

化合物及其在合成布瓦西坦(Brivaracetam)中间体及原料药中的用途 技术领域

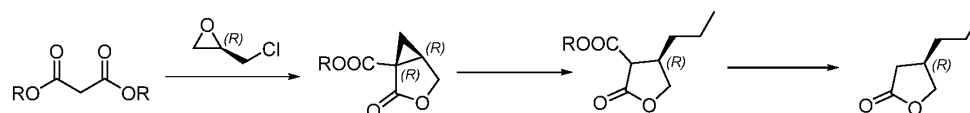
本发明涉及药物中间体合成领域，具体涉及到一类磺酰基取代的化合物及其合成，以及其用于合成布瓦西坦(Brivaracetam)中间体及原料药中的用途。所提供的信息仅意图于帮助读者进行理解。所提供的信息和所引用的参考文献都不是对本发明现有技术的承认。所引用的每一参考文献全部并入本文并可用于任何目的。

背景技术

布瓦西坦(Brivaracetam)属于第 3 代抗癫痫药物，是一种新型的突触囊泡蛋白 2A(SV2A) 高亲和性配体，同时对电压依赖性钠离子通道亦有一定的抑制作用。2016 年，布瓦西坦获得 FDA 批准用于治疗癫痫发作，研究结果表明布瓦西坦对于全身性癫痫发作具有较好的疗效。

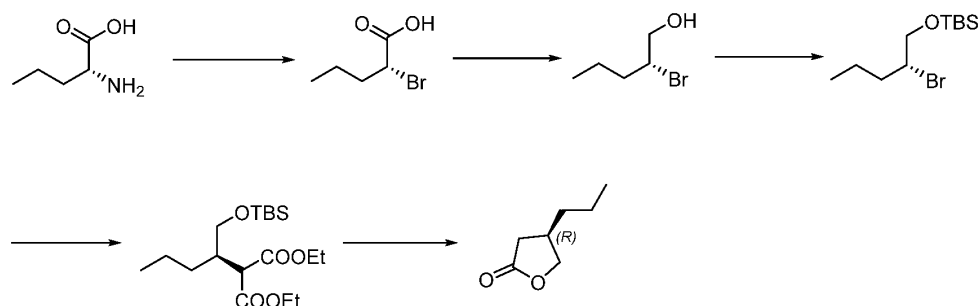
布瓦西坦的合成文献及专利报道了多条合成路线，其中以(R)-4-丙基-二氢呋喃-2-酮作为关键手性中间体的方法居多。综合查阅资料，发现目前具有产业化价值的路线有如下几条：

WO 2016191435 和 CN105646319 分别公开了利用廉价的 R-环氧氯丙烷作为手性源，与丙二酸二酯反应，生成的环丙基化物在乙基溴化镁的作用下开环，后脱羧得到(R)-4-丙基-二氢呋喃-2-酮，反应路线如下：



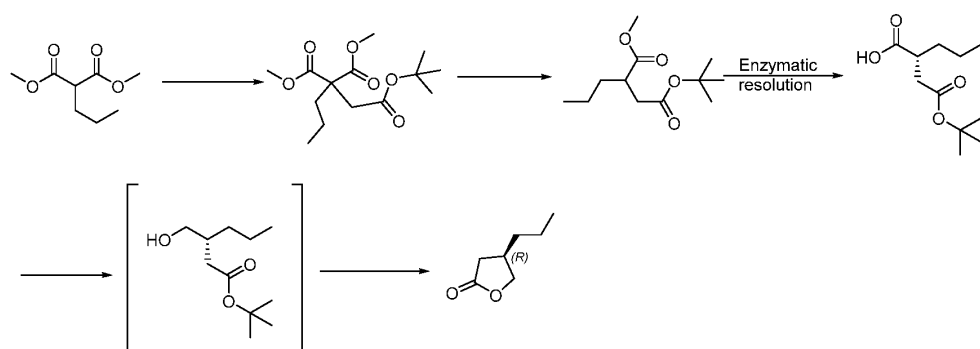
WO2016191435 利用丙二酸二乙酯作为原料，虽然原料廉价易得，但需要用到多次减压蒸馏，对设备要求较高。而 CN105646319 利用丙二酸二苯酯作为原料，虽然克服了此缺点，中间体可以通过结晶纯化，并且有紫外吸收，可以通过 HPLC 检测，但此原料成本较高。

CN105801530 利用 R-2-氨基戊酸(D-正缬氨酸)作为起始原料，经过重氮溴化，然后羧酸还原成醇，经硅基保护后与丙二酸二乙酯反应，后在酸性条件下脱羧关环得到产品，路线如下：



此路线多次用到柱层析，且 R-2-氨基戊酸非天然氨基酸，目前成本较高。

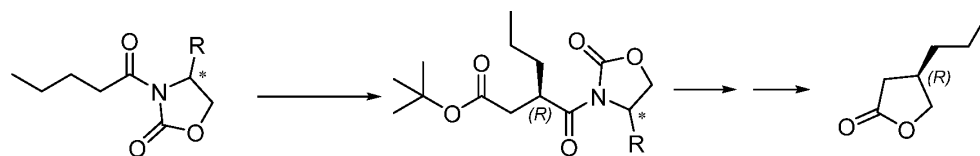
文献[Org. Process Res. Dev. 2016, 20, 1566–1575]报道了一种酶拆分的方法，路线如下：



5

此方法虽然中间体产率较高，不需要纯化，但用到酶拆分，总收率不高，且目前产能较小。

10 CN105837535 和 CN106008411 分别公开了利用手性恶唑啉酮作为手性辅助试剂合成(R)-4-丙基-二氢呋喃-2-酮的方法，路线如下：



此路线需要用到超低温反应，对设备要求较高，且多步中间体为油状物，无法通过结晶纯化或需柱层析纯化。

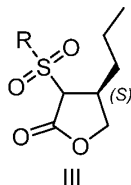
15 综合以上已知的合成方法，大部分所包括的中间体没有紫外吸收，且多为液体，提纯困难，检测及质量控制困难，或者合成成本较高，或者需要通过特殊设

备来完成异构体柱层析来分离纯化，都不适合大规模工业化生产。为了克服已报道路线中存在的问题，本发明的目的是提供一种 3-磺酰基取代 4-丙基-二氢呋喃-2-酮的制备方法，并用于合成布瓦西坦(Brivaracetam)中间体(R)-4-丙基-二氢呋喃-2-酮及原料药中的用途。该方法实现了创造性的突破，其合成路线短、原料易得、工艺简单，中间体的检测和质量控制简便易行，与现有的合成工艺对比，有非常明显的成本优势和工艺优势，非常适合于布瓦西坦(Brivaracetam)原料药的工业生产。

发明内容

本发明提供一种如式 III 的化合物，该化合物可应用于制备布瓦西坦 (Brivaracetam)原料药。

一种化合物，所述化合物具有式 III 的结构：

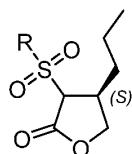


其中，R 选自任意取代或未取代的 C₁-C₅ 烷基、任意取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基或任意取代或未取代的 5-12 元杂芳基。

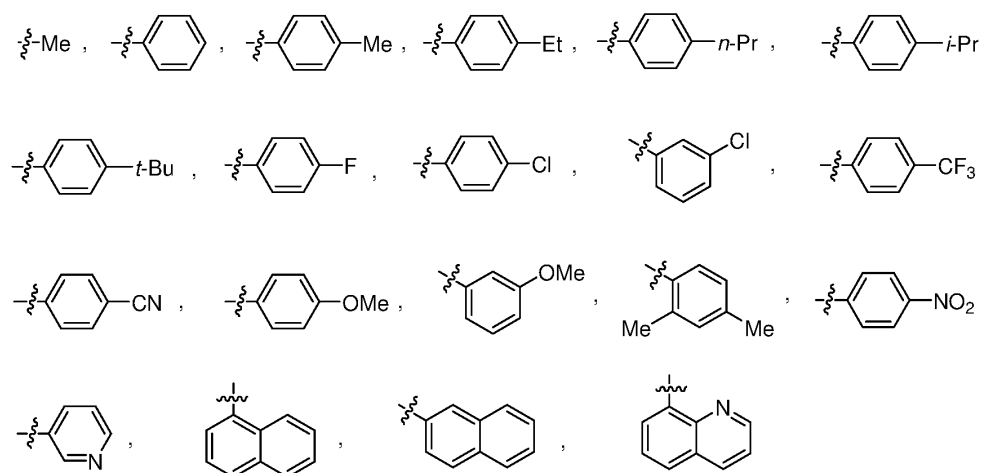
在任意的和所有的实施方式中，取代基可以选自所列出的供选择项目的子集合。例如，在一些实施方式中，R 选自任意取代或未取代的苯基、任意取代或未取代的萘基、任意取代或未取代的吡啶基或喹啉基；在进一步的一些实施方式中，R 选自任意取代或未取代的苯基。

