(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 380 628**

(51) Int. Cl.:
C07D 501/60 (2006.01)
C07D 501/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05748485 .9**
(96) Fecha de presentación: **02.06.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1752460**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

(54) Título: **Compuestos de 3-alquenilcefem y procedimiento para su producción**

(30) Prioridad:
04.06.2004 JP 2004166726

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2012

(73) Titular/es:
OTSUKA CHEMICAL CO., LTD.
2-27, OTEDORI 3-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 540-0021, JP

(72) Inventor/es:
NISHIOKA, Yoichi;
SORAJO, Koichi y
KAMEYAMA, Yutaka

(74) Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 380 628 T3

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

DESCRIPCIÓN

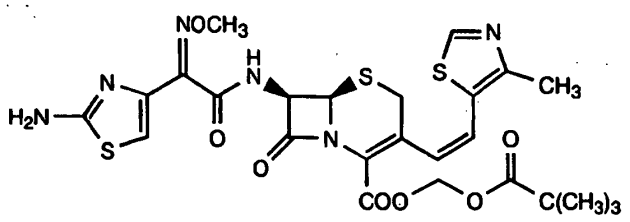
Compuestos de 3-alquenilcefem y procedimiento para su producción

Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevas sales amina de ácido acilamino-3-[2-(4-metiltiazol-5-il) vinil]l-3-cefem-4-carboxílico 7 sustituido y a un procedimiento para preparar las mismas. La invención se refiere también a un procedimiento para preparar ácido 7-amido-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico y sales amina del mismo que estén mejorados en cuanto al contenido de ácido acilamino-3-[(*Z*)-2-(4-metiltiazol-5-il) vinil]-3-cefem-4-carboxílico 7-sustituido o la sal amina del mismo.

Antecedentes de la técnica

Hay un agente de cefem oral, el cefditoren pivoxilo de fórmula (4), que se usa ampliamente como agente antibacteriano de amplio espectro antimicrobiano y potentes actividades antibacterianas.



(4)

En los antibióticos de cefalosporina que tienen alquenilo en la posición 3, la estructura estérica del grupo alquenilo de la posición 3 tiene una configuración *Z*, como ocurre con el cefditoren pivoxilo. El mecanismo de producción de actividades antibacterianas destacadas en bacterias Gram negativas se puede atribuir en parte a esta característica. Por tanto, para que el agente farmacéutico antibacteriano presente su efecto, es importante disminuir al máximo posible la presencia del isómero geométrico *E* de cefditoren pivoxilo. En la preparación de cefditoren pivoxilo, se ha intentado mejorar el contenido del isómero *Z* de los compuestos intermedios del procedimiento.

Por ejemplo, se ha revelado un procedimiento para preparar una sal amina de la mezcla *Z/E* del ácido 7-amino-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico, un compuesto intermedio del procedimiento y reducir la sal amina del ácido 7-amino-3-[(*E*)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico mediante cristalización (véase, por ejemplo, la cita bibliográfica de patente 1).

[Cita bibliográfica de patente 1] JP1995-188250 A.

Sin embargo, el procedimiento revelado en la bibliografía no es satisfactorio en cuanto a los rendimientos de ácido 7-amino-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico deseado ni de su sal, que son reducidos en el contenido del isómero *E*, y a que no es posible filtrar eficazmente la sal amina. De este modo, no se puede decir que el procedimiento sea un procedimiento adecuado desde un punto de vista económico (véase el Ejemplo comparativo 1).

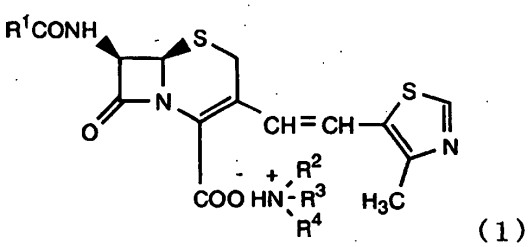
El documento W02005016936 de la técnica anterior revela un procedimiento para preparar Cefditoren, en el que una etapa fundamental es una reacción de Wittig que conduce predominantemente a la configuración Z deseada. En cualquiera caso, el producto sigue estando contaminado con trazas de un bajo porcentaje de isómero (*E*) no deseado, que es necesario eliminar del fármaco final mediante procedimientos de cristalización y purificación. Por ejemplo, la impureza de isómero (*E*) se consigue reducir en aproximadamente el 50% cuando la sal sodio o potasio de Cefditoren recristaliza en solución acuosa de acetona.

Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto de 3-alquenilcefem útil como compuesto intermedio en el procedimiento para preparar cefditoren pivoxilo, que se usa ampliamente como excelente agente antibacteriano.

Otro objeto de la invención consiste en proporcionar un procedimiento destacado desde el punto de vista económico e industrialmente adecuado para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem mejorado en cuanto a su contenido de isómero *Z*.

Revelación de la invención

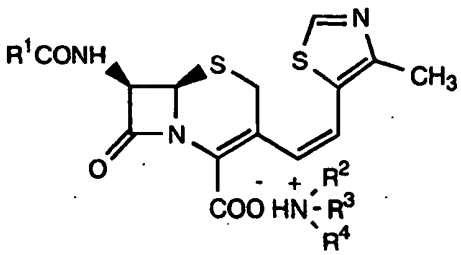
1. Un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1)



(1)

en la que R^1 es bencilo o fenoximetilo, R^2, R^3 y R^4 son iguales o diferentes, siendo cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{4-8} o arilalquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido con alquilo C_{1-4}; R^2 y R^3, cuando se toman conjuntamente, forman un grupo $-(CH_2)_1X_m(CH_2)_n-$ sustituido o no sustituido con alquilo C_{1-4} en una posición opcional; X es un átomo de oxígeno o un grupo $-N(R^5)-$; 1 es 0 a 3; m es 0 ó 1; n es un número entero de 2 a 4; R^5 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

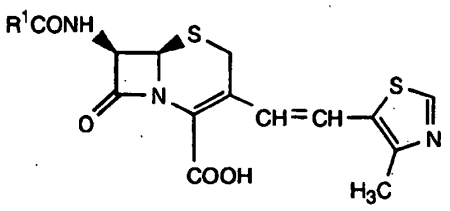
2. Un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem según 1, de fórmula (1a)



(1 a)

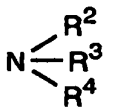
en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen anteriormente.

3. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de amina de fórmula (3) con un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2)



(2)

en la que R^1 es como se define anteriormente.

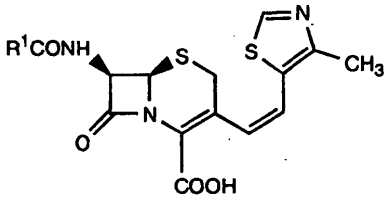


(3)

en la que R^2, R^3 y R^4 son como se definen anteriormente.

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) que esté mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a), estando el procedimiento caracterizado por la adición de al menos uno de los disolventes orgánicos entre los que se incluyen alcoholes, éteres, hidrocarburos alifáticos, cetonas alicíclicas y cetonas alifáticas a una solución de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) en agua o en una disolución acuosa y al menos un disolvente orgánico seleccionado entre alcoholes, cetonas

alifáticas, ésteres, amidas y nitrilos para cristalización, con el fin de obtener una solución o una suspensión de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), y el ajuste de la solución o la suspensión hasta un pH de 0,5 a 4.



