



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I535715 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：100115216

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07D413/10 (2006.01)

(30)優先權：	2010/04/30	美國	61/329,892
	2010/06/30	美國	61/359,851
	2010/08/20	美國	61/375,576
	2010/10/04	美國	61/389,534
	2010/12/09	美國	61/421,442

(71)申請人：印第安納大學科技研究公司 (美國) INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：麥卡錫 詹姆士 R MCCARTHY, JAMES R. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN	101638392A	US	7271171B2
US	2002/0086900A1	US	2003/0100608A1
WO	95/23797A1	WO	2007/116284A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 55 頁

(54)名稱

製備利奈唑烷 (LINEZOLID) 之方法

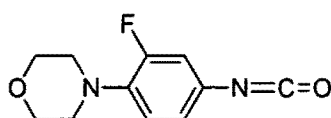
PROCESSES FOR PREPARING LINEZOLID

(57)摘要

本發明專利說明書中所描述者係關於製備利奈唑烷(linezolid)及其醫藥學上可接受之鹽的方法。

The invention described herein pertains to processes for preparing linezolid, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 100115216

※申請日： 100.4.29

※IPC 分類：C07D 413/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

製備利奈唑烷(LINEZOLID)之方法

PROCESSES FOR PREPARING LINEZOLID

二、中文發明摘要：

本發明專利說明書中所描述者係關於製備利奈唑烷(linezolid)及其醫藥學上可接受之鹽的方法。

三、英文發明摘要：

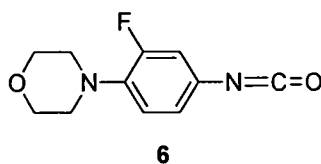
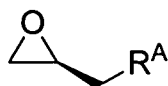
The invention described herein pertains to processes for preparing linezolid, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明專利說明書中所描述者係關於製備利奈唑烷及其醫藥學上可接受之鹽的方法。

相關申請案之交叉參考

本申請案根據巴黎公約(Paris Convention)主張2010年4月30日申請之美國臨時申請案第61/329892號、2010年6月30日申請之美國臨時申請案第61/359851號、2010年8月20日申請之美國臨時申請案第61/375576號、2010年10月04日申請之美國臨時申請案第61/389534號及2010年12月09日申請之美國臨時申請案第61/421442號的權益，該等文獻之內容以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

利奈唑烷係一種合成抗生素，其用於治療由對若干種其他抗生素具有抗性之革蘭氏陽性細菌(Gram-positive bacteria)引起的嚴重感染。作為噁唑啉酮類藥物之一員，利奈唑烷對會引起疾病之大部分革蘭氏陽性細菌具有活性，該等細菌包括鏈球菌(streptococci)、萬古黴素抗性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci, VRE)及二甲氧苯青黴素抗性金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)。雖然利奈唑烷對於各種其他感染的仿單核准適應症外之使用(off-label use)愈來愈普遍，但主要適應症是皮膚與軟組織感染及肺炎(尤其為醫內感染性肺炎)。利奈唑烷由Pfizer以商品名稱

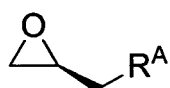
Zyvox™(在美國、英國(United Kingdom)、澳大利亞(Australia)及若干其他國家)、Zyvoxid™(在歐洲)及Zyvoxam™(在加拿大(Canada)及墨西哥(Mexico))出售。利奈唑烷目前銷售額每年超過十億美元且部分由於其適用於治療多種形式之MRSA而正在上升。利奈唑烷非常昂貴，治療過程之成本會高達數千美元。利奈唑烷之高成本大部分歸因於其製造費用。因此，需要開發新的且更經濟的製造利奈唑烷及其醫藥學上可接受之鹽的方法。

【發明內容】

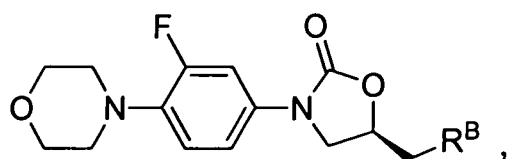
本文描述製備利奈唑烷及其醫藥學上可接受之鹽的有效方法。在一個實施例中，本文所述之方法包括由環氧乙烷及異氰酸酯製備利奈唑烷及其醫藥學上可接受之鹽中存在之噁唑啉酮的步驟。

在另一替代性態樣中，該等方法包括由4-氯硝基苯及氟製備3-氟-4-氯硝基苯之步驟。在另一替代性態樣中，方法包括由3-氟-4-鹵基硝基苯及嗎啉製備3-氟-4-(1-嗎啉基)硝基苯或其鹽之步驟。在另一替代性態樣中，方法包括由3-氟-4-(1-嗎啉基)硝基苯及還原劑製備3-氟-4-(1-嗎啉基)苯胺或其鹽之步驟。在另一替代性態樣中，方法包括由3-氟-4-(1-嗎啉基)苯胺及醯化劑製備異氰酸3-氟-4-(1-嗎啉基)苯酯之步驟。在另一替代性態樣中，方法包括以下步驟：

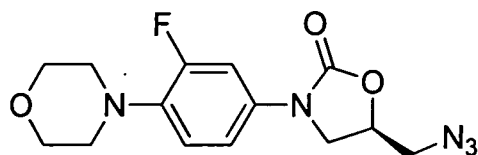
由異氰酸3-氟-4-(1-嗎啉基)苯酯及下式之環氧乙烷：



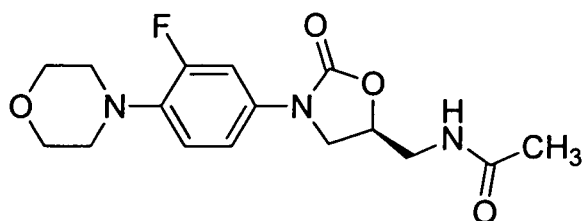
製備下式化合物或其鹽：



其中 R^A 為鹵基或受保護之胺基；且 R^B 為鹵基、胺基或受保護之胺基。在另一替代性態樣中，方法包括以下步驟：由



及 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{SH}$ 製備下式化合物：



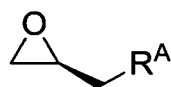
或其鹽。

在另一實施例中，本文描述以高總產率進行之方法。在另一實施例中，本文描述不需要任何使用層析術之純化之方法。在另一實施例中，本文描述各步驟分離出呈固體及/或結晶固體形式之產物的方法。在另一實施例中，本文描述以高對映異構過量進行之方法。應瞭解本文所述之方法可使用外消旋物質或任一絕對構型之光學活性物質來進行及被進行而產生外消旋物質或任一絕對構型之光學活性物質。亦應瞭解本文所述之方法可通常適應於製備具有預定對映異構過量或預定範圍之對映異構過量的各種物質中之任一者。

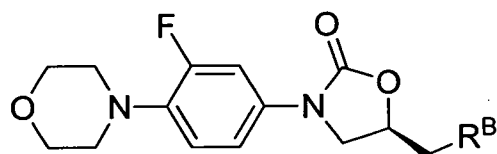
【實施方式】

在另一實施例中，本文描述一種製備利奈唑烷或其醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包含選自由以下組成之群的步驟：

- (a)混合4-氯硝基苯與氟，以製備3-氟-4-氯硝基苯；
- (b)混合3-氟-4-鹵基硝基苯與嗎啉，以製備3-氟-4-(1-嗎啉基)硝基苯或其鹽；
- (c)混合3-氟-4-(1-嗎啉基)硝基苯與還原劑，以製備3-氟-4-(1-嗎啉基)苯胺或其鹽；
- (d)混合3-氟-4-(1-嗎啉基)苯胺與醯化劑，以製備異氰酸3-氟-4-(1-嗎啉基)苯酯；
- (e)混合異氰酸3-氟-4-(1-嗎啉基)苯酯與下式之環氧乙烷：

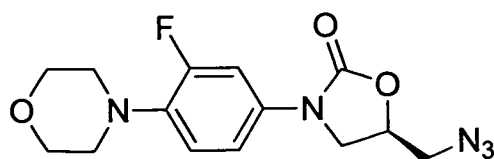


以製備下式化合物：

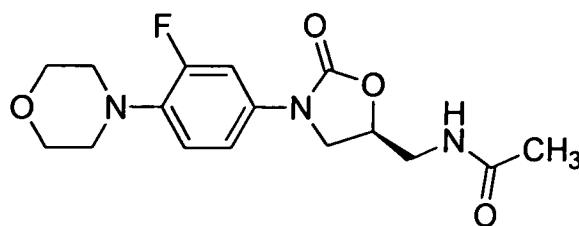


或其鹽；其中 R^A 為鹵基或受保護之胺基；且 R^B 為鹵基、胺基或受保護之胺基；及

- (f)混合下式化合物：



與 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{SH}$ ，以製備下式化合物：



或其鹽；

及其組合。

應瞭解在上述實施例中，描述包括任何步驟中之一或多者、任何步驟中之兩者或兩者以上、任何步驟中之三者或三者以上等等的方法。舉例而言，本文描述包括步驟(e)之方法；本文亦描述包括步驟(d)及(e)之方法；本文亦描述包括步驟(e)及(f)之方法；本文亦描述包括步驟(d)、(e)及(f)之方法等等。

亦應瞭解在步驟(e)中，環氧乙烷上之 R^{A} 基團及噁唑啉酮上之 R^{B} 基團通常相同。舉例而言，當 R^{A} 為諸如氯基之鹵基時， R^{B} 為諸如氯基之鹵基；且當 R^{A} 為受保護之胺基時， R^{B} 為受保護之胺基。然而，亦應瞭解在步驟(e)中 R^{A} 可轉化為不同 R^{B} 且仍屬於方法步驟之範疇內。舉例而言，若將能夠使諸如氯基之鹵基伴隨或依序轉化為胺基或受保護之胺基的其他組分添加至混合物中，則當 R^{A} 為諸如氯基之鹵基時， R^{B} 可為胺基或受保護之胺基。同樣，若將能夠使受保護之胺基伴隨或依序轉化為胺基的其他組分添加至混合物中，則當 R^{A} 為受保護之胺基時， R^{B} 可為胺基。

在另一實施例中，本文描述如前述實施例之方法，其中

3-氟-4-鹵基硝基苯為3,4-二氟硝基苯。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中3-氟-4-鹵基硝基苯為4-氟-3-氟硝基苯。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中該還原劑為氫氣。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中該醃化劑為光氣或光氣類似物。例示性光氣類似物包括雙光氣、三光氣、羰基二咪唑及其類似物。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其包含步驟(e)。

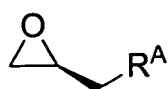
在另一實施例中，本文描述一種製備利奈唑烷或其醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包含選自由以下組成之群的步驟：

(a)混合3-氟-4-鹵基苯甲酸與嗎啉以製備3-氟-4-(嗎啉-1-基)苯甲酸或其鹽；

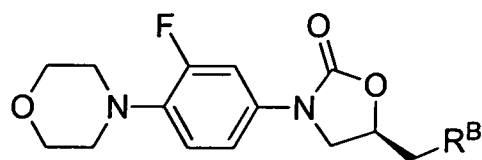
(b)混合3-氟-4-(嗎啉-1-基)苯甲酸與活化劑以製備相應活化酸；

(c)混合3-氟-4-(嗎啉-1-基)苯甲酸之相應活化酸與疊氮化物鹽以製備3-氟-4-(嗎啉-1-基)苯甲醃疊氮化物或其鹽；

(d)混合3-氟-4-(嗎啉-1-基)苯甲醃疊氮化物與下式之環氧乙烷：



以製備下式化合物：



或其鹽；其中 R^A 為鹵基或受保護之胺基；且 R^B 為鹵基、胺基或受保護之胺基；

及其組合。

應瞭解在上述實施例中，描述包括任何步驟中之一或多者、任何步驟中之兩者或兩者以上、任何步驟中之三者或三者以上等等的方法。舉例而言，本文描述包括步驟(d)之方法；本文亦描述包括步驟(c)及(d)之方法；本文亦描述包括步驟(b)、(c)及(d)之方法等等。

