体逐渐析出，搅拌约 16

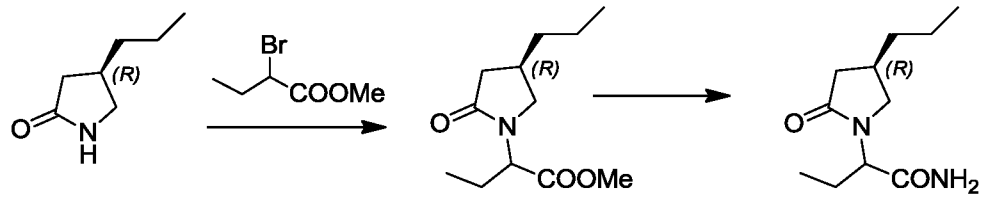
小时后抽滤，得类白色固体 0.8 g，即为布瓦西坦，收率：75%。HPLC 纯度 99%，手性 HPLC：RS/RR/SS/SR=99.6/0.4/0/0，^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 6.13 (s, 1H),5.24(s, 1H)，4.42 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=6.8 Hz,1H),3.49 (dd, *J*=10.0 Hz, *J*=8.0 Hz, 1H) , 3.00 (dd, *J*=10.0 Hz, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J*=17.2 Hz, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.07(dd, *J*=17.2 Hz, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.91-1.98 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.28-1.44 (m, 4H), 0.89-0.93 ppm (m, 6H)。

实施例 12：(R)-4-正丙基吡咯-2-酮的制备



(R)-3-(氨甲基)-己酸(6 g，0.04 mol)加至二氯甲烷(80 ml)中，滴加氯化亚砜(4.3 ml，0.06 mol)，滴加完毕，将混合物在 15 到 35ºC 下搅拌约 20 小时。TLC 显示原料消失后，将混合物浓缩，所得浓缩液加二氯甲烷(60 ml)，依次用饱和碳酸氢钠溶液(25 ml*2)、饱和盐水(25 ml)洗、，干燥，浓缩，得黄色油状液体 4.6 g，HPLC 纯度：95%，收率：90%。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 6.25 (s, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.03 (dd, *J*=9.6 Hz, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.42-2.52 (m, 2H), 1.27-1.49 (m, 4H), 0.93 ppm (t, *J*=6.8Hz, 3H)。

实施例 13：布瓦西坦的制备

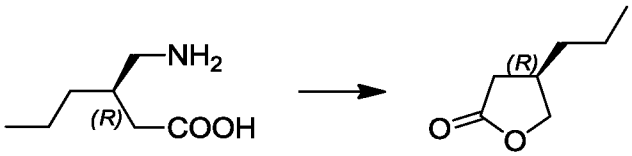


氮气保护下，在-5 到 0ºC 下，将 NaH (60%，0.64 g，16 mmol)加至四氢呋喃(20 ml)中，在-5 到 0ºC 下，向混合物中滴加(R)-4-正丙基吡咯-2-酮(1.3 g，10 mmol)的四氢呋喃(1.5 ml)溶液。滴加完毕，将混合物在-5 到 0ºC 下搅拌 1 小时。在 0 到 10ºC 下，滴加 2-溴丁酸甲酯(2.4 g，13 mmol)的四氢呋喃(1.5 ml)溶液，滴加完毕，将混合物在 0 到 10ºC 下搅拌 1 小时后，加热至 15 到 25ºC 下搅拌 3 小时。用饱和氯化铵(20 ml)淬灭反应，浓缩除去有机溶剂，水相用乙酸乙酯(40 ml*2)萃取，合并有机相，用饱和盐水(20 ml)洗，干燥，浓缩。得到淡黄色液体 2 克，即为 2-[(R)-2-氧代-4-正丙基吡咯-1-基]-丁酸甲酯，收率：88%。HPLC：98%，手性 HPLC：RS/RR/SS/SR=50/50/0/0。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 差向异构体混合物: δ = 4.71 (dd, *J*=10.8 Hz, *J*=5.2 Hz, 2*1H), 3.73 (s, 2*3H), 3.62 (dd, *J*=9.2 Hz, *J*=8.0Hz , 1H), 3.43 (dd, *J*=9.2 Hz, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J*=9.2 Hz, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.55-2.61 (m, 2*1H), 2.32-2.44 (m, 2*1H),

