



ESPAÑA

19 ES 11 21 22 10 A1  
462293  
FECHA DE PRESENTACION

4 ABR 1978  
CONCEDIDA

**PATENTE DE INVENCION**

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
5209 A/76	30-9-76	Italia

54 FECHA DE PUBLICIDAD	55 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	56 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

57 TITULO DE LA INVENCION

**"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE COMPUESTOS DE RIFAMICINA".**

58 SOLICITANTE (ES)

**La Sociedad Anónima Italiana:  
ARCHIFAR INDUSTRIE CHIMICHE DEL TRENINO S.P.A.**

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

**Corso Verona 165  
ROVERETO (Trento, Italia)**

59 INVENTOR (ES)

1.- Vittorio Rossetti  
2.- Leonardo Marzili  
3.- Carmine Pasqualucci } de nacionalidad italiana.

60 TITULAR (ES)

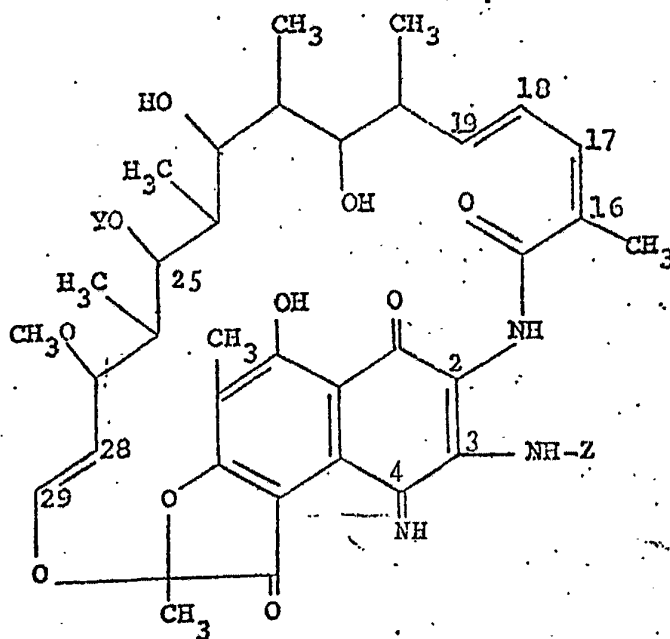
61 REPRESENTANTE

**D. Francisco GARCIA CABRERIZO.** S/Ref.: LE/dg PP 1256  
N/Ref.: O.G. 33.248/AV



5.

10.



(II)

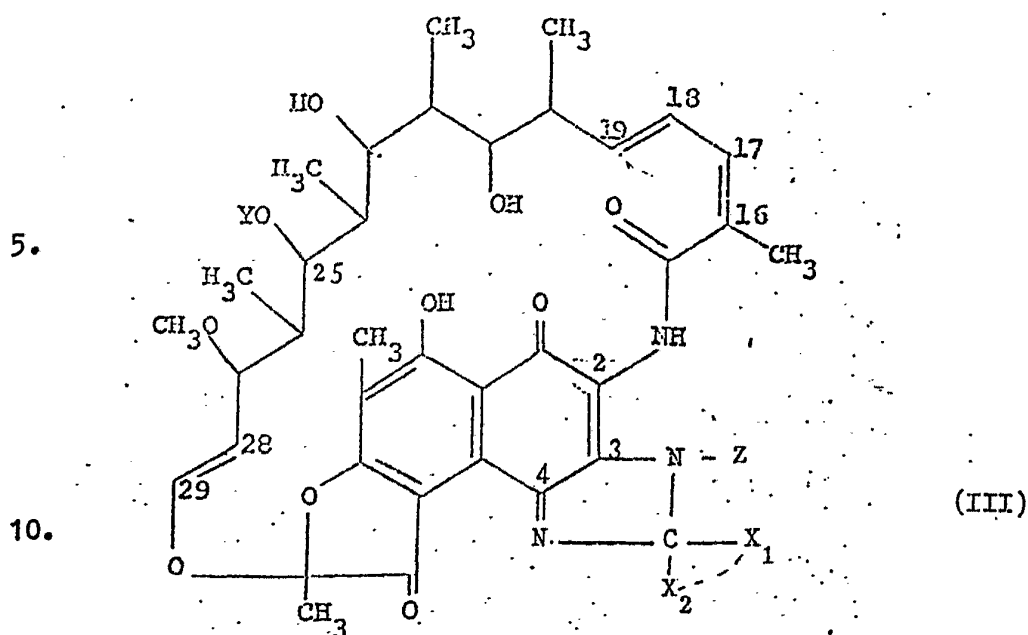
y sus 16, 17, 18, 19 tetrahidroderivados y 16, 17, 18, 19,  
 28, 29 hexahidroderivados, en los que Y y Z son como quedan  
 15. anteriormente definidos. Tales compuestos de fórmula (II) se  
 obtienen disolviendo en un disolvente seleccionado entre el  
 grupo constituido por tetrahidrofurano y 1,4-dioxano un com-  
 puesto de fórmula (I) y haciendo reaccionar tal solución con  
 amoníaco gaseoso a una temperatura comprendida entre -10 y  
 20. +35°C, durante un tiempo comprendido entre 1 y 40 horas.

