

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

238950

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 277/40

/22/ Přihlášeno 12 05 84

/21/ PV 3531-84

(40) Zveřejněno 15 05 85

(45) Vydáno 16 03 87

(75)

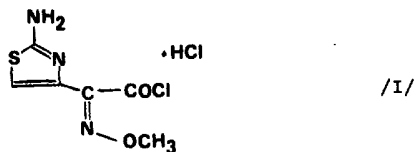
Autor vynálezu

NOVÁK LUDVÍK PhMr. RNDr. CSc., MANDEL MARTIN ing., PRAHA

(54) Syn-forma hydrochloridu 2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetylchloridu a způsob její výroby

Syn-forma hydrochloridu 2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetylchloridu a způsob její výroby. Uvedená nová látka je velmi výhodným novým výchozím produktem syntézy polosyntetických, tzv. aminothiazolových beta-laktamových antibiotik se širokým spektrem účinnosti; vyrábí se chlorací bezvodé syn-formy kyseliny 2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)octové.

Vynález se týká syn-formy hydrochloridu 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/-acetylchloridu vzorce I



a způsobu výroby této nové sloučeniny, která je rovněž novým, velmi výhodným meziproduktem syntézy polosyntetických antibiotik.

Jak je známo, představují kyseliny 2-alkoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/octové se substituovanou aminoskupinou v poloze 2, zejména 2-methoxyiminoderivát, klíčové meziproducty při syntéze cefalosporinových nebo monobaktamových antibiotik, tzv. aminothiazolových beta-laktamových antibiotik se širokým spektrem účinnosti /viz např. R. Bucourt se sp.: Tetrahedron 34, 2233 až 2243, 1978/.

Substitucí aminoskupiny v poloze 2 je míněna substituce vhodnou chránicí skupinou, která se zavádí před závěrečným stupněm syntézy a na konci se opět odstraňuje. Běžně používanými chránicími skupinami jsou tritylová, formylová, trimethylsilylová nebo chloroacetylová skupina /USA pat. spis č. 4 152 432; NSR pat. spis č. 2 810 922/.

Nutnost používat i odstraňovat chránicí skupiny komplikuje všechna dosud známá reakční schémata syntéz aminothiazolových beta-laktamových antibiotik. Prodlužuje je nejméně o dva reakční stupně a příslušně zvyšuje výrobní náklady.

Jak bylo uvedeno, dosud není znám jednodušší způsob přípravy aminothiazolových beta-laktamových antibiotik, při kterém by nebylo nutno používat chránicích skupin. Cílem vynálezu bylo nalezení nové výchozí látky, která by neměla nevýhody výchozích látek dosavadních, jejíž výroba by byla co nejjednodušší.

Touto novou výchozí látkou podle vynálezu je syn-forma hydrochloridu 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/acetylchloridu vzorce I, již lze acylovat přímo vhodná jádra za vzniku žádaného polosyntetického antibiotika, bez potřeby předchozího zavádění a pozdějšího odstraňování chránicích skupin.

Vynález se dále týká způsobu výroby syn-formy hydrochloridu 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/acetylchloridu; jeho podstata spočívá v tom, že se bezvodá syn-forma kyseliny 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/octové uvádí v reakci s chloračným činidlem, v prostředí netečného organického rozpouštědla typu aromatického uhlovodíku, například benzenu, chlorovaného alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku, například dichlormethanu či acetonitrilu v přítomnosti dimethylformamidu nebo chlorovodíku jako katalyzátoru při teplotě -10 °C až 50 °C.

Jako chloračného činidla se s výhodou používá chloridu fosforečného. Realizace způsobu podle vynálezu je velmi jednoduchá: bezvodá forma výchozí kyseliny se suspenduje ve zvoleném rozpouštědle, po přidání katalyzátoru a chloračného činidla se vše rozpustí za mírného samovolného zahřátí a po ochlazení se vyloučí krystalický, velice čistý hydrochlorid syn-formy 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/acetylchloridu, který se izoluje opět velice jednoduše. Je použitelný bez dalšího čištění pro další práci.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

P ř í k l a d y

Syn-forma hydrochloridu 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/acetylchloridu

1. 4 g bezvodé syn-formy kyseliny 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/octové II se za míchání suspenduje ve 30 ml bezvodého benzenu, přidá se kapka dimethylformamidu a 5 g rozetřeného chloridu fosforečného.

Reakční směs se mírně zahřeje a vše se rozpustí. Žádaný produkt začne záhy krystalovat. Po 30minutovém míchání se odsaje, promyje 30 ml benzenu a 20 ml petroletheru a vysuší se při vakuu při teplotě místnosti. Získají se 3 g krystalické látky, obsah chloru 99 až 100,5 % teorie.

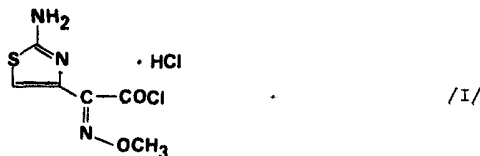
2. 4 g bezvodé kyseliny II se suspendují za míchání ve 20 ml acetonitrilu /obsah vody 0,22 % hmot./.. Přidá se kapka dimethylformamidu a 6 g chloridu fosforečného. Směs se mírně zahřeje a po ochlazení vykristaluje zcela čistý produkt ve výtěžku 3,5 g. Izolace jako výše.

3. Ke 30 ml methylenchloridu se přidá 0,16 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, ochladí se na -10°C a za míchání se po částech přidá 6,5 g chloridu fosforečného, potom se při teplotě 0°C přidají najednou 4 g bezvodé kyseliny II.

Ta se asi po 30 minutách rozpustí a zakrátko vykristaluje žádaný produkt. Asi po 3 hodinách stání při 0 až 5°C se produkt odsaje, promyje benzenem a petroletherem. Výtěžek 4,0 g látky popsaných vlastností.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Syn-forma hydrochloridu 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/acetylchloridu vzorce I



2. Způsob výroby syn-formy hydrochloridu 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/-acetylchloridu vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se bezvodá syn-forma kyseliny 2-methoxyimino-2-/2-amino-1,3-thiazol-4-yl/octové vzorce II



uvádí v reakci s chloračným činidlem v prostředí organického rozpouštědla typu aromatického uhlovodíku, například benzenu, chlorovaného alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku, například dichlor-methanu nebo acetonitrilu, v přítomnosti dimethylformamidu nebo chlorovodíku jako katalyzátoru při teplotě -10°C až 50°C .

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako chloračného činidla používá chloridu fosforečného.