

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(18) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(19)	477998	
(20)	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
9295/78	9 Marzo 1.978	GRAN BRETAÑA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07H / A61K	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCESO PARA PRODUCIR 3-AMINO-RIFAMICINAS S Y SV".		
(71) SOLICITANTE (S)		
La Sociedad anónima italiana: ARCHIFAR Laboratori Chimico Farmacologici S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Corso Verona, 165 38068 ROVERETO (TRENTO), Italia.		
(72) INVENTOR (ES)		
1.- Vittorio ROSSETTI. 2.- Leonardo MARSILI. 3.- Carmine PASQUALUCCI, todos de nacionalidad italiana.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. Francisco GARCIA CABRERIZO.		S/Ref.: PP 1817 N/Ref.: 35.117/AV.

EXTRACTO DE LA DESCRIPCION

Método de preparación de 3-amino-rifamicinas S y SV que tienen actividad antibiótica. De acuerdo con tal método se hace reaccionar una 3-bromo-rifamicina S con nitrito sódico para dar la 3-nitro-rifamicina S que es reducida con polvo de zinc para dar la 3-amino-rifamicina SV a partir de la cual se puede obtener la 3-amino-rifamicina S por tratamiento con un agente oxidante.

- - - - -

10. La presente invención se refiere a un proceso para la producción de 3-amino-rifamicinas S y SV.

Las 3-amino-rifamicinas S y SV son compuestos bien conocidos dotados de altas actividades antibióticas y son descritos en la patente alemana nº 1.670.377, en la solicitud de patente alemana DOS 1.670.479 y en Helvetica Chimica Acta, 56, 2368 (1973); las mismas son obtenidas por reacción de la rifamicina S con amoníaco, pero los rendimientos son muy bajos, menos del 1%.

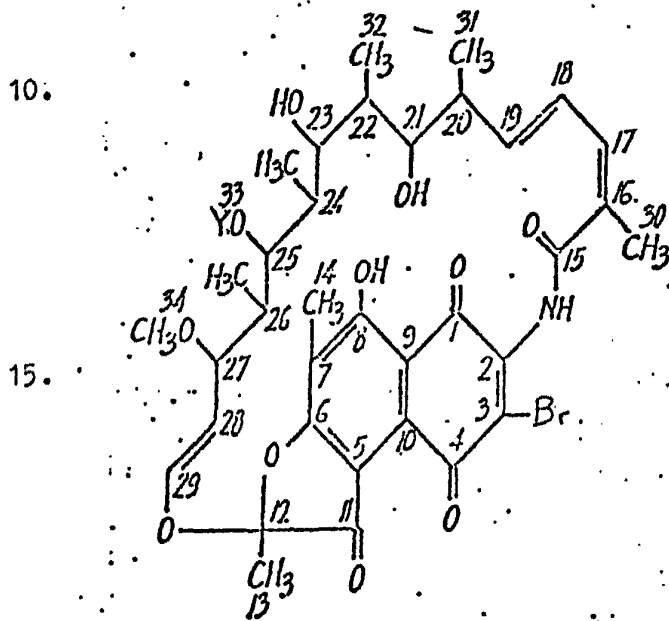
20. Se ha descubierto también que las 3-amino-rifamicinas S y SV son materiales de partida para la producción de valiosos derivados de la rifamicina provistos de propiedades antibióticas muy elevadas, según se describe en la patente estadounidense nº 4.017.481 y en las patentes belgas núms. 842.036, 842.883, 848.185 y 848.186.

25. La patente estadounidense nº 4.007.169 describe un método de acuerdo con el cual es posible producir 3-amino-rifamicinas S y SV con rendimientos industriales muy altos: no obstante, tal método presenta la desventaja de necesitar el uso de azida de sodio como reactivo que, como es bien sabido, es una sustancia altamente tóxica y puede ocasionar la forma

30.

ción de sales detonantes por reacción con metales tales como el cobre, hierro, plomo y otros.

