

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 503/00 (2006.01)



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 98805507.4

[45] 授权公告日 2006 年 6 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1258535C

[22] 申请日 1998.4.2 [21] 申请号 98805507.4
[30] 优先权
[32] 1997. 4. 4 [33] GB [31] 9706846.4
[32] 1997. 7. 2 [33] GB [31] 9713887.9
[86] 国际申请 PCT/EP1998/002137 1998.4.2
[87] 国际公布 WO1998/045300 英 1998.10.15
[85] 进入国家阶段日期 1999.11.26
[71] 专利权人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司
地址 英国英格兰米德尔塞克斯郡
[72] 发明人 M·A·库克 M·尼科拉
审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 杨九昌

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 1 页

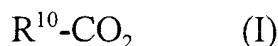
[54] 发明名称

制备克拉维酸的金属盐的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种制备克拉维酸的金属盐的方法，该方法包括一种克拉维酸的有机胺盐与一种金属盐前体化合物之间的反应，所述反应在一种包括液体氟化和/或氯化烃的液体介质中进行。

1. 制备克拉维酸的钾盐的方法，该方法包括一种克拉维酸的有机胺盐与一种钾前体化合物之间的反应，所述的钾前体化合物是所述的钾与式(I)的有机羧酸所成的盐：



其中 R^{10} 为含 1 到 20 个碳原子的烷基，

所述反应在包括液体氟化烃和/或氯化烃与用于钾前体化合物的一种有机溶剂的混合物的液体介质中进行，所述氟化烃和/或氯化烃在室温时为一种气体，但是在室温时在压力下可被液化，该反应可在压力下进行，在此压力下氟化烃和/或氯化烃为一种液体。

2. 按照权利要求 1 的方法，其特征在于所述克拉维酸的有机胺盐是克拉维酸与叔丁胺、 N,N' -取代的二胺、 N,N' -单取代的对称二胺或 N,N' -单取代的对称烷基乙二胺或叔辛胺所成的盐。

3. 按照权利要求 1 的方法，其特征在于所述的钾前体化合物是 2-乙基己酸钾。

4. 按照权利要求 1 的方法，其特征在于所述液体氟化烃和/或氯化烃在常压下的沸点为 -10 到 -50°C 。

5. 按照权利要求 1 的方法，其特征在于所述氟化烃和/或氯化烃是式 $C_nH_mF_pCl_r$ 的化合物，式中 n 是 2 或 3 而 m 为整数， p 和 r 为 0 或整数，其条件是 p 和 r 两者不都是 0，并且 $(m+p+r)$ 等于 $2n+2$ 。

6. 按照权利要求 1 的方法，其特征在于所述液体介质是氟化的非氟化的烃。

7. 按照权利要求 6 的方法，特征在于所述介质是式 $C_nH_mF_p$ 的氟化的非氟化的化合物，其中 n 是 2 或 3、 m 和 p 为整数且 $(m+p)$ 等于 $2n+2$ 。

8. 按照权利要求 1 的方法，其特征在于所述氟化烃和/或氯化烃是 1,1,1,2-四氟乙烷。

9. 按照权利要求 1 的方法, 其特征在于所述液体介质是氟化烃类和/或氯化烃类的混合物。

10. 按照权利要求 1 的方法, 其特征在于所述的有机溶剂是 C₁-C₅ 脂肪醇或醚。

5 11. 按照权利要求 10 的方法, 其特征在于该有机溶剂是异丙醇。

12. 按照权利要求 1、10 或 11 的方法, 其特征在于所述的有机溶剂在介质中按体积计的体积比例是液体氟化烃和/或氯化烃: 有机溶剂为 1:0.1-0.5。

10 13. 按照权利要求 1 的方法, 其特征在于该液体介质含有按体积计为 0.1-3.0% 的水。

14. 按照权利要求 13 的方法, 其特征在于该液体介质含有按体积计为 0.5-2.5 % 的水。

制备克拉维酸的金属盐的方法

5 本发明涉及一种制备克拉维酸的盐的方法。具体地说本发明涉及从克拉维酸和有机胺的盐制备克拉维酸钾的方法。

克拉维酸(3-(2-羟基亚乙基)-7-氧-4-氧杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚烷-2-羧酸)是一种已知的 β -内酰胺酶抑制剂，即它本身和其化合物抑制 β -内酰胺酶，通过这种酶细菌保护其不受 β -内酰胺抗菌素诸如青霉素的伤害。因此克拉维酸、特别是其盐形式可与这种抗菌素、特别是阿莫西林和替卡西林一起给药以克服 β -内酰胺酶介导的细菌抗性。

克拉维酸通常通过产生克拉维酸的微生物的发酵来制备，这种微生物的例子有诸如 JP Kokai 80-162993 中所述的属于各种链霉菌属菌株诸如带小棒链霉菌(*S. Clavuligerus*) NRRL 3585、*S. jumoninensis* NRRL 5741、桂滨链霉菌(*S. Katsurahamanus*) IFO 13716 和 *Streptomyces* sp. P 6621 FERM P2804 的微生物。得到的含水肉汤培养基可通过常规的纯化和浓缩处理，例如诸如在 GB1508977 和 JP Kokai 80-62993 中所公开的那样涉及过滤和层析纯化处理，然后用有机溶剂提取所述含水溶液而得到一种在有机溶剂中的粗制克拉维酸溶液。或者可使用为人们所熟悉的“全肉汤培养基提取”法来得到一种在有机溶剂中的粗制克拉维酸溶液。

为了从所述有机溶剂溶液分离克拉维酸，一种已知的方法是首先用一种有机胺将克拉维酸转变成盐。EP 0026044 公开了在克拉维酸的分离中使用克拉维酸的叔丁胺(“t-BA”)盐作为有用的中间体。这种盐的形成可通过在有机溶剂中的粗制克拉维酸溶液与叔丁胺反应，形成例如可作为一种如丙酮的结晶溶剂化物而被分离的盐来进行。通过在一种适合的溶剂介质如异丙醇中与例如一种前体化合物如 2-乙基己酸钾反应，这种克拉维酸的叔丁胺盐可转变成克拉维酸

钾。

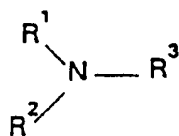
在克拉维酸的分离处理中也可使用各种其它的胺。PT.94.908 描述了在克拉维酸的纯化过程中克拉维酸的三(低级烷基)胺如三乙胺盐、和二甲基苯胺盐的使用，其中形成了所述克拉维酸的三乙胺盐，然后转变成克拉维酸的甲硅烷基二酯。EP 0887178A 公开了一种克拉维酸的纯化方法，其中可用有机胺将不纯溶液中的克拉维酸形成一种中间体胺盐。WO 93/25557 公开了可使用的宽范围的一系列胺。WO 96/33197、EP 0562583A、WO 94/21647、EP 0594099A、WO 94/22873、WO 95/23870、GB 2298201A 和 WO 96/20188 均公开了可以这种方式使用的各种其它胺。

克拉维酸和其盐诸如克拉维酸钾是不稳定、湿度敏感的化合物，并且已知的其制备方法或在较大或较小程度上均有源于这种不稳定性和水解的降解问题。本发明的目标是提供至少某种程度上克服这些问题的改良方法。

按照本发明，制备克拉维酸金属盐的方法包括在克拉维酸的有机胺盐和金属盐前体化合物之间的反应，所述反应在一种包含液体氟化和/或氯化烃的液体介质中进行。

在本发明的一种优选实施方案中，通过这种方法制备的克拉维酸金属盐是克拉维酸钾。

所述胺盐可以是可用于克拉维酸首先作为胺盐分离的上述类型的处理中的任何胺盐，其然后被转变成金属盐诸如克拉维酸钾。在一种优选的实施方案中，克拉维酸的有机胺盐是克拉维酸的叔丁胺盐。其它适用的胺盐包括下面的胺盐。(除非另加说明，此中所指的烷基或取代烷基适合于在其烷基部分包含 1 到 6 个碳原子。)这些胺公开于 WO 93/25557 中，即式(I)的胺：



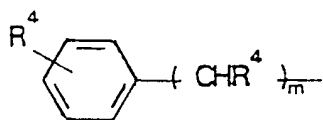
(I)

作为在克拉维酸或其药学上可接受的盐或酯的制备过程中的一种中间体，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 按照下列选择方法选择：

