

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
186 160

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.4:
C 07 D 498/08

(22) A bejelentés napja: 82. 11. 16. (21) 3673/82
A bejelentés elsőbbsége:
(33) GB
(32) 81. 11. 17.
(31) 8134549

(41) (42) Közzététel napja: 83. 10. 28.
(45) A leírás megjelent: 88. 11.30.

Feltalálók: (72)

FRANCESCHI Giovanni, vegyész, MARSILI Leonardo, vegyész,
SANFILIPPO Aurora, biológus, VIOGLIO Sergio, vegyész, Milánó,
IT

Szabadalmas: (73)

Farmitalia Carlo Erba S. p. A., Milánó, IT

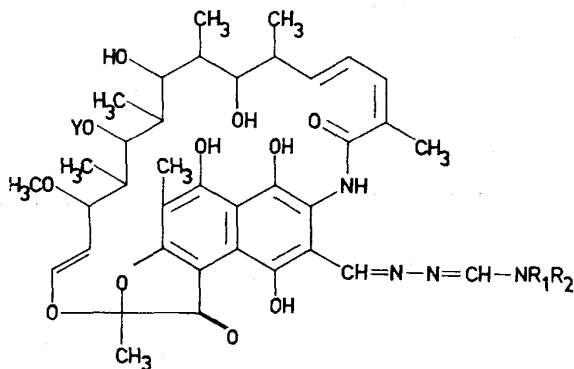
(54) ELJÁRÁS AZINO-RIFAMICIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

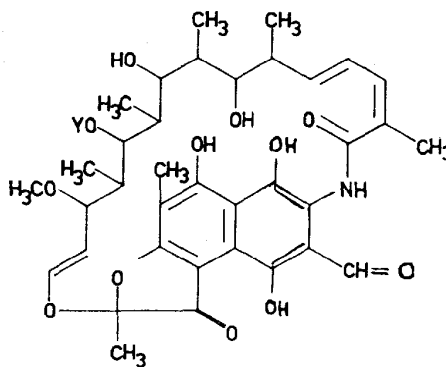
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új, antibakteriális hatású azino-rifamicin-származékok — ahol

Y jelentése acetylsoport,
R₁ jelentése egyenes vagy elágazó lánccú, 1—6 szénatomos alkilsoport,
R₂ jelentése egyenes vagy elágazó lánccú, 1—6 szénatomos alkilsoport, 3—7 szénatomos cikloalkil-csoport, fenilsoport vagy benzilsoport, vagy

R₁ és R₂ a szomszédos nitrogénatommal morfolino-, piperidino-, hexahidroazepino- vagy pirrolidinocsoportot alkot — és a hatóanyagként ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.



(I)



(II)

A találmány tárgya eljárás új azino-rifamicin-származékok, és hatóanyagként ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új rifamicin-származékok előállítására, ahol

- Y jelentése acetilcsoport,
 R₁ jelentése 1—6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,
 R₂ jelentése 1—6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 3—7 szénatomos cikloalkilcsoport, benzilcsoport vagy fenilcsoport, vagy
 R₁ és R₂ a szomszédos nitrogénatommal morfolino-, piperidino-, hexahidroazepino- vagy pirrolidinocsoportot alkot.

A találmány szerinti eljárással előállított rifamicin-vegyületek kiváló antibakteriális hatásúak a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokkal és a Mycobacterium tuberculosis-szal szemben. Az (I) általános képletű vegyületek a narancssárgától a vörös színűig terjedő színű szilárd anyagok. A legtöbb szerves oldószerben, így klórozott oldószerekben, alkoholokban, észterekben és aromás szénhidrogénekben általában oldhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy 3-formil-rifamicin SV-t hidrazinhidráttal a (III) képletű — ahol Y jelentése acetilcsoport — 3-hidrazonometil-rifamicin SV-vé alakítunk, és ezt tercier-amin és protonmentes oldószer jelenlétében egy (IV) általános képletű — ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti — klór-formiminium-kloridtal reagáltatjuk.

A (III) képletű vegyületeket a 3342810 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás ismerteti.

A (IV) általános képletű vegyületeket az 1293590 számú brit szabadalmi leírás írja le.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott tercier-amin előnyösen trietil-amin. A protonmentes oldószer közül előnyös a tetrahydrofuran, dioxán, kloroform, diklór-metán, 1,2-diklór-etán, benzol vagy toluol használata.

Az új rifamicin-származékok gyógyászati al-kalmazható hordozó- vagy hígító anyagokkal összekeverve ismert módon gyógyszerkészítményekké alakíthatók.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük, az oltalmi kör korlátozása nélkül. A példákban a PMR spektrumot belső standardként TMS felhasználásával határoztuk meg, a δ-értéket ppm-ben adjuk meg.

