

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 AT
	21	453278	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION



50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
5240 A/75	12-11-75	Italia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D;A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCESO PARA PRODUCIR COMPUESTOS DE LA RIFAMICINA".
--

71 SOLICITANTE (S) La Sociedad Anónima italiana: ARCHIFAR INDUSTRIE CHIMICHE DEL TRENINO S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Corso Verona 165 - ROVERETO (Trento, Italia).
--

72 INVENTOR (ES) 1.- D. Leonardo MARSILI, italiano. 2.- D. Vittorio ROSSETTI " 3.- D. Carmine PASQUALUCCI "
--

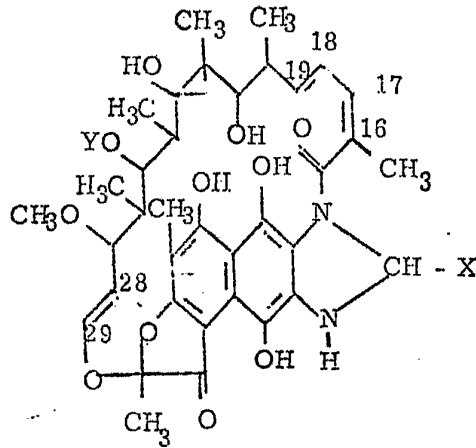
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. Francisco GARCIA CABRERIZO.
--



Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen la siguiente fórmula:

5.



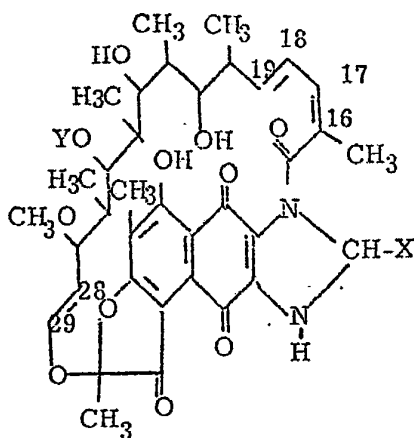
(I)

10.

en la que X es un radical que comprende hidrógeno; alquilo -- que tiene menos de 14 átomos de carbono; cicloalquilo que tiene menos de 7 átomos de carbono en el anillo; alqueno que tiene menos de 6 átomos de carbono; cicloalqueno que tiene menos de 7 átomos de carbono en el anillo; arilo que tiene menos de 13 átomos de carbono; arilalquilo que tiene menos de 14 átomos de carbono; arilalqueno que tiene menos de 11 átomos de carbono; un heterociclo de 5 y 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno; teniendo los productos de sustitución para los radicales especificados anteriormente al menos un radical del grupo que comprende halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbalcoxi, carboxialcoxi, aciloxi, acetamido; Y es -H o -COCH₃; y sus 16, 17, 18, 19 tetrahidroderivados y 16, 17, 18, 19, 28, 29 hexahidroderivados y los correspondientes productos oxidados que tienen la fórmula.

30.

.../...



(II)

5. 10. en la que X e Y son como han sido definidos para la fórmula - (I) y se refiere tambien a los 16, 17, 18, 19 tetrahidroderivados y 16, 17, 18, 19, 28, 29 hexahidroderivados tanto para los compuestos de la fórmula (I) como para los de la fórmula (II).

15. Se describe productos de una estructura similar -- en Helvetica Chimica Acta 56, páginas 2360-62 y 2375-77 (1973). No obstante, tales productos difieren de los de las fórmulas I y II al tener el átomo de N en la posición 3 sustituido por un alquilo en vez de serlo por H. Se obtiene estos productos por radiación ultravioleta de las 3-dialquilamino-rifamicinas S, y en consecuencia tal método resulta inadecuado para obtener los compuestos de fórmula I y II. Es bien sabido por los especialistas en la materia que, reduciendo la rifamicina S y sus derivados sustituidos en posición 3, tal como la 3-amino-rifamicina S de fórmula III, se obtiene las correspondientes rifamicinas SV.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden ser obtenidos por reacción de un aldehído de fórmula:

30. X - CHO



- 4 -

en la que X es como ha sido definido anteriormente, con la --
3-amino-rifamicina SV.

