



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P920310 A2

HR P920310 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP⁵: C 07 D 501/34
C 07 D 501/18
A 61 K 31/545

(21) Broj prijave: P920310
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 04.09.1992.
(43) Datum objave prijave patenta: 31.08.1994.

(31) Broj prve prijave: P 41 29 771.7 (32) Datum podnošenja prve prijave: 07.09.1991. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE
(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

(71) Podnositelj prijave:

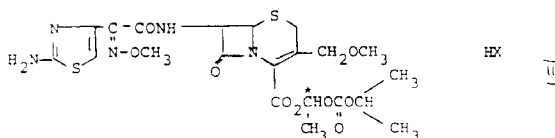
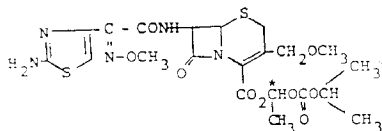
(72) Izumitelj:

HOECHST Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main 80, DE
Gerd Fischer, Lindenstrasse 7, 6250 Limburg 8, DE
Elisabeth Defossa, Hertastrasse 6, 6270 Idstein, DE
Uwe Gerlach, Emmerich-Josef-Strasse 59, 6230 Frankfurt am Main 80, DE
Rolf Hoerlein, Assmannshauser Weg 21, 6000 Frankfurt am Main 71, DE
Norbert Krass, Georg-Speyer-Strasse 60, 6000 Frankfurt am Main 80, DE
Rudolf Lattrell, Heuhohlweg 6h, 6240 Koenigstein/Taunus 3, DE
Ulrich Stache, Goldgraben 20, 6238 Hofheim am Taunus, DE
Theodor Wollmann, Gartenstrasse 25, 6238 Hofheim am Taunus, DE
Dieter Isert, In den Weingarten 1, 6236 Eschborn 2, DE
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma: **DIASTEREOMERI 3-CEPHEM-4-KARBONSKA KISELINA -1-(IZOPROPOKSIKARBONILOKSI) ETILNIH ESTERA I POSTUPAK ZA NJIHUVU PROIZVODNJU**

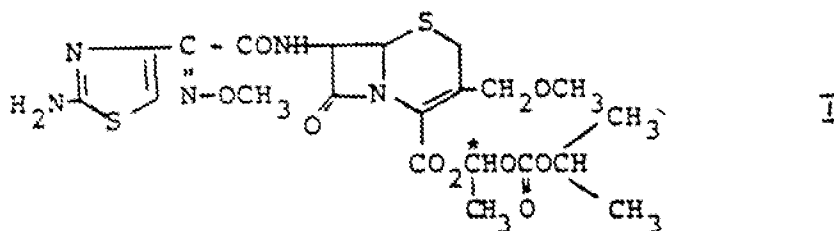
(57) Sažetak: Diastereomeri 3-cephem-4-karbonske kiseline-1-1(izopropoksikarboniloksi) etilnog estera i postupak za njihovu proizvodnju. Opisani su enteralno resorbirajući diastereomeri (6R, 7R)-7- 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-(metoksiimino)acetamido -3-(metoksimetil)-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi)etilnog estera formule I i njihove fiziološki neškodljive soli, kao i diastereomerno čiste soli spojeva opće formule II, pri čemu HX stoji za jednu - ili višebaznu kiselinu, a X za anorganski ili organski fiziološki neškodljivi anion, kao i postupak za proizvodnju tih spojeva formule I ili II, naznačen time, da se kod spajanja 1 ekvivalenta jedne otopine mješavine diastereomera formule III sa 0.2 - 2 ekvivalenta jedne otopine kiselinske komponente HY prvo talože teže topivi diastereomeri opće formule IV koji se filtracijom odvajaju, a na kraju se iz filtracijske otopine talože lakše topivi diastereomeri opće formule IV, pri čemu kod parcijalnih koraka koji slijede jedan iza drugoga kiselinske komponente mogu biti jednake ili različite, a redosljed dodavanja kiselinskih komponenata može se po volji odabrati, a eventualno kristalizacijom dobivene soli mogu se dalje čistiti.



HR P920310 A2

OPIS IZUMA

Predmet izuma su enteralnoresorbirajući diastereomeri (6R, 7R)-7-2-(2-aminotijazol-4-il)-2(Z)-(metoksimino)acetamido-3-(metoksimetil)-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi) etilnih estera formule I i njihove fiziološki neškodljive soli,



kao i postupak za njihovu proizvodnju.

U U.S. patentu br. 4.486,425 opisani su esteri (6R, 7R)-7-2-(2-aminotijazol-4-il)-2(Z)-(metoksimino)acetamido-3-(metoksimetil)-3-cephem-4-karbonske kiseline. Od tih je ester formule I od posebnog značaja, budući se kod različitih vrsta životinja i kod čovjeka dobro enteralno resorbira i nakon resorpcije encima u tijelu opet se brzo i potpuno raspada u antibiotski aktivni cefalosporin sa slobodnom karboksilnom grupom. Taj spoj poznat je pod nazivom cefpodoxim proxetil (Drugs of the Future (lijekovi budućnosti) 14, 73 (1989)).

