

O. 50207 OPC

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ AI
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	11-6-1976	

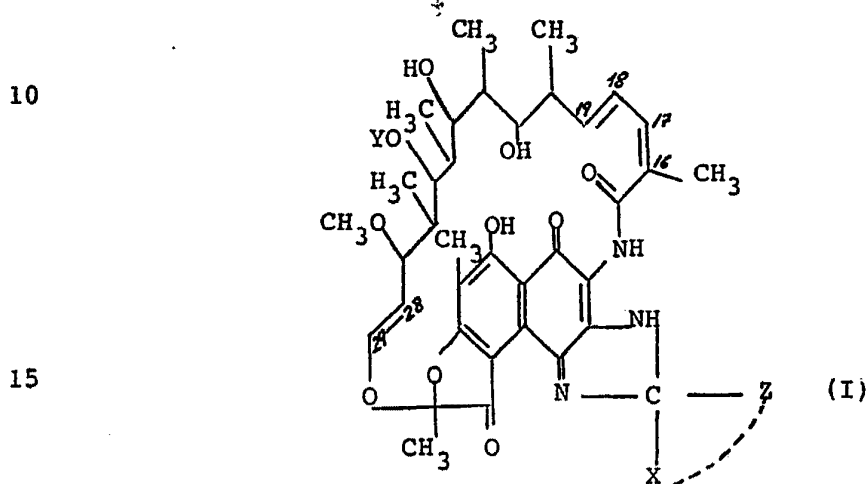
PATENTE DE INVENCION

449.187

③① PRIORIDADES:		
③② NUMERO	③③ FECHA	③④ PAIS
5174 A/75	13-6-1975	ITALIA
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④⑧ CLASIFICACION INTERNACIONAL	④⑨ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D;A61K	
④⑤ TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE RIFAMICINA DE ELEVADA ACTIVIDAD ANTIBIOTICA"		
④⑥ SOLICITANTE (S)		
ARCHIFAR INDUSTRIE CHIMICHE DEL TRENINO S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
ROVERETO (Italia), Corso Verona, 165		
④⑩ INVENTOR (ES)		
Leonardo Marsili, Vittorio Rossetti, Carmine Pasqualucci.		
④⑪ TITULAR (ES)		
④⑫ REPRESENTANTE		
Don JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET		

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de rifamicina de elevada actividad antibiótica.

Más particularmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de rifamicina seleccionados del grupo constituido por compuestos de fórmula



donde:

X es un alquilo con menos de 5 átomos de C,

20 Y es -H ó -COCH₃,

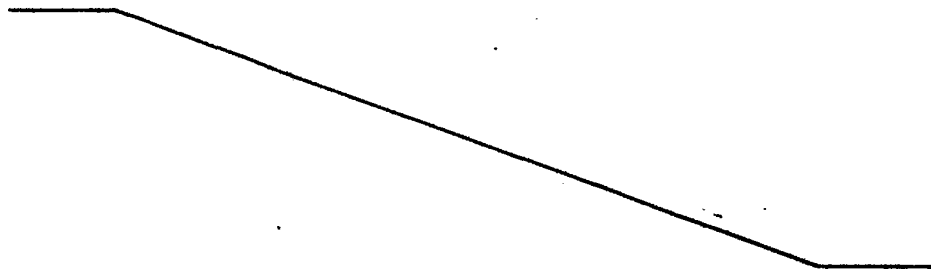
Z se elige del grupo constituido por un alquilo con menos de 5 átomos de C, alcoxialquilo con menos de 6 átomos de C, hidroxialquilo con menos de 4 átomos de C, carboxialquilo con menos de 5 átomos de C, carbalcoxialquilo con menos de 6 átomos de C, por un halógenoalquilo con menos de 4 átomos de C, por N,N-dialquilaminoalquilo, arilalquilo con menos de 10 átomos de C, cicloalquilo, y ..