1. példa

3-(N-Piperidino-metil-azino-metil)-rifamicin SV

5 g 3-formil-rifamicin SV-t 250 ml tetrahydrofuranban feloldunk, és 0,35 ml hidrazinhidrát 50 ml tetrahydrofuranban készített oldatához adagoljuk cseppenként, 15 perc alatt, —20 °C hőmérsékleten történő kevertetés közben. A 3-formil-rifamicin SV eltűnését vékonyréteg-kromatográfiásan ellenőrizzük, és a reakcióelegyhez 2 ml trietil-amint adunk, miközben a hőmérsékletet —20 °C-on tartjuk. Ezt követően 5 g klór-piperidino-formiminium-kloridot adunk a reakcióelegyhez részletekben, és kevertetés mellett lassan szobahőmérsékle-

türe melegítjük. Ezután 350 ml etil-acetátot adunk hozzá és a kapott oldatot vízzel mossuk. Vizmentes nátriumszulfáton való szárítás után az oldószeret elpárologtatjuk és a nyers terméket metil-alkoholból, majd acetontól átkristályosítjuk. 2,3 g vörös színű (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol Y jelentése acetil-csoport, —NR₁ R₂ jelentése piperidino-csoport.

PMR (CDCl₃):

—0,27δ [d, —CH₃ (34)]; 0,65δ [d, —CH₃ (33)]; 0,75δ [d, —CH₃ (31)]; 0,99δ [d, —CH₃ (32)]

1,65δ [s, CH₂ < CH₂—
CH₂—

1,79δ [s, —CH₃ (13)];

2,06δ [s, —CH₃ (36)]; 2,10δ [s, —CH₃ (30)];

2,23δ [s, —CH₃ (14)]; 3,04δ [s, —CH₃ (37)];

7,73 és 9,03δ [2 s, —CH=N—N=CH—N<]

11,93δ [s, NH—C=O—]; 13,27 és 13,87δ [s,

HO—C= (1), —OH C(8), HO—C(4)].

MS: 384 (M⁺)

2. példa

3-[N-(Morfolino-metil)-azino-metil]-rifamicin SV

Az 1. példában leírtak szerint eljárva, a 3-formil-rifamicin SV-t klór-morfolino-formiminium-kloriddal reagáltatva, megkapjuk az olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol Y jelentése acetil-csoport, —NR₁ R₂ jelentése pedig morfolinocsoport.

PMR (CDCl₃):

—0,28δ [d —CH₃ (34)]; 0,65δ [d, —CH₃ (33)]; 0,76δ [d —CH₃ (31)]; 0,99δ [d —CH₃ (32)];

1,79δ [s, —CH₃ (13)]; 2,06δ [s, —CH₃ (36)];

2,10δ [s, —CH₃ (30)]; 2,23δ [s, —CH₃ (14)];

3,04 δ [s, —CH₃ (37)]; 3,46δ [m, —N < CH₂—
CH₂—

3,71δ
δ [m, O < CH₂—
CH₂—

—CH=N—N=CH—N<] 11,99δ [s, —NH—C=O—];

13,24, 13,69 és 13,83δ [3s, HO—C= (1),

HO—C= (4), HO—C= (8)].

MS: 836 (M⁺) op.: 265 °C (bomlás).

3. példa

3-(N-Dimetil-amino-metil-azino-metil)-rifamicin SV

Az 1. példában leírtak szerint eljárva, a 3-formil-rifamicin SV-t klór-dimetil-formiminium-kloriddal reagáltatva, megkapjuk a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, ahol Y jelentése acetil-csoport, R₁ és R₂ jelentése pedig metilcsoport.

PMR (CDCl₃)

—0,26δ [d —CH₃ (34)]; 0,68δ [d, —CH₃ (33)];

0,77δ [d, —CH₃ (31)]; 1,04δ [d, —CH₃ (32)];

1,85δ [s, —CH₃ (13)]; 2,10δ [s, —CH₃ (36)];

2,17δ [s, —CH₃ (30)]; 2,27δ [s, —CH₃ (14)];

3,03δ [s, $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$]; 3,09δ [s, —CH₃ (37)];
 7,77 és 9,05δ [2s —CH=N—N=CH—N<];
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—NH—C—} \end{array}$; 11,96δ [s, —NH—C—]; 13,29 és 13,92δ
 $\begin{array}{c} | \\ \text{HO—C= (1), HO—C= (8), HO—C= (4)}. \end{array}$
 MS: 794 (M⁺), op. = 268 °C (bomlás).

