

346341



23
PATENTE DE INVENCIÓN

Case 6039/E.

346341

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de derivados de
3-amino-rifamicina-S y rifamicina-SV de efecto
antibiótico"

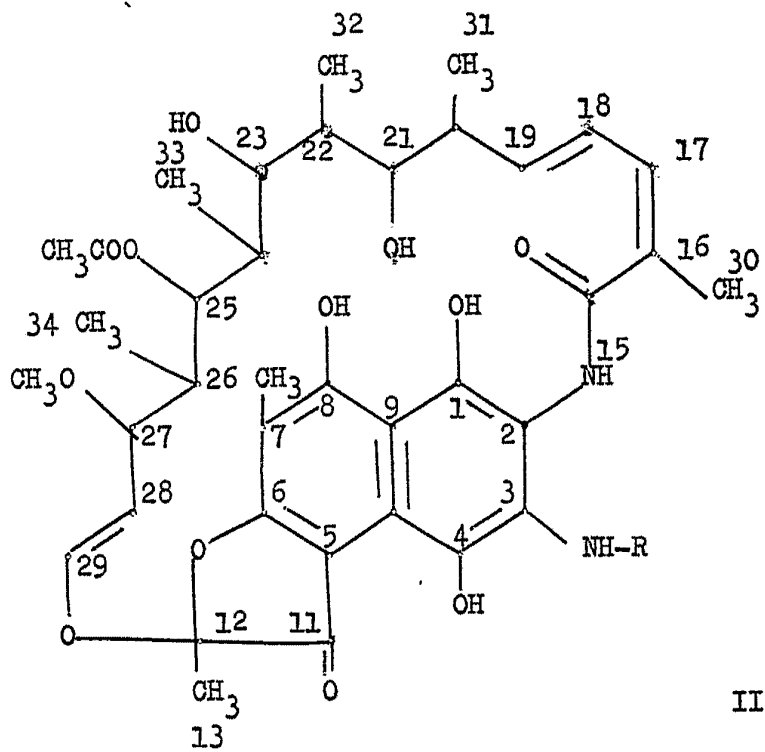
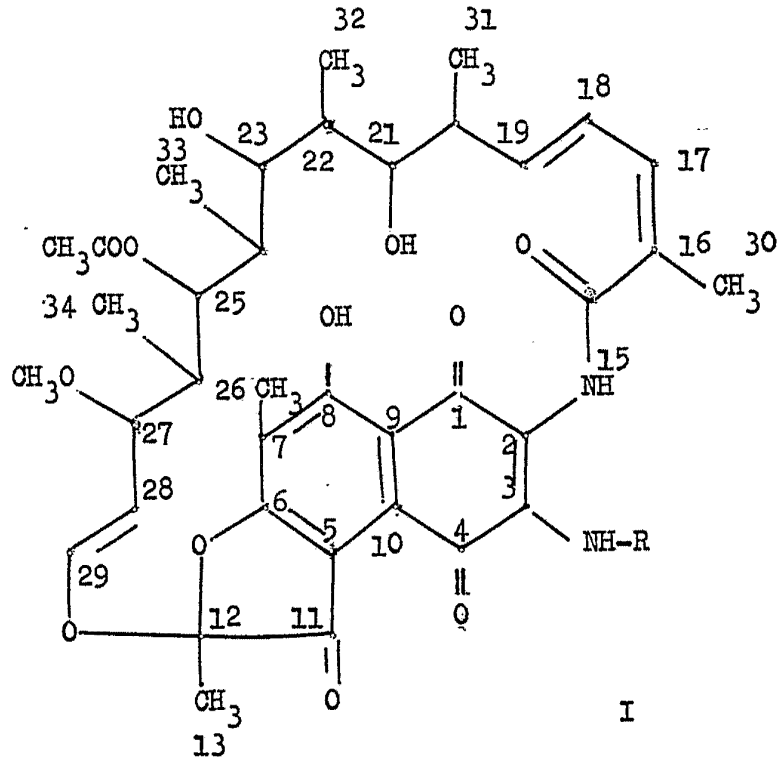
Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME,
entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