亦應瞭解在步驟(d)中，環氧乙烷上之 R^A 基團及噁唑啉酮上之 R^B 基團通常相同。舉例而言，當 R^A 為諸如氯基之鹵基時， R^B 為諸如氯基之鹵基；且當 R^A 為受保護之胺基時， R^B 為受保護之胺基。然而，亦應瞭解在步驟(d)中 R^A 可轉化為不同 R^B 且仍屬於方法步驟之範疇內。舉例而言，若將能夠使諸如氯基之鹵基伴隨或依序轉化為胺基或受保護之胺基的其他組分添加至混合物中，則當 R^A 為諸如氯基之鹵基時， R^B 可為胺基或受保護之胺基。同樣，若將能夠使受保護之胺基伴隨或依序轉化為胺基的其他組分添加至混合物中，則當 R^A 為受保護之胺基時， R^B 可為胺基。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中3-氯-4-鹵基苯甲酸為3,4-二氯苯甲酸。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中3-氯-4-鹵基苯甲酸為4-氯-3-氯苯甲酸。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中該活化劑為氯化劑且該活化酸為酸氯化物。應瞭解可使用各種活化劑中之任一者，包括(但不限於)溴化劑、五氟苯基化劑、肽偶合劑及其類似物。

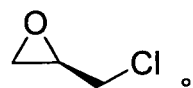
在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中該氯化劑包含亞硫醯氯、磷醯氯、五氯化磷及其類似物或其組合。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中該氯化劑包含五氯化磷。

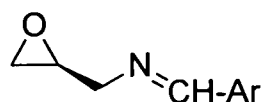
在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中步驟(b)及(c)同時進行。舉例而言，活化劑為磷醯氯，且該疊氮化物鹽為疊氮化鈉。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其包含步驟(d)。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中該環氧乙烷為下式化合物：



在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中該環氧乙烷為下式化合物：



其中 Ar 為視情況經取代之苯基。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，

其中 Ar 為苯基。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中 Ar 為 4-氯苯基。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中 R^A 為亞胺。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中 R^A 為苯亞甲基胺基，其中苯甲基視情況經取代。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中 R^A 為苯亞甲基胺基、4-氯苯亞甲基胺基、4-溴苯亞甲基胺基或 2,4-二氯苯亞甲基胺基。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中 R^A 為苯亞甲基胺基。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中 R^B 為亞胺。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中 R^B 為苯亞甲基胺基，其中苯甲基視情況經取代。

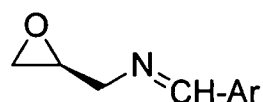
在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中 R^B 為苯亞甲基胺基、4-氯苯亞甲基胺基、4-溴苯亞甲基胺基或 2,4-二氯苯亞甲基胺基。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中 R^B 為苯亞甲基胺基。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中該疊氮化物鹽為疊氮化鈉。

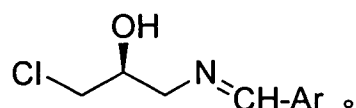
在另一實施例中，本文描述一種製備下式化合物之方

法：

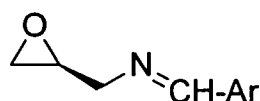


其中 Ar 為視情況經取代之苯基；

該方法包含以下步驟：混合下式化合物與鹼：



在另一實施例中，本文描述一種下式化合物：



其中 Ar 為視情況經取代之苯基。

在另一實施例中，本文描述任一前述實施例之方法或化合物，其中 Ar 為苯基。

在另一實施例中，本文描述任一前述實施例之方法或化合物，其中 Ar 為 4-氯苯基。

在另一實施例中，本文描述一種製備異氰酸 3-氟-4-(1-嗎啶基)苯酯之方法，該方法包含混合 3-氟-4-(1-嗎啶基)苯胺與醯化劑之步驟。

在另一實施例中，本文描述如任一前述實施例之方法，其中該醯化劑為光氣或光氣類似物。

在另一實施例中，本文描述一種式異氰酸 3-氟-4-(1-嗎啶基)苯酯之化合物。

在另一實施例中，本文描述一種製備 3-氟-4-氯硝基苯之方法，該方法包含混合 4-氯硝基苯與氟之步驟。

在另一實施例中，本文描述一種式3-氟-4-氯硝基苯之化合物。

在另一實施例中，本文描述一種製備3-氟-4-(嗎啉-1-基)苯甲醯疊氮化物或其鹽之方法，該方法包含以下步驟：(a)混合3-氟-4-(嗎啉-1-基)苯甲酸與活化劑以製備相應活化酸；及(b)混合該相應活化酸與疊氮化物鹽。

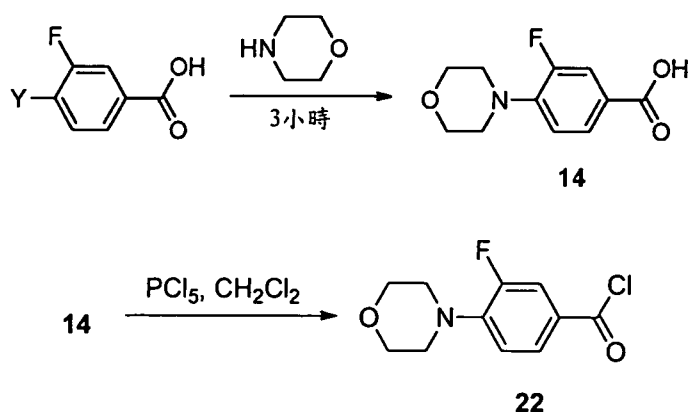
在另一實施例中，本文描述前述實施例之方法，其中該活化劑為氯化劑且該活化酸為酸氯化物。

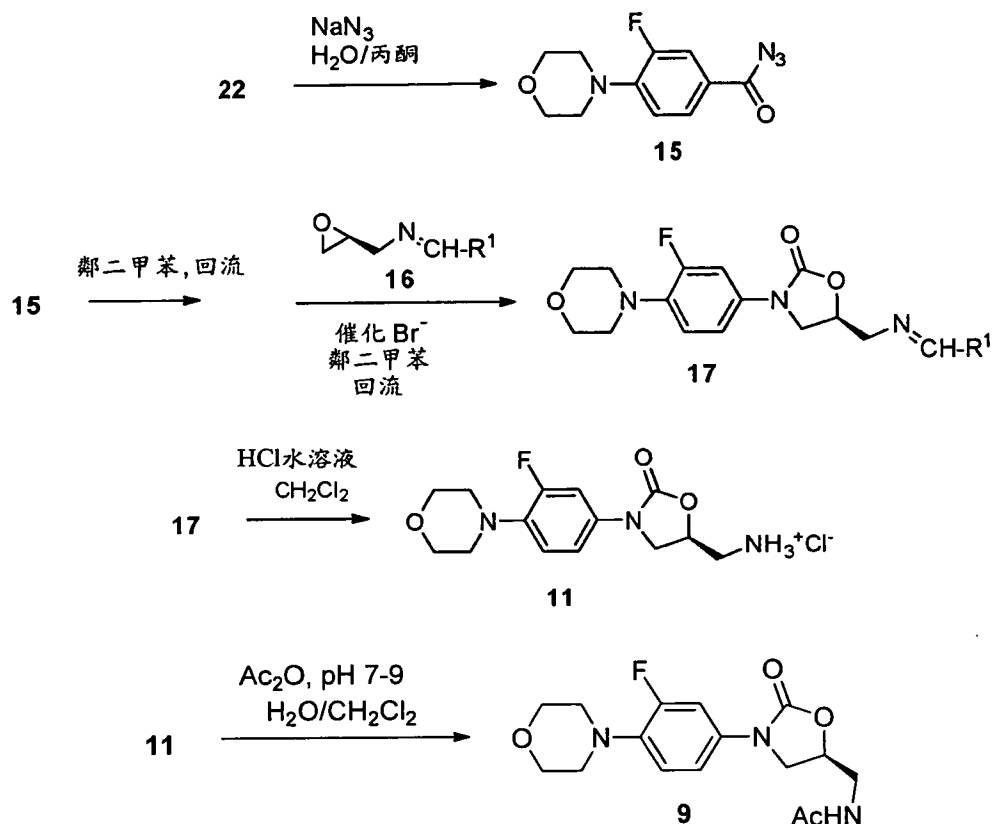
在另一實施例中，本文描述任一前述實施例之方法，其中該氯化劑包含亞硫醯氯、磷醯氯、五氯化磷或其組合。

在另一實施例中，本文描述前述實施例之方法，其中該氯化劑包含五氯化磷。

在另一實施例中，本文描述一種式3-氟-4-(嗎啉-1-基)苯甲醯疊氮化物之化合物或其鹽。

在另一實施例中，本文描述製備抗生素利奈唑烷及其醫藥學上可接受之鹽的有效彙集方法。在另一例示性實施例中，該等方法包括以下步驟序列：



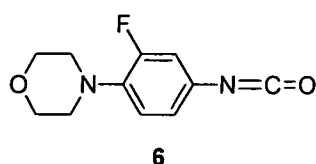


在該等方法之一態樣中，取代基Y為離去基，諸如鹵素及其類似基團。舉例而言，Y為F或Cl。化合物(14)之製備可以純混合物形式或於諸如環丁酮之溶劑中進行。在另一實施例中，上述流程中之化合物(14)在酸化後以固體形式自反應混合物沈澱析出，且可視情況進一步藉由結晶純化。

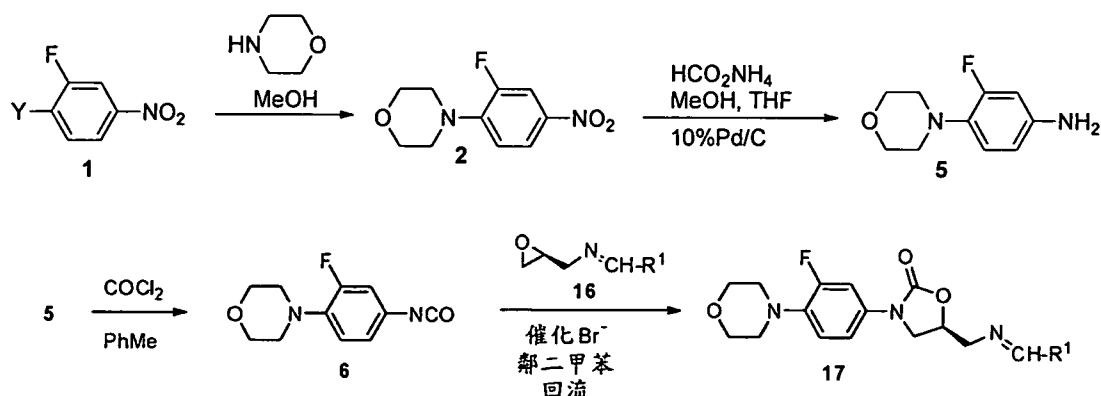
應瞭解各種溶劑系統可用於本文所述之每一步驟。舉例而言，在化合物(14)轉化為化合物(15)的過程中，例示性溶劑包括(但不限於) CH_2Cl_2 、丙酮/ H_2O 混合物、二甲苯、二甲苯/ H_2O 混合物、DMF、DMSO及其類似物。在一實施例中，不分離中間物酸氯化物(22)。在另一實施例中，分離出呈結晶固體形式之中間物酸氯化物(22)。在另一實施例中， Br^- 之例示性催化來源包括(但不限於)醚合溴化鎂、

溴化鋰與氧化膦(諸如氧化三正丁基膦)之組合及其類似物。

在另一實施例中， R^1 為烷基、芳基或雜芳基，其中每一者視情況經取代。舉例而言， R^1 為視情況經取代之苯基，包括(但不限於)苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、2,6-二氯苯基、4-溴苯基、4-硝基苯基及其類似物。舉例而言， R^1 為苯基。在另一實施例中，上述流程中之化合物(17)自反應混合物沈澱或結晶析出，且可視情況進一步藉由結晶純化。出人意料地發現，當 R^1 為未經取代之苯基時，化合物(17)亦可以固體形式自反應混合物分離出來。在另一實施例中，上述流程中之化合物(11)自反應混合物沈澱或結晶析出，且可視情況進一步藉由結晶純化。在不受理論束縛之情況下，本文中咸信在步驟過程中使本文所述之方法中的疊氮化物(15)轉化為相應異氰酸酯(6)