在一些实施方式中，R 选自任意取代或未取代的苯基、任意取代或未取代的萘基、任意取代或未取代的吡啶基或喹啉基，R 上的氢可以被一个或多个 R³ 取代，R³ 选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、硝基、氰基。在进一步的一些实施方式中，R 选自任意取代或未取代的苯基，R 上的氢可以被一个或多个 R³ 取代，R³ 选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、硝基、氰基。

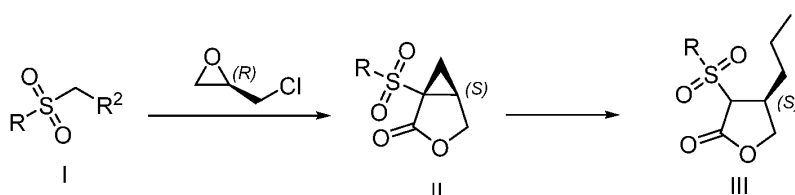
更具体地，本发明的优选化合物选自下列化合物中的任意一个：



其中, R 为:



本申请提供一种制备式 III 化合物的方法, 所述方法包括如下步骤:



5

其中, R 选自任意取代或未取代的 C₁-C₅ 烷基、任意取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基或任意取代或未取代的 5-12 元杂芳基; R² 选自氰基或酯基。

在一些具体实施方式中, R 选自任意取代或未取代的 C₁-C₅ 烷基、任意取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基或任意取代或未取代的 5-12 元杂芳基; R² 选自氰基、
 10 C(O)OCH₃、C(O)OCH₂CH₃ 或 C(O)OC(CH₃)₃; 在进一步的一些具体实施方式中, R 选自取代或未取代的 C₁-C₅ 烷基、任意取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基或任意取代或未取代的 5-12 元杂芳基, R² 选自氰基。

在一些具体实施方式中, R 选自任意取代或未取代的苯基、任意取代或未取代的萘基、任意取代或未取代的吡啶基或喹啉基, R² 选自氰基、C(O)OCH₃、
 15 C(O)OCH₂CH₃ 或 C(O)OC(CH₃)₃; 在进一步的一些具体实施方式中, R 选自任意

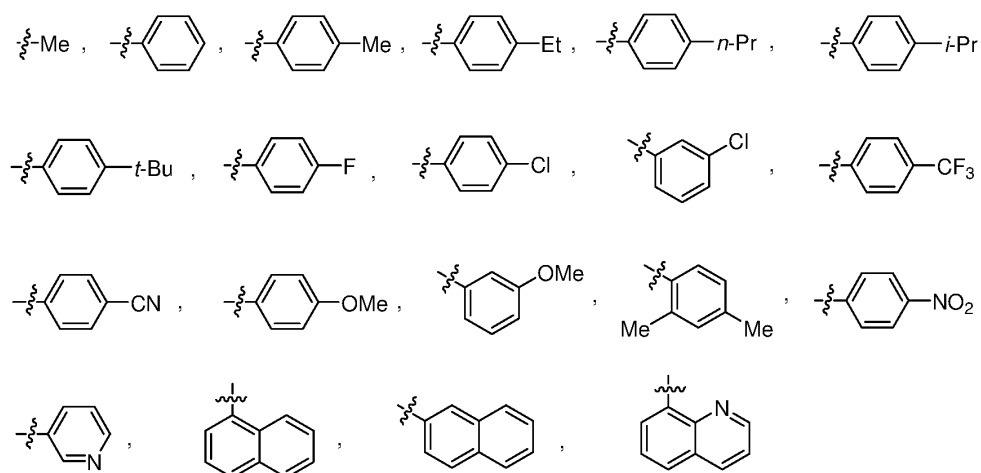
取代或未取代的苯基、任意取代或未取代的萘基、任意取代或未取代的吡啶基或喹啉基， R^2 选自氰基。

在一些具体实施方式中， R 选自任意取代或未取代的苯基， R^2 选自氰基、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)OC(CH_3)_3$ ；在进一步的一些具体实施方式中，
5 R 选自任意取代或未取代的苯基， R^2 选自氰基。

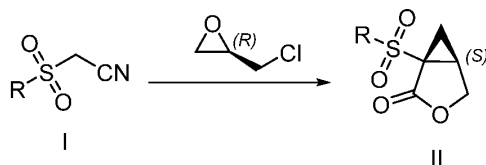
在一些实施方式中， R 选自任意取代或未取代的苯基、任意取代或未取代的萘基、任意取代或未取代的吡啶基或喹啉基， R 上的氢可以被一个或多个 R^3 取代， R^3 选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、硝基、氰基； R^2 选自氰基、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$ 。在进一步的一些实施方式中，
10 R 选自任意取代或未取代的苯基、任意取代或未取代的萘基、任意取代或未取代的吡啶基或喹啉基， R 上的氢可以被一个或多个 R^3 取代， R^3 选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、硝基、氰基； R^2 选自氰基。

在进一步的一些具体实施方式中， R 选自任意取代或未取代的苯基，且 R 可以被一个或多个 R^3 取代，其中 R^3 选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、硝基、氰基； R^2 选自氰基、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)OC(CH_3)_3$ 。在更进一步的一些具体实施方式中， R 选自任意取代或未取代的苯基，且 R 可以被一个或多个 R^3 取代，其中 R^3 选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基，三氟甲基、甲氧基、硝基、氰基； R^2 选自氰基。
15

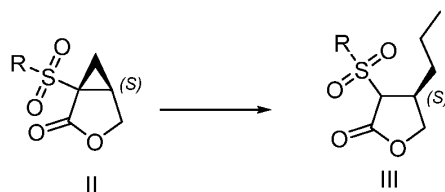
更具体地，本发明用于制备 III 的优选化合物 R 选自下列化合物中的任意一个：
20



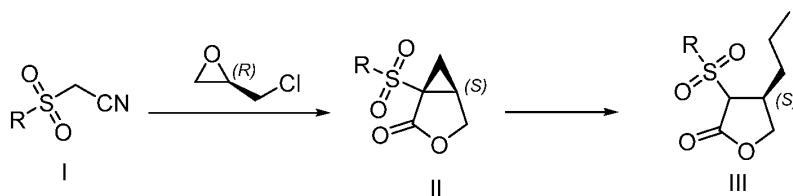
R^2 选自氰基、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、 $C(O)OC(CH_3)_3$ ，优选自氰基。在一些具体的实施方式中，相应的优选化合物 III 的合成方法，包括如下步骤：



5 在另一些具体的实施方式中，相应的优选化合物 III 的合成方法，包括如下步骤：



更具体地，在一些具体的实施方式中，相应的优选化合物 III 的合成方法，包括如下步骤：



10

本领域的技术人员还将理解的是，根据以上所述的合成路线，本领域的技术人员完全能够根据其技术常识及常规技术手段，通过合理选择本领域已知的原料

及合成方法来获得所需要的产物。

在一个具体实施方式中，各反应步骤的反应条件可以是：

由式 I 化合物制备式 II 化合物：

在碱 (a) 的作用下，使式 I 化合物与 R-环氧氯丙烷在溶剂中反应，后经过
5 酸或碱 (b) 处理制备式 II 化合物。

更具体地，在一些实施方式中，碱 (a) 为甲醇钠、甲醇钾、甲醇镁、乙醇钠，乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯的一种或者多种。

在一些实施方式中，碱 (a) 为甲醇钠、甲醇钾、甲醇镁、乙醇钠，乙醇钾、
10 叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯的一种或者多种；酸选自乙酸、丙酸、柠檬酸、盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、甲磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸的一种或者多种。

在进一步的一些实施方式中，碱 (a) 为甲醇钠、甲醇钾、甲醇镁、乙醇钠，乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯
15 的一种或者多种；酸选自乙酸、丙酸、盐酸、硫酸中的一种或者多种。

