



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 591**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 205/08 (2006.01)
C12P 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02705071 .5**
96 Fecha de presentación : **04.03.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1375495**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2004**

54 Título: **Proceso para producir un derivado de 2-azetidinona.**

30 Prioridad: **07.03.2001 JP 2001-63840**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

73 Titular/es: **Daiichi Sankyo Company, Limited**
3-5-1, Nihombashi-Honcho
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es: **Sato, Kouji;**
Yagi, Tsutomu;
Kitagawa, Yutaka;
Ichikawa, Shigeru y
Imura, Akihiro

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 311 591 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para producir un derivado de 2-azetidinona.

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a un proceso para producir un derivado de 2-azetidinona.

Técnica anterior

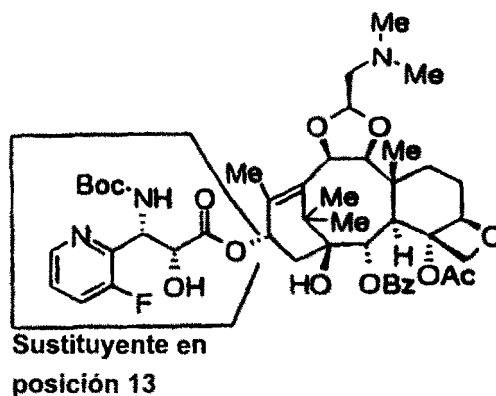
10

Los derivados de 2-azetidinona son importantes como compuestos reactivos para formar el sustituyente en la posición 13 de un compuesto anticáncer que tiene la siguiente estructura.

15

20

25

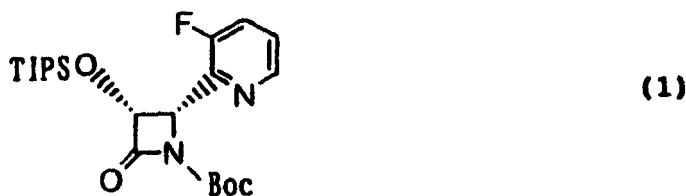


30

Como dicho compuesto reactivo se usa, por ejemplo, un compuesto (1) que tiene la siguiente estructura (TIPS: grupo triisopropilsililo, Boc: grupo butoxicarbonilo terciario (en lo sucesivo en este documento “terciario” se abreviará como “t-”, es decir, “grupo t-butoxicarbonilo”)

35

40



45

Este compuesto (1) se obtiene sometiendo un compuesto racémico (2) (PMP: grupo parametoxifenilo (grupo 4-metoxifenil), Ac: grupo acetilo, estando el grupo acetoxi en la posición 3 y el grupo 3-fluoro-2-piridilo en la posición 4 en configuración cis):

50



55

para desprotección de Ac en la posición 3, conversión en TIPS, recristalización, eliminación de PMP en la posición 1, y separación por cromatografía en columna (que en ocasiones se abreviará como columna en lo sucesivo en este documento) para dar un compuesto (3):

60

65



seguido de separación con el uso de una columna de resolución óptica y unión de un grupo protector.

El proceso para obtener el compuesto (1) del compuesto racémico (2) sufre el problema de que son necesarios procedimientos molestos (epimerización, sustitución del disolvente para recrystalización, aislamiento por columna, etc.) y únicamente se puede lograr un bajo rendimiento. Para obtener el compuesto (1), surge un problema adicional de que el compuesto (3) debe separarse usando una columna de resolución óptica en la etapa antes de la etapa final, que da como resultado un aumento en el coste en caso de producción en masa.

La presente invención pretende proporcionar un proceso de producción mediante el cual un derivado de 2-azetidinona ópticamente activo puede producirse fácilmente en una gran cantidad a bajo coste.