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto ahora que se pueden producir 3-amino-rifamicinas S y SV con rendimientos superiores a los conseguidos por la técnica antes mencionada por reacción de una 3-bromo-rifamicina S de fórmula :



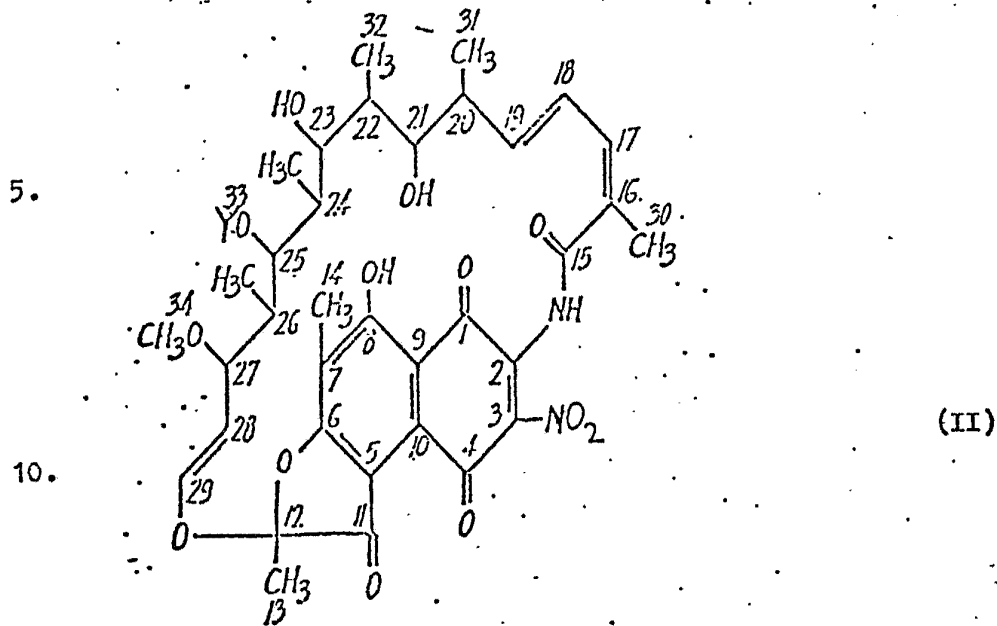
20.

en la que Y es -H o -COCH₃, con nitrito sódico en N,N-dimetilformamida para dar 3-nitro-rifamicinas S de fórmula:

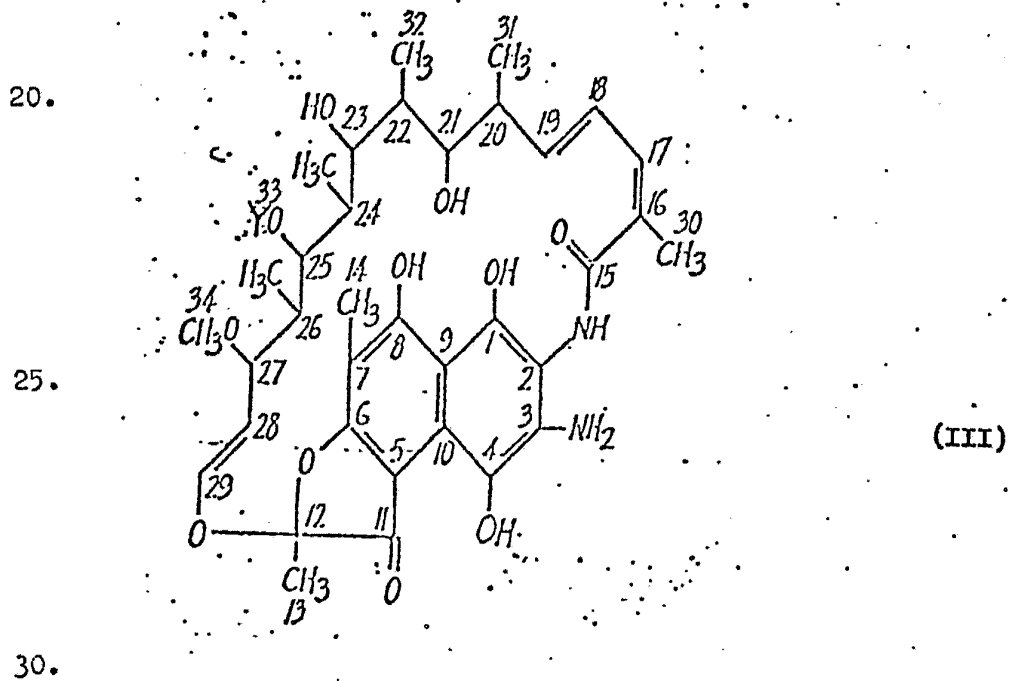
25.

