

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102311402 B

(45) 授权公告日 2013. 08. 21

(21) 申请号 201110200714. 3

的合成及其体外抑菌活性.《药学学报》.2003, 第
38卷(第10期),754-759.

(22) 申请日 2011. 07. 18

审查员 刘宇雄

(73) 专利权人 苏州敬业医药化工有限公司

地址 215129 江苏省苏州市苏州高新区金枫
路三联街 88 号

(72) 发明人 沈建伟 吴和明 朱崇泉

(74) 专利代理机构 苏州创元专利商标事务所有
限公司 32103

代理人 陶海锋

(51) Int. Cl.

C07D 263/24 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1215393 A, 1999. 04. 28, 说明书全文.

US 4461773, 1984. 07. 24, 说明书全文.

孟庆国,等. 新3,5-二取代噁唑烷酮抗菌剂

权利要求书2页 说明书6页

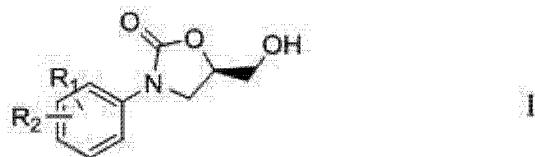
(54) 发明名称

3-取代苯基-5-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备
方法

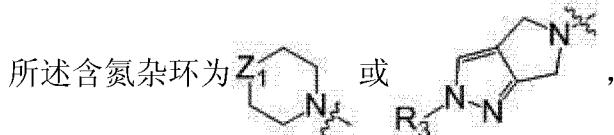
(57) 摘要

本发明公开了一种3-取代苯基-5-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备方法,以取代苯胺为起始物质,与缩水甘油通过缩合反应合成中间体(R)-(+)-3-取代苯氨基-1,2-丙二醇,二步反应制备3-取代苯基-5-羟甲基噁唑烷-2-酮。所得产物3-取代苯基-5-羟甲基噁唑烷-2-酮是商业上生产噁唑烷酮类抗菌剂的重要中间体。本发明二步反应制备3-取代苯基-5-羟甲基噁唑烷-2-酮的方法,具有步骤少、操作简单、原料价廉易得、反应条件温和等特点,不仅提高了生产效率、降低了生产能耗,而且也提高了安全生产系数,降低了生产成本,减少了环境污染,是一种环境友好、低碳的绿色合成方法。

1. 一种 3-取代苯基-5-(R)-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备方法, 所述 3-取代苯基-5-(R)-羟甲基噁唑烷-2-酮的结构式为:

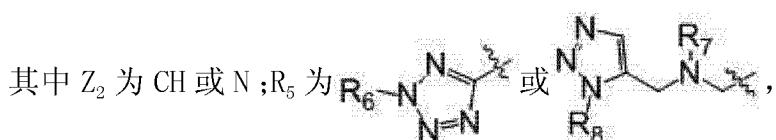


式中, R_1 为卤素; R_2 为含氮杂环或取代芳环;



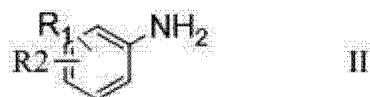
式中 Z_1 为 O、S 或 NR_4 , R_4 为胺保护基;

R_3 为 C1-C4 的烷基;



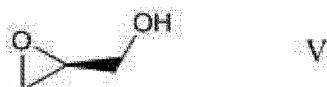
其中 R_6 为 C1-C6 的烷基; R_7 为胺保护基; R_8 为胺保护基;

