

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

18 ES	11	NUMERO	A1
	21	475.035	
	23	FECHA DE PRESENTACION	
		13-11-1978	

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES:	42 FECHA	43 PAIS
41 NUMERO		
47352/77	14-11-1977	Gran Bretaña
16810/78	27-4-1978	"
35436/78	4-9-1978	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO CEFALOSPO-  
RANICO"

71 SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (File:1907)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 3, 4-chome, Doshomachi, Higashiku, Osaka, Japon

72 INVENTOR (ES)

Takashi Kamiya, Tsutomu Teraji, Yoshiharu Nakai, Kazuo Sakane y  
Jiro Goto

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-70.302)

jga

BAD ORIGINAL

1 La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácido cefalosporánico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Más particularmente, aquélla se refiere a nuevos derivados de ácido cefalosporánico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen actividades antibacterianas, a procedimientos para la preparación de los mismos, a una composición farmacéutica que comprende los mismos, y a un método de utilización de los mismos terapéuticamente en el tratamiento de enfermedades infecciosas en los seres humanos y los animales.

5  
10 De acuerdo con ello, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de ácido cefalosporánico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son altamente activos contra cierto número de bacterias patógenas.

15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos para la preparación de nuevos derivados de ácido cefalosporánico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

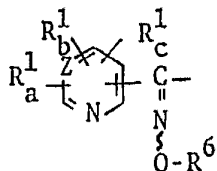
20 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, dichos derivados de ácido cefalosporánico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento de enfermedades infecciosas producidas por bacterias patógenas en seres humanos y animales.

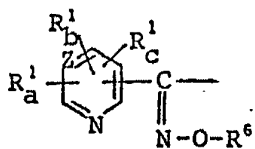
30 Los derivados de ácido cefalosporánico que constituyen objeto de la invención pueden representarse por la fórmula general siguiente (I):



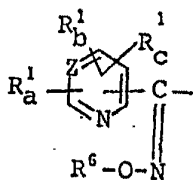
1



5 incluye las dos estructuras geométricas representadas por la fórmula:



y



10

(A) forma sin

(A') forma anti

15

De acuerdo con ello, con relación a los compuestos que tienen la estructura parcial arriba mencionada, se hace referencia a los compuestos que tienen la estructura geométrica representada por la fórmula (A) como "isómero sin" y a los otros compuestos que tienen la estructura alternativa representada por la fórmula (A') como "isómero anti" en esta memoria descriptiva.

20

25

Las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos objeto (I) son sales no tóxicas convencionales y pueden incluir una sal inorgánica, por ejemplo, una sal de un metal tal como una sal de metal alcalino (p. ej., sal de sodio, sal de potasio, etc.) y una sal de metal alcalinotérreo (p. ej., sal de calcio, sal de magnesio, etc.), y una sal de amonio, etc.; una sal orgánica, por ejemplo, una sal de amina orgánica (p. ej., sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de dietanolamina, sal

30

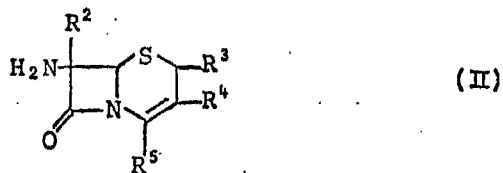
20118

1 de trietanolamina, sal de tris(hidroximetilamino)metano, etc.)  
 etc.; una sal de adición de ácido orgánico carboxílico o  
 sulfónico (p.ej., formiato, acetato, malsato, tartrato,  
 metanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, etc.);  
 5 una sal de adición de ácido inorgánico (p.ej. clorhidrato,  
 bromhidrato, sulfato, fosfato, etc.); una sal con un amino-  
 ácido básico o ácido (p.ej., arginina, ácido aspártico,  
 ácido glutámico, etc.), y similares.

De acuerdo con la presente invención, los com-  
 10 puestos objeto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables  
 de los mismos se pueden preparar por los procedimientos  
 ilustrados por los esquemas siguientes.

Procedimiento 1:

15



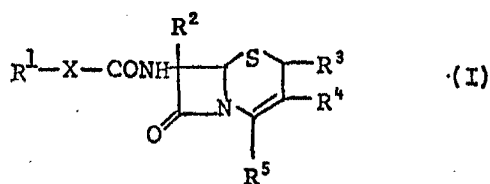
20

o su derivado reactivo en el grupo  
 amino o una sal del mismo



25

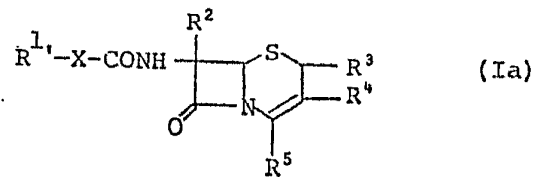
o su derivado reactivo en el grupo  
 carboxi o una sal del mismo



30

o una sal del mismo.

1

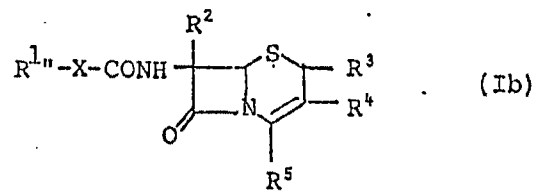
Procedimiento 2:

5

o una sal del mismo

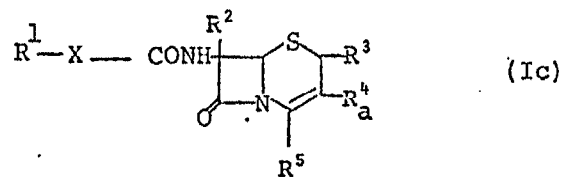
Reacción de eliminación del  
grupo protector de amino

10



15

o una sal del mismo

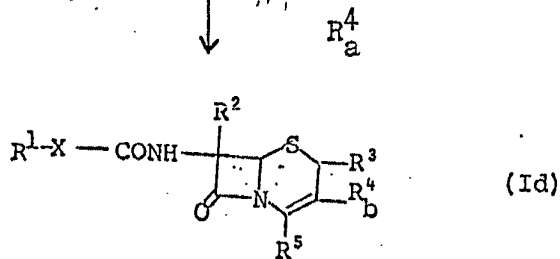
Procedimiento 3:

20

o una sal del mismo

Reacción de eliminación del  
grupo protector de amino en

25

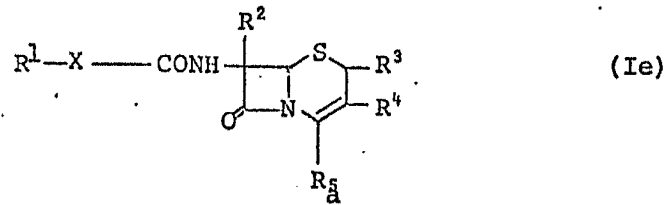


30

o una sal del mismo

1

Procedimiento 4:

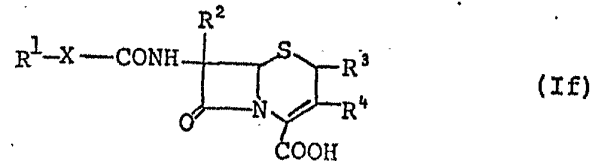


5

o una sal del mismo

Reacción de eliminación del grupo protector de carboxi

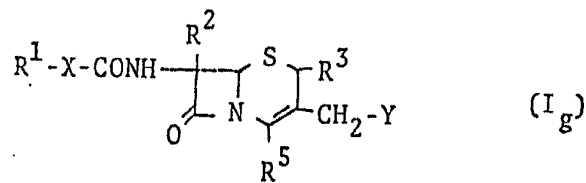
10



15

o una sal del mismo

Procedimiento 5:



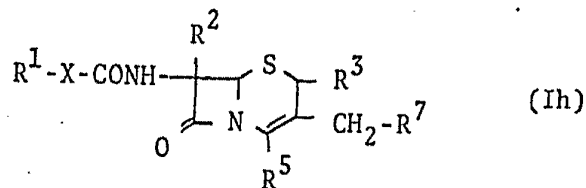
20

o una sal del mismo

H-R<sup>7</sup> (IV)

25

o un derivado reactivo del mismo



30

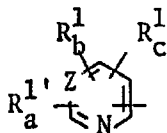
1

o una sal del mismo

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , y  $X$  son cada uno como se define arriba, y

$R^{1'}$  es un grupo de la fórmula

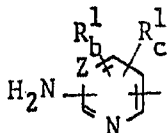
5



, en la que  $R^{1'}$  es un grupo amino protegido, y  $R^1_b$ ,  $R^1_c$  y  $Z$  son cada uno como se define arriba,

10

$R^{1''}$  es un grupo de la fórmula:



, en la que  $R^1_b$ ,  $R^1_c$  y  $Z$  son cada uno como se define arriba,

15

$R^4_a$  es heterocíclico-tiometilo que tiene un grupo aminoalcohilo inferior protegido,

$R^4_b$  es heterocíclico-tiometilo que tiene un grupo aminoalcohilo inferior,

$R^5_a$  es un grupo carboxi protegido,

20

$R^7$  es heterocíclico-tio que puede tener sustituyentes adecuados, e

$Y$  es un grupo convencional que es capaz de ser reemplazado por el resto ( $-R^7$ ) del compuesto de la fórmula:  $HR^7$  en la que  $R^7$  es como se define arriba.

25

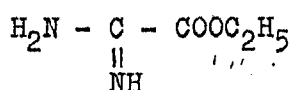
Algunos de los compuestos de partida (III) en el Procedimiento 1 son nuevos y pueden prepararse, por ejemplo, a partir de los compuestos conocidos (A-1), (B-1), (C-1a) y (D-1a) por los Procedimientos A a Q que se ilustran por los esquemas de reacción siguientes o de una manera similar a los mismos.

30

20118

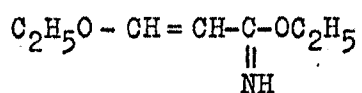
Los compuestos (A-1), (B-1), (C-1a) y (D-1a) se describen, por ejemplo, en las fuentes bibliográficas siguientes:

Compuesto (A-1):



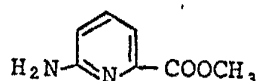
(Journal of Organic Chemistry, Vol. 27, página 3608)

Compuesto (B-1):

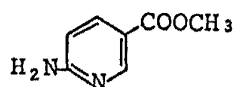


(Journal of the American Chemical Society, Vol. 69, página 2657 (1949)).

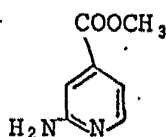
Compuesto (C-1a):



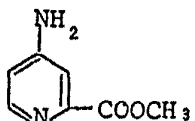
(Chemical Abstract Vol. 54, 6709)



(Chemical Abstract Vol. 52, 7313g)



(Chemical Abstract Vol. 53, 7162c)

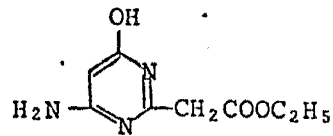


(Journal für Praktische Chemie Reihe 4, Vol. 13, página 58, 1961)

1

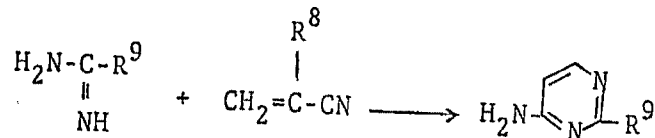
Compuesto (D-1a)

5



(Abstracts of the 9th  
Congress of Heterocyclic  
Chemistry, página 146,  
Fukuoka, Japón, 1976)

10

Procedimiento A:

15

o una sal del mismo

(A-1)

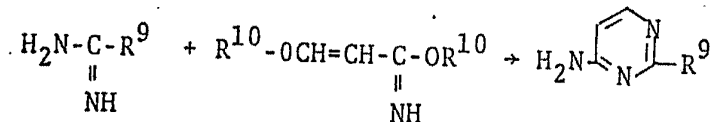
o una sal del mismo

(A-2)

(A-3)

Procedimiento B:

20



o una sal del mismo

(A-1)

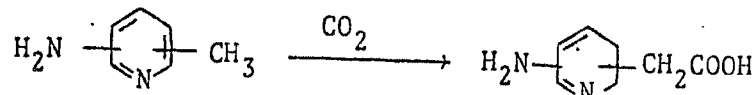
o una sal del mismo

(B-1)

o una sal del mismo

(B-2)

25

Procedimiento C:

o una sal del mismo

(C-1)

o una sal del mismo

(C-2)

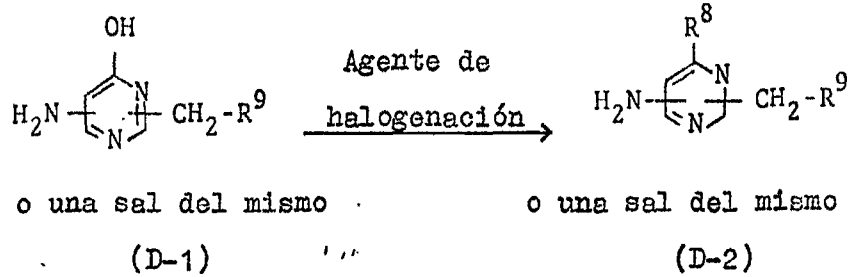
30

20118

1

Procedimiento D:

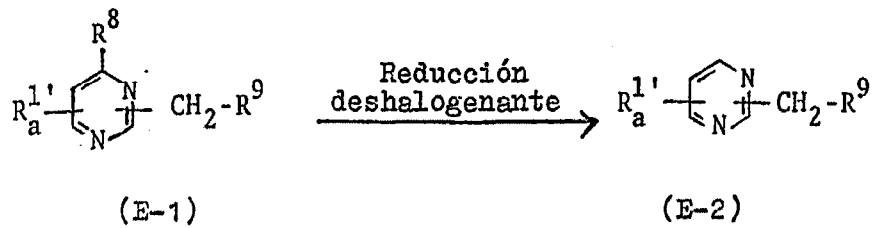
5



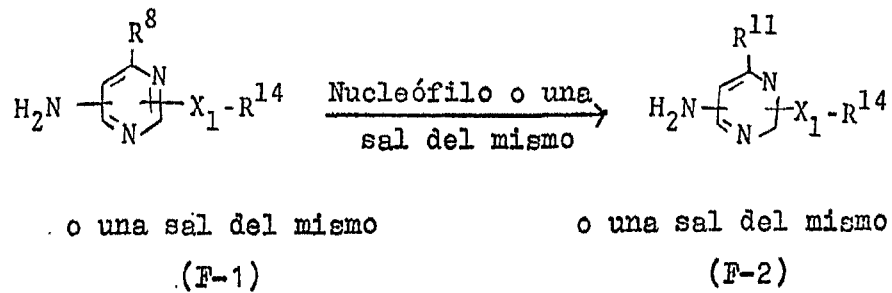
10

Procedimiento E:

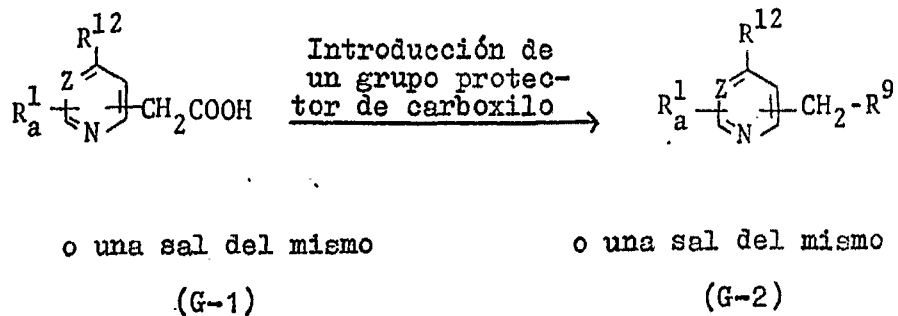
15



20

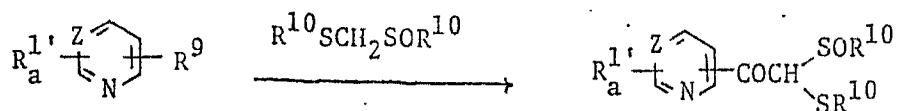
Procedimiento F:

25

Procedimiento G:

30

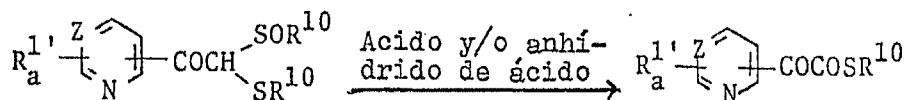
1

Procedimiento H:

5

(H-1)

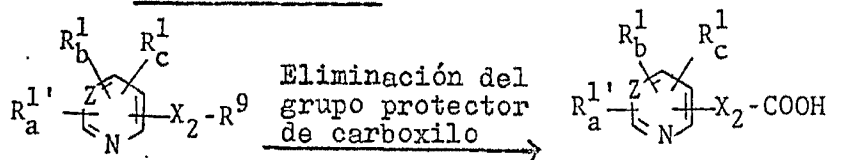
(H-2)

Procedimiento I:

10

(H-2)

(I-1)

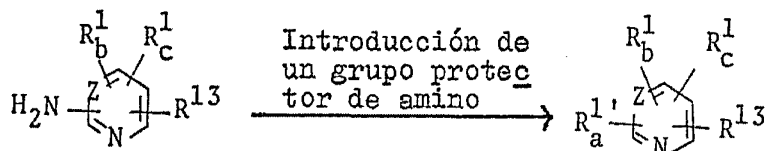
Procedimiento J:

15

(J-1)

o una sal del mismo

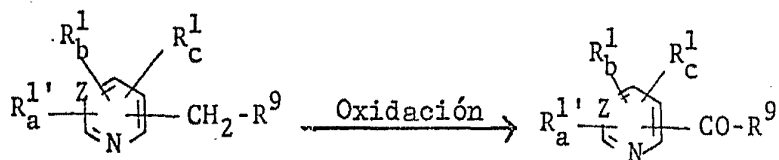
(J-2)

Procedimiento K:

20

(K-1)

(K-2)

Procedimiento L:

25

(L-1)

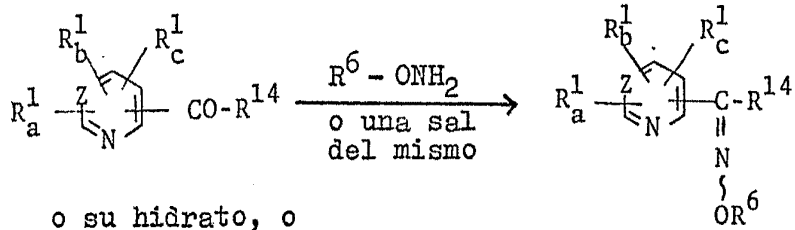
(L-2)

30

20118

1

Procedimiento M:



5

o su hidrato, o

una sal del mismo

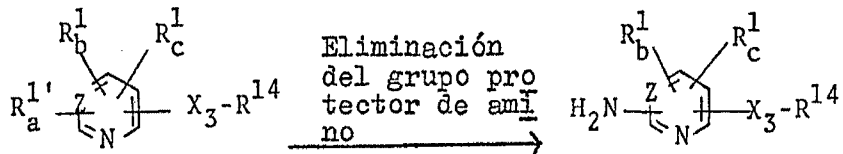
(M-1)

o una sal del mismo

(M-2)

10

Procedimiento N:



15

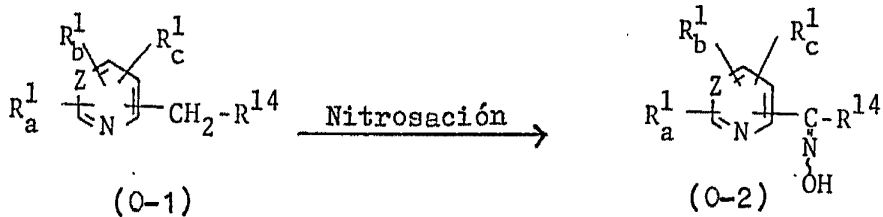
o una sal del mismo

(N-1)

o una sal del mismo

(N-2)

Procedimiento O:

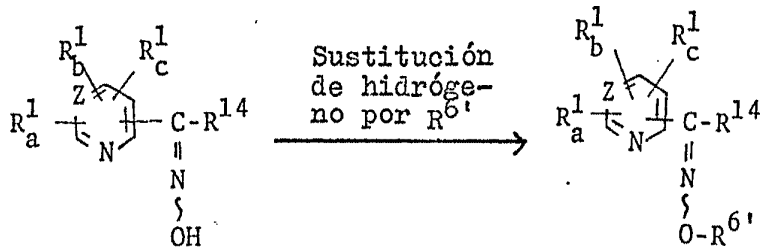


20

(O-1)

(O-2)

Procedimiento P:



25

o una sal del mismo

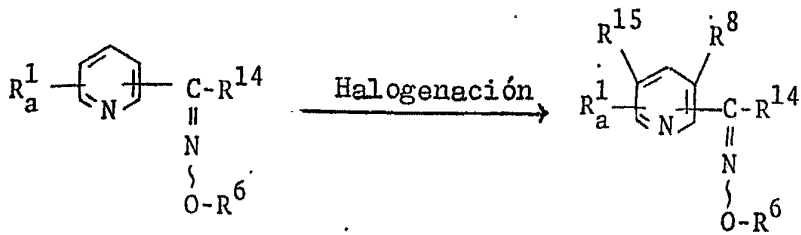
(P-1)

o una sal del mismo

(P-2)

30

Procedimiento Q:



o una sal del mismo  
(Q-1)

o una sal del mismo  
(Q-2)

donde  $\text{R}_a^1$ ,  $\text{R}_b^1$ ,  $\text{R}_c^1$ ,  $\text{R}^6$  y Z son cada uno como se define arriba, y

$\text{R}^{6'}$  es un resto orgánico que puede tener sustituyente(s) adecuado(s),

$\text{R}^8$  es halógeno,

$\text{R}^9$  es un grupo carboxi protegido,

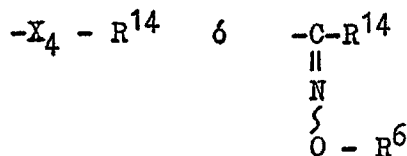
$\text{R}^{10}$  es alcoholo inferior,

$\text{R}^{11}$  es alcoxi inferior o ariltio,

$\text{R}^{12}$  es hidrógeno o alcoholo inferior,

$\text{R}^{13}$  es un grupo carboxi protegido, o un grupo

de la fórmula



en las que  $\text{X}_4$  es alcoholeno inferior,

$\text{R}^6$  es como se define arriba, y

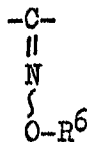
$\text{R}^{14}$  es como se define abajo,

$\text{R}^{14}$  es carboxi o un grupo carboxi protegido,

$\text{R}^{15}$  es hidrógeno o halógeno,

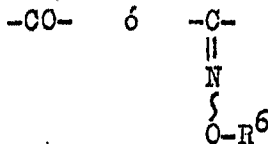
30

1 X<sub>1</sub> es alcoholeno inferior o un grupo de la fórmula  
la:



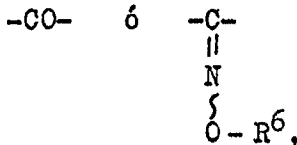
5 en la que R<sup>6</sup> es como  
se define arriba,

X<sub>2</sub> es alcoholeno inferior, o un grupo de la fórmula:



10 en la que R<sup>6</sup> es como se define arriba, y

X<sub>3</sub> es un grupo de la fórmula:



15 en la que R<sup>6</sup> es como se define arriba.

En lo que antecede y en la descripción subsiguiente de la presente memoria descriptiva, se explican en detalle ejemplos e ilustraciones adecuados de las diversas definiciones que la presente invención pretende incluir dentro del alcance de aquélla, como sigue.

El término "inferior" tiene por objeto significar un grupo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, a no ser que se indique otra cosa.

25 "Grupo protector" adecuado en los términos "un grupo amino protegido", y "un grupo aminoalcoholo inferior protegido" puede incluir un grupo acilo y los otros grupos protectores convencionales tales como aralcoholo inferior (p.ej., bencilo, tritilo, difenilmetilo, etc.), feniltio sustituido (p.ej. 2-nitrofeniltio, etc.), aralcoholideno

1 -sustituido (p.ej. 4-nitrobencilideno, etc.), aralcoholide-  
no sustituido (p.ej. 1-metoxicarbonil-2-propilideno, etc.),  
cicloalcoholideno inferior sustituido (p.ej. 2-etoxicarbo-  
nilciclohexilideno, etc.), y análogos. Y grupo acilo ade-  
5 -cuado pueden ser los grupos derivados de ácidos carboxíli-  
cos, sulfónicos o carbámicos, y más particularmente carba-  
moilo, acilo alifático, y acilo que tiene un anillo aromá-  
tico (al que se hace referencia como acilo aromático) o  
anillo heterocíclico (al que se hace referencia como acilo  
10 heterocíclico), sustituidos o insustituidos.

Ejemplos adecuados del acilo alifático pueden  
ser alcanóilo inferior (p.ej., formilo, acetilo, propioni-  
lo, butirilo, isobutirilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo,  
pivaloilo, etc.); cicloalcanocarbonilo inferior (p.ej. ci-  
15 clopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, etc.); alcoxi-  
carbonilo inferior (p.ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,  
propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo,  
terc.butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, terc.pentiloxi-  
carbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.); cicloalcoholo infe-  
rior-alcoxicarbonilo inferior (p.ej. 1-ciclopropiletoxicar-  
20 bonilo, etc.); alcoxialcanóilo inferior (p.ej., metoxiace-  
tilo, etoxiacetilo, metoxipropionilo, etc.); y alcanosulfo-  
nilo inferior (p.ej., mesilo, etanosulfonilo, propanosulfo-  
nilo, butanosulfonilo, etc.).

25 Ejemplos adecuados del acilo aromático pueden  
ser aralcanóilo inferior (p.ej. fenilacetilo, fenilpropio-  
nilo, etc.); aralcoxicarbonilo inferior (p.ej., benciloxi-  
carbonilo, fenililoxicarbonilo, etc.); arenosulfonilo (p.  
ej., bencenosulfonilo, tosilo, etc.); y aroilo (p.ej., ben-  
30 zoilo, toluoilo, naftoilo, ftaloilo, indancarbonilo, etc.).

1 Ejemplos adecuados del acilo heterocíclico pueden ser heterocíclico-alcanoílo inferior (p.ej., tienilacetilo, furilacetilo, pirrolilacetilo, tiadiazolilacetilo, tetrazolilacetilo, piperazinilacetilo, etc.); heterocíclico-oxicarbonilo (p.ej. 8-quinoliloxicarbonilo, etc.); heterocíclico-carbonilo (p.ej., tenoílo, furoílo, nicotinoílo, isonicotinoílo, pirrolcarbonilo, pirrolidincarbonilo, tetrahidropirancarbonilo, etc.); heterocíclico-alcoxicarbonilo inferior (p.ej. 2-piridilmetoxicarbonilo, etc.).

10 Carbamoílo sustituido o insustituido adecuado puede incluir carbamoílo, alcoholcarbamoílo inferior (p.ej., metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, etc.), arilcarbamoílo (p.ej., fenilcarbamoílo, etc.), aralcoholcarbamoílo inferior (p.ej., bencilcarbamoílo, tritilcarbamoílo, etc.),  
15 alcanoilcarbamoílo inferior (p.ej., formilcarbamoílo, acetilcarbamoílo, etc.), mono (o di o tri)haloalcanoilcarbamoílo inferior (p.ej., cloroacetilcarbamoílo, tricloroacetilcarbamoílo, etc.), y análogos.

20 El "acilo" como se indica arriba puede tener opcionalmente 1 a 3 sustituyentes adecuados tales como halógeno (p.ej., cloro, bromo, yodo o flúor), hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi inferior, alcohol inferior, alquenilo inferior, acilo [preferiblemente mono(o di o tri)haloalcanoílo inferior (p.ej., cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, etc.)], arilo (p.ej., fenilo, tolilo, etc.), o análogos.

25 Ejemplos preferibles de dicho "grupo protector" en los términos "un grupo amino protegido" y "un grupo aminoalcohol inferior protegido" son acilo, y más preferiblemente alcanoílo inferior (p.ej., formilo, acetilo, propio-

1 nilo, butirilo, isobutirilo, isovalerilo, oxalilo, succini-  
lo, pivaloílo, etc.), mono(o di o tri)haloalcanoílo infe-  
rior (p.ej., cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo,  
5 trifluoroacetilo, etc.) y alcoxicarbonilo inferior (p.ej.,  
metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopro-  
poxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc.butoxicarbonilo, pen-  
tiloxicarbonilo, terc.pentiloxicarbonilo, hexiloxicarboni-  
lo, etc.).

"Alcoholo inferior" adecuado puede incluir un  
10 resto de hidrocarburo alifático saturado recto o ramifica-  
do tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,  
isobutilo, terc.butilo, pentilo, neopentilo, terc.pentilo,  
hexilo, y análogos, y preferiblemente uno que tiene 1 a 4  
átomos de carbono.

15 Un adecuado "resto orgánico que puede tener sus-  
tituyentes adecuados" puede incluir:

alcoholo inferior (p.ej. metilo, etilo, propilo,  
isopropilo, butilo, isobutilo, terc.butilo, pentilo, neo-  
pentilo, terc.pentilo, hexilo, etc.);

20 mono (o di o tri)haloalcoholo inferior (p.ej.,  
clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo,  
cloroetilo, dicloroetilo, tricloroetilo, fluoroetilo, tri-  
fluoroetilo, etc.);

25 alquenilo inferior (p.ej., vinilo, 1-propenilo,  
alilo, 1-metilalilo, 1 ó 2 ó 3-butenilo, 1 ó 2 ó 3 ó 4-pen-  
tenilo, 1 ó 2 ó 3 ó 4 ó 5-hexenilo, etc.);

alquinilo inferior (p.ej., etinilo, 1-propinilo,  
propargilo, 1-metilpropargilo, 1 ó 2 ó 3-butinilo, 1 ó 2 ó  
3 ó 4-pentinilo, 1 ó 2 ó 3 ó 4 ó 5-hexinilo, etc.);

30 arilo (p.ej., fenilo, tolilo, xililo, cumenilo,

1 -naftilo, etc.);

aralcohilo inferior tal como fenilalcohilo inferior (p.ej., bencilo, fenetilo, fenilpropilo, etc.); y análogos;

5 haloalcanoílo inferior (p.ej. cloroacetilo, dicloroacetilo, etc.); y análogos.

"Alcoxi inferior" adecuado puede ser recto o ramificado, y puede incluir metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc.butoxi, pentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi y análogos, y preferiblemente uno que tenga 1 a 4 átomos de carbono.

"Halógeno" adecuado puede ser cloro, bromo, yodo o flúor.

15 "Alcanoiloximetilo inferior" adecuado puede incluir acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, isobutiriloximetilo, valeriloximetilo, isovaleriloximetilo, pivaloiloximetilo, hexanoiloximetilo y similares.

20 "Alcanoiltiometilo inferior" adecuado puede incluir acetiltiometilo, propioniltiometilo, butiriltiometilo, isobutiriltiometilo, valeriltiometilo, isovaleriltiometilo, pivaloiltiometilo, hexanoiltiometilo, y similares.

25 "Resto heterocíclico" adecuado en los términos "heterocíclico-tiometilo que puede tener sustituyentes adecuados" y "heterocíclico-tio que puede tener sustituyentes adecuados" puede ser uno que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, y puede incluir un grupo heterocíclico monocíclico o policíclico saturado o insaturado, y el grupo heterocíclico preferible puede ser un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno tal como un grupo heteromonocíclico insatura-

30

- 1 do de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo y su óxido en N, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (p.ej., 4H-1,2,4-triazolilo, 5 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (p.ej., 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno (p.ej., pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.);
- 10 un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (p.ej., tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), etc.;
- 15 un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo (p.ej., 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.;
- 20 un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (p.ej., morfolinilo, etc.); un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (p.ej., 25 benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (p.ej., 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.), etc.;
- 30

1 un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que  
contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitróge-  
no (p.ej., tiazolidinilo, etc.);  
un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene  
5 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (p.ej.,  
benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares; don-  
de dicho grupo heterocíclico puede tener 1 a 4 sustituyen-  
tes seleccionados de entre alcoholo inferior o cicloalcoholo  
inferior (p.ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, bu-  
10 tilo, isobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexi-  
lo, etc.); alquenilo inferior (p.ej. vinilo, alilo, 1 ó 2  
ó 3-propenilo, 1 ó 2 ó 3 ó 4-butenilo, 1 ó 2 ó 3 ó 4 ó 5-  
-pentenilo, etc.); aminoalcoholo inferior (p.ej., aminome-  
tilo, 2-aminoetilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 4-ami-  
15 nobutilo, 5-aminopentilo, 6-aminohexilo, etc.); un grupo  
aminoalcoholo inferior protegido tal como alcoxicarbonil-  
amino inferior-alcoholo inferior (p.ej. terc.butoxicarbo-  
nilaminometilo, etc.); carboxialcoholo inferior (p.ej.,  
carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo, 3-carbo-  
20 xipropilo, 4-carboxibutilo, 5-carboxipentilo, 6-carboxihe-  
xilo, etc.); sulfoalcoholo inferior (p.ej., sulfometilo,  
2-sulfoetilo, 2-sulfopropilo, 3-sulfopropilo, 4-sulfobuti-  
lo, 5-sulfopentilo, 6-sulfohexilo, etc.); fenilo que pue-  
de tener 1 a 3 átomos de halógeno (p.ej. fenilo, 2 ó 3 ó  
25 4-clorofenilo, 2 ó 3 ó 4-bromofenilo, etc.); y alcoholami-  
no inferior-alcoholo inferior (p.ej., N-metilaminometilo,  
N,N-dimetilaminometilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N,N-di-  
metilamino)etilo, 2-(N-metil-N-etilamino)etilo, 3-(N-metil-  
amino)propilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, 3-(N,N-dietil-  
30 amino)propilo, 4-(N-metil-N-etilamino)butilo, 5-(N-metilami

1 no)pentilo, 5-(N,N-dimetilamino)pentilo, 6-(N,N-dietilamino)hexilo, 6-(N,N-dimetilamino)hexilo, etc.).

Y ejemplos preferibles de dicho "resto heterocíclico" son:

5 tiadiazolilo (p.ej., 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.) que pueden tener un sustituyente seleccionado de los grupos constituidos por alcoholo inferior (p.ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.), aminoalcoholo inferior (p.ej., aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, etc.)  
10 y alcóxicarbonilamino inferior-alcoholo inferior (p.ej., metóxicarbonilaminometilo, terc.butoxicarbonilaminometilo, etóxicarbonilaminoetilo, etc.).

15 oxadiazolilo (p.ej., 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.) que puede tener halofenilo (p.ej., 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, etc.);

20 tetrazolilo (p.ej., 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo) que puede tener un sustituyente seleccionado de entre los grupos constituidos por alcoholo inferior (p.ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.), carboxialcoholo inferior (p.ej., carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, etc.) y alqueno inferior (p.ej., vinilo, alilo, etc.);

25 pirazinilo; y

tetrazolopiridazinilo (p.ej., tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.).

30 Resto "heterocíclico" en los términos "heterocíclicotiométilo que tiene un grupo aminoalcoholo inferior protegido" y "heterocíclicotiométilo que tiene un grupo

1 - aminoalcohilo inferior" puede ser igual que se ha ilustra-  
do arriba, y el resto heterocíclico así definido es prefe-  
riblemente alcóxicarbonilamino inferior-alcohiltiadiazoli-  
lo inferior y aminoalcohilo inferior-tiadiazolilo como se  
5 ha mencionado anteriormente, respectivamente.

"Alcoholeno inferior" adecuado puede incluir me-  
tileno, etileno, trimetileno, 1-metiletileno, etc. preferi-  
blemente uno que tiene 1 a 3 átomos de carbono, más prefe-  
riblemente uno que tenga 1 a 2 átomos de carbono y lo más  
10 preferiblemente metileno.