Ester formule I posjeduje dva (R)-konfigurirana asimetrična atoma ugljika u 6-i 7-poziciji cepemske konstrukcije, kao i jedan asimetrični atom ugljika u 1-poziciji etiloksiesterske grupe -O-CH(CH₃)-O-. Spojevi upisani u U.S. 4.486,425 postoje kao mješavine diastereomera u vezi asimetričnog atoma ugljika 1-etiloksiesterske grupe -O-CH(CH₃)-O-. Usporedbene mješavine diastereomera postoje npr. i kod cefotiam-heksetila (lijekovi budućnosti 13, 230 (1989), cefuroxim-aksetila (lijekovi budućnosti 10, 112 (1985)), baccefuzonama (N.A. Kuck et al., Proc. 14. Int. kongres kemoter. 2, 1137 (1985)) i BMY28271 (The Journal of Antibiotics 43, 1564 (1990)).

Prema dosadašnjim pokusima u vezi mehanizma enteralne resorpcije takovih cephem-prodrugestera konfiguracija u 1-poziciji etilesterske grupe -O-CH(CH₃)-O- nema nikakav utjecaj na visinu enteralne sposobnosti resorpiranja. To se primjerice moglo eksperimentalno pokazati za diastereomere cefotiam-heksetila (T.Nishimura et al., The Journal of Antibiotics 40, 81 - 90 (1987)).

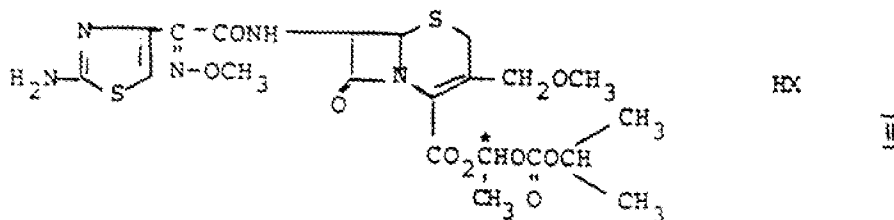
U slučaju cefotiam-heksetila oba diastereomera bila su kromatografski odvojena. No, taj način ima gubitaka i ne može se općenito primijeniti, budući su fizikalna svojstva oba diastereomera, kao npr. kod cefpodoxim proksetila previše slična, da bi se omogućilo kromatografsko odvajanje. Osim toga su oba diastereomera odnosno mješavina diastereomera razgradiva pod uvjetima stupne kromatografije.

Stoga oba odvojena diastereomera cefpodoxim proksetila do sada nisu bila opisana. Nisu poznati ni nikakovi preparativni postupci, da bi se ciljano proizvela oba diastereomera od cefalosporinesterskih "prodrugs", koje su kao cefpodoxim proksetil izvedene od ostataka 1-etiloksiestera-O-CH₃)-O-.

Stoga je bilo začeđujuće, da odvojeni diastereomeri formule I pokazuju jasne razlike kod enteralne resorpcije, tako da diastereomeri koji se bolje resorbiraju pokazuju višu bioraspoloživost nego diastereomerna mješavina cefpodoxim proksetila.

Predmet ovog izuma su stoga diastereomerno čisti spojevi formule I, u kojima je grupa = N-OCH₃, u syn poziciji. Kao preferiran važi polarni od oba diastereomera, koji ima veću bioraspoloživost.

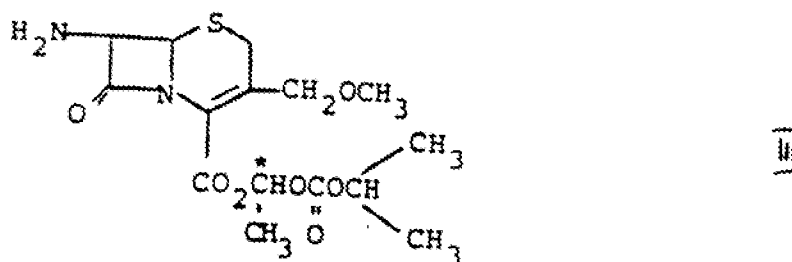
Predmet ovog izuma su nadalje diastereomerno čiste soli opće formule II



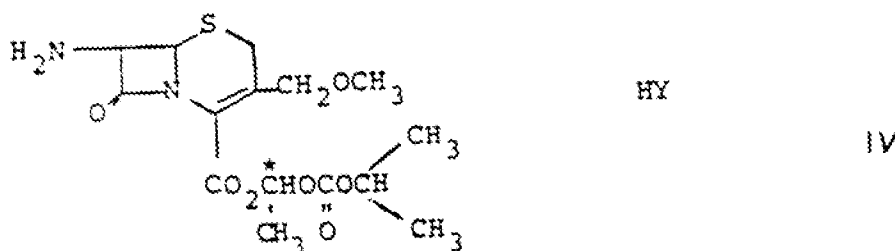
pri čemu HX stoji za jednu jedno-ili višebaznu kiselinu i pri čemu X može biti anorganski ili organski fiziološki neškodljiv anion.

Kao anorganska kiselina znači HX primjerice stehiometrijsku količinu na HCL, HBr, HJ, HBF₄, HNO₃, HClO₄, H₂SO₄ ili H₃PO₄. Kao anorganska kiselina stoji HX za alifatske ili aromatske sulfonske kiseline. Anorganske kiseline HCl, HBr i H₂SO₄, kao i organske kiseline metansulfonska kiselina, etansulfonska kiselina, benzolsulfonska kiselina, p-toluolsulfonska kiselina i 4-etilbenzolsulfonska kiselina naročito se preferiraju.

Predmet ovog izuma je nadalje postupak za proizvodnju diastereomerno čistih spojeva formule I, naznačen time, da je međustupanj formule III



ili formule IV



proizveden u diastereomerno čistom obliku i u koji se prevode čisti diastereomeri formule I ili formule II.