4. példa

3-[N-(Hexahidro-azepino-metil)-azino-metil]-rifamicin SV

3 g 3-formil-rifamicin SV-t 50 ml diklór-etánban feloldunk és 0,2 ml hidrazinhidrát 25 ml diklór-etánban készült oldatához csepegtetünk 15 perc alatt, kevertetés közben, —20 °C hőmérsékleten. 15 perc után a kapott 3-hidrazonometil-rifamicin SV oldatot hagyjuk +5 °C hőmérsékletre felmelegedni, majd 1,2 ml trietil-amint és 3 g klór-hexahidro-azepino-formiminium-kloridot adunk hozzá. A keveréket 15 percig kevertetjük, majd 100 ml diklór-etánnal hígítjuk és vízzel mossuk. Vízmentes nátrium-szulfáton való szárítás után az oldószert elpárologtatjuk, és a nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluensként etil-acetát-metil-alkohol elegyet használva. Az így kapott nyers terméket acetontól átkristályosítjuk.

0,70 g vörös színű olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol Y jelentése acetilcsoport, —NR₁R₂ jelentése pedig hexahidro-azepino-csoport.

MS: 848 (M⁺), op.: 258—260 °C (bomlás).

5. példa

3-[N-(Di-(n-propil)-amino-metil)-azino-metil]-rifamicin SV

3 g 3-formil-rifamicin SV 150 ml tetrahidrofuranban készített oldatát 50 ml tetrahidrofuranban feloldott 0,2 ml hidrazinhidráthoz adjuk és az elegyet —20 °C-ra hűtjük. 15 perc után a kapott 3-hidrazono-metil-rifamicin SV oldatot hagyjuk 0 °C hőmérsékletre felmelegedni, majd 1,2 ml trietil-amint és 2 g klór-di-(n-propil)-formiminium-kloridot adunk hozzá.

Szobahőmérsékleten, 15 perc után a reakcióelegyet 200 ml etilacetáttal hígítjuk, 3%-os vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, majd vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, az oldatot bepároljuk, majd petroléterrel hígítjuk. 0,8 g vörös színű (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol Y jelentése acetilcsoport, R₁ és R₂ jelentése pedig nC₃H₇-csoport.

PMR (CDCl₃):

—0,25δ [d, —CH₃ (34)]; 0,59δ [d, —CH₃ (33)];
 0,73δ [d, —CH₃ (31)]; 0,98δ [d, —CH₃ (32)];
 1,5—1,6δ [m, —N(CH₂CH₂CH₃)₂]; 1,78δ
 [s, —CH₃ (13)]; 2,05δ [s, —CH₃ (36)]; 2,09δ
 [s, —CH₃ (30)]; 2,21δ [s, —CH₃ (14)]; 3,04δ
 [s, —OCH₃]; 4,91δ [d, H (25)]; 5,08δ [dd, H (28)];
 5,80δ [dd, H (19)]; 6,1—6,8δ [m, H (17)];
 H (18), H (29);

7,78δ [s, —CH=N—N=CH—N]; 9,00δ
 [s, —CH=N—N=CH—N];
 12,03 és 13,40δ (s, —OH és >NH).

MS: 850 (M⁺), op.: 173—175 °C (bomlás).

6. példa

3-[N-[N-Metil-N-(butil)-amino-metil]-azino-metil]-rifamicin SV

Az 5. példában leírt eljárást végezve, 3-formil-rifamicin SV-hidrazont klór-metil-(n-butil)-formiminium-kloriddal reagáltatva, olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol Y jelentése acetilcsoport, R₁ jelentése metilcsoport, R₂ jelentése pedig n-C₄H₉-csoport.

PMR (CDCl₃):

—0,23δ [d, —CH₃ (34)]; 0,64δ [d, —CH₃ (33)];
 0,73δ [d, —CH₃ (31)]; 0,98δ [d, —CH₃ (32)];

1,44δ [m, —N—CH₂CH₂CH₂CH₃]; 1,77δ [s,
 $\begin{array}{c} | \\ \text{—N—CH}_3 \end{array}$]; 2,04δ [s, —CH₃ (36)]; 2,07δ [s,
 $\begin{array}{c} | \\ \text{—N—CH}_3 \end{array}$]; 2,14δ [s, —CH₃ (14)]; 2,93δ [s,
 $\begin{array}{c} | \\ \text{—N—CH}_3 \end{array}$]; 3,04δ [s, —OCH₃]; 4,7—5,2δ

[m, H (25), H (28)]; 5,5—6,6δ [m, H (17),
 H (18), H (29)];

7,78δ [s, —CH=N—N=CH—N]; 9,01δ [s, H
 $\begin{array}{c} | \\ \text{—N—CH}_3 \end{array}$]; 9,01δ

[s, —CH=N—N=CH—N]; 12,03δ [s, —NH].
 MS: 836 (M⁺). Op.: 218—220 °C (bomlás).