其特征在于:以结构式 II 的取代苯胺为原料,

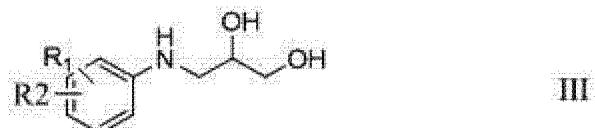


式中 R_1 、 R_2 的定义同上,

与缩水甘油通过缩合反应合成获得中间体 (R)-(+) -3-取代苯氨基-1,2-丙二醇, 所述缩水甘油的结构式为,

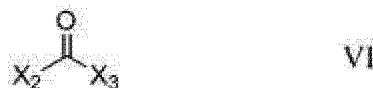


所述 (R)-(+) -3-取代苯氨基-1,2-丙二醇的结构式为,



式中 R_1 、 R_2 的定义同上,

再将化合物 III 与羧基衍生物反应, 即得到目标化合物, 所述羧基衍生物的结构式为,



其中, X_2 、 X_3 为离去基团, 选自卤素、卤素取代的 C1 ~ C4 烷氧基、苯甲氧基、苯氧基、邻位或间位或对位卤素或硝基取代的苯氧基、或咪唑基, X_2 、 X_3 可以相同, 也可以不同。

2. 根据权利要求 1 所述 3-取代苯基-5-(R)-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备方法, 其特

征在于：所述取代苯胺与缩水甘油反应中，取代苯胺与缩水甘油的物质的量的比为0.8～5:1；所用有机溶剂选自醇、醚或甲酰胺；反应温度为20～100℃。

3. 根据权利要求2所述3-取代苯基-5-(R)-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备方法，其特征在于：取代苯胺与缩水甘油的物质的量的比为0.8～1.5:1所用有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙醚、四氢呋喃、二异丙醚或DMF；反应温度为60～80℃。

4. 根据权利要求1所述3-取代苯基-5-(R)-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备方法，其特征在于：(R)-(+)-3-取代苯氨基-1,2-丙二醇与羰基衍生物的物质的量的比为1:1～2；所用有机溶剂选自醇、醚或甲酰胺；反应温度为-20～20℃。

5. 根据权利要求4所述3-取代苯基-5-(R)-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备方法，其特征在于：(R)-(+)-3-取代苯氨基-1,2-丙二醇与羰基衍生物的物质的量的比为1:1.5；所用有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙醚、四氢呋喃、二异丙醚或DMF；反应温度为-5～5℃。

6. 根据权利要求1所述3-取代苯基-5-(R)-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备方法，其特征在于：(R)-(+)-3-取代苯氨基-1,2-丙二醇中间体与羰基衍生物VI反应过程中，加入脱酸剂，脱酸剂选自无机碱或有机碱；脱酸剂与中间体的摩尔比为0～4:1。

7. 根据权利要求1所述3-取代苯基-5-(R)-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备方法，其特征在于：脱酸剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、吡啶、喹啉或三乙胺；脱酸剂与中间体的摩尔比为0～2.4:1。

8. 根据权利要求1所述3-取代苯基-5-(R)-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备方法，其特征在于：所述羰基衍生物选自光气、二光气、三光气、氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸丙酯、氯甲酸丁酯、氯甲酸苄酯、碳酸二甲酯、碳酸二乙酯、碳酸二丙酯、碳酸二丁酯、氯甲酸苯酯、氯甲酸邻氯苯酯、氯甲酸对氯苯酯、氯甲酸间氯苯酯、氯甲酸邻溴苯酯、氯甲酸对溴苯酯、氯甲酸溴氯苯酯、氯甲酸邻硝基苯酯、氯甲酸对硝基苯酯、氯甲酸硝基氯苯酯、碳酸二苯酯、碳酸双邻氯苯酯、碳酸双间氯苯酯、碳酸双对氯苯酯、碳酸双邻溴苯酯、碳酸双间溴苯酯、碳酸双对溴苯酯、碳酸双邻氯硝基苯酯、碳酸双间硝基苯酯、碳酸双对硝基苯酯或碳酰二咪唑。

9. 根据权利要求8所述3-取代苯基-5-(R)-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备方法，其特征在于：所述羰基衍生物选自三光气、二光气、光气、氯甲酸苄酯、氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯或碳酰二咪唑。

3-取代苯基-5-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备方法

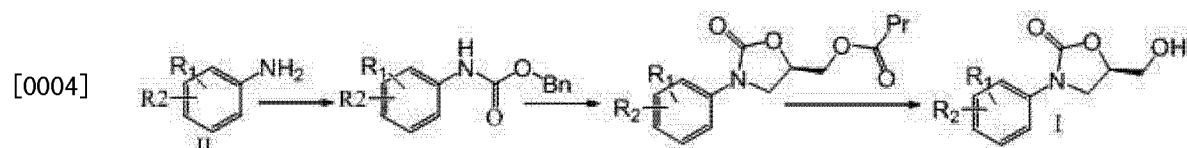
技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物中间体的制备方法,具体涉及一种制备噁唑烷酮抗菌剂的关键中间体3-取代苯基-5-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备方法。