La presente invención tiene por objeto compuestos  
 de rifamicina de fórmula: \_\_\_\_\_

25.

30.

.../...



- y sus 16, 17, 18, 19 tetrahidroderivados y 16, 17, 18, 19, 28, 29 hexahidroderivados, en los que Y y Z son como quedan
15. definidos para la fórmula (I),  $X_1$  es metilo,  $X_2$  es seleccionado entre el grupo constituido por un alquilo con 1 a 3 átomos de C, carboxialquilo con 3 ó 4 átomos de C y halógenometilo, y  $X_1$  y  $X_2$  junto con el átomo de C al que están unidos constituyen un anillo seleccionado entre el grupo formado --
20. por un anillo con 5 ó 6 átomos de C, por un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene un N heteroátomo, por un -- anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene un N heteroátomo y está sustituido en el átomo N con un radical seleccionado entre el grupo constituido por alquilo con 1 a 4 átomos
25. de C, cicloalquilo con 6 átomos de C y arilalquilo con 7 -- átomos de C.

Estos compuestos tienen una elevada actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas y particularmente contra el Mycobacterium Tuberculosis. Tales compuestos son --

30. polvos de color rojo-violeta, son solubles en la mayor parte

de los disolventes orgánicos, como disolventes clorurados, alcoholes, ésteres, éteres y parcialmente solubles en hidrocarburos aromáticos.

Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse -

5. seleccionando un compuesto de fórmula (II) en un disolvente aprótico seleccionado entre el grupo constituido por tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido, y haciéndolo reaccionar, a una temperatura comprendida entre +10 y +60°C, durante un tiempo comprendido entre 2 y 30 horas, con una este-
10. na de fórmula



15. en la que  $X_1$  y  $X_2$  son como quedan definidos para la fórmula (III), efectuándose la reacción en presencia de un metal reductor seleccionado entre el grupo constituido por Zn y Fe y en presencia de un ácido orgánico seleccionado entre el grupo constituido por ácido fórmico y ácido acético. Así como
20. el compuesto de fórmula (II) se obtiene del compuesto de fórmula (I), como se ha indicado anteriormente, el compuesto de fórmula (III) puede obtenerse directamente del compuesto de fórmula (I) sin aislar el compuesto de fórmula (II).

Compuestos de fórmula análoga a la de los compues-

25. tos según la presente invención se describen en las solicitudes de patente alemanas DOS 2.622.638 y DOS 2.626.296, si bien son distintos de éstos últimos por el hecho de que el nitrógeno enlazado al átomo de C en posición 3 lleva un grupo alquílico o arílico.

30. A fin de facilitar la comprensión de la presente -

invencción, se describirán seguidamente algunos ejemplos de realización ofrecidos a título no limitativo. En los ejemplos, las cromatografías sobre capa delgada se han efectuado sobre láminas de gel de sílice Merck F<sub>254</sub> de 5 x 10 cm, usando como eluyente la mezcla de benceno : acetato etílico : metanol (20 : 7 : 8).

Los espectros infrarrojos se han realizado en suspensión de aceite de vaselina (Nujol).

