



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

257145
(11) (B3)

(61) Autorské osvedčenie je závislé na čs.
autorskom osvedčení č. 250 578

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 277/46

(22) Prihlášené 22 07 86
(21) (PV 5573-86.W)

(40) Zverejnené 17 09 87

(45) Vydané 15 11 88

(75)
Autor vynálezu

VEVERKA MIROSLAV ing. CSc., BRATISLAVA, MOTÁČEK TOMÁŠ ing.,
MODRA, STUHLÍK JOZEF ing., HRABYNĚ, PEK RUDOLF ing., OPAVA

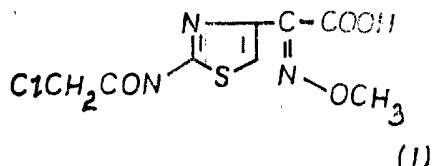
(54) Spôsob prípravy kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-
-metoxyimínootovej amorfnej až mikrokryštalickej formy do veľkosti
50 μm

1

2

Riešenie sa týka spôsobu prípravy kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínootovej amorfnej až mikrokryštalickej formy do veľkosti častíc 50 μm podľa čs. autorského osvedčenia č. 250 578 hydrolýzou príslušných esterov vo vode pôsobením hydroxidu sodného alebo draselného, izolovanej okyselením za prítomnosti soli stredne silných alebo silných kyselín a hydroxidov alkalických kovov alebo alkalických zemín a amónia.

Vynález sa týka spôsobu prípravy kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínooctovej amorfnej až mikrokryštalickej formy do veľkosti častíc 50 μm vzorca



podľa základného vynálezu chráneného čs. AO č. 250 578.

Táto látka je východnou surovinou pre prípravu syn-formy hydrochloridu 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-2-metoxymínooctylchloridu, ktorý je takto možno použiť ako medziprodukt pre prípravu tzv. amín-tiazolových β -laktámových antibiotík, napr. cefotaximu. Táto kyselina je popisovaná ako individuum kryštalizujúce vo forme ihličiek, charakterizované NMR a IČ spektrami.

Je známy spôsob prípravy kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínooctovej alkalickou hydrolyzou príslušných esterov v organickom prostredí, pričom je kyselina vzorca I charakterizovaná teplotou topenia okolo 200 °C [US 4 196 205]. Nemecké patentové spisy [č. 2 805 655 a 2 715 385] pre získanie titulnej látky uvádzajú alkalickú hydrolyzu príslušných esterov vo vodnoorganickom prostredí, kedy sa po extrakcii okyslenej reakčnej zmesi získava produkt s teplotou topenia 170 až 171 °C. Nemecký patentový spis č. 2 713 272 udáva pre produkt hydrolyzy esteru kyseliny vzorca I po kryštalizácii teplotu topenia okolo 200 °C.

Pri reprodukcii uvedených postupov boli uvedené údaje potvrdené a navyše pri určení práškovou röntgenovou difrakciou bolo zistené, že produkty sa získajú o rôznom stupni kryštalinity. Takéto kryštalické formy napr. pri reakcii s chloridom fosforečným vedú k zmesi syn- a anti-formy hydrochloridu 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-2-metoxymínooctylchloridu spolu v zmesi s hydrochloridom syn- a anti-formy kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-2-metoxymínooctovej.

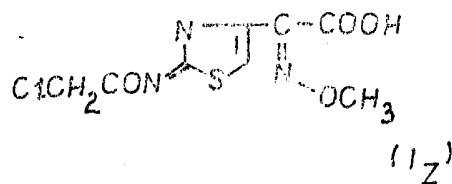
Podľa uvedeného čs. AO č. 250 578 sa kyselina 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínooctová pripraví tak, že reaguje 1 molárny diel metyl alebo etylesteru kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínooctovej s 1 až 5 molárnymi dielmi hydroxidu draselného alebo hydroxidu sodného vo vode, pri teplote 0 až 100 °C.

Kryštalická forma je ale pre prípravu čistej syn formy hydrochloridu 2-(2-chlóracet-

amido-4-tiazolyl)-2-metoxymínooctylchloridu nevýhodná.

Cieľom vynálezu bolo nájdenie spôsobu prípravy východnej látky, ktorá by nemala uvedené nevýhody a ktorého výroba by bola čo najjednoduchšia. Uvedené nevýhody odstraňuje spôsob prípravy kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínooctovej amorfnej až mikrokryštalickej formy do veľkosti častíc 50 μm postupom podľa vynálezu, ktorého podstata spočíva v tom, že k vodnému roztoku sodnej alebo draselskej soli tejto kyseliny sa pridávajú vodorozpustné soli alebo zmesi solí silnej alebo stredne silnej kyseliny s kationom alkalického kovu, kovu alkalických zemín alebo amónium v množstve 5 % hmot., vztiahnuté na hydroxid sodný alebo draselný, až v množstve, ktoré vytvorí nasýtený roztok a po okyselení anorganickou kyselinou sa z reakčného prostredia izoluje kyselina 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínooctová o veľkosti častíc do 50 μm .

Je zrejmé, že kyselina vzorca I môže existovať buď vo forme danej vzorcom I alebo vo forme vzorca I₂



Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa 1 molárny diel metyl alebo etylesteru kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínooctovej pridá naraz k roztoku vzniknutému rozpustením 1 až 5 molárnych dielov hydroxidu sodného alebo draselného vo vode. Je zrejmé, že postup pridávania reakčných komponent je možné obrátiť. Zmiešanie komponentov reakcie prebieha pri teplote 2 °C až 100 °C, s výhodou pri 5 až 30 °C. Na doreagovanie je potrebná doba 0,25 až 5 hodín, s prípadnou zmenou teploty na teplotu okolia.

Množstvo vody použitej na reakciu sa volí tak, aby došlo k vytvoreniu 5 až 60 %-ného roztoku sodnej alebo draselskej soli kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínooctovej. V ktorejkoľvek fáze reakcie, s výhodou po uplynutí času pre doreagovanie, sa k reakčnej zmesi pridá vodorozpustná soľ silnej alebo stredne silnej kyseliny a alkalického kovu, kovu alkalických zemín alebo amónia, ako napr. síran sodný, síran amonný, chlorid sodný, chlorid amonný, síran horečnatý, síran draselný, chlorid draselný, octan sodný, octan draselný, hydrogenfosforečnan dvojdraselný, dihydrogenfosforečnan sodný, mravenčan amonný, mliečnan sodný, chlorid vápe-

natý a podobne, z ktorých sa použije s výhodou soľ s rovnakým kationom ako použitý hydroxid a s rovnakým aniónom, ako použitá minerálna kyselina, v množstve 5 % hmot., vzťahnuté na hydroxid sodný alebo draselný, až v množstve, ktoré tvorí nasýtený roztok, v pevnom stave alebo vo forme vodného roztoku a následným okyslením vodného roztoku a následným okyslením na hodnotu pH 2,5 až 1 minerálnou kyselinou, ako je kyselina chlóravodíková, kyselina sírová, fosforečná a pod., sa izoluje konvenčnými postupmi, ako je filtrácia alebo odstredenie, surová kyselina 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínocetová, ktorá sa následne suspenduje v 2- až 10-násobnom množstve vody, s výhodou 3- až 6-násobnom, vzťahnuté na hmotnosť titulnej zlúčeniny. Táto sa potom izoluje ako bolo vyššie uvedené.

Výhodou postupu podľa vynálezu je získanie titulnej zlúčeniny v amorfnej alebo mikrokryštalickej forme s veľkosťou častíc do 50 μm (pričom veľkosť častíc bola sledovaná pri 400-násobnom zväčšení), ktorá pri reakcii s chloridom fosforečným poskytuje len syn-formu hydrochloridu 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínocetylchloridu.

Uvedené príklady vynález objasňujú bez toho, aby rozsah vynálezu akokoľvek obmedzovali.