"Derivado de carboxi" adecuado incluye carboxi  
protegido tal como carboxi esterificado. Y ejemplos adecua-  
dos de dicho éster pueden ser aquéllos tales como alcoholés-  
ter inferior (p.ej., éster metílico, éster etílico, éster  
15 propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster iso-  
butílico, éster terc.butílico, éster pentílico, éster terc.-  
pentílico, éster hexílico, éster 1-ciclopropiletílico,  
etc.);

alqueniléster inferior (p.ej., éster vinílico, éster alíli-  
co, etc.);

alquiniléster inferior (p.ej., éster etinílico, éster pro-  
pinílico, etc.);

éster de alcóxicohilo inferior (p.ej., éster metoximetí-  
lico, éster etoximetílico, éster isopropoximetílico, éster  
25 1-metoxietílico, éster 1-etoxietílico, etc.);

éster de alcohiltioalcohilo inferior (p.ej., éster metil-  
tíometílico, éster etiltíometílico, éster etiltioetílico,  
éster isopropiltíometílico, etc.);

éster de mono (ó di ó tri)-haloalcohilo inferior (p.ej.,  
30 éster 2-yodoetílico, éster 2,2,2-tricloroetílico, etc.);

- 1 - éster de alcanoiloxi inferior-alcoholo inferior (p.ej.,  
éster acetoximetílico, éster propioniloximetílico, éster  
butiriloximetílico, éster valeriloximetílico, éster piva-  
loiloximetílico, éster hexanoiloximetílico, éster 2-aceto-  
5 xietílico, éster 2-propioniloxietílico, etc.);  
éster de alcanosulfonilo inferior-alcoholo inferior (p.ej.,  
éster mesilmetílico, éster 2-mesiletílico, etc.);  
éster de aralcoholo inferior, por ejemplo, éster de fenil-  
alcoholo inferior que puede tener uno o más sustituyentes  
10 adecuados (p.ej., éster bencílico, éster 4-metoxibencílico,  
éster 4-nitrobencílico, éster fenético, éster tritílico,  
éster difenilmetílico, éster bis(metoxifenil)metílico, és-  
ter 3,4-dimetoxibencílico, éster 4-hidroxi-3,5-di-terc.bu-  
tilbencílico, etc.);  
15 éster arílico, que puede tener uno o más sustituyentes  
adecuados tales como éster fenílico sustituido o insusti-  
tuido (p.ej. éster fenílico, éster toílico, éster terc.bu-  
tilfenílico, éster xilílico, éster mesitílico, éster cume-  
nílico, éster 4-clorofenílico, éster 4-metoxifenílico,  
20 etc.); éster trialcoholo inferior-silílico; éster de alco-  
hilitio inferior (p.ej. metiltioéster, etiltioéster, etc.),  
y análogos.

25 "Un grupo carboxi protegido" adecuado puede in-  
cluir carboxi esterificado como se ha mencionado anterior-  
mente.

"Un grupo convencional que es capaz de ser reem-  
plazado por el resto ( $-R^7$ ) del compuesto de la fórmula:  
HR<sup>7</sup>" en el símbolo Y puede incluir halógeno (p.ej., cloro,  
bromo, etc.), azido, aciloxi tal como alcanoiloxi inferior  
30 (p.ej., formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, etc.),

1 y análogos.

"Ariltio" adecuado puede incluir feniltio, toliltio, xililtio, mesiltio, naftiltio y análogos.

5 Los procedimientos para preparar los compuestos objetivo (I) de la presente invención se explican en detalle en lo que sigue.

Procedimiento 1:

10 El compuesto objetivo (I) o una sal del mismo puede prepararse haciendo reaccionar un derivado (II) de ácido 7-aminocefalosporánico o su derivado reactivo en el grupo amino o una sal del mismo con un ácido carboxílico (III) o su derivado reactivo en el grupo carboxi o una sal del mismo.

15 En cuanto a los compuestos de partida a utilizar en este procedimiento, los derivados (II) de ácido 7-aminocefalosporánico se han dado a conocer públicamente y pueden prepararse por el método conocido en la técnica del campo de la cefalosporina, y el ácido carboxílico (III) se puede  
20 preparar de acuerdo con un método como el descrito en los Procedimientos A a Q.

25 Un derivado reactivo adecuado en el grupo amino del compuesto (II) puede incluir un derivado reactivo convencional utilizado en reacción de amidación, por ejemplo, un derivado de sililo formado por la reacción del compuesto (II) con un compuesto de sililo tal como bis(trimetilsilil)acetamida, trimetilsililacetamida, etc.; isocianato, isotiocianato, etc.; una base de Schiff o su isómero de tipo enamina tautómero formado por la reacción del grupo amino  
30 con un compuesto de carbonilo tal como un compuesto al-

1 — dehídico (p.ej., acetaldehído, isopentaldehído, benzalde-  
hído, aldehído salicílico, fenilacetaldehído, p-nitroben-  
zaldehído, m-clorobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, hidro-  
xinaftoaldehído, furfural, tiofenocarboaldehído, etc.) o  
5 un compuesto cetónico (p.ej., acetona, metil-etil-cetona,  
metil-isobutil-cetona, acetilacetona, acetoacetato de etil-  
lo, etc.), y análogos.

Como referencia de derivados adecuados en el gru-  
po carboxi del compuesto (II) y sales adecuadas del com-  
10 puesto (II) pueden citarse los ilustrados para el compues-  
to (I).

Derivados reactivos adecuados en el grupo carbo-  
xi del compuesto (III) pueden incluir, por ejemplo, un  
haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada,  
15 un éster activado, y análogos, y preferiblemente un cloru-  
ro de ácido y un bromuro de ácido;  
un anhídrido de ácido mixto con un ácido tal como ácido  
fosfórico sustituido (p.ej., ácido dialcohilfosfórico, áci-  
do fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencil-  
20 fosfórico, ácido fosfórico halogenado, etc.), ácido dial-  
cohilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido  
sulfúrico, carbonato de alcoholo (p.ej., carbonato de metil-  
lo, carbonato de etilo, carbonato de propilo, etc.), ácido  
carboxílico alifático (p.ej., ácido piválico, ácido penta-  
25 noico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico, ácido  
tricloroacético, etc), ácido carboxílico aromático (p.ej.,  
ácido benzoico, etc.); un anhídrido de ácido simétrico;  
una amida de ácido activada con un compuesto heterocícli-  
co que contiene una función imino tal como imidazol, imi-  
30 dazol sustituido en posición 4, dimetilpirazol, triazol ó

1 tetrazol; un éster activado (p.ej., éster cianometílico, éster metoximetílico, éster dimetilaminometílico, éster  
vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico, éster  
2,4-dinitrofenílico, éster triclorofenílico, éster penta-  
5 clorofenílico, éster mesilfenílico, éster fenilazofenílico,  
tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico, tioéster  
p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico,  
éster piridílico, éster piperidinílico, tioéster 8-quinolínico, o un éster con un compuesto hidroxilado en N tal  
10 como N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona,  
N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida, 1-hidroxibenzotriazol,  
1-hidroxi-6-clorobenzotriazol, etc.), y análogos.  
El derivado reactivo adecuado puede opcionalmente seleccionarse de entre los anteriores de acuerdo con la clase del  
15 compuesto (III) que vaya a utilizarse en la práctica.

Las sales adecuadas del compuesto (III) pueden incluir una sal con una base inorgánica tal como una sal de metal alcalino (p.ej. sal de sodio o de potasio), una sal de metal alcalinotérreo (p.ej., sal de calcio o de  
20 magnesio), una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, una sal de adición de ácido (p.ej., clorhidrato), y análogas.

La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional tal como agua, acetona, dioxano,  
25 acetonitrilo, cloroformo, benceno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piridina o cualquier otro disolvente orgánico que no influya desfavorablemente en la reacción.  
Entre estos disolventes, los disolventes hidrófilos pueden  
30 utilizarse en mezcla con agua. La reacción puede llevarse

1 a cabo usualmente con enfriamiento.

5 Cuando el ácido carboxílico (III) se utiliza en forma del ácido libre o la sal en esta reacción, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente de condensación tal como un compuesto de carbodiimida (p.ej., N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-diethylcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, etc.), un compuesto de cetenimina (p.ej., N,N'-carbonilbis(2-metilimidazol), pentameten-cetena-N-ciclohexilimina, difenilcetena-N-ciclohexilimina, etc.); un compuesto de éter olefínico o acetilénico (p.ej., etoxiacetileno), éster  $\beta$ -clorovinilético, un éster de ácido sulfónico de derivado de N-hidroxibenzotriazol (p.ej., 1-(4-clorobencenosulfonilo)-6-cloro-1H-benzotriazol, etc.), un compuesto de fósforo (p.ej., fosfito de trialcoholo, polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, cloruro de fosforilo, tricloruro de fósforo, trifenilfosfina, etc.),  
15 cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, sal de N-etil-benzisoxazolio, N-etil-5-fenilisoxazolio-3-sulfonato, un reactivo (al que se hace referencia con la denominación de "reactivo Vilsmeier") formado por la reacción de un compuesto amídico tal como dimetilformamida, dietilacetamida, N-metilformamida o análogos con un compuesto halogenado  
20 tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, fosgeno o análogos.

#### Procedimiento 2:

30

El compuesto objetivo (Ib) o una sal del mismo

20118

1 puede prepararse sometiendo el compuesto (Ia) o una sal del mismo a reacción de eliminación del grupo protector de amino.

5 La reacción de eliminación se lleva a cabo por un método convencional tal como hidrólisis, reducción o análogos.

Estos métodos se pueden seleccionar dependiendo de la clase del grupo protector a eliminar.

10 La hidrólisis puede incluir un método que se conduce en presencia de un ácido (al que se hace referencia de aquí en adelante como hidrólisis ácida), una base (al que se hace referencia de aquí en adelante como hidrólisis básica), hidrazina, o análogos.

15 Entre estos métodos, la hidrólisis ácida es uno de los métodos comunes y preferibles para eliminar el grupo protector tal como alcoxicarbonilo sustituido o insustituido (p.ej., terc.butoxicarbonilo, terc.pentiloxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, etc.), alcanóilo sustituido o insustituido (p.ej., formilo, etc.), cicloalcoxicarbonilo inferior, aralcoxicarbonilo inferior sustituido o insustituido (p.ej., benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, etc.), aralcoholo inferior (p.ej., bencilo, tritilo, etc.), feniltio sustituido, aralcoholideno sustituido, alcoholideno sustituido, cicloalcoholideno inferior sustituido, o análogos. Un ácido adecuado para la hidrólisis incluye un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico y análogos. Un ácido preferible es aquél que puede separarse fácilmente de la mezcla de reacción de un modo convencional tal como

20  
25  
30

1 destilación a presión reducida, por ejemplo ácido fórmico,  
ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, etc. El ácido  
adecuado para la reacción puede seleccionarse de acuerdo  
5 con la clase de grupo protector a eliminar, y la reacción  
de eliminación puede llevarse a cabo en presencia o ausen-  
cia de un disolvente. Un disolvente adecuado incluye un di-  
solvente orgánico convencional, agua o una mezcla de los  
mismos. Cuando la hidrólisis se lleva a cabo en presencia  
10 de ácido trifluoroacético, la reacción puede llevarse a  
cabo preferiblemente en presencia de anisol.

La hidrólisis básica se aplica preferiblemente  
para eliminar el grupo protector tal como haloalcanoílo  
(p.ej., trifluoroacetilo, etc.), etc. Una base adecuada in-  
cluye, por ejemplo, una base inorgánica tal como hidróxido  
15 de metal alcalino (p.ej., hidróxido de sodio, hidróxido de  
potasio, etc.), hidróxido de metal alcalinotérreo (p.ej.,  
hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, etc.), carbo-  
nato de metal alcalino (p.ej., carbonato de sodio, carbo-  
nato de potasio, etc.), carbonato de metal alcalinotérreo  
20 (p.ej., carbonato de magnesio, carbonato de calcio, etc.),  
bicarbonato de metal alcalino (p.ej., bicarbonato de sodio,  
bicarbonato de potasio, etc.), fosfato de metal alcalino-  
térreo (p.ej., fosfato de magnesio, fosfato de calcio, etc.),  
hidrogenofosfato de metal alcalino (p.ej., hidrogenofosfa-  
25 to de disodio, hidrogenofosfato de dipotasio, etc.), o aná-  
logos, y una base orgánica tal como un acetato de metal al-  
calino (p.ej., acetato de sodio, acetato de potasio, etc.),  
alcóxido de metal alcalino (p.ej., metóxido de sodio, etó-  
xido de sodio, propóxido de sodio, etc.), trialcohilamina  
30 (p.ej., trimetilamina, trietilamina, etc.), picolina, N-me

1 - tilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-  
-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[5,4,0]-  
5 -5-undeceno, o análogos. La hidrólisis básica se lleva a cabo frecuentemente en agua o un disolvente orgánico hidrófilo o húmedo, o en una mezcla de los mismos.

La hidrólisis con utilización de hidrazina se aplica corrientemente para eliminar el grupo protector tal como succinilo o ftaloilo.

10 El grupo protector puede eliminarse generalmente por hidrólisis como se ha mencionado arriba o por otros tipos de hidrólisis convencionales. En el caso de que el grupo protector sea haloalcoxycarbonilo inferior u 8-quinoliloxycarbonilo, éstos se eliminan preferiblemente por tratamiento con un metal pesado tal como cobre, zinc o análogos.  
15

La eliminación reductora se aplica generalmente para eliminar el grupo protector tal como haloalcoxycarbonilo inferior (p.ej., tricloroetoxycarbonilo, etc.), aralcoxycarbonilo sustituido o insustituido (p.ej., benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido, etc.), 2-piridilmetoxicarbonilo, bencilo, etc. Una reducción adecuada puede incluir, por ejemplo, reducción con un borohidruro de metal alcalino (p.ej., borohidruro de sodio, etc.) y métodos análogos.  
20

25 La temperatura de reacción no es crítica y puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con la clase del grupo protector a eliminar y el método a aplicar, y la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones suaves tales como con enfriamiento, a la temperatura ambiente o a temperatura ligeramente alta.  
30

1

Procedimiento 3:

5

El compuesto objetivo (Id) o una sal del mismo pueden prepararse sometiendo el compuesto (Ic) o una sal del mismo a reacción de eliminación del grupo protector de amino en  $R_a^4$ .

10

La presente reacción se lleva a cabo por métodos convencionales, tales como hidrólisis, reducción o similares. El método de hidrólisis y reducción y las condiciones de reacción (p.ej. temperatura de reacción, disolvente, etc.) son sustancialmente los mismos que se han ilustrado para la eliminación del grupo protector del grupo amino protegido para  $R_a^{1'}$  del compuesto (Ia) en el Procedimiento 2 anterior y por esta razón se deben referir a dicha explicación.

15

Procedimiento 4:

El compuesto objetivo (If) puede prepararse sometiendo el compuesto (Ie) a reacción de eliminación de un grupo protector de carboxi.

20

La presente reacción se lleva a cabo por métodos convencionales, tales como hidrólisis, reducción o análogos. Los métodos de hidrólisis y reducción, así como las condiciones de reacción (p.ej., temperatura de reacción, disolvente, etc.) son sustancialmente los mismos que se han ilustrado para la eliminación del grupo protector del grupo amino protegido para  $R_a^{1'}$  del compuesto (Ia) en el Procedimiento 2, y por esta razón se deben referir a dicha explicación.

25

Procedimiento 5:

30

El compuesto objetivo (Ih) o una sal del mismo

20118

1 pueden prepararse por reacción del compuesto (I<sub>g</sub>) o una sal del mismo con el compuesto (IV) o su derivado reactivo en el grupo mercapto.

5 Un derivado reactivo adecuado en el grupo mercapto del compuesto (IV) puede incluir una sal metálica tal como una sal de metal alcalino (p.ej., sal de sodio, sal de potasio, etc.), una sal de metal alcalinotérreo (p.ej., sal de magnesio, etc.) y análogas.

10 La reacción puede llevarse a cabo preferiblemente en un disolvente tal como agua, acetona, cloroformo, nitrobenzeno, N,N-dimetilformamida, metanol, etanol, sulfóxido de dimetilo, o cualesquiera otros disolventes orgánicos, que no influyan adversamente en la reacción y una mezcla opcional de los mismos, preferiblemente en un disolvente de polaridad bastante alta. La reacción se realiza preferiblemente en condiciones próximas a la neutralidad. Cuando el compuesto (I<sub>g</sub>) o el compuesto (IV) se utiliza en forma libre, la reacción se conduce preferiblemente en presencia de una base tal como hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, 15 triálcohilamina o análogas. La reacción se lleva a cabo usualmente a la temperatura ambiente o a temperatura ligeramente alta.

25 La presente invención puede incluir, dentro de su alcance, los casos en que el grupo amino protegido y/o el derivado en el grupo carboxi se transforman en el correspondiente grupo amino libre y/o grupo carboxi libre durante la reacción o pos-tratamiento en los procedimientos que se han explicado arriba.

30 Los compuestos objetivo (I) obtenidos de acuerdo

1 con los procedimientos 1-5 que se han explicado arriba pueden utilizarse sin aislamiento alguno en los procedimientos subsiguientes.

5 Los procedimientos A a Q para preparar los compuestos de partida se explican en detalle como sigue.

Procedimiento A:

10 El compuesto (A-3) o una sal del mismo puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (A-1) o una sal del mismo con el compuesto (A-2).

15 La presente reacción se lleva a cabo usualmente en presencia de una base como se ha mencionado anteriormente en esta memoria en el Procedimiento 2 en un disolvente convencional que no influya desfavorablemente en la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento o a la temperatura ambiente.

20 Procedimiento B:

El compuesto (B-2) o una sal del mismo puede prepararse por reacción del compuesto (A-1) o una sal del mismo con el compuesto (B-1) o una sal del mismo.

25 La presente reacción es sustancialmente la misma que en el Procedimiento A, y de acuerdo con ello las condiciones de reacción (p.ej. una base, temperatura de reacción, disolvente, etc.) pueden referirse a las del Procedimiento A.

Procedimiento C:

30 El compuesto (C-2) o una sal del mismo puede pre

1 -pararse haciendo reaccionar el compuesto (C-1) o una sal del mismo con dióxido de carbono.

La presente reacción se lleva a cabo usualmente en presencia de una base tal como alcohol-litio (p.ej. butil-litio, etc.) o análogos en un disolvente convencional que no afecte desfavorablemente la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento o a la temperatura ambiente.

10

Procedimiento D:

El compuesto (D-2) o una sal del mismo se puede preparar por reacción del compuesto (D-1) o una sal del mismo con un agente de halogenación.

15

Un agente halogenante adecuado puede incluir un agente convencional de esta clase utilizado para halogenación del grupo hidroxilo tal como un compuesto de fósforo (p.ej. cloruro de fosforilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, etc.) o similares.

20

La presente reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional que no influya desfavorablemente en la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se puede llevar a cabo con calentamiento moderado a fuerte.

25

Procedimiento E:

El compuesto (E-2) puede prepararse sometiendo un compuesto (E-1) a reducción deshalogenante. La reducción deshalogenante a utilizar en este procedimiento es una re-

30

1 -ducción de tipo convencional tal como una reducción cata-  
lítica (p.ej. paladio sobre carbono, negro de paladio, pa-  
ladio esponjoso, etc.) y similares.

5 La presente reacción se lleva a cabo usualmente  
en un disolvente convencional que no influya desfavorable-  
mente en la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente.

10 Procedimiento F:

El compuesto (F-2) o una sal del mismo puede pre-  
pararse por reacción del compuesto (F-1) o una sal del mis-  
mo con un nucleófilo seleccionado de entre alcohol y are-  
notiol o una sal del mismo.

15 La presente reacción se lleva a cabo usualmente  
en presencia de una base como se ha mencionado anteriormen-  
te en esta memoria en el Procedimiento 2 en un disolvente  
convencional que no influya desfavorablemente en la reac-  
ción.

20 La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción puede llevarse a cabo con enfriamiento o a la tem-  
peratura ambiente.

Procedimiento G:

25 El compuesto (G-2) o una sal del mismo puede pre-  
pararse por reacción del compuesto (G-1) o una sal del mis-  
mo con un agente protector del grupo carboxi.

30 Un agente adecuado para ser utilizado en esta  
reacción puede incluir agentes convencionales tales como  
haluro de alcoholo inferior (p.ej. yoduro de metilo, etc.),

1 sulfato de dialcoholo inferior (p.ej. sulfato de dimetilo,  
etc.), diazoalcano inferior (p.ej. diazometano, etc.), al-  
canol inferior (p.ej. metanol, etanol, etc.) o análogos.

5 La presente reacción se lleva a cabo usualmente  
en presencia de un ácido como se ha mencionado anteriormen-  
te en el Procedimiento 2 en un disolvente convencional que  
no influya desfavorablemente en la reacción.

10 La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción puede llevarse a cabo con enfriamiento o con ca-  
lentamiento.

#### Procedimiento H:

15 El compuesto (H-2) puede prepararse por reacción  
del compuesto (H-1) con un compuesto de la fórmula:  
 $R^{10}SCH_2SOR^{10}$ .

La presente reacción se lleva a cabo usualmente  
en presencia de una base como se ha mencionado anteriormen-  
te en el Procedimiento 2 en un disolvente convencional  
que no influya desfavorablemente en la reacción.

20 La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento o con ca-  
lentamiento.

#### Procedimiento I:

25 El compuesto (I-1) puede prepararse por reacción  
del compuesto (H-2) con un ácido y/o anhídrido de ácido tal  
como ácido acético y/o anhídrido acético. La reacción pue-  
de llevarse a cabo preferiblemente en presencia de perclo-  
rato de metal alcalino (p.ej. perclorato de sodio, perclo-  
rato de potasio, etc.), perclorato de metal alcalinotérreo

1 (p.ej. perclorato de magnesio, perclorato de calcio, etc.)  
y similares, y un ácido tal como un ácido orgánico carboxí-  
lico (p.ej., ácido fórmico, etc.).

5 La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción se lleva a cabo preferiblemente con calentamiento  
moderado a fuerte.

Procedimiento J:

10 El compuesto (J-2) o una sal del mismo puede pre-  
pararse sometiendo el compuesto (J-1) a reacción de elimi-  
nación del grupo protector del grupo carboxi.

15 La presente reacción puede llevarse a cabo sus-  
tancialmente de la misma manera que la del Procedimiento  
4. De acuerdo con ello, debe hacerse referencia a dicho  
Procedimiento 4 para la explicación detallada de la presen-  
te reacción.

Procedimiento K:

20 El compuesto (K-2) o una sal del mismo puede pre-  
pararse por reacción del compuesto (K-1) o una sal del mis-  
mo con un agente protector del grupo amino. Cuando el agen-  
te protector del grupo amino es un agente de acilación,  
la reacción puede llevarse a cabo sustancialmente del mis-  
mo modo que la del Procedimiento 1. De acuerdo con esto,  
25 para la descripción detallada de la presente reacción debe  
hacerse referencia a dicho Procedimiento 1.

Procedimiento L:

30 El compuesto (L-2) puede prepararse por oxidación  
del compuesto (L-1).

1 La presente reacción de oxidación se conduce por  
un método convencional que se aplica para la transforma-  
ción del denominado grupo metileno activado en grupo carbo-  
nilo. Es decir, que la presente oxidación se conduce por  
5 un método convencional tal como oxidación con utilización  
de dióxido de selenio o análogos.

La presente reacción se lleva a cabo usualmente  
en un disolvente convencional que no afecte desfavorable-  
mente a la reacción.

10 La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción se lleva a cabo preferiblemente con calentamiento  
moderado a fuerte.

#### Procedimiento M:

15 El compuesto (M-2) o una sal del mismo puede pre-  
pararse por reacción del compuesto (M-1) o su hidrato o una  
sal del mismo con un compuesto de la fórmula:  $R^6\text{-ONH}_2$  o  
una sal del mismo.

20 La presente reacción se lleva a cabo usualmente  
en un disolvente convencional que no influya desfavorable-  
mente en la reacción, y cuando se utiliza una sal del com-  
puesto de la fórmula:  $R^6\text{-ONH}_2$  en la reacción, la reacción  
se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base  
como se ha mencionado anteriormente en el Procedimiento 2.

25 La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente.

#### Procedimiento N:

30 El compuesto (N-2) o una sal del mismo puede pre-  
pararse sometiendo el compuesto (N-1) o una sal del mismo

1 a reacción de eliminación del grupo protector de amino.

La presente reacción puede llevarse a cabo sustancialmente de la misma manera que la del Procedimiento 2. De acuerdo con ello, para la explicación detallada de la presente reacción debe hacerse referencia a dicho Procedimiento 2.

#### Procedimiento O:

El compuesto (O-2) o una sal del mismo se puede preparar por reacción del compuesto (O-1) o una sal del mismo con un agente de nitrosación.

Un agente de nitrosación adecuado puede incluir un agente convencional tal como nitrito de metal alcalino (p.ej. nitrito de sodio, nitrito de potasio, etc.) y análogos.

La presente reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional que no influya desfavorablemente en la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo preferiblemente con enfriamiento o a la temperatura ambiente.

#### Procedimiento P:

El compuesto (P-2) o una sal del mismo puede prepararse por reacción del compuesto (P-1) o una sal del mismo con un agente sustituyente capaz de sustituir un átomo de hidrógeno del hidroxilo del compuesto (P-1) por el grupo R<sup>6'</sup>.

La presente reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional que no influya desfavorablemente

1 mente en la reacción.

Cuando el agente sustituyente es un compuesto diazoico, la reacción puede llevarse a cabo con enfriamiento o a la temperatura ambiente.

5

Procedimiento Q:

El compuesto (Q-2) o una sal del mismo puede prepararse por reacción del compuesto (Q-1) o una sal del mismo con un agente halogenante.

10

Un agente halogenante adecuado puede incluir un agente convencional utilizado para la halogenación de un anillo aromático tal como cloro, bromo y análogos.

15

La presente reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional que no afecte desfavorablemente a la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente.

20

Debe indicarse que, en las reacciones antes mencionadas y/o en el pos-tratamiento de la mezcla de reacción, el isómero geométrico antes mencionado se puede transformar ocasionalmente en el otro isómero geométrico y tal caso está incluido también dentro del alcance de la presente invención.

25

En el caso de que el compuesto objetivo (I) tenga un grupo carboxilo libre en la posición 4 y/o un grupo amino libre para  $R_a^1$ , dicho compuesto se puede transformar en su sal farmacéuticamente aceptable por un método convencional.

30

La totalidad de los compuestos objetivo (I) de la presente invención y las sales no tóxicas farmacéutica-

1 mente aceptables de los mismos son nuevos y exhiben una po-  
tente actividad antibacteriana, inhibiendo el crecimiento  
de una gran diversidad de microorganismos patógenos que  
incluyen bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y son  
5 útiles como agentes antibacterianos. A continuación, con  
objeto de demostrar la utilidad de los compuestos objetivo  
(I), los datos de ensayo referentes a la actividad antibac-  
teriana in vitro de algunos compuestos representativos (I)  
de esta invención se muestran en lo que sigue.

10

#### Actividad antibacteriana in vitro:

##### Método de Ensayo

15

Se determinó la actividad antibacteriana in vi-  
tro por el método de dilución en placa de agar doble, como  
se describe a continuación.

20

La cantidad tomada con un anillo estándar de un  
cultivo durante una noche de cada cepa de ensayo en caldo  
de Tripticase-soja (aproximadamente  $10^6$  células variables  
por ml) se estrió sobre agar de infusión de corazón (agar  
HI) que contenía concentraciones graduadas de antibióticos,  
y se expresó la concentración inhibidora mínima (MIC) en  
términos de  $\mu\text{g/ml}$  después de incubación a  $37^\circ\text{C}$  durante 20  
horas.

25

##### Compuestos de ensayo

Nº 1 . Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-etoxiiminoace-  
tamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-  
-4-carboxílico (isómero sin).

30

Nº 2 Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiimino-  
acetamido]-3-[1-alil-1H-tetrazol-5-il]tiometil]-

20118

- 1 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- Nº 3 Acido 7- $\square$ 2-aliloxiimino-2-(4-aminopirimidin-2-il)-acetamido  $\square$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 5 Nº 4 Acido 7- $\square$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-propoxiiminoacetamido  $\square$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- Nº 5 Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido  $\square$ -3- $\square$ (1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)tiometil  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 10 Nº 6 Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 15 Nº 7 Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico.
- Nº 8 Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 20 Nº 9 Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ cefalosporánico (isómero sin).
- Nº 10 Acido 7- $\square$ 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico.
- 25 Nº 11 Acido 7- $\square$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- Nº 12 Acido 7- $\square$ 2-aliloxiimino-2-(6-aminopiridin-2-il)acetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

- 1 - Nº 13 Acido 7- $\gamma$ -2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargiloxiimi  
noacetamido  $\gamma$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 5 Nº 14 Acido 7- $\gamma$ -2-(6-aminopiridin-2-il)-2-etoxiiminoaceta  
mido  $\gamma$ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Resultados del Ensayo

MIC ( $\mu\text{g/ml.}$ )

10	Microorganismos Compuesto Nº	Proteus vulgaris IAM 1025	Pseudomonas aeruginosa NCTC-10490
	1	< 0,025	< 1,56
	2	< 0,025	6,25
15	3	0,05	< 1,56
	4	< 0,025	< 1,56
	5	0,025	< 1,56
	6	$\leq$ 0,025	$\leq$ 1,56
20	7	$\leq$ 0,025	6,25
	8	0,05	3,13
	9	$\leq$ 0,025	$\leq$ 1,56
25	10	0,2	6,25
	11	$\leq$ 0,025	< 1,56
	12	0,05	$\leq$ 1,56
	13	0,05	$\leq$ 1,56
30	14	0,05	< 1,56
20118			

1                    Para administración terapéutica, los compuestos  
objetivo (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de  
los mismos de la presente invención se utilizan en la forma  
de preparaciones farmacéuticas convencionales que contie-  
5                    nen dicho compuesto, como ingrediente activo, en mezcla con  
vehículos farmacéuticamente aceptables tales como un exci-  
piente orgánico o inorgánico, sólido o líquido, que es ade-  
cuado para administración oral, parenteral o externa. Las  
preparaciones farmacéuticas pueden estar en forma sólida  
10                   tal como una cápsula, tableta, gragea, unguento o suposi-  
torio, o en forma líquida tal como solución, suspensión, o  
emulsión. Si es preciso, se pueden incluir en las prepara-  
ciones anteriores sustancias auxiliares, agentes estabiliz-  
adores, agentes humectantes o emulsificantes, tampones y  
15                   los otros aditivos utilizados corrientemente.

                  Si bien la dosificación de los compuestos puede  
variar y depender de la edad, las condiciones del paciente,  
la clase de enfermedad, la clase de los compuestos (I) a  
aplicar, etc., en general se pueden administrar a un pacien-  
20                   te cantidades comprendidas entre 1 mg y aproximadamente  
2000 mg o incluso más, por día. Una dosis simple media de  
aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg, y 500 mg de los com-  
puestos objetivo (I) de la presente invención puede utili-  
zarse en el tratamiento de enfermedades causadas por infec-  
25                   ción de bacterias patógenas.

                  Los ejemplos que siguen se dan con el fin de  
ilustrar la presente invención:

Ejemplo 1

(1) Se añadió cloruro de fosforilo (0,998 g) a

1 N,N-dimetilformamida (5 ml) y se agitó a 40°C durante 30  
 minutos. Se añadió a la solución una solución de ácido  
 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero  
 5 sin) (1,125 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a -15°C, y  
 se agitó entre -10 y -8°C durante 50 minutos (solución A).  
 Por otra parte, se disolvieron ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-  
 -tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,007 g)  
 y trimetilsililacetamida (7,22 g) en cloruro de metileno  
 (20 ml) a 40°C y se enfrió. A la solución fría se añadió  
 10 la solución A anterior entre -20 y -15°C y se agitó a la  
 misma temperatura durante 40 minutos. La solución resultan-  
 te se vertió en una solución de una solución acuosa satura-  
 da de bicarbonato de sodio (30 ml) y agua (40 ml) bajo en-  
 friamiento con hielo. Se separó la capa acuosa, se lavó  
 15 con acetato de etilo, y se añadió luego acetato de etilo  
 (50 ml) a la capa acuosa. La solución se ajustó a pH 3 con  
 ácido clorhídrico al 10%, y se extrajo con acetato de eti-  
 lo dos veces. El extracto se lavó con agua y se concentró  
 a un volumen pequeño a presión reducida. Los precipitados  
 20 resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con  
 acetato de etilo y se secaron para dar ácido 7-[2-(6-for-  
 amidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-  
 -tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
 (873 mg). Se recuperó el mismo producto (126 mg) de las  
 25 aguas madres. El rendimiento total fué 999 mg.

I.R.  $\nu$  Nujol : 3280, 1785, 1728, 1673, 1454, 1053  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

RMN  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,62, 3,76 (2H, AB-c, J=18Hz),  
 3,90 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,24,  
 4,35 (2H, AB-c, J=16Hz), 5,16

1 (1H, d, J=5Hz), 5,85 (1H, dd,  
J=5Hz,8Hz), 7,50 (1H, d, J=8Hz),  
7,80 (1H, t, J=8Hz), 8,00 (0,3H,  
s ancho), 6,88 (0,7H, d ancho,  
5 J=8Hz), 9,28 (0,7H, d ancho,  
J=10Hz), 8,28 (0,3H, s ancho),  
9,50 (1H, d ancho, J=8Hz), 10,7  
(1H, m, J=10Hz).

(2) Una mezcla de N,N-dimetilformamida (3 ml) y  
10 cloruro de fosforilo (460 mg) se agitó a temperatura com-  
prendida entre 37 y 40°C durante 30 minutos. Se añadieron  
a la solución cloruro de metileno (3 ml) y ácido 2-(6-for-  
mamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacético (669 mg) entre -20  
y -25°C y se agitó entre -10 y -15°C durante 1 hora. Se  
15 añadió una solución de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de  
4-nitrobencilo (670 mg) y trimetilsililacetamida (2 g) en  
cloruro de metileno (200 ml) a la solución anterior entre  
-10 y -15°C, y se agitó después a la misma temperatura du-  
rante 30 minutos. Después de ello, se concentró la solu-  
20 ción a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y  
agua al residuo. Se separó la capa de acetato de etilo, se  
lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, con  
agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio,  
se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró luego a  
25 presión reducida. Se trituró el residuo con éter dietílico  
para dar 7- $\left[$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoace-  
tamido $\right]$ -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (730 mg),  
p.f. 195 a 200°C (descomposición).

30 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3350, 3200, 1790, 1725, 1690, 1660 \text{ cm}^{-1}$

1 Los compuestos siguientes se prepararon sustancialmente de la misma manera que los del Ejemplo 1 -(1) y (2).

5 (3) Acido 7- $\int$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 167 a 169°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3270, 1780, 1670, 1455, 1370, 1252, máx.  
10 1052  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,65, 3,78 (2H, AB-c, J=18Hz),  
15 3,97 (3H, s), 4,30, 4,57 (2H, AB-c, J=12Hz), 5,22 (1H, d, J=5Hz), 5,93 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,57 (1H, d ancho, J=7Hz), 7,58 (1H, d, J=7Hz), 7,90 (1H, t, J=7Hz), 9,3-9,8 (2H, m), 9,63 (1H, s), 10,62, 10,70 (1H, m)

20 (4) Acido 7- $\int$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -3-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 178 a 186°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3280, 1785, 1720-1660 (ancho), 1457, 1255, máx.  
25 1162, 1052  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 1,40 (9H, s), 3,63, 3,78 (2H, AB-c, J=18Hz), 3,98 (3H, s),  
30 4,1-4,7 (4H, m), 5,21 (1H, d, J=4,5Hz), 5,89 (1H, dd, J=4,5Hz, 8Hz), 6,2-8,2(4H, m), 8,33 (0,3H,

1 s ancho), 9,35 (0,7H, d ancho,  
J=10Hz), 9,55 (1H, d ancho,  
J=8Hz), 10,5-10,8 (1H, m)

5 (5) Acido 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$  cefalosporánico (isómero sin), p.f. 191 a 193°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3250, 1780, 1725, 1665, 1240, 1053  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

10 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 2,03 (3H, s), 3,53, 3,62 (2H, AB-c, J=17Hz), 3,97 (3H, s), 4,70, 5,02 (2H, AB-c, J=13Hz), 5,18 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,90 (1H, d ancho, J=7Hz), 7,53 (1H, d, J=7Hz), 7,82 (1H, t, J=7Hz), 9,3 (1H, d ancho, J=9Hz), 9,54 (1H, d, J=3Hz), 10,6 (1H, m).

15 (6) 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$  -3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobenzilo (isómero sin), p.f. 162 a 168°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3200, 1780, 1735, 1690-1660, 1040  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

20 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,70, 4,10 (2H, AB-c, J=18Hz), 3,93 (3H, s), 5,32 (1H, d, J=5Hz), 5,45 (2H, s), 5,98 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,9 (1H, m), 7,50 (1H, d, J=8Hz), 7,57 (2H, d, J=8Hz), 7,83 (1H, m), 8,26 (2H, d, J=8Hz), 9,30 (1H, m), 9,69 (1H, d, J=8Hz), 10,70 (1H, m).

1 (7) 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiimi-  
noacetamido-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitroben-  
cilo.

5 I.R.  $\nu$  Nujol : 3700-3000, 1780, 1710-1640, 1050, 1010,  
máx. 640  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,7 (2H, s ancho), 3,84 (3H, s),  
3,99 (3H, s), 5,25 (1H, d, J=5Hz),  
5,36 (2H, s), 5,77 (1H, dd, J=5Hz,  
10 8Hz), 6,9 (1H, m), 7,52 (1H, d,  
J=8Hz), 7,67 (2H, d, J=8Hz), 7,8  
(1H, m), 8,22 (2H, d, J=8Hz),  
9,3 (1H, m), 9,52 (1H, d, J=8Hz),  
10,7 (1H, m)

15 (8) 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiimi-  
noacetamido-7-7-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiome-  
til-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (isómero sin), p.  
f. 145 a 150°C (descomposición).

20 I.R.  $\nu$  Nujol : 3230, 1780, 1725, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (acetona- $\text{d}_6$ ): 3,59 (3H, s), 3,63, 3,73 (2H,  
AB-c, J=18Hz), 3,83 (3H, s),  
3,96 (3H, s), 4,23, 4,43 (2H,  
AB-c, J=13Hz), 5,10 (1H, s),  
25 6,86 (1H, s), 7,16-7,80 (13H, m)

(9) Acido 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-meto-  
xiiminoacetamido-7-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin), p.f. 198 a 202°C (descomposición).

30 I.R.  $\nu$  Nujol : 3380-3070, 1790, 1735, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

1 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 1,47 (3H, d, J=7Hz), 3,5-4,2  
 (1H, m), 4,00 (3H, s), 5,20  
 (1H, d, J=5Hz), 6,05 (1H, dd,  
 J=5Hz, 8Hz),, 6,67 (1H, d,  
 5 J=6Hz), 6,9-8,7 (3H, m).

(10) Acido 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-me-  
 toxiiminoacetamido  $\square$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico (isóme-  
 ro sin), p.f. 225 a 225,5°C (descomposición).

10 I.R.  $\nu$  Nujol máx. : 3400, 3250, 3220, 1773, 1730, 1680-1650,  
 1560, 1260, 1160, 1050 cm<sup>-1</sup>

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 2,02 (3H, s), 3,3, 3,6 (2H, AB-c,  
 J=18Hz), 3,96 (3H, s), 5,13 (1H,  
 d, J=4,5Hz), 5,78 (1H, dd, J=4,5Hz,  
 15 8Hz), 6,9-8,3 (3H, m), 9,3-9,5  
 (2H, m), 10,55 (1H, m)

(11) Acido 7- $\square$ 2-(6-trifluoroacetamidopiridin-2-  
 -il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ cefalosporánico (isómero sin),  
 p.f. 151 a 155°C.

20 I.R.  $\nu$  Nujol máx. : ~ 3260, 1775, 1730, 1690-1670, 1380, 1160,  
 1040 cm<sup>-1</sup>

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 2,00 (3H, s), 3,5 (2H, s ancho),  
 3,98 (3H, s), 4,67, 5,03 (2H,  
 25 AB-c, J=12Hz), 5,18 (1H, d, J=5Hz),  
 5,88 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,5-8,0  
 (3H, m), 9,51 (1H, d, J=8Hz),  
 11,63 (1H, m)

(12) Acido 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-me-  
 toxiiminoacetamido  $\square$ -3-carbamiloximetil-3-cefem-4-carbo-

1 - xílico (isómero sin), p.f. 185 a 190°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3200, 1790, 1700, 1665  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

5 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,60, 3,42 (2H, AB-c,  $J=18\text{Hz}$ ),  
3,98 (3H, s), 4,64, 4,92 (2H, AB-c,  
 $J=12\text{Hz}$ ), 5,20 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5,90  
(1H, dd,  $J=4\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 6,50 (2H, s),  
6,8-8,0 (3H, s), 9,58 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

10 (13) Acido 7- $\square$ 2-(2-formamidopirimidin-4-il)-2-  
-metoximinoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-  
-cefem-4-carboxílico, p.f. 138 a 155°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1787, 1565, 1408, 1043  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

15 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,63, 3,76 (2H, AB-c,  $J=18\text{Hz}$ ),  
3,92 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,24,  
4,35 (2H, AB-c,  $J=12\text{Hz}$ ), 5,16 (1H,  
d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,86 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  
 $9\text{Hz}$ ), 7,47 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 8,63  
(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 9,37 (1H, d,  
20  $J=10\text{Hz}$ ), 9,60 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ),  
11,00 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ )

25 (14) Acido 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-eto  
xiiminoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 150 a 155°C (des-  
composición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3200, 1780, 1700, 1660  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

30 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 1,30 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,65, 3,80  
(2H, AB-c,  $J=16\text{Hz}$ ), 3,95 (3H, s),  
4,25 (2H, c,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,28 (2H,

1

s ancho), 5,18 (1H, d, J=5Hz),  
5,90 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,8-  
-8,2 (3H, m), 9,4 (2H, m), 10,6  
(1H, d ancho)

5

10

15

20

25

(15) Se añadió una solución de cloruro de pivaloilo (1,07 g) en cloruro de metileno (3 ml) a una solución de ácido 2-(6-formamidopiridin-2-il)acético (1,6 g) y 1,5-diazabicyclo(5,4,0)undeceno-5 (1,35 g) en cloruro de metileno (25 ml) entre -20 y -25°C, y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora (solución A). Por otra parte, una solución de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,24 g) y 1,5-diazabicyclo(5,4,0)undeceno-5 (1,35 g) en cloruro de metileno (60 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió a la solución la solución A anterior entre -20 y -25°C y se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Después de separar el disolvente de la solución resultante, se añadieron al residuo acetato de etilo, agua y bicarbonato de sodio. Se separó la capa acuosa y se lavó con acetato de etilo. Se añadió acetato de etilo (300 ml) a la solución acuosa, se ajustó a pH comprendido entre 2 y 3 con ácido clorhídrico al 5%, y luego se agitó suficientemente. Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró a presión reducida para dar ácido 7-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,2 g).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3320, 1782, 1690 (ancho)  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,68 (4H, s ancho), 3,93 (3H, s),  
4,33 (2H, s ancho), 5,10 (1H, d,

30

1 J=5Hz), 5,72 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz),  
6,8, 7,8 (1H), 7,10 (1H, d,  
5 J=8Hz), 7,73 (1H, t, J=8Hz), 9,10  
(1H, d, J=9Hz), 8,33, 9,37 (1H,  
s ancho), 10,55 (1H, d ancho,  
J=7Hz)

(16) Una solución de cloruro de fosforilo (2,14 g)  
en N,N-dimetilformamida (14 ml) se agitó entre 37 y 40°C  
durante 30 minutos. Se añadieron a la solución cloruro de  
10 metileno (14 ml) y ácido 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-di-  
cloroacetoxiiminoacético (isómero sin) (4,48 g) entre -20  
y -25°C y se agitó entre -10 y -15°C durante 30 minutos  
(solución A). Por otra parte, se disolvió ácido 7-amino-3-  
15 -(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
(4,6 g) en una solución de trimetilsililacetamida (14 g)  
en cloruro de metileno (150 ml) a 40°C, y se enfrió entre  
-10 y -15°C. Se añadió la solución a la solución A ante-  
rior entre -10 y -15°C y se agitó a la misma temperatura  
durante 30 minutos. Después de separar el cloruro de meti-  
20 leno de la solución resultante a presión reducida, se aña-  
dieron al residuo agua helada y acetato de etilo, y se  
ajustó a pH 4 con una solución acuosa de bicarbonato de so-  
dio. Se separó la capa acuosa, se lavó con acetato de eti-  
lo, se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10%, y se  
25 extrajo luego con acetato de etilo. El extracto se lavó  
con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se  
secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión re-  
ducida. El residuo se trituroó con éter dietílico. Los pre-  
cipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter  
30 dietílico y se secaron para dar ácido 7- $\int$ 2-(6-formamidopi-

1 - ridin-2-il)-2-hidroxiiminoacetamido 7-3-(1-metil-1H-tetra-  
zol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
(5,0 g), p.f. 110 a 115°C.

5 I.R.  $\nu$  Nujol : 3240, 1780, 1700, 1660  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,73 (2H, s ancho), 4,00 (3H,  
s), 4,35 (2H, s ancho), 5,20 (1H,  
d, J=4Hz), 5,93 (1H, dd, J=9Hz,  
4Hz), 6,83-8,0 (3H, m), 9,45 (1H,  
10 d, J=9Hz)

### Ejemplo 2

(1) Se añadió ácido clorhídrico concentrado  
(127,4 mg) a una suspensión de ácido 7- $\square$ 2-(6-formamidopi-  
15 ridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(1-metil-1H-tetra-  
zol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 930  
mg) en metanol (15 ml) y se agitó a la temperatura ambien-  
te durante 40 minutos. Después de separar el metanol a pre-  
sión reducida de la solución resultante, se añadió agua  
20 (100 ml) al residuo y la sustancia sólida se disolvió por  
adición de ácido clorhídrico al 10%. Después de separar  
por filtración el material insoluble, el filtrado se ajus-  
tó a pH 3 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio.  
La solución se purificó por cromatografía en columna sobre  
25 resina de adsorción macroporosa no iónica "Diaion HP-20"  
(marca comercial, fabricada por Mitsubishi Chemical Indus-  
tries Ltd.), con un eluyente de metanol acuoso. El produc-  
to eluido se liofilizó para dar ácido 7- $\square$ 2-(6-aminopiri-  
din-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-  
30 -5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (605 mg),

1 p.f. 150 a 154°C.

I.R.  $\int$  Nujol : 3360, 3220, 1780, 1670, 1620, 1585,  
máx 1544, 1042  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,73 (2H, s ancho), 3,75 (3H, s),  
3,78 (3H, s), 4,30 y 4,37 (2H,  
AB-c, J=12Hz), 5,17 (1H, d, J=5Hz),  
5,85 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,53  
10 (1H, d, J=8Hz), 6,93 (1H, d,  
J=8Hz), 7,48 (1H, t, J=8Hz),  
9,52 (1H, d, J=9Hz)

(2) Una solución de ácido 7- $\int$ 2-(6-formamidopiri-  
din-2-il)-2-metoxiiminoacetamido- $\int$ -3-cefem-4-carboxílico  
15 (2,3 g) en ácido clorhídrico metanólico (12 ml, que conte-  
nían 6 milimoles de ácido clorhídrico) se agitó a la tempe-  
ratura ambiente durante 1 hora. Se añadió éter dietílico  
a la solución resultante, y los precipitados se recogieron  
por filtración y se disolvieron en una mezcla de metanol  
(50 ml) y agua (10 ml). La solución se ajustó a pH 3 con  
20 una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se trató con  
carbón vegetal activado (1 g) y se concentró a un volumen  
de aproximadamente 20 ml. Los cristales que precipitaron  
se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se se-  
caron para dar ácido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridín-2-il)-2-metoxi-  
25 iminoacetamido- $\int$ -3-cefem-4-carboxílico (1,12 g), p.f. 215  
a 220°C (descomposición). Se reunieron las aguas madres y  
los lavados y se concentraron a presión reducida. Los pre-  
cipitados que aparecieron se recogieron por filtración, se  
lavarón con agua y se secaron para dar el mismo compuesto  
30 objetivo (0,36 g). Rendimiento total, 1,48 g.

20118

1 I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1785, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 máx  
 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,64 (2H, s ancho), 4,06 (3H, s),  
 5,18 (1H, dd, J=4Hz, 8Hz), 5,85  
 (1H, dd, J=4Hz, 8Hz), 6,52 (1H,  
 5 t ancho), 6,78 (1H, d, J=8Hz),  
 7,19 (1H, d, J=9Hz), 7,92 (1H,  
 dd, J=8Hz, 9Hz), 10,0 (1H, d,  
 J=8Hz)

10 Los compuestos siguientes se prepararon sustan-  
 cialmente de la misma manera que los de los Ejemplos 2-(1)  
 y (2).

15 (3) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
 iminoacetamido  $\int$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-  
 -4-carboxílico (isómero sin), p.f. 152 a 156°C (descompo-  
 sición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3400, 3230, 1780, 1670, 1622, 1590,  
 máx  
 1550, 1050  $\text{cm}^{-1}$

20 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,67, 3,73 (2H, AB-c, J=18Hz),  
 3,83 (3H, s), 4,30, 4,55 (2H,  
 AB-c, J=14Hz), 5,13 (1H, d, J=4Hz),  
 5,82 (1H, dd, J=4Hz, 8Hz), 6,50  
 (1H, d, J=8Hz), 6,88 (1H, d,  
 J=8Hz), 7,45 (1H, t, J=8Hz), 9,50  
 25 (1H, d, J=8Hz), 9,57 (1H, s)

(4) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
 iminoacetamido  $\int$ -3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)tiome-  
 til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 169 a 177°C  
 (descomposición).

30 I.R.  $\nu$  Nujol : 3380, 3220, 1780, 1670, 1620, 1050  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

1 — R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): 3,67, 3,80 (2H, AB-c, J=14Hz), 3,98 (3H, s), 4,27, 4,50 (2H, AB-c, J=14Hz), 5,18 (1H, d, J=5Hz), 5,33 (2H, s), 5,88 (1H, d, J=5Hz), 6,65 (1H, d, J=8Hz), 6,97 (1H, d, J=8Hz), 7,60 (1H, t, J=8Hz)

5  
10 (5) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 188 a 193°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3600-3080, 1763, 1698, 1663 cm<sup>-1</sup>  
máx

15 R.M.N.  $\delta$  ppm (D<sub>2</sub>O + DCl): 3,83 (2H, s), 4,03 (2H, s), 4,15 (3H, s), 4,20, 4,43 (2H, AB-c, J=14Hz), 5,27 (1H, d, J=5Hz), 5,73 (1H, d, J=5Hz), 6,93 (1H, d, J=8Hz), 7,07 (1H, d, J=9Hz), 7,98 (1H, dd, J=8Hz, 9Hz)

20 (6) Clorhidrato del ácido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoximinoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo amarillo, p.f. 170 a 220°C (descomposición).

25 I.R.  $\nu$  Nujol : 3300-3100, 1780, 1710, 1660, 1610, 1540, 1370 cm<sup>-1</sup>  
máx

30 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,57, 4,13 (2H, AB-c, J=18Hz), 4,13 (3H, s), 5,37 (1H, d, J=4,5Hz), 5,88 (1H, dd, J=4,5Hz, 8Hz), 6,77 (1H, d, J=8Hz), 7,21 (1H, d,

1  
 J=9Hz), 7,97 (1H, dd, J=8Hz,  
 9Hz), 8,0-9,3 (2H, m), 10,07  
 (1H, d, J=8Hz)

5 (7) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
 iminoacetamido 7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 175  
 a 182°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 1775, 1700-1650, 1045  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

10 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,62 (2H, s ancho), 3,75 (3H, s),  
 3,96 (3H, s), 5,15 (1H, d, J=4,5Hz),  
 5,60 (1H, dd, J=4,5Hz, 8Hz), 6,70  
 (1H, d, J=8Hz), 6,85 (1H, d,  
 J=8Hz), 7,56 (1H, t, J=8Hz), 9,53  
 (1H, d, J=8Hz)

15 (8) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
 iminoacetamido 7-7-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio-  
 metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 165 a 170°C  
 (descomposición).

20 I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 1780, 1700, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

25 R.M.N.  $\int$  ppm (D<sub>2</sub>O + NaHCO<sub>3</sub>): 3,72, 3,58 (2H, AB-c,  
 J=17Hz), 3,64 (3H, s), 3,98 (3H,  
 s), 4,04 (3H, s), 4,24, 4,06 (2H,  
 AB-c, J=13Hz), 5,20 (1H, s), 6,74  
 (1H, d, J=8Hz), 7,10 (1H, d,  
 J=8Hz), 7,56 (1H, t, J=8Hz)

(9) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
 iminoacetamido 7-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
 sin), p.f. 199 a 205°C (descomposición).

30 I.R.  $\int$  Nujol : 3400-3100, 1780, 1730, 1665, 1550, 1295,  
 máx

1

1258, 1050  $\text{cm}^{-1}$ 

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 1,48 (3H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 3,7-4,2  
 (1H, m), 4,10 (3H, s), 5,20  
 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,92 (1H, dd,  
 $J=9\text{Hz}$ ,  $5\text{Hz}$ ), 6,62 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ),  
 5 6,78 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,27 (1H,  
 d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,00 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  
 $9\text{Hz}$ ), 10,00 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

10

(10) Clorhidrato del ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido- $\sphericalangle$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 195 a 198°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3100, 1780, 1682, 1668, 1260, 1050  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

15

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 2,07 (3H, s), 3,35, 3,70 (2H,  
 AB-c,  $J=18\text{Hz}$ ), 4,11 (3H, s), 5,18  
 (1H, d,  $J=4,5\text{Hz}$ ), 5,77 (1H, dd,  
 $J=4,5\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ), 6,80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
 7,20 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,98 (1H,  
 dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 9,95 (1H, d,  
 20  $J=8\text{Hz}$ ), 6-9,3 (2H, m)

(11) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroxiiminoacetamido- $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 165 a 170°C (descomposición).

25

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1760, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,68 (2H, s ancho), 3,93 (3H, s),  
 4,30 (2H, s ancho), 5,13 (1H, d,  
 $J=4\text{Hz}$ ), 5,83 (1H, dd,  $J=4\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ),  
 30 6,48 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6,93 (1H, d,

20118

1 J=8Hz), 7,43 (1H, t, J=8Hz), 9,37  
(1H, d, J=9Hz)

(12) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido  $\square$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico  
5 (isómero sin), p.f. 190 a 195°C (descomposición).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3400, 1780, 1720, 1670 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,60, 3,44 (2H, AB-c, J=17Hz),  
3,88 (3H, s), 4,62, 4,88 (2H,  
10 AB-c, J=13Hz), 5,13 (1H, d, J=4Hz),  
5,80 (1H, dd, J=4Hz, 9Hz), 6,48  
(1H, d, J=8Hz), 6,88 (1H, d,  
J=8Hz), 7,42 (1H, t, J=8Hz), 9,44  
(1H, d, J=9Hz)

15 (13) Acido 7- $\square$ 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2-meto-  
xiiminoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-  
-cefem-4-carboxílico, p.f. 181 a 182,5°C (descomposición).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3440, 3320, 1790, 1693, 1660, 1630, 1525, \\ 20 1043 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,68 (2H, s ancho), 3,90 (3H, s),  
3,93 (3H, s), 4,25, 4,33 (2H,  
AB-c, J=14Hz), 5,12 (1H, d, J=5Hz),  
5,82 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,85  
25 (1H, d, J=5Hz), 8,27 (1H, d,  
J=5Hz), 9,50 (1H, d, J=8Hz)

(14) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-etoxi-  
iminoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 165 a 170°C (des-  
30 composición).

1 I.R.  $\nu$  Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 máx  
 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 1,28 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,64, 3,76  
 (2H, AB-c,  $J=18\text{Hz}$ ), 3,95 (3H, s),  
 5 4,18 (2H, c,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,24, 4,38  
 (2H, AB-c,  $J=14\text{Hz}$ ), 5,15 (1H, d,  
 $J=5\text{Hz}$ ), 5,84 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ),  
 6,50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6,90 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ ), 7,43 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 9,46  
 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

10 (15) Se añadió ácido 7- $\square$ 2-(6-trifluoroacetamido  
 dopyridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido cefalosporánico  
 (isómero sin) (380 mg) a una solución de acetato de sodio  
 (857 mg) en agua (6 ml), y se agitó a la temperatura ambien  
 te durante 16 horas. La solución resultante se lavó con  
 15 acetato de etilo (5 ml), se ajustó a pH 4 con ácido clorhí  
 drico al 10% y se lavó con acetato de etilo. La solución  
 se concentró a presión reducida a 2/3 del volumen inicial,  
 y se sometió a cromatografía en columna sobre resina de  
 adsorción macroporosa no iónico "Diaion HP-20" (marca co-  
 20 mercial: fabricada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd.)  
 y se eluyó con alcohol isopropílico al 10%. El producto  
 eluido se liofilizó para dar ácido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-  
 -2-il)-2-metoxiiminoacetamido cefalosporánico (isómero  
 sin) (130 mg), polvo amarillo pálido, p.f. 155 a 161°C (des  
 25 composición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3350-3220, 1780, 1740, 1680-1655, 1380,  
 máx  
 1040  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 2,00 (2H, s), 3,5 (2H, s ancho),  
 30 3,88 (3H, s), 4,67, 5,04 (2H, AB-c,

1 J=12Hz), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,83  
 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,45 (1H, d,  
 J=8Hz), 6,88 (1H, d, J=8Hz), 7,43  
 (1H, t, J=8Hz), 9,4 (1H, d, J=8Hz)

5

### Ejemplo 3

Una solución de ácido 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-  
 -2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-(5-terc.butoxicarbonil-  
 aminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carbo-  
 10 xílico (isómero sin) (1,12 g) en ácido fórmico al 98% (11  
 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas.  
 Se añadieron metanol (20 ml) y ácido clorhídrico concen-  
 trado (0,3 ml) a la solución resultante y luego se agitó  
 a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de  
 15 concentrar la mezcla de reacción a vacío, se añadió agua  
 (25 ml) al residuo, y luego se ajustó la solución a pH 3  
 a 4 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de so-  
 dio. Se sometió la solución a cromatografía en columna so-  
 bre resina de adsorción macroporosa no iónica "Diaion  
 20 HP-20" (marca comercial, fabricada por Mitsubishi Chemical  
 Industries Ltd.) con metanol acuoso como eluyente. El pro-  
 ducto eluido se concentró a presión reducida y se liofi-  
 lizó para dar ácido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
 iminoacetamido  $\square$ -3-(5-aminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-ti-  
 25 metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,48 g), p.f.  
 248 a 251°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3500, 3400, 3230, 1770, 1670, 1620,  
 máx  
 1040  $\text{cm}^{-1}$

30 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,53 (2H, s ancho), 3,88 (3H, s),

1 4,35 (4H, s ancho), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 5,75 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,48 (1H, d, J=8Hz), 6,88 (1H, d, J=8Hz), 7,43 (1H, t, J=8Hz)

5

Ejemplo 4

(1) Se añadió paladio al 10% sobre carbono (216 mg) a una solución de 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (540 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), metanol (5 ml), ácido acético (0,075 ml), y agua (0,75 ml). La mezcla se sometió a reducción catalítica a la temperatura ambiente a la presión ordinaria durante 5 horas, y luego se dejó en reposo durante la noche. Después de filtrar el catalizador, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se separó la capa acuosa. La solución se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10%. Los precipitados que aparecieron se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar ácido 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico (300 mg), p.f. 202 a 204°C (descomposición).

15

25

I.R.  $\nu$  Nujol : 3250, 3200, 1780, 1720, 1660  $\text{cm}^{-1}$   
 $\nu$  máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,56 (2H, d ancho), 3,96 (3H, s), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,91 (1H, d, J=5Hz), 6,46 (1H, m), 6,85-8,00 (3H, m)

30

(2) Una mezcla de 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de

20118

1 4-nitrobencilo (isómero sin) (1,43 g), paladio al 10% so-  
 bre carbono (0,8 g), metanol (30 ml) y tetrahidrofurano  
 (60 ml) se sometió a reducción catalítica a la temperatura  
 5 ambiente a la presión ordinaria durante 4 horas. Después de  
 separar el catalizador por filtración, el filtrado se con-  
 centró a presión reducida. Se añadió al residuo una solución  
 acuosa de bicarbonato de sodio y acetato de etilo, y se se-  
 paró la capa acuosa. Se ajustó la capa acuosa a pH 6, se  
 lavó con acetato de etilo, y luego se ajustó a pH compren-  
 10 dido entre 1 y 2. Se extrajo la capa acuosa con acetato de  
 etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con una so-  
 lución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato  
 de magnesio, y se concentró a presión reducida. Se añadió  
 éter dietílico (30 ml) al residuo, se agitó durante 1 hora,  
 15 y luego se recogieron los precipitados por filtración para  
 dar ácido 7- $\int$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoace-  
 tamido- $\int$ -3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (680  
 mg), polvo de color amarillo pardusco, p.f. 200 a 204°C  
 (descomposición).

20 I.R.  $\int$  Nujol : 3225, 1780, 1730, 1680-1650, 1550  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,65, 4,08 (2H, AB-c, J=18Hz),  
 4,00 (3H, s), 5,30 (1H, d, J=4,5Hz),  
 5,98 (1H, dd, J=8Hz, 4,5Hz), 6,97  
 25 (1H, d, J=8Hz), 7,53 (1H, d, J=8Hz),  
 7,87 (1H, t, J=8Hz), 9,35 (1H, m),  
 9,63 (1H, d, J=8Hz), 10,63 (1H, m)

Los compuestos siguientes se prepararon sustancial-  
 mente del mismo modo que los del Ejemplo 4-(1) y (2).

30 (3) Acido 7- $\int$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-meto-

1 -xiiminoacetamido 7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, p.f.  
173 a 175°C (descomposición).

I.R. ) Nujol : 3300, 1770, 1720-1660, 1040, 810,  
máx  
620 cm<sup>-1</sup>

5 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>5</sub>): 3,61 (2H, s ancho), 3,73 (3H, s),  
3,95 (3H, s), 5,14 (1H, d, J=5Hz),  
5,66 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,9  
(1H, m), 7,48 (1H, d, J=8Hz),  
10 7,80 (1H, dd, J=8Hz, 9Hz), 9,3  
(1H, m), 9,42 (1H, d, J=8Hz),  
10,5 (1H, m)

(4) Acido 7- $\square$ -2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiimi  
noacetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-  
15 -4-carboxílico (isómero sin).

I.R. ) Nujol : 3360, 3220, 1780, 1670, 1620, 1585, 1544,  
máx  
1042 cm<sup>-1</sup>

(5) Acido 7- $\square$ -2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiimi  
20 noacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico.

I.R. ) Nujol : 3300, 1785, 1730, 1670 cm<sup>-1</sup>  
máx

(6) Acido 7- $\square$ -2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiimi  
noacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-  
25 -carboxílico (isómero sin).

I.R. ) Nujol : 3400, 3230, 1780, 1670, 1622, 1590, 1550,  
máx  
1050 cm<sup>-1</sup>

(7) Acido 7- $\square$ -2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiimi  
30 noacetamido 7-3-(5-aminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-

1 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3500, 3400, 3230, 1770, 1670, 1620,  
máx  
1040  $\text{cm}^{-1}$

5 (8) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3380, 3220, 1780, 1670, 1620, 1050  $\text{cm}^{-1}$   
máx

10 (9) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-2-il)acetamido-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3600-3080, 1763, 1698, 1633  $\text{cm}^{-1}$   
máx

15 (10) Clorhidrato del ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300-3100, 1780, 1710, 1660, 1610, 1540,  
máx  
1370  $\text{cm}^{-1}$

20 (11) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico.

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1775, 1700-1650, 1045  $\text{cm}^{-1}$   
máx

25 (12) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-7-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1780, 1700, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx

30 (13) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-

1 iminoacetamido 7-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. ) Nujol : 3400-3100, 1780, 1730, 1665, 1550, 1295,  
máx  
1258, 1050  $\text{cm}^{-1}$

5

(14) Clorhidrato del ácido 7-2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. ) Nujol : 3100, 1780, 1682, 1668, 1260, 1050  $\text{cm}^{-1}$   
máx

10

(15) Acido 7-2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroximinoacetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. ) Nujol : 3300, 1760, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx

15

(16) Acido 7-2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. ) Nujol : 3400, 1780, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

20

(17) Acido 7-2-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

I.R. ) Nujol : 3440, 3320, 1790, 1693, 1660, 1630, 1525,  
máx  
1043  $\text{cm}^{-1}$

25

(18) Acido 7-2-(6-aminopiridin-2-il)-2-etoxiiminoacetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. ) Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

30

20118

1 (19) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido]cefalosporánico (isómero sin).

I.R. ) Nujol : 3350-3220, 1780, 1740, 1680-1655, 1380,  
máx  
5 1040  $\text{cm}^{-1}$

(20) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-  
xiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-  
-cefem-4-carboxílico (una mezcla de isómeros sin y anti).

10 I.R. ) Nujol : 3380, 3220, 1780, 1700-1620, 1240,  
máx  
1040  $\text{cm}^{-1}$

(21) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(6-aminopiridin-  
-2-il)-acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15 I.R. ) Nujol : 3380, 3310, 1780, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(22) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propar-  
giloxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20 I.R. ) Nujol : 3270, 1765, 1690, 1665, 1620, 1580,  
máx  
1530  $\text{cm}^{-1}$

(23) Clorhidrato del ácido 7-[2-(2-amino-6-cloro-  
pirimidin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-te-  
25 trazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

I.R. ) Nujol : 3300-3100, 1785, 1660, 1390, 1050  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(24) Acido 7-[2-(4-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
30 fem-4-carboxílico (isómero sin).

1 I.R.  $\nu$  Nujol : 3400, 3230, 1778, 1650, 1600, 1380,  
máx  
1050  $\text{cm}^{-1}$

(25) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propoxi-  
iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
5 fem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3400, 3250, 1780, 1670, 1625, 1590,  
máx  
1550  $\text{cm}^{-1}$

(26) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isopro-  
10 poxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(27) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isobuto-  
15 xiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3370, 3220, 1780, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(28) Acido 7-[2-(2-aminopiridin-4-il)-2-metoxi-  
20 iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
fem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3200, 1775, 1670, 1600, 1560  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(29) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-etoxiimi-  
25 noacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 3150, 1795, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(30) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propoxi-  
iminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
30 sin).

1 I.R. ) Nujol : 3340, 3150, 1780, 1735, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

(31) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isopropoxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5

I.R. ) Nujol : 3350, 3150, 1795, 1735, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

(32) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-butoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10

I.R. ) Nujol : 3350, 3200, 1775, 1670, 1620, 1585,  
 máx 1540  $\text{cm}^{-1}$

(33) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-butoxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

I.R. ) Nujol : 3400, 3120, 1785, 1660  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

(34) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isobutoxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20

I.R. ) Nujol : 3300, 1785, 1735, 1660  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

(35) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(6-aminopiridin-2-il)-acetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

I.R. ) Nujol : 3350, 3150, 1795, 1735, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

(36) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargiloxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30

- 1 I.R. ) Nujol : 3350, 1780, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 máx  
 (37) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 5 I.R. ) Nujol : 3400, 1780, 1690  $\text{cm}^{-1}$   
 máx  
 (38) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 10 I.R. ) Nujol : 3200, 1760, 1690, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 máx  
 (39) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metoxiiminoacetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 15 I.R. ) Nujol : 3380, 3220, 1780, 1680, 1630, 1590,  
 máx 1550  $\text{cm}^{-1}$   
 (40) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metoxiiminoacetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti).
- 20 I.R. ) Nujol : 3350, 3200, 1780, 1680, 1630, 1520  $\text{cm}^{-1}$   
 máx  
 (41) Clorhidrato del ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-amino-3-cloropiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 25 I.R. ) Nujol : 3350-3100, 1790, 1670, 1550, 1380, 1235,  
 máx 1040  $\text{cm}^{-1}$   
 (42) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-amino-3,5-dicloropiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-
- 30

1 -tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1785, 1730, 1660, 1545, 1380, 1235,  
 máx  
 1045  $\text{cm}^{-1}$

5 (43) Acido 7- $\int$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 164-171°C (descomposición).

10 (44) Acido 7- $\int$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 161-167°C (descomposición).

15 (45) Acido 7- $\int$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ cefalosporánico (isómero sin), p.f. 149-159°C (descomposición).

#### Ejemplo 5

20 (1) Una solución de ácido 7- $\int$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ cefalosporánico (isómero sin) (2,10 g) y 2-(5-sulfuro-1H-tetrazol-1-il)acetato disódico (2,70 g) en agua (40 ml) se ajustó a pH 7 con bicarbonato de sodio; y se agitó a 65°C durante 6 horas a pH 7 a 7,4. La solución resultante se lavó con acetato de etilo, se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico y se agitó. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y éter dietílico sucesivamente para dar ácido 7- $\int$ 2-(6-  
 25 -formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (1,27 g), p.f. 166 a 168°C (descomposición).

30 I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1782, 1737, 1670 (ancho), 1577,  
 máx

1247, 1053  $\text{cm}^{-1}$

1 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,60, 3,72 (2H, AB-c,  $J=18\text{Hz}$ ),  
 3,92 (3H, s), 4,23, 4,45 (2H,  
 5 AB-c,  $J=13\text{Hz}$ ), 5,12 (1H, d,  
 $J=5\text{Hz}$ ), 5,28 (2H, s), 5,83 (1H,  
 dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ), 6,88 (1H, d an  
 cho,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
 7,83 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 9,32 (1H,  
 d ancho,  $J=8\text{Hz}$ ), 9,55 (1H, d an  
 cho,  $J=8\text{Hz}$ ), 10,5-10,8 (1H, m).

10 Los compuestos siguientes se prepararon sustan-  
 cialmente de la misma manera que el del Ejemplo 5-(1).

(2) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiimi-  
 noacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-  
 15 -4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3360, 3220, 1780, 1670, 1620, 1585,  
 máx  
 1544, 1042  $\text{cm}^{-1}$

(3) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiimi-  
 20 noacetamido  $\square$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-  
 -carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3400, 3230, 1780, 1670, 1622, 1590, 1550,  
 máx  
 1050  $\text{cm}^{-1}$

(4) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiimi-  
 25 noacetamido  $\square$ -3-(5-aminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiome-  
 til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3500, 3400, 3230, 1770, 1670, 1620,  
 máx  
 1040  $\text{cm}^{-1}$

30

20118

1 (5) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido]-3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)tiome-  
til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5 I.R. ) Nujol : 3380, 3220, 1780, 1670, 1620, 1050  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(6) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxíli-  
co (isómero sin).

10 I.R. ) Nujol : 3600-3080, 1763, 1698, 1663  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(7) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiimi-  
noacetamido]-7-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiome-  
til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15 I.R. ) Nujol : 3300, 1780, 1700, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(8) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroxi-  
iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-  
cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20 I.R. ) Nujol : 3300, 1760, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(9) Acido 7-[2-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-  
fem-4-carboxílico.

25 I.R. ) Nujol : 3440, 3320, 1790, 1693, 1660, 1630, 1525,  
máx 1043  $\text{cm}^{-1}$

(10) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-etoxiimi-  
noacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-  
4-carboxílico (isómero sin).

30 I.R. ) Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

1 (11) Acido 7- $\square$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (una mezcla de isómeros sin y anti).

5 I.R.  $\int$  Nujol : 3380, 3220, 1780, 1700-1620, 1240, máx  
1040  $\text{cm}^{-1}$

(12) Acido 7- $\square$ 2-(aliloxiimino-2-(6-aminopirimidin-2-il)acetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10 I.R.  $\int$  Nujol : 3380, 3310, 1780, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$  máx

(13) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargiloxiiminoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15 I.R.  $\int$  Nujol : 3270, 1765, 1690, 1665, 1620, 1580, máx  
1530  $\text{cm}^{-1}$

(14) Clorhidrato del ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20 I.R.  $\int$  Nujol : 3300-3100, 1785, 1660, 1390, 1050  $\text{cm}^{-1}$  máx

(15) Acido 7- $\square$ 2-(4-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25 I.R.  $\int$  Nujol : 3400, 3230, 1778, 1650, 1600, 1380, máx  
1050  $\text{cm}^{-1}$

(16) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propoxiiminoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-

30

20118

1 - fem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.    ) Nujol : 3400, 3250, 1780, 1670, 1625, 1590,  
          máx       1550  $\text{cm}^{-1}$

5           (17) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isopro-  
poxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.    ) Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
          máx

10           (18) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isobuto-  
xiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.    ) Nujol : 3370, 3220, 1780, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
          máx

15           (19) Acido 7-[2-(2-aminopiridin-4-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
fem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.    ) Nujol : 3200, 1775, 1670, 1600, 1560  $\text{cm}^{-1}$   
          máx

20           (20) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-butoxi-  
iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
fem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.    ) Nujol : 3350, 3200, 1775, 1670, 1620, 1585,  
          máx       1540  $\text{cm}^{-1}$

25           (21) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-(2,2,2-  
-trifluoroetoxiimino)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.    ) Nujol : 3400, 1780, 1690  $\text{cm}^{-1}$   
          máx

30

1 (22) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
fem-4-carboxílico (isómero sin).

