



CONFEDERAZIONE SVIZZERA  
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 498/08

**Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein**  
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein



**FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

629 496

21 Numero della domanda: 9528/77

22 Data di deposito: 03.08.1977

30 Priorità: 30.09.1976 IT 5209/76

24 Brevetto rilasciato il: 30.04.1982

45 Fascicolo del  
brevetto pubblicato il: 30.04.1982

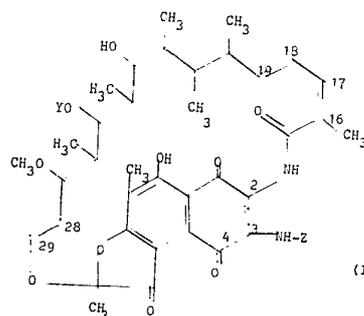
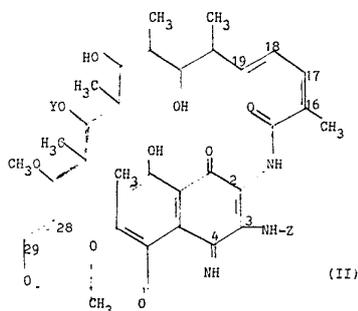
73 Titolare/Titolari:  
Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Milano (IT)

72 Inventore/Inventori:  
Vittorio Rossetti, Milano (IT)  
Leonardo Marsili, Milano (IT)  
Carmine Pasqualucci, Milano (IT)

74 Mandatario:  
Scheidegger, Zwicky & Co., Zürich

**54 Procedimento per la preparazione di composti di rifamicina.**

57 Viene descritto un procedimento per la preparazione di nuovi derivati della rifamicina aventi formula:



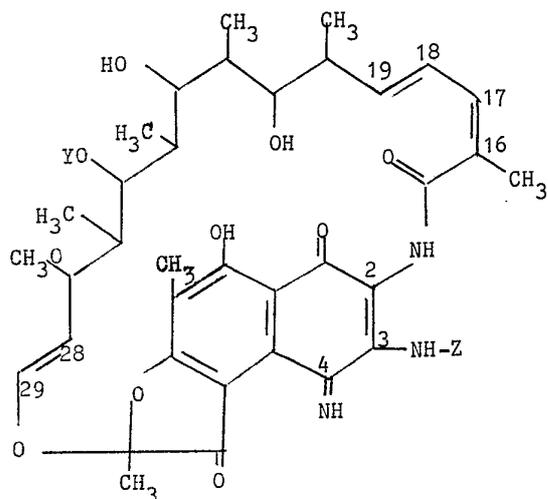
dove Y e Z hanno i significati sopra indicati per il composto di formula (II) e presentano attività antibatterica.

dove Z = C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alchile; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalchile; fenile; fenile sostituito con almeno un radicale scelto dal gruppo costituito da alogeno, metile, ossidrile; Y = -COCH<sub>3</sub>.

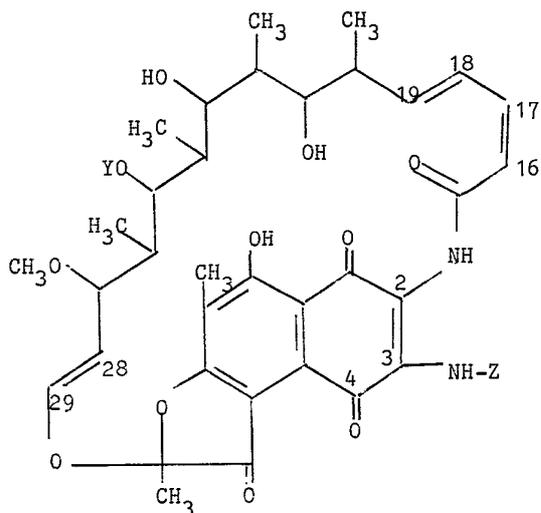
Detti composti vengono preparati per azione dell'ammoniaca gassosa su composti di formula

## RIVENDICAZIONE

Procedimento per la preparazione di composti di rifamicina aventi formula:

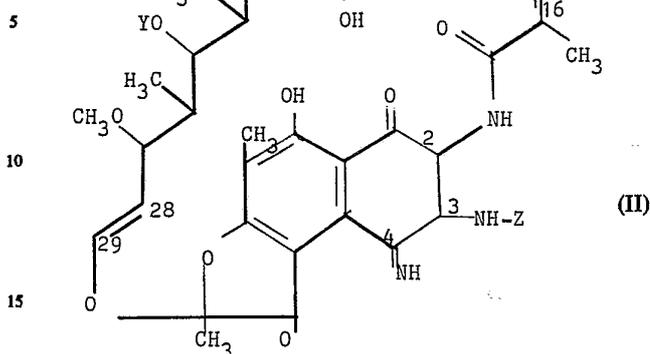


in cui: Z è un alchile con da 1 a 4 atomi di C; cicloalchile con da 3 a 6 atomi di C; fenile; fenile sostituito con almeno un radicale scelto dal gruppo costituito da alogeno, metile e idrossile; Y = -COCH<sub>3</sub>; caratterizzato dal fatto che un composto di formula:

