



ESPAÑA

19	ES	11	462685	10	AT
		21			
		22	24-IX-77		

**PATENTE DE INVENCION**

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO				
	2962 A/76		18-10-76		Italia.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	54	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C.07D // A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"METODO DE PRODUCCION DE COMPUESTOS DE 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)

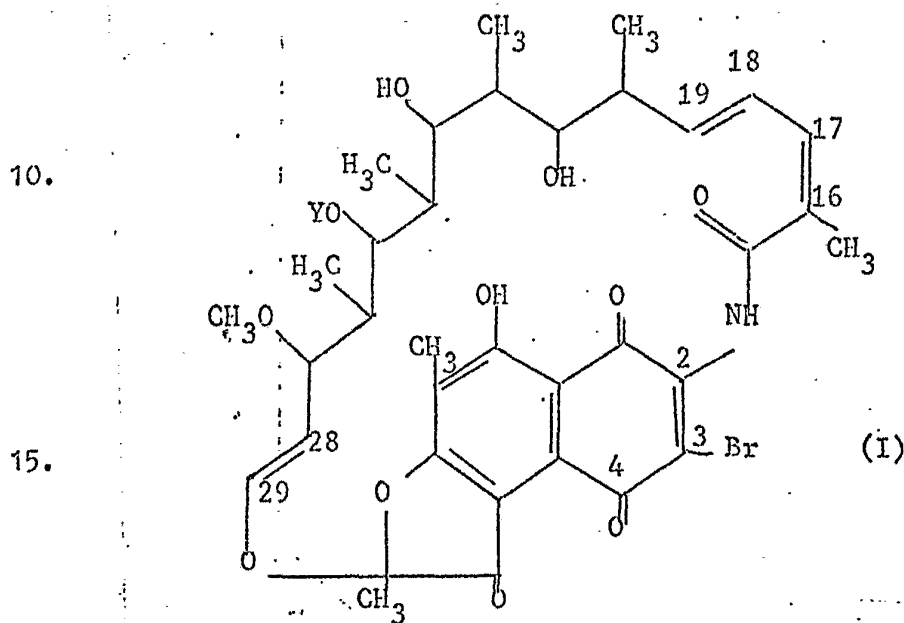
72	INVENTOR (ES)
	1.- D. Vittorio ROSSETTI, Italiano. Químico. 2.- D. Leonardo MARSILI, Italiano, Químico. 3.- D. Carmine PASQUALUCCI, italiano, Químico.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE	S/Ref.: LE/bg PP 12 83 N/ref.: O.G. 33.312/AV
	D. Francisco GARCIA CABRERIZO.	

Esta invención se relaciona con nuevos compuestos de rifamicina dotados de elevada actividad antibiótica.

En la solicitud de patente alemana DOS 2.548.128, en el J. Am. Chem. Soc. 97 (21), 6231; en el J. Am. Chem. Soc. 97 (21), 6254 y en el J. Am. Chem. Soc. 98 (22), 7064, se describen un compuesto de fórmula:



y sus 16, 17, 18, 19 tetrahidroderivados y 16, 17, 18, 19, -  
20. 28, 29 hexahidroderivados, en cuya fórmula Y es -H ó -COCH<sub>3</sub>.

La invención se relaciona con compuestos de rifamicina de fórmula: \_\_\_\_\_

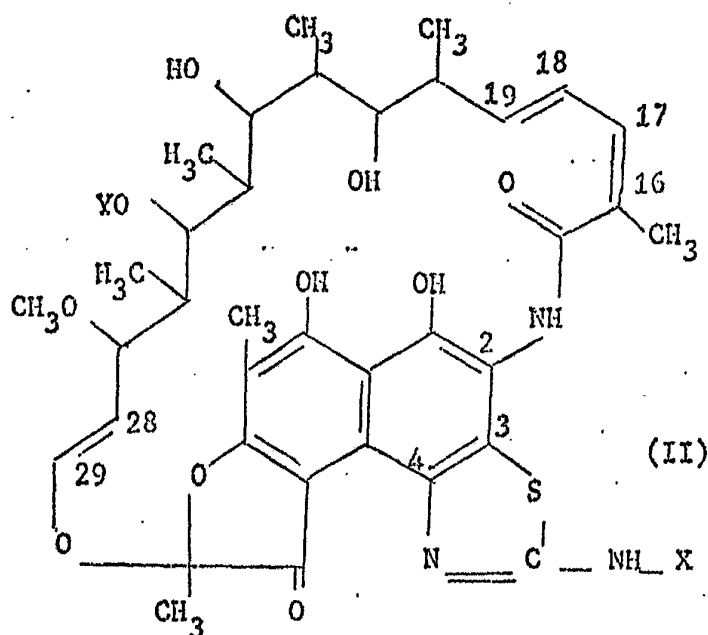
25.

30.

..//..

5.

10.



