

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)
186271

Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO₄
C 07 D 277/40



Bejelentés napja: (22) 1983. III. 31. (21) (1119/83)

Elsőbbsége: (33) Amerikai Egyesült Államok
(32) 1982. IV. 1. (31) (364,356)

Közzététel napja: (41) (42) 1984. I. 28.

Megjelent: (45) 1987. X. 31.

Feltaláló: (72)

Burchfield Robert William szerves vegyész,
Greenwood, Indiana,
Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmaz: (73)

Eli Lilly and Company,
Indianapolis, Indiana,
Amerikai Egyesült Államok

(54) Eljárás a szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsav dimetil-acetamid-szolvátjának előállítására

1

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás a szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsav dimetil-acetamiddal képzett szolvátjának előállítására, valamint a szennyezett tiazolil-ecetsav tisztítására. 5

A találmány szerint úgy járunk el, hogy a szennyezett szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsavat dimetil-acetamidban oldjuk, a képződött szolvátot kikristályosítjuk, az oldattól elválasztjuk, majd a szolvátból 10 kívánt esetben a dimetil-acetamidot eltávolítjuk.

A szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsav különféle cefalosporin-származékok előállítási eljárásának közbenső terméke.

186271

A találmány tárgya eljárás új szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsav-szolvát előállítására és ezen keresztül a sav tisztítására.

A szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsav ismert vegyület. Közbenő termékként használják olyan cefalosporin-gyógyszerek előállításában, amelyek tiazolil-ecetsavból kialakított acil-oldalláncot tartalmaznak. Számos szabadalmi leírás és publikáció megjelent a témakörben. Például a Fujisawa Co., 4,152,433 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírása és a Takeda Chemical Industries 4,098,888 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírása különféle cefalosporin-vegyületek szintézisét tartalmazza, amelyeket tiazolil-ecetsav közbenő terméken keresztül állítanak elő. A szubsztituált ecetsav aminocsoportja gyakran tritilcsoporttal és hasonló védőcsoportokkal van ellátva és a savat aktív formájává, mint például savkloridá és hasonló származékokká alakítják az acilezés céljára.

A szolvátképzés általános ismeretek szerint igen specifikus tulajdonsága egy vegyületnek. Egy adott vegyület szolvátképzési hajlama előre nem jósolható, és az irodalomban nincs arról semmilyen közlemény, hogy a szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsav dimetil-acetamiddal vagy más egyéb oldószerrel szolvát-adduktot képezne.

A találmány tárgya eljárás a szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsav 2 molekula dimetil-acetamiddal képzett adduktjának előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállított szolvát-adduktba beépülő tiazolil-ecetsav képlete az (I) általános képlet. Fontos, hogy a képletben jelzett módon a metoxi-imino-csoport konfigurációja szün-forma legyen, mert ismeretes, hogy a savból képzett cefalosporin-származékok biológiailag aktívabb formájában a beépített iminocsoport szün-konfigurációjú.

A dimetil-acetamid (DMAC)-szolvát-addukt könnyen képezhető, egyszerűen a szennyezett sav dimetil-acetamidban való oldásával, majd a szolvát-forma kristályosításával az oldatból. A kristályosítást a szokásos módszerekkel, mint például a magas hőmérsékleten készített oldat hűtésével, kifagyasztásával, vagy a dimetil-acetamid egy részének az oldatból történő elpárologtatásával, végezhető el. Így a dimetil-acetamid-diszolvát képzése nem más, mint dimetil-acetamidból történő kristályosítás.

Legelőnyösebben körülbelül kétszeres mennyiségű dimetil-acetamidot használunk, mint amennyi a szennyezett tiazolil-ecetsav mennyisége és a savat 40–60 °C közötti hőmérsékleten, keverés közben oldjuk fel benne. Az alkalmazott koncentráció és hőmérséklet azonban nem döntő jelentőségű, széles intervallumban változtatható. Az oldatot ezután keverjük és körülbelül 0–10 °C-ra hűtjük, miközben a diszolvát-addukt igen tiszta formában kiválik. Amennyiben rendelkezésre áll korábbi kísérletekből diszolvát-addukt, az oldat előnyösen beoltható ezzel a kristályosítás elősegítésére.

A diszolvát keletkezése és kicsapódása egyéb kristályosítási eljárásokkal analóg folyamat. Így a diszolvát termelése növelhető a nagyobb savkoncentrációval és az alacsonyabb kristályosítási hőmérséklettel és csökkenthető a kisebb koncentrációval és magasabb kristályosítási hőmérsékleten. A kiváló diszolvát-addukt összetételét és tisztaságát azonban ezek a körülmények nem befolyásolják. Így az alkalmazó szabadon változtathatja az alkalmazott dimetil-acetamid mennyiséget és a hő-

mérsékletet. Például a sav koncentrációja kívánt esetben 5–50 súly% között változhat.