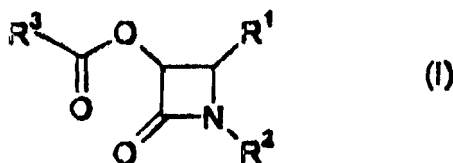
Descripción de la invención

La presente invención ha descubierto un proceso de producción mediante el cual un derivado de 2-azetidinona ópticamente activo puede producirse eficazmente en una gran cantidad y a bajo coste tratando un derivado de 2-azetidinona racémico con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster, completando de esta manera la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (II):



en la que R¹ representa un grupo 3-fluoro-2-piridilo; R² representa un grupo 4-metoxifenilo o un grupo bis(4-metoxifenil)metilo y R³ representa un grupo metilo; que comprende tratar un compuesto representado por la fórmula (I)



en la que cada uno de R¹, R² y R³ es como se ha descrito anteriormente, con una lipasa capaz de hidrolizar asimétricamente un éster y originada en un microorganismo perteneciente al género *Pseudomonas*, en una mezcla de etanol y agua.

La presente invención se refiere adicionalmente a lo siguiente:

El proceso de producción descrito anteriormente en el que la lipasa está inmovilizada; o en el que la lipasa inmovilizada es Amono PS-LI;

un compuesto representado por la fórmula (II):



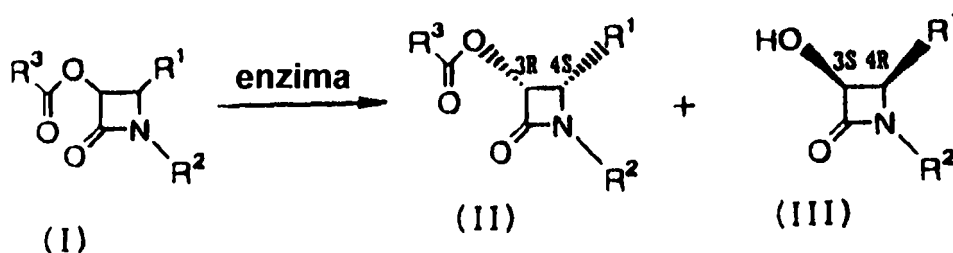
en la que

R¹ representa un grupo 3-fluoro-2-piridilo;

R² es un grupo 4-metoxifenilo o un grupo bis(4-metoxifenil)metilo; y

R³ es un grupo metilo.

En la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (I) (que se denominará el compuesto (I) en lo sucesivo en este documento y lo mismo se aplicará a los compuestos representados por otras fórmulas) se trata con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster (que en ocasiones se denominará simplemente una "enzima" en lo sucesivo en este documento) para de esta manera dar el compuesto (II). Normalmente, otro compuesto (III) se forma junto con el compuesto (II) como se muestra en el siguiente esquema de reacción.



Es preferible en este documento que en el compuesto (I), el grupo aciloxi en la posición 3 y R^1 en la posición 4 estén en configuración cis. En este caso, el compuesto (I) es un racemato que tiene las formas (3R,4S) y (3S,4R), el compuesto (II) está en la forma (3R,4S) y el compuesto (III) está en la forma (3S, 4R). Como la forma (3S,4R) del compuesto (I) se hidroliza con éster selectivamente mediante la enzima, la forma (3R,4S) del compuesto (I), en concreto, el compuesto (II) permanece selectivamente. En caso de que el compuesto (II) tenga naturaleza cristalina, el compuesto (II) puede separarse de la mezcla del compuesto (II) con el compuesto (III) por recristalización habitual usando un disolvente adecuado sin recurrir a una columna. Es ventajoso que, aunque $R^3\text{COO}$ en la posición 3 del compuesto (II) se hidroliza con éster en OH y un grupo protector deseado se introduzca al mismo, se mantiene la configuración R en la posición 3 y la configuración S en la posición 4 y aunque el grupo amino de la posición 1 se elimine o proteja, se mantiene la configuración R de la posición 3 y la configuración S de la posición 4. Debido a estas características, el compuesto descrito anteriormente (I) puede formarse sin recurrir a resolución óptica usando una columna, por lo que puede establecerse una eficacia extremadamente alta (véanse los Ejemplos y Ejemplos de Referencia).

La enzima que se va a usar en la presente invención no está particularmente restringida, siempre y cuando pertenezca al género *Pseudomonas* y sea capaz de hidrolizar estereoselectivamente el enlace éster en la posición 3 de la forma (3S,4R) del compuesto (I).

