



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244449

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 30 08 84
(21) PV 6547-84
(32) (31)(33) Právo přednosti od 01 09 83
(4802/83-5) Švýcarsko

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 487/04
C 07 D 498/04
C 07 D 513/04

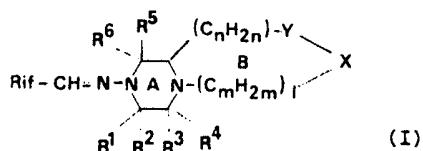
(40) Zveřejněno 31 08 85

(45) Vydáno 15 07 87

(72) Autor vynálezu TRAXLER PETER dr., SCHÖNENBUCH (Švýcarsko)
(73) Majitel patentu CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových polycyklických hydrazonů

Způsob výroby nových polycyklických hydrazonů obecného vzorce I

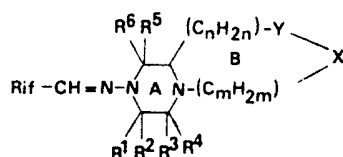


v němž

obecné symboly mají dále uvedený význam.

Vyráběné sloučeniny obecného vzorce I mají vysoký a dlouhotrvající antituberkulózní účinek a mohou se používat jako léčiva.

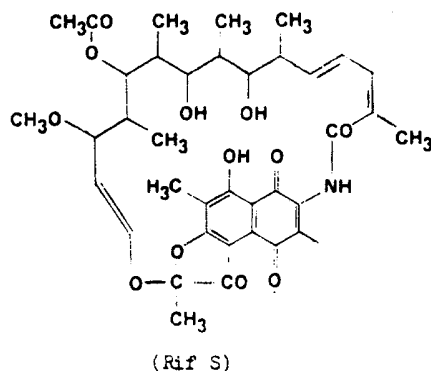
Předložený vynález se týká způsobu výroby nových polycyklických hydrazonů odvozených od 3-formylrifamycinu S nebo SV jako aldehydické složky a od bi- nebo tricyklického N-aminopiperazinu jako hydrazinosložky, zejména pak kruhového systému 1-aminopiperazinu s mono- nebo bicyklickým kruhovým systémem anelovaným v poloze 3,4. Zejména pak se předložený vynález týká způsobu výroby nových hydrazonů obecného vzorce I



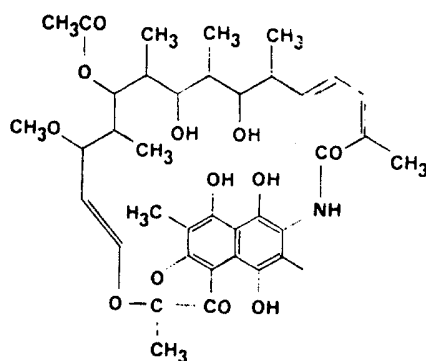
(I)

v němž

- R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 znamenají atom vodíku nebo nejvýše dva z nich alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- m znamená celé číslo od 0 do 3,
- n znamená celé číslo od 1 do 4, přičemž kruh B sestává z 5 až 8 členů v kruhu,
- X znamená alkylidenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, benzylidenovou skupinu nebo alkoxy-methylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,
- Y znamená alkylidenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy-methylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, oxyskupinu, thioskupinu nebo popřípadě substituovanou iminoskupinu vzorce $-N(R)-$, kde
- R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, nebo
- X a Y společně znamenají monocyklickou 1,2-cykloalkylenovou skupinu s 5 až 8 členy v kruhu nebo o-fenylovou skupinu, a
- Rif znamená zbytek rifamycinu S (chinonová forma) nebo rifamycinu SV (hydrochinonová forma) vázaný volnou valencí v poloze 3 parciálních vzorů Rif S popřípadě Rif SV



popřípadě



(Rif SV)

jakož i jejich solí.

Sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako účinné složky farmaceutických přípravků.

V důsledku velmi úzkého vztahu mezi 1,4-chinonovou formou a -hydrochinonovou formou (odpovídající rifamycinu S a SV) a snadnosti, s jakou obě formy navzájem přecházejí jedna v druhou, jsou všude, kde není zvláště uvedeno jinak, míněny v rámci tohoto vynálezu obě tyto formy.

Alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku může být ethylová skupina, propylová skupina a butylová skupina, dále také isopropylová skupina, isobutylová skupina, sek.butylová skupina a terc.butylová skupina, výhodně však methylová skupina. Odpovídající obecné a výhodné významy má také tato alkylová skupina ve významu alkoxyethylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části. Alkenylová skupina se 3 až 5 atomy uhlíku má analogickou strukturu s jednou dvojnou vazbou, která se nachází výhodně v poloze 2 nebo v poloze 3. Výhodnými alkenylovými skupinami jsou skupina allylová a methallylová. Alkylidenovým zbytkem s 1 až 5 atomy uhlíku je například heptylidenový zbytek, butylidenový zbytek, 1- nebo 2- nebo 3-methylbutylidenový zbytek, 1-ethylpropylidenový zbytek, 1,2-dimethylpropylidenový zbytek, 1- nebo 2-methylpropylidenový zbytek a výhodně propylidenový zbytek, isopropylidenový zbytek, ethylidenový zbytek a především methylidenový zbytek.

Dvojvazné skupiny $-C_mH_{2m}-$ a $C_nH_{2n}-$, které spojují piperazinový kruh A se symbolem X popřípadě Y, jsou představovány jednoduchou valenční čarou (v případě, že m znamená 0), alkyldenovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku. Alkyldenová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, která odděluje piperazinový kruh A od zbytku X popřípadě Y jedním atomem uhlíku, má některý ze shora uvedených obecných a výhodných významů. Alkylenová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, která odděluje piperazinový kruh od zbytku X 2 až 3 popřípadě X 2 až 4 atomy uhlíku, se odvozuje od rozvětveného nebo výhodně přímého alkanu, ve kterém obě volné valence vycházejí od dvou různých, libovolně na konci nebo uprostřed řetězce situovaných atomů uhlíku, je představována například tetramethylenovou skupinou, 1- nebo 2-methyltrimethylenovou skupinou, ethylethylenovou skupinou a 1,1- nebo 1,2-dimethylethylenovou skupinou, jakož i výhodně trimethylenovou skupinou, propylenovou skupinou a ethylenovou skupinou.

Cykloalkylovou skupinou se 3 až 12 atomy uhlíku je jednovazná mono- nebo bicyklická skupina, jejíž jednotlivé kruhy obsahují 3 až 8 členů v kruhu a jeden až čtyři alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako případné substituenty, například shora uvedené a výhodně methylenové skupiny. Výhodně jsou přitom symetrické kombinace substituentů, tzn. takové,

Jejichž přítomnost nemá za následek vznik centra asymetrie, jako zejména na jeden a týž atom uhlíku situované (geminální) páry stejných alkylových skupin, jako se vyskytují například v 4,4-dimethylcyklohexylové skupině nebo 3,3,4,4-tetramethylcyklopentyllové skupině.

1,2-cykloalkylenová skupina je představována dvojjaznou skupinou, která je analogická shora charakterizované cykloalkylové skupině, která je monocyklická a obsahuje 5 až 8 členů v kruhu, jako je například 1,2-cyklooktylenová skupina a 1,2-cyklopentyllová skupina, jakož i zejména 1,2-cykloheptylenová skupina a především 1,2-cyklohexylenová skupina. Obě volné valence jsou navzájem orientovány v poloze cis- nebo trans- a tvoří s kruhem B odpovídající vazbu. Cykloalkylenové skupiny mohou být analogickým způsobem substituovány jako cykloalkylové skupiny, jako například v případě 4,4-dimethyl-1,2-cyklohexylenové skupiny nebo 3,3,5,5-tetramethyl-1,2-cyklopentyllové skupiny. Výhodné jsou však nesubstituované skupiny. Také fenyllová skupina nebo o-fenyllová skupina může obsahovat 1 až 4 shora charakterizované alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methylové skupiny. Také tato skupina je výhodně nesubstituována.

Kruh B anelovaný na piperazinový kruh A sestává z celkem 5 až 8, zejména 5 nebo 6 a především ze 6 členů v kruhu.

Každý ze symbolů R^1 až R^6 jednotlivě znamená výhodně atom vodíku. Jestliže 1 nebo 2 z těchto symbolů mají význam rozdílný od atomů vodíku, pak je to jeden, přičemž zvláště výhodnou je methylová skupina. Výhodné uspořádání tvoří dva stejné substituenty, které jsou vázány geminálně, tj. na jeden a týž atom uhlíku a tím nezpůsobují přidavné centrum asymetrie (a v důsledku toho nový pár diastereomerů).

