

429060



PATENTE DE INVENCION

co y D

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

sobre.

"METODO PARA LA PREPARACION DE 1,3-OXACINO(5,6-c)RIFAMICINAS"

Solicitante: ARCHIFAR INDUSTRIE CHIMICHE
DEL TRENINO S.p.A.,
entidad italiana, establecida en
ROVERETO (Italia), Via dei Colli, 8

Prioridad: Solicitudes de Patentes N^o 27066 A/73,
y N^o 19774 A/74, depositadas en Italia
en 25 de Julio de 1973 y 25 de Enero de 1974,
respectivamente.



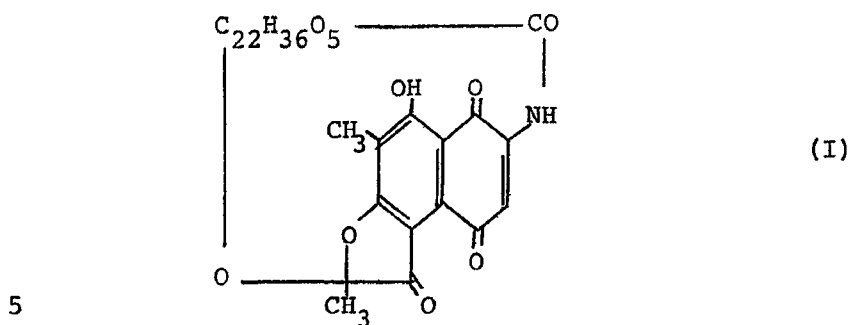
La presente invención se refiere a un método para la preparación de 1,3-oxacino(5,6-c) rifamicinas.

Es sabido que los fenoles y las hidroquinonas reaccionan con aminas primarias en presencia de dos equivalentes moleculares de formaldehído para dar benzoxacinas(1,3) o bis oxacinas(1,3) (J.Am.Chem. Soc. 71, 609; 1949 - 72, 4691; 1950 - 74, 3601; 1952 - 76, 1677; 1954 y J. Org. Chem. 26, 4403; 1961).

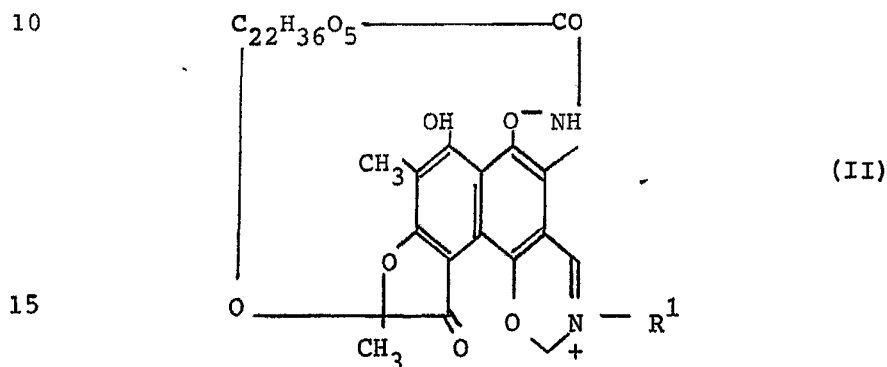
También es sabido (J. Org. Chem. 27, 2749; 1962) que bis(alcoxi-metil)aminas, es decir los compuestos obtenidos haciendo reaccionar aminas primarias con dos equivalentes moleculares de formaldehído y de un alcohol, son útiles reactivos capaces de convertir las hidroquinonas en bis-oxacinas(1,3).

Partiendo de la base de los procesos arriba mencionados se han intentado obtener oxacino rifamicinas a partir de rifamicina SV con una estructura similar a la hidroquinona; sin embargo, se ha comprobado que la rifamicina SV no reacciona en absoluto.

Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que la rifamicina S, un compuesto similar a la quinona, puede convertirse en una oxacina(1,3) mediante reacción con una bis-(oximetil)amina o con una bis(alcoximetil)amina. Más particularmente, se ha descubierto que haciendo reaccionar rifamicina S, caracterizada por la siguiente fórmula



con una bis-(oximetil)amina o una bis-(alcoximetil)amina, se obtienen nuevos compuestos de rifamicina (1,3-oxacino (5,6-c)rifamicinas) de la siguiente fórmula general:



en la que R^1 es un alquilo inferior, un alquenilo inferior, un cicloalquilo con 5 a 6 átomos de carbono, un fenilo, un bencilo, un α - ó β -fenetilo.