5 (1) R^1 为通式 $R-(CHR^4)_m$ 的任选取代的有环基团， m 为 0 或 1 到 5 的整数， R 为含 3 到 8 个环碳原子的任选取代的脂族烃环体系， R^4 为氢或烷基、氨基或羟基取代的烷基或取代氨基-取代的烷基、或者相同通式的基团或上面的 R^1 ； R^2 和 R^3 可选自与 R^1 相同的基团，或者选自氢、烷基、链烯基、氨基或羟基取代的烷基或链烯基、或取代氨基-取代的烷基或链烯基；或

10 (2) R^1 、 R^2 和 R^3 各相同或不同并独立地选自氢、烷基、链烯基、氨基或羟基或烷氧基取代的烷基或链烯基、或取代氨基取代的烷基或链烯基，但是叔丁胺、仲丁胺、 N,N -二甲基乙胺、1,2-二甲基丙胺、新戊胺和 2-氨基-3,3-二甲基丁烷除外；或

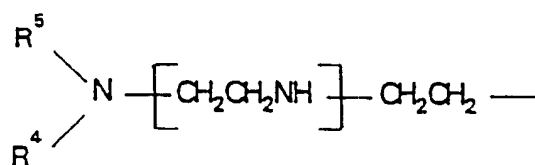
(3) R^1 为具有下面通式的任选取代的芳基：



15 其中 R^4 为氢或一个或多个取代基， m 为 0 或 1 到 5 的整数， R^2 或 R^3 独立地选自氢、烷基、氨基或羟基取代的烷基或取代氨基-取代的烷基或者是与 R^1 相同通式的基团；或

(4) R^1 、 R^2 和任选的 R^3 与氮原子一起显示为一个任选取代的杂环体系（所述氮原子为其环中一员，并任选包括一个或多个其它的环杂原子）的残基，如果 R^3 不是环体系的一部分，那么它独立地选自氢、烷基、氨基或羟基取代的烷基或取代氨基-取代的烷基；或

20 (5) R^1 为下面通式的基团：



其中 R^4 和 R^5 独立地为氢、烷基、氨基取代的烷基或取代氨基-取代的烷基, R^2 和 R^3 独立地选自氢、烷基、氨基或羟基取代的烷基或取代氨基-取代的烷基, m 为 0 或 1 到 5 的整数; 或

(6) R^1 和 R^2 的一个或两个为氢, R^3 代表一个氨基酸的残基, 其中所述氨基酸的羧基部分可以被酯化或者是酰胺的形式。

这种胺的例子包括环戊胺、环己胺、环庚胺、N,N-二甲基环己胺、二环己胺、金刚烷基胺、N,N-二乙基环己胺、N-异丙基环己胺、N-甲基环己胺、环丙胺、环丁胺、降冰片胺、脱氢枞胺、叔辛胺(即 2-氨基-2,4,4-三甲基戊烷)、叔戊胺、1-羟基-2-甲基-2-丙胺、三正丙基胺、三正辛基胺、三正丁基胺、二甲胺、异丙胺、二正己基胺、二正丁基胺、二乙胺、2-氨基乙醇、N,N-二乙基乙醇胺、N,N-二甲基乙醇胺、乙醇胺、正丁基胺、正己胺、正十八胺、N-乙基乙醇胺、1-羟基乙胺、二乙醇胺、N,N-二甲基乙醇胺、N-乙基二乙醇胺、1,6-二氨基己烷、三乙醇胺、二异丁基胺、二异丙基胺、2-甲氧基乙胺、羟胺、氨、甲胺、乙胺、正丙胺、正丁胺、正戊胺、正己胺、正庚胺、正辛胺、正壬胺、正癸胺、正十一胺、正十二胺、正丙-2-基胺、正丁-2-基胺、正戊-2-基胺、正己-2-基胺、正庚-2-基胺、正辛-2-基胺、正壬-2-基胺、正癸-2-基胺、正十一-2-基胺、正十二-2-基胺、正己-3-基胺、正庚-3-基胺、正辛-3-基胺、正壬-3-基胺、正癸-3-基胺、正十一-3-基胺、正十二-3-基胺、正辛-4-基胺、正壬-4-基胺、正癸-4-基胺、正十一-4-基胺、正十二-4-基胺、正壬-5-基胺、正十一-5-基胺、正十二-5-基胺、及正十八胺、1-苯基乙胺、对甲苯胺、对氨基苯甲酸、对溴苯胺、4-氨基苯甲酸乙酯(即苯佐卡因)、苄胺、二苯胺、对甲基氨基苯磺酰胺、间硝基苯胺、N,N'-二苄基乙二胺(即苄星青霉素 G)、二苯基甲胺、4-甲基苄胺、4-苯基丁胺、哌啶和任选取代的哌啶, 例

如取代基选自烷基、羟烷基、卤素、氨基、取代氨基和氨基取代的烷基的哌啶如 N-乙基哌啶、2,6-二甲基哌啶、2-甲基-N-羟丙基哌啶(即 cyclo-methycane)、4-甲基哌啶、1-甲基-4-苯基哌啶、N-乙基吗啡酚胺、六亚甲基亚胺、吡啶、2-丙基吡啶、3-氯-2-氨基吡啶、吗啡酚胺、

5 1,5-二氮杂二环[4,3,0]壬-5-烯、1,4-二氮杂二环[2,2,2]辛烷、吡咯烷酮、喹宁环、xanthinol、N,N-二乙基乙二胺、N,N'-二异丙基乙二胺、和三亚乙基四胺、天然氨基酸诸如精氨酸、鸟氨酸、组氨酸、赖氨酸、苄基甘氨酸、3-氨基-3-甲基丁酸、L-赖氨酸乙酯、L-组氨酸甲酯、N-羰基苄氧基-L-赖氨酸甲酯、L-苯丙氨酸甲酯、甘氨酸甘氨酸乙酯、

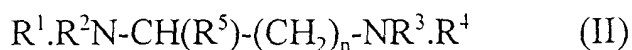
10 对羟基苄基甘氨酸乙酯、对羟基苄基甘氨酸乙酯、甘氨酸乙酯、L-酪氨酸乙酯、 α -氨基苄基乙酸对甲氧基苄基酯、 α -氨基苄基乙酸正丁酯、精氨酸甲酯、苄基甘氨酸、苄基苄基甘氨酸、1-硝基苄基苄基甘氨酸、正丁基苄基甘氨酸、对甲氧基苄基苄基甘氨酸、乙基苄基甘氨酸、对硝基苄基对羟基苄基甘氨酸、对硝基苄基丝氨酸、正丁基丝氨酸、

15 甲基精氨酸、谷氨酸二甲酯、酪氨酸对硝基苄基酯、甘氨酸对硝基苄基酯、甘氨酸苄基酯、 α -氨基对羟基苄基乙酸对硝基苄基酯、 α -氨基苄基乙酸对硝基苄基酯、 α -氨基对羟基苄基乙酸乙酯、L-酪氨酸乙酯。

当所述胺(I)包含一个以上氮原子时，所述克拉维酸可形成具有一个或多个氮原子的盐，诸如象二克拉维酸 N,N'-二异丙基乙二胺。

20 刚在上面所述的胺中，优选的胺是：苯乙胺、叔戊胺、叔辛胺、1-羟基-2-甲基-2-丙胺、环戊胺、环庚胺、1-金刚烷基胺、N-乙基哌啶、N',N'-二异丙基乙二胺和 N,N-二甲基环己胺。

在 WO 96/33197 中公开的胺，即具有通式(II)的胺：



25 其中取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为氢、 C_{1-8} 直链或支链烷基、 C_{2-4} 羟烷基或者其中基团 NR^1R^2 和 NR^3R^4 一起组成具有 3 到 6 个任选用氧、硫或亚氨基取代的亚甲基基团的杂环基团；和其中 R^5 是指氢或甲基， n 为 1 到 3 的整数。这种所述胺的例子包括对称的 N,N'-烷基

乙二胺诸如 N,N'-二异丙基乙二胺、N,N'-二乙二胺、N,N'-二苄基乙二胺、N,N,N',N'-四甲基乙二胺。

在 EP 0562583 和 WO 94/21647 中公开的胺，即式(II)的胺，还具有另外的可能性，就是 R¹、R²、R³和 R⁴可以独立地为芳烷基(例如所述芳烷基的烷基部分为甲基或乙基，所述芳基如苯基特别是在其
5 其对位可被烷基如甲基、烷氧基如甲氧基、硝基或卤素取代)、C₂₋₄羟烷基基团、C₂₋₄氨基烷基基团(例如被含 1 到 4 个碳原子的 N-烷基或 N,N-二烷基基团取代的 C₂₋₄氨基烷基)或者 R¹、R²、R³和 R⁴可一起形成具有 3 到 6 个亚甲基的亚烷基环体系，其中这些基团的一个可被
10 氧或硫原子或亚氨基取代或替代。

在 WO 94/22873 中公开的那些胺，即式(III)的胺：



其中 R¹和 R²各为 C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基或 C₃₋₈环烷基 C₁₋₈烷基，任选具有一个或多个惰性取代基或者内连形成 4 到 7 个环原子的环；R³
15 和 R⁴各为 C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基或 C₃₋₈环烷基 C₁₋₈烷基，任选具有一个或多个惰性取代基或者内连形成 4 到 7 个环原子的环；X 为氢或氢桥形成基团；m 和 n 个独立地为 0 到 5。这些取代基的优选部分公开于 WO 94/22873 中，这种胺的例子包括 N,N,N',N'-四甲基-1,2-二氨基乙烷、1,3-双(二甲基氨基)-2-丙醇、N,N,N',N'-四甲基-1,4-二氨基丁烷、N,N,N',N'-四甲基-1,6-二氨基己烷、1,2-二哌啶基乙烷和二
20 哌啶基甲烷。

GB2298201A 中公开的胺，即式(IV)的胺：

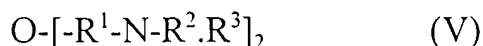
R¹-(苯基)



25 R²-(苯基)

其中 R¹和 R²各独立地代表氢和药学上可接受的取代基如低级烷基、卤代烷基、烷氧基或酰氧基。这种胺的例子是二苯甲胺。

WO 96/20199 中公开的胺，即式(V)的胺：

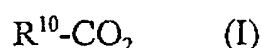


其中 R^1 为亚烷基(术语亚烷基包括环亚烷基和烷基取代的环亚烷基), 任选具有一个或多个惰性取代基; 各 R^2 和 R^3 为氢原子或烷基基团(可以是环烷基), 任选具有一个或多个惰性取代基。这种酰胺的例子是双(2-二甲基氨基乙基醚)。

5 这些前述专利公开的内容均全文通过引用并入本文。

当所述胺碱包含两个或多个碱性氮原子时, 一个或多于一个或全部的这些碱性氮原子可与各自的克拉维酸根离子结合成胺盐。

所述金属盐前体化合物可以是具适合的相反阴离子的金属阳离子的一种盐、一种类盐化合物、或一种碱性化合物。适用的金属是药
10 学上可接受的碱金属诸如钠和特别优选的钾或碱土金属。所述金属盐前体化合物可以是一种所述金属与一种有机羧酸的盐, 例如式(I)的链烷酸的盐:



式中 R^{10} 为烷基, 含有例如 1 到 20 个碳原子, 优选 1 到 8 个碳原子。
15 适用的盐的例子包括乙酸盐、丙酸盐或乙基己酸盐, 优选 2-乙基己酸钾和 2-乙基己酸钠。或者所述金属盐前体化合物可以是碱性化合物, 例如所述金属的碳酸盐、碳酸氢盐或氢氧化物。

优选使用比克拉维酸的有机胺盐化学计量过量的所述金属盐前体化合物来确保克拉维酸的有机胺盐的完全反应。例如可使用 1.3:1
20 的金属盐前体化合物: 克拉维酸的有机胺盐的比率。

液体介质优选在室温下为气体但可通过加压在室温下液化的物质。适用的氟化和/或氯化烃是式 $C_nH_mX_pY_r$ 的化合物, 式中 X 为氟, Y 为氯, n 和 m 为整数, p 和 r 为 0 或整数(条件是 p 和 r 两者不都是 0 并且 $(m+p+r)$ 等于 $2n+2$)。所述液体介质优选为氟化的非氯化烃。优
25 选所述介质为式 $C_nH_mF_p$ (其中 n、m 和 p 为整数, $(m+p)$ 等于 $2n+2$) 的氟化的非氯化化合物。

