



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113045509 A

(43) 申请公布日 2021.06.29

(21) 申请号 202110605924.4

(22) 申请日 2021.06.01

(71) 申请人 上海翰森生物医药科技有限公司
地址 201203 上海市浦东新区自由贸易试
验区金科路3728号11幢

申请人 江苏豪森药业集团有限公司

(72) 发明人 陈刚胜 曹秀芝 杨勇 陈安丰
余俊

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
代理人 王卫彬 何敏清

(51) Int. Cl.
C07D 263/20 (2006.01)

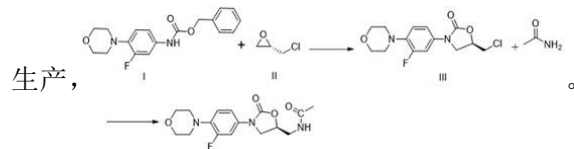
权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

利奈唑胺的工业生产方法

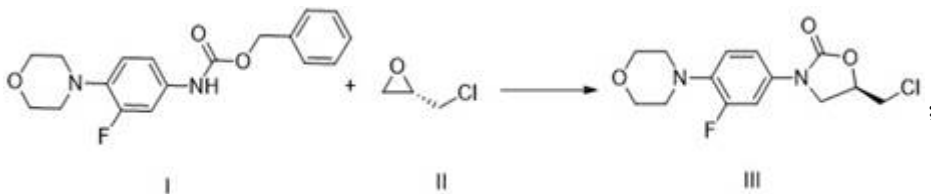
(57) 摘要

本发明属于药物化学领域,涉及一种利奈唑胺的工业生产方法。以化合物I、化合物II为起始原料,经过环化、酰化反应生成利奈唑胺。本发明利奈唑胺制备方法步骤简单、反应条件温和、反应时间短,原料便宜易得、使用的试剂安全、经济、对设备要求低,最终产品纯度高,适合工业化

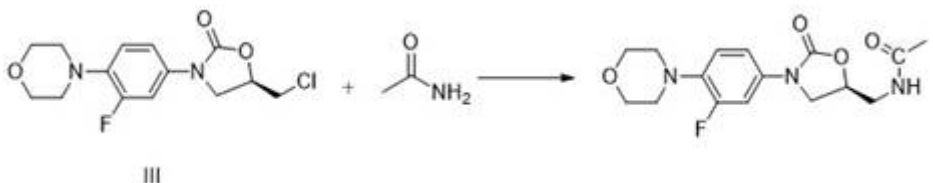


1. 一种利奈唑胺的工业生产方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 将式 I 化合物溶于有机溶剂中,加入无机碱及式 II 化合物进行反应,生成式 III 化合物,其反应为:



(2) 式 III 化合物在无机碱及催化剂的作用下,与乙酰胺发生酰化反应生成利奈唑胺,其反应为:



其中,步骤(1)、(2)中所述的无机碱独立地选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸铯;步骤(2)中的催化剂为碘化亚铜。

2. 根据权利要求1所述的利奈唑胺的工业生产方法,其特征在于,步骤(1)中加入的式 I 化合物、式 II 化合物及无机碱的用量摩尔比为1:1~2:1~2。

3. 根据权利要求1所述的利奈唑胺的工业生产方法,其特征在于,步骤(1)加入的有机溶剂为甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、丙酮中的一种或多种。

4. 根据权利要求1所述的利奈唑胺的工业生产方法,其特征在于,步骤(1)中的反应温度为45°C~70°C。

5. 根据权利要求4所述的利奈唑胺的工业生产方法,其特征在于,步骤(1)中的反应温度为50°C~60°C。

6. 根据权利要求1所述的利奈唑胺的工业生产方法,其特征在于,步骤(2)中式 III 化合物与催化剂的摩尔比为1:0.2~1.0。

7. 根据权利要求6所述的利奈唑胺的工业生产方法,其特征在于,步骤(2)中式 III 化合物与催化剂的摩尔比为1:0.5~0.8。

8. 根据权利要求1所述的利奈唑胺的工业生产方法,其特征在于,步骤(2)中式 III 化合物与乙酰胺的摩尔比为1:1~3。

9. 根据权利要求1所述的利奈唑胺的工业生产方法,其特征在于,步骤(2)中式 III 化合物与无机碱的摩尔比为1:2~5。

10. 根据权利要求1所述的利奈唑胺的工业生产方法,其特征在于,还包括将步骤(2)中获得的利奈唑胺再经重结晶,所述重结晶溶剂选自乙酸乙酯/正庚烷或甲苯/正庚烷。

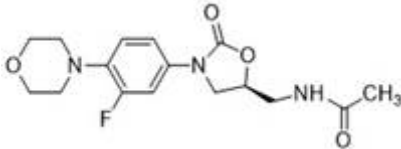
利奈唑胺的工业生产方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,具体提供了一种利奈唑胺的工业生产方法。

背景技术

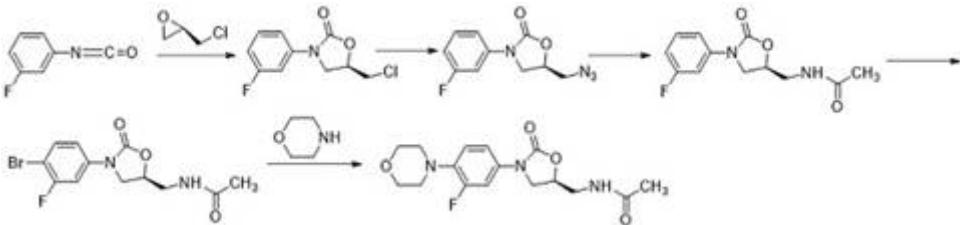
[0002] 利奈唑胺(Linezolid),化学名:(S)-N- {[3-(3-氟-4-吗啉基苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基}乙酰胺,商品名:斯沃(Zyvox)。利奈唑胺结构式如下:



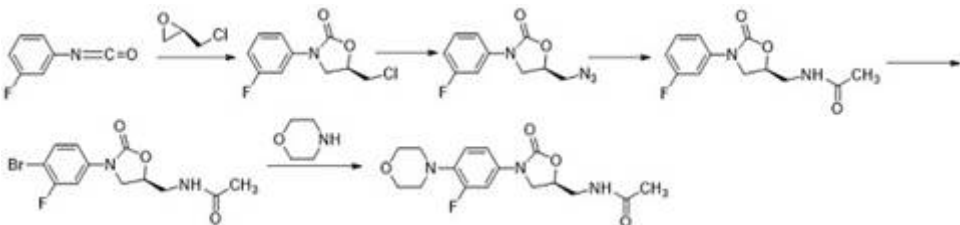
(I)

利奈唑胺由美国Pharmacial & Upjohn公司(现为Pfizer公司)开发的恶唑烷酮类抗菌药物,于2000年4月在美国首次上市,对由耐万古霉素肠球菌(VRE)或耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)引起的菌血症有较好的治疗作用,除此之外,还可以用于治疗由耐甲氧西林金葡球菌(MRSA)引起的肺炎及综合性皮肤感染等。目前,该药物已经在我国上市,分为注射剂和片剂两种剂型。

[0003] 文献(中国药物化学杂志,2005,15,89-93)公开了以3-氟-苯基异氰酸酯为起始原料,与(R)-环氧氯丙烷环合得氯代噁唑烷酮中间体,再经叠氮化、催化氢化和乙酰化后得溴苯中间体,最后与吗啉发生Ullmann反应得到利奈唑胺,制备路线如下:



[0004] 专利US5688792公开了以(3-氟-4-吗啉代苯基)氨基甲酸苄酯为起始原料,经与氯甲酸苄酯缩合后,与(R)-缩水甘油丁酸酯反应,再依次经甲磺酰化、叠氮化反应、催化氢化、乙酰化得到利奈唑胺,其合成路线如下:



[0005] 以上合成利奈唑胺的方法,反应条件苛刻,操作复杂繁琐、产生的杂质较多,并且所用的原料昂贵。

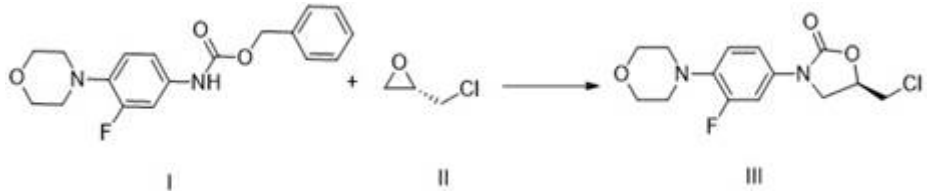
发明内容

[0006] 为解决现有技术存在的上述技术问题,本发明提供了一种利奈唑胺的工业生产方法,其各步反应条件温和,合成方法操作简单,收率和纯度高,适合工业化生产。

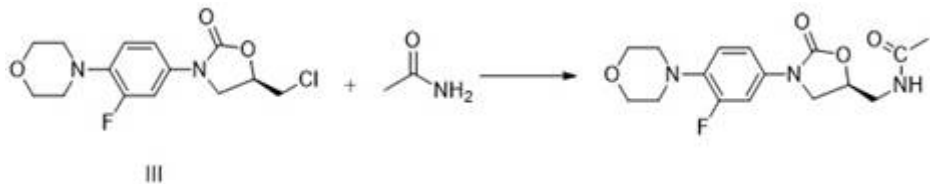
[0007] 本发明的技术方案如下:

一种利奈唑胺的工业生产方法,包括如下步骤:

(1) 将式I化合物溶于有机溶剂中,加入无机碱及式II化合物进行反应,生成式III化合物,其反应为:



(2) 将式III化合物在无机碱及催化剂的作用下,经与乙酰胺发生酰化反应生成利奈唑胺,其反应为:



[0008] 其中,步骤(1)、(2)中所述的无机碱独立地选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸铯;步骤(2)中所述的催化剂为碘化亚铜。

[0009] 优选地,所述的工业生产方法中,步骤(1)中加入的式I化合物、式II化合物及无机碱的摩尔比为1:1~2:1~2,更优选1:1.2~1.5:1.2~1.5。

[0010] 优选地,所述的工业生产方法中,步骤(1)中加入的有机溶剂为甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、丙酮中的一种或多种。

[0011] 优选地,所述的工业生产方法中,步骤(1)中的反应温度为45°C~70°C,进一步优选50°C~60°C。

[0012] 优选地,所述的工业生产方法中,步骤(2)中式III化合物与乙酰胺的摩尔比为1:1~3,更优选1:1.2~1.5。

[0013] 优选地,所述的工业生产方法中,步骤(2)中式III化合物与无机碱的摩尔比为1:2~5,更优选1:3~4。

[0014] 优选地,所述的工业生产方法中,步骤(2)中式III化合物与催化剂的摩尔比为1:0.2~1.0,更优选1:0.5~0.8。

[0015] 优选地,步骤(2)中酰化反应加入的有机溶剂为甲苯。

[0016] 进一步地,所述的工业生产方法,包括将步骤(2)中获得的利奈唑胺,再经萃取、重结晶。

[0017] 优选地,所述重结晶溶剂选自乙酸乙酯、甲苯、正庚烷、正己烷、甲基环己烷、环己烷中的一种或两种,更优选乙酸乙酯/正庚烷或甲苯/正庚烷。

[0018] 优选地,所述萃取溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、丙酮,更优选乙酸乙酯。

[0019] 本发明所述的利奈唑胺工业生产方法,反应步骤简单、反应条件温和、反应时间短

且原料便宜易得,使用的试剂安全、经济、对设备要求低,最终产品纯度高,更适合工业化生产。

具体实施方式

[0020] 为了更好的理解本发明的内容,下面结合具体实施例来做进一步的说明,但具体的实施方式并不对本发明的内容所做限制。

[0021] 实施例1: (S)-[3-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基氯(化合物III)的制备

向250ml反应瓶中加入10.00g化合物I(N-卞氧羰基-3-氟-4-吗啉基苯胺),再加入100ml丙酮溶剂,5.02g碳酸钾,反应温度至55℃,连续搅拌1小时后,加入3.36g化合物II((S)-环氧氯丙烷)到反应瓶中,反应过夜;抽滤,滤液浓缩至干后,加入150ml的异丙醇溶剂,打浆2小时,过滤,滤饼经40℃真空烘干,得到8.52g的(S)-[3-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基氯,质量收率为85.2%。

[0022] 实施例2: (S)-[3-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基氯(化合物III)的制备

向250ml反应瓶中加入10.00g化合物I(N-卞氧羰基-3-氟-4-吗啉基苯胺),再加入100ml丙酮溶剂,6.27g碳酸钾,反应温度至55℃,连续搅拌1小时后,加入3.36g化合物II((S)-环氧氯丙烷)到反应瓶中,反应过夜;抽滤,滤液浓缩至干后,加入150ml的异丙醇溶剂,打浆2小时,过滤,滤饼经40℃真空烘干,得到8.30g的(S)-[3-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基氯,质量收率为83.0%。

[0023] 实施例3: (S)-[3-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基氯(化合物III)的制备

向250ml反应瓶中加入10.00g化合物I(N-卞氧羰基-3-氟-4-吗啉基苯胺),再加入100ml丙酮溶剂,5.02g碳酸钾,反应温度至60℃,连续搅拌1小时后,加入3.36g化合物II((S)-环氧氯丙烷)到反应瓶中,反应过夜;抽滤,滤液浓缩至干后,加入150ml的异丙醇溶剂,打浆2小时,过滤,滤饼经40℃真空烘干,得到8.15g的(S)-[3-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基氯,质量收率为81.5%。

[0024] 实施例4: (S)-[3-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基氯(化合物III)的制备

向250ml反应瓶中加入10.00g化合物I(N-卞氧羰基-3-氟-4-吗啉基苯胺),再加入100ml二甲基甲酰胺溶剂,5.02g碳酸钾,反应温度至55℃,连续搅拌1小时后,加入3.36g化合物II((S)-环氧氯丙烷)到反应瓶中,反应过夜;抽滤,滤液浓缩至干后,加入150ml的异丙醇溶剂,打浆2小时,过滤,滤饼经40℃真空烘干,得到8.08g的(S)-[3-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基氯,质量收率为80.8%。

[0025] 实施例5: (S)-[3-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基氯(化合物III)的制备

向250ml反应瓶中加入10.00g化合物I(N-卞氧羰基-3-氟-4-吗啉基苯胺),再加入100ml丙酮溶剂,12.01g碳酸铯,反应温度至55℃,连续搅拌1小时后,加入3.36g化合物II((S)-环氧氯丙烷)到反应瓶中,反应过夜;抽滤,滤液浓缩至干后,加入150ml的异丙醇溶

剂,打浆2小时,过滤,滤饼经40℃真空烘干,得到7.05g的(S)-[3-(3-氟-4-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基氯,质量收率为70.5%。

[0026] 实施例6:利奈唑胺的制备

向250ml反应瓶中加入8.20g的化合物Ⅲ,1.85g乙酰胺,10.80g碳酸钾,2.48g碘化亚铜,再加入40ml的甲苯溶剂,升温回流反应5小时后;将反应液冷却至室温,抽滤,将滤液加入50ml乙酸乙酯溶剂和50ml纯化水进行萃取,静置分液,将分离得到的有机相进行干燥、过滤、浓缩至干,加入乙酸乙酯20ml,再加入正庚烷60ml搅拌析晶,滤饼真空45℃下干燥4小时,得到利奈唑胺成品7.38g,质量收率为90%,HPLC纯度为99.7%。

[0027] 实施例7:利奈唑胺的制备

向250ml反应瓶中加入8.20g的化合物Ⅲ,1.85g乙酰胺,10.80g碳酸钾,3.97g碘化亚铜,再加入40ml的甲苯溶剂,升温回流反应5小时后;将反应液冷却至室温,抽滤,将滤液加入50ml乙酸乙酯溶剂和50ml纯化水进行萃取,静置分液,将分离得到的有机相进行干燥、过滤、浓缩至干,加入乙酸乙酯20ml,再加入正庚烷60ml搅拌析晶;滤饼真空45℃下干燥4h,得到利奈唑胺成品7.22g,质量收率为88%,HPLC纯度为99.8%。

[0028] 实施例8:利奈唑胺的制备

向250ml反应瓶中加入8.20g的化合物Ⅲ,1.85g乙酰胺,14.40g碳酸钾,2.48g碘化亚铜,再加入40ml的甲苯溶剂,升温回流反应5小时后;将反应液冷却至室温,抽滤,将滤液加入50ml乙酸乙酯溶剂和50ml纯化水进行萃取,静置分液,将分离得到的有机相进行干燥、过滤、浓缩至干,加入甲苯20ml,再加入正庚烷60ml搅拌析晶;滤饼真空45℃下干燥4h,得到利奈唑胺成品7.13g,质量收率为87%,HPLC纯度为99.6%。

[0029] 实施例9:利奈唑胺的制备

向250ml反应瓶中加入8.20g的化合物Ⅲ,1.85g乙酰胺,10.80g碳酸钾,2.48g碘化亚铜,再加入40ml的甲苯溶剂,升温回流反应5小时后;将反应液冷却至室温,抽滤,将滤液加入50ml乙酸乙酯溶剂和50ml纯化水进行萃取,静置分液,将分离得到的有机相进行干燥、过滤、浓缩至干,加入甲苯20ml,再加入正庚烷60ml搅拌析晶,滤饼真空45℃下干燥4小时,得到利奈唑胺成品7.79g,质量收率为95%,HPLC纯度为99.8%。