

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D277/44

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98107376. X

[45] 授权公告日 2001 年 9 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1071326C

[22] 申请日 1998.2.13

[21] 申请号 98107376. X

[30] 优先权

[32] 1997.2.13 [33] JP [31] 29348/1997

[32] 1997.8.28 [33] JP [31] 232870/1997

[73] 专利权人 株式会社德山

地址 日本山口县

[72] 发明人 松永智德 岩崎史哲 广田吉洋

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳

权利要求书 2 页 说明书 25 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 生产氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的方法

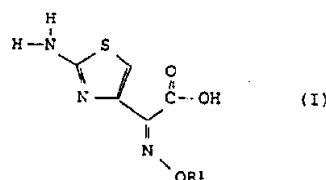
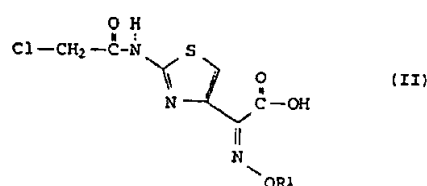
[57] 摘要

本发明涉及用作生产头孢菌素类抗菌素中间体的 2-氨基噻唑乙酸衍生物的简单的方法, 生产下式(II)表示的氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的方法,

其中 R¹ 是羟基保护基,

该方法包括使下式(I)表示的氨基噻唑乙酸衍生物与氯乙酰化试剂反应:

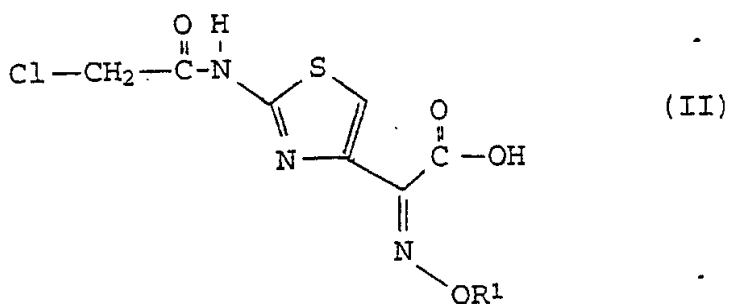
其中 R¹ 是羟基保护基。



ISSN 1008-4274

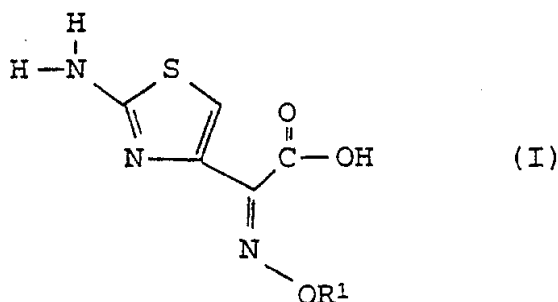
权 利 要 求 书

1、生产下式(II)表示的氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的方法:



其中 R^1 是羟基保护基,

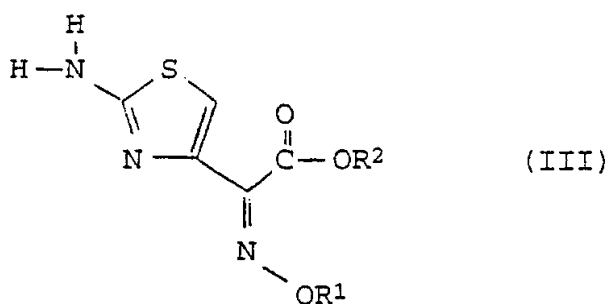
该方法是在作为酸捕获剂的能够和酸形成络合物的或能够与酸进行加成反应的化合物存在下使下式(I)表示的氨基噻唑乙酸衍生物:



其中 R^1 是羟基保护基

和氯乙酰化试剂进行反应。

2、按照权利要求 1 的生产氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的方法, 其中通式 (I) 表示的氨基噻唑乙酸衍生物是通过转化通式(III)表示的氨基噻唑乙酸衍生物的酯得到的



其中 R^1 是羟基保护基, R^2 是羧基保护基。

3、按照权利要求 1 生产氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的方法, 其中所述的酸捕获剂是非质子的酰胺或聚醚类。

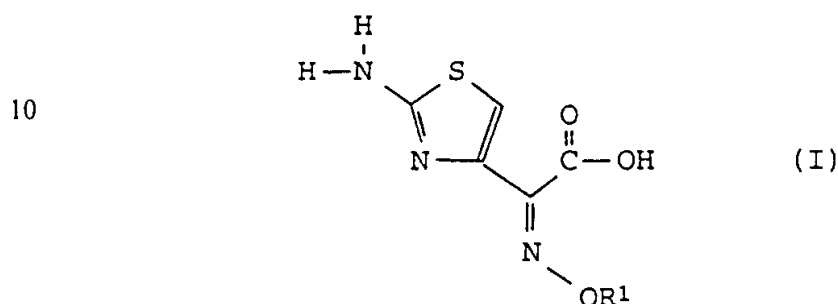
4、按照权利要求 1 生产氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的方法, 其中所述的
5 酸捕获剂是含有环氧乙烷环的化合物, 脂肪族烯类化合物, 芳香族烯类化合物或是含氧的脂肪族烯类化合物。

5、按照权利要求 1 生产氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的方法, 其中所述的酸捕获剂的用量为对于反应付产品的酸不少于 1.0 当量。

生产氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的方法

5 本发明涉及以工业规模通过氨基噻唑乙酸衍生物和氯代乙酰化试剂反应便利地生产特别是氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的新方法。

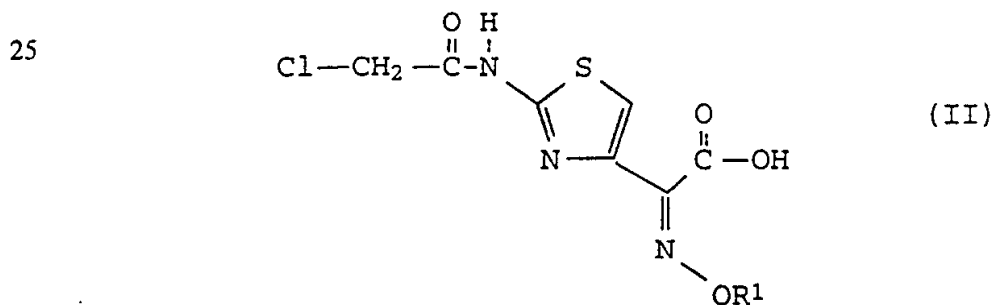
氨基噻唑乙酸衍生物用下式(I)表示:



15 其中 R^1 是羟基保护基, 式(I)化合物用作制备药物的中间体, 同时作为形成抗菌素如头孢类抗菌素(分子)中的侧链的重要化合物。

上述化合物通过酰胺形成反应可键合到 β -内酰胺化合物例如 7-氨基头孢酸衍生物上, 从而形成抗菌素的基本骨架。

20 在上述情况下, 式(I)表示的氨基噻唑乙酸衍生物的氨基必须用某些保护基保护以防止其自身的缩合反应。作为氨基保护基, 可以使用许多类型的保护基, 如氯代乙酰基, 三苯甲基, 烷氧羰基等。其中从容易除去保护基和经济观点看, 由氯代乙酰基保护氨基的式 II 表示的氯代乙酰基氨基噻唑乙酸衍生物是最重要的。



其中 R^1 是羟基保护基。

目前，氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物通过以下方法制备：

(A)法：用氨基噻唑乙酸酯作原料，将其和氯乙酰化试剂反应形成氯代乙酰氨基噻唑乙酸酯，然后将酯基转化为羧基(日本公开特许 No 125 188/1977,

5 101393/1978, 103493/1978, 2089/1995);