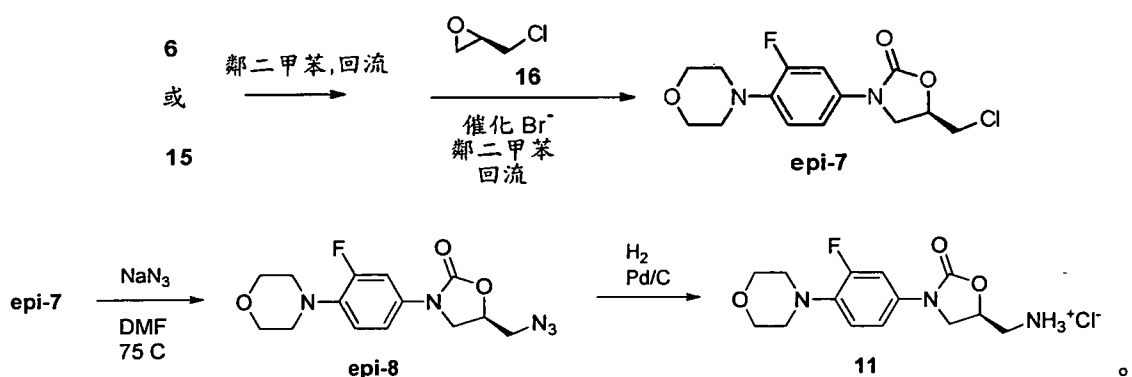
在另一例示性實施例中，方法包括以下步驟序列：



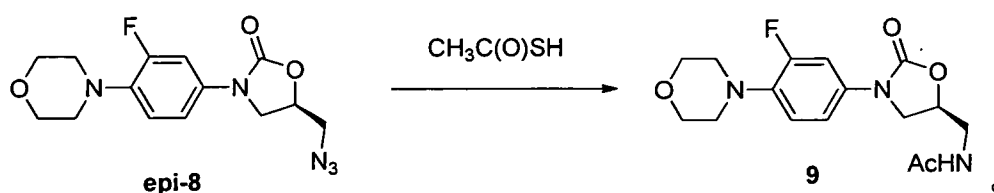
其中取代基Y如上文所定義。在另一例示性實施例中，化

合物2自反應混合物結晶析出，且可視情況進一步藉由結晶純化。應瞭解各種還原劑(包括 HCO_2NH_4 及催化Pd)可用於本文所述之方法中。在另一例示性實施例中，化合物(6)自反應混合物結晶析出，且可視情況進一步藉由結晶純化。化合物(6)可隨後與本文所述之環氧乙烷(16)混合，且繼續進行以製備利奈唑烷或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，本文描述一種使用表氯醇使疊氮化物(acid azide)(諸如化合物(15))及/或異氰酸酯(諸如化合物(6))轉化為利奈唑烷之方法。在另一例示性實施例中，方法包括以下步驟序列：

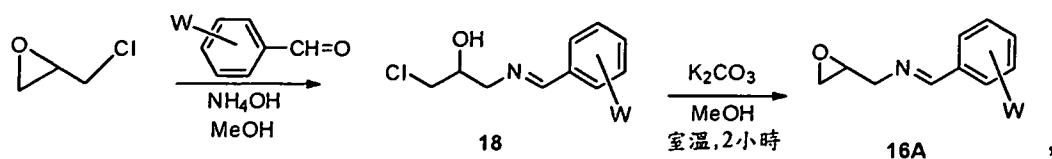


在另一實施例中，本文描述一種以單步驟使疊氮化物(諸如化合物(8))轉化為利奈唑烷之方法：



在另一例示性實施例中，描述亞胺或席夫鹼(Schiff base)環氧化物中間物(諸如下文對於化合物(16A)所說明之彼等中間物)及製備其之方法。舉例而言，化合物(16A)可

如以下流程中所說明來製備：



其中 W 表示一或多個如本文所述之取代基。應瞭解本文所述之亞胺可呈 (Z) 或 (E) 構型，或其各種混合物。在不受理論束縛之情況下，本文中咸信芳基亞烷基亞胺通常呈或主要呈 (E) 構型，如本文中對於諸如 (16A) 之化合物所示。

在另一實施例中，本文描述製備 3-氟-4-(1-嗎啉基)硝基苯之方法。在一態樣中，該等方法包括置換相應 3-氟硝基苯上之 4 位置存在的離去基之步驟。例示性離去基包括鹵素，諸如氯基及氟基。3,4-二氟硝基苯可購得。4-氯-3-氟硝基苯可如本文所述藉由氟化 4-氯硝基苯來製備。

在另一實施例中，本文描述一種製備抗生素利奈唑烷之彙集方法，其以 3,4-二氟苯甲酸及 (S)-表氯醇作為起始物質。在一態樣中，此彙集方法以 34.7% 之總產率提供利奈唑烷。在另一實施例中，本文所述之方法用於製備對映異構過量為約 97% 或更大、約 98% 或更大、或約 99% 或更大之利奈唑烷。在另一態樣中，本文所述之方法避免使用昂貴試劑，諸如第三丁醇鋰及丁酸 (R)-縮水甘油酯。

實例

以下實例進一步說明本發明之特定實施例。然而，以下實例不應以任何方式解釋為限制本發明。

通用實例：藉由 LCMS 在以下條件下分析產物 (將產物溶

解於乙腈中)。管柱：Agilent Eclipse XDB-C18，5 μ M，4.6×150 mm。溶劑A：5 mM乙酸銨水溶液。溶劑B：含5 mM乙酸銨之CH₃CN:MeOH(1:1)溶液。方法A：時間0分鐘：20% B；時間25分鐘，100% B；梯度溶離流速1.00 ml/min。方法A：時間0分鐘：20% B；時間10分鐘，100% B；停止時間12分鐘；梯度溶離流速1.00 ml/min。在以下條件下進行GCMS分析：管柱：HP-5 5%苯基甲基矽氧烷(HP1909/J-433)。方法：時間0分鐘80℃；時間2分鐘，管柱溫度以20℃/分鐘升高至300℃；停止時間12分鐘。

實例：在硫酸中用氟氣氟化4-氯硝基苯，在水性處理反應物後得到呈結晶固體狀之4-氯-3-氟硝基苯。隨後以定量產率用嗎啉(純)置換氯基，在用甲醇稀釋反應物後分離出結晶固體。在氫氣或氮氣氛圍下用甲酸銨還原硝基，得到呈結晶固體狀之3-氟-4-嗎啉基苯胺，使其轉化為異氰酸酯且用對掌性環氧化物(*S*) *N*-(環氧乙烷基甲基)乙醯胺之二甲苯溶液以及溴化鋰及氧化三丁基磷處理，得到利奈唑烷。或者，在碳酸氫鈉水溶液中用氯甲酸苯甲酯使中間物3-氟-4-嗎啉基苯胺轉化為胺基甲酸苯甲酯，且隨後用正丁基鋰處理，形成陰離子，且用(*S*) *N*-(環氧乙烷基甲基)乙醯胺處理，得到利奈唑烷。

實例：3-氟-4-嗎啉基硝基苯(2)。在具有機械攪拌器、隔膜及乾燥管之250 ml三頸圓底燒瓶中添加3,4-二氟硝基苯(1)(12.91 g，81.1 mmol)、甲醇(60 ml)及嗎啉(15.93 g，16 ml，183 mmol)。在攪拌下在回流下加熱澄清溶液2小

時。在冰浴中在攪拌下冷卻含有黃色晶體之反應混合物1小時。藉由過濾收集晶體並在室溫下在真空下乾燥(1 mm)3小時(16.99 g, 93%)。根據TLC(矽膠, CHCl_3)得知為均質的, $R_f=0.54$ (黃色斑點), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (ddd, 1H, $J=9$ Hz, $J=2.6$ Hz, $J=1$ Hz), 7.92 (dd, 1H, $J=13.1$ Hz, $J=2.5$ Hz), 6.92 (dd, 1H, $J=8.8$ Hz, $J=8.8$ Hz), 3.86 (dd, 4H, $J=4.7$ Hz, $J=4.7$ Hz), 3.28 (dd, 4H, $J=4.7$ Hz, $J=4.7$ Hz)。LCMS(方法A)0.79分鐘, m/e 227。

實例：3-氟-4-嗎啉基苯胺(5)。將3-氟-4-嗎啉基硝基苯(2)(16.99 gm, 75.11 mmol)及甲酸銨(19.5 gm, 309 mmol)添加至具有橄欖球狀攪拌器之500 ml三頸圓底燒瓶中。向該燒瓶中添加甲醇(185 ml)及試劑級THF(45 ml)。在冰浴中冷卻混合物且交替地排空(室內真空)及用氫氣(4次)(火石閥)填充燒瓶。添加10% Pd/C(450 mg)且將反應物排空(室內真空)及用氫氣(2次)填充並在冰浴中攪拌隔夜, 使得反應物升溫至室溫。用固體抗壞血酸鈉(4 gm)處理水白色反應物(當停止攪拌及使催化劑沈降時)並用乙醚(200 ml)稀釋。將反應溶液自深色固體(催化劑及鹽)傾析於1 L分液漏斗中。再用添加至分液漏斗中之乙醚(50 ml)洗滌/傾析深色固體。將鹽水(220 mL, 含有4 gm抗壞血酸鈉)添加至該分液漏斗中且分離有機層。再用乙醚(100 ml)萃取水層。用鹽水(2×100 ml)洗滌合併之乙醚層(以移除MeOH-及水), 乾燥(MgSO_4), 用苯(25 ml)稀釋並蒸發, 得到淺黃色或略帶紅的粉紅色結晶固體(13.3 gm, 90%)。TLC(矽膠,

EtOAc:己烷 9:1)顯示 R_f 低於 2 之單一斑點，其在空氣中靜置後變成棕色。物質立即用於下一步驟(應儲存於氫氣或氮氣下直至使用)。

實例：3-氟-4-嗎啉基苯胺(5)。替代性程序：將3-氟-4-嗎啉基硝基苯(2)(12.6 gm, 55.67 mmol)及甲酸鉍(14.45 gm, 229 mmol)添加至具有橄欖球狀攪拌器之500 ml三頸圓底燒瓶中。向該燒瓶中添加甲醇(135 ml)及試劑級 THF(35 ml)。使混合物升溫，獲得均質溶液且添加甲酸鉍(14.45 gm, 229 mmol)，形成均質溶液。在冰浴中冷卻反應物且交替地排空(室內真空)及用氫氣(4次)(火石閥)填充燒瓶。添加10% Pd/C(335 mg)且將反應物排空(室內真空)及用氫氣(2次)填充並在冰浴中攪拌隔夜，使得反應物升溫至室溫。用固體抗壞血酸鈉(3 gm)處理水白色反應物(當停止攪拌及使催化劑沈降時)並用二氯甲烷(150 ml)稀釋。將反應物自深色固體(催化劑及鹽)傾析於1 L分液漏斗中。再用添加至分液漏斗中之二氯甲烷(75 ml)洗滌/傾析深色固體。將鹽水(175 ml，含有2 gm抗壞血酸鈉)添加至該分液漏斗中且分離有機層。再用二氯甲烷(75 ml)萃取水層。用鹽水(2×75 ml，含有1 gm抗壞血酸鈉)洗滌合併之有機層(以移除 MeOH- 及水)，乾燥($MgSO_4$)並蒸發，得到橙黃色結晶固體(10 gm, 92%)。TLC(矽膠， $CHCl_3$) R_f =0.18(在暴露於UV光後斑點變成棕色)。物質立即用於下一步驟(應儲存於氫氣或氮氣下直至使用)。

實例：3-氟-4-嗎啉基異氰酸酯(6)。在氫氣下將20%光氣

之甲苯溶液(71 ml, 135 mmol)導入裝備有隔膜、頂置式攪拌器及氣體入口管之乾燥1 L三頸圓底燒瓶中。用頂部具有氫氣入口管之500 mL側臂滴液漏斗替換隔膜，且用溫度計替換1 L燒瓶上之氣體入口管。在乾冰丙酮浴中在攪拌下使反應物冷卻至約-20℃。將苯胺5(13.3 g, 67.8 mmol)溶解於溫熱(約45℃)甲苯中且添加至滴液漏斗中。以緩慢液流將苯胺溶液添加至正快速攪拌之20%光氣溶液中，使反應溫度保持於約-20℃下。不久便形成濃稠乳白色沈澱物。完成苯胺添加後，用甲苯(25 ml)沖洗滴液漏斗。用具有氫氣入口管之回流冷凝器替換滴液漏斗且用玻璃塞替換溫度計。將乳白色懸浮物加熱至回流。在30至40分鐘後，形成均質淺色溶液。再使反應物回流15分鐘，冷卻至室溫且經由槽形濾紙過濾以移除少量絮狀物質，用甲苯(15 ml)沖洗。淺黃色濾液(用MeOH稀釋少量等分試樣，以形成胺基甲酸甲酯)之TLC顯示單一斑點。在真空下蒸發濾液至幾乎無色油狀物。將該油狀物傾倒於250錐形瓶(Erlenmeyer flask)中，用己烷(總體積60 ml)洗滌。在數分鐘內形成灰白色至淺紫色晶體。在氫氣下在冰浴中冷卻結晶混合物且藉由過濾收集，在真空下乾燥後得到產物(12.6 g, 84%)。LCMS(CH₃CN/MeOH作為溶劑來溶解晶體)。滯留時間9.76分鐘(99%)，m/e 255(胺基甲酸甲酯M+)。

實例：3-氟-4-嗎啉基異氰酸酯(6)。替代性程序：在氫氣下將20%光氣之甲苯溶液(53 ml, 101 mmol)導入裝備有隔膜、頂置式攪拌器及氣體入口管之乾燥1 L三頸圓底燒

瓶中。用頂部具有氫氣入口管之500 ml側臂滴液漏斗替換隔膜，且用溫度計替換1 L燒瓶上之氣體入口管。在乾冰丙酮浴中在攪拌下使反應物冷卻至約-20°C。將苯胺5(10 g, 51 mmol)溶解於溫熱(約45°C)甲苯(275 ml)中且添加至該滴液漏斗中。以緩慢液流將苯胺溶液添加至正快速攪拌之20%光氣溶液中，使反應溫度保持於約-20°C下。不久便形成濃稠乳白色沈澱物。完成苯胺添加後，用甲苯(25 ml)沖洗滴液漏斗。用具有氫氣入口管之回流冷凝器替換滴液漏斗且用玻璃塞替換溫度計。加熱乳白色懸浮物至回流。30至40分鐘後，形成均質淺色溶液。再使反應物回流15分鐘，冷卻至室溫。淺黃色反應物(用MeOH稀釋少量等分試樣，以形成胺基甲酸甲酯)之TLC顯示單一斑點。在真空下蒸發澄清溶液至淺色油狀物。用己烷(40 ml)稀釋該油狀物且在冰浴中冷卻。在數分鐘內形成白色晶體且在乾冰上冷卻混合物15分鐘。自晶體傾析溶劑且在旋轉蒸發器上乾燥晶體(9.5 g, 84%)。立即用於製備17。LCMS(方法A)(CH₃CN/MeOH作為溶劑來溶解晶體)滯留時間9.76分鐘(99%)，m/e 255(胺基甲酸甲酯M⁺)。

實例：(S)-(E,Z)-5-((苯亞甲基胺基)甲基)-3-(3-氟-4-嗎啉基苯基)噁唑啉-2-酮(13)。將無水LiBr(60 mg, 0.69 mmol)、0.1 M氧化三正丁基磷之鄰二甲苯溶液(6.4 ml, 0.64 mmol)及鄰二甲苯(25 ml)添加至具有橄欖球狀攪拌棒之100 ml單頸圓底燒瓶中。使混合物回流50分鐘以藉由蒸餾出約12 ml二甲苯來共沸移除水而溶解LiBr。經由注射

器以緩慢液流將3-氟-4-嗎啉基異氰酸酯(6)(2.39 g, 10.74 mmol)及(S) (E,Z)-N-苯亞甲基-1-(環氧乙烷-2-基)甲胺(10)(1.73 g, 10.74 mmol)於鄰二甲苯(15 ml)中之溶液添加至反應物中。當將6及10之溶液添加至反應物中時，顏色快速變淺。在回流下加熱黃棕色反應溶液1小時且在此期間顏色變淺。使反應溶液冷卻至室溫且逐滴添加至正快速攪拌之己烷溶液(200 ml)中。形成精細淺棕褐色沈澱物，藉由過濾收集並風乾(4.0 g, 97%)。自乙醇很好地再結晶。¹HNMR (CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.70 (d, 2H, *J*=4.90 Hz), 7.38-7.46 (m, 4H), 7.14 (ddd, 1H, *J*=8.9 Hz, *J*=2.5 Hz, *J*=1.0 Hz), 6.92 (dd, 1H, *J*=9.2 Hz, *J*=9.2 Hz), 4.95 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H, *J*=8.8 Hz, *J*=8.6 Hz), 4.07 (dd, 1H, *J*=8.7 Hz, *J*=6.1 Hz), 3.99 (ddd, 1H, *J*=12.7 Hz, *J*=4.6 Hz, *J*=1.3 Hz), 3.91 (ddd, 1H, *J*=13.2 Hz, *J*=5.6 Hz, *J*=1.0 Hz), 3.87 (dd, 4H, *J*=4.8 Hz, *J*=4.7 Hz), 3.05 (dd, 4H, *J*=4.6 Hz, *J*=4.6 Hz)。

實例：(S)-N-[{3-[3-氟-4-(嗎啉基)苯基]-側氧基-5-噁唑啉基]甲胺(11)。將無水LiBr(30 mg, 0.3 mmol)及氧化三正丁基磷(75 mg, 0.3 mmol)添加至具有橄欖球狀攪拌棒且含有鄰二甲苯(10 ml)之25 ml三頸圓底燒瓶中。在油浴中使混合物回流50分鐘以共沸移除水。經由注射器以緩慢液流將3-氟-4-嗎啉基異氰酸酯(6)及(S)(E,Z)-N-苯亞甲基-1-(環氧乙烷-2-基)甲胺(10)(720 mg, 4.47 mmol)於鄰二甲苯(5 ml)中之溶液添加至反應物中。在回流下加熱淺黃棕色輕

微混濁之反應混合物1小時，冷卻至室溫且傾倒於正快速攪拌之己烷溶液(75 ml)中。形成變為半固體之精細沈澱物。攪拌混合物30分鐘且置於冷凍器中隔夜。自沈澱物(即白色粉末與淺棕褐色物質之混合物)傾析己烷。風乾沈澱物。LCMS 5.27分鐘(40%)， m/e 296，6.17分鐘(38%)， m/e 296(表面上相同的物質，因為在進一步處理後僅觀察到5.27分鐘的峰)，7.85分鐘(8.5%)， m/e 518，9.77分鐘(6.7%)， m/e 219($\text{Bu}_3\text{P}=\text{O}$)。在室溫下將固體溶解於1 N HCl(50 ml)中且快速攪拌15分鐘以將殘餘量之席夫鹼水解為11(大部分已轉化為11)。用冰冷卻溶液且用EtOAc(50 ml)萃取。用冰冷1 N NaOH鹼化水層(至約pH 8至9)且用EtOAc(5×50 ml)萃取。用鹽水(25 ml)洗滌合併之有機層，乾燥($\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_4$)並蒸發成淺紫色半固體(1.16 g)，LCMS $\text{RT}=5.07$ 分鐘(79%)， m/e 296，6.23分鐘(8.3%)，219($\text{Bu}_3\text{P}=\text{O}$)。將固體溶解於 CH_2Cl_2 (約4 ml)中且施加於填充有 CH_2Cl_2 之急驟矽膠管柱(50 ml)上。依序用 CH_2Cl_2 (200 ml)及 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}(9:1)$ 溶離。當UV活性物質開始自管柱溶離時，收集溶離份。最初兩個溶離份含有 R_f 為約0.5之物質，接著緩慢移動的斑點 R_f 約0.2開始溶離。合併含有緩慢移動物質(約400 ml)之溶離份並蒸發成11之白色結晶固體(710 mg，54%)。LCMS $\text{RT}=5.38$ 分鐘(100%)， $m/e=296$ (MH^+)。較快溶離之物質為 $\text{Bu}_3\text{P}=\text{O}$ 。LCMS $\text{RT}=7.89$ 分鐘， m/e 219。

實例：*(S)*-*N*-[3-[3-氟-4-(嗎啉基)苯基]-側氧基-5-噁唑

啖基]甲胺(11)鹽酸鹽。向具有攪拌棒及乾燥管之50 ml三頸圓底燒瓶中添加(S)-(E,Z)-5-((苯亞甲基胺基)甲基)-3-(3-氯-4-嗎啉基苯基)噁唑啉-2-酮(13)(766 mg, 2 mmol)及EtOAc(8 ml)。加熱混合物至回流，形成澄清溶液。在攪拌下將反應溶液置於45°C油浴中且逐滴添加1 N HCl之乙醇溶液(10 ml, 10 mmol)(藉由向乙醇中添加乙醯氯來製備)。形成白色沈澱物，在完全添加HCl乙醇溶液後恢復溶液狀態，留下混濁白色反應混合物。(逐滴添加可防止沈澱物團聚)。在45°C下攪拌反應物5小時至隔夜。自油浴移出反應物且將乙酸乙酯(15 ml)添加至白色結晶固體中。使用濾棒及正氫氣壓力將溶劑與晶體分離。用乙酸乙酯(2×15 ml)洗滌晶體並在真空下使用火石閥乾燥。用回流乙醇(8 ml)處理白色晶體且經由槽形濾紙重力過濾所得溶液至錐形瓶中並緩慢冷卻至室溫，接著在冰浴中在攪拌下冷卻。藉由過濾收集所得的11鹽酸鹽之灰白色晶體(430 mg, 65%)，用EtOH洗滌並在40°C真空烘箱(室內真空)中乾燥。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 3H), 7.49 (dd, 1H, *J*=15 Hz, *J*=2.5 Hz), 7.18 (dd, 1H, *J*=8.8 Hz, *J*=2.2 Hz), 7.09 (dd, 1H, *J*=9.1 Hz, *J*=9.1 Hz), 4.92 (m, 1H), 4.16 (dd, 1H, *J*=9.1 Hz, *J*=9.1 Hz), 3.83 (dd, 1H, *J*=9.2 Hz, *J*=6.6 Hz), 3.74 (dd, 4H, *J*=4.5 Hz, *J*=4.5 Hz), 3.23 (t, 2H, *J*=5.4 Hz), 2.97 (dd, 4H, *J*=4.7 Hz, *J*=4.7 Hz)。游離胺之¹H NMR (CDCl₃) δ 7.46 (dd, 1H, *J*=14.4 Hz, *J*=2.6 Hz), 7.14 (ddd, 1H, *J*=8.8 Hz, *J*=2.5 Hz, *J*=1.1 Hz), 6.93 (dd, 1H, *J*=9.2 Hz,

$J=9.1$ Hz), 4.67 (m, 1H), 4.01 (dd, 1H, $J=8.7$ Hz, $J=8.7$ Hz), 3.88 (dd, 4H, $J=4.8$ Hz, $J=4.6$ Hz), 3.82 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, $J=6.7$ Hz), 3.11 (dd, 1H, $J=13.7$ Hz, $J=4.1$ Hz), 3.05 (dd, 4H, $J=4.7$ Hz, $J=4.6$ Hz), 2.97 (dd, 1H, $J=13.7$ Hz, $J=5.7$ Hz)。

實例：(S)-N-[{3-[3-氟-4-(嗎啉基)苯基]-側氧基-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺：利奈唑烷(9)。在具有攪拌棒、隔膜及頂部含有氫氣起泡器之回流冷凝器的乾燥15 ml兩頸圓底燒瓶中添加(S)-N-[{3-[3-氟-4-(嗎啉基)苯基]-側氧基-5-噁唑啉基]甲基]胺(11)(540 mg, 1.83 mmol)及 CH_2Cl_2 (5 ml)。經由注射器依序添加吡啶(320 mg, 0.33 ml, 4 mmol)及乙酸酐(470 mg, 0.44 ml, 4.6 mmol)。在氫氣氛圍下在回流下加熱無色反應溶液。藉由LCMS跟蹤反應且2小時後完成(經由注射器移出反應溶液之少量等分試樣，用 CH_3CN 稀釋4倍，經由移液管中之棉塞過濾以去除混濁度)。LCMS顯示RT 5.58分鐘， m/e 338 (MH^+), 360 ($\text{M}+23$)。使反應物冷卻至室溫，傾倒於冰冷飽和 NaHCO_3 水溶液中且再用 CH_2Cl_2 稀釋。用鹽水(25 ml)、冰冷0.1 N HCl 水溶液(25 ml)、鹽水(2×25 ml)洗滌合併之有機層並乾燥(MgSO_4 、 Na_2SO_4)(乾燥劑全部保持淺紫色)。在真空下蒸發無色濾液至白色結晶固體(150 mg, 24%)，TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 9:1) $R_f=0.4$ ，與實際利奈唑烷(9)一致。自EtOAc(2.5 ml)再結晶，冷卻至室溫，得到白色晶體，於冷凍器中冷卻隔夜(55 mg)。

