



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102702125 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201210144970. X

(22) 申请日 2012. 05. 10

(71) 申请人 浙江工业大学

地址 310014 浙江省杭州市下城区潮王路
18 号

(72) 发明人 朱勍 陈林

(74) 专利代理机构 杭州天正专利事务所有限公
司 33201

代理人 黄美娟 冷红梅

(51) Int. Cl.

C07D 263/20 (2006. 01)

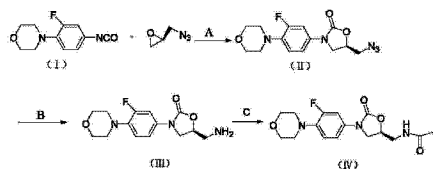
权利要求书 2 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

一种利奈唑胺的化学合成方法

(57) 摘要

本发明提供了一种如式(IV)所示的利奈唑胺新合成路线,包括如下步骤:在催化剂无水溴化镁作用下使式(I)所示的3-氟-4-吗啉苯基异氰酸酯与(R)-环氧叠氮丙烷反应得到化合物(II);化合物(II)经三苯磷还原得到化合物(III);化合物(III)经乙酰化最终得到化合物(IV)。本发明合成利奈唑胺的路线更短,而且使用的环氧化物比其它的环氧化物稳定,可以用生物方法制备此手性环氧化物,具有环境友好,生产成本低等优点,适于工业化生产。

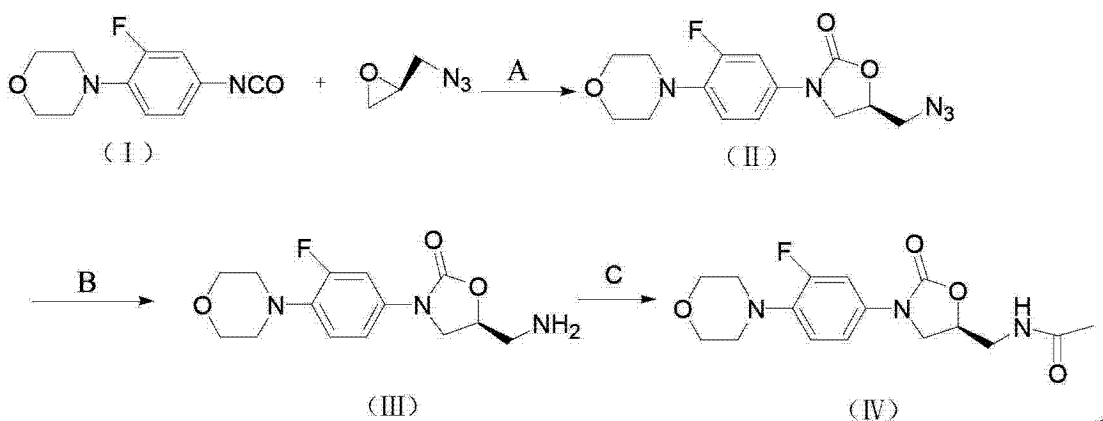


1. 一种结构如式(IV)所示的利奈唑胺的化学合成方法,所述方法包括:

(A) 以式(I)所示的3-氟-4-吗啉苯基异氰酸酯与(R)-环氧叠氮丙烷为原料,以无水溴化镁为催化剂,在有机溶剂A中于50~70℃下反应3~6小时,制得式(II)所示的3-氟-4-吗啉苯基恶唑烷酮叠氮化物;所述有机溶剂A为下列之一:四氢呋喃、乙酸乙酯、甲苯、二氯甲烷;

(B) 式(II)所示3-氟-4-吗啉苯基恶唑烷酮叠氮化物经三苯磷还原得到式(III)所示的3-氟-4-吗啉苯基恶唑烷酮氨基化物;

(C) 式(III)所示3-氟-4-吗啉苯基恶唑烷酮氨基化物经乙酰化得到式(IV)所示的利奈唑胺;