- y sus 16, 17, 18, 19 tetrahidroderivados y 16, 17, 18, 19, 28, 29 hexahidroderivados, en cuya fórmula Y es  $-H$  ó  $-COCH_3$  y X es seleccionado entre el grupo que comprende hidrógeno,
15. alquilo con 1 a 12 átomos de C, alcoxilalquilo de 3 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo con 2 a 4 átomos de C, alquilo N,N-dialquilamino con 4 a 6 átomos de C, hidrocarburo arilalquilo con 7 a 8 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de C, alqueno con 3 a 6 átomos de C, fenilo, hidrocarburo arilalquilo con 7 átomos de C sustituido en el anillo aromático con un radical seleccionado entre el grupo que comprende halógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxilo y N,N-dimetilamino; fenilmetilimino; heterociclo de 5 miembros de un heteroátomo seleccionado entre el grupo formado -
20. por O y S; heterociclo de 5 miembros con tres N-heteroátomos; heterociclo de 6 miembros con dos N-heteroátomos; y furfural-2-metil-imino.

Los compuestos de fórmula (II) comprenden polvos de color rojo anaranjado, insolubles en agua y solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos.

30.

Tales compuestos se obtienen reaccionando un compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula:



5. en la que X es como queda definido a propósito del compuesto de fórmula (II), efectuándose la reacción por disolución del compuesto de fórmula (I) en un disolvente seleccionado entre el grupo que comprende metanol, etanol y tetrahidrofurano y reaccionándolo con el compuesto de fórmula (III)
10. a una temperatura del orden de -5 a +40°C y durante un tiempo de 5 minutos a 25 horas.

- A fin de que la presente invención sea más claramente entendida, se ilustrarán seguidamente algunas versiones ejemplificativas de la misma, simplemente a título de
15. ejemplos no limitativos.

Se efectuaron cromatografías sobre capa delgada en placas de gel de sílice, usando una mezcla de benceno-metanol-acetato etílico (20:8:7) como eluente.

#### Ejemplo 1

20. Se disolvieron 10 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol y con agitación y a 7°C se añadieron 3 g de N-metil-tiourea. Al cabo de 10 minutos se separó un sólido cristalino rojo, que fue filtrado y lavado con metanol. Se disolvió el producto en 100 ml de cloroformo, se filtró y
25. se evaporó hasta su secamiento a presión reducida, se cristalizó a partir de 40 ml de metanol y se secó al vacío a 40°C. Se obtuvieron 6,2 g de cristales rojos, que comprendían el compuesto de fórmula II, en la que X es metilo.

- Y.R. 3375, 3175, 1723, 1625, 1565, 1515, 1315(b),
30. 1240, 1160, 1125, 1105(Sh), 1065, 1020, 980, 955, 920, 885 y

810  $\text{cm}^{-1}$ .

$R_f = 0,58$

Análisis elemental para  $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$ :

	C	H	N	O	S
5. Calculado, %	60,99	6,44	5,47	22,92	4,18
Observado, %	60,93	6,28	4,83	22,63	4,07

$\lambda_{\text{máx}} 430 \text{ nm}$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 150,6$ )

- El espectro  $^{13}\text{C}$  NMR en  $\text{CDCl}_3$  muestra una señal --  
a  $\delta = 165,3$  p.p.m. (usando tetrametilsilano como patrón in-  
10. terno), atribuible al átomo C heterocíclico.

Se obtuvo el mismo producto (6,6 g) usando tetra-  
hidrofurano como disolvente a temperatura ambiente durante  
25 minutos.

#### Ejemplo 2

15. Se disolvieron 10 g de 3-bromo-rifamicina S en 50  
ml de metanol, se enfrió la solución a  $7^\circ\text{C}$  y se añadieron -  
3 g de N-fenil-tiourea. Se agitó la solución durante 3 horas  
a temperatura ambiente y luego se le añadió 0,5 g de dióxido  
de manganeso. Se continuó la agitación durante toda la noche,  
20. añadiéndose luego 1 g de N-fenil-tiourea. Al cabo de una ho-  
ra, se filtró la solución y se vertió el material filtrado a  
gotas en 20 ml de agua. El sólido separado fue filtrado y la  
vado con agua y suspendido con cloroformo. La solución orgá-  
nica fue repetidamente lavada con agua, secada y evaporada -  
25. hasta su secamiento bajo presión reducida.

- Se obtuvieron 9,5 g de residuo, de los cuales 5 g  
se purificaron mediante cromatografía en columna llenada con  
230 g de gel de sílice y eluyendo con una mezcla (8:2) de ben-  
ceno-acetona. Se obtuvo así 0,4 g de producto, que compren-  
30. dia un compuesto cromatográficamente puro de fórmula II en -

forma de cristales amarillo-anaranjado, en cuya fórmula X es fenilo.

- I.R. 3350, 3150, 1720, 1640, 1630, 1615, 1580, --  
1510, 1315(b), 1260(Sh), 1240, 1160, 1125, 1105(Sh), 1065,  
5. 1025, 975, 950, 920, 885, 805, 755 y 700  $\text{cm}^{-1}$ .

$$R_f = 0,51$$

$$\lambda_{\text{máx}} 433 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 116,4).$$

#### Ejemplo 3

- Se disolvieron 10 g de 3-bromo-rifamicina S en --
10. 50 ml de metanol, se enfrió la solución a 3°C y se añadieron 4 g de N-ciclohexiltiourea. Se mantuvo la mezcla de reacción a 5°C y se agitó durante 50 minutos. Se diluyó la mezcla con 200 ml de cloroformo, se le añadieron 100 ml de agua y se decantó, se anhidrificó la capa orgánica sobre sulfato sódico
15. y se evaporó a un pequeño volumen, diluyéndose luego con 100 ml de tolueno a 80°C. Se dejó cristalizar la mezcla mediante enfriamiento y se filtró luego, produciendo 6,7 g de material totalmente puro. Se purificaron 3 g de este producto mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con --
20. mezcla de benceno-acetona (75:25) y obteniéndose así 1,7 g de producto puro que comprendía el compuesto de fórmula II en forma de cristales de color amarillo anaranjado, en cuya -- fórmula X es ciclohexilo:

- I.R. 3375, 3175, 1720, 1615, 1570, 1515, 1315, --  
25. 1260(Sh), 1240, 1165, 1025, 980, 950, 920, 890, 810, 795 y 770  $\text{cm}^{-1}$ .

$$R_f = 0,61$$

$$\lambda_{\text{máx}} 431 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 152,6).$$

#### Ejemplo 4

30. Se reaccionó una solución de 10 g de 3-bromo-rifa

micina S en 50 ml de metanol, a 0°C, con 2,5 g de N-alil-tiourea. Después de agitar durante 4 horas a 3°C, se diluyó la solución con 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo; se lavó la mezcla con agua, se decantó la capa orgánica y se evaporó en vacío hasta su secamiento. El residuo fue suspendido con 100 ml de acetato etílico, filtrado y evaporado de nuevo y luego desmenuzado con éter isopropílico. Se obtuvieron 7,3 g de producto crudo, de los cuales 5 g se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente de benceno-acetona, 8:2), obteniéndose 2,7 g de producto puro, que comprendía el compuesto de fórmula II en forma de cristales color rojo ladrillo, en cuya fórmula X es alilo.

I.R. 3350, 3175, 1730, 1645(Sh), 1615, 1568, 1530, 1515, 1315, 1240, 1160, 1125, 1090, 1065, 1055(Sh), 1023, 980, 950, 920, 885, 810 y 765 cm<sup>-1</sup>.

Rf = 0,62

Análisis elemental para C<sub>41</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>S:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>S</u>
Calculado, %	62,03	6,46	4,04
20. Observado, %	62,02	6,33	4,12

$\lambda_{\text{máx}}$  430 nm ( $E_1^{1\%}$  cm = 164,2).

#### Ejemplo 5

Se disolvieron 10 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol y después de enfriar a 4°C, se añadieron 4 g de N-(p-clorobencil)-tiourea con buena agitación, se mantuvo la mezcla de reacción en agitación durante 1 hora a 5°C, se añadieron otros 2 g de N-(p-clorobencil)-tiourea y se continuó la agitación durante otra hora. Se diluyó la mezcla con 200 ml de cloroformo, se añadieron 200 ml de agua y después de decantar se lavó repetidamente la capa orgánica con agua

y se evaporó hasta su secamiento. El residuo, suspendido con éter isopropílico y filtrado, dio 12,9 g de producto crudo, de los cuales 3 g se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de benceno-acetona, - - 5. 75:25), obteniéndose 0,8 g de producto puro que comprendía el compuesto de fórmula II, en la que X es 4-cloro-bencilo.

I.R. 3375, 3200, 1725, 1615, 1570, 1515, 1320, 1245, 1160, 1099, 1070, 1023, 980, 955, 922, 890, 810 y 765 (Sh)  $\text{cm}^{-1}$ .

10.  $R_f = 0,64$

$\lambda_{\text{máx}} 430 \text{ nm}$  ( $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 141,4$ ).

#### Ejemplo 6

Con agitación a 50°C, a una solución de 10 g de - - 3-bromo-rifamicina S se añadieron 4 g de N-(2-hidroxietil)- 15. tiourea. Se agitó la mezcla de reacción durante 25 minutos a 40°C y se aisló, extractándose luego con cloroformo un producto crudo (9,4 g). Tres gramos de producto crudo, purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando - como eluyente una mezcla de benceno-acetona-metanol (70:30:5), 20. dieron 0,9 g de producto puro, que comprendía el compuesto de fórmula II, en la que X es 2-hidroxi-etilo.

I.R. 3350(b), 3175, 1720, 1620, 1565, 1515, 1315, 1245, 1165, 1125, 1065, 1025, 980, 955, 925, 895 y 810  $\text{cm}^{-1}$ .

$R_f = 0,53$

25.  $\lambda_{\text{máx}} 431 \text{ nm}$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 160,3$ ).

#### Ejemplo 7

Se disolvieron 20 g de 3-bromo-rifamicina S en 100 ml de metanol, se enfrió la solución a 10°C y se añadieron - 4 g de tiourea con agitación. Se mantuvo la mezcla de reac- 30. ción a 10°C durante 40 minutos y se vertió a gotas en 300 ml

de agua, agitando vigorosamente. Se separó un sólido, se filtró y se lavó con agua. Se sacudieron los licores madres con 50 ml de acetato etílico, cristalizando así un sólido rojo que, después de filtrarse, se combinó con el sólido se parado del agua y el conjunto fue cristalizado a partir de 150 ml de acetato etílico hirviente. Así, se obtuvieron 11,5 g de producto de fórmula II en forma de cristales rojos, en cuya fórmula X es hidrógeno.

I.R. 3325, 1725, 1715, 1660(Sh), 1645, 1632(Sh),  
10. 1565, 1515, 1315, 1265, 1240, 1160, 1125, 1065, 1025, 980,  
965, 920, 888 y 810  $\text{cm}^{-1}$ .

$$R_f = 0,57$$

Análisis elemental para  $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$ :

	C	H	S
15. calculado, %	60,54	6,28	4,25
observado, %	60,39	6,24	4,12

$$\lambda_{\text{máx}} 426 \text{ nm } (\epsilon_{1\%}^{1\text{cm}} = 199,6)$$

Se obtuvo el mismo producto (8,1 g) usando etanol como disolvente, a temperatura ambiente durante 20 minutos.

### 20. Ejemplo 8

Se enfriaron a 4°C 10 g de 3-bromo-rifamicina S -- disueltos en 50 ml de metanol y se añadieron 4 g de N-(2-metil-alil)-tiourea. Repitiendo el mismo proceso del Ejemplo 3, se obtuvieron 10 g de producto crudo, de los cuales 3 g se --  
25. purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de benceno-acetona (75:25) como eluyente, obteniéndose así 1 g de producto puro que comprendía el compuesto de fórmula II, en la que X es 2-metil-alilo.

I.R. 3375, 3200, 1725, 1615, 1566, 1515, 1322, 1245,  
30. 1163, 1070, 1025, 980, 955, 920, 890 y 810  $\text{cm}^{-1}$ .

$$R_f = 0,67$$

$$\lambda_{\text{máx}} 430 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 157,2).$$

Ejemplo 9

- Se reaccionaron 10 g de 3-bromo-rifamicina S disueltos en 50 ml de metanol, durante 15 minutos y a 50°C, con 4 g de N-terbutil-tiourea. Repitiendo el proceso del Ejemplo 3, se obtuvieron 11,1 g de producto crudo, de los cuales se purificaron 3 g mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de benceno-acetona (8:2) como eluente, obteniéndose así 1,2 g de producto puro que comprendía el compuesto de fórmula II, en la que X es ter-butilo.

I.R. 3375, 3200, 1720, 1645(Sh), 1610, 1565, 1515, 1315, 1260(Sh), 1240, 1210(Sh), 1160, 1125, 1105, 1065, 1025, 978, 955, 920, 885, 810, 795 y 765  $\text{cm}^{-1}$ .

15.  $R_f = 0,59$

$$\lambda_{\text{máx}} 428 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 170, 3).$$

Ejemplo 10

- Se reaccionaron 10 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol durante 10 minutos, a 50°C, con 4 g de N-isobutil-tiourea. La mezcla de reacción, tratada como en los ejemplos anteriores, dio 10,5 g de residuo crudo, de los cuales se purificaron 3 g mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de benceno-acetona (75:25) como eluente, obteniéndose así 1,7 g de producto puro de fórmula II, en la que X es 2-metil-propilo.

Análisis elemental para  $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>S</u>
Calculado, %	62,28	6,86	5,19	3,96
Observado, %	62,20	7,04	4,87	3,82

30.  $R_f = 0,61$

Ejemplo 11

Se reaccionaron 10 g de 3-bromo-rifamicina S disueltos en 50 ml de metanol, durante 30 minutos y a 320, con 4g de N-etil-tiourea. Repitiendo el proceso del Ejemplo 3, se obtuvieron 9,9 g de residuo, de los cuales 3 g fueron purificados mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de benceno-acetona (75:25) como eluente. - Se obtuvieron así 2,1 g de producto puro de fórmula II, en la que X es etilo.

10. I.R. 3370, 3180, 1720, 1620, 1570, 1515, 1315, -- 1260(Sh), 1244, 1160, 1125, 1105, 1095, 1068, 1025, 980, 965, 920, 886, 809 y 765  $\text{cm}^{-1}$ .

Rf = 0,58

$\lambda_{\text{máx}}$  431 nm ( $E_1^{1\%}$   $\text{cm} = 174,4$ ).

15.

Ejemplo 12

A una solución de 10 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol se añadieron 4 g de N-isopropil-tiourea a 320 y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Repitiendo el proceso de los anteriores ejemplos, se obtuvieron 10,1 g de producto crudo, de los cuales 3 g se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de benceno-acetona (75:25) como eluente, obteniéndose así 1,6 g de producto puro de fórmula II, en la que X es isopropilo.

25. I.R. 3310, 3175, 1720(b), 1615, 1565, 1515, 1312, 1240, 1160, 1130, 1105, 1065, 1025, 978, 950, 920, 885 y -- 806  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis elemental para  $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$ :

30.

-----  
----- .../...

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>S</u>
Calculado, %	61,86	6,71	5,28	4,03
Observado, %	62,25	6,95	4,83	3,85

$$R_f = 0,59$$

5.  $\lambda_{\text{máx}}$  430 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 164,4$ ).

#### Ejemplo 13

Se reaccionó durante 25 minutos a 40°C una solución obtenida por disolución de 10 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol con 4 g de N-propil-tiourea y, procediendo

10. como en los anteriores ejemplos, se obtuvieron 9 g de producto crudo, de los cuales 3 g se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de benceno-acetona (8:2) como eluyente, obteniéndose así 1,9 g de producto puro de fórmula II, en la que X es n-propilo.

15. I.R. 3375(Sh), 3175, 1720, 1620, 1570, 1515, 1315, 1265, 1245, 1165, 1108 (Sh), 1070, 980, 965, 925, 890 y 810  $\text{cm}^{-1}$ .

$$R_f = 0,57$$

20.  $\lambda_{\text{máx}}$  430 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 162,8$ ).

#### Ejemplo 14

Se reaccionó durante 15 minutos a 50°C una solución de 10 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol con 4 g de N-sec-butyl-tiourea. Se repitió el proceso anteriormente descrito, obteniéndose 10,3 g de residuo sólido, de los cuales

25. 3 g se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de benceno-acetona (75:25) como eluyente, obteniéndose así 1,8 g de producto puro de fórmula II, en la que X es 2-butilo.

30. I.R. 3325, 3175, 1720, 1615, 1565, 1515, 1315, 1260(Sh), 1240, 1160, 1125, 1105, 1065, 1025, 975, 955, 920,

886, 808 y 765  $\text{cm}^{-1}$ .

$R_f = 0,57$

$\lambda_{\text{máx}} 430 \text{ nm}$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 159,2$ ).

Ejemplo 15


5. Se reaccionaron 10 g de 3-bromo-rifamicina S disueltos en 50 ml de metanol con 5 g de N-dodecil-tiourea, a 40°C durante 4 horas y luego durante 1 hora a 25°C. Se trató la mezcla de reacción como en el ejemplo anterior para obtener 10,9 g de residuo de producto gomoso, de los cuales se -
10. purificaron 3 g mediante paso por una columna de gel de sílice, usando una mezcla de acetona-benceno (2:8) como eluyente, obteniéndose así 0,8 g de producto puro de fórmula II, en la que X es dodecilo.

I.R. 3360(b), 3175, 1720, 1615, 1565, 1515, 1315, 1240, 1160, 1065, 1025, 980, 950, 920, 885 y 808  $\text{cm}^{-1}$ .

$R_f = 0,66$

$\lambda_{\text{máx}} 418 \text{ nm}$  y  $430 \text{ nm}$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 131,2$ ).

Ejemplo 16

20. Se reaccionaron durante 2 horas a 30°C 10 g de 3-bromo-rifamicina S disueltos en 50 ml de metanol, con 4 g de furfural-tiosemicarbazona. Procediendo como en los anteriores ejemplos, se obtuvo un producto crudo que, cristalizado a partir de benceno, dio de producto puro de fórmula II, en la que X es  $-\text{N}=\text{CH}-$  

25. I.R. 3325, 3200(Sh), 1725, 1640(Sh), 1620, 1550, 1310, 1265, 1235, 1160, 1125, 1065, 1055, 1015, 980, 950, 890, 830, 810 y 765  $\text{cm}^{-1}$ .

$R_f = 0,27$

$\lambda_{\text{máx}} 317 \text{ nm}$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 225,5$ ) y  $390 \text{ nm}$  (213,2).

30.

Ejemplo 17

- Se reaccionó a 22°C una solución de 5 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol, con 2 g de tiosemicarbazona de benzaldehído. Luego se elevó la temperatura a 22°C y se agitó la solución durante 12 horas. Se extractó la mezcla de reacción con 200 ml de cloroformo, se lavó tres veces con 150 ml de agua y se evaporó la capa orgánica hasta su secamiento a presión reducida. Se suspendió el residuo con 100 ml de isopropanol hirviente y se dejó reposar durante 12 horas a 5°C. Se filtró la suspensión y después de otras 24 horas de reposo a 5°C, el filtrado separó un sólido gomoso. Se decantó el líquido y se suspendió el sólido con 200 ml de acetato etílico. La solución de acetato etílico fue lavada cinco veces con 50 ml de fosfato neutralizador a un pH de 7,4, secada sobre sulfato sódico y evaporada hasta su secamiento. Se obtuvo un residuo que tras desmenuzarse con éter isopropílico, dio 3 g de producto de fórmula II, en la que X es -N=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

- I.R. 3375, 3200(Sh), 1725, 1645(Sh), 1620, 1585, 1550, 1310, 1265, 1235, 1165, 1068, 1055, 1020, 1010, 980, 950, 895, 810, 765 y 700 cm<sup>-1</sup>.

$$R_f = 0,30$$

$$\lambda_{\text{máx}} 387 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 248).$$

#### Ejemplo 18

- Tal como se describe en el Ejemplo 15, se reaccionaron 10 g de 3-bromo-rifamicina S con N-butil-tiourea y, procediendo como se describe en aquel ejemplo, se aislaron 1,6 g de producto puro de fórmula II, en la que X es n-butilo.