n 的上下限更多地由实用方面来考虑, 使得液体介质的沸点达到能低至易于蒸发但不能低至需要高压才能液化的程度。例如, 在常

压下液体非氯化氟化烃的合适的沸点是-10到-50℃，并且一般n在1到10之间。在这种化合物中优选n为2或3并优选2，从而使所述化合物为一种乙烷，优选p为3、4或5并特别优选4从而使所述化合物为四氟乙烷。优选的氟化烃是1,1,1,2-四氟乙烷。其它适用的氟化/氯化烃包括氟仿、氟甲烷、二氟二氯甲烷、一氟甲烷、二氟甲烷、三氟甲烷、五氟乙烷、1,1,1-三氟乙烷、1,1-二氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷、1,1,1,2,2,3,3-七氟丙烷、1,1,1,3,3,3-六氟丙烷、1,1,1,2,2-五氟丙烷、1,1,1,2,2,3-六氟丙烷、1,1,2,2,3,3-六氟丙烷和1,1,1,2,3,3-六氟丙烷。

10 这种氟化/氯化烃、特别是氟化非氯化烃类作为本发明方法的介质具有下列优点：它们在室温下是无色和无味的气体、在室温下在约5巴下液化、是化学惰性的、非易燃的、无毒无腐蚀性、具有中性pH、非臭氧消耗的气体并且由EEC批准用于食品加工中。

15 所述液体介质可包括这种氟化和/或氯化烃类的混合物，例如氟化非氯化烃类的混合物以便例如获得方便合用的沸点。所述液体介质也可包括其它有机溶剂以便例如调节所述介质的极性，适用的这类有机溶剂包括醇和醚，例如C₁-C₅脂族醇和醚。这类有机溶剂可以是所述金属盐前体化合物的溶剂。当所述金属盐前体化合物为一种所述金属与一种有机羧酸例如上述的式(I)的链烷酸的盐诸如2-乙基
20 己酸钾时，适用的溶剂包括C₁-C₅脂族醇诸如异丙醇。一般当一种用于金属盐前体化合物的溶剂存在于所述介质中时，其非氟化的氟化烃:金属盐前体化合物的溶剂的体积:体积比率可为1:0-0.5，例如约1:0.1-0.35。

25 优选所述液体介质也包括水，因为水似乎对于获得结晶产品是需要的。优选在所述液体介质中存在0.1-3.0%(体积计)的水，但是应避免介导中过量水的存在以使所述克拉维酸盐产物的水降解减少到最低限度。适合的水含量范围为0.5-2.5%(体积)。

所述反应可在宽的克拉维酸有机胺盐的浓度范围以及如上述的

金属盐前体化合物的最终浓度下进行。例如在所述介质中的胺盐的浓度可在 0.05 到 5M 的范围。

5 在本发明方法的一种形式中，所述克拉维酸的胺盐可在一适用的反应器容器中溶解或悬浮在一种有机溶剂中，所述溶剂可以是用于金属盐前体化合物的溶剂。然后往反应器容器装入氟化烃溶剂并加压到使所述氟化烃溶剂成为液态的压力如一般约 4 到 6 巴的压力。得到的胺盐溶液或悬浮液然后可与例如在如上所述的溶剂中的金属盐前体化合物的溶液或悬浮液混合。

10 正如上面所述，所述反应介质应含痕量水，这种水可包含于所述胺盐的溶液或悬浮液中或者包含于往其加入的所述金属盐前体化合物的溶液或悬浮液中，或者可将水加入到反应混合物中。克拉维酸的金属盐一般不溶于这种类型的源于这种形式的处理的液体介质中，并且所述产物克拉维酸的金属盐将一般从所述反应介质沉淀出来从而使其易于通过过滤分离。在克拉维酸钾的情况下，这种沉淀物可包括已知的针状或瓣状体晶体形式。过滤的产物可例如用所述氟化烃洗涤。当所述氟化烃在室温下为气体时，过量的氟化烃可方便地通过在反应器或过滤器中减压来除去。

20 在上述形式的处理中，如果金属盐前体化合物是式(I)的链烷酸的盐例如 2-乙基己酸钾，那么这种前体化合物的溶液可通过将所述化合物溶解于一种适合的溶剂中来制备，或者所述前体化合物可通过在一适合的含碱如氢氧化钾和其母体酸如 2-乙基己酸在所述溶剂中反应来就地制备。