El objeto de la invención es la obtención
de nuevos compuestos derivados de la 3-amino-rifamicina
S y rifamicina SV de eficacia antibiótica de fórmulas,

346341

-2-

23



346341



-3-

- y de sus derivados parcialmente hidrogenados en las posiciones 16, 17, 18, 19, 28, 29, tales como los derivados 16, 17, 18, 19-tetrahidro o 16, 17, 18, 19, 28, 29-hexahidro, en las que R significa el resto de un
5. compuesto carbocíclico o heterocíclico-aromático, que en las posiciones o hacia el átomo de carbono, que está enlazado con el radical NH, está sustituido cada vez por un radical distinto a un radical amino primario libre, radical hidroxil libre o mercapto.
10. El mencionado resto carbocíclico o heterocíclico-aromático R es ante todo un resto de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o triazolilo, que también puede estar sustituido tanto en los átomos de carbono, como en caso
15. dado en los heteroátomos, bajo la condición de que en la posición o hacia el átomo de carbono, que está enlazado con el radical 3-NH de los derivados 3-amino-rifamicina S, o bien rifamicina SV, existe como máximo cada vez un sustituyente distinto a un radical amino primario libre, un radical hidroxil libre o mercapto. Son de mencionar especialmente los siguientes restos aromáticos y heterocíclicos: el resto fenílico,
20. el resto o-, m-, y p-tolílico, el resto p-etilfenílico, el resto o-, m-, y p-cloro-, bromo- y yodofenílico,
25. el resto p-carboxifenílico y p-oxifenílico, los restos m- y p-nitrofenílicos, el resto 2-, 3- y 4-piridílico, 3,4,5- o 6-metil-2-piridílico, 2, 4, 5- ó 6-metil-3-piridílico y 2, 3, 5- ó 6-metil-4-piridílico, el
30. resto 2, 5- o 6-pirimidinílico y sus derivados meti-

346341



-4-

lados, el resto 2-tiazolilico, el resto 2-oxazolilico, el resto 5-isoxazolilico, el resto 2-imidazolilico y el resto 4-pirazolilico.

- Sustituyentes son, por ejemplo, los radicales de hidroxil, mercapto, alquilo inferior, alcoxi inferior, tioalquilo inferior, nitro, amino, carboxilo, sulfuro o ciano o los átomos de halógeno especialmente cloro, bromo o yodo. Los átomos de nitrógeno de anillo del mencionado resto heterocíclico pueden estar, en caso dado, sustituidos por un resto de hidrocarburo, especialmente por un resto hidrocarburo alifático inferior, tal como un radical metilo. Así mismo se pueden presentar como sales amónicas cuaternarias.
5. De entre los nuevos compuestos son de destacar especialmente:
10. la 3-anilino-rifamicina S y rifamicina SV
la 3-p-etil-anilino-rifamicina S y rifamicina SV
la 3-o-, m- y p-toluidino-rifamicina S y rifamicina SV
15. la 3-xilidino-rifamicina S y -SV
la 3-(α -naftilamino)-rifamicina S y -SV
la 3-(β -naftilamino)-rifamicina S y -SV
la 3-[(4-piridil)-amino]-rifamicina S y -SV
la 3-[(2-piridil)-amino]-rifamicina S y -SV
20. la 3-[(3-piridil)-amino]-rifamicina S y -SV
la 3-[(2,4-dimetilamino-6-pirimidinil)-amino]-rifamicina S y -SV
la 3-[(4,6-dimetilamino-2-pirimidinil)-amino]-rifamicina S y -SV
25. la 3-[(6-pirimidinil)-amino]-rifamicina S y -SV
- 30.



la 3-[(2-pirimidinil)-amino]-rifamicina S y -SV
 la 3-[(2-tiazolil)-amino]-rifamicina S y -SV
 la 3-[(2-imidazolil)-amino]-rifamicina S y -SV
 y sus sales alcalinas y sales de adición de ácido.

