



S/Ref. LF/av  
G 62627

N/Ref. O.G. 24.921/ mc.

416487

PATENTE DE INVENCION

COPIA DE LA PATENTE DE INVENCION

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"METODO DE PREPARACION DE RIFAMPICIN"

-----

Solicitante: La compañía italiana ARCHIFAR Industrie Chimiche  
del Trentino S.p.A. domiciliada en Via del Colli,  
9 - ROVERETO (Trento) Italia).

-----

Inventores: D. Carmine Renato Pasqualucci }  
D. Giovanni Bonfanti } todos italianos  
D. Giuseppe Scarpitta }

-----

POOR  
QUALITY



Esta invención se relaciona con un método de preparación directa de Rifampicin a partir de Rifamycin O.

Los nuevos métodos de preparación de Rifampicin --  
prevén como material inicial el Rifamycin S o derivados del  
5. Rifamycin SV.

De acuerdo con la patente británica nº 1.219.360,  
mediante tratamiento con una adecuada amina primaria y for-  
maldehído, el Rifamycin S se convierte en la correspondien-  
te base Mannich y por oxidación ésta última proporciona la -  
10. base Schiff.

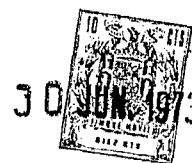
Finalmente, tratando la base Schiff con 4-amino-1-  
metil-piperazina, se obtiene Rifampicin.

De acuerdo con la patente británica nº 1.109.631,  
bajo condiciones adecuadas el Rifamycin S proporciona en la  
15. posición 3 una base Mannich que es aislada y luego oxidada  
a 3-formil Rifamycin SV, que a su vez es aislado.

El Rifampicin se obtiene a partir de este produc-  
to mediante tratamiento con 4-amino-1-metil-piperazina.

El objeto principal de la presente invención es -  
20. proporcionar un método de preparación de Rifampicin que no  
prevé ningún aislamiento de productos intermedios y que por  
consiguiente es altamente económico y de fácil realización.

Este y otros objetos se consiguen mediante un mé-  
todo caracterizado por la reacción de Rifamycin O en un di-  
25. solvente a una temperatura comprendida entre 40°C aproxima-  
damente y la temperatura correspondiente al punto de ebulli-  
ción del disolvente usado, a un pH de 3,5 á 9,5 aproxima-  
damente, junto con formaldehído, ácido acético, amina primaria  
y bióxido de manganeso, durante dos horas por lo menos, y --  
30. luego, después de su filtración, con hidrocioruro de 4-amino-



5. -1-metil-piperazina, para obtener 3-(4-metil-1-piperazinil-imino-metil)-Rifamycin O, que se hidroliza en atmósfera ácida a un pH inferior a 2 y a una temperatura de 0 á 15°C -- aproximadamente y luego se trata con ácido ascórbico para su conversión en Rifampicin.

Para una mejor comprensión del método según la invención, se describirán seguidamente algunas versiones ejemplificativas del mismo, simplemente a modo de ejemplo explicativo y no limitativo.

10.

Ejemplo 1

A una mezcla de 9 g de Rifamycin O, 2,4 ml de formaldehído acuoso al 39%, 3,3 g de terbutilamina, 25 g de bióxido de manganeso y 200 ml de mezcla 1:1 de cloruro dimetilénico - dioxano, se añade ácido acético hasta un pH de 5,5 y se calienta la mezcla bajo condiciones de reflujo durante 3 á 4 horas.

20. Después de filtrar la fase sólida, que comprende bióxido de manganeso y derivados reducidos del mismo, se lava la solución con agua neutralizada a un pH de 5 aproximadamente y se trata con una cantidad equimolar de hidrócloruro de 4-amino-1-metilpiperazina (aproximadamente 1,8 g) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se ajusta la temperatura a 0°C aproximadamente, se añaden luego 200 ml de metanol y se insufla gas ClH hasta un pH de 0,5. Después de 2 horas, se completa de hidrólisis.

30. Se añaden 100 ml de H<sub>2</sub>O que contienen 2 g de ácido ascórbico y luego cloruro de metileno. Se separa la fase acuosa, se lava la fase orgánica dos veces con H<sub>2</sub>O, se anhidrifica luego y bajo vacío se seca el producto y se trata de nuevo con acetona caliente y, tras enfriarse, cristalizan



9,2 g de Rifampicin (3-(4-metil-1-piperazinil-imino-metil) rifamycin SV); titulación espectrofotométrica, 98,5%.