Estos nuevos compuestos de rifamicina tienen las siguientes propiedades físico-químicas: el espectro ultravioleta en una solución tampón de pH 7 muestra tres máximos de absorción en la proximidad de 305 $m\mu$, 355 $m\mu$, y 560 $m\mu$, respectivamente; el espectro NMR en solución de dimetilsulfóxido muestra, entre otras, dos singularidades características en $\delta = 14,3$ y $\delta = 9,5$; el ion molecular

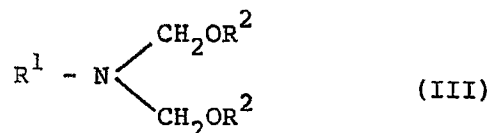


en espectrografía de masa corresponde, por cada compuesto, al peso molecular calculado; el espectro infrarrojo muestra, entre otros, un valor máximo de absorción en la proximidad de 3400 cm^{-1} , atribuido al νNH del grupo amida. También
5 se ha descubierto que estas 1,3-oxacino(5,6-c)rifamicinas de fórmula (II) constituyen útiles sustancias antibióticas y útiles productos intermedios en la preparación de 3-iminometil derivados de rifamicina SV, particularmente de rifampicina.

10 En el sentido utilizado en la presente descripción, el término "alquilo inferior" sirve para designar radicales hidrocarburos alifáticos saturados, lineales y ramificados, con 1 a 6 átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo,
15 butilo secundario, butilo terciario, n-pentilo, 2-metilbutilo, n-hexilo, 2-metil-pentilo y similares.

Con el término "alqueno inferior" se designan radicales hidrocarburos alifáticos, etilénicamente insaturados, con 3 a 6 átomos de carbono, tales como alilo, crotilo, metacrililo, 3-pentenilo, 3-hexenilo y similares.
20

El método según la presente invención se caracteriza porque se hace reaccionar rifamicina S con un compuesto de fórmula



en la cual R^1 es un alquilo inferior, un alqueno inferior, un cicloalquilo con 5 a 6 átomos de carbono, un fenilo,



un bencilo, un α - ó un β -fenetilo, y R^2 es hidrógeno
o un alquilo inferior, en un disolvente orgánico inerte
a una temperatura del orden de 0°C a la temperatura de
ebullición del disolvente. La reacción se realiza prefe-
5 rentemente en un disolvente aprótico dipolar, pero es
evidente que la rifamicina S reacciona con los compuestos
de la fórmula (III) arriba indicada en cualquier otro
disolvente orgánico común, proporcionando 1,3-oxacino(5,6-c)
rifamicinas de dicha fórmula (II).

10 Con el término "disolvente aprótico dipolar" se
designa un disolvente altamente polar que no es nada más
que un donante muy débil de enlaces de hidrógeno (A.J.
Parker, Chemical Reviews 69, 1, 1969). Por consiguiente,
este término comprende disolventes tales como dimetil-
15 sulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida,
hexametilfosfotriamida, acetonitrilo, N-metilpirrolidona,
acetona y similares.

El tiempo de reacción depende tanto del disolvente
empleado como del compuesto de fórmula (III) utilizado
20 como reactivo. Prácticamente, aumentando el peso molecular
de la amina (III) y disminuyendo la polaridad del disolvente,
el tiempo de reacción aumenta y los rendimientos del pro-
ducto (II) disminuyen debido a la presencia de subproductos
de la reacción y/o de material de partida que no haya reac-
25 cionado y que debe ser extraído. Cuando se utiliza un
compuesto de la fórmula (III) arriba citada, en la que R^1
es por ejemplo metilo, etilo, butilo terciario, o alilo,
y la reacción se realiza en un disolvente aprótico dipolar



tal como dimetil-sulfóxido, dimetilacetamida o dimetil-
formamida, a una temperatura del orden de 15 a 100°C, se
obtiene un compuesto (II) esencialmente puro con un ren-
dimiento cuantitativo y en un tiempo de reacción muy corto,
5 que varía entre unos pocos minutos y 2 horas. Cuando se
utiliza como reactivo un compuesto de la fórmula (III)
arriba indicada, en la que R¹ es un grupo cicloalquilo,
fenilo o fenilalquilo, el tiempo de reacción puede aumentar.