(B)法：将氨基噻唑乙酸酯水解，再和氯代乙酰化试剂在中和试剂如 N-甲基吗啉，吡啶，三烷基胺等碱的存在下反应(GB1580622)。

但是按照方法(A)，当进行水解将酯基转变为羧基时，存在其中氯代乙酰基中的氯原子被其它官能基取代的付产物，导致所需化合物的产率下降，除此之外，这些付产物的性质类似于所需化合物的性质，虽然例如用重结晶进行精制，但不容易从目的产物中除去，这样很难得到高纯度的所需产品。

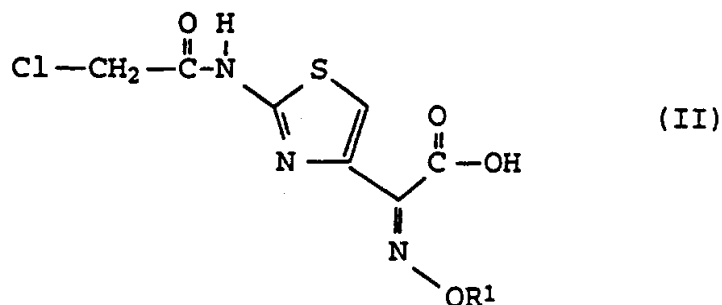
当用氢还原使酯基变成羧基时，必须有特殊的反应装置以便进行例如除去催化剂这样的麻烦的操作。

另一方面，按照方法(B)，在氯代乙酰化之前进行水解有利于抑制由于水解形成付产物，但是文献全然没有对这种反应作出详细的说明。因之本发明人进行了不间断的试验，并且发现了如下所述的问题，即大量形成付产物是由于用氯代乙酰化试剂进行反应，使转化率降低，并且很难以工业规模实施上述方法。

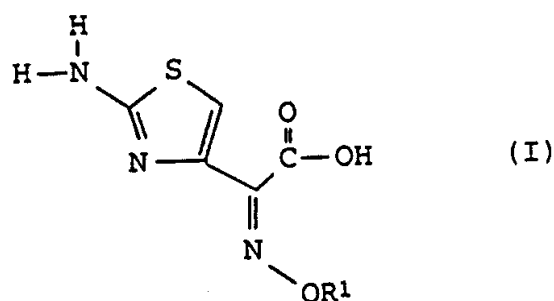
因此，本发明的目的是提供一种高转化率，高纯度地生产氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的有效的方法。

本发明人对使用氨基噻唑乙酸衍生物作为原料，不产生水解付产物的生产方法进行了致力的研究，成功地合成了氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物，同时由于使用了非碱类的酸捕获剂，使反应保持了高的转化率并能得到高纯形式的产品，上述酸捕获剂不是依靠中和反应的作用，例如这种化合物可以和酸形成络合物或者能和酸进行加成反应，从而在上述方法(B)的氯乙酰化反应中代替了起中和试剂作用的碱。

也就是说，本发明涉及生产以下式(II)表示的氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的方法：



其中 R^1 是羟基保护基, 该方法是在酸捕获剂存在下, 使下式(I)表示的氨基噻唑乙酸衍生物:



其中 R^1 是羟基保护基, 和氯乙酰化试剂反应。

在本发明中, 上述式(I)中的 R^1 是羟基保护基, 在氯乙酰化反应中所使用的保护羟基的基团不受任何特殊的限制。当 R^1 是氢原子时, 就会和氯乙酰化试剂发生付反应, 除此之外, 亚氨基很容易异构化, 因此 R^1 必须是有上述作用的氢原子以外的其它基团。

R^1 所代表的优选的羟基保护基的实例包括烷基如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 叔丁基, 正戊基和正己基; 芳烷基如苄基, 二苯甲基和三苯甲基以及链烯基如烯丙基, 乙烯基等。

能够在本发明中合适地使用的上述式(I)表示的化合物的具体实例包括:

- 25 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基乙酸;
- 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-乙氧亚氨基乙酸;
- 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-正丙氧亚氨基乙酸;
- 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-异丙氧亚氨基乙酸;
- 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-正丁氧亚氨基乙酸;
- 30 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-异丁氧亚氨基乙酸;

2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-叔丁氧亚氨基乙酸;

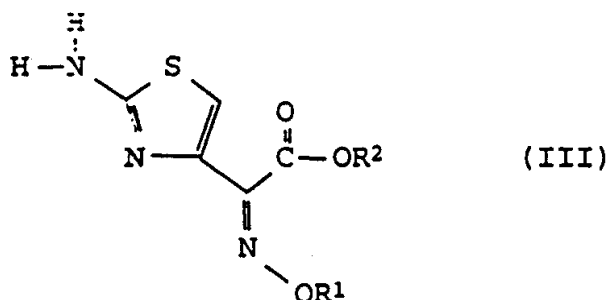
2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-苄氧亚氨基乙酸;

2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲基氧亚氨基乙酸;

其中具有 1-4 个碳原子的烷基优选用作 R^1 基团。

- 5 上述式(I)表示的化合物在理论上包括对于氧亚氨基团的顺式(Z)和反式(E)两种异构体。在本发明中这两种异构体能够同样地被使用。但是考虑到含有上述式(I)表示的化合物的药物的药效时, 希望使用顺式(Z)-异构体。

虽然对于生产上述式(I)表示的氨基噻唑乙酸衍生物没有任何特殊的限制, 但是从式(III)表示的氨基噻唑乙酸衍生物的酯来得到上述衍生物是理想
10 的, 以便以高纯度形式得到上述化合物。



其中 R^1 是羟基保护基, R^2 是羧基保护基。

在上述通式(III)表示的氨基噻唑乙酸-酯中, 作为 R^2 表示的羧基保护基可以使用在氨基酸偶联反应或类似反应中通常使用的任何羧基保护基, 没有任何
20 限制。上述基团的具体实例包括链状基团如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基和叔丁基; 芳烷基如苄基和二苯甲基, 以及环烷基如环戊基, 环己基。其中使用 1-4 个碳原子的烷基如甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基, 或芳烷基如苄基从除去保护基以后容易精制的观点看是理想的。

上述通式(III)表示的氨基噻唑乙酸衍生物的酯的实例包括:

- 25 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基乙酸甲酯,
2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基乙酸乙酯,
2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基乙酸异丙酯,
2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基乙酸叔丁酯,
2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基乙酸苄酯,
30 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基乙酸环己基酯,

- 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-乙氧亚氨基乙酸乙酯,
2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-正丙氧亚氨基乙酸乙酯,
2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-异丙氧亚氨基乙酸甲酯,
2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-正丁氧亚氨基乙酸乙酯,
5 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-异丁氧亚氨基乙酸乙酯,
2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-叔丁氧亚氨基乙酸乙酯,
2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-苄氧亚氨基乙酸乙酯, 和
2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲氧亚氨基乙酸乙酯。

根据 R^2 代表的羧基保护基的类型, 可以不受任何特殊限制地使用公知的
10 方法将氨基噻唑乙酸衍生物的酯转变为上述式(I)表示的氨基噻唑乙酸衍生物。

例如, 当 R^2 表示的羧基保护基很容易用碱等水解时, 可以采用一种在碱性水溶液中能进行水解并随后通过中和得到氨基噻唑乙酸衍生物的方法。

在这种情况下, 可以使用任何碱而不受特殊的限制, 代表性的实例包括碱
15 金属氢氧化物如氢氧化锂, 氢氧化钠和氢氧化钾; 碱金属碳酸盐如碳酸锂, 碳酸钠和碳酸钾; 碱土金属碳酸盐如碳酸镁, 碳酸钙和碱金属碳酸氢盐如碳酸氢锂, 碳酸氢钠和碳酸氢钾。其中氢氧化钠, 氢氧化钾从其良好的反应性能看是特别优选的。

当碱的用量太少时, 需要延长反应时间; 当使用太大量的碱时, 必须使用
20 大量的酸用以中和, 因此对于每摩尔上述式(III)表示的氨基噻唑乙酸衍生物的酯所需使用的碱的数量范围是 1-10 摩尔, 更优选 1-5 摩尔。

