



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

257471

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 277/40

(22) Prihlášené 07 05 86

(21) PV 3308-86.T

(40) Zverejnené 15 10 87

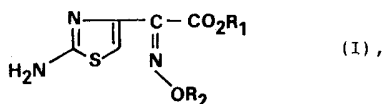
(45) Vydané 15 02 89

(75)
Autor vynálezu

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

(54) Spôsob prípravy aminotiazolových derivátov

Riešenie sa týka spôsobu prípravy aminotiazolových derivátov vzorca I



v ktorom R₁ znamená metyl alebo etyl a R₂ znamená vodík alebo metyl, používaných ako medziprodukt pri príprave tzv. aminotiazolových beta-laktámových antibiotík. Zlúčeniny sa pripravujú reakciou tiomočoviny s esterami kyseliny 4-halogen-2-alkoxyimino-3-oxobutánovej vo vode za prítomnosti tenzidov.

Vynález sa týka spôsobu prípravy aminotiazolových derivátov všeobecného vzorca I



kde

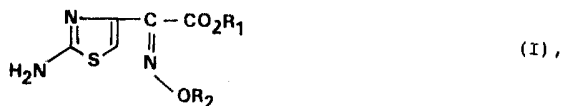
R_2 značí vodík alebo metyl a

R_1 metyl alebo etyl, ako aj ich adičných solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou chlorovodíkovou. Zlúčeniny, ktoré majú Z-konfiguráciu oxiiimino skupiny, sa používajú ako medziprodukty pre prípravu tzv. aminotiazolových beta-laktámových antibiotík.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R_1 a R_2 má vyššie uvedený význam, sa pripravujú reakciou tiomočoviny s etylesterom kyseliny 4-chlór-2-metoxymino-3-oxobutánovej vo vodnom metanole za neutralizujúceho účinku octanu sodného v 69 %-nom výťažku (Brit. pat. spis č. 2 025 933).

Francúzsky patentový spis č. 1 581 184 uvádza pre prípravu zlúčeniny vzorca I, kde R_1 je etyl a R_2 metyl, reakciou tiomočoviny s etylesterom kyseliny 4-chlór-2-metoxymino-3-oxobutánovej v bezvodom etanole v 24 %-nom výťažku, obdobne ako nemecký patentový spis č. 2 728 766. M. Ochiai a spol. (nemecký pat. spis č. 2 715 385 a 280 565) uvádza pre prípravu titulných zlúčenín vzorca I, reakciou tiomočoviny s metyl- alebo etyl esterom kyseliny 4-bróm-2-metoxymino-3-oxobutánovej v dimetylformamide, etanole alebo vodnoorganickom rozpúšťadle izolovaných extrakciou s následnou separáciou geometrických izomérov. M. Ochai a spol. (J. Antibiotics 33, 1 022, 1980) zistili, že reakcia etylesteru kyseliny 4-chlór-2-hydroxymino-3-oxobutánovej s tiomočovinou v závislosti od vodnoorganického alebo organického reakčného prostredia, poskytuje zmesi geometrických E a Z-izomérov derivátu vzorca I, kde R_2 je vodík a R_1 je etyl a navyše uvádzajú nutnosť použiť v reakcii neutralizačné činidlá.

Nevýhodou doterajších postupov je, že vedú k zmesi geometrických izomérov so zložitým spracovaním reakčnej zmesi pri izolácii produktu, ďalej použitie ekonomicky nevýhodných organických rozpúšťadiel nutných pre rozpustenie látky všeobecného vzorca II vo vode. Uvedené nedostatky odstraňuje spôsob podľa vynálezu, týkajúci sa prípravy aminotiazolových derivátov všeobecného vzorca I



kde

R_2 značí vodík alebo metyl a

R_1 je metyl alebo etyl, ako aj ich adičných solí s kyselinou chlorovodíkovou alebo bromovodíkovou, ktorého podstata spočíva v tom, že se nechá vo vode reagovať 1 molárny diel zlúčeniny všeobecného vzorca II



kde

X predstavuje atóm brómu alebo chlóru a R_1 a R_2 má vyššie uvedený význam s 0,8 až 1,5 molárnym dielom tiomočoviny pri hodnote pH 1,2 až 6,5 reakčnej zmesi, za

prítomnosti 0,1 až 15 % hmotnostných-počítané na zlúčeninu vzorca II - kation-aktívnych alebo neionových tenzidov alebo ich zmesí, charakterizovaných hydro-filnolipofilnou rovnováhou (HLB) s hodnotou 8 až 17,5 a schopnosťou znižovať veľkosť micel zlúčeniny všeobecného vzorca II vo vodnej emulzii pri teplote -5 až 60 °C a s dĺžkou uhlíkatého reťazca v molekule väčšou, ako reťazec v zlúčenine vzorca II, pričom pri hodnote konečného pH 4,5 až 6,5 sa pripraví zlúčenina vzorca I, a pri hodnote konečného pH 1,2 až 3,5 jej adičné soli s kyselinou chlorovodíkovou alebo bromovodíkovou.