在更进一步的一些实施方式中，碱 (a) 为甲醇钠、甲醇钾、甲醇镁、乙醇钠，乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯的一种或者多种；酸选自乙酸、丙酸、盐酸、硫酸中的一种或者多种；碱 (b)
为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠的一种或者多种。

在再更进一步的一些实施方式中，碱 (a) 为甲醇钠、甲醇钾、甲醇镁、乙醇钠，乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯的一种或者多种；酸选自乙酸、丙酸、盐酸、硫酸中的一种或者多种；碱
20 (b) 为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠的一种或者多种；溶剂选自水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙腈、甲苯、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或 N-甲基吡咯烷酮中
25 的一种或者多种。

在一些优选地具体的实施方式中，碱 (a) 为甲醇钠、甲醇钾、甲醇镁、乙醇钠，乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或

碳酸铯的一种或者多种，碱（a）的当量为 1-10 之间；酸选自乙酸、丙酸、盐酸、硫酸中的一种或者多种；碱（b）为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠的一种或者多种；溶剂选自水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙腈、甲苯、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或 N-甲基吡咯烷酮中的一种或者多种。

在一些更优选地具体的实施方式中，碱（a）为甲醇钠、甲醇钾、甲醇镁、乙醇钠，乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯的一种或者多种，碱（a）的当量为 1-10 之间；R-环氧氯丙烷的当量为 0.1-5 之间；酸选自乙酸、丙酸、盐酸、硫酸中的一种或者多种；碱（b）为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠的一种或者多种；溶剂选自水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙腈、甲苯、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或 N-甲基吡咯烷酮中的一种或者多种。

在一些更具体的实施方式中，由式 I 化合物制备 III 的优选化合物：

在碱（a）的作用下，使式 I 化合物与 R-环氧氯丙烷在溶剂中反应，后经过酸或碱（b）处理制备式 II 化合物。所述碱（a）为甲醇钠、甲醇钾、甲醇镁、乙醇钠，乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯的一种或者多种；碱（a）的当量为 1-10 之间；R-环氧氯丙烷的当量为 0.1-5 之间；所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙腈、甲苯、二甲亚砜或 N,N-二甲基甲酰胺中的一种或者多种；所述酸选自乙酸、丙酸、盐酸、硫酸中的一种或者多种；所述碱（b）为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠的一种或者多种。

由式 II 化合物制备式 III 化合物：

在非质子有机溶剂中，使式 II 化合物与乙基金属试剂反应制备式 III 化合物。

在一些实施方式中，乙基金属试剂包括乙基溴化镁、乙基氯化镁、二乙基锌、乙基锂或二乙基铅。

在进一步的一些实施方式中，乙基金属试剂包括乙基溴化镁、乙基氯化镁、二乙基锌、乙基锂或二乙基铅；乙基金属试剂与碘化亚铜、氰化亚铜或无水氯化

锌联合使用。

在更进一步的一些实施方式中，乙基金属试剂包括乙基溴化镁、乙基氯化镁、二乙基锌、乙基锂或二乙基铅；乙基金属试剂与碘化亚铜、氰化亚铜或无水氯化锌联合使用；非质子有机溶剂包括四氢呋喃（THF）、甲基四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、乙醚或甲基叔丁基醚。

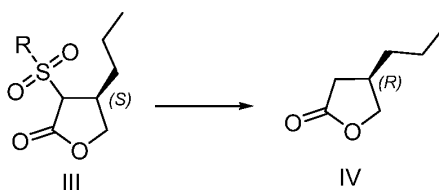
在再更进一步的一些实施方式中，乙基金属试剂包括乙基溴化镁、乙基氯化镁、二乙基锌、乙基锂或二乙基铅，其使用摩尔当量在 1-5 之间；乙基金属试剂与碘化亚铜、氰化亚铜或无水氯化锌联合使用；非质子有机溶剂包括四氢呋喃（THF）、甲基四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、乙醚或甲基叔丁基醚。

在一些优选地具体的实施方式中，乙基金属试剂包括乙基溴化镁、乙基氯化镁、二乙基锌、乙基锂或二乙基铅，其使用摩尔当量在 1-5 之间；乙基金属试剂与碘化亚铜、氰化亚铜或无水氯化锌联合使用，且使用摩尔当量在 0.01-2 之间；非质子有机溶剂包括四氢呋喃（THF）、甲基四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、乙醚或甲基叔丁基醚。

在进一步的具体实施方式中，由式 II 化合物制备 III 的优选化合物：

在非质子有机溶剂中，使式 II 化合物与乙基金属试剂及碘化亚铜、氰化亚铜或无水氯化锌联合使用反应制备式 III 化合物；其中非质子有机溶剂包括四氢呋喃（THF）、甲基四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、乙醚或甲基叔丁基醚；乙基金属试剂包括乙基溴化镁、乙基氯化镁、二乙基锌、乙基锂或二乙基铅，其使用摩尔当量在 1-5 之间；碘化亚铜、氰化亚铜或无水氯化锌的使用摩尔当量在 0.01-2 之间。

式 III 的化合物可以用于制备布瓦西坦(Brivaracetam)关键中间体式 IV 所述的化合物，反应路线如下：



在一个具体实施方式中，此反应步骤的反应条件可以是：在有机溶剂中，通

过还原剂脱除式 III 化合物上的磺酰基制备式 IV 化合物。

在一些实施方式中，有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种，或与水的混合溶剂。

- 5 在进一步的一些实施方式中，有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种，或与水的混合溶剂；还原试剂选自活泼金属及其盐、氢化锡或过度金属。

- 在更进一步的一些实施方式中，有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种，或与水的混合溶剂；还原试剂选自 Mg、Ca、Al、Zn、Ni、Sm、SmI₂。
- 10

在一些具体地实施方式中，有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种，或与水的混合溶剂；还原试剂选自活泼金属及其盐、氢化锡或过度金属；还原试剂与 Hg、I₂、路易斯酸或碱中的一种或者更多种联合使用。

- 15 在进一步的一些具体地实施方式中，有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种，或与水的混合溶剂；还原试剂选自 Mg、Ca、Al、Zn、Ni、Sm、SmI₂；还原试剂与 Hg、I₂、路易斯酸或碱中的一种或者更多种联合使用。

- 在更进一步的一些具体地实施方式中，有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种，或与水的混合溶剂；还原试剂选自活泼金属及其盐、氢化锡或过度金属；还原试剂与 Hg、I₂、路易斯酸或碱中的一种或者更多种联合使用，其中所述的路易斯酸选自盐酸、氯化铵、三甲基氯硅烷、四氯化钛、氯化镍、溴化镍、碘化镍、乙酸、丙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、柠檬酸等。
- 20

- 25 在再更进一步的一些具体地实施方式中，有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种，或与水的混合溶剂；还原试剂选自 Mg、Ca、Al、Zn、Ni、Sm、SmI₂；还原试剂与 Hg、I₂、路易斯酸或碱中的一种或者更多种联合使用，其中所述的路易斯酸选自盐酸、氯化铵、三甲基氯硅烷、四氯化钛、氯化镍、溴化镍、碘化镍、乙酸、丙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、柠檬酸等。
- 30

在更进一步的一些具体地实施方式中，有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种，或与水的混合溶剂；还原试剂选自活泼金属及其盐、氢化锡或过度金属；还原试剂与 Hg、I₂、路易斯酸或碱中的一种或者更多种联合使用，
5 其中所述的路易斯酸选自盐酸、氯化铵、三甲基氯硅烷、四氯化钛、氯化镍、溴化镍、碘化镍、乙酸、丙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、柠檬酸等，所述的路易斯碱包括氨、甲基溴化镁、四甲基乙二胺、乙酸钠、乙酸钾等。

在再更进一步的一些具体地实施方式中，有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的
10 一种或者更多种，或与水的混合溶剂；还原试剂选自 Mg、Ca、Al、Zn、Ni、Sm、SmI₂；还原试剂与 Hg、I₂、路易斯酸或碱中的一种或者更多种联合使用，其中所述的路易斯酸选自盐酸、氯化铵、三甲基氯硅烷、四氯化钛、氯化镍、溴化镍、碘化镍、乙酸、丙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、柠檬酸等，所述的路易斯碱包括氨、甲基溴化镁、四甲基乙二胺、乙酸钠、乙酸钾等。

