

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 263/18 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810056822.6

[43] 公开日 2008年7月16日

[11] 公开号 CN 101220001A

[22] 申请日 2008.1.25

[21] 申请号 200810056822.6

[71] 申请人 浙江博泰化工有限公司

地址 318020 浙江省台州市黄岩区江口开发  
区三江路49号

[72] 发明人 王敏 童华光

[74] 专利代理机构 北京思海天达知识产权代理有限公司

代理人 张燕慧

权利要求书1页 说明书5页

[54] 发明名称

一种利奈唑酮的合成方法

[57] 摘要

本发明涉及一种利奈唑酮的合成方法，该方法是将3-氟-4-吗啉基苯胺和N-2(R)-环氧乙酰胺溶于有机溶剂，在20-100℃下反应10-30小时，得到N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺，再将得到的化合物和羰基化试剂溶于卤烃类有机溶剂，在碱催化剂催化下，于0-50℃反应0.5-5小时，得到利奈唑酮。本发明方法使用工业上普通的试剂和常规的生产条件，反应条件温和，步骤简单。

1、一种利奈唑酮的合成方法，其特征在于包括以下步骤：

(1) N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺的制备

将摩尔比为 1:0.8-2 的 3-氟-4-吗啉基苯胺和 N-2(R)-环氧乙酰胺溶于有机溶剂，在 20-100℃下反应 10-30 小时，得到 N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺；

(2) 利奈唑酮的制备

将摩尔比为 1:0.3-2 的 N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺和羰基化试剂溶于卤烃类有机溶剂，在碱催化剂催化下，于 0-50℃反应 0.5-5 小时，得到利奈唑酮。

2、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于步骤 (1) 中的反应温度为 60-80℃。

3、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于步骤 (1) 中所述的有机溶剂为醚类溶剂、醇类溶剂和胺类溶剂中的任意一种或多种混合溶剂。

4、根据权利要求 3 所述的方法，其特征在于所述的醚类溶剂为异丙醚、甲基叔丁基醚或四氢呋喃，醇类溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇，胺类溶剂为 N,N-二甲酰胺、N,N-二乙酰胺或乙腈。

5、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于步骤 (2) 中所述的羰基化试剂为光气、三光气、羰基二咪唑、羰基二乙酯、氯甲酸甲酯或氯甲酸苯酯，

6、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于步骤 (2) 中所述的碱催化剂为有机碱或无机碱。

7、根据权利要求 6 所述的方法，其特征在于所述的有机碱为三乙胺、二乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶或吡咯烷，无机碱为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾或氢氧化钠。

8、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于步骤 (2) 中的碱催化剂与 N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺的摩尔比为 1.5-2.5:1。

9、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于步骤 (2) 中所述的卤烃类有机溶剂为二氯甲烷、二氯乙烷和三氯甲烷中的任意一种或多种混合溶剂。

10、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于步骤 (2) 中的反应温度为 20-30℃，反应时间为 2-2.5 小时。

## 一种利奈唑酮的合成方法

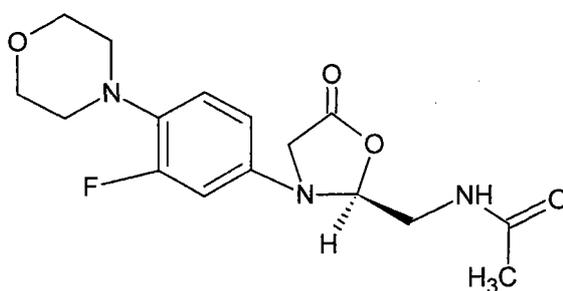
## 技术领域

本发明涉及一种有机合成方法，具体地说是涉及一种利奈唑酮的合成方法。

## 背景技术

利奈唑酮的化学名称为：(S)-N-((3-(3-氟-4-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基)甲基)乙酰胺

