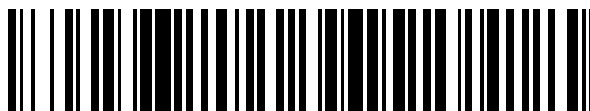


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 500**

51 Int. Cl.:

C07D 501/60

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2005 PCT/JP2005/010621**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2005 WO05118595**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2005 E 05751538 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 1752459**

54 Título: **Proceso para la producción de compuestos 3-alquenilcefem**

30 Prioridad:

04.06.2004 JP 2004167581

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.09.2017

73 Titular/es:

**OTSUKA CHEMICAL CO., LTD. (50.0%)
2-27, Otedori 3-chome, Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 540-0021, JP y
MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**NISHIOKA, YOICHI;
ITO, MASAHIRO y
KAMEYAMA, YUTAKA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 632 500 T3

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

DESCRIPCIÓN

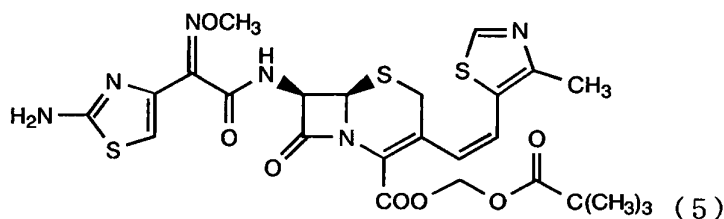
Proceso para la producción de compuestos 3-alquenilcefem

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación del ácido 7-amino-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico y sales del mismo.

10 Técnica anterior

Un agente de cefem oral, el cefditoren pivoxilo de fórmula (5), es ampliamente usado como agente antibacteriano que tiene un amplio espectro antimicrobiano y fuertes actividades antibacterianas.



15 Con antibióticos de cefalosporina que tienen un alquenilo en la posición 3, la estructura estérica del grupo alquenilo en la posición 3 tiene una configuración Z, como es el caso con el cefditoren pivoxilo. El mecanismo para producir actividades antibacterianas destacadas sobre bacterias gram-negativas es parcialmente atribuible a esta característica. Para que el agente farmacéutico antibacteriano pueda exhibir su efecto, por tanto, es importante 20 disminuir en el mayor grado posible la presencia del isómero geométrico E del cefditoren pivoxilo. En la preparación del cefditoren pivoxilo, se han realizado esfuerzos por mejorar el contenido de isómero Z de los intermedios del proceso.

25 Por ejemplo, se ha divulgado un proceso para preparar una sal de amina o una sal de ácido clorhídrico de una mezcla Z/E del ácido 7-amino-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico, que es un intermedio del proceso, a fin de disminuir la sal de amina o la sal de ácido clorhídrico del ácido 7-amino-3-[(E)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico mediante cromatografía por adsorción con una resina de intercambio iónico o carbón activo (véase, por ejemplo, la literatura de patente 1).

30 [Literatura de patente 1] JP1995-188250 A

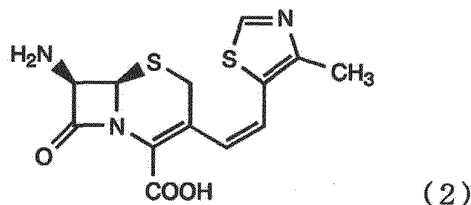
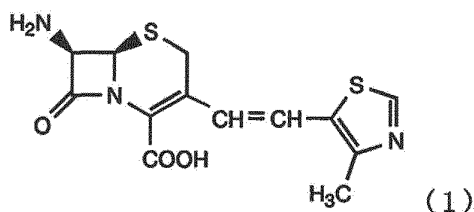
Con el proceso divulgado en la literatura, sin embargo, los ejemplos 4 y 5 dan como resultado contenidos del isómero E del 14 % y del 2 %, respectivamente, los cuales no son satisfactorios.

35 En los últimos años, se está usando la cromatografía para la separación y la purificación como medio industrial especialmente en la industria farmacéutica, aunque la recuperación del eluyente o la regeneración del adsorbente que rellena la columna es una pesada carga para la industria, de modo que el procedimiento usado no siempre puede ser un método óptimo. Las mejoras en la purificación de los productos farmacéuticos que van a ser 40 producidos y los diversos incrementos porcentuales de la cantidad de producción se reflejan claramente en la eficacia del fármaco y el coste de producción. Por consiguiente, se requieren altas purezas y elevados rendimientos de los procesos de fabricación.

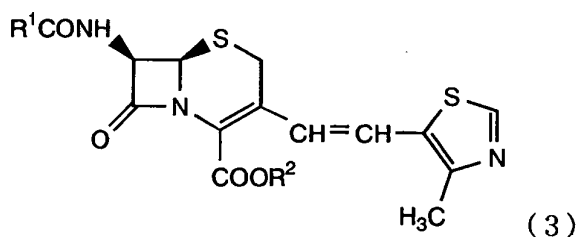
45 Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso destacado desde el punto de vista económico para la preparación del ácido 7-amino-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico y sales del mismo con un contenido minimizado del isómero E.

Descripción de la invención

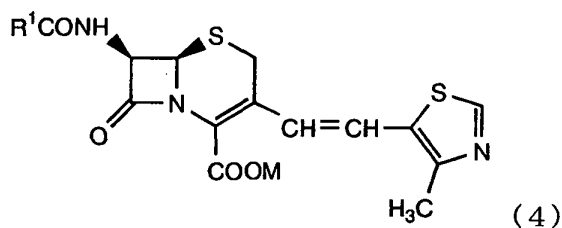
50 1. Un proceso para la preparación del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (1) y una sal de un metal alcalino del mismo, estando dicho ácido y dicha sal mejorados en cuanto al contenido de ácido 7-amino-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (2) o una sal de un metal alcalino del mismo, estando caracterizado dicho proceso por que una solución acuosa de una sal de un metal alcalino del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (1) se trata 55 con un polímero altamente poroso y/o carbón activo añadido al mismo con agitación.



2. Un proceso para la preparación del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (1) y una sal de un metal alcalino del mismo, estando dicho ácido y dicha sal mejorados en cuanto al contenido de ácido 7-amino-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (2) o una sal de un metal alcalino del mismo, estando caracterizado dicho proceso por someter un compuesto ácido 7-(acilamino sustituido)-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (3) a una reacción de desprotección para el grupo protector de ácido carboxílico en la posición 4 de dicho compuesto, tratar el compuesto resultante con una solución acuosa de al menos un compuesto seleccionado entre hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos ácidos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos para obtener una sal de un metal alcalino del ácido 7-(acilamino sustituido)-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (4), someter a continuación la sal resultante a una reacción enzimática en una solución acuosa y tratar una solución acuosa de una sal de un metal alcalino del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (1) obtenida con un polímero altamente poroso y/o carbón activo añadido al mismo



en la que R¹ es bencilo o fenoximetilo, y R² es un grupo protector de ácido carboxílico



en la que R¹ es tal como se ha definido anteriormente, y M es un metal alcalino.

Los presentes inventores han llevado a cabo una investigación intensiva y han descubierto sorprendentemente que el isómero Z se puede obtener fácilmente con un elevado rendimiento mediante tratamiento del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico convertido en una sal de un metal alcalino del mismo con un polímero altamente poroso y/o carbón activo.

De acuerdo con la presente invención, ejemplos de átomos de metales alcalinos preferentes representados por M son un átomo de litio, un átomo de sodio y un átomo de potasio, entre los cuales son especialmente preferentes un átomo de sodio y un átomo de potasio desde el punto de vista económico.

De acuerdo con la presente invención, el isómero E se puede eliminar con una selectividad extremadamente alta simplemente mediante tratamiento, durante un corto período de tiempo, de una solución acuosa de una sal de un metal alcalino del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico con un polímero altamente poroso y/o carbón activo añadido directamente al mismo con agitación. La solución acuosa se agita con el polímero

altamente poroso y/o el carbón activo añadido al mismo, ya que la eliminación del isómero E se puede promover adicionalmente.

El ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (1) para su uso en la presente invención es un compuesto conocido y no está limitado en particular en cuanto a su contenido de isómero E. No obstante, para obtener el compuesto de fórmula (1) con un contenido mejorado de isómero Z, es deseable que el contenido de isómero E sea de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 30 %, preferentemente de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 20 %, más preferentemente de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 18 %. Puesto que pueden esperarse mejoras adicionales del contenido de isómero Z repitiendo el presente proceso, el contenido de isómero E puede ser inferior a un 1 %.

La solución acuosa de una sal de un metal alcalino del compuesto de fórmula (1) se puede obtener fácilmente tratando el ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico correspondiente con una solución acuosa de hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio o un hidróxido de un metal alcalino similar, carbonato ácido de sodio o un carbonato ácido de un metal alcalino similar, o carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio o un carbonato de un metal alcalino similar. Como alternativa, se puede usar como tal la solución acuosa que contiene un compuesto de fórmula (1') y que resulta del proceso de producción del esquema de reacción 1, el cual se describirá más adelante.

De acuerdo con la invención, la concentración de la solución acuosa de la sal de un metal alcalino del compuesto de fórmula (1) no siempre es importante en la medida en que la sal de un metal alcalino del compuesto de fórmula (1) esté totalmente disuelta, y se pueda determinar adecuadamente.

El polímero altamente poroso que se va a usar en la presente invención no está limitado específicamente. Ejemplos de tales polímeros son aquellos en los que la estructura básica comprende una resina del tipo de copolímero de un éster del ácido metacrílico o una resina acrílica similar, una resina de tipo fenol-novolac o una resina fenólica similar, una resina del tipo de copolímero de estireno-divinilbenceno o una resina de estireno similar. Entre tales resinas son preferentes los polímeros altamente porosos en los que la estructura básica comprende una resina de estireno. Más preferentes son aquellos que tienen un área superficial específica de al menos 400 m²/g, especialmente de 400 a 1000 m²/g. Ejemplos de tales polímeros altamente porosos son HP-20 y SP-207, productos de Mitsubishi Chemical Corp., XAD-1180 y XAD-1600, productos de Rohm-Haas Company, Amberchrom CG-161, producto de Tosoh-Haas, etc. Estos polímeros se pueden usar por separado, o al menos dos de ellos se pueden usar mezclados.

El polímero altamente poroso se usa en una cantidad de 0,1 a 5 partes en peso, preferentemente de 0,3 a 4 partes en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 partes en peso, por parte en peso del compuesto de fórmula (1). La temperatura que se ha de mantener para el tratamiento es de -20 a 50 °C, preferentemente de -10 a 30 °C, más preferentemente de 0 a 10 °C. Para conseguir un resultado satisfactorio, el tratamiento se lleva a cabo durante un periodo de varios minutos hasta aproximadamente 2 horas. Tras el tratamiento, el polímero altamente poroso se puede separar mediante un método convencional tal como filtración o centrifugación.

El carbón activo que se va a usar en la presente invención puede ser de cualquier tipo, tal como carbón activado con cloruro de zinc o carbón activado con vapor. Se puede usar cualquier carbón activo común sin limitación alguna. Tales carbones se pueden usar mezclados.

El carbón activo se usa en una cantidad de 0,1 a 5 partes en peso, preferentemente de 0,3 a 4 partes en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 partes en peso, por parte en peso de la sal de un metal alcalino del compuesto de fórmula (1). El contenido de agua del carbón activo tampoco está limitado en particular. El carbón activo puede contener un 50 % de agua, o puede ser un carbón seco con un contenido de agua de aproximadamente un 10 %. La temperatura que se ha de mantener para el tratamiento es de -20 a 50 °C, preferentemente de -10 a 30 °C, más preferentemente de 0 a 10 °C. Para conseguir un resultado satisfactorio, el tratamiento se lleva a cabo durante un periodo de varios minutos hasta aproximadamente 2 horas. Tras el tratamiento, el carbón activo se puede separar mediante un método convencional tal como filtración o centrifugación.