5 I.R.  $\sphericalangle$  Nujol : 3380, 3220, 1780, 1680, 1630, 1590,  
máx 1550  $\text{cm}^{-1}$

(23) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
fem-4-carboxílico (isómero anti).

10 I.R.  $\sphericalangle$  Nujol : 3350, 3200, 1780, 1680, 1630, 1520  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(24) Clorhidrato del ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-amino-3-clo-  
ropiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetra-  
zol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15 I.R.  $\sphericalangle$  Nujol : 3350-3100, 1790, 1670, 1550, 1380, 1235,  
máx 1040  $\text{cm}^{-1}$

20 (25) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-amino-3,5-dicloropiridin-2-  
-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-  
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\sphericalangle$  Nujol : 3300, 1785, 1730, 1660, 1545, 1380,  
máx 1235, 1045  $\text{cm}^{-1}$

25 (26) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-  
xiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-  
-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 164-171°C (descomposi-  
ción).

(27) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-  
xiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 161-167°C (des-

1 -composición).

### Ejemplo 6

5 Se añadió a cloruro de fosforilo (2,6 g) N,N-di-  
metilformamida (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura  
comprendida entre 40 y 50°C durante 30 minutos, y luego  
se añadió a la misma cloruro de metileno (20 ml). Se aña-  
dió a esta mezcla ácido 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-me-  
10 toxiiminoacético (1,9 g) con enfriamiento entre -20 y -15°C  
con agitación, y se continuó la agitación a la misma tempe-  
ratura durante 30 minutos.

15 Por otra parte, se añadieron ácido 7-amino-3-(1-  
-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y  
trimetilsililacetamida (11 g) a cloruro de metileno (66 ml)  
y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1  
hora, y se añadió a esta solución, toda de una vez, la so-  
lución activada anterior de ácido 2-(4-formamidopirimidin-  
-2-il)-2-metoxiiminoacético con enfriamiento a -20°C y con  
20 agitación, y se continuó la agitación a la misma temperatu-  
ra durante 1 hora y a la temperatura ambiente durante 1 ho-  
ra más. La mezcla de reacción se concentró a presión redu-  
cida y luego se añadieron acetato de etilo y una solución  
acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar la solución a  
pH de 7 a 8. Después de separar la capa acuosa, se añadió  
25 a la misma una cantidad adecuada de acetato de etilo. La  
mezcla se ajustó a pH de 1 a 2 con ácido clorhídrico dilui-  
do y luego se salificó. La capa de acetato de etilo se se-  
paró, se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio  
y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se evaporó a  
30 sequedad a presión reducida. La sustancia resultante, de

1 - naturaleza espumosa, se pulverizó en éter etílico, se reco-  
 2 - gió por filtración y se secó después para dar ácido 7- $\square$ 2-  
 3 - (4-formamidopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-  
 4 - (1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico  
 5 (2,9 g). El producto así obtenido (0,6 g) se disolvió en  
 una solución mixta de metanol y acetato de etilo (5 ml)  
 (2:1 en volumen), y la solución se vertió en éter etílico  
 (40 ml) y luego la mezcla se dejó en reposo durante un ra-  
 to. Los precipitados se recogieron por filtración para dar  
 10 un polvo amarillento pálido purificado de ácido 7- $\square$ 2-(4-  
 -formamidopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(1-me-  
 til-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (una  
 mezcla de isómeros sin y anti) (0,5 g).

15 I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1785, 1650-1730, 1570, 1240, 1175,  
 máx  
 1040, 720  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,70 (2H, m), 3,92 (3H, s),  
 3,92 (s), } (3H)  
 3,99 (s)  
 20 4,20 y 4,30 (2H, ABc, J=15Hz)  
 5,05 (d, J=5Hz)  
 5,15 (d, J=5Hz) } (1H)  
 5,60 (m)  
 5,80 (d,d, J=5Hz, 9Hz) } (1H)  
 25 6,90-7,60 (1H, m)  
 8,61 (1H, d, J=5Hz)  
 8,76 (d, J=9Hz)  
 9,51 (d, J=9Hz) } (1H)  
 11,10 (1H, s ancho)

30

20118

Ejemplo 7

Se añadió a cloruro de fosforilo (1,6 g) N,N-dimetilformamida (8 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió una solución de ácido 2-aliloxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acético (isómero sin) (2,0 g) en N,N-dimetilformamida (8 ml) con enfriamiento a -15°C y con agitación, y se continuó la agitación entre -10 y -8°C durante 1 hora.

Por otra parte, se añadieron ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (3,2 g) y trimetilsililacetamida (11,5 g) a cloruro de metileno (35 ml), y la mezcla se agitó a 30°C hasta que se convirtió en una solución y luego se enfrió a -15°C.

A esta solución se añadió la solución en N,N-dimetilformamida obtenida arriba, con enfriamiento a -15°C y con agitación, y se continuó la agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Después que la mezcla de reacción se hubo vertido en una solución acuosa (80 ml) de bicarbonato de sodio (3,2 g), se separó la capa acuosa, y se lavó con acetato de etilo. Se añadió a la solución acuosa acetato de etilo, y la mezcla se ajustó a pH de 3 a 4 con ácido clorhídrico al 5%. Se separó la capa de acetato de etilo, y la solución acuosa remanente se extrajo dos veces con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo y estos extractos se reunieron, se secaron y se evaporaron luego a sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó en agua, se recogió por filtración y se secó luego para dar ácido 7- $\square$ 2-aliloxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (1,81 g), p.f. 132-135°C (descompo-

1 -sición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1785, 1670, 1580, 1545  $\text{cm}^{-1}$   
máx

5 R.M.N.  $\delta$  ppm [acetona- $d_6$  y  $D_2O$ ]: 3,83 (2H, s ancho),  
4,00 (3H, s), 4,43 (2H, s ancho), 4,70-4,87 (2H, m), 5,27  
(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,13-5,60 (2H, m), 5,83-6,27 (2H, m), 7,00-  
-8,00 (3H, m)

10

### Ejemplo 8-(1)

15

Se añadió a cloruro de fosforilo (1,61 g) N,N-dimetilformamida (8 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 30 minutos. Se añadió a esta mezcla una solución de ácido 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-propargiloxiiminoacético (isómero sin) (2,0 g) en N,N-dimetilformamida (8 ml) con enfriamiento a -15°C y con agitación, y se continuó la agitación entre -10 y -8°C durante 40 minutos.

20

Por otra parte, se añadieron ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (3,25 g) y trimetilsililacetamida (10,5 g) a cloruro de metileno (40 ml), y la mezcla se agitó a 30°C hasta que se convirtió en una solución.

25

Se añadió a la solución la mezcla arriba obtenida de N,N-dimetilformamida, con enfriamiento a -15°C y con agitación, y se continuó la agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Después de ello, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa (80 ml) de bicarbonato de sodio (4,0 g), y se separó la capa acuosa. La solución de cloruro de metileno restante se extrajo con una solución

30

20118

1 acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa así obteni-  
 da y el extracto se reunieron, y se ajustaron a pH 2 con  
 ácido clorhídrico al 10% y se extrajeron después con aceta-  
 to de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó, y se  
 5 evaporó después a sequedad a presión reducida. El residuo  
 se pulverizó en agua, se recogió por filtración y se secó  
 luego para dar ácido 7- $\int$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-pro-  
 pargiloxiiminoacetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiome-  
 til)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (2,41 g), p.f.  
 10 123-125°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 1780, 1670, 1575, 1540  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

R.M.N.  $\int$  ppm (acetona- $\text{d}_6$  y  $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,07 (1H, t, J=2Hz),  
 3,83 (2H, s), 4,00 (3H, s), 4,43  
 15 (2H, s), 4,87 (2H, d, J=2Hz),  
 5,27 (1H, d, J=5Hz), 6,07 (1H, d,  
 J=5Hz), 7,00-8,07 (3H, m)

Los compuestos siguientes se obtuvieron de acuer-  
 do con procedimientos similares a los de los Ejemplos 6 a  
 20 8-(1).

(2) Acido 7- $\int$ 2-(2-formamidopiridin-4-il)-2-meto-  
 xiiminoacetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-  
 -cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 138-140°C (descom-  
 posición).

25 I.R.  $\int$  Nujol : 3250, 1780, 1680, 1610, 1550  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,73 (2H, s ancho), 3,97 (3H, s),  
 4,03 (3H, s), 4,40 (2H, s ancho),  
 5,23 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, d, d,  
 30 J=5Hz, 8Hz), 7,13-8,53 (3H, m).

1

9,87 (1H, d, J=8Hz), 10,73  
(1H, d, J=6Hz)

(3) Acido 7- $\gamma$ -2-(4-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido- $\gamma$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 160-166°C (descomposición).

5

I.R.  $\gamma$  Nujol : 3300, 1780, 1690, 1590, 1520, 1380,  
máx  
1040  $\text{cm}^{-1}$

10

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,70 (2H, m), 3,95 (6H, s), 4,32  
(2H, s ancho), 5,15 (1H, d, J=4,5Hz),  
5,85 (1H, d,d, J=4,5 Hz, 8,0 Hz),  
8,10-8,50 (4H, m), 9,52 (1H, d,  
J=8Hz)

15

(4) Acido 7- $\gamma$ -2-(6-cloro-2-formamidopirimidin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido- $\gamma$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (mezcla de sin y anti).

20

I.R.  $\gamma$  Nujol : 3200-3300, 1780, 1700, 1680, 1550, 1380,  
máx  
1040  $\text{cm}^{-1}$

25

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ) : 3,75 (2H, m)  
3,98 (3H, s)  
4,01 (3H, s)  
4,35 (2H, m)  
5,20 (1H, d, J=4,5Hz)  
5,90 (1H, m)  
6,80 (s)  
6,90 (s) } (1H)  
9,41 (d, J=8Hz)  
9,69 (d, J=8Hz) } (1H)

30

20118

1  
 9,45 (1H, d, J=10Hz)  
 11,05 (d, J=10Hz)  
 11,43 (d, J=10Hz) } (1H)

5 (5) Acido 7-[2-(3-cloro-6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 165-172°C (descomposición).

10 I.R. ) Nujol : 3300, 1790, 1710, 1670, 1645, 1370, 1270, máx  
 1050, 725 cm<sup>-1</sup>

15 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,68 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,20, 4,38 (2H, ABc, J=14Hz), 5,14 (1H, d, J=4,5Hz), 5,82 (1H, d,d, J=4,5Hz, 8Hz), 6,90 (1H, m), 7,94 (1H, d, J=8Hz), 9,22 (1H, m), 9,52 (1H, d, J=8Hz), 10,72 (1H, d, J=8Hz)

20 (6) Acido 7-[2-(3,5-dicloro-6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 149-155°C (descomposición).

I.R. ) Nujol : 3250, 1785, 1705, 1688, 1665, 1420, 1255, máx  
 1200, 1073, 1050 cm<sup>-1</sup>

25 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,70 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,33 (2H, s ancho), 5,17 (1H, d, J=4,5Hz), 5,87 (1H, d,d, J=4,5Hz, 8Hz), 8,31 (1H, s), 9,18 (1H, d, J=8Hz), 9,57 (1H, d, J=8Hz), 10,65 (1H, d, J=8Hz)

30

1 (7) Acido 7-[2-etoxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 183-186°C (descomposición).

5 I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 3300, 1790, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 1,25 (3H, t, J=7Hz), 1,40 (3H, d, J=7Hz), 3,75 (1H, m), 4,15 (2H, c, J=7Hz), 5,10 (1H, d, J=4Hz), 5,90 (1H, d,d, J=8Hz, 4Hz), 6,50 (1H, d, J=6Hz), 6,70-8,20 (3H, m)

10

(8) Acido 7-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-propoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15 I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1785, 1680, 1580, 1550  $\text{cm}^{-1}$   
máx

15

R.M.N.  $\delta$  ppm (acetona- $\text{d}_6$  y  $\text{D}_2\text{O}$ ): 0,96 (3H, t, J=7Hz), 1,64-1,84 (2H, m), 3,72, 3,82 (2H, ABc, J=18Hz), 3,96 (3H, s), 4,16 (2H, t, J=7Hz), 4,40 (2H, s ancho), 5,20 (1H, d, J=5Hz), 6,00 (1H, d, J=5Hz), 6,88-8,20 (3H, m)

20

(9) Acido 7-[2-isopropoxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1785, 1680, 1580, 1540  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (acetona- $\text{d}_6$  y  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,32 (6H, d, J=6Hz), 3,76, 3,88 (2H, ABc, J=18Hz), 3,98 (3H, s), 4,40 (2H, s ancho), 4,36-4,64 (1H, m), 5,24 (1H, d,

30

20118

1 J=5Hz), 6,04 (1H, d, J=5Hz),  
6,92-8,20 (3H, m)

5 (10) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-propoxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 145-150°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 1790, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx

10 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 0,95 (3H, t, J=8Hz), 1,45 (3H, d, J=7Hz), 1,40-1,90 (2H, m), 3,83 (1H, m), 4,17 (2H, t, J=6Hz), 5,17 (1H, d, J=4Hz), 6,00 (1H, d, d, J=4Hz, 8Hz), 6,58 (1H, d, J=6Hz), 6,80-8,20 (3H, m)

15 (11) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-isopropoxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido  $\sphericalangle$ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 160-163°C.

I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 1790, 1735, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

20 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 1,30 (6H, d, J=6Hz), 1,45 (3H, d, J=7Hz), 3,80 (1H, m), 4,45 (1H, m), 5,15 (1H, d, J=4Hz), 6,00 (1H, d, d, J=4Hz, 8Hz), 6,58 (1H, d, J=6Hz), 6,80-8,20 (3H, m)

25 (12) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-butoxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 153-155°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 1785, 1670, 1580, 1550  $\text{cm}^{-1}$   
máx

30 R.M.N.  $\int$  ppm (acetona- $\text{d}_6$  y  $\text{D}_2\text{O}$ ): 0,80-1,07 (3H, m),

1

1,23-1,83 (4H, m), 3,83 (2H, s ancho), 3,97 (3H, s), 4,23 (2H, t, J=6Hz), 4,43 (2H, s ancho), 5,27 (1H, d, J=5Hz), 6,10 (1H, d, J=5Hz), 6,97-8,00 (3H, m)

5

(13) Acido 7-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-isobutoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 118-120°C (descomposición).

10

I.R. ) Nujol : 3500, 3300, 1785, 1680, 1580, 1550  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 0,93 (6H, d, J=6Hz), 1,77-2,17 (1H, m), 3,70 (2H, s ancho), 3,93 (3H, s), 4,00 (2H, d, J=6Hz), 4,33 (2H, s ancho), 5,18 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, d,d, J=5Hz, 9Hz), 6,83-8,00 (3H, m)

15

(14) Acido 7-[2-butoxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 155-160°C (descomposición).

20

I.R. ) Nujol : 3300, 1790, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 0,83-1,83 (10H, m), 3,67-4,00 (1H, m), 4,27 (3H, t, J=4Hz), 5,22 (1H, d, J=4Hz), 6,03 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 6,62 (1H, d, J=6Hz), 7,00-8,50 (3H, m)

25

(15) Acido 7-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-isobutoxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 152-154°C (descomposición).

30

20118

1 I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 1790, 1675  $\text{cm}^{-1}$   
 máx  
 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 0,90 (6H, d, J=6Hz), 1,42 (3H, d,  
 J=6Hz), 2,00 (1H, m), 3,80 (1H,  
 5 m), 3,90 (2H, d, J=6Hz), 5,10  
 (1H, d, J=4Hz), 5,95 (1H, d,d,  
 J=4Hz, 8Hz), 6,50 (1H, d, J=6Hz),  
 6,80-8,20 (3H, m)

(16) Acido 7- $\int$ 2-aliloxiimino-2-(6-formamidopiri-  
 10 din-2-il)acetamido  $\int$ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isóme-  
 ro sin), p.f. 128-132°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 1790, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 máx  
 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 1,45 (3H, d, J=7Hz), 3,85 (1H, m),  
 4,70 (2H, d, J=5Hz), 5,20 (1H, d,  
 15 J=4Hz), 5,20-5,50 (2H, m), 5,80-  
 -6,20 (1H, m), 6,00 (1H, d,d,  
 J=4Hz, 8Hz), 6,60 (1H, d, J=6Hz),  
 6,80-8,20 (3H, m)

(17) Acido 7- $\int$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-pro-  
 20 pargiloxiiminoacetamido  $\int$ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico  
 (isómero sin), p.f. 134-137°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 1790, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 máx  
 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 1,45 (3H, d, J=7Hz), 3,50 (1H, t,  
 25 J=2Hz), 3,80 (1H, m), 4,85 (2H,  
 d, J=2Hz), 5,15 (1H, d, J=4Hz),  
 6,00 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 6,58  
 (1H, d, J=6Hz), 6,80-8,20 (3H, m)

(18) Acido 7- $\int$ 2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)-2-  
 30 -(6-formamidopiridin-2-il)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetra-

1 zol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. f. 165-170°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol máx : 3300, 1790, 1690  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,70 (2H, s ancho), 3,93 (3H, s), 4,32 (2H, s ancho), 4,70, 4,95 (2H, ABC,  $J=9\text{Hz}$ ), 5,15 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5,88 (1H, d,d,  $J=4\text{Hz}$ , 8Hz), 7,00-8,00 (3H, m), 9,33 (1H, m), 9,67 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10,60 (1H, m)

(19) Acido 7- $\int$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido  $\int$ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 150-155°C (descomposición).

15 I.R.  $\int$  Nujol máx : 3250, 1780, 1720, 1650  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 1,50 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,90 (1H, m), 5,25 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 6,10 (1H, d, d,  $J=4\text{Hz}$ , 8Hz), 6,60 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7,0-8,2 (8H, m), 9,86 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10,73 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(20) Acido 7- $\int$ 2-(6-formamidopiridin-3-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25 I.R.  $\int$  Nujol máx : 3250, 1780, 1680, 1250, 1175, 1035  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,75 (2H, s ancho), 3,98 (6H, s), 4,35 (2H, s ancho), 5,22 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,87 (1H, d,d,  $J=5\text{Hz}$ , 8Hz), 7,8-8,5 (3H, m), 9,83 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10,87 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

30

20118

1 (21) Acido 7-[2-(6-formamidopiridin-3-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti).

5 I.R.  $\nu$  Nujol máx : 3300, 1780, 1680-1710, 1600, 1240, 1050  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,74 (2H, s ancho), 3,96 (3H, s),  
 4,00 (3H, s), 4,00, 4,28 (2H, ABc, J=13Hz), 5,16 (1H, d, J=5Hz),  
 10 5,72 (1H, d,d, J=5Hz, 8Hz), 7,80-  
 -8,50 (3H, m), 9,28 (1H, d, J=8Hz),  
 10,80 (1H, d, J=6Hz)

#### Ejemplo 9

15 (1) Se añadió cloruro de fosforilo (500 mg) gota a gota a una suspensión de ácido 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (250 mg) en acetato de etilo (5 ml) a temperatura comprendida entre 0 y 6°C con agitación, y se continuó la agitación a la misma temperatura durante 45 minutos. Se añadió gota a gota a esta solución N,N-dimetilformamida (0,7 ml) durante un período de 6 minutos entre 0 y 6°C con agitación, y se continuó la agitación a la misma temperatura durante 40 minutos. Se añadió a la solución resultante, toda de una vez, una solución de  
 20 ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (365 mg) y trimetilsililacetamida (1,5 g) en acetato de etilo (7 ml) con enfriamiento a -20°C, y la mezcla se agitó entre 0 y 6°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se ajustó a pH 4 con  
 25 una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se separó la  
 30

1 — capa acuosa y la capa orgánica restante se extrajo con  
 agua. Se reunieron las capas acuosas, y el acetato de etilo  
 que quedaba en la solución acuosa se separó de la misma  
 a presión reducida. La solución acuosa se sometió a cromatografía  
 5 — en columna sobre una resina de adsorción no iónica,  
 "Diaion HP-20" (marca comercial, fabricada por Mitsubishi  
 Chemical Industry Ltd.) (20 ml). Después de lavar la  
 columna con agua, se llevó a cabo la elución con metanol  
 acuoso al 5-10% (100 ml), metanol acuoso al 20% (150 ml) y  
 10 — metanol acuoso al 20 a 30% (150 ml) por este orden, y las  
 fracciones que contenían el compuesto deseado se recogieron  
 y evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo re-  
 sultante se liofilizó para dar ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(4-aminopirimi-  
 din-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-  
 15 — 5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (110 mg),  
 p.f. 155 a 158°C.

I.R.  $\nu$  Nujol : 3380, 3220, 1780, 1630-1690, 1590, 1040,  
 máx  
 840  $\text{cm}^{-1}$

20 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,65 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,32  
 (2H, s ancho), 5,11 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
 5,80 (1H, d,d,  $J=5\text{Hz}$ , 8Hz), 6,44  
 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7,04 (2H, s ancho),  
 8,10 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 9,43 (1H, d,  
 25  $J=8\text{Hz}$ )

Los compuestos siguientes se obtuvieron de acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 9-(1).

(2) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-aliloxiimino-2-(6-aminopiridin-2-il)acetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 149-151°C (descompo-

30

20118

1 -sición).

5 (3) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargiloxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 163-165°C (descomposición).

(4) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-aminopiridin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 175-177°C (descomposición).

10 (5) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(4-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 163-167°C (descomposición).

15 (6) Clorhidrato del ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 170-180°C.

20 (7) Clorhidrato del ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-amino-3-cloropiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 155-160°C (descomposición).

(8) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-amino-3,5-dicloropiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 139-144°C (descomposición).

25 (9) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-etoxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 190-195°C (descomposición).

30 (10) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propoxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), 138-140°C (descomposición).

1 (11) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isopro-  
poxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 149-151°C (des-  
composición).

5 (12) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propoxi-  
iminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin), p.f. 190-195°C (descomposición).

(13) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isopro-  
poxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isóme-  
10 ro sin), p.f. 185-188°C (descomposición).

(14) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-butoxi-  
iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
fem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 108-110°C (descompo-  
sición).

15 (15) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isobuto-  
xiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 140-142°C (descom-  
posición).

(16) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-butoxi-  
20 iminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),  
p.f. 200-205°C (descomposición).

(17) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isobuto-  
xiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin), p.f. 175-180°C (descomposición).

25 (18) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(6-aminopiridin-  
-2-il)-acetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin), p.f. 168-173°C (descomposición).

(19) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propar-  
20 giloxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isó-  
mero sin), p.f. 165-170°C (descomposición).

1 (20) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiiminoacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, p.f. 165-170°C (descomposición).

5 (21) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido)-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 145-147°C (descomposición).

10 (22) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metoxiiminoacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 165-167°C (descomposición).

15 (23) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metoxiiminoacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti), p.f. 153-155°C (descomposición).

(24) Acido 7- $\int$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido)-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 164-171°C (descomposición).

20 I.R.  $\int$  Nujol : 3380, 3220, 1780, 1620-1690, 1585, 1540, 1250, 1060, 1040, 895, 830, 720  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,73 (2H, s ancho), 3,95 (3H, s), 4,28, 4,65 (2H, ABc, J=13Hz), 5,18 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, d, d, J=5Hz, 8Hz), 6,48 (1H, d, J=7Hz), 7,05 (2H, s ancho), 8,15 (1H, d, J=7Hz), 9,47 (1H, d, J=8Hz), 9,63 (1H, s)

30 (25) Acido 7- $\int$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-

1 - xiiminoacetamido 7-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 161-167°C (des-  
composición).

5 I.R.  $\gamma$  Nujol : 3380, 3220, 1780, 1620-1690, 1585, 1250,  
máx  
1045, 840, 720  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 2,70 (3H, s), 3,70 (2H, s ancho),  
3,97 (3H, s), 4,21, 4,58 (2H, ABc,  
J=13Hz), 5,22 (1H, d, J=5Hz),  
10 5,81 (1H, d, d, J=5Hz, 8Hz),  
6,47 (1H, d, J=7Hz), 7,05 (2H, s  
ancho), 8,12 (1H, d, J=7Hz), 9,47  
(1H, d, J=8Hz)

(26) Acido 7- $\gamma$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-  
15 xiiminoacetamido  $\gamma$ cefalosporánico (isómero sin), p.f. 149-  
-159°C (descomposición).

I.R.  $\gamma$  Nujol : 3370, 3220, 1780, 1730, 1630-1680, 1040,  
máx  
725  $\text{cm}^{-1}$

20 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 2,03 (3H, s), 3,36, 3,62 (2H, ABc,  
J=18Hz), 3,93 (3H, s), 4,7, 5,0  
(2H, ABc, J=12Hz), 5,10 (1H, d,  
J=4,5Hz), 5,77 (1H, d, d, J=4,5Hz,  
8,0Hz), 6,43 (1H, d, J=6,0Hz),  
25 8,10 (1H, d, J=6,0Hz), 9,40 (1H,  
d, J=8,0Hz)

(27) Acido 7- $\gamma$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido  $\gamma$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-  
fem-4-carboxílico (isómero sin).

30 I.R.  $\gamma$  Nujol : 3360, 3220, 1780, 1670, 1620, 1585, 1544,  
máx

1

1042  $\text{cm}^{-1}$ 

(28) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-iminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico.

5

I.R. ) Nujol : 3300, 1785, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

(29) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-iminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10

I.R. ) Nujol : 3400, 3230, 1780, 1670, 1622, 1590,  
 máx 1550, 1050  $\text{cm}^{-1}$

(30) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-iminoacetamido]-3-(5-aminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

I.R. ) Nujol : 3500, 3400, 3230, 1770, 1670, 1620,  
 máx 1040  $\text{cm}^{-1}$

(31) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-iminoacetamido]-3-(1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20

I.R. ) Nujol : 3380, 3220, 1780, 1670, 1620, 1050  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

(32) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

I.R. ) Nujol : 3600-3080, 1763, 1698, 1663  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

(33) Clorhidrato del ácido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30

- 1 I.R. ) Nujol : 3300-3100, 1780, 1710, 1660, 1610,  
máx 1540, 1370  $\text{cm}^{-1}$   
(34) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido  $\int$ -3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico.
- 5 I.R. ) Nujol : 3300, 1775, 1700-1650, 1045  $\text{cm}^{-1}$   
máx  
(35) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido  $\int$ -7-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio-  
metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 10 I.R. ) Nujol : 3300, 1780, 1700, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx  
(36) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido  $\int$ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin).
- 15 I.R. ) Nujol : 3400-3100, 1780, 1730, 1665, 1550, 1295,  
máx 1258, 1050  $\text{cm}^{-1}$   
(37) Clorhidrato del ácido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-  
2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -3-metil-3-cefem-4-carboxí-  
lico (isómero sin).
- 20 I.R. ) Nujol : 3100, 1780, 1682, 1668, 1260, 1050  $\text{cm}^{-1}$   
máx  
(38) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidróxi-  
iminoacetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-  
fem-4-carboxílico (isómero sin).
- 25 I.R. ) Nujol : 3300, 1760, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx  
(39) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido  $\int$ -3-carbamiloimetil-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin).
- 30

1 I.R. Nujol : 3400, 1780, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(40) Acido 7-[2-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

5 I.R. Nujol : 3440, 3320, 1790, 1693, 1660, 1630,  
máx 1525, 1043  $\text{cm}^{-1}$

10 (41) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-etoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(42) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-cefalosporánico (isómero sin).

15 I.R. Nujol : 3350-3220, 1780, 1740, 1680-1655, 1380,  
máx 1040  $\text{cm}^{-1}$

#### Ejemplo 10

20 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,36 ml) a una solución de ácido 7-[2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,9 g) en metanol (38 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el concentrado se diluyó con agua y luego se lavó con acetato de etilo. Después de separar por destilación el acetato de etilo contenido en la solución acuosa, dicha solución acuosa se sometió a cromatografía en columna sobre una resina de adsorción macroporosa no iónica, "Diaion HP-20" (marca comercial, 25 fabricada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) (110 ml).  
30

1 La elución se realizó con agua (400 ml), metanol acuoso al  
 10% (100 ml), metanol acuoso al 20% (200 ml) y luego con  
 metanol acuoso al 30% (2 litros), y se recogieron las frac-  
 ciones que contenían el compuesto deseado. Las fracciones  
 5 reunidas se evaporaron a sequedad a presión reducida para  
 dar polvos (1,0 g) de ácido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-  
 -2-metoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiome-  
 til)-3-cefem-4-carboxílico (una mezcla de isómeros sin y  
 anti), p.f. 150-160°C (descomposición).

10 I.R. ) Nujol : 3380, 3220, 1780, 1620-1700, 1240,  
 máx  
 1040  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,72 (2H, s ancho),  
 3,98 (6H, s)  
 15 4,34 (2H, s ancho),  
 5,08 (d, J=4H) } (1H)  
 5,15 (d, J=4Hz)  
 5,60-6,00 (1H, m)  
 6,45 (1H, d, J=6Hz)  
 20 7,00 (2H, m)  
 8,12 (1H, d, J=6Hz)  
 8,87 (d, J=8Hz) } (1H)  
 9,43 (d, J=8Hz)

25 Ejemplo 11 "

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,31 ml)  
 a una solución de ácido 7-[2-aliloxiimino-2-(6-formamido-  
 piridin-2-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiome-  
 til)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (1,75 g) en meta-  
 30 nol (7 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente

1 - durante 30 minutos. El metanol se separó por destilación  
 de la mezcla de reacción, y la solución acuosa restante se  
 diluyó con agua (80 ml) y luego se ajustó a pH 2-3 con una  
 solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución acuosa  
 5 se sometió a cromatografía en columna sobre una resina  
 de adsorción macroporosa no iónica "Diaion HP-20" (marca  
 comercial, fabricada por Mitsubishi Chemical Industries  
 Ltd.) (50 ml). Después de lavar la columna con agua (1 li-  
 tro), se llevó a cabo la elución con metanol acuoso al 50%  
 10 (1 litro), y se recogieron fracciones que contenían el com-  
 puesto deseado. Se separó el metanol por destilación de  
 las fracciones reunidas a presión reducida, y la solución  
 acuosa resultante se liofilizó para dar ácido 7- $\square$ 2-alilo-  
 xiimino-2-(6-aminopiridin-2-il)acetamido- $\square$ -3-(1-metil-1H-  
 15 -tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
 (1,13 g), p.f. 149-151°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3380, 3310, 1780, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,70 (2H, s ancho), 3,93 (3H, s),  
 20 4,33 (2H, s ancho), 4,67 (2H, d,  
 J=5Hz), 5,17-5,57 (2H, m), 5,10  
 (1H, d, J=5Hz), 5,80 (1H, d,d,  
 J=5Hz, 9Hz), 5,83-6,27 (1H, m),  
 6,50 (1H, d, J=8Hz), 6,90 (1H,  
 25 d, J=8Hz), 7,43 (1H, t, J=8Hz),  
 9,47 (1H, d, J=9Hz)

### Ejemplo 12

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,43 ml)  
 30 a una solución de ácido 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-

1 -propargiloxiiminoacetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (2,35 g) en metanol (15 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El metanol se separó por destilación a presión reducida de la mezcla de reacción, y la solución acuosa restante se diluyó con agua (100 ml) y luego se ajustó a pH 2 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Los cristales que precipitaron se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron luego para dar ácido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargiloxiiminoacetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (1,05 g), p.f. 163-165°C (descomposición).

15 I.R.  $\int$  Nujol : 3270, 1765, 1690, 1665, 1620, 1580, 1530  $\text{cm}^{-1}$

20 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,48 (1H, t, J=2Hz), 3,62, 3,76 (2H, ABc, J=18Hz), 3,90 (3H, s), 4,26, 4,34 (2H, ABc, J=13Hz), 4,76 (2H, d, J=2Hz), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,80 (1H, d, d, J=5Hz, 9Hz), 6,52 (1H, d, J=8Hz), 6,88 (1H, d, J=8Hz), 7,42 (1H, t, J=8Hz), 9,54 (1H, d, J=9Hz)

25

### Ejemplo 13-(1)

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (242 mg) a una solución de ácido 7- $\square$ 2-(6-cloro-2-formamidopiridin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (1,2 g) en metanol

30

20118

1 (12 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente  
 durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a seque-  
 5 dad a presión reducida para dar un residuo espumoso, que  
 se pulverizó con éter etílico. Este polvo (1,1 g) se di-  
 solvió en metanol (6 ml), y la solución metanólica se aña-  
 dió gota a gota a éter etílico (50 ml). Los precipitados  
 se recogieron por filtración y luego se secaron para dar  
 clorhidrato del ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-amino-6-cloropirimidin-4-  
 10 -il)-2-metoxiiminoacetamido $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-  
 tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (0,95 g).

I.R.  $\sphericalangle$  Nujol : 3100-3300, 1785, 1660, 1390, 1050  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,75 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,00  
 15 (3H, s), 4,24, 4,40 (2H, ABc,  
 J=14Hz), 5,18 (1H, d, J=4,5Hz),  
 5,79 (1H, d,d, J=4,5Hz, 8,0Hz),  
 6,28 (1H, s), 8,00-10,00 (2H, s  
 ancho), 9,96 (1H, d, J=8Hz)

20 Los compuestos siguientes se obtuvieron de acuer-  
 do con procedimientos similares a los de los Ejemplos 10  
 y 13-(1).

(2) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(4-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
 iminoacetamido $\sphericalangle$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-  
 25 -cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 163-167°C (descom-  
 posición).

I.R.  $\sphericalangle$  Nujol : 3400, 3230, 1778, 1650, 1600, 1380,  
 máx  
 1050  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$  y  $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,64 (2H, m), 3,97 (6H, s),

1  
5  
4,32 (2H, s ancho), 5,12 (1H, d, J=4,5Hz), 5,80 (1H, d,d, J=4,5Hz, 8Hz), 6,60 (1H, d,d, J=2Hz, 7Hz), 6,97 (1H, d, J=2Hz), 8,00 (1H, d, J=7Hz), 9,52 (1H, d, J=8Hz).

(3) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propoxi-iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 138-140°C (descomposición).

10  
I.R. ) Nujol : 3400, 3250, 1780, 1670, 1625, 1590, 1550 cm<sup>-1</sup>  
máx

15  
20  
R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 0,9 (3H, t, J=8Hz), 1,67 (2H, m), 3,7 (2H, s ancho), 3,93 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=8Hz), 4,30 (2H, s ancho), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, d,d, J=5Hz, 9Hz), 6,50 (1H, d, J=8Hz), 6,90 (1H, d, J=8Hz), 7,47 (1H, t, J=8Hz), 9,30 (1H, d, J=9Hz)

(4) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isopropoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 149-151°C (descomposición).

25  
I.R. ) Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670, 1620 cm<sup>-1</sup>  
máx

30  
20118  
R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 1,27 (6H, d, J=6Hz), 3,70 (2H, s ancho), 3,97 (3H, s), 4,33 (2H, s ancho), 4,35 (1H, m), 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, d,d, J=5Hz),

1  
9Hz), 6,50 (1H, d, J=8Hz), 6,93  
(1H, d, J=8Hz), 7,47 (1H, t,  
J=8Hz), 9,43 (1H, d, J=9Hz)

5  
(5) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isobutoxiiminoacetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 140-142°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3370, 3220, 1780, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
máx

10 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 0,88 (6H, d, J=7Hz), 1,96 (1H, m),  
3,68 (2H, s ancho), 3,88 (2H, d,  
J=7Hz), 3,92 (3H, s), 4,24, 4,36  
(2H, ABc, J=13Hz), 5,12 (1H, d,  
J=5Hz), 5,84 (1H, d,d, J=5Hz, 9Hz),  
15 6,48 (1H, d, J=8Hz), 6,88 (1H, d,  
J=8Hz), 7,40 (1H, t, J=8Hz), 9,44  
(1H, d, J=9Hz)

20 (6) Acido 7- $\int$ 2-(2-aminopiridin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 175-177°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3200, 1775, 1670, 1600, 1560  $\text{cm}^{-1}$   
máx

25 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ) : 3,73 (2H, s ancho), 3,98 (6H, s),  
4,35 (2H, s ancho), 5,18 (1H, d,  
J=5Hz), 5,83 (1H, d,d, J=5Hz,  
8Hz), 6,67-6,80 (2H, m), 8,00  
(1H, d, J=6Hz), 9,79 (1H, d,  
J=8Hz)

30 (7) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-etoxiimi-

1 noacetamido 7-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),  
p.f. 190-195°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 3150, 1795, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

5 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 1,33 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1,43 (3H, d,  
 $J=7\text{Hz}$ ), 3,90 (1H, m), 4,35 (2H,  
c,  $J=7\text{Hz}$ ), 5,17 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ),  
5,92 (1H, d,d,  $J=4\text{Hz}$ , 8Hz), 6,58  
10 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6,73 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ),  
7,17 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,95 (1H,  
d,d,  $J=7\text{Hz}$ , 8Hz), 9,93 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ )

15 (8) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propoxi-  
iminoacetamido 7-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin), p.f. 190-195°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3340, 3150, 1780, 1735, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

20 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 0,85 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1,40 (3H, d,  
 $J=7\text{Hz}$ ), 1,70 (2H, m), 3,80 (1H,  
m), 4,15 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5,10 (1H,  
d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5,90 (1H, d,d,  $J=4\text{Hz}$ ,  
8Hz), 6,54 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6,74  
25 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 6,85 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ),  
7,68 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 9,68 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ )

(9) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isopropo-  
xiiminoacetamido 7-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin), p.f. 185-188°C (descomposición).