De un modo similar, a partir de los 16, 17, 18, 19
tetrahidroderivados y 16, 17, 18, 19, 28, 29 hexahidroderiva-
5. dos, igualmente por reacción de un aldehído del carácter esbo-
zado más arriba, se obtiene los 16, 17, 18, 19 tetrahidroderi-
vados y 16, 17, 18, 19, 28, 29 hexahidroderivados de los com-
puestos de fórmula (I).

Por el proceso mencionado más arriba, dependiendo de
10. las condiciones de reacción, además de los compuestos de acuer-
do con la presente invención, puede obtenerse también compues-
tos tales como los de una estructura diferente que han sido --
objeto de una solicitud de patente copendiente a nombre de --
los presentes solicitantes.

15. Evidentemente, para obtener el compuesto de fórmula
(I), puede usarse la 3-amino-rifamicina SV o su desacetilderi-
vado directamente como producto de partida, en cuyo caso se--
ría suficiente con llevar a cabo la reacción con el aldehído;
pero en la práctica este procedimiento no sería conveniente --
20. porque tal producto es fácilmente oxidable por el aire.

Todos los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con
la presente invención están coloreados entre el amarillo y el
naranja y tienen una actividad antibiótica muy alta sobre los
gérmenes gram-positivos, gérmenes gram-negativos y Mycobacte-
25. rium Tuberculosis.

Con el fin de que la presente invención sea compren-
dida más claramente, se va a describir ahora algunos ejemplos
de realización no restrictivos de la invención.

EJEMPLO 1

30. Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en 15

- ml. de tetrahidrofurano, añadiéndole después 50 ml. de ácido acético, 2 gr. de ascorbato sódico y 10 gr. de 2,6-diclorobenzaldehído. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadieron 200 ml. de diclorometano, se lavó
5. la mezcla con agua, después con una solución acuosa saturada de metabisulfito sódico, y finalmente con agua de nuevo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato sódico, el disolvente fue evaporado y el residuo recristalizado a partir de acetato de etilo. El proceso dio 3,5 gr. de un producto cristalino —
10. que tenía un color naranja, cuyo micro-análisis coincidió — exactamente con la fórmula empírica $C_{44}H_{50}Cl_2N_2O_{12}$ correspondiente a la fórmula (I), en la que X es 2,6-diclorofenilo e Y es $-COCH_3$. El espectro electrónico en metanol muestra una absorción máxima a 460 m μ ($E_1^{1\%} = 100$).
15. El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterocloroformo, usando tetrametilsilano como referencia interna, muestra los picos más significativos a δ : 13,68 (s); 12,14 (s); 11,23 (s); 7,58/7,12 (m); 6,45/5,90 (m); 5,35/4,95 (m); 4,74/4,60 (m); 4,10/3,48 (m); 3,10/2,18 (s); 2,08 (s); 1,77
20. (s); 1,28 (s); 1,22/0,60 (m) y 0,17/-0,11 (m) p.p.m.

EJEMPLO 2

Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en 10 ml. de metanol y 40 ml. de tetrahidrofurano. Se añadieron 2 gr. de ácido ascórbico y 5,6 gr. de 2-clorobenzaldehído.

25. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante una noche, y el producto sólido obtenido fue filtrado y el precipitado lavado con unos milímetros de una mezcla 4:1 de tetrahidrofurano y metanol. El producto fue disuelto en 200 ml. de cloroformo, lavado con una solución acuosa saturada de metabisulfito sódico y luego con agua. Después del secado sobre —
- 30.

12 NOV



sulfato sódico, el disolvente fue evaporado y el residuo fue suspendido en éter de petróleo. La suspensión fue filtrada para obtener 4,3 gr. de un producto de color naranja de fórmula I, en la que X es 2-clorofenilo e Y es $-\text{COCH}_3$. El espectro de absorción electrónico en metanol muestra un pico a 455 m μ — (E₁^{1%} cm. = 119).