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou například takové, ve kterých m znamená číslo 0 až 3 a n znamená číslo 1 až 4, přičemž každý ze zbytků C_mH_{2m} a C_nH_{2n} má výhodně přímý řetězec nebo/a odděluje piperazinový kruh A od symbolu X popřípadě Y nejvýše 3, výhodně nejvýše 2 atomy uhlíku, nejvýše 1 ze symbolů R^1 až R^6 má význam rozdílný od atomu vodíku a znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu nebo etylovou skupinu, a jeden ze symbolů X a Y znamená ethylenovou skupinu nebo methylenovou skupinu, zatímco druhý znamená alkylidenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-methylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, oxyskupinu (-O-), thio skupinu (-S-), iminoskupinu (-NH-) nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou iminoskupinu nebo X a Y společně znamenají 1,2-cyklohexylenovou skupinu.

Z těchto sloučenin jsou zcela zvláště výhodné například sloučeniny obecného vzorce I, v němž m znamená 0 a n ve výhodně přímém zbytku C_nH_{2n} znamená číslo 1 až 4, nejvýše jeden ze symbolů R^1 až R^6 má rozdílný od atomu vodíku a v tomto případě znamená výhodně methylovou skupinu, a jeden ze symbolů X a Y znamená methylenovou skupinu, zatímco druhý znamená ethylenovou skupinu, propylidenovou skupinu, alkoxy-methylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo výhodně methylenovou skupinu, nebo X a Y společně znamenají 1,2-cyklohexylenovou skupinu, 1,2-cykloheptylenovou skupinu, 1,2-cyklooktylenovou skupinu nebo o-fenyllovou skupinu.

Z těchto sloučenin jsou výhodné takové sloučeniny, ve kterých m znamená 0, C_nH_{2n} znamená methylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo zejména ethylenovou skupinu, R^1 znamená methylovou skupinu nebo zejména vodík, R^2 až R^6 znamenají atom vodíku, X znamená ethylenovou skupinu nebo zejména methylenovou skupinu a Y znamená propylidenovou skupinu, isopropylidenovou skupinu, methoxy- nebo ethoxy-methylenovou skupinu nebo zejména methylenovou skupinu nebo X a Y znamenají společně 1,2-cyklohexylenovou nebo o-fenyllovou skupinu.

Odpovídajícím způsobem jsou jako hydrazinokomponenty zvláště výhodné zejména N-amino-piperaziny s následujícím základním skeletem, který je popřípadě substituován alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo/a alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku:

3-aminoperhydropyrrolo(1,2-a)pyrazin,
 3-aminoperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazin,
 3-aminoperhydropyrazino(1,2-a)azepin nebo
 3-aminoperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)azocin, popřípadě
 3-aminoperhydropyrazino(1,2-a)indol,
 3-amino-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrazino(1,2-a)indol,
 3-aminoperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)chinolin,
 3-amino-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino(1,2-a)chinolin.

Zcela zvláště jsou výhodné také ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž m a n znamenají nezávisle na sobě čísla 1 až 3, přičemž skupiny C_mH_{2m} a C_nH_{2n} oddělují piperazinový kruh A od skupiny X popřípadě Y vždy nejvýše dvěma, výhodně jedním atomem uhlíku, nejvýše jeden ze symbolů R^1 až R^6 má jiný význam než vodík a v tomto případě znamená výhodně methylovou skupinu a X znamená ethylenovou skupinu nebo methylenovou skupinu, zatímco Y znamená oxyskupinu, thioskupinu nebo iminoskupinu, přičemž iminoskupina je popřípadě substituována výhodně ve shora uvedeném smyslu, zejména alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, především isobutylovou skupinou nebo methylovou skupinou.

Z těchto sloučenin nutno zdůraznit ty sloučeniny, ve kterých m a n znamenají číslo 1, R^1 znamená methylovou skupinu nebo výhodně atom vodíku, R^2 až R^6 znamenají atomy vodíku, X znamená methylenovou skupinu a Y znamená oxyskupinu, thioskupinu, iminoskupinu nebo alkyl-iminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako zejména isobutyliminoskupinu nebo methyliminoskupinu. Odpovídajícím způsobem jsou jako hydrazinokomponenty zvláště výhodné zejména také N-aminopiperaziny s následujícím základním skeletem, který je popřípadě substituován alkylovými skupinami na atomu uhlíku nebo/a na atomu dusíku:

6-aminoperhydropyrazolo(2,1-c)-p-oxazin,

6-aminoperhydropyrazolo(2,1-c)-p-thiazin, jakož i

3-amino-6-R-perhydro-1H-pyrazino(1,2-a)pyrazin,

přičemž R v posléze uvedené sloučenině označuje substituenty iminoskupiny (včetně vodíku).

Zcela zvláště výhodné jsou všechny sloučeniny vzorce I jmenované v příkladech v obou formách, tj. jak chinonové (S) tak i hydrochinonové (SV) řady a sice také tehdy, jestliže se výslovně uvádí pouze jedna forma, jakož i odpovídající soli.

Většina sloučenin obecného vzorce I se může podle svého individuálního charakteru vyskytovat také ve formě solí. Ty sloučeniny z nich, které mají dostatečnou aciditu, jako odpovídající hydrochinony řady SV, mohou tvořit soli s bázemi, jako zejména s anorganickými bázemi, výhodně fyziologicky snášitelné soli s alkalickými kovy, jako především soli sodné a soli draselné. Ty sloučeniny obecného vzorce I, které mají dostatečnou basicitu, se mohou vyskytovat jako adiční soli s kyselinami, zejména jako fyziologicky snášitelné soli, s obvyklými kyselinami použitelnými z farmaceutického hlediska. Z anorganických kyselin lze zvláště uvést halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíkovou kyselinu, jakož i sírovou kyselinu a fosforečnou kyselinu popřípadě pyrofosforečnou kyselinu. Z organických kyselin lze uvést především sulfonové kyseliny, například aromatické sulfonové kyseliny, jako benzen- nebo p-toluensulfonové kyseliny, embonovou kyselinu a sulfanylovou kyselinu, nebo nižší alkan-sulfonové kyseliny, jako methansulfonovou kyselinu, ethansulfonovou kyselinu, hydroxyethan-

sulfonovou kyselinu, jakož i ethylendisulfonovou kyselinu, nebo také alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové kyseliny, jako mravenčí kyselinu, octovou kyselinu, propionovou kyselinu, jantarovou kyselinu, glykolovou kyselinu, mléčnou kyselinu, jablčnou kyselinu, vinnou kyselinu, citronovou kyselinu, fumarovou kyselinu, maleinovou kyselinu, hydroxymaleinovou kyselinu, šťavelovou kyselinu, pyrohroznovou kyselinu, fenylactovou kyselinu, benzoovou kyselinu, p-aminobenzoovou kyselinu, anthranilovou kyselinu, p-hydroxybenzoovou kyselinu, salicylovou kyselinu a p-aminosalicylovou kyselinu, dále aminokyseliny, zejména v přírodě se vyskytující alfa-aminokyseliny, jako glycin, leucin, methyonin, tryptofan, lysin nebo arginin, jakož i askorbovou kyselinu. Sloučeniny vzorce I, které obsahují jak báze, tak i kyselé funkční skupiny, se mohou vyskytovat také ve formě vnitřních solí.

Některé hydrazony odvozené od 3-formylrifamycinu SV byly již popsány. Zejména v americkém patentovém spisu 3 342 810 se kromě jiných antimikrobiálně účinných derivátů posléze uvedené základní látky popisují také hydrazony parciálního vzorce $=N-N(R_2)R_3$, kde R_2 a R_3 vedle celé řady významů pro každý symbol individuálně znamenají oba společně a společně s atomem dusíku heterocyklický kruh s 5 až 7 atomy uhlíku. Kromě této definice v bodě 6 citovaného patentového spisu se v popisu nenachází žádná bližší charakteristika heterocyklického kruhu a jsou zde pouze uvedeny ve formě devíti příkladů specifické jednotlivé sloučeniny (včetně biologických účinků) v tabulce, sloupec 3, sloučeniny 3 až 14. Z těchto sloučenin se v dalším popisu (sloupec 6, řádky 64 až 75, a sloupec 6, řádky 30 až 45) zdůrazňuje hydrazon 3-formylrifamycinu SV s 1-amino-4-methylpiperazinem v důsledku své vynikající antituberkulózní účinnosti a tato sloučenina se zvláště chrání v bodě 15 předmětu vynálezu. Tyto sloučeniny náleží až dosud, pod generickým označením Rifampicin, k vůdčím terapeutikům při boji proti tuberkulóze. Hydrazony s více než jedním heterocyklickým kruhem nebyly uvažovány nebo naznačovány.