(2 a)

en la que R^1 es como se define anteriormente.

5. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que esté mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), estando el procedimiento caracterizado por la adición de al menos uno de los disolventes orgánicos entre los que se incluyen alcoholes, éteres, hidrocarburos alifáticos, cetonas alicíclicas y cetonas alifáticas a una solución de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) en agua o en una disolución acuosa y al menos un disolvente orgánico seleccionado entre alcoholes, cetonas alifáticas, ésteres, amidas y nitrilos para cristalizar el compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1).

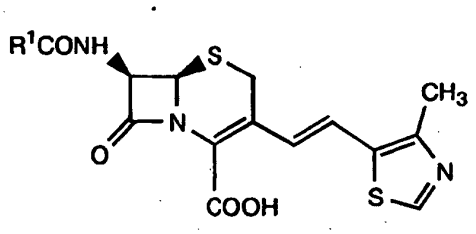
6. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) que esté mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a), estando el procedimiento caracterizado por ajustar una solución o una suspensión de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenil-cefem de fórmula (1a) hasta un pH de 0,5 a 4.

La presente invención incluye además las siguientes realizaciones.

7. Un compuesto de 3-alquenilcefem según el párrafo 1 ó 2 que está en forma de una sal amina de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) o (1a), siendo la sal amina una sal *terc*-butilamina, sal *terc*-octilamina, sal diciclohexilamina, sal bencilamina o sal *N*-metilpiperazina.

8. Un compuesto de 3-alquenilcefem según los párrafos 1 y 7 que contiene al menos un 96% de compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a).

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) según el párrafo 3 caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de amina de fórmula (3) con un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) que contiene hasta un 20% de un compuesto de 3-(*E*)-alquenilcefem de fórmula (2b)



(2 b)

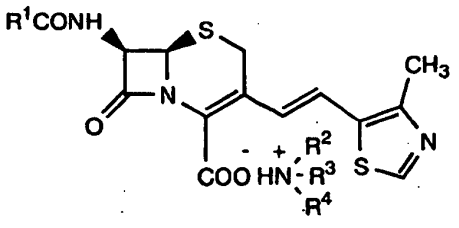
en la que R^1 es como se define anteriormente.

10. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem según los párrafos 3 y 9 caracterizado porque el compuesto de amina de fórmula (3) se hace reaccionar en una cantidad de 1,0 a 2,0 moles con el compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) por mol del mismo.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem según los párrafos 3 y 9 caracterizado porque el compuesto de amina de fórmula (3) se hace reaccionar en una cantidad de 1,0 a 1,5 moles con el compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) por mol del mismo.

12. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem según los párrafos 3, 9, 10 y 11, en el que el compuesto de amina de fórmula (3) es *terc*-butilamina, *terc*-octilamina, diciclohexilamina, bencilamina o *N*-metilpiperazina.

13. Un procedimiento según el párrafo 5 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), estando el procedimiento caracterizado por la adición de al menos uno de los disolventes orgánicos entre los que se incluyen alcoholes, éteres, hidrocarburos alifáticos, cetonas alicíclicas y cetonas alifáticas a una solución de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que contiene hasta un 20% de un compuesto de 3-(*E*)-alquenil-cefem de fórmula (1b) en agua o en una disolución acuosa y al menos un disolvente orgánico seleccionado entre alcoholes, cetonas alifáticas, ésteres, amidas y nitrilos para cristalizar el compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1)



(1 b)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen anteriormente.

14. Un procedimiento según el párrafo 5 ó 13 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que esté mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), estando el procedimiento caracterizado por la adición de 3 a 30 partes en volumen de al menos uno de los disolventes orgánicos entre los que se incluyen alcoholes, éteres, hidrocarburos alifáticos, cetonas alicíclicas y cetonas alifáticas a una solución de 1 parte en peso de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) en 2 a 50 partes en volumen de agua o en una disolución acuosa y al menos un disolvente orgánico seleccionado entre alcoholes, cetonas alifáticas, ésteres, amidas y nitrilos para una cristalización.

15. Un procedimiento según los párrafos 5, 13 y 14 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), en el que la disolución acuosa y el disolvente orgánico forman una mezcla acetona/disolución acuosa o una mezcla de metanol/disolución acuosa.

16. Un procedimiento según los párrafos 5, 13, 14 y 15 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), en el que la disolución acuosa y el disolvente orgánico tienen una proporción de mezcla de 1 a 10 partes en volumen de disolvente orgánico por parte en volumen de agua.

17. Un procedimiento según los párrafos 5, 13 y 14 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), en el que el disolvente orgánico que se añade a la solución del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) es metanol, dietiléter, diisopropiléter, acetona, *n*-hexano o *n*-hexanona.

18. Un procedimiento según los párrafos 5 y 13 a 17 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), en el que el contenido del compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a) es de al menos el 96%.

19. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a) según el párrafo 6, estando el procedimiento caracterizado por disolver o suspender un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a) en agua y ajustar la solución o la suspensión resultante hasta un pH de 0,5 a 4 con un ácido mineral.

20. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) según el párrafo 6 que esté mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a), estando el procedimiento caracterizado por disolver o suspender un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenil-cefem de fórmula (1a) en agua y ajustar la solución o la suspensión resultante hasta un pH de 0,5 a 4 con un ácido mineral.

21. Un procedimiento según los párrafos 6, 19 y 20 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a), en el que el contenido del compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a) es al menos del 96%.

En un intento por cumplir los objetos anteriores, se ha realizado una exhaustiva investigación y se ha descubierto una nueva sal amina del compuesto de ácido carboxílico de la posición 4 que tiene una estructura de amida en la posición 7 del anillo de cefem. Sorprendentemente, el uso del compuesto de sal amina mejora considerablemente el rendimiento del compuesto de 3-alquenilcefem que se vaya a preparar y es mejor en cuanto al contenido de isómero *Z*. La presente invención se ha realizado en base a este descubrimiento.

A continuación se dan ejemplos de los grupos representados en la presente memoria por R^2, R^3 y R^4.

Los ejemplos de los grupos alquilo C_{1-4} son grupos alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

Los ejemplos de grupos alquilo C_{1-10} son grupos alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, tales como *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, isohexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *terc*-octilo (= 2,4,4-trimetilpent-2-ilo), *n*-nonilo y *n*-decilo, además de los sustituyentes de los grupos alquilo C_{1-4} mencionados.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo C_{4-8} son grupos cicloalquilo que tienen de 4 a 8 átomos de carbono, tales como ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Los ejemplos de grupos arilalquilo C_{1-3} son grupos alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tienen de 1 a 3

átomos de carbono y están sustituidos con un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, tales como bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 1-fenilpropilo y naftilmetilo. Dichos grupos pueden tener de 1 a 3 grupos alquilo C_{1-4} en una posición opcional de un grupo arilo.

