

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(19) ES	(21) 445790	(22) A1
(23)	FECHA DE PRESENTACIÓN	

PATENTE DE INVENCION

(24) N.º DE PATENTE	(25) FECHA	(26) PAIS
10020/75	5 de marzo de 1.975	Inglaterra

(27) N.º DE PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	(28) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(29) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COAD//A61K	
	8 FEB. 1977	

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 3-FORMILRIFAMICINA SV.

CONCEDIDA

(30) SOLICITANTE
GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana.

(31) DIRECCION DEL SOLICITANTE
Via Durando, 38, 20158 MILANO, Italia.

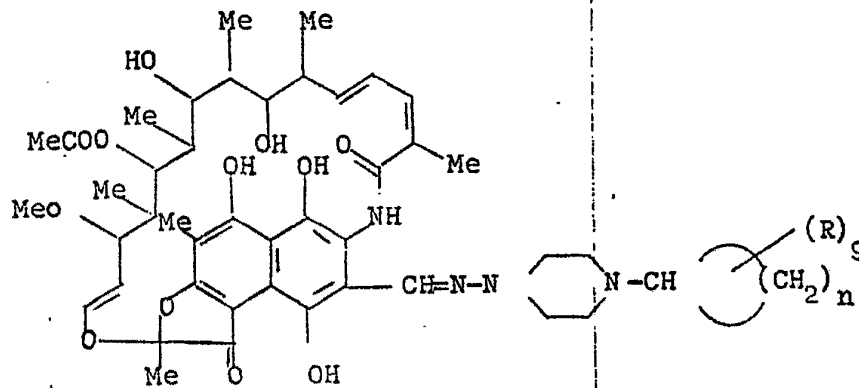
(32) INVENTORES

(33) ABOGADO
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

UTILÍZSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

**POOR
QUALITY**

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos de la familia de rifamicinas, de fórmula estructural:

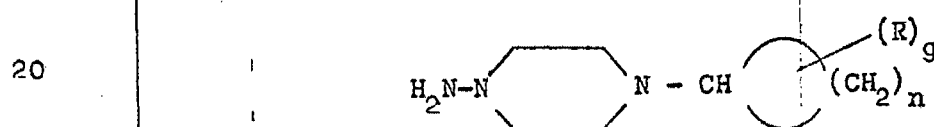


5 en la que Me representa un grupo metilo, n representa 3, 4, 5 ó 6, g representa 0, 1 ó 2, cada R representa un grupo alquilo inferior elegido entre metilo o etilo, que sustituye a un átomo de hidrógeno de un grupo $-CH_2-$.

10 Debe entenderse que cuando en la fórmula general anterior g es 2, los dos grupos alquilo inferior pueden reemplazar átomos de hidrógeno de dos grupos metileno diferentes así como átomos de hidrógeno del mismo grupo metileno.

15 Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de esta invención poseen una actividad antibacteriana de amplio espectro acompañada por una baja toxicidad.

El procedimiento de la invención para preparar las nuevas rifamicinas, comprende condensar 3-formilrifamicina SV con una aminopiperazina de fórmula:





en la que n, g y R se definen como anteriormente.

En la Patente USA No. 3.342.810, ya se han descrito ciertos productos de condensación de 3-formilrifamicina SV con aminopiperazinas. Entre los compuestos allí descritos, el producto de condensación entre 4-metil-1-aminopiperazina y 3-formilrifamicina SV (rifampicina) ha resultado tener amplias aplicaciones en la práctica quimioterapéutica contra enfermedades infecciosas y, particularmente, contra tuberculosis y lepra.

Sin embargo, en la literatura anterior no existe información alguna con respecto a los derivados de condensación de 3-formilrifamicina SV con 1-aminopiperazinas que tienen un sustituyente cicloalquilo en la posición 4.

Los nuevos productos de rifamicina además de poseer la usual actividad de amplio espectro que resulta peculiar para esta clase de compuestos, están caracterizados por el hecho de que muestran una eficacia terapéutica notable también en los tratamientos con planes de administración que permiten intervalos de tiempo desusualmente grandes entre dos administraciones subsecuentes de la sustancia activa.

Esta propiedad ofrece considerables ventajas en la práctica terapéutica puesto que permite obtener buenos resultados sin necesidad de una administración diaria. En ciertos experimentos realizados con las nuevas rifamicinas sobre mamíferos, tales como ratones, se ha demostrado que una o dos administraciones por semana tienen la misma o mejor eficacia que una administración diaria del mismo nivel de dosificación de rifampicina. La necesidad de una administración frecuente, tal como una administración diaria, para obtener un efecto terapéutico fiable, además de tener la desventaja



de ingerir una cantidad grande de sustancia biológicamente activa durante todo el ciclo de terapia, representa indudablemente para los pacientes un riesgo, en particular en una terapia a largo plazo.