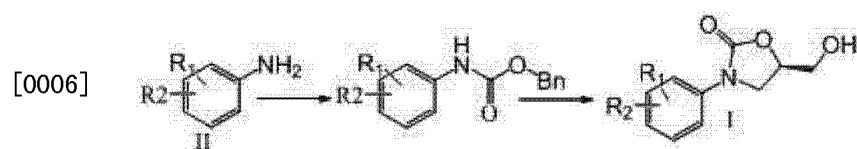
背景技术

[0002] 噁唑烷酮类抗菌剂是一类作用机制不同于其他各种抗菌剂的新型抗菌剂。3-取代苯基-5-羟甲基噁唑烷-2-酮是合成这一类药物所必需的关键中间体(参见:Steven JB, et al. J Med Chem, 1996, 39 (3) :673—679;孟庆国、王琪、刘浚,药学学报,2003,38(10):754~759;Barbachyn, MR 等, W09507271; Barbachyn, MR 等, ZL94193313. x;佩尔曼, BA 等, ZL97193658. 7;佩尔曼, BA 等, ZL01133003. 1;徐广宇等, ZL200410017127. 0;Barbachyn, MR 等, ZL200510048548. 4)。

[0003] 现有技术中,3-取代苯基-5-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备方法,大多数采用取代苯胺先与氯甲酸苄酯反应,生成的取代苯基-氨基甲酸苄酯再与缩水甘油丁酸酯反应(Steven JB, et al. J Med Chem, 1996, 39 (3) :673—679;ZL94193313. x, W09507271;药学学报,2003,38 (10) :754 ~ 759),反应式如下:

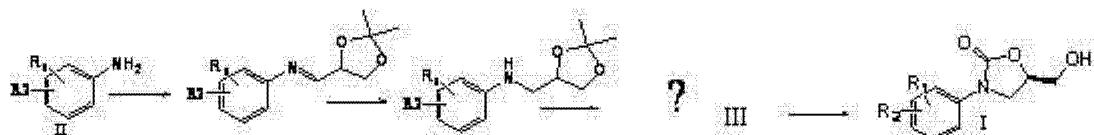


[0005] 该方法的反应条件比较苛刻,需要使用丁基锂试剂和超低温(-78℃);在工业化生产时,法玛西雅厄普约翰公司的佩尔曼等对反应进行了改进,反应温度可以升高到-10℃~-28℃(ZL01133003. 1,ZL03159474. 3,ZL97193658. 7),并用S-(+)-3-氯-1,2-丙二醇或缩水甘油取代缩水甘油丁酸酯,生产工艺更为简单。反应式如下:



[0007] 中国科学院上海药物研究所的徐广宇等用取代苯胺与丙酮保护的(S)-甘油醛反应,生成的亚胺用10%钯-碳氢化,然后用氯化氢乙醇脱保护基,最后用三光气环合得到3-取代苯基-5-羟甲基噁唑烷-2-酮(ZL200410017127. 0);该方法虽然不再使用丁基锂这样的试剂,但是步骤较多,比较麻烦;反应式如下:

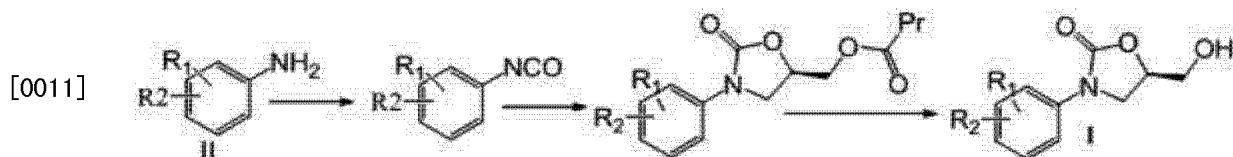
[0008]