Los espectros de absorción electrónica se han efectuado en solución de metanol.

#### Ejemplo 1

Se disuelven 10 g de 3-anilino-4-oxo-4-imino pirimidina 5 en 150 ml de acetona; se enfría la solución a 15°C y con agitación se añade 1 g de cinc en polvo y 5 ml de ácido acético. La mezcla de reacción vira al amarillo naranja y luego al rojo; se agita a 15°C durante una noche y se filtra; el filtrado se diluye con 400 ml de cloroformo, se añaden 300 ml de agua; se agita durante 5 minutos y se decanta; la fase orgánica se lava con agua y luego, secada sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a presión reducida; el residuo, disuelto en 15 ml de benceno, se cromatografía sobre columna que contiene 300 g de gel de sílice, eluyendo con la mezcla benceno/acetona (85 : 15). Después de la evaporación de las fracciones, se obtiene un residuo que, desmenuzado con n-hexano, da 3,6 g de producto cristalino rojo de fórmula (III), en la que X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son metilo y 2 es fenilo.

$$R_f = 0,75$$

$$\lambda_{\text{máx.}} = 496 \text{ nm } (E_{1\%}^{1\text{cm}} = 43)$$

I.R. 3450-3200, 1740, 1720 (Spalla), 1650 (Spalla), 1615, 1562, 1430, 1330, 1295, 1250 (Spalla), 1255, 1200, --

1175-1165, 1125, 1080, 1020, 985-970, 950, 905 y 825  $\text{cm}^{-1}$ .

El espectro  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{Cl}_3\text{CB}$ ) muestra los siguientes máximos principales: 0,08  $\delta$  [ $\text{C}_6\text{H}_3-\text{C}(\text{H})_2$ ], 0,54-1,15  $\delta$  [ $\text{C}_6\text{H}_3-\text{C}(\text{H})_2$ ], 1,37, 1,52, 1,78, 1,87, 2,04 y 2,30  $\delta$  [ $\text{C}_6\text{H}_3-\text{C}(\text{H})_2$ ], 3,10  $\delta$  [ $\text{C}_6\text{H}_3-\text{C}(\text{H})_2$ ], 5,0-7,0  $\delta$  [ $\text{C}_6\text{H}_3-\text{C}(\text{H})_2$  y protones olefinicos], 7,40  $\delta$  [ $\text{C}_6\text{H}_3-\text{C}(\text{H})_2$  amplio,  $\text{C}_6\text{H}_3-\text{C}(\text{H})_2$ ]. (Usando TMS como referencia interna).

El espectro  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) muestra una señal a 97,2 p.p.m. (individual en el espectro de resonancia) atribuye al átomo de C imidazolínico y dos señales a 23,7 y 23,8 p.p.m. (cuartetos en el espectro de resonancia) correspondientes a los dos metilos dobles. (Usando TMS como referencia interna).

### Ejemplo 2

15. Se hace reaccionar una solución obtenida disolviendo 5 g de 3-anilino-4-dioxo-4-imino-rifamicina 8 en 25 ml de tetrahidrofurano con 5 g de cinc en polvo, 5 g de 1-metilpiperidona (4) y 50 ml de ácido acético a 0°C con buena agitación, durante 4 horas. Después de la filtración del cinc no reaccionado, se opera como en el ejemplo 1, obteniéndose así un residuo gomoso del que se aíslan 250 mg de producto puro de fórmula (III), en la que  $\text{I}_1$  y  $\text{I}_2$  están conjuntamente enlazados para formar un residuo 4-piperidinilideno-1-metilo y 2 anilino, por cromatografía sobre columna, como en el ejemplo 1.

Rf = 0,37.