I když Rifampicin počítáme k nejlepším prostředkům k léčení infekcí tuberkulózy, je v mnoha případech jeho relativně krátká doba setrvání v organismu podstatnou nevýhodou. Příprava léčiv, které by byly ve svém účinku proti infekci tuberkulózy analogické Rifampicinu, které by však měly delší trvání účinku, je tudíž jedním z nejnáléhavějších úkolů v této oblasti. Dosud se však nepodařilo i za použití jinak modifikovaných derivátů rifamycinu, které mají dílem velmi dobrý antituberkulózní účinek (v jednotlivých případech účinek až trojnásobný ve srovnání s účinkem Rifampicinu), nalézt účinné látky, které by pokud jde o dobu trvání účinku byly rovnocenné účinku Rifampicinu nebo jej dokonce předčily.

Nyní bylo zjištěno, že nové sloučeniny vyráběné postupem podle předloženého vynálezu předčí jak dobrým antituberkulózním účinkem, zejména in vivo, účinek Rifampicinu, a navíc se vyznačují také podstatně delší dobou setrvání v organismu, jak je možno prokázat pomocí výsledků následujících testů.

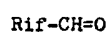
Legenda k tabulce I:

- (1) Hydrazony 3-formylrifamycinu SV; struktura je charakterizována kruhovým systémem B ane-
lovaným na piperazinový kruh A;
(1A) - piperazinový kruh A obsahuje methylovou skupinu v poloze 2
- (2) Testovaný organismus: *Mycobacterium tuberculosis* TB H₃R_v
- (3) Minimální inhibiční koncentrace při testu na deskách in vitro
- (4) in vivo - test (myš); aplikace p.o.
- (5) Poločas vyloučení (v hodinách)
- (6) Nejvyšší koncentrace účinné látky v krevní plasmě
- (7) Srovnávací látka: hydrazon 3-formylrifamycinu SV s 1-amino-4-methylpiperazinem.

Tabulka I

Příklad číslo	Účinná látka (I)	Antituberkulosní účinek (2)		Farmakokinetika			
		(3)	(4)	myš	(5)	krysa	(6)
		MIC	ED ₅₀	t/2	C _{max}	t/2	C _{max}
		μg/ml	mg/kg	h	μg/ml	h	μg/ml
1	piperidin	0,03	0,8	20	27,3	17,0	24,5
2	pyrrolidin	0,1	2,5	9,1	57,7	13,2	11,6
3	6-methylpiperidin	0,4	1	14	22,6		
4	5-ethylpiperidin						
	isomer A	0,01	0,8	55,1	29,5		
	B	0,03	1	44,6	26,4		
5	piperidin; (IA)						
	isomer A	0,2	3	69,3	15	58,5	19,7
	B	0,4	2	66	38,8	44,7	16,4
	C	0,06	3	15	23,7		
	D	0,06	3	25,1	33,6		
6	perhydrochinolin						
	isomer A	0,03		33,4	56,3		
	B	0,007	40,9	34			
7	1,2,3,4-tetra- hydrochinolin	0,06	4,5	32,2	24		
8	thiomorfolin	0,2	8	8,9	72		
9	N'-methylpiperazin	0,1					
	Rifampicin (7)	0,03	5,9	6	24,8	3,8	13,9

Nové sloučeniny obecného vzorce I se mohou podle vynálezu vyrábět o sobě známým, běžným obecným postupem tím, že se nechá reagovat 3-formylrifamycin obecného vzorce II

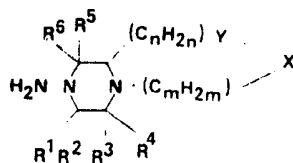


(II)

v němž

Rif má shora uvedený význam,

nebo jeho funkční derivát, s N-aminopiperazinem obecného vzorce III



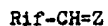
(III)

v němž

R^1 až R^6 , n, m, X a Y mají shora uvedené významy,

načež se popřípadě, je-li žádoucí sloučenina vzorce I v chinonové formě, na sloučeninu vzorce I přítomnou v hydrochinonové formě působí oxidačním činidlem nebo/a jestliže je žádoucí sloučenina obecného vzorce I v hydrochinonové formě, působí se na sloučeninu vzorce I přítomnou v chinonové formě redukčních činidel nebo/a sloučenina vzorce I přítomná ve volné formě se převedou na sůl nebo se sloučenina vzorce I uvolní ze své soli.

Reakce 3-formylrifamycinu vzorce II nebo jejího reaktivního funkčního derivátu s hydrazinem vzorce III se provádí o sobě známým způsobem, například podle shora citovaného amerického patentového spisu. Zejména se nechá reagovat volný 3-formylrifamycin SV a N-aminopiperazin vzorce III v přibližně ekvimolárním množství (nebo v jeho malém nadbytku) a výhodně v přítomnosti organického rozpouštědla, jako alkoholu, například methanolu, ethanolu nebo isopropylalkoholu, etheru s otevřeným řetězcem nebo cyklického etheru, například diethyletheru, 1,2-dimethoxyethanu nebo 1,2-diethoxyethanu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, alifatického esteru nebo amidu, například ethylacetátu popřípadě dimethylformamidu, dále také dimethylsulfoxidu a acetonitrilu, nebo ve směsi těchto rozpouštědel, při teplotách od asi -20°C až do asi 50°C , výhodně mezi 0°C a teplotou místnosti. N-aminopiperazinová složka vzorce III se může používat také ve formě adiční soli s kyselinou a báze se uvolní teprve in situ přidáním báze pomocné látky, jako organické soli s alkalickým kovem, například přidáním octanu sodného nebo octanu draselného, nebo terciární organické báze, jako terciárního aminu, například triethylaminu, N-methylpiperidinu nebo N-ethylpiperidinu nebo N-methylmorfolinu nebo také heterocyklické aromatické báze pyridinového typu a jeho homologů nebo chinolinu. Také aldehydická složka vzorce II se může používat ve formě funkčního derivátu, například ve formě soli hydrochinonové formy výchozí látky vzorce II s alkalickým kovem, nebo výhodně ve formě reaktivního derivátu s funkčně obměněnou aldehydickou skupinou, například ve formě sloučeniny obecného vzorce IIA



(IIA)

v němž

Rif má shora uvedený význam a znamená zejména (Rif S) a

Z znamená oxyminoskupinu, N-substituovanou iminoskupinu, nesubstituovanou nebo N-(mono- nebo di)substituovanou hydrazonoskupinu nebo semikarbazonoskupinu.

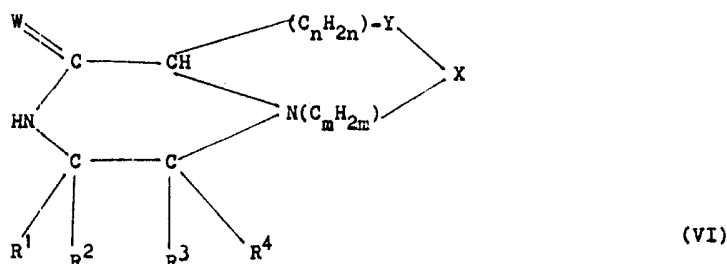
Substituenty iminoskupiny a hydrazonoskupiny jsou jednovazné uhlovodíkové zbytky vždy nejvýše s 8 atomy uhlíku jako zejména alkylové nebo cykloalkylové zbytky s nejvýše 7 atomy uhlíku, fenylový nebo benzylový zbytek, nebo analogické dvojvazné zbytky, které společně s atomem dusíku tvoří nasycený monocyklický heterocyklický kruh s 5 až 7 členy v kruhu a kterýžto kruh popřípadě obsahuje jeden přídatný heteroatom, jako kyslík, dvojvaznou síru, dusík nebo dusík, který je jednou substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku. Výhodné jsou takové substituenty a jejich kombinace, které poskytují snadno těkavé aminy popřípadě hydraziny, zejména takové, které mají teplotu varu při atmosférickém tlaku nebo při sníženém tlaku nejvýše 60°C , přičemž zvláště výhodnou skupinou je methylová skupina.

