



ESPAÑA

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

10 ES	11 21	NUMERO 485068	10 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION 16. OCT. 1979	

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
47352/77 16810/78 35436/78	14-11-1977 27-4-1978 4-9-1978	Gran Bretaña " "
67 FECHA DE PUBLICIDAD	68 CLASIFICACION INTERNACIONAL	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 213/16 // A61K 31/44	475.035
70 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PIRIDINA O PIRIMIDINA"		
71 SOLICITANTE (ES)		
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		File: 1907-4 Div. IV
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No. 3, 4-chome, Doshomachi, Higashiku, Osaka, Japón		
72 INVENTOR (ES)		
Takashi Kamiya, Tsutomu Teraji, Yoshiharu Nakai, Kazuo Sakane y Jiro Goto		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 73.179)

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 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.

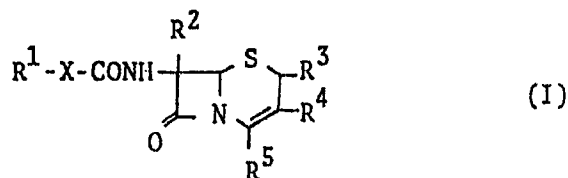
15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos para la preparación de nuevos derivados de ácido cefalosporánico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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.

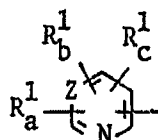
25 Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento de enfermedades infecciosas producidas por bacterias patógenas en seres humanos y animales.

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

1



5 en la que R^1 es un grupo de la fórmula:



10

, en la que R_a^1 es hidrógeno, amino o un grupo amino protegido, R_b^1 y R_c^1 son cada uno hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o ariltio, y Z es N ó CH,

R^2 es hidrógeno o alcoxi inferior,

R^3 es hidrógeno o alcoholo inferior,

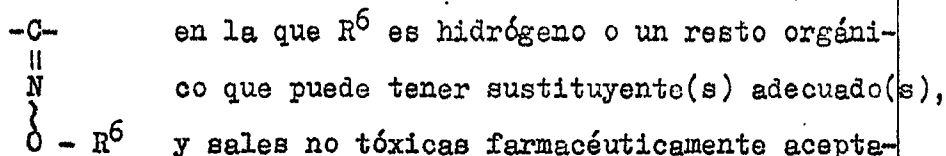
15

R^4 es hidrógeno, halógeno, carbamoiloximetilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcanoiloximetilo inferior, alcanoiltiometilo inferior, o heterocíclico-tiometilo que puede tener sustituyente(s) adecuado(s),

R^5 es carboxi o su derivado, y

20

X es alcoholeno inferior o un grupo de la fórmula:

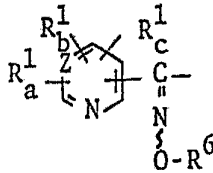


25

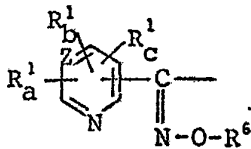
En los compuestos (I) objeto de la invención y los compuestos (III) de partida correspondientes del Procedimiento 1 que se menciona más adelante, debe entenderse que la estructura parcial representada por la fórmula:

30

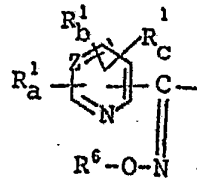
20118



1
5 incluye las dos estructuras geométricas representadas por la fórmula:



y



10

(A) forma sin

(A') forma anti

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 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

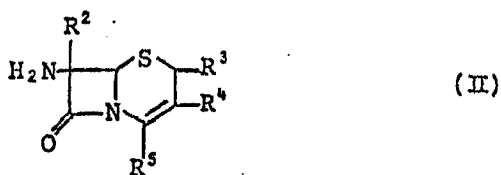
30

1 de trietanolamina, sal de tris(hidroximetilamino)metano, etc.)
 etc.; una sal de adición de ácido orgánico carboxílico o
 sulfónico (p.ej., formiato, acetato, maleato, 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.

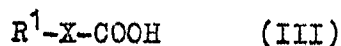
Procedimiento 1:

15



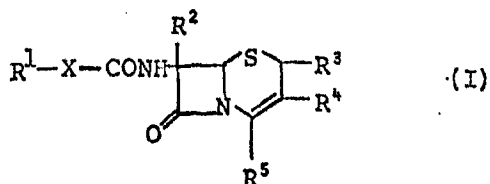
20

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



25

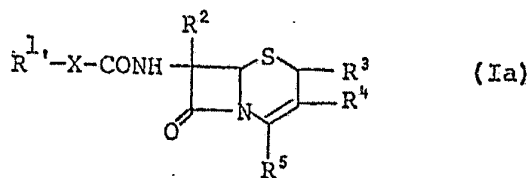
o su derivado reactivo en el grupo
 carboxi o una sal del mismo



30

o una sal del mismo.

1

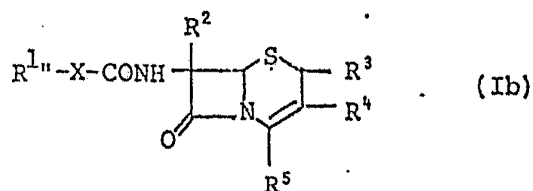
Procedimiento 2:

5

o una sal del mismo

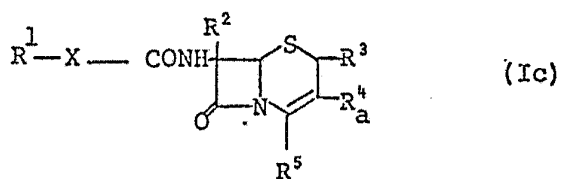
Reacción de eliminación del
grupo protector de amino

10



15

o una sal del mismo

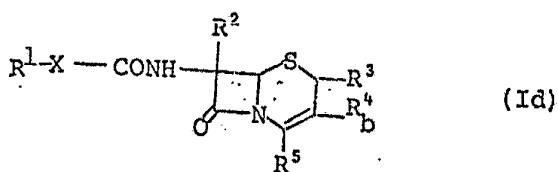
Procedimiento 3:

20

o una sal del mismo

Reacción de eliminación del
grupo protector de amino en

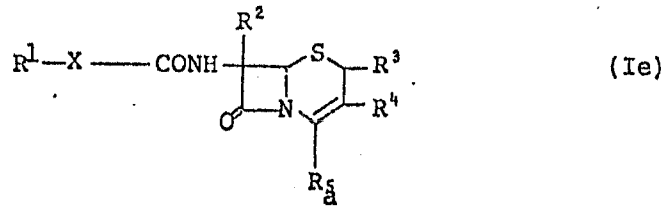
25



30

o una sal del mismo

1

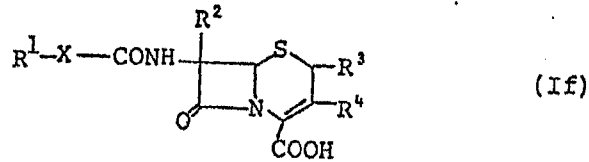
Procedimiento 4:

5

o una sal del mismo

Reacción de eliminación del
grupo protector de carboxi.

10

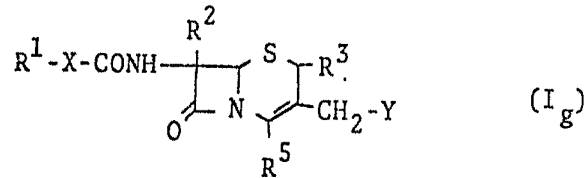


15

o una sal del mismo

Procedimiento 5:

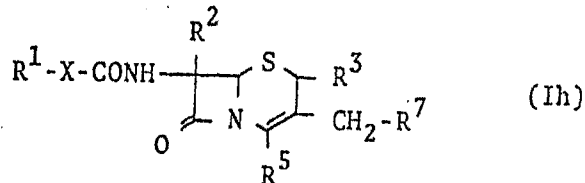
20



o una sal del mismo

H-R⁷ (IV)

25

o un derivado reactivo
del mismo

30

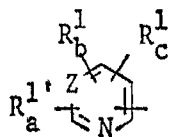
1

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

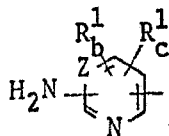
5



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

10

$R^{1''}$ es un grupo de la fórmula:



, en la que $R_b^{1'}$, $R_c^{1'}$ y Z son cada uno como se define arriba,

15

R_a^4 es heterocíclico-tiometilo que tiene un grupo aminoalcoholo inferior protegido,

R_b^4 es heterocíclico-tiometilo que tiene un grupo aminoalcoholo inferior,

R_a^5 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.

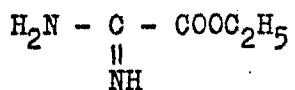
25

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

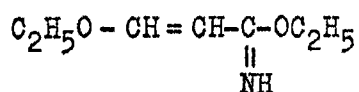
1 Los compuestos (A-1), (B-1), (C-1a) y (D-1a) se describen, por ejemplo, en las fuentes bibliográficas siguientes:

5 Compuesto (A-1):



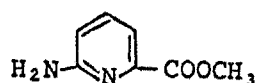
(Journal of Organic Chemistry, Vol. 27, página 3608)

10 Compuesto (B-1):

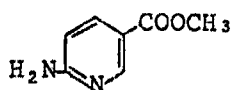


(Journal of the American Chemical Society, Vol. 69, página 2657 (1949)).

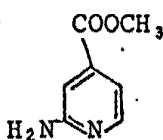
15 Compuesto (C-1a):



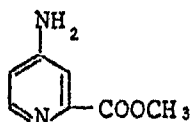
(Chemical Abstract Vol. 54, 6709)



(Chemical Abstract Vol. 52, 7313g)



(Chemical Abstract Vol. 53, 7162c)

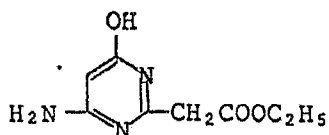


(Journal für Praktische Chemie Reihe 4, Vol. 13, página 58, 1961)

1

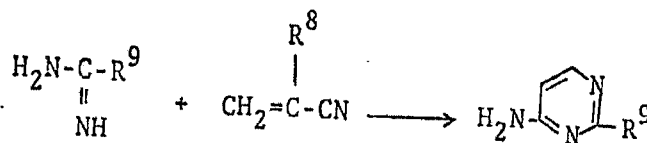
Compuesto (D-1a)

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)

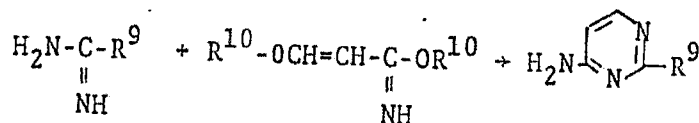
o una sal del mismo

(A-2)

(A-3)

Procedimiento B:

20



o una sal del mismo

(A-1)

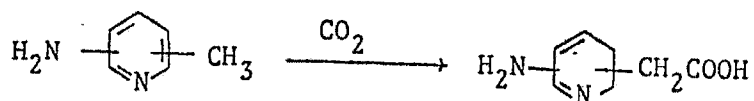
o una sal del mismo

(B-1)

o una sal del mismo

(B-2)

25

Procedimiento C:

o una sal del mismo

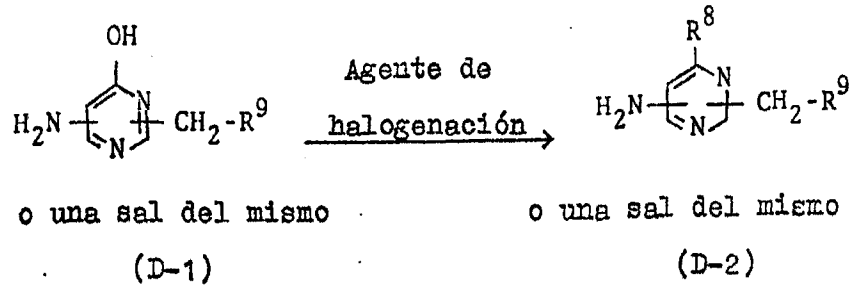
(C-1)

o una sal del mismo

(C-2)

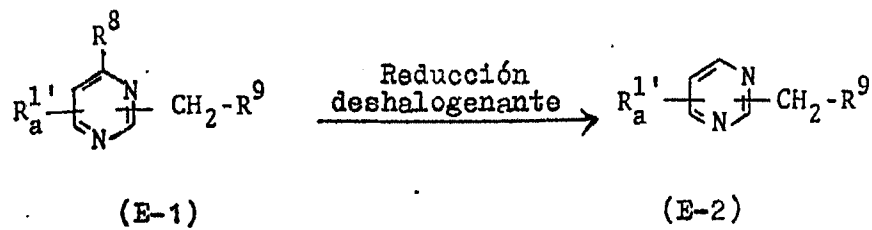
30

1

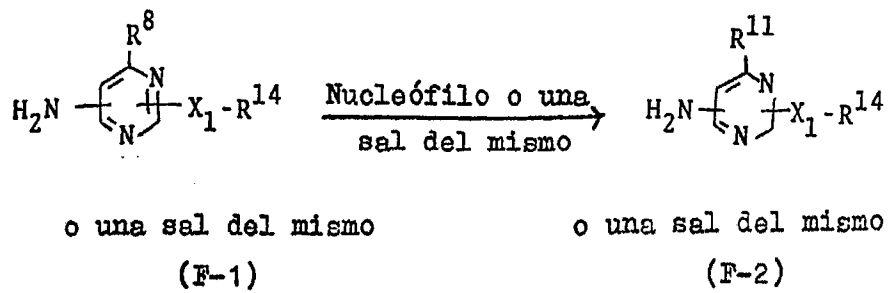
Procedimiento D:

5

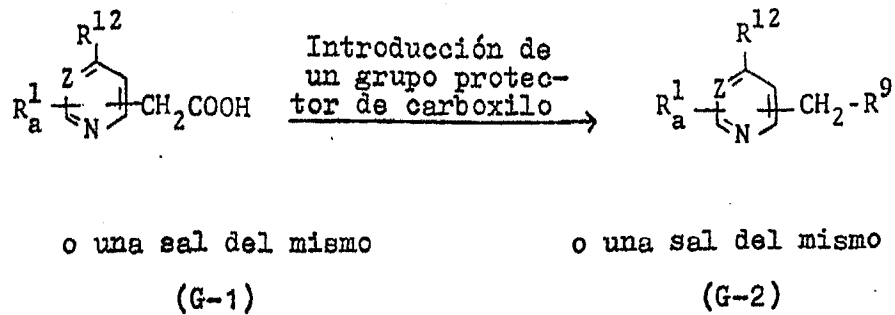
10

Procedimiento E:

15

Procedimiento F:

20

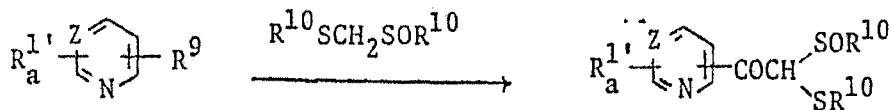
Procedimiento G:

25

30

1

Procedimiento H:

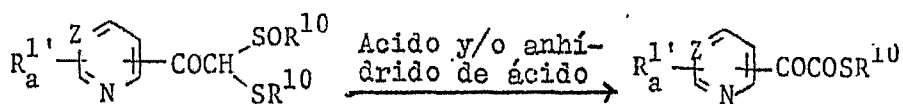


5

(H-1)

(H-2)

Procedimiento I:

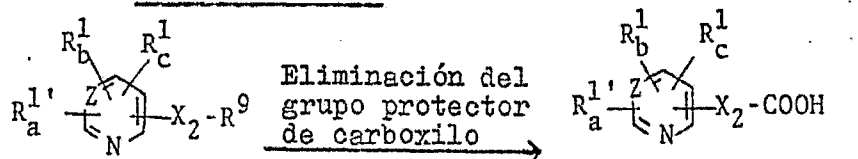


10

(H-2)

(I-1)

Procedimiento J:



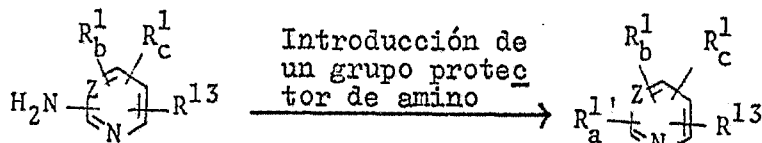
15

(J-1)

o una sal del mismo

(J-2)

Procedimiento K:

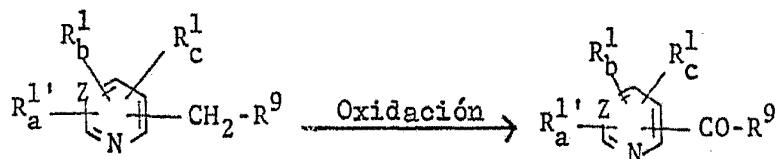


20

(K-1)

(K-2)

Procedimiento L:



25

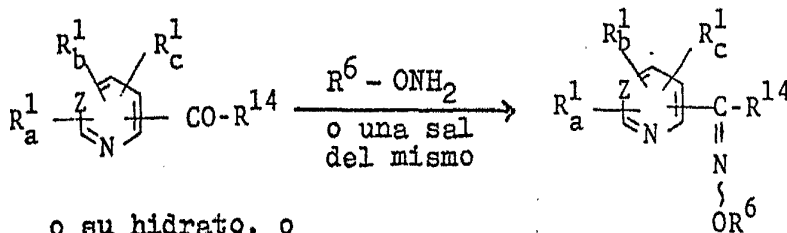
(L-1)

(L-2)

30

1

Procedimiento M:



5

o su hidrato, o

una sal del mismo

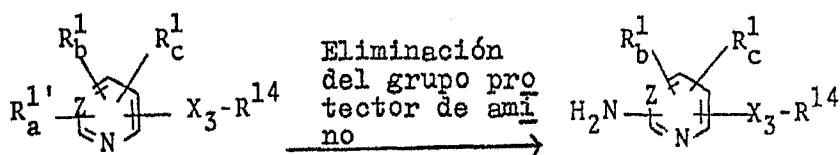
(M-1)

o una sal del mismo

(M-2)

10

Procedimiento N:



15

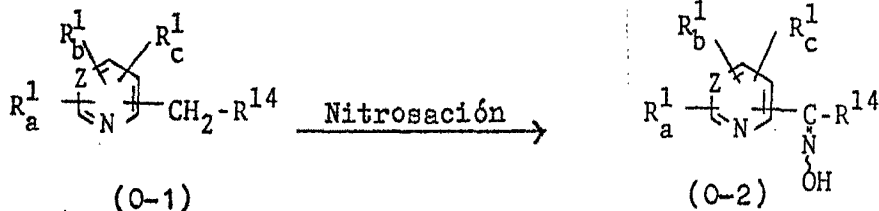
o una sal del mismo

(N-1)

o una sal del mismo

(N-2)

Procedimiento O:

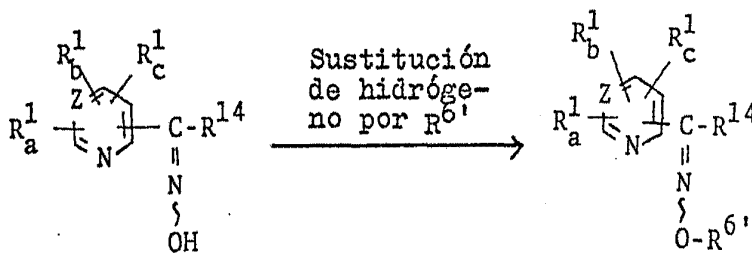


20

(O-1)

(O-2)

Procedimiento P:



25

o una sal del mismo

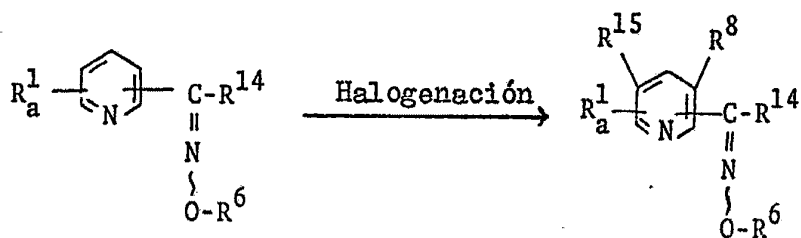
(P-1)

o una sal del mismo

(P-2)

30

Procedimiento Q:



o una sal del mismo
(Q-1)

o una sal del mismo
(Q-2)

10 donde R_a^1 , R_b^1 , R_c^1 , 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),

R^8 es halógeno,

15 R^9 es un grupo carboxi protegido,

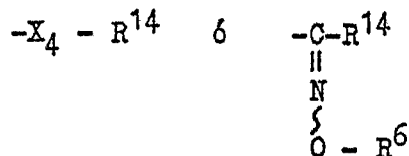
R^{10} es alcoholo inferior,

R^{11} es alcoxi inferior o ariltio,

R^{12} es hidrógeno o alcoholo inferior,

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

20 de la fórmula



25 en las que X_4 es alcoholeno inferior,

R^6 es como se define arriba, y

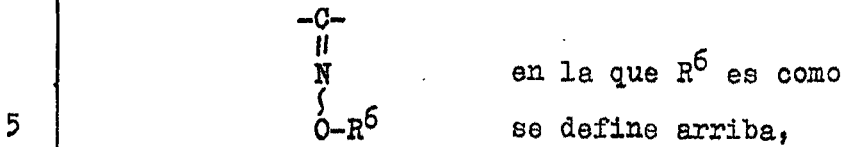
R^{14} es como se define abajo,

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

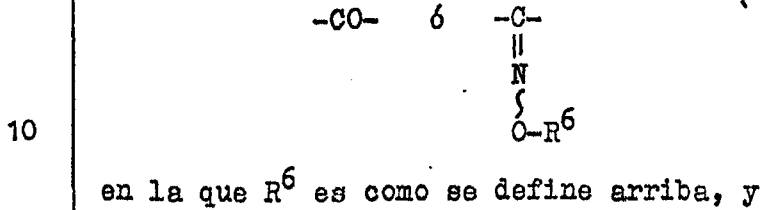
R^{15} es hidrógeno o halógeno,

30

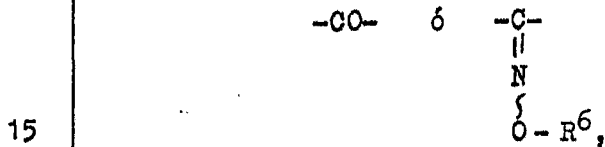
1 X₁ es alcoholeno inferior o un grupo de la fórmula
la:



X₂ es alcoholeno inferior, o un grupo de la fórmula:



X₃ es un grupo de la fórmula:



en la que R⁶ 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
30 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 puedenser 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) c
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,
pivalóilo, 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-
20 rior-alcoxicarbonilo inferior (p.ej. 1-ciclopropiletoxicar-
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, fenetiloxicarbonilo, etc.); arenosulfonilo (p.
ej., bencenosulfonilo, tosilo, etc.); y aroílo (p.ej., ben-
30 zoílo, toluoílo, naftoílo, ftaloílo, 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., tencóilo, furoílo, nicotinoílo, isonicotinoílo, pirrolcarbonilo, pirrolidincarbonilo, tetrahidropirancarbonilo, etc.); heterocíclico-alcoxicarbonilo inferior (p.ej. 2-piridilmetoxicarbonilo, etc.).

5
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, toliilo, etc.), o análogos.

25
30 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, pivaloilo, etc.), mono(o di o tri)haloalcanoilo 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.).

10 "Alcoholo inferior" adecuado puede incluir un
resto de hidrocarburo alifático saturado recto o ramifica-
do tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butirilo,
isobutirilo, terc.butirilo, 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, butirilo, isobutirilo, terc.butirilo, 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 alqueno inferior (p.ej., vinilo, 1-propeno, 1-propeno,
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-hexeno, etc.);

alquino 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, toliilo, xililo, cumenilo,

1 - naftilo, etc.);

aralcohilo inferior tal como fenilalcohilo inferior (p.ej., bencilo, fenetilo, fenilprópilo, 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.

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

20 "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-

- 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, indolizininilo, 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.);
- 30 etc.;

- 1 un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (p.ej., tiazolidinilo, etc.);
- 5 un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (p.ej., benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares; donde dicho grupo heterocíclico puede tener 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre alcoholo inferior o cicloalcoholo inferior (p.ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, etc.); alqueno 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., aminometilo, 2-aminoetilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 6-aminohexilo, etc.); un grupo aminoalcoholo inferior protegido tal como alcoxicarbonil-amino inferior-alcoholo inferior (p.ej. terc.butoxicarbonilaminometilo, etc.); carboxialcoholo inferior (p.ej., carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, 5-carboxipentilo, 6-carboxihexilo, etc.); sulfoalcoholo inferior (p.ej., sulfometilo, 2-sulfoetilo, 2-sulfopropilo, 3-sulfopropilo, 4-sulfobutilo, 5-sulfopentilo, 6-sulfohexilo, etc.); fenilo que puede tener 1 a 3 átomos de halógeno (p.ej. fenilo, 2 ó 3 ó 4-clorofenilo, 2 ó 3 ó 4-bromofenilo, etc.); y alcoholamino inferior-alcoholo inferior (p.ej., N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N-metil-N-etilamino)etilo, 3-(N-metilamino)propilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, 3-(N,N-dietilamino)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-promofenilo, etc.);

tetrazolilo (p.ej., 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo) que puede tener un sustituyente seleccionado de entre
20 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.).

Resto "heterocíclico" en los términos "heterocíclicotiométilo que tiene un grupo aminoalcoholo inferior
30 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 alcoxicarbonilamino inferior-alcohiltiadiazoli-
lo inferior y aminoalcohilo inferior-tiadiazolilo como se
5 ha mencionado anteriormente, respectivamente.