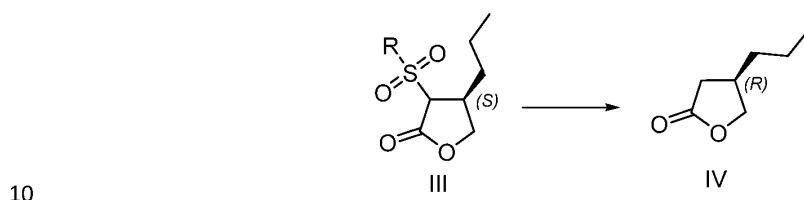
15 在更进一步的一些具体地实施方式中，有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种，或与水的混合溶剂；还原试剂选自活泼金属及其盐、氢化锡或过度金属，其使用摩尔当量在 1-30 之间；还原试剂与 Hg、I₂、路易斯酸或碱中的一种或者更多种联合使用，其中所述的路易斯酸选自盐酸、氯化铵、三甲基氯
20 硅烷、四氯化钛、氯化镍、溴化镍、碘化镍、乙酸、丙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、柠檬酸等，所述的路易斯碱包括氨、甲基溴化镁、四甲基乙二胺、乙酸钠、乙酸钾等。

在再更进一步的一些具体地实施方式中，有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的
25 一种或者更多种，或与水的混合溶剂；还原试剂选自 Mg、Ca、Al、Zn、Ni、Sm、SmI₂，其使用摩尔当量在 1-30 之间；还原试剂与 Hg、I₂、路易斯酸或碱中的一种或者更多种联合使用，其中所述的路易斯酸选自盐酸、氯化铵、三甲基氯硅烷、四氯化钛、氯化镍、溴化镍、碘化镍、乙酸、丙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、柠檬酸等，所述的路易斯碱包括氨、甲基溴化镁、四甲基乙二胺、乙酸钠、
30 乙酸钾等。

更具体地，在一些优选地具体的实施方式中，由式 III 化合物制备式 IV：

在有机溶剂中，通过还原剂脱除式 III 化合物上的磺酰基制备式 IV 化合物；其中有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种，或与水的混合溶剂；
 5 所述的还原剂为 Mg，其使用摩尔当量在 1-30 之间，且此还原剂与盐酸、三甲基氯硅烷、氯化镍、溴化镍、碘化镍、乙酸、丙酸、甲基溴化镁、四甲基乙二胺、乙酸钠或乙酸钾中的一种或多种联合使用。

更具体地，在一些更优选地具体的实施方式中，由优选地式 III 化合物制备式 IV：



在有机溶剂中，通过还原剂脱除式 III 化合物上的磺酰基制备式 IV 化合物；其中所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种，或与水的混合溶剂；所述的还原剂为 Mg，其使用摩尔当量在 1-30 之间，且此还原剂与盐
 15 酸、三甲基氯硅烷、氯化镍、溴化镍、碘化镍、乙酸、丙酸、甲基溴化镁、四甲基乙二胺、乙酸钠或乙酸钾中的一种或多种联合使用。

借由上述方案，与现有技术相比，本发明具有以下优点：本发明提供了一种 3-磺酰基取代 4-丙基-二氢呋喃-2-酮的制备方法，并用于合成布瓦西坦 (Brivaracetam) 中间体(R)-4-丙基-二氢呋喃-2-酮及原料药。该方法合成路线短、原料
 20 料易得、中间体可结晶，整体工艺简单、可操作性强，适合于工业生产。

定义

除非另有述及，否则于本专利说明书与权利要求中使用的下述术语具有下文所讨论的意义。在本部分中定义的变量，例如 R，仅供此部分内参考，并非意谓具有如可使用于此定义部分外的相同意义。再者，此处定义的许多基团可选择性
 25 地被取代。在此定义部分中典型取代基的清单是作为举例，并非意欲限制本专利说明书与权利要求书中别处所定义的取代基。

“ $\text{---}\overset{\text{X}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}\text{---}$ ”表示取代基的连接部位。

$\text{C}_m\text{-C}_n$ 是指所含的碳原子从 $m\text{-}n$ 个。

“烷基”是指饱和脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子，优选为 1 至 12 个碳原子，更优选为 1 至 8 个碳原子，或 1 至 6 个碳原子，或 1 至 4 个碳原子的直链与支链基团。“低级烷基”特别指具有 1 至 4 个碳原子的烷基。烷基的实例包括甲基、三氟甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基等。烷基可为被取代或未被取代。典型取代基包括环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基、芳基硫基、氰基、卤代基、羰基、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰胺基、C-羧基、O-羧基、硝基、硅烷基、氨基及 $\text{-NR}^x\text{R}^y$ ，其中 R^x 与 R^y 独立选自包括氢、烷基、环烷基、芳基、羰基、乙酰基、磺酰基、三氟甲烷磺酰基及合并的 5-或 6-元杂环基环。

“芳基”是指 6 至 12 个碳原子的全碳单环状或稠合环多环基团，具有完整共扼 π -电子系统。芳基的实例是但不限于苯基、萘基及蒽基。芳基可为被取代或未被取代。典型取代基包括卤代基、三卤代甲基、烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基、芳基硫基、氰基、硝基、羰基、硫代羰基、C-羧基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰胺基、亚磺酰基、磺酰基、氨基及 $\text{-NR}^x\text{R}^y$ 。

“杂芳基”是指 5 至 12 个环原子的单环状或稠合环，含有一、二、三或四个选自 N, O 及 S 的环杂原子，其余环原子为 C，且此外，具有完整共扼 π -电子系统。未被取代杂芳基的实例是但不限于吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、恶唑、噻唑、吡唑、吡啶、嘧啶、喹啉、异喹啉、嘌呤、四唑，三嗪及咔唑。杂芳基可为被取代或未被取代。典型取代基包括卤代基、三卤代甲基、烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基、芳基硫基、氰基、硝基、羰基、硫代羰基、C-羧基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰胺基、亚磺酰基、磺酰基、氨基及 $\text{-NR}^x\text{R}^y$ 。

“氰基”是指 $\text{-C}\equiv\text{N}$ 基团。

“硝基”是指 -NO_2 基团。

术语“杂原子”是指除了碳或氢以外的原子。杂原子通常独立地选自氧、硫、氮、硅和磷，但不限于这些原子。在其中存在两个或更多杂原子的实施方式中，所述两个或更多杂原子可以是彼此全都相同、或两个或多个杂原子的一些或全都可以是彼此不相同。

5 术语“任意取代的”或“取代的”是指所提及的基团可以被一个或多个基团取代，所述基团各自并且独立地选自烷基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷、芳基砷、氰基、卤素、羧基、硝基、卤代烷基、卤代烷基、氨基包括单氨基和二取代氨基和其被保护的衍生物。

10 本文中，当一个化合物的化学结构式和化学名称有分歧或疑义时，以化学结构式确切定义此化合物。本文所描述的化合物有可能含有一个或多个手性中心，和/或者双键以及诸如此类的结构，也可能存在立体异构体，包括双键的异构体(比如几何异构体)、旋光对映异构体或者非对映异构体。相应的，在本文描述范围内的任意化学结构，无论是部分或整体结构中含有上述类似结构，都包括了此化
15 合物的所有可能的对映异构体和非对映异构体，其中也包括了单纯的任一种立体异构体(如单纯的几何异构体、单纯的对映异构体或者单纯的非对映异构体)以及这些异构体的任意一种混合物。这些消旋异构体和立体异构体的混合物由本领域技术人员利用不同的分离技术或手性分子合成的方法也可进一步被拆分成其组成成分的对映异构体或立体异构体。

20 结构式 III 的化合物包含了，但并不仅限于，这些化合物的光学异构体、消旋体和/或其他的混合物。上述情况下，其中单一的对映异构体或非对映异构体，如有旋光的异构体，可以用不对称合成的方法或消旋体拆分的方法获得。消旋体的拆分可用不同的方法实现，如常规的用助拆分的试剂重结晶，或用色谱方法，如用手性高压液相色谱(HPLC)。另外，结构式 III 的化合物也包含了带双键的顺
25 式和/或反式的异构体。结构式 III 所示的化合物中，存在互变异构体(tautomers)的，本发明也包含了这些化合物的所有互变异构体(tautomeric forms)。

