

(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)

194 560 B

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(21) (1047/86) (22) A bejelentés napja: 83. 06. 20.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) US

(32) 82. 06. 21.

(31) (390 728)

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:
C 07 D 417/12

(41) (42) Közzététel napja: 84. 02. 28.

(45) A leírás megjelent: 88. 09. 30.

Feltaláló(k): (72)

Moniot Jerome L., Chester, Cimarusti Christopher M., Pennington, Fox Rita T.,
Princeton, New Jersey, US

Szabadalmas: (73)

E. R. Squibb and Sons, Inc., Princeton,
New Jersey, US

(54) ELJÁRÁS (3S)-3-[[2-(VÉDETT-AMINO)-4-TIAZOLIL]-ACETIL-AMINO]-4-ALKIL-2-OKSO-
1-AZETIDIN-SZULFONSAV-ALKÁLIFÉMSÓ ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

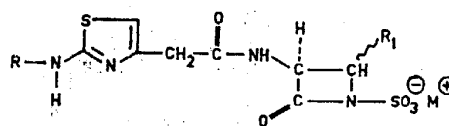
A találmány tárgya eljárás a (III) általános képletű új azetidin-szulfonsav-alkálifémsó előállítására. A képletben

R amino-védőcsoport, azaz alkanoil- vagy alkoxi-karbonilcsoport,

R₁ 1-4 szénatomos alkilcsoport és

M⁺ alkálifématom.

Az eljárás szerint megfelelő védett amino-tiazolil-acetsavat megfelelő 3-amino-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav-sóval reagáltatnak. Az új vegyület értékes köz-benső termék.



(III)

A találmány tárgya eljárás a (III) általános új (3S)-3-[[[2-(védett amino)-4-tiazolil]-acetil]-amino]-4-alkil-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav-alkalifémsó előállítására.

A (III) általános képletben

R amino-védőcsoport, azaz 1-4 szénatomos alkanoil- vagy 2-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

R₁ 1-4 szénatomos alkilcsoport, és

M⁺ alkalifématom.

A (III) általános képletű vegyületek közbenső termékek a 2 071 650 számú nyilvánosságra hozott nagy-britanniai szabadalmi bejelentésben ismertetett (3S)-3-[[[2-(2-amino-4-tiazolil)-(1-karboxi-1-metil-etoxi)-imino]-acetil]-amino]-4-alkil-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav és sói előállítására szolgáló új eljárásban. Az ismert vegyületek értékes béta-laktám-antibiotikumok, amelyek baktériumfertőzések – elsősorban húgyúti és légzőszervi fertőzések – ellen hatáshoznak.

A találmány szerint a (III) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (I) általános képletű amino-tiazolil-ecetsavat vagy sóját – R az előzőekben meghatározott – egy (II) általános képletű (3S)-3-amino-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav-sóval – R₁ és M⁺ a fenti jelentésű – reagáltatunk.

Az (I) általános képletű amino-tiazolil-ecetsavat aktivált formában is használhatjuk. Az aktivált forma például savhalogenid, savanhidrid, aktivált savamid vagy aktivált észter lehet.

Az (I) általános képletű kiindulási vegyületek például a 4 008 246 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon állíthatók elő. A (II) általános képletű (3S)-3-amino-2-oxo-1-azetidin-szulfonsavak például a 2 071 650 számú nyilvánosságra hozott nagy-britanniai szabadalmi bejelentésből ismertek.

A találmány szerint előállított (III) általános képletű vegyületek oxidálásával a megfelelő ketoamidokat kapjuk, amelyeket 2-amino-oxi-2-metil-propionsavval vagy sójával kondenzálva kapjuk a gyógyászati lag hatásos béta-laktám-antibiotikumokat.

A találmány szerinti eljárást a következő példák mutatják be.

1. példa

(3S-transz)-3-[[[2-(Formil-amino)-4-tiazolil]-acetil]-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav-káliumsó

Mechanikus keverővel és hőmérővel felszerelt 1 literes lombikban 9,6 ml piridin és 150 ml metilén-diklorid oldatát -15°C -ra lehűtjük és hozzáadunk 15 ml metilén-dikloridban oldott 15 ml pivaloil-kloridot, olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet -10°C alatt maradjon. 2 perc múlva az elegyhez adjuk 22,5 g 2-formil-amino-4-tiazolil-ecetsav és 18,3 ml trietil-amin 240 ml metilén-dikloriddal készített, -15°C -ra előre lehűtött oldatát, olyan sebességgel, hogy a belső

hőmérséklet -5°C alatt maradjon. 5 perc múlva a reakcióelegyhez adjuk 21,6 g (3S-transz)-3-amino-4-metil-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav és 18 ml trietil-amin 180 ml acetonitrillel készített és -15°C -ra lehűtött oldatát olyan sebességgel, hogy a belső hőmérséklet 0°C alatt maradjon. Ezután a reakciókeveréket -10°C -ra lehűtjük és 90 percig ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd csökkentett nyomáson 150 ml térfogatra koncentrálnak és vízmentes etanollal 750 ml-re hígítjuk. Az oldathoz keverés mellett 225 ml 10 %-os etanolos kálium-acetát-oldatot adunk. Az így kapott csapadékot 20 percig -15°C -on keverjük, nitrogén-atmoszférában szűrjük, 2×200 ml hideg vízmentes etanollal mossuk és 40°C -on vákuumban szárítjuk. 44,35 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 1 mól kristályvizet tartalmaz. Olvadáspontja: 167°C (bomlik).

A kiindulási 2-formil-amino-4-tiazolil-ecetsavat a következő módon állítjuk elő.

Hőmérővel, visszafolyató hűtővel és argon-bevezetővel ellátott háromnyakú lombikba 36 ml ecetsav-anhidridet és 16 ml 98 %-os hangyasavat teszünk, és a keveréket 90 percig 60°C -on melegítjük. Ehhez az oldathoz azután 50 ml jégecetet adunk, ami hőmérsékletcsökkenést idéz elő (kb. 40°C), majd 5 perc alatt, 3 részletben 47,1 g 2-amino-4-tiazolil-ecetsavat. A hőmérséklet ekkor körülbelül 60°C -ra emelkedik. A reakciókeveréket 40°C -ra lehűtjük és ezen a hőmérsékleten 90 percig keverjük. Az így kapott oldatot 15°C -ra lehűtjük, 200 ml vízzel hígítjuk és 15°C -on 20 percig keverjük. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük, $0-5^{\circ}\text{C}$ -os vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. 45 g cím szerinti vegyületet kapunk por alakjában, olvadáspontja $195-198^{\circ}\text{C}$.

2. példa

(3S-transz)-3-[[[2-(terc-Butoxikarbonil-amino)-4-tiazolil]-acetil]-amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav-káliumsó

5,1 ml (36 mmól) trietil-amin és 7,74 g (30 mmól) 2-(terc-butoxikarbonil-amino)-4-tiazolil-ecetsav 80 ml metilén-dikloriddal készített oldatához -10°C -on 15 perc alatt 20 ml metilén-dikloridban oldott 4,5 ml (36 mmól) pivaloil-kloridot adagolunk. A fenti keverékhez 5 perc alatt -10°C -on folytonos áramban hozzáadjuk 5,4 g (30 mmól) (3S-transz)-3-amino-4-metil-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav, 4,65 ml (33 mmól) trietil-amin és 2,85 ml (36 mmól) piridin 50 ml acetonitrillel készített oldatát, majd az elegyet keverés közben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 100 ml 10 %-os vizes tetrabutil-ammonium-hidrogén-szulfát-oldatban (amelynek pH-értékét kálium-hidrogén-karbonáttal 3,5-re előre beállítottuk) feloldjuk és 200 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. 16,3 g cím szerinti vegyületet kapunk mint tetrabutil-ammoniumsót.

A fenti sőt 75 ml acetonnal feloldjuk, 75 ml acetonnal oldott 8,45 g (25 mmól) kálium-perfluor-

butánszulfonáttal kezeljük, 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 75 ml víz és 225 ml metiléndiklorid és etil-acetát 1:2 arányú keveréke között megosztjuk és a vizes fázist liofilizáljuk. Így 11,68 g cím szerinti vegyületet kapunk. Olvadáspontja 70–75 °C (bomlik).

Szabadalmi igénypont

Eljárás a (III) általános képletű (3S)-3-[[[2-(védett amino - 4 - tiazolil) - acetyl] - amino] - 4 - alkil - 2 -

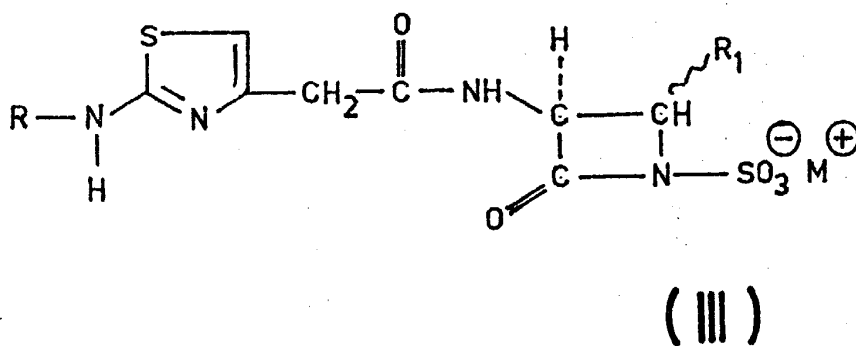
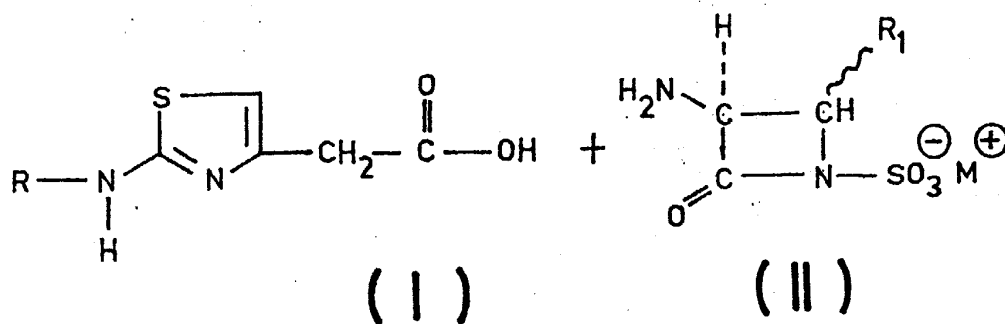
oxo-1-azetidin-szulfonsav-alkálifém só előállítására – a képletben

- 5 R 1–4 szénatomos alkanoil- vagy 2–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,
R₁ 1–4 szénatomos alkilcsoport, és
M⁺ alkálifématom –

- 10 azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű aminos-tiazolil-ecetsavat vagy aktivált formáját – R a fenti jelentésű – vagy sóját egy (II) általános képletű (3S)-3-amino-2-oxo-1-azetidin-szulfonsav-sóval – R₁ és M⁺ a fenti jelentésű – reagáltatunk.

1 db ábra

[A]



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
 Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet