



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102603601 B

(45) 授权公告日 2013.12.25

(21) 申请号 201110024010.5

(22) 申请日 2011.01.21

(73) 专利权人 重庆润泽医药有限公司

地址 400042 重庆市渝北区勤业路9号

(72) 发明人 叶雷 陈宇瑛 李坤 荣祖元

于媛媛 平原

(74) 专利代理机构 重庆弘旭专利代理有限责任

公司 50209

代理人 周韶红

(51) Int. Cl.

C07D 207/273(2006.01)

审查员 孙亮

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

(S)-奥拉西坦的制备方法

(57) 摘要

一种(S)-奥拉西坦的制备方法,其特征在于:采用甘氨酸乙酯盐酸盐与(S)-4-卤-3-羟基-丁酸乙酯为原料在醇溶剂和碱性条件下反应,过滤、经无机醇洗涤、浓缩再经萃取、分离通入氨水制得(S)-奥拉西坦粗品和粗品的纯化处理,其中甘氨酸乙酯盐酸盐先采用乙醚和氨气游离成甘氨酸乙酯;所述对粗品的纯化处理包括采用重量份比为1:5~20的水和丙酮为溶剂进行重结晶处理。本发明制备的(S)-奥拉西坦的收率高可高达36%,制得的(S)-奥拉西坦产品HPLC纯度可高达99.4%以上,同时反应条件温和、周期短、操作简单利于工业化规模生产。

1. 一种(S)-奥拉西坦的制备方法,其特征在于:包括采

用甘氨酸乙酯盐酸盐与(S)-4-卤-3-羟基-丁酸乙酯为原料在醇溶剂和碱性条件下反应,过滤、用乙醇充分洗涤滤液、浓缩,浓缩物溶于水,再加入2~4倍滤液重量的氯仿进行萃取、水相浓缩,柱层析分离;最后加入浓氨水,在20~30℃下反应5~8小时,制得(S)-奥拉西坦粗品和粗品的纯化处理,其中甘氨酸乙酯盐酸盐先要加入乙醚中,再在0~-10℃的低温下通入氨气使之游离成甘氨酸乙酯,其中甘氨酸乙酯盐酸盐、乙醚与氨气的用量比例关系为1mol:1000~1500ml:1~1.5mol;所述对粗品的纯化处理是将粗产品用水溶解后通过强酸性阳离子交换树脂并收集,再通过强碱性阴离子交换树脂中和收集的溶液,使所述收集的溶液的pH值为中性时完成,然后将中和收集的溶液浓缩后的粗产品采用重量份比为1:5~20的水和丙酮为溶剂进行重结晶处理,所述重结晶过程是将粗品溶解于水,在-10~10℃下滴加入丙酮,搅拌0.5~12h,得到重结晶产物,所述粗品与水的重量份为1:0.4~0.7,水与丙酮的重量份比为1:5~20。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于:在所述重结晶过程之前,还对粗品先进行精制,所述精制是加入所述粗品重量的2~8倍的乙醇搅拌、滤出,制得精制产物;或/和在所述重结晶过程之后进行二次结晶,所述二次结晶是将上述一次结晶产物溶于水,在-10~10℃下滴加入丙酮,搅拌0.5~12h,得到二次结晶产物;所述一次结晶产物与水的重量份比为1:0.4~0.7,水与丙酮的重量份比为1:5~20。

3. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于:所述对甘氨酸乙酯盐酸盐的游离处理是将甘氨酸乙酯盐酸盐加入无水乙醚中,冰冷至-2℃~-3℃,通入氨气,过滤、将滤液浓缩得甘氨酸乙酯,其中甘氨酸乙酯盐酸盐、乙醚与氨气的用量比例关系为1mol:1200ml:1.5mol。

4. 如权利要求3所述的制备方法,其特征在于:所述(S)-4-卤-3-羟基-丁酸乙酯采用(S)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯,滴加(S)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯的时间为2~3小时,控制pH为8~9,反应温度为65~70℃,反应25~30小时,醇溶剂采用无水甲醇或是无水乙醇,碱为碳酸氢钠;所述各物料的用量比例以摩尔比计优选为甘氨酸乙酯:碳酸氢钠:(S)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯=1:0.8~1.3:1~1.5,所述无水甲醇的用量为碳酸氢钠的5~10倍,以重量份计。