Se añade un ácido, tal como ácido clorhídrico, a la solución acuosa de la sal de un metal alcalino del compuesto de fórmula (1) que comprende un contenido mejorado de ácido 7-amino-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (2) para ajustar el pH de la solución a un valor de 3,0 a 4,3. Esto proporciona el compuesto de fórmula (1) que comprende un mayor contenido del isómero Z, o compuesto de fórmula (2). El compuesto de fórmula (1) precipita en el agua en forma de cristales, los cuales se separan mediante un método convencional tal como filtración o centrifugación. El producto separado se lava con agua y acetona para promover el secado y después se seca, mediante lo cual se obtiene el compuesto.

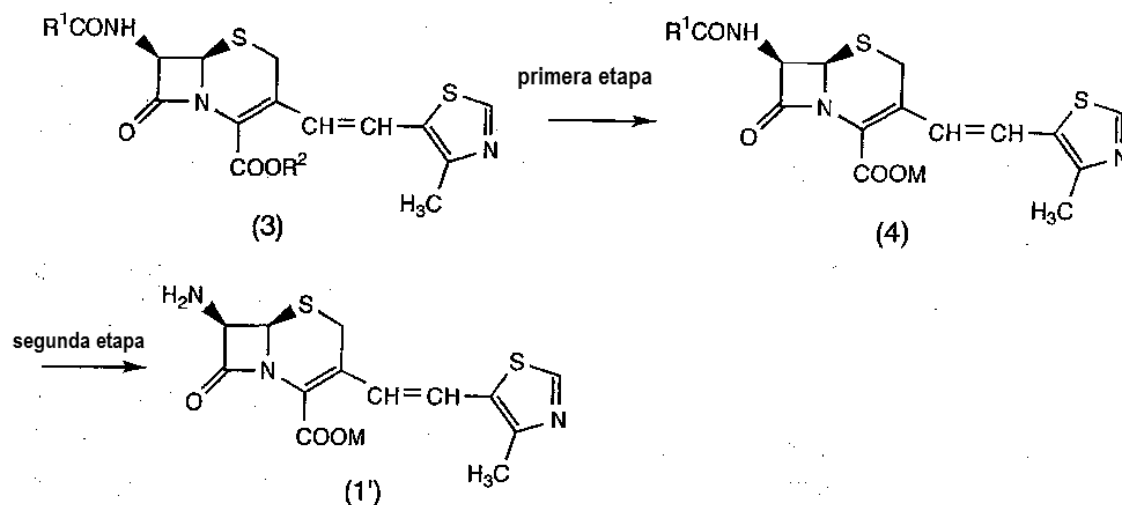
Mediante una reacción, el proceso de la invención proporciona el ácido 7-amino-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico con un contenido de isómero E inferior a un 0,1 % (% en peso, lo mismo más adelante en el presente documento) y un contenido de isómero Z extremadamente elevado de al menos un 99 %, preferentemente de un 99 a un 100 %, más preferentemente de un 99,5 a un 99,99 %, de un 99,75 a un 99,96 %, o de un 99,9 a un 99,95 %.

La presente invención proporciona además el isómero Z con un rendimiento elevado. El contenido de isómero Z se puede mejorar repitiendo la reacción. La expresión "contenido de isómero E", tal como se usa en el presente documento, significa la proporción de isómero E presente en la cantidad combinada del isómero E y del isómero Z. El contenido de isómero E se obtiene mediante la siguiente ecuación.

$$\text{Contenido de isómero E (\%)} = 100 \times \frac{\text{(cantidad de isómero E presente)}}{\{(\text{cantidad de isómero E presente}) + (\text{cantidad de isómero Z presente})\}}$$

La sal de un metal alcalino [compuesto de fórmula (1')] del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cephem-4-carboxílico de fórmula (1) para su uso en la presente invención se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el esquema de reacción 1 siguiente.

Esquema de reacción 1



en la que R¹ es bencilo o fenoximetilo, y R² es un grupo protector de ácido carboxílico, y M es un metal alcalino.

De acuerdo con el esquema de reacción 1, se lleva a cabo una reacción de desprotección (primera etapa) para el grupo protector de ácido carboxílico en la posición 4 del ácido 7-(acilamino sustituido)-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cephem-4-carboxílico de fórmula (3) para obtener una sal de un metal alcalino del ácido 7-(acilamino sustituido)-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cephem-4-carboxílico de fórmula (4). Después se lleva a cabo una reacción para eliminar el grupo acilo sustituido en la posición 7 (segunda etapa) a fin de producir una sal de un metal alcalino del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cephem-4-carboxílico de fórmula (1') para su uso en la invención.

El grupo protector de ácido carboxílico representado por R² no está limitado en particular y puede ser cualquiera conocido. Ejemplos de tales grupos son aquellos proporcionados en Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley & Sons, Inc., 1981, capítulo 5 (págs. 152-192). Son preferentes entre estos un grupo bencilo que puede tener un grupo dador de electrones como sustituyente en el anillo de fenilo, y un grupo difenilmetilo que puede tener un grupo dador de electrones en el anillo de fenilo. Ejemplos de grupos dadores de electrones son metilo, etilo, terc-butilo y grupos alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono similares, hidroxilo, y metoxilo, etoxilo y grupos alcoxilo con de 1 a 6 átomos de carbono similares. Los grupos difenilmetilo pueden incluir aquellos del tipo en los que los grupos fenilo sustituidos o no sustituidos están unidos dentro de la molécula mediante un anillo de metileno o un heteroátomo. Ejemplos específicos de grupos bencilo que pueden tener un grupo dador de electrones como sustituyente en el anillo de fenilo, y de grupos difenilmetilo que pueden tener un grupo dador de electrones como sustituyente en el anillo de fenilo son bencilo, p-metoxibencilo, o-metoxibencilo, difenilmetilo, 3,4,5-trimetoxibencilo, 3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, piperonilo, ditolilmetilo, naftilmetilo, 9-antrilo, etc. Son especialmente preferentes entre estos, desde el punto de vista económico, el p-metoxibencilo y el difenilmetilo, que están fácilmente disponibles.