5 Las sorprendentes características biológicas de las nuevas rifamicinas se han evidenciado considerando el tiempo de supervivencia después de una administración diaria de rifampicina y de una administración una vez por semana del mismo nivel de dosificación, per os, de 3-(4-ciclopentil-10 1-piperazinil)iminometil-rifamicina SV (denominado de aquí en adelante "derivado ciclopentilo") a ratones infectados con Mycobacterium tuberculosis H₃₇R_v. Los ratones tratados con el "derivado ciclopentilo" mostraron aproximadamente el mismo tiempo de supervivencia aunque cada uno de ellos recibió realmente una cantidad total de la sustancia activa que practicamente era de 1/6 aproximadamente de la cantidad total de sustancia activa recibida por cada uno de los animales que se sometieron a un regimen de rifampicina. Las nuevas rifamicinas, además de las propiedades antes mencionadas, poseen una actividad antimicrobial muy buena y una baja toxicidad. Por 15 ejemplo, el valor de la concentración inhibitoria mínima in vitro del "derivado ciclopentilo" contra Mycobacterium tuberculosis H₃₇R_v es de 0,05 µg/ml mientras que la de rifampicina es de 0,5 µg/ml. El valor LD₅₀ del "derivado ciclopentilo" en ratones es superior a 2.000 mg/kg p.o. y 750 mg/kg i.p. 20 mientras que los valores correspondientes para la rifampicina son de 907 y 416 respectivamente.

La sobresaliente eficacia y seguridad de las nuevas rifamicinas a la hora de combatir infecciones microbiales, se ha probado también en la infección experimental en ra- 25 30



5 tones por Staphylococcus aureus. De hecho, el "derivado ciclo-
butilo" (es decir, 3-(4-ciclobutil-1-piperazinil)iminometil-
rifamicina SV) en experimentos representativos, ha mostrado
un valor ED_{50} de 0,16 mg/kg p.o. La toxicidad es muy baja
puesto que el valor LD_{50} en ratones es superior a 2.000 mg/kg
p.o. y 650 mg/kg i.p.

Los nuevos compuestos se administran adecuada-
mente en las formas farmacéuticas usuales.

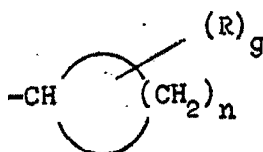
10 El procedimiento de la invención para prepa-
rar las nuevas rifamicinas comprende poner en contacto 3-for-
milrifamicina SV con 1 a 1,1 proporciones equimoleculares
aproximadamente de la aminopiperazina predeterminada anterior-
mente descrita, en presencia de un disolvente orgánico inerte,
15 tal como, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, metanol,
etanol, benceno, acetato de etilo. La temperatura de la reac-
ción puede oscilar entre la temperatura ambiente y la tempera-
tura de reflujo de la mezcla de reacción. La reacción es se-
guida generalmente por cromatografía de capa fina. Después de
terminarse la reacción, el disolvente se destila bajo presión
20 reducida y el residuo se purifica por cristalización en di-
solventes o por cromatografía en columna. Disolventes adecua-
dos para la cristalización son los alcanoles inferiores,
acetato de etilo, hexano o sus mezclas.

25 La síntesis de la aminopiperazina se ha efec-
tuado siguiendo procedimientos conocidos que comprenden la
alquilación de N-nitrosopiperazina con un bromuro o cloruro
de cicloalquilo adecuado, seguido por reducción con $LiAlH_4$
del grupo nitroso, para obtener los correspondientes amino-de-
rivados. Otra vía para preparar los derivados de partida de
30 aminopiperazina, consiste en la nitrosación de las N-cicloal-



quilpiperazinas adecuadas seguido por reducción del grupo nitroso con LiAlH_4 .

Ejemplos de compuestos que pueden prepararse según el procedimiento de la invención, son aquellos de fórmula I en donde los sustituyentes en el nitrógeno piperazínico representado por la fórmula parcial:



son los siguientes: ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 2-metilciclobutilo, 3-metil-ciclobutilo, 3,3-dimetilciclobutilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 2-metilciclopentilo, 3-metilciclopentilo, 3-etilciclopentilo, 3-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 2-metilciclohexilo, 4-etilciclohexilo, 2-etilciclohexilo, 3,5-dimetilciclohexilo.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

3-(4-ciclopentil-1-piperazinil)iminometil-rifamicina SV

Se disuelven 0,01 moles de 3-formilrifamicina SV en tetrahidrofurano y a la solución obtenida se añaden 0,011 moles de 1-amino-4-ciclopentil-piperazina, a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se completa puesto que la cromatografía de capa delgada de la mezcla muestra la desaparición de la 3-formilrifamicina SV de partida. El disolvente se evapora entonces y el residuo se cristaliza en acetato de etilo. Se obtiene el producto del título, que funde a 179-180°C, en un rendimiento del 55 %.



Los datos espectrofotométricos son los siguientes:

λ max (m μ)	ϵ
475	15,200
334	26,700

El análisis elemental está de acuerdo con los valores teóricos.

La 1-amino-4-ciclopentil-piperazina de partida (p.e. 80-82°C/mm de Hg) se obtiene por alquilación de N-nitrosopiperazina con bromuro de ciclopentilo en etanol, en presencia de bicarbonato sódico y ulterior reducción de la 1-nitroso-4-ciclopentilpiperazina así obtenida con hidruro de litio-aluminio en éter etílico.