### Ejemplo 3

Se disuelven 5 g de 3-anilino-rifamicina 8 en 50 ml de tetrahidrofurano. En la solución enfriada a 2°C se burbujes amoníaco anhidro durante 10 minutos y se deja en reposo.

se durante 5 horas la solución de reacción, a 10°C. Se separa entonces el exceso de amoníaco bajo vacío y se añaden con agitación 2 g de cinc en polvo, 5 ml de ciclohexanona y 10 ml de ácido fórmico a 15°C. Se agita la mezcla de reacción a 15°C durante una noche y se filtra el cinc no reaccionado, se agita el filtrado con 30 ml de solución acuosa de sulfito sódico durante 10 minutos, se diluye con 200 ml de cloroformo y 200 ml de agua y se decanta; se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente bajo vacío y se cromatografía el residuo como se describe en el ejemplo 1, para dar 2,5 g de producto cristalino rojo de fórmula (III), en la que X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son conjuntamente ciclohexilideno y Z es fenilo.

$$RF = 0,73.$$

15. I.R. 3475-3275, 1735, 1655, 1610, 1565, 1500 (sp), 1420, 1300, 1265, 1220 (sp), 1175, 1160, 1070, 970, 945, 895, y 815 cm<sup>-1</sup>.

$$\lambda_{\text{máx}} = 276 \text{ nm } (E_{1\%}^{1\text{cm}} = 349), 316 \text{ nm } (E_{1\%}^{1\text{cm}} = 187), 490 \text{ nm } (E_{1\%}^{1\text{cm}} = 47).$$

20.

#### Ejemplo 4

Se disuelven 5 g de 3-anilino-4-desoxo-4-imino-ri-famicina 8 en 50 ml de tetrahidrofurano, se enfría la solución a 10°C y se añaden con agitación 5 g de hierro en polvo, 1,5 ml de N-bencil-piperidona (4) y 5 ml de ácido acético. Se deja en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y se filtra; se gotea el filtrado en 250 ml de agua que contiene 10 g de vitamina C; se separa un sólido gomoso, que se disuelve en 200 ml de cloroformo. Se lava la solución cloroformica 2 veces con 100 ml de solución al 5% de vitamina C y 2 veces con 100 ml de tampón fosfato a un pH de 7,4.

Después de su deshidratación y de la separación del disolvente bajo vacío, se disuelve el residuo en 15 ml de benceno y se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, como en el ejemplo 1. Se obtienen así 1,5 g de producto 5. puro de fórmula (III), en la que  $X_1$  y  $X_2$  son conjuntamente 4-piperidinilideno-1-bencilo y Z es fenilo.

$$R_f = 0,7$$

I.R. 3425-3300, 1735, 1650, 1608, 1565, 1500 (sp),  
1420, 1325, 1300, 1268, 1220, 1200, 1170-1160, 1100-1020,  
10. 975, 948, 895 y 805  $\text{cm}^{-1}$ .

$$\lambda_{\text{máx}} = 275 \text{ nm } (E_1^{1\%} \text{ cm} = 300), 316 \text{ nm } (E_1^{1\%} \text{ cm} = 153), \\ 496 \text{ nm } (E_1^{1\%} \text{ cm} = 35).$$

#### Ejemplo 5

Se hacen reaccionar 5 g de 3-(o-toluidino)-rifamincina S, disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano, con amoníaco gaseoso a 0°C, durante 10 minutos; detenido el flujo de amoníaco, se deja en reposo la mezcla de reacción durante 2 horas, permitiendo la subida de la temperatura hasta el valor ambiente; se separa bajo vacío el exceso de amoníaco y se añaden con agitación 1,5 g de cinc en polvo, 1,5 ml de metil-etilcetona y 10 ml de ácido acético. Se deja reaccionar durante una noche con agitación y se filtra el material insoluble; se diluye el filtrado con cloroformo y se lava la solución obtenida, repetidamente, con agua y finalmente se deshidrata y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que, disuelto en 15 ml de benceno, se pasa por una columna de 250 g de gel de sílice, eluyendo con la mezcla de benceno/acetona (85:15). Se obtienen así 2,2 g de producto cristalino rojo de fórmula (III), en la que  $X_1$  es metilo,  $X_2$  es etilo y Z es 2-tolilo. 20. 25. 30.

$$R_f = 0,77.$$

I.R. 3300, 1740, 1655, 1610, 1565, 1500, 1420, ---  
1328, 1303, 1270, 1250, 1230, 1195, 1180, 1170, 1125, 1075,  
1020, 1000, 973, 945, 890, 840 y 810  $\text{cm}^{-1}$ .

5. Análisis elemental para  $\text{C}_{48}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{11}$ : calculado:  
C, 67,51%, H, 6,96%, N, 4,92%; observado: C, 67,41%, H, 6,72%  
N, 5,03%.

$$\lambda_{\text{máx.}} = 277 \text{ nm } (E_1^{1\%} = 351), 320 \text{ nm } (E_1^{1\%} = 206), \\ 504 \text{ nm } (E_1^{1\%} = 45).$$

10.

#### Ejemplo 6

- Se disuelven 5 g de 3-(o-toluidino)-4-desoxo-4-imino-rifamicina 5 en 50 ml de tetrahidrofureno y, a temperatura ambiente, se añaden 1,5 g de cinc en polvo, 1,5 ml de 1-bencil-piperidona (4) y 10 ml de ácido acético bajo agitación, cuidando de no dejar subir la temperatura por encima de 25°C. Se deja reaccionar durante 15 horas y se filtra. Procediendo como queda descrito en los ejemplos precedentes, se aísla un crudo que, cromatografiado en columna como queda anteriormente descrito, da 0,95 g de producto puro de fórmula (III), en la que  $X_1$  y  $X_2$  son conjuntamente 4-piperidinilideno-1-bencilo y Z es 2-tolilo.

$$R_f = 0,77$$

- I.R. 3450, 3300, 1730, 1665 (sp), 1650, 1605, 1560, 1490 (sp), 1420, 1300, 1260, 1225, 1200, 1165, 1145, 1125, 1105, 1080, 1060, 1010, 995, 980, 900 y 810  $\text{cm}^{-1}$ .

25. Análisis elemental para  $\text{C}_{56}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{11}$ : calculado:  
C, 69,26%, H, 6,85%, N 7; observado: C, 68,81%, H, 6,47%, N 7  
 $\lambda_{\text{máx.}} = 277 \text{ nm } (E_1^{1\%} = 314), 315 \text{ nm } (E_1^{1\%} = 180), \\ 492 \text{ nm } (E_1^{1\%} = 43).$

30.

#### Ejemplo 7

Se disuelven 5 g de 3-(p-clorocanilino)-rifamicina 8 en 50 ml de tetrahidrofurano; a 3°C se burbujea amoníaco. Se agregan con agitación y a 19°C 2 g de cinc en polvo, 5 ml de ciclopentanona y 10 ml de ácido acético; se deja durante 5. una noche en agitación a temperatura ambiente, se calienta a 40°C durante 10 horas y se filtra. Se trata el filtrado como queda descrito y el producto crudo así obtenido se purifica mediante paso por una columna de gel de sílice, eluyendo con benceno-acetona (85-15). Se obtiene así 0,25 g de producto de fórmula (III), en la que X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son conjuntamente ciclopentilidano y Z es 4-cloro-fenilo.

Análisis elemental para C<sub>48</sub>H<sub>56</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Cl; calculado: C, 65,04%, H, 6,37%, N, 4,74%; observado: C, 65,47%, H, 6,30%, N, 4,24%.

15.

Ejemplo 8

Se disuelven 5 g de 3-(o-toluidino)-4-desoxo-4-imino-rifamicina 8 en 50 ml de tetrahidrofurano y, a temperatura ambiente, se añaden 2 g de cinc en polvo, 5 ml de acetato de etilo y 10 ml de ácido acético. Después de 24 horas de reacción, se filtra y, operando como se describe en los ejemplos anteriores, se aísla un sólido que se desgrana con 30 ml de acetona hirviente; después del enfriamiento, se filtra, se concentra el filtrado en un pequeño volumen y se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente de benceno-acetona, 85:15), dando así 0,2 g de producto de fórmula (III), en la que X<sub>1</sub> es metilo, X<sub>2</sub> es metilo carboxilato de etilo y Z es 2-tolilo.

Rf = 0,80.

I.R.: 3450, 3300 (sp), 1740, 1650, 1610, 1565, 1485, 30. (sp), 1420, 1330, 1300, 1265, 1220, 1195, 1175, 1165, 1060,

970, 945, 895, 840 y 810  $\text{cm}^{-1}$ .