Výhodou spôsobu prípravy podľa vynálezu je selektívna syntéza Z-izoméru požadovaného derivátu a vyhnutie sa separačným operáciám so zjednodušeným spracovaním reakčnej zmesi, náhrada organických rozpúšťadiel, ďalej sa v porovnaní s doteraz známymi postupmi dosahuje zvýšený výťažok produktu.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa k 1 molárnemu dielu zlúčeniny všeobecného vzorca II pridá 0,1 až 15 hmotnostných %, počítané na zlúčeninu vzorca II, tenzidu, vybraného zo skupiny kationaktívnych, alebo neionových tenzidov alebo ich synergických zmesí. Zmiešanie uvedených komponent prebieha pri teplote -5 až 60 °C s výhodou za teploty 15 až 25 °C.

Následne sa postupne pridá voda v takom objeme, že v následne vytvorenej emulzii alebo mikroemulzii charakterizovanej zánikom Tyndallovho efektu, je koncentrácia zlúčeniny vzorca II od 5 do 25 % hmotnostných. Alternatívne je možné zmes látky všeobecného vzorca II a tenzidu zavádzať do vody. Použitie tenzidov na vytvorenie vodných emulzií používaných namiesto pravých roztokov a metódy vedúce k zníženiu veľkosti micel vo vodnej emulzii využitím fyzikálnochemických efektov bez nutnosti použiť mechanické zariadenia je opísané napr. v knihe Blažej A. a spol.: Tenzidy Alfa, 1977 (Bratislava) alebo v americkom patentovom spise č. 3 813 345.

Aplikované tenzidy môžu byť klasifikované ako kationaktívne, anionaktívne alebo neionové. Preferované je použitie neionových tenzidov v kombinácii s anionaktívnym tenzidom. Príklady kationaktívnych tenzidov podľa vynálezu zahŕňujú terciárne a kvartérne vodorozpustné amíny, stearyl dimetyl benzyl amonium chlorid, amidoalkyl - aminoxidy, alkylpyridíniové soli. Sú známe napr. pod obchodnými značkami Slovamin S-7 alebo S-20 (CHZWP-Nováky n. p.). Príklady anionických tenzidov, ktoré možno použiť podľa vynálezu, sú známe pod obchodnými značkami Triton, napr. Triton X-152 (Rohm, Haas CO) Hostapon (Hoechst) alebo Neokal (Spolek).

Všeobecne je preferované použitie neionových tenzidov, s výhodou v synergickej kombinácii s ionovými. Príklad neionových tenzidov, ktoré môžu byť použité podľa vynálezu, zahŕňujú polyoxyetylen sorbitan estery zmesi mastných kyselín pod obchodným názvom Ätlox (Atlas Chem. Ind.) alebo polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat pod obchodným názvom Tween 80 (Atlas Chem. Ind.), alkylpolyglykoletery pod obchodným názvom Slovasol 0 (CHZWP-Nováky n. p.), neionové tenzidy na báze propylénoxidu pod obchodným názvom Slovanik M-640 (CHZWP-Nováky n. p.) alebo tenzidy vyrobené na báze vyšších mastných kyselín ako Emulgátor 45 (CHZWP-Nováky n. p.). Ako synergickú zmes neionových tenzidov možno použiť Slovapon N (CHZWP-Nováky n. p.) alebo zmes neionového tenzidu s ionovým tenzidom pod obchodným názvom Slovasol PLS (CHZWP-Nováky n. p.).

K vytvorenej emulzii alebo mikroemulzii vo vode sa pridá 0,8 až 1,5 mól tiomočoviny vo vodnom roztoku alebo s výhodou v pevnej forme pri teplote -5 až 60 °C, s výhodou pri teplote 15 až 30 °C. Reakčná zmes môže mať hodnotu pH 1,2 až 6,5, ktorú možno dosiahnuť následným prídavkom činidiel, ako sú anorganické soli, napr. hydrogenuhličitan sodný alebo soli organických kyselín, ako octan sodný. Na doreagovanie je potrebná doba 0,2 až 3 hodiny, charakterizovaná vylúčením kryštalického produktu z reakčného prostredia.