(*S*)(*E,Z*)-1-(苯亞甲基胺基)-3-氯丙-2-醇(12)。將苯甲醛(5.95 g, 56 mmol)、乙醇(25 ml)及濃NH₄OH(5 g, 85 mmol)添加至具有橄欖球狀攪拌棒之100 ml圓底燒瓶中(產生輕度放熱)。添加(*S*)-表氯醇(5 g, 4.25 ml, 54 mmol)且在40°C(浴溫)下在攪拌下加熱無色反應溶液6小時並在室溫下靜置隔夜。蒸發反應溶液至無色濃稠油狀物且用水(5 ml)稀釋。在乾冰上冷卻溶液, 接著使其升溫至室溫, 形成白色晶體(種晶, 但並非必需)。自精細晶體(難以過濾)傾析水且藉由在40°C下在高度真空下使含有晶體之圓底升溫來移除其餘水。(晶體在30分鐘內部分熔化—當在30分鐘結束時繼續抽真空時在冰浴中冷卻)。使白色晶體自300 ml熱己烷再結晶, 藉由用矽藻土處理, 隨後經由槽形濾紙重力過濾來移除少量不溶性物質, 經由回流濃縮至100 ml, 冷卻至室溫, 接著在冰浴中冷卻。藉由過濾收集所得白色晶體並在室溫下乾燥(室內真空)(7.53 g, 70.6%), GCMS滯留時間8.84分鐘, m/e 196。

實例: (*S*)(*E,Z*)-*N*-苯亞甲基-1-(環氧乙烷-2-基)甲胺(10)。將(*S*)(*E,Z*)-1-(苯亞甲基胺基)-3-氯丙-2-醇(12)(2.55 g, 12.9 mmol)、試劑級甲醇(65 ml)及無水K₂CO₃(3.56 g, 25.8 mmol)添加至具有橄欖球狀攪拌器及乾燥管之250 ml圓底燒瓶中。用力攪拌反應混合物(攪拌速率決定異質反應速率)。2小時後, GCMS顯示完全轉化為環氧化物(自反應物移出少量等分試樣, 用等體積CH₃CN稀釋, 經由移液管用拋棄式移液管中之棉塞過濾)。滯留時間7.77分鐘,

m/e 160(由敞開環氧化物產生之甲氧基醇的滯留時間為8.67分鐘，m/e 192)(若使反應繼續進行隔夜，則觀察到此物質之大量形成)。用CH₂Cl₂(100 ml)稀釋無色反應物且再用CH₂Cl₂(2×50 ml)萃取水層。用鹽水(3×100 ml)洗滌合併之有機層，乾燥(MgSO₄/Na₂SO₄)並蒸發成無色油狀物(2.1 g，定量產率)；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.73-7.75 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 3H), 3.90-3.93 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 2.84-2.87 (m, 1H), 2.73-2.75 (m, 1H)；MS (EI, 70 eV) *m/z* 161 (M⁺, 3), 160 (17), 144 (23), 132 (39), 118 (43), 104 (53), 91 (100)。GCMS顯示基本上純的環氧化物；直接用於製備11。GCMS滯留時間7.76分鐘(m/e 160)。

實例：3-氟-4-嗎啉基苯甲酸(14)。向裝備有機械攪拌器之500 ml三頸圓底燒瓶中裝入3,4-二氟苯甲酸(15.8 g，100 mmol)及嗎啉(70 g，70 ml，800 mmol)。在攪拌下在回流下加熱澄清溶液30小時。自在燒瓶側面上含有少許晶體之反應混合物移除加熱源且在快速攪拌下用6 N鹽酸酸化(pH 1至pH 2)。當pH值下降至6以下時，產物開始沈澱。藉由過濾收集沈澱物且用溫熱(50℃)水(500 ml)充分洗滌並在110℃下在室內真空下乾燥。藉由溶解於回流乙醇(500 ml)中使產物再結晶並在攪拌下濃縮至200 ml。當體積減小至約400 ml時，在回流溶液中開始形成晶體。在攪拌下使晶體冷卻至室溫，在冰浴中在攪拌下冷卻1小時，藉由過濾收集並在真空下(室內真空，在80℃下)乾燥(17.1 g，

76%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.58 (dd, 1H, $J=13.9$ Hz, $J=1.1$ Hz), 7.09 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, $J=8.6$ Hz), 3.75 (dd, 4H, $J=4.5$ Hz, $J=4.5$ Hz), 3.12 (dd, 4H, $J=4.5$ Hz, $J=4.5$ Hz)。

實例：3-氟-4-嗎啉基苯甲酸(14)。替代性方法：替代地按照 Fujisaki 等人之文獻程序(參考文獻 13)，使用 DMSO 作為溶劑來製備此化合物。然而，由此方法達成較低產率。

實例：3-氟-4-嗎啉基苯甲酸(14)。替代性方法：向具有磁力攪拌棒之 15 ml ACE 玻璃螺旋蓋厚壁容器中裝入嗎啉 (5 ml, 28.5 mmol)、環丁砜 (5 ml) 及 3,4-二氟苯甲酸 (1.12 g, 7.1 mmol)。用螺旋蓋密封該容器且在 170 至 175°C (油浴溫度) 下在攪拌下加熱 3 小時。在冰浴中冷卻容器。由酸化反應物之少量等分試樣所形成之沈澱物的 NMR (DMSO-d_6) 指示完全轉化為 14。用等體積水稀釋反應物且用 6 N 鹽酸酸化至約 pH 2 至 3。藉由過濾收集所得白色沈澱物且用回流水 (50 ml) 洗滌以確保移除嗎啉鹽酸鹽 (在 NMR 中對於 14 呈現為兩個三重峰恰好位於嗎啉峰上方)。在 110°C 下在室內真空下乾燥白色沈澱物 (1.35 g, 81%) 且自甲醇再結晶 (1.0 g, 62.5%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.58 (dd, 1H, $J=13.9$ Hz, $J=1.1$ Hz), 7.09 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, $J=8.6$ Hz), 3.75 (dd, 4H, $J=4.5$ Hz, $J=4.5$ Hz), 3.12 (dd, 4H, $J=4.5$ Hz, $J=4.5$ Hz)。

實例：3-氟-4-嗎啉基苯甲酸(14)之合成的按比例擴大。向裝備有機械攪拌器及回流冷凝器之 2 L 三頸圓底燒瓶中

裝入嗎啉(700 g, 700 ml, 8 mol)且向攪拌溶液中添加3,4-二氟苯甲酸(158 g, 1 mol)(AmplaChem, Inc)。在回流下加熱澄清溶液且29小時後自淺黃色反應溶液移出約0.5 ml等分試樣，用6 N HCl酸化且藉由 ^1H NMR(DMSO- d_6)分析沈澱物，由不存在起始物質中存在之 δ 7.78-7.92的芳族峰來顯示反應完全。使反應物冷卻至100°C以下且在快速攪拌下用6 N鹽酸小心地酸化(pH 1至2)(起初逐滴添加6 N HCl，但隨後在冷卻下以緩慢液流進行添加)。當pH值降至6以下時，產物開始沈澱。藉由過濾收集沈澱物且用熱(80°C)水(2 L)充分洗滌以確保移除嗎啉鹽酸鹽(在NMR中對於14呈現為兩個三重峰恰好位於嗎啉峰上方)。在110°C下在室內真空下乾燥白色沈澱物且藉由溶解於乙醇(4.5 L)中再結晶並在攪拌下濃縮至1.5 L。當體積減小至約3.5 L時，在回流溶液中開始形成晶體。在攪拌下使晶體冷卻至室溫，在攪拌下在冰浴中冷卻1小時，藉由過濾收集並在80°C下在真空下乾燥(172.5 g, 77%)。 ^1H NMR光譜與前一段中所述之產物的光譜一致。

實例：3-氟-4-嗎啉基苯甲醯疊氮化物(15)。亞硫醯氯方法：將3-氟-4-嗎啉基苯甲酸(14)(16.2 gm, 72 mmol)及二氯甲烷(180 ml)添加至具有橄欖球狀攪拌器及回流冷凝器之500 ml圓底燒瓶中。將亞硫醯氯(15.8 ml, 216 mmol)及無水DMF(0.7 ml)添加至該燒瓶中。在平緩回流下加熱混合物，且在數分鐘內形成淺黃色溶液並氣體放出會停息。在回流下加熱反應物45分鐘。用甲醇淬滅(形成甲酯)之反

應物之少量等分試樣的TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$; 95:5)顯示完全轉化為酸氯化物。在真空下將淺黃色溶液蒸發至乾，得到淺黃色固體。添加己烷(75 ml)且旋動燒瓶數分鐘。在真空下蒸發己烷，得到結晶塊。將己烷(75 ml)添加至晶體中，旋動燒瓶且自酸氯化物之白色結晶塊傾析出淺黃色溶液。在室溫下將固體溶解於丙酮(200 ml)中且在冰浴中在攪拌下冷卻溶液。將疊氮化鈉(27 g, 415 mmol)之水(100 ml)溶液以緩慢液流添加至正快速攪拌之反應溶液中。直至已添加所有疊氮化鈉溶液時，在反應混合物中形成白色粒狀沈澱物。移除冰浴且用室溫水浴替換。45分鐘後，粒狀沈澱物溶解且再快速攪拌兩相反應溶液45分鐘。用二氯甲烷(150 ml)稀釋反應物且使下部無色有機層與上部淺橙色水層分離。再用二氯甲烷(75 ml)萃取水層且用冰冷10%碳酸鈉水溶液、水(100 ml)洗滌合併之有機層並經硫酸鈉乾燥隔夜。藉由過濾移除乾燥劑且在真空下(浴溫 35°C)將無色溶液蒸發至乾，形成白色結晶固體。添加己烷(75 ml)且將結晶塊儲存於 -20°C 下，藉由過濾收集(不用己烷洗滌)並風乾(15.55 g, 86%)。TLC(矽膠 CH_2Cl_2)顯示單一斑點，在暴露於UV光後變成棕色。熔點 $86.1\text{--}86.6^\circ\text{C}$ (不分解)；IR(薄膜) $2154, 1675\text{ cm}^{-1}$ ； ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.91, 154.09, 145.07, 126.72, 123.66, 117.42, 117.31, 66.70, 49.97。

實例：3-氟-4-嗎啉基苯甲醯疊氮化物(15)。五氯化磷方法：將3-氟-4-嗎啉基苯甲酸(14)(2.25 gm, 10 mmol)、二

氯甲烷(25 ml)及五氯化磷(2.19 gm, 10.5 mmol)添加至具有橄欖球狀攪拌器及回流冷凝器之100 ml圓底燒瓶中。該回流冷凝器在頂部裝備有T形管，其具有連接於用於微正壓氮氣流入之氮氣瓶的管線及連接於使得氣體洗滌器截留氯化氮氣體之乾燥管的管線。在平緩回流下在攪拌下加熱混合物90分鐘。此時，反應物為均質淺黃色溶液。用甲醇淬滅(形成甲酯)之反應物之少量等分試樣的TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$; 95:5)顯示完全轉化為酸氯化物。在真空下將混合物蒸發至乾，得到淺黃色固體。添加己烷(25 ml)且旋動燒瓶數分鐘。在真空下蒸發己烷，得到結晶塊。將己烷(25 ml)添加至晶體中，旋動燒瓶且自淺黃色晶體傾析溶液。在真空下移除隨晶體殘餘之少量己烷。在室溫下將酸氯化物溶解於丙酮(18 ml)中且將疊氮化鈉(3.25 gm, 50 mmol)之水(12 ml)溶液添加至正快速攪拌之溶液中。將兩相溶液保持在室溫下且用力攪拌。約10分鐘後，在反應燒瓶中形成淺黃色晶體。再將丙酮(10 ml)添加至反應物中以溶解該等晶體。1小時後，將兩相溶液轉移至分液漏斗中。兩個層之TLC(CHCl_3)顯示大部分苯甲醯氯處於上層中。用二氯甲烷(25 ml)萃取下層且丟棄下層。將二氯甲烷萃取物再加上25 ml二氯甲烷添加至上層中。用冰冷10%碳酸鈉水溶液(2×10 ml)、水(25 ml)萃取淺檸檬黃溶液並乾燥(Na_2SO_4)隔夜。藉由過濾移除乾燥劑且在真空下(浴溫 35°C)將檸檬黃溶液蒸發至乾，得到淺黃色結晶固體。添加冷己烷(-15°C)(15 ml)且藉由過濾收集淺黃色晶體並風乾

(2.3 g, 92%); TLC $R_f=0.15$ (矽膠, CHCl_3) (在暴露於UV光後斑點變成棕色); 熔點 $85.0-85.9^\circ\text{C}$ (不分解); IR (薄膜) $2154, 1675\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (dd, 1H, $J=9.0\text{ Hz}$, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.67 (dd, 1H, $J=13.8\text{ Hz}$, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.94 (dd, 1H, $J=8.5\text{ Hz}$, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.88 (dd, 4H, $J=4.6\text{ Hz}$, $J=4.6\text{ Hz}$), 3.5 (dd, 4H, $J=4.7\text{ Hz}$, $J=4.7\text{ Hz}$). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.88, 155.11, 144.78, 126.73, 123.90, 117.60, 117.38, 65.82, 50.04.