$\lambda_{\text{máx.}} = 274 \text{ nm } (E_1^{1\%} \text{ cm} = 300), 317 \text{ nm } (E_1^{1\%} \text{ cm} = 167),$   
 498 nm ( $E_1^{1\%} \text{ cm} = 35$ ).

### Ejemplo 9

5. Se disuelven 4,1 g de 3-ciclopropilamino-rifamicina en 50 ml de tetrahidrofurano y se enfría la solución obtenida a 10°C; se burbujea luego amoníaco gaseoso durante 4 horas, manteniendo la temperatura entre 5 y 10°C. Se separa el exceso de amoníaco bajo vacío y se agragan luego, con
10. agitación, 2 g de 1-metil-piperidona (4), 2 g de cinc en polvo y 5 ml de ácido acético a 15°C. Se deja reaccionar durante toda la noche con agitación a temperatura ambiente y se filtra. Se diluye el filtrado con 100 ml de cloroformo y la solución obtenida se lava con agua repetidamente; se deshidrata
15. y se separa el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo obtenido en 20 ml de metanol y se diluye después con 100 ml de benceno; mediante adición de agua se separa un sólido que se filtra y se descarta; se dejan decantar las aguas madres y se descarta la fase acuosa. Se lava dos veces
20. la solución bencénica obtenida con 100 ml de solución acuosa al 10% de ácido nítrico; se unen las fases acuosas y se extraen 5 veces con 50 ml de cloroformo; se evaporan hasta su secamiento las soluciones cloroformicas unidas y deshidratadas; se obtiene un residuo, que se trata con éter etílico
25. y se filtra. Después de su secado en una estufa, se obtienen 2,5 g de producto cristalino rojo ladrillo, de fórmula (III), en la que  $X_1$  y  $X_2$  son conjuntamente 4-piperidinilideno-1-bencilo y Z es ciclopropilo.

Rf = 0,31.

30. I.R.: 3300, 1720, 1645, 1605, 1565, 1417, 1297, 1255,

1180, 1160, 1058, 1045, 1005, 958, 953, 890, 835 y 808  $\text{cm}^{-1}$ .  
 $\lambda_{\text{máx.}} = 273 \text{ nm } (E_{1\%}^{1\text{cm}} = 296), 312 \text{ nm } (E_{1\%}^{1\text{cm}} = 164),$   
 488 nm ( $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 30$ ).

#### Ejemplo 10

5. Se hacen reaccionar 4 g de 3-ciclopropilamino-4-desoxo-4-aminorifamicina S en 50 ml de tetrahidrofurano con 2 ml de ciclohexanona, 2 g de cinc en polvo y 10 ml de ácido acético, a temperatura ambiente y durante 24 horas. Se filtra al cinc no reaccionado y se diluye con 100 ml de cloroformo; se lava la solución con agua repetidamente y se evapora el disolvente a presión reducida, añadiéndose 150 ml de éter etílico; se filtra el material insoluble y al filtrado se añaden 50 ml de agua que contiene 2,5 g de vitamina C y, con agitación, se lleva el pH de la fase acuosa a un valor de 7,5 con
10. cosa al 3%; se deja decantar y se descarta la fase acuosa; se repite la operación otras dos veces y finalmente se deshidrata la fase etérea sobre sulfato de magnesio, concentrándose a 30 ml aproximadamente. Después de tres días a + 5°C, se produce la cristalización completa del producto, que se
15. filtra y se lava con éter. Se obtienen así 2,5 g de producto de fórmula (III), en la que  $X_1$  y  $X_2$  son conjuntamente ciclohexilidano y Z es ciclopropilo.

$$R_f = 0,76.$$

- I.R.: 3525, 3450, 3200, 1740, 1725, 1655, 1650,  
 25. 1560, 1420, 1300, 1260, 1230, 1180, 1130, 1090, 1065, 1028,  
 975, 948, 925, 910, 845, 825 y 810  $\text{cm}^{-1}$ .

$\lambda_{\text{máx.}} = 273 \text{ nm } (E_{1\%}^{1\text{cm}} = 364), 318 \text{ nm } (E_{1\%}^{1\text{cm}} = 187),$   
 468 nm ( $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 50$ ).