X y Z, juntamente con el átomo de C al cual están ligados,

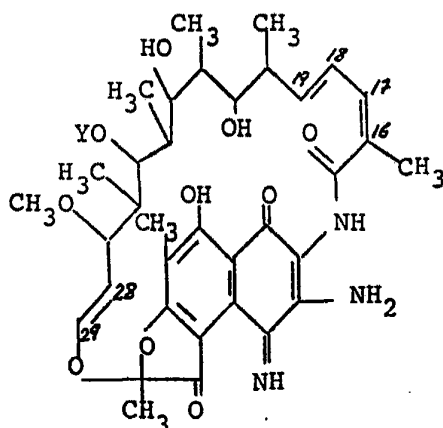
constituyen un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo con menos de 7 átomos de C, por un anillo con menos de 7 átomos de C sustituido con al menos un radical seleccionado de entre un alquilo con menos de 4 átomos de C, halógeno y carbalcoxi, por un anillo heterocíclico con menos de 7 miembros conteniendo un átomo de N, por un anillo heterocíclico con menos de 7 miembros conteniendo un átomo de N y sustituido con un radical seleccionado de entre un alquilo con menos de 4 átomos de C, arilalquilo con menos de 9 átomos de C, carbalcoxi y acilo con menos de 5 átomos de C, y sus 16, 17, 18, 19 tetrahidroderivados y 16, 17, 18, 19, 28, 29 hexahidroderivados.

Los compuestos de rifamicina obtenidos según el procedimiento de la presente invención presentan una elevada actividad antibacteriológica, particularmente sobre el *Mycrobacterium Tuberculosis*; son polvos de color que va del rosa al violeta, son solubles en la mayor parte de los disolventes orgánicos, y en su mayor parte son insolubles en agua.

De acuerdo con el procedimiento según la invención, un compuesto de rifamicina de fórmula



5



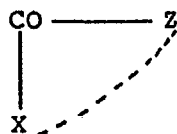
(II)

donde Y es -H ó -COCH₃,

10

sus 16, 17, 18, 19 tetrahidroderivados y 16, 17, 18, 19, 28, 29 hexahidroderivados, se hace reaccionar con una cetona de fórmula

15



(III)

20

25

donde X y Z tienen los significados arriba definidos y X y Z, juntamente con el CO, forman un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo con menos de 7 átomos de C, por un anillo con menos de 7 átomos de C sustituido con al menos un radical seleccionado de entre un alquilo con menos de 4 átomos de C, halógeno y carbalcoxi, por un anillo heterocíclico con menos de 7 miembros conteniendo un átomo de N, por un anillo heterocíclico con menos de 7 miembros conteniendo un átomo de N y sustituido con un radical seleccionado de entre un alquilo con menos de 4 átomos de C, arilalquilo con menos de 9 átomos de C, carbalcoxi y acilo con menos de 5 átomos de C.

El compuesto de fórmula (II) y el procedimiento para su obtención se describen en una solicitud de Patente copendiente a nombre de la misma entidad solicitante.

5 Se ha descubierto, además, que la reacción de la cetona de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (II) se verifica más fácilmente y con mejores rendimientos si se lleva a cabo la reacción propiamente dicha en presencia de ácido acético y de un reductor seleccionado de entre Zn y Fe.

10 Para facilitar la comprensión de la presente invención, a continuación se describirán, a título puramente ilustrativo y no limitativo, algunos ejemplos de la misma.

EJEMPLO 1

15 10 g de 3-amino-4-desoxo-4-imino-rifamicina S se disuelven en 20 ml de ciclohexanona. Se adicionan 1 g de zinc y 20 ml de ácido acético y se agita a temperatura ambiente durante 60'. Se filtra el zinc no reaccionado, se adicionan a la solución de reacción 100 ml de dicloro-
20 metano, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta el completo secado. Se vuelve a disolver el residuo en 30 ml de diclorometano, se adicionan 200 ml de éter de petróleo, se filtra el precipitado obtenido y se concentra hasta 50 ml. Cristalizan 4,8 g de un producto
25 de fórmula (I) donde Y es $-\text{COCH}_3$ y X y Z, juntamente con el átomo de C al cual están ligados, forman un radical ciclohexilideno. Las características químico-físicas del producto son las siguientes:

- el espectro de absorción electrónica en metanol presenta máximos a 495, 315 y 275 nm;
- el espectro I.R. en aceite de vaselina presenta bandas de absorción alrededor de 3250, y luego a 1725, 1665, 1600, 1560, 1515, 1295, 1250, 1175-1155, 1060, 970, 920, 890, 765 y 725 cm^{-1} ;
- el espectro de resonancia magnética nuclear en deuterocloroformo utilizando tetrametilxilano como referencia interna muestra los picos más significativos a δ : 0,60(d); 0,83(d); 1,05(d); 3,10(s); 4,81(dd); 5,15(dd); 8,23(s); 9,20(s) y 14,75(s) ppm. Es también característica la desaparición de los últimos tres picos citados en el caso de la presencia de agua deuterada.