Při použití takového derivátu aldehydické složky vzorce II se pracuje také o sobě známým způsobem analogicky podle metody, která byla shora popsána pro volný aldehyd. Jestliže se složka II použije ve formě soli nebo ve formě báze, je výhodné upravit reakční směs na neutrální prostředí, například přidáním další složky (N-aminopiperazinu III) ve formě adiční soli s kyselinou, nebo také opatrným přidáním kyseliny, jako například karboxylové kyseliny, například octové kyseliny. Jestliže se aldehydická složka vzorce II používá ve formě derivátu s funkčně obměněnou aldehydickou skupinou, pak se pracuje účelně ve větším nadbytku báze složky III, přičemž tato složka slouží současně jako rozpouštědlo.

Reakční podmínky, především teplota a tlak, se přitom upraví tak, aby se těkavé reakční produkty (například amin, popřípadě hydrazin, vzorce ZH_2), které se uvolňují výměnou, reakcí z výchozí látky vzorce II, kontinuálně odstraňovaly destilací z reakční směsi. Účelně se tlak sníží tak, aby teplota při oddestilování nepřesáhla asi 60°C , výhodně nikoli asi 40°C . Za podmínek se může provádět také výměna v inertním organickém rozpouštědle, jako v některém ze shora zmíněných, například v dimethylsulfoxidu.

Deriváty rifamycinu obecného vzorce II, které se používají jako výchozí látky, jsou známými sloučeninami. Také sloučeniny obecného vzorce III jsou buď známé, nebo jsou dostupné obvyklými standardními postupy syntetické organické chemie. Tak se mohou bi- nebo tricyklické N-aminopiperaziny obecného vzorce III získat například nitrosací (například působením kyseliny dusité uvolněné in situ nebo působením N_2O_4) příslušného N-nesubstituovaného bi- nebo tricyklického piperazinu dále uvedeného obecného vzorce VI a následující běžnou redukcí vzniklého nitroaminu, například působením komplexního hydridu jako zejména lithiium-aluminiumhydridu nebo katalytickou hydrogenací.

Bi- a tricyklické piperaziny obecného vzorce VI

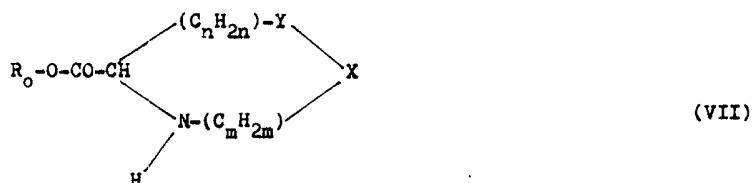


v němž

R^1 až R^4 , m , n , X a Y mají shora uvedené významy a

W má význam definovaný pro R^5 a R^6 ,

se mohou získat buď jednoduchou obecně použitelnou syntézou tím, že se ester mono- nebo bicyklické heterocyklyl-2-karboxylové kyseliny obsahující dusík obecného vzorce VII

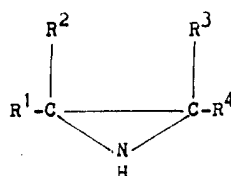


v němž

R_O znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methylovou nebo ethylovou skupinu, a

m , n , X a Y mají shora uvedené významy,

kondenzuje s případně substituovaným ethyleniminem obecného vzorce VIII



(VIII)

v němž

R^1 až R^4 mají shora uvedené významy,

a v získaném piperazonu obecného vzorce VI,

v němž

R^1 až R^4 , m, n, X a Y mají shora uvedené významy a W znamená oxoskupinu, se tato oxoskupina přemění obvyklým způsobem na substituenty R^5 a R^6 . Tato přeměna se provádí, když R^5 a R^6 znamenají oba vodík, redukcí, například diboranem nebo komplexním hydridem, jako zejména litiumaluminiumhydridem. Jestliže jeden z obou symbolů R^5 a R^6 znamená alkyl ovou skupinu, provádí se přeměna působením příslušného organokovového činidla, jako působením alkyllithia nebo zejména alkylmagnesiumhalogenidu, například alkylmagnesiumchloridu nebo výhodně alkylmagnesiumbromidu, ve vhodném inertním organickém rozpouštědle. Jak známo, mohou se podmínky upravit tak, aby se získala „geminální báze“ se dvěma alkylovými skupinami jako substituenty nebo aby se získal monoalkylový produkt. V posléze uvedeném případě je nutno primární meziprodukt vzorce VI, v němž W znamená alkylovou skupinu společně s hydroxylovou skupinou, ještě přidavně, například způsobem uvedeným shora pro oxoskupinu, dále redukovat. Výhodně se přitom pracuje analogicky za reakčních podmínek, které jsou uvedeny v následujících příkladech.

V primární reakční směsi získané při postupu podle předloženého vynálezu mohou být vedle sebe oba oxidační stupně konečného produktu, tj. 1,4-chinonová forma S-řady a 1,4-hydrochinonová forma SV-řady. Účelně se však izoluje veškerý produkt v pouze jedné jediné z obou forem, například v hydrochinonové formě. Účelně se tato směs, jak bude dále ještě blíže popsáno, převede na jednotný produkt tím, že se pomocí redukce tvoří hydrochinonová forma (derivát rifamycinu SV) nebo se pomocí oxidace tvoří pouze chinonová forma (derivát rifamycinu S).

Případně prováděná přeměna postupem podle vynálezu získaného chinonu vzorce I (Rif S) na odpovídající hydrochinon (Rif SV) popřípadě podle vynálezu získaného hydrochinonu vzorce I (Rif SV) na chinon (Rif S) nebo převedení směsi obou typů sloučenin na jednotný produkt podle vynálezu se provádí redukcí popřípadě oxidací. Tato přeměna se může provádět s již izolovaným produktem nebo častěji se provádí výhodně ještě před izolací žádaného produktu. Redukce se může provádět působením redukčního činidla vhodného zejména k redukcí chinonu na odpovídající hydrochinon, jako působením dithioničitánu nebo hydrogensířičitanu alkalického kovu, jako například dithioničitánu nebo hydrogensířičitanu sodného, dále působením zinku a octové kyseliny nebo výhodně působením askorbové kyseliny. Oxidace se může provádět působením oxidačního činidla vhodného pro přeměnu hydrochinonu na příslušný chinon, jako působením vzdušného kyslíku, peroxidu vodíku, ferrikyanidu alkalického kovu, například ferrikyanidu draselného, persíranu ve formě soli, například působením amoniumpersulfátu, nebo působením oxidu manganičitého, přičemž se oxidace provádí výhodně za zásadických podmínek. Chinony jsou představovány většinou sloučeninami, které jsou zbarveny fialově červeně, zatímco hydrochinony jsou obvykle zbarveny žlutě a jsou k dispozici v důsledku jejich snazší krystalizace.

Případně prováděná tvorba solí a uvolnění základních forem sloučenin vzorce I z jejich solí se provádí o sobě obecně známým běžným způsobem. Tak se hydrochinony převádějí na odpovídající soli s alkalickými kovy působením příslušné alkalicky reagující sloučeniny, zejména hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu. Soli se mohou přeměnit na volné deriváty hydrochinonu okyselením např. anorganickými kyselinami, zejména halogenovodíkovými kyselinami. Bázicky reagující reakční produkty vzorce I se mohou převádět na své adiční soli s kyselinami například působením kyseliny vhodné k tvorbě solí, jako některé ze shora uvedených. Obráceně se působením bázicky reagujících činidel, jako působením hydroxidů, uhličitanu a hydrogenuhličitanu anorganických sloučenin nebo působením organických bází a iontoměníčů, uvolní takováto bázická základní forma sloučeniny vzorce I. Vnitřní soli se tvoří například obvyklou acido-bázickou titrací až k dosažení neutrálního bodu popřípadě až k dosažení isoelektrického bodu.

Adiční soli nových sloučenin s kyselinami, jako například pikráty, mohou sloužit také k čištění získaných sloučenin tím, že se volné sloučeniny převedou na své soli, ty se oddělí a ze solí se opět získají volné sloučeniny. V důsledku úzkého vztahu mezi sloučeninami ve volné formě a ve formě jejich solí se v části předcházející jakož i v části následující rozumí pod volnými sloučeninami podle smyslu a podle účelu popřípadě také odpovídající soli.