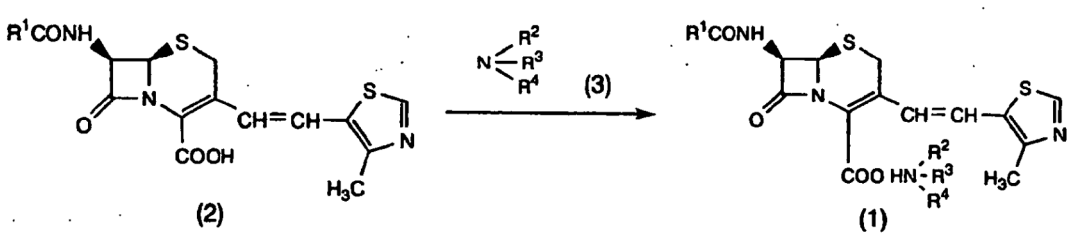
Los ejemplos de grupos $-(CH_2)1X_m(CH_2)_n-$ son grupos de hidrocarburos saturados bivalentes de 3 a 6 átomos de carbono, tales como grupo trimetileno, grupo tetrametileno, grupo pentametileno y grupo hexametileno, el grupo $-NH-(CH_2)_3-$, grupo $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$, grupo $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$, grupo $-CH(CH_3)CH_2-NH-(CH_2)_2-$, grupo $-(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-$, grupo $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, grupo $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, etc. Dichos grupos pueden tener un grupo alquilo C_{1-4} en una posición opcional.

En el compuesto de 3-alquenilcefem de formula (1) y el compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), R^2, R^3 y R^4 son iguales o diferentes, siendo cada uno preferentemente un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, 2-etil-1-hexilo, *terc*-octilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, 4-metilbencilo, fenetilo y 1-feniletilo; y R^2 y R^3 forman preferentemente un grupo tetrametileno, grupo pentametileno, grupo hexametileno, el grupo $-NH-(CH_2)_3-$, grupo $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$, grupo $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$, grupo $-CH(CH_3)CH_2-NH-(CH_2)_2-$, grupo $-(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-$, grupo $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ y grupo $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$.

Descritos más detalladamente, los ejemplos de las sales amina preferidas del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) son sal amonio, sal etilamina, sal dietilamina, sal trietilamina, sal *n*-butilamina, sal *terc*-butilamina, sal 2-etil-1-hexilamina, sal *terc*-octilamina, sal ciclopentilamina, sal diciclopentilamina, sal ciclohexilamina, sal diciclohexilamina, sal bencilamina, sal 4-metilbencilamina, sal dibencilamina, sal (*R*)-fenetilamina, sal 1-feniletilamina, sal pirrolidina, sal imidazolidina, sal piperidina, sal piperazina, sal 2-metilpiperazina, sal *N*-metilpiperazina, sal morfolina, sal *N*-metilmorfolina, sal oxazolidina, etc. Entre éstas, las más preferidas son la sal *terc*-butilamina, sal *terc*-octilamina, sal diciclohexilamina, sal bencilamina y sal *N*-metilpiperazina.

El compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) de la presente invención se prepara fácilmente mediante el procedimiento del siguiente esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 1



en el que R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen anteriormente.

Según el esquema de reacción anterior, el compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de amina de fórmula (3) con un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) en un disolvente adecuado.

Aunque el disolvente que se vaya a usar difiere en función del compuesto de amina que se vaya a usar y de la sal amina que se vaya a preparar, el disolvente es, por ejemplo, agua o una disolución acuosa y un disolvente orgánico. Los ejemplos de los disolventes orgánicos útiles son metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *n*-propílico, alcohol *n*-butílico, alcohol isobutílico y alcoholes similares, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y cetonas similares, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y ésteres similares, *N,N*-dimetilformamida y amidas similares, acetonitrilo y nitrilos similares, etc. Los disolventes especialmente preferidos entre dichos disolventes son una mezcla de acetona/disolución acuosa y una mezcla de metanol/disolución acuosa.

La proporción de mezcla del disolvente orgánico con respecto al agua es de 1 a 10 partes en volumen, preferentemente, de 1,5 a 8 partes en volumen, más preferentemente, de 2 a 5 partes en volumen, del disolvente orgánico por parte en volumen de agua.

El disolvente se usa en una cantidad suficiente para disolver o suspender el compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) en el mismo, aunque la cantidad difiere con el tipo de disolvente que se vaya a usar. El disolvente se usa, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 partes en volumen, preferentemente, de aproximadamente 3 a aproximadamente 40 partes en volumen, siendo lo más preferente de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 partes en volumen por parte en peso del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2).
El compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) que se vaya a usar en la presente reacción se puede preparar

mediante procedimientos conocidos. El compuesto se puede preparar mediante la síntesis de un éster de ácido 3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico y una reacción de desprotección para el grupo protector de ácido carboxílico de la posición 4 del mismo, por ejemplo, mediante los procedimientos revelados en The Journal of Antiobiotics, Vol. XLIII, N.º 8, 1047-1050(1990), *Chem. Pharm. Bull.* 39(9), 2433-2436(1991), JP1987-19593A, JP1991-64503B, Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japón, Vol. 60, N.º 2, 155-161(2002), etc. Para la reacción de desprotección hay diversos procedimientos ampliamente conocidos que se pueden utilizar en la reacción de desprotección del grupo protector de éster de ácido carboxílico de los compuestos de β-lactama. Son útiles, por ejemplo, un procedimiento de reducción catalítica con el uso de un metal noble y procedimientos de tratamiento con ácidos revelados en *Am. Chem. Soc*. 91, 5674(1969), *Chem. Pharm. Bull.* 30, 4545 (1982), *Tetrahedron Lett.* 2793 (1979), JP1994-4638B, etc.

El compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) que se usa en la presente reacción es un compuesto de 3-(*E*/*Z*)-alquenilcefem que comprende un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a) y un compuesto de 3-(*E*)-alquenilcefem de fórmula (2b) que están presentes conjuntamente. El compuesto de 3-(*E*/*Z*)-alquenilcefem contiene preferentemente hasta un 20%, más preferentemente, del aproximadamente 1 al aproximadamente 15%, y lo más preferentemente, del aproximadamente 4 al aproximadamente 12% del compuesto de 3-(*E*)-alquenilcefem de fórmula (2b).

Con el procedimiento de la presente invención, es posible realizar varias veces el procedimiento que se describe más adelante para conseguir un contenido de isómero *Z* todavía mejor. Por consiguiente, el compuesto de 3-(*E*/*Z*)-alquenilcefem se puede usar favorablemente incluso con un contenido de isómero *E* de hasta el 4% o el 1%.

La expresión “contenido de isómero *E*”, como se usa en la presente memoria, significa la proporción de isómero *E* presente en la cantidad combinada del isómero *E* y el isómero *Z*. El contenido de isómero *E* se obtiene mediante

Contenido de isómero *E* (%) = 100 x (cantidad de isómero *E* presente)/{(cantidad de isómero *E* presente) + (cantidad de isómero *Z* presente)}

Los compuestos de amina de fórmula (3) que se usan en la presente reacción son preferentemente aquéllos en los que R^2, R^3 y R^4 son iguales o diferentes, siendo cada uno de ellos, preferentemente, un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, 2-etil-1-hexilo, *terc*-octilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, 4-metilbencilo, fenetilo y 1-feniletilo; y R^2 y R^3, preferentemente, forman un grupo tetrametileno, grupo pentametileno, grupo hexametileno, el grupo $-NH-(CH_2)_3-$, grupo $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$, grupo $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$, grupo $-CH(CH_3)CH_2-NH-(CH_2)_2-$, grupo $-(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-$, grupo $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ y el grupo $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$. Los ejemplos más específicos de los compuestos de amina preferidos son amonio, etilamina, dietilamina, trietilamina, *n*-butilamina, *terc*-butilamina, 2-etil-1-hexilamina, *terc*-octilamina, ciclopentilamina, diciclopentilamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, bencilamina, 4-metilbencilamina, dibencilamina, (*R*)-fenetilamina, 1-feniletilamina, pirrolidina, imidazolidina, piperidina, piperazina, 2-metilpiperazina, *N*-metilpiperazina, morfolina, *N*-metilmorfolina, oxazolidina, etc. Entre éstos, los más preferidos son *terc*-butilamina, *terc*-octilamina, diciclohexilamina, bencilamina y *N*-metilpiperazina. Estos compuestos de amina se usan individualmente o se pueden usar al menos dos de ellos en combinación.

El compuesto de amina se usa en una cantidad de 1,0 a 2,5 moles, preferentemente, de 1,0 a 2,0 moles, más preferentemente, de 1,0 a 1,5 moles por mol de compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2).

La temperatura de reacción, que varía con la amina que se vaya a usar y la sal amina que se obtenga, es de hasta 10ºC, preferentemente, de aproximadamente 0 a aproximadamente 5ºC. La duración de la reacción es tal que la reacción tenga lugar hasta que desaparezca el compuesto de fórmula (2) que sirve como material inicial. En general, la reacción tarda en completarse de 0,5 a 7 horas.

El compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que se va a preparar mediante la presente reacción es un compuesto de 3-(*E*/*Z*)-alquenilcefem que conservará la proporción de contenido de isómero *E*/*Z* del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) usado.

La solución (mezcla de reacción) del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) obtenido mediante la presente reacción se usa como tal para el procedimiento de preparación del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que se describirá más adelante y mejorado en cuanto al contenido de compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1a).

El compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que está mejorado en cuanto al contenido de compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1a) se puede producir mediante la preparación de una solución del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que comprende un isómero *E* y un isómero *Z* que están presentes conjuntamente y la adición de un disolvente orgánico a la solución.

El disolvente preferido que se va a usar es uno que sea capaz de ajustar el producto de solubilidad. Es importante que el isómero *Z* (1a) del compuesto de fórmula (1) y el isómero *E* (1b) del mismo sean diferentes en cuanto a la solubilidad en el disolvente. Cuanto mayor sea la diferencia entre las solubilidades, más adecuado será el disolvente para el

procedimiento de la invención. Los ejemplos de disolventes adecuados son metanol, etanol, alcohol isopropílico y alcoholes similares, dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éteres similares, *n*-hexano, *n*-heptano, *n*-octano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano e hidrocarburos alifáticos similares, ciclohexanona, cicloheptanona, ciclooctanona y cetonas alicíclicas similares, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y cetonas alifáticas similares, etc.

Entre estos, se prefieren el metanol, dietiléter, diisopropiléter, *n*-hexano, *n*-hexanona y acetona.

Estos disolventes se usan, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 partes en volumen, preferentemente, de aproximadamente 4 a aproximadamente 25 partes en volumen, siendo lo más preferente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 partes en volumen por parte en peso del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1).

Se añade el disolvente de ajuste del producto de solubilidad a la solución del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1), mediante lo que el compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a) cristaliza, generalmente, de forma selectiva.

Se desea efectuar la cristalización a una baja temperatura de 0 a 10ºC, preferentemente, de 0 a no más de 5ºC.

Se recogen los cristales que se separan mediante un procedimiento habitual, tal como filtración, mediante lo que se puede obtener un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que está mejorado en cuanto al contenido de compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a).

El contenido del compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a) del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) obtenido mediante el procedimiento la invención varía con el contenido del compuesto de 3-(*E*)-alquenilcefem de fórmula (2b) del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) usado. Si el contenido del compuesto de 3-(*E*)-alquenilcefem de fórmula (2b) es de hasta el 20%, el compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) contiene habitualmente al menos el 96%, preferentemente, del 97 al 99,99%, más preferentemente, del 99 al 99,95%, del compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a). Se puede repetir el procedimiento de la invención para conseguir un contenido todavía mejor.

El compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) obtenido mediante el procedimiento de la invención y mejorado en cuanto al contenido del compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a) se disuelve o se suspende en agua y, después, se añade un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, a la solución o a la suspensión para ajustar el pH de la misma hasta una acidez de 0,5 a 4, mediante lo que es posible preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) que esté mejorado en cuanto al contenido de compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a).

La cantidad de agua que se usará no se especifica en concreto, pero puede ser tal que el compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) se pueda disolver o suspender completamente en la misma. Por ejemplo, se usan de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 partes en volumen de agua por parte en peso del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1).

El compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) cristaliza mediante el ajuste del pH, y los cristales separados se filtran, se lavan con agua y se secan, mediante lo que es posible obtener un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) mejorado en cuanto al contenido de compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a).

Es probable que los cristales no se separen en función de, por ejemplo, el tipo de sal amina y de la cantidad de agua. En este caso, se puede cristalizar el producto sometiendo la solución acuosa a una extracción con al menos un disolvente orgánico, tal como metiletilcetona, metilisobutilcetona y cetonas similares, acetato de etilo, acetato de butilo y ésteres similares, cloruro de metileno, cloroformo y haluros de hidrocarburo similares, y benceno, tolueno e hidrocarburos aromáticos similares, concentrando el disolvente orgánico al vacío para producir una reducción del volumen y, después, añadiendo un disolvente pobre que comprende metanol, etanol, alcohol isopropílico y un alcohol inferior similar, y dietiléter, diisopropiléter y un éter inferior similar.

Cuando se repite el procedimiento de la invención, se reduce más el contenido de isómero *E* del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2).

Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación, se describirá la presente invención detalladamente con referencia a los ejemplos de referencia, los ejemplos y el ejemplo comparativo. Sin embargo, la invención no se limita bajo ningún concepto a los ejemplos.

Casualmente, los compuestos de 3-alquenilcefem de fórmula (1) se denominarán compuestos (1) y los compuestos de 3-alquenilcefem de fórmula (2), compuestos (2).
Todos los contenidos de isómero *E* y los contenidos de isómero *Z* de los ejemplos de referencia, los ejemplos y los ejemplos comparativos se calcularon con la ecuación anterior, usando el correspondiente valor de superficie obtenido

mediante CLAR como la cantidad de isómero presente. Las condiciones de las mediciones son las siguientes.

a) Condiciones de medición de la CLAR 1

Columna [YMC-AM312 (ODS) diámetro 6,0 x 150 mm]; temperatura de la columna (temperatura constante de aproximadamente 25ºC); fase móvil (acetonitrilo/tampón = 50/50, tampón: preparado mediante la disolución de 7,29 g de NaH_2PO_4•$2H_2O$ y 0,464 g de Na_2HPO_4 en 1 litro de agua destilada); caudal (1,0 ml/min.); longitud de onda de la detección (274 nm); inyección (10 µl); duración del barrido: 45 min; tiempo de retención del isómero *Z* (16-17 min); tiempo de retención del isómero *E* (21-22 min).

b) Condiciones de medición de la CLAR 2

Columna [YMC-AM312 (ODS) diámetro 6,0 x 150 mm]; temperatura de la columna (temperatura constante de aproximadamente 25ºC); fase móvil (acetonitrilo/tampón = 50/75, tampón: preparado mediante la disolución de 7,8 g de NaH_2PO_4•$2H_2O$ y 1 litro de agua destilada); caudal (1,0 ml/min.); longitud de onda de la detección (254 nm); inyección (10 µl); duración del barrido: 30 min; tiempo de retención del isómero *Z* (10-11 min); tiempo de retención del isómero *E* (12-13 min).