- La misma reacción puede efectuarse usando dimetil-  
 30. sulfóxido como disolvente, obteniéndose el mismo producto.

Ejemplo 11

Se disuelve 0,6 g de 3-ciclopropilamino-4-desoxo-4-imino-rifamicina 8 en 20 ml de acetona y se añaden 0,1 g de cinc en polvo y 1 ml de ácido acético; se deja en agitación la mezcla de reacción durante 3 días a temperatura ambiente. Se filtra el cinc no reaccionado y se diluye el filtrado con 50 ml de cloroformo, se lava con agua la solución y se separa el disolvente a presión reducida; se obtiene un residuo, que se trata con 50 ml de benceno en ebullición, se deja enfriar y se filtra; se descarta el sólido y se concentra el filtrado a un pequeño volumen; mediante dilución con éter isopropílico, cristaliza un producto rojo que, filtrado y secado, pesa 0,2 g y está constituido por compuesto de fórmula (III), en la que  $X_1$  y  $X_2$  son metilo y Z es ciclopropilo.

$$Rf = 0,61.$$

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: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE COMPUESTOS DE RIFAMICINA", con Prioridad de la solicitud de Patente en Italia nº 5209 A/76 de fecha 30 de Septiembre 1.976, según las características esenciales de las siguientes:

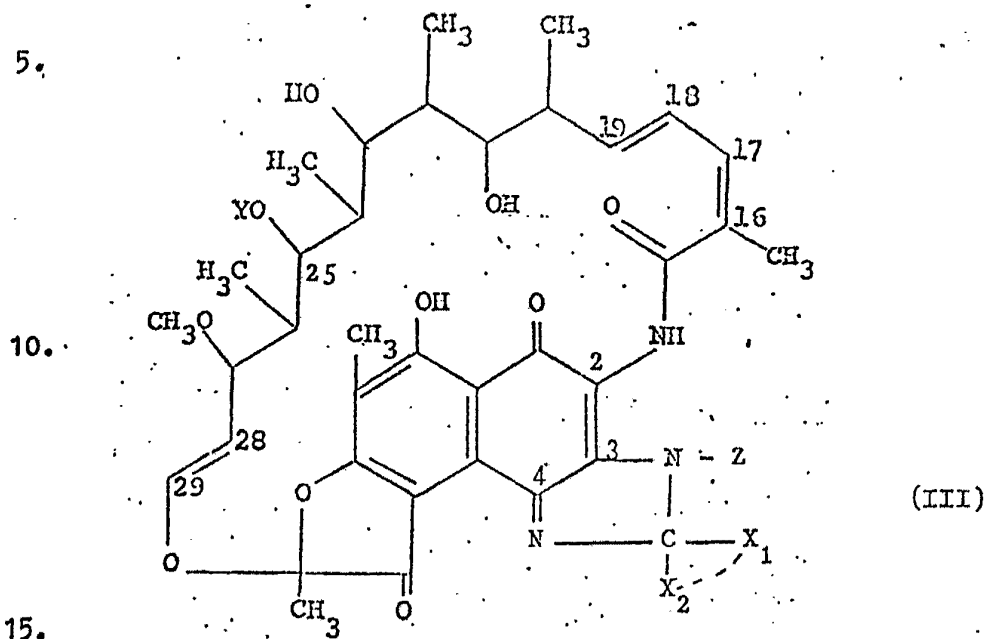
29.

30.

\*\*/\*\*

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de obtención de compuestos de ri famicina, que responden a la fórmula general:



y sus 16, 17, 18, 19 tetrahidroderivados y 16, 17, 18, 19, 28, 29 hexahidroderivados, en cuya fórmula Y es -H ó -COCH<sub>3</sub>, Z es un alquilo con 1 a 3 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de C, fenilo sustituido con un radical por lo menos