利奈唑酮的结构式I如下：



I

利奈唑酮 (Linezolid) 是由 Pharmacia & Upjohn Company 研制出的含氟噁唑烷酮类抗菌药。该药可治疗院内感染性肺炎、皮肤及软组织感染、社区感染性肺炎等疾病，其疗效已经得到临床研究证实。另外，利奈唑酮的临床疗效优于或等同于常规抗菌药物，且对甲氧西林耐药葡萄球菌 (MRSA)、糖肽类耐药肠球菌、青霉素耐药肺炎球菌 (PRSP) 等引起的感染也有效，而且毒性很小，使用安全简便。

目前文献中报道的利奈唑酮的合成有以下几种方法：

专利 WO95/07271 公开的利奈唑酮的合成方法是采用 N-苄氧羰基-3-氟-4-吗啉基苯胺在叔丁基锂、-78℃和 R-缩水甘油丁酸酯缩合，得到 5-羟基甲基噁唑烷酮，再重氮化，然后氢化，乙酰化反应得到利奈唑酮。

美国专利 US5837870 公开的利奈唑酮的合成方法是采用 N-苄氧羰基-3-氟-4-吗啉基苯胺在叔丁基锂和 S(+) 3-氯-1, 2-丙二醇缩合，得到 5-羟基甲基噁唑烷酮，再磺酰化，然后氢化，乙酰化反应得到利奈唑酮。

Braj B. Lohray 等人 (TETRAHYDRON LETTER, 1990, 40, 4855-4866) 报道

的利奈唑酮合成方法是用甘露醇做起始原料, 和 3-氟-4-吗啉基苯胺经过三步反应得到 5-羟基甲基噁唑烷酮, 再重氮化, 然后和巯基乙酸反应得到利奈唑酮。

上述方法均存在使用比较危险的原料叔丁基锂和叠氮化钠, 不利于安全生产, 且反应路线比较长。

## 发明内容

本发明的目的是提供一种步骤简单、反应条件温和的利奈唑酮的合成方法。

本发明所提供的一种利奈唑酮的合成方法, 包括以下步骤:

### (1) N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺的制备

将摩尔比为 1:0.8-2 的 3-氟-4-吗啉基苯胺(化合物III)和 N-2(R)-环氧乙酰胺(化合物IV)溶于有机溶剂, 在 20-100℃下反应 10-30 小时, 得到 N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺(化合物II);

### (2) 利奈唑酮的制备

将摩尔比为 1:0.3-2 的 N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺(化合物II)和羰基化试剂溶于卤烃类有机溶剂, 在碱催化剂催化下, 于 0-50℃反应 0.5-5 小时, 得到利奈唑酮。

上述步骤(1)中的反应温度优选 60-80℃。

上述步骤(1)中的有机溶剂为醚类溶剂、醇类溶剂和胺类溶剂中的任意一种或多种混合溶剂。醚类溶剂为异丙醚、甲基叔丁基醚或四氢呋喃, 优选四氢呋喃; 醇类溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇, 优选异丙醇; 胺类溶剂为 N,N-二甲酰胺、N,N-二乙酰胺或乙腈, 优选 N,N-二甲酰胺。