Príklad 1

Kyselina 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínocetová

Do roztoku 179,7 g hydroxidu sodného v 5 litroch vody sa pridá 500 g etylesteru kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínocetovej. Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote do vyčistenia. Vzniknutý roztok sa odfarbí prídavkom aktívneho uhlia. K takto vzniknutému roztoku sa pridá 625 g pevného síranu sodného a mieša sa do rozpustenia. Po ochladnutí na 2 °C sa reakčná zmes okyslí 4N kyselinou sírovou na hodnotu pH 1. Vylúčená látka sa suspenduje v 2 litroch vody. Po 10 minútach miešania sa odfiltruje a vysuší.

Získa sa 395 g amorfnej kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínocetovej s t. t. 164 až 166 °C o veľkosti častíc 10–38 μm .

Príklad 2

Postup zhodný s príkladom 1, namiesto síranu sodného sa použije síran amonný. Veľkosť častíc 4 až 32 μm .

Príklad 3

Do roztoku 6,5 g hydroxidu sodného v 200 mililitroch vody sa pridá 20 g etylesteru kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínocetovej a zmes sa mieša do vyčistenia. K vzniknutému roztoku sa pridá roztok vzniknutý rozpustením 27 g chloridu sodného v 100 ml vody a pH sa upraví kyselinou chlorovodíkovou 1 : 1 na hodnotu 1. Vylúčená zrazenina sa po odfiltrovaní znovu suspenduje v 80 ml vody po 10-minútovom miešaní odfiltruje.

Získa sa 16,5 g mikrokryštalickej kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínocetovej s t. t. 166 až 168 °C s veľkosťou častíc 7 až 46 μm .

Príklad 4

Postup je zhodný s príkladom 3, namiesto chloridu sodného sa použije chlorid amonný. Získaná veľkosť častíc 15 až 48 μm .

Príklad 5

Postup zhodný s príkladom 1, namiesto síranu sodného sa použije octan sodný. Získaná veľkosť častíc 10 až 35 μm .

Príklad 6

Postup zhodný s príkladom 1, namiesto síranu sodného sa použije hydrogenfosforečnan dvojdraselný. Získaná veľkosť častíc 8 až 32 μm .

Príklad 7

Postup zhodný s príkladom 3, namiesto síranu sodného sa použije síran horečnatý. Získaná veľkosť častíc 12–35 μm .

Príklad 8

Do roztoku 4,6 g hydroxidu draselného v 100 ml vody sa pridá 10 g etylesteru kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínocetovej a mieša sa pri laboratórnej teplote do vyčistenia. Vzniknutý roztok sa prečistí na krátkom stĺpci oxidu hlinitého a pridá sa k nemu roztok 20 g chloridu vápenatého v 100 ml vody. Upravením pH kyselinou chlorovodíkovou 1 : 1 na hodnotu 1 sa najprv rozpustí zákal hydroxidu vápenatého a potom sa vylúči zrazenina. Po odfiltrovaní sa látka suspenduje v 50 ml vody a mieša 10 minút. Po filtrácii a sušení sa získa 7,6 g amorfnej kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxymínocetovej s t. t. 165 až 167 °C, s veľkosťou častíc 3–27 μm .

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob prípravy kyseliny 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-metoxyimínnooctovej podľa čs. AO 250 578 amorfnej až mikrokryštalickej formy do veľkosti 50 μm vyznačujúci sa tým, že k vodnému roztoku sodnej alebo draselnej soli tejto kyseliny sa pridajú vodorozpustné soli alebo zmesi solí silnej alebo stredne silnej kyseliny s katiónom alkalického kovu, kovu alkalických ze-

mín alebo amóniom v množstve 5 % hmot., vzťahnuté na hydroxid sodný alebo draselný, až v množstve, ktoré vytvorí nasýtený roztok a po okyslení anorganickou kyselinou sa z reakčného prostredia izoluje kyselina 2-(2-chlóracetamido-4-tiazolyl)-(Z)-2-metoxyimínnooctová o veľkosti častíc do 50 μm .