Ejemplo de referencia 1

Se pesó una cantidad de 10,0 g de difenilmetiléster de ácido 7-fenilacetamido-3-[2-(4-metiltiazol-5-il) vinil]-3-cefem-4-carboxílico (contenido de isómero *E*: 10,0% mediante CLAR[a)]) preparado según el procedimiento revelado en Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japón. Vol. 60, N.º 2, 155-161 (2002), se colocó en un matraz de cuatro bocas y 500 ml de capacidad, y se añadieron 55 ml de fenol al éster, seguidos de agitación de 50 a 55ºC durante 5 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción 100 ml de acetato de etilo y 200 ml de solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio, y luego se enfrió la mezcla hasta no más de 10ºC. Se retiró la capa orgánica, y se recogió la capa acuosa y se lavó tres veces con 150 ml de acetato de etilo. Se añadieron a la solución acuosa 100 ml de acetato de etilo y 3 ml de ácido clorhídrico 2N, se agitó la mezcla, se recogió la capa orgánica y se concentró al vacío, y luego se añadieron 200 ml de dietiléter al concentrado para provocar la cristalización. Se filtraron los cristales, se lavaron con 200 ml de dietiléter y se secaron, proporcionando 7,20 g de un compuesto (2) (R^1 = bencilo, isómero *E*: 10,0% mediante CLAR[b)]).
RMN de ^1H (DMSO-d_6, ppm en TMS): 2,36 (3H, s, CH_3), 3,32 (1H, d, S-CH(H), 19,5 Hz), 3,50 (1H, d, S-CH(H), 19,5 Hz), 3,53 (2H, ABq, CH_2-(Ph), 9,3 Hz, 15,0 Hz), 5,16 (1H, d, S-CH, 4,8 Hz), 5,70 (1H, dd, N-CH, 7,5 Hz, 4,8 Hz), 6,34 (1H, d, =CH-, 12,0 Hz), 6,71 (1H, d, =CH-Ar, 12,0 Hz), 7,2-7,3 (5H, m, Ph), 8,94 (1H, s, S-CH=N), 9,14 (1H, d, NH, 8,1 Hz).

Ejemplo de referencia 2

Se pesó una cantidad de 10,0 g de p-metoxibenciléster de ácido 7-fenoxiacetamido-3-[2-(4-metiltiazol-5-il) vinil]-3-cefem-4-carboxílico (contenido de isómero *E*: 9,0% mediante CLAR[a)]) preparado según el procedimiento revelado en Journal of Synthetic Oraganic Chemistry, Japón. Vol. 60, N.º 2, 155-161(2002), se colocó en un matraz de cuatro bocas y 500 ml de capacidad, y se añadieron 60 ml de cresol al éster, tras lo que se agitaron de 45 a 50ºC durante 6 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción 100 ml de metilisobutilcetona y 200 ml de solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio, y luego se enfrió la mezcla hasta no más de 10ºC. Se retiró la capa orgánica, y se recogió la capa acuosa y se lavó tres veces con 150 ml de metilisobutilcetona. Se añadieron a la solución acuosa 100 ml de metilisobutilcetona y 3 ml de ácido clorhídrico 2N, se agitó la mezcla, se recogió la capa orgánica y se concentró al vacío, y luego se añadieron 200 ml de diisopropiloéter al concentrado para la cristalización. Se filtraron los cristales, se lavaron con 200 ml de diisopropiléter y se secaron, proporcionando 7,60 g de un compuesto (2) (R^1 = fenoximetilo, isómero *E*: 9,0% mediante CLAR[b)]).
RMN de ^1H (DMSO-d_6, ppm en TMS): 2,36 (3H, s, CH_3), 3,32 (1H, d, S-CH(H), 19,5 Hz), 3,50 (1H, d, S-CH(H), 19,5 Hz), 4,92 (2H, ABq, CH_2-(Ph), 9,3 Hz, 15,0 Hz), 5,16 (1H, d, S-CH, 4,8 Hz), 5,70 (1H, dd, N-CH, 7,5 Hz, 4,8 Hz), 6,34 (1H, d, =CH-, 12,0 Hz), 6,71 (1H, d, =CH-Ar, 12,0 Hz), 7,1-7,2 (5H, m, Ph), 8,94 (1H, s, S-CH=N), 9,14 (1H, d, NH, 8,1 Hz).

Ejemplo 1

[Procedimiento 1]

Se añadió una cantidad de 3,0 g del compuesto (2) (R^1 = bencilo, isómero *E*: 10,0% mediante CLAR[b)]) preparado en el Ejemplo de referencia 1, y se disolvió en una mezcla disolvente de 8,5 ml de agua y 21,5 ml de acetona en un matraz de cuatro bocas y 100 ml de capacidad. Se enfrió la solución hasta no más de 5ºC, se añadieron 1,1 g de *terc*-octilamina a la solución y se agitó la mezcla durante 3 horas, proporcionando una mezcla de reacción de compuesto (1). Se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de acetona y se filtraron los cristales separados, se lavaron con agua y acetona y se secaron, dando un compuesto (1) (R^1 = bencilo; R^2 = *terc*-octilo; R^3 = R^4 = átomo de hidrógeno). El tiempo de filtración fue de aproximadamente 1 minuto en todos los ejemplos.
Rendimiento: 3,47 g

Rendimiento del isómero *Z*: 99,3%
Contenido del isómero *E*: 0,08% (contenido de isómero *Z*: 99,92%).
RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, ppm en TMS): 0,94 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 1,28 (6H, s, N-C-$(CH_3)_2$), 1,55 (2H, s, N-C-CH_2), 2,29 (3H, s, CH_3), 2,98 (1H, d, S-CH(H), 17,1 Hz), 3,29 (1H, d, S-CH(H), 17,1 Hz), 3,47, 3,55 (2H, ABq, CH_2-(Ph), 13,8 Hz), 5,11 (1H, d, S-CH, 4,5 Hz), 5,51 (1H, dd, N-CH, 8,4 Hz, 4,5 Hz), 6,34 (1H, d, =CH-, 11,7 Hz), 6,67 (1H, d, =CH-Ar, 11,7 Hz), 7,2-7,3 (5H, m, Ph), 8,89 (1H, s, S-CH=N), 9,05 (1H, d, NH, 8,4 Hz).

[Procedimiento 2]

Se suspendió el compuesto (1) obtenido en 30 ml de agua y se ajustó la suspensión hasta un pH de 1 con ácido clorhídrico 6N, y se agitó, pero no precipitaron cristales. Luego se sometió la suspensión a una extracción con la adición de 30 ml de acetato de etilo, se evaporó el acetato de etilo al vacío, se añadieron 20 ml de dietiléter al concentrado y se filtraron los cristales resultantes, se lavaron con dietiléter y se secaron, dando un compuesto (2) (R^1 = bencilo).
Rendimiento: 2,60 g.
Rendimiento del isómero *Z*: 97,1% (procedimiento 2), 96,4% (procedimientos 1 + 2).
Contenido de isómero *E*: 0,08% (contenido de isómero *Z*: 99,92%).

