

IN.-



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(16) A 1
(21)	468.333	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	29-3-1.978	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
783.123	31-3-1.977	Estados Unidos

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

(64) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE TIAZOLIDIN-AZETIDINONA CON LA CONFIGURACION D.

(71) SOLICITANTE (ES)
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 - ESTADOS UNIDOS

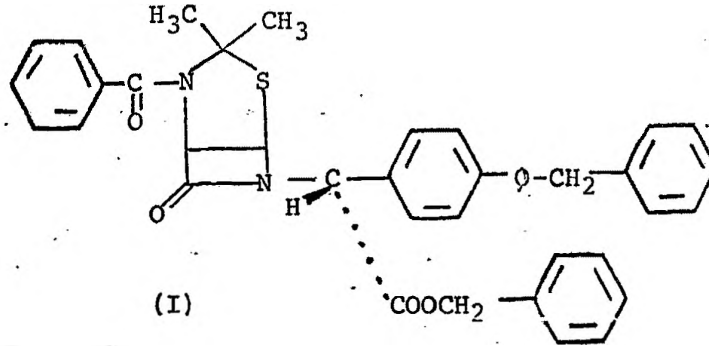
(72) INVENTOR (ES)
Lawrence Joseph McShane, de nacionalidad estadounidense, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.

(73) TITULAR (ES)
El mismo solicitante

(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

REF.: X-4883 SPAIN.

1 Esta invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación del compuesto representado por la fórmula:

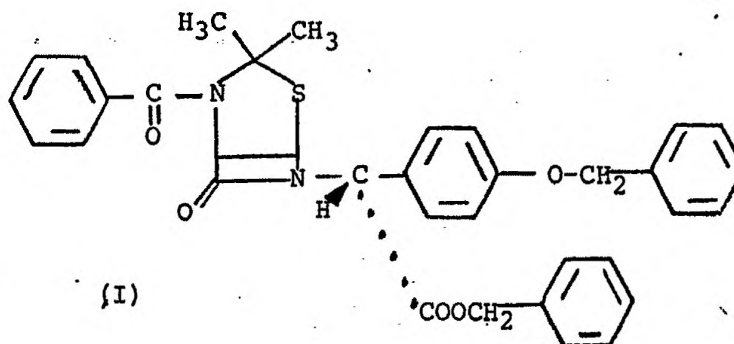


10 donde el carbono indicado está en configuración D, que consiste en disolver el compuesto de configuración L o en forma de mezcla de configuraciones D y L en piridina acuosa de la que cristaliza selectivamente el compuesto de configuración D.

15 Esta invención se refiere a un procedimiento de epimerización del centro asimétrico unido al nitrógeno del anillo de azetidina del compuesto anterior para obtener selectivamente la configuración D. El compuesto bicíclico representado por la fórmula anterior se denomina aquí por comodidad  
20 tiazolidin-azetidina. Formalmente el compuesto se denomina éster bencílico del ácido 2-benzoil-3,3-dimetil-7-oxo- $\alpha$ -(4-benciloxifenil)-4-tia-2,6-diazabicyclo(3.2.0) heptano-6-acético. El compuesto en la configuración D es útil como intermediario en el procedimiento de preparación de la sustancia  
25 antibiótica nocardicina. Durante este proceso, se produce la epimerización del material de partida conducente a una mezcla de D- y L-tiazolidin-azetidinas. Aunque los isómeros D y L pueden separarse entre sí por cristalización fraccionada, el procedimiento de esta invención permite convertir el isómero  
30 L en el isómero D y de esta forma se evita que disminuya el

rendimiento del producto final.

Esta invención proporciona un procedimiento para la preparación en la configuración D del compuesto de fórmula:



que consiste en disolver dicho compuesto en configuración L, o una mezcla de las configuraciones L y D, a una temperatura comprendida entre 20 y 30°C, en piridina a una concentración comprendida entre 50 mg/ml y 100 mg/ml; diluir dicha solución con agua en una proporción correspondiente al 10-50 % en volumen y separar dicho compuesto en la configuración D.

En las condiciones de temperatura, concentración y relaciones volumétricas de agua a piridina de este procedimiento, la D-tiazolidin-azetidinona es el menos soluble de los dos isómeros y precipita selectivamente de la mezcla de epimerización. Cuando la concentración en la piridina acuosa es demasiado alta, algo de L-tiazolidin-azetidinona coprecipita con la forma D. Análogamente, cuando el porcentaje en volumen de agua es superior al 50 %, pueden coprecipitar las formas D y L. En las condiciones del procedimiento de esta invención, sin embargo, cualquier L-tiazolidin-azetidinona presente en la mezcla de epimerización experimenta una conversión a la configuración D en presencia de la piridina básica y, debido a la menor solubilidad del isó-

15

20

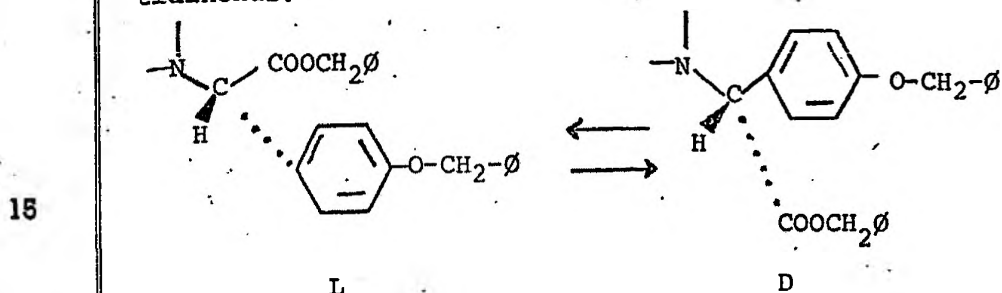
25

30

1 mero D en la piridina acuosa, precipita selectivamente mientras que la configuración L más soluble permanece en solución para continuar la epimerización.

5 Preferiblemente, el procedimiento de esta invención se lleva a cabo en piridina que contiene 15 % en volumen de agua, con una concentración de la tiazolidín-azetidionona comprendida entre 50 y 75 mg/ml.

10 El proceso de epimerización de esta invención es ilustrado en el siguiente esquema de reacción donde se utilizan las fórmulas estructurales parciales de las tiazolidín-azetidiononas.



20 Cuando la tiazolidín-azetidionona se prepara por ciclación básica de una 5 $\alpha$ -clorotiazolidinamida en la configuración D, se produce la epimerización. Por cromatografía de líquidos a alta presión se ha determinado que la relación de los productos D a L-tiazolidín-azetidionona es de 70:30 aproximadamente.

25 Durante el proceso de epimerización de esta invención, a medida que el isómero D menos soluble precipita de la mezcla, la relación de D a L se reajusta continuamente a 70:30 aproximadamente, formándose más isómero D que continúa precipitando.

30 La preparación de la tiazolidín-azetidionona es ilustrada en los siguientes esquemas de reacción. Se calienta L-cisteína con acetona y el producto, ácido 2,2-dimetiltiazo-

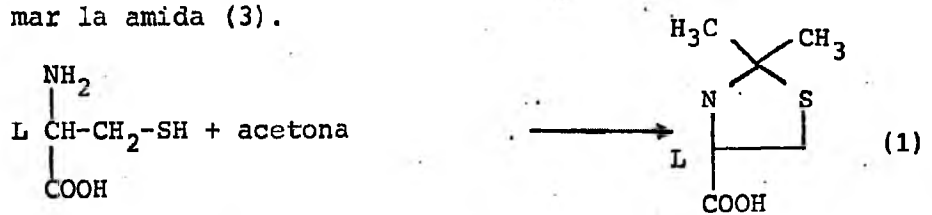
1

lidin-4-carboxílico (1), se acila con cloruro de benzoilo en presencia de un aceptor de haluro de hidrógeno para formar el ácido 2,2-dimetil-3-benzoil-tiazolidin-4-carboxílico (2). El ácido 3-benzoil-tiazolidin-4-carboxílico se convierte después en la amida (3) formada con el éster bencílico de la 4-benciloxifenilglicina. La formación de la amida se realiza convenientemente convirtiendo primero el ácido tiazolidincarboxílico en un éster activo por condensación del ácido con hidroxibenzotriazol, en presencia de un agente condensante como la dicitclohexilcarbodiimida. El éster activo del ácido tiazolidincarboxílico se utiliza después para acilar el grupo α-amino de la fenilglicina y formar la amida (3).