Zlúčeninu vzorca I možno izolovať v dostatočnej čistote tak, že pH v reakčnej zmesi sa upraví na hodnotu 4,5 až 6,5. Hodnotu pH možno upraviť použitím akéhokoľvek vhodného

činidla, napr. soli silnej bázy a slabej kyseliny alebo prídavkom hydroxidu alkalických kovov alebo hydroxidu amónneho. Zlúčeninu vzorca I možno izolovať z reakčnej zmesi odstredením filtráciou. Ďalšiu možnosť prípravy zlúčeniny vzorca I predstavuje prevedenie reakcie pri hodnote pH 1,2 až 3,5 s následnou izoláciou zlúčeniny vzorca I, vylúčenej z reakčného roztoku vo forme jej adičných solí s kyselinou chlorovodíkovou alebo bromovodíkovou.

V ďalšom je predmet vynálezu popísaný v príkladoch. Tieto príklady vynález bližšie popisujú bez toho, aby rozsah vynálezu akokoľvek obmedzovali.

Pr í k l a d 1

Etyl(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-metoxyminoacetát

Do 20 ml vody pri teplote miestnosti sa za miešania pridá zmes 2,5 g etyl 2-metoxymino-3-oxo-4-brómbutyrátu a 0,075 g Slovasolu O. K vzniknutej emulzii sa pridá 0,76 g tiomočoviny. Pridávaním nasýteného roztoku uhličitanu draselného sa hodnota pH upraví na 5, produkt sa odsaje, premyje vodou a vysuší. Vysušený produkt sa suspenduje v 20 ml zmesi hexan dichlórmetán (5:1). Suspenzia sa odsaje a vysuší. Získa sa 2,03 g etyl(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-metoxyminoacetátu, tj. 89 % s t.t. 158 až 163 °C.

Pr í k l a d 2

Etyl(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-metoxyminoacetát

Postup ako v príklade 1 s tým, že sa použije Slovasol A a surový produkt sa suspenduje v 20 ml dietyléteru.

Pr í k l a d 3 až 24

Nasledujúce aminotiazolové deriváty boli pripravené analogicky podľa príkladu 1 s tým, že sa použili tenzidy uvedené v tabuľke č. 1.



T a b u ľ k a č. 1

Príklad č.	R ₂	R ₁	Tenzid	t.t. (°C)	Výťažok (%)
3	CH ₃	C ₂ H ₅	Slovasol PLS	157-162	79
4	CH ₃	CH ₃	Slovaapon CT	160-165	83
5	CH ₃	CH ₃	Slovasol O	161-164	94
6	H	C ₂ H ₅	Slovanik M-640	200-202	86
7	CH ₃	C ₂ H ₅	Slovasol EL	158-161	85
8	H	C ₂ H ₅	Slovasol EL	200-202	82
9	CH ₃	C ₂ H ₅	Slovasol 24 30	160-163	89
10	CH ₃	C ₂ H ₅	Tween 80	159-162	92
11	H	C ₂ H ₅	Tween 80	202-205	90
12	CH ₃	C ₂ H ₅	Tween 85	158-161	88
13	H	C ₂ H ₅	Tween 85	200-203	81
14	H	C ₂ H ₅	Slovafof 910	202-204	78
15	CH ₃	CH ₃	Slovamin SM 20	159-165	83

T a b u l k a č. 1 - pokračování

Príklad č.	R ₂	R ₁	Tenzid	t.t. (°C)	Výťažok (%)
16	CH ₃	C ₂ H ₅	Slovapon N	157-162	83
17	H	C ₂ H ₅	Slovapon N	200-202	87
18	H	CH ₃	Slovapon N	187-188	81
19	CH ₃	C ₂ H ₅	Slovanik M 640	157-161	82
20	H	C ₂ H ₅	Slovasol 205	200-202	78
21	CH ₃	C ₂ H ₅	Slovasol 205	159-162	81
22	CH ₃	C ₂ H ₅	Slovamin S-7	160-162	89
23	H	CH ₃	Slovamin S-7	185-187	87
24	CH ₃	C ₂ H ₅	Slovamin S-20	158-162	84

P r í k l a d 25

Hydrobromid etyl(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-metoxyliminoacetátu

Do 20 ml vody sa pri teplote 25 až 30 °C za miešania pridá zmes 2,5 g etyl 2-metoxylimino-3-oxo-4-brómbutyrátu a 0,075 g Slovasolu O. K vytvorenej emulzii sa pridá 0,76 g tiomočoviny. Po ustálení pH reakčnej zmesi na 1,8 až 1,4 sa reakčná zmes mieša ešte 1 hodinu. Získa sa 2,9 g hydrobromidu etyl(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-metoxyliminoacetátu, tj. 94 %.