30.

.../...



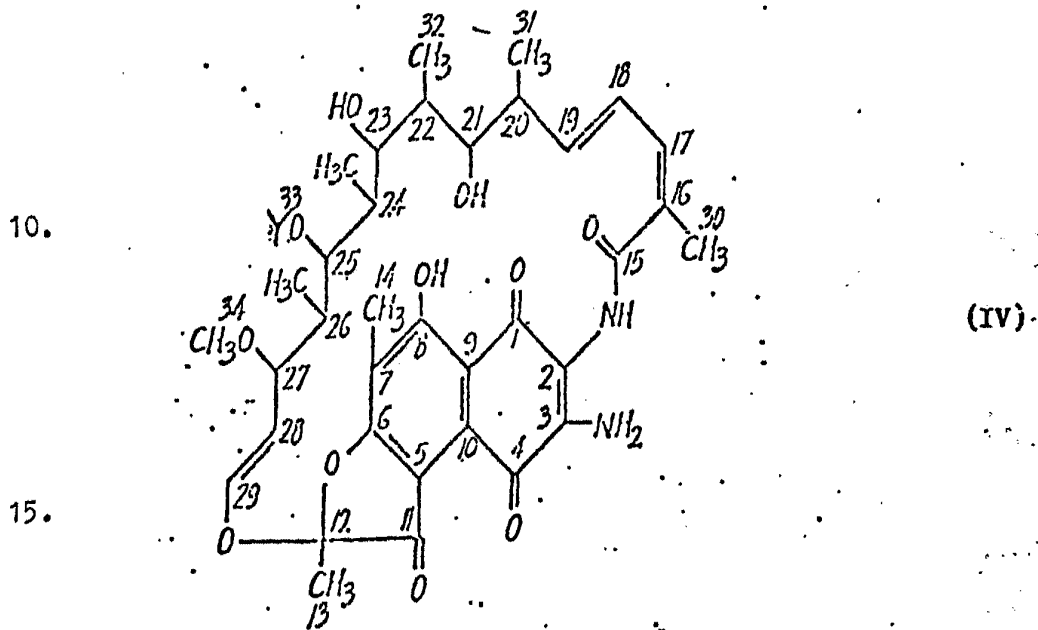
en la que Y es tal como se ha definido anteriormente, y reduciendo finalmente el grupo nitro con un agente reductor consistente en polvo de zinc para dar la 3-amino-rifamicina SV de fórmula:



4.

que, por transformación in situ de la forma hidroquinona en quinona por medio de un agente oxidante seleccionado del grupo consistente en dióxido de manganeso, ferrocianuro potásico acuoso y persulfato de magnesio acuoso, da la 3-amino-

5. rifamicina S de fórmula:

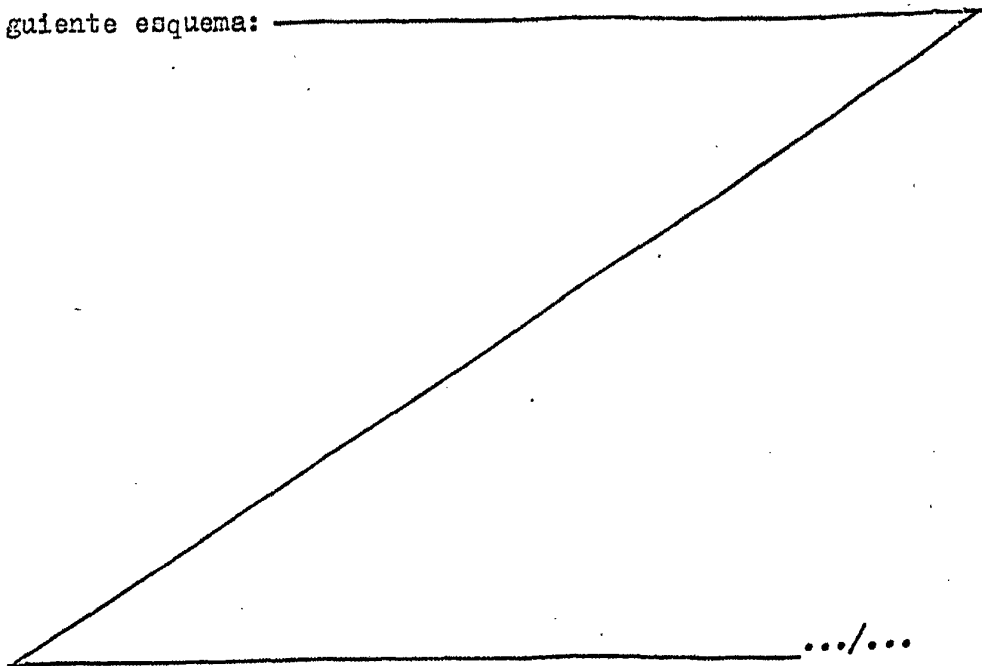


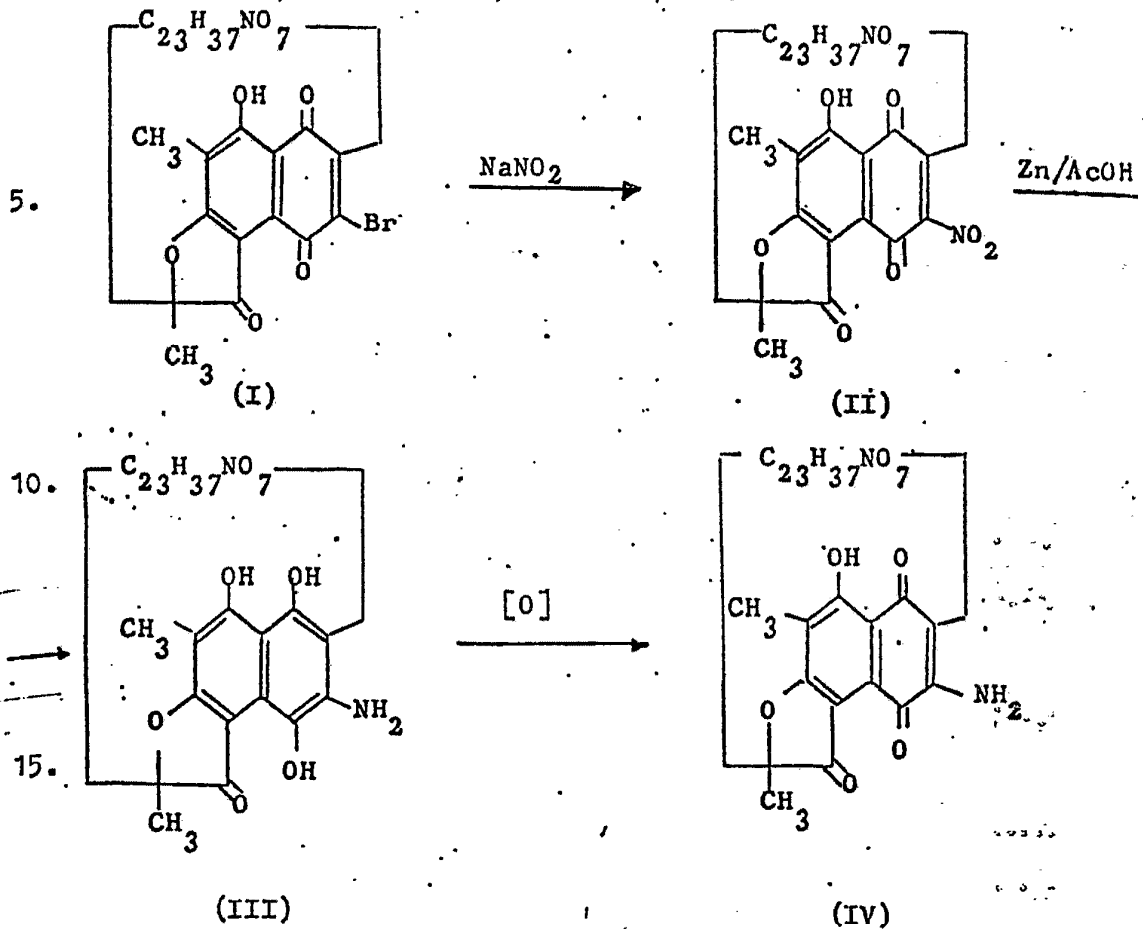
La vía de la reacción está representada por el siguiente esquema:

20.

25.

30.





20. El compuesto de partida, la 3-bromo-rifamicina S de fórmula (I), es en sí bien conocido y ha sido descrito en la solicitud de patente alemana DOS 2.548.128. Con el fin de poder comprender más claramente los rasgos característicos de la presente invención, se va a describir ahora el proceso -- simplemente a título de ejemplo no limitativo.

25.

EJEMPLO 1

30. Se disuelven 540 gr. de 3-bromo-rifamicina S en -- 1500 ml de N,N-dimetil formamida a 20°C. Se borbotea un vapor de N_2 a través de la solución durante 20 minutos, añadiendo después por porciones 60 gr. de nitrito sódico permitiendo que se eleve la temperatura a 39°C mientras se agita

- bajo atmósfera de nitrógeno. Se mantiene la temperatura a 40°C con un baño de agua durante 30 minutos y luego se enfría a 20°C; se añaden 10 gr. de urea y 70 ml. de ácido acético son agregados gota a gota. Se interrumpe el vapor de N₂ y se añaden por porciones 130 gr. de polvo de zinc con agitación vigorosa y enfriamiento con un baño de hielo para mantener la temperatura por debajo de los 60°C. La mezcla de reacción es agitada permitiendo que descienda la temperatura a la temperatura ambiente, y se continúa la agitación durante 5 horas. La mezcla de reacción es filtrada y la solución es diluida con 3.000 ml. de diclorometano y lavada con agua varias veces. La solución de diclorometano es tratada con dióxido de manganeso con el fin de oxidar la 3-amino-rifamicina SV en 3-amino-rifamicina S. Después de la filtración y evaporación hasta la sequedad, la materia prima así obtenida es cristalizada a partir de 600 ml. de 2-metoxietanol para dar 440 gr. de 3-amino-rifamicina S pura TIC en cristales negros.

- U.V.; I.R. y FMR idénticos a una muestra auténtica preparada de acuerdo con W.Kump, H.Bickel, Helv.Chem.Acta, 56 (7), 2348 (1973).

EJEMPLO 2

- Se suspenden 10 gr. de 3-nitro-rifamicina S en 60 ml. de diclorometano, se añaden 5 ml. de ácido acético y, mientras se agita, se añaden por porciones 1,7 gr. de polvo de zinc a una cadencia apropiada para mantener la mezcla de reacción en reflujo suave; al final de la adición se calienta la mezcla de reacción en reflujo suave durante una hora, después de lo cual es enfriada y filtrada. La solución de diclorometano es tratada con dióxido de manganeso con el fin de

oxidar la 3-amino-rifamicina SV en 3-amino-rifamicina S, siendo filtrada, evaporada hasta la sequedad y el residuo negro así obtenido es cristalizado por 2-metoxi-etanol para dar -- 8,65 gr. de 3-amino-rifamicina S pura.