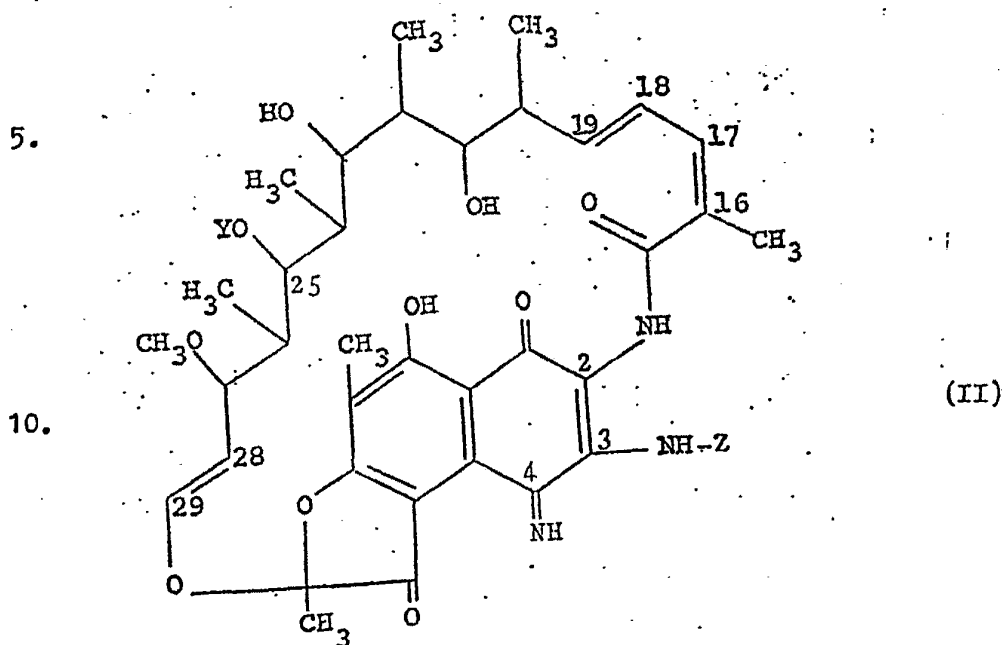
20. seleccionado entre el grupo constituido por halógeno y metilo, X<sub>1</sub> es metilo, X<sub>2</sub> es seleccionado entre el grupo constituido por un alquilo con 1 a 3 átomos de C, carboxialquilo con 3 ó 4 átomos de C y halógenometilo, y X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub>, junto con el átomo de C al que están unidos, constituyen un anillo se-

25. leccionado entre el grupo formado por un anillo con 5 ó 6 átomos de C, un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene un N heteroátomo, un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene un N heteroátomo y está sustituido en el átomo N con un radical seleccionado entre el grupo constituido por

30. alquilo con 1 a 4 átomos de C, cicloalquilo con 6 átomos de

103

C y arilalquilo con 7 átomos de C en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula:



15. y sus 16, 17, 18, 19 tetrahidroderivados y 16, 17, 18, 19, 28, 29 hexahidroderivados, en cuya fórmula Y y Z son como — quedan definidos para la fórmula (III), se disuelve en un di-  
solvente aprótico seleccionado entre el grupo constituido por tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, sulfóxido dimetílico, y se ha  
20. ce reaccionar, a una temperatura comprendida entre +10°C y +60°C, durante un tiempo comprendido entre 2 y 30 horas, con una cetona de fórmula:



en la que  $X_1$  y  $X_2$  son como se definen para la fórmula (III), efectuándose la reacción en presencia de un metal reductor seleccionado entre el grupo constituido por Zn y Fe y en presencia de un ácido orgánico seleccionado entre el grupo cons-  
30. tituido por ácido fórmico y ácido acético.

129



efectuándose la reacción en presencia de un metal reductor -  
seleccionado entre el grupo constituido por Zn y Fe y en pre-  
sencia de un ácido orgánico seleccionado entre el grupo con-  
stituido por ácido fórmico y ácido acético.

5. 30.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE COMPUESTOS DE  
RIFAMICINA".

Según queda sustancialmente descrito en la presen-  
ta memoria que consta de diecisiete hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

10.

Madrid, 12 SEI. 1977

ARCHIPAR INDUSTRIE CHIMICHE DEL  
TRENTINO S.P.A.

P.P. FRANCISCO GARCIA CABRERO  
P. D.  
Firmado: FRANCISCO GARCIA CABRERO

129