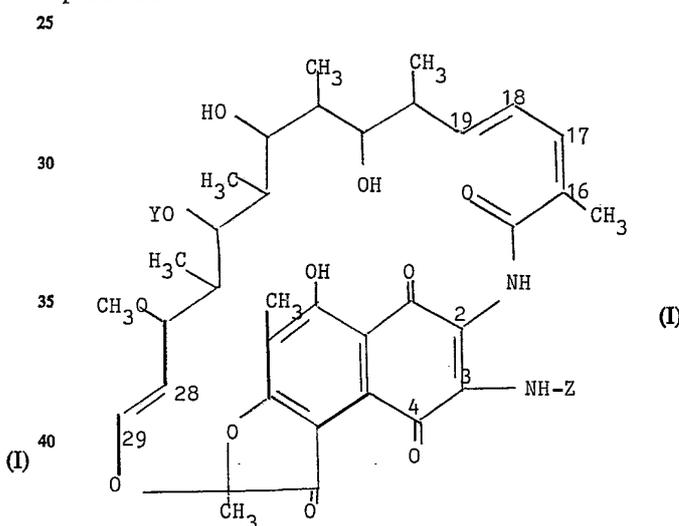


in cui Y e Z sono quali sopra definiti, disciolto in un solvente scelto dal gruppo costituito da tetraidrofurano e 1,4-diossano, viene fatto reagire con ammoniaca gassosa ad una temperatura compresa tra -10°C e +35°C e per un tempo compreso tra 1 ora e 40 ore.

La presente invenzione ha per oggetto un procedimento per la preparazione di composti di rifamicina aventi formula:



in cui: Z è un alchile con da 1 a 4 atomi di C; cicloalchile con da 3 a 6 atomi di C; fenile; fenile sostituito con almeno un radicale scelto dal gruppo costituito da alogeno, metile e idrossile; Y = -COCH<sub>3</sub>; caratterizzato dal fatto che un composto di formula:



in cui Y e Z sono quali sopra definiti per il composto di formula (II), disciolto in un solvente scelto dal gruppo costituito da tetraidrofurano e 1,4-diossano, viene fatto reagire con ammoniaca gassosa ad una temperatura compresa tra -10°C e +35°C e per un tempo compreso tra 1 ora e 40 ore. I composti di formula II ottenuti a mezzo di questo procedimento, sono di colore rosso viola e mostrano elevata attività antibatterica.

Le cromatografie su strato sottile sono eseguite su lastra Merck F<sub>254</sub> 5 × 10 cm usando come eluente la miscela cloroformio:etile acetato:metanolo (10:2:0,5).

## Esempio 1

Si sciolgono 13,3 g di 3-ciclopropilamino-rifamicina S in 130 ml di tetraidrofurano; la soluzione viene raffreddata a +10°C e si insuffla ammoniaca anidra per 4 ore. Si allontana l'eccesso di ammoniaca sotto vuoto a +10°C, e la miscela di reazione si diluisce con 300 ml di cloroformio, si versa in acqua mantenendo il pH a 7 con acido citrico; si decanta, la fase organica si secca su sodio solfato e si concentra a pressione ridotta a piccolo volume: cristallizza così la 3-ciclopropilamino-4-desosso-4-imino-rifamicina S in cristalli rossi; resa 7,1 g.

Rf = 0,47.

I. R. 3450, 3275-3175, 1740, 1705, 1640, 1610, 1590 (Sp), 1560, 1520, 1420, 1320, 1295, 1250, 1210, 1175, 1140, 1120, 1080, 965, 945, 895, 835 e 810  $\text{cm}^{-1}$ .

P. F. 140-145°C (dec.).

$\lambda_{\text{max}}$  (metanolo) 490 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 29,6$ ), 320 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 159$ ), 264 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 382$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR in  $\text{C}_6\text{D}_6$  mostra un picco a 158,1 p.p.m. (usando TMS come riferimento interno attribuito a C-4).

Analisi elementare per  $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{11}$ : calcolato % C 64,07, H 6,86, N 5,60; trovato % C 64,42, H 6,57 N 5,55.