Se pueden usar varios métodos generalmente conocidos de la reacción para eliminar el grupo protector de ácido carboxílico de compuestos β-lactama para la reacción de la primera etapa. Por ejemplo, ya conocidos son un método de reducción catalítica que usa un catalizador de un metal noble, y un método de tratamiento con un ácido. También son conocidos como métodos del último tipo un método en el que se usa ácido trifluoroacético [*J. Am. Chem. Soc.*, 91, 5674 (1969)], un método en el que se usa ácido fórmico [*Chem. Pharm. Bull.* 30, 4545 (1982)], un método para hacer que el cloruro de aluminio actúe sobre el grupo protector en presencia de anisol [*Tetrahedron*

Letf. 2793 (1979)], etc. Especialmente superior, desde el punto de vista económico y de la facilidad del procedimiento, es un método para efectuar la reacción de desprotección en un fenol (JP1994-4638B).

Ejemplos de fenoles adecuados para su uso en la reacción de desprotección de la primera etapa para el grupo protector de ácido carboxílico en la posición 4 son fenol, clorofenol, cresol, metoxifenol, naftol, etc. Estos fenoles se pueden usar por separado, o al menos dos de ellos se pueden usar mezclados. El fenol que se va a usar en el presente proceso tiene la función no solo de reactivo sino también de disolvente, de modo que son especialmente preferentes el fenol y el cresol que tienen un bajo punto de fusión. En el caso en que se usan fenoles, se pueden usar disolventes auxiliares que incluyen, por ejemplo, agua, cloruro de metileno, cloroformo y disolventes de haluro de hidrocarburo similares, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y disolventes de cetona similares, acetato de etilo, acetato de butilo y disolventes de éster similares, etc. Estos disolventes se pueden usar por separado o en mezclas, mezclados con fenoles en una cantidad de hasta un 50 % basado en los mismos. Es adecuado usar los fenoles en una cantidad de 0,5 a 500 partes en peso, preferentemente de 1 a 200 partes en peso, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 partes en peso, por parte en peso del compuesto de fórmula (3). Aunque la temperatura de reacción varía con el tipo de fenol que se va a usar y no se puede determinar específicamente, es ventajoso llevar a cabo la reacción a una temperatura de -20 a 100 °C, preferentemente de -10 a 70 °C, más preferentemente de 0 a 60 °C con vistas a la estabilidad del reactivo y del producto. El tiempo de reacción, que tampoco está limitado en particular, es tal que la reacción hace que el compuesto de fórmula (3) desaparezca casi por completo. La reacción finaliza por lo general en un tiempo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 horas. La reacción se puede completar en un periodo de tiempo más corto añadiendo una cantidad catalítica de un ácido al sistema de reacción. Ejemplos de catalizadores ácidos adecuados son el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc. Estos catalizadores se pueden usar por separado, o al menos dos de ellos se pueden usar mezclados. Aunque puede variar ligeramente, la cantidad de catalizador que se ha de usar es generalmente de un 0,01 a un 100 % en moles, preferentemente de un 0,01 a un 50 % en moles, más preferentemente de un 0,01 a un 10 % en moles, basado en el compuesto de fórmula (3). Una vez finalizada la reacción, el compuesto de fórmula (4) se puede obtener fácilmente mediante un procedimiento de extracción habitual. Por ejemplo, a la solución resultante de la reacción se añade un disolvente orgánico tal como metil etil cetona, metil isobutil cetona o un disolvente de cetona similar, acetato de etilo, acetato de butilo o un disolvente de éster similar, cloruro de metileno, cloroformo o un disolvente de haluro de hidrocarburo similar, benceno, tolueno o un disolvente de hidrocarburo aromático similar, o dietil éter, diisopropil éter o un disolvente de éter similar, y también una capa acuosa tal como una solución acuosa de hidróxido sódico, una solución acuosa de hidróxido potásico, una solución acuosa de hidróxido de litio o una solución acuosa de un hidróxido de un metal alcalino similar, una solución acuosa de carbonato ácido de sodio, una solución acuosa de carbonato de sodio, una solución acuosa de carbonato de potasio, una solución acuosa de carbonato de litio, o una solución acuosa de una sal de metal alcalino similar, por medio de lo cual se obtiene fácilmente la sal de un metal alcalino del compuesto de fórmula (4) en forma de una solución acuosa, con el fenol eliminado al haber sido transferido a la capa de disolvente orgánico.

Una reacción enzimática se usa para la reacción de la segunda etapa. El grupo acilo sustituido de la posición 7 se puede eliminar mediante una reacción enzimática de modo sencillo y con un rendimiento casi cuantitativo. Para hacer que la enzima siga activa durante un periodo prolongado de tiempo, la reacción se lleva a cabo normalmente en un sistema acuoso. Puesto que la primera etapa proporciona el compuesto de fórmula (4) en forma de una solución acuosa de una sal de un metal alcalino, la reacción se lleva a cabo con la enzima penicilina G acilasa (denominada también enzima penicilina G amidasa) añadida directamente a la solución acuosa hasta que el compuesto de fórmula (4) desaparece casi por completo, mientras se mantienen la temperatura de reacción y el pH en los intervalos predeterminados respectivos. Ejemplos de enzimas penicilina G amidasas son las penicilina G acilasas PGA-150, PGA-300 y PGA-450, productos de BOEHRINGER MANNHEIM; la (enzima) penicilina G acilasa, producto de DALAS BIOTECH LIMITED; la penicilina G amidasa, producto de Roche Molecular Biochemicals; SynthaCLEC-PA, producto de Altus Biologics Inc.; etc. La reacción procede casi cuantitativamente para dar una sal de un metal alcalino del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cephem-4-carboxílico de fórmula (1').