Tako dobiveni čisti diastereomeri formule I prevode se prema poznatim metodama u soli formule II, kao što su primjerice opisani za analogne spojeve.

Spojevi formule III ili njenih soli opće formule IV proizvodi se prema poznatim postupcima koji su primjerice opisani u prijavi patenta JP 60,004,190A, kao mješavina diastereomera.

Diastereomeri se mogu odvojiti frakcioniranjem kristalizacijom soli formule IV. U općoj formuli IV stoji HY za jednu jedno-ili više- baznu kiselinu, pri čemu Y može biti anorganski ili organski anion.

Kao organska kiselina HY znači npr. HCL, HBr, HJ, HF, HNO₃, HClO₄, HSCN, H₂SO₄ ili H₃PO₄. Kao organska kiselina stoji HY za alifatske odnosno aromatske sulfonske kiseline, karbonske kiseline ili fosfonske kiseline. Tako se npr. mogu koristiti slijedeće organske kiseline: benzolsulfonska kiselina, p-toluolsulfonska kiselina, 4-etilbenzolsulfonska kiselina, 4-klorbenzolsulfonska kiselina, 4-brombenzolsulfonska kiselina, 2-mezitilensulfonska kiselina, 4-bifenilsulfonska kiselina, naftalin-1,5-disulfonska kiselina, metansulfonska kiselina, etansulfonska kiselina, dodecilsulfonska kiselina, kamforsulfonska kiselina, oksalna kiselina.

Najviše preferiranim kiselinskim komponentama smatraju se: HCL, HBr, benzolsulfonska kiselina, p-toluolsulfonska kiselina, 4-etilbenzolsulfonska kiselina i 4-bifenilsulfonska kiselina.

Proizvodnja soli formule IV vrši se dodavanjem otopine mješavini diastereomera formule III i otopine kiselinske komponente HY. Kao organska otapala mogu se koristiti npr. ester, eter, alkoholi, ketoni, nitrili, klorirani ugljikovodici i ugljikovodici, kao i njihove mješavine. Preferirana otapala su npr. benzol, toluol, etilacetat, butilacetat, metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, tert. butanol, diizopropileter, aceton, acetonitril i diklormetan, te njihove mješavine.

Kao otapalo za anorganske kiseline može se usto koristiti voda, ako se organsko otapalo može miješati sa vodom. Otopine HCl i HBr mogu se dobiti u organskim otapalima primjerice uvođenjem klorovodikovog ili bromovodikovog plina. Otopine HCl-a i HBr-a u organskim otapalima mogu se dobiti i iz acetilhalogenida, fosforhalogenida i fosforoksihalogenida i jednog alkohola (halogeni Cl, Br).

Za odvajanje diastereomera važan je odnos baze formule III prema komponentama kiseline. Za ekvivalent mješavine diastereomera formule III treba se uzeti 0.2 - 2.0, najbolje 0.4 - 1.5 ekvivalenata komponente kiseline.

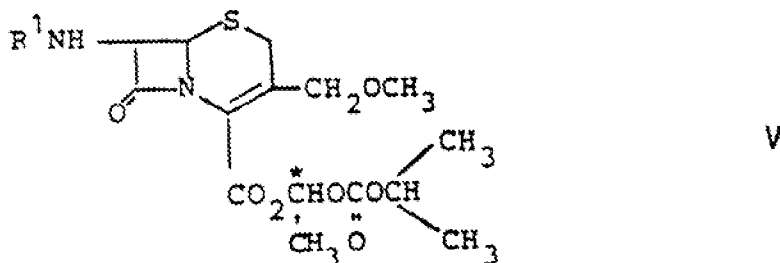
Za postupak je bitno, da se taloženje čistih diastereomera opće formule IV vrši u dva parcijalna koraka koji slijede jedan za drugim. Tako se primjerice dodavanjem otopine mješavine diastereomera formule III sa otopinom kiselinske komponente HY prvo talože teže topivi diastereomeri opće formule IV, koji se filtracijom odvajaju i na kraju se iz filtracione otopine talože lakše topivi diastereomeri formule IV. Kod parcijalnih koraka koji slijede jedan za drugim, kiselinska komponenta HY može biti jednaka ili različita, pri čemu redoslijed dodavanja različitih kiselinskih komponenata HY može biti po volji. Tako se primjerice prikladnim odabirom kiselinske komponente HY prvo mogu taložiti polarni diastereomeri opće formule IV ili nepolarni diastereomeri opće formule IV kao teže topiva sol.

Odabirom kiselinske komponente mogu se tako dobiti oba diastereomera formule IV u čistom obliku. Tako se npr. dobiva kod primjene klorovodika ili bromovodika prvo polarni diastereomer, dok se kod primjene benzoisulfonske kiseline, 4-etilbenzoisulfonske kiseline ili p-toluolsulfonske kiseline dobiva manje polarni diastereomer.

Filtriranjem dobivene soli, će se, ukoliko je potrebno, dalje čistiti kristalizacijom. Za to se koriste gore opisana otapala i njihove mješavine. Izbor optimalnog otapala ovisi o korištenoj kiselinskoj komponenti. Tako su npr. za sol p-toluolsulfonske kiseline i hidroklorid metanok, etanol, n-propanol, iso-propanol, acetonitril, octeni ester i diklometan posebno podobni.