[0009] 其中的产物III在该文中未被公开。

[0010] 郑州大学的黄强等使用取代苯胺与光气反应生成取代苯基异腈酸酯,然后与丁

酸缩水甘油酯反应，最后碳酸氢钠水溶液水解得到 3- 取代苯基 -5- 羟甲基𫫇唑烷 -2- 酮 (ZL200510048548.4)，该方法需要使用溴化锂和三丁基氧化磷。反应式如下：



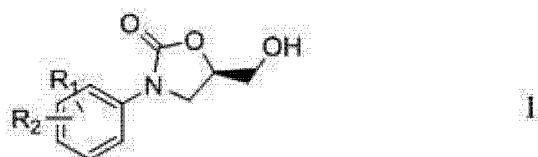
[0012] 上述方法存在各种不足，有些方法反应条件苛刻，有些方法步骤复杂；并且，其共同的缺点是使用试剂的碳原子利用率较低，例如，最早的氯甲酸苄酯 - 缩水甘油丁酸酯路线，试剂氯甲酸苄酯的碳原子利用率只有 1/8，而总的原子利用率也只有 1/9；缩水甘油丁酸酯的碳原子利用率为 3/7，总的原子利用率为 5/11。改良后的氯甲酸苄酯 -3- 氯丙二醇路线，并没有改变氯甲酸苄酯的原子利用率，而使用 3- 氯丙二醇最大优点是原子利用率很高，总的原子利用率提高到 11/13；国内学者改良的缩水甘油醛路线，缩水甘油醛的碳原子率只有 1/2；而异腈酸酯路线使用了原子利用率不高的缩水甘油丁酸酯。碳原子利用率不高，意味着反应过程中产生了有机副产物，因此，也就意味着浪费了资源，并且造成了环境的污染，不仅生产成本较高，也不符合低碳、环保绿色合成的发展趋势。

发明内容

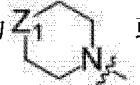
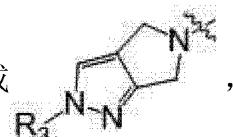
[0013] 本发明的发明目的是提供一种 3- 取代苯基 -5- 羟甲基𫫇唑烷 -2- 酮的制备方法，在简化制备工艺、使反应条件温和的同时，提高碳原子的利用率，以减少对环境的污染。

[0014] 为达到上述发明目的，本发明采用的技术方案是：一种 3- 取代苯基 -5- 羟甲基𫫇唑烷 -2- 酮的制备方法，所述 3- 取代苯基 -5- 羟甲基𫫇唑烷 -2- 酮的结构式为：

[0015]

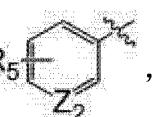


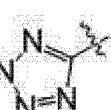
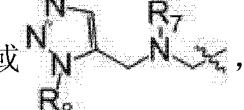
[0016] 式中，R₁ 为卤素，优选氟；R₂ 为含氮杂环或取代芳环；

[0017] 所述含氮杂环为  或  ，

[0018] 式中 Z₁ 为 O、S 或 NR₄；R₄ 为胺保护基，如苄基、取代苄基、甲酸酯基、羧酸酰基、磺酰基；Z₁ 优选 O 或 S；

[0019] R₃ 为 C1-C4 的烷基；

[0020] 所述取代芳环为  ，

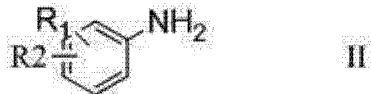
[0021] 其中 Z₂ 为 CH₂ 或 N；R₅ 为  或  ，

[0022] 其中 R₆ 为 C1-C6 的烷基；R₇ 为胺保护基，如苄基、取代苄基、甲酸酯基、羧酸酰基、

磺酰基 ;R₈ 为胺保护基, 如苄基、取代苄基、甲酸酯基、羧酸酰基、磺酰基 ;

[0023] 以结构式 II 的取代苯胺为原料,

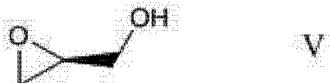
[0024]