Shora popsané reakční produkty vzorce I, výchozí látky vzorce III, jakož i meziprodukty se popřípadě získávají ve formě racemátů (tj. směsí dvou antipódů), směsí racemátů (tj. směsí dvou diastereomerních racemátů) a směsí diastereomerů (tj. směsí dvou takových diastereomerů, které navzájem nejsou antipódy) a mohou se známým způsobem rozdělit na individuální antipódy.

Směs racemátů vzniká zejména reakcí chirální reakční složky v racemické formě s další chirální reakční složkou, která je rovněž přítomna v racemické formě. Jestliže se jedna z reakčních složek použije v racemické formě a druhá se použije ve formě jednotlivého antipódu, jako je tomu převážně při postupu podle předloženého vynálezu, pak výsledkem je směs diastereomerů. Tyto směsi obou druhů lze rozdělit fyzikálními metodami, přičemž v prvním případě se izolují dva racemáty, v posléze uvedeném případě pak dva individuální diastereomery, které nenáleží k sobě. Z dělicích metod nutno uvést především frakční krystalizaci, dále také různé varianty adsorpční chromatografie a rozdělovací chromatografie, v případě snadno těkavých směsí také frakční destilaci a zejména plynovou chromatografii.

Nechá-li se při shora naznačených reakcích jako zejména při výrobě výchozích látek vzorce III reagovat racemická výchozí látka s achirální reakční složkou, pak se reakční produkt opět získá ve formě racemátů, který se může jak známo rozštěpit na individuální antipódy teprve za současného použití chirálních pomocných látek nebo pomocných prostředků o sobě známými metodami.

Výhodná metoda spočívá v tom, že se racemická volná báze přemění působením opticky aktivní kyseliny na směs diastereomerů dvou adičních solí s kyselinami, tato směs se rozdělí vhodnými fyzikálními metodami a každý individuální diastereomer se odděleně přemění na své základné složky, tj. kyselinu a individuální antipód báze, o sobě známým způsobem například působením silnější kyseliny nebo báze.

Jako opticky aktivní kyseliny jsou vhodné například opticky aktivní aminokyseliny, zejména přirozeně se vyskytující alfa-aminokyseliny L-řady a jejich N-acylované deriváty, opticky aktivní vinné kyseliny, zejména D-vinná kyselina a její deriváty s esterifikovanými hydroxylovými skupinami, D- a L-mandlová kyselina, D-kafrkarboxylová kyselina, jakož i D- nebo L-kafr-10-sulfonová kyselina.

Předložený vynález se týká také těch forem provedení postupu, při kterých se jako výchozí látky použije sloučeniny, která byla získána jako meziprodukt na libovolném stupni postupu a provedou se chybějící stupně nebo se výchozí látka používá ve formě derivátu, například soli nebo se tvoří za reakčních podmínek.

Při postupu podle předloženého vynálezu se výhodně používá takových výchozích látek, které vedou ke sloučeninám, které byly na začátku označeny jako zvláště cenné.

Vzhledem k popsaným farmakologickým vlastnostem nových sloučenin se předložený vynález rovněž týká použití účinných látek podle vynálezu samotných například spolu s pomocnými látkami, nebo v kombinaci s dalšími účinnými látkami, zejména s antibiotiky nebo chemoterapeutiky, jako prostředky k léčení infekcí, zejména takových infekcí, které jsou vyvolávány bacily tuberkulózy, jakož i bakteriemi, zejména koky, jako shora uvedenými, a to jednak jako léčiva a jednak také jako desinfekční prostředky.

Při použití jako léčiva se účinné látky vyráběné podle vynálezu zpracovávají výhodně ve formě farmaceutických přípravků společně s běžnými farmaceutickými nosnými látkami nebo pomocnými látkami. Přitom se například teplokrevným s tělesnou hmotností asi 70 kg podává podle druhu, tělesné hmotnosti, stáří a individuálního stavu, jakož i v závislosti na způsobu aplikace a zejména také podle příslušné citlivosti původce choroby podává denní dávka od asi 50 do 1 000 mg.

Předložený vynález se dále rovněž týká farmaceutických přípravků, které obsahují jako účinné látky sloučeniny vyráběné postupem podle předloženého vynálezu, jakož i způsobu jejich výroby.

U farmaceutických přípravků se jedná například o farmaceutické přípravky pro enterální, jako perorální nebo rektální, jakož i parenterální aplikaci teplokrevným. Odpovídající formy jednotkového dávkování, zejména pro perorální aplikaci, například dražé, tablety nebo kapsle, obsahují výhodně od asi 50 do asi 500 mg, zejména od asi 100 do asi 300 mg účinné látky společně s farmaceuticky použitelnými nosnými látkami nebo pomocnými látkami.

Vhodnými nosnými látkami jsou zejména plnidla, jako cukry, například laktosa, sacharosa, mannitol nebo sorbitol, celulosové přípravky nebo/a fosforečnany vápenaté, například trikalciumpfosfát nebo kalciumhydrogenfosfát, dále pojidla, jako zmazovatělý škrob za použití například kukuřičného škrobu, pšeničného škrobu, rýžového škrobu nebo bramborového škrobu, želatina, tragant, methylcelulosa nebo/a popřípadě látky způsobující rozpad, jako jsou shora uvedené škroby, dále karboxymethylovaný škrob, příčně zesítený polyvinylpyrrolidon, agar, kyselina alginová nebo její sůl, jako alginát sodný.

Pomocnými látkami jsou především regulátory tekutosti a kluzné látky, jako například kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako hořečnatá nebo vápenatá sůl stearové kyseliny nebo/a polyethylenglykol.

Jádra dražé se mohou opatřovat vhodnými povlaky popřípadě resistantními vůči účinku žaludeční šťávy, přičemž se kromě jiného používá koncentrovaných roztoků cukrů, které popřípadě obsahují arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol nebo/a oxid titaničitý, nebo roztoků laků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo ve směsích rozpouštědel, nebo k výrobě povlaků resistantních vůči účinku žaludeční šťávy, roztoků vhodných celulosových přípravků, jako ftalátu acetylcelulosity nebo ftalátu hydroxypropylmethylcelulosity. K tabletám nebo povlakům jader dražé se mohou přidávat barviva nebo pigmenty, například k identifikaci nebo k rozlišení různých dávek účinné látky.

Dalšími orálně použitelnými farmaceutickými přípravky jsou zasouvací kapsle ze želatiny, jakož i měkké uzavřené kapsle ze želatiny a změkčovač jako glycerinu nebo sorbitolu. Zasouvací kapsle mohou obsahovat účinnou látku ve formě granulátu, například ve směsi s plnidly, jako laktosou, pojidly, jako škroby nebo/a lubrikátory, jako mastkem nebo hořečnatou solí stearové kyseliny, a popřípadě se stabilizátory. V měkkých kapslích je účinná látka rozpuštěna nebo suspendována výhodně ve vhodných kapalinách, jako v mastných olejích, parafinovém oleji nebo v kapalných polyethylenglykolech, přičemž se rovněž mohou přidávat stabilizátory.

Jako rektálně použitelné farmaceutické přípravky přicházejí v úvahu například čípky, které sestávají z kombinace účinné látky se základovou hmotou pro přípravu čípků. Jako základová hmota pro přípravu čípků se hodí například přírodní nebo syntetické triglyceridy, parafinické uhlovodíky, polyethylenglykoly nebo vyšší alkanoly. Dále se mohou používat také želatinové rektální kapsle, které obsahují kombinaci účinné látky se základovou hmotou. Jako základová hmota přicházejí v úvahu například kapalné triglyceridy, polyethylenglykoly nebo parafinické uhlovodíky.

Pro parenterální aplikaci jsou vhodné především vodné roztoky účinné látky ve formě rozpustné ve vodě, například ve formě soli rozpustné ve vodě, dále suspenze účinné látky, jako odpovídající olejové injekční suspenze, přičemž se používá vhodných lipofilních rozpouštědel nebo médií, jako mastných olejů, například sezamového oleje, nebo syntetických esterů mastných kyselin, například ethylesteru olejové kyseliny, nebo triglyceridů, nebo vodné injekční suspenze, které obsahují látky ve zvýšení viskozity, například natriumkarboxymethylcelulosu, sorbitol nebo/a dextran a popřípadě stabilizátory. Přitom může být účinná látka, popřípadě společně s pomocnými látkami, přítomna také ve formě lyofilizátu a před parenterální aplikací se tato látka převede do roztoku přidáním vhodných rozpouštědel.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu se mohou získávat o sobě známým způsobem, například běžnými mísicemi, granulacemi, dražovacími, rozpouštěcími nebo lyofilizačními postupy. Tak se mohou například farmaceutické přípravky pro orální aplikaci získat tím, že se účinná látka kombinuje s pevnými nosnými látkami, získaná směs se popřípadě granuluje a směs, popřípadě granulát, pokud je to žádoucí nebo nutné, se po přidání vhodných pomocných látek zpracovává na tablety nebo na jádra dražé.