1.98-2.18 (m, 2*2H), 1.43-1.73 (m, 2*1H), 1.20-1.42 (m, 2*4H), 0.82-0.98 ppm (m, 2*6H)。

按照 US20090318708 的方法，2-[(R)-2-氧代-4-正丙基吡咯-1-基]-丁酸甲酯在氨水的作用下可顺利转化成布瓦西坦非对映异构体，通过手性制备色谱(DAICEL CHIRALPAK AD 20μm，100*500mm column at 30°C。50%EtOH-50%Heptane)可顺利得到手性纯的布瓦西坦。

实施例 14：(R)-4-丙基-二氢-呋喃-2-酮的制备



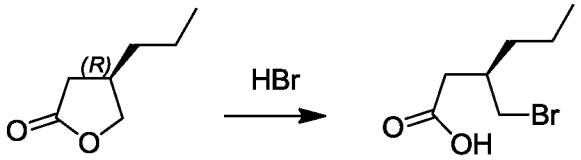
方法 1

(R)-3-(氨甲基)-己酸(110 g，760 mmol)加至 1 M 硫酸(1.6 L，1.6 mol)中，搅拌完全溶解后，将混合物冷却至-5 到 5°C，滴加亚硝酸钠(220 g，3.2 mol)的水(1 L)溶液。滴加完毕，将混合物在-5 到 5°C 下搅拌 1 小时后，加热至 10 到 25°C 下搅拌约 16 小时，再加热至 55 到 65°C 下搅拌约 4 小时。停止反应，用甲基叔丁基醚(2 L*2)萃取，合并有机相，用水(500 ml*2)、饱和盐水(500 ml)洗后，无水硫酸钠干燥。浓缩除去溶剂，再经精馏得到 46 克无色液体，GC 纯度：96%，收率：47%。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 4.41 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.55-2.64 (m, 2H), 2.17 (q, *J*=8.0 Hz, 1H), 1.43-1.47 (m, 2H), 1.32-1.37 (m, 2H), 0.93 ppm (t, *J*=7.2 Hz ,3H)。

方法 2

(R)-3-(氨甲基)-己酸(290 g，2 mol)加至水(4L)中，将混合物用 4 M 氢氧化钠调 pH 至 10，加热至 55 到 65°C，加入硝普钠(890 g，3 mol)，加入过程中同时滴加 4 M 氢氧化钠溶液使反应液 pH 保持 10 左右。滴加完毕，将混合物在 55 到 65°C 下搅拌 6 小时。停止反应，将混合物冷却至 10 到 25°C，反应液经硅藻土过滤，滤液用浓盐酸调 pH 至 1。加热至 55 到 65°C 搅拌 4 小时。停止反应，将混合物冷却至 10 到 25°C，加乙酸乙酯(6 L)搅拌约 5 分钟后经硅藻土过滤，所得滤液静置，分液，有机相用水(3 L*2)、饱和盐水(3 L)洗后，无水硫酸钠干燥。浓缩除去溶剂，再经精馏得到 170 克无色液体，GC 纯度：99%，收率：77%。产物表征核磁数据与方法 1 所得一致。

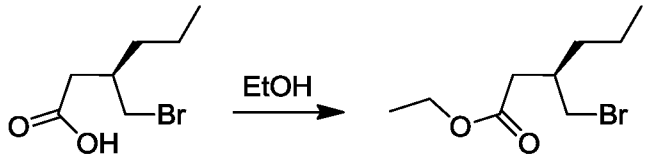
实施例 15：(R)-(γ)-溴-3-丙基丁酸的制备



氮气保护下，在 0-10°C 下，将(R)-4-丙基-二氢-呋喃-2-酮(2 g，15.6 mmol)的乙酸(3 ml)溶液滴至 33%的溴化氢乙酸溶液中。滴加完毕，将混合物加热至 75 到 85°C 下搅拌约