#### Esempio 2

5 g di 3-ortoluidino-rifamicina S vengono sciolti in 50 ml di tetraidrofurano; la soluzione viene raffreddata a 0°C e si insuffla ammoniacca gassosa per 10'; si lascia la miscela di reazione a riposo a 0°C per 2 ore, si allontana l'eccesso di ammoniacca sotto vuoto e si concentra a piccolo volume, per aggiunta di cicloesano precipita il prodotto grezzo che viene purificato cromatografandolo su colonna riempita con 250 g di gel di silice ed eluendo con benzene e un gradiente di metanolo da 0,5% a 2,5%; l'eluato contenente il prodotto puro si concentra a secco a pressione ridotta e si cristallizza da benzene. Si ottengono 1,75 g di 3-ortoluidino-4-desosso-4-imino-rifamicina S in cristalli rossi.

Rf = 0,55.

I. R. 3350 (L), 1720, 1655, 1610, 1580 (Sp), 1525, 1310, 1265, 1220, 1170, 1130, 1080, 980, 950 e 820  $\text{cm}^{-1}$ .

Analisi elementare: per  $\text{C}_{44}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_{11}$  calc. % C 66,07, H 6,68, N 5,25; trov. % C 66,59, H 6,58, N 5,08.

$\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 524 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 65,8$ ), 327 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 387$ ), 244 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 313$ ).

#### Esempio 3

5 g di 3-p cloro anilino-rifamicina S vengono sciolti in 50 ml di tetraidrofurano, si raffredda la soluzione a +3°C e si insuffla ammoniacca anidra per 5', si lascia risalire a temperatura ambiente e dopo 12 ore si insuffla ammoniacca anidra per 2'; si lascia 2 ore a riposo e si allontana l'eccesso di ammoniacca sotto vuoto, si diluisce con 200 ml di diclorometano e si lava ripetutamente con una soluzione acquosa al 5% di acido citrico. Dopo essiccamento e svaporamento a secco a pressione ridotta, il residuo grezzo si purifica per cromatografia su colonna come descritto nell'esempio 2 ot-

tenendo 1,8 g di 3-p cloro anilino-4-desosso-4-imino-rifamicina S in cristalli rossi.

Rf = 0,68.

#### Esempio 4

6 g di 3-propilamino-rifamicina S vengono sciolti in 60 ml di tetraidrofurano e si raffreddano a 0°C; si insuffla quindi ammoniacca anidra per 8 ore. Dopo una notte a riposo a +5°C si allontana l'eccesso di ammoniacca sotto vuoto, si diluisce con 200 ml di diclorometano e si lava la soluzione con soluzione acquosa al 5% di acido citrico; la fase organica decantata e separata si secca su sodio solfato e si evapora a secchezza a pressione ridotta. Il residuo si cromatografa su colonna come descritto nell'esempio 2; si ottengono così 1,5 g di 3-propilamino-4-desosso-4-imino rifamicina S in cristalli rossi.

Rf = 0,48.

#### Esempio 5

Una soluzione di 3 g di 3-dicloesilamino-rifamicina S sciolti in 50 ml di tetraidrofurano viene sottoposta ad un flusso lento ma continuo di ammoniacca gassosa a +5°C per 4 giorni. Si elimina l'eccesso di ammoniacca sotto vuoto, si evapora a secco il solvente a pressione ridotta: si ottiene un residuo che cromatografato su colonna come descritto nell'esempio 2 dà 0,8 g di 3-ciclo esilamino-4-desosso-4-imino-rifamicina S in cristalli rossi.

Rf = 0,50.

#### Esempio 6

Una soluzione di 5 g di 3-anilino-rifamicina S sciolti in 50 ml di tetraidrofurano viene sottoposta ad una corrente di ammoniacca anidra a 0°C per 10'. Si lascia la miscela di reazione a riposo a temperatura ambiente per 2 ore. Si allontana l'eccesso di ammoniacca sotto vuoto, si diluisce con 200 ml di cloroformio e si lava con soluzione acquosa al 5% di acido citrico; la fase organica, seccata su sodio solfato, si evapora a secco a pressione ridotta. Il prodotto grezzo così ottenuto si purifica cromatografandolo su colonna come descritto dall'esempio 2. Si ottengono così 1,3 g di 3-anilino-4-desosso-4-imino-rifamicina S in cristalli rossi.

Rf = 0,65.

I. R. 3370, 3120, 1720, 1650 (L), 1615, 1525, 1410, 1305, 1260, 1215, 1182, 1170, 1145, 1130, 1080, 980, 950, 928, 870 e 825  $\text{cm}^{-1}$ .