EJEMPLO 3

Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en 30 ml. de tetrahidrofurano y 10 ml. de metanol. Se añadió a la solución 2 gr. de ácido ascórbico, 5 ml. de aldehído propiónico y 10 ml. de ácido acético. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, se añadieron 250 ml. de benceno, se lavó la mezcla con agua, después con una solución acuosa de fosfato bisódico y luego con agua nuevamente. La fase orgánica fue secada sobre sulfato sódico, fue evaporada en seco y el residuo fue recristalizado varias veces a partir de alcohol metílico. Se obtuvieron 2,8 gr. de un producto de fórmula I, en la que X es etilo e Y es $-\text{COCH}_3$.

El espectro de absorción electrónico en metanol muestra un pico a 465 m μ (E₁^{1%} cm. = 123).

EJEMPLO 4

Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en 25 ml. de diglima y luego se redujeron con una solución de 2 gr. de ascorbato sódico en 6 ml. de agua. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 5 minutos y se le añadieron 3,5 ml. de ciclohexancarboxialdehído. Al cabo de 10 minutos más, se añadieron 25 ml. de cloroformo. Después de la agitación adicional a temperatura ambiente durante 60 minutos, la solución fue diluida con 30 ml. de cloroformo, lavada una vez con agua, se le añadieron 150 ml. de éter etílico, se lavó nueva-



mente con agua conteniendo ascorbato sódico, y luego con agua solamente. La fase orgánica fue secada sobre sulfato sódico, la solución fue semiconcentrada y dejada cristalizar. Por filtración, se obtuvieron 5,2 gr. de un producto de color naranja de fórmula I, en la que X es ciclohexilo e Y es $-\text{COCH}_3$.

El espectro de absorción electrónico en metanol muestra un pico a 455 $m\mu$ ($E_1^{1\%} \text{ cm.} = 124,5$). El espectro de resonancia magnética nuclear en CDCl_3 , usando tetrametilsilano como referencia interna, muestra los picos más significativos a δ : 13,90 (s); 12,35 (s); 11,50 (s); 5,15 (dd); 5,01 (d); 3,07 (s); 2,17 (s); 2,08 (s); 1,75 (s); 1,3/1,9 (m); 1,03 (d); 0,88 (d); 0,75 (d) y -0,08 (d) p.p.m.

EJEMPLO 5

Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en 40 ml. de tetrahidrofurano, se añadieron 1,5 gr. de ácido ascórbico y 0,5 gr. de ascorbato sódico, añadiendo después 10 ml. de alcohol metílico y posteriormente 4 gr. de 4-clorobenzaldehído.

Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el precipitado obtenido fue filtrado, disuelto en 200 ml. de cloroformo, y la solución fue lavada con agua, una solución acuosa de metabisulfito sódico y luego nuevamente con agua.

La fase orgánica fue secada sobre sulfato sódico y luego evaporada en seco. El residuo fue suspendido en éter de petróleo y la suspensión fue filtrada para dar 1,5 gr. de un producto de color naranja de fórmula I, en la que X es 4-clorofenilo e Y es $-\text{COCH}_3$. El espectro de absorción electrónico en metanol muestra un pico a 455 $m\mu$ ($E_1^{1\%} \text{ cm.} = 120$).

EJEMPLO 6



- 8 -

Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en 20 ml. de tetrahidrofurano, se redujeron con 1,5 gr. de ácido ascórbico y 0,5 gr. de ascorbato sódico y luego reaccionaron con 5 gr. de 2-carboxibenzaldehído disuelto en 20 ml. de tetrahidrofurano y 10 ml. de alcohol metílico. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y vertida en una solución de 15 gr. de sulfito sódico en 600 ml. de agua. Se añadió 15 ml. de ácido acético a la mezcla de reacción y la misma fue filtrada, lavada con agua y secada. El producto sólido fue extraído con éter etílico y por evaporación del disolvente se obtuvieron 12, gr. de un producto de fórmula I, en la que X es 2-carboxifenilo e Y es $-\text{COCH}_3$.