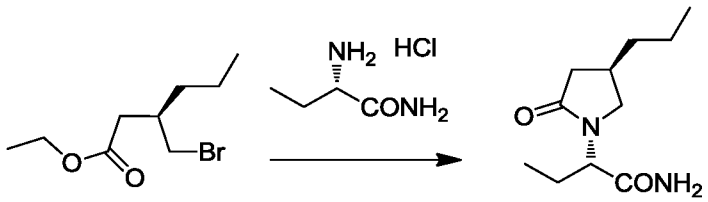
2.5 小时。停止反应，将混合物冷却至 10 到 25ºC，加水(12 ml)，用二氯甲烷(12 ml*2)萃取，合并有机相，用水(12 ml*3)、饱和盐水(12 ml)洗，无水硫酸钠干燥。浓缩后得到 2.4 g 棕色液体，收率：74%，直接用于下步反应。

实施例 16：(R)-(γ)-溴-3-丙基丁酸乙酯的制备



(R)-(γ)-溴-3-丙基丁酸(2.4 g，11.5 mmol)加至乙醇(10 ml)中，加浓盐酸(0.25 ml,3 mmol)催化，将混合物在 35 到 45ºC 下搅拌约 20 小时后停止反应。浓缩除去溶剂，向残余物中加乙酸乙酯(20 ml)，将混合物依次用 2%氢氧化钠溶液(w/w，10 ml)、水(10 ml*2)、饱和盐水(10 ml)洗，无水硫酸钠干燥。浓缩得到 2.3 g 黄色液体，GC 纯度：87%，收率：84%，直接用于下步反应。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.53 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 1.49-1.26 (m, 4H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89 ppm (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 17：布瓦西坦的制备



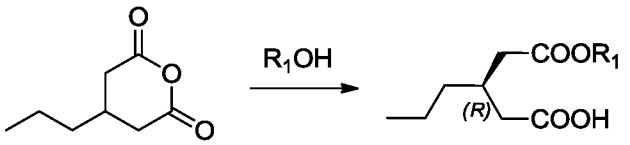
(R)-(γ)-溴-3-丙基丁酸乙酯(2.3 g，9.7 mmol)加至乙酸异丙酯(20 ml)中，(S)-2-氨基丁酰胺盐酸盐(2.1 g，15 mmol)、碳酸钠(4.2 g，40 mmol)、四丁基碘化铵(1.1 g，3 mmol)随后分别加入。将混合物加热至回流，搅拌约 30 小时后停止反应。将混合物冷却至 10 到 25ºC，过滤，滤饼用乙酸异丙酯(6 ml*2)洗，合并所得滤液，转至反应瓶中，加热至 50 到 60ºC，滴加乙酸(0.3 g，5 mmol)，滴加完毕，在 50 到 60ºC 下搅拌约 1 小时。冷却至 15 到 25ºC，抽滤，滤液依次用水(10 ml*2)、饱和碳酸氢钠溶液(10 ml)、饱和盐水(10 ml)洗，无水硫酸钠干燥。浓缩至体积约为 5 ml，搅拌下滴加正庚烷(30 ml)，固体逐渐析出，将混合物搅拌约 16 小时后抽滤，得类白色固体 0.9 g，收率：38%。HPLC 纯度 99%，手性 HPLC：RS/RR/SS/SR=99.6/0.4/0/0。产物表征核磁数据与实施例 11 所得一致。

虽然本发明已阐述并描述了典型的实施方案，但本发明并不限于所述细节。由于各种可能的修改和替换没有背离本发明的精神，本领域技术人员可使用常规试验能够想到的本发明的变型和等同，因此所有这些变型和等同都落入由以下权利要求书所定义的本发明的精神和范围内。