7,78δ [s, —CH=N—N=CH—N]; 9,01δ [s, H
 $\begin{array}{c} | \\ \text{—N—CH}_3 \end{array}$]; 9,01δ

[s, —CH=N—N=CH—N]; 12,03δ [s, —NH].

MS: 836 (M⁺). Op.: 218—220 °C (bomlás).

MS: 836 (M⁺). Op.: 218—220 °C (bomlás).

MS: 836 (M⁺). Op.: 218—220 °C (bomlás).

7. példa

3-[N-[Di-(szek-butil)-amino-metil]-azino-metil]-rifamicin SV

Az 5. példában leírtakat követve, 3-formil-rifamicin SV-hidrazont klór-di-(szek-butil)-formiminium-kloriddal reagáltatva, olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol Y jelentése acetilcsoport, R₁ és R₂ jelentése egyaránt szek-C₄H₉-csoport.

PMR (CDCl₃):

—0,25δ [d, —CH₃ (34)]; 0,64δ [d, —CH₃ (33)];
 0,75δ [d, —CH₃ (31)]; 1,01δ [1,01δ [d, —CH₃

(32)]; 1,21δ [bd, —NCHCH₃]; 1,55δ [t,
 $\begin{array}{c} | \\ \text{—CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$]; 1,78δ [s, —CH₃ (13)]; 2,05δ [s,
 $\begin{array}{c} | \\ \text{—CH}_3 \end{array}$]; 2,09δ [s, —CH₃ (30)]; 2,22δ [s, CH₃
 (14)]; 3,03δ [s, —OCH₃]; 4,20δ [m,
 $\begin{array}{c} | \\ \text{—N—CH—} \end{array}$]; 4,91δ [d, H (25)]; 5,10δ [dd, H
 $\begin{array}{c} | \\ \text{—N—CH—} \end{array}$]; 5,38δ [dd, H (19)]; 6,1—6,8δ [m, H (17),
 H (18), H (29)]; 7,89δ [s, —CH=N—N=

CH—N];

CH—N];

CH—N];

CH—N];

CH—N];

8,99 δ [s, $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}$]; 11,90;
13,25; 13,82 és 14,01 δ [s, NH , 3 $-\text{OH}$].

MS: 878 (M^+). Op.: 177–180 °C.

8. példa

3-[N-(Metil-benzil-amino-metil)-azino-metil]-rifamicin SV

Az 5. példában leírtak szerint eljárva, 3-formil-rifamicin SV-hidrazont klór-metil-benzil-formimínium-kloriddal reagáltatva, olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol Y jelentése acetyl-csoport, R_1 jelentése metilcsoport, és R_2 jelentése pedig benzilcsoport.

PMR (CDCl_3):

–0,23 δ [d, $-\text{CH}_3$ (34)]; 0,64 δ [d, $-\text{CH}_3$ (33)];
0,72 δ [d, $-\text{CH}_3$ (31)]; 0,96 δ [d, $-\text{CH}_3$ (32)];
1,77 δ [s, $-\text{CH}_3$ (13)]; 2,04 δ [s, $-\text{CH}_3$ (36)];

2,11 δ [s, $-\text{CH}_3$ (14)]; 2,90 δ [s, $-\text{NCH}_3$ 3,02 δ
[s, $-\text{OCH}_3$]; 4,39 δ [bs, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$]; 4,7–5,2 δ
[m, H (25), H (28)]; 5,5–6,7 δ [m, H (17), H
(18), H (29)]; 7,31 δ [m, $-\text{C}_6\text{H}_5$]; 7,94 δ

[s, $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}$]; 9,03 δ [s, $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}$]; 12,13 δ [s, NH].

MS: 870 (M^+).

9. példa

3-(N-Dietil-amino-metil-azino-metil)-rifamicin SV

3 g 3-formil-rifamicin SV 150 ml tetrahydrofuranban készített oldatát 50 ml tetrahydrofuranban feloldott 0,2 ml hidrazin-hidrát oldathoz adjuk, és az elegyet –20 °C hőmérsékletre hűtjük. 15 perc után a kapott 3-(hidrazonometil)-rifamicin SV-oldatot hagyjuk 0 °C hőmérsékletre felmelegedni, 3 g klór-dietil-formimínium-kloridot és 3 ml trietil-amint adunk hozzá, a reakció 15 perc alatt leját-
szódik. 300 ml etilacetátot adunk hozzá és a kapott oldatot vizes ecetsavval mossuk, végül a szerves fázist vízmentes nátriumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert elpárologtatjuk, a maradékot pedig etanolból, majd acetonból átkristályosítva 1,5 g vörös színű (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol Y jelentése acetyl-csoport, R_1 és R_2 jelentése pedig egyaránt $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ csoport.

PMR (CDCl_3):

–0,23 δ [d, $-\text{CH}_3$ (34)]; 0,66 δ [d, $-\text{CH}_3$ (33)];
0,74 δ [d, $-\text{CH}_3$ (31)]; 0,99 δ [d, $-\text{CH}_3$ (32)];

1,21 δ [t, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ (13)]; 1,79 δ [s, $-\text{CH}_3$
(13)];
2,06 δ [s, $-\text{CH}_3$ (36)]; 2,10 δ [s, $-\text{CH}_3$ (30)];
2,23 δ [s, $-\text{CH}_3$ (14)]; 3,04 δ [s, $-\text{OCH}_3$];

3,40 δ [m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$]; 4,91 δ [d, H (25)];
5,17 δ [m, H (28)]; 5,84 δ [dd, H (19)];
6,1–6,6 δ [m, H (29), H (17), H (18)]; 7,77 δ

5 [s, $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}$]; 9,05 δ [s, $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}$]; 11,95;

10 13,26; 13,80 és 13,89 δ [s, NH 3 $-\text{OH}$].

MS: 882 (M^+). Op.: 225 °C (bomlás).

10. példa

3-[N-(Pirrolidino-metil)-azino-metil]-rifamicin SV

A 9. példában leírtak szerint eljárva, 3-(hidrazono-metil)-rifamicin SV-t klór-pirrolidino-formimínium-kloriddal reagáltatva, olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol Y jelentése acetyl-csoport, $-\text{NR}_1\text{R}_2$ jelentése pedig pirrolidino-csoport.

PMR (CDCl_3):

–0,27 δ [d, $-\text{CH}_3$ (34)]; 0,66 δ [d, $-\text{CH}_3$ (33)];
0,74 δ [d, $-\text{CH}_3$ (31)]; 0,99 δ [d, $-\text{CH}_3$ (32)];
1,79 δ [s, $-\text{CH}_3$ (13)]; 1,96 δ [m,
 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$];

2,06 δ [s, $-\text{CH}_3$ (36)]; 2,10 δ [s, $-\text{CH}_3$ (30)];
2,23 δ [s, $-\text{CH}_3$ (14)]; 3,04 δ [s, $-\text{OCH}_3$];
3,45 δ [m, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2-)_2$]; 4,90 δ [d, H (25)];
5,07 δ [dd, H (28)]; 5,82 δ [dd, H (19)];
6,1–6,7 δ [m, H (17), H (18), H (29)]; 7,95 δ

[s, $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}$]; 9,08 δ [s, $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}$];

11,94; 13,44 és 13,86 δ [s, NH , 3 $-\text{OH}$].

MS: 820 (M^+). Op.: 260 °C

Hasonló módon eljárva kapunk olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol Y jelentése acetyl-csoport, R_1 és R_2 jelentése pedig iC_3H_7 -csoport:

PMR (CDCl_3):

–0,28 δ [d, $-\text{CH}_3$ (34)]; 0,66 δ [d, $-\text{CH}_3$ (33)];
0,76 δ [d, $-\text{CH}_3$ (31)]; 0,98 δ [d, $-\text{CH}_3$ (32)];

1,2–1,3 δ [m, $\text{NCH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$]; 1,78 δ [s, $-\text{CH}_3$ (13)];

2,06 δ [s, $-\text{CH}_3$ (36)]; 2,11 δ [s, $-\text{CH}_3$ (30)];
2,22 δ [s, $-\text{CH}_3$ (14)]; 3,03 δ [s, $-\text{OCH}_3$];
3,45 δ [bd, H (21)]; 3,72 δ [bd, H (27)];

4,57 δ [m, $-\text{NCH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$]; 4,91 δ [d, H (25)];

5,10 δ [dd, H (28)]; 5,89 δ [dd, H (19)];
6,28 δ [d, H (29)]; 6,37 δ [d, H (17)];
6,55 δ [m, H (18)]; 6,89 δ

[s, $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}$];

9,02 δ [s, $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}$]; 11,92;

13,28; 13,95 és 14,06 δ [s, NH, 3 -OH].

MS: 850 (M⁺).

R₁ és R₂ jelentése n-C₄H₉-csoport:

PMR (CDCl₃):

—0,25 δ [d, —CH₃ (34)]; 0,66 δ [d, —CH₃ (33)];
0,74 δ [d, —CH₃ (31)]; 1,00 δ [d, —CH₃ (32)];
1,3—1,5 δ [m, —N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂];
1,79 δ [s, —CH₃ (13)]; 2,07 δ [s, —CH₃ (36)];
2,11 δ [s, —CH₃ (30)]; 2,24 δ [s, —CH₃ (14)];
3,05 δ [s, —OCH₃]; 4,91 δ [d, H (25)];
5,08 δ [dd, H (28)]; 5,82 δ [dd, H (19)];
6,1—6,8 δ [m, H (17), H (18), H (29)];

7,77 δ [s, —CH=N—N=CH—N]; 9,03 δ

[s, —CH=N—N=CH—N] 11,97; 13,28; 13,81
és 13,93 δ [s, NH 3 -OH].

MS: 878 (M⁺). Op.: 168—170 °C

R₁ jelentése metilcsoport, R₂ jelentése pedig fenil-
csoport:

PMR (CDCl₃):

—0,28 δ [d, —CH₃ (34)]; 0,58 δ [d, —CH₃ (33)];
0,66 δ [d, —CH₃ (31)]; 0,95 δ [d, —CH₃ (32)];
1,80 δ [s, —CH₃ (13)]; 2,06 δ [s, —CH₃ (36)];
2,11 δ [s, —CH₃ (30)]; 2,23 δ [s, —CH₃ (14)];

3,04 δ [s, —OCH₃]; 3,43 δ [s, —NCH₃];
3,77 δ [bd, H (27)]; 4,95 δ [bd, H (25)];
5,14 δ [dd, H (28)]; 5,74 δ [dd, H (19)];
6,26 δ [d, H (29)]; 6,34 δ [d, H (17)];

6,59 δ [bdd, H (18)]; 7,1—7,5 δ [m, —NC₆H₅];

8,37 δ [s, —CH=N—N=CH—N]; 9,17 δ

[s, —CH=N—N=CH—N]; 12,07; 13,25;
13,78 és 13,87 δ [s, NH, 3—OH].

MS: 856 (M⁺). Op.: 170 °C (bomlás).

15

R₁ jelentése metilcsoport, R₂ jelentése pedig ciklo-
hexilcsoport:

MS = 862 (M⁺) Op.: 227—231 °C (bomlás).

R₁ = 0,38 diklór-metán és metil-alkohol 20:1 ará-
nyú elegyében.

20

A fenti példákban leírtak szerint kapott rifami-
cin-származékok in vitro aktivitását Gram-pozitív
és Gram-negatív mikroorganizmusokkal és Myco-
bacterium tuberculosis-szal szemben vizsgáltuk,
sorozat-hígítási módszert alkalmazva.

25

Az eredmények az alábbi táblázatban láthatók,
ahol az egyes példákban előállított új vegyületeket
Rifampicinnal hasonlítottuk össze, és a számok a
minimális gátlókoncentrációt (MIG) jelentik
mcg/ml-ben megadva.

30

Mikroorganizmusok	1. példa	2. példa	3. példa	5. példa	6. példa	7. példa	8. példa	Rifampicin
K. pneumoniae	10	20	20	20	10	>20	20	10
P. vulgaris	10	20	10	20	10	>20	20	10
E. coli B	10	20	10	10	10	20	20	10
E. coli ginetta	10	20	10	10	10	20	20	10
E. coli Cl Rif ^R	>200	200	200	>200	>200	>200	>200	>200
P. aeruginosa	5	20	10	10	10	10	10	10
S. abortivoequina	5	20	10	10	5	10	10	10
S. aureus 209 P	0,037	0,009	0,018	0,0022	0,18	0,037	0,018	0,018
S. foecalis	0,6	0,6	0,6	1,25	0,6	1,85	0,6	0,6
S. pyogenes	1,25	1,25	2,5	2,5	1,25	10	1,25	2,5
S. lutea	0,037	0,018	0,037	0,009	0,18	0,037	0,0045	0,037
S. aureus 209 P Rif	>200	>200	>200	20	>20—200	10	>20—200	>200
M. tuberculosis H37Rv	0,01	0,02	0,02	0,02	0,04	0,04	0,04	0,01
Felezési idő (T 1/2) egereken, 10 mg/kg hatóanyag orális beadása után	~19—20 h	~5 h	~4 h	~24—30 h	~18 h	~13 h	~24 h	

Mikroorganizmusok	9. példa	10. példa	10. példa R ₁ = R ₂ = nC ₄ H ₉ —	10. példa R ₁ = R ₂ = iC ₃ H ₇ —	10. példa R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₆ H ₅	10. példa R ₁ = CH ₃ R ₂ = C ₆ H ₁₁	Rifampicin
K. pneumoniae	10	10	>200	20	20	10	10
P. vulgaris	10	10	>20—200	20	20	20	10
E. coli B	10	10	>200	10	>20—200	10	10
E. coli ginetta	10	10	>20—200	10	>20—200	10	10
E. coli Cl Rif ^R	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
P. aeruginosa	5	10	20—200	20	20	20	10
S. abortivoequina	5	5	10	5	20	10	10
S. aureus 209 P	0,0045	0,0045	0,018	0,009	0,039	0,075	0,018
S. foecalis	0,6	0,6	2,5	0,6	0,6	1,25	0,6
S. pyogenes	1,25	2,5	20	2,5	—	2,5	2,5
S. lutea	0,0045	0,0045	0,018	0,018	0,075	0,075	0,037