30 I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 3150, 1795, 1735, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

1 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 1,37 (6H, d, J=6Hz), 1,47 (3H, d,  
 5 J=6Hz), 3,92 (1H, m), 4,58 (1H,  
 m), 5,20 (1H, d, J=4Hz), 5,93 (1H,  
 d,d, J=4Hz, 8Hz), 6,60 (1H, d,  
 J=6Hz), 6,77 (1H, d, J=7Hz), 7,08  
 (1H, d, J=8Hz), 7,90 (1H, d,d,  
 J=7Hz, 8Hz), 9,87 (1H, d, J=8Hz)

10 (10) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-butoxi-  
 iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-  
 -cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 108-110°C (descom-  
 posición).

I.R. ) Nujol : 3350, 3200, 1775, 1670, 1620, 1585,  
 máx 1540 cm<sup>-1</sup>

15 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 0,90 (3H, t, J=7Hz), 1,80-1,16  
 (4H, m), 3,70 (2H, s ancho), 3,92  
 (3H, s), 4,16 (2H, t, J=7Hz),  
 4,30 (2H, s ancho), 5,14 (1H, d,  
 20 J=5Hz), 5,78 (1H, d,d, J=5Hz, 9Hz),  
 6,58 (1H, d, J=8Hz), 6,86 (1H, d,  
 J=8Hz), 7,48 (1H, t, J=8Hz), 9,50  
 (1H, d, J=9Hz)

25 (11) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-butoxi-  
 iminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),  
 p.f. 200-205°C (descomposición).

I.R. ) Nujol : 3400, 3120, 1785, 1660 cm<sup>-1</sup>  
 máx

30 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 0,90 (3H, t, J=7Hz), 1,45 (3H, d,  
 J=6Hz), 1,20-1,80 (4H, m), 3,85  
 (1H, m), 4,25 (2H, t, J=6Hz), 5,12

1 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, d,d,  
J=5Hz, 8Hz), 6,56 (1H, d, J=5Hz),  
6,70 (1H, d, J=7Hz), 7,05 (1H, d,  
J=7Hz), 7,82 (1H, t, J=7Hz),  
5 9,80 (1H, d, J=8Hz)

(12) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isobutoxiiminoacetamido  $\int$ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 175-180°C (descomposición).

10 I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 1785, 1735, 1660  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 0,95 (6H, d, J=6Hz), 1,48 (3H, d,  
J=7Hz), 2,08 (1H, m), 3,92 (1H,  
m), 4,08 (2H, d, J=7Hz), 5,20 (1H,  
d, J=4Hz), 5,95 (1H, d,d, J=4Hz,  
15 8Hz), 6,62 (1H, d, J=6Hz), 6,80  
(1H, d, J=7Hz), 7,07 (1H, d, J=8Hz),  
7,88 (1H, d,d, J=7Hz, 8Hz), 9,87  
(1H, d, J=8Hz)

20 (13) Acido 7- $\int$ 2-aliloxiimino-2-(6-aminopiridin-  
-2-il)-acetamido  $\int$ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin), p.f. 168-173°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3350, 3150, 1795, 1735, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 1,47 (3H, d, J=7Hz), 3,90 (1H, m),  
25 4,83 (2H, d, J=5Hz), 5,20 (1H, d,  
J=4Hz), 5,23-5,66 (2H, m), 5,95  
(1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 5,83-6,30  
(1H, m), 6,60 (1H, d, J=6Hz), 6,77  
(1H, d, J=7Hz), 7,10 (1H, d, J=7Hz),  
30 7,93 (1H, t, J=7Hz), 9,93 (1H, d,

1

J=8Hz)

(14) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargiloximinoacetamido  $\square$ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 165-170°C (descomposición).

5

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3350, 1780, 1670 \text{ cm}^{-1}$

10

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 1,47 (3H, d, J=7Hz), 3,58 (2H, t, J=2Hz), 3,87 (1H, m), 4,88 (1H, d, J=2Hz), 5,17 (1H, d, J=4Hz), 5,93 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 6,58 (1H, d, J=6Hz), 6,66 (1H, d, J=8Hz), 6,70 (1H, d, J=8Hz), 7,68 (1H, t, J=8Hz), 9,77 (1H, d, J=8Hz)

15

(15) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoximino)acetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 165-170°C (descomposición).

20

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3400, 1780, 1690 \text{ cm}^{-1}$

25

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,72 (2H, s ancho), 3,95 (3H, s), 4,32 (2H, s ancho), 4,66, 4,92 (2H, ABc, J=9Hz), 5,17 (1H, d, J=4Hz), 5,83 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 6,32 (1H, d, J=8Hz), 6,90 (1H, d, J=8Hz), 7,55 (1H, t, J=8Hz), 9,68 (1H, d, J=8Hz)

30

(16) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-fenoximinoacetamido  $\square$ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 145-147°C (descomposición).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3200, 1760, 1690, 1670 \text{ cm}^{-1}$

1 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 1,50 (3H, d, J=7Hz), 3,90 (1H, m),  
 5,23 (1H, d, J=4Hz), 6,05 (1H, d, d,  
 J=4Hz, 8Hz), 6,60 (1H, d, J=6Hz),  
 6,73 (1H, d, J=7,5Hz), 7,13 (1H,  
 5 d, J=7,5Hz), 7,00-7,50 (5H, m),  
 7,63 (1H, d, J=7,5Hz), 9,88 (1H,  
 d, J=8Hz)

(17) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metoxi-  
 iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
 10 fem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 165-167°C (descompo-  
 sición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3380, 3220, 1780, 1680, 1630, 1590,  
 máx 1550 cm<sup>-1</sup>

15 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 3,75 (2H, s ancho), 3,90 (3H, s),  
 3,97 (3H, s), 4,35 (2H, s ancho),  
 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H,  
 d, d, J=5Hz, 8Hz), 6,57 (1H, d,  
 J=9Hz), 7,67 (1H, d, d, J=2Hz, 9Hz),  
 20 8,03 (1H, d, J=2Hz), 9,73 (1H, d,  
 J=8Hz)

(18) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metoxi-  
 iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-  
 fem-4-carboxílico (isómero anti), p.f. 153-155°C (descompo-  
 25 sición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 3200, 1780, 1680, 1630, 1520 cm<sup>-1</sup>  
 máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,73 (2H, s ancho), 3,97 (6H, s),  
 4,35 (2H, s ancho), 5,17 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,72 (1H, d, d, J=5Hz, 8Hz),

1  
6,62 (1H, d, J=9Hz), 7,75 (1H, d, d, J=2Hz, 9Hz), 8,25 (1H, d, J=2Hz), 9,25 (1H, d, J=8Hz)

5 (19) Clorhidrato del ácido 7- $\square$ 2-(6-amino-3-cloropiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 155-160°C (descomposición).

10 I.R.  $\nu$  Nujol : 3100-3350, 1790, 1670, 1550, 1380, máx 1235, 1040  $\text{cm}^{-1}$

15 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,70 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,21, 4,37 (2H, ABc, J=14Hz), 5,14 (1H, d, J=4,5Hz), 5,80 (1H, d, d, J=4,5Hz, 8Hz), 6,97 (1H, d, J=10Hz), 7,80 (1H, d, J=10Hz), 7,50-9,00 (2H, m), 9,70 (1H, d, J=8Hz)

20 (20) Acido 7- $\square$ 2-(6-amino-3,5-dicloropiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 139-144°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1785, 1730, 1660, 1545, 1380, máx 1235, 1045  $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,73 (2H, m), 3,98 (6H, s), 4,35 (2H, s ancho), 5,17 (1H, d, J=4,5Hz), 5,81 (1H, d, d, J=4,5Hz, 8Hz), 7,87 (1H, s), 7,50-8,20 (2H, m), 9,43 (1H, d, J=8Hz)

30 (21) Acido 7- $\square$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-

1 -xiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-ce-  
fem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 164-171°C (descompo-  
sición).

5 (22) Acido 7-2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-  
xiiminoacetamido 7-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 161-167°C (des-  
composición).

10 (23) Acido 7-2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-  
xiiminoacetamido 7-cefalosporánico (isómero sin), p.f. 149-  
159°C (descomposición).

#### Ejemplo 14

(1) Una mezcla de N,N-dimetilformamida (12 ml) y  
15 cloruro de fosforilo (1,84 g) se agitó durante 30 minutos  
a la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla cloru-  
ro de metileno (12 ml) y ácido 2-etoxiimino-2-(4-formamido-  
pirimidin-2-il)acético (isómero sin) (1,91 g) a temperatu-  
ra comprendida entre -5 y 0°C, y luego se agitó la mezcla  
de reacción durante 1 hora a la misma temperatura.

20 Por otra parte, una mezcla de ácido 7-amino-3-  
-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico  
(4,36 g) y trimetilsililacetamida (12 g) en cloruro de me-  
tileno (120 ml) se calentó moderadamente para obtener una  
solución transparente. La solución se enfrió a -10°C y se  
25 añadió a la solución de ácido activado obtenida arriba.

La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos  
a 0°C, y se vertió después en una solución acuosa fría de  
bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separó, se ajustó  
a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con ace-  
30 tato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magne-

1 - sio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se tritu-  
 ró con éter dietílico para dar un precipitado amorfo (3,6  
 g) de ácido 7-[2-etoxiimino-2-(4-formamidopirimidin-2-il)-  
 acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-  
 5 -carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3250, 1780, 1660, 1570 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 1,30 (3H, t, J=7Hz), 3,72 (2H,  
 s ancho), 4,27 (2H, c, J=7Hz),  
 10 4,30, 4,57 (2H, ABc, J=13Hz),  
 5,18 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H,  
 dd, J=5Hz, 8Hz), 7,1-7,5 (1H, m),  
 8,67 (1H, d, J=6Hz), 8,9-9,2 (1H,  
 m), 9,45 (1H, d, J=8Hz), 9,52  
 15 (1H, s), 11,10 (1H, d, J=7Hz).

Los compuestos siguientes se obtuvieron de acuer-  
 do con un procedimiento similar al del Ejemplo 14-(1).

(2) Acido 7-[2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-  
 -proxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-  
 20 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 170-175°C (des-  
 composición).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3250, 3100, 1780, 1710, 1670, 1615, \\ 1580 \text{ cm}^{-1}$

25 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 0,93 (3H, t, J=7Hz), 1,4-1,9 (2H,  
 m), 3,72 (2H, s ancho), 4,20 (2H,  
 t, J=7Hz), 4,33, 4,58 (2H, ABc,  
 J=13Hz), 5,20 (1H, d, J=6Hz),  
 5,92 (1H, d,d, J=5Hz, 8Hz); 7,0-  
 30 7,7 (1H, m), 8,67 (1H, d, J=6Hz),

1  
8,8-9,2 (1H, m), 9,47 (1H, d, J=8Hz), 9,53 (1H, s), 11,23 (1H, d, J=6Hz).

5 (3) Acido 7- $\int$ 2-aliloxiimino-2-(4-formamidopirimidin-2-il)acetamido  $\int$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 130-133°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3250, 1780, 1720, 1660, 1570  $\text{cm}^{-1}$   
máx

10 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,73 (2H, s ancho), 4,80 (2H, d, J=5Hz), 5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,1-5,6 (2H, m), 5,90 (1H, d, d, J=5Hz, 8Hz), 5,7-6,3 (1H, m), 7,0-8,7 (1H, m), 8,68 (1H, d, J=6Hz),  
15 8,8-9,3 (1H, m), 9,53 (1H, d, J=8Hz), 9,57 (1H, s), 11,23 (1H, d, J=6Hz).

20 (4) Acido 7- $\int$ 2-benciloxiimino-2-(4-formamidopirimidin-2-il)acetamido  $\int$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 143-145°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 1785, 1720, 1670, 1575  $\text{cm}^{-1}$   
máx

25 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,63 (2H, s ancho), 4,28, 4,52 (2H, ABc, J=13Hz), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,27 (2H, s), 5,85 (1H, d, d, J=5Hz, 8Hz), 7,32 (5H, s),  
30 7,2-7,6 (1H, m), 8,60 (1H, d, J=6Hz), 8,8-9,2 (1H, m), 9,52 (1H, s), 9,55 (1H, d, J=8Hz),

1

11,30 (1H, d, J=6Hz).

(5) Acido 7-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[1-alil-1H-tetrazol-5-il]tiometil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1785, 1700-1670, 1580, 1380, 1260, 815  $\text{cm}^{-1}$

10

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,72 (2H, s ancho), 3,95 (3H, s), 4,20, 4,50 (2H, ABc, J=13Hz), 4,9-6,6 (7H, m), 6,85-9,42 (5H, m), 10,5 (1H, m).

(6) Acido 7-[2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido]cefalosporánico (isómero sin), que comienza a descomponerse a 120°C.

15

I.R.  $\nu$  Nujol : 3310, 1788, 1718, 1673  $\text{cm}^{-1}$

20

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 2,00 (3H, s), 3,53 (2H, s ancho), 4,5-5,0 (4H, m), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H, d,d, J=5Hz, 8Hz), 6,7-8,1 (3H, m), 9,27 (1H, d ancho, J=10Hz), 9,62 (1H, d, J=8Hz), 10,40-10,85 (1H, m).

25

(7) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido]-3-(5-terc.butoxicarbonilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 170-180°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1788, 1720-1680  $\text{cm}^{-1}$

30

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 1,43 (9H, s), 3,72 (2H, s ancho), 4,1-4,9 (6H, m), 5,1-6,3 (5H, m),

1  
6,75-8,1 (3H, m), 9,1-9,5 (1H, m), 9,58 (1H, d, J=8Hz), 10,4-10,8 (1H, m).

5 (8) Acido 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-propargiloxiiminoacetamido  $\square$ 3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 152-156°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1780, 1670, 1580  $\text{cm}^{-1}$   
máx

10 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,5 (1H, m), 3,7 (2H, m), 4,25, 4,62 (2H, ABc, J=13Hz), 4,8 (2H, m), 5,17 (1H, d, J=4,5Hz), 6,22 (1H, d,d, J=4,5Hz, 8Hz), 7,0-9,4 (2H, m), 7,5 (1H, d, J=7Hz), 7,85 (1H, t, J=7Hz), 9,57 (1H, s), 9,4-9,5 (1H, m), 10,6 (1H, m).

15 (9) Acido 7- $\square$ 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ 3-(tetrazolo- $\square$ 1,5-b  $\square$ piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20 I.R.  $\nu$  Nujol : 3250, 1780, 1710, 1680, 1570  $\text{cm}^{-1}$   
máx

(10) Acido 7- $\square$ 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ cefalosporánico (isómero sin), p.f. 150-154°C (descomposición).

25 I.R.  $\nu$  Nujol : 3250, 1780, 1700, 1670, 1590  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 2,05 (3H, s), 3,58 (2H, s ancho), 4,00 (3H, s), 4,73, 5,00 (2H, ABc, J=13Hz), 5,20 (1H, d, J=4Hz), 5,90 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 7,40

30

20118

1 (1H, s ancho), 8,68 (1H, d, J=5Hz),  
9,07 (1H, s ancho), 9,53 (1H, d,  
J=8Hz), 11,23 (1H, d, J=8Hz).

(11) Una mezcla de N,N-dimetilformamida (14 ml)  
5 y cloruro de fosforilo (2,5 g) se agitó durante 30 minutos  
a 40°C. Se añadieron a la mezcla cloruro de metileno (14  
ml) y ácido 2-(2,2-dicloroacetoxiimino)-2-(6-formamidopiridina-2-il)acético (isómero sin) (5,3 g) a -20°C, y luego  
la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a tempe-  
10 ratura comprendida entre -15 y -10°C.

Por otra parte, una mezcla de ácido 7-amino-3-  
- $\zeta$ (1-hexil-1H-tetrazol-5-il)tiometil- $\zeta$ -3-cafe-4-carboxí-  
lico (5,89 g) y trimetilsililacetamida (16 g) en cloruro  
de metileno (150 ml) se calentó suavemente para obtener  
15 una solución transparente. La solución se enfrió a -15°C  
y se añadió toda de una vez a la solución de ácido activa-  
do preparada arriba. La mezcla de reacción se agitó duran-  
te 30 minutos entre -15 y 0°C y durante 30 minutos adicio-  
nales a la temperatura ambiente. Se separó el disolvente  
20 por destilación de la mezcla de reacción a presión reduci-  
da para dar un residuo, al cual se añadieron acetato de  
etilo (150 ml) y agua (100 ml), y luego la solución mixta  
se ajustó a pH 3 con una solución acuosa de bicarbonato de  
sodio. Se separó la capa orgánica, se lavó dos veces con  
25 una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre  
sulfato de magnesio, y se evaporó después a sequedad para  
dar un aceite pardusco. Este aceite se lavó tres veces con  
éter dietílico (70 ml) y se trituró con éter diisopropíli-  
co para dar un polvo de ácido 7- $\zeta$ 2-(6-formamidopiridina-2-  
30 -il)-2-hidroxiiminoacetamido- $\zeta$ -3-(1-hexil-1H-tetrazol-5-il)-

1 tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 74-  
-84°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1785, 1700-1675, 1580, 1380,  
máx  
1260, 810  $\text{cm}^{-1}$

5

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 0,8-1,8 (11H, m), 3,7 (2H, m),  
4,3 (4H, m), 5,18 (1H, d,  $J=4,5\text{Hz}$ ),  
5,95 (1H, d, d,  $J=4,5\text{Hz}$ , 8Hz),  
7,5-9,43 (5H, m), 10,6 (1H, m).

10

El compuesto siguiente se obtuvo de acuerdo con  
un procedimiento similar al del Ejemplo 14-(11).

(12) Acido 7- $\square$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-hi-  
droxiiminoacetamido 7-3- $\square$ (1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiome-  
til 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 88-91°C  
15 (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1785, 1700-1660, 1580, 1380,  
máx  
1260, 815  $\text{cm}^{-1}$

20

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,63 (2H, s ancho), 4,13, 4,43  
(2H, ABc,  $J=13\text{Hz}$ ), 4,93 (2H, m),  
5,0-5,2 (1H, m), 5,25 (2H, m),  
5,67-6,16 (2H, m), 6,38-8,08 (3H,  
m), 9,3 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10,55  
(1H, m).

25

(13) Una mezcla de ácido 2-(4-aminopirimidin-2-  
-il)-2-metoxiiminoacético dihidratado (isómero sin) (1,62  
g) y cloruro de fosforilo (4,3 g) en cloruro de metileno  
(10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura compendi  
da entre 0 y 5°C. A la mezcla arriba indicada se añadió  
30 gota a gota N,N-dimetilformamida (5,3 ml) y la mezcla resul

20118

1 - tante se agitó durante 30 minutos a temperatura comprendida entre 0 y 5°C.

5 Por otra parte, una mezcla de ácido 7-amino-3-  
- $\left[ \left( 1\text{-alil-1H-tetrazol-5-il} \right) \text{tiometil} \right] \text{-3-cefem-4-carboxílico}$  (2,5 g) y trimetilsililacetamida (10 g) en cloruro de metileno (35 ml) se calentó moderadamente para obtener una solución transparente. La solución se enfrió a -5°C y se añadió a la solución de ácido activado obtenida arriba.

10 La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura comprendida entre 5 y 10°C y durante 30 minutos más a la temperatura ambiente y luego se vertió en una solución acuosa fría de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separó, se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico al 10%, se lavó con acetato de etilo y se sometió después a  
15 cromatografía en columna sobre resina de adsorción no iónica "Diaion HP-20" (marca comercial, fabricada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) (70 ml). La columna se lavó con agua y se eluyó con metanol acuoso al 30%. El eluyente que  
20 contenía un compuesto deseado se evaporó para separar el metanol a presión reducida y se liofilizó después para dar ácido 7- $\left[ 2\text{-}(4\text{-aminopirimidin-2-il})\text{-2-metoxiiminoacetamido} \right] \text{-3-}$   
- $\left[ \left( 1\text{-alil-1H-tetrazol-5-il} \right) \text{tiometil} \right] \text{-3-cefem-4-carboxílico}$  (isómero sin) (1,58 g), p.f. 151-156°C (descomposición).

25 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3370, 3220, 1780, 1680 \sim 1640 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,7 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,23, 4,48 (2H, ABc, J=13Hz), 4,8-5,4 (5H, m), 5,7-6,2 (2H, m), 6,45 (1H, d, J=7Hz), 7,05 (2H, s ancho), 8,10 (1H, d, J=7Hz), 9,45 (1H, d,

30

J=8Hz).

1 (14) Una mezcla de ácido 2-(4-aminopirimidin-2-il)-  
 2-metoxiiminoacético (isómero sin) (2,32 g) y cloruro de  
 fosforilo (4,6 g) en cloruro de metileno (15 ml) se agitó  
 5 durante 30 minutos a 3°C. Se añadió a la mezcla gota a go-  
 ta una solución de N,N-dimetilformamida (3,0 ml) en cloru-  
 ro de metileno (15 ml) y se agitó durante 40 minutos a 3°C.  
 Una solución de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitroben  
 cilo (3,02 g) y trimetilsililacetamida (15 g) en cloruro  
 10 de metileno (60 ml) se enfrió a -5°C y se añadió a la so-  
 lución de ácido activado obtenida arriba. La mezcla se agi-  
 tó durante 30 minutos entre 3 y 5°C y durante 30 minutos  
 más a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a  
 sequedad, y el residuo se disolvió en acetato de etilo  
 15 (200 ml). La solución se lavó con una solución acuosa de  
 bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de mag-  
 nesio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se lavó  
 con éter dietílico para dar 7- $\left[$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-  
 2-metoxiiminoacetamido $\right]$ -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitro  
 20 bencilo (isómero sin) (3,1 g) como un polvo, p.f. 125-131°C  
 (descomposición).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3500, 3400, 3250, 1790, 1720, 1690,$   
 $1640, 1525, 1040, 855, 740 \text{ cm}^{-1}.$

Los compuestos siguientes se obtuvieron de acuer-  
 25 do con un procedimiento similar a los de los Ejemplos  
 1-(13) y (14).

(15) Acido 7- $\left[$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-  
 xiiminoacetamido $\right]$ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
 sin), p.f. 175-181°C (descomposición).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3400, 3300, 1780, 1665, 1635, 1590 \text{ cm}^{-1}.$

1 - R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 1,45 (3H, d, J=7Hz), 3,78 (1H, d,  
 J=7Hz), 3,95 (3H, s), 5,10 (1H,  
 5 d, J=4,5Hz), 5,93 (1H, d,d, J=4,5Hz,  
 8Hz), 6,45 (1H, d, J=7Hz), 6,57  
 (1H, d, J=6Hz), 7,05 (2H, s ancho),  
 8,10 (1H, d, J=6Hz), 9,41 (1H, d,  
 J=8Hz).

(16) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-  
 xiiminoacetamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
 10 sin), p.f. 169-175°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 3210, 1765, 1680-1630, 1580,  
 máx  
 1375, 1040, 920, 720 cm<sup>-1</sup>

15 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 2,03 (3H, s), 3,25, 3,66 (2H, ABc,  
 J=18Hz), 3,95 (3H, s), 5,08 (1H,  
 d, J=4,5Hz), 5,76 (1H, d,d, J=4,5Hz,  
 8,0Hz), 6,43 (1H, d, J=7Hz), 7,03  
 (2H, s ancho), 8,10 (1H, d, J=7Hz),  
 9,37 (1H, d, J=8,0Hz).

20 (17) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-  
 xiiminoacetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxíli-  
 co (isómero sin), p.f. 200-204°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3370, 3200, 1775, 1710, 1670-1630, 1400,  
 máx  
 1320, 1040, 985, 720 cm<sup>-1</sup>.

25 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,38, 3,61 (2H, ABc, J=18Hz),  
 3,94 (3H, s), 4,62, 4,90 (2H, ABc,  
 J=13Hz), 5,15 (1H, d, J=4,5Hz),  
 5,80 (1H, d,d, J=4,5Hz, 8,0Hz),  
 30 6,44 (1H, d, J=7,0Hz), 6,58 (2H, s),

1 7,03 (2H, s ancho), 8,10 (1H, d, J=7,0Hz), 9,41 (1H, d, J=8,0Hz).

5 (18) Acido 7- $\square$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido- $\square$ 3-acetiltiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 168-173°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol máx : 3400, 3240, 1780, 1680-1630  $\text{cm}^{-1}$

10 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 2,33 (3H, s), 3,2, 3,7 (2H, ABc, J=18Hz), 3,92 (3H, s), 3,9-4,2 (2H, m), 5,10 (1H, d, J=4,5Hz), 5,78 (1H, d,d, J=4,5Hz, 8Hz), 6,40 (1H, d, J=6Hz), 7,02 (2H, s ancho), 8,08 (1H, d, J=6Hz), 9,37 (1H, d, J=8Hz).

15 (19) 7- $\square$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido- $\square$ 3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin), p.f. 100-108°C (descomposición).

20 I.R.  $\nu$  Nujol máx : 3370, 3210, 1780, 1740, 1680, 1630, 1520, 1375, 1350, 1220, 1040, 850, 735  $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,75, 4,07 (2H, ABc, J=18Hz), 3,93 (3H, s), 5,30 (1H, d, J=4,5Hz), 5,45 (2H, s), 5,95 (1H, d,d, J=4,5Hz, 8,0Hz), 6,42 (1H, d, J=7,0Hz), 7,06 (2H, s ancho), 7,68 (2H, d, J=8,0Hz), 8,22 (2H, d, J=8,0Hz), 8,08 (1H, d, J=7,0Hz), 9,53 (1H, d, J=8,0Hz).

30 (20) 7- $\square$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiimino-

1 -acetamido 7-3- $\square$ 5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil 7-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin), p.f. 211-221°C (descomposición).

5 I.R.  $\int$  Nujol : 3370, 3220, 1765, 1670-1600, 1400, 1090, máx  
1040, 835, 728  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,3-3,7 (2H, m), 3,90 (3H, s),  
4,4 (2H, m), 5,00 (1H, d, J=4,5Hz),  
5,6 (1H, m), 6,45 (1H, d, J=7Hz),  
10 7,05 (2H, s ancho), 7,5-8,1 (4H, m), 8,10 (1H, d, J=7Hz), 9,3 (1H, m).

(21) Acido 7- $\square$ 2-(4-amino-6-cloropirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 173-178°C (descomposición).

15 I.R.  $\int$  Nujol : 3400, 3280, 1780, 1680, 1630, 1575, máx  
1530, 1380, 1040, 900, 800  $\text{cm}^{-1}$ .

20 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,72 (2H, s ancho), 4,00 (3H, s),  
4,28, 4,63 (2H, ABc, J=13Hz), 5,17  
(1H, d, J=4,5Hz), 5,85 (1H, d,d,  
J=4,5Hz, 8,0Hz), 6,50 (1H, s), 7,4  
(2H, s ancho), 9,50 (1H, d, J=8,0Hz),  
25 9,58 (1H, s).

(22) Acido 7- $\square$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-etoxiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30 I.R.  $\int$  Nujol : 3350, 3250, 1780, 1660, 1585  $\text{cm}^{-1}$  máx

1 (23) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-propoxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5 I.R. ) Nujol : 3375, 3225, 1780, 1660, 1590, 1540  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

(24) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(4-aminopirimidin-2-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10 I.R. ) Nujol : 3380, 3230, 1780, 1660, 1585, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .  
 máx

(25) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-benciloxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15 I.R. ) Nujol : 3370, 3230, 1780, 1660, 1590, 1540  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

(26) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-[1-hexil-1H-tetrazol-5-il]tiometil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20 I.R. ) Nujol : 3200, 1780, 1670, 1620, 810, 725  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

(27) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-[1-alil-1H-tetrazol-5-il]tiometil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25 I.R. ) Nujol : 3350, 3200, 1775, 1665, 1620, 1250, 990,  
 máx 805  $\text{cm}^{-1}$ .

(28) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[1-alil-1H-tetrazol-5-il]tiometil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30 I.R. ) Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .  
 máx

1 (29) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido  $\int$ -3- $\int$ (1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)tiometil  $\int$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5 I.R.  $\int$  Nujol : 3440, 3320, 1778, 1688, 1665, 1623, máx  
1552  $\text{cm}^{-1}$ .

10 (30) Acido 7- $\int$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargiloxiiminoacetamido  $\int$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 3200, 2160, 1775, 1735, 1670, máx  
1630, 1085, 1025  $\text{cm}^{-1}$ .

15 (31) Acido 7- $\int$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\int$  Nujol : 3380, 3240, 1780, 1680-1630, 1585, 1378, máx  
1040, 985, 725  $\text{cm}^{-1}$ .

20 (32) Acido 7- $\int$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\int$  Nujol : 3460, 3400, 3260, 1773, 1680-1650, 1620, máx  
1570, 1380, 1270, 1095, 1040, 860  $\text{cm}^{-1}$ .

25 (33) Acido 7- $\int$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -3-(pirazin-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\int$  Nujol : 3350, 3250, 1780, 1660, 1590  $\text{cm}^{-1}$ , máx

30 (34) Acido 7- $\int$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-

1 -xiiminoacetamido 7-3-(tetrazolo [1,5-b]piridazin-6-iltio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. ) Nujol : 3350, 1770, 1660, 1530  $\text{cm}^{-1}$   
máx

5 (35) Acido 7-[2-(4-amino-6-metoxipirimidin-2-il)-  
-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-  
-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 161-163°C (descomposición).

I.R. ) Nujol : 3400, 3250, 1780, 1675, 1620, 1580,  
máx 1380, 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

10

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,73 (2H, s ancho), 3,83 (3H, s),  
3,97 (3H, s), 4,27, 4,63 (2H, ABc,  
J=13Hz), 5,17 (1H, d, J=4,5Hz),  
5,73 (1H, s), 5,87 (1H, d,d,  
15 J=4,5Hz, 8Hz), 6,77 (2H, s ancho),  
9,45 (1H, m), 9,57 (1H, s).

(36) Acido 7-[2-(4-amino-6-feniltiopirimidin-2-  
-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tio-  
metil-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 148-160°C (descomposición).

20

I.R. ) Nujol : 3370, 3250, 1780, 1680, 1630, 1570,  
máx 750, 722  $\text{cm}^{-1}$ .

25

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,7(2H, m), 3,95 (3H, s), 4,28,  
4,60 (2H, ABc, J=13Hz), 5,16 (1H,  
d, J=4,5Hz), 5,8(2H, m), 6,98 (2H,  
s ancho), 7,60 (5H, s), 9,47 (1H,  
d, J=8Hz), 9,59 (1H, s).

#### Ejemplo 15

30

(1) Una solución de ácido 7-[2-etoxiimino-2-(4-  
-formamidopirimidin-2-il)acetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-

1 -iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (3,97 g)  
 y ácido clorhídrico concentrado (0,73 ml) en metanol (80  
 ml) se agitó durante 1,5 horas a la temperatura ambiente.  
 Se evaporó el disolvente a sequedad y se disolvió el resi  
 5 duo en agua (100 ml). La solución acuosa se lavó con ace-  
 tato de etilo y se ajustó a pH 3 con una solución acuosa  
 de bicarbonato de sodio y se sometió luego a cromatografía  
 en columna sobre resina de adsorción no iónica "Diaion HP-20".  
 La columna se lavó con agua y se eluyó con metanol acuoso  
 10 al 50%. El eluyente que contenía un compuesto deseado se  
 evaporó para separar el metanol y se liofilizó luego para  
 dar ácido 7- $\int$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-etoxiiminoaceta-  
 mido  $\int$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-  
 lico (isómero sin) (1,75 g), p.f. 155-160°C (descomposición).

15 I.R.  $\int$  Nujol : 3350, 3250, 1780, 1660, 1585  $\text{cm}^{-1}$ .  
 máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 1,27 (3H, t, J=7Hz), 3,72 (2H, s  
 ancho), 4,22 (2H, c, J=7Hz), 4,33,  
 4,58 (2H, ABc, J=13Hz), 5,17 (1H,  
 20 d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, y  
 8Hz), 6,45 (1H, d, J=6Hz), 7,03  
 (2H, s ancho), 8,12 (1H, d, J=6Hz),  
 9,37 (1H, d, J=8Hz), 9,57 (1H, s).

25 Los compuestos siguientes se obtuvieron de acuer-  
 do con un procedimiento similar al del Ejemplo 15-(1).

(2) Acido 7- $\int$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-propo-  
 xiiminoacetamido  $\int$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-  
 -4-carboxílico (isómero sin), p.f. 145-150°C (descomposi-  
 ción).

30 I.R.  $\int$  Nujol : 3375, 3225, 1780, 1660, 1590, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .  
 máx

1 - R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 0,90 (3H, t, J=7Hz), 1,4-1,8 (2H, m), 3,58, 3,74 (2H, ABc, J=18Hz), 4,08 (2H, t, J=7Hz), 4,26, 4,54 (2H, ABc, J=13Hz), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,80 (1H, d,d, J=5Hz, 8Hz), 5,80 (1H, d,d, J=5Hz, 8Hz), 6,40 (1H, d, J=6Hz), 7,00 (2H, s), 8,06 (1H, d, J=6Hz), 9,36 (1H, d, J=8Hz), 9,52 (1H, s).

10 (3) Acido 7- $\int$ 2-aliloxiimino-2-(4-aminopirimidin-2-il)acetamido  $\int$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 150-153°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3380, 3230, 1780, 1660, 1585, 1540 cm<sup>-1</sup>  
máx

15 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,7 (2H, s ancho), 4,30, 4,57 (2H, ABc, J=13Hz), 4,68 (2H, d, J=5Hz), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,0-5,6 (2H, m), 5,85 (1H, d,d, J=5Hz, 8Hz), 5,7-6,2 (1H, m), 6,42 (1H, d, J=6Hz), 7,02 (2H, s ancho), 8,10 (1H, d, J=6Hz), 9,43 (1H, d, J=8Hz), 9,57 (1H, s).

25 (4) Acido 7- $\int$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-benciloxiiminoacetamido  $\int$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 145-150°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3370, 3230, 1780, 1660, 1590, 1540 cm<sup>-1</sup>  
máx

30 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,6 (2H, s ancho), 4,33, 4,57 (2H, ABc, J=13Hz), 5,15 (1H, d, J=5Hz).

1  
5  
5,28 (2H, s), 5,87 (1H, d, d, J=5Hz, 8Hz), 6,47 (1H, d, J=6Hz), 7,0-7,3 (2H, m), 7,40 (5H, s), 8,13 (1H, d, J=6Hz), 9,55 (1H, d, J=8Hz), 9,60 (1H, s).

(5) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroxi-iminoacetamido  $\square$ -3- $\square$ (1'-hexil-1H-tetrazol-5-il)tiometil  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 148-153°C (descomposición).

10  
I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3200, 1780, 1670, 1620, 810, 725 \text{ cm}^{-1}$   
R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 0,8-1,8 (11H, m), 3,73 (2H, s ancho), 4,4 (4H, m), 5,17 (1H, d, J=4,5Hz), 5,87 (1H, d, d, J=4,5Hz, 8Hz), 6,63 (1H, d, J=8Hz), 6,88 (1H, d, J=8Hz), 7,53 (1H, t, J=8Hz), 9,45 (1H, d, J=8Hz)

15  
20  
(6) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroxi-iminoacetamido  $\square$ -3- $\square$ (1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 168-171°C (descomposición).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3350, 3200, 1775, 1665, 1620, 1250, 990, 805 \text{ cm}^{-1}$ .