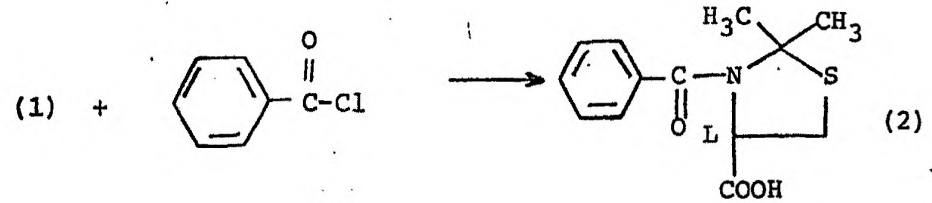
5

10

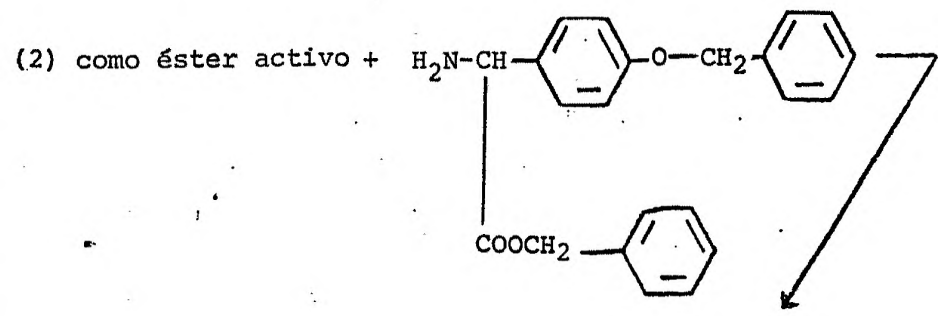
15



20



25

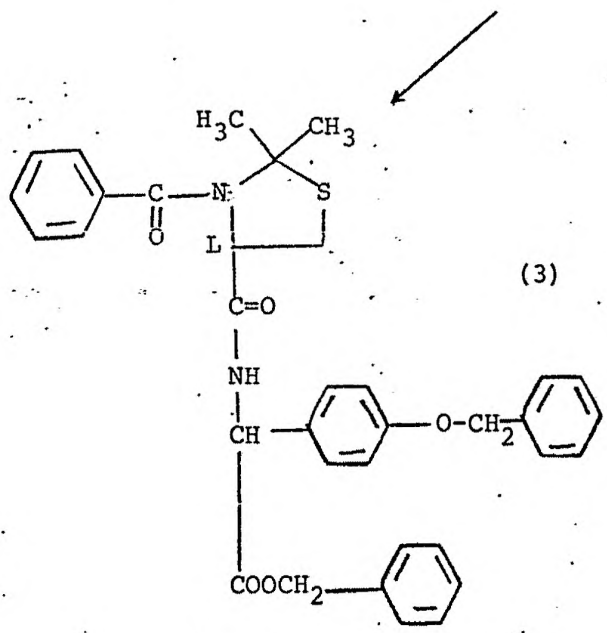


30

1

5

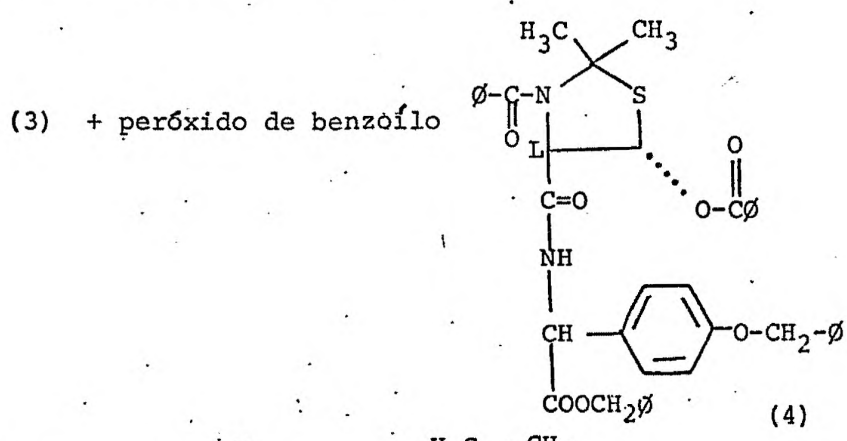
10



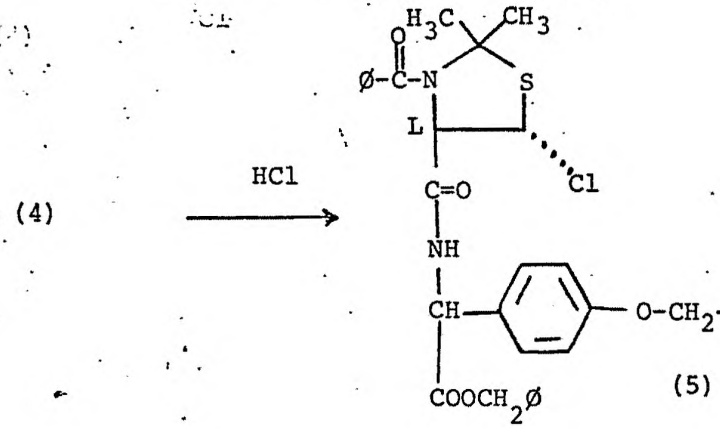
15

La tiazolidinamida (3) se convierte en la tiazolidin-azetidionona cíclica de fórmula I como se indica en el siguiente esquema de reacción:

20

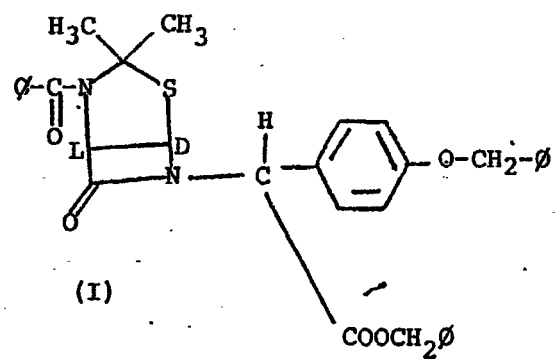
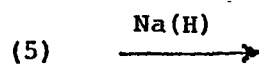


25



30

1



5

10

15

20

25

30

Como se ha indicado, la tiazolidinamida (3) se convierte primero en el derivado 5α-benzoato (4) por reacción de (3) con peróxido de benzoflo. La reacción se lleva a cabo calentando la amida en un disolvente inerte con peróxido de benzoflo. Los disolventes adecuados son los disolventes hidrocarbonados como benceno y tolueno o los disolventes clorohidrocarbonados como cloruro de metileno y cloroformo. Se emplea un exceso de peróxido de benzoflo y preferiblemente un exceso de 2 a 4 molar aproximadamente.

El 5α-benzoato (4), que puede ser purificado y separado del material de partida que no ha reaccionado por cromatografía sobre gel de sílice, se hace reaccionar después con cloruro de hidrógeno en un disolvente inerte, a una temperatura comprendida entre unos -20° y unos 5°C, para formar la correspondiente 5α-clorotiazolidinamida representada por la fórmula (5) anterior. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un hidrocarburo clorado como disolvente, tal como cloruro de metileno o cloroformo y el progreso de la reacción puede ser seguido por cromatografía en capa fina.

El compuesto 5α-clorado (5) por tratamiento en condiciones anhidras con una base fuerte, como hidruro sódico o 1,5-diazabicyclo{5.4.0}undex-5-eno (DBU) experimenta ciclación para formar la tiazolidin-azetidionona bicíclica.

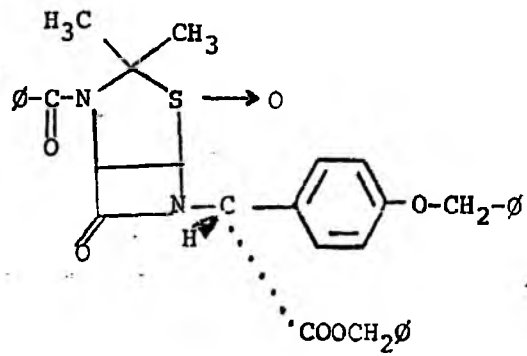
1           La ciclación se lleva a cabo a una temperatura compren-  
dida entre 0 y 30°C aproximadamente, en un disolvente inerte.  
Los disolventes adecuados son los mencionados anteriormente  
5 en relación con las reacciones anteriores, por ejemplo los  
disolventes hidrocarbonados halogenados como cloroformo,  
dimetilformamida y cloruro de metileno y tricloroetano. El  
producto de la ciclación se purifica mejor por cromatografía  
en gel de sílice. La elución con gradiente, empleando un  
10 gradiente de benceno a benceno-acetato de etilo 7:3 en vo-  
lumen constituye un sistema cromatográfico adecuado.