权 利 要 求 书

1. 一种制备式 I 的布瓦西坦的方法，该方法包括：

(A) 使式 R_1OH 的醇与式 III 化合物进行反应以制备式 IV 化合物



III IV

其中，R_1 为 C_{1-6} 烷基；

(B) 使式 IV 化合物进行氨解以制备式 V 化合物



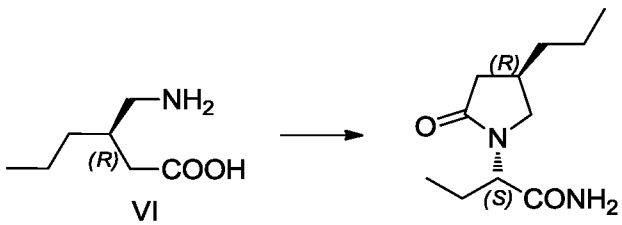
IV V ；

(C)由式 V 化合物制备式 VI 化合物



V VI ；和

(D) 由式 VI 化合物制备式 I 的布瓦西坦



VI I 。

2. 权利要求 1 的方法，其中步骤(D)包括：

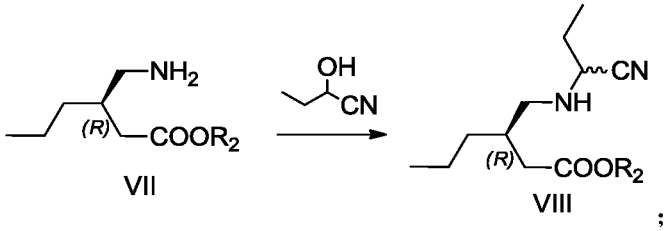
(D-1) 由式 VI 化合物制备式 VII 化合物



VI VII

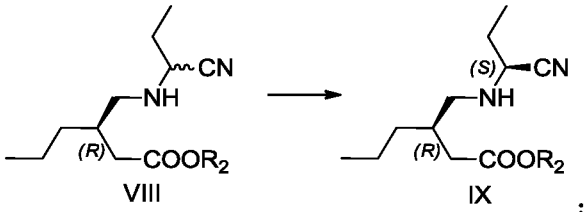
其中，R_2 为具有空间位阻效应的保护基；

(D-2) 使式 VII 化合物与 2-羟基丁腈反应以制备式 VIII 化合物



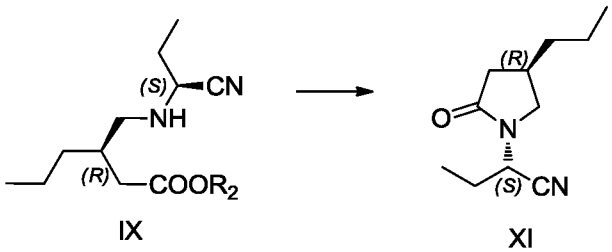
；

(D-3) 将式 VIII 化合物进行拆分以制备式 IX 化合物



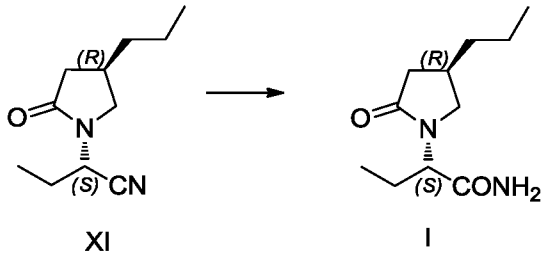
；

(D-4) 使式 IX 化合物进行分子内胺酯交换以制备式 XI 化合物



；和

(D-5) 使式 XI 化合物水解以制备式 I 的布瓦西坦



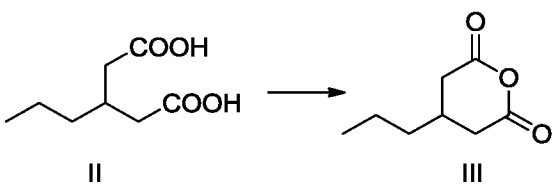
。

3. 权利要求 1-2 中任一项的方法，其中，

R_2 为 C_{1-6} 烷基，优选 C_{3-5} 烷基，最优选叔丁基。

4. 权利要求 1-3 中任一项的方法，其中

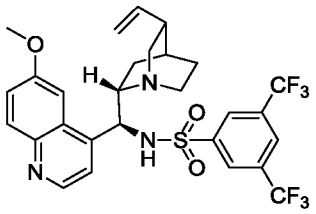
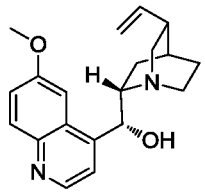
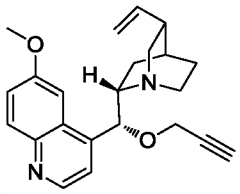
