

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(21) NUMERO	(20) A1
	467.639	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	7-3-78	

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
775.240	7-3-77	Estados Unidos

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

(64) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE 3 β -IMI-NOAZETIDIN-2-ONA.

(71) SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY.

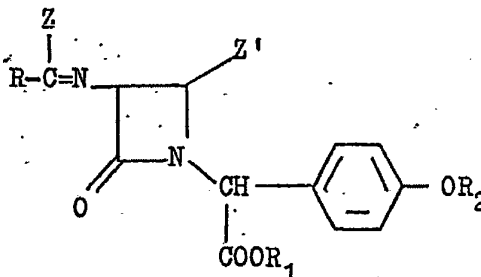
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 - EE.UU.

(72) INVENTOR (ES)
ROBIN DAVID GREY COOPER, de nacionalidad británica; GARY ALLEN KOPPEL y LAWRENCE JOSEPH McSHANE, ambos de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAR (ES)

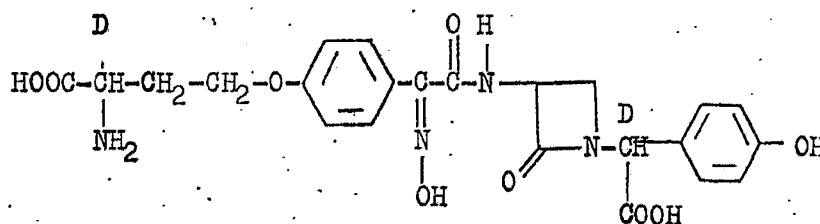
(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Esta invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de 3β-iminoazetidina-2-ona de fórmula



10 que consiste en hacer reaccionar una oxazolin-azetidina con un agente de cloración, opcionalmente seguido de calentamiento con un hidruro de organoestaño. Los nuevos compuestos son útiles intermediarios en la preparación del antibiótico FR 1923 (nocardicina).

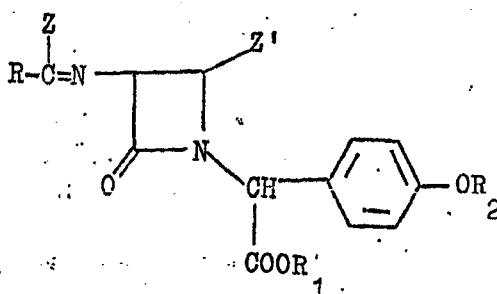
15 El antibiótico FR 1923, también denominado nocardicina, ha sido descrito anteriormente, por ejemplo en la patente belga nº 830.934 y por H. Aoki y colaboradores, 15th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstract nº 97, Septiembre 1975. La nocardicina tiene la siguiente fórmula estructural:



25 El antibiótico FR 1923 ha sido obtenido cultivando Nocardia uniformis var. Tsuyamanensis ATCC 21806, como se indica en la patente estadounidense 3.923.977, concedida el 2 de Diciembre de 1975.

30 Esta invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula

1



5

donde

(I)

R es alquilo C₁-C₃, fenilo o bencilo;

R₁ es metilo, bencilo, 4-metoxibencilo o difenilmetilo;

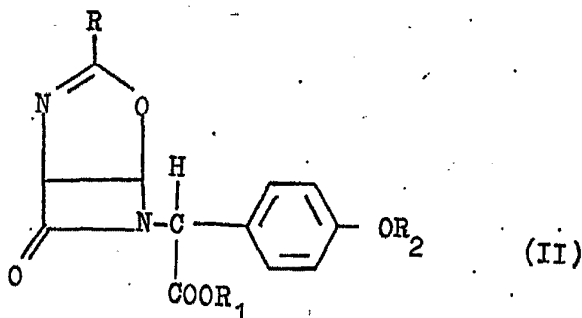
R₂ es bencilo, 4-metoxibencilo o difenilmetilo y

10

Z y Z' son ambos hidrógeno o ambos cloro;

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una oxazo-
lin-azetidina de fórmula:

15



(II)

20

donde R, R₁ y R₂ son los definidos anteriormente, con un
agente de cloración en presencia de una amina terciaria pa-
ra formar un compuesto de fórmula I donde Z y Z' son cloro
y, si se desea, calentar la dicloro-3β-iminoazetidina-2-ona
así obtenida en un disolvente inerte con un hidruro de or-
gano-estaño de fórmula:

25



(III)

30

donde R₃, R₄ y R₅ son independientemente alquilo C₁-C₄, fe-
nilo o fenilo sustituido con metilo o cloro, en presencia
de azobisisobutironitrilo, para formar la descloro-3β-imino-

1 azetidín-2-ona de fórmula I donde Z y Z' son hidrógeno.

Los nuevos compuestos de fórmula I, que son intermedia-
rios útiles en la preparación de la nocardicina, son diclo-
ro- y descloro-azetidín-2-onas. Son ejemplos de compuestos
5 representados por la fórmula I anterior los siguientes:

1-[α -(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-3 β -benciliden-
aminoazetidín-2-ona,

1-[α -(difenilmetoxicarbonil)-4-difenilmetoxibencil]-3 β -ben-
cilidenaminoazetidín-2-ona,

10 1-[α -(metoxicarbonil)-4-benciloxibencil]-3 β -etilidenamino-
azetidín-2-ona,

1-[α -(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-3 β -fenetiliden-
aminoazetidín-2-ona,

15 1-[α -(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-3 β -(α -cloroben-
cilidenamino)-4 α -cloroazetidín-2-ona y

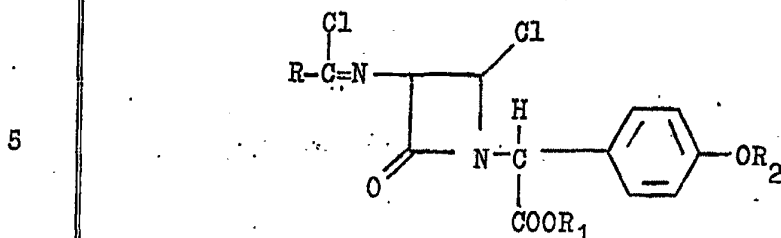
1-[α -(difenilmetoxicarbonil)-4-difenilmetoxibencil]-3 β -(α -
clorobencilidenamino)-4 α -cloroazetidín-2-ona.

Los compuestos preferidos de fórmula I son los que se
encuentran en la configuración D. Otro grupo preferido es el
20 representado cuando R es fenilo y R₁ y R₂ son bencilo o di-
fenilmetilo. Un intermediario especialmente preferido de
fórmula I es el representado cuando R es fenilo y R₁ y R₂
son ambos bencilo.

25 En el procedimiento de esta invención, la oxazolin-
azetidínona de fórmula II se hace reaccionar con un cloru-
ro de fósforo o antimonio para formar el compuesto diclo-
rado, una 1-[α -(benciloxicarbonil, metoxicarbonil, 4-metoxi-
benciloxicarbonil o difenilmetoxicarbonil)-4-benciloxi,
4-metoxibenciloxi o difenilmetoxibencil]-3 β -(α -cloroimino)-

30

1 4α-cloroazetidín-2-ona representada por la fórmula I donde
Z y Z' son cloro:



10 La cloración se realiza en condiciones anhidras con
pentacloruro de fósforo o tricloruro de fósforo en un disol-
vente inerte. También puede utilizarse tricloruro o penta-
cloruro de antimonio como agente de cloración; sin embargo
se prefiere el pentacloruro de fósforo. La cloración puede
realizarse a una temperatura comprendida entre -10°C y 45°C
y preferiblemente a temperaturas ambiente de 20 a 25°C.