Generalmente, cuando la reacción se realiza en un
10 disolvente apolar o prótico polar, tal como benceno,
dioxano, tetrahidrofurano o alcoholes, el tiempo de
reacción puede elevarse a 3 - 4 horas y el producto final
deseado debe separarse de los subproductos mediante cris-
talización fraccionada o extracción de disolventes apro-
15 piados.

Las oxacino(5,6-c)rifamicinas (II) así obtenidas se
aislan según métodos bien conocidos, tales como simple
filtración o extracción, evaporación y cristalización.

Las 1,3-oxacino(5,6-c)rifamicinas, que pueden ahora
20 obtenerse merced al nuevo método de la presente invención,
son útiles sustancias antibióticas que resultan muy
activas contra bacterias patógenas, particularmente contra
micro-organismos gramo-positivos y gramo-negativos, tales
como Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes,
25 Escherichia coli.

Además, estas 1,3-oxacino(5,6-c) rifamicinas
son útiles productos intermedios para la prepa-
ración de 3-iminometil derivados de rifamicina SV,



descritos en la Patente francesa Nº 1.457.435, particularmente el compuesto antibiótico muy importante denominado rifampicina. La conversión de las oxacino(5,6-c)rifamicinas de fórmula (II) a los 3-iminometil derivados de rifamicina

5 SV se realiza por reacción con aminas primarias, hidracinas, hidracinas monosustituidas, hidracinas asimétricas disustituidas. Por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con 1-amino-4-metil-piperacina en presencia de una amina secundaria o terciaria, se obtiene rifampicina con un rendimiento sustancialmente cuantitativo en

10 un período de tiempo muy corto, que oscila entre 15 minutos y 3 horas. Los compuestos de la fórmula (III) arriba indicada se preparan haciendo reaccionar una amina de fórmula R^1-NH_2 ya sea con dos equivalentes de formaldehido, a fin de obtener un bis hidroximetil derivado (fórmula III, $R^2=H$), o bien con dos equivalentes molares de un formaldehido y de un alcohol de fórmula R^2OH , a fin de obtener un bis (alcoximetilo inferior) derivado (fórmula III, $R^2 =$ alquilo inferior). El procedimiento para esta preparación se describe en J. Chem. Soc. 123, 532, (1923).

20

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar más detalladamente la presente invención.

EJEMPLO 1

Compuesto de fórmula II, $R^1 =$ butilo terciario.

25 Una solución de 6,5 g de N,N dihidroximetil-t-butilamina, 40 ml de dimetilformamida y 13,9 g de rifamicina S, se agitó en un frasco de 100 ml de cuatro cuellos durante 60 minutos a 33°C. La mezcla de reacción



se virtió en 300 ml de agua acidificada con 2 ml de ácido acético. El precipitado así obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a 40°C, bajo vacío. Rendimiento: 14,5 g.

El espectro infrarrojo en solución de cloroformo
5 mostró valores máximos a 3500, 1715, 1680, 1650, 1605, 1380, 1325, 975 cm^{-1} .

EJEMPLO 2

Compuesto de fórmula II, $R^1 = \text{alilo}$.

En un frasco de 100 ml de cuatro cuellos se disol-
10 vieron 13,9 g de rifamicina S en 40 ml de dimetilacetamida, luego se añadieron 7 g de N,N diisopropoximetil-alilamina y la solución se calentó durante 15 minutos a 70°C. La mezcla de reacción se virtió en 300 ml de agua acidificada con 2 ml de ácido acético y el precipitado obtenido se
15 filtró, se lavó con agua y se secó a 40°C, bajo vacío. Rendimiento: 14,3 g.

El espectro infrarrojo en solución de cloroformo mostró valores máximos a 3500, 1740, 1720, 1650, 1605, 1380, 1330, 975 cm^{-1} .

20 EJEMPLO 3

Compuesto de fórmula II, $R^1 = \text{ciclohexilo}$.

Una mezcla de 13,9 g de rifamicina S, 6,5 g de N,N dimetoximetil-ciclohexilamina y 40 ml de dimetilsulfóxido se dejó reposar en un frasco de 100 ml de cuatro cuellos a
25 50°C durante 45 minutos.