5. Los nuevos derivados de la 3-amino-rifamicina-S de las fórmulas I arriba indicadas, así como sus mencionados derivados hidrogenados, son en la mayoría de los casos compuestos teñidos de verde que, en agua, son solubles y de buena solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos tales como alcoholes, hidrocarburos halogenados, ésteres, dioxano, etc. Se reducen mediante agentes de reducción, por ejemplo hidrosulfito, ditionita o especialmente ácido ascórbico a las hidroquinonas teñidas de amarillo,
10. en la mayoría de los casos cristalinas de fórmula II, o a sus derivados hidrogenados. En solución alcalina se transforman las hidroquinonas en las quinonas por los efectos de agentes de oxidación débiles tales como ferricianuro potásico o ya por el oxígeno del aire.
15. Las hidroquinonas forman sales alcalinas, cuyas soluciones acuosas reaccionan casi neutro. También las quinonas se pueden presentar, siempre que en el resto del sustituyente en la posición 3 lleven radicales ácidos, en forma de las sales alcalinas. Con los ácidos forman las quinonas e hidroquinonas, siempre que en el resto del sustituyente en la posición 3 lleven un radical básico, las sales de adición de ácido y en caso dado también las sales amónicas cuaternarias, especialmente con ésteres de al-
- 20.
- 25.
- 30.



se pueden presentar en caso dado también en forma de sus tautómeros.

Los nuevos compuestos poseen propiedades farmacológicas. Muestran especialmente un efecto bacterioestático, como se demuestra en el ensayo con cultivos de bacterias. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto como quimioterapéuticos.

5.

Los nuevos compuestos son sin embargo también valiosos productos intermedios para la obtención de otras sustancias útiles, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica. Es de destacar especialmente la 3-anilino-rifamicina-SV, que, por ejemplo, contra 3 cepas de *Stafilococcus aureus* en dosis de 0,0035 mg/ml muestra un destacado efecto bacterioestático.

10.

15.

Los nuevos compuestos se pueden emplear también como desinfectantes, aditivos a los piensos y para la conservación de alimentos.

20.

Los nuevos compuestos se obtienen si la rifamicina-S o la rifamicina-O o sus derivados por lo menos parcialmente hidrogenados en las posiciones 16, 17, 18, 19, 28 y 29, se hacen reaccionar con una amina primaria de fórmula NH_2-R en la cual R tiene el significado indicado más arriba para las fórmulas I y II, y el producto de sustitución 3- amínico de la rifamicina-

25.

S o rifamicina-SV de fórmula I o II, o de los derivados hidrogenados de las mismas, se aíslan y/o si se desea, las hidroquinonas obtenidas después del aislamiento se oxidan a quinonas, o las quinonas se reducen a hidroquinonas, y los mencionados productos de

30.

sustitución 3-amínicos de la rifamicina-S o rifamicina-

346341



-8-

5. SV se aíslan y/o si se desea, los compuestos aislados se hidrogenan con hidrógeno, catalíticamente activado, empleándose catalizadores de níquel o de paladio o con níquel Raney, y/o los compuestos obtenidos se transforman en sus sales o en las sales amónicas cuaternarias.

10. La reacción con rifamicina-S, o sus derivados hidrogenados, se efectúa convenientemente en un disolvente libre de radicales hidroxilo, por ejemplo el cloroformo, metilcelosolve, tetrahidrofurano, especialmente sin embargo en un disolvente apolar, por ejemplo en un hidrocarburo aromático tal como benceno o preferentemente en dioxano. La condensación partiendo de la rifamicina-O se efectúa preferentemente en presencia
15. de un disolvente, especialmente en un disolvente polar o mezcla de disolventes, por ejemplo en cloroformo-metanol-agua, n-butanol saturado con agua, dioxano, tetrahidrofurano y sus mezclas con metanol y/o agua.

20. La reacción se efectúa ventajosamente a temperatura ambiente o, bajo un desarrollo lento, a temperatura más elevada, por ejemplo a 50° - 150°C. El desarrollo de la reacción se puede seguir mediante cromatografía de capa delgada. Se ha demostrado que la velocidad de reacción depende también de la estructura de la amina. Se emplea convenientemente un gran
25. exceso en amina (5-10 moles). Cuando la amina es líquida se puede realizar la reacción también sin el empleo de un disolvente.