15 Los "disolventes inertes" son disolventes no reacti-
vos en las condiciones de cloración del proceso, por ejem-
plo los hidrocarburos clorados como cloroformo, cloruro de
metileno, dicloroetano y tricloroetano son disolventes iner-
tes adecuados.

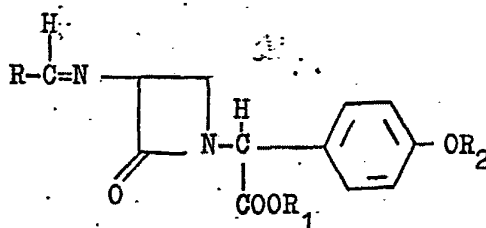
20 La reacción se lleva a cabo en presencia de una amina
orgánica terciaria que sirve como aceptor de cloruro de hi-
drógeno. Pueden emplearse aminas terciarias como piridina,
piridinas metiladas, quinolina o alquilaminas terciarias,
por ejemplo trietilamina. Se prefiere la piridina.

25 El cloruro de fósforo o antimonio se emplea en exceso,
por ejemplo un exceso entre 0,1 y 2 moles por mol de oxazo-
lin-azetidínona. La amina terciaria, por ejemplo la piridi-
na preferida, se emplea en cantidades equimoleculares con
respecto al cloruro de fósforo o antimonio.

30 La reacción se lleva a cabo agregando el cloruro a

1 una solución de la oxazolin-azetidionona en un disolvente
inerte. Se agrega la amina terciaria y la mezcla de reacción
se agita mediante un agitador rotatorio o sacudiendo hasta
que la reacción es completa. El producto diclorado se recu-
5 pera diluyendo la mezcla de reacción con agua o salmuera
por debajo de la temperatura ambiente y preferiblemente a
0-5°C y separando la capa orgánica que contiene el producto.
La capa orgánica se lava, se seca y se evapora para dar el
producto diclorado como residuo.

10 La 3β-(α-cloroimino)-4α-cloroazetidionona producida
en la cloración se somete a reducción con un hidruro de or-
ganoestaño en condiciones de reducción por radicales libres,
iniciados con azobisisobutironitrilo. La reducción produce
la sustitución de los átomos de cloro por átomos de hidróge-
15 no para formar el producto de reducción descloroazetidionona,
una 1-[α-(metil, bencil, 4-metoxibencil o difenilmetoxi-
carbonil)-4-benciloxi, 4-metoxibenciloxi o difenilmetoxi-
bencil]-3β-benciliden(o alquiliden)aminoazetidionona, re-
presentada por la fórmula I donde Z y Z' son hidrógeno.



25 La reducción se lleva a cabo en un disolvente inerte
en condiciones esencialmente anhidras. Los hidrocarburos
aromáticos disolventes como benceno, tolueno y los xilenos
constituyen un medio adecuado para la reacción. El tolueno
es un disolvente preferido.

30 Los hidruros de organoestaño que pueden emplearse en

1 el procedimiento son los representados por la siguiente fórmula:



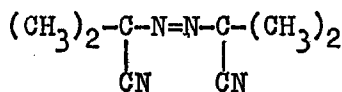
5 donde R_3 , R_4 y R_5 son independientemente alquilo C_1-C_4 , fenilo o fenilo sustituido con metilo o cloro.

10 Son ejemplos de estos hidruros de estaño los hidruros de trialquilestaño como hidruro de tri(n-butil)estaño, hidruro de tri(n-propil)estaño, hidruro de trimetilestaño e hidruro de trietilestaño; los hidruros de triarilestaño como hidruro de trifenilestaño e hidruro de tri(p-tolil)estaño y los hidruros de alquil mixto y alquil mixto-aril-estaño como hidruro de di(n-butil)fenilestaño, hidruro de dimetiletaño e hidruro de difenilmetilestaño.

15 Un hidruro de estaño preferido es el hidruro de tri(n-butil)estaño.

20 El hidruro de organoestaño se emplea en una relación molar de 2:1, es decir, 2 moles de hidruro de organoestaño por mol de β -(α -cloroimino)-4 α -cloroazetidín-2-ona. Puede utilizarse un ligero exceso del hidruro de estaño sin efecto perjudicial sobre el producto de reacción y puede emplearse cuando hay presentes cantidades traza de agua.

25 El azobisisobutironitrilo, formalmente denominado 2,2'-azo-bis(2-metilpropionitrilo) y representado por la siguiente fórmula estructural:



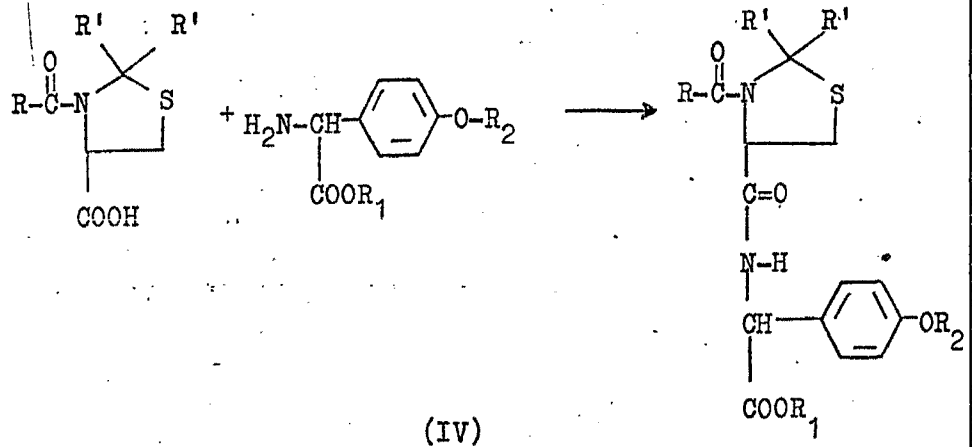
30 se emplea en la reducción en cantidades equimoleculares con respecto al hidruro de estaño.

1 La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 65 y 85°C y preferiblemente a 70°C.

5 La reacción se efectúa agregando el hidruro de organoestaño y el azobisisobutironitrilo a una solución de la 3β-(α-clorobencilidenamino) ó 3β-(α-cloroalquilidenamino)-4α-cloroazetidín-2-ona en el hidrocarburo aromático seco, por ejemplo tolueno, a la temperatura ambiente o en sus proximidades. Se prefieren los disolventes recién destilados.

10 Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura comprendida entre 65 y 85°C con agitación. Durante la reacción es preferible excluir la humedad atmosférica manteniendo la mezcla en atmósfera de nitrógeno. El curso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina. Cuando la reacción es completa, la
15 mezcla se diluye con un disolvente orgánico no miscible con agua como acetato de etilo y se lava con una base diluída y agua, se seca y se evapora para dar la 3β-bencilidenaminoazetidín-2-ona o alquilidenaminoazetidín-2-ona. El producto
20 puede obtenerse en forma cristalina de un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno o benceno, al enfriar.

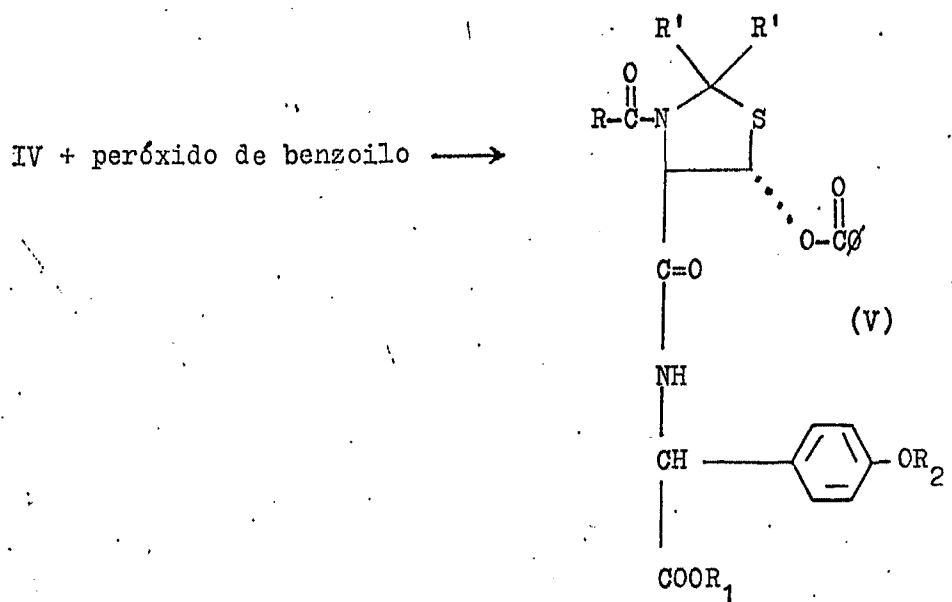
25 La oxazolin-azetidínona de partida para el procedimiento de esta invención se prepara como sigue. Se calienta un exceso de acetona o de dietilcetona con L-cisteína a la temperatura de reflujo para formar el ácido 2,2-dialquil-3-aciltiazolidín-4-carboxílico en la configuración L. Este compuesto se hace reaccionar con un éster de una D-fenilglicina protegida en el grupo 4-hidroxí para obtener la correspondiente amida, como indica el siguiente esquema de
30 reacción:

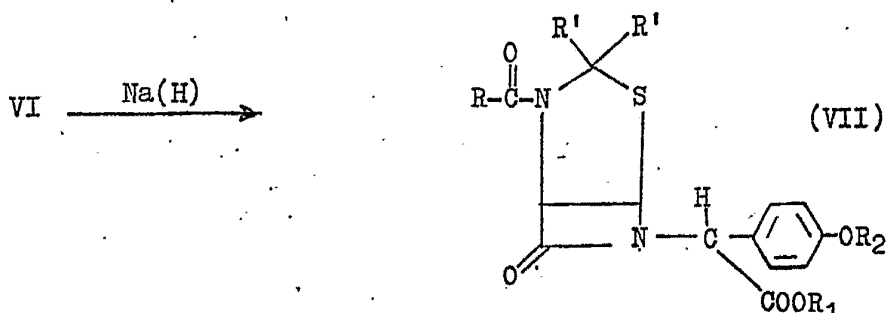
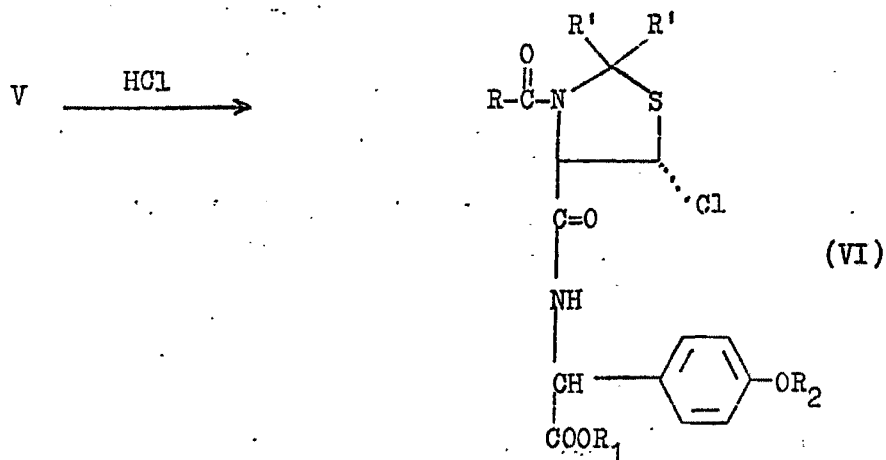


En las fórmulas anteriores, R, R₁, R₂ y R' tienen los significados definidos anteriormente.

La preparación de la amida IV se realiza haciendo reaccionar el éster activo del ácido tiazolidin-4-carboxílico formado con 1-hidroxibenzotriazol con la fenilglicina esterificada y protegida en el grupo hidroxilo, en presencia de dicitclohexilcarbodiimida.

La tiazolidinamida IV se convierte en la tiazolidinazetidionona cíclica representada por la fórmula VII como se indica en el siguiente esquema:





20

Como se indica en el esquema de reacción anterior, la tiazolidinamida se convierte primero en el derivado V 5α-benzoato por reacción de IV con peróxido de benzoilo. La reacción se efectúa calentando la amida en un disolvente inerte con peróxido de benzoilo. Los disolventes adecuados son los disolventes hidrocarbonados como benceno y tolueno o los hidrocarburos clorados como cloruro de metileno y cloroformo. Se emplea un exceso de peróxido de benzoilo y preferiblemente un exceso de 2 a 4 molar.

25

30

El 5α-benzoato V, que puede ser purificado y separado del material de partida sin reaccionar por cromatografía en gel de sílice, se hace reaccionar después con cloruro de hidrógeno en un disolvente inerte, a una temperatura comprendida entre -20° y 0°C , para formar la correspondiente 5α-clorotiazolidinamida representada por la fórmula VI ante-

1 rior. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un di
solvente hidrocarbonado clorado como cloruro de metileno o
cloroformo y el progreso de la reacción puede ser seguido
por cromatografía en capa fina.

5 El compuesto 5 α -clorado VI, por tratamiento en condi-
ciones anhidras con una base fuerte como hidruro sódico o
1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU), experimenta cicla
ción para formar la tiazolidin-azetidinona bicíclica repre-
sentada por la fórmula VII.

10 La ciclación para formar el compuesto VII se realiza
a una temperatura comprendida entre unos 0 y 30°C en un di-
solvente inerte. Los disolventes adecuados incluyen los men
cionados anteriormente en relación con las reacciones ante-
riores, por ejemplo los hidrocarburos halogenados como clo
15 roformo, cloruro de metileno y tricloroetano. La mejor for-
ma de purificar el producto VII de la ciclación para uso en
este procedimiento es por cromatografía en gel de sílice.
La elución con gradiente, empleando un gradiente de benceno
a benceno/acetato de etilo 7:3 en volumen, constituye un
20 sistema cromatográfico adecuado para la purificación del
compuesto de fórmula VII.

25 Durante la preparación de la tiazolidin-azetidinona
antes descrita, puede producirse la epimerización en la
reacción de ciclación de VI para formar la tiazolidin-aze-
tidinona bicíclica de fórmula VII. Por ejemplo, la 2,2-dial-
30 quil-3-acil-5-clorotiazolidin-4-carboxamida VI preparada con
D-fenilglicina tiene la configuración D. La ciclación de VI
a VII va acompañada de epimerización en el centro asimétrico
resultante en la preparación de VII como mezcla de isóme-
ros D y L. El isómero D deseado puede separarse del isóme-

1 ro I por cristalización fraccionada. Por ejemplo, al en-
friar y dejar en reposo una solución de la mezcla de isóme-
ros en acetato de etilo se depositan primero cristales del
isómero D: menos soluble y por dilución del filtrado con
5 éter de petróleo se obtiene un precipitado cristalino del
isómero I.

Alternativamente, el isómero I puede convertirse en
el isómero D deseado disolviendo la mezcla en piridina a una
concentración comprendida entre 50 mg/ml y 100 mg/ml y a una
10 temperatura comprendida entre 20 y 30°C y diluyendo la solu-
ción con agua en una proporción correspondiente al 10-50 %
en volumen. Preferiblemente, el proceso se lleva a cabo en
piridina conteniendo 15 % en volumen de agua y a una concen-
tración de tiazolidin-azetidionona comprendida entre 50 mg/ml
15 y 75 mg/ml. Bajo estas condiciones, la D-tiazolidin-azetidi-
nona es el menos soluble de los dos isómeros y precipita se-
lectivamente de la mezcla.

La relación de D a L-tiazolidin-azetidionona en el pro-
ducto ha sido determinada por cromatografía de líquidos a
20 alta presión y es alrededor de 70:30. A medida que precipi-
ta el isómero D de la solución, se produce la epimerización
y el isómero I se convierte en la configuración D para man-
tener la relación 70:30. Esto proporciona más isómero D que
continúa precipitando.

25 La tiazolidin-azetidionona se hace reaccionar con ace-
tato mercúrico en una mezcla acuosa de un disolvente orgá-
nico miscible con agua, a una temperatura comprendida entre
25 y 100°C, para formar la oxazolin-azetidionona representada
por la fórmula II. Una relación adecuada de sustancias reac-
30 cionantes es entre 1 y 4 moles de acetato mercúrico por mol

1 de tiazolidin-azetidionona, aunque pueden utilizarse cantidades en exceso de acetato mercúrico. Preferiblemente se emplean dos moles de acetato mercúrico por mol de material de partida.

5 Los disolventes orgánicos miscibles con agua que pueden utilizarse son los éteres como tetrahidrofurano, dioxano y el éter dimetílico de etilenglicol; los alcoholes inferiores como metanol y etanol y los nitrilos como acetonitrilo. La cantidad de agua en solución con el disolvente orgánico no es crítica y en general una cantidad adecuada es
10 entre 10 y 60 % en volumen de agua. El disolvente acuoso preferido es el tetrahidrofurano acuoso conteniendo entre 10 y 60 % de agua.

15 La reacción puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente o calentando a la temperatura del baño de vapor.

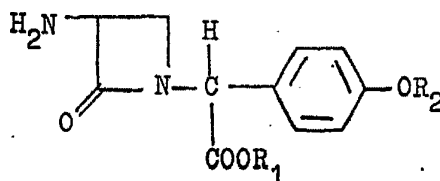
Es preferible obtener la oxazolin-azetidionona relativamente exenta de contaminantes antes de su uso como material de partida en la preparación de los compuestos de fórmula I. Por consiguiente, después de la reacción, se filtra
20 la mezcla de reacción para separar la materia insoluble y el filtrado se extrae con un disolvente orgánico no miscible con agua. Son extrayentes adecuados los disolventes como acetato de etilo, acetato de amilo, cloroformo o cloruro de metileno. El extracto se lava, se seca y evapora para dar la
25 oxazolin-azetidionona como residuo adecuado para nuevo uso. Alternativamente, el producto puede obtenerse en forma cristalina por cristalización en un disolvente adecuado como éter dietílico.

30 La oxazolin-azetidionona formada como producto en la reacción antes descrita está representada por la fórmula II

1 anterior y es formalmente denominada éster metílico, bencí-
lico, 4-metoxibencílico o difenilmetílico del ácido 7-oxo-3-
alquil(fenil o bencil)- α -[(4-benciloxi, p-metoxibenciloxi o
5 difenilmetiloxi)fenil]-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-
en-6-acético.

Como se ha indicado antes, los compuestos de fórmula I
son intermediarios útiles en la preparación de la nocardici-
na.

10 Así, la 3 β -iminoazetidín-2-ona, fórmula I donde Z y Z'
son hidrógeno, puede convertirse en condiciones ácidas en la
3 β -aminoazetidín-2-ona, núcleo de nocardicina, representada
por la fórmula VIII:



20 La 3 β -bencilidenaminoazetidín-2-ona ó 3 β -alquiliden-
aminoazetidín-2-ona (I, Z=Z'=H) empleada en la eliminación
con ácido del grupo benzal o alquilideno puede ser un mate-
rial cristalino purificado o un material crudo. La 3 β -amino-
azetidínona VIII se obtiene como sal formada con el ácido
empleado.

25 Los ácidos que pueden utilizarse son los ácidos mine-
rales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fos-
fórico y los ácidos sulfónicos orgánicos como ácidos alquil-
sulfónicos inferiores, por ejemplo ácido metanosulfónico,
ácido etanosulfónico y ácido propanosulfónico; los ácidos
30 sulfónicos aromáticos como ácido bencenosulfónico, los áci-
dos toluensulfónicos y el ácido α - o β -naftilensulfónico.

1 Los ácidos preferidos son el ácido clorhídrico y el ácido p-toluensulfónico.

5 Para llevar a cabo la reacción, la 3 β -iminoazetidín-2-ona se disuelve en un disolvente orgánico no miscible con agua tal como un éster, por ejemplo acetato de etilo o acetato de amilo; un hidrocarburo clorado, por ejemplo cloruro de metileno o tricloroetano; y la solución se sacude con un exceso de ácido clorhídrico, v.g. ácido clorhídrico 1 N. Se separa la fase orgánica, se seca y evapora a sequedad para 10 dar el hidrocioruro de 3 β -aminoazetidín-2-ona (VIII). El producto puede ser purificado por trituración con éter de petróleo o por recristalización.

15 Alternativamente, puede separarse el grupo benzal o alquilideno para formar la 3 β -aminoazetidín-2-ona de la siguiente forma. El producto crudo de la reducción con hidru- ro de estaño se disuelve en éter dietílico y la solución se enfría a 0-5°C en una mezcla de hielo y agua. Se hace bor- botear cloruro de hidrógeno a través de la solución fría con 20 agitación. Después se deja calentar la solución a la tempe- ratura ambiente mientras se continúa agitando. Se evapora la solución a sequedad a vacío y el residuo de hidrocioruro de 3 β -aminoazetidínona se purifica por trituración con éter die- tílico o éter de petróleo.

25 Preferiblemente la 3 β -iminoazetidín-2-ona cruda se con- vierte en el producto VIII con ácido p-toluensulfónico. Por ejemplo, la 3 β -iminoazetidín-2-ona se disuelve en acetato de etilo o en otro disolvente adecuado y se agrega a la solu- ción un ligero exceso de monohidrato del ácido p-toluensul- fónico. El grupo benzal se separa rápidamente como indica la 30 desaparición de la imina por cromatografía en capa fina

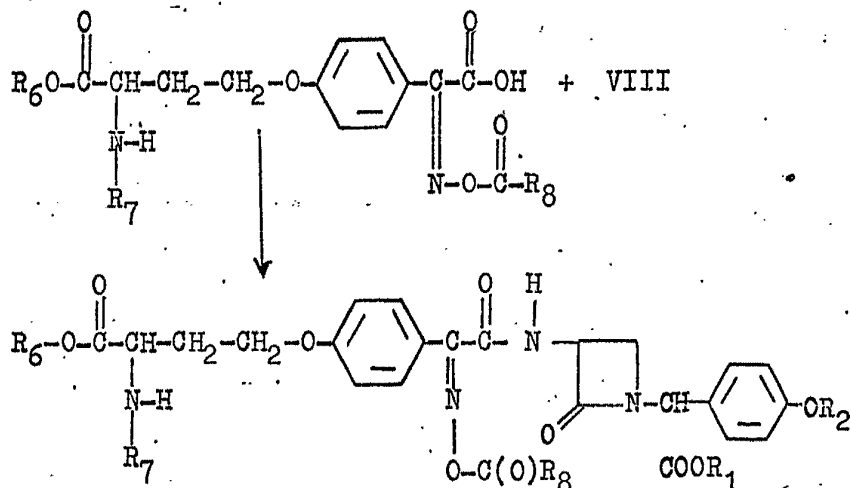
1 (gel de sílice, benceno/acetato de etilo 7:3). Al dejar en
reposo o enfriar precipita la sal de ácido p-toluensulfóni-
co de la 3 β -aminoazetidín-2-ona en forma cristalina.

5 Las sales de 3 β -aminoazetidín-2-ona se convierten rá-
pidamente en el compuesto 3 β -amino (VIII) como amina libre,
como sigue. La sal se disuelve en un disolvente no miscible
con agua adecuado, por ejemplo acetato de etilo y la solu-
ción se sacude fuertemente con una solución acuosa de una
base como bicarbonato sódico o potásico o carbonato sódico
10 o potásico. Se separa la capa orgánica, se seca y se evapo-
ra para dar como residuo la amina libre (VIII). La 3 β -amino-
azetidín-2-ona obtenida es generalmente de calidad suficien-
te para uso en la preparación de la nocardicina. Si fuera
necesario purificar más el producto VIII, puede realizarse
15 por cromatografía en gel de sílice.

El éster de 3 β -aminoazetidín-2-ona representado por
la fórmula VIII presenta un centro de asimetría en el carbo-
no α unido al átomo de nitrógeno del anillo de azetidina.
Se prefiere el compuesto en la configuración D. Por consi-
20 guiente, se prefiere la 3 β -iminoazetidín-2-ona representa-
da por la fórmula I ($Z = Z' = H$) en la configuración D. Los
compuestos se obtienen empleando el isómero D de la oxazo-
lin-azetidínona de partida.

25 El núcleo de nocardicina esterificado y protegido en
el grupo hidroxilo, VIII, se acila con un éster protegido en
el grupo amino de la O-aciloxima del ácido 4-(D-3-amino-3-
carboxipropoxi)fenilglioxílico para formar la nocardicina
protegida en el grupo amino, carboxi e hidroxilo, como ilus-
tra el siguiente esquema de reacción:

30



15

R_6 representa un grupo protector del ácido carboxílico que es fácilmente escindible en condiciones ácidas, por ejemplo difenilmetilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo o ftalimidometilo; R_7 representa un grupo protector del amino, por ejemplo un grupo t-butiloxicarbonilo; R_1 y R_2 tienen los significados definidos anteriormente y R_8 es acetilo, cloroacetilo o dicloroacetilo.

20

La acilación antes descrita para formar el precursor del FR 1923 puede llevarse a cabo copulando la O-aciloxima del ácido glioxílico con el compuesto del núcleo β -amino libre VIII, en presencia de un agente condensante como una carbodiimida o por formación de un anhídrido mixto del ácido y reacción del anhídrido con el núcleo β -amino en presencia de trietilamina.

25

El método de acilación preferido es el primero, donde el ácido se condensa con el núcleo de amina mediante un agente condensante. Por ejemplo, el éster VIII del núcleo β -amino se hace reaccionar en un disolvente inerte, como cloruro de metileno o tetrahidrofurano, con la O-acetiloxima del ácido fenilglioxílico protegido en el grupo amino y pro-

30

1 tegido en el grupo carboxi, en presencia de una cantidad
equimolecular o de un pequeño exceso de una carbodiimida co-
mo dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla de reacción se mantie-
ne esencialmente anhidra para obtener los mejores resulta-
5 dos. La reacción se lleva a cabo agitando a la temperatura
ambiente aproximadamente. Una vez completada la reacción,
se filtra la dicitclohexilurea insoluble y la nocardicina
protegida se recupera del filtrado.

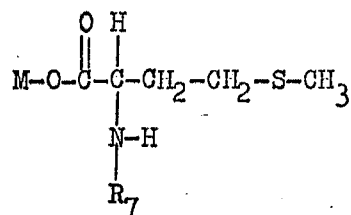
10 La nocardicina protegida se desbloquea para formar
nocardicina. Por ejemplo, la nocardicina protegida de la fór-
mula anterior donde R_1 y R_2 son bencilo, R_6 es difenilmeti-
lo, R_7 es el grupo protector del amino t-butiloxicarbonilo
(BOC) y R_8 es acetilo, se hace reaccionar primero con ácido
trifluoracético a la temperatura ambiente aproximadamente
15 para separar el grupo éster difenilmetílico R_6 , el grupo
BOC R_7 y el grupo O-acetilo de la oxima. Después se separan
los grupos bencilo R_1 y R_2 por tratamiento de la molécula
parcialmente desbloqueada con cloruro de aluminio en un di-
solvente inerte que contiene anisol.

20 Alternativamente, la acilación puede realizarse con
un anhídrido mixto del ácido fenilglicólico. Los anhídridos
mixtos adecuados pueden prepararse con cloroformiato de me-
tilo o cloroformiato de isobutilo. La acilación del éster
del núcleo amino VIII se realiza a 5-25°C agitando en un di-
solvente adecuado como cloruro de metileno o tetrahidrofura-
25 no, en presencia de una amina terciaria, preferiblemente
triethylamina. La reacción se lleva a cabo en condiciones
esencialmente anhidras.

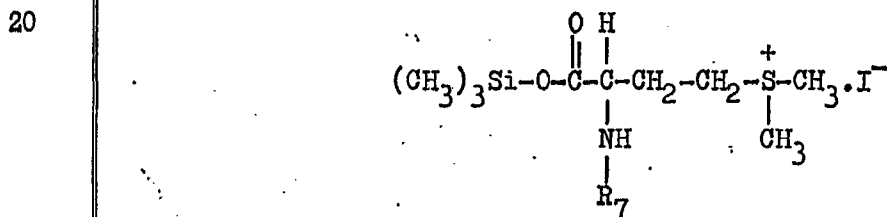
30 El producto de acilación se convierte a continuación
en la oxima por reacción con hidrocioruro de hidroxilamina

1 en un disolvente acuoso inerte, en presencia de un aceptor
de haluro de hidrógeno, para formar la nocardicina esteri-
ficada y protegida en el grupo amino. Después de la forma-
ción de la oxima, los grupos éster R_6 y R_1 , el grupo pro-
5 tector del amino R_7 y el grupo protector del hidroxilo R_2
se separan para formar el antibiótico nocardicina.

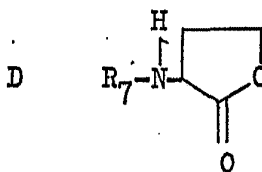
El ácido fenilgloxílico esterificado y protegido en
el amino empleado para acilar el núcleo de nocardicina se
prepara por el método descrito a continuación. Una sal pro-
10 tegida en el grupo amino de la D-metionina de fórmula



15 por ejemplo la sal donde M es dicitclohexilamonio y R_7 es el
definido anteriormente, se convierte en el éster trimetil-
silílico y se alquila en el átomo de azufre con un yoduro
de alquilo o bencilo, por ejemplo yoduro de metilo. El yo-
duro de alquilsulfonio de fórmula

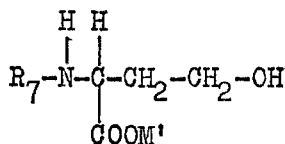


20 se hace reaccionar en un disolvente inerte con t-butóxido
potásico para formar la lactona cíclica de D-homoserina pro-
tegida en el grupo amino de fórmula:

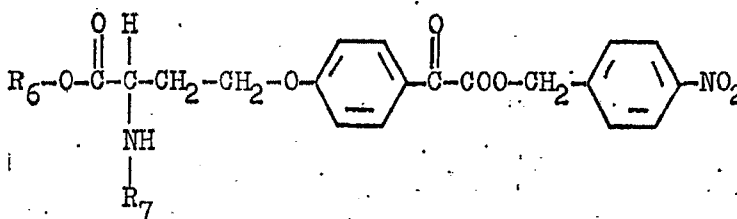


30

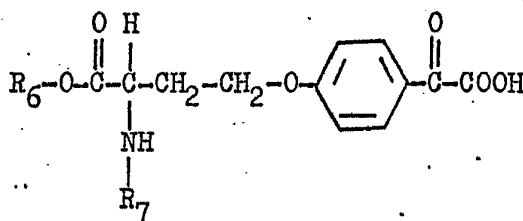
1 La lactona se hidroliza con un hidróxido de metal alcalino para formar la sal de metal alcalino de D-homoserina protegida en el grupo amino de fórmula



donde M' es sodio o potasio y esta última se esterifica, por ejemplo con bromuro de difenilmetilo. La D-homoserina esterificada se copula después con un éster de ácido 4-hidroxi-fenilgloxílico, por ejemplo el éster p-nitrobencílico, efectuándose la reacción de copulación con una trialquilfosfina o triarilfosfina y preferiblemente trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo para formar el diéster protegido en el grupo amino de fórmula



20 El grupo éster p-nitrobencílico se desesterifica selectivamente por métodos de reducción en los que el otro grupo éster R₆, que está seleccionado entre los grupos éster lábiles frente a los ácidos, permanece prácticamente intacto. Por ejemplo, el grupo éster p-nitrobencílico se elimina por reducción con sulfuro sódico. El grupo éster R₆, que es un grupo sensible a los ácidos, por ejemplo el grupo difenilmetilo, permanece inalterado en las condiciones de reducción. El producto de la desesterificación selectiva, el ácido fenilgloxílico, está representado por la fórmula



5 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar mejor esta invención y no se pretende que limiten su alcance.

Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos tienen los siguientes significados: ϕ = fenilo, CCF = cromatografía en capa fina, TMS = tetrametilsilano, BOC = t-butiloxi-carbonilo, T60 = espectrómetro magnético nuclear Varian Associates Modelo T60 y en la descripción del espectro de resonancia magnética nuclear, s significa singlete, d doblete, m multiplete, q cuartete y t triplete.

15 PREPARACION 1

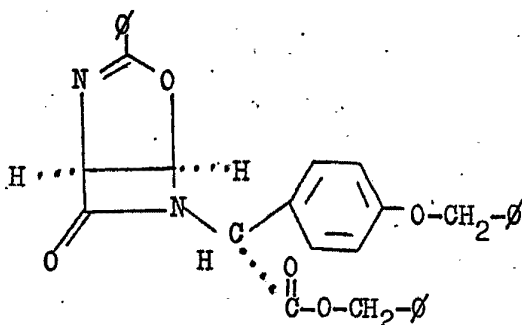
Preparación del éster bencílico del ácido 7-oxo-3-fenil- α -[4-(benciloxi)fenil]-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-acético

20 A una solución agitada de 2,29 g del éster bencílico del ácido 2-benzoil-3,3-dimetil-7-oxo- α -[4-(benciloxi)fenil]-4-tia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-acético en 230 ml de tetrahidrofurano y 230 ml de agua se añaden 4,58 g de acetato mercurico. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 horas y se filtra con ayuda de talco. El filtrado se extrae en acetato de etilo, se seca el extracto, se trata con carbón y después se evapora para dar el producto de reacción en forma de aceite crudo. El aceite se disuelve en una cantidad mínima de éter dietílico y la solución se siembra con algunos cristales del producto. El producto, éster bencílico del ácido 7-oxo-3-fenil- α -[4-(benciloxi)fenil]-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-acético,

25

30

1 cristaliza de la solución. El producto se filtra y seca. El
rendimiento del producto de la primera cosecha es de 1,03
y a partir del filtrado se obtienen 0,24 g adicionales de
producto contaminados con un residuo. El espectro de RMN de
5 la primera cosecha de producto concuerda con la siguiente
fórmula estructural de la oxazolin-azetidionona producida.



RMN (CDCl₃, TMS): 5,00 (s, CH₂), 5,20 (s, CH₂), 5,30
15 (d, CH), 5,50 (s, CH), 6,30 (d, CH)
y 6,70-7,75 (m, H aromático) delta.

PREPARACION 2

Preparación del éster bencílico del ácido 7-oxo-3-fenil- α - [4-(benciloxi)fenil]-4-oxa-2,6-diazabicyclo [3.2.0]hept-2- 20 en-6-acético

Se calienta en un baño de vapor hasta que se disuelve
una suspensión de 500 mg de la tiazolidin-azetidionona, és-
ter bencílico del ácido 2-benzoil-3,3-dimetil-7-oxo- α -[4-
(benciloxi)fenil]-4-tia-2,6-diazabicyclo [3.2.0]heptano-6-
25 acético, en metanol húmedo. Se añaden a la solución 600 mg
de acetato mercuríco y se continúa calentando durante 10 mi-
nutos en el baño de vapor. El precipitado que se forma se
filtra a través de un auxiliar de filtración, se evapora el
filtrado a sequedad a vacío y el residuo se disuelve en ace-
tato de etilo. La solución se lava con una solución acuosa
30 de bisulfito sódico y, debido a la formación de una emul-

1 sión, la mezcla se filtra a través de un auxiliar de filtra
ción. Se separa la capa orgánica de la capa acuosa y se la-
va con solución acuosa de bisulfito sódico y salmuera y des
5 pués se seca, se trata con carbón, se filtra y el filtrado
se evapora para dar 447 mg de oxazolina cruda. El producto
crudo se purifica por cromatografía preparativa en capa fi-
na sobre placas de gel de sílice, empleando benceno/acetato
de etilo 7:3 en volumen como eluyente y se obtienen 263 mg
10 de la oxazolina purificada, éster bencílico del ácido 7-oxo-
3-fenil- α -[4-(benciloxi)fenil]-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3.2.0]-
hept-2-en-6-acético.