Una mayor pureza óptica del compuesto (III) obtenida mediante la reacción descrita anteriormente provoca la mayor selectividad de hidrólisis del éster de la forma (3S,4R) del compuesto (I). Por tanto, es favorable emplear dicha enzima.

Es preferible que la enzima usada en la presente invención tenga una pureza óptica del compuesto (III) del 80% ee o mayor, aún preferiblemente del 90% ee o mayor y particularmente preferiblemente del 95% ee o mayor.

La enzima a usar en la presente invención es una lipasa que se origina en un microorganismo que pertenece al género *Pseudomonas*.

También es preferible usar una lipasa inmovilizada. Los ejemplos de la misma incluyen lipasas inmovilizadas sobre cerámicos o tierras diatomeas.

Como ejemplos específicos de la lipasa, pueden citarse, Amano PS, Amano PS-Cl, Amano PS-DI y Amano AK (fabricadas por Amano Enzyme), etc.

Para tratar el compuesto (I) con la enzima descrita anteriormente, se requiere poner el compuesto (I) en contacto con la enzima. Aunque el método de contacto no está particularmente restringido, es preferible disolver el compuesto (I) en un disolvente apropiado y después poner la enzima en contacto con el compuesto (I).

El tiempo de contacto de poner la enzima descrita anteriormente en contacto con el compuesto (I) puede determinarse apropiadamente para conseguir la proporción de hidrólisis y pureza óptica deseadas. En la presente invención, cuando se usa una lipasa inmovilizada como enzima, la reacción puede transcurrir incluso si el tiempo de contacto con el compuesto (I) es un tiempo corto. Ilustrativamente, el tiempo de contacto es preferiblemente de 0,5 a 48 horas, más preferiblemente de 0,5 a 24 horas, y aún más preferiblemente de 0,5 a 18 horas.

El disolvente está en una mezcla con agua. Es preferible que la proporción de mezcla (en volumen) de agua sea del 5% o mayor pero no mayor del 80%. En caso de usar etanol como disolvente orgánico, la proporción de mezcla de agua se ajusta preferiblemente al 40%.

La temperatura de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo del disolvente. En concreto, la temperatura de reacción se controla preferiblemente a aproximadamente 40°C en el caso de usar un acetato de etilo o disolvente basado en tolueno, o a aproximadamente 25° en caso de usar un disolvente basado en etanol.

Puede realizarse agitación usando un agitador, palas agitadoras, una batidora o similar. Puede seleccionarse apropiadamente un dispositivo adecuado.

La relación entre la concentración del sustrato, es decir, el compuesto (I) y la cantidad de la enzima puede controlarse adecuadamente. En general, la selectividad de la enzima disminuirá con un aumento en la concentración del

ES 2 311 591 T3

sustrato. También, la selectividad disminuirá con una disminución en la cantidad de enzima. Es preferible controlar la cantidad de concentración de sustrato a aproximadamente el 50% y la cantidad de enzima a aproximadamente 0,4 (masa de enzima/masa de sustrato).

- 5 El pH del sistema de reacción normalmente se ajusta al valor de pH óptimo de la enzima durante la reacción. En la presente invención, el valor de pH inicial difiere poco del valor de pH después de completada la reacción. De esta manera, surge el mérito de que no se necesita control de pH.

- Una vez completada la reacción enzimática, le enzima se filtra y el disolvente se concentra a presión reducida. Después, el residuo se extrae con un disolvente, se concentra a presión reducida y se precristaliza en un disolvente apropiado. De esta manera, el compuesto (II) puede obtenerse con una alta pureza (99% o mayor) y una alta pureza óptica (99% ee o mayor).

- 15 El metanol que contiene agua es preferible como disolvente para cristalización. En particular, una mezcla metanol/agua (17:19 en volumen) es preferible para el mismo.

El compuesto (II) obtenido de esta manera es un nuevo compuesto ópticamente activo.

- 20 En el compuesto (I) y el compuesto (II), los sustituyentes R¹, R² y R³ permanecen sin cambio después de la reacción.

Mejor modo para realizar la invención

- Ahora, la presente invención se describirá con mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos, aunque la presente invención no debe interpretarse como limitada a los mismos.

La pureza óptica se determinó en las siguientes condiciones:

- 30 Columna: ULTRON ES-OVM (150 mm x 4,6 mm de diámetro), Shinwa Kaki

Fase móvil: MeOH: tampón fosfato 0,02 M y pH 7,0 = 5:95

Caudal: 1,0 ml/min

- 35 Temperatura: 40°C

Detección: 254 nm

- 40 Tiempo de retención: éster (3R,4S) deseado: 17 min, éster (3S,4R): 11 min, alcohol (3R,4S): 8,3 min, alcohol (3R,4S): 9,3 min, alcohol-trans: 11,31 min.

Ejemplo 1

- 45 *(3R,4S)-cis-3-acetoxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-2-azetidinona*

- Se suspendió *cis-3-acetoxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-2-azetidinona* (480 g) en una mezcla de etanol (5,76 l) con tampón fosfato 0,1 M a pH 7,0 (3,84 l). Después se añadió una enzima Lipasa PS-S.A. (144 g) al mismo y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. Después de la evaporación del etanol, el residuo se extrajo con cloruro de metileno y la capa orgánica se evaporó. Al residuo obtenido se le añadieron metanol (8,16 l) y agua (9,18 l) y la mezcla se agitó a 10°C durante 16 horas. Los cristales precipitados de esta manera se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para dar de esta manera el compuesto de título (182 g, 99,7% ee) en forma de cristales marrón claro.

- 55 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,80 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,72 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 6,77-6,83 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 8,43-8,46 (m, 1H).

Ejemplo 1a

- 60 *(3R,4S)-cis-3-acetoxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-2-azetidinona*

- Se suspendió *cis-3-acetoxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-2-azetidinona* (1 g) en una mezcla de etanol (6 ml) con un tampón fosfato 0,1 M a pH 7,0 (4 ml). Después se añadió a la misma una enzima lipasa PS-Cl (1 g) y la mezcla se agitó a 25° durante 30 minutos. Después de evaporar el etanol, el residuo se extrajo con cloruro de metileno y la capa orgánica se evaporó. Al residuo obtenido se le añadieron metanol (17 ml) y agua (19 ml) y la mezcla se agitó a 10°C durante 16 horas. Los cristales precipitados de esta manera se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para dar de esta manera el compuesto de título (400 mg, 99,9% ee) en forma de cristales marrón claro. Los datos de ¹H-RMN fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 1.

ES 2 311 591 T3

Ejemplos 2 a 14

Las reacciones se realizaron como en el Ejemplo 1 pero empleando diferentes enzimas y los disolventes de la reacción en la reacción de hidrólisis asimétrica. Los Ejemplos 2-5, 7-11, 13-14 son ejemplos de referencia.

TABLA 1

Ej.	Enzima	Disolvente de reacción (contenido de agua: 5%)	Pureza óptica del compuesto (III) (% ee)	Proporción de reacción
2	Amano PS	tolueno	>95	>48
3	Amano PS	isopropil éter	92	42
4	Amano PS-Cl	acetato de etilo	>95	>48
5	Amano PS-Cl	tolueno	>95	>48
6	Amano PS-Cl	etanol	>95	>48
7	Amano PS-Cl	acetonitrilo	>95	36
8	Amano PS-Cl	isopropil éter	93	32
9	Amano PS-Cl	tetrahidrofurano	>95	37
10	Amano PS-Cl	Acetona	93	29
11	Amano PS-DI	Tolueno	93	26
12	Amano PS-DI	Etanol	93	22
13	Amano PS-DI	isopropil éter	91	28
14	Amano AK	isopropil éter	91	35

Ejemplo de Referencia 15

(3R,4S)-cis-3-acetoxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-{bis(4-metoxifenil)metil}-2-azetidinona