El espectro de absorción electrónico en metanol muestra un pico a $450 \text{ m}\mu$ ($E_1^{1\%} \text{ cm.} = 97$).

15. EJEMPLO 7

Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en 40 ml. de tetrahidrofurano, se añadieron 5 gr. de 2-piridincarbaldéhído, y luego 1,5 gr. de ácido ascórbico, 10 ml. de alcohol metílico y 0,5 gr. de ascorbato sódico.

20. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 60 minutos, se le agregaron 200 ml. de benceno, se lavó con una solución acuosa de fosfato bisódico, una solución acuosa de metabisulfito sódico y finalmente con agua solamente. La solución resultante fue secada sobre sulfato sódico, concentrada a un pequeño volumen diluida con éter de petróleo para obtener 6 gr. de un producto de fórmula I, en la que X es 2-piridilo e Y es $-\text{COCH}_3$.

El espectro de absorción electrónico en metanol muestra un pico a $455 \text{ m}\mu$ ($E_1^{1\%} \text{ cm.} = 111$).

30. EJEMPLO 8



5. Se disolvió 1 gr. del producto obtenido en el ejemplo 1 en 30 ml. de cloroformo y 5 ml. de metanol. Se añadió a la solución 0,5 gr. de dióxido de manganeso y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró el producto y se evaporó el disolvente para obtener 0,8 gr. de un producto de color verde de fórmula II, en la que X es 2,6-diclorofenilo e Y es $-\text{COCH}_3$.

10. El espectro de absorción electrónico en metanol muestra picos de absorción a 630 $m\mu$, 400 $m\mu$ (sp), 330 $m\mu$ (sp) y 266 $m\mu$ ($E_1^{1\%}$ cm. = 281,8).

EJEMPLO 9

15. Se redujeron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S disuelta en 25 ml. de diglima con una solución de 2 gr. de ascorbato sódico en 6 ml. de agua. Después de añadir 3,5 ml. de 2-etilbutanal, la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos, diluida con 25 ml. de cloroformo y agitada durante 60 minutos más. La mezcla de reacción fue lavada con agua, la fase orgánica secada y evaporada para obtener un residuo oleoso. Por extracción con éter de petróleo, se obtuvo una solución que fue concentrada y dejada cristalizar en un refrigerador para dar, después de la filtración, 2,7 gr. de un producto de fórmula I, en la que X es 3-pentilo e Y es $-\text{COCH}_3$.

25. El espectro de absorción electrónico en metanol muestra picos a 462 $m\mu$ ($E_1^{1\%}$ cm. = 123). Usando 25-desacetil-3-amino-rifamicina S, se obtiene un producto de fórmula I en la que X es 3-pentilo e Y es $-\text{H}$, y cuyo espectro de absorción electrónico en metanol muestra el mismo pico a 462 $m\mu$ ($E_1^{1\%}$ cm. = 130).

EJEMPLO 10

30. Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en una

12 NOV



- mezcla de 25 ml. de ácido acético y 15 ml. de tetrahidrofurano. Se añadió a la solución 1 gr. de cinc, 4 ml. de 3-fenilpropionaldehído y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue vertida gota a gota en una
5. solución de 20 gr. de sulfito sódico y 5 gr. de ascorbato sódico en 600 ml. de agua y filtrada nuevamente. El precipitado fue lavado con agua y secado en una estufa a 40°C. Se obtuvieron 7,3 gr. de un producto de fórmula I, en la que X es β -fenetilo e Y es $-\text{COCH}_3$. El espectro de absorción electrónico en metanol muestra un pico a 460 m μ ($E_1^{1\%}$ cm. = 100). De un modo similar, por reacción de la 3-amino-16,17, 18, 19, 28, 29-hexahidro-25-desacetil-rifamicina S, se obtendrá el 25-desacetil-16, 17, 18, 19, 28, 29-hexahidroderivado del producto caracterizado en el ejemplo descrito más arriba.
- 10.