- I.R. 3375, 3200, 1720, 1620, 1570, 1515, 1315, 1245, 1160, 1125, 1105, 1068, 1025, 980, 950, 915, 890, 810

y  $765 \text{ cm}^{-1}$ .

$R_f = 0,60$

Análisis elemental para  $C_{42}H_{55}N_3O_{11}S$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>S</u>
5. Calculado, %	62,28	6,84	5,19	3,96
Observado, %	62,54	6,91	4,86	3,71
$\lambda_{\text{máx}} 430 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 161,5), 308 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 312,5).$				

Ejemplo 19

- Se reaccionaron durante 1 hora a temperatura ambiente 10 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol, con 4 g de N-bencil-tiourea. Luego se siguió el procedimiento descrito en los anteriores ejemplos, para obtener 7 g de producto crudo que, purificado mediante cromatografía en columna según queda anteriormente explicado, dio 4,5 g de producto puro de fórmula II, en la que X es bencilo.

I.R. 3350, 3175, 1720, 1615, 1570, 1515, 1315, --- 1260(Sh), 1240, 1160, 1125, 1065, 1025, 980, 950, 915, 885, 810, 780 y  $705 \text{ cm}^{-1}$ .

$R_f = 0,66$

20. Análisis elemental para  $C_{45}H_{53}N_3O_{11}S$ :

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>S</u>
Calculado, %	64,04	6,33	4,98	3,80
Observado, %	64,53	6,59	4,74	3,63
$\lambda_{\text{máx}} 430 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 150,3), 308 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 309,7).$				

25. Ejemplo 20

A una solución de 10 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metano se añadieron 4 g de N-fenetil-tiourea a  $40^\circ\text{C}$  con agitación. Después de 40 minutos a  $100^\circ\text{C}$ , se trató la mezcla de reacción como en el Ejemplo 3, obteniéndose 10,6 g de producto crudo que, cromatografiado como queda descrito,

dio 2,2 g de producto puro de fórmula II, en la que X es --  
2-fenil-etilo.

$$R_f = 0,60$$

Análisis elemental para  $C_{46}H_{55}N_3O_{11}S$ :

5.	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>S</u>
Calculado, %	64,39	6,46	4,90	3,74
Observado, %	63,53	6,33	4,20	3,65

#### Ejemplo 21

Se enfriaron a 0°C 10 g de 3-bromo-rifamicina S di  
10. sueltos en 40 ml de metanol, añadiéndose luego una solución  
de 4 g de N-(2-tetrahidro-furilmetilo)-tiourea en 10 ml de  
metanol. Se agitó la solución durante 3 horas a 10°C y, si-  
guiendo el procedimiento anteriormente descrito, se obtuvie-  
ron 9,5 g de producto crudo, de los cuales 3 g se purifica-  
15. ron mediante cromatografía en columna, como queda descrito,  
obteniéndose 1 g de producto de fórmula II, en la que X es  
2-tetrahidrofuril-metilo.

$$R_f = 0,50$$

$$\lambda_{\text{máx}} 430 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 151), 305 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 283).$$

20. I.R. 3400(b), 3200(b), 1730(Sh), 1715, 1650(Sh),  
1620, 1570, 1520, 1315(b), 1260(Sh), 1240, 1160, 1100(Sh),  
1065, 1020, 975, 950, 915, 885 y 805  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Ejemplo 22

A una solución de 10 g de 3-bromo-rifamicina S en  
25. 50 ml de metanol se añadieron 4 g de N-(N,N-dietilamino-etil)-  
tiourea a 10°C. Después de agitar durante 6 horas a 23°C, se  
trató la mezcla de reacción como se describe en los anterio-  
res ejemplos, obteniéndose 7,7 g de producto crudo, purifica-  
do mediante cromatografía en columna como queda descrito, ob-  
30. teniéndose así un residuo que, cristalizado a partir de ben-

ceno, dio 1,03 g de producto de fórmula II, en la que X es N,N-dietilaminoetilo.

$$R_f = 0,50$$

$$\lambda_{\text{máx}} \text{ 425 nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 180), \text{ 303 nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 316).$$

5.

Ejemplo 23

Se reaccionaron 4 g de N-(1,2,4-triazol-2-il)-tiourea con 10 g de 3-bromo-rifamicina S en 10 ml de metanol, a 20°C durante 24 horas, procediéndose luego como anteriormente se describe y obteniéndose 7,9 g de producto crudo, que fue purificado mediante cromatografía en columna como en los ejemplos anteriores, obteniéndose así 1,05 g de producto de fórmula II, en la que X es 1,2,4-triazol-3-ilo.

$$R_f = 0,52$$

$$\lambda_{\text{máx}} \text{ 426 nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 185), \text{ 304 nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 308).$$

15.