實例：3-氟-4-嗎啉基苯甲醯疊氮化物(15)。替代性方法：可按照Sridhar等人之文獻程序(參考文獻14)，以一鍋反應，利用 POCl_3 之DMF溶液(Vilsmeier複合物)及 NaN_3 ，由14製備此化合物。

實例：(S)-(E,Z)-5-((4-氯苯亞甲基胺基)甲基)-3-(3-氟-4-嗎啉基苯基)噁唑啉-2-酮(17)。將無水LiBr(168 mg, 1.9 mmol)、0.1 M氧化三正丁基磷之鄰二甲苯溶液(19 ml, 1.9 mmol)及鄰二甲苯(100 ml)添加至具有橄欖球狀攪拌棒、裝備有氬氣進入閥之回流冷凝器及125 ml側壁滴液漏斗之250 ml三頸圓底燒瓶中。使混合物回流30分鐘以藉由蒸餾出約10 ml二甲苯來共沸移除水而溶解LiBr。將3-氟-4-嗎啉基苯甲醯疊氮化物(15)(6.25 g, 25 mmol)及(S) (E,Z)-N-(4-氯苯亞甲基)-1-(環氧乙烷-2-基)甲胺(16)(5.0 g, 25.6 mmol)於鄰二甲苯(50 ml)中之溶液置於滴液漏斗中且在攪拌下逐滴添加至回流反應物中。當添加15及16之溶液時，反應溶液變成黃色。在回流下加熱反應物30分鐘，自加熱

源移出且經由槽形濾紙重力過濾至滴液漏斗中以移除少量不溶性物質。將溫熱溶液逐滴添加至正快速攪拌之己烷溶液(500 ml)中。形成精細淺黃色沈澱物，藉由過濾收集並風乾(7.1 g, 68%)。使黃色固體自50 ml甲苯再結晶(過濾以移除少量不溶性物質)(種晶)，冷卻並將晶體儲存於-20°C下隔夜，得到白色晶體，藉由過濾收集且用冷甲苯洗滌，在真空下在40°C下乾燥後得到產物(6.75 g, 65%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.70 (d, 2H, J=4.90 Hz), 7.38-7.46 (m, 4H), 7.14 (ddd, 1H, J=8.9 Hz, J=2.5 Hz, J=1.0 Hz), 6.92 (dd, 1H, J=9.2 Hz, J=9.2 Hz), 4.95 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H, J=8.8 Hz, J=8.6 Hz), 4.07 (dd, 1H, J=8.7 Hz, J=6.1 Hz), 3.99 (ddd, 1H, J=12.7 Hz, J=4.6 Hz, J=1.3 Hz), 3.91 (ddd, 1H, J=13.2 Hz, J=5.6 Hz, J=1.0 Hz), 3.87 (dd, 4H, J=4.8 Hz, J=4.7 Hz), 3.05 (dd, 4H, J=4.6 Hz, J=4.6 Hz)。

實例：(S)-(E,Z)-5-((4-氯苯亞甲基胺基)甲基)-3-(3-氯-4-嗎啉基苯基)噁唑啉-2-酮(17)。始於分離之異氰酸酯6的替代性程序：將無水LiBr(190 mg, 2.2 mmol)及氧化三正丁基磷(537 mg, 2.5 mmol)快速添加至含有甲苯(110 ml)及具有橄欖球狀攪拌棒之250 ml三頸圓底燒瓶中。將具有側臂之125 ml滴液漏斗及頂部具有氫氣起泡器之回流冷凝器置於燒瓶上且在氫氣下使混合物回流30分鐘，使得甲苯自反應燒瓶蒸餾，以共沸移除水，得到澄清溶液。經15分鐘將滴液漏斗中之3-氯-4-嗎啉基異氰酸酯(6)(9.5 g, 42.8

mmol)及(S) (E, Z)-N-4-氯苯亞甲基-1-(環氧乙烷-2-基)甲胺(16)(9.2 g, 47 mol)於甲苯(45 ml)中之溶液以緩慢液流添加至回流反應物中。在回流下再加熱金黃色反應溶液45分鐘，在冰浴中冷卻並種晶，使得形成大量淺黃色晶體。使反應混合物冷卻至-15°C隔夜，藉由過濾收集淺黃色晶體，用冷(-15°C)甲苯(2×15 ml)洗滌並在50°C真空烘箱中乾燥(12.7 g, 71%)。NMR與自甲苯再結晶之先前操作的光譜一致。

實例：(S)-(E,Z)-5-((4-氯苯亞甲基胺基)甲基)-3-(3-氯-4-嗎啉基苯基)噁唑啉-2-酮(17)。始於分離之異氰酸酯6的替代性程序，使用醚合溴化鎂作為催化劑以替代溴化鋰及氧化三正丁基磷。將醚合溴化鎂(111 mg, 0.43 mmol)添加至含有甲苯(8 ml)及具有橄欖球狀攪拌棒之乾燥25 ml三頸圓底燒瓶中。將具有側臂之10 ml加料漏斗及頂部具有氫氣起泡器之回流冷凝器置於燒瓶上且在氫氣下將混合物加熱至回流。將3-氯-4-嗎啉基異氰酸酯(6)(0.95 g, 4.28 mmol)及(S) (E,Z)-N-4-氯苯亞甲基-1-(環氧乙烷-2-基)甲胺(16)(0.92 g, 4.7 mol)於甲苯(8 ml)中之溶液添加至滴液漏斗中且經5分鐘將該溶液以緩慢液流添加至回流反應物中。醚合溴化鎂溶解且在回流下加熱所得金黃色反應物45分鐘，在冰浴中冷卻且種晶，使得形成黃色晶體。使反應混合物冷卻至-15°C隔夜，藉由過濾收集黃色晶體，用冷(-15°C)甲苯洗滌並風乾。自甲苯(10 ml)再結晶(藉由重力過濾移除少量不溶性物質)，得到0.7 gm黃色晶體(56%)。

^1H NMR光譜與如上文所述來自先前操作且自甲苯再結晶之化合物17的光譜一致。

實例：(S)-(E,Z)-5-((4-氯苯亞甲基胺基)甲基)-3-(3-氯-4-嗎啉基苯基)噁唑啉-2-酮(17)之合成的按比例擴大。將無水LiBr(約2.4 g, 7.6 mmol)及氧化三正丁基磷(6.0 g, 38 mmol)快速添加至裝配有500 ml側臂滴液漏斗及頂部具有氬氣進入閥之回流冷凝器及橄欖球狀攪拌棒且含有鄰二甲苯(500 ml)之2 L三頸圓底燒瓶中。在攪拌下使混合物回流30分鐘以共沸除去任何水及藉由蒸餾出約50 ml二甲苯來溶解LiBr。將藉由在攪拌下升溫至35°C而於1 L錐形瓶中溶解(最初將環氧化物添加至該錐形瓶中可幫助溶解苯甲醯疊氮化物15)的3-氯-4-嗎啉基苯甲醯疊氮化物(15)(90 g, 0.36 mol)及(S) (E, Z)-N-(4-氯苯亞甲基)-1-(環氧乙烷-2-基)甲胺(16)(72 g, 0.368 mol)於鄰二甲苯(400 ml)中之溶液置於滴液漏斗中且經1小時在攪拌下添加至回流反應物中。當添加15及16之溶液時，反應溶液變成金棕色並觀察到氣體析出。(注意：由於氣體析出而不能添加過快)。在回流下再加熱反應物30分鐘，在冰浴中在攪拌下冷卻，自金黃棕色反應物得到黃色晶體。將混合物儲存於-15°C下隔夜且藉由過濾收集淺黃色晶體並用冷(-20°C)甲苯(250 ml)洗滌。使風乾之晶體(107 g)自1 L甲苯再結晶(添加矽藻土後過濾回流混合物以移除少量不溶性物質)且回流直至700 ml之體積(在攪拌下冷卻至室溫，接著在冰浴中冷卻30分鐘)，得到灰白色晶體，藉由過濾收集且用冷甲苯洗

條，在40°C下在真空乾燥後得到產物(89.2 g, 59.3%)。 ^1H NMR光譜與前一段中所述之產物的光譜一致。

實例：(S)-N-[[3-[3-氟-4-(嗎啉基)苯基]-側氧基-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺：利奈唑烷(9)。始於(S)-(E,Z)-5-((4-氯苯亞甲基胺基)甲基)-3-(3-氟-4-嗎啉基苯基)噁唑啉-2-酮(17)之替代性途徑：向具有橄欖球狀攪拌棒之100 ml圓底燒瓶中添加17(2.09 g, 5 mmol)、二氯甲烷(15 ml)及水(15 ml)，隨後添加12 N鹽酸(0.84 ml, 10 mmol)。在室溫下快速攪拌混合物且在15分鐘內形成兩相澄清溶液。攪拌反應物45分鐘且丟棄下部有機層。再用二氯甲烷(15 ml)洗滌水層並丟棄。當在冰浴中攪拌反應物時，將二氯甲烷(15 ml)添加至水層中且用2 N氫氧化鈉(約4.5 ml)中和兩相溶液至pH 7。自反應燒瓶移除冰浴，立刻將乙酸酐(1.5 ml, 15 mmol)添加至正快速攪拌之溶液中，在室溫下攪拌混合物10分鐘且用2 N氫氧化鈉(約5 ml)中和至pH 7。分離有機層且再用二氯甲烷(2×15 ml)萃取水層。乾燥(MgSO_4)合併之有機層並在真空下蒸發成固體。使該固體自乙酸乙酯再結晶(溶解於35 ml回流EtOAc中且回流至20 ml之體積)。使晶體冷卻至周圍溫度且30分鐘後在冰浴中冷卻。藉由過濾收集9之白色晶體並在室溫下在真空下乾燥(1.1 g, 65%)，根據TLC(CH_2Cl_2 :MeOH 9:1)得知為均質的及LCMS(方法B)5.71分鐘， m/e 338。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dd, 1H, $J=13.8$ Hz, $J=2.6$ Hz), 7.08 (dd, 1H, $J=8.8$ Hz, $J=2.6$ Hz), 6.93 (t, 1H, $J=9$ Hz), 6.1 (bt, 1H, $J=6.1$ Hz), 4.8

(m, 1H), 4.0 (t, 1H, $J=8.9$ Hz), 3.87 (t, 4H, $J=4.5$ Hz), 3.75 (dd, 1H, $J=9.1$ Hz, 6.8 Hz), 3.70 (ddd, 1H, $J=11.6$ Hz, $J=5.9$ Hz, $J=3.1$ Hz), 3.62 (dt, 1H, $J=14.7$, $J=6.0$ Hz), 3.05 (t, 4H, $J=4.5$ Hz), 2.02 (s, 3H); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -13.0^{\circ}$ ($c=1.00$, EtOH)。再自濾液分離出呈白色結晶固體狀之480 mg 9。

實例：(S)-N-[{3-[3-氟-4-(嗎啉基)苯基]-側氧基-5-噁唑啶基]甲基]乙醯胺之合成的按比例擴大：利奈唑烷(9)。向具有頂置式攪拌器之2 L三頸圓底燒瓶中添加水(425 ml)、12 N鹽酸(34 ml, 408 mmol)、二氯甲烷(340 ml)及(S)-(E,Z)-5-((4-氯苯亞甲基胺基)甲基)-3-(3-氟-4-嗎啉基苯基)噁唑啶-2-酮(17)(85 g, 203.4 mmol)，用二氯甲烷(85 ml)沖洗。在室溫下快速攪拌混合物且在30分鐘內形成兩相澄清的均質溶液。攪拌反應物1小時且丟棄橙黃色下部有機層。再用二氯甲烷(200 ml)洗滌檸檬黃水層且丟棄二氯甲烷。將二氯甲烷(425 ml)添加至水層中且將兩相溶液轉移至2 L錐形瓶中，在冰浴中冷卻且當在冰浴中攪拌反應物時，用冰冷6 N NaOH(約45 ml)中和至約pH 7。反應物顏色自黃色變成無色且形成白色沈澱物。自反應燒瓶移除冰浴且立刻將乙酸酐(72 ml, 720 mmol)添加至正快速攪拌之混合物中。在室溫下用力攪拌混合物1小時，得到淺黃色澄清雙層溶液。在冰浴中冷卻溶液且用6 N氫氧化鈉使其呈鹼性(約pH 9)。分離下部有機層且再用二氯甲烷(3×100 ml)萃取水層。乾燥(MgSO_4)合併之有機層並蒸發(浴溫 25°C)至約400 ml之體積。淺黃色溶液結晶成厚白色晶體