## (S)- 奥拉西坦的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及奥拉西坦的制备,具体涉及 (S)- 奥拉西坦的制备方法。

### 背景技术

[0002] 奥拉西坦 (oxiracetam),是由意大利史克比切姆公司于 1974 年首次合成的促智药,该药于 1987 年在意大利上市,奥拉西坦是由两种异构体 (S)- 奥拉西坦 ((S)-oxiracetam) 和 (R)- 奥拉西坦 ((R)-oxiracetam) 组成的消旋体。关于奥拉西坦的报道,公开其是一种合成的羟基氨基丁酸 (GABOB) 环状衍生物,能促进脑内 ATP,促进乙酰胆碱合成并增强神经兴奋的传导,对缺氧所致的逆行性健忘有改进作用,可以增强记忆,提高学习能力,是治疗阿尔茨海默型痴呆 (AD)、脑血管性痴呆 (VD) 等病症的有效药物之一。

[0003] 关于合成 (S)- 奥拉西坦 ((S)-4- 羟基 -2- 氧代 -N- 吡咯烷乙酰胺) 的报道,美国专利 4,824,966、4,843,166 和 5,276,164 公开了 oxiracetam 及其中间体的制备方法,这些专利中公开的方法包括使 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- 烷氧基 -3- 吡咯啉 -2- 酮 -1- 基 - 乙酸 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- 烷基酯与三氯甲基硅烷反应以保护羟基,然后对所得产物进行氢化和酰胺化,根据该方法,经氢化双键还原得到外消旋 oxiracetam;因此,该方法具有不适用于制备旋光纯 oxiracetam 的缺点,此外,4-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- 烷氧基 -3- 吡咯啉 -2- 酮 -1- 基 - 乙酸 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- 烷基酯的制备收率低。韩国专利公开 2000-9456 公开了制备旋光纯 (s)-oxiracetam 的方法,在该方法中,首先从旋光纯 (s)-3- 羟基丁内酯合成 (s)-3,4- 环氧丁酸盐作为含水条件下的中间体,然后,在含水条件下用甘氨酸将该中间体化合物酰胺化,伴随环化;虽然这一技术与以上提及的方法相比似乎在收率和纯度方面在工业上具有优势,但是它的缺点是由于 (s)-3- 羟基丁内酯的纯度低导致产生很多杂质,而且制备高纯度的 (s)-3- 羟基丁内酯还不能达到,因此,该方法没有得到具有适于药物应用所需纯度的 oxiracetam。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种收率高、纯度高适于药物应用所需纯度的 (S)- 奥拉西坦制备方法。

[0005] 本发明目的是通过以下技术方案实现的:

[0006] 一种 (S)- 奥拉西坦的制备方法,其特征在于:采用甘氨酸乙酯盐酸盐与 (S)-4- 卤 -3- 羟基 - 丁酸乙酯为原料在醇溶剂和碱性条件下反应,过滤、经无机醇洗涤、浓缩再经萃取、分离通入氨水制得 (S)- 奥拉西坦粗品和粗品的纯化处理,其中甘氨酸乙酯盐酸盐先要加入乙醚中,再在 0 ~ -10℃ 的低温下通入氨气使之游离成甘氨酸乙酯,其中甘氨酸乙酯盐酸盐、乙醚与氨气的用量比例关系为 1mol : 1000 ~ 1500ml : 1 ~ 1.5mol;所述对粗品的纯化处理是将粗产品用水溶解后通过强酸性阳离子交换树脂并收集,再通过强碱性阴离子交换树脂中和收集的溶液,使所述收集的溶液的 pH 值为中性时完成,然后将中和收集的溶液浓缩后的粗产品采用重量份比为 1 : 5 ~ 20 的水和丙酮为溶剂进行重结晶处理。

[0007] 上述通过离子交换树脂之前将粗产品用水溶解,其中粗产品:水 = 1 克 : 1.0 毫

升。

[0008] 为了提高交换容量、交换速度,本发明强酸性阳离子交换树脂优选为 732# 强酸性阳离子交换树脂;本发明强碱性阴离子交换树脂优选为 711# 强碱性阴离子交换树脂。

[0009] 为了更进一步提高本发明(S)-奥拉西坦产品收率和纯度,本发明纯化处理过程中,所述强酸性阳离子交换树脂的用量为:所述粗产品:所述强酸性阳离子交换树脂=1克:10毫升。