Následující příklady shora popsaný vynález blíže ilustrují, jeho rozsah však v žádném případě neomezuje. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia, teploty tání nejsou korigovány. Při chromatografii na tenké vrstvě se používá adsorbentu silikagelu a směs rozpouštědel je charakterizována objemovými poměry.

P ř í k l a d 1

Hydrazon 3-formylrifamycinu SV s 3-aminoperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinem

K roztoku 5 g 3-formylrifamycinu SV ve 100 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 1,6 g 3-aminoperhydro-1H-pyridol(1,2-a)pyrazinu v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 6 minut, až je podle chromatografie na tenké vrstvě spotřebován veškerý 3-formylrifamycin SV. Za účelem zpracování se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se dvakrát promyje zředěným vodným roztokem citronové kyseliny, vysuší se a odpaří se. Získá se surový hydrazon, který krystalizací z ethylacetátu skýtá oranžově červené krystaly sloučeniny uvedené v názvu, které za rozkladu neostře tají.

Chromatografie na tenké vrstvě za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1 jako rozpouštědla $R_f = 0,6$.

Hmotnostní spektrum (DCI/CH_4 , negativní): $M^- = 862$ (molekulární hmotnost vypočtena pro $\text{C}_{47}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{12} = 862$).

A. Sodná sůl, sloučeniny uvedené v názvu, se získá tím, že se rozpustí 3 g shora uvedeného volného hydrazonu v 10 ml dioxanu, k roztoku se přidá roztok 0,929 g hydrogenuhličitanu sodného v 10 ml vody a výsledný roztok se lyofilizuje.

B. Oxidace na chinon

Roztok 2 g hydrazonu 3-formylrifamycinu SV s 3-aminoperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinem (vyrobený způsobem popsaným shora) v 50 ml methylenchloridu se po dobu 2 minut intenzivně

míchá při teplotě místnosti s práškovým oxidem mangančitým, načež se pevné podíly odfiltrují a filtrát se odpaří k suchu. Získají se 2 g hydrazonu 3-formylrifamycinu S s 3-aminoperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinem ve formě amorfni modročerné pevné látky bez ostrého bodu tání.

Molekulární hmotnost ($MH^+ = 861$) podle hmotnostního spektra odpovídá teorii pro $C_{46}H_{60}N_4O_{12}$.

3-aminoperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazin, který se používá jako výchozí látka, se může vyrobit následujícím způsobem:

a) Nitrosace

Vodný roztok 5,86 g perhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinu (srov. M. E. Freed a A. R. Day: J. Org. Chem. 25, 2 108 (1960) se při teplotě 5 °C upraví přidáním koncentrované chlorovodíkové kyseliny na pH 1,1 a za chlazení na 0 až 5 °C se přikape roztok 3,18 g dusitanu sodného v 5 ml vody, směs se míchá další 2 hodiny při teplotě 5 až 10 °C a potom se upraví přidáním asi 58 ml vodného 2N roztoku hydroxidu sodného na pH 13. Reakční směs se extrahuje 3 díly vždy po 80 ml ethylacetátu a spojené organické roztoky se vysuší síranem sodným a odpaří se. Olejovitý zbytek (6,76 g) se používá bez čištění pro příští reakční stupeň.

b) Redukce

K míchané suspenzi 1,71 g lithiualuminiumhydridu ve 150 ml tetrahydrofuranu se při teplotě varu pod zpětným chladičem přikape roztok 6,76 g surového 3-nitrosoperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinu (vyrobeného podle stupně a) ve 30 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá další 3 hodiny při teplotě místnosti a potom se k němu za chlazení ledem přidá 10 ml vodného 2N roztoku hydroxidu sodného a potom 10 ml vody, načež se reakční směs dále míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Sraženina se odsaje a promyje se na filtru horkým isopropylalkoholem. Filtrát (veškeré podíly isopropylalkoholu) se odpaří ve vakuu, přičemž se získá žádaný 3-aminoperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazin (6,68 g) ve formě světle žlutě zbarveného oleje v čistotě postačující pro shora popsanou tvorbu hydrazonu.

P ř í k l a d 2

Hydrazon 3-formylrifamycinu SV s 3-aminoperhydropyrrolo(1,2-a)pyrazinem

K roztoku 2 g 3-formylrifamycinu SV ve 200 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 1,94 g 3-aminoperhydropyrrolo(1,2-a)pyrazinu v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá po dobu 10 minut při teplotě místnosti až je podle chromatografie na tenké vrstvě veškerý 3-formylrifamycin spotřebován. Za účelem zpracování se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se dvakrát promyje vodným roztokem citrónové kyseliny poté se vysuší a odpaří se. Zbude surový hydrazon, který krystalizací z etheru poskytuje oranžově červené krystaly sloučeniny uvedené v názvu. Teplota tání nad 210 °C za pomalého rozkladu.

Chromatografie na tenké vrstvě (za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1): $R_f = 0,55$.

Hmotnostní spektrum (DCI/CH_4 , negativní): $M^+ = 848$ (molekulární hmotnost vypočtená pro $C_{45}H_{60}N_4O_{12} = 848$).

Za účelem výroby 3-aminoperhydropyrrolo(1,2-a)pyrazinu, který se používá jako výchozí látka, se může postupně nitrosovat a redukovat například perhydropyrrolo(1,2-a)pyrazin (srov. M. E. Freed a A. R. Day: J. Org. Chem. 25, 2 108 (1960) a R. L. Peck a A. R. Day: J. Heterocyclic Chem. 6, 181 (1963) podle příkladu 1, příprava a) a b).

P ř í k l a d 3

Hydrazon 3-formylrifamycinu SV s 3-amino-8-methylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinem

K roztoku 2 g 3-formylrifamycinu SV ve 100 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 1,86 g 3-amino-8-methylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinu v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá 10 minut při teplotě místnosti až je podle chromatogramu na tenké vrstvě spotřebován veškerý 3-formylrifamycin SV. Za účelem zpracování se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se dvakrát promyje zředěným vodným roztokem citronové kyseliny, vysuší se a odpaří se. Získá se surový hydrazon, který se rozdělí chromatografií na silikagelu na dva individuální stereoisomery. Tyto stereoisomery se dále čistí krystalizací ze směsi acetonu, etheru a hexanu.

Oba isomery mají analogické hmotnostní spektrum:

(FAB, pozitivní): $MH^+ = 877$

(molekulární hmotnost vypočtená pro $C_{47}H_{64}N_4O_{12} = 867$).

Isomer A: teplota tání 183 až 192 °C (rozklad);

chromatografie na tenké vrstvě (směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1):

$R_f = 0,58$

Isomer B: teplota tání 166 až 190 °C (pozvolný rozklad); chromatografie na tenké vrstvě

(směs methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1): $R_f = 0,55$.

Za účelem výroby 3-amino-8-methylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinu, který se používá jako výchozí látka, se může například postupně nitrosovat a redukovat 8-methylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazin podle příkladu 1, příprava a) a b). Posléze uvedená sloučenina se může získat z ethylesteru 2-methyl-6-piperidinkarboxylové kyseliny postupem, který popsali Freed a Day, J. Org. Chem. 25, 2 108 (1960).

P ř í k l a d 4

Hydrazon 3-formylrifamycinu SV s 3-amino-7-ethylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinem

K roztoku 3 g 3-formylrifamycinu SV ve 100 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 1,41 g 3-amino-7-ethylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinu v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 minut až je podle chromatografie na tenké vrstvě spotřebován veškerý 3-formylrifamycin SV. Za účelem zpracování reakčního roztoku se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se dvakrát promyje zředěným vodným roztokem citronové kyseliny, pak se vysuší a odpaří se. Získá se surový hydrazon, který se chromatografickým na 200 g silikagelu rozdělí na 2 amorfnní stereoisomery sloučeniny uvedené v názvu. Oba isomery mají analogické hmotnostní spektrum.