"Alcohileno 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 alcohilés-
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-
20 co, etc.);

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

éster de alcoxialcohilo 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-
tiometílico, éster etiltiometílico, éster etiltioetílico,
éster isopropiltiometílico, 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 tolílico, 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-
hilito 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:
30 HR^7 " en el símbolo Y puede incluir halógeno (p.ej., cloro,
bromo, etc.), azido, aciloxi tal como alcanoiloxi inferior
(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 heterocíclico
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)-piridina,
N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida, 1-hidroxi-benzotriazol,
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'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, etc.), un compuesto de cetenimina (p.ej., N,N'-carbonilbis(2-metilimidazol), pentametilen-cetena-N-ciclohexilimina, difenilcetena-N-ciclohexilimina, etc.); un compuesto de éter olefínico o acetilénico (p.ej., etoxiacetileno), éster β -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

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
de ácido trifluoroacético, la reacción puede llevarse a
10 cabo preferiblemente en presencia de anisól.

La hidrólisis básica se aplica preferiblemente
para eliminar el grupo protector tal como haloalcancilo
(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-undeceno, o análogos. La hidrólisis básica
5 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 ftaloílo.

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-piridilmetoxycarbonilo, 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:

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 .

5 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

1 pueden prepararse por reacción del compuesto (I_g) 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_g) 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, 15 carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, trialcóhilamina 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.

5 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.

25

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

Procedimiento E:

30

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-

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 alcanol 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-
cohol 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:

10 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.

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

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

Procedimiento P:

25 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^{6'}.

30 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°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).
- 30

- 1 - Nº 13 Acido 7- γ -2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargiloxiimi
noacetamido γ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sín).
- 5 Nº 14 Acido 7- γ -2-(6-aminopiridin-2-il)-2-etoxiliminoaceta
mido γ -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sín).

Resultados del Ensayo

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

Microorganismos	Proteus	Pseudomonas
Compuesto Nº	vulgaris IAM 1025	aeruginosa NCTC-10490
10		
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
20		
6	\leq 0,025	\leq 1,56
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
30		
13	0,05	\leq 1,56
20118		
14	0,05	< 1,56

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-
mamidopiridin-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. ν Nujol : 3280, 1785, 1728, 1673, 1454, 1053 cm^{-1}
máx

RMN δ ppm (SODM- d_6) : 3,62, 3,76 (2H, AB-c, J=18Hz),
3,90 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,24,
30 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-[2-(6-Formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoace-
 tamido]-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 sustan-
cialmente de la misma manera que los del Ejemplo 1 -(1) y
(2).

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

I.R. \int Nujol : 3270, 1780, 1670, 1455, 1370, 1252,
máx. 1052 cm⁻¹

10

R.M.N. \int ppm (SODM-d₆) : 3,65, 3,78 (2H, AB-c, J=18Hz),
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),
15 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-meto-
xiiminoacetamido \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. \int Nujol : 3280, 1785, 1720-1660 (ancho), 1457, 1255,
máx. 1162, 1052 cm⁻¹

25

R.M.N. \int ppm (SODM-d₆) : 1,40 (9H, s), 3,63, 3,78 (2H,
AB-c, J=18Hz), 3,98 (3H, s),
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,

30

20118

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. \int Nujol máx. : 3250, 1780, 1725, 1665, 1240, 1053 cm^{-1}

10 R.M.N. \int ppm (SODM-d₆) : 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=8Hz), 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).

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

25 R.M.N. \int ppm (SODM-d₆) : 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-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiimi-
noacetamido]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitroben-
cilo.

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

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 3,7 (2H, s ancho), 3,84 (3H, s),
3,99 (3H, s), 5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,36 (2H, s), 5,77 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$,
10 8Hz), 6,9 (1H, m), 7,52 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 7,67 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,8
(1H, m), 8,22 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
9,3 (1H, m), 9,52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
10,7 (1H, m)

15 (8) 7-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiimi-
noacetamido]-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.) Nujol : 3230, 1780, 1725, 1680 cm^{-1}
máx

R.M.N. δ ppm (acetona- d_6): 3,59 (3H, s), 3,63, 3,73 (2H,
AB-c, $J=18\text{Hz}$), 3,83 (3H, s),
3,96 (3H, s), 4,23, 4,43 (2H,
AB-c, $J=13\text{Hz}$), 5,10 (1H, s),
25 6,86 (1H, s), 7,16-7,80 (13H, m)

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

30 I.R.) Nujol : 3380-3070, 1790, 1735, 1670 cm^{-1}
máx.

1 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆) : 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- \sphericalangle 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-me-
 toxiiminoacetamido \sphericalangle -3-metil-3-cefem-4-carboxílico (isóme-
 ro sin), p.f. 225 a 225,5°C (descomposición).

10 I.R. ν Nujol : 3400, 3250, 3220, 1773, 1730, 1680-1650,
 máx. 1560, 1260, 1160, 1050 cm⁻¹

R.M.N. δ ppm (SODM-d₆) : 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- \sphericalangle 2-(6-trifluoroacetamidopiridin-2-
 -il)-2-metoxiiminoacetamido \sphericalangle cefalosporánico (isómero sin),
 p.f. 151 a 155°C.

20 I.R. ν Nujol : ~ 3260, 1775, 1730, 1690-1670, 1380, 1160,
 máx. 1040 cm⁻¹

R.M.N. δ ppm (SODM-d₆) : 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- \sphericalangle 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-me-
 toxiiminoacetamido \sphericalangle -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carbo-

30

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

I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3200, 1790, 1700, 1665 \text{ cm}^{-1}$

5 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 3,60, 3,42 (2H, AB-c, J=18Hz),
3,98 (3H, s), 4,64, 4,92 (2H, AB-c,
J=12Hz), 5,20 (1H, d, J=4Hz), 5,90
(1H, dd, J=4Hz, 9Hz), 6,50 (2H, s),
6,8-8,0 (3H, s), 9,58 (1H, d, J=9Hz)

10 (13) Acido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-(2-formamidopirimidin-4-il)-2-
-metoxiiminoacetamido $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico, p.f. 138 a 155°C (descomposición).

I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3300, 1787, 1565, 1408, 1043 \text{ cm}^{-1}$

15 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 3,63, 3,76 (2H, AB-c, J=13Hz),
3,92 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,24,
4,35 (2H, AB-c, J=12Hz), 5,16 (1H,
d, J=5Hz), 5,86 (1H, dd, J=5Hz,
9Hz), 7,47 (1H, d, J=6Hz), 8,63
(1H, d, J=6Hz), 9,37 (1H, d,
20 J=10Hz), 9,60 (1H, d, J=9Hz),
11,00 (1H, d, J=10Hz)

25 (14) Acido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-eto
xiiminoacetamido $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 150 a 155°C (des-
composición).

I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3200, 1780, 1700, 1660 \text{ cm}^{-1}$

30 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 1,30 (3H, t, J=7Hz), 3,65, 3,80
(2H, AB-c, J=16Hz), 3,95 (3H, s),
4,25 (2H, c, J=7Hz), 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 (15) Se añadió una solución de cloruro de piva-
loílo (1,07 g) en cloruro de metileno (3 ml) a una solu-
ción 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 mis-
10 ma 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-diaza-
bicyclo(5,4,0)undeceno-5 (1,35 g) en cloruro de metileno
(60 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 10 mi-
15 nutos. Se añadió a la solución la solución A anterior en-
tre -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
20 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 suficien-
temente. Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó
con agua y se concentró a presión reducida para dar ácido
25 7-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-acetamido]-3-(1-metil-1H-
-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,2 g).

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

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

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- \square 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. ν Nujol : 3240, 1780, 1700, 1660 cm^{-1}
máx

R.M.N. δ 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- \sphericalangle 2-(6-formamidopiri-
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 ajustó
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- \sphericalangle 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 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
 (1H, d, J=8Hz), 6,93 (1H, d,
 10 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
 (2,3 g) en ácido clorhídrico metanólico (12 ml, que conte-
 15 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
 lavaron con agua y se secaron para dar el mismo compuesto
 30 objetivo (0,36 g). Rendimiento total, 1,48 g.

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

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

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

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

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

(4) Acido 7- $\left[2-(6\text{-aminopiridin-2-il})-2\text{-metoxi-}\right.$
 $\left.\text{iminoacetamido}\right]$ -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. γ Nujol : 3380, 3220, 1780, 1670, 1620, 1050 cm^{-1}
 máx

1 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆ + D₂O): 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. ν Nujol máx : 3600-3080, 1763, 1698, 1663 cm⁻¹

15 R.M.N. δ ppm (D₂O + 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-metoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo amarillo, p.f. 170 a 220°C (descomposición).

25 I.R. ν Nujol máx : 3300-3100, 1780, 1710, 1660, 1610, 1540, 1370 cm⁻¹

30 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 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-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-
 iminoacetamido]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 175
 a 182°C (descomposición).

I.R. ν Nujol : 3300, 1775, 1700-1650, 1045 cm^{-1}
 máx

10 R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 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-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-
 iminoacetamido]-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. ν Nujol : 3300, 1780, 1700, 1680 cm^{-1}
 máx

25 R.M.N. δ ppm (D_2O + $NaHCO_3$): 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-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-
 iminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero
 sin), p.f. 199 a 205°C (descomposición).

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

1

1258, 1050 cm^{-1}

R.M.N. δ 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,
 5 $J=9\text{Hz}$, 5Hz), 6,62 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
 6,78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,27 (1H,
 d, $J=9\text{Hz}$), 8,00 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$,
 9Hz), 10,00 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

10

(10) Clorhidrato del ácido 7- \square 2-(6-aminopiri-
 din-2-il)-2-metoxiiminoacetamido \square -3-metil-3-cefem-4-car-
 boxílico (isómero sin), p.f. 195 a 198°C (descomposición).

I.R. ν Nujol : 3100, 1780, 1682, 1668, 1260, 1050 cm^{-1}
 máx

15

R.M.N. δ 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,
 $J=4,5\text{Hz}$, 8Hz), 6,80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 7,20 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,98 (1H,
 dd, $J=8\text{Hz}$, 9Hz), 9,95 (1H, d,
 20 $J=8\text{Hz}$), 6-9,3 (2H, m)

20

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

25

I.R. ν Nujol : 3300, 1760, 1680 cm^{-1}
 máx

R.M.N. δ 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, $J=4\text{Hz}$, 9Hz),
 30 6,48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,93 (1H, d,

30

20118

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

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

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

10 R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 3,60, 3,44 (2H, AB-c, J=17Hz),
3,88 (3H, s), 4,62, 4,88 (2H,
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-[2-(2-aminopirimidin-4-il)-2-meto-
ximinoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico, p.f. 181 a 182,5°C (descomposición).

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

25 R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 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
(1H, d, J=5Hz), 8,27 (1H, d,
J=5Hz), 9,50 (1H, d, J=8Hz)

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

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

10 (15) Se añadió ácido 7- \int 2-(6-trifluoroacetamido
 dopiridin-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
 20 adsorción macroporosa no iónico "Diaion HP-20" (marca co
 mercial: fabricada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd.)
 y se eluyó con alcohol isopropílico al 10%. El producto
 eluido se liofilizó para dar ácido 7- \int 2-(6-aminopiridin-
 -2-il)-2-metoxiiminoacetamido \int cefalosporánico (isómero
 sin) (130 mg), polvo amarillo pálido, p.f. 155 a 161°C (des
 25 composición).

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

R.M.N. \int 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- \int 2-(6-formamidopiridin-
 -2-il)-2-metoxiiminoacetamido \int -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- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-
 iminoacetamido \int -3-(5-aminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tic-
 25 metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,48 g), p.f.
 248 a 251°C (descomposición).

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

30 R.M.N. \int 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-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-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-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (300 mg), p.f. 202 a 204°C (descomposición).

15

20

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

25

R.M.N. δ ppm (SODM-d₆ + D₂O): 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-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de

1 4-nitrobencilo (isómero sin) (1,43 g), paladio al 10% sobre
 bre carbono (0,8 g), metanol (30 ml) y tetrahidrofurano
 (60 ml) se sometió a reducción catalítica a la temperatura
 ambiente a la presión ordinaria durante 4 horas. Después de
 5 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-
 dido entre 1 y 2. Se extrajo la capa acuosa con acetato de
 10 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- \sphericalangle 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoace-
 tamido 7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (680
 mg), polvo de color amarillo pardusco, p.f. 200 a 204°C
 (descomposición).

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

R.M.N. δ ppm (SODM- 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- \sphericalangle 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-meto-

1 -ximinoacetamido 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⁻¹

5

R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 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⁻¹

20

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

I.R.) Nujol : 3300, 1785, 1730, 1670 cm⁻¹
máx

25

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

I.R.) Nujol : 3400, 3230, 1780, 1670, 1622, 1590, 1550,
máx
1050 cm⁻¹

30

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

20118

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

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

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

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

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

I.R.) Nujol : 3600-3080, 1763, 1698, 1633 cm^{-1}
) máx

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

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

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

I.R.) Nujol : 3300, 1775, 1700-1650, 1045 cm^{-1}
) máx

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

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

30 (13) Acido 7- \int 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 cm^{-1}

5

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

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

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

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

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

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

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

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

(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).