Mikroorganizmusok	9. példa	10. példa	10. példa $R_1 = R_2 =$ nC_4H_9-	10. példa $R_1 = R_2 =$ iC_3H_7-	10. példa $R_1 = CH_3,$ $R_2 = C_6H_5$	10. példa $R_1 = CH_3, R_2 =$ C_6H_5	Rifampicin
S. aureus 209 P Rif	>20—200	>200	10	>20—200	>20—200	>20—200	>200
M. tuberculosis H37Rv	0,02	0,01	0,04	0,01	0,02	0,01	0,01
Felezési idő (T _{1/2}) egereken, 10 mg/kg hatóanyag orális beadása után	~12						

A fenti eredményekből jól látható, hogy a találmány szerinti eljárással előállítható széles hatásspektrumú, új rifamicin-származékok felezési ideje in vivo meghatározva rendkívül hosszú.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű, új rifamicin-származékok — ahol

Y jelentése acetilcsoport,
 R_1 jelentése 1—6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,
 R_2 jelentése 1—6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 3—7 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport, vagy
 R_1 és R_2 a szomszédos nitrogénatommal morfolino —, piperidino-, hexahidrodiazepin- vagy pirrolidinocsoportot alkot — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű 3-formil-rifamicin SV-t — ahol Y a fenti jelentésű — protonmentes oldószerben, 0 °C és 20 °C közötti hőmérsékleten hidrazinhidráttal rea-

gáltatjuk és a kapott, (III) képletű 3-(hidrazono-metil)-rifamicin SV-t — ahol Y a fenti jelentésű — elkülönítés nélkül, ugyanabban a protonmentes oldószerben tercier-amin jelenlétében egy (VI) általános képletű kloroform-iminium-kloriddal — ahol R_1 és R_2 a fenti jelentésű — reagáltatjuk.

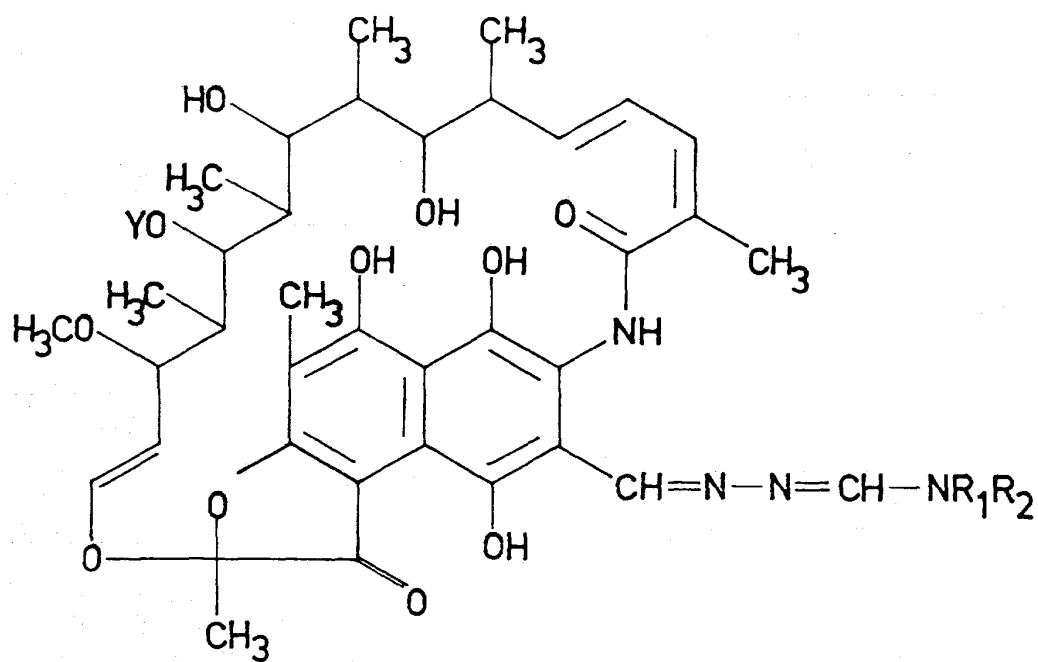
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy tercier aminként trietil-amint alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy protonmentes oldószerként tetrahydrofuránt vagy dioxánt alkalmazunk.