上述步骤(2)中的羰基化试剂为光气、三光气、羰基二咪唑、羰基二乙酯、氯甲酸甲酯或氯甲酸苯酯, 优选三光气、羰基二咪唑或氯甲酸甲酯。

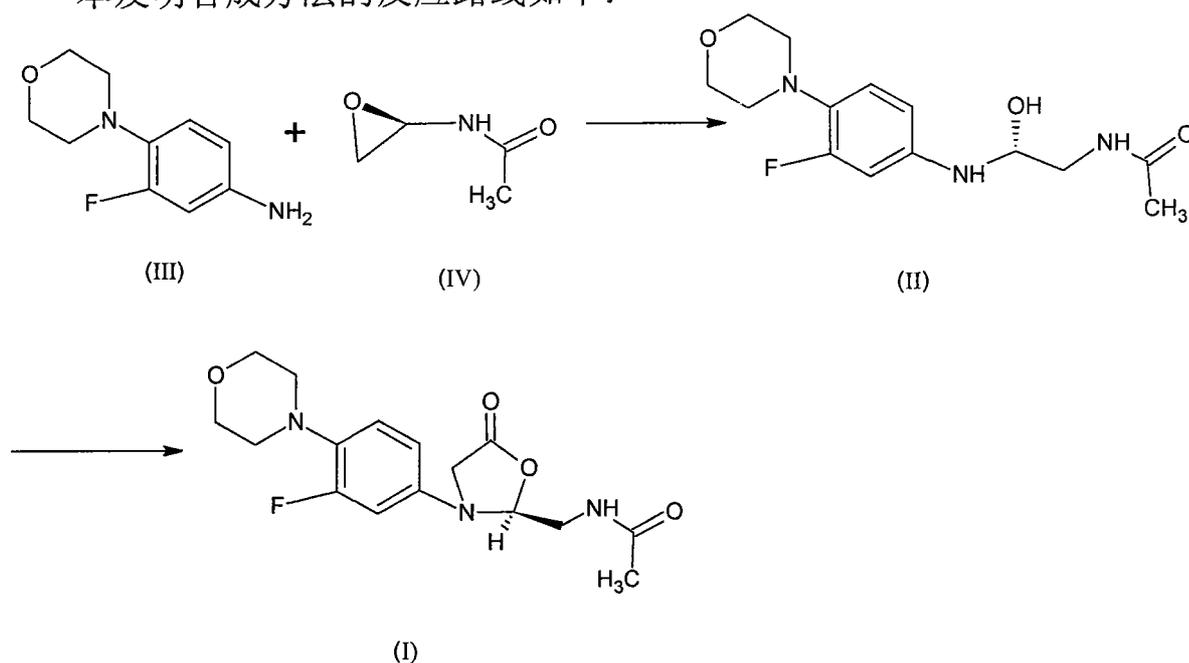
上述步骤(2)中的化合物II和羰基化试剂的摩尔比优选 1: 0.3-1.5。

上述步骤(2)中的碱催化剂为有机碱或无机碱, 优选有机碱。有机碱为三乙胺、二乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶(DMAP)或吡咯烷, 无机碱为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾或氢氧化钠。碱催化剂与化合物II的摩尔比为 1.5-2.5:1。

上述步骤(2)中的卤烃类有机溶剂为二氯甲烷、二氯乙烷和三氯甲烷中的任意一种或多种混合溶剂, 优选二氯甲烷。

上述步骤(2)中的反应温度优选 20-30℃, 反应时间优选 2-2.5 小时。

本发明合成方法的反应路线如下：



本发明方法使用工业上普通的试剂和常规的生产条件，反应条件温和，步骤简单。

## 具体实施方式

### 实施例 1

将34.6mmol (6.8g) 3-氟-4-吗啉基苯胺和38.1mmol (3.85g) N-2(R)-环氧乙酰胺溶解于50ml异丙醇中，在80℃下反应20小时，减压蒸出溶剂后，残留物用少量二氯甲烷溶解，通过硅胶柱层析分离，得到N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺5.98g，产率58.2%。

将20.1mmol (5.98g) N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺溶解于30ml二氯甲烷中，加入4ml吡啶后，以冰水混合物冷却至0℃，将7.4mmol (2.2g) 三光气固体溶解于20ml二氯甲烷中，缓慢滴加至上述溶液中，加毕，25℃下搅拌反应2小时，加入三乙胺调节pH值至弱碱性，二氯甲烷萃取，用水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，减压蒸干溶剂后，残留物经过硅胶柱层析，得到固体利奈唑酮5.1g，产率75.1%。

### 实施例 2

将25.5mmol (5g) 3-氟-4-吗啉基苯胺和28.2mmol (2.85g) N-2(R)-环氧乙酰胺

胺溶解于35ml异丙醇中，在70℃下反应18小时，减压蒸出溶剂后，用少量二氯甲烷溶解，通过硅胶柱层析分离，得到N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺4.5g，产率59.5%

将15.2mmol (4.5g) N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺溶解于25ml二氯甲烷中，加入3ml吡啶后，以冰水混合物冷却至0℃，将5.1mmol (1.5g) 三光气固体溶解于15ml二氯甲烷中，缓慢滴加至上述溶液中，加毕，20℃下搅拌反应2小时，加入三乙胺调节pH值至弱碱性，二氯甲烷萃取，用水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，减压蒸干溶剂后，残留物经过硅胶柱层析，得到固体利奈唑酮4.05g，产率79.3%