式 III 化合物通过步骤(A')制备：



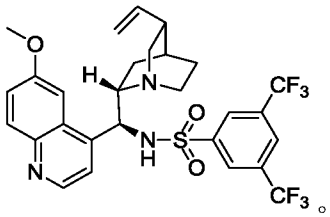
。

5. 权利要求 1-4 中任一项的方法，其中

步骤(A)在手性催化剂的存在下进行，所述手性催化剂为选自以下的奎宁衍生物


、

或

；

优选


。

6. 权利要求 5 的方法，其中

所述催化剂相对于式 III 化合物的摩尔当量为 0.01-1.0，优选 0.01-0.2，特别优选 0.02-0.1。

7. 权利要求 1-6 中任一项的方法，其中

步骤(A)在溶剂中进行，所述溶剂选自芳香族溶剂、醚类溶剂及其混合溶剂，优选甲苯、四氢呋喃、甲基叔丁基醚或其混合溶剂。

8. 权利要求 1-7 中任一项的方法，其中

步骤(B)的氨解反应所用的氨选自氨气、液氨和氨水。

9. 权利要求 1-8 中任一项的方法，其中

步骤(C)的反应条件包括：

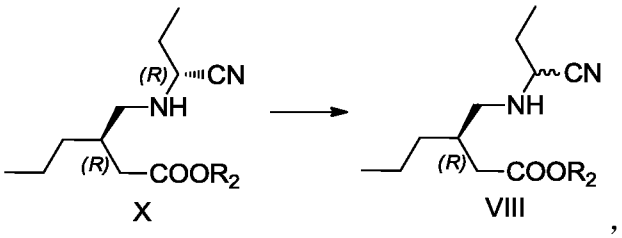
在碱性条件下进行；

在卤素存在下进行，优选地所述卤素相对于式 V 化合物的摩尔当量为 1-5；和/或

反应温度为 0ºC 到 100ºC。

10. 权利要求 2-9 中任一项的方法，其中在步骤(D-3)与步骤(D-4)之间还包括以下步骤：

(D-3')由式 X 化合物制备式 VIII 化合物



，

并且任选地将式 VIII 化合物用作步骤(D-3)的原料参与反应。

11. 权利要求 2-10 中任一项的方法，其中

步骤(D-2)在缚水剂的存在下进行，

所述缚水剂选自无水硫酸钠、无水硫酸镁、分子筛、氯化钙、硅胶及其混合物。

12. 权利要求 2-11 中任一项的方法，其中

步骤(D-3)包括使式 VIII 化合物与手性酸在溶剂中成盐析出后，经游离得到式 IX 化合物，

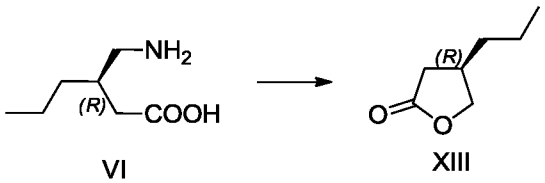
所述手性酸选自 L-酒石酸、L-二苯甲酰酒石酸、L-二对甲基苯甲酰酒石酸、L-樟脑磺酸、D-酒石酸、D-二苯甲酰酒石酸、D-二对甲基苯甲酰酒石酸、D-樟脑磺酸及其混合物。