30. El producto de reacción se presenta en la solución de reacción por lo general parcialmente en



- forma de la quinona y parcialmente en forma de la hidroquinona. Es ventajoso oxidar el producto en la solución de reacción totalmente a la quinona o reducirle a la hidroquinona y aislarle en esta forma. La oxidación se efectúa ventajosamente con los agentes de oxidación arriba mencionados pero también con agua oxigenada o persulfato amónico; la reducción se efectúa, en la mejor forma, con ácido ascórbico o una sal de este ácido.
- 5.
10. Para aislar los productos del procedimiento se pueden emplear los métodos de elaboración y de limpieza usuales, por ejemplo la extracción con un disolvente orgánico, distribución entre distintos disolventes, cromatografía y/o cristalización. Puede ser ventajoso extraer de la solución de reacción orgánica los productos del procedimiento en forma de sus hidroquinonas con soluciones tampón acuosas neutras hasta débilmente alcalinas.
- 15.
20. Las aminas aromáticas o heterocíclicas empleadas como productos de partida muestran la composición correspondiente al radical amino arriba definido. Preferentemente se emplean aquellas aminas que conducen a los productos finales eficaces especialmente mencionados. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realiza las etapas del procedimiento que faltan o los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción.
- 25.
- 30.

346341



-10-

- Los nuevos compuestos se pueden emplear por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Estos contienen los compuestos en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico,
5. farmacéutico, adecuado para aplicación enteral, topical o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicol propilénico, glicoles polialquilénicos, vaselina, colestestina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como
10. tabletas, grageas, ungüentos, cremas, cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores
15. de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Así mismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados se obtienen según métodos conocidos.
- 20.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ejemplo en una
25. de las formas arriba mencionadas.

La invención se describe en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

30. Ejemplo 1 -

346341

-11-



- Una solución de 2,5 g de rifamicina-S en 5 cc de anilina se deja reposar durante varios días a temperatura ambiente. Para elaborar se diluye abundantemente con éter y la anilina en exceso se extrae con ácido cítrico. La solución etérea se seca y se evapora. El residuo de evaporación se disuelve en metanol acuoso, se agrega ácido ascórbico y algo de ascorbato sódico y se deja reposar durante algún tiempo. Después se mezcla con solución de sal común y la mezcla se extrae repetidas veces con cloroformo. El residuo que queda, después de evaporar la solución clorofórmica, se cromatografía en gel de sílice. Como agente de elución se emplea cloroformo con un gradiente en acetona. La cantidad principal del material se recoge, que se eluye teñida de amarillo limpio. Las partes teñidas de marrón y rojizas se desechan. El producto deseado cristaliza en metanol y en acetona-agua. Se obtienen 1,8 g de la 3-anilino-rifamicina-SV del p.f. 165-166°.
- 5.
- 10.
- 15.
20. Ejemplo 2 -
- 25.
- 30.
- 14 g rifamicina-S y 6 g de 4-aminopiridina se calientan durante 15 minutos en 100 cc de dioxano al baño María. Solidifica así la mezcla de reacción. Se agrega cloroformo y se diluye con solución en exceso de ferricianuro potásico durante 1 hora. Después se separa la fase clorofórmica, se diluye abundantemente con éter y se extrae repetidas veces con solución al 3% de ácido cítrico. Los extractos ácidos cítricos reunidos se ponen alcalinos con bicarbonato sódico y se extraen exhaustivamente con cloroformo.

346341



-12-

- En el extracto clorofórmico se encuentra la 3-[(4-piridilo)-amino]-rifamicina-S. Para obtener la hidroquinona de esta sustancia se evapora el extracto clorofórmico, el residuo se disuelve en metanol al 90% y se reduce mediante adición de ácido ascórbico. La hidroquinona cristaliza rápidamente. Se cristaliza otra vez en metanol y se obtienen más de 10 g de 3-[(4-piridilo)-amino]-rifamicina-SV en cristales amarillos que, al calentar, carbonizan lentamente y no poseen ningún punto de fusión exacto.
- 5.
- 10.