I.R. 3450(b), 1720, 1650, 1570, 1530, 1315, 1265, 1240, 1230(Sh), 1160, 1100, 1060, 1020, 980, 950, 915, 885 y 805  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 24

Se disolvieron 10 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol, se enfrió la solución a 0°C y se cargaron 5 g de N-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)-tiourea, dejándose elevar luego la temperatura al valor ambiente y agitándose durante 5 horas. Se trató la mezcla de reacción como anteriormente se describe, obteniéndose 6,7 g de producto, que purificado mediante cromatografía en columna dio 0,9 g de producto de fórmula II, en la que X es 1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilo.

$$R_f = 0,72$$

Ejemplo 25

30. Se reaccionaron 4 g de N-furfuril-tiourea con 10 g

de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol a 30°C durante 5 horas y, procediendo como anteriormente se describe, se obtuvieron 10,3 g de producto crudo, que cristalizado dos veces a partir de benceno, dio 3,9 g de producto de fórmula II, en la que X es furfurilo.

$$R_f = 0,58.$$

#### Ejemplo 26

Se reaccionaron 10 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol con 4 g de N-ciclohexilmetil-tiourea, a 150°C durante 70 minutos. Se aisló el producto como anteriormente se describe, obteniéndose 12,4 g de producto crudo que, purificado mediante cromatografía, dio 3,3 g de producto de fórmula II, en la que X es ciclohexilmetilo.

$$R_f = 0,62$$

15.  $\lambda_{\text{máx}}$  427 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 154$ ), 307 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 334$ ).  
I.R. 3375(b), 3175(b), 1735(Sh), 1720, 1650(Sh), 1620, 1568, 1520, 1315(b), 1285(Sh), 1260(Sh), 1240, 1158, 1065, 1020, 975, 945, 915, 885 y 805  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Ejemplo 27

20. Se reaccionaron 5 g de 3-bromo-rifamicina S, disueltos en 50 ml de metanol, con 2 g de N-ciclopropil-tiourea, a 40°C durante 70 minutos. El producto crudo fue aislado como queda anteriormente descrito y cristalizó a partir de benceno, para dar 1,8 g de producto de fórmula II, en la que X es ciclopropilo.

$$R_f = 0,57$$

30.  $\lambda_{\text{máx}}$  428 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 183$ ), 307 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 346$ ).  
I.R. 3325(b), 3150(b), 1730, 1715, 1650(Sh), 1610, 1575, 1565, 1520, 1315(b), 1255(Sh), 1238, 1155, 1100, 1065, 1025, 973, 945, 910, 870 y 805  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 28

A una solución de 50 g de 3-bromo-rifamicina S en 250 ml de metanol se le añadió, a 10°C, una solución de 20 g de N-(2-dimetoxi-etil)-tiourea en 100 ml de metanol. Se agitó 5. la solución a 13°C durante 40 minutos, se diluyó con 500 ml de diclorometano, se lavó repetidamente con agua, se secó — luego sobre sulfato sódico, se concentró en vacío a 150 ml — aproximadamente, se diluyó con 300 ml de benceno y se separó diclorometano en vacío, cristalizaron así 32 g de producto de 10. fórmula II, en la que X es 2-dimetoxi-etilo.

$$R_f = 0,61$$

$$\lambda_{\text{máx}} 430 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 152), 307 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 301).$$

I.R. 3450, 3300, 3200, 1745, 1635, 1605, 1550, 1515, 1315, 1245, 1223(Sh), 1160, 1125, 1080, 1045, 1020, 990, 975, 15. 955, 940, 905, 885, 855 y 805  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 29

Se reaccionaron 5 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol con 2 g de N-(2-metoxi-bencil)-tiourea a 0°C du 20. rante 2 horas. Tal como se describe en el Ejemplo 3, se aisló un producto crudo que, purificado mediante cromatografía en columna, dio 1,4 g de producto de fórmula II, en la que X es 2-metoxi-bencilo.

$$R_f = 0,60$$

$$\lambda_{\text{máx}} 427 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 147), 302 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 286).$$

25. I.R. 3350(b), 3200, 1738(Sh), 1722, 1650(Sh), 1620, 1570, 1520, 1500, 1320(b), 1250, 1165, 1125, 1066, 1030, 975, 950, 915, 886 y 810  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 30

30. Se añadieron 5 g de 3-bromo-rifamicina S disueltos en 30 ml de metanol a una solución de 3 g de N-(1-hidroxime-

til-1-metil-etil)-tiourea en 30 ml de metanol, a 10°C durante 2 horas. Se aisló un producto crudo que, tras su cromatografiado, dio 0,41 g de producto de fórmula II, en la que X es 1-hidroximetil-1-metil-etilo.

5.

$$R_f = 0,53$$

$$\lambda_{\text{máx}} 425 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 125), 307 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 339)$$

I.R. 3400, 3100(b), 1720, 1650, 1595(Sh), 1565, 1525, 1315, 1265, 1240, 1225, 1160, 1100, 1060, 1020, 975, 955, 945, 915, 885 y 805  $\text{cm}^{-1}$ .

10.

Ejemplo 31

Se reaccionaron 4 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol con 1,5 g de N-(2-tienil-metil)-tiourea, a 14°C durante 2 horas. Se aisló un producto crudo que, después de cromatografiarse en gel de sílice, dio 0,86 g de producto de fórmula II, en la que X es 2-tienil-metilo.