2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于步骤(A)中化合物(I)、(R)-环氧叠氮丙烷、无水溴化镁的物质的量之比为1:1~5:0.5~2。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征在于步骤(A)中有机溶剂A用量为5~100mL/mmol化合物(I)。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于所述步骤(B)为:化合物(II)溶于有机溶剂B中,加入三苯磷,常温下搅拌反应12~24小时,制得化合物(III);所述化合物(II)与三苯磷物质的量之比为1:1.1~1.5;所述有机溶剂B为乙腈与水的混合溶液,用量为5~100mL/mmol化合物(II)。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于所述步骤(C)为:化合物(III)溶于有机溶剂C中,加入碱和乙酰化试剂,常温下搅拌3~8小时,制得化合物(IV);所述化合物(III)、碱、乙酰化试剂物质的量之比为1:1~3:1~6;所述碱为下列之一:三乙胺、碳酸钾、氢氧化钠;所述乙酰化试剂为醋酐或乙酰氯;所述的有机溶剂C为下列之一:乙酸乙酯、甲醇、四氢呋喃、二氯甲烷,用量为5~100mL/mmol化合物(III)。

6. 如权利要求1所述的方法,其特征在于所述方法如下:

(A) 在反应容器中加入化合物(I)、(R)-环氧叠氮丙烷和有机溶剂A,然后加入溴化镁,50~60℃加热搅拌反应3~4小时,反应结束后,加入乙酸乙酯萃取,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品用体积比1:3的乙酸乙酯/石油醚过柱纯化,得到灰白色固体即为化合物(II);所述化合物(I)、(R)-环氧叠氮丙烷、无水溴化镁、有机溶剂A的用量之比为1mmol:1~1.5mmol:0.5~1mmol:5~20mL;所述有机溶剂A为四氢呋喃或乙酸乙酯;

(B) 在有机溶剂B中,加入化合物(II)和三苯磷于常温下搅拌12~24小时,反应结束

后,加入乙酸乙酯萃取,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品用体积比 1:1 的乙酸乙酯 / 石油醚过柱纯化,得到化合物(III);所述的有机溶剂 B 为乙腈和水体积比 9:1 的混合物;所述化合物(II)、三苯磷、有机溶剂 B 的用量之比为 $1\text{mmol} : 1.1 \sim 1.2\text{mmol} : 15 \sim 30\text{mL}$;

(C) 化合物(III)溶于有机溶剂 C 中,加入三乙胺和醋酐,于常温下搅拌反应 3~8 小时,反应结束后,加入乙酸乙酯萃取,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品用体积比 1:1 的乙酸乙酯 / 石油醚过柱纯化,得到化合物(IV);所述有机溶剂 C 为乙酸乙酯或四氢呋喃;所述化合物(III)、三乙胺、醋酐和有机溶剂 C 的用量之比为 $1\text{mmol} : 1 \sim 2\text{mmol} : 1 \sim 3\text{mmol} : 30 \sim 50\text{mL}$ 。

一种利奈唑胺的化学合成方法

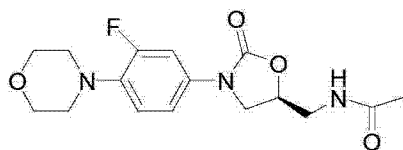
(一) 技术领域

[0001] 本发明涉及一种抗菌药物利奈唑胺的化学合成方法,属于药物合成领域。

(二) 背景技术

[0002] 利奈唑胺(linezolid, PNU-100766),是第 1 个应用于临床的新型恶唑烷酮类(oxazolidinone)抗菌药。利奈唑胺在体内对可能引起感染的各类革兰阳性球菌均具高度抗菌活性。利奈唑胺的临床疗效优于或等同于常规抗菌药物方案,对甲氧西林耐药葡萄球菌(MRSA)、糖肽类耐药肠球菌、青霉素耐药肺炎链球菌(PRSP)等引起的感染也高度有效,而且毒性很小。利奈唑胺为细菌蛋白合成抑制剂,与氯霉素类、大环内酯类和林可霉素类相似,均作用于细菌 50S 核糖体亚单位,终止蛋白合成。与其他药物不同,利奈唑胺不影响肽基转移酶活性,选择性结合于 50S 亚单位核糖体,即作用于翻译的起始阶段,干扰包含 mRNA, 30S 核糖体,起始因子和 fMet-tRNA 等的 70S 起始复合物的形成,从而抑制细菌合成蛋白,而以往的抗菌药物均未将此阶段作为抑制生物蛋白合成的靶位。利奈唑胺的作用部位和方式独特,因此,不论是对具有天然或获得性耐药特征的阳性细菌,都不易与其他抑制蛋白合成的抗菌药发生交叉耐药性,在体外也不易诱导产生耐药性。

