

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

5 DIC. 1978

NUMERO 464772 (10) A1

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

FECHA DE PRESENTACION  
06. DIC. 1977

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
146567/74 24611/75 (Provisional)	19-12-74 9-6-75	Japón Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Nº 457.891
------------------------	--	--

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO OXILIMINO- $\beta$ -OXO- $\gamma$ -HALOGENOBUTIRICO PROTEGIDOS EN POSICION  $\alpha$ "

71 SOLICITANTE (S)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. Case F-2226  
Div. III

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)

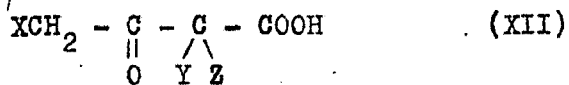
Michihiko Ochiai, Osami Aki, Akira Morimoto, Taiichi Okada,  
Kenji Kawakita y Yoshihiro Matsushita

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.387)

El presente invento se refiere a un compuesto de la fórmula:

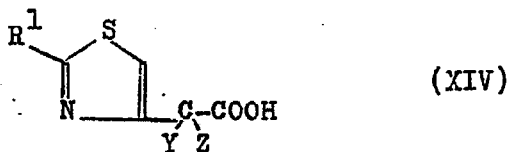


en que X significa un halógeno e Y y Z representan conjuntamente un grupo de la fórmula:



(R<sup>5</sup> es un grupo hidroxilo protegido) o una sal o éster del mismo.

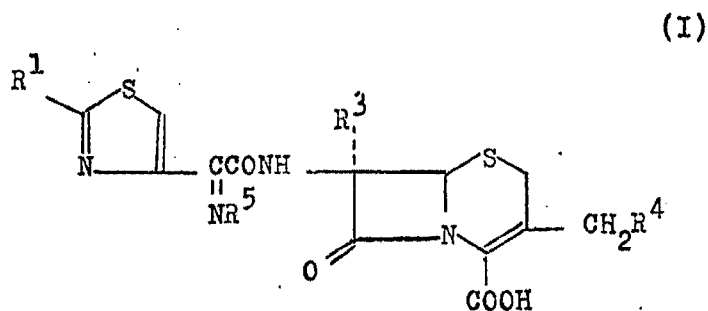
El compuesto (XII) es un producto intermedio útil para la preparación de un compuesto de la fórmula:



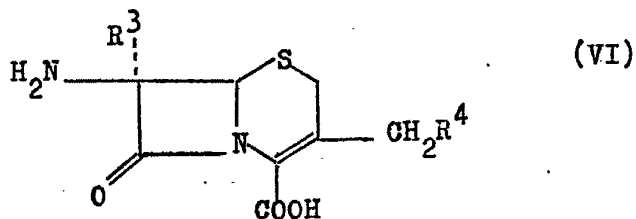
en que R<sup>1</sup> representa amino o hidroxilo que puede estar protegido y los otros símbolos tienen los mismos significados que abajo se definen, o una sal o éster del mismo, por reacción con un compuesto de la fórmula:



en que  $R^{12}$  representa un grupo alcoxi inferior o un grupo amino que puede estar protegido, seguido, si es necesario, por eliminación del grupo protector; y el compuesto (XIV) es útil para la preparación de compuestos de cefem de la fórmula:



en que  $R^1$  y  $R^5$  representan los mismos significados que antes;  $R^3$  representa hidrógeno o un grupo metoxi; y  $R^4$  representa hidrógeno o un radical de un compuesto nucleófilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de los mismos, por reacción con un compuesto de la fórmula:



en que  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen arriba, o una sal o un éster del mismo.

En los compuestos (XII), Y y Z representan conjuntamente un grupo de la fórmula:



y el símbolo  $R^5$  significa un grupo hidroxilo protegido. En cuanto a los grupos protectores del grupo hidroxilo, se puede utilizar cualquiera de los convencionales, siempre que no perturbe en las reacciones de este invento, y se puede emplear generalmente un grupo alcohol inferior tal como metilo, etilo, etc., un grupo arilo tal como fenilo, tienilo, etc., un grupo acilo tal como acetilo, benzilo, etc.

En los compuestos (XII), el símbolo X significa halógeno tal como cloro, bromo, yodo, flúor, etc. El grupo carboxilo de los compuestos (XII) puede ser protegido con un grupo protector eliminable en condiciones suaves, por ejemplo mediante reacción ácida o alcalina, reducción, etc. Por lo tanto, dichos grupos protectores pueden ser seleccionados entre los de grupo carboxilo empleados generalmente en la síntesis de péptidos y son ilustrados por metales alcalinos tales como sodio, potasio, etc., alcohol tales como metilo, etilo, propilo,

isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, etc., alcoholo sustituido tal como  $\beta$ -metilsulfoniletilo, tricloroetilo, difenilmetilo, etc., arilo tal como fenilo, toli-  
5 lo, etc., arilo sustituido tal como para-terc.-butilfenilo, para-nitrofenilo, etc., aralcoholo tal como bencilo, fenetilo, toluobencilo, etc., aralcoholo sustituido tal como para-metoxibencilo, para-nitrobencilo, etc.

Si bien los compuestos (XII) pueden aparecer teóricamente como isómero sin e isómero anti con respecto  
10 al grupo oximino protegido, se puede utilizar cada uno de ambos isómeros de modo similar como producto intermedio útil.

El compuesto (XII) se puede preparar halogenando los correspondientes derivados de ácido oximino- $\beta$ -  
15 -oxobutírico protegidos en posición  $\alpha$ , de acuerdo con métodos en sí conocidos.

#### Ejemplo 1

A una solución de 18,7 g de  $\alpha$ -etoxiimino- $\beta$ -  
20 -oxobutirato de etilo en 100 ml de cloroformo se añade gota a gota gradualmente una solución de 15,9 g de bromo en 20 ml de cloroformo, enfriando con hielo. La solución se agita durante 30 minutos a la misma temperatura y adicionalmente durante 1,5 horas a la temperatura ambiente. La  
25 mezcla de reacción es lavada con agua, con solución acuosa de bicarbonato de sodio y luego con agua en este orden,

seguido por secado sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución secada es sometida a la evaporación del disolvente.

5

Ejemplo 2

A una solución de 27,3 g de  $\alpha$ -metoxiimino- $\beta$ -oxobutirato de etilo en 120 ml de cloroformo se añade gota a gota una solución de 25,3 g de bromo en 30 ml de cloroformo durante un período de 30 minutos. La solución es agitada durante 1 hora a la temperatura ambiente, y es lavada con solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio y con agua y es secada. La solución secada es sometida a la destilación del disolvente para proporcionar un producto oleoso bruto de  $\alpha$ -metoxiimino- $\beta$ -oxo- $\gamma$ -bromobutirato de etilo.

10

15

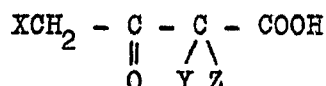
20

25

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

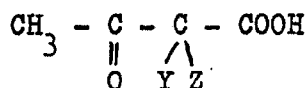
1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de ácido oximinó- $\beta$ -oxo- $\gamma$ -halogenobutírico protegidos en posición  $\alpha$ , de la fórmula:



en que X representa un átomo de halógeno e Y y Z representan conjuntamente un grupo de la fórmula:



en que  $\text{R}^5$  es un grupo hidroxilo protegido, o una sal o éster del mismo, que comprende halogenar un compuesto de la fórmula:



en que Y y Z tienen los mismos significados que se han mencionado antes, o una sal o éster del mismo.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el agente de halogenación es bromo o cloro.

3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el que el compuesto esperado es  $\alpha$ -metoxiimino-

1 -oxo- $\gamma$ -bromobutirato de etilo.

4<sup>a</sup>.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> ó 2<sup>a</sup>, en el que el compuesto esperado es  $\alpha$ -metoxiimino- $\beta$ -oxo- $\gamma$ -bromobutirato de metilo.

5 5<sup>a</sup>.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> ó 2<sup>a</sup>, en el que el compuesto esperado es  $\alpha$ -metoxiimino- $\beta$ -oxo- $\gamma$ -clorobutirato de metilo.

10 6<sup>a</sup>.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> ó 2<sup>a</sup>, en el que el compuesto esperado es  $\alpha$ -metoxiimino- $\beta$ -oxo- $\gamma$ -clorobutirato de etilo.

7<sup>a</sup>.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO OXIIMINO- $\beta$ -OXO- $\gamma$ -HALOGENOBUTIRICO PROTEGIDOS EN POSICION  $\alpha$ .

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

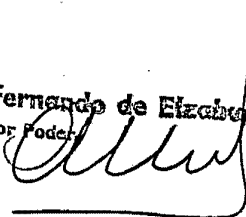
Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 09. AGO. 1978

P. A.

20

Fernando de Elizaburu  
Por Poder



07088

LBG/