15.

$$R_f = 0,60$$

$$\lambda_{\text{máx}} 431 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 138), 307 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 278)$$

I.R. 3350(b), 3200(b), 1740, 1725, 1655(Sh), 1620, 1574, 1525, 1315(b), 1260(Sh), 1240, 1160, 1064, 1020, 975, 950, 915, 883 y 805  $\text{cm}^{-1}$ .

20.

Ejemplo 32

Se disolvieron 5 g de 3-bromo-rifamicina S en 50 ml de metanol y se les añadieron 2 g de N-(3-metoxi-propil)-tiourea, a 0°C durante 2 horas. Se aisló un producto crudo que fue purificado mediante cromatografía en columna, eluyendo con benceno y un gradiente de acetona de 85:15 a 70:30. Se obtuvieron 2 g de producto de fórmula II, en la que X es 3-metoxi-propilo.

25.

$$R_f = 0,62$$

30.

$$\lambda_{\text{máx}} 430 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 159), 307 \text{ nm } (E_{1\text{cm}}^{1\%} = 321).$$

I.R. 3350(b), 3175(b), 1740(Sh), 1725, 1655(Sh),  
1620, 1575, 1520, 1315(b), 1260(Sh), 1240, 1158, 1122, 1063,  
1020, 975, 950, 915, 883 y 805  $\text{cm}^{-1}$ .

N O T A

5. La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "METODO DE PRODUCCION DE COMPUESTOS DE RIFAMPICINA", con Prioridad de la solicitud de Patente en Italia nº 2962 A/76 de fecha 18 de Octubre 1.976, según las características esenciales de las siguientes:
10. \_\_\_\_\_

15.

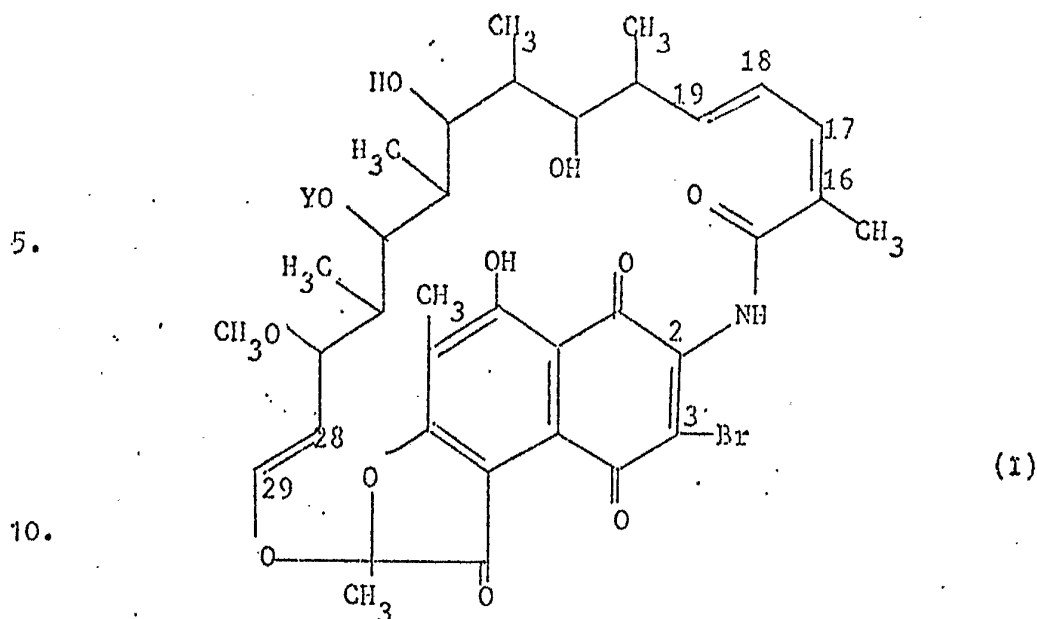
20.

25.

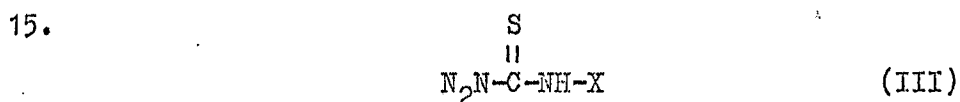
30. \_\_\_\_\_

.../...





se disuelve en un disolvente seleccionado entre el grupo --  
que comprende metanol, etanol y tetrahidrofurano, reaccionán-  
dose luego con un compuesto de fórmula:



en la que X es como queda definido en relación con el com-  
puesto de fórmula (II), a una temperatura del orden de -5 a  
+40°C, durante un tiempo de 5 minutos a 25 horas.

20. 2ª.- "METODO DE PRODUCCION DE COMPUESTOS DE RIFAMI-  
CINA".

Según queda sustancialmente descrito en la presen-

.../...

6

te memoria que consta de veintitres hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 SET. 1977

ARCHIFAR INDUSTRIE CHIMICHE DEL TRENTI  
NO S.p.A.

5.

P.P.

FRANCESCO GARCIA CABRERIZO  
P.P.

Firma: M.ª Dolores Jaquero