25  
30  
R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,75 (2H, s ancho), 4,20, 4,52 (2H, ABc, J=14Hz), 5,0 (2H, m), 5,06 (1H, d, J=4,5Hz), 5,3 (2H, m), 5,8-5,9 (2H, m), 6,65 (1H, d, J=8Hz), 6,91 (1H, d, J=8Hz), 7,50 (1H, t, J=8Hz), 9,4 (1H, d, J=8Hz).

1 (7) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido]-3-[1-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil]-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 148-149°C (des-  
composición).

5 I.R.  $\nu$  Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,73 (2H, s ancho), 3,93 (3H, s),  
4,21, 4,54 (2H, ABc, J=14Hz), 5,0  
(2H, m), 5,15 (1H, d, J=4,5Hz),  
10 5,3 (2H, m), 5,8 (1H, m), 5,85  
(1H, d, d, J=4,5Hz, 8Hz), 6,51 (1H,  
d, J=8Hz), 6,91 (1H, d, J=8Hz),  
7,48 (1H, t, J=8Hz), 9,5 (1H, d,  
J=8Hz).

15 (8) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-(2,2,2-  
trifluoroetoxiimino)acetamido]-3-[1-carboximetil-1H-te-  
trazol-5-il)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),  
p.f. 178°C (descomposición).

20 I.R.  $\nu$  Nujol : 3440, 3320, 1778, 1688, 1665, 1623,  
máx 1552  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,60, 3,74 (2H, ABc, J=19Hz),  
4,22, 4,48 (2H, ABc, J=14Hz),  
4,68, 4,84 (2H, ABc, J=9Hz), 5,12  
25 (1H, d, J=5Hz), 5,30 (2H, s), 5,83  
(1H, d, d, J=5Hz, 8Hz), 6,56 (1H,  
d, J=8Hz), 6,90 (1H, d, J=8Hz),  
7,48 (1H, t, J=8Hz), 9,66 (1H, d,  
J=8Hz).

30 (9) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargi-

1 1-oxiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 168-175°C (descomposición).

5 I.R.  $\nu$  Nujol máx : 3300, 3200, 2160, 1775, 1735, 1670, 1630, 1085, 1025  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,6 (3H, m), 4,30, 4,60 (2H, ABc,  $J=13\text{Hz}$ ), 5,00 (2H, s), 5,22 (1H, d,  $J=4,5\text{Hz}$ ), 5,83 (1H, d,d,  $J=4,5\text{Hz}$ , 8,0Hz), 6,80 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7,16 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7,90 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 9,60 (1H, s), 10,01 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

15 (10) Acido 7- $\square$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3- $\square$ (1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol máx : 3370, 3220, 1780, 1680-1640  $\text{cm}^{-1}$ .

(11) Acido 7- $\square$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20 I.R.  $\nu$  Nujol máx : 3380, 3240, 1780, 1680-1630, 1585, 1378, 1040, 985, 725  $\text{cm}^{-1}$ .

25 (12) Acido 7- $\square$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol máx : 3400, 3300, 1780, 1665, 1635, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .

30 (13) Acido 7- $\square$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

1 I.R. ) Nujol : 3350, 3210, 1765, 1680-1630, 1580, 1375,  
máx 1040, 920, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

(14) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5

I.R. ) Nujol : 3370, 3200, 1775, 1710, 1670-1630, 1400,  
máx 1320, 1040, 985, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

(15) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-acetiltiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10

I.R. ) Nujol : 3400, 3240, 1780, 1680-1630  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

(16) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

I.R. ) Nujol : 3460, 3400, 3260, 1773, 1680-1650, 1620,  
máx 1570, 1380, 1270, 1095, 1040, 860  $\text{cm}^{-1}$ .

(17) 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil]-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

20

I.R. ) Nujol : 3370, 3220, 1765, 1670-1600, 1400, 1090,  
máx 1040, 835, 728  $\text{cm}^{-1}$ .

25

(18) Acido 7-[2-(4-amino-6-cloropirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. ) Nujol : 3400, 3280, 1780, 1680, 1630, 1575, 1530,  
máx

30

1

1380, 1040, 900, 800  $\text{cm}^{-1}$ .

(19) Acido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(4\text{-aminopirimidin-2-il})-2\text{-metoxiiminoacetamido} \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 3-(\text{pirazin-2-iltiometil})-3\text{-cefem-4-carboxílico (isómero sin)}.$

5

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3350, 3250, 1780, 1660, 1590 \text{ cm}^{-1}.$

(20) Acido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(4\text{-aminopirimidin-2-il})-2\text{-metoxiiminoacetamido} \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 3-(\text{tetrazolo} \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 1,5\text{-b} \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] \text{piridazin-6-iltiometil})-3\text{-cefem-4-carboxílico (isómero sin)}.$

10

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3350, 1770, 1660, 1530 \text{ cm}^{-1}.$

(21) Acido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(4\text{-amino-6-metoxipirimidin-2-il})-2\text{-metoxiiminoacetamido} \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 3-(1,3,4\text{-tiadiazol-2-il})\text{tiometil-3-cefem-4-carboxílico}.$

15

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3400, 3250, 1780, 1675, 1620, 1580, 1380, 1040 \text{ cm}^{-1}.$

(22) Acido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(4\text{-amino-6-feniltiopirimidin-2-il})-2\text{-metoxiiminoacetamido} \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 3-(1,3,4\text{-tiadiazol-2-il})\text{tiometil-3-cefem-4-carboxílico}.$

20

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3370, 3250, 1780, 1680, 1630, 1570, 750, 722 \text{ cm}^{-1}.$

### Ejemplo 16

25

Una solución de ácido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2\text{-aliloxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido} \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 3-(5\text{-terc.butoxicarbonilaminometil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil})-3\text{-cefem-4-carboxílico (isómero sin)} (2,7 \text{ g})$  en ácido fórmico (27 ml) se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. Se añadieron al residuo metanol (50 ml) y ácido

30

1 clorhídrico concentrado (0,82 g), y la mezcla se agitó du-  
rante 1 hora a la temperatura ambiente. Se evaporó el di-  
solvente, y el residuo se disolvió en agua (50 ml), se  
ajustó a pH 4 a 5 con una solución acuosa de bicarbonato  
5 de sodio, se trató con carbón vegetal activado y se sometió  
luego a cromatografía en columna sobre resina de adsorción  
no iónica "Diaion HP 20" (80 ml). La columna se lavó con  
agua y se eluyó con metanol acuoso al 50%. El eluyente que  
contenía un compuesto deseado se evaporó para separar el  
10 metanol y se liofilizó luego para dar ácido 7-[2-aliloxi-  
imino-2-(6-aminopiridin-2-il)acetamido]-3-(5-aminometil-  
-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isó-  
mero sin) (0,6 g), p.f. 180°C (descomposición).

15 I.R.  $\nu$  Nujol : 3400, 3250, 1770, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,63 (2H, s ancho), 4,2-4,8  
(6H, m), 4,8-6,3 (5H, m),  
6,53 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6,90  
(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,47 (1H,  
20 t,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### Ejemplo 17

(1) Una mezcla de 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-  
-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitro-  
25 bencilo (isómero sin) (3,0 g) y paladio al 10% sobre car-  
bono (1,5 g) en tetrahidrofurano acuoso al 50% (90 ml) se  
agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas a la tempe-  
ratura ambiente. Se separó el catalizador por filtración,  
y el filtrado se concentró a la mitad del volumen original.  
La solución acuosa restante se diluyó con agua (100 ml), se  
30 lavó con acetato de etilo, se ajustó a pH 3 con ácido clor-

1 hídrico al 10%, y se sometió a cromatografía en columna  
sobre resina de adsorción no iónica, "Diaion HP 20". La  
columna se lavó con agua y se eluyó con metanol al 10%. El  
5 eluyente que contenía un compuesto deseado se evaporó para  
separar el metanol a vacío y luego se liofilizó para dar  
ácido 7- $\int$ -2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  
7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (750 mg), p.f.  
191-197°C (descomposición).

10 I.R.  $\int$  Nujol : 3380, 3240, 1780, 1680-1630, 1585, 1378,  
máx 1040, 985, 725  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,6 (2H, m), 4,00 (3H, s), 5,13  
(1H, d, J=4,5Hz), 5,91 (1H, dd,  
15 J=4,5Hz, 8Hz), 6,50 (1H, d, J=7Hz),  
6,6 (1H, m), 7,03 (2H, s ancho),  
8,17 (1H, d, J=7Hz), 9,47 (1H, d,  
J=8Hz).

Los compuestos que siguen se obtuvieron de acuerdo  
do con un procedimiento similar al del Ejemplo 17-(1).

20 (2) Acido 7- $\int$ -2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido 7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin), p.f. 200-205°C (descomposición).

25 I.R.  $\int$  Nujol : 3460, 3400, 3260, 1773, 1680-1650, 1620,  
máx 1570, 1380, 1270, 1095, 1040, 860  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,60, 4,03 (2H, ABc, J=18Hz),  
3,95 (3H, s), 5,25 (1H, d, J=4,5Hz),  
5,85 (1H, d,d, J=4,5Hz, 8,0Hz),  
30 6,43 (1H, d, J=7Hz), 7,03 (2H,  
s ancho), 8,11 (1H, d, J=7,0Hz),

1

9,50 (1H, d, J=8,0Hz).

(3) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[1-alil-1H-tetrazol-5-il]tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5

I.R. ) Nujol : 3370, 3220, 1780, 1680-1640  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

(4) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10

I.R. ) Nujol : 3400, 3300, 1780, 1665, 1635, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .  
 máx

(5) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

I.R. ) Nujol : 3350, 3210, 1765, 1680-1630, 1580, 1375,  
 máx 1040, 920, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

(6) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-carbamiloimetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20

I.R. ) Nujol : 3370, 3200, 1775, 1710, 1670-1630, 1400,  
 máx 1320, 1040, 985, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

(7) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-acetil-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

I.R. ) Nujol : 3400, 3240, 1780, 1680-1630  $\text{cm}^{-1}$ .  
 máx

(8) 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[5-(4-clorofenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiome-

30

20118

1 til 7-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3370, 3220, 1765, 1670-1600, 1400, 1090,  
máx 1040, 835, 728  $\text{cm}^{-1}$ .

5 (9) Acido 7-[2-(4-amino-6-cloropirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3400, 3280, 1780, 1680, 1630, 1575, 1530,  
máx 1380, 1040, 900, 800  $\text{cm}^{-1}$ .

10

(10) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-etoxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 3250, 1780, 1660, 1585  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

(11) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-propoxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20

I.R.  $\nu$  Nujol : 3375, 3225, 1780, 1660, 1590, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

(12) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(4-aminopirimidin-2-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

I.R.  $\nu$  Nujol : 3380, 3230, 1780, 1660, 1585, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

(13) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-benciloxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30

I.R.  $\nu$  Nujol : 3370, 3230, 1780, 1660, 1590, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

1 (14) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroxiiminoacetamido  $\square$ -3- $\square$ (1-hexil-1H-tetrazol-5-il)tiometil  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3200, 1780, 1670, 1620, 810, 725 \text{ cm}^{-1}.$

(15) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroxiiminoacetamido  $\square$ -3- $\square$ (1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3350, 3200, 1775, 1665, 1620, 1250, 990, 805 \text{ cm}^{-1}.$

(16) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3- $\square$ (1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3380, 3240, 1780, 1670, 1620 \text{ cm}^{-1}.$

(17) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido  $\square$ -3- $\square$ (1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)tiometil  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3440, 3320, 1778, 1688, 1665, 1623, 1552 \text{ cm}^{-1}.$

25 (18) Acido 7- $\square$ 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargiloxiiminoacetamido  $\square$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3300, 3200, 2160, 1775, 1735, 1670, 1630, 1085, 1025 \text{ cm}^{-1}.$

30 (19) Acido 7- $\square$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-

1 - xiiminoacetamido 7-3-(pirazin-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 3250, 1780, 1660, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

5 (20) Acido 7-2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(tetrazolo 1,5-b piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 1770, 1660, 1530  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

10 (21) Acido 7-2-(4-amino-6-metoxipirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

I.R.  $\nu$  Nujol : 3400, 3250, 1780, 1675, 1620, 1580,  
máx 1380, 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

15 (22) Acido 7-2-(4-amino-6-feniltiopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

20 I.R.  $\nu$  Nujol : 3370, 3250, 1780, 1680, 1570, 750,  
máx 722  $\text{cm}^{-1}$ .

(23) Se añadió 7-2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-7-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo (1,1 g) a una mezcla enfriada de ácido trifluoroacético (10 ml) y anisol (2 ml), y se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Después de separar el disolvente de la solución resultante, el residuo se trituroó con éter dietílico. Los precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico para dar ácido 7-2-(6-formamidi

1 dopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-7-metoxi-3-(1-me-  
 til-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (900  
 mg), p.f. 124 a 128°C (descomposición).

5 I.R.  $\gamma$  Nujol : 3400-3200, 1780, 1700, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (acetona- $d_6$ ): 3,59 (3H, s), 3,63, 3,76 (2H,  
 AB-c, J=18Hz), 4,00 (6H, s),  
 4,36 (2H, s ancho), 5,13 (1H,  
 s), 6,90-8,10 (3H, m).

10

### Ejemplo 18

(1) Una mezcla de ácido 7-[2-(2,2,2-trifluoro-  
 etoxiimino)-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido]-cefalos-  
 poránico (4,7 g), sal disódica del ácido 2-(5-mercapto-1H-  
 15 -tetrazol-1-il)acético (2,3 g) y bicarbonato de sodio  
 (0,72 g) en tampón de fosfato (pH 6,4, 150 ml) se agitó  
 durante 3 horas a 60-65°C y luego durante 2 horas con una  
 cantidad adicional de sal disódica del ácido 2-(5-mercapto-  
 -1H-tetrazol-1-il)acético (0,88 g) a la misma temperatura.  
 20 La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se  
 ajustó a pH 4,5 con ácido clorhídrico al 10% y se lavó con  
 acetato de etilo. La solución acuosa se acidificó a pH 1  
 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con acetato de  
 25 etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato  
 de magnesio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se  
 trituró con éter dietílico y se lavó con el mismo disolven-  
 te para dar ácido 7-[2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)-2-(6-  
 -formamidopiridin-2-il)acetamido]-3-[1-carboximetil-1H-  
 -tetrazol-5-il)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
 30 sin) (2,3 g).

30

20118

1 Este compuesto se identificó por transformación del mismo en ácido 7-[2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)-2-(6-aminopiridin-2-il)acetamido]-3-[1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il]tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) de acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 2-(8).

I.R. ) Nujol : 3440, 3320, 1778, 1688, 1665, 1623,  
 máx 1552  $\text{cm}^{-1}$ .

10 El compuesto siguiente se obtuvo de acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 18-(1).

(2) Acido 7-[2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 170-175°C (descomposición).

I.R. ) Nujol : 3250, 1780, 1710, 1680, 1570  $\text{cm}^{-1}$ .  
 máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,76 (2H, s ancho), 4,00 (3H, s),  
 4,27, 4,63 (2H, ABc, J=14Hz),  
 5,20 (1H, d, J=4Hz), 5,90 (1H,  
 20 d,d, J=4Hz, 8Hz), 7,43 (1H, s ancho), 7,77 (1H, d, J=10Hz), 8,58  
 (1H, d, J=10Hz), 8,70 (1H, d,  
 J=4Hz), 9,10 (1H, s ancho), 9,55  
 25 (1H, d, J=8Hz).

(3) Una mezcla de ácido 7-[2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (2,8 g), 2-mercaptopirazina (0,853 g) y bicarbonato de sodio (1,48 g) en tampón de fosfato (pH 6,86, 120 ml) se agitó durante 3 horas a 70°C. La

1 mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10%. Un sólido resultante se separó por filtración, y el filtrado se lavó tres veces con acetato de etilo. El sólido se disolvió en una mezcla de acetato de etilo, acetona y agua, y luego se separó la capa acuosa. Se reunieron el filtrado y la capa acuosa, se concentraron a vacío para separar acetona y acetato de etilo y se sometieron después a cromatografía en columna sobre resina de adsorción no iónica "Diaion HP 20".

10 La columna se lavó con agua y metanol acuoso al 20% y se eluyó con metanol acuoso al 50%. El eluyente se evaporó para separar el metanol a vacío, y se liofilizó después para dar ácido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(pirazin-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,9 g), p.f. 175-180°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 3250, 1780, 1660, 1590  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

20 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,55, 3,73 (2H, ABc, J=18Hz),  
 4,00 (3H, s), 4,10, 4,62 (2H, ABc, J=13Hz), 5,17 (1H, d, J=4Hz), 5,83  
 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 6,48 (1H, d, J=6Hz), 7,10 (2H, s), 8,15  
 (1H, d, J=6Hz), 8,30-8,67 (3H, m),  
 25 9,45 (1H, d, J=8Hz).

Los compuestos siguientes se obtuvieron de acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 5-(3).

30 (4) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[1-alil-1H-tetrazol-5-il]tiometil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

1 I.R.  $\nu$  Nujol : 3370, 3220, 1780, 1680-1640  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

(5) 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltiometil]-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

5

I.R.  $\nu$  Nujol : 3370, 3220, 1765, 1670-1600, 1400, 1090,  
máx 1040, 835, 728  $\text{cm}^{-1}$ .

(6) Acido 7-[2-(4-amino-6-cloropirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10

I.R.  $\nu$  Nujol : 3400, 3280, 1780, 1680, 1630, 1575, 1530,  
máx 1380, 1040, 900, 800  $\text{cm}^{-1}$ .

(7) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-etoxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 3250, 1780, 1660, 1585  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

(8) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-propoxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20

I.R.  $\nu$  Nujol : 3375, 3225, 1780, 1660, 1590, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

(9) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(4-aminopirimidin-2-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

I.R.  $\nu$  Nujol : 3380, 3230, 1780, 1660, 1585, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

(10) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-benciloxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-ce-

30

1 -fem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu_{\text{máx}}$  Nujol : 3370, 3230, 1780, 1660, 1590, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .

5 (11) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-[1-hexil-1H-tetrazol-5-il]tiometil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu_{\text{máx}}$  Nujol : 3200, 1780, 1670, 1620, 810, 725  $\text{cm}^{-1}$ .

10 (12) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-[1-alil-1H-tetrazol-5-il]tiometil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu_{\text{máx}}$  Nujol : 3350, 3200, 1775, 1665, 1620, 1250, 990, 805  $\text{cm}^{-1}$ .

15 (13) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[1-alil-1H-tetrazol-5-il]tiometil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu_{\text{máx}}$  Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

20 (14) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido]-3-[1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il]tiometil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.  $\nu_{\text{máx}}$  Nujol : 3440, 3320, 1773, 1688, 1665, 1623, 1552  $\text{cm}^{-1}$ .

25 (15) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargiloxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30 I.R.  $\nu_{\text{máx}}$  Nujol : 3300, 3200, 2160, 1775, 1735, 1670,

1

1630, 1085, 1025  $\text{cm}^{-1}$ .

(16) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-iltio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 200-203°C  
(descomposición).

5

I.R.  $\nu_{\text{máx}}$  Nujol : 3350, 1770, 1660, 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,63, 3,77 (2H, ABc, J=18Hz),  
3,93 (3H, s), 4,23, 4,60 (2H, ABc,  
J=14Hz), 5,12 (1H, d, J=4Hz),  
5,85 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 6,45  
(1H, d, J=6Hz), 7,10 (2H, s),  
7,75 (1H, d, J=10Hz), 8,12 (1H, d,  
J=6Hz), 8,60 (1H, d, J=10Hz), 9,43  
(1H, d, J=8Hz).

10

15

(17) Acido 7-[2-(4-amino-6-metoxipirimidin-2-il)-  
2-metoxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-  
metil-3-cefem-4-carboxílico.

20

I.R.  $\nu_{\text{máx}}$  Nujol : 3400, 3250, 1780, 1675, 1620, 1580,  
1380, 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

(18) Acido 7-[2-(4-amino-6-feniltiopirimidin-2-  
il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-  
metil-3-cefem-4-carboxílico.

25

I.R.  $\nu_{\text{máx}}$  Nujol : 3370, 3250, 1780, 1680, 1630, 1570,  
750, 722  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Ejemplo 19

Se obtuvo ácido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-  
metoxiiminoacetamido]-3-[1-(2-terc.butoxicarbonilamino-

30

1 etil)-1H-tetrazol-5-il]tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
 (isómero sin) por reacción de ácido 7-amino-3-[1-(2-terc.  
 butoxicarbonilaminoetil)-1H-tetrazol-5-il]tiometil-3-ce-  
 fem-4-carboxílico, que puede prepararse a partir de ácido  
 5 7-aminocefalosporánico y 1-(2-terc.butoxicarbonilaminoetil)-  
 -1H-tetrazol-5-tiol, con ácido 2-(4-aminopirimidin-2-il)-  
 -2-metoxiiminoacético (isómero sin) sustancialmente del  
 mismo modo que el del Ejemplo 14-(1).

10 Constantes físicas del ácido 7-amino-3-[1-(2-  
 -terc.butoxicarbonilaminoetil)-1H-tetrazol-5-il]tiometil-  
 -3-cefem-4-carboxílico:

p.f. 185 - 189°C (descomposición)

15 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3420, 3200, 1810, 1700, 1620, 1525,$   
 $1290, 1175 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (NaHCO<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) : 1,33 (9H, s), 3,3-3,9 (4H,  
 m), 4,20, 4,40 (2H, ABc, J=13Hz),  
 4,5-4,9 (2H, m), 5,10 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,51 (1H, d, J=5Hz).

20 Constantes físicas del ácido 7-[2-(4-aminopiri-  
 midin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[1-(2-terc.butoxi-  
 carbonilaminoetil)-1H-tetrazol-5-il]tiometil-3-cefem-4-car-  
 boxílico (isómero sin).

25 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3400, 3220, 1790, 1720-1640, 1530, 1260,$   
 $1175, 1055, 725 \text{ cm}^{-1}$ .

30 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) : 1,66 (9H, s), 3,0-3,7 (2H,  
 m), 3,7 (2H, m), 4,12 (3H, s),  
 4,4 (4H, m), 5,19 (1H, d, J=5Hz),  
 5,86 (1H, d, J=5Hz), 6,90 (1H, d,

1  $J=7\text{Hz}$ ), 8,23 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ).

Ejemplo 20

5 Se obtuvo ácido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-[1-(2-aminoetil)-1H-tetrazol-5-il]tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) a partir del compuesto objetivo del Ejemplo 19 sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 3, p.f. 183-195°C (descomposición).

10 I.R.  $\nu$  Nujol : 3400, 3220, 1770, 1660, 1630, 1590, 1540, 1180, 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

15 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$  +  $D_2O$ ) : 3,1-3,8 (4H, m), 3,99 (3H, s), 4,3 (2H, m), 4,7 (2H, m), 5,12 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,82 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 6,61 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8,28 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ).

Preparación de los compuestos de partida

20 Preparación 1

(1) Una solución en n-hexano al 15% (636 g) de n-butil-litio se añadió a una solución de 6-amino-2-metilpiridina (64,8 g) en tetrahidrofurano (500 ml) a temperatura comprendida entre -20 y -30°C durante 1 hora, y se agitó entre -8 y -10°C durante 30 minutos. Se añadió a la solución cloruro de trimetilsililo (161,7 g) entre -15 y -5°C durante 40 minutos, y la solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró a través de una columna rellena con gel de sílice (180 g), se lavó con tetrahidrofurano y luego el filtrado se con-

1 centró a presión reducida. El residuo se purificó por destilación fraccionada para dar 6- $\left[ \text{N,N-bis(trimetilsilil)-} \right]$ -amino $\left[ \right]$ -2-metilpiridina (117,6 g), punto de ebullición (p.eb.) 95 a 97°C/5-6 mm.

5 R.M.N.  $\int$  ppm ( $\text{CCl}_4$ ) : 0,13 (18H, s), 2,35 (3H, s), 6,43 (1H, d, J=8Hz), 6,60 (1H, d, J=8Hz), 7,25 (1H, t, J=8Hz).

(2) Una solución en n-hexano al 15% (338,6 g) de n-butyl-litio se añadió gota a gota a una solución de 6- $\left[ \text{N,N-bis(trimetilsilil)amino} \right]$ -2-metilpiridina (100 g) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) a temperatura comprendida entre -20 y -30°C durante 1 hora y la solución se agitó entre 20 y 23°C durante 1 hora. La solución resultante se añadió en pequeñas porciones a hielo seco triturado (1 kg) con agitación, y se agitó hasta la temperatura ambiente. Después de separar el tetrahidrofurano de la solución a presión reducida, se añadió etanol absoluto (1 litro) al residuo. Se añadió solución de ácido clorhídrico en etanol al 30% (660 ml) gota a gota a la solución entre -5 y -10°C, y se hizo borbotear adicionalmente cloruro de hidrógeno gaseoso entre 0 y 5°C durante 30 minutos, después de lo cual se agitó la solución a 10°C durante la noche. Después de separar el etanol de la solución resultante, el residuo se disolvió en agua, y se lavó con acetato de etilo 3 veces. La solución se ajustó a pH 7 a 8 con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto (54 g). El producto se purificó por

1 cromatografía en columna sobre gel de sílice (1 kg) con un  
 eluyente (acetato de etilo + benceno) para dar 2-(6-amino-  
 piridin-2-il)acetato de etilo (30,2 g), p.f. 66 a 68°C.

5 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3430, 3340, 3200, 1730, 1645, 1480,$   
 1190  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N.  $\int$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,25 (3H, t, J=6Hz), 3,67 (2H, s),  
 4,20 (2H, c, J=6Hz), 5,33 (2H, s  
 ancho), 6,43 (1H, d, J=8Hz), 6,62  
 10 (1H, d, J=8Hz), 7,40 (1H, t, J=8Hz).

(3) Se mezclaron anhídrido acético (16,6 ml) y  
 ácido fórmico al 98% (7,32 ml) a la temperatura ambiente y  
 se agitaron entre 50 y 66°C durante 30 minutos. La solución  
 se añadió gota a gota a una solución de 2-(6-aminopiridin-  
 15 -2-il)acetato de etilo (26,5 g) en acetato de etilo (250  
 ml) entre 20 y 23°C durante 30 minutos, y se agitó a la  
 misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua fría a la  
 solución resultante y se agitó suficientemente. Se separó  
 la capa de acetato de etilo, se lavó con agua, con una so-  
 20 lución acuosa de bicarbonato de sodio y con agua por este  
 orden, se secó y se concentró a presión reducida para dar  
 2-(6-formamidopiridin-2-il)acetato de etilo (28 g), p.f.  
 35 a 38°C.

25 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3250, 3100, 1738, 1690, 1580, 1460,$   
 1305, 1277  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N.  $\int$  ppm ( $\text{SODM-d}_6$ ): 1,17 (3H, t, J=8Hz), 3,75 (2H, s),  
 4,08 (2H, c, J=8Hz), 6,85 (0,5H,  
 d ancho, J=8Hz), 7,95 (0,5H, s an-  
 30 cho), 7,08 (1H, d, J=8Hz), 7,73

1 (1H, t, J=8Hz), 8,33 (0,5H, s ancho), 9,25 (0,5H, d ancho), 10,58 (1H, s ancho).

5 (4) A una solución de 2-(6-formamidopiridin-2-il)acetato de etilo (26 g) en dioxano (260 ml) se añadió dióxido de selenio (16,65 g) en pequeñas porciones entre 85 y 90°C durante 1 hora y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de enfriar la solución resultante, la capa de dioxano se separó y se concentró a presión reducida, y posteriormente el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se trató con carbón vegetal activado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico para dar 2-(6-formamidopiridin-2-il)glioxilato de etilo (14,3 g), p.f. 124 a 126°C.

15 I.R. ) Nujol : 3220, 3100, 1737, 1720, 1690, 1273,  
máx 1233 cm<sup>-1</sup>.

20 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 1,34 (3H, t, J=8Hz), 4,44 (2H, c, J=8Hz), 7,33 (0,65H, s ancho), 7,8 - 8,2 (0,35H), 7,84 (1H, d, J=8Hz), 8,09 (1H, t, J=8Hz), 8,44 (0,35H, s ancho), 9,22 (0,65H, s ancho), 10,85 (1H, s ancho).

25 (5) Se añadió solución de hidróxido de sodio 2N [disolvente: agua (1 parte) + etanol (4 partes)] (14,87 ml) a una solución de 2-(6-formamidopiridin-2-il)glioxilato de etilo (6,00 g) en etanol (180 ml) a la temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió clorhidrato de metoxiamina (2,71 g) a la solución

1 -resultante, se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5  
 horas, y luego se concentró a un volumen pequeño a presión  
 reducida. Los precipitados se recogieron por filtración,  
 se lavaron con acetato de etilo y con agua, se disolvieron  
 5 en metanol y luego se trataron con carbón vegetal activa-  
 do. La solución se concentró a presión reducida y luego  
 los precipitados se recogieron por filtración para dar áci-  
 do 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoximinoacético (3,63  
 g), p.f. 170 a 171°C (descomposición).

10 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3230, 3132, 1745, 1680, 1575, 1450,$   
 $1320, 1208, 1032 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,70 (3H, s), 6,90 (0,6H, d ancho),  
 7,9 (0,4H, s ancho), 7,10 (1H, d,  
 15 J=8Hz), 7,75 (1H, t, J=8Hz), 8,38  
 (0,4H, s ancho), 9,25 (0,6H, d  
 ancho), 10,58 (1H, d ancho).

(6) A una solución de 2-(6-formamidopiridin-2-il)-  
 acetato de etilo (4,4 g) en etanol (44 ml) se añadió solu-  
 20 ción de hidróxido de sodio 2N  $\left[ \begin{array}{l} \text{disolvente: agua (1 parte)} \\ \text{+ etanol (4 partes)} \end{array} \right]$  (15,9 ml) entre 18 y 20°C durante 30  
 minutos, y luego la solución se agitó a la temperatura am-  
 biente durante 1 hora. Después de añadir ácido clorhídrico  
 1N (31,7 ml) a la solución, ésta se concentró a presión re-  
 25 ducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo calien-  
 te (500 ml) y el extracto se concentró a presión reducida.  
 El residuo se lavó con acetato de etilo para dar ácido  
 2-(6-formamidopiridin-2-il)acético (2,5 g), p.f. 125 a 126°C  
 (descomposición).

30 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3270, 1720, 1655, 1575, 1460 \text{ cm}^{-1}$

1 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): 3,70 (2H, s), 6,9 y 7,9  
(1H, m), 7,10 (1H, d, J=8Hz),  
7,75 (1H, t, J=8Hz), 9,25 y 8,38  
(1H, s ancho).

5 (7) Una suspensión de ácido 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacético (1,5 g) y ácido clorhídrico concentrado (0,77 g) en metanol (30 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de concentrar la solución resultante a presión reducida, el residuo se  
10 lavó con éter dietílico. Los precipitados se recogieron por filtración para dar clorhidrato del ácido 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacético (1,63 g), p.f. 100 a 105°C.

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3400-3150, 1730, 1670, 1245, 1050,$   
15  $803 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 4,13 (3H, s), 6,89 (1H, d, J=8Hz),  
7,22 (1H, d, J=8,5Hz), 7,95 (1H,  
20 dd, J=8,5Hz, 8Hz).

(8) Se añadió bis(trimetilsilil)acetamida (1,61  
20 g) a una suspensión agitada de clorhidrato del ácido 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacético (410 mg) en acetato de etilo (5 ml) toda de una vez, y se agitó a 40°C durante 50 minutos. Se vertió gota a gota anhídrido trifluoroacético (1,3 g) sobre la solución entre -10 y -5°C durante  
25 30 minutos, y luego se agitó la solución a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo (10 ml) y agua (3 ml) a la solución resultante. La solución se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio por este orden, se secó sobre sulfato de  
30 magnesio, y se concentró a presión reducida para dar ácido

1 2-(6-trifluoroacetamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacético  
(470 mg), p.f. 194 a 195°C.

I.R. ) Nujol : 3350, 1680-1670, 1600, 1380, 1040, 850,  
máx 810  $\text{cm}^{-1}$

5

(9) Se añadió hidróxido de sodio 1N (27,5 ml) a una solución agitada de 2-(6-formamidopiridin-2-il)glioxilato de etilo (5,55 g) en etanol (100 ml) a la temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió a la solución clorhidrato de hidroxilamina (1,9 g) todo de una vez, y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de separar el etanol de la solución resultante a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo, y luego se ajustó la solución a pH 7 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separó y se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10%. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar ácido 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-hidroxiiminoacético (3,6 g), p.f. 190 a 192°C (descomposición).

15

20

I.R. ) Nujol : 3120, 1700, 1665, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
máx

25

(10) Una mezcla de ácido 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-hidroxiiminoacético (3,6 g), cloruro de dicloroacetilo (7,6 g) y cloruro de metileno (100 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar ácido 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-dicloroacetoxiiminoacético (4,6 g), p.f. 88 a 90°C.

30

I.R. ) Nujol : 1800, 1720, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
máx

Preparación 2

(1) Una mezcla de anhídrido acético (32,7 g) y ácido fórmico (16,2 g) se agitó entre 50 y 60°C durante 30 minutos. La solución se añadió a una suspensión de 2-(2-amipirimidin-4-il)acetato de metilo (17,93 g) en acetato de etilo (300 ml) a la temperatura ambiente durante 10 minutos, y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después de separar la sustancia insoluble por filtración, se añadió agua (300 ml) al filtrado, y luego se ajustó la mezcla a pH 7 con bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. El extracto y la capa orgánica se reunieron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se trataron con carbón vegetal activado, y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico para dar 2-(2-formamidopirimidin-4-il)acetato de metilo (14,62 g), p.f. 103 a 107°C.

I.R. ) Nujol : 3000-3400 (múltiple), 1740, 1703, 1600,  
 máx 1567  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,70 (3H, s), 3,90 (2H, s), 7,25  
 (1H, d, J=5Hz), 8,60 (1H, d, J=5Hz),  
 9,43 (1H, d, J=10Hz), 11,07 (1H,  
 ancho, J=10Hz).

(2) Se añadió óxido de selenio (9,92 g) a una solución de 2-(2-formamidopiridín-4-il)acetato de metilo (14,52 g) en dioxano (200 ml) entre 90 y 95°C durante 20 minutos, y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de enfriar la solución resultante, dicha solución

1 se filtró a través de una columna rellena con gel de sílice (20 g), se lavó con dioxano y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetona y se filtró, y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con cloroformo para dar un producto bruto (8,2 g). El producto se añadió a acetato de etilo, se calentó y un material insoluble se separó por filtración. El filtrado se enfrió, y los precipitados se recogieron por filtración para dar 2-(2-formamidopirimidin-4-il)glioxilato de metilo (5,55 g). El producto se recristalizó en acetato de etilo (saturado con agua) para dar el monohidrato de aquél, p.f. 143 a 144°C.

Análisis: Calculado para  $C_8H_7N_3O_4 \cdot H_2O$ : C, 42,30; H, 3,99;  
N, 18,50%

15

Encontrado: C, 42,22; H, 3,95; N, 18,34%

I.R.  $\nu$  Nujol : 3270, 3200, 1750, 1710, 1597, 1585,  
máx 1416, 1233  $cm^{-1}$

20

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,65 (3H, s), 7,30 (2H, s), 7,40  
(1H, d, J=5Hz), 8,63 (1H, d, J=5Hz),  
9,33 (1H, d, J=10Hz), 10,95 (1H,  
d ancho, J=10Hz).

25

(3) Se añadió hidróxido de sodio 4N (10,85 ml) a una solución de 2-(2-formamidopirimidin-4-il)glioxilato de metilo monohidratado (4,55 g) en metanol (60 ml), y la solución se agitó durante 1 hora.

30

Se añadió a la solución clorhidrato de metoxilamina (1,82 g) poco a poco, y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y después bajo enfria-

1 miento con hielo durante 30 minutos. Los precipitados se  
recogieron por filtración, y se disolvieron en agua. La  
sustancia insoluble se separó por filtración. El filtrado  
se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo  
5 con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución  
acuosa saturada de cloruro de sodio, y se concentró a pre-  
sión reducida. Los precipitados se recogieron por filtra-  
ción para dar ácido 2-(2-formamidopirimidin-4-il)-2-meto-  
xiiminoacético (0,63 g). La solución metanólica obtenida  
10 arriba se concentró a presión reducida, y el residuo se di-  
solvió en agua. La solución acuosa se trató con carbón ve-  
getal activado, se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al  
10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó  
con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se  
15 concentró a presión reducida. Los precipitados se recogie-  
ron por filtración para dar el mismo compuesto objetivo  
(0,73 g), rendimiento total 1,36 g, p.f. 180 a 182°C (des-  
composición).