25 适用于本发明方法的设备为本领域技术人员所熟知。一种适用的设备包括发生所述反应并可从适合的源装入氟化烃和试剂以及任何其它溶剂及水等以及可被加压到使所述氟化烃成为液体的压力的反应容器、与反应容器流体相连以及反应发生后可将液体介质从反应容器转移其中的接收器、位于反应容器和接收器之间并与两者流体相连以及能截留克拉维酸金属盐产物的颗粒物的过滤器。优选所

述反应容器和接收器也能抽空从而使氟化烃能容易地蒸发掉，并且所述装置也优选包括一个将氟化烃送回到氟化烃源或反应器的压缩机。本领域技术人员熟知在这样的概述中各种装置的构造。

5 本发明方法具有反应简单和快速、收率提高和溶剂用量降低的优点。

本发明将以实施例的方式参照图示说明反应流程的图1来说明。

实施例 1

设备

10 这里所用的设备包括一个5升的反应/提取器(1)和一个5升的接收/蒸发器(2)(两者均备有套层)、一个1,1,1,2-四氟乙烷气瓶(3)和压缩机(4)。为进行各项作业，其中连接有管道系统、压力表(5)、温度计(6)、阀(7)、冷凝器(8)等。所述反应器配有搅拌器(9)、一个pH测量口(10)和一个设计用来系统加压时导入试剂的量管(11)。在所用原料装入到所述反应/提取器后，将整个系统抽空后将1,1,1,2-四氟乙烷气体装入到反应/提取器(1)中直到达到5巴的压力。然后经量管(11)导入试剂。
15 当反应或提取完成后，混合物可经转移管线(12)和一个在线过滤器(13)排入到蒸发器(2)中。使用压缩机(4)将1,1,1,2-四氟乙烷气体蒸发并在冷凝器(8)中冷凝成液体并可或者送回气瓶(3)或者循环到反应器/提取器(1)中。

20 实验数据

方法：实验 1-3

将克拉维酸叔丁胺装入到所述反应器中并接着装入异丙醇和水。将所述容器密封并抽空后装入1,1,1,2-四氟乙烷直到系统压力平衡在5巴。将乙基己酸钾(“KEH”)/异丙醇(“IPA”)装入到量管中，
25 然后加入到反应器中，同时搅拌30分钟。再搅拌20分钟后，反应器的内容物经在线过滤器转移到接收器。1,1,1,2-四氟乙烷气体被压缩回到存贮钢瓶中。将在反应器中过滤的产物在1,1,1,2-四氟乙烷中淤浆两次以除去异丙醇残留物和伴随的杂质。这样产生具有极少溶

剂和水污染物的干燥产物。

方法：实验 4 和 5

5 将 2-乙基己酸(101 克)装入含异丙醇(300 毫升)的烧杯中。将溶液冷却到 10℃ 并加入氢氧化钾(40.8 克)，同时剧烈搅拌。当所有氢氧化钾溶解时，加入异丙醇而使总体积为 420 毫升。将该溶液转移到 1,1,1,2-四氟乙烷设备的量器中。将克拉维酸叔丁胺(154 克)和异丙醇(500 毫升)装入到反应容器中并随后按上面那样继续进行。

结果

10 所有产物均通过外观、水含量和纯度检验。使用 DVS 的稳定性研究显示了实验 2 的较差结果，表明反应时水的存在对晶体形成是重要的。实验 4 的产物的稳定性非常好，实验 5 的产物具有异常的稳定性。

下表显示了使用 2.5 升 1,1,1,2-四氟乙烷和标准乙基己酸钾/异丙醇溶液(浓度 = 2N，水含量 = 2%)的反应获得的数据。

实施 例号	叔丁胺克拉 维酸盐的重 量(g)	异丙醇 体积 (ml)	H ₂ O 体积 (ml)	乙基己酸钾 重量 (g)	损失的质 量(%)	收率 (%)	游离克拉维 酸产物的纯 度(%)
1	250	700	30	191.7	1.2	96.5	81.8
2	150	500	0	116.2	1.2	96.7	81.1
3	150	500	10	116.9	1.4	98.1	81.8

15 下表显示了使用 2.5 升 1,1,1,2-四氟乙烷和湿的乙基己酸钾/异丙醇溶液(通过在没有经共沸蒸馏的异丙醇中混合等摩尔量的氢氧化钾和 2-乙基己酸制备)反应获得的数据。