EJEMPLO 2

3-(4-ciclobutil-1-piperazinil)iminometil-rifamicina SV

El compuesto del título se obtiene en un rendimiento del 50 % siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 y utilizando 1-amino-4-ciclobutilpiperazina en lugar de 1-amino-4-ciclopentilpiperazina. El producto del título funde a 165-168°C (cristalizado en acetato de etilo).

Los datos espectrofotométricos son los siguientes:

λ max (m μ)	ϵ
470	17,500
333	30,500

El análisis elemental está de acuerdo con los valores teóricos. La 1-4-ciclobutilpiperazina de partida se obtiene según el procedimiento seguido para la 1-amino-4-ciclopentil-piperazina. El producto se utiliza en estado bruto.

Otros compuestos que pueden prepararse según



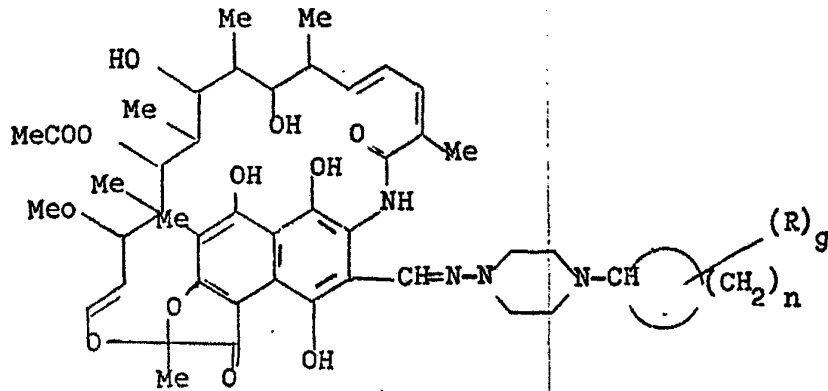
el procedimiento de la presente invención e ilustrado en los ejemplos anteriores, son:

- 3- $\sqrt{4}$ -(2-metilciclobutil)-1-piperazinil/iminometil rifamicina SV
- 5 3-(4-ciclohexil-1-piperazinil)-iminometil rifamicina SV
- 3- $\sqrt{4}$ -(3-metilciclopentil)-1-piperazinil/iminometilrifamicina SV
- 1- $\sqrt{4}$ -(1,1-dimetilciclopentil)-1-piperazinil/iminometilrifamicina SV
- 10 3- $\sqrt{4}$ -(3,3-dimetilciclobutil)-1-piperazinil/iminometilrifamicina SV
- 3- $\sqrt{4}$ -(3-metilciclobutil)-1-piperazinil/iminometilrifamicina SV
- 15 3- $\sqrt{4}$ -(3-etilciclobutil)-1-piperazinil/iminometilrifamicina SV
- 3- $\sqrt{4}$ -(2,2-dimetilciclobutil)-1-piperazinil/iminometilrifamicina SV
- 3- $\sqrt{4}$ -(3-etilciclobutil)-1-piperazinil/iminometilrifamicina SV
- 20 3- $\sqrt{4}$ -(4-metilciclohexil)-1-piperazinil/iminometilrifamicina SV
- 3- $\sqrt{4}$ -(3-metilciclohexil)-1-piperazinil/iminometilrifamicina SV
- 25 3- $\sqrt{4}$ -(3,5-dimetilciclohexil)-1-piperazinil/iminometilrifamicina SV
- 3-(4-cicloheptil-1-piperazinil)iminometilrifamicina SV
- 3- $\sqrt{4}$ -(2-metilciclohexil)-1-piperazinil/iminometilrifamicina SV
- 30 3- $\sqrt{4}$ -(4-etilciclohexil)-1-piperazinil/iminometilrifamicina SV

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

5

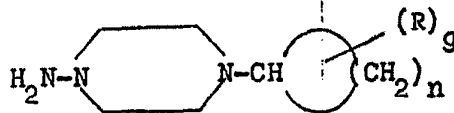
1.- Procedimiento para preparar derivados de 3-formilrifamicina SV, de fórmula:



en la que Me representa un grupo metilo, n representa 3, 4, 5 ó 6, c representa 0, 1 ó 2 y cada R representa un grupo alquilo inferior elegido entre metilo y etilo, que sustituye a un átomo de hidrógeno del grupo $-CH_2-$; comprende hacer reaccionar 3-formilrifamicina SV con 1 a 1,1 proporciones equimoleculares aproximadamente de una aminopiperazina de fórmula:

10

15



en la que n, g y R se definen como anteriormente, en presencia de un disolvente orgánico inerte y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de



reflujo de la mezcla de reacción.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente orgánico inerte se elige entre dioxano, tetrahidrofurano, metanol, etanol, benceno y acetato de etilo.

5

3.- Procedimiento para preparar derivados de 3-formilrifamicina SV, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid,

5 MAR. 1976

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

Y RUBEN
Firmados L. Galia Fernández