15.

EJEMPLO 11

- Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en una mezcla de 25 ml. de ácido acético y 15 ml. de tetrahidrofurano. Se añadió entonces a la solución 1 gr. de cinc y 2,5 gr. de 3-metilcrotonaldehído. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción fue filtrada y vertida gota a gota en 400 ml. de éter etílico. Este producto fue filtrado nuevamente y la fase de éter fue lavada con agente tampón de fosfato a un pH de 7,5 y luego con agua. Después del secado y una vez evaporado el disolvente,
20. se extrajo el residuo con éter de petróleo y la solución obtenida fue evaporada para obtener 1,3 gr. de un producto de fórmula I, en la que X es 2-metil-propil-1-eno e Y es $-\text{COCH}_3$.
- 25.

El espectro de absorción electrónico en metanol muestra un pico a 453,5 m μ ($E_1^{1\%}$ cm. = 114,3).

30.

EJEMPLO 12



Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en 30 ml. de diglima y se añadió entonces a la solución 2 gr. de ascorbato sódico disuelto en 5 ml. de agua. La solución de 3-amino-rifamicina SV así obtenida fue calentada a 50°C y se le añadió posteriormente 4,4 gr. de aldehído 4-carboxi-benzóico. La solución fue agitada a esta temperatura durante 15 minutos y luego, después de añadir 30 ml. de cloroformo, fue agitada nuevamente a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue mezclada entonces con 300 ml. de cloroformo, lavada con una solución acuosa de metabisulfito sódico y luego con agua.

Después del secado y una vez evaporado el cloroformo, se extrajo el producto sólido con 500 ml. de éter etílico, se lavó la fase de éter con agente tampón de fosfato a un pH de 7,5 y luego con agua solamente. El producto fue secado, concentrado a 30 ml., se le añadieron 50 ml. de éter de petróleo y se le dejó cristalizar. Se obtuvieron 1,7 gr. de un producto de fórmula I, en la que X es 4-carboxifenilo e Y es $-\text{COCH}_3$.

El espectro de absorción electrónico en alcohol metílico muestra un pico a 449,5 m μ ($E_1^{1\%} = 58$).

EJEMPLO 13

Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en una mezcla de 25 ml. de ácido acético y 15 ml. de tetrahidrofurano. Se añadió a la solución 1 gr. de cinc y 4,3 gr. de 3-carboxitoxiciclohexancarboxaldehído y se agitó a 15°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue filtrada y vertida gota a gota en una solución de 15 gr. de sulfito sódico en 500 ml. de agua. El precipitado así formado fue filtrado, lavado y secado. El producto fue disuelto nuevamente en 50 ml. de alcohol metílico, añadiendo 1 gr. de ácido ascórbico y después de la

12 NOV 1954



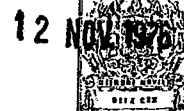
agitación durante 10 minutos se diluyó con 300 ml. de éter --
etilico. La solución resultante fue lavada con agente tampón
de fosfato a un pH de 7,5 luego con agua y después del secado
se evaporó el éter etílico. El residuo obtenido fue suspendi
5. do en 500 ml. de éter de petróleo y mantenido bajo agitación
durante 30 minutos. Después de la filtración y el secado en --
una estufa a 40°C, se obtuvieron 6 gr. de un producto de fór-
mula I, en la que X es 3-carbetoxiciclohexilo e Y es -COCH₃.

El espectro de absorción electrónico en metanol - -
10. muestra un pico a 455 m/μ (E₁^{1%} cm. = 97,2).