La mezcla de reacción se virtió en 300 ml de agua acidificada con 2 ml de ácido acético. El precipitado así obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a 40°C,



bajo vacío.

Rendimiento: 15,3 g.

El espectro infrarrojo en solución de cloroformo
mostró valores máximos a 3500, 1720, 1610, 1380, 1340,
5 980 cm^{-1} .

De la misma manera se obtuvo, haciendo reaccionar
rifamicina S con N,N-dimetoximetil-ciclopentilamina, el
correspondiente compuesto de la fórmula II arriba indicada,
en la que R^1 es ciclopentilo.

10 EJEMPLO 4

Compuesto de fórmula II, $R^1 = \text{bencilo}$.

En un frasco de 100 ml de cuatro cuellos se disolvieron
13,9 g de rifamicina S en 40 ml de hexametilfosfotriamida,
luego se añadieron 7,5 g de N,N dietoximetilbencilamina,
15 y la solución se mantuvo durante 20 minutos a 60°C . La
mezcla de reacción se vertió en 400 ml de agua acidificada
con 2 ml de ácido acético y el precipitado así obtenido
se filtró, se lavó con agua y se secó a 40°C , bajo vacío.
Rendimiento: 15,8 g.

20 El espectro infrarrojo en solución de cloroformo
mostró valores máximos a 3500, 1740 (sh), 1710, 1680,
1650, 1605, 1380, 1320, 980 cm^{-1} .

Del mismo modo se obtuvieron, haciendo reaccionar
rifamicina S con N,N-dimetoximetil- α -fenetilamina y con
25 N,N-dimetoximetil- β - fenetilamina, los compuestos corres-
pondientes de la fórmula II arriba indicada, en la que R^1
es α -fenetilo o β -fenetilo.



EJEMPLO 5

Compuesto de fórmula II, R¹ = metilo.

En un frasco de 100 ml de cuatro cuellos se disolvieron 14 g de rifamicina S en 40 ml de acetona, luego se añadieron 5 g de N,N-diisobutoximetil-metilamina, y la solución se agitó durante 3 horas a 40°C. La mezcla de reacción se vertió en 300 ml de agua acidificada con 3 ml de ácido acético y el precipitado así obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a 40°C, bajo vacío.

10 Rendimiento: 13,8 g de producto bruto.

El producto bruto se mezcló con 60 ml de tolueno en un frasco de 100 ml; la mezcla se agitó durante 10 minutos a 60°C y luego se filtró, proporcionando 12,5 g de producto puro.

15 El espectro ultravioleta en tampón de fosfato de pH 7 mostró los siguientes máximos de absorción: $\lambda_{\max} = 305 \text{ m}\mu$, 354 m μ , 560 m μ .

En la espectrometría de masa, el valor máximo ion-molecular presentaba una masa de 750.

20 Además, el espectro NMR de solución en dimetilsulfóxido mostró singularidades en $\delta = 1,65, 1,92, 1,99, 2,96, 3,71, 9,49, 14,24$. No se observó valor máximo alguno en los campos negativos.

EJEMPLO 6

25 Compuesto de fórmula II, R¹ = metilo.

Una mezcla de 14 g de rifamicina S, 50 ml de n-propil alcohol y 5,5 g de N,N-diisobutoximetil-metilamina se agitó en un frasco de 100 ml de cuatro cuellos a 60°C



durante 60 minutos. La solución de reacción se vertió en 500 ml de agua acidificada con 5 ml de ácido acético, luego se filtró el precipitado así obtenido, se lavó con agua y se secó a 40°C, bajo vacío, proporcionando 5 12,2 g de producto bruto. El producto bruto se disolvió en 100 ml de cloroformo y luego se le añadió una mezcla de 250 ml de tolueno y 750 ml de éter de petróleo. El precipitado así obtenido se filtró y se secó a 40°C, bajo vacío, dando un rendimiento de 4,2 g de producto puro, 10 idéntico al descrito en el ejemplo 5.

Del mismo modo se obtuvo, haciendo reaccionar rifamicina S con N,N-diisobutoximetil-anilina, el compuesto correspondiente de la fórmula II arriba indicada, en la que R¹ es fenilo.