考虑到反应时间和经济方面, 水解反应所用的水的数量优选对于每 100 份重量的氨基噻唑乙酸衍生物的酯使用 50-1000 份重量的水。

水解反应可以仅仅用水作溶剂进行, 但是优选使用水和有机溶剂的混合物,
25 对于有机溶剂的种类没有特殊的限制, 具体的实例包括脂肪族烃类如戊烷, 己烷, 庚烷和三甲基戊烷, 脂环族烃类如环己烷, 卤代脂族烃如四氯化碳, 二氯甲烷和三氯乙烯; 芳香烃如苯, 甲苯和二甲苯; 醚类如乙醚, 二异丙醚, 丁基甲基醚, 四氢呋喃和 1, 4-二恶烷; 酮类如丙酮, 甲乙酮和甲基异丁基酮; 酯类如乙酸乙酯, 乙酸叔丁基酯和乙酸正丙基酯; 腈类如乙腈和丙腈, 醇类如
30 甲醇, 乙醇, 正丙醇, 异丙醇, 正丁醇, 异丁醇和叔丁醇, 酰胺如 N, N-二

甲基甲酰胺, 和 N, N-二甲基乙酰胺; 砜如二甲亚砜; 胺类如三乙胺, N, N, N', N'-四甲基亚乙基二胺和吡啶。其中优选使用能和水相容的溶剂如四氢呋喃和 1, 4-二恶烷; 酮类如丙酮和甲乙酮; 腈类如乙腈; 醇类如甲醇, 乙醇, 正丙醇, 异丙醇, 正丁醇, 异丁醇和叔丁醇。

- 5 这些溶剂可以单独使用, 也可以两种或两种以上混合使用。对所用溶剂的数量无特殊限制, 但当用量太少时不易搅拌, 当用量太多时每批的生产效率下降。因此一般对于每 100 份重式(III)表示的氨基噻唑烷乙酸衍生物的酯使用 20-10000 份重量的溶剂是理想的, 优选 50-1000 份重量。

- 对上述反应的温度无特殊限制, 但温度太低时需要较长的反应时间, 温度
10 太高时氨基噻唑乙酸衍生物会分解或异构化, 因此一般反应在 50-100 °C 范围内进行, 优选 0-80 °C。

反应可在常压, 加压或减压下进行, 反应所需时间随反应温度及溶剂类型变化。但通常反应时间 0.1-60 小时是足够的。

- 由此得到的氨基噻唑乙酸衍生物的盐用酸中和并转变成上述式(I)表示的
15 氨基噻唑乙酸衍生物。此时使用的酸的代表性实例包括无机酸如盐酸, 硝酸, 硫酸和磷酸, 以及有机酸如甲酸, 乙酸, 柠檬酸, 三氟乙酸和对甲苯磺酸, 其中盐酸和硫酸从反应后容易处理观点看是优选使用的酸。

- 用于中和反应的酸的数量应足以中和反应体系中的碱, 当用量太大时所形成的产品容易分解, 因此所加入的酸应使中和反应后反应溶液的 pH 值为 0.1-
20 6 是理想的, 优选 1-4。

对中和反应的溶剂没有特殊限制, 可以直接使用水解时的溶剂或者使用任何其它溶剂。

- 对于中和反应的温度没有特殊的限制。但是当温度太低时溶液会固化, 当温度太高时形成的产物会分解或异构化。因之通常中和反应在溶液的固化点到
25 100 °C 之间进行, 优选溶液的固化点到 50 °C 之间。

另外上述式(III)表示的氨基噻唑乙酸衍生物的酯中的 R^2 通过还原反应能很容易被除去, 可以采用通过使用还原剂通过还原反应获得氨基噻唑乙酸衍生物的方法。

- 此时对于采用的还原方法无特殊限制, 但例如可以采用使用氢气和 Pd/C
30 催化剂, 兰尼镍或氧化铂作为催化剂的还原方法。

对使用的这些还原催化剂的数量无特殊限制，但通常还原催化剂的用量为每 100 份重上述式(III)表示的氨基噻唑乙酸衍生物的酯使用 0.01-100 份重的催化剂。考虑经济等方面的因素，使用 0.1-50 份重量的还原催化剂是理想的。

只要不参与催化还原反应，上述反应可以不受限制地使用任何公知溶剂。

5 这些溶剂的实例包括脂肪族烃如戊烷，己烷，庚烷和三甲基戊烷，脂环烃如环己烷，卤代脂肪族烃如四氯化碳，氯仿，二氮甲烷和三氯乙烯；芳香烃如苯，甲苯和二甲苯；醚类如乙醚，二异丙醚，丁基甲基醚，四氢呋喃和 1，4-二恶烷；酯类如乙酸乙酯，乙酸叔丁酯和乙酸正丙酯；醇类如甲醇，乙醇，正丙醇，异丙醇，正丁醇，异丁醇和叔丁醇；酰胺类如 N，N-二甲基甲酰胺和 N，N-二甲基乙酰胺；胺类如三乙胺，N,N,N',N'-四甲基亚乙基二胺和吡啶，或者这些溶剂和水的混合溶剂。其中使用非质子溶剂如醚类例如四氢呋喃及 1，4-二恶烷，酯类如乙酸乙酯，乙酸叔丁酯和乙酸正丙酯，以及酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺和 N,N-二甲基乙酰胺是合适的，因为使用这些溶剂可以高纯度形式获得所需的产品，并且没有付反应。

15 反应温度根据催化剂，溶剂，氢气压选择，没有特殊限制。但考虑到反应速度，反应温度为 0-50 °C 是需要的。

在上述反应中，氢气压可以根据催化剂，溶剂或反应进程选择，但氢气压通常为常压到约 100kg/cm²，优选常压到约 50kg/cm²。

对于分离所得到的氨基噻唑乙酸衍生物可采用公知方法而无特殊限制。一般说来，可以举出过滤的方法，例如自然过滤，加压过滤，减压过滤或离心过滤；固-液分离法例如滗析或离心分离或使用有机溶剂的萃取方法。当通过使用催化剂的还原方法获得氨基噻唑乙酸衍生物时，采用固-液分离的方法分离催化剂，然后再从其余的组份中分离氨基噻唑乙酸衍生物，可以通过硅胶色谱法或加入不良溶剂的方法进一步分离和精制氨基噻唑乙酸衍生物，以便进一步提高其纯度。

25 通过上述方法，可以容易地制备出高纯度的上述式 I 表示的氨基噻唑乙酸衍生物。

在本发明中，公知的化合物可以不受限制地用作氨基噻唑乙酸衍生物的氯乙酰化试剂，具体的例子包括酸酐如氯代乙酸酐和无水一氯代乙酸；酰卤如氯代乙酰氯和氯代乙酰溴以及氯代乙酸，其中酰卤如氯代乙酰氯和氯代乙酰溴从

便于进行保护反应和反应速度方面看优选地被使用。

因为该反应是等当量反应，所用的氯乙酰化试剂的数量应不少于作为原料的每摩尔氨基噻唑乙酸衍生物使用 1 摩尔氯乙酰化试剂。用量过大不经济并且很难除去过量的氯乙酰化试剂，因此对于每摩尔氨基噻唑乙酸衍生物使用 1-3 5 摩尔的氯乙酰化试剂是理想的。

由于有酸捕获剂使反应进行十分顺利。反应中的酸捕获剂不是通过中和反应除去酸的化合物，而是通过和酸形成络合物的化合物(下文称为形成络合物类型的酸捕获剂)或者能够和酸进行加成反应的化合物(下文称为加成反应类型的酸捕获剂)。