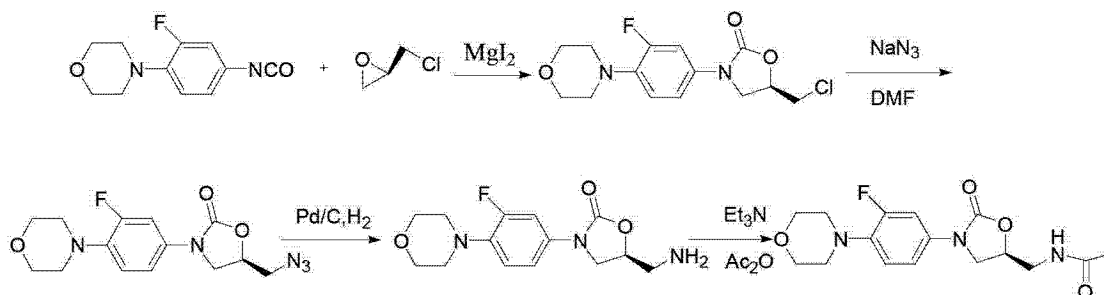
[0003]



[0004] 目前文献报道的利奈唑胺的合成方法有以下几种:

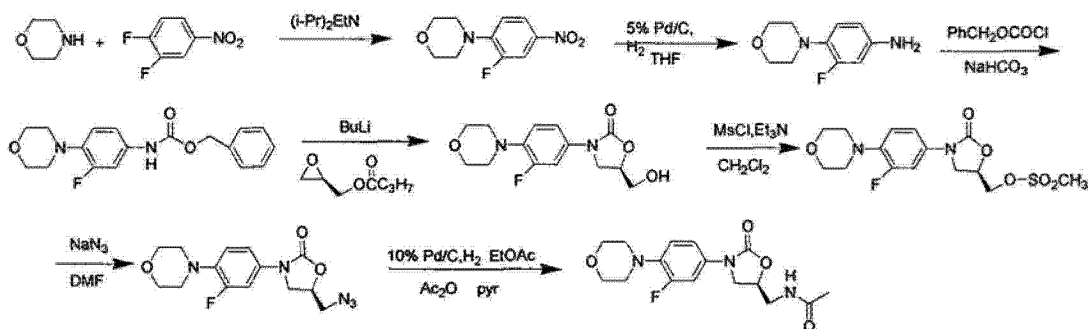
[0005] 中国专利 CN 101638392A 公开了 3-氟-4-吗啉苯基异氰酸酯与 (R)-环氧氯丙烷在路易斯酸性镁催化剂下环化后生成 3-氟-4-吗啉苯基恶唑烷酮,然后叠氮化,再还原和乙酰化,得到利奈唑胺。

[0006]



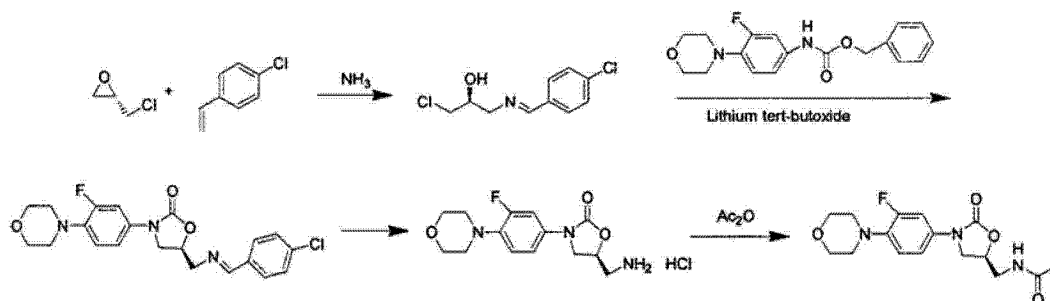
[0007] 专利 US 5837870 和 Steven J. Brickner 等人 (J. Med. Chem. 1996, 39, 673-679) 公开报道了以 N-苄氧羰基-3-氟-4-吗啉硝基苯胺在低温(-78°C)正丁基锂存在下与 (R)-缩水甘油丁酸酯缩合,生成恶唑烷酮化合物,再经磺酰化、胺化、还原和乙酰化,得到利奈唑胺,如下式所示:

[0008]



[0009] W02007/116284 等提出 (S)-环氧氯丙烷和 4-氯苯甲醛在氨水下,生成 (S)-1-氯-3-[4-氯-E-苯亚甲基]-氨基]-丙醛-2-醇,与相应的吗啉苯酯在叔丁基锂作用下,生成恶唑烷酮化合物,用氢氧化钠调节 pH 值到中性,加入醋酐,生成利奈唑胺,如下式所示:

[0010]



[0011] 上述方法主要使用的环氧化合物是环氧氯丙烷或缩水甘油丁酸酯,制备手性的上述环氧化合物比较困难,而且价格昂贵,反应路线较长,成本较高,不利于工业化生产。

(三) 发明内容

[0012] 本发明目的是提供一种反应路线较为简单,环境友好的利奈唑胺合成新方法。

[0013] 本发明采用的技术方案是:

[0014] 一种结构如式(IV)所示的利奈唑胺的化学合成方法,所述方法包括:

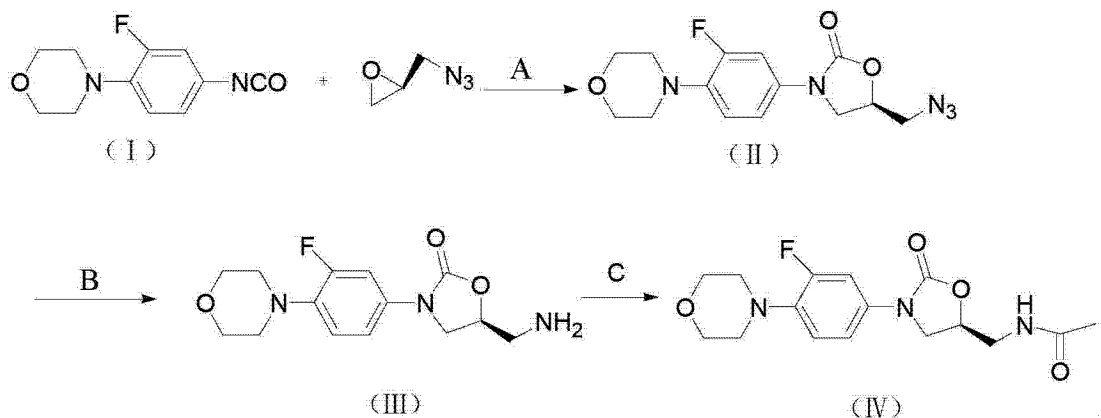
[0015] (A) 以式(I)所示的 3-氟-4-吗啉苯基异氰酸酯与(R)-环氧叠氮丙烷为原料,以无水溴化镁为催化剂,在有机溶剂 A 中于 50~70℃下反应 3~6 小时,制得式(II)所示的 3-氟-4-吗啉苯基恶唑烷酮叠氮化物;所述有机溶剂 A 为下列之一:四氢呋喃、乙酸乙酯、甲苯、二氯甲烷,优选为四氢呋喃或乙酸乙酯;

[0016] (B) 式(II)所示 3-氟-4-吗啉苯基恶唑烷酮叠氮化物经三苯磷还原得到式(III)所示的 3-氟-4-吗啉苯基恶唑烷酮氨基化物;

[0017] (C) 式(III)所示 3-氟-4-吗啉苯基恶唑烷酮氨基化物经乙酰化得到式(IV)所示的利奈唑胺;

[0018] 涉及的反应式如下:

[0019]



[0020] 步骤(A)中化合物(I)、(R)-环氧叠氮丙烷、无水溴化镁的物质的量之比为1:1~5:0.5~2。

[0021] 步骤(A)中有机溶剂A用量为5~100mL/mmol化合物(I)。

[0022] 本发明关键在于步骤(A)的改进,步骤(B)和(C),可按本领域常规方法进行,例如参照CN 101638392A中的方法。

[0023] 优选的,所述步骤(B)为:化合物(II)溶于有机溶剂B中,加入三苯(基)磷,常温下搅拌反应12~24小时,制得化合物(III);所述化合物(II)与三苯磷物质的量之比为1:1.1~1.5;所述有机溶剂B为乙腈与水的混合溶液,用量为5~100mL/mmol化合物(II)。

[0024] 优选的,所述步骤(C)为:化合物(III)溶于有机溶剂C中,加入碱和乙酰化试剂,常温下搅拌3~8小时,制得化合物(IV);所述化合物(III)、碱、乙酰化试剂物质的量之比为1:1~3:1~6;所述碱为下列之一:三乙胺、碳酸钾、氢氧化钠,优选为三乙胺;所述乙酰化试剂为醋酐或乙酰氯,优选为醋酐;所述的有机溶剂C为下列之一:乙酸乙酯、甲醇、四氢呋喃、二氯甲烷,用量为5~100mL/mmol化合物(III),优选为乙酸乙酯或四氢呋喃。