15           La ciclación catalizada por bases de la 5 $\alpha$ -clorotiazol-  
idín-carboxamida produce la epimerización del centro asimé-  
trico en la porción de fenilglicina de la amida. Por consi-  
guiente, cuando se emplea D-fenilglicina como material de  
partida en la preparación de la tiazolidín-azetidínona bicí-  
clica, la ciclación catalizada por bases da lugar a la epi-  
merización conducente a una mezcla de las D- y L-tiazolidín-  
azetidínonas. Aunque los isómeros D y L pueden separarse  
20 uno de otro por cristalización fraccionada, el procedimiento  
proporcionado por esta invención permite convertir el isóme-  
ro L en el isómero D preferido, evitando así la disminución  
del rendimiento del producto final.

25           Como se ha indicado anteriormente, el producto D-tiazol-  
idín-azetidínona de esta invención es útil en la síntesis  
del antibiótico nocardicina. Así, la D-tiazolidín-azetidino-  
na se hace reaccionar en un disolvente inerte, a una tempe-  
ratura de 0 a 5°C, con un agente oxidante como ácido m-clo-  
roperbenzico para formar el correspondiente sulfóxido repre-  
sentado por la fórmula:

30

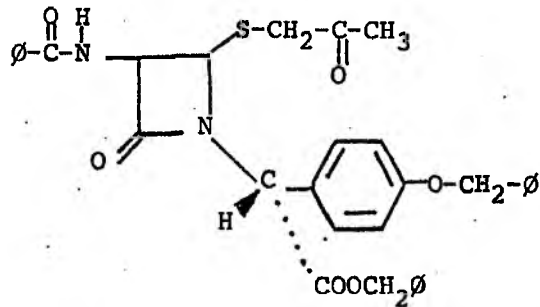
1



5

El sulfóxido se calienta después en una mezcla de dimetilacetamida y benceno a la temperatura de reflujo con ácido metanosulfónico para formar la azetidina sustituida con tiocetona representada por la fórmula:

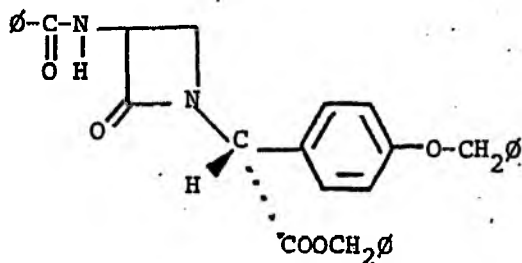
10



15

La azetidina sustituida se hace reaccionar a una temperatura de unos 0°C con cloruro de sulfurilo y la mezcla producida en la reacción se aísla y se hace reaccionar en tolueno con un exceso 3 molar de hidruro de tri(n-butyl)-estaño, en presencia de un exceso 3 molar de azo-bis-isobutironitrilo para formar la 3-benzoilaminoazetidina representada por la siguiente fórmula:

20

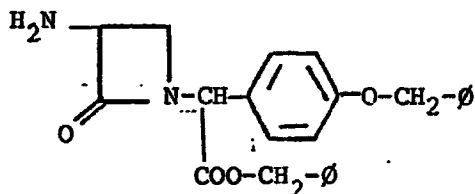


25

El éster de 3-benzoilamino-azetidina de la fórmula anterior es desacilado para formar el correspondiente éster