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

20118

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

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

5

(20) Acido 7- \int 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxi-
iminoacetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-
-cefem-4-carboxílico (una mezcla de isómeros sin y anti).

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

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

15

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

(22) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargi-
loximinoacetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20

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

(23) Clorhidrato del ácido 7- \int 2-(2-amino-6-cloro-
pirimidin-4-il)-2-metoximinoacetamido \int -3-(1-metil-1H-te-
trazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

25

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

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

30

1 I.R. γ Nujol : 3400, 3230, 1778, 1650, 1600, 1380,
máx
1050 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. γ Nujol : 3400, 3250, 1780, 1670, 1625, 1590,
máx
1550 cm^{-1}

10 (26) 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. γ Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670, 1620 cm^{-1}
máx

15 (27) 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. γ Nujol : 3370, 3220, 1780, 1670, 1620 cm^{-1}
máx

20 (28) 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. γ Nujol : 3200, 1775, 1670, 1600, 1560 cm^{-1}
máx

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

I.R. γ Nujol : 3350, 3150, 1795, 1730, 1670 cm^{-1}
máx

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

1 I.R.) Nujol : 3340, 3150, 1780, 1735, 1670 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 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 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 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 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 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 cm^{-1}
 máx
 (37) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido- \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 5 I.R.) Nujol : 3400, 1780, 1690 cm^{-1}
 máx
 (38) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido- \int -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 10 I.R.) Nujol : 3200, 1760, 1690, 1670 cm^{-1}
 máx
 (39) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metoxiiminoacetamido- \int -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 cm^{-1}
 (40) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metoxiiminoacetamido- \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti).
- 20 I.R.) Nujol : 3350, 3200, 1780, 1680, 1630, 1520 cm^{-1}
 máx
 (41) Clorhidrato del ácido 7- \int 2-(6-amino-3-cloropiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido- \int -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 cm^{-1}
 (42) Acido 7- \int 2-(6-amino-3,5-dicloropiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido- \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-
- 30

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

I.R. ν Nujol : 3300, 1785, 1730, 1660, 1545, 1330, 1235,
 máx
 1045 cm^{-1}

5 (43) Acido 7-[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).

10 (44) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 151-167°C (descomposición).

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

Ejemplo 5

(1) Una solución de ácido 7-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-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-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-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. ν Nujol : 3300, 1782, 1337, 1670 (ancho), 1577,
 máx

1
 1247, 1053 cm^{-1}
 R.M.N. δ ppm (SODM- 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, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 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-
 10 cho, $J=8\text{Hz}$), 10,5 - 10,8 (1H, m).

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

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

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

(3) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoximi-
 20 noacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-
 -carboxílico (isómero sin).

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

(4) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoximi-
 25 noacetamido]-3-(5-aminometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiome-
 til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

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

1 (5) 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).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 I.R. \int Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670 cm^{-1}
máx
20118

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

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

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

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

(13) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargiloxiiminoacetamido \int -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 cm^{-1}

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

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

(15) Acido 7- \int 2-(4-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido \int -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 cm^{-1}

(16) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propoxiiminoacetamido \int -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 cm^{-1}

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

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

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

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

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

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

20 (20) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-butoxi-
iminoacetamido \int -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 cm^{-1}

25

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

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

30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 (27) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-
xiiminoacetamido]-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-dimetilformamida (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 añadió a esta mezcla ácido 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético (1,9 g) con enfriamiento entre -20 y -15°C
10 con agitación, y se continuó la agitación a la misma temperatura 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 solución activada anterior de ácido 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético con enfriamiento a -20°C y con agitación, y se continuó la agitación a la misma temperatura durante 1 hora y a la temperatura ambiente durante 1 hora más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida 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
20 a la misma una cantidad adecuada de acetato de etilo. La mezcla se ajustó a pH de 1 a 2 con ácido clorhídrico diluido y luego se salificó. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se evaporó a
25 sequedad a presión reducida. La sustancia resultante, de
30

1 -naturaleza espumosa, se pulverizó en éter etílico, se reco-
 2 gió por filtración y se secó después para dar ácido 7- \sphericalangle 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-
 10 to. Los precipitados se recogieron por filtración para dar
 un polvo amarillento pálido purificado de ácido 7- \sphericalangle 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. \sphericalangle Nujol : 3300, 1785, 1650-1730, 1570, 1240, 1175,
 máx
 1040, 720 cm^{-1}

R.M.N. \int ppm (SODM- d_5): 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

1 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.

10 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.

15 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 20 extractos se reunieron, se secaron y se evaporaron luego a 25 sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó en agua, se recogió por filtración y se secó luego para dar ácido 7- \int 2-aliloxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (1,81 g), p.f. 132-135°C (descompo- 30

1 -sición).

I.R. ν Nujol : 3300, 1785, 1670, 1580, 1545 cm^{-1}
máx

5 R.M.N. δ 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)

Se añadió a cloruro de fosforilo (1,61 g) N,N-
-dimetilformamida (8 ml) y la mezcla se agitó a 40°C duran-
te 30 minutos. Se añadió a esta mezcla una solución de áci-
15 do 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 agi-
tación 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 me-
tileno (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 obteni-
da de N,N-dimetilformamida, con enfriamiento a -15°C y con
agitación, y se continuó la agitación a la misma temperatu-
ra durante 1 hora. Después de ello, la mezcla de reacción
se vertió en una solución acuosa (30 ml) de bicarbonato de
30 sodio (4,0 g), y se separó la capa acuosa. La solución de
cloruro de metileno restante se extrajo con una solución

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-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-pro-
 pargiloxiiminoacetamido]-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 cm^{-1}
 máx

R.M.N. \int ppm (acetona- d_6 y D_2O): 3,07 (1H, t, $J=2\text{Hz}$),
 3,83 (2H, s), 4,00 (3H, s), 4,43
 15 (2H, s), 4,87 (2H, d, $J=2\text{Hz}$),
 5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,07 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 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-[2-(2-formamidopiridin-4-il)-2-meto-
 xiiminoacetamido]-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 cm^{-1}
 máx

R.M.N. \int ppm (SODM- d_6): 3,73 (2H, s ancho), 3,97 (3H, s),
 4,03 (3H, s), 4,40 (2H, s ancho),
 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,90 (1H, d,d,
 30 $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,13-8,53 (3H, m),

1

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

5

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

I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3300, 1780, 1690, 1590, 1520, 1380, \\ 1040 \text{ cm}^{-1}$

10

R.M.N. \int ppm (SODM-d₆): 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-[2-(6-cloro-2-formamidopirimidin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (mezcla de sin y anti).

I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3200-3300, 1780, 1700, 1680, 1550, 1380, \\ 1040 \text{ cm}^{-1}$

20

R.M.N. \int ppm (SODM-d₆): 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-iltione-
 til)-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⁻¹

15 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 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⁻¹

25 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 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-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 183-186°C (descomposición).

5 I.R. ν Nujol : 3350, 3300, 1790, 1730, 1670 cm^{-1}
máx

R.M.N. δ ppm (SODM- 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. ν Nujol : 3300, 1785, 1680, 1580, 1550 cm^{-1}
máx

R.M.N. δ ppm (acetona- d_6 y D_2O): 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. ν Nujol : 3300, 1785, 1680, 1580, 1540 cm^{-1}
máx

R.M.N. δ ppm (acetona- d_6 y D_2O): 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-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-propoxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 145-150°C (descomposición).

I.R. ν Nujol : 3300, 1790, 1680 cm^{-1}
máx

10

R.M.N. δ ppm (SODM- 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-[2-isopropoxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 160-163°C.

I.R. ν Nujol : 3300, 1790, 1735, 1670 cm^{-1}
máx

20

R.M.N. δ ppm (SODM- 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-[2-butoxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 153-155°C (descomposición).

I.R. ν Nujol : 3300, 1785, 1670, 1580, 1550 cm^{-1}
máx

30

R.M.N. δ ppm (acetona- d_6 y D_2O): 0,80-1,07 (3H, m),

1
5
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)

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

10 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3500, 3300, 1785, 1680, 1580, 1550 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. \int ppm (SODM-d₅): 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
20 (14) Acido 7- \square 2-butoxiimino-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido \square -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 155-160°C (descomposición).

I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3300, 1790, 1680 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. \int ppm (SODM-d₅): 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
30 (15) Acido 7- \square 2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-isobutoxiiminoacetamido \square -2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 152-154°C (descomposición).

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

(16) Acido 7- \int 2-aliloxiimino-2-(6-formamidopiri-
 10 din-2-11)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 cm^{-1}
 máx
 R.M.N. \int ppm (SODM- d_6): 1,45 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3,85 (1H, m),
 4,70 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,20 (1H, d,
 15 $J=4\text{Hz}$), 5,20-5,50 (2H, m), 5,20-
 -6,20 (1H, m), 6,00 (1H, d,d,
 $J=4\text{Hz}$, 8Hz), 6,60 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
 6,80-8,20 (3H, m)

(17) Acido 7- \int 2-(6-formamidopiridin-2-11)-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 cm^{-1}
 máx
 R.M.N. \int ppm (SODM- d_6): 1,45 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3,50 (1H, t,
 25 $J=2\text{Hz}$), 3,80 (1H, m), 4,85 (2H,
 d, $J=2\text{Hz}$), 5,15 (1H, d, $J=4\text{Hz}$),
 6,00 (1H, d,d, $J=4\text{Hz}$, 8Hz), 6,58
 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 6,80-8,20 (3H, m).

(18) Acido 7- \int 2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)-2-
 30 -(6-formamidopiridin-2-11)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 : 3300, 1790, 1690 cm^{-1}
máx

5 R.M.N. \int ppm (SODM- d_6): 3,70 (2H, s ancho), 3,93 (3H, s),
4,32 (2H, s ancho), 4,70, 4,95 (2H,
ABc, J=9Hz), 5,15 (1H, d, J=4Hz),
5,88 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 7,00-
-8,00 (3H, m), 9,33 (1H, m), 9,67
10 (1H, d, J=8Hz), 10,60 (1H, m)

(19) Acido 7-[2-(6-formamidopiridin-2-il)-2-fe-
noxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isóme-
ro sin), p.f. 150-155°C (descomposición).

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

R.M.N. \int ppm (SODM- d_6): 1,50 (3H, d, J=7Hz), 3,90 (1H, m),
5,25 (1H, d, J=4Hz), 6,10 (1H, d,d,
J=4Hz, 8Hz), 6,60 (1H, d, J=6Hz),
7,0-8,2 (8H, m), 9,86 (1H, d,
20 J=8Hz), 10,73 (1H, d, J=8Hz)

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

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

R.M.N. \int ppm (SODM- d_6): 3,75 (2H, s ancho), 3,98 (6H, s),
4,35 (2H, s ancho), 5,22 (1H, d,
J=5Hz), 5,87 (1H, d,d, J=5Hz, 8Hz),
7,8-8,5 (3H, m), 9,83 (1H, d, J=8Hz),
30 10,87 (1H, d, J=7Hz)

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. ν Nujol : 3300, 1780, 1680-1710, 1600, 1240,
 máx
 1050 cm^{-1}

R.M.N. δ 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 una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se separó la
 25
 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 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
 5 columna con agua, se llevó a cabo la elución con metanol acuoso al 5-10% (100 ml), metanol acuoso al 20% (150 ml) y metanol acuoso al 20 a 30% (150 ml) por este orden, y las
 10 fracciones que contenían el compuesto deseado se recogieron y evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo resultante se liofilizó para dar ácido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (110 mg),
 15 p.f. 155 a 158°C.

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

20 R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 3,65 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,32
 (2H, s ancho), 5,11 (1H, d, J=5Hz),
 5,80 (1H, d,d, J=5Hz, 8Hz), 6,44
 (1H, d, J=6Hz), 7,04 (2H, s ancho),
 8,10 (1H, d, J=6Hz), 9,43 (1H, d,
 25 J=8Hz)

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

(2) Acido 7-[2-alloxiimino-2-(6-aminopiridin-2-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 149-151°C (descompo-
 30

1 - sición).

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

(4) 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).

10 (5) Acido 7- \int 2-(4-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido \int -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- \int 2-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 170-180°C.

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

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

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

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

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

(13) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isopropoxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 185-188°C (descomposición).

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

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

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

(17) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isobutoxiiminoacetamido]-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).

30 (19) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargiloxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero 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, méx
1250, 1060, 1040, 895, 830, 720 cm^{-1}

R.M.N. \int ppm (SODM- d_6): 3,73 (2H, s ancho), 3,95 (3H, s),
4,28, 4,65 (2H, ABc, J=13Hz),
25 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.) Nujol : 3380, 3220, 1780, 1620-1690, 1585, 1250,
máx
1045, 840, 720 cm^{-1}

R.M.N. δ 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)

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

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

20 R.M.N. δ 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- \square 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-
iminoacetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-
fem-4-carboxílico (isómero sin).