A sav dimetil-acetamidos oldatát melegíthetjük, hogy oldatot kapjunk szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékletetartományon belül, vagy még magasabb hőmérsékletre is, nagy nyomás alkalmazásával, hogy a forrást megakadályozzuk. Az oldat a kristályosodás céljából bármely –50 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékletre lehűthető, amin a teljes oldat megszilárdul.

A találmány tárgya tehát eljárás a szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsav olyan dimetil-acetamiddal képzett szolvátjának előállítására, amely egy mol savra 2 mol dimetil-acetamidot tartalmaz, azzal jellemezve, hogy a szennyezett szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsavat dimetil-acetamidban oldjuk és a szolvát-adduktot kristályosítjuk.

A kivált diszolvát-addukt könnyen elválasztható a folyadék-fázistól szűrés vagy centrifugálás segítségével és a szűrőn mosható dimetil-acetamiddal vagy más oldószerrel abból a célból, hogy a savból eltávolított szennyezéseket tartalmazó folyadék-fázist eltávolítsuk.

A találmány szerinti eljárással előállított szolvát egy valódi szolvát, állandó összetételű, de nem szorosan kötött. A dimetil-acetamid a szolvátból könnyen eltávolítható melegítés és vákuum alkalmazása segítségével, ha a száraz tiszta savra van szükség, mint közbenő termékre. Természetesen, amennyiben a szintézis következő lépésének oldószere a dimetil-acetamid vagy amennyiben kis mennyiségű dimetil-acetamid jelenléte megengedett a reakcióelegyen, maga a szolvát is alkalmazható közbenő termékként minden további kezelés nélkül.

A dimetil-acetamid a találmány szerinti eljárással előállított szolvátból egyszerűen víz vagy egyéb alkalmas szerves oldószer hozzáadással is eltávolítható. Nem szükséges a szolvát oldása a dimetil-acetamid eltávolításához. Mint az alábbi példákban kitűnik, elegendő a szolvát szerves oldószerben vagy vízben való feliszapolása, aminek során a dimetil-acetamid a szolvátból eltávozik és az oldószer-fázisba kerül, a sav pedig tiszta formában szűrővel kinyerhető.

Igen sok szerves oldószer bármelyike alkalmazható a dimetil-acetamid szolvátból történő felszabadításához. Például ilyenek az éterek, mint a dietiléter, a tetrahydrofurán és a di-iszopropil-éter, az alkoholok, mint a metanol, az etanol és a butanol, az alkánok, mint a hexán, az oktán és hasonló, a haloalkánok, mint a diklórmétán, az 1,2-diklór-etán és a triklórétán, az aromás és haloaromás vegyületek, mint a benzol, a toluol, a xilol, a klórbenzol, a brómbenzol és a diklórbenzolok, az amidok, mint a dimetilformamid, és a ketonok, mint az acetone, a metil-etil-keton és a metil-izobutil-keton. Előnyösen alkalmazható oldószerek erre a célra az észterek, mint az etilacetát, valamint a propilacetát, a propionsav-metilészter, a benzilacetát és hasonló.

A találmány tárgya továbbá eljárás a szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsav tisztítására azzal jellemezve, hogy a szennyezett szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsavat dimetil-acetamidban oldjuk, a dimetil-acetamiddal képzett szolvátot kristályosítjuk és elválasztjuk az oldattól, majd a dimetil-acetamidot eltávolítjuk a szolvátból.

A tisztítási eljárás különösen alkalmas vízzel nedvesített sav tisztítására. Úgy találták, hogy a vizet különösen nehéz eltávolítani a savból és a szokásosan alkalmazott módszerek nem adnak kielégítő eredményt. A találmány

szerinti tisztítási eljárás azonban víztől teljesen mentes diszolvát leválasztását teszi lehetővé, még abban az esetben is, amikor a szennyezett sav több százaléknál több vizet tartalmaz és így a további eljárásban sokkal jobban használható savat lehet nyerni.

A találmány szerinti eljárás különösen alkalmas a sav tisztítására sötét, kátrányos szennyezésektől, amik a szintézis során gyakran képződnek. A szolvát kocka-alakú, fehér kristályként válik ki és a sötét szennyezés a dimetil-acetamid fázisban marad. A sötét színű szennyezések nagyon hátrányosak a szintézis céljaira alkalmazott intermedierekben, különösen a gyógyszeripari közbenső termékek esetében.