20 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3300-2400 \text{ (múltiple)}, 1750, 1670, 1590,$   
1573, 1408, 1240, 1048  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 4,00 (3H, s), 7,47 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
8,60 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 9,23 (1H, d,  
 $J=10\text{Hz}$ ), 11,02 (1H, d ancho,  
25  $J=10\text{Hz}$ ).

### Preparación 3

(1) Se añadió solución de hidróxido de sodio 1N  
(8,5 ml) a una solución agitada de 2-(6-formamidopiridin-  
-2-il)-glioxilato de etilo (1,9 g) en etanol (30 ml) a la  
30 temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura du-

1 rante 30 minutos. Después de añadir clorhidrato de hidro-  
xilamina (912 mg) a la solución, se agitó la solución a la  
temperatura ambiente durante 4 horas. La solución resultan-  
te se concentró a presión reducida, y se añadieron al resi-  
5 duo acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato  
de sodio. Se separó la capa acuosa y se añadió acetato de  
etilo a la solución. La solución se ajustó a pH 1 con áci-  
do clorhídrico al 10%. Se separó la capa de acetato de eti-  
lo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a pre-  
10 sión reducida. El residuo se trituró con una mezcla de  
éter dietílico y éter de petróleo para dar ácido 2-(6-for-  
mamidopiridin-2-il)-2-etoxiiminoacético (920 mg), p.f. 155  
a 156°C (descomposición).

15 I.R.  $\int$  Nujol : 3250, 1740, 1650  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 1,3 (3H, t, J=7Hz), 4,3 (2H, c,  
J=7Hz), 6,8-8,2 (3H, m), 9,4 (1H,  
d ancho), 10,5 (1H, d ancho).

#### 20 Preparación 4

(1) Una mezcla de ácido fórmico (20 g) y anhídri-  
do acético (41,3 g) se agitó durante 30 minutos a 50°C y  
se añadió a ella 4-amino-2-piridincarboxilato de metilo  
(11 g) a la temperatura ambiente, y después se agitó la  
25 mezcla durante 2 horas a 70-75°C. Después de la separación  
del disolvente de la mezcla de reacción, el residuo se re-  
cristalizó en etanol (160 ml) para dar un polvo amarillo  
pálido de 4-formamido-2-piridincarboxilato de metilo (8,3  
g), p.f. 185 a 186,5°C.

30 I.R.  $\int$  Nujol : 3200-3300, 1690, 1675, 1585, 1570, 1495,  
máx

1 1420, 1260, 990, 860, 840  $\text{cm}^{-1}$ .

(2) A una mezcla de 4-formamido-2-piridincarboxilato de metilo (9,9 g), sulfóxido de metil-metiltiometilol (6,82 g) y N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió hidruro de sodio al 50% (7,92 g) con agitación a 10°C y se continuó la agitación durante 10,5 horas más a 45°C. Después de la separación de N,N-dimetilformamida de la mezcla de reacción, se añadió al residuo una mezcla fría de acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido. Se separó la capa de acetato de etilo, y la capa acuosa restante se extrajo posteriormente con acetato de etilo. El extracto reunido se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se separó el disolvente por destilación. Se lavó el residuo (6,0 g) con una mezcla de acetato de etilo y éter dietílico, se recogió por filtración y se secó luego para dar el polvo de color amarillo pardusco de 4-formamido-2-(2-metanosulfinil-2-metiltioacetil)piridina (1,96 g), p.f. 132 a 132,5°C. Después de la concentración del filtrado, los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico y luego se secaron para dar el mismo compuesto (1,11 g). Rendimiento total: 3,07 g.

25 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3200-3225, 1680, 1580, 1290, 1170, 1020, 845 \text{ cm}^{-1}$

(3) Después de agitar una mezcla de anhídrido acético (14 ml) y ácido fórmico (136 ml) durante 10 minutos a temperatura comprendida entre 40 y 50°C, se añadió a dicha mezcla 4-formamido-2-(2-metanosulfinil-2-metiltioacetil)piridina (3,7 g), y luego se continuó la agitación a

1 65°C durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla peryodato  
de sodio (0,872 g), y se agitó la mezcla durante 15 minu-  
tos. Después de la separación del disolvente de la mezcla  
de reacción, se disolvió el residuo en acetato de etilo.  
5 La solución se lavó con una solución acuosa de bicarbonato  
de sodio, con tiosulfato de sodio acuoso y con agua sucesi-  
vamente, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.  
El disolvente se separó por destilación, y el residuo se  
lavó con éter dietílico, se recogió por filtración y se se-  
10 có después para dar un polvo amarillo pálido de 2-(4-for-  
mamidopiridin-2-il)tioglixilato de S-metilo (1,96), p.f.  
145 a 148°C.

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3150-3300, 1690, 1670, 1585, 1570, 1500,$   
15  $1420, 1265, 990, 860, 835, 745 \text{ cm}^{-1}.$

(4) Una mezcla de 2-(4-formamidopiridin-2-il)-  
tioglixilato de S-metilo (1,07 g), metanol (20 ml) y so-  
lución acuosa 1N de hidróxido de sodio (5,7 ml) se agitó  
durante 50 minutos a la temperatura ambiente para dar una  
20 solución que contenía ácido 2-(4-formamidopiridin-2-il)-  
glioxílico. Se añadió a la solución clorhidrato de O-metil-  
hidroxilamina (438 mg), y se agitó la mezcla durante 1 ho-  
ra a la temperatura ambiente. Después de separar el disol-  
vente de la mezcla de reacción, se añadió agua al residuo  
25 (5 ml), y la mezcla se lavó con acetato de etilo y luego se  
separó el agua por destilación. El agua que quedaba en el  
residuo se separó azeotrópicamente con etanol y benceno por  
este orden, para dar un polvo pardo pálido de ácido 2-(4-  
-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin)  
30 (960 mg).

1 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): 3,93 (3H, s),  
 7,6 (1H, ancho)  
 8,1 (s ancho) } (1H)  
 8,55 (s ancho)  
 5 8,45 (1H, s ancho).

### Preparación 5

(1) Una mezcla de ácido fórmico (559,3 g) y anhí-  
 drido acético (1033,4 g) se agitó durante 30 minutos a  
 10 40-50°C y se añadió a la misma 6-amino-2-piridincarboxila-  
 to de metilo (616 g) a 40°C, después de lo cual se agitó la  
 mezcla durante 1 hora a 80°C. Después de separar el disol-  
 vente de la mezcla de reacción, se disolvió el residuo en  
 una mezcla de benceno y n-hexano y se filtró luego. Los  
 15 precipitados así obtenidos se recrystalizaron en benceno  
 (2 litros) para dar 6-formamido-2-piridincarboxilato de me-  
 tilo (647,8 g), p.f. 134 a 136°C.

Análisis elemental:	C	N	H
Calculado (%)	53,33	4,48	15,55
20 Encontrado (%)	53,37	4,40	15,58

I.R.  $\nu$  Nujol : 3200, 1740, 1700 cm<sup>-1</sup>.  
 máx

(2) A una mezcla de 6-formamido-2-piridincarboxi-  
 lato de metilo (435,7 g), sulfóxido de metiltiometilo (300  
 25 g) y N,N-dimetilformamida (2,2 litros) se añadió hidruro de  
 sodio al 50% (348 g) con agitación bajo enfriamiento con  
 hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la tempe-  
 ratura ambiente. Se añadió benceno a la mezcla de reacción  
 (4,4 litros) bajo enfriamiento con hielo y los precipitados  
 30 se recogieron por filtración. Se añadieron los precipitados

1 a una mezcla de cloruro de metileno (3 litros), hielo (2 kg) y ácido clorhídrico concentrado (730 ml). Se ajustó la mezcla a pH 7 con bicarbonato de sodio, y se extrajo luego con cloruro de metileno. Se secó el extracto sobre sulfato de magnesio, y se separó el disolvente por destilación. Se cristalizó el residuo en éter dietílico, se recogió por filtración y se secó después para dar 6-formamido-2-(2-metanosulfinil-2-metiltioacetil)piridina (430 g), p.f. 130 a 132°C.

10 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3250, 3150, 3050, 1710, 1690, 1600, 1510 \text{ cm}^{-1}.$

R.M.N.  $\int$  ppm ( $d_6$ -acetona +  $D_2O$ ): 2,30 (3H, s), 2,88 (3H, s), 6,00 (1H, s), 7,7-8,2 (3H, m).

15 (3) Una mezcla de 6-formamido-2-(2-metanosulfinil-2-metiltioacetil)piridina (424 g), peryodato de sodio (100 g) en ácido acético (2,1 litros) se agitó durante 30 minutos a 70°C. Después de la separación del disolvente de la mezcla de reacción se añadieron al residuo agua (5 litros) y tiosulfato de sodio (116 g), y luego se ajustó la mezcla a pH 7 con bicarbonato de sodio. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron después para dar 2-(6-formamidopiridin-2-il)tioglicolato de S-metilo (246,4 g), p.f. 163 a 165°C. Además, se obtuvo el mismo compuesto a partir de la capa acuosa por extracción con acetato de etilo.

25 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3250, 3150, 3080, 1700, 1670, 1595, 1580, 1510 \text{ cm}^{-1}$

30

20118

1 R.M.N.  $\int$  ppm (acetona- $d_6$  +  $D_2O$ ) : 2,57 (3H, s), 7,77-8,27  
(3H, m).

(4)-a) Una mezcla de 2-(6-formamidopiridin-2-il)-  
tioglixilato de S-metilo (4,48 g), metanol (20 ml) y solu-  
5 ción acuosa 1N de hidróxido de sodio (20 ml) se agitó du-  
rante 50 minutos a la temperatura ambiente para dar una so-  
lución que contenía ácido 2-(6-formamidopiridin-2-il)glio-  
xílico. Se añadió a la solución clorhidrato de O-propilhi-  
droxilamina (2,23 g), y la mezcla se agitó durante 35 minu-  
10 tos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se ajus-  
tó a pH 7 con ácido clorhídrico, y se separó el metanol  
por destilación. La mezcla acuosa restante se lavó con  
acetato de etilo, y se añadió acetato de etilo a la misma  
y se ajustó después a pH 1 con ácido clorhídrico al 10%.  
15 Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con agua,  
se secó sobre sulfato de magnesio, se trató con carbón ve-  
getal activado, y se separó después el disolvente por des-  
tilación. El producto así obtenido se lavó con una mezcla  
de éter dietílico y éter diisopropílico y se secó después  
20 para dar ácido 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-propoxiimino-  
acético (isómero sin) (1,76 g), p.f. 140 a 142°C (descompo-  
sición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3250, 3100, 2600, 1755, 1670, 1620,  
25 máx  
1580  $cm^{-1}$ .

R.M.N.  $\int$  ppm (acetona- $d_6$  +  $D_2O$ ) : 0,96 (3H, t,  $J=7Hz$ ),  
1,56-1,84 (2H, m), 4,2 (2H, t,  
 $J=7Hz$ ), 7,0-8,32 (3H, m).

Análogamente, se obtuvieron los compuestos si-  
30 guientes:

1 (4)-b) Acido 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acético (isómero sin), p.f. 183 a 184°C (descomposición).

5 I.R.  $\int$  Nujol : 3220, 1760, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 4,78, 5,07 (2H, ABc, J=9Hz), 7,0-8,2 (3H, m), 9,0-9,3 (1H, m), 10,76 (1H, m).

10 (4)-c) Acido 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-isopropoxiiminoacético (isómero sin), p.f. 140 a 150°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 2600, 1750, 1670, 1620, 1580,  
máx 1510  $\text{cm}^{-1}$

15 R.M.N.  $\int$  ppm (acetona- $\text{d}_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,3 (6H, d, J=6Hz), 4,36-4,64 (1H, m), 6,92-8,28 (3H, m).

(4)-d) Acido 2-aliloxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acético (isómero sin), p.f. 140°C (descomposición).

20 I.R.  $\int$  Nujol : 3250, 3100, 2600, 1760, 1670, 1620,  
máx 1580  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm (acetona- $\text{d}_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ): 4,67-4,9 (2H, m), 5,17-5,6 (2H, m), 5,8-6,52 (1H, m), 7,0-8,33 (3H, m).

25 (4)-e) Acido 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-propargiloxiiminoacético (isómero sin), p.f. 145 a 150°C (descomposición).

30 I.R.  $\int$  Nujol : 3350, 3250, 3100, 2600, 1755, 1685, 1620  
máx 1580, 1510  $\text{cm}^{-1}$

1 R.M.N.  $\delta$  ppm (acetona- $d_6$  +  $D_2O$ ): 3,04 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ),  
4,88 (2H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7,0-8,28  
(3H, m).

5 (4)-f) Acido 2-butoxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acético (isómero sin), p.f. 129 a 131°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol: 3150, 1755, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx

10 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 0,7-1,9 (7H, m), 4,20 (2H, t,  
 $J=6\text{Hz}$ ), 7,0-8,1 (3H, m), 10,7 (1H,  
d ancho).

(4)-g) Acido 2-isobutoxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acético (isómero sin), p.f. 153 a 155°C (descomposición).

15 I.R.  $\nu$  Nujol : 3250, 3150, 1750, 1680, 1620, 1580  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (acetona- $d_6$  +  $D_2O$ ): 0,96 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ),  
1,88-2,16 (1H, m), 4,0 (2H, d,  
 $J=6\text{Hz}$ ), 7,0-8,28 (3H, m).

20 (4)-h) Acido 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-fenoxiiminoacético (isómero sin), p.f. 148 a 150°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 1730, 1660, 1560  $\text{cm}^{-1}$   
máx

25 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 6,80-8,2 (8H, m), 10,80 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ ).

#### Preparación 6

30 (1) Se obtuvo 6-formamido-3-piridincarboxilato  
de metilo, p.f. 218 a 220°C de acuerdo con un procedimiento

1 similar al de la Preparación 4-(1).

I.R.  $\int$  Nujol : 3100, 3020, 1710, 1605, 1540  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,84 (3H, s), 8,12-8,84  
5 (3H, m).

(2) Se obtuvo 2-formamido-5-(2-metanosulfinil-2-metiltioacetil)piridina, p.f. 125 a 127°C, de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 4-(2).

10 I.R.  $\int$  Nujol : 3200, 1710, 1660, 1600, 1545  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

(3) Se obtuvo 2-(6-formamidopiridin-3-il)tioglicoxilato de S-metilo, p.f. 152 a 154°C, de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 4-(3) utilizando ácido acético en lugar de anhídrido acético y ácido fórmico.  
15

I.R.  $\int$  Nujol : 3250, 3150, 3050, 1730, 1680, 1600,  
máx 1590, 1510  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm (acetona- $\text{d}_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,47 (3H, s), 8,35-9,17  
20 (3H, m).

(4) Una mezcla de 2-(6-formamidopiridin-3-il)tioglicoxilato de S-metilo (13 g), metanol (50 ml), solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (58 ml) y agua (150 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla clorhidrato de O-metilhidroxilamina (4,85 g) y se agitó luego durante 1 hora. Se ajustó la mezcla de reacción a pH 7 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y el metanol se separó por destilación a presión reducida. La solución acuosa restante se lavó con acetato de etilo y se añadió a la misma acetato de etilo. La mezcla  
25  
30

1 - resultante se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10%  
y se añadió a la misma cloruro de sodio, y la mezcla se  
agitó durante un rato. Los precipitados se recogieron por  
filtración, se lavaron con éter diisopropílico y se seca-  
5 ron luego para dar ácido 2-(2-formamidopiridin-3-il)-2-me-  
toxiiminoacético (isómero sin) (2,0 g), p.f. 159 a 161°C  
(descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 1735, 1665, 1590, 1550  $\text{cm}^{-1}$   
máx

10 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 4,00 (3H, s), 7,8-8,5 (3H, m),  
10,87 (1H, d, J=6Hz).

Por otra parte, la capa de acetato de etilo se  
separó del filtrado y la capa acuosa restante se extrajo  
adicionalmente con acetato de etilo. Se reunieron las ca-  
15 pas de acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magne-  
sio y luego se separó el disolvente por destilación para  
dar un polvo de ácido 2-(6-formamidopiridin-3-il)-2-meto-  
xiiminoacético (una mezcla de isómeros sin y anti). El pol-  
vo así obtenido se disolvió en una solución acuosa de bi-  
20 carbonato de sodio y se ajustó luego a pH 2 a 3 con ácido  
clorhídrico al 10%. Los precipitados se recogieron por fil-  
tración y se secaron luego para dar ácido 2-(6-formamidopi-  
ridin-3-il)-2-metoxiiminoacético (isómero anti), p.f. 168  
a 170°C (descomposición).

25 I.R.  $\int$  Nujol : 1705, 1605, 1535  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 4,00 (3H, s), 7,8-8,5 (3H, m),  
10,80 (1H, d, J=7Hz).

Adicionalmente, las aguas madres se ajustaron a  
30 pH de 3 a 4 con una solución acuosa de bicarbonato de so-

1 - dio. La solución resultante se lavó con acetato de etilo,  
se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% y luego se  
extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre  
5 sulfato de magnesio y luego el disolvente se destiló para  
dar una cantidad adicional de ácido 2-(6-formamidopiridin-  
-3-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (2,5 g).

### Preparación 7

(1) Se obtuvo metil 2-formamido-4-piridina, p.f.  
10 196 a 197°C, de acuerdo con un procedimiento similar al de  
la Preparación 4-(1).

I.R.  $\int$  Nujol : 3100, 1740, 1710, 1580, 1540  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,92 (3H, s), 7,48-8,6 (3H, m).

15 (2) Se obtuvo 2-formamido-4-(2-metanosulfinil-2-  
-metiltioacetil)piridina, p.f. 123 a 125°C, de acuerdo con  
un procedimiento similar al de la Preparación 4-(2).

I.R.  $\int$  Nujol : 3150, 3050, 1690, 1610, 1565  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

20 (3) Se obtuvo 2-(2-formamidopiridin-4-il)tioglio-  
xilato de S-metilo, p.f. 165 a 167°C, de acuerdo con un  
procedimiento similar al de la Preparación 4-(3) utilizan-  
do ácido acético en lugar de anhídrido acético y ácido fórmico.

25 I.R.  $\int$  Nujol : 3250, 3100, 1710, 1680, 1610, 1565,  
máx 1520  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm ( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ ): 2,48 (3H, s), 7,5-8,6 (3H, m).

(4) Se obtuvo ácido 2-(2-formamidopiridin-4-il)-  
30 -2-metoxiiminoacético (isómero sin), p.f. 170 a 172°C (des-

1 -composición), de acuerdo con un procedimiento similar al  
de la Preparación 4-(4) por la vía del ácido 2-(2-formami-  
dopiridin-4-il)glicólico.

5 I.R. ) Nujol : 2500, 1710, 1640, 1615, 1600, 1520  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_5$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 4,02 (3H, s), 7,0-8,6 (3H,  
m).

### Preparación 8

10 (1) Una mezcla de 2-(4-amino-6-hidroxipirimidin-  
-2-il)acetato de etilo (15,8 g) y cloruro de fosforilo (75  
ml) se agitó durante 4 horas con calentamiento a temperatu-  
ra comprendida entre 80 y 90°C. La solución resultante se  
dejó enfriar y se separó por destilación el cloruro de fos-  
15 forilo. La sustancia aceitosa restante se vertió en una  
mezcla de agua de hielo (200 ml) y acetato de etilo (200  
ml). La mezcla resultante se neutralizó con una solución  
acuosa de amoníaco y se extrajo con acetato de etilo. El  
extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magne-  
20 sio y se separó luego el disolvente por destilación. El re-  
siduo resultante se lavó con éter diisopropílico y luego  
se secó para dar cristales pardos pálidos de 2-(4-amino-6-  
-cloropirimidin-2-il)acetato de etilo (8,1 g), p.f. 127 a  
128°C.

25 I.R. ) Nujol : 3250-3400, 1700, 1650, 1520-1580, 1320,  
máx 1160-1210, 860, 840  $\text{cm}^{-1}$ .

(2) Se obtuvo 2-(6-cloro-4-formamidopirimidin-2-  
-il)acetato de etilo (aceite) de acuerdo con un procedimien-  
30 to similar al de la Preparación 4-(1).

1 I.R. ) Película : 2800-3600, 1680-1730, 1560, 1140-1190,  
 máx  
 1020  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,30 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3,92 (2H, s),  
 4,23 (2H, c,  $J=8\text{Hz}$ ), 8,3-9,3 (1H,  
 ancho), 9,4-10,4 (2H, ancho).

(3) A una solución de 2-(6-cloro-4-formamidopiri-  
 midin-2-il)acetato de etilo (2,3 g) y acetato de sodio  
 (0,93 g) en etanol al 80% (50 ml) se añadió paladio al 10%  
 10 sobre carbono (0,2 g), y la mezcla se agitó en atmósfera  
 de hidrógeno durante 8 horas a la temperatura ambiente. Se  
 filtró la mezcla de reacción, y se concentró el filtrado.  
 Se añadieron al residuo acetato de etilo y una pequeña can-  
 tidad de agua, y se separó la capa de acetato de etilo. La  
 15 capa acuosa restante se extrajo con acetato de etilo. Las  
 capas de acetato de etilo se reunieron, se lavaron con  
 agua y se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se  
 separó el disolvente por destilación. La sustancia aceito-  
 sa así obtenida (2,2 g) se purificó por cromatografía en  
 20 columna sobre gel de sílice (40 g) utilizando una mezcla  
 de benceno y acetato de etilo como eluyente para dar un  
 sólido pardo claro de 2-(4-formamidopirimidin-2-il)acetato  
 de etilo (1,3 g), p.f. 80 a 93°C.

25 I.R. ) Nujol: 1710; 1670, 1530, 1310, 1170, 840  $\text{cm}^{-1}$   
 máx

R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,23 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3,78 (2H, s),  
 4,33 (2H, c,  $J=8\text{Hz}$ ), 6,5-8,3 (1H,  
 ancho), 8,37 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 9,15  
 (1H, s ancho), 9,45 (1H, s ancho).

30

(4) A una solución de 2-(4-formamidopirimidin-2-

1 - il) acetato de etilo (7,0 g) en ácido acético (34 ml) se  
añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (4,1 g)  
en agua (12 ml) a lo largo de un período de 15 minutos con  
5 agitación a 10°C, y se continuó la agitación a la misma  
temperatura durante 1 hora y a la temperatura ambiente du-  
rante otra hora más. Después de enfriar la mezcla de reac-  
ción en un baño de hielo, se añadió agua (50 ml) a la mis-  
ma. Se recogieron los precipitados por filtración, y se la-  
varon sucesivamente con agua y éter dietílico, y se secaron  
10 después para dar un rendimiento cuantitativo de un polvo  
de 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-hidroxiiminoacetato de  
etilo, p.f. 164 a 180°C (descomposición).

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 1,30 (3H, t, J=8Hz), 4,40 (2H, c,  
15 J=8Hz), 7,5 (1H, ancho), 8,73  
(1H, d, J=6Hz), 9,05 (1H, s ancho).

(5) Se disolvió 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-  
-hidroxiiminoacetato de etilo (7,0 g) en dioxano (200 ml)  
con calentamiento, y la solución resultante se enfrió a la  
20 temperatura ambiente en un baño de hielo, y luego se añadió  
a la misma una solución de diazometano en éter dietílico  
con agitación hasta que se consumieron totalmente los mate-  
riales de partida. La mezcla de reacción se concentró para  
dar un aceite pardo, que se purificó por cromatografía en  
25 columna sobre gel de sílice (140 g) utilizando benceno co-  
mo disolvente de revelado y una mezcla de benceno y aceta-  
to de etilo como eluyente para dar un semisólido pardo pá-  
lido de 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetato  
de etilo (4,4 g).

30 I.R. ) Película : 3500-3600 (inflexión), 2900-3400,  
máx

1 1680-1740, 1560, 1500, 1250, 1020,  
840  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,40 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4,17 (3H, s),  
5 4,47 (2H, c,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,5-8,6 (1H,  
ancho), 8,73 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 8,9  
(1H, ancho).

(6) Una mezcla de 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-  
-2-metoxiiminoacetato de etilo (4,3 g) y solución acuosa  
10N de hidróxido de sodio (6,1 ml) en etanol (100 ml) se  
10 agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se añadió  
gradualmente a la mezcla de reacción ácido clorhídrico con-  
centrado con agitación, con lo que dicha mezcla se ajustó  
a pH 3. Los precipitados se recogieron por filtración y  
se lavaron sucesivamente con etanol y éter dietílico y se  
15 secaron luego para dar cristales blancos de ácido 2-(4-ami-  
nopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético.

I.R.  $\nu$  (Nujol): 2500-3300, 1550-1650, 1240, 1000-1040  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{D}_2\text{O}-\text{NaHCO}_3$ ): 4,05 (3H, s), 6,67 (1H, d,  
20  $J=6\text{Hz}$ ), 8,18 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ).

Se combinaron el filtrado y los lavados, y se  
separaron por destilación los disolventes. El residuo se  
pulverizó en éter dietílico, se recogió por filtración y  
se secó luego para dar una cantidad adicional del mismo  
25 compuesto.

(7) Se obtuvo ácido 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-  
-2-metoxiiminoacético (polvo pardo), p.f. 64 a 70°C (des-  
composición), de acuerdo con un procedimiento similar al  
de la preparación 4-(1).

R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{SODM}-d_5$ ): 4,02 (3H, s), 7,1-7,9 (1H, ancho),

1 8,73 (1H, d, J=6Hz), 8,9 (1H, ancho).

### Preparación 9

5 (1) Una mezcla de 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-  
acetato de etilo (2,95 g), dióxido de selenio (1,73 g) en  
sulfóxido de dimetilo (30 ml) se agitó con calentamiento a  
50-52°C durante 1 hora y a 70-72°C durante otra media ho-  
ra. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambien-  
te y se filtró, y luego los precipitados filtrados se lava-  
10 ron con acetato de etilo. Se combinaron el filtrado y los  
lavados, y se concentraron a un volumen de aproximadamente  
5 ml a presión reducida y a temperatura inferior a 100°C.  
El residuo se vertió en agua (50 ml), y la mezcla se agitó  
durante 10 minutos. Se filtró la mezcla resultante y los  
15 precipitados separados por filtración se lavaron con agua.  
Se reunieron el filtrado y los lavados, y se ajustaron a  
pH 7 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La  
mezcla se lavó con acetato de etilo y se saturó con cloru-  
ro de sodio, después de lo cual se extrajo con una mezcla  
20 de acetato de etilo y etanol (2:1). El extracto se lavó  
con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se  
secó sobre sulfato de magnesio y luego se separó el disol-  
vente por destilación para dar un aceite amarillo intenso  
de una mezcla de 2-(4-formamidopirimidin-2-il)glioxilato  
25 de etilo y su monohidrato, esto es 2-(4-formamidopirimidin-  
-2-il)-2,2-dihidroxiacetato de etilo (2,4 g).

(2) Una mezcla de 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-  
acetato de etilo (2,95 g), dióxido de selenio (1,87 g) y  
N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó durante 1 hora con  
30 calentamiento a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió a la

1 temperatura ambiente y se filtró, y los precipitados separados por filtración se lavaron luego con una pequeña cantidad de N,N-dimetilformamida. El filtrado y los lavados se reunieron, y el disolvente se separó por destilación.

5 El residuo se vertió en agua (60 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla se ajustó a pH 6 a 7 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se filtró para separar las sustancias insolubles, las cuales se lavaron con agua. Se reunieron el filtrado y los lavados,

10 y se lavaron sucesivamente con éter dietílico y acetato de etilo. La mezcla acuosa se saturó con cloruro de sodio y luego se extrajo con una mezcla de cloroformo y etanol (1:1) (60 ml x 4). El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separó por destilación.

15 La sustancia aceitosa resultante (2,2 g) se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (15 g) utilizando acetato de etilo como eluyente. Los productos eluidos que contenían el compuesto deseado se recogieron y luego se separó el disolvente por destilación. La sustancia aceitosa resultante

20 (1,5 g) se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y luego cristalizó en éter diisopropílico para dar cristales amarillo pálido de una mezcla de 2-(4-formamidopirimidin-2-il)glioxilato de etilo y su monohidrato, esto

25 es 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2,2-dihidroxiacetato de etilo (0,6 g), p.f. 74 a 78°C.

I.R.     $\nu$  Nujol : 3200-3400, 1755, 1690-1710, 1595, 1580,  
         máx    1280, 1250, 1215, 1135, 1100, 1030,  
                 850  $\text{cm}^{-1}$

1 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 1,16 (1,8H, t, J=7Hz), 1,26 (1,2H,  
 5 t, J=7Hz), 4,10 (1,2H,c,J=7Hz),  
 4,42 (0,8H, c, J=7Hz), 6,97 (1,2H,  
 s ancho), 7,0-7,8 (1H, m), 8,64  
 (0,6H, d, J=6Hz), 8,90 (0,4H, d,  
 J=6Hz), 8,8-9,6 (1H, m), 11,15  
 (1H, s ancho).

(3) Una mezcla de 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-  
 glioxilato de etilo y su monohidrato, obtenida en la Pre-  
 10 paración 8-(1) se disolvió en etanol (30 ml) y se añadió  
 a ella gota a gota solución etanólica 1N de hidróxido de  
 potasio (11 ml) bajo enfriamiento con hielo y con agita-  
 ción, y luego se continuó la agitación durante 2 horas a  
 la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción  
 15 y los precipitados filtrados se lavaron sucesivamente con  
 una pequeña cantidad de etanol y éter dietílico y se seca-  
 ron después para dar un polvo pardo de 2-(4-aminopirimidin-  
 -2-il)glioxilato de potasio (0,4 g). Se reunieron el fil-  
 trado y los lavados, y se concentraron a un volumen de  
 20 aproximadamente 15 ml, después de lo cual se añadió al re-  
 siduo éter dietílico (20 ml). Los precipitados se recogie-  
 ron por filtración y se lavaron sucesivamente con una pe-  
 queña cantidad de etanol y éter dietílico para dar una can-  
 tidad adicional de un polvo pardo pálido de una mezcla de  
 25 2-(4-aminopirimidin-2-il)glioxilato de potasio y su monohi-  
 drato (0,8 g).

Rendimiento total: 1,2 g.

I.R.  $\nu$  Nujol : 3380, 3200, 1715, 1665, 1600, 1245, 940,  
 máx  
 750  $\text{cm}^{-1}$

30

20118

1 R.M.N.  $\delta$  ppm ( $D_2O$ ): 6,54 (d, J=6Hz) } (1H)  
 6,74 (d, J=6Hz) }  
 8,13 (d, J=6Hz) } (1H)  
 8,24 (d, J=6Hz) }

5 (4) A una solución de clorhidrato de O-metilhidro  
 xilamina (0,25 g) en metanol (6 ml) se añadió una mezcla  
 de 2-(4-aminopirimidin-2-il)glioxilato de potasio y su mo-  
 nohidrato con agitación a la temperatura ambiente, y la  
 mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se  
 10 dejó en reposo durante la noche a la temperatura ambiente,  
 se filtró, y los precipitados separados por filtración se  
 lavaron con etanol. Después que el filtrado y los lavados  
 se hubieron reunido, se separaron los disolventes por des-  
 tilación. La sustancia aceitosa resultante se pulverizó en  
 15 acetona (15 ml) y se recogió por filtración. El polvo así  
 obtenido se lavó sucesivamente con acetona y éter dietíli-  
 co y se secó luego para dar un polvo pardo pálido de ácido  
 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero  
 sin) (290 mg).

20 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3100-3400, 2500-2900, 1540-1660, 1250,$   
 990-1040  $cm^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm ( $D_2O+NaHCO_3$ ): 4,05 (3H, s), 6,63 (1H, d,  
 J=6Hz), 8,13 (1H, d, J=6Hz).

25

Preparación 10

(1) Se obtuvo 2-(2-formamido-6-cloropirimidin-4-  
 -il)acetato de metilo (cristalino) de acuerdo con un proce-  
 dimiento similar al de la Preparación 4-(1).

30 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3200, 3140, 1730, 1700, 1540-1580, 1500,$

1

1420, 1380, 1350, 1270, 1240,  
1140, 840, 770, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

5

(2) Se obtuvo 2-(2-formamido-6-cloropirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoacetato de metilo, p.f. 110 a 112°C de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 8-(4).

10

I.R. ) Nujol : 3200, 1740, 1700, 1675, 1570, 1560, 1380,  
máx 1270, 1240, 1180, 1045, 860, 810,  
750  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,90 (3H, s), 7,57 (1H, s), 9,23  
(1H, d, J=9Hz), 11,40 (1H, d,  
J=9Hz), 13,28 (1H, s).

15

(3) Se obtuvo 2-(2-formamido-6-cloropirimidin-4-il)-2-metoxiiminoacetato de metilo (polvo), p.f. 165 a 172,5°C, de acuerdo con un procedimiento similar al de la preparación 8-(5).

20

I.R. ) Nujol : 3150, 1750, 1700, 1670, 1645, 1420,  
máx 1380, 1270, 1250, 1040, 955, 795, 735  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 3,93 y 4,14 (6H, s), 7,59 (1H, s),  
9,26 (1H, d, J=9Hz), 11,50 (1H, d,  
J=9Hz).

25

(4) Se obtuvo ácido 2-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-2-metoxiiminoacético (polvo), de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 8-(6).

30

I.R. ) Nujol : 3350, 3200, 1695-1740, 1660, 1365,  
máx 1030  $\text{cm}^{-1}$

20118

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,80 (3H, s),

1  
6,16 (s)  
6,77 (s). } (1H)

(5) Se obtuvo ácido 2-(2-formamido-6-cloropirimi-  
din-4-il)-2-metoxiiminoacético (polvo), p.f. 138 a 142°C  
5 (descomposición), de acuerdo con un procedimiento similar  
al de la Preparación 4-(1).

I.R. ) Nujol : 3400, 3325, 3200, 1740, 1695, 1670,  
máx 1550, 1385, 1250, 1040, 820  $\text{cm}^{-1}$

10 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ): 4,05 (3H, s)  
6,87 (s)  
6,93 (s) } (1H)  
9,38 (1H, d, J=9Hz)  
11,11 (1H, d, J=9Hz).

15 Preparación 11

(1) Una solución en n-hexano al 15% (636 g) de  
n-butil-litio se añadió a una solución de 2-amino-6-metil-  
piridina (64,8 g) en tetrahidrofurano (500 ml) a temperatu-  
20 ra comprendida entre -20 y -30°C durante 1 hora, y se agi-  
tó entre -8 y -10°C durante 30 minutos. Se añadió a la so-  
lución cloruro de trimetilsililo (161,7 g) entre -15 y -5°C  
durante 40 minutos, y la solución resultante se agitó a la  
temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la solu-  
25 ción a través de una columna rellena con gel de sílice  
(180 g), se lavó con tetrahidrofurano y luego se concentró  
el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por  
destilación fraccionada para dar una 2-[N,N-bis(trimetil-  
silil)amino]-6-metilpiridina (117,6 g), p. eb. 95 a  
30 97°C/5-6 mmHg.

1 R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{CCl}_4$ ): 0,13 (18H, s), 2,35 (3H, s), 6,43  
(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6,60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
7,25 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ).

(2) Se añadió gota a gota una solución en n-hexano al 15% (338,6 g) de n-butil-litio a una solución de  
5 2-[N,N-bis(trimetilsilil)amino]-6-metilpiridina (100 g) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) entre  $-20$  y  $-30^\circ\text{C}$  durante 1 hora y la solución se agitó entre  $20$  y  $23^\circ\text{C}$  durante 1 hora. La solución resultante se añadió en pequeñas  
10 porciones a hielo seco triturado (1 kg) con agitación, y se agitó hasta alcanzar la temperatura ambiente. Después de separar el tetrahidrofurano de la solución a presión reducida, se añadió etanol absoluto (1 litro) al residuo. Se añadió gota a gota solución en etanol al 30% (660 ml) de  
15 ácido clorhídrico a la solución entre  $-5$  y  $-10^\circ\text{C}$ , y se borboteó cloruro de hidrógeno gaseoso adicional entre  $0$  y  $5^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y luego se agitó la solución a  $10^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de separar el etanol de la solución resultante, el residuo se disolvió en agua, y se lavó  
20 con acetato de etilo 3 veces. La solución se ajustó a pH 7 a 8 con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto  
25 (54 g). El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1 kg) con un eluyente (acetato de etilo + benceno) para dar 2-(6-aminopiridin-2-il)acetato de etilo (30,2 g), p.f.  $66$  a  $68^\circ\text{C}$ .

30 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3430, 3340, 3200, 1730, 1645, 1480,$   
 $1190 \text{ cm}^{-1}$

1 R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3,67 (2H, s),  
4,20 (2H, c,  $J=6\text{Hz}$ ), 5,33 (2H, s  
ancho), 6,43 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6,62  
(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,40 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ).

5 (3) Se obtuvo 2-(6-formamidopiridin-2-il)acetato  
de etilo, p.f. 35 a 38°C, de acuerdo con un procedimiento  
similar al de la Preparación 4-(1).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3250, 3100, 1738, 1690, 1580, 1460,  
máx  
1305, 1277  $\text{cm}^{-1}$

10

R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{SODM-d}_6$ ): 1,17 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3,75 (2H, s),  
4,08 (2H, c,  $J=8\text{Hz}$ ), 6,85 (0,5H, d  
ancho,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,95 (0,5H, s ancho),  
7,08 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,73 (1H, t,  
15  $J=8\text{Hz}$ ), 8,33 (0,5H, s ancho),  
9,25 (0,5H, d ancho), 10,58 (1H,  
s ancho).

(4) A una solución de 2-(6-formamidopiridin-2-  
-il)acetato de etilo (26 g) en dioxano (260 ml) se añadió  
20 dióxido de selenio (16,65 g) en pequeñas porciones a tempe-  
ratura comprendida entre 85 y 90°C durante 1 hora y se agi-  
tó a la misma temperatura durante 1 hora más. Después de  
enfriar la solución resultante, se separó la capa de dioxa-  
no y se concentró a presión reducida, y luego se disolvió  
25 el residuo en acetato de etilo. La solución se lavó con  
agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se trató con  
carbón vegetal activado, después de lo cual se concentró a  
presión reducida. El residuo se trituro con éter dietílico  
para dar 2-(6-formamidopiridin-2-il)glioxilato de etilo  
30 (14,3 g), p.f. 124 a 126°C.

1 I.R.  $\nu$  Nujol : 3220, 3100, 1737, 1720, 1690, 1273,  
máx  
1233  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 1,34 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4,44 (2H, c,  
 $J=8\text{Hz}$ ), 7,33 (0,65H, s ancho),  
7,8-8,2 (0,35H), 7,84 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ ), 8,09 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 8,44  
(0,35H, s ancho), 9,22 (0,65H,  
s ancho), 10,85 (1H, s ancho).

10 (5) Se obtuvo ácido 2-(6-formamidopiridin-2-il)-  
-2-metoxiiminoacético (isómero sin), p.f. 170 a 171°C (des  
composición), de acuerdo con un procedimiento similar al  
de la Preparación 4-(4) por la vía del ácido 2-(6-formami-  
dopiridin-2-il)glioxílico.

15 I.R.  $\nu$  Nujol : 3230, 3132, 1745, 1680, 1575, 1450,  
máx  
1320, 1208, 1032  $\text{cm}^{-1}$

20 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,70 (3H, s), 6,90 (0,6H, d ancho),  
7,9 (0,4H, s ancho), 7,10 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ ), 7,75 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 8,38  
(0,4H, s ancho), 9,25 (0,6H, d  
ancho), 10,58 (1H, d ancho).

25 (6) Una mezcla de ácido 2-(6-formamidopiridin-2-  
-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (5,0 g) y ácido  
clorhídrico concentrado (2,34 g) en metanol (50 ml) se agi-  
tó durante 40 minutos a la temperatura ambiente. Después  
de la separación del metanol de la mezcla de reacción a pre-  
sión reducida, el residuo se pulverizó en éter dietílico,  
se recogió por filtración y luego se secó para dar un pol-  
30 vo de color pardo pálido de clorhidrato del ácido 2-(6-ami-

1 -nopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (5,2 g).

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): 4,10 (3H, s), 6,84 (1H, d, J=7Hz), 7,23 (1H, d, J=10Hz),  
5 7,99 (1H, dd, J=7Hz, 10Hz).

(7) En una mezcla de clorhidrato del ácido 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin), ácido acético (350 ml) y agua (10 ml) se introdujo cloro gaseoso durante 1,5 horas. Después de la separación del exceso del cloro gaseoso por borboteo de aire en la mezcla de reacción, se separó el disolvente por destilación. El residuo se pulverizó en éter dietílico y se recogió por filtración. Después de la adición de agua y acetato de etilo al polvo resultante (9,8 g), la capa acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo y los lavados se reunieron; y se extrajeron adicionalmente con agua. Se reunieron las capas acuosas y se ajustaron a pH 4 con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y después de ello se destiló el disolvente a presión reducida. El agua restante contenida en el residuo se separó azeotrópicamente con benceno tres veces para dar un polvo pardusco que se secó en un desecador para dar ácido 2-(6-amino-3-cloropiridin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (3,27 g).

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): 3,81 (3H, s), 6,50 (1H, d, J=9Hz), 7,48 (1H, d, J=9Hz).

Adicionalmente, la capa de acetato de etilo restante se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se

1 - separó por destilación. El residuo se lavó con éter dietílico y se secó luego para dar ácido 2-(6-amino-3,5-dicloropiridin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (2,4 g), p.f. 139 a 144°C.

5 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,96 (3H, s), 6,2-7,1 (2H, ancho), 7,83 (1H, s).

(8)-a) Se obtuvo ácido 2-(3-cloro-6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (polvo), p.f. 151 a 154°C, de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 4-(1).

I.R.  $\int$  Nujol : 3200, 1740, 1680, 1580, 1290, 1250, 1140, máx 1050, 840 cm<sup>-1</sup>.

15 (8)-b) Se obtuvo ácido 2-(3,5-dicloro-6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (polvo), p.f. 164 a 165°C, de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 4-(1).

20 I.R.  $\int$  Nujol : 3250, 2300-2600, 1712, 1565, 1410, 1250, máx 1035 cm<sup>-1</sup>

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM): 4,02 (3H, s), 8,29 (1H, s), 9,05 (1H, d, J=10Hz), 10,77 (1H, d, J=10Hz).

25 Preparación 12

A una solución de clorhidrato de 3-etoxiacrilimidato de etilo (4,0 g) y bromhidrato de 1-etoxicarbonilformamidina (4,4 g) en metanol (110 ml) se añadió gota a gota una solución de sodio metálico (1 g) en metanol (110 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a

1 temperatura comprendida entre 0 y 5°C y durante 4 horas  
adicionales a la temperatura ambiente. La solución se eva-  
poró a sequedad y el residuo se disolvió en una mezcla de  
acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio.  
5 La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con  
acetato de etilo 5 veces. Se reunieron todas las capas or-  
gánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se  
evaporaron a sequedad. El residuo se trituroó con éter dietí-  
lico para dar 4-aminopirimidina-2-carboxilato de metilo  
10 (1,33 g), que se recristalizó en acetato de etilo, p.f.  
140-142,5°C.

I.R.    ) Nujol: 3450, 3300, 3180, 1730, 1630, 1585,  
          ) máx    1540 cm<sup>-1</sup>.

15 R.M.N.    ) ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,81 (3H, S), 6,54 (1H,d, J=6Hz),  
                  ) 7,23 (2H,S), 8,16 (1H,d,J=6Hz).

### Preparación 13

(1) A una solución de 2-cloroacrilonitrilo (437  
20 mg) y bromhidrato de 1-etoxicarbonilformamidina (985 mg)  
en etanol (5 ml) se añadió gota a gota trietilamina (1,01  
g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a  
la temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El resi-  
duo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y agua,  
25 y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos  
reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y  
se evaporaron a sequedad. El residuo se trituroó con éter  
dietílico para dar 4-aminopirimidina-2-carboxilato de eti-  
lo (480 mg), que se recristalizó en una mezcla de acetato  
30 de etilo y benceno, p.f. 101-104°C.

1 I.R.  $\int$  Nujol : 3450, 3300, 3180, 1730, 1630, 1580,  
máx  
1540  $\text{cm}^{-1}$ .

5 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 1,30 (3H, t, J=7Hz), 4,30 (2H, c,  
J=7Hz), 6,60 (1H, d, J=6Hz), 7,31  
(2H, s), 8,20 (1H, d, J=6Hz).

El compuesto siguiente se obtuvo de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 13-(1) utilizando trietilamina o carbonato de sodio como una base.

(2) 4-Aminopirimidina-2-carboxilato de metilo.

10 I.R.  $\int$  Nujol : 3450, 3300, 3180, 1730, 1630, 1585,  
máx  
1540  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Preparación 14

15 (1) Una mezcla de ácido fórmico (100 g) y anhídrido acético (204 g) se agitó durante media hora a la temperatura ambiente. Se añadió a la solución 4-aminopirimidina-2-carboxilato de etilo (30 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas entre 70 y 75°C y luego se evaporó a sequedad. El residuo se trituroó con etanol, se recogió por  
20 filtración y se lavó con etanol para dar 4-formamidopirimidina-2-carboxilato de etilo (20,0 g), p.f. 205-206°C.

I.R.  $\int$  Nujol : 3100, 1720, 1630, 1570, 1520  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

25 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 1,37 (3H, t, J=7Hz), 4,40 (2H, c,  
J=7Hz), 7,73 (1H, s ancho), 8,83  
(1H, d, J=4Hz), 9,00 (1H, s ancho),  
11,40 (1H, s ancho).

Se obtuvo el compuesto siguiente de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 14-(1).

30 (2) 4-formamidopirimidina-2-carboxilato de meti-

1 - lo, p.f. 234-236°C.

I.R. ) Nujol : 3100, 1735, 1710, 1640, 1570, 1530,  
 máx 1510  $\text{cm}^{-1}$ .

5 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,93 (3H, s), 7,73 (1H, s ancho),  
 8,82 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 9,00 (1H, s  
 ancho), 11,40 (1H, s ancho).

### Preparación 15

10 (1) A una solución de 4-formamidopirimidina-2-  
 -carboxilato de metilo (1,3 g) y sulfóxido de metil metil-  
 tiometilo (0,89 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se aña-  
 dió hidruro de sodio al 50% (1,0 g), a 10°C con agitación,  
 15 y se continuó la agitación durante 1,5 horas a la tempera-  
 tura ambiente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y  
 se añadió a ella cloruro de metileno (30 ml).

El precipitado que se recogió por filtración se  
 añadió por porciones a una mezcla de cloruro de metileno  
 (50 ml), agua de hielo y ácido clorhídrico concentrado  
 20 (2,1 ml) con agitación. Se separó la capa de cloruro de me-  
 tileno y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno.  
 Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio  
 anhidro y se evaporaron a sequedad. El residuo se trituró  
 con éter dietílico, se filtró y se lavó con éter dietílico  
 25 para dar 4-formamido-2-(2-metanosulfinil-2-metiltioacetil)-  
 pirimidina (1,2 g).

I.R. ) Nujol : 1690, 1560, 1450, 1370  $\text{cm}^{-1}$ .  
 máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 2,23 (s) } (3H),  
 2,30 (s)

30

1 2,73 (s) } (3H) 5,95 (s) } (1H)  
 2,93 (s) } 6,07 (s) }  
 7,67 (1H, s ancho), 8,92 (1H, d,  
 J=5Hz), 9,17 (1H, s ancho), 11,40  
 5 (1H, s ancho).

Se obtuvo el mismo compuesto que el compuesto objetivo de la Preparación 15-(1) a partir del compuesto siguiente de acuerdo con un procedimiento similar al de la misma.

10 (2) 4-Formamidopirimidina-2-carboxilato de etilo.

#### Preparación 16

15 Una mezcla de ácido fórmico (4,82 g) y anhídrido acético (9,7 g) se agitó durante media hora a la temperatura ambiente.

Se añadió a la solución 4-formamido-2-(2-metanosulfinil-2-metilacetyl)pirimidina (2,6 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 50°C y luego durante una hora con una adición de peryodato de sodio (610 mg) a la misma temperatura. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa (20 ml) de cloruro de sodio. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron a sequedad. El residuo (2,0 g) se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (13 g) utilizando una mezcla de acetato de etilo y benceno (1:1 en volumen) como eluyente. Las fracciones que contenían un compuesto deseado se recogieron, se evaporaron a sequedad y se cristalizaron en una

1 — pequeña cantidad de acetato de etilo para dar producto pu-  
ro de 4-formamidopirimidina-2-tioglixilato de S-metilo  
(840 mg), p.f. 112-114°C.

5 I.R. ) Nujol : 3480, 3380, 1715, 1680, 1585  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 2,17 (3H, s), 7,20 (1H, s ancho),  
8,12 (1H, d, J=6Hz), 9,17 (1H, s  
ancho), 11,08 (1H, d, J=7Hz).

#### 10 Preparación 17

(1) A una suspensión de 4-formamidopirimidina-2-  
-tioglixilato de S-metilo (3,0 g) en agua (26 ml) se aña-  
dió gota a gota solución acuosa 1N (12 ml) de hidróxido de  
sodio a la temperatura ambiente y luego se agitó la mezcla  
15 durante media hora a la misma temperatura.

Se añadió a la solución una solución acuosa de  
etoxiamina preparada a partir de clorhidrato de etoxiamina  
(1,3 g), agua (10 ml) y bicarbonato de sodio (1,12 g). La  
mezcla de reacción se agitó durante media hora a la tempe-  
20 ratura ambiente y se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico  
1N (1,5 ml). La solución se agitó durante 10 minutos a la  
temperatura ambiente y se ajustó a pH 3 con ácido clorhí-  
drico 1N, después de lo cual se lavó con acetato de etilo.  
La capa acuosa se salificó, se ajustó a pH 1 con ácido  
25 clorhídrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El  
extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a  
sequedad. El residuo cristalizado se lavó con n-hexano para  
dar ácido 2-(etoxiimino-2-(4-formamidopirimidin-2-il)acéti-  
co (isómero sin) (2,22 g), p.f. 130-135°C (descomposición).

30 I.R. ) Nujol : 3250, 1720, 1630, 1605, 1570  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx

1 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 1,28 (3H, t, J=7Hz), 4,32 (2H, c, J=7Hz), 7,4-7,7 (1H, m), 8,72 (1H, d, J=6Hz), 8,8-9,1 (1H, m), 11,37 (1H, d, J=6Hz).

5 Los compuestos siguientes se obtuvieron de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 17-(1).

(2) Acido 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin), p.f. 165-166°C (descomposición).

10 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$  : 3400, 3250, 3150, 1740, 1700, 1570 cm<sup>-1</sup>.

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 4,00 (3H, s), 7,53 (1H, s ancho), 8,72 (1H, d, J=6Hz), 8,87 (1H, s ancho), 11,23 (1H, d, J=6Hz).

15 (3) Acido 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-propoxiiminoacético (isómero sin), p.f. 145-148°C (descomposición).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$  : 3150, 3100, 3050, 1750, 1690, 1615, 1570, 1540 cm<sup>-1</sup>.

20 (4) Acido 2-aliloxiimino-2-(4-formamidopirimidin-2-il)acético (isómero sin), p.f. 120-122°C (descomposición).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$  : 3250, 3100, 1710, 1630, 1570, 1515 cm<sup>-1</sup>.

25 (5) Acido 2-benciloxiimino-2-(4-formamidopirimidin-2-il)acético (isómero sin), p.f. 75-77°C.

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$  : 3250, 3050, 1720, 1630, 1570 cm<sup>-1</sup>.

#### Preparación 18

30 Una mezcla de 2-(6-cloro-4-formamidopirimidin-2-

1 -il)acetato de etilo (24,3 g) y dióxido de selenio (16,65  
g) en N,N-dimetilformamida (243 ml) se agitó durante 1 ho-  
ra entre 70 y 75°C. El sólido precipitado se separó por  
filtración, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo  
5 se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua  
y con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó so-  
bre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a sequedad.  
El residuo se trituró con éter diisopropílico para dar un  
10 polvo de 6-cloro-4-formamidopirimidin-2-ilglicoxilato de  
etilo (17,74 g).

Este producto (1 g) se recristalizó en acetato  
de etilo (10 ml) para proporcionar el producto purificado  
(570 mg), p.f. 114-117°C.

15 I.R.    ) Nujol : 3400, 3230-3100, 1760, 1720-1680, 1580-  
          ) máx    :                   -1550, 1250, 1200, 850, 730 cm<sup>-1</sup>.

#### Preparación 19

20 A una mezcla de 6-cloro-4-formamidopirimidin-2-  
-ilglicoxilato de etilo (10,6 g) y clorhidrato de metoxiami-  
na (3,34 g) en etanol (200 ml) se añadió una solución acuo-  
sa (60 ml) de bicarbonato de sodio (3,36 g) y la mezcla se  
agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después  
de la evaporación del disolvente, el residuo se disolvió  
25 en acetato de etilo. La solución se lavó con agua, se secó  
sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para dar un  
producto aceitoso (10,8 g). Este producto se sometió a cro-  
matografía en columna sobre gel de sílice (118 g) utilizan-  
do benceno como eluyente. Las fracciones que contenían un  
30 compuesto deseado se recogieron y se evaporaron, y el pro-

1 ducto aceitoso resultante (5,6 g) se cristalizó en éter dietílico para dar ácido etil-2-(6-cloro-4-formamidopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin), p.f. 116-119°C.

5 I.R. ) Nujol : 3400, 1750, 1725, 1665, 1495, 1270,  
máx  
1030  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,35 (3H, t, J=7Hz), 4,09 (3H, s),  
4,40 (2H, c, J=7Hz), 6,5-8,3 (1H,  
10 ancho), 8,3-9,0 (1H, ancho), 9,2  
(1H, s ancho).

#### Preparación 20

Una mezcla de 2-(4-formamidopirimidin-2-il)acetato de etilo (50,0 g) y dióxido de selenio (31,87 g) en  
15 N,N-dimetilformamida (240 ml) se agitó durante 1 hora a 70-75°C y se enfrió a la temperatura ambiente. El sólido precipitado se separó por filtración y el filtrado se evaporó a vacío para dar un producto aceitoso. El aceite se  
20 añadió a agua (750 ml) con agitación, ajustándose a pH 7 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La sustancia amarilla precipitada se separó por filtración y se lavó con agua. Se reunieron el filtrado y los lavados, y se  
añadió a los mismos clorhidrato de metoxiamina (19,95 g).  
25 La mezcla se ajustó a pH 4, con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción acuosa se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con una solución  
acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio  
anhidro y se evaporó para dar 2-(4-formamidopirimidin-2-

30

20118

1 -il)-2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin) (31 g)  
en forma de un aceite pardusco.

5 R.M.N.  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>): 1,36 (3H, t, J=7Hz), 4,12 (3H, s),  
4,42 (2H, c, J=7Hz), 6,5-8,2 (1H,  
ancho), 8,66 (1H, d, J=6Hz), 8,8-  
-10,0 (2H, ancho).

### Preparación 21

10 (1) A una solución de ácido etil-2-(4-formamido-  
pirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (30,8  
g) en etanol (308 ml) se añadió solución alcohólica 1N  
(550 ml) de hidróxido de potasio, y la mezcla se agitó du-  
rante 3,5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de  
15 reacción se enfrió en un baño de hielo, y se ajustó a pH  
3 con ácido clorhídrico concentrado (53 ml). El sólido re-  
sultante se separó por filtración y se lavó con etanol  
(60 ml), agua (100 ml), y acetona (100 ml) para dar un pro-  
ducto bruto (28,8 g). Este producto (1 g) se recristalizó  
20 en agua (10 ml) para dar un producto purificado de ácido  
2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético (dihidrata-  
do, isómero sin) (0,4 g), p.f. 178-183°C (descomposición).

El compuesto siguiente se obtuvo de acuerdo con  
un procedimiento similar al de la Preparación 21-(1).

25 (2) Acido 2-(4-amino-6-cloropirimidin-2-il)-2-me-  
toximiinoacético (isómero sin).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3480, 3380, 3200, 1640, 1610-1580, 1530,$   
1040, 720 cm<sup>-1</sup>.

30 R.M.N.  $\delta$  ppm (D<sub>2</sub>O): 4,10 (3H, s), 6,76 (1H, s).

Preparación 22

A una solución de 2-(4-cloro-6-formamidopirimi-  
din-2-il)-2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin) (17  
g) en etanol (255 ml) se añadió gota a gota cloruro de  
fosforilo (14,7 g) con enfriamiento en un baño de hielo.  
La mezcla se agitó durante 1,5 horas a la temperatura am-  
biente y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en  
una mezcla de acetato de etilo y agua y se ajustó a pH 7  
con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa  
orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhi-  
dro, y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con  
n-hexano para dar 2-(4-amino-6-cloropirimidin-2-il)-2-meto-  
xiiminoacetato de etilo (isómero sin) (9,99 g), p.f. 136-  
-142°C.

I.R.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  : 3500, 3380, 3200, 1735, 1640, 1575, 1535,  
1040  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 1,30 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,03 (3H, s),  
4,30 (2H, c,  $J=7\text{Hz}$ ), 6,53 (1H, s),  
7,5 (2H, s ancho).

Preparación 23

(1) A una solución de 2-(4-amino-6-cloropirimi-  
din-2-il)acetato de etilo (21,5 g) en metanol (200 ml) se  
añadió una solución de sodio metálico (7,25 g) en metanol  
(130 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 horas.  
La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y sal  
común, y se saturó con cloruro de hidrógeno seco, después  
de lo cual se dejó en reposo durante la noche a la tempera-  
tura ambiente. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo

1 se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y una solu-  
ción acuosa fría de bicarbonato de sodio. La capa orgánica  
se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de mag-  
nesio anhidro, y se evaporó para dar 2-(4-amino-6-metoxi-  
5 pirimidin-2-il)acetato de metilo (14,2 g), p.f. 91-94°C.

I.R.  $\int$  Nujol : 3480, 3390, 3210, 1738, 1660, 1600  $\text{cm}^{-1}$   
máx

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,66 (5H, s), 3,82 (3H, s), 5,68  
(1H, s), 6,66 (2H, s ancho).

10 (2) A una solución de tiofenol (2,55 g) en N,N-  
-dimetilformamida (20 ml) se añadió hidruro de sodio al  
50% (1,1 g) con enfriamiento en un baño de hielo y la mez-  
cla se agitó durante 20 minutos entre 0°C y 5°C. Se añadió  
a la mezcla 2-(4-amino-6-cloropirimidin-2-il)-2-metoxiimi-  
15 noacetato de etilo (2,0 g) y la mezcla se agitó durante 6  
horas a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se  
vertió en agua fría, se ajustó a pH 7 con ácido clorhídri-  
co diluido, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto  
se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhi-  
20 dro y se evaporó a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g) utilizando una mezcla de cloroformo y acetato de etilo (3:1 en volumen) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto buscado como objetivo se recogieron y se evaporaron para  
25 dar 2-(4-amino-6-feniltiopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin) (460 mg), p.f. 154-156°C.

I.R.  $\int$  Nujol : 3450, 3280, 3160, 1720, 1620, 1550, 1520,  
máx  
1300, 1040, 1025, 700  $\text{cm}^{-1}$

30 R.M.N.  $\int$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,34 (3H, t, J=7Hz), 4,05 (3H, s),

1 noacetato de metilo (isómero sin) (12,0 g) con solución etanólica 1N (187 ml) de hidróxido de potasio de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 21, p.f. 127-129°C (descomposición).

5 I.R.  $\int$  Nujol : 3420, 3380, 1650, 1615, 1590, 1250, máx  
1050, 1025  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $\text{d}_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,78 (3H, s), 3,95 (3H, s),  
5,78 (1H, s).

10 (2) Se obtuvo ácido 2-(4-amino-6-feniltiopirimi-  
din-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (130 mg) por  
reacción de 2-(4-amino-6-feniltiopirimidin-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetato de etilo (isómero sin) (247 mg) con solución  
acuosa 1N (1,8 ml) de hidróxido de sodio, de acuerdo con  
15 un procedimiento similar al de la Preparación 21, p.f.  
136-138°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3300, 1650, 1600, 1560, 1150, 1040,  
750  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 20 Ejemplo 21

(1) Se añadió cloruro de metileno (15 ml) a un reactivo de Vilsmeier el cual se preparó por cloruro de fosforilo (0,75 g) y N,N-dimetilformamida (0,75 ml) de un modo convencional. A esta mezcla se le añadió ácido 2-(4-formamidopiridin-2-il)-2-fenoxiiminoacético (isómero sin)  
25 (1,0 g) a -20°C, seguido por agitación a una temperatura comprendida entre -15 y 13°C durante media hora. A esta solución se le añadió una solución de ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (1,27 g) y trimetilsililacetamida (4,6 g) en cloruro de metileno  
30

(14 ml) a  $-20^{\circ}\text{C}$  con agitación, y la agitación se continuó a la temperatura ente  $-15$  y  $-13^{\circ}\text{C}$  durante media hora y a temperatura ambiente, durante otra media hora más. La mezcla de reacción se evaporó para dar un residuo al cual se le añadió acetato de etilo y a continuación una solución acuosa de bicarbonato sódico. A la solución acuosa separada se le añadió acetato de etilo y luego se ajustó el pH a un valor 1-2 con ácido clorhídrico.

Después de la adición de una pequeña cantidad de acetona, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y una solución acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se evaporó. El residuo se pulverizó con éter dietílico para dar ácido 7- $\overline{2}$ -(4-formamidopirimidin-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido-7-3-(1,3,4-tiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (1,45 g).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{max} \end{array} \right\}$  : 1780, 1710, 1660, 1570, 1210, 1060, 1000, 760  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ppm (DMSO- $d_6$ ) : 3,73 (2H, m), 4,27, 4,67 (2H, ABq,  $J=12\text{Hz}$ ), 5,27 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,97 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ), 6,9-7,6 (5H, m), 7,7-8,2 (1H, m), 8,77 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 9,10 (1H, m), 9,54 (1H, s), 9,83 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11,10 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

(2) El ácido 7- $\overline{2}$ -(4-formamidopirimidin-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido-7-3- $\overline{1}$ -(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-1H-tetrazol-5-iltiometil-7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (1,8 g) se obtuvo haciendo reaccionar el ácido 7-amino-3- $\overline{1}$ -(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-1H-tetrazol-5-iltiometil-7-3-cefem-4-carboxílico (2,12 g) con un ácido activado

preparado a partir de ácido 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-  
-2-fenoxiiminoacético (isómero sin) (1,1 g), cloruro de fos  
forilo (0,83 g) y N,N-dimetilformamida (0,8 ml), sustancial  
mente del mismo modo descrito en el ejemplo 21-(1).

5 I.R.)<sup>Nujol</sup> : 3300-3100, 1770, 1715-1660, 1570, 1250,  
max 1210, 1160, 990, 850, 760  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ppm (DMSO-d6) : 1,25 (9H, s), 3,23 (2H, m), 3,70  
(2H, m), 4,27 (4H, m), 5,17 (1H,  
10 d, J=5Hz), 5,90 (1H, m), 6,8-7,6  
(5H, m), 7,90 (1H, m), 8,73 (1H,  
d, J=6Hz), 9,83 (1H, d, J=8Hz),  
11,20 (1H, d, J=7Hz).

#### Ejemplo 22

15 (1) Una solución de ácido 7-2-(4-formamidopirimidin-  
-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido\_7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio  
metil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (1,40 g) y áci  
do clorhídrico concentrado (0,23 ml) en metanol (20 ml)  
se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas.

20 La mezcla de reacción se vertió en éter dietílico  
(150 ml) con agitación, seguida por el precipitado que fue  
recogido por filtración, lavados con éter dietílico y seca  
dos hasta dar un polvo amarillo claro (1,2 g). A este polvo  
se le añadió agua (6 ml) y la suspensión se agitó durante  
20 minutos. El polvo restante se recogió por filtración, se  
25 lavó con agua y a continuación se secó a vacío dando un pol-  
vo amarillo claro (0,96 g) de sal de ácido clorhídrico de  
ácido 7-2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido\_7  
-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin) p. de f. 155-161°C (descomposición).

## Nujol

I.R. : 3300, 3160, 1770, 1650, 1580, 1200,  
max 1060, 1000, 980, 760  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ppm (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): 3,76 (2H, m), 4,11, 4,64  
5 (2H, ABq, J=13Hz), 5,28  
(1H, d, J=5Hz), 5,95 (1H  
d, J=6Hz), 7,0-7,6 (5H,  
m), 8,30 (1H, d, J=6Hz),  
9,63 (1H, s)

10 (2) Una solución de la sal de ácido fórmico del ácido  
7-2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido\_7-  
-3-1-(2-aminoetil)-1H-tetrazol-5-iltiometil\_7-3-cefem-4-  
-carboxílico (isómero sin) (1,5 g) y ácido clorhídrico con-  
15 centrado (0,45 ml) en metanol (20 ml) se agitó a tempera-  
tura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se  
concentró hasta que apareció en ella el precipitado, y al  
concentrado se le añadió agua (doble volumen de dicho con-  
centrado).

20 La solución acuosa se cromatografió sobre una resina de  
adsorción "Diaion HP-20" (Marga registrada : fabricante Mit-  
subishi Chemical Industries Ltd.) (60 ml) con metanol acuo-  
so al 20% (500 ml), metanol acuoso en 30% (300 ml) y a con-  
tinuación metanol acuoso a 60% (500 ml) en calidad de elu-  
yente, y se recogieron las fracciones que contenían un com-  
25 puesto deseado. Estas fracciones se concentraron hasta un  
volumen de 150 ml y el concentrado se liofilizó para dar un  
polvo amarillo claro (0,55 g) del ácido 7-2-(4-aminopiri-  
midin-2-il)-2-fenoxi-iminoacetamido\_7-3-1-(2-aminoetil)-  
-1H-tetrazol-5-iltiometil\_7-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
30 sin), p. de f. 217-227°C (descomposición).

I.R. ) Nujol : 3300, 3160, 1760, 1660, 1620, 1580, 1200,  
max : 980, 950, 760  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ppm (DMSO<sub>d6</sub> + D<sub>2</sub>O) : 3,1-3,8 (4H, m), 4,27 (2H,  
5 m), 4,69 (2H, m), 5,17  
(1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H,  
d, J=5Hz), 6,60 (1H, d, J=  
6Hz), 7,0-7,7 (5H, m),  
8,27 (1H, d, J=6Hz)

10

Ejemplo 23

Al ácido 7-2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-fenoxii  
minoacetamido\_7-3-1-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-1H-  
-tetrazol-5-iltiometil\_7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
15 (1,7 g) se le añadió ácido fórmico (17 ml) y la solución se  
agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después de  
que se evaporó la mezcla de reacción, el residuo se pulveri-  
zó con acetato de etilo para dar un polvo pardo (1,5 g) de  
la sal del ácido fórmico del ácido 7-2-(4-formamidopirimi-  
din-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido\_7-3-1-(2-aminoetil)-1H-  
20 -tetrazol-5-iltiometil\_7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. ) Nujol : 3200, 1770, 1710, 1660, 1570, 1210, 990,  
max : 760  $\text{cm}^{-1}$

Preparación 27

25

A una suspensión de (4-formamidopirimidin-2-il)-tio-  
glioxilato de S-metilo (6,7 g) en agua (60 ml) se le añadió  
gota a gota una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (26,  
8 ml) durante un período de 15 minutos con agitación, y la  
agitación se continuó a temperatura ambiente durante 20 mi-  
30 nutos.

Por otro lado, se llevó a reflujo una solución etanó  
 lica (50 ml) de N-fenoxiftalimida (9,26 g) y monohidrato  
 de hidrazina (1,84 g) bajo calentamiento durante 5 minutos  
 y los precipitados se separaron por filtración. La solución  
 5 resultante se añadió a la solución acuosa obtenida anterior-  
 mente, seguida por agitación durante 5 minutos. Después de  
 ajustar el pH en un valor de 3 a 4 con ácido clorhídrico  
 6N, la agitación se continuó a temperatura ambiente duran-  
 te 3 horas más. El etanol se separó por evaporación de la  
 10 mezcla de reacción y la solución acuosa resultante se ajus-  
 tó a pH 7-8 con solución acuosa al 5% de bicarbonato sódi-  
 co y luego se lavó con acetato de etilo. A la solución acuosa  
 se le añadió acetato de etilo y luego se ajustó a pH  
 1-2 con ácido clorhídrico. La capa de acetato de etilo se-  
 15 parada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio  
 y se evaporó hasta sequedad. El residuo se pulverizó con  
 éter diisopropílico para dar un polvo parduzco (2,2 g) de  
 ácido 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-fenoxiiminoacético  
 (isómero sin), p. de f. 131-133°C (descomposición).

20

I.R.)<sup>Nujol</sup>  
 max \* 3150, 1740, 1680, 1660, 1575, 1540, 1440,  
 1310, 1205, 980, 760 cm<sup>-1</sup>

R.M.N. ppm (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,1-7,9 (5H, m), 8,15 (1H, m),  
 8,97 (1H, d, J=6Hz), 9,23  
 (1H, m), 11,57 (1H, d, J=6Hz)

25

30

1

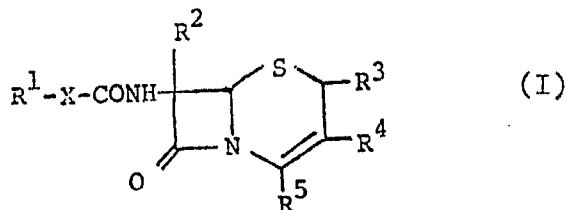
## - REIVINDICACIONES -

5

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:

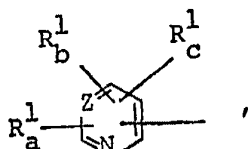
10

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados del ácido cefalosporánico de la fórmula:



15

en la que R<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula:



20

25

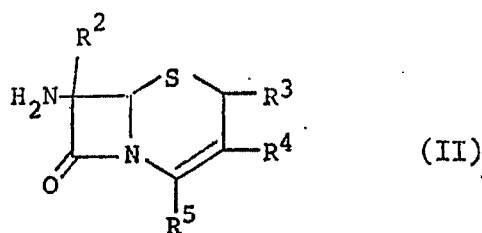
30

en la que R<sub>a</sub><sup>1</sup> es hidrógeno, amino o un grupo amino protegido, R<sub>b</sub><sup>1</sup> y R<sub>c</sub><sup>1</sup> son cada uno de ellos hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o ariltio, y Z es N ó CH, con la condición de que cuando Z es CH, entonces R<sub>a</sub><sup>1</sup> no es hidrógeno; R<sup>2</sup> es hidrógeno o alcoxi inferior; R<sup>3</sup> es hidrógeno o alcoholo inferior; R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno, carbamoiloximetilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcanoiloximetilo inferior, alcanoiltiometilo inferior, que puede tener un sustituyente o sustituyentes adecuados, o un heterocíclico-tiometilo que puede tener un sustituyente o sustituyentes ade

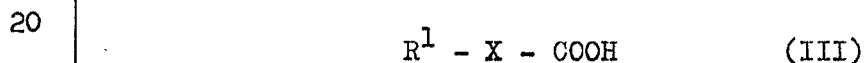
1 cuadros; R<sup>5</sup> es carboxi o su derivado, y X es alcohileno inferior o un grupo de la fórmula:



en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno o un resto orgánico que puede tener un sustituyente o sustituyentes adecuados, o una sal de los mismos, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



15 en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno de ellos como se han definido arriba, o su derivado reactivo en el grupo amino o una sal del mismo, con un agente de acilación de la fórmula:



en la que R<sup>1</sup> y X son cada uno de ellos como se han definido arriba, o su derivado reactivo en el grupo carboxi o una sal del mismo; y después, si se desea, someter el producto resultante a una reacción de eliminación del grupo protector de amino para R<sup>1</sup><sub>a</sub> y R<sup>4</sup>, y el grupo protector de carboxi para R<sup>5</sup>.

25

2<sup>a</sup>.- "Un procedimiento para preparar derivados del ácido cefalosporánico".

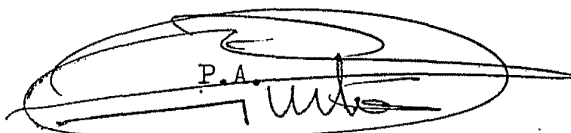
1

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

5

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

Madrid,

A handwritten signature is enclosed in a large oval. The initials "P.A." are written in the center of the oval, with a horizontal line passing through them. The signature itself is a cursive scribble to the right of the initials.

10

15

20

25

30