(FAB, negativní): $(M-H)^- = 889$

(molekulární hmotnost vypočtená pro $C_{48}H_{66}N_4O_{12} = 890$).

Isomer A: teplota tání: 173 až 177 °C (rozklad);

chromatografie na tenké vrstvě (za použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 2 : 1): $R_f = 0,19$

Isomer B: teplota tání: 173 až 180 °C (rozklad);

chromatografie na tenké vrstvě (za použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 2 : 1): $R_f = 0,31$

Za účelem výroby 3-amino-7-ethylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinu, který se používá jako výchozí látka, se může například postupně nitrosovat a redukovat 7-ethylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazin podle příkladu 1, příprava a) a b). Posléze uvedená sloučenina se může získat z ethylesteru 3-ethyl-6-piperidinkarboxylové kyseliny postupem, který popsali Freed a Day, J. Org. Chem. 25, 2 108 (1960).

P ř í k l a d 5

Hydrazon 3-formylrifamycinu SV a 3-amino-2-methylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinem

K roztoku 20 g 3-formylrifamycinu SV v 500 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 5,8 g 3-amino-2-methylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinu ve 20 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá 10 minut při teplotě místnosti až je podle chromatogramu na tenké vrstvě spotřebován veškerý 3-formylrifamycin SV. Za účelem zpracování se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se dvakrát promyje zředěným vodným roztokem citrónové kyseliny, vysuší se a odpaří se. Získá se surový hydrazon, který se rozdělí sloupcovou chromatografií na 1,5 g silikagelu na 4 stereoisomery (A, B, C a D) sloučeniny uvedené v názvu. Všechny isomery mají analogické hmotnostní spektrum (FAB, negativní): $(M-H)^- = 875$ (molekulární hmotnost vypočtená pro $C_{47}H_{64}N_4O_{12} = 876$).

Tyto isomery jsou charakterizovány následujícími daty. Chromatografie na tenké vrstvě se provádí za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1 jako rozpouštědlového systému:

Isomer A: teplota tání 176 až 182 °C (rozklad);
Rf = 0,44

Isomer B : teplota tání 172 až 178 °C (rozklad);
Rf = 0,41

Isomer C: teplota tání 155 až 190 °C (rozklad)
Rf = 0,35

Isomer D: teplota tání 170 až 190 °C (rozklad)
Rf = 0,32

Sodná sůl isomeru B se tvoří tím, že se k roztoku 2,5 g isomeru B přidá vodný roztok 0,24 g hydrogenuhličitanu sodného a roztok se lyofilizuje.

Za účelem výroby 3-amino-2-methylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinu, který se používá jako výchozí látka se může postupně nitrosovat a redukovat například 2-methylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazin (srov. C. Winterfeld a G. Gierenz: Chem. Ber. 92, 240 (1959) podle příkladu 1, příprava a) a b).

P ř í k l a d 6

Hydrazon 3-formylrifamycinu SV s 3-aminoperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)chinolinem

K roztoku 5 g 3-formylrifamycinu SV ve 150 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 3,48 g 3-aminoperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)chinolinu v 10 ml tetrahydrofuranu a směs míchá při teplotě místnosti po dobu 5 minut až je podle chromatografie na tenké vrstvě spotřebován veškerý 3-formylrifamycin SV. Za účelem zpracování se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se dvakrát promyje zředěným vodným roztokem kyseliny citrónové, vysuší se a odpaří se. Zbude surová směs 4 stereoisomerních hydrazonů, ze které se v čisté formě izolují sloupcovou chromatografií na 200 g silikagelu 2 stereoisomery (A a B) sloučeniny uvedené v názvu. Oba isomery mají analogické hmotnostní spektrum (FAB, negativní): $(M-H)^- = 915$.

(Molekulární hmotnost vypočtená pro $C_{50}H_{68}N_4O_{12} = 916$).

Isomer A: teplota tání 165 až 170 °C (rozklad);
Rf = 0,5

Isomer B: teplota tání 168 až 180 °C (rozklad);
Rf = 0,42

Chromatografie na tenké vrstvě se provádí za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1 jako rozpouštědlového systému.

Za účelem výroby 3-aminoperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)chinolinu, který se používá jako výchozí látka, se může postupně nitrosovat a redukovat například perhydro-1H-pyrazinu(1,2-a)-chinolin postupem podle příkladu 1, příprava a) a b). Posléze uvedená sloučenina se může získat z 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazinu(1,2-a)chinolinu (srov. švýcarský patentový spis č. 498 849) katalytickou hydrogenací na oxidu platičitém v ledové kyselině octové.

P ř í k l a d 7

Hydrazon 3-formylrifamycinu SV s 3-amino-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino(1,2-a)chinolinem

K roztoku 2,5 g 3-formylrifamycinu SV v 50 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 0,57 g 3-amino-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazinu(1,2-a)chinolinu v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá po dobu 10 minut při teplotě místnosti až je podle chromatografie na tenké vrstvě spotřebován veškerý 3-formylrifamycin SV. Za účelem zpracování se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se dvakrát promyje zředěným vodným roztokem citronové kyseliny, vysuší se a odpaří se. Zbude surový hydrazon, který krystalizací ze směsi etheru a hexanu skýtá krystalickou sloučeninu uvedenou v názvu. Teplota tání 173 až 180 °C (rozklad). Chromatografie na tenké vrstvě za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1: Rf = 0,60.

Hmotnostní spektrum (DCI/CH_4 , negativní): $M^+ = 910$.

Molekulární hmotnost vypočtená pro $C_{50}H_{62}N_4O_{12} = 910$.

Za účelem výroby 3-amino-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazinu(1,2-a)chinolinu, který se používá jako výchozí látka, se postupně nitrosuje a redukuje například 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino(1,2-a)chinolin (srov. švýcarský patentový spis č. 498 849) podle příkladu 1, příprava a) a b).

P ř í k l a d 8

Hydrazon-3-formylrifamycin SV s 6-aminoperhydropyrazolo(2,1-c)-p-thiazinem

K roztoku 3 g 3-formylrifamycinu SV v 50 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 1,0 g 6-aminoperhydropyrazolo(2,1-c)-p-thiazinu v 10 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 10 minut až je podle chromatografie na tenké vrstvě spotřebován veškerý 3-formylrifamycin SV. Za účelem zpracování se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se dvakrát promyje zředěným vodným roztokem citronové kyseliny, vysuší se a odpaří se. Zbude surový hydrazon, který krystalizací ze směsi acetonu, etheru a hexanu skýtá krystalickou sloučeninu, uvedenou v názvu. Teplota tání 173 až 181 °C (rozklad). Chromatografie na tenké vrstvě za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1: Rf = 0,71.

Hmotnostní spektrum (FAB, negativní): $(M-H)^- = 879$

Molekulární hmotnost vypočtená pro $C_{45}H_{60}N_4O_{12}S = 880$.

Za účelem výroby 6-aminoperhydropyrazolo(2,1-c)-p-thiazinu, který se používá jako výchozí látka, se může například postupně nitrosovat a redukovat perhydropyrazolo(2,1-c)-p-thiazin postupem podle příkladu 1, příprava a) a b). Posléze uvedená sloučenina se může získat

z ethylesteru thiomorfolin-2-karboxylové kyseliny postupem, který popsali Freed a Day, J. Org. Chem. 25, 2 108 (1960).

P ř í k l a d 9

Hydrazon 3-formylrifamycinu SV a 3-amino-6-methylperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)pyrazinem

K roztoku 3 g 3-formylrifamycinu SV ve 100 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 2,04 g 3-amino-6-methylperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)pyrazinu v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě místnosti až je podle chromatografie na tenké vrstvě spotřebován veškerý 3-formylrifamycin SV. Za účelem zpracování se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se dvakrát promyje zředěným vodným roztokem citronové kyseliny, vysuší se a odpaří se. Získá se surový hydrazon, který krystalizací ze směsi acetonu a etheru skýtá krystalickou směs dvou stereoisomerů sloučeniny uvedené v názvu, která taje při 170 °C (rozklad). Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1 ukazuje na přítomnost dvou produktů o hodnotách $Rf_A = 0,47$ a $Rf_B = 0,41$.
Hmotnostní spektrum (FAB, negativní): $(M-H)^- = 876$.
Molekulární hmotnost vypočtená pro $C_{46}H_{63}N_5O_{12} = 877$.