Ejemplo 3 -

- Una solución de 20 g de rifimicina-O en 40 cc de anilina se calientan durante 1 hora en el baño María hirviendo. Como se puede demostrar en el cromatograma de capa delgada se forma aquí primeramente un compuesto rojo que, al calentar en solución, se transforma lentamente en una sustancia teñida de verde. Para aislar la sustancia teñida de verde se evapora la mayor parte de la anilina en exceso en alto vacío, el residuo se recoge en cloroformo y se retira la restante anilina agitando varias veces con solución acuosa de ácido cítrico. La fase clorofórmica se agita durante algún tiempo con solución acuosa en exceso de ferricianuro potásico, se seca y se evapora. Del residuo se aísla la parte teñida en verde mediante cromatografía en gel de sílice neutro con cloroformo y un gradiente en acetona. Este material se reduce en metanol acuoso con ácido ascórbico, transformándose el color en amarillo. Se mezcla con solución de sal común y la hidroquinona amarilla se ex-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

346341



-13-

trae con cloroformo. La 3-anilino-rifamicina-SV, que queda después de secar y evaporar la solución clorofórmica, se cristaliza en metanol acuoso. Se obtienen 8,5 g de cristales amarillos del p.f. 165-166°C.

5.

Ejemplo 4 -

Preparados farmacéuticos conteniendo 3-anilino-rifamicina-SV como quimioterapéutico para aplicación parenteral:

10.

25 mg de sal sódica del 3-anilino-rifamicina-SV se disuelven en 1 cc de agua destilada. Esta solución se esteriliza por filtración y se liofiliza a -30°. El producto seco así obtenido se emplea mediante dilución, por ejemplo con 50 cc de agua destilada

15.

y esterilizada, o 100 cc de solución de cloruro sódico fisiológico, para la obtención de soluciones inyectables.

N O T A

20.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento

25.

corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Suiza nº 15537/66 de 25 de octubre de 1.966 acogíendose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y

30.

por lo que se Solicita Patente de Invención por 20

346341

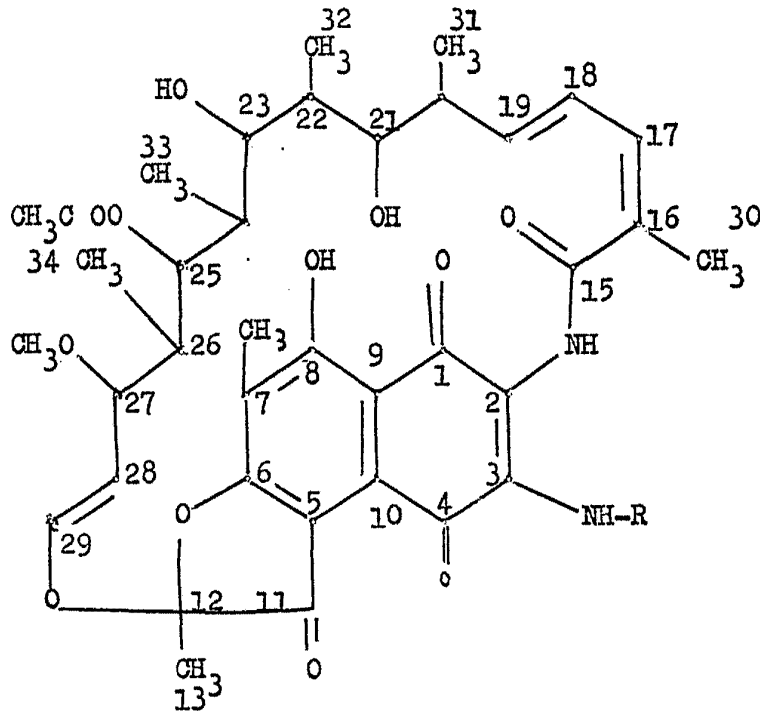


-14-

23 OCT. 1971

años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE 3-AMINO-RIFAMICINA-S y RIFAMICINA-SV DE EFECTO ANTIBIÓTICO"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª - Procedimiento para la obtención de derivados de 3-amino-rifamicina-S y rifamicina-SV de efecto antibiótico, de fórmulas,