Dodatak kiselinske komponente vrši se kod - 10°C do +50°C, najčešće kod +10°C do + 30°C. Ovisno o kiselinskoj komponenti i otapalu, još se miješa do oko 10 sati, da bi se završilo taloženje. Eventualno se za završenje taloženja mora hladiti na temperaturama između sobne temperature i oko - 78°C.

Alternativno se mješavine diastereomera formule III mogu dobiti i spoj formule V.



Grupa R¹ predstavlja pri tome amino zaštitnu grupu koja je uobičajena u kemiji peptida, kao npr. formilna grupa, tert.butoksikarbonilna grupa, kloracetilna grupa, fenoksiacetilna grupa, fenilacetilna grupa, aliloksikarbonilna grupa, benziloksikarbonilna grupa i 4-nitrobenziloksikarbonilna grupa.

Odcjepljivanje zaštitnih grupa vrši se prema poznatim metodama. Tako se primjerice formilna grupa i tert.butoksikarbonilna grupa može odcijepiti sa kiselinom. Fenoksiacetilna grupa i fenilacetilna grupa može se primjerice odcijepiti sa fosforpentakloridom ili encimski sa penicilin-acilazama.

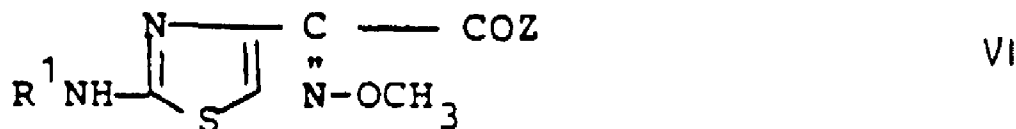
Kod aliloksikarbonilne grupe odcjepljivanje se može vršiti da Pd P(C₆H₅)₃. Benziloksikarbonilna grupa i 4-nitrobenziloksikarbonilna grupa mogu se hidrogenolitski odstraniti.

Kod odcjepljivanja fenoksiacetilne grupe ili fenilacetilne grupe sa fosforpentakloridom dobiva se polarni diastereomer kao hidroklorid i bez dodatka klorovodika. Kao izvor za klorovodik služe kod dorade neodstranjeni kloridi estera fosforne kiseline, koji polako oslobađaju klorovodik.

Polazeći od spoja formule V može se doći do diastereomerno čistih spojeva formule III ili opće formule IV, pri čemu se prvo provede odvajanje diastereomera, odcijepi se zaštitna grupa i mješavina diastereomera opće formule IV se eventualno taloži sa ostatkom kiselinske komponente HY. Odvajanje diastereomera formule V može se vršiti kristalizacijom ili kromatografijom, pri čemu točni uvjeti ovise o zaštitnoj grupi R¹. Ako npr. R¹ stoji za fenoksiacetilnu grupu, diastereomeri se mogu odvojiti pomoću kromatografije na silika-gelu sa organskom mješavinom otapala.

Polazeći od diastereomerno čistih soli formule IV dobivaju se prema poznatim metodama diastereomerno čiste baze formule III, koje se prevode kao što je primjerice opisano u prijavi patenta JP 60, 004, 189A za mješavinu diastereomera, u čiste diastereomere formule I.

- 5 Za to se diastereomerno čisti spojevi formule III primjerice mogu pretvoriti sa spojem opće formule VI,



pri čemu R¹ stoji za vod ili ima značenje koje je gore opisano za formulu V, a Z stoji za jednu u beta-lactam kemiji uobičajenu aktivirajuću grupu, kao npr. klorid, p-toluolsulfonil, 1-benzotriazolil- oksil ili merkaptobenzotiazolil.

- 10 Neslućena korisna svojstva predmetnog izuma su u povećanoj enteralnoj resorpciji za više polarne diastereomere formule I, kao što je prikazano na Tabeli 1.

Tabela 1:

Sastav diastereomera	Rata rekuperacije
diastereomer A (primjer 7)	25%
diastereomer B (primjer 8)	45%

- 15 Tabela 1 pokazuje ratu rekuperacije (0-24 h) (6R, 7R)-7-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-(metoksimino)-acetamido-3 -(matakсимetil)-3-cephem-4-karbonske kiseline u mokraći pasa nakon oralnog davanja diastereomerni prodrug-estera (doza: 10 mg/kg u vezi biološki aktivne tvari).

- 20 Spojevi u skladu s izumom opće formule I uzimaju se oralno u obliku uobičajenih farmaceutskih pripravaka kao npr. kapsule, tablete, prašci, sirupi ili suspenzije. Doza ovisi o starosnoj dobi, simptomima i tjelesnoj težini pacijenta, kao i o trajanju liječenja. No, u pravilu doza iznosi između 0,2 g i oko 5 g dnevno, obično između oko 0.5 g i oko 3 g dnevno. Spojevi se obično daju u podijeljenim dozama, primjerice 2 do 4 puta dnevno, pri čemu pojedinačna doza može sadržavati primjerice između 50 i 500 mg aktivne tvari.

- 25 Oralni pripravci mogu sadržavati uobičajene nosive tvari i/ili razrjeđivače. Tako primjerice za kapsule ili tablete dolaze u obzir veziva kao npr. želatina, sorbitol, polivinilpirolidon ili karboksimetilceluloza, razrjeđivači kao npr. laktoza, šećer, škrob, kalciumfosfati ili polietilenglikol, tvari kao npr. talk ili magnezijev stearat. Za tekuće pripravke kao npr. tekuće ili uljne suspenzije prikladni su sirupi ili slični poznati oblici pripravaka.

- 30 Sljedeći primjeri izvedbe za diastereomerno čiste spojeve formule I ili formule II služe za daljnje objašnjenje izuma, no ne ograničavaju se samo na njih.

Ekspperimentalni dio

- 35 PRIMJERI

Primjer 1

- 40 (6R, 7R)-7-amino-3metoksimetil-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi)etilni ester-p-foluolsulfonat (mješavina diastereomera)

- 1.22 g (5 mmol) (6R, 7R)-7-amino-3-metoksimetil-3-cephem-4-karbonska kiselina suspendirano je pod argonovom atmosferom u 15 ml diklormetana i dodatkom 0.75 ml (5 mmol) DBU dobila se otopina. Kod 0°C dodalo se 1.43 g (5.5 mmol) 1-iodetiloksi (izopropoksikarbonil)ester (The Journal of Antibiotics 40, 370 (1987.)), miješalo još 40 minuta kod 0°C i 30 minuta kod 20°C i razrijedilo za doradu sa 50 ml etilacetata. Opralo se sa vodenim NaHCO₃ i NaCl otopinom, sušilo se MgSO₄ i organska faza se zgusnula u vakuumu. Sirovi proizvod se stavio u 5 ml etilacetata i kod 20°C se u 5 ml etilacetata dodala otopina od 1.0 g (5.3 mmol) p-monohidrata toluolsulfonske kiseline. Dodalo se još 10 ml diizopropiletera, ohladilo na 0°C i ekstrahirao se nataloženi proizvod.

- 50 Dobivena količina: 1.93 g (71%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz): d = 1.25 (m, 6H, C(CH₃)₂); 1.50 (d, 3H, CH-CH₃); 2.30 (s, 3H, aril-CH₃); 3.23 (s, 3H, CH₂OCH₃); 3.70 (2H, m, S-CH₂); 4.21 (m, CH₂OCH₃); 4.81 (m, 1H, O-CH(CH₃)₂); 5.25 (m, 2H, H-6 i H-7); 6.81 i 6.85 (2xq, 1H, O-CH(CH₃)-O); 7.11 i 7.48 (2xd, 4H, aril-H) 9.05 (brs, 2H, NH₂).

DC (toluol/octeni ester 1+1): R₁ = 0.34 (diastereomer A) i 0.26 (diastereomer B).

HPLC: C18 nukleosil 7 m; voda (+0.1% NH₄OAc) + (metanol-voda 80:20 (+0.1% NH₄=Ac)) 45:55, 1 ml/min = 10.8 min. (diastereomer A), 9.1 min. (diastereomer B).

Primjer 2

(6R, 7R)-7-amino-3-metoksimetil-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi)etilni ester (mješavina diastereomera)

2.53g (4.6 mmol) mješavine diastereomera iz primjera 1 stavljeno je u mješavinu etilacetata i 5-postotne vodene NaHCO₃-otopine i pet minuta se miješalo. Odvojilo se faze, organska faza oprala se sa vodenom NaCl-otopinom, osušila sa MgSO₄ i zgusnula u vakuumu.

Dobivena količina 1:74 g (100%).

Primjer 3

I) (6R, 7R)-7-amino-3-metoksimetil-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi)etilni ester-p-toluolsulfonat (diastereomer A)

1.74 g (4.63 mmol) mješavine diastereomera iz primjera 2 stavljeno je u 4 ml etilacetata i dodata otopina od 0.44 g (2.32 mmol) p-toluolmonohidrat sulfonske kiseline u 3 ml etilacetata. Dodalo se još 3 ml diizopropilnog etera i ekstrahirao se nataloženi proizvod. Filtraciona otopina dalje je primijenjena kao što je opisano kod primjera 3 (II). Dobivena količina: 0.904 g (36%) diastereomera A (p-toluolsulfonat).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) : d = 1.25 (m, 6H, C(CH₃)₂); 1.50 (d, 3H, CH-CH₃); 2.30 (s, 3H, aril CH₃); (3.23 (s, 3H, CH₂OCH₃); 3.69 (2H, ABq, S-CH₂); 4.21 (m, CH₂OCH₃)₂); 4.79 (m, 1H, O-CH(CH₃)₂); 5.25 (m, 2H, H-6 i H-7); 6.81 (q, 1H, O-CH(CH₃)-O); 7.11 i 7.48 (2xd, 4H, aril-H); 8.9 (br s, 2H, NH₂).

DC(toluol/octeni ester 1+1) : R₁ = 0.34

HPLC: C18 nukleosil 7 m; voda (+ 0.1% NH₄OAc) + (metanol - voda 80:20 (+ 0.1% NH₄OAc) 45 : 55, 1 ml/min = 10.8 min (diastereomer A).

II) (6R, 7R)-7-amino-3-metoksimetil-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksi-karboniloksi)etilni ester - p-toluolsulfonat (diastereomer B)

Filtracijska otopina dobivena iz primjera 3 (I) spojena je sa otopinom 0.44 g (2.32 mmol) p-monohidratom toluolsulfonske kiseline u 3 ml etilacetata i ekstrahiran nataloženi proizvod.