实施 例号	叔丁胺克 拉维酸盐 的重量(g)	异丙醇 体积 (ml)	H ₂ O 体积 (ml)	乙基己酸 钾重量 (g)	损失的质 量(%)	收率 (%)	游离克拉维 酸产物的纯 度(%)
4	150	500	0	117.0	1.2	98%	82.3
5	154	500	4	未得到	1.6	未得到	81.6

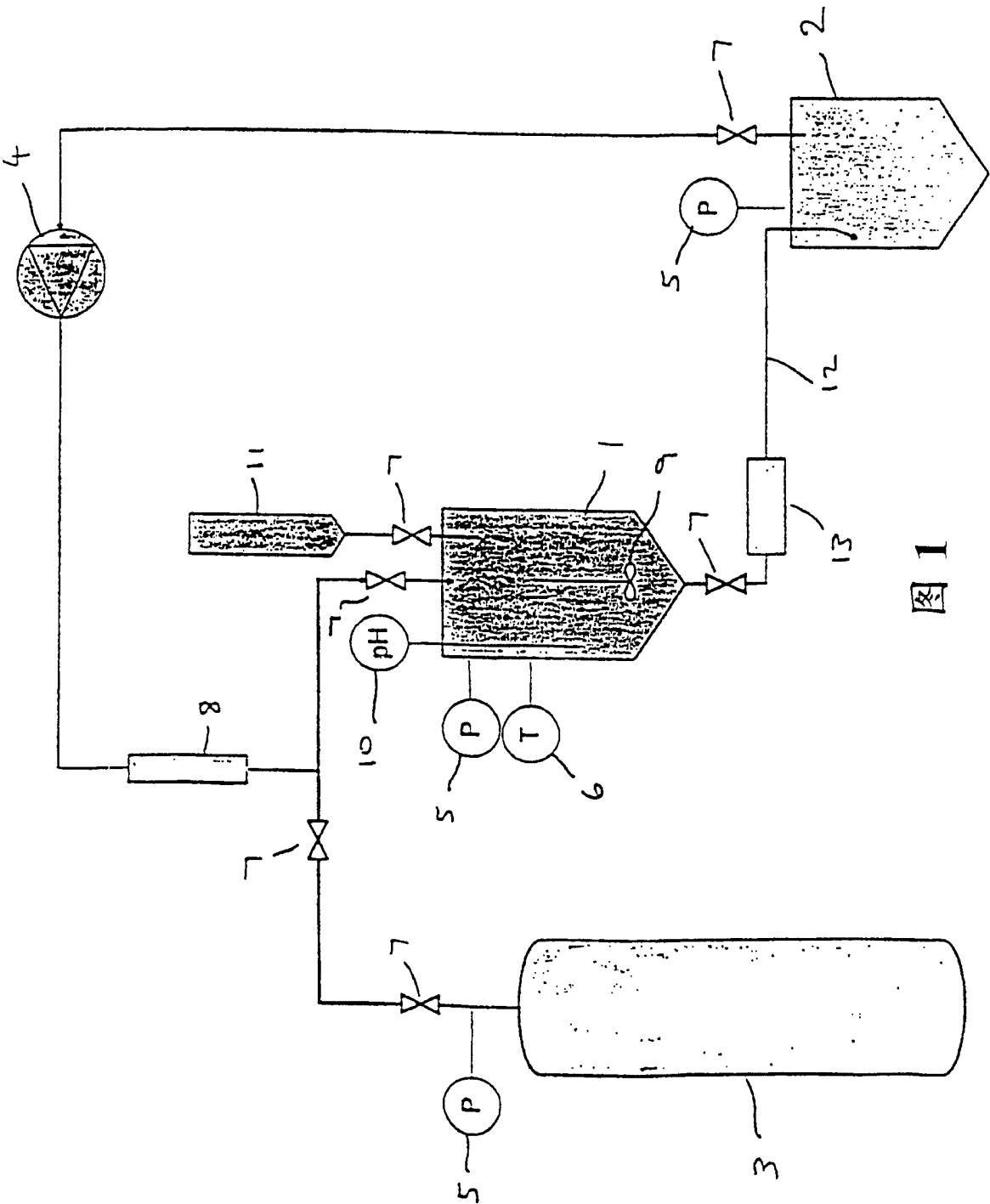


图 1