10 上述式(I)表示的氨基噻唑乙酸衍生物在同一分子中有氨基和羧基，并且在溶剂中形成离子对，因此可以认为，当羧基用另外一种碱中和，在分子之间形成离子对随后加入氯乙酰化试剂之时，后者和氨基的反应就很易进行，因此一般都使用碱，但本发明人重复了这种方法发现，事实上使用碱会带来许多与期望相反的问题。

15 另一方面，当在本发明中使用酸捕获剂时，已经公知形成络合物类型的酸捕获剂通常能有效地将式(III)表示的氨基噻唑乙酸衍生物氯乙酰化，但是使用形成络合物类型的酸捕获剂将分子中有羧基的氨基噻唑乙酸衍生物中的氨基氯乙酰基化，意味着在酸捕获剂存在下氧亚胺基团的异构化反应可能被促进。另外事实上还没有人在氯乙酰化反应中使用过加成反应类型的酸捕获剂。

20 本发明人首次发现令人惊讶的效果，即使用酸捕获剂有可能以高纯度形式得到氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物，并且和使用中和试剂的常规方法比较具有更高的转化率。

本发明中使用的酸捕获剂的具体实例，属于形成络合物类型的酸捕获剂包括酰胺类如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，N,N-二乙基乙酰胺，N-25 甲基吡咯烷酮，N-乙基吡咯烷酮，4-噻啉酮，N-甲基马来酰亚胺和 N-甲基琥珀五酰亚胺，以及醚类如 12-冠-4,15-冠-5,18-冠-6,1,2-二甲氧基乙烷，二甲基二甘醇，二甲基聚乙二醇，二甲基三亚丙基二醇和聚乙二醇。

加成反应类型的酸捕获剂的实例包括氧化物如环氧乙烷，环氧丙烷，1,2-环氧丁烷，1,2-环氧戊烷，1,2-环氧己烷，1,2-环氧庚烷，1,2-环氧辛烷，1,2-30 环氧壬烷，1,2-环氧癸烷，1,2-环氧十二碳烷，1,2-环氧十四碳烷，1,2-环氧十

六碳烷, 1,2-环氧十八碳烷, 1,2-环氧环戊烷, 1,2-环氧环己烷, 1,4-环氧环己烷, 3,4-环氧-1-丁烯, 3,4-环氧环己基甲基-3,4-环氧环己烷甲酸酯, 1,2-环氧癸烯, 3-环氧乙基-7-氧杂双环[4,1,0]庚烷, 1,2-环氧-5-己烯, 1,2-环氧-7-辛烯, 外-2,3-环氧降冰片烷, 外-3,6-环氧-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酐, 1,2-环氧-3-苯氧丙烷, (2,3-环氧丙基)苯, 2,3-环氧丙基糠基醚, 2,3-环氧丙基甲基丙烯酸酯, 2,3-环氧丙基-1,4-甲氧苯基醚, N-(2,3-环氧丙基)邻苯二甲酰亚胺, 1,4-环氧-1,2,3,4-四氢萘, 3,4-环氧四氢噻吩-1,1-二氧化物, 表氯醇, 表溴醇, 表氟醇和苯乙烯氧化物; 链烯化合物如异丁烯、丁二烯, 异戊二烯; 芳香烯化合物如苯乙烯以及含氧的脂族烯类化合物如 2,3-二氢呋喃, 2,5-二氢呋喃, 4,5-二氢-2-甲基呋喃, 3,4-二氢-2H-吡喃, 5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮, 3,4-二氢-2-甲氧基-2-吡喃和 3,4-二氢-4-甲基-2H-吡喃。

在上述形成络合物类型的酸捕获剂中, 优选使用酰胺类如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, N,N-二乙基乙酰胺, N-甲基吡咯烷酮, N-乙基吡咯烷酮, 4-噻啉酮, N-甲基马来酰亚胺和 N-甲基琥珀酰亚胺, 因为它们使有可能得到所需产品, 并且维持高选择性, 使付反应较少发生。

在上述加成反应类型的酸捕获剂中, 优选使用氧化物如环氧乙烷, 环氧丙烷, 1,2-环氧丁烷, 1,2-环氧戊烷, 1,2-环氧己烷, 1,2-环氧庚烷, 1,2-环氧辛烷, 1,2-环氧壬烷, 1,2-环氧癸烷, 1,2-环氧环戊烷, 1,2-环氧环己烷, 3,4-环氧-1-丁烯, 1,2-环氧-9-癸烯, 1,2-环氧-5-己烯, 1,2-环氧-7-辛烯, 1,2-环氧-3-苯氧丙烷, 3,4-环氧丙基甲基丙烯酸酯, 表氯醇, 表溴醇, 表氟醇和苯乙烯氧化物, 以及含氧的脂族烯类化合物如 2,3-二氢呋喃, 4,5-二氢-2-甲基呋喃, 3,4-二氢-2H-吡喃, 3,4-二氢-2-甲氧基-2H-吡喃和 3,4-二氢-4-甲基-2H-吡喃, 因为它们使有可能得到所需产物, 并且维持高的选择性, 使付反应较少发生。

在本发明使用的酸捕获剂中, 使用加成反应类型的酸捕获剂, 特别是使用氧化物从工业规模观点看是十分有利的, 因为它们能溶解在有机溶剂中, 能使作为目的产物的氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物通过重结晶方法从溶剂中直接分离出来, 而不需要在分离和精制步骤中使用水, 不需要用水萃取的步骤, 而当用形成络合物类型的酸捕获剂时必须使用水萃取。

在本发明中, 使用酸捕获剂的数量没有特殊限制, 只要能看出本发明的效果。即当用量太少时, 抑制异构化反应的效果不明显, 因此一般所用的酸捕获

剂的数量相对于反应体系中形成的酸不少于 0.5 当量，优选不少于 1.0 当量。

对于酸捕获剂的上限无特殊限制，因为酸捕获剂本身至少能作为溶剂的一部分使用。

酸捕获剂能以单一类型使用，或者如果需要可以将两种或多种类型混合使用。

当酸捕获剂本身至少用作反应溶剂的一部分时，特别优选使用那些在常温下仍然是液体的酸捕获剂。在形成络合物类型的酸捕获剂情况下，具体的实例包括酰胺类如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，N,N-二乙基乙酰胺，N-甲基吡咯烷酮和 N-乙基吡咯烷酮；加成反应类型的酸捕获剂实例包括氧化物如环氧丙烷，1,2-环氧丁烷，1,2-环氧戊烷，1,2-环氧己烷，1,2-环氧庚烷，1,2-环氧辛烷，1,2-环氧壬烷，1,2-环氧癸烷，1,2-环氧环戊烷，1,2-环氧环己烷，3,4-环氧-1-丁烯，表氯醇和苯乙烯氧化物；脂族链烯化合物如异戊二烯；芳香烯类化合物如苯乙烯；以及含氧的脂族烯类化合物如 2,3-二氢呋喃，4,5-二氢-2-甲基呋喃，3,4-二氢-2H-吡喃，3,4-二氢-2-甲氧基-2H-吡喃和 3,4-二氢-4-甲基-2H-吡喃，从高产率及提高反应速率看，其中优选使用酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，N,N-二乙基乙酰胺，N-甲基吡咯烷酮，N-乙基吡咯烷酮。

当其它溶剂也用于本发明的氯乙酰化反应时，可以不受限制地使用任何公知的有机溶剂。这些溶剂的例子包括脂肪族烃如戊烷，己烷，庚烷和三甲基戊烷；脂环族烃如环己烷；卤代脂肪族烃如四氯化碳，氯仿，二氯甲烷和三氯乙烯；芳香烃如苯，甲苯和二甲苯；醚类如乙醚，二异丙醚，丁基甲基醚，四氢呋喃和 1,4-二恶烷；酮类如丙酮，甲乙酮和甲基异丁基酮；酯类如乙酸乙酯，乙酸叔丁酯和乙酸正丙酯；碳酸酯如碳酸二乙酯；腈类如乙腈和丙腈；醇类如叔丁醇和叔戊醇及二甲亚砜。