Dobivena količina: 0.534 g (21%) diastereomera B (p-toluolsulfonat).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) : d = 1.25 (m, 6H, C(CH₃)₂); 1.50 (d, 3H, CH-CH₃); 2.30 (s, 3H, aril-CH₃); 3.23 (s, 3H, CH₂OCH₃); 3.69 (2H, m, S-CH₂); 4.21 (m, CH₂OCH₃); 4.79 (m, 1H, O-CH(CH₃)₂); 5.25 (m, 2H, H-6 i H-7); 6.84 (q, 1H, O-CH(CH₃)-O); 7.11 i 7.48 (2xd, 4H, aril-H); 8.9 (br s, 2H, NH₂).

DC (toluol/octeni ester 1 + 1) : R₁ = 0.26

HPLC: C 18 nukleosil 7 m; voda (+0.1% NH₄OAc) + (metanol-voda 80:20 (+0.1% NH₄OAc)) 45 : 55, 1 ml/min = 9.1 (diastereomer B).

Primjer 4

I) (6R, 7R)-7-amino-3-metokdimetil-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi)etilni ester-hidroklorid (diastereomer B)

1.71 g (4.57 mmol) mješavine diastereomera iz primjera 2 stavljeno je u 4 ml etilacetata i dodato 0.914 ml (2,28 mmol) 2.45M izopropanske solne kiseline. Nastali talog je ekstrahiran, a filtraciona otopina dalje korištena kao što je opisano kod primjera 4 (II).

Dobivena količina: 0.628 g (41%) diastereomera B (hidroklorid) ¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz): d = 1.25 (m, 6H, C(CH₃)₂); 1.48 (d, 3H, CH-CH₃); 3,68 (2H, m, S-CH₂); 4.21 (s, CH₂=CH₃); 4.81 (m, 1H, O-CH(CH₃)₂); 5,21 (q, 2H, H-6 i H-7); 6.85 (q, 1H, O-CH(CH₂)-O); 9.2 (br s, 2H, NH₂).

DC (toluol/octeni ester 1 + 1) : R₁ = 0.26.

HPLC: C18 nukleosil 7 m; voda (+0.1% NH₄OAC) + (metanol - voda 80:20 (+0.1% NH₄OAC) 45:55, 1 ml/min 9.1 (diastereomer B).

II) (6R, 7R)-7-amino-3-metoksimetil-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi) etilester-p-toluolsulfonat (diastereomer A)

Filtraciona otopina dobivena iz primjera 4 (I) spojena je sa otopinom od 0.573 g (3,0 mmol) p-monohidratom toluolsulfonske kiseline u 3 ml etilacetata, i nataloženi proizvod je ekstrahiran.

Dobivena količina: 0.808 g (38 %) diastereomera A (p-toluolsulfonat), identično sa proizvodom iz primjera 3 (I).

Primjer 5

(6R, 7R)-7-amino-3-metoksimetil-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi) etilni ester (diastereomer A)

4.83 g (8.8 mmol) diastereomera A iz primjera 4 (I I) stavljeno je u mješavinu 80 ml etilacetata i 153 ml vode sa 0.96 g (11,45 mmol) NaHCO₃ i 5 minuta se miješalo. Odvojilo se faze, organska faza se oprala sa vodenom NaCl-otopinom, osušila se MgSO₄ i zgusnula u vakuumu.

Dobivena količina: 3.29 g (100%).

Primjer 6

(6R, 7R)-7-amino-3-metoksimetil-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi) etilni ester (diastereomer B)

4.99 g (12.0 mmol) diastereomera B iz primjera 4 (I) stavilo se u mješavinu sa 110 ml etilacetata i 219 ml vode sa 1.36 g (16.28 mmol) NaHCO₃, i 5 minuta se miješalo. Odvojilo se faze, organska faza se oprala sa vodenom NaCl-otopinom, osušila sa MgSO₄ i zgusnula u vakuumu.

Dobivena količina: 4.49 g (100%).

Primjer 7

(6R, 7R)-7-2-(2-aminotiazol-4-il)-2(Z)-(metoksimino)acetamido-3-metoksimetil-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi)etilni ester (diastereomer A)

3.29 g (8.8 mmol) diastereomera A iz primjera 5 otopljeno je u 22 ml suhog diklormetana pod argonovom atmosferom i dodato je 3.19 (9.11 mmol) 2-(2-aminotiazol-4-il)-2(Z)-(metoksimino)merkaptobenzotiazolil-acetata. Suspenzija se miješala još jedan sat kod 20°C, razrijedila sa 200 ml etilacetata, ekstrahirala dvaput sa vodom, osušila sa MgSO₄ i otapalo se destiliralo u vakuumu. Ostatak se pročitio putem stupne kromatografije (SiO₂, toluol/etilacetat).

Dobivena količina: 1.1 g (22%) diastereomera A.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) : δ = 1.23 (dd, 6H C(CH₃)₂); 1.49 (d, 3H, CH-CH₃); 3.21 (s, 3H, CH₂OCH₃); 3.84 (2H, ABq, S-CH₂); 3.83 (s, 3H, N-OCH₃); 4.14 (s, CH₂OCH₃); 4.80 (m, 1H, O-CH(CH₃)); 5.21 (d, 1H, H-6); 5.82 (dd, 1H, H-7); 6.72 (s, 1H, tiazol-H); 6.80 (q, 1H, O-CH(CH₃)-O); 7.2 br s, 2H, NH₂; 9.59 (d, 1H, CONH).

HPLC: C18 nukleosil, 7 m; voda + 1.2-dimetoksietan (+EDTA 10 mg/l, + 0.2% n-metilmorfolin, +HClO₄, pH 3.34) 68:32, 1.5 ml/min; 12.6 min.(diastereomer A).