30 I.R.) Nujol : 3360, 3220, 1780, 1670, 1620, 1585, 1544,
máx

1

1042 cm^{-1}

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

5

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

(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. $\nu_{\text{máx}}$ Nujol : 3400, 3230, 1780, 1670, 1622, 1590, 1550, 1050 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. $\nu_{\text{máx}}$ Nujol : 3500, 3400, 3230, 1770, 1670, 1620, 1040 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. $\nu_{\text{máx}}$ Nujol : 3380, 3220, 1780, 1670, 1620, 1050 cm^{-1}

(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. $\nu_{\text{máx}}$ Nujol : 3600-3080, 1763, 1698, 1663 cm^{-1}

(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 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 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)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 10 I.R.) Nujol : 3300, 1780, 1700, 1680 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 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 cm^{-1}
máx
(38) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroxii-
minoacetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-
fem-4-carboxílico (isómero sin).
- 25 I.R.) Nujol : 3300, 1760, 1680 cm^{-1}
máx
(39) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-
iminoacetamido \int -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin).
- 30

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

(40) Acido 7- \int 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido \int -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 cm^{-1}

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

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

(42) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido \int cefalosporánico (isómero sin).

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

Ejemplo 10

20 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,36 ml) a una solución de ácido 7- \int 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido \int -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.

25 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, 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. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3380, 3220, 1780, 1620-1700, 1240,$
 1040 cm^{-1}

R.M.N. \int ppm (SODM- 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- $\left[2\text{-alilo-}\right]$
 xiimino-2-(6-aminopiridin-2-il)acetamido- $\left[3\text{-}(1\text{-metil-}1\text{H-}\right]$
 15 -tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
 (1,13 g), p.f. 149-151°C (descomposición).

I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3380, 3310, 1780, 1670, 1620 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. \int ppm (SODM-d₆): 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

30 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,43 ml)
 a una solución de ácido 7- $\left[2\text{-}(6\text{-formamidopiridin-}2\text{-il})\text{-}2\text{-}\right]$
 20118

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 (de composición).

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

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

1 (12 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente
durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a seque-
dad a presión reducida para dar un residuo espumoso, que
se pulverizó con éter etílico. Este polvo (1,1 g) se di-
5 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-[2-(2-amino-6-cloropirimidin-4-
-11)-2-metoxiiminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-11-
10 tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (0,95 g).

I.R. ν Nujol : 3100-3300, 1785, 1660, 1390, 1050 cm^{-1}
máx

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 3,75 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4.00
(3H, s), 4,24, 4,40 (2H, ABc,
15 J=14Hz), 5,18 (1H, d, J=4,5Hz),
5,79 (1H, d,d, J=4,5Hz, 8,OHZ),
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-[2-(4-aminopiridin-2-11)-2-metoxi-
iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-11tiometil)-3-
25 -cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 163-167°C (descom-
posición).

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

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6 y D_2O): 3,64 (2H, m), 3,97 (6H, s),

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

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

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 0,9 (3H, t, J=8Hz), 1,67 (2H, m), 3,7 (2H, s ancho), 3,93 (3H, s), 15 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- \square 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isopropoxiiminoacetamido \square -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 149-151°C (descomposición).

25 I.R. \int Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670, 1620 cm^{-1} máx

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 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- \square 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-isobutoxiiminoacetamido \square -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 cm^{-1}
máx

10 R.M.N. \int ppm (SODM- 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- \square 2-(2-aminopiridin-4-il)-2-metoxiiminoacetamido \square -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 cm^{-1}
máx

25 R.M.N. \int ppm (SODM- 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- \square 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. ν Nujol máx : 3350, 3150, 1795, 1730, 1670 cm^{-1}

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

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

I.R. ν Nujol máx : 3340, 3150, 1780, 1735, 1670 cm^{-1}

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

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

I.R. ν Nujol máx : 3350, 3150, 1795, 1735, 1670 cm^{-1}

1 R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 1,37 (6H, d, J=6Hz), 1,47 (3H, d,
 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,
 5 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) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-butoxi-
 iminoacetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-
 10 -cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 108-110°C (descom-
 posición).

I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3350, 3200, 1775, 1670, 1620, 1585,$
 1540 cm^{-1}

15 R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 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,
 J=5Hz), 5,78 (1H, d,d, J=5Hz, 9Hz),
 20 6,58 (1H, d, J=8Hz), 6,86 (1H, d,
 J=8Hz), 7,48 (1H, t, J=8Hz), 9,50
 (1H, d, J=9Hz)

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

I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3400, 3120, 1785, 1660 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 0,90 (3H, t, J=7Hz), 1,45 (3H, d,
 J=6Hz), 1,20-1,80 (4H, m), 3,85
 30 (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 cm^{-1}
 máx

R.M.N. \int ppm (SODM-d₆): 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)

(13) Acido 7- \int 2-aliloxiimino-2-(6-aminopiridin-
 20 -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 cm^{-1}
 máx

R.M.N. \int ppm (SODM-d₆): 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-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargiloxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 165-170°C (descomposición).

5

I.R. ν Nujol : 3350, 1780, 1670 cm^{-1}
 máx

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 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=3Hz), 6,70 (1H, d, J=8Hz), 7,68 (1H, t, J=8Hz), 9,77 (1H, d, J=8Hz)

10

15

(15) 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), p.f. 165-170°C (descomposición).

I.R. ν Nujol : 3400, 1780, 1690 cm^{-1}
 máx

20

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 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)

25

(16) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 145-147°C (descomposición).

30

I.R. ν Nujol : 3200, 1760, 1690, 1670 cm^{-1}
 máx

1 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 1,50 (3H, d, J=7Hz), 3,90 (1H, m),
5,23 (1H, d, J=4Hz), 6,05 (1H, d, d,
5 J=4Hz, 8Hz), 6,60 (1H, d, J=6Hz),
6,73 (1H, d, J=7,5Hz), 7,13 (1H,
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- \int 2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metoxi-
iminoacetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-
10 fem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 165-167°C (descompo-
sición).

I.R. \int Nujol : 3380, 3220, 1780, 1680, 1630, 1590,
máx 1550 cm⁻¹

15 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 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- \int 2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metoxi-
iminoacetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-ce-
25 fem-4-carboxílico (isómero anti), p.f. 153-155°C (descompo-
sición).

I.R. \int Nujol : 3350, 3200, 1780, 1680, 1630, 1520 cm⁻¹
máx

R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 3,73 (2H, s ancho), 3,97 (6H, s),
4,35 (2H, s ancho), 5,17 (1H, d,
30 J=5Hz), 5,72 (1H, d, d, J=5Hz, 8Hz),
20118

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

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

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

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

25 R.M.N. δ 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- \sphericalangle 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).

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

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

Ejemplo 14

(1) Una mezcla de N,N-dimetilformamida (12 ml) y
cloruro de fosforilo (1,84 g) se agitó durante 30 minutos
15 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-
tato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magne-
30

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)-
 5 acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-
 -carboxílico (isómero sin).

I.R. ν Nujol : 3250, 1780, 1660, 1570 cm^{-1}
 máx

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

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-
 -propoxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-
 20 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 170-175°C (des-
 composición).

I.R. ν Nujol : 3250, 3100, 1780, 1710, 1670, 1615,
 máx
 1580 cm^{-1}

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

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-[2-aliloxiimino-2-(4-formamidopirimidin-2-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 130-133°C (descomposición).

I.R. ν Nujol : 3250, 1780, 1720, 1660, 1570 cm^{-1}
máx

10 R.M.N. δ ppm (SODM- 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-[2-benciloxiimino-2-(4-formamidopirimidin-2-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 143-145°C (descomposición).

I.R. ν Nujol : 3300, 1785, 1720, 1670, 1575 cm^{-1}
máx

25 R.M.N. δ ppm (SODM- 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), 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),
30
20118

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. ν Nujol : 3300, 1785, 1700-1670, 1580, 1380, 1260, 815 cm^{-1}

10

R.M.N. δ 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. ν Nujol : 3310, 1788, 1718, 1673 cm^{-1}

20

R.M.N. δ 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. ν Nujol : 3300, 1788, 1720-1680 cm^{-1}

30

R.M.N. δ 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. ν Nujol : 3300, 1780, 1670, 1580 cm^{-1}
máx

10 R.M.N. δ 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. ν Nujol : 3250, 1780, 1710, 1680, 1570 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. ν Nujol : 3250, 1780, 1700, 1670, 1590 cm^{-1}
máx

30 R.M.N. δ 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

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).

5 (11) Una mezcla de N,N-dimetilformamida (14 ml)
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-dicloroacetoximino)-2-(6-formamidopiri-
ridin-2-il)acético (isómero sin) (5,3 g) a -20°C, y luego
10 la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a tempe-
ratura comprendida entre -15 y -10°C.

15 Por otra parte, una mezcla de ácido 7-amino-3-
- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ (1-hexil-1H-tetrazol-5-il)tiometil- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -3-cefem-4-carboxí-
lico (5,89 g) y trimetilsililacetamida (16 g) en cloruro
de metileno (150 ml) se calentó suavemente para obtener
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- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ 2-(6-formamidopiridin-2-
30 -il)-2-hidroximinoacetamido- $\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right]$ -3-(1-hexil-1H-tetrazol-5-il)-

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

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

5 R.M.N. δ ppm (SODM- 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- $\left[2-(6\text{-formamidopiridin-2-il})-2\text{-hidroximinoacetamido}\right]$ -3- $\left[1\text{-alil-1H-tetrazol-5-il}\right]$ ticme-
til 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 88-91°C
15 (descomposición).

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

20 R.M.N. δ ppm (SODM- 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-metoximinoacético 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 comprendi-
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

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

Por otra parte, una mezcla de ácido 7-amino-3-
-[(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil]-3-cefem-4-carboxí-
5 lico (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.

La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos
10 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 contenía un compuesto deseado se evaporó para separar el
20 metanol a presión reducida y se liofilizó después para dar ácido 7-[(2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido)-3-[(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil]-3-cefem-4-carboxí-
lico (isómero sin) (1,58 g), p.f. 151-156°C (descomposición).

25 I.R.) Nujol : 3370, 3220, 1780, 1680~1640 cm⁻¹
máx

R.M.N. ∫ ppm (SODM-d₆): 3,7 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,23,
4,48 (2H, ABq, 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),
30 8,10 (1H, d, J=7Hz), 9,45 (1H, d,

J=8Hz).

1
5
10
15
20

(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 durante 30 minutos a 3°C. Se añadió a la mezcla gota a gota una solución de N,N-dimetilformamida (3,0 ml) en cloruro de metileno (15 ml) y se agitó durante 40 minutos a 3°C. Una solución de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobenzilo (3,02 g) y trimetilsililacetamida (15 g) en cloruro de metileno (60 ml) se enfrió a -5°C y se añadió a la solución de ácido activado obtenida arriba. La mezcla se agitó 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 (200 ml). La solución se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se lavó con éter dietílico para dar 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobenzilo (isómero sin) (3,1 g) como un polvo, p.f. 125-131°C (descomposición).

I.R. $\nu_{\text{máx}}$ Nujol : 3500, 3400, 3250, 1790, 1720, 1690,
1640, 1525, 1040, 855, 740 cm^{-1} .

25

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

(15) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 175-181°C (descomposición).

30

I.R. $\nu_{\text{máx}}$ Nujol : 3400, 3300, 1780, 1665, 1635, 1590 cm^{-1} .

1 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 1,45 (3H, d, J=7Hz), 3,78 (1H, d, J=7Hz), 3,95 (3H, s), 5,10 (1H, d, J=4,5Hz), 5,93 (1H, d,d, J=4,5Hz, 8Hz), 6,45 (1H; d, J=7Hz), 6,57
5 (1H, d, J=6Hz), 7,05 (2H, s ancho), 8,10 (1H, d, J=6Hz), 9,41 (1H, d, J=8Hz).

(16) Acido 7- ζ -2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 169-175°C (descomposición).

10 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$: 3350, 3210, 1765, 1680-1630, 1580, 1375, 1040, 920, 720 cm⁻¹

15 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 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- ζ -2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-carbamoyloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 200-204°C (descomposición).

25 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$: 3370, 3200, 1775, 1710, 1670-1630, 1400, 1320, 1040, 985, 720 cm⁻¹.

30 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 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), 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 γ -3-acetiltiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 168-173°C (descomposición).

I.R. γ Nujol máx : 3400, 3240, 1780, 1680-1630 cm^{-1}

R.M.N. \int 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 γ -3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin), p.f. 100-108°C (descomposición).

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

R.M.N. \int 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- $\left[$ 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. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$: 3370, 3220, 1765, 1670-1600, 1400, 1090, 1040, 835, 728 cm^{-1} .

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

15 (21) Acido 7- $\left[$ 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).

I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$: 3400, 3280, 1780, 1680, 1630, 1575, 1530, 1380, 1040, 900, 800 cm^{-1} .