5.

N O T A

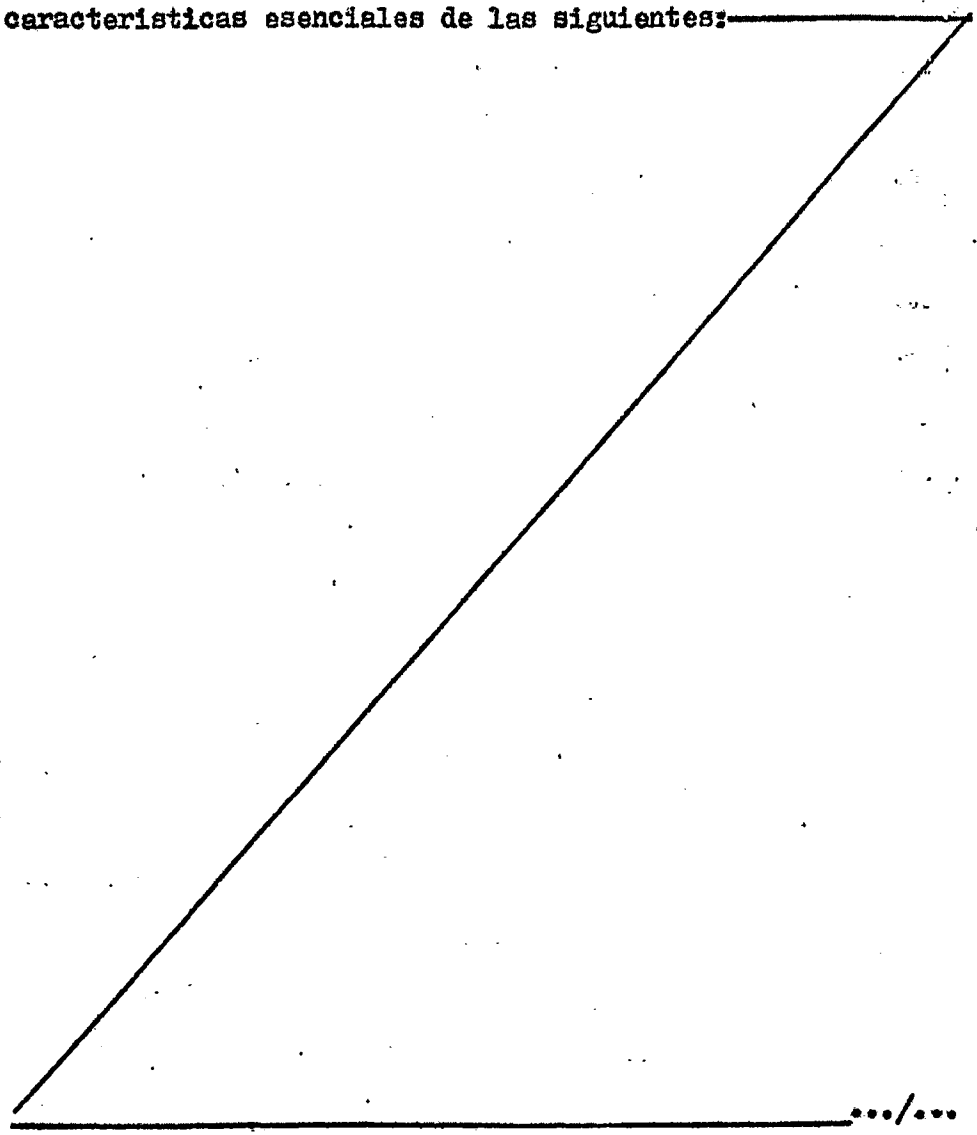
La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCESO PARA PRODUCIR 3-AMINO-RIFAMICINAS S Y SV", con Prioridad de la solicitud de Patente en Gran Bretaña nº 9295/78 de fecha 9 de Marzo de 1.978, según las características esenciales de las siguientes:

15.