[0010] 为了提高最终产品的纯度,本发明重结晶过程是在 $-10\sim 10^{\circ}\text{C}$ 下进行的。

[0011] 为了进一步提高本发明最终产品的纯度,本发明重结晶过程是将粗品溶解于水,在 $-10\sim 10^{\circ}\text{C}$ 下滴加入丙酮,搅拌 $0.5\sim 12\text{h}$ ,得到结晶产物;所述粗品与水的重量份为 $1:0.4\sim 0.7$ ,水与丙酮的重量份比为 $1:5\sim 20$ ;更优选地,在 $2\sim 5^{\circ}\text{C}$ 下滴加入丙酮,搅拌 $1\sim 4\text{h}$ ,得到结晶产物;所述粗品与水的重量份为 $1:0.5\sim 0.6$ ,水与丙酮的重量份比为 $1:6\sim 10$ 。

[0012] 本发明纯化处理进一步优选为在结晶过程之前,对制得的粗品先进行精制,具体是加入上述粗品重量的 $2\sim 8$ 倍的乙醇搅拌,滤出,制得精制产物;或/和在上述重结晶过程之后进行再结晶(二次结晶)。为了将上述的结晶过程区分开,这里的再结晶称为二次结晶,上述重结晶过程称为一次结晶。

[0013] 本发明二次结晶是将上述一次结晶产物溶于水,在 $-10\sim 10^{\circ}\text{C}$ 下滴加入丙酮,搅拌 $0.5\sim 12\text{h}$ ,得到二次结晶产物;所述一次结晶产物与水的重量份比为 $1:0.4\sim 0.7$ ,水与丙酮的重量份比为 $1:5\sim 20$ 。

[0014] 为了更进一步提高最终产物的纯度,本发明精制处理是向通过离子交换树脂处理浓缩后的粗品中加入其重量 $4.5$ 倍的乙醇搅拌,滤出,制得精制产物;本发明一次结晶是将经精制或通过离子交换树脂处理浓缩后的粗品溶于水,在 $2^{\circ}\text{C}$ 下滴加入丙酮,搅拌 $2\text{h}$ ,得到结晶产物,所述粗品与水的重量份为 $1:0.4$ ,水与丙酮的重量份比为 $1:6$ ;本发明二次结晶是将一次结晶产物溶于水,在 $8^{\circ}\text{C}$ 下滴加入丙酮,搅拌 $5\text{h}$ ,得到二次结晶产物,所述一次结晶产物与水的重量份比为 $1:0.7$ ,水与丙酮的重量份比为 $1:15$ 。

[0015] 为了减少本发明反应过程中反应原料的用量、降低成本,同时将甘氨酸乙酯盐酸盐更充分地游离以提高收率以及利于纯化处理,本发明对甘氨酸乙酯盐酸盐的游离优选将甘氨酸乙酯盐酸盐加入乙醚中,再在低温下通入氨气,所述通入氨气的温度优选为 $0\sim -5^{\circ}\text{C}$ 。

[0016] 具体地说,本发明对甘氨酸乙酯盐酸盐的游离处理是将甘氨酸乙酯盐酸盐加入无水乙醚中,冰冷至 $-2^{\circ}\text{C}\sim -3^{\circ}\text{C}$ ,通入氨气,过滤、将滤液浓缩得甘氨酸乙酯,其中甘氨酸乙酯盐酸盐、乙醚与氨气的用量比例关系为 $1\text{mol}:1200\text{ml}:1.5\text{mol}$ 。

[0017] 为了进一步提高收率和纯度,本发明(S)-4-卤-3-羟基-丁酸乙酯优选采用(S)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯,醇溶剂优选采用无水甲醇,碱优选为碳酸氢钠;本发明各物料的用量比例以摩尔比计优选为甘氨酸乙酯:碳酸氢钠:(S)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯= $1:0.8\sim 1.3:1\sim 1.5$ ,所述无水甲醇的用量为碳酸氢钠的 $5\sim 10$ 倍,以重量份计;进一步优选为,甘氨酸乙酯:碳酸氢钠:(S)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯= $1:1.2:1.5$ ,无水甲醇的用量为碳酸氢钠的 $7$ 倍。