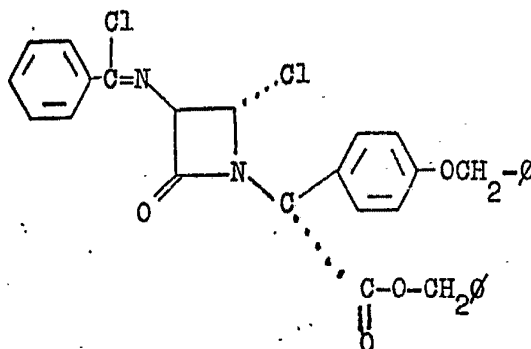
EJEMPLO 1

Preparación de 1-[α -(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-
3 β -(α -clorobencilidenamino)-4 α -cloroazetidín-2-ona

15 Se disuelven 500 mg (0,95 milimoles del material de
la primera cosecha) de la oxazolin-azetidínona producida en
la Preparación 1 en 100 ml de cloruro de metileno seco man-
tenido bajo nitrógeno y a la solución se añaden con agita-
ción 600 mg (2,90 milimoles) de pentacloruro de fósforo. A
20 continuación se agregan 0,23 ml de piridina y la mezola de
reacción se agita a la temperatura ambiente durante hora y
media. La reacción se sigue por CCF sobre gel de sílice em-
pleando benceno/acetato de etilo 7:3 en volumen. Al cabo de
hora y media ha reaccionado casi todo el material de parti-
25 da y el producto aparece en la cromatografía en capa fina
como material de movimiento más rápido, con una Rf de 0,9
aproximadamente.

30 La mezola de reacción se enfría en un baño de acetona
y hielo seco y se vierte en salmuera enfriada con hielo. Se
separa la capa de cloruro de metileno, se lava con salmuera

1 fría, se seca, se trata con carbón y después se evapora pa-
ra dar 480 mg de 1-[α -(benciloxycarbonil)-4-benciloxibencil]-
3 β -(α -clorobencilidenamino)-4 α -cloroazetidín-2-ona en for-
ma de espuma blanca. El espectro de RMN del producto con-
5 cuerda con la fórmula estructural del mismo.



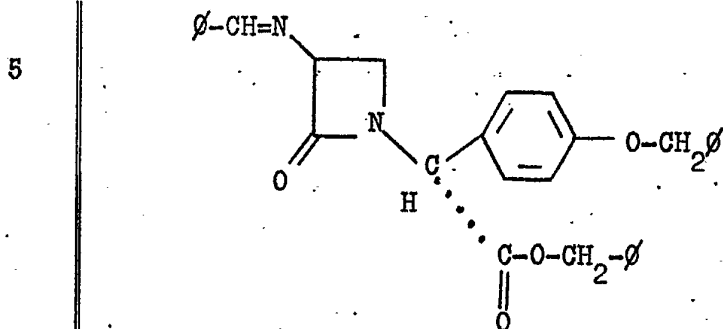
RMN (CDCl₃, TMS): 5,02 (s, CH₂), 5,24 (s, CH₂), 5,36
(s, CH), 5,42 (d, CH), 5,58 (d, CH)
15 y 6,82-8,08 (m, H aromático) delta.

EJEMPLO 2

Preparación de 1-[α -(benciloxycarbonil)-4-benciloxibencil]-
3 β -bencilidenaminoazetidín-2-ona

20 Se disuelven 480 mg (0,845 milimoles) del producto di-
cloro del Ejemplo 1 en 10 ml de tolueno seco recién destila-
do y se añaden 0,423 ml (1,69 milimoles) de hidruro de tri-
(n-butil)estaño y 280 mg (1,69 milimoles) de azobisisobuti-
ronitrilo. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora
aproximadamente a una temperatura de unos 70°C. Se enfría la
25 mezcla y se diluye con acetato de etilo. Después la mezcla
se lava sucesivamente con una solución acuosa de bicarbona-
to sódico, salmuera y agua y se seca. Después de tratar con
carbón, se evapora la mezcla a sequedad y el residuo se tri-
tura con éter de petróleo y se filtra. Se disuelven en to-
30 lueno 485 mg del residuo crudo y se refrigeran. Se separa

1 por filtración una impureza cristalina y el filtrado se evapora a sequedad para dar 350 mg de la descloro-azetidinona representada por la siguiente fórmula:



RMN (CDCl₃, TMS): 3,31 (q, CH), 3,98 (t, CH), 4,98 (s, CH₂), 5,17 (s, CH₂), 4,80 (q, CH), 5,67 (s, CH), 6,80-7,80 (m, H aromático) y 8,33 (s, CH) delta.

15

EJEMPLO 3

Empleo de la 3β-bencilidenaminoazetidin-2-ona en la preparación de nocardicina

20 Se disuelven 350 mg de la descloro-azetidinona producida en el Ejemplo 2 en 100 ml de acetato de etilo y la solución se sacude fuertemente con 30 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se separa la fase orgánica, se seca, se trata con carbón y se evapora a sequedad. El residuo se tritura en éter de petróleo y se filtra para dar hidrocloreuro de 1-[α-(benziloxycarbonil)-4-benciloxibencil]-3β-aminoazetidin-2-ona.

25

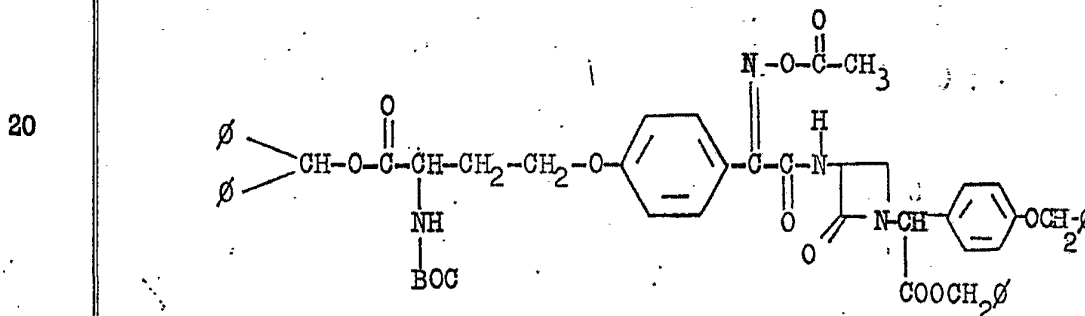
El hidrocloreuro se disuelve en acetato de etilo y la solución se sacude fuertemente con una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se separa la capa orgánica, se seca, se trata con carbón y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en benceno y se cromatografía dos veces sobre gel de sílice con un gradiente de benceno → acetato de etilo para

30

1 dar 100 mg de la 3β-aminoazetidinona.

RMN (CDCl₃, TMS): 1,67 (s, NH₂), 2,80 (m, CH), 3,86
5 (m, CH), 4,21 (m, CH), 5,06 (s, CH₂),
5,18 (s, CH₂), 5,59 (s, CH) y 6,80-
7,40 (m, H aromático) delta.