Ejemplo 2

[Procedimiento 1]

Se añadió una cantidad de 3,0 g del compuesto (2) (R^1 = fenoximetilo, isómero *E*: 9,0% mediante CLAR[b)]) preparado en el Ejemplo de referencia 2, y se disolvió en una disolución de 8,5 ml de agua y 21,5 ml de acetona en un matraz de cuatro bocas y 100 ml de capacidad. Se enfrió la solución hasta no más de 5ºC, se añadieron 0,85 g de bencilamina a la solución y se agitó la mezcla durante 4 horas, proporcionando una mezcla de reacción de compuesto (1). Se añadieron a la mezcla de reacción 21,5 ml de acetona y se filtraron los cristales separados, se lavaron con agua y acetona, y se secaron, dando un compuesto (1) (R^1 = fenoximetilo; R^2 = bencilo; R^3 = R^4 = átomo de hidrógeno).
Rendimiento: 3,25 g
Rendimiento de isómero *Z*: 96,4%.
Contenido de isómero *E*: 0,10% (contenido de isómero *Z*: 99,9%).
RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, ppm en TMS): 2,30 (3H, s, CH_3), 3,04 (1H, d, S-CH(H), 17,1 Hz), 3,32 (1H, d, S-CH(H), 17,1 Hz), 3,95 (2H, s, (Ph)-CH_2-N), 4,88, 4,95 (2H, ABq, CH_2-(Ph), 13,8 Hz), 5,04 (1H, d, S-CH, 4,5 Hz), 5,55 (1H, dd, N-CH, 8,4H, 4,5 Hz), 6,41 (1H, d, =CH-, 11,7 Hz), 6,62 (1H, d, =CH-Ar, 11,7 Hz), 7,1-7,5 (10H, m, Ar), 8,91 (1H, s, S-CH=N), 9,08 (1H, d, NH, 8,4 Hz).

[Procedimiento 2]

Se suspendió el compuesto (1) obtenido en 30 ml de agua y se ajustó la suspensión hasta un pH de 2 con ácido clorhídrico 6N, y se agitó, pero no precipitaron cristales. Luego se sometió la suspensión a una extracción con la adición de 30 ml de cloruro de metileno, se evaporó el cloruro de metileno al vacío, se añadieron 10 ml de diisopropiléter al concentrado y se filtraron los cristales resultantes, se lavaron con diisopropiléter y se secaron, dando un compuesto (2) (R^1 = fenoximetilo).
Rendimiento: 2,63 g.
Rendimiento del isómero *Z*: 100% (procedimiento 2), 96,4% (procedimientos 1 + 2).
Contenido de isómero *E*: 0,10% (contenido de isómero *Z*: 99,9%).

Ejemplo 3

[Procedimiento 1]

Se añadió una cantidad de 3,0 g del compuesto (2) (R^1 = bencilo, isómero *E*: 10,0% mediante CLAR[b)]) preparado en el Ejemplo de referencia 1, y se disolvió en una disolución de 8,5 ml de agua y 25 ml de acetona en un matraz de cuatro bocas y 100 ml de capacidad. Se enfrió la solución hasta no más de 5ºC, se añadieron 1,6 g de diciclohexilamina a la solución y se agitó la mezcla durante 2 horas, tras lo que se agitó a 10ºC durante 30 minutos, proporcionando una mezcla de reacción del compuesto (1).

Se añadieron a la mezcla de reacción 25 ml de acetona y se filtraron los cristales separados, se lavaron con agua y acetona, y se secaron, dando un compuesto (1) (R^1 = bencilo; R^2 = R^3 = ciclohexilo; R^4 = átomo de hidrógeno).
Rendimiento: 3,77 g

[Procedimiento 2]

Se suspendió el compuesto (1) obtenido en 60 ml de agua y se ajustó la suspensión hasta un pH de 3,5 con ácido clorhídrico 6N, y se agitó con un enfriamiento con hielo durante 1 hora para madurarla. Se filtraron los cristales resultantes, se lavaron con agua y dietiléter, y se secaron, dando un compuesto (2) (R^1 = bencilo).
Rendimiento: 2,59 g.
Rendimiento del isómero *Z*: 96,8% (procedimiento 2), 95,7% (procedimientos 1 + 2).
Contenido de isómero *E*: 0,11% (contenido de isómero *Z*: 99,89%).

Ejemplo 4

Se añadió una cantidad de 3,0 g del compuesto (2) (R^1 = bencilo, isómero *E*: 10,0% mediante CLAR[b)]) preparado en el Ejemplo de referencia 1, y se disolvió en una mezcla disolvente de 12,5 ml de agua y 51,5 ml de acetona en un matraz de cuatro bocas y 100 ml de capacidad. Se enfrió la solución hasta no más de 5ºC, se añadieron 0,85 g de N-metilpiperazina a la solución y se agitó la mezcla durante 3 horas, proporcionando una mezcla de reacción del compuesto (1).

Se añadieron a la mezcla de reacción 50 ml de metanol y se filtraron los cristales separados, se lavaron con agua y metanol, y se secaron, dando un compuesto (1) (R^1 = bencilo; R^2, R^3 = al grupo $-(CH_2)_2-N(R^5)(CH_2)_2-$; R^4 = átomo de hidrógeno; R^5 = metilo).
Rendimiento: 3,21 g
Rendimiento de isómero *Z*: 96,8%
Contenido de isómero *E*: 0,09% (contenido de isómero *Z*: 99,91%).
RMN de ^1H (DMSO-d_6, ppm en TMS): 2,15 (3H, s, N-CH_3), 2,31 (3H, s, CH_3), 2,43 (4H, m, anillo de piperazina), 2,94 (4H, m, anillo de piperazina), 3,05 (1H, d, S-CH(H), 17,4 Hz), 3,33 (1H, d, S-CH(H), 17,4 Hz), 3,48, 3,55 (2H, ABq, CH_2-(Ph), 13,5 Hz), 5,05 (1H, d, S-CH, 4,8 Hz), 5,55 (1H, dd, N-CH, 8,4 Hz, 4,8 Hz), 6,43 (1H, d, =CH-, 11,7 Hz), 6,57 (1H, d, =CH-Ar, 11,7 Hz), 7,2-7,3 (5H, m, Ph), 8,90 (1H, s, S-CH=N), 9,07 (1H, d, NH, 8,4 Hz).

[Procedimiento 2]

Se suspendió el compuesto (1) obtenido en 30 ml de agua y se ajustó la suspensión hasta un pH de 0,5 con ácido clorhídrico 6N, y se agitó, pero no precipitaron cristales. Luego se sometió la suspensión a una extracción con la adición de 50 ml de cloroformo, se evaporó el cloroformo al vacío, se añadieron 15 ml de alcohol isopropílico al concentrado y se filtraron los cristales resultantes, se lavaron con alcohol isopropílico y se secaron, dando un compuesto (2) (R^1 = bencilo).
Rendimiento: 2,53 g.
Rendimiento del isómero *Z*: 96,6% (procedimiento 2), 93,5% (procedimientos 1 + 2).
Contenido de isómero *E*: 0,09% (contenido de isómero *Z*: 99,91%).