20.

25.

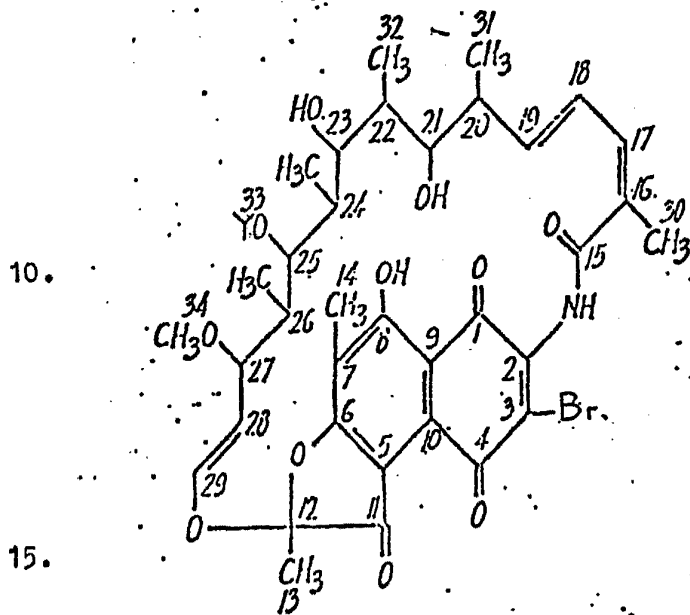
30.



REIVINDICACIONES

1a.- Proceso para producir 3-amino-rifamicinas S y SV que comprende la reacción de una 3-bromo-rifamicina S de fórmula:

5.

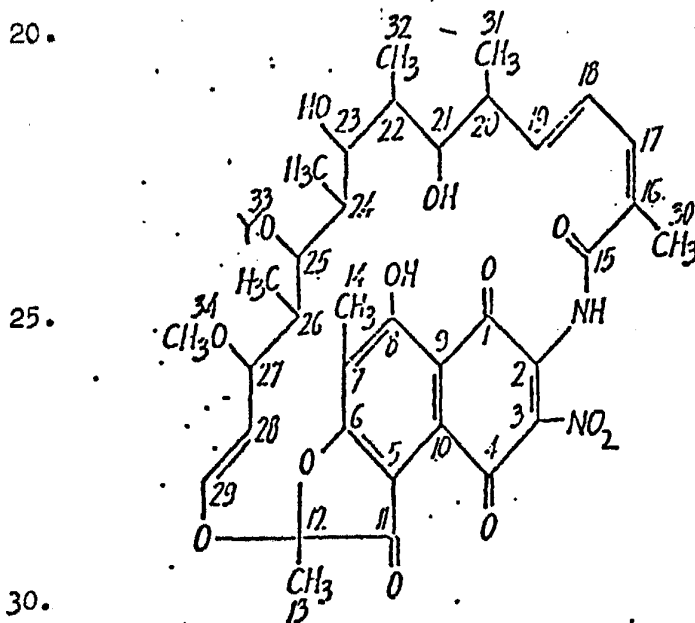


(I)

en la que Y es -H o -COCH₃

con nitrito sódico en N,N-dimetil-formamida para dar las 3-nitro-rifamicinas S de fórmula:

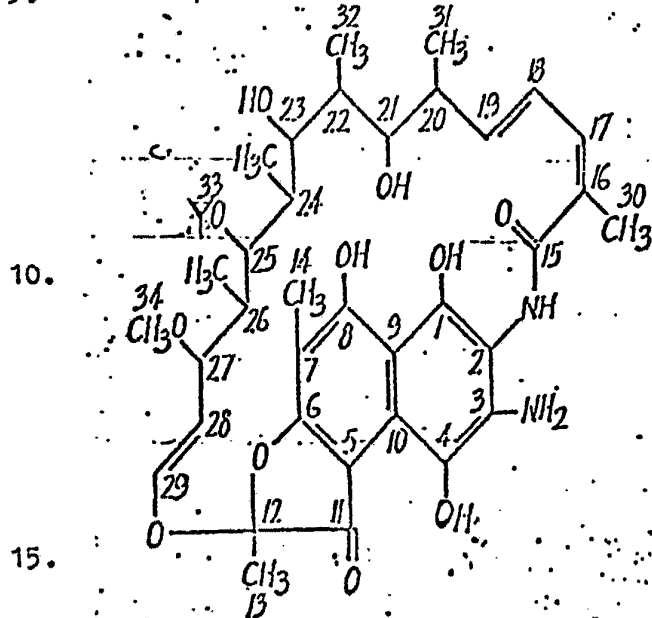
20.



(II)

en la que Y es como se ha definido anteriormente, y reduciendo finalmente el grupo nitro con un agente reductor consistente en polvo de zinc para dar la 3-amino-rifamicina SV de fórmula:

5.



10.

(III)

15.

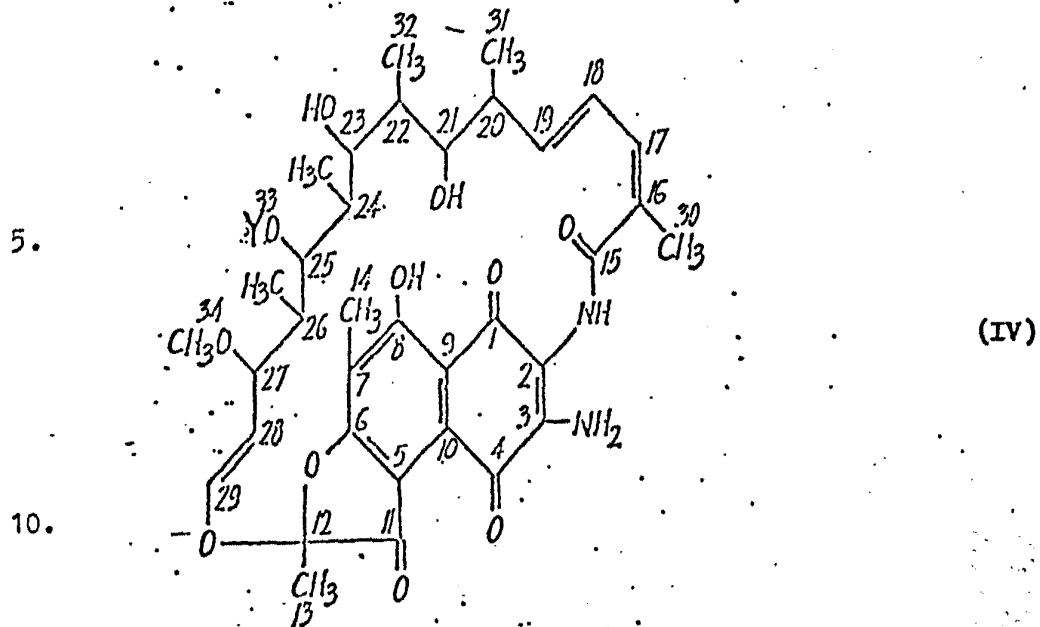
que, por transformación in situ de la forma hidroquinona en quinona mediante un agente oxidante seleccionado del grupo -

20. consistente en dióxido de manganeso, ferrocianuro potásico - acuoso y persulfato de magnesio acuoso, da la 3-amino-rifamicina S de fórmula: _____

25.

30.

.../...



28.- "PROCESO PARA PRODUCIR 3-AMINO-RIFAMICINAS S Y SV".

15. Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 FEB. 1979

ARCHIFAR Laboratori Chimico Farmacologici S.p.A.

20. P.P. FRANCISCO GARCIA CABRERO
P.P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera