

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 810016 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 810016

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **06.01.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **06.01.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **19.08.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

18.02.1980 CH 1284/80

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Lonza A.G., Gampel/Wallis, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Huwiler, Alfred, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

2 •Tenud, Leander, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

(2-aminotiazol-4-yyli)etikkahapon hydrokloridin valmistusmenetelmä.

Förfarande för framställning av (2- aminotiazol-4-yl)ättikssyrahydroklorid.

(2-^Aaminotiatsol-4-yyli)etikkahapon hydrokloridin valmistusmenetelmä

(2-^Aaminotiatsol-4-yyli)etikkahappo ja sen johdannaiset ovat sivuketjuja puolisynteettisissä kefalosporiineissa. Tähän mennessä tunnetuissa valmistusmenetelmissä saatetaan 4-kloori- tai 4-bromiasetetikkaesteri reagoimaan tiovirtsa-aineen kanssa niin, että muodostuu (2-aminotiatsol-4-yyli)etikkahappoesterin hydrokloridi tai hydrobromidi. Kun hydrokloridi tai hydrobromidi tämän jälkeen neutraloidaan, saadaan vapaa aminotiatsolyylietikkaesteri, joka muunnetaan saippuoimalla aminotiatsolyylietikkahapoksi. Saatu tuote on herkkä valolle ja dekarboksyloituu liuoksessa suhteellisen helposti 2-amino-4-metyyliatiatsoliksi.

Käsillä olevan keksinnön tarkoituksena on valmistaa (2-aminotiatsol-4-yyli)etikkahapon hydrokloridia yksinkertaisella tavalla. Keksinnön mukaisesti tämä tapahtuu siten, että tiovirtsa-aine suspendoidaan veteen ja suspensioon lisätään 5-10°C:ssa 4-klooriasetyylikloridia kloorattuun hiilivetyyn liuotettuna ja sen jälkeen reaktio suoritetaan loppuun 25-30°C:ssa.

Kloorattuna hiilivetyynä voidaan käyttää hiilitetrakloridia, kloroformia, 1,2-dikloorietaania, mielellään metyleenikloridia.

Keksinnön mukaisen menetelmän edullisessa toteutustavassa kloorattuun hiilivetyyn, mielellään metyleenikloridiin, liuotettua 4-klooriasetoasetyylikloridia lisätään tipoittain tarpeellinen määrä veteen suspendoituun tiovirtsa-aineeseen.

Reaktion aikana lämpötila pidetään välillä 5-10°C, ² mielellään välillä 7-8°C.

Vesimäärä, joka tarvitaan tiovirtsa-ainesuspension valmistukseen, on mielellään 125-250 g vettä tiovirtsa-aineen moolia kohti.

Vesimäärä joka tarvitaan tiovirtsa-ainesuspension valmistukseen, on mielellään 125-250 g vettä tiovirtsa-aineen moolia kohti.

4-klooriasetoasetyylikloridi käytetään kloorattuun hiilivetyyn tehtynä liuoksena. 4-klooriasetoasetyylikloridimoolia kohti käytetään 3-50 moolia liuotinta, mielellään 8-25 moolia.

Keksinnön mukaisen menetelmän edullisessa toteutustavassa käytetään sellaista 4-klooriasetoasetyylikloridia, joka on valmistettu klooraamalla diketeeni klooratussa hiilivedyssä, mielellään metyleenikloridissa, lämpötilassa, joka on välillä -10 - -25°C . Näin saatu liuos voidaan käyttää sellaisenaan.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettu (2-aminotiatsol-4-yyli)etikkahapon hydrokloridi on stabiili ja varastointikelpinen sekä liuoksessa että kiinteässä muodossa.

Esimerkki

Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä lähtöaineena käytetyn 4-klooriasetoasetyylikloridin valmistamiseksi laitetaan kaksivaippakolviin 187,7 g metyleenikloridia ja 18,6 g diketeeniä ja seos jäädytetään -25°C :seen. Sitten liuokseen johdetaan -20 - -25°C välisessä lämpötilassa klooria. Samanaikaisesti valmistetaan pyörökolvissa suspensio, joka sisältää 15,2 g tiovirtsa-ainetta 30,0 g:ssa vettä, ja joka jäädytetään $+5^{\circ}\text{C}$:een.

$+5$ - $+7^{\circ}\text{C}$:ssa olevaan tiovirtsa-ainesuspensioon lisätään tiputussuppilon kautta jatkuvan sekoituksen alaisena $+7$ - $+8^{\circ}\text{C}$ välisessä lämpötilassa 25 minuutin aikana 4-klooriasetoasetyylikloridiliuosta ja lisäyksen loputtua sekoitusta jatketaan vielä 30 minuuttia $+5$ - $+7^{\circ}\text{C}$ välisessä lämpötilassa, jäädytyschaude poistetaan ja sekoitusta jatketaan vielä 60 minuuttia, jona aikana lämpötila nousee $+26$ - $+27^{\circ}\text{C}$:een. Sitten reaktioseos laitetaan jääkaappiin (2-aminotiatsol-4-

yyli)etikkahapon hydrokloridin saostumista vasten.

Näin saadaan 33,6 g (2-aminotiatsol-4-yyli)etik-
kahapon hydrokloridia värittöminä kiteinä, joiden
sulamispiste on 151,4 - 151,9^oC, mikä vastaa 78,5 %
5 saantoa käytetyn diketeenin perusteella laskettuna.

Patenttivaatimukset:

1. (2-aminotiatsol-4-yyli)etikkahapon hydroklooridin valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että tiovirtsa-aine suspendoidaan veteen ja saatuun suspensioon lisätään 5-10°C välillä olevassa lämpötilassa 4-klooriasetoasetyylikloridia kloorattuun hiilivetyyn liuotettuna ja lisäyksen jälkeen reaktio viedään loppuun 25-30°C välillä olevassa lämpötilassa.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kloorattuna hiilivetyynä käytetään metyleenikloridia.
3. Patenttivaatimuksen 1 ja 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kloorattuun hiilivetyyn liuotettua 4-klooriasetoasetyylikloridia käytetään tarpeellinen määrä.
4. Patenttivaatimuksien 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään sellaista 4-klooriasetoasetyylikloridiliuosta, joka on saatu klooraamalla diketeeni klooratussa hiilivedyissä lämpötilassa, joka on välillä -10 - -25°C.

Patentkrav:

- 5 1. Förfarande för framställning av (2-aminotiazol-4-yl)
-ättiksyra-hydroklorid, k ä n n e t e c k n a t därav, att
man tillhandahåller tiourinämne suspenderat i vatten och till-
sätter 4-kloracetoacetylklorid löst i ett klorerat kolväte
vid temperaturer från 5 till 10°C och anslutningsvis slutför
reaktionen vid temperaturer från 25 till 30°C.
- 10 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man som klorerat kolväte använder metylen-
klorid.
- 15 3. Förfarande enligt patentkraven 1 och 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att den i klorerade kolvätet lösta 4-
kloracetoacetylkloriden tillsätts i enlighet med åtgången.
4. Förfarande enligt patentkraven 1 och 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man använder en 4-kloracetoacetyl-
kloridlösning, vilken erhålls vid klorering av diketen i
klorerat kolväte vid temperaturer från -10 till -25°C.

Viitejulkaisu - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisu: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

P 1555007 (LTD 272/3E)

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts, vol. 86 (1977) 171471j

1677-87 Aasa Tiikonen

Allekirjoitus