



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104262280 B

(45)授权公告日 2016.07.20

(21)申请号 201410483327.9

(22)申请日 2014.09.22

(73)专利权人 山东华生化学股份有限公司

地址 272200 山东省济宁市化学工业经济技术开发区

(72)发明人 李红功 韦幸红 孙克周

(74)专利代理机构 无锡大扬专利事务所(普通合伙) 32248

代理人 何军

(51)Int.Cl.

C07D 263/20(2006.01)

(56)对比文件

WO 2012019862 A1,2012.02.16,第1页第5-15行,第4页第5行至第5页第10行,第5页第11行至第7页第11行.

WO 2012019632 A1,2012.02.16,权利要求1-13,第5页第10行至第7页第20行.

US 5332754 A,1994.07.26,全文.

CN 103601724 A,2014.02.26,全文.

US 5688792 A,1997.11.18,全文.

EP 2163547 A,2010.03.17,全文.

WO 2010084514 A2,2010.07.29,全文.

WO 2011114210 A2,2011.09.22,全文.

CN 102206194 A,2011.10.05,全文.

WO 2013072923 A1,2013.05.23,全文.

CN 102491954 A,2012.06.13,全文.

CN 102516191 A,2012.06.27,全文.

孟庆国等.利奈唑酮的合成工艺改进.《中国药物化学杂志》.2003,第13卷(第1期),第28-30页.

潘成迟等.利奈唑酮的合成研究.《精细化工中间体》.2013,第43卷(第5期),第23-29页.

余德胜等.利奈唑酮合成新工艺.《中国药物化学杂志》.2005,第15卷(第2期),第89-93页.

PD Crispin et al.The infrared spectra of alkali metal amide salts.《Australian Journal of Chemistry》.1967,第20卷(第12期),第2589-2596页,第2590页Sodium acetamide,lithium propionamide,Potassium propionamide.

审查员 张智禹

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种利奈唑酮的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种利奈唑酮的制备方法,其步骤如下:(1)、氮气保护下,先在甲苯中加入乙酰胺,再加入氨基钠、氨基锂或者金属钾,制得乙酰胺单钠盐、乙酰胺单锂盐或者乙酰胺单钾盐;(2)、将R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯与步骤(1)中制得的乙酰胺单钠盐、乙酰胺单锂盐或者乙酰胺单钾盐分别加入到溶剂中搅拌反应,反应结束,将反应溶液倒入纯净水中析出大量类白色固体,得目标产物利奈唑酮.本发明具有反应步骤少、生产成本低及收率高的优点。

1. 一种利奈唑酮的制备方法,其步骤如下:

(1)、氮气保护下,先在甲苯中加入乙酰胺,在0~10℃下再加入氨基钠、氨基锂或者金属钾,然后升温至20~30℃后反应1~3小时,再减压除去甲苯从而制得乙酰胺单钠盐、乙酰胺单锂盐或者乙酰胺单钾盐;其中甲苯的用量为乙酰胺的重量的5~15倍;氨基钠、氨基锂或者金属钾摩尔用量为乙酰胺的0.7~0.9倍;

(2)、将R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯与步骤(1)中制得的乙酰胺单钠盐、乙酰胺单锂盐或者乙酰胺单钾盐分别加入到溶剂中搅拌反应,HPLC检测R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯无,反应结束,反应温度为30~60℃,反应结束后反应溶液降温至15~25℃,将反应溶液倒入纯净水中析出大量类白色固体,再经抽滤、水洗、烘干得目标产物利奈唑酮;其中溶剂可以为N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或N-甲基吡咯烷酮;溶剂用量为R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯重量的3~20倍,乙酰胺单钠盐、乙酰胺单锂盐或者乙酰胺单钾盐的用量为R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯的1~5摩尔倍。

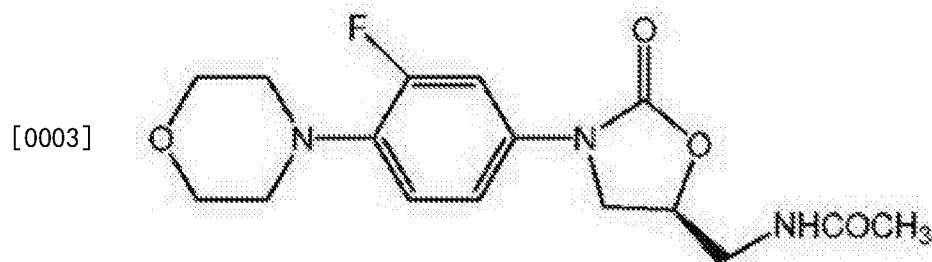
## 一种利奈唑酮的制备方法

### 技术领域

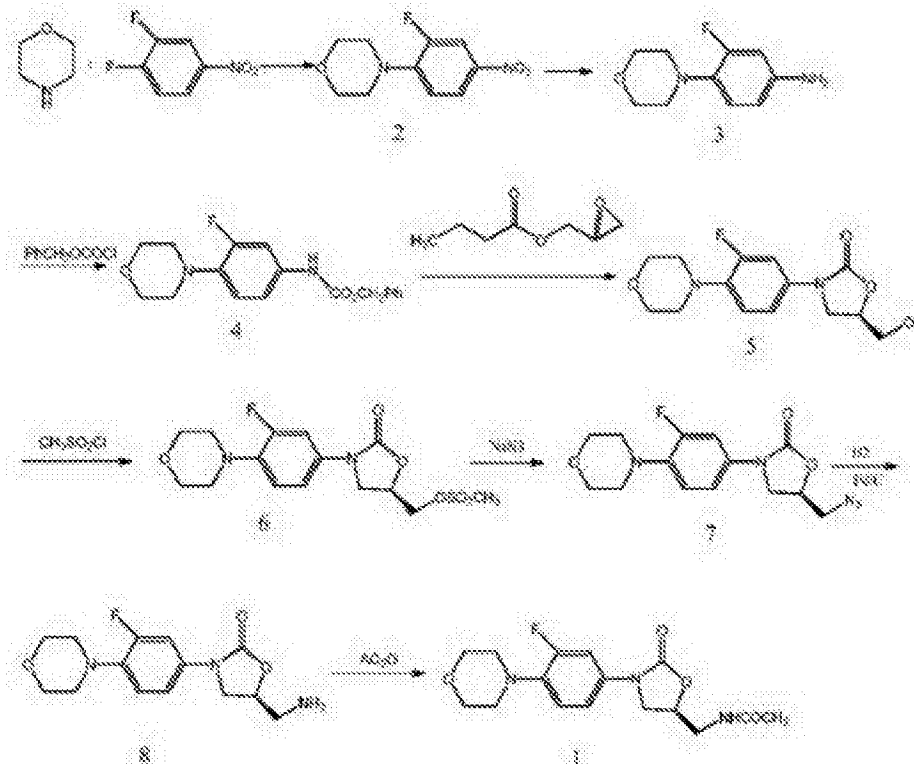
[0001] 本发明涉及一种化学合成的抗菌药的制备方法,尤其涉及一种利奈唑酮的制备方法。

### 背景技术

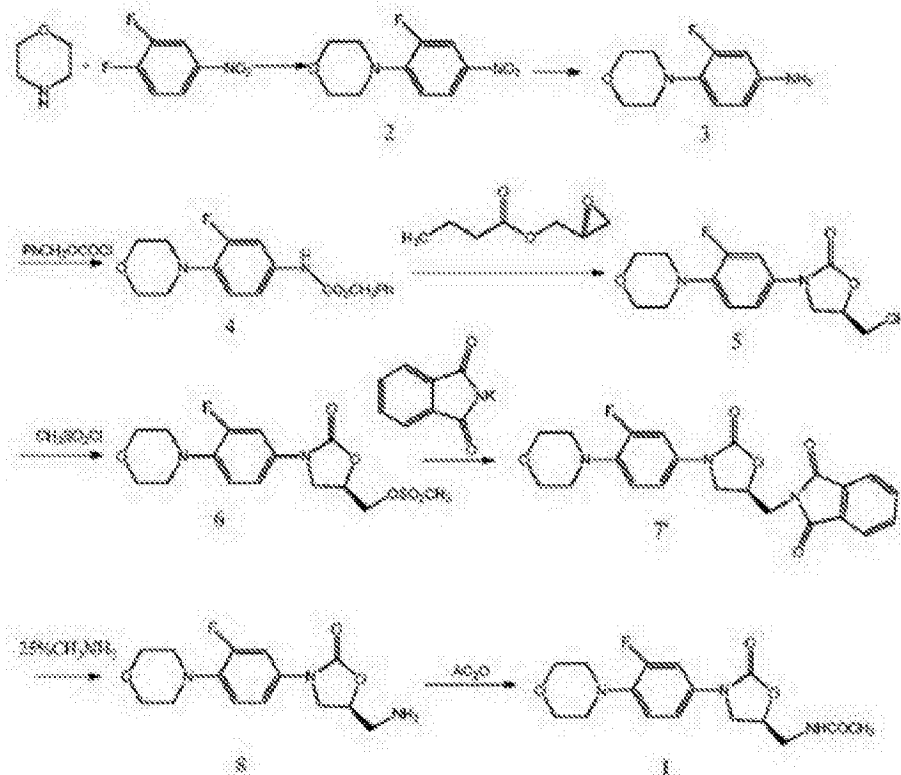
[0002] 利奈唑酮(linezolid)为化学合成的抗菌药,用于治疗耐多种药物的革兰氏阳性菌和结核杆菌感染,显示出极好的治疗效果。2000年4月美国FDA批准利奈唑酮上市,用于治疗耐万古霉素肠球菌引起的菌血症,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的肺炎和综合皮肤感染以及耐青霉素肺炎链球菌引起的菌血症,它具有全新的独特的抗菌作用机制:抑制细菌蛋白质的最早阶段,很少出现交叉耐药性,故被认为是一种极具临床应用价值的新型抗菌药;其化学名称为:(S)-N-[[3-(3-氟-4-吗啉基苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺,其结构为:



[0004] 目前的制备方法有1、W09507271A1 标题为Substituted oxazine and thiazine oxazolidinone antimicrobials中描述的以3,4-二氟硝基苯为原料经取代、还原、酯化、环化、甲磺酰化、叠氮化、还原、乙酰化得到目标产物1,其反应式为:



[0006] 制备方法2、中国药物合成杂志,2003,Vo1.13,NO.1,P28,文章名称为:利萘唑酮的合成工艺改进,其中化合物6的合成路线和上一篇文章一致,6与邻苯二甲酰亚胺钾发生取代反应,然后经过氨解,再乙酰化得到目标产物1,其反应式为:



[0008] 以上两条路线从化合物6 (R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯合成利萘唑酮都需要3步反应,反应周期长,所需设备多,而且制备方法1中用到叠氮化钠,叠氮化钠偶剧毒,撞击容易产生爆炸,工业化生产存在较大安全隐患,而制备

方法2中文献中后三步总收率仅为55%。

### 发明内容

[0009] 针对上述缺点,本发明目的在于提供一种反应步骤少、生产成本低及收率高的利奈唑酮的制备方法。

[0010] 本发明的技术内容为:利奈唑酮的制备方法,其步骤如下:

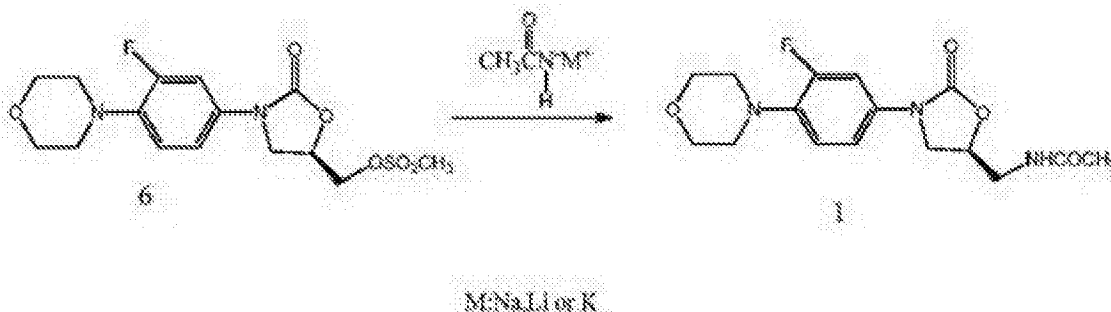
[0011] (1)、氮气保护下,先在甲苯中加入乙酰胺,在0~10℃下再加入氨基钠、氨基锂或者金属钾,然后升温至20~30℃后反应1~3小时,再减压除去甲苯从而制得乙酰胺单钠盐、乙酰胺单锂盐或者乙酰胺单钾盐;其中甲苯的用量为乙酰胺的重量的5~15倍;氨基钠、氨基锂或者金属钾摩尔用量为乙酰胺的0.7~0.9倍;

[0012] (2)、将R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯与步骤(1)中制得的乙酰胺单钠盐、乙酰胺单锂盐或者乙酰胺单钾盐分别加入到溶剂中搅拌反应,HPLC检测R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯无,反应结束,反应温度为30~60℃,反应结束后反应溶液降温至15~25℃,将反应溶液倒入纯净水中析出大量类白色固体,再经抽滤、水洗、烘干得目标产物利奈唑酮;其中溶剂可以为N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或N-甲基吡咯烷酮;溶剂用量为R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯重量的3~20倍,乙酰胺单钠盐、乙酰胺单锂盐或者乙酰胺单钾盐的用量为R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯的1~5摩尔倍。

[0013] 在上述利奈唑酮的制备方法中R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯采用现有技术制备得到。

[0014] 本发明的反应式为:

[0015]



[0016] 本发明与现有技术相比所具有的优点为:本发明通过R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯与乙酰胺盐进行一步反应制得利奈唑酮,本发明具有反应步骤少、生产成本低及收率高的优点。

### 具体实施方式

[0017] 例1、

[0018] (1)、在氮气保护下,250毫升四口瓶中加入乙酰胺0.15摩尔与甲苯100毫升,降温至0~5℃分批加入0.12摩尔氨基钠,加完缓慢升至室温保温反应1小时,然后减压除去甲苯,剩余物为乙酰胺单钠盐粗品,待用;

[0019] (2)、氮气保护下,将上一步所制乙酰胺单钠盐粗品加入到N,N-二甲基甲酰胺200克中,再加入R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯37.4克(0.1摩尔),在50℃保温至HPLC检测R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯无,反应结束,反应溶液降温至20℃,将反应溶液加入到1000克水中析出大量类白色固体,继续搅拌1小时后抽滤、水洗、烘干得目标产物利萘唑酮31.1克,收率92%,纯度98.5%。

[0020] 例2

[0021] (1)、在氮气保护下,250毫升四口瓶中加入乙酰胺0.15摩尔与甲苯100毫升,降温至0~5℃分批加入0.12摩尔氨基锂,加完缓慢升至室温保温反应1小时,然后减压除去甲苯,剩余物为乙酰胺单锂盐粗品,待用;

[0022] (2)、氮气保护下,将上一步所制乙酰胺单锂盐粗品加入到N,N-二甲基甲酰胺200克中,再加入R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯37.4克(0.1摩尔),在40℃保温反应至HPLC检测R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯无,反应结束,反应溶液降温至20℃,将反应溶液加入到1000克水中析出大量类白色固体,继续搅拌1小时后抽滤、水洗、烘干得目标产物利萘唑酮31.5克,收率93.5%,纯度98.2%。

[0023] 实施例3

[0024] (1)、在氮气保护下,250毫升四口瓶中加入乙酰胺0.15摩尔与甲苯100毫升,降温至0~5℃分批加入0.12摩尔金属钾,加完缓慢升至室温保温反应1小时,然后减压除去甲苯,剩余物为乙酰胺单钾盐粗品,待用;

[0025] (2)、氮气保护下,将上一步所制乙酰胺单钾盐粗品加入到N,N-二甲基甲酰胺200克中,再加入R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯37.4克(0.1摩尔),在50℃保温反应至HPLC检测R)-N-[3-(3-氟-(4-吗啉基)苯基)-2-氧代-5-唑烷基]甲醇甲磺酸酯无,反应结束,反应溶液降温至20℃,将反应溶液加入到1000克水中析出大量类白色固体,继续搅拌1小时后抽滤、水洗、烘干得目标产物利萘唑酮31.5克,收率93.5%,纯度98.2%。