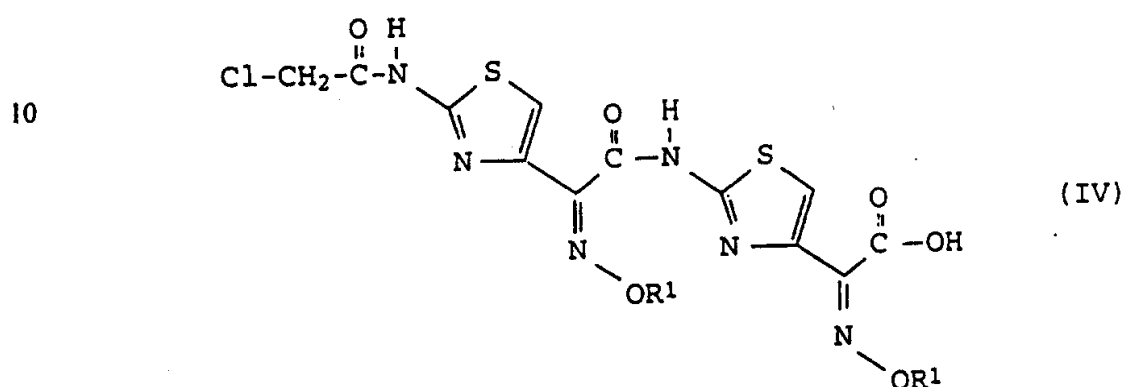
其中从抑制异构化反应观点看，优选使用醚类如四氢呋喃和 1,4-二恶烷；酮类如丙酮和甲乙酮；以及酯类如乙酸乙酯和乙酸正丙酯。

上述溶剂可以单独使用，或者两种或两种以上混合使用。

在本发明的氯乙酰化反应中，对于反应体系中以通式(I)表示的氨基噻唑乙酸衍生物物的浓度没有特殊限制，但是当浓度太高时，搅拌受到影响，另一方面当浓度太低时，每批的生产效率会降低，因此一般说来，将浓度调整到 0.1-80%

重量是理想的，优选 1-70%重量。

氯乙酰化反应的温度依赖于所用的氨基噻唑乙酸衍生物的类型，酸捕获剂的存在及类型而变化，不能武断地确定。但当温度太低时，反应速度太慢，另一方面反应温度过高时，氨基噻唑乙酸衍生物中的亚氨基会异构化，或者氨基噻唑乙酸衍生物的二聚体(下文称为二噻唑乙酸衍生物)的氯乙酰化产物(下文称为氯乙酰基二噻唑乙酸衍生物)会以付产物生成，以下式(IV)表示：



其中 R^1 是羟基保护基。

因此通常反应温度选择在反应体系的固化点到 100 °C 之间，当使用和酸能发生激烈反应的烯类化合物或氧化物作为酸捕获剂时，反应最好在 -30 °C-80 °C 完成。当使用反应性不强的酰胺或醚类时，于反应体系的固化点到 20 °C 之间进行反应是合适的。

当作为原料的氨基噻唑乙酸衍生物中含有二噻唑乙酸衍生物时，无论反应在什么温度下进行，以上述式(IV)表示的，作为杂质的氯乙酰基二噻唑乙酸衍生物都会存在于产品中，但是随着温度的提高，二噻唑乙酸衍生物会转变为氯基噻唑乙酸衍生物，因此反应温度维持在上述范围内是理想的。

上述反应在常压提高压力或减压下进行，反应所需时间随着反应温度，溶剂类型及酸捕获剂的类型变化。但是通常反应时间为 0.1-100 小时。

反应可以在不隔绝空气条件下进行，但是此种情况下反应所使用的氯乙酰化试剂容易和水反应，因此需要在装有干燥管的仪器内进行反应，或者在惰性气体如氮气或氩气气氛下进行反应。

这样就可以形成以表(II)表示的氯乙酰氨基噻唑乙酸衍生物。

在本发明中，依赖于酸捕获剂和溶剂的类型，以式(II)表示的氯乙酰氨基噻唑乙酸衍生物可以采用公知的分离方法分离并精制。

下面是有代表性的分离和精制的方法。当使用形成络合物类型的酸捕获剂
5 酰胺作为酸捕获剂时，该络合物和产品的混合物可以从反应体系中沉淀出来，因此必须仅从产品中分离出络合物。当使用能溶在水中的有机溶剂时，那么可以蒸出有机溶剂；或者不蒸出有机溶剂而和水混合，然后通过公知的固-液分离法分离沉淀出的结晶；或者加入不溶于水的有机溶剂以萃取结晶，然后蒸掉溶剂；或者根据情况加入能稍稍溶解式(II)表示的氯乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的溶
10 剂(下文称为不良溶剂)，以便分离和精制式(II)表示的氯乙酰氨基噻唑乙酸衍生物。

当使用不溶于水的有机溶剂时，有机溶剂混合于水中并除去残留的氯乙酰化试剂，络合物及酸捕获剂，因此式(II)表示的氯乙酰氨基噻唑乙酸衍生物通过
和上述萃取操作中使用的同样方法进行分离和精制。当使用有机溶剂萃取氯乙
15 酰氨基噻唑乙酸衍生物时，通常采用分步萃取的方法，但是通过反应形成的以上述式(II)表示的氯乙酰氨基噻唑乙酸衍生物稍溶于有机溶剂中，因此分批萃取法常常需要大量的有机溶剂，在这种情况下采用连续萃取法是理想的。任何公知的连续萃取法均可不受限制地被采用。具体例子包括使用固定塔如过滤塔，渗流盘塔；混和沉降塔；搅拌型塔如夏培尔塔(Scheibel tower)和米克斯科塔
20 (Mixco tower)；脉冲型塔如过滤型脉冲塔和渗流盘型脉冲塔，旋转盘柱和往复板型塔如卡尔塔(Carl-Colum)的对流萃取法。这些方法使有可能得到通常公知的降低洗涤用水及废水数量的效果，同时增加了本发明目的产品的纯度。

另一方面，当使用加成反应类型的酸捕获剂时，可以采用十分不同的分离方法。即加成反应类型的酸捕获剂和酸反应形成能溶于有机溶剂的化合物。因
25 此反应中使用不良溶剂时，产品即可以从反应体系中沉淀出来并通过固-液分离法分离。当使用不良溶剂以外的其它溶剂时，溶剂被蒸出或者加入不良溶剂以沉淀产品，然后用固-液分离法分离和精制。

如上述使用加成反应类型的酸捕获剂时，从反应到分离和精制的过程全都不使用水。因此完全不出现作为产物的氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物中的氯原
30 子被取代的付反应。除此之外，可以省略萃取步骤，制备的仪器结构小，简单

的仪器结构具有巨大的优点。

另外，在形成络合物类型的酸捕获剂中当使用醚类时，不和使用酰胺类化合物一样，络合物不从反应体系中沉淀出来，因此操作方式和使用加成反应类型的酸捕获剂时相同。但使用醚时，和使用加成反应类型的酸捕获剂时的情况一样氯化氢以不反应的形式存在。因此在游离产品时，产品必须用不良溶剂洗涤到足够的程度，以使没有氯化氢残留在产品中。

本发明中使用的不良溶剂根据上述式(I)表示的氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的种类可以不同。但是只要化合物较少溶于其中，可以不受限制地使用任何不良溶剂。

10 具体实例包括脂肪族卤代烃如二氯甲烷，氯仿和四氯化碳；脂族烃如己烷，庚烷和环己烷；芳香烃如甲苯和二甲苯；碳酸酯如碳酸二甲酯；酯类如乙酸乙酯，乙酸正丙酯，乙酸异丙酯，乙酸正丁酯，乙酸异丁酯和乙酸叔丁酯；醇类如异丙醇，叔丁醇和异戊醇；醚类如乙醚，二异丙醚；以及酮类如丙酮和甲乙酮。