P r í k l a d 26

Metyl(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-metoxyliminoacetát

K zmesi 2,5 g metyl 2-metoxylimino-3-oxo-4-chlórbutyrátu a 0,25 g Slovasolu EL sa pridá pri teplote 35 až 37 °C postupne 20 ml vody a k vzniknutému roztoku sa pridá 0,98 g tiomočoviny. Ďalej sa postupuje spôsobom uvedeným v príklade 1. Získa sa 2,4 g metyl(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-metoxyliminoacetátu, tj. 86 % s t.t. 159 až 165 °C.

P r í k l a d 27

Etyl(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-metoxyliminoacetát

Do zmesi 2,5 g etyl 2-metoxylimino-3-oxo-4-brómbutyrátu a 0,2 g Slovasolu O sa pridá 20 ml vody. K vzniknutej emulzii sa pridá 0,76 g tiomočoviny. Pridávaním nasýteného roztoku uhličitanu draselného sa upraví hodnota pH na 5, produkt sa odsaje, premyje vodou a vysuší. Vysušený produkt sa suspenduje v 20 ml toluénu, odsaje a vysuší. Získa sa 2 g etyl(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-metoxyliminoacetátu, tj. 87 % s t.t. 157 až 162 °C.

P r í k l a d 28

Metyl(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-hydroxyliminoacetát

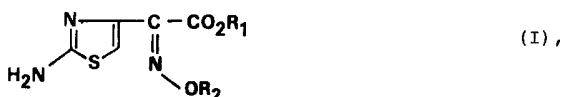
K zmesi 2,5 g metyl 2-hydroxylimino-3-oxo-4-chlórbutyrátu sa pridá pri teplote 30 °C 0,5 g Slovasolu EL a po rozpustení pri uvedenej teplote sa pridá 10 ml vody v troch dávkach. K vzniknutému roztoku sa pridá naraz 1,06 g tiomočoviny. Po 0,5 hodinovom miešaní sa hodnota pH reakčnej zmesi upraví na 5,2 prídavkom 10 % hydroxidu sodného. Vylúčená látka sa odfiltruje a premyje 15 ml benzínu. Získa sa 2,3 g metyl(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-hydroxyliminoacetátu, tj. 82 %.

Postup ako v príklade 1 s tým, že sa použije Slovasol 3520 a surový produkt sa premyje 20 ml zmesi benzín - dichlórmetán (5:1).

Nasledujúce aminotiazolové deriváty boli pripravené analogicky podľa príkladu 26 s tým, že sa použili tenzidy uvedené v tabuľke č. 2.

Príklad č.	R ₂	R ₁	Tenzid	t.t. (°C)	Výťažok (%)
30	CH ₃	C ₂ H ₅	Slovanik T-610	157-161	82
31	CH ₃	C ₂ H ₅	Slovanik M 340	158-162	87
32	CH ₃	C ₂ H ₅	Slovanik PV-370	160-162	81
33	CH ₃	C ₂ H ₅	Slovanik 310	159-161	89
34	H	C ₂ H ₅	Slovanik T-610	200-202	91

1. Spôsob prípravy aminotiazolových derivátov všeobecného vzorca I



R₂ značí vodík alebo metyl a
R₁ je metyl alebo etyl, ako aj ich adičných solí s kyselinou chlorovodíkovou alebo
 brómovodíkovou, vyznačujúci sa tým, že sa nechá vo vode reagovať 1 molárny diel
 zlúčeniny všeobecného vzorca II



X
R₁ a R₂ predstavuje atóm brómu alebo chlóru a má vyššie uvedený význam s 0,8 až 1,5 molárnym dielom tiomočoviny pri hodnote pH 1,2 až 6,5 reakčnej zmesi, za prítomnosti 0,1 až 15 % hmotnostných počítané na zlúčeniu II - kationaktívnych, anionaktívnych alebo neionových tenzidov alebo ich zmesi, charakterizovaných hydrofilno-lipofilnou rovnováhou s hodnotou 8 až 17,5 a schopnosťou znižovať veľkosť miciel zlúčeniny všeobecného vzorca II vo vodnej emulzii pri teplote -5 až 60 °C s dĺžkou uhlíkatého reťazca v molekule väčšou ako reťazce v zlúčenine vzorca II, pričom pri hodnote konečného pH 4,5 až 6,5 sa pripraví zlúčenina vzorca I a pri hodnote konečného pH 1,2 až 3,5 jej adičné soli s kyselinou chlorovodíkovou alebo brómovodíkovou.