### 实施例 3

将 34.6mmol (6.8g) 3-氟-4-吗啉基苯胺和 38.1mmol (3.85g) N-2(R)-环氧乙酰胺溶解于 50ml 四氢呋喃中，反应温度 60℃，得到 N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺 5.6g，产率 54.5%。其他步骤同实施例 1。

### 实施例 4

将 34.6mmol (6.8g) 3-氟-4-吗啉基苯胺和 38.1mmol (3.85g) N-2(R)-环氧乙酰胺溶解于 50ml N,N-二甲酰胺中，反应温度 90℃，得到 N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺 5.8g，产率 56.5%。其他步骤同实施例 1。

### 实施例 5

将 34.6mmol (6.8g) 3-氟-4-吗啉基苯胺和 38.1mmol (3.85g) N-2(R)-环氧乙酰胺溶解于 50ml 异丙醇中，反应温度 30℃，得到 N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺 4.8g，产率 46.7%。其他步骤同实施例 1。

### 实施例 6

将34.6mmol (6.8g) 3-氟-4-吗啉基苯胺和27.68mmol (27.95g) N-2(R)-环氧乙酰胺溶解于50ml异丙醇中，得到N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺5.1g，产率49.6%。其他步骤同实施例1。

### 实施例 7

将34.6mmol (6.8g) 3-氟-4-吗啉基苯胺和51.9mmol (52.4g) N-2(R)-环氧乙酰胺溶解于50ml异丙醇中，得到N-{2(R)-2-[(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基

乙基}乙酰胺6.2g, 产率60.7%。其他步骤同实施例1。

### 实施例 8

将20mmol (5.9g) N-{2(R)-2-[(3-氟-4吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺溶解于30ml二氯甲烷中, 加入3.8ml吡啶后, 以冰水混合物冷却至0℃, 将22.1mmol (3.6g) 羰基二咪唑固体溶解于20ml二氯甲烷中, 其他步骤同实施例1, 得到固体利奈唑酮5.2g, 产率76.5%。

### 实施例 9

将 20.1mmol (5.98g) N-{2(R)-2-[(3-氟-4 吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺溶解于 30ml 二氯甲烷中, 加入 4ml 吡啶后, 以冰水混合物冷却至 0℃, 将 30.1mmol (2.85g) 氯甲酸甲酯固体溶解于 20ml 二氯甲烷中, 25℃下搅拌反应 2.5 小时, 其他步骤同实施例 1, 得到固体利奈唑酮 5.0g, 产率 73.6%。

### 实施例 10

将 20.1mmol (5.98g) N-{2(R)-2-[(3-氟-4 吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺溶解于 30ml 二氯甲烷中, 加入 4.5ml 三乙胺后, 以冰水混合物冷却至 0℃, 将 7.4mmol (2.2g) 三光气固体溶解于 20ml 二氯甲烷中, 50℃下搅拌反应 2.5 小时, 其他步骤同实施例 1, 得到固体利奈唑酮 4.3g, 产率 63.3%。

### 实施例 11

将 20.1mmol (5.98g) N-{2(R)-2-[(3-氟-4 吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺溶解于 30ml 二氯甲烷中, 加入 40.2mmol (4.9g) DMAP 后, 以冰水混合物冷却至 0℃, 将 7.4mmol (2.2g) 三光气固体溶解于 20ml 二氯甲烷中, 50℃下搅拌反应 2.5 小时, 其他步骤同实施例 1, 得到固体利奈唑酮 5.3g, 产率 78.02%。

### 实施例 12

将 20.1mmol (5.98g) N-{2(R)-2-[(3-氟-4 吗啉-4-基苯基)氨基]-2-羟基乙基}乙酰胺溶解于 30ml 二氯甲烷中, 加入 50.25mmol (4.22g) 碳酸氢钠后, 以冰水混合物冷却至 10℃, 将 7.4mmol (2.2g) 三光气固体溶解于 20ml 二氯甲烷中, 50℃下搅拌反应 2 小时, 其他步骤同实施例 1, 得到固体利奈唑酮 2.3g, 产率 33.8%。