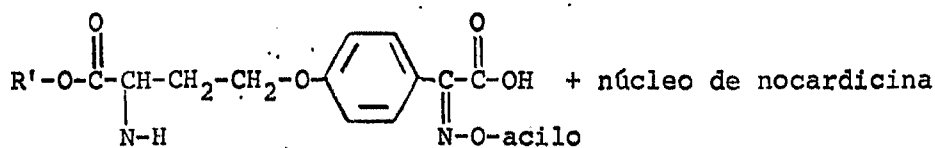
30

1 de 3-aminoazetidina como sigue. El compuesto 3-benzoilami-  
no se disuelve en cloruro de metileno seco y se agrega un  
exceso de pentacloruro de fósforo. Se añade piridina en can-  
tidades equimoleculares al  $PCl_5$  y la mezcla de reacción se  
5 agita a la temperatura ambiente durante unos 30 minutos.  
Después se enfría la mezcla de reacción a unos  $5^\circ C$  en un  
baño de hielo y se agrega un exceso de alcohol metílico se-  
co. Se agita la mezcla de reacción en frío durante unos 10  
minutos y después se diluye con agua y se deja calentar a  
10 la temperatura ambiente. El éster de 3-aminoazetidina se  
extrae de la mezcla de reacción y se aísla convenientemente  
en forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo la sal  
del ácido p-toluensulfónico o el hidrocloreuro. El éster de  
3 $\beta$ -aminoazetidina libre, representado por la siguiente  
15 fórmula, se prepara por tratamiento de la sal con una base  
débil:

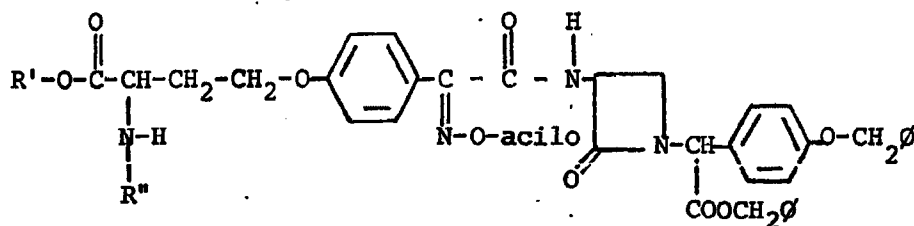


20 La 3-aminoazetidina-2-ona representada por la fórmula  
anterior es un núcleo de nocardicina esterificado y prote-  
gido en el grupo hidroxilo. El núcleo se acila con un éster  
protegido en el grupo amino de la O-aciloxima del ácido 4-  
25 (D-3-amino-3-carboxipropoxi)fenilglicólico para formar el  
precursor de la nocardicina, donde los grupos amino, hidro-  
xi, carboxi y oximino están protegidos. La acilación es ilus-  
trada en el siguiente esquema de reacción:

1



5



10

En las fórmulas anteriores, R' representa un grupo protector del ácido carboxílico que es fácilmente separable en condiciones ácidas, por ejemplo R' representa difenilmétilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo o ftalimidometilo; R'' representa un grupo protector del amino, por ejemplo el grupo t-butiloxicarbonilo y el término acilo representa acetilo, cloroacetilo o dicloroacetilo.

15

La acilación puede llevarse a cabo copulando la O-aciloxima del ácido glioxílico con el núcleo 3β-amino libre en presencia de un agente condensante como una carbodiimida o formando un anhídrido mixto de la O-aciloxima del ácido glioxílico y haciendo reaccionar el anhídrido con el núcleo 3β-amino en presencia de trietilamina.

20

El método de acilación preferido es el primero, donde la acilación del núcleo amínico se realiza con ayuda de un agente condensante. Por ejemplo, el éster del núcleo 3β-amino se hace reaccionar en un disolvente inerte, como cloruro de metileno o tetrahidrofurano, con la O-aciloxima del ácido fenilglioxílico protegido en el grupo amino y en el grupo carboxi, en presencia de una cantidad equimolecular o un pequeño exceso de una carbodiimida como la diciclohexilcarbo-

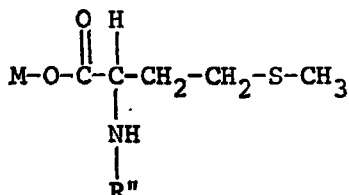
25

30

1 diimida. La mezcla de reacción se mantiene esencialmente  
anhidra para obtener los mejores resultados. La reacción  
se lleva a cabo agitando a la temperatura ambiente aproxima-  
damente. Una vez completada la reacción, se filtra la dicit-  
5 clohexilurea insoluble y el producto de acilación se recupera  
del filtrado.