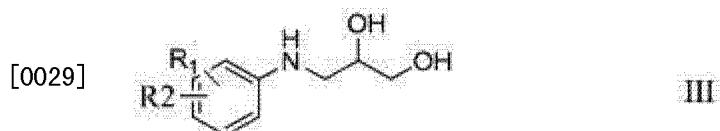
[0025] 式中 R₁、R₂ 的定义同上,

[0026] 与缩水甘油通过缩合反应合成获得中间体 (R)-(+)-3-取代苯氨基 -1,2- 丙二醇, 所述缩水甘油的结构式为,

[0027]



[0028] 所述 (R)-(+)-3- 取代苯氨基 -1,2- 丙二醇的结构式为,



[0030] 式中 R₁、R₂ 的定义同上,

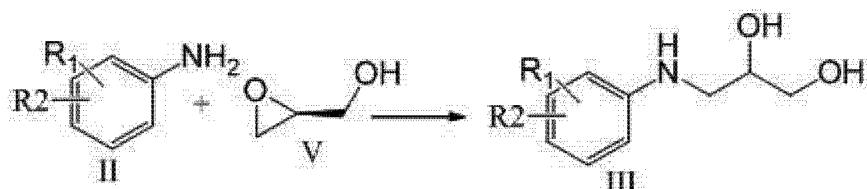
[0031] 再将化合物 III 与羧基衍生物反应, 即得到目标化合物, 所述羧基衍生物的结构式为,



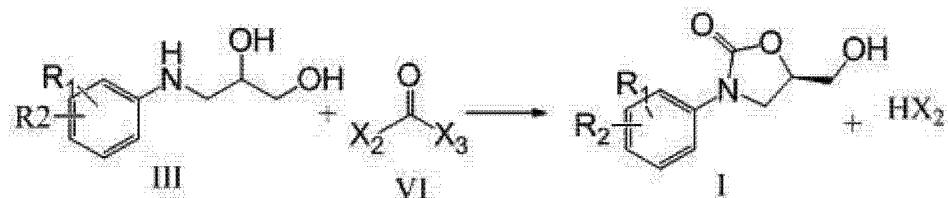
[0033] 其中, X₂、X₃ 为离去基团, 选自卤素、卤素取代的 C1 ~ C4 烷氧基、苯甲氧基、苯氧基、邻位或间位或对位卤素或硝基取代的苯氧基、或咪唑基, X₂、X₃ 可以相同, 也可以不同。

[0034] 上述技术方案可以表示为 :

[0035]



[0036]



[0037] 上述技术方案中, 所述取代苯胺与缩水甘油反应中, 取代苯胺与缩水甘油的物质的量的比为 0.8 ~ 5 :1 ;所用有机溶剂选自醇、醚或甲酰胺 ;反应温度为 20 ~ 100 °C。

[0038] 优选的技术方案, 取代苯胺与缩水甘油的物质的量的比为 0.8 ~ 1.5 :1 所用有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙醚、四氢呋喃、二异丙醚或 DMF ;反应温度为 60 ~ 80 °C。

[0039] 上述技术方案中, (R)-(+)-3- 取代苯氨基 -1,2- 丙二醇与羧基衍生物的物质的

量的比为 1:1 ~ 2; 所用有机溶剂选自醇、醚或甲酰胺; 反应温度为 -20 ~ 20℃。

[0040] 优选的技术方案, (R)- (+)-3-取代苯氨基-1, 2-丙二醇与羧基衍生物的物质的量的比为 1:1.5; 所用有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙醚、四氢呋喃、二异丙醚或 DMF; 反应温度为 -5 ~ 5℃。

[0041] 进一步的技术方案, (R)- (+)-3-取代苯氨基-1, 2-丙二醇中间体与羧基衍生物 VI 反应过程中, 加入脱酸剂, 脱酸剂选自无机碱或有机碱; 脱酸剂与中间体的摩尔比为 0 ~ 4:1。

[0042] 优选地, 脱酸剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、吡啶、喹啉或三乙胺; 脱酸剂与中间体的摩尔比为 0 ~ 2.4:1。