具体实施方式

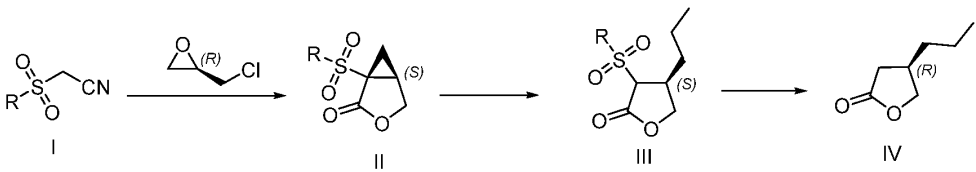
本发明用包括但并不仅限于以下实施例来进一步阐述本发明所描述的化合

物的制备。

下述实施例仅用于说明本发明的具体实施方式，可以使本专业技术人员更加全面地理解本发明，但不以任何方式限制本发明。本发明的具体实施方式中，未作特别说明的技术手段或方法等为本技术领域的常规技术手段或方法等。

5 在以下实施例中所使用的化学试剂均为市购的化学试剂。

在本发明的示例性实施方式中，式 III 的合成及其用于制备布瓦西坦 (Brivaracetam) 关键中间体 (R)-4-丙基-二氢呋喃-2-酮的路线如下：



10

在上述合成路线中，本领域技术人员还可以对上述合成路线做出改变，例如根据需要改变具体的反应条件或对某一步或几步的合成路线做出调整等，这些未脱离本发明的实质内容所做出的改变均在本申请的保护范围内。

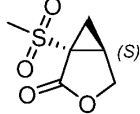
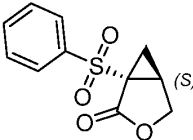
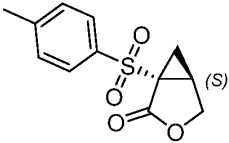
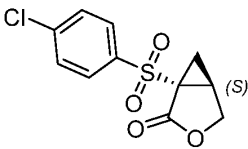
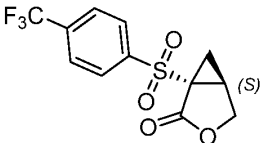
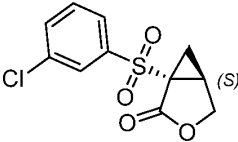
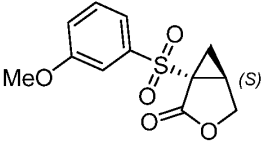
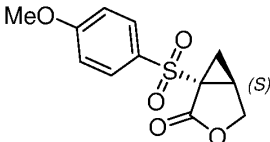
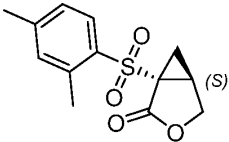
实施例 1 制备化合物 II

15 向具有机械搅拌功能的 100mL 三口瓶中加入化合物 I (5.1mmol)，30mL 甲醇，室温搅拌。分批加入甲醇钠 (1.10 g, 20.4mmol)，升温至 35-40°C，搅拌 10 分钟。温度降至 20-25 °C，加入 R-环氧氯丙烷 (0.71g, 0.97mmol)，约 10 分钟加完。内温升至 50-55 °C，搅拌 4h。加入 5ml 水与 5ml 乙酸混合溶剂，搅拌 15h。反应液加入 20mL 水及 30mL 二氯甲烷萃取，水相再用二氯甲烷 (30ml*2)

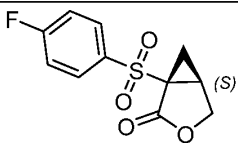
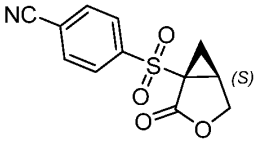
20 萃取，合并有机相。用饱和碳酸氢钠溶液洗两次 (15mL*2)，有机相用无水硫酸钠干燥，减压除去大部分溶剂，乙醇结晶或者柱层析纯化，得到化合物 II，如表一所示。

表一

化合物 序号	化合物结构	化合物名称	MS [M+1]
-----------	-------	-------	-------------

II-1		(1R,5S)-1-(methylsulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	177
II-2		(1R,5S)-1-(phenylsulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	239
II-3		(1R,5S)-1-tosyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	253
II-4		(1R,5S)-1-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	273
II-5		(1R,5S)-1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	307
II-6		(1R,5S)-1-((3-chlorophenyl)sulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	273
II-7		(1R,5S)-1-((3-methoxyphenyl)sulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	269
II-8		(1R,5S)-1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	269
II-9		(1R,5S)-1-((2,4-dimethylphenyl)sulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	267

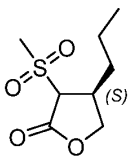
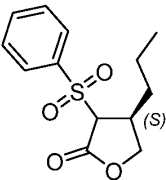
II-10		(1R,5S)-1-((4-(tert-butyl)phenyl)sulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	295
II-11		(1R,5S)-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	284
II-12		(1R,5S)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	240
II-13		(1R,5S)-1-(naphthalen-1-ylsulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	289
II-14		(1R,5S)-1-(naphthalen-2-ylsulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	289
II-15		(1R,5S)-1-(quinolin-8-ylsulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	290
II-16		(1R,5S)-1-((4-ethylphenyl)sulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	267
II-17		(1R,5S)-1-((4-propylphenyl)sulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	281
II-18		(1R,5S)-1-((4-isopropylphenyl)sulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	281

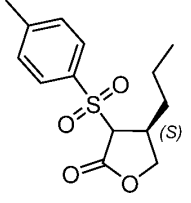
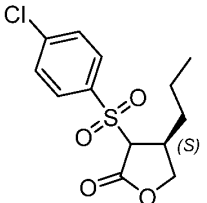
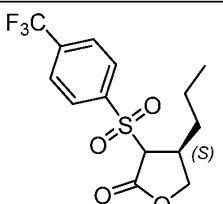
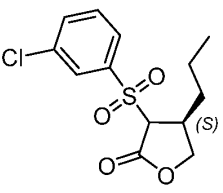
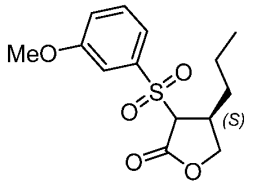
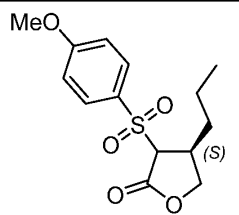
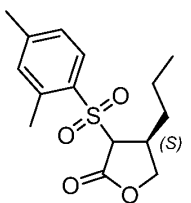
II-19		(1R,5S)-1-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one	257
II-20		4-(((1R,5S)-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)sulfonyl)benzonitrile	264

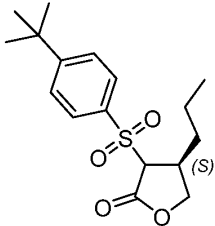
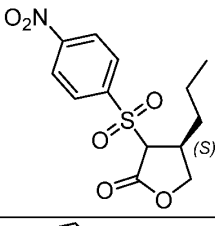
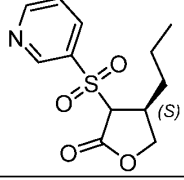
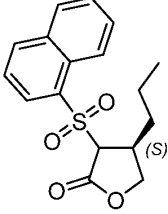
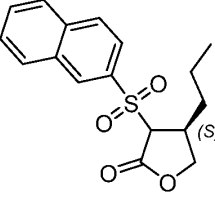
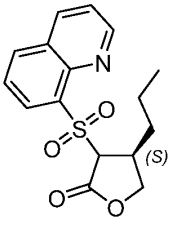
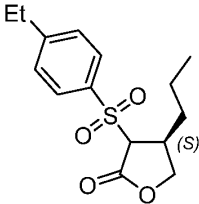
实施例 2 制备化合物 III