La enzima se usa en una cantidad de 0,1 a 5 partes en peso, preferentemente de 0,3 a 1 partes en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,7 partes en peso, por parte en peso del compuesto de fórmula (4). La temperatura de reacción varía con el tipo de enzima que se va a usar y no se puede determinar específicamente, aunque puede ser de 10 a 50 °C, preferentemente de 15 a 40 °C, más preferentemente de 20 a 35 °C. El pH para la reacción varía con el tipo de enzima que se va a usar y no se puede determinar específicamente, aunque es de 7,0 a 9,5, preferentemente de 7,3 a 9,0, más preferentemente de 7,5 a 8,8. El tiempo de reacción no está limitado en particular, aunque puede ser tal que permita que el compuesto de fórmula (4) desaparezca casi por completo. Aunque depende de la temperatura de reacción y del pH, la reacción finaliza por lo general en un tiempo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 horas. A medida que la reacción procede, la reacción produce un derivado de ácido fenilacético y, por tanto, reduce el pH del sistema de reacción. A fin de mantener el pH del sistema de reacción dentro de un intervalo predeterminado, se añade al sistema una solución acuosa de hidróxido sódico, una solución acuosa de hidróxido potásico, una solución acuosa de hidróxido de litio o una solución acuosa de un hidróxido de un metal alcalino similar, una solución acuosa de carbonato ácido de sodio, una solución acuosa de carbonato de sodio, una solución acuosa de carbonato de potasio, una solución acuosa de

carbonato de litio, o una solución acuosa de un carbonato de metal alcalino similar, o similares. Estas soluciones se pueden usar por separado, o al menos dos de ellas se pueden usar mezcladas. Tras finalizar la reacción, la enzima se separa mediante un medio de separación convencional tal como filtración o centrifugación, proporcionando una sal de un metal alcalino en forma de aguas madre acuosas separadas.

El proceso de producción representado por el esquema de reacción 1 proporciona una sal de un metal alcalino del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (1') en forma de una solución acuosa. De acuerdo con esto, el compuesto de fórmula (1') no necesita ser aislado mediante cristalización y separación cuando el proceso de la invención se va de aplicar al mismo.

El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1') y después un compuesto de fórmula (1) a partir de un compuesto de fórmula (3) mostrado en el esquema de reacción 1, por medio de un compuesto de fórmula (4) es nuevo y es deseable puesto que la solución acuosa obtenida se puede usar como tal.

Mejor modo de realizar la invención

La presente invención se describirá a continuación con detalle con referencia a un ejemplo de referencia, ejemplos y un ejemplo de ensayo. No obstante, la invención no está limitada en modo alguno a los ejemplos.

Para una mejor comprensión de la invención se dan a continuación ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos de referencia.

A todo esto, los compuestos de fórmula (1) se denominarán compuestos (1), los compuestos de fórmula (1') se denominarán compuestos (1'), los compuestos de fórmula (2) se denominarán compuestos (2), los compuestos de fórmula (3) se denominarán compuestos (3), y los compuestos de fórmula (4) se denominarán compuestos (4).

El contenido de isómero E y el contenido de isómero Z en los ejemplos se calculará cada uno a partir de la ecuación anterior usando el valor del área correspondiente obtenida mediante HPLC como la cantidad de isómero presente. Las condiciones de medición son las siguientes:

a) Aplicación al compuesto (3)

Columna [YMC-AM312 (ODS) 6,0 diam x 150 mm], temp. columna (temp. constante, aproximadamente 25 °C), fase móvil (acetonitrilo/tampón = 50/50, tampón: preparado disolviendo 7,29 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 0,464 g de Na_2HPO_4 en 1 litro de agua destilada), caudal (1,0 ml/min), longitud de onda de detección (274 nm), inyección (10 μl), tiempo de barrido: 45 min, tiempo de retención del isómero Z (16-17 min), tiempo de retención del isómero E (21-22 min).

b) Aplicación a los compuestos (1) y (2)

Columna [Waters Symmetry Shield RP 8 5 μm (4,6 diam x 250 mm)], temp. columna (temp. constante, aproximadamente 30 °C), fase móvil (acetonitrilo/tampón = 3/97, tampón: preparado disolviendo 2,9 g de $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ en aproximadamente 900 ml de agua destilada, ajustando la solución a un pH de 2,0 con ácido fosfórico y ajustando el volumen de la solución exactamente a 1 litro mediante la adición de agua destilada), caudal (1,0 ml/min), longitud de onda de detección (254 nm), inyección (10 μl), tiempo de barrido: 30 min, tiempo de retención del isómero Z (6,5-7,5 min), tiempo de retención del isómero E (9,5-10,5 min).

Ejemplo 1

[Procedimiento 1]

Se midió una cantidad de 10 g de un compuesto (3) (R^1 = bencilo, R^2 = difenilmetilo) que tenía un contenido de isómero E del 10 % y se colocó en un matraz de 500 ml de cuatro bocas, y se añadieron adicionalmente 55 ml de fenol, seguido de agitación a una temperatura de 50 a 55 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 200 ml de una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5 %, y la mezcla se enfrió a continuación a una temperatura no superior a 10 °C. La capa orgánica se retiró, y la capa acuosa se recogió y se lavó con 150 ml de acetato de etilo tres veces, dando una solución acuosa de un compuesto (4) (R^1 = bencilo, M = sodio). A la solución se añadieron 5 g de PGA-450, seguido de una reacción a una temperatura de 20 a 30 °C durante 3 horas mientras que se ajustaba la mezcla a un pH de 7,5 a 8,5 con una solución acuosa de carbonato sódico al 5 %. Una vez finalizada la reacción, la enzima se retiró mediante filtración, y se obtuvo una solución acuosa de un compuesto (1') (M = sodio) en un matraz. En la solución acuosa estaba presente el compuesto (1') con un contenido de isómero E del 10 % en una cantidad correspondiente a 4,77 g (84,0 % de rendimiento).

[Procedimiento 2]

La solución acuosa se enfrió a una temperatura no superior a 10 °C y después se agitó durante 1 hora con la adición de 5 g de carbón activo. El carbón activo se retiró mediante filtración, y el filtrado se ajustó a un pH de 4,0 con ácido

clorhídrico 4 N y se envejeció a una temperatura de hasta 10 °C durante 1 hora. Los cristales que se separaron se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y acetona y se secaron, dando un compuesto (1) con un contenido mejorado de compuesto (2).