Se suspendió *cis-3-acetoxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-{bis(4-metoxifenil)metil}-2-azetidinona* (200 mg) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida (2 ml) con un tampón fosfato 0,1 M, pH 7,0 (18 ml). Después una enzima lipasa PS-Cl (200 mg) se añadió a la misma y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 días. Después la mezcla de reacción líquida se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo obtenido se sometió a columna de gel de sílice para de esta manera dar el compuesto del título (90 mg, 99,7% ee) en forma de un producto oleoso incoloro. También, se obtuvo *(3S,4R)-cis-3-hidroxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-{bis(4-metoxifenil)metil}-2-azetidinona* (96 mg, 99,5% ee).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,30 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,91 (s, 1H), 5,93 (d, 1H, J = 5 Hz), 6,64 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,06-7,20 (m, 6H), 8,35-8,42 (m, 1H).

Ejemplo de referencia R1

N-{(E)-(3-fluoro-2-piridil)metiliden}-4-metoxianilina

Se disolvieron 3-fluoro-2-formilpiridina (229 g) y paraanisidina (225 g) en tolueno (2,29 l). Después de añadir sulfato sódico anhidro (334 g) la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar por filtración la materia insoluble, la mezcla de reacción líquida se concentró a presión reducida para dar de esta manera un compuesto de título (449 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,85 (s, 3H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 8,62 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H).

ES 2 311 591 T3

Ejemplo de referencia R2

Cis-3-acetoxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-2-azetidinona

5 Una solución (2,29 l) de N-{(E)-(3-fluoro-2-piridil)metiliden}-4-metoxianilina (449 g) y trietilamina (204 g) en diclorometano se enfrió a -10°C. Después se añadió cloruro de acetoxiacetilo (250 g) gota a gota a la misma y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción líquida se lavó con agua y el disolvente se concentró a presión reducida para dar de esta manera un producto bruto (723 g). Este producto bruto se recrystalizó en una mezcla de disolvente de etanol (6,9 l) y acetato de etilo (350 ml) para de esta manera dar el compuesto de título (486 g) en forma de cristales marrones.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,80 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,72 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 6,77-6,83 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 8,43-8,46 (m, 1H).

15

Ejemplo de referencia R3

Cis-3-acetoxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-{bis(4-metoxifenil)metil}-2-azetidinona

20

Bajo una corriente de gas nitrógeno, 3-fluoro-2-formilpiridina (6,2 g) y bis(4-metoxifenil)metilamina (12 g) se disolvieron en tolueno (30 ml). Después de añadir sulfato sódico anhidro (12 g), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de retirar por filtración la materia insoluble, la mezcla de reacción líquida se concentró a presión reducida para dar un compuesto imina. Una solución (60 ml) del compuesto imina obtenido de esta manera y trietilamina (8,2 ml) en diclorometano se enfrió a -5°. Después se añadió cloruro de acetoxiacetilo (6,3 ml) gota a gota a la misma y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción líquida se lavó con agua y después se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrar el disolvente a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (20 ml) y diisopropil éter (60 ml) al residuo obtenido. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados de esta manera se recogieron por filtración para de esa manera dar el compuesto de título (21,8 g) en forma de cristales blancos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,30 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,91 (s, 1H), 5,93 (d, 1H, J = 5 Hz), 6,64 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,06-7,20 (m, 6H), 8,35-8,42 (m, 1H).

35

Ejemplo de Referencia R4

(3R,4S)-cis-3-hidroxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-2-azetidinona

Se disolvió (3R,4S)-cis-3-acetoxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-2-azetidinona (181 g, 99,7% ee) en una mezcla de disolvente de cloruro de metileno (725 ml) y metanol (725 ml). Después de añadir carbonato potásico (5,43 g) a 0°C la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después se añadió Dowex 50 (27 g) a la mezcla de reacción líquida seguido de agitación. Después de retirar por filtración la materia insoluble, el disolvente se evaporó. Después se añadió tolueno al residuo obtenido y la mezcla se destiló azeotrópicamente. De esta manera, el compuesto de título (157,9 g, 99,7% ee) se obtuvo en forma de cristales blancos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,74 (s, 3H), 5,34 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,62 (d, 1H, J = 5, 1 Hz), 6,78-6,81 (m, 2H), 7,15-7,38 (m, 3H), 7,52-7,59 (m, 1H), 8,45-8,47 (m, 1H).

50

Ejemplo de referencia R5

(3R,4S)-cis-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-3-triisopropilsiloxi-2-azetidinona

Se disolvió (3R,4S)-cis-3-hidroxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-2-azetidinona (126,5 g, 99,7% ee) en cloruro de metileno (1,45 l). Después de añadir cloruro de triisopropilsililo (118 g) e imidazol (75 g), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de lavar con agua, la mezcla de reacción líquida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después el disolvente se evaporó y se añadió n-hexano al residuo obtenido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 0°C durante 2 horas. Los cristales precipitados de esta manera se recogieron por filtración. De esta manera el compuesto del título (176 g, 99,7% ee) se obtuvo en forma de cristales blancos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,91-1,06 (m, 21H), 3,74 (s, 3H), 5,38 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 5,50 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 6,78-6,81 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,35-7,39 (m, 1H), 8,41-8,43 (m, 1H).

65

ES 2 311 591 T3

Ejemplo de referencia R6

(3R,4S)-cis-3-hidroxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-{bis(4-metoxifenil)metil}-2-azetidinona

5 Se disolvió (3R,4S)-cis-3-acetoxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-{bis(4-metoxifenil)metil}-2-azetidinona (90 mg, 99,5% ee) en una mezcla de disolvente de tetrahidrofurano (0,3 ml), metanol (0,3 ml) y cloruro de metileno (0,3 ml), la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y 30 minutos. Después de añadir carbonato potásico (2,3 mg), la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y 30 minutos. Después se añadió Dowex 50 (10 mg) a la mezcla de reacción líquida seguido de agitación durante 5 minutos. Después de retirar por filtración la materia insoluble, el disolvente se evaporó. De esta manera el compuesto de título (81,6 mg, 99,5% ee) se obtuvo en forma de un producto oleoso incoloro.

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,70 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,08-5,27 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 6,55 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,15-7,20 (m, 6H), 8,36-8,41 (m, 1H).

Ejemplo de referencia R7

(3R,4S)-cis-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-{bis(4-metoxifenil)metil}-3-triisopropilsililoxi-2-azetidinona

20 Se disolvió (3R,4S)-cis-3-hidroxi-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-{bis(4-metoxifenil)metil}-2-azetidinona (81,6 mg, 99,5% ee) en cloruro de metileno (1 ml). Después de añadir cloruro de triisopropilsililo (55,3 µl) e imidazol (20,4 g), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de lavar con agua, la mezcla de reacción líquida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después el disolvente se evaporó. De esta manera el compuesto del título (112,8 mg, 99,5% ee) se obtuvo en forma de un producto oleoso incoloro.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,62-1,00 (m, 21H), 3,69 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,15 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,29 (d, 2H, J = 5 Hz), 5,93 (s, 1H), 6,62 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,05-7,19 (m, 3H), 8,31-8,34 (m, 1H).

Ejemplo de referencia R8

(3R,4S)-cis-4-(3-fluoro-2-piridil)-3-triisopropilsililoxi-2-azetidinona

35 Se disolvió (3R,4S)-cis-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-3-triisopropilsililoxi-2-azetidinona (167 g, 99,7% ee) en acetonitrilo (5 l) y después se enfrió a -10°C. Después de añadir una solución acuosa (5 l) de nitrato de cerio y amonio (515 g), la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de añadir diisopropil éter, la mezcla de reacción líquida se lavó con agua, una solución de tiosulfato sódico acuosa al 4% y una solución de hidrogenocarbonato sódico acuosa al 2%. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se disolvió en metanol (1,67 l). Después se añadió carbono activo (167 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de retirar por filtración el carbono activo, el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se le añadió etanol (835 ml) y agua (1,25 l). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los cristales precipitados de esta manera se recogieron por filtración para dar de esta manera el compuesto de título (97,5 g, 99,7% ee) en forma de cristales blancos.

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,89-1,08 (m, 21H), 5,71 (dd, 1H, J = 4,8, 1,4 Hz), 5,35 (dd, 1H, J = 4,9, 1,5 Hz), 6,18 (sa, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,33-7,41 (m, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H).

Ejemplo de referencia R9

(3R,4S)-cis-4-(3-fluoro-2-piridil)-3-triisopropilsililoxi-2-azetidinona

55 Se disolvió (3R,4S)-cis-4-(3-fluoro-2-piridil)-1-{bis(4-metoxifenil)metil}-3-triisopropilsililoxi-2-azetidinona (112,8 mg, 99,5% ee) en acetonitrilo (0,56 ml) y después se enfrió a -10°C. Después de añadir una solución acuosa (4 ml) de nitrato de cerio y amonio (346 g), la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de añadir cloroformo, la mezcla de reacción líquida se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para dar de esta manera el compuesto de título (59,2 mg, 99,5% ee) en forma de cristales blancos. Los datos de ¹H-RMN de este producto fueron idénticos a los obtenidos en el ejemplo de referencia R8.

Ejemplo de referencia R10

(3R,4S)-cis-1-(t-butoxicarbonil)-4-(3-fluoro-2-piridil)-3-triisopropilsililoxi-2-azetidinona

65 Se disolvió (3R,4S)-cis-4-(3-fluoro-2-piridil)-3-triisopropilsililoxi-2-azetidinona (44,9 g, 99,7% ee) en tetrahidrofurano (448,6 ml). Después de añadir 4-dimetilaminopiridina (1,62 g) y dicarbonato de di-t-butilo (36,5 ml) a tem-

peratura ambiente, la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de añadir n-hexano, la mezcla de reacción líquida se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 4% y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el compuesto de título (58,1 g, 99,7% ee) se obtuvo en forma de un producto oleoso marrón.

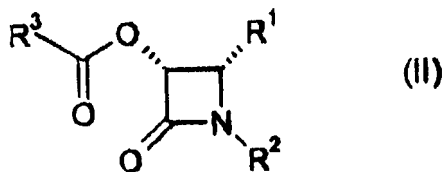
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,88-1,02 (21H, m), 1,44 (9H, s), 5,27 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,45 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 8,41-8,44 (1H, m).

Aplicabilidad industrial

De acuerdo con la presente invención, un compuesto ópticamente activo (II) puede obtenerse a partir de un compuesto racémico (I) simplemente tratando el compuesto (I) con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster. De esta manera, el proceso de la presente invención hace posible obtener eficazmente el compuesto (II) en una gran cantidad a un bajo coste.

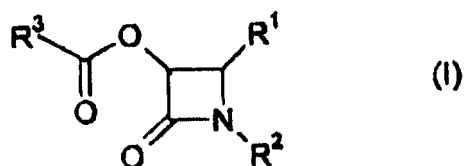
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (II):



15 en la que R¹ representa un grupo 3-fluoro-2-piridilo; R² representa un grupo 4-metoxifenilo o un grupo bis(4-metoxifenil)metilo y R³ representa un grupo metilo;

que comprende tratar un compuesto representado por la fórmula (I)

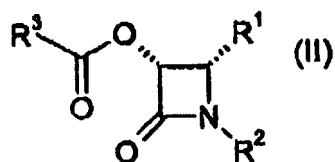


30 en la que cada uno de R¹, R² y R³ es como se ha definido anteriormente, con una lipasa capaz de hidrolizar asimétricamente un éster y originada en un microorganismo que pertenece al género *Pseudomonas*, en una mezcla de etanol y agua.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la lipasa está inmovilizada.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la lipasa inmovilizada es Amano PS-Cl.

4. Un compuesto representado por la fórmula (II)



50 en el que R¹ representa un grupo 3-fluoro-2-piridilo; R² representa un grupo 4-metoxifenilo o un grupo bis(4-metoxifenil)metilo; y R³ representa un grupo metilo.

55

60

65