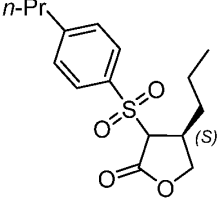
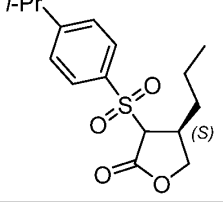
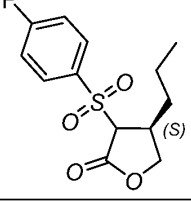
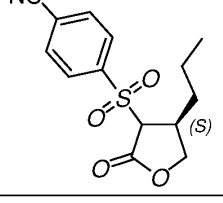
向具有机械搅拌功能的 100mL 三口瓶中加入四氢呋喃 (10ml) 及碘化亚铜 (224mg, 1.18mmol), 降温至 -45°C-50°C, 滴加乙基氯化镁 (2.1ml, 4.2mmol), 约 1h 滴加完毕。后升温至 -5°C 继续搅拌 1h, 然后滴加化合物 II (1.49mmol) 的四氢呋喃 (5ml) 溶液, 维持温度 -5~-10°C, 45min 滴加完。15min 后, 慢慢加入饱和氯化铵水溶液 (5ml), 再加入 MTBE(5ml), 搅拌 2.5h。静置分层, 收集有机相, 水相再用 10mlMTBE 萃取一次, 合并有机相, 水洗 (10ml*2), 饱和食盐水洗一遍 (10ml), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 加入适量体积的乙醇混匀, 再次浓缩。粗品乙醇打浆或者柱层析纯化。真空干燥至恒重, 得化合物 III, 如表二所示。

表二

化合物序号	化合物结构	化合物名称	MS [M+1]
III-1		(4S)-3-(methylsulfonyl)-4-propyldihydrofuran-2(3H)-one	207
III-2		(4S)-3-(phenylsulfonyl)-4-propyldihydrofuran-2(3H)-one	269

III-3		(4S)-4-propyl-3-tosyldihydrofuran-2(3H)-one	283
III-4		(4S)-3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-4-propyldihydrofuran-2(3H)-one	303
III-5		(4S)-4-propyl-3-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)dihydrofuran-2(3H)-one	337
III-6		(4S)-3-((3-chlorophenyl)sulfonyl)-4-propyldihydrofuran-2(3H)-one	303
III-7		(4S)-3-((3-methoxyphenyl)sulfonyl)-4-propyldihydrofuran-2(3H)-one	299
III-8		(4S)-3-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-4-propyldihydrofuran-2(3H)-one	299
III-9		(4S)-3-((2,4-dimethylphenyl)sulfonyl)-4-propyldihydrofuran-2(3H)-one	297

III-10		(4S)-3-((4-(tert-butyl)phenyl)sulfonyl)-4-propyldihydrofuran-2(3H)-one	325
III-11		(4S)-3-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-4-propyldihydrofuran-2(3H)-one	314
III-12		(4S)-4-propyl-3-(pyridin-3-ylsulfonyl)dihydrofuran-2(3H)-one	270
III-13		(4S)-3-(naphthalen-1-ylsulfonyl)-4-propyldihydrofuran-2(3H)-one	319
III-14		(4S)-3-(naphthalen-2-ylsulfonyl)-4-propyldihydrofuran-2(3H)-one	319
III-15		(4S)-4-propyl-3-(quinolin-8-ylsulfonyl)dihydrofuran-2(3H)-one	320
III-16		(4S)-3-((4-ethylphenyl)sulfonyl)-4-propyldihydrofuran-2(3H)-one	297

III-17		(4S)-4-propyl-3-((4-propylphenyl)sulfonyl)tetrahydrofuran-2(3H)-one	311
III-18		(4S)-3-((4-isopropylphenyl)sulfonyl)-4-propyltetrahydrofuran-2(3H)-one	311
III-19		(4S)-3-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-4-propyltetrahydrofuran-2(3H)-one	287
III-20		4-(((4S)-2-oxo-4-propyltetrahydrofuran-3-yl)sulfonyl)benzonitrile	294

实施例 3 II-2 的制备

在反应瓶中加入苯磺酰乙腈(500mg, 2.8mmol), 氢氧化钠(276mg, 6.9mmol), 四正丁基硫酸氢胺(50mg)于甲苯/水(v/v, 5/5mL)中, 搅拌 15min 后加入 R-环氧氯丙烷 (381mg, 4.1mmol), 100℃搅拌 1h。后加入 1ml 浓盐酸继续搅拌 3h, 加入 10mL 二氯甲烷稀释, 分出有机层, 干燥, 浓缩。产品柱层析提纯, 得白色固体, 收率 25.7%。

实施例 4 II-2 的制备

向具有机械搅拌功能的 5.0L 三口瓶中加入苯磺酰乙腈 (92.4 g, 0.51mol), 乙醇钠 (436.0g, 20%的乙醇溶液), 15~20 °C 下搅拌 30 分钟。滴加 R-环氧氯丙烷 (70.7g, 0.97mol), 约 10 分钟加完。内温升至 50-55 °C, 反应约 1h, 浓缩, 加入 1.0L 甲基叔丁基醚, 0.5L 水, 51g 氢氧化钠, 搅拌 1h, 分层, 收集水相。水相浓酸调 PH~1, 50°C 搅拌 15h。水相用甲基叔丁基醚 (300mL*3) 萃取,

收集有机相。有机相依次用 0.5L 饱和碳酸氢钠，0.5L 水洗一遍。浓缩，残余物加入 400ml 乙醇结晶，抽滤得到固体 56.7g 化合物 II-2，收率：46.7%。

实施例 5 II-3 的制备

向具有机械搅拌功能的 2.0L 三口瓶中加入对甲苯磺酰乙腈（100.0 g，
5 0.51mol），乙醇钠（436.0g，20%的乙醇溶液），20 °C 下搅拌 30 分钟。加入 R-环氧氯丙烷（70.7g，0.97mol），约 10 分钟加完。内温升至 50-55 °C，反应 1h，浓缩，加入 1.0L 甲基叔丁基醚，0.5L 水，51g 氢氧化钠，搅拌 1h，分层，收集水相。水相浓酸调 PH~1，50°C 搅拌 6h。水相用甲基叔丁基醚（300mL*3）萃取，收集有机相。有机相依次用 0.5L 饱和碳酸氢钠，0.5L 水洗一遍。浓缩，
10 残余物加入 400ml 甲醇结晶，抽滤得到固体 64.5g 化合物 II-3，收率：50.2%。

实施例 6 III-2 的制备

向具有机械搅拌功能的 2.0L 三口瓶中加入 100ml 四氢呋喃及碘化亚铜
（22.4g，117.8mmol），降温至-45 °C-50 °C，滴加乙基溴化镁（185ml，370.0mmol），
约 1h 滴加完毕。继续搅拌 1h，温度升至-15°C，滴加化合物 II-2 的四氢呋喃溶液
15 （39.9g 溶于 240ml 四氢呋喃），约 1h 滴加完毕。温度维持在-15 °C 搅拌 2h，加入饱和氯化铵水溶液（400ml），再加入乙酸乙酯(400ml)，搅拌 2h。静置分层，收集有机相，水相再用 200ml 乙酸乙酯萃取一次，合并有机相，水洗（200ml*2），饱和食盐水洗（200ml），无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩，加入异丙醇结晶，得到白色固体 27.4 g，收率：61.0%。

20 实施例 7 III-3 的制备

向具有机械搅拌功能的 2.0L 三口瓶中加入 100ml 四氢呋喃及氰化亚铜
（10.6g，117.8mmol），降温至-45 °C-50 °C，滴加乙基溴化镁（185ml，370.0mmol），
约 1h 滴加完毕。继续搅拌 1h，滴加化合物 II-3 的四氢呋喃溶液(42.2g 溶于 240ml
四氢呋喃)，维持温度-45 °C-50 °C，约 1h 滴加完毕。升温至-15 °C 搅拌 2h，
25 加入饱和氯化铵水溶液（400ml），再加入乙酸乙酯(400ml)，搅拌 2h。静置分层，收集有机相，水相再用 200ml 乙酸乙酯萃取一次，合并有机相，水洗（200ml*2），饱和食盐水洗（200ml），无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩，加入异丙醇结晶，得到白色固体 23.8 g，收率：50.4%。

实施例 8 III-3 的制备

向具有机械搅拌功能的 20.0L 反应釜中加入 2.8L 四氢呋喃及碘化亚铜 (152.4g, 0.8mol)，降温至 -50 °C ~ -40 °C，滴加乙基氯化镁 (2.0L, 4.0mmol)，约 1h 滴加完毕。继续搅拌 1h，滴加化合物 II-3 的四氢呋喃溶液 (400.0g 溶于 3.2L 四氢呋喃)，维持温度 -50 °C ~ -40 °C，约 1h 滴加完毕，维持 -5 °C 搅拌 2h，加入饱和氯化铵水溶液 (4L)，再加入甲基叔丁基醚 (4L)，搅拌 2h。静置分层，收集有机相，水相再用 4L 甲基叔丁基醚萃取一次，合并有机相，水洗 (2L*2)，饱和食盐水洗 (4L)，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩，加入 1.5L 乙醇打浆，抽滤得到白色固体 293.1 g，收率：65.5%。