- 5 Rendimiento: 3,82 g
 Rendimiento del isómero Z: 95,0 % (procedimiento 2), 79,8 % (procedimientos 1 y 2)
 Contenido de isómero E: 0,09 % (contenido de isómero Z: 99,91 %)
 RMN ¹H (0,2 mol/l-DCl/D₂O ppm en TSP): 2,53 (3H, s, CH₃), 3,56-3,61 (1H, d, S-CH(H), 18,4 Hz), 3,75-3,80 (1H,
 10 d, S-CH(H), 18,4 Hz), 5,26-5,27 (1H, d, S-CH, 5,2 Hz), 5,45-5,46 (1H, d, N-CH, 5,2 Hz), 6,79 (2H, s, HC=CH),
 9,79 (1H, s, S-CH=N)

Ejemplo 2

[Procedimiento 1]

- 15 Se midió una cantidad de 10 g de un compuesto (3) (R¹ = bencilo, R² = p-metoxibencilo) que tenía un contenido de isómero E del 9 % y se colocó en un matraz de 500 ml de cuatro bocas, y se añadieron adicionalmente 60 ml de cresol, seguido de agitación a una temperatura de 45 a 50 °C durante 10 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 100 ml de acetato de butilo y 200 ml de una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5 %, y la
 20 mezcla se enfrió a continuación a una temperatura no superior a 10 °C. La capa orgánica se retiró, y la capa acuosa se recogió y se lavó con 150 ml de acetato de butilo tres veces, dando una solución acuosa de un compuesto (4) (R¹ = bencilo, M = sodio). A la solución se añadieron 5 g de PGA-450, seguido de una reacción a una temperatura de 20 a 30 °C durante 3 horas mientras que se ajustaba la mezcla a un pH de 7,5 a 8,5 con una solución acuosa de carbonato sódico al 5 %. Una vez finalizada la reacción, la enzima se retiró mediante filtración, y se obtuvo una
 25 solución acuosa de un compuesto (1') (M = sodio) en un matraz. En la solución acuosa estaba presente el compuesto (1') con un contenido de isómero E del 9 % en una cantidad correspondiente a 5,29 g (86,0 % de rendimiento).

[Procedimiento 2]

- 30 La solución acuosa se enfrió a una temperatura no superior a 10 °C y después se agitó durante 1 hora con la adición de 4,5 g de carbón activo. El carbón activo se retiró mediante filtración, y el filtrado se ajustó a un pH de 4,0 con ácido clorhídrico 4 N y se envejeció a una temperatura de hasta 10 °C durante 1 hora. Los cristales que se separaron se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y acetona y se secaron, dando un compuesto (1)
 35 con un contenido mejorado de compuesto (2). La estructura del compuesto (1) se confirmó mediante RMN ¹H.

Rendimiento: 4,30 g

Rendimiento del isómero Z: 95,5 % (procedimiento 2), 82,1 % (procedimientos 1 y 2)

Contenido de isómero E: 0,08 % (contenido de isómero Z: 99,92 %)

- 40 Ejemplo 3

[Procedimiento 1]

- 45 Se midió una cantidad de 10 g de un compuesto (3) (R¹ = fenoximetilo, R² = p-metoxibencilo) que tenía un contenido de isómero E del 15 % y se colocó en un matraz de 500 ml de cuatro bocas, y se añadieron adicionalmente 50 ml de una mezcla de disolventes, fenol/cresol (1/1), seguido de agitación a una temperatura de 50 a 60 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 100 ml de metil isobutil cetona y 200 ml de una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5 %, y la mezcla se enfrió a continuación a una temperatura no superior a 10 °C. La capa orgánica
 50 se retiró, y la capa acuosa se recogió y se lavó con 150 ml de metil isobutil cetona tres veces, dando una solución acuosa de un compuesto (4) (R¹ = fenoximetilo, M = sodio). A la solución se añadieron 5 g de PGA-450, seguido de una reacción a una temperatura de 25 a 30 °C durante 4 horas mientras que se ajustaba la mezcla a un pH de 7,7 a 8,7 con una solución acuosa de carbonato sódico al 5 %. Una vez finalizada la reacción, la enzima se retiró mediante filtración, y se obtuvo una solución acuosa de un compuesto (1') (M = sodio). En la solución acuosa estaba
 55 presente el compuesto (1') con un contenido de isómero E del 15 % en una cantidad correspondiente a 4,84 g (80,9 % de rendimiento).

[Procedimiento 2]

- 60 La solución acuosa se enfrió a una temperatura no superior a 10 °C y después se agitó durante 1 hora con la adición de 6 g de carbón activo. El carbón activo se retiró mediante filtración, y el filtrado se ajustó a un pH de 4,0 con ácido clorhídrico 4 N y se envejeció a una temperatura de hasta 10 °C durante 1 hora. Los cristales que se separaron se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y acetona y se secaron, dando un compuesto (1) con un
 contenido mejorado de compuesto (2). La estructura del compuesto (1) se confirmó mediante RMN ¹H.

65

Rendimiento: 3,56 g

Rendimiento del isómero Z: 92,5 % (procedimiento 2), 74,8 % (procedimientos 1 y 2)

Contenido de isómero E: 0,10 % (contenido de isómero Z: 99,90 %)

5 Ejemplo 4

[Procedimiento 1]

Se midió una cantidad de 10 g de un compuesto (3) (R^1 = fenoximetilo, R^2 = difenilmetilo) que tenía un contenido de isómero E del 12 % y se colocó en un matraz de 500 ml de cuatro bocas, y se añadieron adicionalmente 45 ml de fenol, seguido de agitación a una temperatura de 55 a 60 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 100 ml de metil etil cetona y 200 ml de una solución acuosa de carbonato potásico al 3 %, y la mezcla se enfrió a continuación a una temperatura no superior a 10 °C. La capa orgánica se retiró, y la capa acuosa se recogió y se lavó con 150 ml de metil etil cetona tres veces, dando una solución acuosa de un compuesto (4) (R^1 = fenoximetilo, M = sodio). A la solución se añadieron 5 g de PGA-450, seguido de una reacción a una temperatura de 25 a 30 °C durante 4 horas mientras que se ajustaba la mezcla a un pH de 7,7 a 8,7 con una solución acuosa de carbonato potásico al 5 %. Una vez finalizada la reacción, la enzima se retiró mediante filtración, y se obtuvo una solución acuosa de un compuesto (1') (M = potasio). En la solución acuosa estaba presente el compuesto (1') con un contenido de isómero E del 12 % en una cantidad correspondiente a 4,93 g (85,1 % de rendimiento).