15 EJEMPLO 2

10 g de 3-amino-4-desoxo-4-imino-rifamicina S se disuelven en 25 ml de metilisobutilcetona. Se adicionan 1 g de zinc y 30 ml de ácido acético y se calienta a 40° durante 30'. Se filtra el zinc en exceso, se adicionan 20 100 ml de diclorometano y se lava con agua. Después de un secado sobre sulfato sódico se concentra a 20 ml y se adicionan 100 ml de ciclohexano y 50 ml de éter de petróleo. Se filtra y se evapora hasta estar seca la solución filtrada.

25 Rendimiento: 4,4 g de un producto de fórmula (I) donde Y es $-\text{COCH}_3$, X es metilo, Z es isobutilo, y que presenta las siguientes características químico-físicas:

- el espectro de absorción electrónica en metanol

presenta máximos a 500, 310 y 275 nm;

- el espectro I.R. en aceite de vaselina muestra los picos más significativos a: 3400(sp); 3250; 1725; 1620; 1600; 1560; 1510; 1415; 1290; 1250; 1155; 1060; 970; 945; 915; 890; 810 y 720 cm^{-1} .

5

EJEMPLO 3

8 g de 3-amino-4-desoxo-4-imino-rifamicina S se mezclan con 2,5 g de hierro y se disuelven en 15 ml de acetona y 15 ml de ácido acético. Después de una agitación a 35°C durante 15' se filtra el hierro en exceso y se vierte en 600 ml de agua. Se filtra, se lava con agua y se extrae la fase acuosa con tolueno después de haber llevado a 7 el pH con fosfato bisódico. El tolueno es concentrado hasta 20 ml y luego diluido con 80 ml de ciclohexano. Después de filtración se evapora la mezcla de los dos disolventes y se obtienen 3,5 g de un producto de fórmula (I) donde Y es -COCH₃, Z y X son metilo, y que presenta las siguientes características químico-físicas:

10

15

20

25

- el espectro de absorción electrónica en metanol presenta máximos a 490, 350(sp), 315 y 270 nm.
- el espectro I.R. en aceite de vaselina muestra los picos más significativos a: 3400(sp); 3250; 1730; 1675; 1650(sp); 1605; 1565; 1515; 1420; 1300; 1250; 1170; 1085; 1065; 975; 950; 930; 895; 815 y 690 cm^{-1} .

EJEMPLO 4

8 g de 3-amino-4-desoxo-4-imino-rifamicina S se disuelven en 25 ml de dioxano, se adicionan 6 g de 1-metil-4-

piperidona disueltos en 5 ml de dioxano y se calienta a 70° durante 10'. Se vierte en 400 ml de agua conteniendo 20 g de cloruro sódico, se filtra el precipitado, se extrae el filtrado con cloroformo, se seca sobre sulfato sódico la fase orgánica y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se disuelve en benceno y la solución es extraída con una solución acuosa de fosfato bisódico. Se lava el benceno con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta el completo secado. Se obtienen 2,2 g de un producto de fórmula (I) donde Y es $-\text{COCH}_3$, y X y Z, juntamente con el átomo de C al cual están ligados, forman un radical 4-(1-metil) piperidinilideno. Las características químico-físicas del producto son las siguientes:

- 15 - el espectro de absorción electrónica en metanol presenta máximos a 485, 350(sp), 310 y 270 nm;
- el espectro I.R. en aceite de vaselina muestra los picos más significativos a: 3400(sp); 3250; 1730; 1670; 1650(sp); 1605; 1565; 1515; 1420; 1300;
- 20 1255; 1180; 1160; 1065; 1015; 975; 950(sp); 920; 895; 815; 770 y 695 cm^{-1} ;
- el espectro de resonancia magnética nuclear en deuterocloroformo utilizando tetrametilxilano como referencia interna muestra los picos más significativos a δ : -0,16(d); 0,60(d); 0,86(d); 1,04(d);
- 25 1,77(s); 2,02(s); 2,06(s); 2,32(s); 2,49(s); 3,10(s); 4,82(d); 5,14(dd); 5,70-6,60(m); 7,0-7,4(m); 8,27(s); 8,97(s) y 14,67(s) ppm.

Es también característica la desaparición de los últimos tres picos citados en el caso de presencia de agua deuterada.