10 实施例 9 制备式 IV

向具有机械搅拌功能的 100ml 三口瓶中加入化合物 III-2 (2.68 g, 10.0mmol)，镁屑 (4.8g, 200.0mmol) 及 100ml 甲醇，抽氮气保护。升温至 50 °C，搅拌 48h。反应液倒入盐酸水溶液中，加入二氯甲烷萃取两次 (100ml*2)，收集二氯甲烷相，依次用水洗两次 (100ml*2)，饱和食盐水洗 1 次 (100ml)，无水硫酸钠干燥；抽滤，滤液旋干得到粗品 1.21g，减压蒸馏得到白色油状物 865 mg，收率：67.5%。

实施例 10 制备式 IV

向具有机械搅拌功能的 100ml 三口瓶中加入化合物 III-3 (2.82 g, 10.0mmol)，镁屑 (2.4g, 100.0mmol) 及 100ml 甲醇，抽氮气保护。升温至 50 °C，搅拌 48h。反应液倒入盐酸水溶液中，加入二氯甲烷萃取两次 (100ml*2)，收集二氯甲烷相，依次用水洗两次 (100ml*2)，饱和食盐水洗 1 次 (100ml)，无水硫酸钠干燥；抽滤，滤液旋干得到粗品 1.21g，减压蒸馏得到白色油状物 720 mg，收率：56.6%。

实施例 11 制备式 IV

25 向具有机械搅拌功能的 100ml 三口瓶中加入化合物 III-3 (2.82g, 10.0mmol)，镁屑 (2.4g, 100.0mmol) 及 100ml DMF，抽氮气保护。升温至 50 °C，搅拌 48h。反应液倒入盐酸水溶液中，加入二氯甲烷萃取两次 (100ml*2)，收集二氯甲烷

相，依次用水洗两次（100ml*2），饱和食盐水洗 1 次（100ml），无水硫酸钠干燥；抽滤，滤液旋干得到粗品 1.18g，减压蒸馏得到白色油状物 602 mg，收率：47.2%。

实施例 12 制备式 IV

5 向具有机械搅拌功能的 100ml 三口瓶中加入化合物 III-3(2.82g, 10.0mmol)，镁屑（2.4g, 100.0mmol）及 100mlDMF，抽氮气保护。室温下加入 0.2mlTMSCl，然后反应液升温至 50 °C，搅拌 24h。反应液倒入盐酸水溶液中，加入二氯甲烷萃取两次（100ml*2），收集二氯甲烷相，依次用水洗两次（100ml*2），饱和食盐水洗 1 次（100ml），无水硫酸钠干燥；抽滤，滤液旋干得到粗品 1.35 g，减压蒸馏得到白色油状物 845 mg，收率：66.0%。

实施例 13 制备式 IV

向具有机械搅拌功能的 100ml 三口瓶中加入化合物 III-3(2.82g, 10.0mmol)，镁屑（2.4g, 100.0mmol）及 100mlDMF，抽氮气保护。室温搅拌加入 0.5ml 盐酸（6N），然后反应液升温至 50 °C，搅拌 48h。反应液倒入水溶液中，加入二氯甲烷萃取两次（100ml*2），收集二氯甲烷相，依次用水洗两次（100ml*2），饱和食盐水洗 1 次（100ml），无水硫酸钠干燥；抽滤，滤液旋干得到粗品 1.28 g，加入甲醇重结晶，抽滤，烘干，得到白色固体 751mg，收率：58.7%。

实施例 14 制备式 IV

20 向具有机械搅拌功能的 2L 三口瓶中加入化合物 III-3（56.4g, 0.2mol），活化的镁屑（48g, 2.0mol）及 1.0L DMF，抽氮气保护，室温搅拌下加入 0.5ml 盐酸(6N)。升温至 50 °C，搅拌 48h。反应液倒入盐酸水溶液中，加入二氯甲烷萃取两次（500ml*2），收集二氯甲烷相，依次用水洗两次（500ml*2），饱和食盐水洗 1 次（500ml），无水硫酸钠干燥；抽滤，滤液旋干得到粗品 22.0 g 减压蒸馏得到白色油状物 15.5g，收率：60.5%。

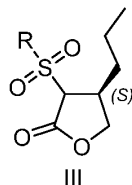
25 上述实施例仅为充分说明本发明而列举的具体实施例，本发明的保护范围以权利要求书的内容为准，而限于上述具体实施方式。说明书中公开的所有内容，包括摘要和附图，以及公开的所有方法和步骤，都可以任意组合，除非这些特征

和/或步骤是相互排斥的组合。说明书中公开每一个技术特征，包括摘要和附图，除非另有说明，都可以被实现相同、等同或类似目的的技术特征所替换。因此，除非另有说明，本发明公开的每个技术特征仅是通常系列中的等同或类似的技术特征的一个实例。本领域的技术人员在本发明基础上所作的不脱离本发明实质内容的等同替代或变换，亦均在本发明的保护范围之内。而这样的修改亦均在本发明的保护范围之内。本申请引用的每个参考文献在此均引用其全文。

5

权利要求书

1. 一种化合物，所述化合物具有式 III 的结构：



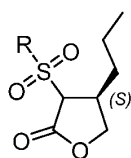
其中，R 选自任意取代或未取代的 C₁-C₅ 烷基、任意取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基或任意取代或未取代的 5-12 元杂芳基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R 选自任意取代或未取代的苯基、任意取代或未取代的萘基、任意取代或未取代的吡啶基或喹啉基。

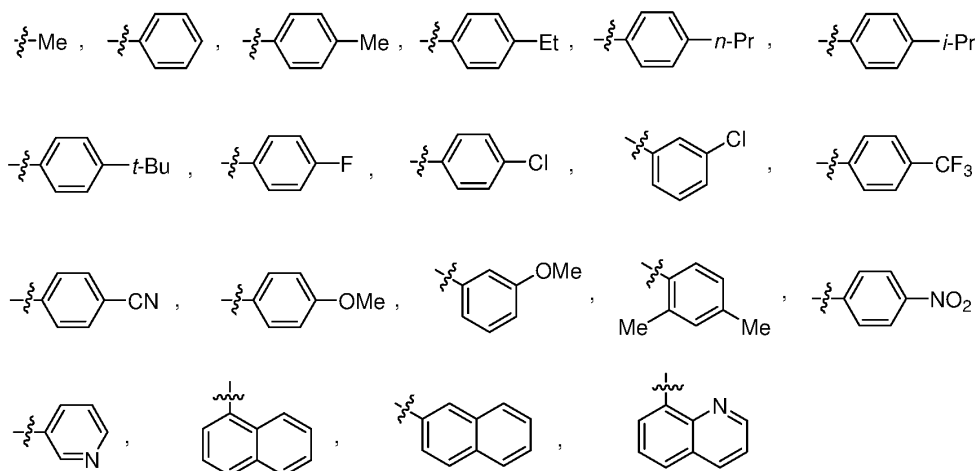
3. 权利要求 2 的化合物，其中 R 选自任意取代或未取代的苯基。

4. 权利要求 2 或 3 的化合物，其中 R 上的氢可以被一个或多个 R³ 取代，R³ 选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、硝基、氰基。

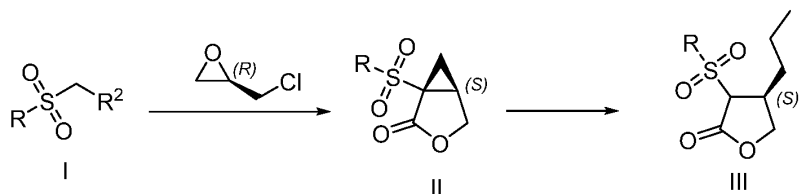
5. 权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物选自：