[0043] 上述技术方案中, 根据 X₂、X₃ 可以是卤素, 如氯、溴, 也可以是卤素取代烷氧基、其它取代的烷氧基等, 根据不同的组合, 所述羧基衍生物选自光气、二光气、三光气、氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸丙酯、氯甲酸丁酯、氯甲酸苄酯、碳酸二甲酯、碳酸二乙酯、碳酸二丙酯、碳酸二丁酯、氯甲酸苯酯、氯甲酸邻氯苯酯、氯甲酸对氯苯酯、氯甲酸间氯苯酯、氯甲酸邻溴苯酯、氯甲酸对溴苯酯、氯甲酸溴氯苯酯、氯甲酸邻硝基苯酯、氯甲酸对硝基苯酯、氯甲酸硝基氯苯酯、碳酸二苯酯、碳酸双邻氯苯酯、碳酸双间氯苯酯、碳酸双对氯苯酯、碳酸双邻溴苯酯、碳酸双间溴苯酯、碳酸双对溴苯酯、碳酸双邻氯硝基苯酯、碳酸双间硝基苯酯、碳酸双对硝基苯酯或碳酸二咪唑。

[0044] 优选地, 所述羧基衍生物选自三光气、二光气、光气、氯甲酸苄酯、氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯或碳酸二咪唑。

[0045] 上述技术方案中, 所使用试剂缩水甘油(结构式 V)的构型为 S 构型, 中间体 (R)- (+)-3-取代苯氨基-1, 2-丙二醇(结构式 III)的构型为 R 构型, 产物 3-取代苯基-5-羟甲基噁唑烷-2-酮(通式 I)的构型为 R 构型。

[0046] 本发明的产物是合成利奈唑胺(Linezolid)、雷得唑胺(Radezolid)、妥拉唑胺(Torarolide)、雷贝唑胺(Ranbezolid)等噁唑烷酮类抗菌剂的有用的关键中间体。

[0047] 由于上述技术方案运用, 本发明与现有技术相比具有下列优点:

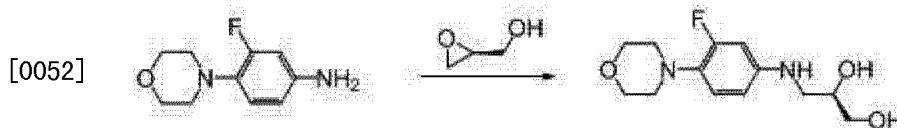
[0048] 本发明以结构式 II 之取代苯胺为原料, 通过中间体 (R)- (+)-3-取代苯氨基-1, 2-丙二醇, 二步反应制备通式 I 的 3-取代苯基-5-羟甲基噁唑烷-2-酮的方法与文献方法比较, 具有步骤少、操作简单、原料价廉易得、反应条件温和, 避免了诸如丁基锂、叔丁醇钾这样的试剂, 以及超低温、绝对无水这样的苛刻反应条件, 不仅反应效率高、能耗低, 而且也提高了安全生产系数, 降低了生产成本, 同时, 本发明制备过程中所使用的试剂原子利用率高, 碳原子利用率达到 100%, 因此, 生产过程中不产生有机副产物, 唯一的副产物氯化钠, 对环境污染小。

[0049] 因此, 本发明合成效率高, 能耗低, 三废污染少, 是一种环保友好、低碳的绿色合成方法。

具体实施方式

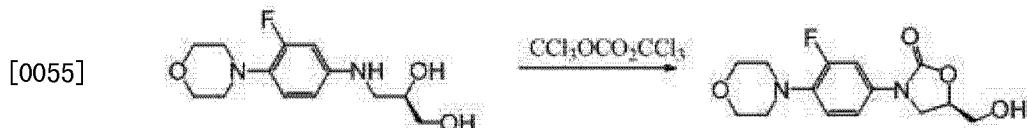
[0050] 下面结合实施例对本发明作进一步描述:

[0051] 实施例一:



[0053] 在 500ml 装有搅拌, 冷凝器和温度计的四口瓶中加入 3-氟-4-(4-吗啉基) 苯胺 29.4g (0.15mol), (S)-缩水甘油 7.4g (0.1mol) 和 200ml 乙醇, 搅拌加热回流 12hrs。