Amennyiben a reakcióelegyben jelen lehet kis mennyiségű dimetil-acetamid a sav közbenső termékként való további felhasználása során, a szolvát maga is alkalmazható közbenső termékként. Amennyiben a dimetil-acetamid jelenléte a további átalakítási lépésekben nem megengedett, szárítással eltávolítható, vízzel kiszorítható, ha a következő reakciólépés vizes fázisban történik, vagy alkalmas szerves oldószerrel kiszorítható, amennyiben a következő reakciólépés nem vizes közegben történik.

Az alábbi példákon részletesen bemutatjuk a találmány szerinti eljárást.

1. példa

56,8 g szennyezett, 12% vizet és más szennyezéseket tartalmazó szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsavat oldunk 113,6 ml dimetil-acetamidban nitrogén-atmoszférában. A keveréket 55 °C-ra melegítjük, hogy a savat feloldjuk, majd keverés közben szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni. A hőmérséklet esése közben kismennyiségű szolváttal beoltjuk az oldatot. Ezután a keveréket 10 °C-ra hűtjük és leszűrjük. A leszűrt diszolvátot 400 ml dietiléterrel mossuk. A szilárd anyagot diszolvát-adduktként azonosítottuk NMR-analízis segítségével. Op.: 60–66 °C. A dimetil-acetamid metilcsoportjának (δ 2.0) jel-integrálját összevetve a szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsav metoxi-imino (δ 3.9) jel-integráljával, az NMR-spektrum szerint a szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsav és a dimetil-acetamid állandó aránya 1 : 2. Ez az arány azt mutatja, hogy a mint a 46% dimetil-acetamidot tartalmaz, ami megfelel a diszolvát-összetételnek.

A diszolvátot 400 ml etilacetátban szuszpendáljuk és 2 órán át 45 °C-on keverjük nitrogén-atmoszférában. Ezután a szuszpenziót 10 °C-ra hűtjük és leszűrjük. A szilárd anyagot 800 ml további etilacetáttal mossuk.

A kimosott szilárd anyagot 50 °C-on, 2 és fél órán át levegőn szárítjuk és 44,4 g száraz terméket kapunk ami, 97,26% szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsavat, 1,35% dimetil-acetamidot és 1,37% etilacetátot tartalmaz. A termék víztartalma Karl Fischer analízise alapján 0,36%. Op.: 130–131 °C.

2. példa

113,4 g 11,8% vizet és egyéb szennyezőket tartalmazó szennyezett szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsavat oldunk 50 °C-on nitrogén-atmoszférában 227 ml dimetil-acetamidban. Keverés közben lehűtjük, a kristályosodás 45 °C-on elkezdődik. Az elegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 1 órán át diszolváttal való esetenkénti beoltás alkalmazásával, majd szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni. Ezután kifagyaszttjuk 5 °C-ra való gyors lehűtssel és ezen a hőmérsékleten keverjük további 30 percig, majd leszűrjük. A szilárd diszolvátot 200 ml 1 : 19 arányú dimetilacetamid-etilacetát-oldószer-eleggyel, majd 400 ml etilacetáttal mossuk. A szilárd diszolvát teljesen fehér és a szűrőleány kristályos, könnyen kezelhető. Op.: 60–66 °C.

A szilárd anyagot 1 l etilacetáthoz adjuk és éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, hogy a diszolvát-adduktot megbontsuk.

A keveréket ezután leszűrjük, a szilárd anyagot 500 ml etilacetáttal mossuk, majd 3 órán át 50 °C-on levegőn szárítjuk. 72,7 g szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsavat kapunk, ami 0,72% vizet tartalmaz Karl Fischer analízise szerint. Op.: 130–131 °C.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás a szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsav dimetil-acetamiddal képzett diszolvátjának, amely egy mol savra vonatkoztatva két mol dimetil-acetamidot tartalmaz, előállítására, azzal jellemezve, hogy a szennyezett szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsavat dimetil-acetamidban oldjuk és a szolvátot kikristályosítjuk.

2. Eljárás a szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsav tisztítására, azzal jellemezve, hogy a szennyezett szün-(2-amino-tiazol-4-il)-(metoxi-imino)-ecetsavat dimetil-acetamidban oldjuk, a dimetil-acetamiddal képzett szolvátot kristályosítjuk, az oldatból elválasztjuk, majd a dimetil-acetamidot a szolvátból eltávolítjuk.

Egy lap képletekkel

186271

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 277/40



(1)