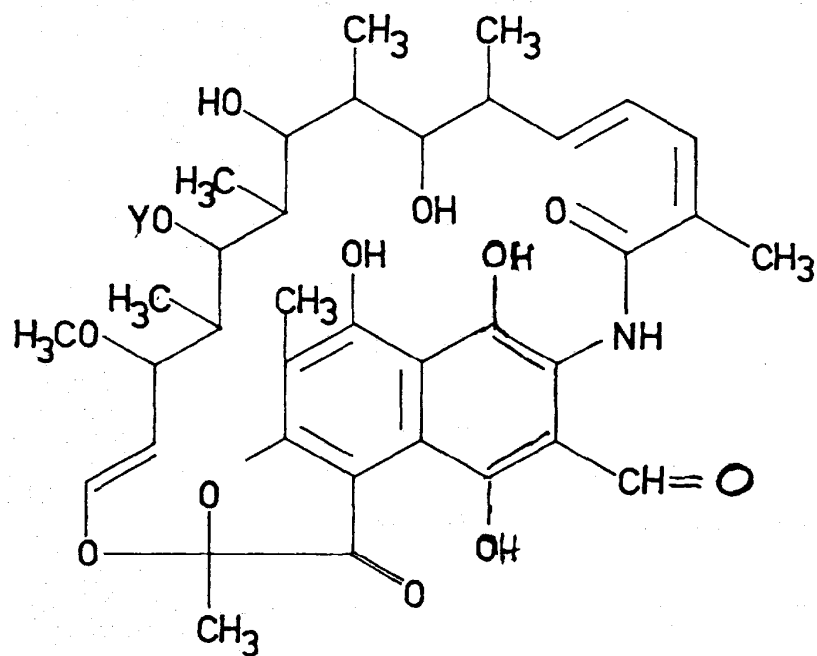
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy protonmentes oldószerként metilén-kloridot, kloroformot vagy 1,2-diklór-etánt alkalmazunk.

5. Eljárás baktériumellenes hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol Y, R_1 és R_2 jelentése az 1. igénypontban megadott — a gyógyszerkészítmények előállításánál általánosan használt vivő és/vagy segédanyagokkal összekeverve, gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

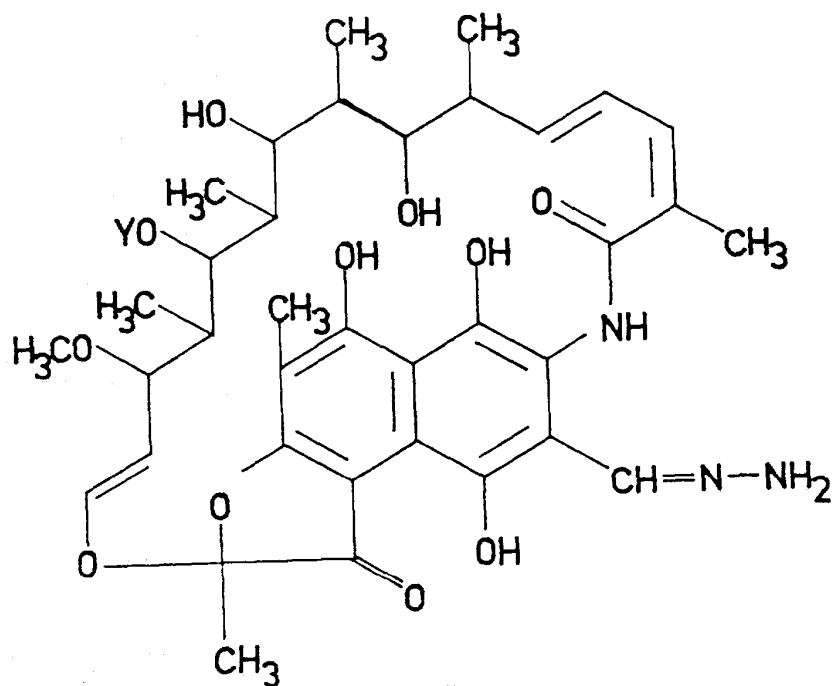
2 db ábra



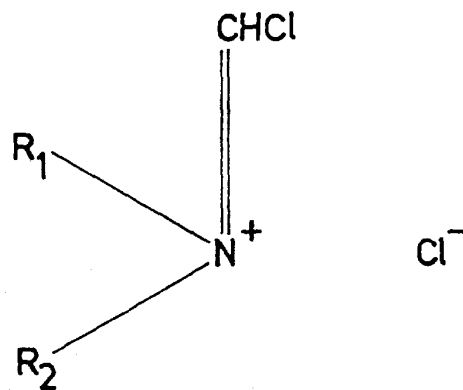
(I)



(II)



(III)



(IV)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
 Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
 88-234 — Szegedi Nyomda