[0054] 减压脱除溶剂, 加入 200ml 水, 搅拌 1hr。抽滤, 得化合物(2)的水溶液, 可直接用于下步环合反应。经定量分析, 内含(R)-(+)-3-(3-氟-4-吗啉苯氨基)-1,2-丙二醇 23.11g。收率 85.6%。



[0056] 在 1000ml 装有搅拌, 滴液漏斗和温度计的四口瓶中加入实例 1 中内含 23.11g 化合物(2)的水溶液约 350ml (0.0854mol), 100ml 二氯乙烷。在冰盐浴冷却下, 控制液温在 0 ~ 5°C, 缓慢滴加含 11g 三光气的二氯乙烷溶液 120ml (0.11mol)。滴加结束, 在 5°C 以下保温搅拌 1hr。然后在该温度下滴加 100g 15% 氢氧化钠水溶液。滴加结束, 升温至室温, 保温搅拌 2hrs。

[0057] 反应结束, 静置分层, 分取有机层, 水相用 150ml × 2 二氯乙烷萃取二次。弃水相, 合并有机相, 用 100ml 饱和食盐水洗涤一次。

[0058] 减压脱除二氯乙烷, 脱至 100ml 左右加入含 10g 36% 盐酸的 200ml 水溶液, 继续脱除二氯乙烷, 脱尽溶剂, 加入适量活性炭, 搅拌脱色 1hr。

[0059] 抽滤, 滤除不溶物。滤液中加入 150ml 二氯乙烷, 在 10 °C 左右用液碱调溶液 $\text{PH} \geq 11$ 。搅拌 30min, 静置分层, 水相用 100ml × 2 二氯乙烷萃取二次。合并有机相, 用 100ml 饱和食盐水洗涤一次。减压脱除二氯乙烷, 脱尽二氯乙烷, 残液用乙酸乙酯 / 石油醚重结晶, 得 3-(3-氟-4-吗啉苯基)-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮, 灰白色结晶 21g, 收率 82.9%。产品熔点 127 ~ 129 °C, 旋光 -55° (C=0.99, 氯仿)。FAB-MSm/z: 297.1 [M+ H⁺] (100). ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 7.43 (dd, 1H, Ar-H), 7.09 (dd, 1H, Ar-H), 6.96 (t, 1H, Ar-H), 4.73 (m, 3H, H-4-CH₂OH), 3.87 (t, 4H, -CH₂OCH₂-), 3.76 (d, 1H, 4-H), 3.06 (t, 4H, -CH₂NCH₂-)。

[0060] 实施例二 :

[0061] 除了用异丙醇代替乙醇外, 其余同实施例一, 得到(R)-(+)-3-(3-氟-4-吗啉苯氨基)-1,2-丙二醇的水溶液, 可直接用于下步环合反应。经定量分析, 内含(R)-(+)-3-(3-氟-4-吗啉苯氨基)-1,2-丙二醇 19.04g。收率 70.5%。

[0062] 实施例三 :

[0063] 除了用二光气代替三聚光气外, 其余同实施例一。得 3-(3-氟-4-吗啉苯基)-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮, 20g, 收率 67.6%。(以(S)-缩水甘油)。

[0064] 实施例四 :

[0065] 除了用碳酸二咪唑代替三聚光气并且不加氢氧化钠脱酸剂外, 其余同实施例一。得 3-(3-氟-4-吗啉苯基)-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮, 20.86g, 收率 70.5%。(以(S)-缩水甘油计)。

[0066] 实施例五 :

[0067] 除了用 3- 氟 -4- (N -叔丁氧羰基哌嗪基) 苯胺代替 3- 氟 -4- (4- 吗啉基) 苯胺, 投料摩尔比不变, 其余同实施例一。得到 3- [3- 氟 -4- (N -叔丁氧羰基哌嗪基) 苯基] -5- 羟甲基𫫇唑烷 -2- 酮, 27.65g. 收率 70%。(以(S)-缩水甘油计)。