Primjer 8

(6R, 7R)-7-2-(2-aminotiazol-4-il)-2(Z)-(metoksimino)acetamido-3-metoksimetil-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi)etilester (diastereomer B)

4.49 g (12.0 mmol) diastereomera B iz primjera 6 rastvoreno je u 30 ml suhog diklormetana pod argonatnom atmosferom, te dodano 4.39 (12.42 mmol) 2-(2-aminotiazol-4-il)-2(Z)-(metoksimino)merkaptobenzotiazolilacetata. Suspenzija se miješala 1 sat kod 20°C, razrijedila potom sa 200 ml etilacetata, dvaput ekstrahirala u vodi, sušila sa MgSO₄ i otapalo se destiliralo u vakuumu. Ostatak se pročitio pomoću stupne kromatografije (SiO₂, toluol/etilacetat).

Dobivena količina: 4.6 g (69%) diastereomera B.

¹H -NMR (DMSO-d₆, 270 MHz): d = 1.25 (dd, 6H, C(CH₃)); 1.50 (d, 3H, CH-CH₃); 3.21 (s, 3H, CH₂OCH₃); 3.53 (2H, ABq, S-CH₂); 3.85 (s, 3H, N-OCH₃); 4.14 (s, CH₂OCH₃); 4.81 (m, 1H, O-CH(CH₃)₂); 5.19 (d, 1H, H-6); 5.81 (dd, 1H, H-7); 6.72 (s, 1H, tiazol-H); 6.83 (q, 1H, O-CH(CH₃)-O); 7.2 (br s 2H NH₂); 9.59 (d, 1H, CONH).

HPLC: C18 nukleosil, 7 m; voda + 1.2 dimetoksietan (+ EDTA 10 mg/l, + 0.2% n-metilmorfolin, +HClO₄, pH 3.34) 68:32; 1.5 ml/min; 9.7 min.(diastereomer B).

Primjer 9

(6R, 7R)-7-2-(2-aminotiazol-4-il)-2(Z)-(metoksimino)acetamido-3-metoksimetil-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi(etilester (mješavina diastereomera, Cefpodoxim Proxsetil)

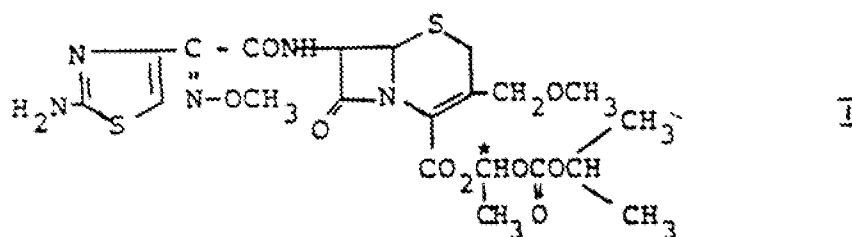
4.26 g (17.5 mmol) (6R, 7R) -7 - amino-3-metoksimetil-3-cephem-4-karbonska kiselina suspendirana je pod argonskom atmosferom u 40 ml diklormetana i dodatkom od 2.65 g (17.5 mmol) DBU pretvorena u otopinu. Kod 0°C dodalo se 4.96 g (19.2 mmol) 1-iodetiloksi (izopropoksikarbonil ester (The Journal of Antibiotics **40**, 370 (1987.)) miješalo se još 60 minuta kod 0°C i 20 minuta kod 20°C. Tada se dodalo 6.4 g (18.3 mmol) 2-(2-aminotiazol-4-il)-2(Z)-(metoksimino)-mercaptobenzotiazilacetat. Suspenzija se miješala još dva sata kod 20°C, razrijedila tada sa 200 ml etilacetata, dvaput ekstrahirala s vodom, sušila sa MgSO₄ i otapalo se destiliralo u vakuumu. Ostatak se pročistio stupnom kromatografijom (SiO₂, toluol/etilacetat).

Dobivena količina: 3.42 g (35%) mješavine diastereomera A + B.

¹H-nmr (DMSO-d₆, 270 MHz):d = 1.25 (m, 6H, C(CH₃)₂); 1.49 (m, 3H, CH-CH₃); 3.21 (s, 3H, CH₂OCH₃); 3.54 (2H, ABq, S-CH₂); 3.85 (s, 3H, N-OCH₃); 4.14 (s, CH₂OCH₃); 4.8 (m, 1H, O-CH(CH₃)₂); 5.21 (m, 1H, H-6); 5.82 (m, 1H, H-7); 6.72 (s, 1H tiazol-H); 6.80 i 6.83 (2xq, 1H, O-CH(CH₃)-O); 7.2 (br s, 2H, NH₂); 9.6 (m, 1H, CONH). HPLC: C18, nukleosil, 7 m; voda + 1.2-dimetoksietan (+ EDTA 10 mg/l, + 0.2% n-metilmorfolin, + HClO₄, pH 3.34) 68:32; 1.5 ml/min; 12.6 min.(diastereomer A), 9.7 min. (diastereomer B).