[0025] 步骤(A)~(C)中产物的分离纯化可按本领域常规方法进行,具体可如下:反应液加入乙酸乙酯萃取,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品用乙酸乙酯/石油醚过柱纯化。

[0026] 优选的,所述方法如下:

[0027] (A)在反应容器中加入化合物(I)、(R)-环氧叠氮丙烷和有机溶剂A,然后加入溴化镁,50~60°C加热搅拌反应3~4小时,反应结束后,加入乙酸乙酯萃取,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品用体积比1:3的乙酸乙酯/石油醚过柱纯化,得到灰白色固体即为化合物(II);所述化合物(I)、(R)-环氧叠氮丙烷、无水溴化镁、有机溶剂A的用量之比为1mmol:1~1.5mmol:0.5~1mmol:5~20mL;所述有机溶剂A为四氢呋喃或乙酸乙酯;

[0028] (B)在有机溶剂B中,加入化合物(II)和三苯磷于常温下搅拌12~24小时,反应结束后,加入乙酸乙酯萃取,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品用体积比1:1的乙酸乙酯/石油醚过柱纯化,得到化合物(III);所述的有机溶剂B为乙腈和水体积比9:1的混合物;所述化合物(II)、三苯磷、有机溶剂B的用量之比为1mmol:1.1~1.2mmol:15~30mL;

[0029] (C)化合物(III)溶于有机溶剂C中,加入三乙胺和醋酐,于常温下搅拌反应3~8小时,反应结束后,加入乙酸乙酯萃取,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品用体积比1:1的乙酸乙酯/石油醚过柱纯化,得到化合物(IV);所述有机溶剂C为乙酸乙酯

或四氢呋喃；所述化合物(III)、三乙胺、醋酐和有机溶剂 C 的用量之比为 1mmol :1~2mmol :1~3mmol :30~50mL。

[0030] 本发明的有益效果主要体现在：本发明合成利奈唑胺的路线更短，而且使用的环氧化物比其它的环氧化物稳定，可以用生物方法制备此手性环氧化物，具有环境友好，生产成本低等优点，适于工业化生产。

(四) 具体实施方式

[0031] 下面结合具体实施例对本发明进行进一步描述，但本发明的保护范围并不仅限于此：

[0032] 实施例 1 :3- 氟 -4- 吗啉苯基恶唑烷酮叠氮化物(II) 的合成

[0033] 称取 3- 氟 -4- 吗啉苯基异氰酸酯(I) (0.44g, 2mmol) 和 (R)- 环氧叠氮丙烷 (0.25g, 2.5mmol) 于 25mL 单口烧瓶中，加入 10mL 四氢呋喃搅拌溶解，然后加入 MgBr₂ (1mmol)，50℃ 搅拌反应 3 小时后，乙酸乙酯萃取 (1×10ml)，用饱和食盐水洗涤 (2×10ml)，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品用乙酸乙酯 : 石油醚 (体积比 1:3) 过柱纯化，得到灰白色固体 0.18g，收率 62%。

[0034] 实施例 2 :3- 氟 -4- 吗啉苯基恶唑烷酮氨基化物(III) 的合成

[0035] 向 25mL 单口烧瓶中加入 (R)-3- 氟 -4- 吗啉苯基恶唑烷酮叠氮化物(II) 321mg (1mmol) 和三苯磷 393mg (1.5mmol)，用 20mL 乙腈水混合溶剂溶解，常温下搅拌反应 12 小时，乙酸乙酯萃取 (1×20ml)，用饱和食盐水洗涤 (2×20ml)，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品用乙酸乙酯 : 石油醚 (体积比 1:1) 过柱纯化，得到褐色固体 153mg，收率 82%。

[0036] 实施例 3 :利奈唑胺(IV) 的合成

[0037] 向 25mL 单口烧瓶中加入 (R)-3- 氟 -4- 吗啉苯基恶唑烷酮氨基化物(III) 147mg (0.5mmol)、三乙胺 55mg (0.55mmol) 和醋酐 57mg (0.55mmol)，用 20mL 乙酸乙酯溶剂溶解，常温下搅拌反应 3 小时，乙酸乙酯萃取 (1×20ml)，用饱和食盐水洗涤 (2×20ml)，无水硫酸钠干燥，浓缩，粗品用乙酸乙酯 : 石油醚 (体积比 1:1) 过柱纯化，得到灰白固体利奈唑胺，总收率 41%。