[0018] 具体地说,本发明(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺粗品的制备是先将甘

氨酸乙酯盐酸盐加入无水乙醚中,冰冷至  $-2^{\circ}\text{C} \sim -3^{\circ}\text{C}$ ,通入氨气,过滤、将滤液浓缩得甘氨酸乙酯,其中甘氨酸乙酯盐酸盐、乙醚与氨气的用量比例关系为  $1\text{mol} : 1200\text{ml} : 1.5\text{mol}$ ;然后加入碳酸氢钠和无水甲醇或无水乙醇,滴加 (S)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯,所述滴加 (S)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯的时间为 2 ~ 3 小时,控制 pH 为 8 ~ 9,反应温度为  $65 \sim 70^{\circ}\text{C}$ ,反应 25 ~ 30 小时;过滤、用乙醇充分洗涤滤液、浓缩,浓缩物溶于水,再加入 2 ~ 4 倍滤液重量的氯仿进行萃取、水相浓缩,柱层析分离;最后加入浓氨水,在  $20 \sim 30^{\circ}\text{C}$  下反应 5 ~ 8 小时;所述甘氨酸乙酯:碳酸氢钠:(S)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯 = 1 : 0.8 ~ 1.3 : 1 ~ 1.5,所述无水甲醇的用量为碳酸氢钠重量的 5 ~ 10 倍。

[0019] 为了更进一步提高本发明制备 (S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的收率,本发明 (S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺粗品的制备是先将甘氨酸乙酯盐酸盐加入无水乙醚中,冰冷至  $-2^{\circ}\text{C} \sim -3^{\circ}\text{C}$ ,通入氨气,过滤、将滤液浓缩得甘氨酸乙酯,其中甘氨酸乙酯盐酸盐、乙醚与氨气的用量比例关系为  $1\text{mol} : 1200\text{ml} : 1.5\text{mol}$ ;然后加入碳酸氢钠、无水甲醇和滴加所述的 (S)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯,滴加 3 小时,控制 pH 为 8,反应温度为  $68^{\circ}\text{C}$ ,反应 28 小时;过滤、用乙醇充分洗涤滤液、浓缩,再加入 4 倍滤液重量的氯仿进行萃取、浓缩,柱层析分离;最后加入质量百分浓度为 28% 的氨水,在  $21^{\circ}\text{C}$  下反应 8 小时;所述甘氨酸乙酯:碳酸氢钠:(S)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯 = 1 : 1.2 : 1.5,以摩尔比计,无水甲醇或无水乙醇的用量为碳酸氢钠重量的 7 倍。

[0020] 本发明有如下的有益效果:

[0021] 1、本发明使用的主要原料为 (S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯和甘氨酸乙酯盐酸盐,均为市售商品,原料价廉易得且环保、无污染;同时,本发明首先甘氨酸乙酯盐酸盐进行所述的游离处理,有效减少了反应中物料的用量、降低了成本,同时对反应的收率也起到了很积极的作用。

[0022] 2、本发明在纯化最终产品 (S)-奥拉西坦中采用了离子交换树脂处理,与现有技术中采用硅胶柱层析方法相比,虽然处理效果相当,但是,一方面离子交换树脂可以多次再生重复使用,降低了成本,另一方面离子交换树脂是使用纯水来洗脱,避免了使用有机溶剂,无污染,同时更适宜用于规模化工业大生产。采用丙酮和水作为结晶过程中的溶剂,有效降低了杂质含量、显著提高了最终产品的质量,本发明中使用的大部分有机溶剂毒性小、污染低,后处理过程中使用的水更是无污染无毒性的,所以本发明不仅宜于工业化生产,也符合国家环保要求。

[0023] 3、本发明制备的 (S)-奥拉西坦的收率高可高达 36%,制得的 (S)-奥拉西坦产品 HPLC 纯度可高达 99.4% 以上,同时反应条件温和、周期短、操作简单利于工业化规模生产。

## 具体实施方式

[0024] 下面通过实施例对本发明进行具体的描述,有必要在此指出的是以下实施例只用于对本发明进行进一步说明,不能理解为对本发明保护范围的限制,该领域的技术熟练人员可以根据上述本发明内容对本发明作出一些非本质的改进和调整。

[0025] 实施例 1

[0026] 一种 (S)-奥拉西坦的制备方法,按如下步骤进行:

[0027] 1、粗品的制备:

[0028] (a) 将甘氨酸乙酯盐酸盐 139.6g 加入无水乙醚 1200ml 中,冰冷至  $-2^{\circ}\text{C}$ ,通入氨气 25.5g 使甘氨酸乙酯盐酸盐充分游离成甘氨酸乙酯,其中甘氨酸乙酯盐酸盐:乙醚:氨气 = 1mol : 1200ml : 1.5mol ;