EJEMPLO 5

5 8 g de 3-amino-4-desoxo-4-imino-rifamicina S se hacen reaccionar con 1 g de zinc, 15 ml de tetrahidrofurano, 8,5 ml de 1-carbetoxi-4-piperidona y 25 ml de ácido acético a 50°C durante 10'. La mezcla de reacción es filtrada y diluida con 200 ml de xileno, lavada con solución de tampón fosfato a pH 7,5, luego con agua y finalmente secada con sulfato sódico. Se evapora después el xileno hasta obtener 10 100 ml de solución, se diluye con 150 ml de éter de petróleo, se filtra y se evapora hasta plena sequedad. El residuo obtenido vuelve a ser diluido con éter de petróleo filtrado y secado. Se obtienen 5 g de un producto de fórmula 15 (I) donde Y es $-\text{COCH}_3$, y X y Z, juntamente con el átomo de C al cual están ligados, forman un radical 4-(1-carbetoxi)-piperidinilideno.

 El espectro de absorción electrónica en metanol presenta máximos a 500, 360(sp), 312 y 275 nm. 20

EJEMPLO 6

 8 g de 3-amino-4-desoxo-4-imino-rifamicina S se hacen reaccionar con 1 g de zinc, 10 ml de tetrahidrofurano, 12 ml de cloroacetona y 25 ml de ácido acético. Después 25 de 5' a 60°C queda completada la reacción y, después de haber filtrado el zinc no reaccionado, se vierte en 800 ml de solución tamponada a pH 7,5 y conteniendo 5 g de ácido ascórbico. El precipitado obtenido es filtrado, lavado

con agua y secado a 40°C bajo vacío. Se somete finalmente a extracción en continuo con éter de petróleo, y mediante evaporación del disolvente se obtienen 3,6 g de un producto de fórmula (I) donde Y es $-\text{COCH}_3$, X es metilo y Z es clorometilo. El espectro de absorción electrónica en metanol presenta máximos a 405, 270, 238 y 210 nm.

EJEMPLO 7

8 g de 3-amino-4-desoxo-4-imino-rifamicina S se hacen reaccionar con 1 g de zinc, 15 ml de tetrahidrofurano, 8 ml de 1-bencil-4-piperidona y 30 ml de ácido acético. Después de 15' de agitación a 60°C se filtra el zinc no reaccionado, se adiciona 1 g de ácido ascórbico, se diluye con 300 ml de xileno y se lava con solución de tampón fosfato a pH 7,5 y luego con agua. Después de haber secado la solución con sulfato sódico se evapora el disolvente hasta quedar un residuo seco que es luego sometido a extracción en continuo con éter de petróleo.

Mediante evaporación del disolvente se obtienen después 2,5 g de un producto de fórmula (I) donde Y es $-\text{COCH}_3$, y X y Z, juntamente con el átomo de C al cual están ligados, forman un radical 4-(1-bencil)-piperidinilideno.

El espectro de absorción electrónica en metanol presenta máximos a 500, 315 y 275 nm.

EJEMPLO 8

8 g de 3-amino-4-desoxo-4-imino-16, 17, 18, 19 tetrahidrorifamicina S se hacen reaccionar con 1 g de zinc, 15 ml de tetrahidrofurano, 6 ml de dietilaminoacetona y 30 ml de ácido acético. Después de 15' de agitación a

temperatura ambiente se filtra el zinc en exceso, se adiciona 1 g de ácido ascórbico y se hace gotear la solución en 700 ml de agua.

5 El precipitado obtenido es filtrado y vuelto a disolver en un mínimo volumen de alcohol metílico. La solución metanólica es diluida con 250 ml de éter etílico y sucesivamente sometida a extracción con solución de tampón fosfato a pH 7,5. La fase acuosa es acidificada a pH 3 y después sometida a extracción con cloroformo. La 10 fase clorofórmica lavada con agua, secada con sulfato sódico, es luego evaporada hasta su completo secado. Se obtienen así 0,8 g del 16, 17, 18, 19 tetrahidroderivado de un producto de fórmula (I) donde Y es $-\text{COCH}_3$, X es metilo y Z es dietilaminometilo.