15 在上述溶剂中，使用极性溶剂是理想的，例如脂族卤代烃如二氯甲烷和氯仿；碳酸酯如碳酸二甲酯；酯类如乙酸乙酯，乙酸正丙酯，乙酸异丙酯，乙酸正丁酯，乙酸异丁酯和乙酸叔丁酯；醇类如异丙醇，叔丁醇和异戊醇；醚类如乙醚和二异丙醚；以及酮类如丙酮和甲乙酮。这些溶剂可以使通过付反应产生的上述通式(IV)表示的氯代乙酰氨基二噻唑乙酸衍生物大量溶解于其中，并且
20 对于氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物的顺式异构体(Z-异构体)和反式异构体(E-异构体)的溶解度有极大的差别。

不良溶剂和不良溶剂以外的其它溶剂的混合比例不能任意确定，因为溶解度依赖于上述式(II)表示的氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物及溶剂的类型而不同；或者溶剂的溶解度依赖杂质而不同。但是一般来说混合溶剂使用不良溶剂
25 以外的其它溶剂和不良溶剂以不同的比例分别制备，测定上述式(II)表示的氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物和杂质在混合溶剂中的溶解度，并确定合适的混合比。

这些方法使有可能得到足够高纯度的氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物，为了进一步提高纯度它们还可以通过硅胶色谱法或重结晶法进一步分离和精制。

30 如上述，通过使式(I)表示的氨基噻唑乙酸衍生物和氯代乙酰化试剂反应，

可以以工业规模有利地生产氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物。

按照本发明的方法，上述式(I)表示的氨基噻唑乙酸衍生物作为原料，在酸捕获剂存在下和氯乙酰化试剂进行反应，能以高纯度形式及高的产率得到式(II)表示的氯代乙酰氨基噻唑乙酸衍生物，因此本发明具有巨大的工业优异性。

5 本发明用下述实施例具体描述，但本发明不受这些实施例的限制。在表格中，E-化合物表示原料和目的产物中的异构体，二聚体代表原料中的二噻唑乙酸衍生物及目的产品中的氯代乙酰氨基二噻唑乙酸衍生物。

(实施例 1)

10 将 60 毫升 N,N-二甲基乙酰胺装入 200ml 配有填充氯化钙的干燥管的茄形烧瓶中,并将其冷却至-15 °C,然后往其中加入 20.1g(0.1mol)2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。在液体的温度变得不高于-5 °C后,往其中滴加 13.6g(0.12mol)氯代乙酰氯,同时保持反应溶液的温度不高于 0 °C。

用作原料的 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸通过 HPLC 分析,发现其纯度为 99.00%,含有杂质,即, 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 0.09%,而二噻唑乙酸衍生物的量 15 为 0.10%。

然后在保持液体温度不高于 0 °C的同时将反应进行 3 小时。反应后,将反应溶液加入 200ml 离子交换水中,并每次用 200ml 乙酸乙酯萃取两次。将萃取液合并,每次用 100ml 离子交换水洗涤 4 次,然后减压蒸除乙酸乙酯,接着加入 100ml 己烷以过滤沉淀的晶体。

20 将得到的晶体减压干燥得到 23.6g 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。产率为 85.1%。得到的物质通过高速液相色谱(以后缩写为 HPLC)分析,发现纯度为 99.80%,含有杂质,即, 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 0.05%,而氯代乙酰基二噻唑乙酸衍生物 25 的量为 0.07%。而且,以 0.02%的量含有 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。

25 (实施例 2)

将 200 毫升乙醇加入通过将 45.9g(0.2mol) 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸乙酯悬浮于 250ml 1N 氢氧化钠水溶液中,接着在室温下搅拌 15 小时得到的溶液中。得到的反应溶液用 10%盐酸调节其 pH 至 7.0,减压蒸除乙醇。水层用乙酸乙酯洗涤,用 10%盐酸调节其 pH 至 2.8,在冰冷却下搅拌,沉淀出晶 30 体。

滤出晶体,用丙酮洗涤,从乙醇重结晶得到 22.9g(产率 57.0%)2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。得到的产物通过 HPLC 分析发现纯度为 98.20%,含有杂质,即, 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 0.23%,而二噻唑乙酸衍生物的量 5 为 0.20%。

- 5 通过用 20.1g(0.1mol) 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸,重复与实施例 1 相同的过程,得到 23.5g 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。产率为 84.7%。得到的产物通过 HPLC 分析,发现纯度为 98.60,含有杂质,即, 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 0.11%,而氯代乙酰基二噻唑乙酸衍生物 10 的量为 0.13%。

10 (实施例 3)

- 重复与实施例 2 相同的过程,但用 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸甲酯作原料得到 23.6g 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。纯度为 98.90%,含有杂质,即, 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 0.10%,而氯代乙酰基二噻唑乙酸衍生物 15 的量为 0.02%。而且,在反应过程中得到的 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸通过 HPLC 分析,发现纯度为 98.83%,含有杂质,即, 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 0.11%,而二噻唑乙酸衍生物 20 的量为 0.03%。

(实施例 4)

- 将 58.3g(0.2mol) 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸苄基酯溶于 3 升乙酸乙酯,接着加入 14.5g 10%Pd-C。将混合物在室温下于 20kg/cm² 的氢气压下 20 搅拌反应 4 小时。反应后,往反应溶液中加入 3 升甲醇,滤除催化剂。通过减压浓缩得到的残渣用 600ml 含水甲醇重结晶,以 24.2g(产率 60.1%)的量得到 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。

- 所得的产物通过 HPLC 分析,发现纯度为 97.13%,以 0.55%的量含有 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸。没有检测到二噻唑基乙酸衍生物。通过 25 用 20.1g(0.1mol) 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸,进行与实施例 1 相同的过程,得到 23.3g 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。产率为 84.1%。所得的产物通过 HPLC 分析,发现纯度为 98.24%,以 0.27% 的量含有 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸,以 0.02% 30 的量含有氯代乙酰基二噻唑衍生物。

(实施例 5 和 6)

重复与实施例 1 相同的过程,但用示于表 1 的化合物作原料,得到表 1 所示的化合物。结果示于表 1 中。

表 1					
实施例	原料	原料纯度 (HPLC)	目标产物	目标产物的 纯度	目标产物的 产率
5	2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙氧基亚氨基乙酸	99.1%含有 0.34%的 E-体和 0.12%的二聚物	2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙氧基亚氨基乙酸	99.8%含有 0.18%E-体和 0.09%二聚物	84.6%
6	2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-丁氧基亚氨基乙酸	99.3%含有 0.58%的 E-体和 0.10%的二聚物	2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-丁氧基亚氨基乙酸	98.7%含有 0.30%E-体和 0.08%二聚物	84.5%

5 (实施例 7 和 8)

重复与实施例 1 相同的过程,但用示于表 2 的化合物作氯代乙酰基化剂。结果示于表 2 中。

表 2				
实施例	氯代乙酰基化剂	目标产物	目标产物的纯度	产率
7	氯代乙酸酐	2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸	99.4%含有 0.05%的 E-体和 0.09%的二聚体	84.2%
8	氯代乙酰溴	2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸	99.0%含有 0.05%的 E-体和 0.15%的二聚物	84.9%

10 (实施例 9 至 11)

重复与实施例 1 相同的过程,但用示于表 3 的溶剂作反应溶剂,反应时间周期示于表 3 中。结果示于表 3 中。

表 3

实施例	反应溶剂	反应时间	目标产物的纯度	目标产物的产率
9	N,N-二甲基 甲酰胺	12 小时	98.1%含有 0.49%的 E-体和 0.15%的二聚物	84.1%
10	N,N-二乙基 乙酰胺	5 小时	99.8%含有 0.10%的 E-体和 0.11%的二聚物	85.0%
11	N-甲基吡咯 烷酮	12 小时	98.3%含有 0.30%E-体和 0.10%的二聚物	84.2%