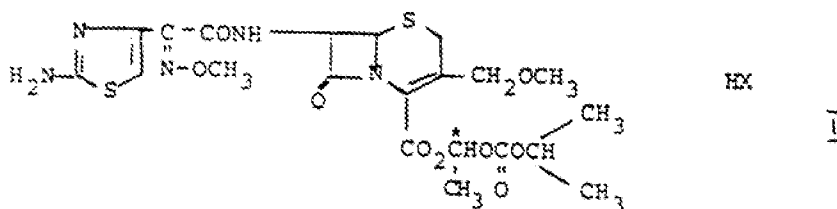
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj **naznačen time** da je diastereomer (6R, 7R)-7-[2-(aminotiazol-4-il)-2-(Z)-(metoksimino)acetamido]-3-(metoksimetil)-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi)etilestera formule I



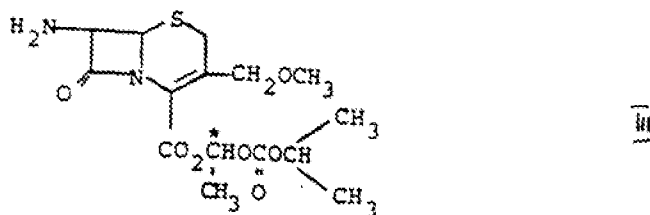
i njihove fiziološki neškodljive soli.

2. Diastereomerno čiste soli spojeva opće formule II

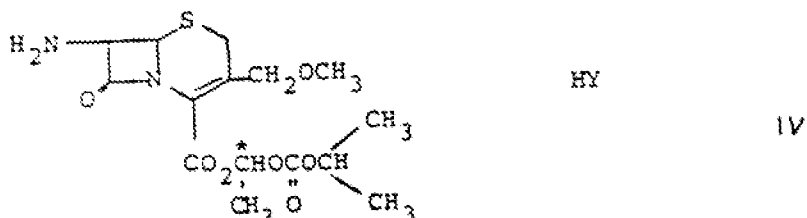


naznačen time da HX stoji za jedno-ili višebaznu kiselinu, a X za anorganski ili organski fiziološki neškodljiv anion.

3. Diastereomerno čiste soli spoja formule II prema zahtjevu 2, **naznačene time**, da HX stoji za HCl, HBr i H₂SO₄, kao i za metansulfonsku kiselinu, etansulfonsku kiselinu, benzolsulfonsku kiselinu, p-toluolsulfonsku kiselinu i 4-etilbenzolsulfonsku kiselinu.
4. Postupak za proizvodnju diastereomerno čistih spojeva formule I ili II prema zahtjevima 1 do 3, **naznačen time**, da se dobije među stupanj formule III u diastereomerno čistom obliku



ili formule IV



u kojoj HY stoji za jedno- ili višebaznu kiselinu, pri čemu je Y anorganski ili organski anion, a u koji međustupanj se prevode čisti diastereomeri formule I ili formule II.

5. Postupak za proizvodnju diastereomerno čistih spojeva formule I ili II prema zahtjevu 4, **naznačen time**, da se kod spajanja jednog ekvivalenta otopine diastereomerne mješavine formule III sa 0.2-2 ekvivalenta jedne otopine kiselinske komponente HY teže topivi diastereomeri opće formule IV prvo talože i odvajaju filtracijom, a na kraju se iz filtracijske otopine talože lakše topivi diastereomeri opće formule IV, pri čemu kod parcijalnih koraka koji slijede jedan iza drugog kiselinska komponenta HY može biti jednaka ili različita, a redoslijed dodavanja različitih kiselinskih komponenata HY može se odabrati po volji, a dobivene soli mogu se eventualno kristalizacijom dalje čistiti.
6. Djelotvorni farmaceutski pripravci protiv bakterijskih infekcija, **naznačen time** da imaju djelotvorne sadržaje jednog diastereomerno čistog spoja formule I ili II prema zahtjevima 1 do 3.
7. Postupak za proizvodnju farmaceutskih pripravaka koji su djelotvorni protiv bakterijskih infekcija, **naznačen time**, da se diastereomerno čisti spoj formula I ili II prema zahtjevima 1 do 3, sa farmaceutski uobičajenim nosivim tvarima i/ili razrjeđivačima dovode u farmaceutski prikladan oblik za uzimanje.
8. Primjena diastereomerno čistih spojeva formula I ili II prema zahtjevima 1 do 3, **naznačen time** da je za suzbijanje bakterijskih infekcija.

SAŽETAK

Diastereomeri 3-cephem-4-karbonske kiseline-1-(izopropoksikarboniloksi) etilnog estera i postupak za njihovu proizvodnju.

Opisani su enteralno resorbirajući diastereomeri (6R, 7R)-7- 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-(metoksiimino)acetamido -3-(metoksimetil)-3-cephem-4-karbonska kiselina-1-(izopropoksikarboniloksi)etilnog estera formule I i njihove fiziološki neškodljive soli, kao i diastereomerno čiste soli spojeva opće formule II,

pri čemu HX stoji za jednu - ili višebaznu kiselinu, a X za anorganski ili organski fiziološki neškodljivi anion, kao i postupak za proizvodnju tih spojeva formule I ili II, naznačen time, da se kod spajanja 1 ekvivalenta jedne otopine mješavine diastereomera formule III sa 0.2 - 2 ekvivalenta jedne otopine kiselinske komponente HY prvo talože teže topivi diastereomeri opće formule IV koji se filtracijom odvajaju, a na kraju se iz filtracijske otopine talože lakše topivi diastereomeri opće formule IV, pri čemu kod parcijalnih koraka koji slijede jedan iza drugoga kiselinske komponente mogu biti jednake ili različite, a redoslijed dodavanja kiselinskih komponenata može se po volji odabrati, a eventualno kristalizacijom dobivene soli mogu se dalje čistiti.