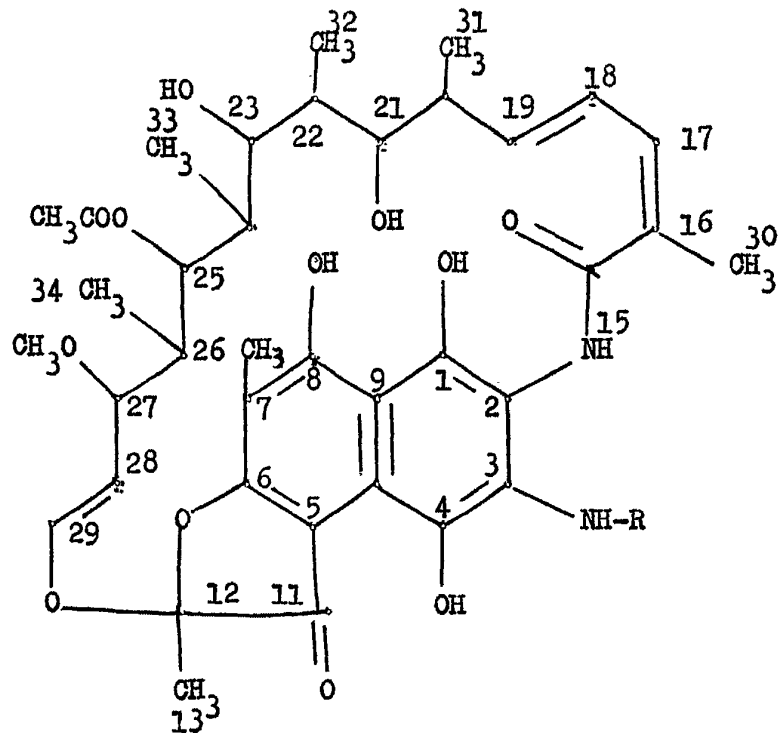
y

I

346341

-15-

23 OCT.



II

- y de sus derivados por lo menos parcialmente hidrogenados en las posiciones 16, 17, 18, 19, 28 y 29, en las que R significa el resto de un compuesto carbocíclico o heterocíclico aromático, que en las posiciones o hacia el átomo de carbono, que está enlazado con el radical NH, está sustituido como máximo por un radical distinto a un radical amino primario libre, radical hidroxilo libre o mercapto, y sus sales, caracterizado porque, la rifamicina S o la rifamicina O, o sus derivados por lo menos parcialmente hidrogenados en las posiciones 16, 17, 18, 19, 28 y 29, se hacen reaccionar con una amina primaria aromática o heterocíclica de fórmula $\text{NH}_2\text{-R}$, en la cual R tiene el signi-
- 5.
- 10.

346341



-16-

- ficado indicado más arriba, y el producto de sustitución 3-amínico de la rifamicina S o rifamicina SV de fórmulas I ó II obtenido o de los derivados hidrogenados de los mismos, se aislan y/o, si se desea, las hidroquininas obtenidas después del aislamiento se oxidan a quinonas, o las quinonas se reducen a hidroquinonas, y los mencionados productos de sustitución 3-amínicos de la rifamicina S o rifamicina SV se aislan y/o si se desea, los compuestos aislados se hidrogenan con hidrógeno catalíticamente activado, empleándose catalizadores de níquel o de paladio o con níquel Raney, y/o los compuestos obtenidos se transforman en sus sales o en las sales amónicas cuaternarias.
5. 2^a - Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque la reacción se efectúa, partiendo de rifamicina S o sus derivados hidrogenados, en un disolvente libre de radicales hidroxí.
10. 3^a - Procedimiento, según reivindicación 1^a ó 2^a, caracterizado porque la reacción se efectúa en dioxano.
15. 4^a - Procedimiento según reivindicación 1^a ó 2^a, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente orgánico apolar.
20. 5^a - Procedimiento según reivindicación 1^a, caracterizado porque la reacción se efectúa partiendo de rifamicina O o sus derivados hidrogenados en un disolvente polar o una mezcla de disolventes.
25. 6^a - Procedimiento según reivindicación 1^a y 5^a, caracterizado porque la reacción se efectúa
- 30.