15 EJEMPLO 7

7,9 g de compuesto de fórmula II, en la que R¹ es butilo terciario, preparado según lo descrito en el ejemplo 1, se disolvieron en 30 ml de tetrahidrofurano en un frasco de 100 ml de cuatro cuellos. Entonces se 20 añadió una mezcla de 2,8 g de pirrolidina y 1,38 g de 1-amino-4-metilpiperacina. Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente se terminó la reacción. La mezcla de reacción se disolvió en 100 ml de cloroformo, se acidificó a un pH de 5 con ácido acético 25 diluido y se lavó con agua. La fase clorofórmica se secó con sulfato sódico, y, después de la filtración de la misma, se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 8,2 g. La recristalización de acetona



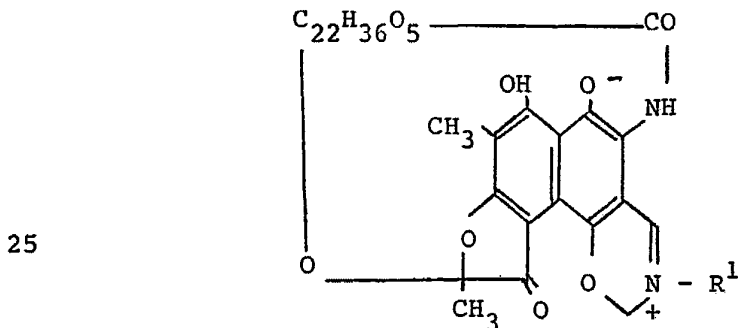
dió un rendimiento de 7,2 g de producto unitario, tal como se pudo comprobar mediante la prueba de cromatografía de capas delgadas.

El producto era idéntico a una muestra auténtica de rifampicina.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de ponerlo en práctica, se hace constar que todo cuanto no altere, cambie o modifique su principio fundamental, puede quedar sometido a variaciones de detalle. También se hace constar que esta invención corresponde a la descrita en las Solicitudes de Patentes Nº 27066 A/73 y Nº 19774 A/74, depositadas en Italia en 25 de Julio de 1973 y 24 de Enero de 1974, respectivamente, cuya prioridad se reivindica de acuerdo con los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo esencial y por lo que se solicita Patente de Invención, por veinte años, lo que queda resumido en las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Método para la preparación de 1,3-oxacino(5,6-c) rifamicinas, de fórmula



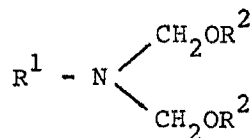
en la que R¹ es un alquilo inferior, un alquenilo inferior,





un cicloalquilo con 5 a 6 átomos de carbono, un fenilo, un bencilo, o un α - o β -fenetilo, caracterizado porque se hace reaccionar rifamicina S con un compuesto de fórmula

5



en la que R^1 tiene el significado arriba indicado y R^2 es hidrógeno o un alquilo inferior, en un disolvente orgánico inerte a una temperatura que oscila entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente, para proporcionar una solución que se trata con agua acidificada a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, estrayéndose entonces el agua y el disolvente para proporcionar una masa sólida conteniendo el producto deseado.

20 2^a .- Método según la reivindicación 1^a , caracterizado porque como dicho disolvente orgánico inerte se elige un disolvente aprótico dipolar, y dicha temperatura oscila entre 15 y 100°C.

3^a .- Método según la reivindicación 2^a , caracterizado porque dicho disolvente aprótico dipolar se elige entre dimetilsulfóxido, dimetilformamida y dimetilacetamida.

25 4^a .- Método según la reivindicación 1^a , caracterizado porque como R^1 se elige t.butilo.

5^a .- Método según la reivindicación 1^a , caracterizado porque como R^1 se elige alilo.





6^a.- Método según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como R¹ se elige metilo.

7^a.- METODO PARA LA PREPARACION DE 1,3-OXACINO (5,6-c) RIFAMICINAS,

5 tal y como queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de catorce hojas mecanografiadas por una solá cara.

BARCELONA, 24 de Julio de 1974.

ARCHIFAR INDUSTRIE CHIMICHE
DEL TRENINO S.p.A.
P.P.

J. GOMEZ-ACEBO Y MODET
p. p. Fdo.: E. Ferreggela Colón