(实施例 12)

将 1.74Kg(8.65mol)用于实施例 1 的同样的 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸和 5.2 升 N,N-二甲基乙酰胺在氮气氛中加入 50-升反应釜中,并冷却至-12 °C。冷却后,在 1 小时的周期慢慢滴加 1.17kg(10.35mol)氯代乙酰氯,使内温不高于-10 °C。

滴加完后,反应在不高于-8 °C的内温进行 5 小时。反应完成后,往里面加入 5 升水,通过用具有 5 个理论级数的 carlcolumn 逆流萃取装置(往复震动板式),用 20 升乙酸乙酯(萃取剂流速 4 升/小时)和 30 升水(添加速率 7 升/小时)进行液-液萃取。

将得到的乙酸乙酯溶液减压浓缩,往里面加入 8 升二氯甲烷,混合物在 0 °C 搅拌 1 小时。滤出晶体,用 4 升二氯甲烷洗涤,减压干燥得到 2.16kg 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。产率为 89.9%。

所得的产物通过 HPLC 分析,发现纯度为 99.81%,含有杂质,即, 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 0.04%。 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸的含量小于可检测的极限。

(实施例 13)

210.1g(1.04mol)与实施例 1 所用的相同 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸,300ml 四氢呋喃和 145.6g(2.51mol)环氧丙烷加入配有搅拌器和填充氯化钙的干燥管的 1-升四颈烧瓶中,并冷却至 5 °C。冷却后,在 1 小时的周期慢慢滴加 235.9g(2.09mol)氯代乙酰氯,使内温不高于 12 °C。滴加完成后,将内温升至

高达 20 °C,进行反应 20 小时。然后将温度升至 50 °C,反应进一步进行 6 小时。

反应完成后,减压蒸出 130ml 四氢呋喃。往得到的浆状溶液中加入 350ml 二氯甲烷,接着搅拌至足够的程度。抽滤分出晶体,用 170ml 二氯甲烷洗涤两次并减压干燥得到 231.9g 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。产率为 80.0%。

产物通过 HPLC 分析发现纯度为 99.74%,含有杂质,即, 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 0.02%,而氯代乙酰基二噻唑基乙酸衍生物的量 0.02%。

(实施例 14 至 16)

10 重复与实施例 13 相同的过程,但用四氢呋喃作反应溶剂,将反应规模降低至五分之一,加入示于表 4 的酸-捕集剂,加入氯代乙酰氯后在示于表 4 的反应温度和反应时间的条件下进行反应。结果示于表 4 中。

表 4

实施例	酸捕集剂和量	反应温度(°C)	反应时间(小时)	目标产物的纯度	产率
14	氧化苯乙烯 /5.0eq.	20	20	98.0%含有	75.4%
		50	7	1.00%E-体和 0.03%二聚物	
15	3,4-二氢- 2H-吡喃 /15eq.	30	30	94.8%含有	64.8%
		50	10	1.00%E-体和 0.05%二聚物	
16	1,2-环氧丁 烷	20	20	98.1%含有	78.8%
		50	6	1.38%E-体和 0.02%二聚物	

15 (实施例 17 和 18)

重复与实施例 1 相同的过程,但加入 60ml 四氢呋喃代替 60mlN,N-二甲基乙酰胺,增加氯代乙酰氯的量至 0.2mol,并加入示于表 5 中的酸-捕集剂。

表 5

实施例	酸捕集剂和量	反应温度(℃)	反应时间(小时)	目标产物的纯度	目标产物的产率
17	N,N-二甲基乙酰胺/4eq.	0	10	98.0%含有 0.33%E-体和 0.09%二聚物	83.8%
18	N,N-二甲基甲酰胺/4eq.	0	10	97.7%含有 1.00%E-体和 0.11%二聚物	81.6%

(实施例 19 和 20)

重复与实施例 13 相同的过程,但将反应规模降低至五分之一,用示于表 6 中的有机溶剂,在示于表 6 中的反应温度和反应时间的条件下进行反应,结果列于表 6。

表 6

实施例	有机溶剂的种类	反应温度(℃)	反应时间(小时)	目标产物纯度	目标产物产率
19	丙酮	5	21	98.0%含有 1.33%E-体和 0.05%二聚物	80.8%
20	乙酸乙酯	5	5	97.7%含有 1.04%E-体和 0.02%二聚物	81.6%

(实施例 21 至 28)

重复与实施例 13 相同的过程,但降低反应规模至五分之一,并用示于表 7 的氨基噻唑乙酸衍生物。结果示于表 7 中。

实施 例	原料	原料纯度 (HPLC)	目标产物	目标产物纯 度	目标 产物 产率
21	2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙氧基亚氨基乙酸	99.1%含有 0.34%E-体和 0.12%二聚物	2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙氧基亚氨基乙酸	99.7%含有 0.16%E-体和 0.03%二聚物	85.2 %
22	2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-正丙氧基亚氨基乙酸	98.5%含有 0.45%E-体和 0.10%二聚物	2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-正丙氧基亚氨基乙酸	99.2%含有 0.21%E-体和 0.03%二聚物	84.1 %
23	2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-异丙氧基亚氨基乙酸	98.0%含有 0.42%E-体和 0.11%二聚物	2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-异丙氧基亚氨基乙酸	99.0%含有 0.22%E-体和 0.04%二聚物	83.3 %
24	2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-正丁氧基亚氨基乙酸	99.3%含有 0.58%E-体和 0.10%二聚物	2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-正丁氧基亚氨基乙酸	98.5%含有 0.30%E-体和 0.04%二聚物	84.3 %
25	2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-异丁氧基亚氨基乙酸	98.0%含有 0.33%E-体和 0.09%二聚物	2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-异丁氧基亚氨基乙酸	98.1%含有 0.20%E-体和 0.02%二聚物	82.1 %
26	2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-叔丁氧基亚氨基乙酸	97.5%含有 0.11%E-体和 0.03%二聚物	2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-叔丁氧基亚氨基乙酸	98.2%含有 0.06%E-体和 0.01%二聚物	80.2 %
27	2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-苄氧基亚氨基乙酸	98.0%含有 0.21%E-体和 0.03%二聚物	2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-苄氧基亚氨基乙酸	99.0%含有 0.15%E-体和 0.01%二聚物	83.1 %
28	2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-三苯基甲氧基亚氨基乙酸	97.2%含有 0.11%E-体和 0.02%二聚物	2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-三苯基甲氧基亚氨基乙酸	98.5%含有 0.04%E-体和 0.01%二聚物	80.2 %

(实施例 29)

将 60.3g(0.3mol)与实施例 1 相同的 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸,90ml 四氢呋喃和 41.8g(0.72mol)环氧丙烷加入配有搅拌器和填充氯化钙的干燥管的 300-毫升四颈蒸馏烧瓶中,冷却至 0℃。冷却后,在 1 小时的周期,慢慢滴加 67.8g(0.6mol)氯代乙酰氯,使内温不高于 12℃。滴加完成后,将内温升高至 25℃,进行反应 16 小时。然后将温度升至 50℃,再进行反应 3 小时。反应完成后,减压下蒸出 30ml 四氢呋喃。

往所得的浆状溶液加入 100ml 异丙醇,接着在 0℃搅拌 1 小时。用小离心过滤机分离晶体,并用 100ml 异丙醇洗涤两次,减压下干燥得到 59.9g 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。产率为 71.9%。

产物通过 HPLC 分析,发现纯度为 99.63%,含有杂质,即, 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 0.01%,而氯代乙酰基二噻唑乙酸衍生物的量 0.01%。

(实施例 30)