EJEMPLO 14

Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en 25
ml. de diglima y se añadieron a una solución de 2 gr. de ascor
bato sódico en 5 ml. de agua y 3,5 ml. de aldehído de 3-ciclo
15. hexencarboxilo. Después de la agitación durante 10 minutos, --
se añadieron 25 ml. de cloroformo y se continuó la agitación
a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la mezcla
de reacción con 200 ml. de cloroformo, se lavó con una solu--
ción acuosa de metabisulfito sódico y luego con agua. Después
20. del secado sobre sulfato sódico, se concentró la mezcla a 50
ml. y se diluyó con 150 ml. de éter de petróleo. El precipita
do fue filtrado y se obtuvieron 1,8 gr. de un producto de fór
mula I, en la que X es 3-ciclohexano e Y es -COCH₃, por cris-
talización de la solución dejada durante una noche en un re--
25. frigerador.

El espectro de absorción electrónico en metanol mues
tra un pico a 460 m/μ (E₁^{1%} cm. = 119). De un modo similar, por
reacción de 3-amino-16, 17, 18, 19, 28, 29-hexahidro-25-desa-
cetil-rifamicina S, se obtendrá el 25-desacetil-16, 17, 18, 19,
30. 28, 29-hexahidroderivado del producto caracterizado en el ejem



plo descrito más arriba.

EJEMPLO 15

- Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en una mezcla de 15 ml. de tetrahidrofurano, 25 ml. de ácido acético y 2,2 gr. de 2-metoxiacetaldehído. Después de la adición de 1 gr. de cinc, la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 60 minutos, filtrada y vertida gota a gota en una solución de 15 gr. de sulfito sódico en 600 ml. de agua. El producto sólido formado fue filtrado, lavado con agua y secado.
5. El producto resultante fue cristalizado a partir de metanol para obtener 4,7 gr. de un producto de fórmula I, en la que X es metoximetilo, Y es $-\text{COCH}_3$ y cuyo espectro de absorción electrónico en metanol muestra un pico a $450 \text{ m}\mu$ ($E_1^{1\% \text{ cm.}} = 125$).

EJEMPLO 16

15. Se disolvieron 16 gr. de 3-amino-rifamicina S en 60 ml. de diglima y se añadió a la solución 4 gr. de ascorbato sódico disuelto en 10 ml. de agua. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadieron 9 gr. de aldehído 2-fluoro-6-clorobenzóico y 60 ml. de cloroformo.
20. Se agitó nuevamente la mezcla de reacción a 50°C durante 2 horas. El precipitado sólido fue filtrado, lavado con cloroformo y disuelto nuevamente en 100 ml. de alcohol metílico. La solución fue filtrada, concentrada a 60 ml. y dejada cristalizar durante una noche en un refrigerador. El producto resultante fue filtrado para obtener 3,8 gr. de un producto cristalino. Partiendo de las aguas madres concentradas, se obtiene 2,5 gr. más de un producto idéntico al primero de la fórmula I, en la que X es 2-fluoro-6-clorofenilo.
30. El espectro de absorción electrónico en metanol muestra un pico a $458 \text{ m}\mu$ ($E_1^{1\% \text{ cm.}} = 132,9$).

12 NOV



- 14 -

El espectro de resonancia magnética nuclear en $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$, usando tetrametilsilano como referencia interna, muestra los picos mas significativos a δ : 18,02 (s); - - 14,27 (s); 12,21 (s); 7,0/7,4 (m); 6,93 (s); 5,10 (d); 5,06 - 5. (dd); 3,02 (s); 2,14 (s); 2,05 (s); 1,73 (s); 1,28 (s); 1,04 (d); 0,94 (d); 0,75 (d) y -0,11 (d) p.p.m.

Por el proceso descrito en este ejemplo, además del compuesto definido más arriba, la cromatografía en capa delgada ha destacado la formación de un compuesto diferente que es 10. objeto de una solicitud de patente copendiente a nombre de los presentes solicitantes.

EJEMPLO 17

Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en 15 ml. de tetrahidrofurano y se les añadió a temperatura ambiente 15. 25 ml. de ácido acético, 5 gr. de undecanal y 1 gr. de cinc. Después de la agitación durante 30 minutos, el cinc no disuelto fue filtrado y el filtrado fue añadido gota a gota a una solución de 30 gr. de sulfito sódico en 700 ml. de agua. El material sólido separado, lavado varias veces con agua, fue agi 20. tado entonces durante 30 minutos con 200 ml. de éter de petróleo. Se filtró la suspensión y el producto sólido obtenido fue secado a 40°C, para obtener 5,6 gr. de un producto de fórmula I, en la que X es n-decilo e Y es $-\text{COCH}_3$.