15 El espectro de absorción electrónica en metanol presenta máximos a 455 y 320 nm.

EJEMPLO 9

8 g de 3-amino-4-desoxo-4-imino-16, 17, 18, 19, 28, 29-hexahidro-25-desacetil-rifamicina S se hacen reaccionar 20 con 1 g de zinc, 15 ml de tetrahidrofurano, 4,5 g de 1-acetil-4-piperidona y 25 ml de ácido acético. Después de 30' de agitación a temperatura ambiente se filtra el zinc no reaccionado, se adiciona 1 g de ácido ascórbico y se diluye con 300 ml de éter etílico. La solución 25 etérea es lavada varias veces con agua y finalmente secada con sulfato sódico. Se diluye después con 50 ml de éter de petróleo, se filtra y se evapora hasta su completo secado. Se obtienen 1,7 g del 16, 17, 18, 19, 28, 29

hexahidroderivado de un producto de fórmula (I) donde Y es -H, y X y Z, juntamente con el átomo de C al cual, están ligados, forman un radical 4-(1-acetil)-piperidinilideno.

5 El espectro de absorción electrónica en metanol presenta máximos a 495, 315 y 275 nm.

EJEMPLO 10

8 g de 3-amino-4-desoxo-4-imino-rifamicina S se hacen reaccionar con 1 g de zinc, 15 ml de tetrahidrofurano, 10 2,5 g de metilciclopropilcetona y 25 ml de ácido acético. Después de 30' a 50°C se filtra el zinc no reaccionado, se diluye la solución con 100 ml de benceno y 300 ml de éter etílico y sucesivamente se lava con solución de tampón fosfato a pH 7,5 y después con agua. La fase orgánica es 15 evaporada, el residuo es vuelto a disolver con 30 ml de alcohol metílico y, después de la adición de 5 ml de agua conteniendo 1 g de ascorbato sódico, la solución se hace gotear en 300 ml de solución acuosa saturada de metabisulfito sódico. El precipitado obtenido es filtrado, lavado 20 con agua y secado. Se obtienen 2,2 g de un producto de fórmula (I) donde Y es $-\text{COCH}_3$, X es metilo y Z es ciclopropilo.

El espectro de absorción electrónica en metanol presenta máximos a 500 y 320 nm.

EJEMPLO 11

25 8 g de 3-amino-4-desoxo-4-imino-rifamicina S, disueltos en 25 ml de tetrahidrofurano, se hacen gotear en una mezcla de 35 ml de ácido acético, 1 g de zinc y 5 g de 4-fenil-

butan-2-ona precalentada a 60°C. Después de 30' de agitación a 60°C se filtra el zinc no reaccionado, se adiciona 1 g de ácido ascórbico y se diluye con 250 ml de benceno. Se lava varias veces con agua, se seca con sulfato sódico y se evapora el benceno.

El residuo obtenido es disuelto en el mínimo volumen de alcohol metílico, la solución es tratada con 5 ml de agua conteniendo 1 g de ascorbato sódico y es luego vertida en 1000 ml de agua. El precipitado obtenido es filtrado, lavado con agua y secado. Se vuelve a disolver en 40 ml de benceno, se adicionan 80 ml de éter de petróleo, se filtra y se evapora la solución. El residuo obtenido, de color violeta, vuelve a ser disuelto con agua y filtrado. Después de secado se obtienen 2,8 g de un producto de fórmula (I) donde Y es $-\text{COCH}_3$, X es metilo y Z es β -fenetilo.

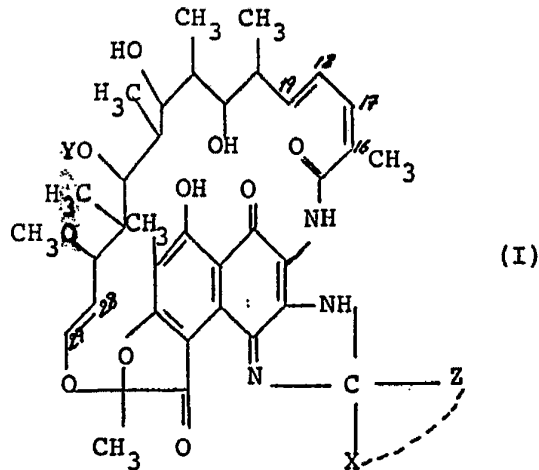
El espectro de absorción electrónica en metanol presenta máximos a 500 y 315 nm.