El ácido fenilgloxílico esterificado y protegido en  
el grupo amino se prepara por el método siguiente. Una sal  
de D-metionina protegida en el grupo amino, de fórmula:

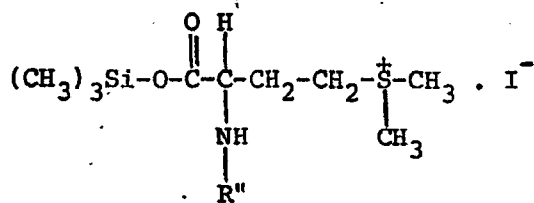
10



15

por ejemplo la sal donde M es dicitclohexilamonio y R'' es el  
definido anteriormente aquí, se convierte en el éster tri-  
metilsilílico y se alquila en el átomo de azufre con un yodu-  
ro de alquilo o con yoduro de bencilo, por ejemplo yodu-  
ro de metilo. El yoduro de alquilsulfonio de fórmula:

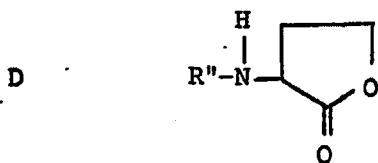
20



25

se hace reaccionar en un disolvente inerte con t-butóxido po-  
tásico para formar la D-homoserinlactona cíclica protegida  
en el grupo amino de fórmula:

30

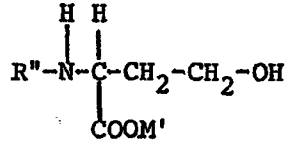


La lactona se hidroliza con un hidróxido metálico alcali-

1

lino para formar la sal de metal alcalino de la D-homoserina protegida en el grupo amino de fórmula:

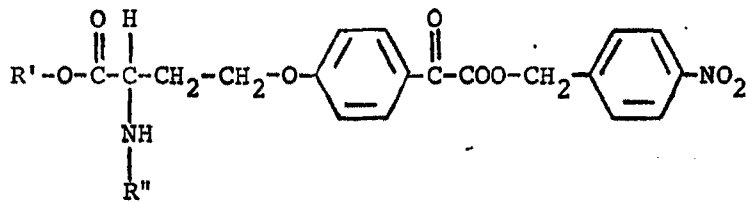
5



10

donde M' es sodio o potasio y este último compuesto se esterifica, por ejemplo con bromuro de difenilmetilo. La D-homoserina esterificada se copula después con un éster de ácido 4-hidroxifenilgloxílico, por ejemplo el éster p-nitrobencílico, en presencia de una trialquilfosfina o una triarilfosfina, preferiblemente trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, para formar el diéster protegido en el grupo amino de fórmula:

15

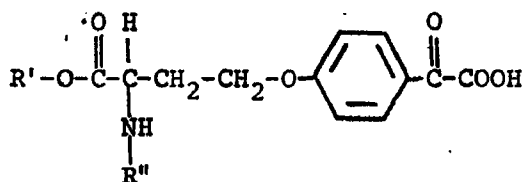


20

El grupo éster p-nitrobencílico es selectivamente desesterificado por reducción con lo que el otro grupo éster R', que está seleccionado entre los ésteres lábiles a los ácidos, permanece esencialmente intacto. Por ejemplo, el grupo éster p-nitrobencílico se separa por reducción con sulfuro sódico mientras que el grupo éster R', que es sensible a los ácidos, por ejemplo el grupo difenilmetilo, permanece inalterable en las condiciones de reducción. El producto de la desesterificación selectiva, el ácido fenilgloxílico, es representado por la fórmula:

25

30



1 El ácido fenilgloxílico de la fórmula anterior se con-  
vierte después en la oxima con hidrocioruro de hidroxilimi-  
na en una mezcla de agua y un disolvente orgánico, en pre-  
sencia de una base débil como carbonato sódico o bicarbonato  
5 sódico. La oxima se recupera de la mezcla de reacción por pro-  
cedimientos convencionales y se convierte en la O-aciloxima,  
por ejemplo el derivado acetílico, cloroacetílico o dicloro-  
acetílico, por reacción con el correspondiente cloruro de  
acilo, por ejemplo cloruro de acetilo.