塊，用回流乙酸乙酯(250 ml)稀釋且將漿料傾倒於正攪拌回流之乙酸乙酯溶液(800 ml)(總體積1600 ml)中，回流直至1 L之體積。再添加500 ml熱乙酸乙酯且藉由在攪拌下回流至1 L之體積來濃縮。再結晶混合物之TLC(CH₂Cl₂:MeOH 9:1)顯示純產物。在室溫下攪拌燒瓶隔夜且在冰浴中冷卻30分鐘，隨後藉由過濾收集白色晶體9，風乾並在35°C下在真空下乾燥(57.7 g, 84%)，根據TLC(CH₂Cl₂:MeOH 9:1, R_f=0.54)得知為均質的及LCMS(方法B)5.71分鐘，m/e 338。¹H NMR光譜與前一段中所述之產物的光譜一致；[α]²⁵_D-13.6° (c=1.00, EtOH)。對掌性層析：滯留時間12.97分鐘(100%, >98% ee)(m/e 338)，層析圖顯示滯留時間為14.44分鐘之不可偵測含量之R對映異構體。

實例：(S)-N-[{3-[3-氟-4-(嗎啉基)苯基]-側氧基-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺之合成的按比例擴大：利奈唑烷(9)。替代性程序：向具有頂置式攪拌器之2 L三頸圓底燒瓶中添加水(500 ml)、12 N鹽酸(40 ml, 480 mmol)、二氯甲烷(400 ml)及(S)-(E,Z)-5-((4-氟苯亞甲基胺基)甲基)-3-(3-氟-4-嗎啉基苯基)噁唑啉-2-酮(17)(100 g, 239 mmol)，用二氯甲烷(100 ml)沖洗。在室溫下快速攪拌混合物且在30分鐘內形成兩相澄清均質溶液。攪拌反應物1小時且丟棄橙黃色下部有機層。再用二氯甲烷(250 ml)洗滌檸檬黃水層且丟棄二氯甲烷。將二氯甲烷(500 ml)添加至水層中且將兩相溶液轉移至2 L錐形瓶中，在冰浴中冷卻且當在冰浴

中攪拌反應物時，用冰冷 6 N NaOH(約 50 ml)中和至約 pH 7。反應物顏色自黃色變成無色且形成白色沈澱物，在持續攪拌下將其恢復成溶液。自反應燒瓶移除冰浴且立刻將乙酸酐(72 ml, 720 mmol)添加至正快速攪拌之溶液中。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘，在冰浴中冷卻且用 6 N 氫氧化鈉(約 350 ml)使其呈鹼性(約 pH 9)。分離下部有機層且再用二氯甲烷(3×150 ml)萃取水層。乾燥(MgSO₄)合併之有機層並蒸發(浴溫 25°C)至約 400 ml 之體積。將淺黃色溶液緩慢添加至正攪拌回流之乙酸乙酯溶液(800 ml)中且回流直至 800 ml 之體積。添加熱乙酸乙酯至 1800 ml 之體積且用矽藻土處理乳狀溶液(注意避免發泡)，過濾並藉由在攪拌下回流至 1100 ml 之體積來濃縮。在約 1250 ml 體積之回流溶液中開始形成晶體。在室溫下攪拌燒瓶隔夜且在冰浴中冷卻 30 分鐘，隨後藉由過濾收集 9 之白色晶體，風乾並在室溫下在真空下乾燥(62.1 g, 77%)，根據 TLC(CH₂Cl₂:MeOH 9:1, R_f=0.54)得知為均質的及 LCMS(方法 B)5.71 分鐘，m/e 338。此化合物之所有分析及光譜資料均與本文先前所述之資料一致。

實例：(S)(E,Z)-1-(4-氯苯亞甲基胺基)-3-氯丙-2-醇(18)。將 4-氯苯甲醛(7.85 g, 56 mmol)、乙醇(25 ml)及濃 NH₄OH(5 g, 86 mmol)添加至具有橄欖球狀攪拌棒之 100 ml 圓底燒瓶中。添加 (S)-表氯醇(5 g, 4.25 ml, 54 mmol)(TCI America, 批號：AZR7B, 最少 98% 純度)且在 40°C(浴溫)下在攪拌下加熱無色反應溶液 6 小時並在室溫下

靜置隔夜。用二氯甲烷(150 ml)及鹽水(125 ml)稀釋反應溶液。分離有機層且再用二氯甲烷(50 ml)萃取水層。用鹽水(75 ml)洗滌合併之有機層，乾燥(MgSO₄)並蒸發至乾，得到無色油狀物，使其自己烷結晶(9.0 g，72%)。GCMS滯留時間10.03分鐘(m/e 232)。

實例：(S)(E,Z)-1-(4-氯苯亞甲基胺基)-3-氯丙-2-醇(18)。替代性程序：將4-氯苯甲醛(15.7 gm，112 mmol)、甲醇(50 ml)及濃NH₄OH(10 g，172 mmol)添加至具有橄欖球狀攪拌棒之250 ml圓底燒瓶中。添加(S)-表氯醇(10 g，8.5 ml，108 mmol)(Atlantic SciTech Group, Inc)(98%純度)且在40°C(浴溫)下在攪拌下加熱無色反應溶液6小時且在室溫下靜置隔夜。反應溶液之GCMS分析指示反應完全。用二氯甲烷(100 ml)及鹽水(75 ml)稀釋反應溶液。分離有機層且再用二氯甲烷(50 ml)萃取水層。用鹽水(50 ml)洗滌合併之有機層，乾燥(MgSO₄)並蒸發成白色結晶固體。(在先前操作中，最初分離出油狀物，對其進行種晶)。用己烷(30 ml)處理晶體，在-15°C下冷卻隔夜且藉由過濾收集，風乾，接著在室溫下在真空烘箱中乾燥3小時(19.5 g，75%)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.52 (d, 2H, J=8.5 Hz), 5.29 (d, 1H, J=5.4 Hz), 3.94(dd, 1H, J=13 Hz, J=6.1 Hz), 3.25 (br ddd, 1H, J=6.5 Hz, J=3.5 Hz, J=2.8 Hz), 2.65 (dd, 1H, J=5 Hz, J=2.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J=5 Hz, J=4.1 Hz)；GCMS滯留時間10.03分鐘(m/e 232)。

實例：(S)(E,Z)-1-(4-氯苯亞甲基胺基)-3-氯丙-2-醇(18)之合成的按比例擴大。將4-氯苯甲醛(157 g, 1.12 mol)、乙醇(500 ml)及濃NH₄OH(100 g, 1.72 mol)添加至具有橄欖球狀攪拌棒之2 L圓底燒瓶中。添加(S)-表氯醇(100 g, 85 ml, 1.08 mol)(Atlantic SciTech Group, Inc)(98%純度)且在40°C(浴溫)下在攪拌下加熱無色反應溶液6小時且在室溫下靜置隔夜。反應溶液之GCMS分析指示反應完全。用二氯甲烷(1 L)及鹽水(700 ml)稀釋反應溶液。分離有機層且再用二氯甲烷(250 ml)萃取水層。用鹽水(500 ml)洗滌合併之有機層，乾燥(MgSO₄)並蒸發成白色結晶固體。(應注意：在先前較小規模的操作中，最初分離出油狀物，對其進行種晶)。用己烷(200 ml)處理晶體，在冰浴中冷卻且藉由過濾收集，用50 ml冷(-20°C)己烷洗滌，風乾，接著在室溫下在真空烘箱中乾燥3小時(165 g, 66%)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.52 (d, 2H, J=8.5 Hz), 5.29 (d, 1H, J=5.4 Hz), 3.94 (dd, 1H, J=13 Hz, J=6.1 Hz), 3.25 (br ddd, 1H, J=6.5 Hz, J=3.5 Hz, J=2.8 Hz), 2.65 (dd, 1H, J=5 Hz, J=2.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J=5 Hz, J=4.1 Hz)；GCMS滯留時間10.03分鐘(m/e 232)。

實例：(S)(E,Z)-N-4-氯苯亞甲基-1-(環氧乙烷-2-基)甲胺(16)。將(S)(E,Z)-1-(4-氯苯亞甲基胺基)-3-氯丙-2-醇(18)(8.9 g, 38.4 mmol)、試劑級甲醇(250 ml)及無水K₂CO₃(10.5 g, 76.7 mmol)添加至具有橄欖球狀攪拌器之

500 ml圓底燒瓶中。用力攪拌反應混合物。2小時後，GCMS顯示完全轉化為環氧化物(自反應物移出少量等分試樣，用等體積CH₃CN稀釋，經由具有棉塞之拋棄式移液管過濾)。滯留時間8.95分鐘，m/e 194。用CH₂Cl₂(150 ml)及鹽水(100 ml)稀釋無色反應物。再用CH₂Cl₂(75 ml)萃取水層。用鹽水(3×75 ml)洗滌合併之有機層，乾燥(MgSO₄)並蒸發(浴溫45℃)成無色油狀物(6.9 g，92%)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.53 (d, 2H, J=8.2 Hz), 3.89 (ddd, 1H, J=13 Hz, J=3.5 Hz, J=1.6 Hz), 3.55(ddd, 1H, J=13 Hz, J=6.1 Hz, J=1.3 Hz), 3.25 (br ddd, 1H, J=6.5 Hz, J=3.5Hz, J=2.8 Hz), 2.65 (dd, 1H, J=5 Hz, J=2.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J=5Hz, J=4.1 Hz)；GCMS滯留時間8.95分鐘(m/e 194)。

實例：(S) (E,Z)-N-4-氯苯亞甲基-1-(環氧乙烷-2-基)甲胺(16)之合成的按比例擴大。將(S) (E,Z)-1-(4-氯苯亞甲基胺基)-3-氯丙-2-醇(18)(163 g，0.7 mol)、試劑級甲醇(1.5 L)及無水K₂CO₃(193 g，1.4 mol)添加至具有頂置式攪拌器之3 L三頸圓底燒瓶中。用力攪拌反應混合物。2小時後，GCMS顯示完全轉化為環氧化物(自反應物移出少量等分試樣，用等體積CH₃CN稀釋，經由具有棉塞之拋棄式移液管過濾)。用CH₂Cl₂(1 L)、鹽水(800 ml)及水(200 ml)稀釋無色反應物。再用CH₂Cl₂(250 ml)萃取水層。用鹽水(4×200 ml)洗滌合併之有機層，乾燥(MgSO₄)並蒸發(浴溫45℃)成無色油狀物(136 g，定量)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.53 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 3.89 (ddd, 1H, $J=13$ Hz, $J=3.5$ Hz, $J=1.6$ Hz), 3.55(ddd, 1H, $J=13$ Hz, $J=6.1$ Hz, $J=1.3$ Hz), 3.25 (br ddd, 1H, $J=6.5$ Hz, $J=3.5$ Hz, $J=2.8$ Hz), 2.65 (dd, 1H, $J=5$ Hz, $J=2.6$ Hz), 2.77 (dd, 1H, $J=5$ Hz, $J=4.1$ Hz); GCMS 滯留時間 8.98 分鐘 (m/e 194)。