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

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

30 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$: 3350, 3250, 1780, 1660, 1585 cm^{-1}

1 (23) Acido 7- $\left[2-(4\text{-aminopirimidin-2-il})-2\text{-propoxiiminoacetamido}\right]$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3375, 3225, 1780, 1660, 1590, 1540 \text{ cm}^{-1}$

(24) Acido 7- $\left[2\text{-aliloxiimino-2-(4-aminopirimidin-2-il)acetamido}\right]$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3380, 3230, 1780, 1660, 1585, 1540 \text{ cm}^{-1}$

(25) Acido 7- $\left[2-(4\text{-aminopirimidin-2-il})-2\text{-benciloxiiminoacetamido}\right]$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3370, 3230, 1780, 1660, 1590, 1540 \text{ cm}^{-1}$

(26) Acido 7- $\left[2-(6\text{-aminopiridin-2-il})-2\text{-hidroxiiminoacetamido}\right]$ -3- $\left[1\text{-hexil-1H-tetrazol-5-il}\right]$ tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3200, 1780, 1670, 1620, 810, 725 \text{ cm}^{-1}$

(27) Acido 7- $\left[2-(6\text{-aminopiridin-2-il})-2\text{-hidroxiiminoacetamido}\right]$ -3- $\left[1\text{-alil-1H-tetrazol-5-il}\right]$ tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

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

(28) Acido 7- $\left[2-(6\text{-aminopiridin-2-il})-2\text{-metoxiiminoacetamido}\right]$ -3- $\left[1\text{-alil-1H-tetrazol-5-il}\right]$ tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3380, 3240, 1780, 1670, 1620 \text{ cm}^{-1}$

1 (29) 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).

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

10 (30) 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. \int Nujol : 3300, 3200, 2160, 1775, 1735, 1670, máx
1630, 1085, 1025 cm^{-1} .

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

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

20 (32) Acido 7- \square 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido \square -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 cm^{-1} .

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

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

30 (34) Acido 7- \square 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. \int Nujol : 3350, 1770, 1660, 1530 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. \int Nujol : 3400, 3250, 1780, 1675, 1620, 1580,
máx 1380, 1040 cm^{-1} .

10

R.M.N. \int 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,
J=4,5Hz, 8Hz), 6,77 (2H, s ancho),
9,45 (1H, m), 9,57 (1H, s).

15

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

20

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

R.M.N. \int ppm (SODM- d_6): 3,7(2H, m), 3,95 (3H, s), 4,28,
4,60 (2H, ABc, J=13Hz), 5,16 (1H,
25 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

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

20118

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- $\left[$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-etoximinooaceta-
 mido $\right]$ -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. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3350, 3250, 1780, 1660, 1585 \text{ cm}^{-1}$.

R.M.N. \int ppm (SODM-d₆): 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- $\left[$ 2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-propo-
 ximinooacetamido $\right]$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-
 -4-carboxílico (isómero sin), p.f. 145-150°C (descomposi-
 ción).

30 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3375, 3225, 1780, 1660, 1590, 1540 \text{ cm}^{-1}$.
 20118

1 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 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
 5 (2H, ABc, J=13Hz), 5,12 (1H, d,
 J=5Hz), 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-[2-aliloxiimino-2-(4-aminopirimidin-
 -2-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-
 -4-carboxílico (isómero sin), p.f. 150-153°C (descomposi-
 ción).

I.R. ν Nujol : 3380, 3230, 1780, 1660, 1585, 1540 cm⁻¹.
 máx

15 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 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),
 20 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-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-benci-
 loxiiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-
 -cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 145-150°C (descom-
 posición).

I.R. ν Nujol : 3370, 3230, 1780, 1660, 1590, 1540 cm⁻¹.
 máx

30 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 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- $\left[2-(6\text{-aminopiridin-2-il})-2\text{-hidroxi-}\right.$
 $\left.\text{iminoacetamido}\right]$ -3- $\left[1\text{-hexil-1H-tetrazol-5-il}\right]$ tiometil $\left[7\text{-}\right.$
 $\left.\text{-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. } 148\text{-}153^{\circ}\text{C (des-}\right.$
 $\left.\text{composición).}$

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. δ ppm (SODM- d_6): 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), 6,68
(1H, d, J=8Hz), 7,53 (1H, t, J=8Hz),
9,45 (1H, d, J=8Hz)

15
20
(6) Acido 7- $\left[2-(6\text{-aminopiridin-2-il})-2\text{-hidroxi-}\right.$
 $\left.\text{iminoacetamido}\right]$ -3- $\left[1\text{-alil-1H-tetrazol-5-il}\right]$ tiometil $\left[7\text{-}\right.$
 $\left.\text{-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. } 168\text{-}171^{\circ}\text{C (descom-}\right.$
 $\left.\text{posición).}$

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. δ ppm (SODM- d_6): 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. ν Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670, 1620 cm^{-1} .
máx

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 3,73 (2H, s ancho), 3,93 (3H, s),
4,21, 4,54 (2H, ABc, $J=14\text{Hz}$), 5,0
(2H, m), 5,15 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$),
10 5,3 (2H, m), 5,8 (1H, m), 5,85
(1H, d,d, $J=4,5\text{Hz}$, 8Hz), 6,51 (1H,
d, $J=8\text{Hz}$), 6,91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7,48 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 9,5 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$).

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. ν Nujol : 3440, 3320, 1778, 1688, 1665, 1623,
máx
1552 cm^{-1} .

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 3,60, 3,74 (2H, ABc, $J=19\text{Hz}$),
4,22, 4,48 (2H, ABc, $J=14\text{Hz}$),
4,68, 4,84 (2H, ABc, $J=9\text{Hz}$), 5,12
25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,30 (2H, s), 5,83
(1H, d,d, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,56 (1H,
d, $J=8\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7,48 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 9,66 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$).

30 (9) Acido 7-[2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargi-

1 -loxiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 168-175°C (descompo-
sición).

5 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3300, 3200, 2160, 1775, 1735, 1670,$
1630, 1085, 1025 cm^{-1} .

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 3,6 (3H, m), 4,30, 4,60 (2H, ABc,
J=13Hz), 5,00 (2H, s), 5,22 (1H,
d, J=4,5Hz), 5,83 (1H, d,d, J=4,5Hz,
10 8,0Hz), 6,80 (1H, d, J=6Hz), 7,16
(1H, d, J=6Hz), 7,90 (1H, t, J=6Hz),
9,60 (1H, s), 10,01 (1H, d, J=8Hz).

(10) Acido 7- $\left[\begin{array}{l} \text{2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-} \\ \text{xiiiminoacetamido 7-3-} \end{array} \right] \left[\begin{array}{l} \text{(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil 7-} \\ \text{-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).} \end{array} \right]$

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

(11) Acido 7- $\left[\begin{array}{l} \text{2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-} \\ \text{xiiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).} \end{array} \right]$

20 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3380, 3240, 1780, 1680-1630, 1585, 1378,$
1040, 985, 725 cm^{-1} .

(12) Acido 7- $\left[\begin{array}{l} \text{2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-} \\ \text{xiiiminoacetamido 7-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero} \right.$
25 sin).

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

(13) Acido 7- $\left[\begin{array}{l} \text{2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-meto-} \\ \text{xiiiminoacetamido 7-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero} \right.$
30 sin).

1 I.R.) Nujol : 3350, 3210, 1765, 1680-1630, 1580, 1375,
 máx 1040, 920, 720 cm^{-1} .

5 (14) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.) Nujol : 3370, 3200, 1775, 1710, 1670-1630, 1400,
 máx 1320, 1040, 985, 720 cm^{-1} .

10 (15) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-acetiltilometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R.) Nujol : 3400, 3240, 1780, 1680-1630 cm^{-1} .
 máx

15 (16) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

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

20 (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).

I.R.) Nujol : 3370, 3220, 1765, 1670-1600, 1400, 1090,
 máx 1040, 835, 728 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).

30 I.R.) Nujol : 3400, 3280, 1780, 1680, 1630, 1575, 1530,
 máx

1 1380, 1040, 900, 800 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- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(4\text{-amino-6-metoxipirimidin-2-il})-2\text{-metoxiiminoacetamido} \left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 3-(1,3,4\text{-tiadiazol-2-il})\text{tiometil}-3\text{-cefem-4-carboxílico}.$

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- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(4\text{-amino-6-feniltiopirimidin-2-il})-2\text{-metoxiiminoacetamido} \left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 3-(1,3,4\text{-tiadiazol-2-il})\text{tiometil}-3\text{-cefem-4-carboxílico}.$

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

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. ν Nujol : 3400, 3250, 1770, 1670, 1620 cm^{-1} .
 máx

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6 + D_2O): 3,63 (2H, s ancho), 4,2-4,8
 (6H, m), 4,8-6,3 (5H, m),
 6,53 (1H, d, J=8Hz), 6,90
 (1H, d, J=8Hz), 7,47 (1H,
 20 t, J=8Hz).

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
eluyente que contenía un compuesto deseado se evaporó para
5 separar el metanol a vacío y luego se liofilizó para dar
ácido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-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 cm^{-1} .

R.M.N. \int ppm (SODM- d_6): 3,6 (2H, m), 4,00 (3H, s), 5,13
(1H, d, $J=4,5\text{Hz}$), 5,91 (1H, dd,
 $J=4,5\text{Hz}$, 8Hz), 6,50 (1H, d, $J=7\text{Hz}$),
15 6,6 (1H, m), 7,03 (2H, s ancho),
8,17 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 9,47 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$).

Los compuestos que siguen se obtuvieron de acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 17-(1).

20 (2) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 200-205°C (descomposición).

I.R. \int Nujol : 3460, 3400, 3260, 1773, 1680-1650, 1620,
máx
25 1570, 1380, 1270, 1095, 1040, 860 cm^{-1} .

R.M.N. \int ppm (SODM- d_6): 3,60, 4,03 (2H, ABc, $J=18\text{Hz}$),
3,95 (3H, s), 5,25 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$),
5,85 (1H, d,d, $J=4,5\text{Hz}$, 8,0Hz),
6,43 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7,03 (2H,
s ancho), 8,11 (1H, d, $J=7,0\text{Hz}$),

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. ν Nujol : 3370, 3220, 1780, 1680-1640 cm^{-1}
 máx

(4) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10

I.R. ν Nujol : 3400, 3300, 1780, 1665, 1635, 1590 cm^{-1}
 máx

(5) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

I.R. ν Nujol : 3350, 3210, 1765, 1680-1630, 1580, 1375,
 máx 1040, 920, 720 cm^{-1} .

(6) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-carbamiloimetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20

I.R. ν Nujol : 3370, 3200, 1775, 1710, 1670-1630, 1400,
 máx 1320, 1040, 985, 720 cm^{-1} .

(7) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-acetiltiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

I.R. ν Nujol : 3400, 3240, 1780, 1680-1630 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. ν Nujol : 3370, 3220, 1765, 1670-1600, 1400, 1090,
máx 1040, 835, 728 cm^{-1} .

5 (9) Acido 7-[2-(4-amino-6-cloropirimidin-2-il)-
-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

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

10

(10) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-etoxi-
iminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-
-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. ν Nujol : 3350, 3250, 1780, 1660, 1585 cm^{-1} .

15

(11) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-propo-
xiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-
-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. ν Nujol : 3375, 3225, 1780, 1660, 1590, 1540 cm^{-1} .

20

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

I.R. ν Nujol : 3380, 3230, 1780, 1660, 1585, 1540 cm^{-1} .

25

(13) Acido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-benci-
loxiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. ν Nujol : 3370, 3230, 1780, 1660, 1590, 1540 cm^{-1} .

30

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. \int Nujol : 3200, 1780, 1670, 1620, 810, 725 cm^{-1} .
máx

(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. \int Nujol : 3350, 3200, 1775, 1665, 1620, 1250,
máx 990, 805 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. \int Nujol : 3380, 3240, 1780, 1670, 1620 cm^{-1} .
máx

(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. \int Nujol : 3440, 3320, 1778, 1688, 1665, 1623,
máx 1552 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. \int Nujol : 3300, 3200, 2160, 1775, 1735, 1670, 1630,
máx 1085, 1025 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.) Nujol : 3350, 3250, 1780, 1660, 1590 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.) Nujol : 3350, 1770, 1660, 1530 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.) Nujol : 3400, 3250, 1780, 1675, 1620, 1580,
máx 1380, 1040 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.

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

20

(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 trituró con éter dietílico. Los precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico para dar ácido 7-2-(6-formami

25

30

1 - dopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-7-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (900 mg), p.f. 124 a 128°C (descomposición).

5 I.R. ν Nujol : 3400-3200, 1780, 1700, 1670 cm^{-1}
 máx

R.M.N. δ 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-trifluoroetoxiimino)-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido]cefalosporánico (4,7 g), sal disódica del ácido 2-(5-mercapto-1H-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.

15 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 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 disolvente para dar ácido 7-[2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)-2-(6-formamidopiridin-2-il)acetamido]7-3-[1-carboximetil-1H-tetrazol-5-il)tiometil]7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (2,3 g).

20

25

30

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. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3440, 3320, 1778, 1688, 1665, 1623, 1552 \text{ cm}^{-1}.$

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. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3250, 1780, 1710, 1680, 1570 \text{ cm}^{-1}.$

R.M.N. \int ppm (SODM-d₆): 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, 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 (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".

5 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).

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

20 R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 3,55, 3,73 (2H, ABc, $J=18\text{Hz}$);
4,00 (3H, s), 4,10, 4,62 (2H, ABc, $J=13\text{Hz}$), 5,17 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,83
(1H, d,d, $J=4\text{Hz}$, 8Hz), 6,48 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,10 (2H, s), 8,15
(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,30-8,67 (3H, m),
25 9,45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Los compuestos siguientes se obtuvieron de acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 5-(3).

(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. ν Nujol : 3370, 3220, 1780, 1680-1640 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. ν Nujol : 3370, 3220, 1765, 1670-1600, 1400, 1090,
máx 1040, 835, 728 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. ν Nujol : 3400, 3280, 1780, 1680, 1630, 1575, 1530,
máx 1380, 1040, 900, 800 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. ν Nujol : 3350, 3250, 1780, 1660, 1585 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. ν Nujol : 3375, 3225, 1780, 1660, 1590, 1540 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. ν Nujol : 3380, 3230, 1780, 1660, 1585, 1540 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. \int Nujol : 3370, 3230, 1780, 1660, -1590, 1540 cm^{-1} .
máx

5 (11) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroxi-
iminoacetamido \int -3- \int (1-hexil-1H-tetrazol-5-il)tiometil \int -
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

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

10 (12) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-hidroxi-
iminoacetamido \int -3- \int (1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil \int -3-
-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

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

15 (13) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-metoxi-
iminoacetamido \int -3- \int (1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil \int -3-
-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

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

20 (14) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-(2,2,2-
-trifluoroetoxiimino)acetamido \int -3- \int (1-carboximetil-1H-te-
trazol-5-il)tiometil \int -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

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

25 (15) Acido 7- \int 2-(6-aminopiridin-2-il)-2-propargi-
loxiiminoacetamido \int -3-(1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. \int Nujol : 3300, 3200, 2160, 1775, 1735, 1670,
máx

30

1630, 1085, 1025 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).

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

R.M.N. δ 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).

(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.

I.R. $\nu_{\text{máx}}$ Nujol : 3400, 3250, 1780, 1675, 1620, 1580,
1380, 1040 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.

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

Ejemplo 19

Se obtuvo ácido 7-[2-(4-aminopirimidin-2-il)-2-
-metoxiiminoacetamido]-3-[1-(2-terc.butoxicarbonilamino-

1 etil)-1H-tetrazol-5-il γ -tiometil-3-cefem-4-carboxílico
 (isómero sin) por reacción de ácido 7-amino-3- γ -1-(2-terc.-
 butoxicarbonilaminoetil)-1H-tetrazol-5-il γ -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- γ -1-(2-
 -terc.butoxicarbonilaminoetil)-1H-tetrazol-5-il γ -tiometil-
 -3-cefem-4-carboxílico:

p.f. 185 - 189°C (descomposición)

I.R. γ Nujol : 3420, 3200, 1810, 1700, 1620, 1525,
 15 máx 1290, 1175 cm^{-1}

R.M.N. δ ppm ($\text{NaHCO}_3 + \text{D}_2\text{O}$) : 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- γ -2-(4-aminopiri-
 midin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido γ -3- γ -1-(2-terc.butoxi-
 carbonilaminoetil)-1H-tetrazol-5-il γ -tiometil-3-cefem-4-car-
 boxílico (isómero sin).

25 I.R. γ Nujol : 3400, 3220, 1790, 1720-1640, 1530, 1260,
 máx 1175, 1055, 725 cm^{-1} .

R.M.N. δ ppm ($\text{SODM-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) : 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. ν Nujol : 3400, 3220, 1770, 1660, 1630, 1590, 1540, 1180, 1040 cm^{-1} .

15 R.M.N. δ 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 (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. \int Nujol : 3430, 3340, 3200, 1730, 1645, 1480,
máx
1190 cm^{-1} .

10 R.M.N. \int ppm (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
(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. \int Nujol : 3250, 3100, 1738, 1690, 1580, 1460,
máx
1305, 1277 cm^{-1} .

30 R.M.N. \int ppm (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-
cho), 7,08 (1H, d, J=8Hz), 7,73

1

(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8,33 (0,5H, s ancho), 9,25 (0,5H, d ancho), 10,58 (1H, s ancho).

5

10

15

(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.

I.R. ν Nujol : 3220, 3100, 1737, 1720, 1690, 1273, 1233 cm^{-1} .

20

R.M.N. δ 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).

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

30

20118

1 -R.M.N. \int ppm (SODM-d₆ + D₂O): 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-formamidopiri-
 din-2-il)-2-metoxiiminoacético (1,5 g) y ácido clorhídrico
 concentrado (0,77 g) en metanol (30 ml) se agitó a la tem-
 peratura 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-aminopiri-
 ridin-2-il)-2-metoxiiminoacético (1,63 g), p.f. 100 a 105°C.

I.R. \int Nujol : 3400-3150, 1730, 1670, 1245, 1050,
 máx
 803 cm⁻¹

15

R.M.N. \int ppm (SODM-d₆): 4,13 (3H, s), 6,89 (1H, d, J=8Hz),
 7,22 (1H, d, J=8,5Hz), 7,95 (1H,
 dd, J=8,5Hz, 8Hz).

20

(8) Se añadió bis(trimetilsilil)acetamida (1,61
 g) a una suspensión agitada de clorhidrato del ácido 2-(6-
 -aminopiridin-2-il)-2-metoxiiminoacético (410 mg) en aceta-
 to de etilo (5 ml) toda de una vez, y se agitó a 40°C du-
 rante 50 minutos. Se vertió gota a gota anhídrido trifluo-
 roacético (1,3 g) sobre la solución entre -10 y -5°C duran-
 25 te 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 bi-
 carbonato de sodio por este orden, se secó sobre sulfato de
 30 magnesio, y se concentró a presión reducida para dar ácido

20118

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 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 cm^{-1}
máx

(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.

25

30

I.R.) Nujol : 1800, 1720, 1620 cm^{-1}
máx

1 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-amino-5-nopirimidin-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.

20 I.R. \int Nujol : 3000-3400 (múltiple), 1740, 1703, 1600, máx
1567 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, d ancho, J=10Hz).

25 (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. ν Nujol : 3270, 3200, 1750, 1710, 1597, 1585, 1416, 1233 cm^{-1}
més

20

R.M.N. δ 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 presión
reducida. Los precipitados se recogieron por filtración
para dar ácido 2-(2-formamidopirimidin-4-il)-2-metoxi-
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 cm^{-1}

R.M.N. \int ppm (SODM- d_6): 4,00 (3H, s), 7,47 (1H, d, J=5Hz),
8,60 (1H, d, J=5Hz), 9,23 (1H, d,
J=10Hz), 11,02 (1H, d ancho,
25 J=10Hz).

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.) Nujol : 3250, 1740, 1650 cm^{-1}
 máx

R.M.N. \int ppm (SODM-d₆): 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.) Nujol : 3200-3300, 1690, 1675, 1585, 1570, 1495,
 máx

1 1420, 1260, 990, 860, 840 cm^{-1} .

(2) A una mezcla de 4-formamido-2-piridincarboxilato de metilo (9,9 g), sulfóxido de metil-metiltiometilo (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 ulteriormente 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.

20 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3200-3225, 1680, 1580, 1290, 1170, 1020, 845 \text{ cm}^{-1}$

25

(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

30

20118

1 -65°C durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla peróxido de sodio (0,872 g), y se agitó la mezcla durante 15 minutos. 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 sucesivamente, 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-formamidopiridin-2-il)tioglixilato de S-metilo (1,96), p.f. 145 a 148°C.

I.R.) Nujol : 3150-3300, 1690, 1670, 1585, 1570, 1500,
máx 1420, 1265, 990, 860, 835, 745 cm^{-1} .

15

(4) Una mezcla de 2-(4-formamidopiridin-2-il)-tioglixilato de S-metilo (1,07 g), metanol (20 ml) y solución 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-metilhidroxilamina (438 mg), y se agitó la mezcla durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después de separar el disolvente 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. δ ppm (SODM-d ₆ + D ₂ O): 3,93 (3H, s),
	7,6 (1H, ancho)
	8,1 (s ancho)
	8,55 (s ancho) } (1H)
5	8,45 (1H, s ancho).

Preparación 5

(1) Una mezcla de ácido fórmico (559,3 g) y anhídrido acético (1033,4 g) se agitó durante 30 minutos a 40-50°C y se añadió a la misma 6-amino-2-piridincarboxilato 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 disolvente de la mezcla de reacción, se disolvió el residuo en una mezcla de benceno y n-hexano y se filtró luego. Los precipitados así obtenidos se recristalizaron en benceno (2 litros) para dar 6-formamido-2-piridincarboxilato de metilo (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.) Nujol : 3200, 1740, 1700 cm⁻¹.
 máx

(2) A una mezcla de 6-formamido-2-piridincarboxilato de metilo (435,7 g), sulfóxido de metiltiometilo (300 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 temperatura ambiente. Se añadió benceno a la mezcla de reacción (4,4 litros) bajo enfriamiento con hielo y los precipitados 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 5 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. \int Nujol máx : 3250, 3150, 3050, 1710, 1690, 1600, 1510 cm^{-1} .

R.M.N. \int ppm (d_6 -acetona + D_2O): 2,30 (3H, s), 2,88 (2H, 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 20 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 se- 25 caron después para dar 2-(6-formamidopiridin-2-il)tiogloxilato 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.

I.R. \int Nujol máx : 3250, 3150, 3080, 1700, 1670, 1595, 1580, 1510 cm^{-1}

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-
xilico. 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 cartón 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-propoximino-
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).

30 Análogamente, se obtuvieron los compuestos si-
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 máx : 3220, 1760, 1680 cm^{-1}

R.M.N. \int ppm (SODM- 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 máx : 3300, 2600, 1750, 1670, 1620, 1580, 1510 cm^{-1}

15 R.M.N. \int ppm (acetona- d_6 + D_2O): 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 máx : 3250, 3100, 2600, 1760, 1670, 1620, 1580 cm^{-1}

R.M.N. \int ppm (acetona- d_6 + D_2O): 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 máx : 3350, 3250, 3100, 2600, 1755, 1685, 1620, 1580, 1510 cm^{-1}

1 R.M.N. δ 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. ν Nujol: 3150, 1755, 1670 cm^{-1}
máx

10 R.M.N. δ 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. ν Nujol : 3250, 3150, 1750, 1680, 1620, 1580 cm^{-1}
máx

R.M.N. δ 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. ν Nujol : 1730, 1660, 1560 cm^{-1}
máx

25 R.M.N. δ 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 cm^{-1}
máx

R.M.N. \int ppm (SODM- d_6 + D_2O): 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 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 cm^{-1}

R.M.N. \int ppm (acetona- d_6 + D_2O): 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. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 1735, 1665, 1590, 1550 \text{ cm}^{-1}$

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-
 xiliminoacético (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-formamido-
 piridin-3-il)-2-metoxiliminoacético (isómero anti), p.f. 168
 a 170°C (descomposición).

25 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 1705, 1605, 1535 \text{ cm}^{-1}$

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 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 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 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).

30 (4) Se obtuvo ácido 2-(2-formamidopiridin-4-il)-
-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-formamidopiridin-4-il)glioxílico.

5 I.R.) Nujol : 2500, 1710, 1640, 1615, 1600, 1520 cm^{-1}
máx

R.M.N. \int ppm (SODM- d_6 + D_2O) : 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 temperatura comprendida entre 80 y 90°C. La solución resultante se dejó enfriar y se separó por destilación el cloruro de fosforilo. La sustancia aceitosa restante se vertió en una
15 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 magnesio y se separó luego el disolvente por destilación. El residuo 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, 1160-1210, 860, 840 cm^{-1}
máx

(2) Se obtuvo 2-(6-cloro-4-formamidopirimidin-2-il)acetato de etilo (aceite) de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 4-(1).
30

1 I.R.) Película : 2800-3600, 1680-1730, 1560, 1140-1190,
máx
1020 cm^{-1}

5 R.M.N. δ ppm (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 cm^{-1}
máx

R.M.N. δ ppm (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. δ ppm (SODM-d₆): 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
20118

1 1680-1740, 1560, 1500, 1250, 1020,
840 cm^{-1}

R.M.N. \int ppm (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-am-
inopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético.

I.R. \int (Nujol): 2500-3300, 1550-1650, 1240, 1000-1040 cm^{-1}

R.M.N. \int 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. \int ppm ($\text{SODM}-d_6$): 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 hora.
La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente
y se filtró, y luego los precipitados filtrados se lavaron
10 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 cloruro
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 disolvente
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 es 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2,2-dihidroxiacetato de etilo (0,6 g), p.f. 74 a 78°C.

I.R.) Nujol : 3200-3400, 1755, 1690-1710, 1595, 1580,
) máx 1280, 1250, 1215, 1135, 1100, 1030,
 850 cm⁻¹

1 R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 1,16 (1,8H, t, J=7Hz), 1,26 (1,2H,
 t, J=7Hz), 4,10 (1,2H, c, J=7Hz),
 4,42 (0,8H, c, J=7Hz), 6,97 (1,2H,
 5 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. ν Nujol : 3380, 3200, 1715, 1665, 1600, 1245, 940,
 máx
 750 cm^{-1}

30

20118

1 1420, 1380, 1350, 1270, 1240,
1140, 840, 770, 740 cm^{-1} .

(2) Se obtuvo 2-(2-formamido-6-cloropirimidin-4-
-il)-2-hidroxiiminoacetato de metilo, p.f. 110 a 112°C de
5 acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación
8-(4).

I.R.) Nujol : 3200, 1740, 1700, 1675, 1570, 1560, 1380,
máx 1270, 1240, 1180, 1045, 860, 810,
10 750 cm^{-1}

R.M.N. \int ppm (SODM- 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).

(3) Se obtuvo 2-(2-formamido-6-cloropirimidin-4-
-il)-2-metoxiiminoacetato de metilo (polvo), p.f. 165 a
15 172,5°C, de acuerdo con un procedimiento similar al de la
preparación 8-(5).

I.R.) Nujol : 3150, 1750, 1700, 1670, 1645, 1420,
máx 1380, 1270, 1250, 1040, 955, 795, 735 cm^{-1}
20

R.M.N. \int ppm (SODM- 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).

(4) Se obtuvo ácido 2-(2-amino-6-cloropirimidin-
-4-il)-2-metoxiiminoacético (polvo), de acuerdo con un pro
25 cedimiento similar al de la Preparación 8-(6).

I.R.) Nujol : 3350, 3200, 1695-1740, 1660, 1365,
máx 1030 cm^{-1}

30 R.M.N. \int ppm (SODM- $\text{d}_6 + \text{D}_2\text{O}$): 3,80 (3H, s),
20118

1
 6,16 (s)
 6,77 (s). } (1H)

(5) Se obtuvo ácido 2-(2-formamido-6-cloropirimi-
 5 din-4-il)-2-metoxiiminoacético (polvo), p.f. 138 a 142°C
 (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 cm⁻¹

10 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 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-
 20 piridina (64,8 g) en tetrahydrofurano (500 ml) a temperatu-
 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 tetrahydrofurano y luego se concentró
 el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por
 destilación fraccionada para dar una 2- $\sqrt{N,N}$ -bis(trimetil-
 silil)amino-7-6-metilpiridina (117,6 g), p. eb. 95 a
 30 97°C/5-6 mmHg.

1 R.M.N. δ ppm (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).

5 (2) Se añadió gota a gota una solución en n-he-
xano al 15% (338,6 g) de n-butil-litio a una solución de
2- $\left[\text{N,N-bis(trimetilsilil)amino} \right]$ -6-metilpiridina (100 g)
en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) entre -20 y -30°C du-
rante 1 hora y la solución se agitó entre 20 y 23°C duran-
te 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 re-
ducida, 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°C, y se
borboteó cloruro de hidrógeno gaseoso adicional entre 0 y
5°C durante 30 minutos y luego se agitó la solución a 10°C
durante la noche. Después de separar el etanol de la solu-
ción 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 so-
lución 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 colum-
na 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°C.

30 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3430, 3340, 3200, 1730, 1645, 1480,$
1190 cm^{-1}

1 R.M.N. δ ppm (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. ν Nujol : 3250, 3100, 1738, 1690, 1580, 1460,
1305, 1277 cm^{-1}

10

R.M.N. δ ppm (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, s
ancho, $J=8\text{Hz}$), 7,95 (0,5H, s ancho),
7,08 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,73 (1H, t,
 $J=8\text{Hz}$), 8,33 (0,5H, s ancho),
9,25 (0,5H, d ancho), 10,58 (1H,
s ancho).

15

(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 dioxana-
25 no y se concentró a presión reducida, y luego se disolvió
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 trituró 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.) Nujol : 3220, 3100, 1737, 1720, 1690, 1273,
máx 1233 cm^{-1}

5 R.M.N. δ 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.) Nujol : 3230, 3132, 1745, 1680, 1575, 1450;
máx 1320, 1208, 1032 cm^{-1}

20 R.M.N. δ 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 nopyrimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (5,2 g).

5 R.M.N. \int ppm (SODM-d₆ + D₂O): 4,10 (3H, s), 6,84 (1H, d, J=7Hz), 7,23 (1H, d, J=10Hz), 7,99 (1H, dd, J=7Hz, 10Hz).

10 (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).

25 R.M.N. \int ppm (SODM-d₆ + D₂O): 3,81 (3H, s), 6,50 (1H, d, J=9Hz), 7,48 (1H, d, J=9Hz).

30 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-d₆): 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).

10 I.R. \int Nujol máx : 3200, 1740, 1680, 1580, 1290, 1250, 1140, 1050, 840 cm⁻¹.

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 máx : 3250, 2300-2600, 1712, 1565, 1410, 1250, 1035 cm⁻¹

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).

Preparación 12

25 A una solución de clorhidrato de 3-etoxiacrilimidato de etilo (4,0 g) y bromhidrato de 1-etoxicarbonilformamídina (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 trituró 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⁻¹.

15 R.M.N.) ppm (SODM-d₆): 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 trituró 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.) Nujol : 3450, 3300, 3180, 1730, 1630, 1580,
máx 1540 cm^{-1} .

5 R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 1,30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,30 (2H, c,
 $J=7\text{Hz}$), 6,60 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,31
(2H, s), 8,20 (1H, d, $J=6\text{Hz}$).

El compuesto siguiente se obtuvo de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 13-(1) utilizando trietilemina o carbonato de sodio como una base.

(2) 4-Aminopirimidina-2-carboxilato de metilo.

10 I.R.) Nujol : 3450, 3300, 3180, 1730, 1630, 1585,
máx 1540 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 trituró 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.) Nujol : 3100, 1720, 1630, 1570, 1520 cm^{-1} .

25 R.M.N. δ ppm (SODM- d_6): 1,37 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,40 (2H, c,
 $J=7\text{Hz}$), 7,73 (1H, s ancho), 8,83
(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 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. \int Nujol : 3100, 1735, 1710, 1640, 1570, 1530,
máx
1510 cm^{-1} .

5 R.M.N. \int ppm (SODM- d_6): 3,93 (3H, s), 7,73 (1H, s ancho),
8,82 (1H, d, J=5Hz), 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-
tiumetilo (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. \int Nujol : 1690, 1560, 1450, 1370 cm^{-1} .
máx

R.M.N. \int ppm (SODM- d_6): 2,23 (s)
2,30 (s) } (3H),

1
 2,73 (s) } (3H) 5,95 (s) } (1H)
 2,93 (s) } (3H) 6,07 (s) } (1H)
 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.

20 Se añadió a la solución 4-formamido-2-(2-metanosulfínil-2-metiltioacetil)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 seca-
 25 ron 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 reco-
 30 gieron, 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 cm^{-1} .
máx

R.M.N. δ 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 cm^{-1} .
máx

1 R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 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⁻¹.

R.M.N. δ ppm (SODM-d₆): 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⁻¹.

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⁻¹.

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⁻¹.

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^{-1} .

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. \int Nujol : 3400, 1750, 1725, 1665, 1495, 1270, 1030 cm^{-1} .

R.M.N. \int ppm (CDCl_3): 1,35 (3H, t, J=7Hz), 4,09 (3H, s), 4,40 (2H, c, J=7Hz), 6,5-8,3 (1H, ancho), 8,3-9,0 (1H, ancho), 9,2 (1H, s ancho).

10

Preparación 20

15 Una mezcla de 2-(4-formamidopirimidin-2-il)acetato de etilo (50,0 g) y dióxido de selenio (31,87 g) en 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

1 -il)-2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin) (31 g)
en forma de un aceite pardusco.

5 R.M.N. δ ppm (CDCl₃): 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. ν Nujol : 3480, 3380, 3200, 1640, 1610-1580, 1530,
máx
1040, 720 cm⁻¹.

30 R.M.N. δ ppm (D₂O): 4,10 (3H, s), 6,76 (1H, s).

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. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3480, 3390, 3210, 1738, 1660, 1600 \text{ cm}^{-1}$.

R.M.N. \int ppm (SODM-d₆): 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-metoxiiminoace-
tato de etilo (isómero sin) (460 mg), p.f. 154-156°C.

I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} : 3450, 3280, 3160, 1720, 1620, 1550, 1520,$
1300, 1040, 1025, 700 cm^{-1}

30 R.M.N. \int ppm (CDCl₃): 1,34 (3H, t, J=7Hz), 4,05 (3H, s),

1 4,27 (2H, c, J=7Hz), 5,2 (2H, s ancho), 5,84 (1H, s), 7,2-7,7 (5H, m).

5 Preparación 24

Se obtuvo 2-(4-formamido-6-metoxipiridin-2-il)acetato de metilo (13,9 g) por reacción de 2-(4-amino-6-metoxipirimidin-2-il)acetato de metilo (14 g) con ácido fórmico (14,7 g) y anhídrido acético (30,4 g) de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 14-(1), p.f. 61-63²⁰.

10 R.M.N. \int ppm (SODM-d₆): 3,73 (3H, s), 3,87 (2H, s), 3,96 (3H, s), 6,1-7,8 (1H, ancho), 8,1-9,8 (1H, ancho), 10,87 (1H, d, J=6Hz).

15 Preparación 25

Se obtuvo 2-(4-formamido-6-metoxipirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetato de metilo (isómero sin) (12,47 g) por reacción de 2-(4-formamido-6-metoxipirimidin-2-il)acetato de metilo (12,24 g) con dióxido de selenio (6,94 g) y luego con clorhidrato de metoxiamina (4,51 g) de acuerdo con un procedimiento similar al de la Preparación 20.

25 I.R. \int Película : 3300, 1750, 1720, 1660, 1590, 1565, máx 1210, 1035 cm⁻¹.

Preparación 26

(1) Se obtuvo ácido 2-(4-amino-6-metoxipirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (8,22 g) por reacción de 2-(4-formamido-6-metoxipirimidin-2-il)-2-metoxiimi-

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 cm^{-1}

R.M.N. \int ppm (SODM- d_6 + D_2O): 3,78 (3H, s), 3,95 (3H, s),
5,78 (1H, s).

10 (2) Se obtuvo ácido 2-(4-amino-6-feniltiopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (130 mg) por reacción de 2-(4-amino-6-feniltiopirimidin-2-il)-2-metoxiiminoacetato 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, máx
750 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°C con agitación, y la agitación se continuó a la temperatura ente -15 y -13°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-tiazazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (1,45 g).

I.R.)^{Nujol}_{max} : 1780, 1710, 1660, 1570, 1210, 1060, 1000, 760 cm^{-1}

R.M.N. ppm (DMSO-d₆) : 3,73 (2H, m), 4,27, 4,67 (2H, ABq, J=12Hz), 5,27 (1H, d, J=5Hz), 5,97 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,9-7,6 (5H, m), 7,7-8,2 (1H, m), 8,77 (1H, d, J=6Hz), 9,10 (1H, m), 9,54 (1H, s), 9,83 (1H, d, J=8Hz), 11,10 (1H, d, J=7Hz)

(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.) Nujol : 3300-3100, 1770, 1715-1660, 1570, 1250,
max 1210, 1160, 990, 850, 760 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,
d, J=5Hz), 5,90 (1H, m), 6,8-7,6
10 (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

(1) Una solución de ácido 7- $\overline{2}$ -(4-formamidopirimidin-
15 -2-il)-2-fenoxiiminoacetamido- $\overline{7}$ -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.

La mezcla de reacción se vertió en éter dietílico
20 (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- $\overline{2}$ -(4-aminopirimidin-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido $\overline{7}$
-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 .cm⁻¹

R.M.N. ppm (DMSO-d₆ + D₂O): 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 cm^{-1}

R.M.N. ppm (DMSO d_6 + D $_2$ 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- \int 2-(4-formamidopirimidin-2-il)-2-fenoxi-
 iminoacetamido 7-3- \int 1-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-1H-
 -tetrazol-5-iltiometil 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
 (1,7 g) se le añadió ácido fórmico (17 ml) y la solución se
 15 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- \int 2-(4-formamidopirimi-
 din-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido 7-3- \int 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 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 acu
sa 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

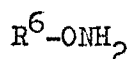
I.R.)^{Nujol}
max * 3150, 1740, 1680, 1660, 1575, 1540, 1440,
1310, 1205, 980, 760 cm⁻¹

R.M.N. ppm (DMSO-d6): 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 compuesto de la fórmula:



5 en la que R^6 es como se ha definido antes, o una sal del mismo.

2^a.- Un procedimiento para preparar derivados de piridina o pirimidina.

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

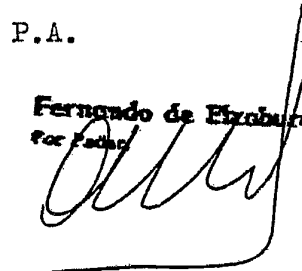
10 Esta Memoria consta de doscientas una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16. OCT. 1979

P.A.

15

Fernando de Elizaburu
Por Poderes



20

25

11109

JL/.