10 Después de la acilación del éster del núcleo de nocard-  
dicina así descrita, el precursor de nocardicina (nocardici-  
na donde las funciones carboxi, hidroxí, amino y oxima están  
protegidas) se hace reaccionar con ácido trifluoracético pa-  
ra eliminar los grupos protectores lábiles a los ácidos ta-  
15 les como el grupo O-acilo de la oxima; el grupo éster R',  
por ejemplo el éster difenilmetílico y el grupo protector  
del amino, por ejemplo el grupo protector t-butiloxicarbonil  
amino. El producto parcialmente desbloqueado se hace reaccio-  
nar después con cloruro de aluminio para separar el grupo  
20 éster bencílico y el grupo bencílico del grupo 4-benciloxi.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar mejor el  
proceso de epimerización de esta invención.

#### EJEMPLO 1

25 Una solución de 3,3 g de una mezcla de éster bencílico  
del ácido D,L-2-benzoil-3,3-dimetil-7-oxo- $\alpha$ -(4-(benciloxi)-  
fenil)-4-tia-2,6-diazobiciclo{3.2.0}heptano-6-acético (mezcla  
50:50 en peso de D y L) en 35 ml de piridina se disuelve con  
5,25 ml de agua y se deja en reposo a la temperatura ambien-  
te durante 18 horas. Se filtra el precipitado cristalino y  
30 se lava con éter dietílico frío para dar 1,97 g del isómero

1 D. Se obtiene una segunda masa de 0,47 g del isómero D a partir del filtrado y una tercera masa de 0,43 g a partir del filtrado de la segunda masa.

5 EJEMPLO 2

A una solución de 4,1 g del éster bencílico del ácido L-2-benzoil-3,3-dimetil-7-oxo- $\alpha$ -[4-(benciloxi)fenil]-4-tia-2,6-diazabicyclo [3.2.0]heptano-6-acético en 50 ml de piridina se añaden 7,5 ml de agua. La solución se agita durante unas 8 horas a la temperatura ambiente y el precipitado cristalino del isómero D se filtra. El producto se seca para dar 2,45 g y 0,95 g adicionales precipitados del filtrado.

10

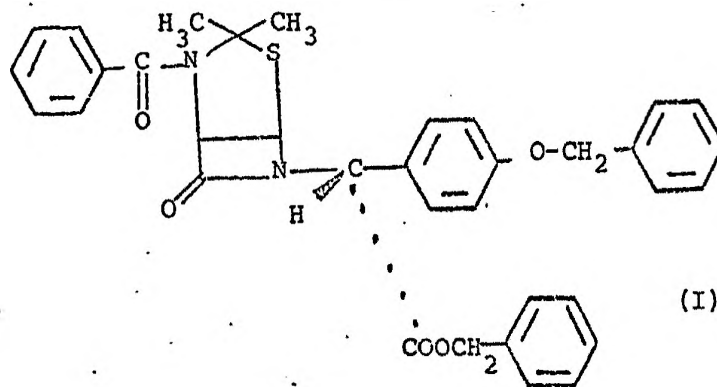
En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de tiazolidin-azetidionona con la configuración D de fórmula:

20



30

cuyo procedimiento consiste en someter a reacción de epimerización un compuesto de fórmula I con la configuración L o dicho compuesto como mezcla de las configuraciones L y

1 D por disolución en piridina, a una temperatura comprendi-  
da entre 20° y 30°C, hasta una concentración comprendida -  
entre 50 mg/ml y 100 mg/ml; disminuir selectivamente la so-  
lubilidad del compuesto de configuración D por dilución de  
5 la solución anterior con agua en una cantidad correspondien-  
te al 10-50% en solución y separar dicho compuesto de con-  
figuración D.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-  
de la solución de piridina se diluye con agua en una pro-  
10 porción correspondiente al 15 % en volumen.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o  
2, donde se disuelve en piridina el compuesto en la confi-  
guración L.

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1  
15 o 2, donde se disuelve en piridina el compuesto en forma -  
de mezcla de las configuraciones D y L.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita -  
por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO -  
20 DE TIAZOLIDIN-AZETIDINONA CON LA CONFIGURACION D.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de dieciséis pági-  
nas mecanografiadas.

Madrid, 29 de Marzo de 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30