13. 权利要求 2-12 中任一项的方法，其中

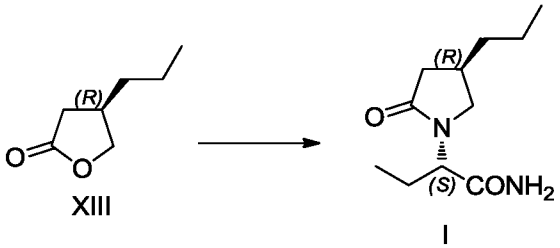
步骤(D-4)和/或步骤(D-5)在酸性条件下进行。

14. 权利要求 1 的方法，其中步骤(D)包括：

(D-i) 由式 VI 化合物制备式 XIII 化合物



(D-ii) 由式 XIII 化合物制备式 I 的布瓦西坦

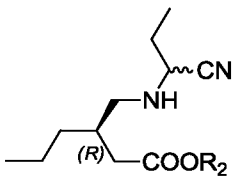


。

15. 权利要求 14 的方法，其中

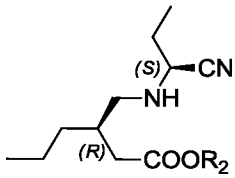
步骤(D-i)在重氮化试剂的存在下进行，所述重氮化试剂选自亚硝酸钠、亚硝酯、亚硝基铁氰化钠及其组合。

16. 一种用于制备式 I 的布瓦西坦的中间体，选自：



VIII

和

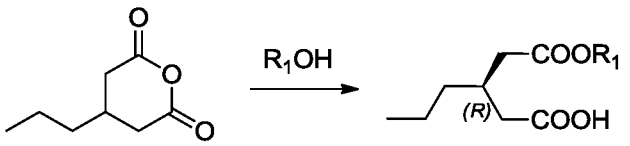


IX

其中 R_2 如权利要求 2-13 所定义。

17. 一种制备式 XIII 化合物的方法，该方法包括：

(a) 使式 R_1OH 的醇与式 III 化合物进行反应以制备式 IV 化合物



III IV

其中，R_1 为 C_{1-6} 烷基；

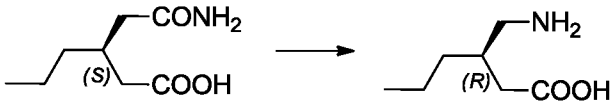
(b) 使式 IV 化合物进行氨解以制备式 V 化合物



IV V

；

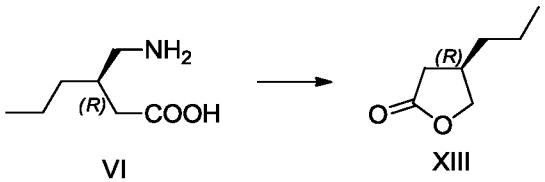
(c)由式 V 化合物制备式 VI 化合物



V VI

；和

(d) 由式 VI 化合物制备式 XIII 化合物



VI XIII

。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/105111

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 207/27(2006.01)i; A61K 31/4015(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D;A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CAPLUS (STN); 宣泰医药, 郭朋, 布瓦西坦, 布立西坦, 布瓦西坛, 癫痫, 开环, 氨解, 普瑞巴林, Brivaracetam, pyrrolidinyl 2d butanamide, epileptic, propyl 5w furan