El espectro de absorción electrónico en metanol muestra 25. tra un pico a $456 \text{ m}\mu$ ($E_1^{1\%} \text{ cm.} = 107,8$).

EJEMPLO 18

Se disolvieron 8 gr. de 3-amino-rifamicina S en una mezcla de 50 ml. de ácido acético y 15 ml. de tetrahidrofurano. Se añadió entonces a la solución 1,5 gr. de cinc y 7,6 gr. 30. de sulfonato de 2-dimetil-1-hidroxi-propano-1-sodio. Después



de la agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos, --
se filtró la suspensión, se añadió el filtrado gota a gota a
una solución de 15 gr. de sulfito sódico en 500 ml. de agua,
y esta solución fue filtrada nuevamente, lavada con agua y se
5. cada a 40°C. El producto bruto fue agitado durante 30 minutos
con 500 ml. de éter etílico, se lavó la solución de éter con
agente tampón de fosfato a un pH de 7,5, y luego se lavó con
agua y finalmente, después de la anhidrifación, se concen--
tró en 50 ml. Después de la dilución con 100 ml. de éter de -
10. petróleo, se dejó el producto en un refrigerador durante una
noche, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener 1,5
gr. de un producto de fórmula I, en la que X es t-butilo e Y
es $-COCH_3$.

El espectro de absorción electrónico en alcohol me-
15. tilico muestra un pico a $455 \text{ m}\mu$ ($E_1^{1\%} \text{ cm.} = 61,8$).

N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte
años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, debe
rá recaer sobre: "UN PROCESO PARA PRODUCIR COMPUESTOS DE LA -
20. RIFAMICINA", con Prioridad de la solicitud de Patente en Ita-
lia nº 5240 A/75 de fecha 12-11-75, según las características
esenciales de las siguientes:-----

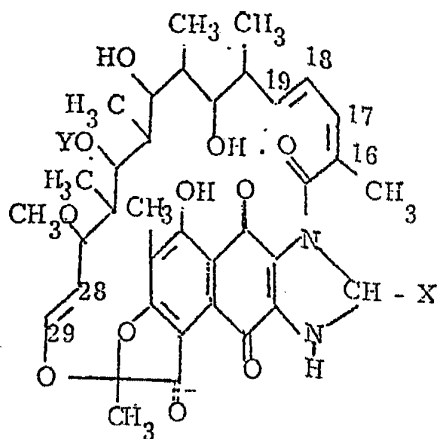
25.

30. -----

.../...



5.



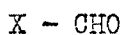
(II)

10.

en la que X e Y son como han sido definidos para la fórmula (I) y se refiere también a los 16, 17, 18, 19 tetrahidroderivados y 16, 17, 18, 19, 28, 29 hexahidroderivados tanto para los compuestos de la fórmula (I) como para los de la fórmula (II).

15.

2ª.- Un proceso para producir compuestos de la rifamicina de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se hace reaccionar un aldehído que tiene la fórmula:



20.

en la que X es como ha sido definido anteriormente, con una 3-amino-rifamicina SV en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que comprende los alcoholes y disolventes clorados que tienen menos de 6 átomos de carbono y éteres que tienen menos de 9 átomos de carbono, a una temperatura comprendida entre 10 y 70°C durante un tiempo comprendido entre pocos minutos y 24 horas.

25.

3ª.- "UN PROCESO PARA PRODUCIR COMPUESTO DE LA RIFAMICINA".

Según queda sustancialmente descrito en la presente

30.

.../...



memoria que consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

12 NOV. 1976

Madrid,

ARCHIFAR INDUSTRIE CHIMICHE
DEL TRENINO S.p.A.

P.P. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.P.


Firmado: M.ª Dolores Jorquera