20 [Procedimiento 2]

La solución acuosa se enfrió a una temperatura no superior a 10 °C y después se agitó durante 1 hora con la adición de 6 g de carbón activo. El carbón activo se retiró mediante filtración, y el filtrado se ajustó a un pH de 4,0 con ácido clorhídrico 4 N y se envejeció a una temperatura de hasta 10 °C durante 1 hora. Los cristales que se separaron se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y acetona y se secaron, dando un compuesto (1) con un contenido mejorado de compuesto (2). La estructura del compuesto (1) se confirmó mediante RMN 1H .

30 Rendimiento: 3,65 g

Rendimiento del isómero Z: 94,1 % (procedimiento 2), 80,0 % (procedimientos 1 y 2)

Contenido de isómero E: 0,10 % (contenido de isómero Z: 99,90 %)

Ejemplo 5

35 [Procedimiento 1]

Se midió una cantidad de 10 g de un compuesto (3) (R^1 = bencilo, R^2 = 2,4,6-trimetilbencilo) que tenía un contenido de isómero E del 10 % y se colocó en un matraz de 500 ml de cuatro bocas, y se añadieron adicionalmente 50 ml de fenol y 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado, seguido de agitación a una temperatura de 45 a 50 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 200 ml de cloruro de metileno y 200 ml de una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5 %, y la mezcla se enfrió a continuación a una temperatura no superior a 10 °C. La capa orgánica se retiró, y la capa acuosa se recogió y se lavó con 150 ml de cloruro de metileno cinco veces, dando una solución acuosa de un compuesto (4) (R^1 = bencilo, M = sodio). A la solución se añadieron 5 g de PGA-450, seguido de una reacción a una temperatura de 20 a 30 °C durante 3 horas mientras que se ajustaba la mezcla a un pH de 7,5 a 8,5 con una solución acuosa de carbonato sódico al 5 %. Una vez finalizada la reacción, la enzima se retiró mediante filtración, y se obtuvo una solución acuosa de un compuesto (1') (M = sodio). En la solución acuosa estaba presente el compuesto (1') con un contenido de isómero E del 10 % en una cantidad correspondiente a 5,00 g (83,0 % de rendimiento).

50 [Procedimiento 2]

La solución acuosa se enfrió a una temperatura no superior a 10 °C y después se agitó durante 1 hora con la adición de 5 g de carbón activo. El carbón activo se retiró mediante filtración, y el filtrado se ajustó a un pH de 4,0 con ácido clorhídrico 4 N y se envejeció a una temperatura de hasta 10 °C durante 1 hora. Los cristales que se separaron se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y acetona y se secaron, dando un compuesto (1) con un contenido mejorado de compuesto (2). La estructura del compuesto (1) se confirmó mediante RMN 1H .

60 Rendimiento: 4,00 g

Rendimiento del isómero Z: 95,0 % (procedimiento 2), 78,9 % (procedimientos 1 y 2)

Contenido de isómero E: 0,09 % (contenido de isómero Z: 99,91 %)

Ejemplo 6

65 Se midió una cantidad de 10 g de un compuesto (3) (R^1 = bencilo, R^2 = difenilmetilo) que tenía un contenido de isómero E del 10 % y se colocó en un matraz de 500 ml de cuatro bocas, y se añadieron adicionalmente 50 ml de fenol y 0,1 ml de ácido sulfúrico concentrado, seguido de agitación a una temperatura de 50 a 55 °C durante 3 horas.

A la mezcla de reacción se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 300 ml de una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5 %, y la mezcla se enfrió a continuación a una temperatura no superior a 10 °C. La capa orgánica se retiró, y la capa acuosa se recogió y se lavó con 150 ml de acetato de etilo tres veces, dando una solución acuosa de un compuesto (4) (R^1 = bencilo, M = sodio). A la solución se añadieron 5 g de PGA-450, seguido de una reacción a una temperatura de 20 a 30 °C durante 4 horas mientras que se ajustaba la mezcla a un pH de 7,5 a 8,3 con una solución acuosa de carbonato sódico al 5 %. Una vez finalizada la reacción, la enzima se retiró mediante filtración, y se obtuvo una solución acuosa de un compuesto (1') (M = sodio). En la solución acuosa estaba presente el compuesto (1') con un contenido de isómero E del 10 % en una cantidad correspondiente a 4,89 g (86,1 % de rendimiento).

[Procedimiento 2]

La solución acuosa se enfrió a una temperatura no superior a 10 °C y después se agitó durante 1 hora con la adición de 15 g de un polímero altamente poroso (HP-20). El polímero se retiró mediante filtración, y el filtrado se ajustó a un pH de 4,0 con ácido clorhídrico 4 N y se envejeció a una temperatura de hasta 10 °C durante 1 hora. Los cristales que se separaron se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y acetona y se secaron, dando un compuesto (1) con un contenido mejorado de compuesto (2). El compuesto (1) se confirmó mediante RMN 1H .

Rendimiento: 3,91 g

Rendimiento del isómero Z: 94,9 % (procedimiento 2), 81,6 % (procedimientos 1 y 2)

Contenido de isómero E: 0,09 % (contenido de isómero Z: 99,91 %)

Ejemplo 7

[Procedimiento 1]

Se midió una cantidad de 10 g de un compuesto (3) (R^1 = bencilo, R^2 = p-metoxibencilo) que tenía un contenido de isómero E del 9 % y se colocó en un matraz de 500 ml de cuatro bocas, se añadieron 30 ml de anisol y se añadieron adicionalmente 100 ml de ácido trifluoroacético con enfriamiento en hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y al concentrado se añadieron después 100 ml de acetato de butilo y 200 ml de una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5 %. La mezcla se enfrió a una temperatura no superior a 10 °C. La capa orgánica se retiró, y la capa acuosa se recogió y se lavó con 150 ml de acetato de butilo tres veces, dando una solución acuosa de un compuesto (4) (R^1 = bencilo, M = sodio). A la solución se añadieron 5 g de PGA-450, seguido de una reacción a una temperatura de 20 a 30 °C durante 3 horas mientras que se ajustaba la mezcla a un pH de 7,5 a 8,5 con una solución acuosa de carbonato sódico al 5 %. Una vez finalizada la reacción, la enzima se retiró mediante filtración, y se obtuvo una solución acuosa de un compuesto (1') (M = sodio). En la solución acuosa estaba presente el compuesto

(1') con un contenido de isómero E del 9 % en una cantidad correspondiente a 5,22 g (84,9 % de rendimiento).