實例：(S)-5-(氯甲基)-3-[3-氯-4-(4-嗎啉基)苯基]-2-噁唑啉酮。將無水 LiBr (345 mg, 4 mmol) 及氧化三正丁基膦 (980 mg, 4.5 mmol) 快速添加至裝配有 125 ml 側臂滴液漏斗及頂部具有氫氣進入閥之回流冷凝器及橄欖球狀攪拌棒且含有鄰二甲苯 (65 ml) 之 250 ml 三頸圓底燒瓶中。在攪拌下使混合物回流 30 分鐘以藉由蒸餾出數毫升二甲苯來溶解 LiBr。將新鮮製備之異氰酸 3-氯-4-嗎啉基苯酯 (14.6 g, 66 mmol) 及 (S)-表氯醇 (6 g, 5.0 ml, 66 mmol) (Atlantic SciTech Group, Inc) (98% 純度) 於鄰二甲苯 (35 ml) 中之溶液置於滴液漏斗中且添加至在攪拌下以使得反應物繼續回流之速率剛剛自油浴移出之反應物中。完成添加後，將淺粉棕色反應物 (含有少量不溶性物質) 放回油浴中且在回流下再加熱 45 分鐘，冷卻至室溫且經由槽形濾紙過濾至滴液漏斗中。將淺棕色溶液以緩慢液流添加至正攪拌著之己烷溶液 (500 ml) 中。所得沈澱物變為半固體，其在室溫下攪拌隔夜後凝固成灰白色結晶固體。藉由過濾收集固體，用己烷洗滌且風乾 (15.9 g, 77%)。自 95% 乙醇 (150 ml) 再結晶，在 55°C 下在真空下乾燥後得到淺粉色結晶固體 (12.85

g, 62%)。LCMS：滯留時間 8.16 分鐘 (85.3%)(m/e 315, MH⁺)，8.42 分鐘 (14.7%)(對於溴甲基類似物而言 m/e 361, MH⁺)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (dd, 1H, $J=2.6$ Hz, $J=14.3$ Hz), 7.14 (ddd, 1H, $J=8.9$ Hz, $J=2.5$ Hz, $J=1.0$ Hz), 6.95 (t, 1H, $J=9.1$ Hz), 4.84 (m, 1H), 4.13 (t, 1H, $J=4.25$ Hz), 3.92 (dd, 1H, $J=5.65$ Hz, $J=9.1$ Hz), 3.87 (t, 4H, $J=4.6$ Hz), 3.79 (dd, 1H, $J=4.0$ Hz, $J=11.65$ Hz), 3.75 (dd, 1H, $J=6.6$ Hz, $J=11.65$), 3.06 (t, 4H, $J=4.6$ Hz)。

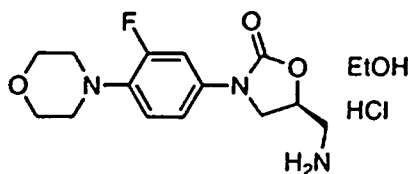
實例：(S)-5-(疊氮基甲基)-3-[3-氟-4-(4-嗎啉基)苯基]-2-噁唑啉酮。在氫氣下將(S)-5-(氯甲基)-3-[3-氟-4-(4-嗎啉基)苯基]-2-噁唑啉酮(9.88 g, 30.7 mmol)、疊氮化鈉(6.5 g, 100 mmol)及二甲基甲醯胺(150 ml)組合於具有橄欖球狀攪拌棒之 500 ml 圓底燒瓶中且在 90°C 油浴中加熱 15 小時。使淺粉色反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(200 ml)及鹽水(200 ml)稀釋。分離下部有機層且再用乙酸乙酯(50 ml)萃取水層。用鹽水(3×100 ml)洗滌合併之有機層，乾燥(MgSO₄)並蒸發成淺色油狀物。用乙醇(75 ml)稀釋該油狀物，使得形成白色晶體塊。在冰浴中冷卻晶體且藉由過濾收集，用冷乙醇洗滌，在 50°C 真空烘箱中乾燥後得到 7.97 g(82%)標題疊氮化物。LCMS：滯留時間 8.15 分鐘 (100%)(m/e 322, MH⁺)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (dd, 1H, $J=2.6$ Hz, $J=14.3$ Hz), 7.13 (ddd, 1H, $J=0.7$ Hz, $J=2.6$ Hz, $J=8.8$ Hz), 6.94 (t, 1H, $J=9.0$ Hz), 4.77 (m, 1H), 4.05 (t, 1H, $J=8.9$ Hz), 3.87 (t, 4H, $J=4.6$ Hz), 3.82

104年7月9日修(更)正替換頁

(dd, 1H, J=6.2 Hz, J=8.9 Hz), 3.70 (dd, 1H, J=4.5 Hz, J=13.2 Hz), 3.59 (dd, 1H, J=4.5 Hz, J=13.2 Hz), 3.06 (t, 4H, J=4.7 Hz)。

實例：(R)-N-[[3-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-2-側氧基-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺，(R)-利奈唑烷。將(S)-5-(疊氮基甲基)-3-[3-氟-4-(4-嗎啉基)苯基]-2-噁唑啉酮(7.8 g, 24.3 mmol)及硫代乙酸(20 ml)組合於裝備有玻璃塞且具有攪拌棒之100 ml圓底燒瓶中，且在室溫下攪拌所得淺黃色溶液15小時。在50°C水浴中使含有白色沈澱物之反應混合物升溫且在攪拌下將氮氣流吹入反應混合物中直至移除溶劑。用乙酸乙酯(20 ml)處理白色沈澱物，將混合物加熱至回流且添加等體積回流己烷。在冰浴中冷卻結晶混合物，藉由過濾收集白色固體且用冷乙酸乙酯:己烷(1:1)洗滌(6.5 gm, 79%)。藉由溶解於回流乙酸乙酯(175 ml)中而再結晶且在攪拌下回流直至75 ml之體積。在約150 ml之體積時，開始形成白色晶體。在冰浴中冷卻結晶混合物，藉由過濾收集有光澤的淺粉色晶體且用冷乙酸乙酯-己烷(1:1)洗滌，在50°C真空烘箱中乾燥後得到產物(5.4 g, 66%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (t, 1H, J=5.8 Hz), 7.49 (dd, 1H, J=15.0 Hz, J=2.6 Hz), 7.17 (dd, 1H, J=8.8 Hz, J=2.3 Hz), 7.06 (t, 1H, J=9.5 Hz), 4.70 (m, 1H), 4.08 (t, 1H, J=9.0 Hz), 3.74 (t, 4H, J=4.5 Hz), 3.70 (dd, 1H, J=10.6 Hz, 6.4 Hz), 3.40 (t, 1H, J=5.5 Hz), 2.96 (t, 4H, J=4.6 Hz), 1.83 (s, 3H)。對掌性層析：滯留時間13.2分鐘(5%)(對於(S)-利

奈唑烷而言 m/e 338, MH^+), 14.05 分鐘 (95%) (對於 (R)-利奈唑烷而言 m/e 338, MH^+), ee 90%。如下進行對掌性層析：管柱：Chiralcel OJ(批號 168-053-40615)(Daicel Chemical Indust.) 250×4.6 mm 纖維素-參(4-甲基苯甲酸酯)，塗有 10 μ m 矽膠；溶劑 A 及 B 如上述「通用」實例中所述；方法：時間 0 分鐘：20% B，時間 60 分鐘 100% B，梯度溶離流速 1.00 ml/min。



實例：(S)-N-[3-(3-氟-4-嗎啉基苯基)-2-側氧基-5-噁唑啉基]甲胺鹽酸鹽單乙醇鹽。將 (S)-(E,Z)-5-((4-氯苯亞甲基胺基)甲基)-3-(3-氟-4-嗎啉基苯基)噁唑啉-2-酮 (17 gm, 40.45 mmol) 添加至具有橄欖球狀攪拌棒之 500 ml 圓底燒瓶中的二氯甲烷 (85 ml)、水 (85 ml) 及 12 N HCl (7 ml) 之兩相溶液中。在室溫下快速攪拌反應混合物，形成兩相溶液。30 分鐘後，分離有機層且用二氯甲烷 (2×30 ml) 萃取水層。用 10% NaOH 水溶液使水層鹼化至 pH 8 至 9 且在冰浴中冷卻，得到白色晶體。藉由過濾收集晶體且用冷水 (2×25 ml) 洗滌。在布氏漏斗 (Buchner funnel) 上風乾晶體數分鐘且藉由溶解於含有 10 N HCl 乙醇溶液 (10 ml) 之乙醇 (700 ml) 中來轉化為鹽酸鹽，回流直至 200 ml，得到白色晶體塊。在冰浴中冷卻晶體，藉由過濾收集且用冷乙醇洗滌，在 50°C 真

空烘箱中乾燥後得到產物(12.0 gm, 89.5%)。LCMS：滯留時間 4.69 分鐘(100%)， m/e 296(MH^+)，613($[2M+Na]^+$)。 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (br s, 3), 7.49 (dd, 1H, $J=2.55$ Hz, $J=14.95$ Hz), 7.18 (dd, 1H, $J=2.0$ Hz, $J=8.8$ Hz), 7.07 (t, 1H, $J=9.1$), 4.94 (m, 1H), 4.16 (t, 1H, $J=9.15$ Hz), 3.85 (dd, 1H, $J=6.6$ Hz, $J=9.23$ Hz), 3.74 (t, 4H, $J=4.6$ Hz), 3.70 (br s, 6H), 3.44 (1EtOH CH_2 , 2H, 7.0 Hz), 3.23 (m, 2H), 2.97 (t, 4H, $J=4.6$ Hz), 1.05 (1EtOH CH_3 , 3 H, $J=7.0$ Hz)。

實例：使利奈唑烷(9)自乙酸乙酯及己烷再結晶。使用類似於Brickner, S. J.等人, *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 673-679所述之程序的程序使利奈唑烷再結晶。因此，將利奈唑烷(1.05 g)溶解於回流乙酸乙酯(利用沸石)(25 ml)中(需要此量之溶劑獲得均質澄清的無色溶液)且立刻添加回流己烷(12 ml)，得到輕微沸騰的澄清溶液。在30秒內，在回流溶液中開始形成有光澤的白色晶體。攪拌混合物且經約一或兩分鐘錐形瓶經白色絨毛狀晶體填充。使燒瓶靜置且經30分鐘緩慢冷卻至室溫。藉由過濾收集晶體，用室溫乙酸乙酯：己烷(1:1)(10 ml)洗滌，在布氏漏斗中風乾15分鐘，接著在35°C真空烘箱中乾燥1.5小時(0.96 g)。

以下公開案及本文所引用之每一其他公開案均以全文引用的方式併入本文中。

CN 101220001。

Heteroatom Chem 2008, 19, 316-9。

Tetrahedron Letters 2008, 49, 3060-62 .

WO 200711684 .

Tetrahedron Letters 2006, 47, 6799-680 .

WO 2006091848 .

WO 2006091731 .

IN 2001MA00519 .

WO 2006008754 .

WO 2005099353 .

Tetrahedron Letters 1999, 40, 4855-6 .

WO 9924393 .

Fujisaki, F.; Abe, N.; Sumoto, K. *Heterocycles* 2008, 75, 1681-1694 .

Sridhar, R.; Perumal, P.T. *Syn. Comm.* 2003, 33, 607-611 .

Brickner, S. J. 等人, *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 673-679 .

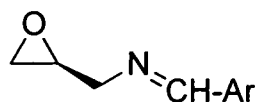
Maccaroni, E. 等人, *Inter. J. Pharmaceutics*, 2008, 351, 144-151 .

WO 2001057035 .

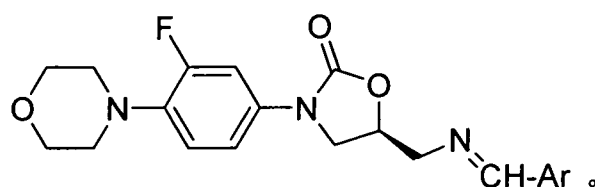
七、申請專利範圍：104年12月4日修(更)正本

1. 一種製備利奈唑烷(linezolid)或其醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包含：

在溴化鋰及氧化三丁基磷之催化量存在下混合3-氟-4-嗎啉苯甲醯疊氮化物與下式之環氧乙烷：

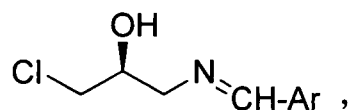


其中Ar為視情況經取代苯基，以製備下式化合物：

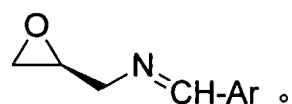


2. 如請求項1之方法，其進一步包含以下步驟：
- (a)混合3-氟-4-鹵基苯甲酸與嗎啉，以製備3-氟-4-(嗎啉)苯甲酸或其鹽；
 - (b)混合3-氟-4-嗎啉苯甲酸與活化劑，以製備相應活化酸；及
 - (c)混合3-氟-4-嗎啉苯甲酸之相應活化酸與疊氮化物鹽，以製備3-氟-4-嗎啉苯甲醯疊氮化物或其鹽。
3. 如請求項2之方法，其中該3-氟-4-鹵基苯甲酸為3,4-二氟苯甲酸或4-氟-3-氟苯甲酸。
4. 如請求項2之方法，其包含下列步驟：(a)混合3-氟-4-嗎啉苯甲酸與活化劑，以製備相應活化酸；及(b)混合該相應活化酸與疊氮化物鹽，以製備3-氟-4-嗎啉苯甲醯疊氮化物或其鹽。

5. 如請求項2之方法，其中該活化劑為氯化劑且該活化酸為酸氯化物。
6. 如請求項1之方法，其進一步包含以下步驟：混合下式化合物與鹼：



以製備下式之化合物



7. 如請求項1之方法，其中 Ar 為苯基或 4-氯苯基。