[0029] (b) 向上述甘氨酸乙酯中加入碳酸氢钠 100.8g、无水乙醇 705ml 和滴加 (S)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯 250.0g,所述滴加时间为 3 小时,在 pH8.0、温度为  $68^{\circ}\text{C}$  下反应 28 小时;

[0030] (c) 过滤、用乙醇充分洗涤滤液、浓缩,再加入 4 倍滤液重量的氯仿进行萃取、浓缩,柱层析分离;最后加入 25%浓氨水,在  $21^{\circ}\text{C}$  下反应 8 小时制得 (S)-奥拉西坦粗品;

[0031] 其中甘氨酸乙酯:碳酸氢钠:(S)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯 = 1 : 1.2 : 1.5,以摩尔比计,无水乙醇的用量为碳酸氢钠重量的 7 倍;

[0032] 2、粗品的纯化:

[0033] (a) 用水溶解上述制得的粗品,通过 732# 强酸性阳离子交换树脂,然后通过 711# 强碱性阴离子交换树脂中和并收集溶液、浓缩;所述粗品:水 = 1.0 克 : 1.0 毫升,所述粗产品:所述强酸性阳离子交换树脂 = 1 克 : 10 毫升;

[0034] (b) 然后将上述通过离子交换树脂浓缩后的粗品采用乙醇进行精制处理,加入粗品重量 4.5 倍的乙醇搅拌、滤出,制得精制产物;然后进行一次结晶处理,将经精制后的粗品溶于水,在  $2^{\circ}\text{C}$  下滴加入丙酮,搅拌 2h,得到结晶产物,所述粗品与水的重量份为 1 : 0.4,水与丙酮的重量份比为 1 : 6;最后进行二次结晶处理,将一次结晶产物溶于水,在  $8^{\circ}\text{C}$  下滴加入丙酮,搅拌 5h,得到二次结晶产物,所述一次结晶产物与水的重量份比为 1 : 0.7,水与丙酮的重量份比为 1 : 15。

[0035] 最终制得的 (S)-奥拉西坦产品的 HPLC 纯度达 99.65%,收率为 36%。

[0036] 实施例 2

[0037] 一种 (S)-奥拉西坦的制备方法,按如下步骤进行:

[0038] 1、粗品的制备:

[0039] (a) 将甘氨酸乙酯盐酸盐加入无水乙醚中,冰冷至  $0^{\circ}\text{C}$ ,通入氨气使甘氨酸乙酯盐酸盐充分游离成甘氨酸乙酯,其中甘氨酸乙酯盐酸盐:乙醚:氨气 = 1mol : 1000ml : 1mol ;

[0040] (b) 向上述甘氨酸乙酯中加入碳酸钠、无水甲醇和滴加 (S)-4-溴-3-羟基-丁酸乙酯,所述滴加时间为 2.5 小时,在 pH8.0、温度为  $70^{\circ}\text{C}$  下反应 25 小时;

[0041] (c) 过滤、用乙醇充分洗涤滤液、浓缩,再加入 5 倍滤液重量的乙酸乙酯 进行萃取、浓缩,柱层析分离;最后加入浓氨水,在  $20^{\circ}\text{C}$  下反应 5 小时制得 (S)-奥拉西坦粗品;

[0042] 其中甘氨酸乙酯:碳酸钠:(S)-4-溴-3-羟基-丁酸乙酯 = 1 : 1 : 1,以摩尔比计,无水甲醇的用量为碳酸钠重量的 6 倍;

[0043] 2、粗品的纯化:

[0044] (a) 用水溶解上述制得的粗品,通过强酸性阳离子交换树脂,然后通过强碱性阴离子交换树脂中和并收集溶液、浓缩;所述粗品:水 = 1 克 : 0.6 毫升,所述粗产品:所述强酸性阳离子交换树脂 = 1 克 : 8 毫升;

[0045] (b) 然后将上述通过离子交换树脂浓缩后的粗品采用乙醇进行精制处理,加入粗品重量 2 倍的乙醇搅拌、滤出,制得精制产物;然后进行一次结晶处理,将经精制后的粗品

溶于水,在 $-10^{\circ}\text{C}$ 下滴加入丙酮,搅拌 1h,得到结晶产物,所述粗品与水的重量份为 1 : 0.7,水与丙酮的重量份比为 1 : 5。