[Procedimiento 2]

La solución acuosa se enfrió a una temperatura no superior a 10 °C y después se agitó durante 1 hora con la adición de 5 g de carbón activo. El carbón activo se retiró mediante filtración, y el filtrado se ajustó a un pH de 4,0 con ácido clorhídrico 4 N y se envejeció a una temperatura de hasta 10 °C durante 1 hora. Los cristales que se separaron se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y acetona y se secaron, dando un compuesto (1) con un contenido mejorado de compuesto (2). El compuesto (1) se confirmó mediante RMN 1H .

Rendimiento: 4,25 g

Rendimiento del isómero Z: 95,5 % (procedimiento 2), 81,1 % (procedimientos 1 y 2)

Contenido de isómero E: 0,09 % (contenido de isómero Z: 99,91 %)

Ejemplo de referencia 1

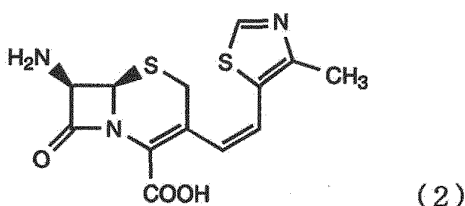
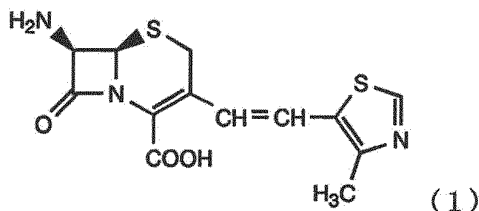
Los compuestos (1) preparados en los ejemplos 1 a 7 y con un contenido de isómero E reducido se pueden convertir cada uno de ellos en cefditoren pivoxilo eficazmente. El cefditoren pivoxilo se puede preparar, por ejemplo, a partir del compuesto (1) obtenido en el ejemplo 1 mediante los métodos divulgados en la patente japonesa N.º 2846186 o en el documento *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, Vol. 60, N.º 2, 155-161 (2002).

Aplicabilidad industrial

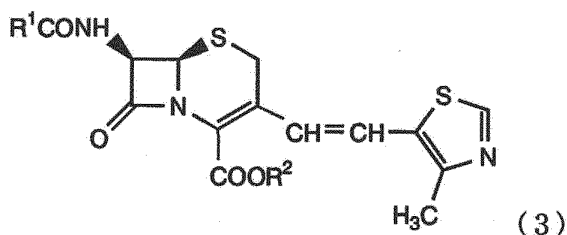
El proceso de producción de la invención convierte el ácido 7-amino-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico, en el que tanto el isómero geométrico E como el isómero geométrico Z están presentes mezclados, se convierte en una sal de un metal alcalino, mediante lo cual el ácido 7-amino-3-[2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico y la sal de un metal alcalino del mismo se pueden obtener fácilmente con un alto contenido de isómero Z con elevados rendimientos.

REIVINDICACIONES

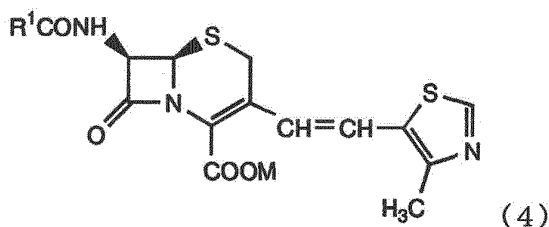
1. Un proceso para la preparación del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (1) y una sal de un metal alcalino del mismo, estando dicho ácido y dicha sal mejorados en cuanto al contenido de ácido 7-amino-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (2) o una sal de un metal alcalino del mismo, estando caracterizado dicho proceso por que una solución acuosa de una sal de un metal alcalino del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (1) se trata con un polímero altamente poroso y/o carbón activo añadido al mismo con agitación.



2. Un proceso para la preparación del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (1) y una sal de un metal alcalino del mismo, estando dicho ácido y dicha sal mejorados en cuanto al contenido de ácido 7-amino-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (2) o una sal de un metal alcalino del mismo, estando caracterizado el proceso por someter un compuesto ácido 7-(acilamino sustituido)-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (3) a una reacción de desprotección para el grupo protector de ácido carboxílico en la posición 4 de dicho compuesto, tratar el compuesto resultante con una solución acuosa de al menos un compuesto seleccionado entre hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos ácidos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos para obtener una sal de un metal alcalino del ácido 7-(acilamino sustituido)-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (4), someter después la sal resultante a una reacción enzimática en una solución acuosa y tratar una solución acuosa de una sal de un metal alcalino del ácido 7-amino-3-[(E/Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (1) obtenida con un polímero altamente poroso y/o carbón activo añadido al mismo



en la que R¹ es bencilo o fenoximetilo, y R² es un grupo protector de ácido carboxílico



en la que R¹ es tal como se ha definido anteriormente, y M es un metal alcalino.

3. Un proceso de preparación de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el tratamiento con el polímero altamente poroso y/o el carbón activo se lleva a cabo con agitación.

4. Un proceso de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el polímero altamente poroso es un polímero que comprende una resina acrílica, una resina fenólica, o una resina de estireno como estructura básica y que tiene un área superficial específica de al menos 400 m²/g.
- 5 5. Un proceso de preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el producto resultante del tratamiento tiene al menos un 99,5 % de contenido del ácido 7-amino-3-[(Z)-2-(4-metiltiazol-5-il)vinil]-3-cefem-4-carboxílico de fórmula (2) y una sal de un metal alcalino del mismo.
- 10 6. Un proceso de preparación de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la reacción enzimática se efectúa usando una penicilina G acilasa a una temperatura de reacción de 10 a 50 °C y a un pH de 7,0 a 9,5.