en metanol-agua, dioxano-agua o tetrahidrofurano-agua.

7ª - Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se efectúa empleando una amina líquida bajo ausencia de un disolvente.

5. 8ª - Procedimiento según reivindicación 1-7, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperatura ambiente.

10. 9ª - Procedimiento según reivindicación 1-7, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas entre 50 y 150°C.

15. 10ª - Procedimiento, según reivindicación 1-9, caracterizado porque las hidroquinonas se reducen a las correspondientes quinonas mediante peróxido de hidrógeno, persulfato amónico o ferricianuro potásico.

11ª - Procedimiento según reivindicación 1-9, caracterizado porque las quinonas se reducen mediante ácido ascórbico o una sal de estos ácidos a las hidroquinonas.

20. 12ª - Procedimiento según reivindicación 1-11, caracterizado porque se reacciona con una amina de fórmula H_2N-R en la que R significa un resto de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridacínilo, imidazolilo, piracínilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o triazolilo, que también puede estar sustituido en los átomos de carbono igual que en los heteroátomos bajo la condición de que en la posición o hacia el radical NH_2 de la fórmula de arriba exista como máximo cada vez un sustituyente

25.

30. distinto a un radical amino primario libre, un radi-

346341



-18-

cal hidroxil libre o un radical mercapto libre.

5. 13ª - Procedimiento según reivindicación 1-12, caracterizado porque se reacciona con una amina de fórmula H_2N-R en la que R significa un resto fenilo.
10. 14ª - Procedimiento según reivindicación 1-12, caracterizado porque se reacciona con una amina de fórmula H_2N-R en la que R significa un resto o-, m-, o p-tolilo.
15. 15ª - Procedimiento según reivindicación 1-12, caracterizado porque se reacciona con una amina de fórmula H_2N-R en la que R significa un resto etilfenilo.
20. 16ª - Procedimiento, según reivindicación 1-12, caracterizado porque se reacciona con una amina de fórmula H_2N-R en la que R significa un resto xililo.
25. 17ª - Procedimiento, según reivindicación 1-12, caracterizado porque se reacciona con una amina de fórmula H_2N-R en la que R significa un resto α - ó β -naftilo.
30. 18ª - Procedimiento según reivindicación 1-12, caracterizado porque se reacciona con una amina de fórmula H_2N-R en la que R significa un resto 2-, 3- ó 4-piridinilo.
- 19ª - Procedimiento, según reivindicación 1-12, caracterizado porque se reacciona con una amina de fórmula H_2N-R en la que R significa un resto 2,4-dimetil-6-pirimidinilo o un resto 4,6-dimetil-2-pirimidinilo.

346341

-19-



- 20ª - Procedimiento según reivindicación 1-12, caracterizado porque se reacciona con una amina de fórmula H_2N-R en la que R significa un resto 2-pirimidinilo.
5. 21ª - Procedimiento según reivindicación 1-12, caracterizado porque se reacciona con una amina de fórmula H_2N-R en la que R significa un resto 2-tiazolilo.
10. 22ª - Procedimiento según reivindicación 1-12, caracterizado porque se reacciona con una amina de fórmula H_2N-R en la que R significa un resto 2-imidazolilo.
15. 23ª - Procedimiento para la obtención de derivados de 3-amino-rifamicina-S y rifamicina-SV de efecto antibiótico, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

GIBA SOCIÉTÉ ANONYME,

23 OCT. 1967

A. GOMEZ ACEBO Y MODA
p. p. Firmado: F. Hernández Rula