A una solución de 100 mg (0,24 milimoles) de 1-[α-(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-3β-aminoazetidin-2-ona en 10 ml de cloruro de metileno seco se añaden 142 mg (0,24 milimoles) de O-acetiloxima del ácido 4-[3-(t-butiloxycarbamido)-3-(difenilmetoxicarbonil)propoxi]fenilglio-
10 xílico y 49,5 mg (0,24 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida y la solución se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción, se evapora a vacío y se aislan 60 mg del producto por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice, empleando benceno/acetato de etilo 1:1 en volumen. El producto de acilación está
15 representado por la siguiente fórmula:



25 Se disuelven 60 mg del producto de acilación en 2 ml de ácido trifluoroacético y después de sacudir la solución durante 2 minutos a la temperatura ambiente, se evapora a vacío. El residuo se tritura en éter dietílico y se obtienen 36 mg del producto parcialmente desbloqueado, 3β-[4-(3-amino-3-carboxipropoxi)-2-hidroximino-2-fenilacetamido]-1-
30

1 [α-(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil] azetidín-2-ona.

 Se disuelven 36 mg del producto parcialmente desblo-
queado en 2 ml de cloruro de metileno seco con agitación y
la solución se enfría a una temperatura de unos 0°C. Se
5 añade gota a gota a la solución fría una mezcla de 51 mg
(0,045 milimoles) de cloruro de aluminio, 48 mg (0,415 mi-
limoles) de anisol y 2 ml de nitrometano. Al cabo de 15 mi-
nutos la mezcla de reacción se deja calentar a la temperatu-
ra ambiente y el cloruro de metileno y el nitrometano se
10 evaporan a vacío a la temperatura ambiente. Se añaden 14 ml
de agua al concentrado y el pH se ajusta a 6,9 con una solu-
ción acuosa de bicarbonato sódico. La solución acuosa se
desalifica por cromatografía en columna sobre carbón activo
(Pittsburgh 12-40 mallas). La columna se eluye primero con
15 100 ml de agua para recoger las fracciones 1-14 y después
con 200 ml de agua/acetona/hidróxido amónico 100:100:1 en
volumen para recoger las fracciones 15-50. Las fracciones
se liofilizan.

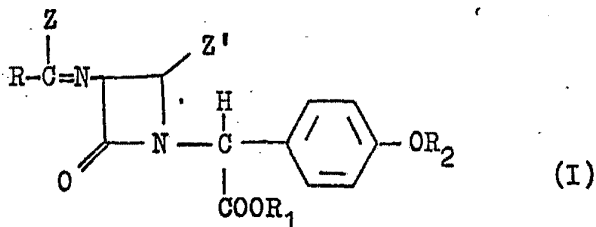
	<u>Fracciones</u>	<u>Peso</u>	<u>Producto</u>
20	1-14	135 mg	sales
	16-20	8 mg	nocardicina
	21-50	9,5 mg	nocardicina im- pura

 Las bioautografías realizadas con la nocardicina ob-
tenida indican que el producto es idéntico a una muestra
25 auténtica de nocardicina. Los microorganismos detectores
utilizados en las bioautografías fueron Serratia marcescens
y Bacillus steriothermophilus.

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

REIVINDICACIONES

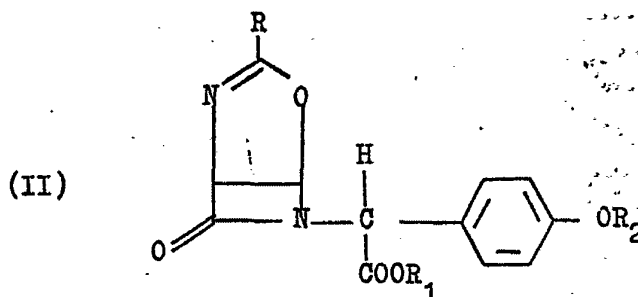
1. Un procedimiento de preparación de nuevos compuestos de 3β-iminoazetidín-2-ona de fórmula:



donde

- 10 R es alquilo C₁-C₃, fenilo o bencilo;
R₁ es metilo, bencilo, 4-metoxibencilo o difenilmetilo;
R₂ es bencilo, 4-metoxibencilo o difenilmetilo y
Z y Z' son ambos hidrógeno o ambos cloro;

15 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una oxazolin-azetidínona de fórmula



25 donde R, R₁ y R₂ son los definidos anteriormente, con un agente de cloración en presencia de una amina terciaria para dar un compuesto de fórmula I donde Z y Z' son cloro y, si se desea, calentar la dicloro-3β-iminoazetidín-2-ona así obtenida en un disolvente inerte con un hidruro de organoestafio de fórmula:



1 donde R_3 , R_4 y R_5 son independientemente alquilo C_1-C_4 , fe-
nilo o fenilo sustituido con metilo o cloro, en presencia de
azobisisobutironitrilo, para formar la descloro-3 β -iminoaze-
tidin-2-ona de fórmula I donde Z y Z' son hidrógeno.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de la oxazolin-azetidionona se hace reaccionar con un agente
de cloración a una temperatura comprendida entre -10° y 45°C .
preferiblemente entre 20° y 25°C .

10 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2,
donde la oxazolin-azetidionona se hace reaccionar con un ex-
ceso 0,1 a 2 molar del agente de cloración.

15 4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 3, donde el agente de cloración es pentaclo-
ruro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de an-
timonio o tricloruro de antimonio.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, don-
de el agente de cloración es pentacloruro de fósforo.

20 6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 5, donde la dicloro-3 β -iminoazetidín-2-ona
se calienta con un hidruro de organoestaño a una temperatura
comprendida entre 65 y 85°C , preferiblemente a 70°C .

25 7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 6, donde se calienta 1 mol de la dicloro-3 β -
iminoazetidín-2-ona con 2 moles del hidruro de organoestaño.

8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 7, donde el hidruro de organoestaño es hídrú-
ro de tri(n-butil)estaño.

30 9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 1 a 8, donde la oxazolin-azetidionona está en la
configuración D.

1

10. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto de fórmula (I) obtenido es 1-[α -(benciloxycarbonil)-4-benciloxibencil]-3 β -(α -clorobencilidenamino)-4 α -cloroazetidín-2-ona el compuesto de fórmula (II) es el éster bencílico del ácido 7- δ xo-3-fenil- α -[4-(benciloxi)fenil]-4-oxa-2,6-diazabicyclo [3.2.0]-hept-2-en-acético y la reacción de cloración se realiza con pentacloruro de fósforo en presencia de piridina.

5

10

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto de fórmula (I) obtenido es 1-[α -(benciloxycarbonil)-4-benciloxibencil]-3 β -bencilidenaminoazetidín-2-ona, el producto de fórmula (II) es el éster bencílico del ácido 7-oxo-3-fenil- α -[4-(benciloxi)fenil]-4-oxa-2,6-diazabicyclo [3.2.0] hept-2-en-acético la reacción de cloración se realiza con pentacloruro de fósforo en presencia de piridina y se realiza la reacción con hidruro de tri-(n-butil)estaño en presencia de azobisisobutironitrilo.

15

20

12. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE 3 β -IMINOAZETIDIN-2-ONA.

25

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta páginas mecanografiadas.

30

Madrid 7 de marzo de 1978
BERNABO UNGRIA
P.P.