将 60.3g(0.3mol)与实施例 1 相同的 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸,90ml 四氢呋喃和 41.8g(0.72mol)环氧丙烷加入配有搅拌器和填充氯化钙的干燥管的 300-毫升四颈蒸馏烧瓶中,冷却至 10℃。冷却后,在 2 小时的周期,慢慢滴加 67.8g(0.6mol)氯代乙酰氯,使内温为 20℃至不高于 25℃。滴加完成后,将内温升高至 25℃,进行反应 16 小时。然后将温度升至 40℃,再进行反应 2 小时。反应完成后,减压下蒸出 39ml 四氢呋喃。

往所得的浆状溶液加入 100ml 异丙醇,在减压下再进行蒸馏,直至再没有溶剂流出。蒸出溶剂的量为 49ml 四氢呋喃和 95ml 异丙醇。往所得的残余物中再加入 100ml 异丙醇,混合物在 0℃搅拌 1 小时。用小离心过滤机分离晶体,并用 100ml 异丙醇洗涤两次,减压下干燥得到 72.2g 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。产率为 86.6%。

产物通过 HPLC 分析,发现纯度为 99.46%,含有杂质,即, 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 0.02%,而氯代乙酰基二噻唑乙酸衍生物的量 0.04%。

(实施例 31)

重复与实施例 21 相同的过程,但在减压下蒸出 45ml 四氢呋喃,并用叔丁醇

代替异丙醇。

结果得到 58.8g 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。产率为 70.6%。

产物通过 HPLC 分析,发现纯度为 99.66%,含有杂质,即, 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 0.02%,而氯代乙酰基二噻唑乙酸衍生物的量 5 为 0.02%。

(实施例 32)

重复与实施例 21 相同的过程,但在减压下蒸出 27ml 四氢呋喃,并用异丁醇代替异丙醇。

10 结果得到 65.2g 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。产率为 78.3%。

产物通过 HPLC 分析,发现纯度为 99.73%,含有杂质,即, 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 0.01%,而氯代乙酰基二噻唑乙酸衍生物的量 15 为 0.02%。

(实施例 33)

重复与实施例 21 相同的过程,但在减压下蒸出 53ml 四氢呋喃,并用乙酸异丙基酯代替异丙醇。

结果得到 64.72g 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。产率为 77.6%。

20 产物通过 HPLC 分析,发现纯度为 99.58%,含有杂质,即, 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 0.01%,而氯代乙酰基二噻唑乙酸衍生物的量 25 为 0.01%。

(比较实施例 1)

将 60 毫升三乙胺装入 200ml 配有填充氯化钙的干燥管的茄形烧瓶中,并将其冷却至-5℃,然后往其中加入 20.1g(0.1mol)与实施例 1 所用的相同 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸,保持反应溶液的温度不高于 0℃,往其中滴加 13.6g(0.12mol)氯代乙酰氯。然后将混合物搅拌 1 小时。反应溶液变为煤黑色并不能再搅拌。将该焦油状物质分离并通过 HPLC 分析。反应的转化率小 30 到只有 9.4%,形成的 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸的量小到只有 7.80%。

(比较实施例 2)

将 42.0g(0.21mol)与实施例 1 相同的 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸,60ml 四氢呋喃和 39.9g(0.50mol)吡啶加入配有搅拌器和填充氯化钙的干燥管的 500-毫升四颈蒸馏烧瓶中,冷却至-5℃。冷却后,在 1 小时的周期,慢慢滴加 28.5g(0.25mol)氯代乙酰氯,使内温不高于 0℃。滴加完成后,反应在 0℃进行反应 18 小时。通过 HPLC 分析表明反应的转化为 49.6%,而形成的目标产物 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸为 42.1%。然而,同时,异构体 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸副产物的量为 3.1%。

10 将反应溶液的温度回到室温,减压下蒸出四氢呋喃。然后将混合物溶液分散到 600ml 乙酸乙酯中,并转移到 2 升的烧杯中。然后加入 200ml 离子交换水,通过分离溶液除去水溶性成分。滤出沉淀的晶体。所得的溶液用 200ml 具有 pH=1 并已被冷却至 5℃的水溶液洗涤两次。然后减压蒸出乙酸乙酯,并加入 200ml 二氯甲烷,以便通过过滤分离沉淀的晶体。

15 所得的晶体被减压干燥得到 23.3g 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。产率为 40.0%。

所得的产物通过 HPLC 分析,发现纯度为 90.1%,含有杂质,即, 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 6.9%,而氯代乙酰基二噻唑乙酸衍生物的量 0.4%。原料残留的量为 2.0%。

20 (比较实施例 3)

将 60 毫升 N,N-二甲基乙酰胺装入 100ml 茄形烧瓶中,并将其冷却至-15℃,然后加入 45.9g(0.2mol)2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸乙酯。液体温度冷却至不高于-5℃之后,保持反应溶液的温度不超过 0℃,往其中滴加 27.1g(0.24mol)氯代乙酰氯。保持反应溶液的温度不超过 0℃,将反应进行 3 小时。然后,将反应溶液加入到 200ml 离子交换水中并用 200ml 乙酸乙酯萃取两次。

萃取液用 100ml 离子交换水洗涤四次,减压蒸出乙酸乙酯,加入 100ml 己烷进行过滤。将得到的晶体减压干燥得到 48.0g 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸乙酯。产率为 78.5%。得到的产物通过 HPLC 分析发现 30 纯度为 99.87%。

将 100 毫升乙醇加入通过将 30.6g(0.1mol)上述 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸乙酯悬浮于 125ml 1N 氢氧化钠水溶液得到的溶液中,混合物在室温下搅拌 15 小时。通过用 10%盐酸将反应的 pH 被调到 7,减压蒸出乙醇。水层用乙酸乙酯洗涤后,用 10%盐酸将 pH 调为 2,在冰冷却下搅拌
5 溶液。沉淀出油状半固体产物。

过滤分离半固体产物,用丙酮洗涤,从乙醇重结晶得到 8.2g(产率 29.6%)红色固体形式的 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。

所得的产物通过 HPLC 分析,发现纯度为 81.21%,含有杂质,即, 2-(2-乙氧基乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(E)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 17.10%。通过往其中加入 30ml 乙酸乙酯和 0.95ml 离子交换水将 1.00g 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸溶解。然后往其中加入 30ml 己烷,混合物被冷却至-25 °C,通过重
10 结晶回收 0.52g 产物。

回收的产物通过 HPLC 分析,发现纯度为 83.01%,含有杂质,即, 2-(2-乙氧基乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸的量大到 16.11%。杂质不能通
15 过重结晶除去。

(比较实施例 4)

将 30.57g(0.1mol)通过比较实施例 3 的方法合成的 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸乙酯溶于 1.3 升乙醇中,接着加入通过将 28.00g(0.5mol)氢氧化钾溶于 250ml 离子交换水中得到的溶液。混合物在室温搅
20 拌 2 小时。

减压蒸出乙醇,往其中加入 250ml 水,接着用 300ml 乙酸乙酯洗涤。然后,水层用 10%盐酸调节其 pH 至 2,每次用 440ml 乙酸乙酯萃取两次。将萃取液合并,用饱和食盐溶液洗涤并干燥。然后蒸出溶剂得到 9.5g(产率 34.1%)黄色细粉状的 2-(2-氯代乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸。所得的产物通过
25 HPLC 分析,发现纯度为 80.03%,含有杂质,即, 2-(2-乙氧基乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸的量为 17.81%。通过往其中加入 30ml 乙酸乙酯和 0.95ml 离子交换水将 1.00g 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸溶解。然后往其中加入 30ml 己烷,混合物被冷却至-25 °C,通过重结晶回收 0.50g 产物。

回收的产物通过 HPLC 分析,发现纯度为 81.29%,含有杂质,即, 2-(2-乙氧基乙酰基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸的量大到 16.42%。杂质不能通
30

过重结晶除去。