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 la Solicitud de Patente Nº 5174 A/75, depositada en Italia en 13 de Junio de 1975, 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:

REIVINDICACIONES

1^a.- Procedimiento para la preparación de compuestos de rifamicina de elevada actividad antibiótica, particularmente de compuestos de fórmula

5



10

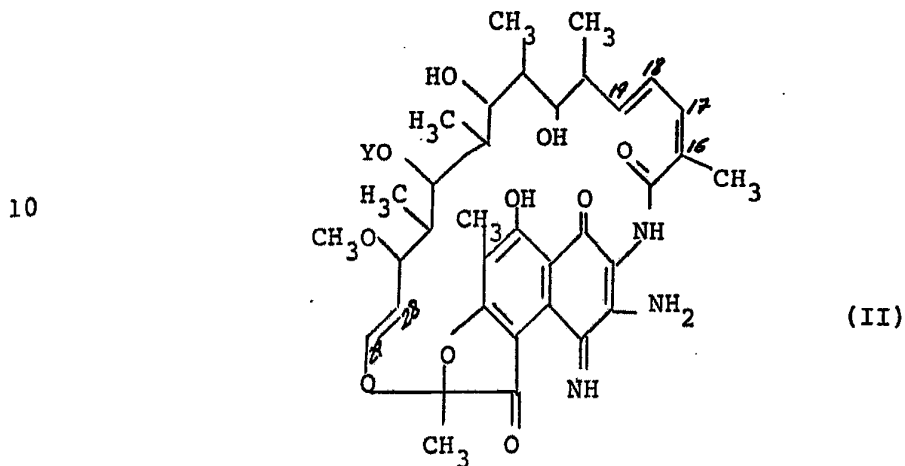
15

20

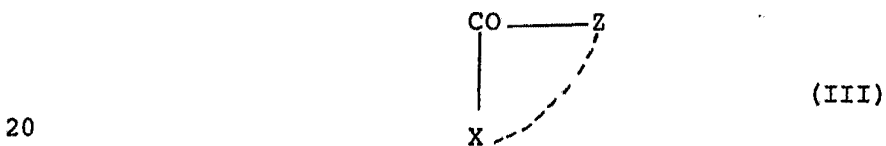
25

donde X es un alquilo con menos de 5 átomos de C; Y es -H ó -COCH₃; Z se elige del grupo constituido por un alquilo con menos de 5 átomos de C, alcoxialquilo con menos de 6 átomos de C, hidroxialquilo con menos de 4 átomos de C, carboxialquilo con menos de 5 átomos de C, carbalcoxialquilo con menos de 6 átomos de C, por un halógenoalquilo con menos de 4 átomos de C, por N,N-dialquilaminoalquilo, arilalquilo con menos de 10 átomos de C, cicloalquilo; y X y Z, juntamente con el átomo de C al cual están ligados, constituyen un anillo seleccionado del grupo formado por un anillo con menos de 7 átomos de C, por un anillo con menos de 7 átomos de C sustituido con al menos un radical seleccionado de entre un alquilo con menos de 4 átomos de C, halógeno y carbalcoxi, por un anillo heterocíclico con menos de 7 miembros conteniendo un átomo de N, por un anillo heterocíclico con menos de 7 miembros conteniendo un átomo de N

y sustituido con un radical seleccionado de entre un alquilo con menos de 4 átomos de C, arilalquilo con menos de 9 átomos de C, carbalcoxi y acilo con menos de 5 átomos de C; y sus 16, 17, 18, 19 tetrahydroderivados y 16, 17, 18, 19, 28, 29 hexahydroderivados, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula



15 donde Y es -H ó -COCH₃, sus 16, 17, 18, 19 tetrahydroderivados y 16, 17, 18, 19, 28, 29 hexahydroderivados, con una cetona de fórmula



donde X y Z tienen los significados arriba definidos y forman, juntamente con el CO, un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo con menos de 7 átomos de C, por un anillo con menos de 7 átomos de C sustituido con al menos un radical seleccionado de entre un alquilo con menos de 4 átomos de C, halógeno y carbalcoxi, por un anillo heterocíclico con menos de 7 miembros conteniendo

25

un átomo de N, por un anillo heterocíclico con menos de 7 miembros conteniendo un átomo de N y sustituido con un radical seleccionado de entre un alquilo con menos de 4 átomos de C, arilalquilo con menos de 9 átomos de C, carbalcoxi y acilo con menos de 5 átomos de C.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque dicha reacción con la cetona de fórmula (III) se efectúa en presencia de ácido acético y de un agente reductor seleccionado de entre Zn y Fe.

10 3^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE RIFAMICINA DE ELEVADA ACTIVIDAD ANTIBIOTICA, tal y como queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de quince hojas mecanografiadas por una sola cara.

BARCELONA, 11 de Junio de 1976.

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

J. GOMEZ-ACEBO Y MODET
s. o. Fdo.: E. Ferracina Colón