Ejemplo 5

[Procedimiento 1]

Se añadió una cantidad de 3,0 g del compuesto (2) (R^1 = bencilo, isómero *E*: 10,0% mediante CLAR[b)]) preparado en el Ejemplo de referencia 1, y se disolvió en una disolución de 7,5 ml de agua y 22,5 ml de acetona en un matraz de cuatro bocas y 100 ml de capacidad. Se enfrió la solución hasta no más de 5ºC, se añadieron 0,65 g de *terc*-butilamina a la solución y se agitó la mezcla durante 4 horas, proporcionando una mezcla de reacción de compuesto (1). Se añadieron a la mezcla de reacción 22,5 ml de acetona y se filtraron los cristales separados, se lavaron con agua y acetona, y se secaron, dando un compuesto (1) (R^1 = bencilo; R^2 = *terc*-butilo; R^3 = R^4 = átomo de hidrógeno).
Rendimiento: 3,07 g
Rendimiento: 97,4%
Contenido de isómero *E*: 0,10% (contenido de isómero *Z*: 99,9%).
NMR de ^1H (DMSO-d_6, ppm en TMS): 1,34 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 2,29 (3H, s, CH_3), 2,98 (1H, d, S-CH(H), 17,1 Hz), 3,29 (1H, d, S-CH(H), 17,1 Hz), 3,47, 3,55 (2H, ABq, CH_2-(Ph), 13,8 Hz), 5,11 (1H, d, S-CH, 4,5 Hz), 5,51 (1H, dd, N-CH, 8,4 Hz, 4,5 Hz), 6,34 (1H, d, =CH-, 11,7 Hz), 6,67 (1H, d, =CH-Ar, 11,7 Hz), 7,2-7,3 (5H, m, Ph), 8,89 (1H, s, S-CH=N), 9,05 (1H, d, NH, 8,4 Hz).

[Procedimiento 2]

Se suspendió el compuesto (1) obtenido en 30 ml de agua y se ajustó la suspensión hasta un pH de 1 con ácido clorhídrico 6N, y se agitó, pero no precipitaron cristales. Luego se sometió la suspensión a una extracción con la adición de 30 ml de acetato de etilo, se evaporó el acetato de etilo al vacío, se añadieron 20 ml de dietiléter al concentrado y se filtraron los cristales resultantes, se lavaron con dietiléter y se secaron, dando un compuesto (2) (R^1 = bencilo). Rendimiento: 2,54 g.
Rendimiento del isómero *Z*: 96,7% (procedimiento 2), 94,3% (procedimientos 1 + 2).
Contenido de isómero *E*: 0,10% (contenido de isómero *Z*: 99,9%).

Ejemplo comparativo 1

[Procedimiento 1]

Se suspendió una cantidad de 1,0 g de ácido 7-amino-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico (isómero *E*: 9% mediante CLAR[b)]) en una disolución de 2 ml de agua y 5 ml de metanol en un matraz de cuatro bocas y 100 ml de capacidad. Con la adición de 0,68 ml de diciclohexilamina, se agitó la suspensión hasta que posteriormente se formaron cristales separados en una solución transparente. Se dejó reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se agitó durante 15 minutos, y luego se añadieron lentamente 7 ml de acetona a la mezcla. Después se enfrió la mezcla resultante en un baño de hielo durante 2 horas, y se filtraron los cristales resultantes, se lavaron con acetona y se secaron, proporcionando sal diciclohexilamina de ácido 7-amino-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico. Mientras que el tratamiento de filtración de los ejemplos se completó en aproximadamente 1 minuto, el procedimiento de filtración de este ejemplo comparativo duró aproximadamente 10 minutos.
Rendimiento: 0,81 g
Rendimiento: 57,0%
Contenido de isómero *E*: 0,12%. RMN de ^{1}H-(D_2O, ppm en TMS): 1,1-2,0 (20H, m, ciclohexilo), 2,39 (3H, s, CH_3), 3,2-3,3 (2H, m, ciclohexilo), 3,32 (1H, d, S-CH(H), 18,3 Hz), 3,57 (1H, d, S-CH(H), 18,3 Hz), 4,80 (1H, d, S-CH, 4,9 Hz), 5,21 (1H, d, N-CH, 4,9 Hz), 6,32, 6,64 (2H, ABq, HC=CH-, 11,7 Hz), 8,78 (1H, s, S-CH=N).

[Procedimiento 2]

Se suspendió el compuesto de sal diciclohexilamina obtenido en 30 ml de agua, se ajustó la suspensión hasta un pH de 3,5 con ácido sulfúrico diluido y se agitó con un enfriamiento con hielo durante 30 minutos para que madurara, y se filtraron los cristales separados, se lavaron con agua y acetona, y se secaron, dando ácido 7-amino-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico.
Rendimiento: 0,37 g
Rendimiento del isómero *Z*: 71,45 (procedimiento 2), 40,7% (procedimientos 1 + 2).
Contenido de isómero *E*: 0,12%.

Ejemplo de referencia 3

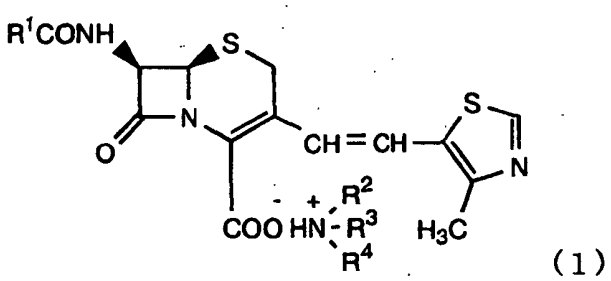
Todos los compuestos (2) obtenidos en los Ejemplos 1 a 4 se pueden convertir eficazmente en cefditoren pivoxilo. El cefditoren pivoxilo se puede preparar, por ejemplo, a partir del compuesto (2) (R^1 = bencilo) obtenido en el Ejemplo 1, realizando una reacción de hidrólisis en la posición 7 mediante una técnica conocida usando enzima acilasa de la penicilina G en una solución acuosa alcalina, seguida de un procedimiento revelado en la patente japonesa n.º 2846186 o en Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japón, Vol. 60, N.º 2, 155-161 (2002).

Aplicabilidad industrial

El uso de un compuesto de 3-alquenilcefem de la invención hace posible preparar fácilmente ácido acilamino-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico 7-sustituido que tenga un contenido excesivamente elevado de isómero *Z* a partir de ácido acilamino-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico 7-sustituido que comprende un isómero *E* y un isómero *Z* que están presentes conjuntamente. El compuesto de ácido carboxílico obtenido se puede usar de manera ventajosa desde el punto de vista industrial como un compuesto intermedio para producir cefditoren pivoxilo que es ampliamente usado como un excelente agente antibacteriano.

REIVINDICACIONES

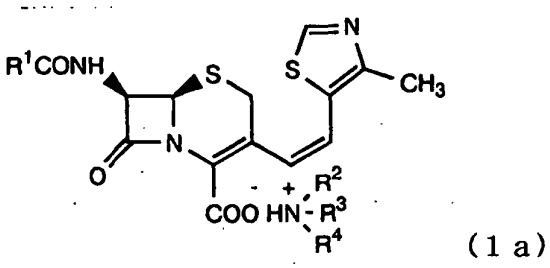
1. Un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1)



(1)

en la que R^1 es bencilo o fenoximetilo, R^2, R^3 y R^4 son iguales o diferentes, siendo cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{4-8} o arilalquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido con alquilo C_{1-4}; R^2 y R^3, cuando se toman conjuntamente, forman un grupo $-(CH_2)_1X_m(CH_2)_n-$ sustituido o no sustituido con alquilo C_{1-4} en una posición opcional; X es un átomo de oxígeno o un grupo $-N(R^5)-$; 1 es 0 a 3; m es 0 ó 1; n es un número entero de 2 a 4; R^5 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

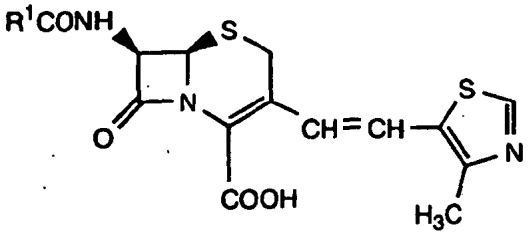
2. Un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem según la reivindicación 1 de fórmula (1a)



(1 a)

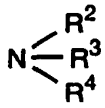
en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen anteriormente.

3. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) **caracterizado por** hacer reaccionar un compuesto de amina de fórmula (3) con un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2)



(2)

en la que R^1 es como se define anteriormente

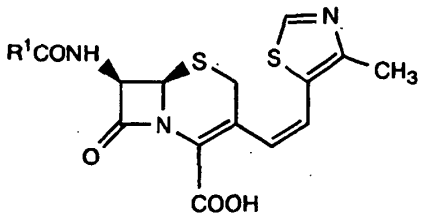


(3)

en la que R^2, R^3 y R^4 son como se definen anteriormente.

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) que esté mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a), estando el procedimiento **caracterizado por** la adición de al menos uno de los disolventes orgánicos entre los que se incluyen alcoholes, éteres, hidrocarburos

alifáticos, cetonas alicíclicas y cetonas alifáticas a una solución de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) en agua o en una disolución acuosa y al menos un disolvente orgánico seleccionado entre alcoholes, cetonas alifáticas, ésteres, amidas y nitrilo para cristalización, con el fin de obtener una solución o una suspensión de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que esté mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), y el ajuste de la solución o la suspensión hasta un pH de 0,5 a 4.



(2 a)

en la que R^1 es como se define anteriormente.

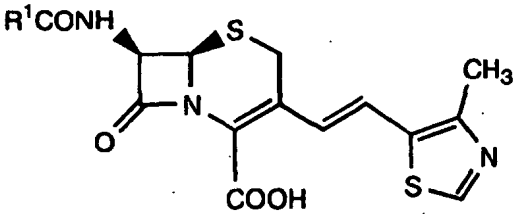
5. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que esté mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), estando el procedimiento **caracterizado por** la adición de al menos uno de los disolventes orgánicos entre los que se incluyen alcoholes, éteres, hidrocarburos alifáticos, cetonas alicíclicas y cetonas alifáticas a una solución de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) en agua o en una disolución acuosa y al menos un disolvente orgánico seleccionado entre alcoholes, cetonas alifáticas, ésteres, amidas y nitrilos para cristalizar el compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1).

6. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) que esté mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a), estando el procedimiento **caracterizado por** ajustar la solución o la suspensión de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que está mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenil-cefem de fórmula (1a) hasta un pH de 0,5 a 4.

7. Un compuesto de 3-alquenilcefem según la reivindicación 1 ó 2 que está en forma de una sal amina de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) o (1a), siendo la sal amina una sal *terc*-butilamina, sal *terc*-octilamina, sal diciclohexilamina, sal bencilamina o sal *N*-metilpiperazina.

8. Un compuesto de 3-alquenilcefem según las reivindicaciones 1 y 7 que contiene al menos un 96% de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a).

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) según la reivindicación 3 **caracterizado por** hacer reaccionar un compuesto de amina de fórmula (3) con un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) que contiene hasta un 20% de un compuesto de 3-(*E*)-alquenilcefem de fórmula (2b)



(2 b)

en la que R^1 es como se define anteriormente.

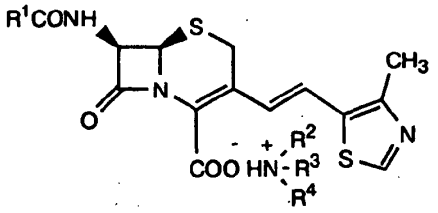
10. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem según las reivindicaciones 3 y 9 **caracterizado por que** el compuesto de amina de fórmula (3) se hace reaccionar en una cantidad de 1,0 a 2,0 moles con el compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) por mol del mismo.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem según las reivindicaciones 3 y 9 **caracterizado por que** el compuesto de amina de fórmula (3) se hace reaccionar en una cantidad de 1,0 a 1,5 moles con el compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) por mol del mismo.

12. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem según las reivindicaciones 3, 9, 10 y 11, en el que el compuesto de amina de fórmula (3) es *terc*-butilamina, *terc*-octilamina, diciclohexilamina, bencilamina o

N-metilpiperazina.

13. Un procedimiento según la reivindicación 5 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que esté mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), estando el procedimiento **caracterizado por** la adición de al menos uno de los disolventes orgánicos entre los que se incluyen alcoholes, éteres, hidrocarburos alifáticos, cetonas alicíclicas y cetonas alifáticas a una solución de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que contiene hasta un 20% de un compuesto de 3-(*E*)-alquenilcefem de fórmula (1b) en agua o en una disolución acuosa y al menos un disolvente orgánico seleccionado entre alcoholes, cetonas alifáticas, ésteres, amidas y nitrilos para cristalizar el compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1)



(1 b)

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen anteriormente.

14. Un procedimiento según la reivindicación 5 ó 13 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que esté mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), estando el procedimiento **caracterizado por** la adición de 3 a 30 partes en volumen de al menos uno de los disolventes orgánicos entre los que se incluyen alcoholes, éteres, hidrocarburos alifáticos, cetonas alicíclicas y cetonas alifáticas a una solución de 1 parte en peso de un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) en 2 a 50 partes en volumen de agua o en una disolución acuosa y al menos un disolvente orgánico seleccionado entre alcoholes, cetonas alifáticas, ésteres, amidas y nitrilos para una cristalización.

15. Un procedimiento según las reivindicaciones 5, 13 y 14 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), en el que la disolución acuosa y el disolvente orgánico constituyen una mezcla de acetona/disolución acuosa o una mezcla de metanol/disolución acuosa.

16. Un procedimiento según las reivindicaciones 5, 13, 14 y 15 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), en el que la disolución acuosa y el disolvente orgánico tienen una proporción de mezcla de 1 a 10 partes en volumen de disolvente orgánico por parte en volumen de agua.

17. Un procedimiento según las reivindicaciones 5, 13 y 14 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), en el que el disolvente orgánico que se añade a la solución del compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) es metanol, dietiléter, diisopropiléter, acetona, *n*-hexano o *n*-hexanona.

18. Un procedimiento según las reivindicaciones 5 y 13 a 17 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a), en el que el contenido del compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a) es al menos del 96%.

19. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a) según la reivindicación 6, procedimiento **que está caracterizado por** disolver o suspender un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (1a) en agua y ajustar la solución o la suspensión resultante hasta un pH de 0,5 a 4 con un ácido mineral.

20. Un procedimiento para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) según la reivindicación 6 que esté mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a), procedimiento **que está caracterizado por** disolver o suspender un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (1) que está mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenil-cefem de fórmula (1a) en agua y ajustar la solución o la suspensión resultante hasta un pH de 0,5 a 4with con un ácido mineral.

21. Un procedimiento según las reivindicaciones 6 y 19 ó 20 para preparar un compuesto de 3-alquenilcefem de fórmula (2) mejorado en cuanto al contenido de un compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a), en el que el contenido del compuesto de 3-(*Z*)-alquenilcefem de fórmula (2a) es al menos del 96%.