

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148096 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 0650/81

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 277/40**

(22) Indleveringsdag: 13 feb 1981

(41) Alm. tilgængelig: 19 aug 1981

(44) Fremlagt: 04 mar 1985

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 18 feb 1980 CH 1284/80

(71) Ansøger: *LONZA AG; Gampel, CH.

(72) Opfinder: Alfred *Huwiler; CH, Leander *Tenud; CH.

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor ApS

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af (2-aminothiazol-4-yl)-eddikesyre-hydrochlorid**

(57) Sammendrag:

650-81

(2-Aminothiazol-4-yl)-eddikesyre-hydrochlorid fremstilles ved omsætning af en vandig thiourinstof-suspension med en opløsning af 4-chloracetoacetylchlorid i et opløst carbonhydrid ved en temperatur på 5-10°C, hvorefter reaktionen afsluttes ved en temperatur på 25-30°C.

Det fremstillede (2-aminothiazol-4-yl)-eddikesyre-hydrochlorid fås i lysstabil form, høj renhed og i godt udbytte.

DK 148096 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af (2-aminothiazol-4-yl)-eddikesyre.

(2-Aminothiazol-4-yl)-eddikesyre og derivater deraf udgør sidekæder i semisyntetiske cephalosporiner. Fra J.Amer.Chem. Soc., 1941, bd. 63, s. 2946-2948, er det kendt at fremstille 2-amino-4-alkylthiazoler ud fra estere af substituerede 2-aminothiazyl-4-eddikesyrer. Alkylaceteddikesyreester omsættes med brom til dannelse af bromalkylaceteddikeester, som omsættes med thiourinstof til dannelse af 2-aminothiazol-4-alkyleddikesyreesterhydrobromid. Denne fremgangsmåde er omstændelig og omfatter flere trin.

Det er formålet med opfindelsen at fremstille (2-aminothiazol-4-yl)-eddikesyre-hydrochlorid på enkel måde. Dette opnås ifølge opfindelsen ved, at man til en suspension af thiourinstof i vand ved temperaturer på 5-10°C sætter 4-chloracetoacetylchlorid, opløst i et chloreret carbonhydrid, og derpå afslutter reaktionen ved temperaturer på 25-30°C.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles (2-aminothiazol-4-yl)-eddikesyre-hydrochlorid direkte ud fra det tilsvarende syrechlorid og thiourinstof, hvorimod man ved ovennævnte fremgangsmåde må anvende flere trin.

Som chloreret carbonhydrid anvendes carbontetrachlorid, chloroform, 1,2-dichlorethan, fortrinsvis methylenchlorid.

Ved en foretrukket udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen sættes det i det chlorerede opløsningsmiddel, fortrinsvis methylenchlorid, opløste 4-chloracetoacetylchlorid dråbevis til det i vand suspenderede thiourinstof i forhold til dets forbrug.

Derved holdes temperaturen på 1-30°C, fortrinsvis på 7-8°C.

Den mængde vand, der anvendes til fremstilling af thiourinstofsuspensionen, er hensigtsmæssigt 125-250 g vand (pr. mol thiourinstof).

4-Chloracetoacetylchlorid anvendes opløst i chlorerede carbonhydrider. Hensigtsmæssigt anvendes 3-30 mol opløsningsmiddel, fortrinsvis 8-25 mol opløsningsmiddel pr. mol 4-chloracetoacetylchlorid.

- 5 En foretrukket udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen består i, at man anvender et 4-chloracetoacetylchlorid, som er dannet ved chlorering af diketen i chloreret carbonhydrid, fortrinsvis methylenchlorid, ved temperaturer fra -10 til -25°C . Denne opløsning kan anvendes direkte.

Det ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede (2-aminothiazol-4-yl)-eddikesyre-hydrochlorid er stabilt og således lagerbestandigt såvel i opløsning som i fast form.

- 15 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere i det følgende eksempel.

Eksempel.

- Til fremstilling af det anvendte udgangsmateriale, 4-chloracetoacetylchlorid, anbringes i en dobbeltkappekolbe 187,7 g methylenchlorid og 18,6 g diketen, og der afkøles til -25°C .
- 20 Til dette opløsningsmiddel ledes derpå chlor ved en temperatur på -20 til -25°C . Parallelt fremstilles i en rundkolbe en suspension af 15,2 g thiourinstof i 30,0 g vand, og denne suspension afkøles til 5°C . Til den til $5-7^{\circ}\text{C}$ afkølede suspension af thiourinstof sættes dråbevis fra en
- 25 tildrypningstragt den ovenfor fremstillede 4-chloracetoacetylchlorid-opløsning under kontinuerlig omrøring ved $7-8^{\circ}\text{C}$ i løbet af 25 minutter, og efter endt tilsætning omrøres blandingen i yderligere 30 minutter ved $5-7^{\circ}\text{C}$, hvorefter svaleren fjernes, og omrøringen fortsættes i yderligere
- 30 60 minutter, hvorunder temperaturen stiger til $26-27^{\circ}\text{C}$. Derefter henstilles reaktionsblandingen i et køleskab til udfældning af (2-aminothiazol-4-yl)-eddikesyre-hydrochlorid.

Der isoleres 33,6 g (2-aminothiazol-4-yl)-eddikesyre-hydrochlorid i form af farveløse krystaller med smp. 151,4-151,9°C svarende til et udbytte på 78,5%, beregnet på den anvendte mængde diketen.

5

P A T E N T K R A V.

1. Fremgangsmåde til fremstilling af (2-aminothiazol-4-yl)-eddikesyre-hydrochlorid, k e n d e t e g n e t ved, at man til en suspension af thiourinstof i vand ved temperaturer på 5-10°C sætter 4-chloracetoacetylchlorid, opløst
10 i et chloreret carbonhydrid, og derpå afslutter reaktionen ved temperaturer på 25-30°C.
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man som chloreret carbonhydrid anvender methylenchlorid.
- 15 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 og 2, k e n d e t e g n e t ved, at man tilsætter det i det chlorerede carbonhydrid opløste 4-chloracetoacetylchlorid i forhold til dets forbrug.
- 20 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at man anvender en 4-chloracetoacetylopløsning, som er fremstillet ved chlorering af diketen i det chlorerede carbonhydrid ved temperaturer på -10 til -25°C.

Fremdragne publikationer:

GB patent nr. 1555007
Journal of the American Chemical Society, 1941, bind 63,
side 2946-2948
Chemistry of Heterocyclic Compounds, New York 1979, part 1,
bind 34, side 213-215.