[0046] 最终制得的(S)-奥拉西坦产品的 HPLC 纯度达 99.53%,收率达 33%。

[0047] 实施例 3

[0048] 一种(S)-奥拉西坦的制备方法,按如下步骤进行:

[0049] 1、粗品的制备:

[0050] (a) 将甘氨酸乙酯盐酸盐加入乙醚中,在 $0 \sim -10^{\circ}\text{C}$ 的低温下通入氨气使之游离成甘氨酸乙酯,其中甘氨酸乙酯盐酸盐、乙醚与氨气的用量比例关系为 $1\text{mol} : 1000 \sim 1500\text{ml} : 1 \sim 1.5\text{mol}$ ;

[0051] (b) 向上述甘氨酸乙酯中加入碳酸钠、无水乙醇和滴加(S)-4-碘-3-羟基-丁酸乙酯;

[0052] (c) 过滤、用乙醇充分洗涤滤液、浓缩,再加入 7 倍滤液重量的二氯甲烷进行萃取、浓缩,柱层析分离;最后加入浓氨水,在 $30^{\circ}\text{C}$ 下反应 8 小时制得(S)-奥拉西坦粗品;

[0053] 2、粗品的纯化:

[0054] (a) 用水溶解上述制得的粗品,通过 $001 \times 7$ 强酸性苯乙烯系阳离子交换树脂,然后通过 $201 \times 7$ 碱性苯乙烯系阴离子交换树脂中和并收集溶液、浓缩;

[0055] (b) 然后将上述通过离子交换树脂浓缩后的粗品进行重结晶处理,将粗品溶于水,滴加入丙酮,搅拌得到结晶产物,所述水与丙酮的重量份比为 1 : 5 ~ 20。

[0056] 最终制得的(S)-奥拉西坦产品的 HPLC 纯度达 99.0%,收率达 30%。

[0057] 实施例 4 ~ 8:

[0058] 一种(S)-奥拉西坦的制备方法,按以下物料及工艺参数进行,其余同实施例 1。

[0059]

实施例	游离过程 甘氨酸乙 酯盐酸盐、 乙醚和氨 气的用量 比	游离过程 中通入氨 气时的温 度	醇溶剂	碱	甘氨酸乙 酯：碱： (S)-4- 卤-3-羟基 -丁酸乙 酯摩尔比	醇溶剂 的用量	最后加氨 水的反应 温度及时 间
4	1mol : 1500ml : 1.2 mol	0℃	无水甲 醇	碳酸钠	1: 0.5: 1	为碱重 量的 5 倍	22℃, 3 小时
5	1mol : 1100ml : 1.5 mol	-1℃	无水乙 醇	碳酸氢 钠	1: 1.3: 1.4	为碱重 量的 6 倍	28℃, 5 小时
6	1mol : 1200ml : 1.3 mol	-10℃	无水丙 醇	碳酸氢 钾	1: 0.5: 1.2	为碱重 量的 9 倍	30℃, 7 小时
7	1mol : 1300ml : 1.0 mol	-3℃	无水异 丙醇	碳酸氢 钠	1: .6: 1.4	为碱重 量的 7 倍	25℃, 8 小时
8	1mol : 1000ml : 1.4 mol	-7℃	无水乙 醇	碳酸钾	1: 1.2: 1.5	为碱重 量的 8 倍	26℃, 5.5 小时

[0060]



实施例	精制过程乙醇用量为粗品重量的倍数	第一次结晶温度、搅拌时间	第一次结晶粗品与水、水与丙酮重量份比	第二次结晶温度、搅拌时间	第二次结晶粗品与水、水与丙酮重量份比
4	3	1°C、3 小时	1: 0.45; 1: 5	3°C、3 小时	1: 0.7; 1: 7
5	8	-7°C、1 小时	1: 0.6; 1: 7	-6°C、3 小时	1: 0.8; 1: 8
6	2	-3°C、8 小时	1: 0.4; 1: 10	7°C、3 小时	1: 0.4; 1: 12
7	6	5°C、10 小时	1: 0.6; 1: 8	-3°C、3 小时	1: 0.6; 1: 10
8	5	8°C、4 小时	1: 0.3; 1: 12	2°C、3 小时	1: 0.65; 1: 11

[0061] 以上实施例最终制得的(S)-奥拉西坦产品的HPLC纯度达99.4%~99.7%，收率达28%~34%。