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016075082 A1 (SANDOZ AG) 19 May 2016 (2016-05-19) description, pages 5, 6, 22 and 23	1, 3-9
Y	WO 2007139933 A2 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. et al.) 06 December 2007 (2007-12-06) description, pages 2 and 8, pages 22 and 23, embodiments 14, 17 and 19-21, and page 26, embodiment 31	1, 3-9
A	WO 2018042393 A1 (MICRO LABS LIMITED) 08 March 2018 (2018-03-08) description, pages 2-28	1-17
A	CN 107216276 A (ASTATECH (CHENGDU) BIOPHARMACEUTICAL CORP.) 29 September 2017 (2017-09-29) description, pages 1-8, and claim 1	1-17
A	WO 2017076737 A1 (UCB BIOPHARMA SPRL) 11 May 2017 (2017-05-11) description, pages 1-11	1-17
A	SATO, Makoto et al. "Psychotropic Agents. IV. Syntheses of β-Phenyl-γ-butyrolactone Derivatives." *Chem. Pharm. Bull,* Vol. 29, No. 10, 31 December 1981 (1981-12-31), pp. 2885-2892	14, 15, 17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 November 2019	**10 December 2019**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2019/105111

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2016075082 A1	19 May 2016	None	
WO 2007139933 A2	06 December 2007	IL 194874 D0	03 August 2009
		WO 2007139933 A3	17 April 2008
		EP 2019817 A2	04 February 2009
		US 2007293694 A1	20 December 2007
		KR 20080027880 A	28 March 2008
		TW 200815323 A	01 April 2008
		US 7462738 B2	09 December 2008
		CA 2649115 A1	06 December 2007
WO 2018042393 A1	08 March 2018	None	
CN 107216276 A	29 September 2017	None	
WO 2017076737 A1	11 May 2017	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2019/105111

A. 主题的分类

C07D 207/27(2006.01)i; A61K 31/4015(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D;A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CAPLUS(STN); 宣泰医药，郭朋，布瓦西坦，布立西坦，布瓦西坛，癫痫，开环，氨解，普瑞巴林，Brivaracetam, pyrrolidinyl 2d butanamide, epileptic, propyl 5w furan

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2016075082 A1 (SANDOZ AG) 2016年 5月 19日 (2016-05-19) 说明书第5-6，22-23页	1，3-9
Y	WO 2007139933 A2 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. 等) 2007年 12月 6日 (2007-12-06) 说明书第2，8页，第22-23页实施例14，17，19-21，第26页实施例31	1，3-9
A	WO 2018042393 A1 (MICRO LABS LTD.) 2018年 3月 8日 (2018-03-08) 说明书第2-28页	1-17
A	CN 107216276 A (爱斯特成都生物制药有限公司) 2017年 9月 29日 (2017-09-29) 说明书第1-8页，权利要求1	1-17
A	WO 2017076737 A1 (UCB BIOPHARMA SPRL) 2017年 5月 11日 (2017-05-11) 说明书第1-11页	1-17
A	SATO, Makoto 等. "Psychotropic Agents. IV. Syntheses of β-Phenyl-γ-butyrolactone Derivatives." Chem. Pharm. Bull, 第29卷，第10期，1981年 12月 31日 (1981-12-31)， 第2885-2892页	14，15，17

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"D" 申请人在国际申请中引证的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2019年 11月 27日	2019年 12月 10日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	郭晓赟
传真号 (86-10)62019451	电话号码 86-(10)-53962336

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/105111

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2016075082	A1	2016年 5月 19日	无			
WO	2007139933	A2	2007年 12月 6日	IL	194874	D0	2009年 8月 3日
				WO	2007139933	A3	2008年 4月 17日
				EP	2019817	A2	2009年 2月 4日
				US	2007293694	A1	2007年 12月 20日
				KR	20080027880	A	2008年 3月 28日
				TW	200815323	A	2008年 4月 1日
				US	7462738	B2	2008年 12月 9日
				CA	2649115	A1	2007年 12月 6日
WO	2018042393	A1	2018年 3月 8日	无			
CN	107216276	A	2017年 9月 29日	无			
WO	2017076737	A1	2017年 5月 11日	无			