其中，R 为：



6. 一种用于制备如权利要求 1-5 所述的化合物的方法，所述方法包括如下步骤：

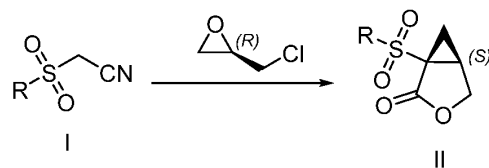


其中， R^2 选自氰基或酯基。

7. 一种如权利要求 6 所述的制备具有式 III 结构的化合物的方法，其中 R^2 选自氰基、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OC(CH_3)_3$ 。

8. 一种如权利要求 7 所述的制备具有式 III 结构的化合物的方法， R^2 选自氰基。

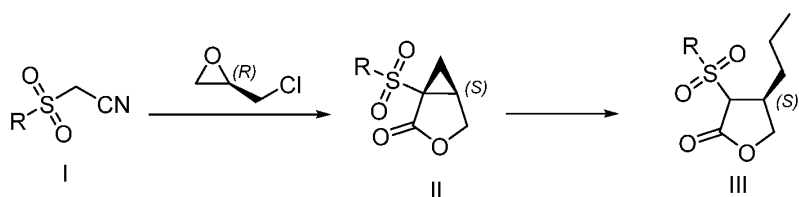
9. 一种用于制备如权利要求 5 所述的化合物的方法，所述方法包括如下步骤：



10. 一种用于制备如权利要求 5 所述的化合物的方法，所述方法包括如下步骤：



11. 一种用于制备如权利要求 5 所述的化合物的方法，所述方法包括如下步骤：



12. 如权利要求 6-9 和 11 任一项所述的方法，其中：

由式 I 化合物制备式 II 化合物：

在碱 (a) 的作用下，使式 I 化合物与 R-环氧氯丙烷在溶剂中反应，后经过酸或碱 (b) 处理制备式 II 化合物。

13. 如权利要求 12 所述的方法，其中所述碱 (a) 为甲醇钠、甲醇钾、甲醇镁、乙醇钠，乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯的一种或者多种。

14. 如权利要求 13 所述的方法，其中所述酸选自乙酸、丙酸、柠檬酸、盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、甲磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸的一种或者多种。

15. 如权利要求 14 所述的方法，其中所述酸选自乙酸、丙酸、盐酸、硫酸中的一种或者多种。

16. 如权利要求 15 所述的方法，其中所述碱 (b) 为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠的一种或者多种。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其中所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙腈、甲苯、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或 N-甲基吡咯烷酮中的一种或者多种。

18. 如权利要求 17 所述的方法，其中所述碱 (a) 的当量为 1-10 之间。

19. 如权利要求 18 所述的方法，其中所述 R-环氧氯丙烷的当量为 0.1-5 之间。

20. 如权利要求 9 所述的方法，其中由式 I 化合物制备式 II 化合物：

在碱 (a) 的作用下，使式 I 化合物与 R-环氧氯丙烷在溶剂中反应，后经过酸或碱 (b) 处理制备式 II 化合物。所述碱 (a) 为甲醇钠、甲醇钾、甲醇镁、乙醇钠，乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯的一种或者多种；碱 (a) 的当量为 1-10 之间；R-环氧氯丙烷的当量为

0.1-5 之间；所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、乙腈、甲苯、二甲亚砜或 N,N-二甲基甲酰胺中的一种或者多种；所述酸选自乙酸、丙酸、盐酸、硫酸中的一种或者多种；所述碱 (b) 为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠的一种或者多种。

21. 如权利要求 6-8, 10 和 11 任一项所述的方法, 其中:

由式 II 化合物制备式 III 化合物:

在非质子有机溶剂中, 使式 II 化合物与乙基金属试剂反应制备式 III 化合物。

22. 如权利要求 21 所述的方法, 其中所述乙基金属试剂包括乙基溴化镁、乙基氯化镁、二乙基锌、乙基锂或二乙基铅。

23. 如权利要求 22 所述的方法, 其中所述乙基金属试剂与碘化亚铜、氰化亚铜或无水氯化锌联合使用。

24. 如权利要求 23 所述的方法, 其中所述非质子有机溶剂包括四氢呋喃 (THF)、甲基四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、乙醚或甲基叔丁基醚。

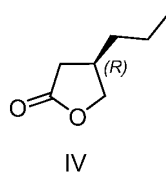
25. 如权利要求 24 所述的方法, 其中乙基金属试剂的使用摩尔当量在 1-5 之间。

26. 如权利要求 25 所述的方法, 其中所述碘化亚铜、氰化亚铜或无水氯化锌的使用摩尔当量在 0.01-2 之间。

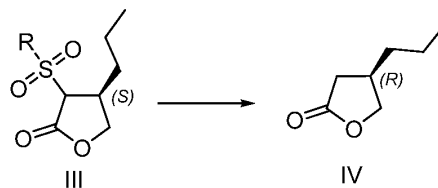
27. 如权利要求 10 所述的方法, 其中由式 II 化合物制备式 III 化合物:

在非质子有机溶剂中, 使式 II 化合物与乙基金属试剂及碘化亚铜、氰化亚铜或无水氯化锌联合使用反应制备式 III 化合物; 其中非质子有机溶剂包括四氢呋喃 (THF)、甲基四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、乙醚或甲基叔丁基醚; 乙基金属试剂包括乙基溴化镁、乙基氯化镁、二乙基锌、乙基锂或二乙基铅, 其使用摩尔当量在 1-5 之间; 碘化亚铜、氰化亚铜或无水氯化锌的使用摩尔当量在 0.01-2 之间。

28. 权利要求 1-5 所述的化合物用于制备布瓦西坦(Brivaracetam)中间体式 IV 化合物中的用途:



29. 一种如权利要求 1-5 所述的化合物用于制备式 IV 化合物的方法, 所述方法包括通过式 III 化合物制备式 IV 的步骤:



30. 如权利要求 29 所述的方法, 其中所述方法包括在有机溶剂中, 通过还原剂脱除式 III 化合物上的磺酰基制备式 IV 化合物。

31. 如权利要求 30 所述的方法, 其中所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种, 或与水的混合溶剂。

32. 如权利要求 31 所述的方法, 其中所述的还原试剂选自活泼金属及其盐、氢化锡或过度金属。

33. 如权利要求 32 所述的方法, 其中所述的还原试剂选自 Mg、Ca、Al、Zn、Ni、Sm、SmI₂。

34. 如权利要求 32 或 33 所述的方法, 其中所述还原试剂与 Hg、I₂、路易斯酸或碱中的一种或者更多种联合使用。

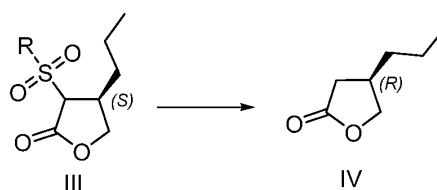
35. 如权利要求 34 所述的方法, 其中所述的路易斯酸选自盐酸、氯化铵、三甲基氯硅烷、四氯化钛、氯化镍、溴化镍、碘化镍、乙酸、丙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、柠檬酸等。

36. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所述的路易斯碱包括氨、甲基溴化镁、四甲基乙二胺、乙酸钠、乙酸钾等。

37. 如权利要求 36 所述的方法, 其中所述的还原试剂的使用摩尔当量在 1-30 之间。

38. 如权利要求 30 所述的方法, 其中所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种, 或与水的混合溶剂; 所述的还原剂为 **Mg**, 其使用摩尔当量在 1-30 之间, 且此还原剂与盐酸、三甲基氯硅烷、氯化镍、溴化镍、碘化镍、乙酸、丙酸、甲基溴化镁、四甲基乙二胺、乙酸钠或乙酸钾中的一种或多种联合使用。

39. 一种如权利要求 5 所述的化合物用于制备式 IV 化合物的方法:



在有机溶剂中, 通过还原剂脱除式 III 化合物上的磺酰基制备式 IV 化合物; 其中所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙腈中的一种或者更多种, 或与水的混合溶剂; 所述的还原剂为 **Mg**, 其使用摩尔当量在 1-30 之间, 且此还原剂与盐酸、三甲基氯硅烷、氯化镍、溴化镍、碘化镍、乙酸、丙酸、甲基溴化镁、四甲基乙二胺、乙酸钠或乙酸钾中的一种或多种联合使用。

40. 权利要求 1-5 所述的化合物用于制备布瓦西坦(Brivaracetam)原料药中的用途。