Ejemplo 2

5. Se añade ácido acético glacial a una mezcla de 9 g de Rifamycin O, 2,4 ml de formaldehído acuoso al 39%, 3,3 g de terbutilamina, 25 g de bióxido de manganeso y 180 ml de tetrahidrofurano, hasta un pH de 7, y se calienta la mezcla a 50°C durante 12 horas. Luego se lleva a cabo el procedimiento como en el Ejemplo 1. Se obtienen 9,3 g de Rifampicin.
10. Titulación espectrofotométrica, 99,2%.

Ejemplo 3

15. Se añade ácido acético glacial a una mezcla de 13,5 g de Rifamycin O, 3,6 ml de formaldehído acuoso al 39% 4,9 g de terbutilamina, 40 g de bióxido de manganeso y 250 ml de dioxano, hasta un pH de 8,5, y se calienta la mezcla a 75°C durante 10 á 12 horas.

Se neutraliza a una acidez de un pH 5,8 y luego se procede como en el Ejemplo 1. Se producen 8,5 g de Rifampicin. Titulación espectrofotométrica, 97,6%.

20.

Ejemplo 4

25. Se calienta con reflujo durante 3 á 4 horas una mezcla de 18 g de Rifamycin, 3,6 ml de ácido acético, 4,8 ml de formaldehído acuoso al 39%, 6,6 g de terbutilamina, 50 g de bióxido de manganeso y 400 ml de mezcla 1:1 de cloruro de metileno-dioxano.

30. Después de filtrar la fase sólida, se lava la solución con agua neutralizada a un pH 5. aproximadamente, se extrae con cloruro de metileno y se trata con 3,6 g de hidrocioruro de 4-amino-1-metilpiperazina a temperatura ambiente durante 1 hora.



Se desciende la temperatura a 10°C y se añaden a la mezcla de reacción 14 g de ácido sulfúrico concentrado. Después de un tiempo de reacción de unas 2 horas, se completa la hidrólisis.

5. Luego se añaden 250 ml de H<sub>2</sub>O que contienen 1,2 g de ácido ascórbico, seguido de cloruro de metileno en una proporción igual al volumen de reacción, se separa la fase acuosa, se lava la fase orgánica dos veces con H<sub>2</sub>O, se anhidrifica el producto y se seca en vacío, se trata de nuevo con acetona caliente y, tras enfriarse, cristalizan 18,7 g de Rifampicin. Titulación espectrofotométrica, 96,8%.
- 10.

N O T A

- La patente de invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre: "METODO DE PREPARACION DE RIFAMPICIN", con Prioridad de la Demanda de Patente en Italia núm. 22258 A/73 de fecha 28 de Marzo de 1.973, según las características esenciales de las siguientes:
- 15.

R E I V I N D I C A C I O N E S

20. 1ª.- Método de preparación de Rifampicin, caracterizado por la reacción de Rifamycin O en un disolvente a una temperatura comprendida entre unos 40°C y la correspondiente a la ebullición del disolvente usado y un pH de 3,5 á 9,5, al mismo tiempo con formaldehído, ácido acético, amina primaria y bióxido de manganeso, por lo menos durante dos horas, y luego, después de su filtración, con hidrocloreuro de 4-amino-1-metilpiperazina, para obtener 3-(4-metil-1-piperazinil-imino-metil)-Rifamycin O, que se hidroliza en atmósfera ácida con un pH inferior a 2, aproximadamente a 0-15°C, tratándose luego con ácido ascórbico para su conversión en Ryfampicin.
- 25.
- 30.



2ª.- Método de preparación de Rifampicina, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho disolvente es seleccionado entre el grupo que comprende dioxano, tetrahidrofurano, disolventes clorados y mezclas de ellos.

5. 3ª.- Método de preparación de Rifampicin, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la amina primaria es seleccionada entre el grupo que comprende terbutilamina y terooctilamina.

10. 4ª.- Método de preparación de Rifampicin, según las reivindicaciones 1ª á 3ª, caracterizado porque el ácido empleado para la hidrólisis es seleccionado entre el grupo que comprende ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y derivados clorados del ácido acético.

15. 5ª.- Método de preparación de Rifampicin, según las reivindicaciones 1ª á 4ª, caracterizado porque se añade hidrocioruro de 4-amino-1-metil-piperazina en proporción equimolar respecto al Rifamycin O original.

6ª.- "METODO DE PREPARACION DE RIFAMPICIN".

Según queda sustancialmente descrito en la presen-

20.

...../.....



te Memoria descriptiva que consta de siete hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 JUN. 1973

ARCHIFAR Industrie Chimiche del Trentino S.p.A.

5.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO  
P. P.

  
Firmado: M.ª Dolores Jorquera

10.