Za účelem výroby 3-amino-6-methylperhydro-1H-pyrazinu(1,2-a)pyrazinu, který se používá jako výchozí látka, se může například postupně nitrosovat a redukovat 6-methylperhydro-pyrazinu(1,2-a)pyrazin (srov. H. J. Beim a A. R. Day: J. Heterocyclic Chem. 14, 307 (1977) postupem podle příkladu 1, příprava a) a b).

P ř í k l a d 10

Hydrazon 3-formylrifamycinu SV a 3-amino-6-isobutylperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)pyrazinem

K roztoku 3 g 3-formylrifamycinu SV ve 100 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 1,73 g 3-amino-6-isobutylperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)pyrazinu v 10 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 60 minut až je veškerý 3-formylrifamycin SV podle chromatografie na tenké vrstvě spotřebován. Za účelem zpracování se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se dvakrát promyje zředěným vodným roztokem citronové kyseliny, vysuší se a odpaří se. Získá se surový hydrazon, který sloupcovou chromatografií na 200 g silikagelu skýtá čistou sloučeninu uvedenou v názvu o teplotě tání 163 až 170 °C, (rozklad). Chromatografie na tenké vrstvě za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1: $Rf = 0,42$.
Hmotnostní spektrum (FAB, negativní): $(M-H)^- = 918$.
Molekulární hmotnost vypočtená pro $C_{49}H_{69}N_5O_{12} = 919$.

Za účelem výroby 3-amino-6-isobutylperhydro-1H-pyrazinu(1,2-a)pyrazinu, která se používá jako výchozí látka se může například postupně nitrosovat a redukovat 6-isobutylperhydro-1H-pyrazinu(1,2-a)pyrazin, vyrobený podle H. J. Beima a A. R. Day: J. Heterocyclic Chem. 14, 307 (1977) postupem podle příkladu 1, příprava a) a b).

P ř í k l a d 11

Hydrazon 3-formylrifamycinu SV s 3-amino-6-cyklopentylperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)pyrazinem

K roztoku 3 g 3-formylrifamycinu SV v 50 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 1,8 g 3-amino-6-cyklopentylperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)pyrazinu v 10 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti až je podle chromatografie na tenké vrstvě veškerý 3-formylrifamycin SV spotřebován. Za účelem zpracování se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se dvakrát promyje vodným roztokem citronové kyseliny vysuší se a odpaří. Získá se surový hydrazon, který skýtá chromatografií na 200 g silikagelu sloučeninu uvedenou v názvu.

Hmotnostní spektrum (FAB, negativní): $(M-H)^- = 930$.

Molekulární hmotnost vypočtená pro $C_{50}H_{69}N_5O_{12} = 931$.

Za účelem výroby 3-amino-6-cyklopentylperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)pyrazinu, který se používá jako výchozí látka, se může například postupně nitrosovat a redukovat 6-cyklopentylperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)pyrazin, (srov. H. J. Beim a A. R. Day: J. Heterocyclic Chem. 14, 307 (1977), postupem podle příkladu 1 příprava a) a b).

P ř í k l a d 12

Hydrazon 3-formylrifamycinu SV s 6-aminoperhydropyrazino(2,1-c)-p-oxazinem

K roztoku 3 g 3-formylrifamycinu SV ve 100 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 1,94 g 6-aminoperhydropyrazino(2,1-c)-p-oxazinu v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá 10 minut při teplotě místnosti, až je podle chromatografie na tenké vrstvě spotřebován veškerý 3-formylrifamycin SV. Za účelem zpracování se reakční roztok zehustí ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se dvakrát promyje zředěným vodným roztokem citrónové kyseliny, vysuší se a odpaří se. Získá se surový hydrazon, který krystalizací ze směsi ethylacetátu a cyklohexanu skýtá oranžově červené krystaly sloučeniny uvedené v názvu.

Hmotnostní spektrum (FAB, negativní): $(M-H)^- = 863$.

Molekulární hmotnost vypočtená pro $C_{45}H_{60}N_4O_{13} = 864$.

Za účelem výroby 6-aminoperhydropyrazino(2,1-c)-p-oxazinu, která se používá jako výchozí látka se může například postupně nitrosovat a redukovat perhydropyrazino(2,1-c)-p-oxazin postupem podle příkladu 1, příprava a) a b). Posléze uvedená sloučenina se může získat z ethylesteru morfolino-2-kaboxylové kyseliny postupem, který popsali Freed a Day, J. Org. Chem. 25, 2 108 (1960).

P ř í k l a d 13

Hydrazon 3-formylrifamycinu SV a 3-amino-7-methoxyperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinu

K roztoku 3 g 3-formylrifamycinu SV ve 100 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 1,37 g 3-amino-7-methoxyperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinu v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá 60 minut při teplotě místnosti až je podle chromatografie na tenké vrstvě veškerý 3-formylrifamycin SV spotřebován. Za účelem zpracování se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se dvakrát promyje zředěným vodným roztokem citrónové kyseliny, vysuší se a odpaří se. Získá se surový hydrazon, který sloupcovou chromatografií na 200 g silikagelu skýtá čistou sloučeninu uvedenou v názvu.

Hmotnostní spektrum (FAB, negativní): $(M-H)^- = 891$.

Molekulární hmotnost vypočtená pro $C_{47}H_{64}N_4O_{13} = 892$.

Za účelem výroby 3-amino-7-methoxyperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinu, který se používá jako výchozí látka, se může například postupně nitrosovat a redukovat 7-methoxyperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazin postupem podle příkladu 1, příprava a) a b). Posléze uvedená sloučenina se může získat z ethylesteru 2-methoxy-6-piperidinkarboxylové kyseliny postupem, který popsali Freed a Day, J. Org. Chem. 25, 2 108 (1960).

P ř í k l a d 14

Kapsle, které obsahují 250 mg 3-formylrifamycinu SV s 3-aminoperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinem, se mohou vyrábět například následujícím způsobem:

Složení (pro 1 000 kapslí):

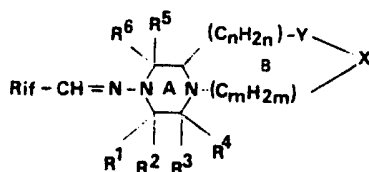
hydrazon 3-formylrifamycinu SV s 3-aminoperhydro-1H -pyrido-(1,2-a)pyrazinem	250 g
kukuřičný škrob	50,0 g
polyvinylpyrrolidon	15,0 g
hořečnatá sůl stearové kyseliny	5,0 g
ethanol	podle potřeby

Účinná látka a kukuřičný škrob se smísí a směs se zvlhčí roztokem polyvinylpyrrolidonu v 50 g ethanolu. Vlhká hmota se potom protlačí sítím s velikostí otvorů 3 mm vysuší se při 45 °C. Suchý granulát se protluče sítím o velikostí otvorů 1 mm a přimísí se 5 g hořečnaté soli stearové kyseliny. Směs se potom po částech 0,320 g plní do zasouvacích kapslí velikosti 0.

Analogickým způsobem se vyrobí kapsle obsahující ekvivalent účinné dávky každého jednotlivého produktu z příkladů 2 až 13.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových polycyklických hydrazonů obecného vzorce I



(I)

v němž

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 znamenají atom vodíku nebo nejvýše dva z nich alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

m znamená celé číslo od 0 do 3,

n znamená celé číslo od 1 do 4, přičemž kruh B sestává z 5 až 8 členů v kruhu,

X znamená alkylidenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, benzylidenovou skupinu nebo alkoxy-methylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

Y znamená alkylidenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy-methylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, oxyskupinu, thioskupinu nebo popřípadě substituovanou iminoskupinu vzorce $-N(R)-$, kde

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

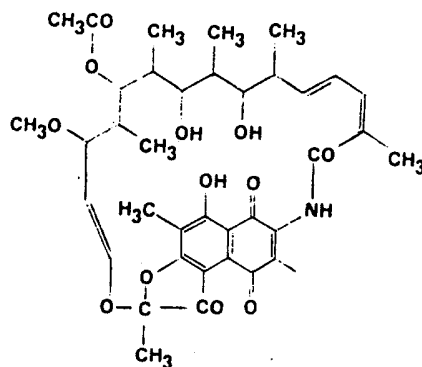
nebo

X a Y

společně znamenají monocyklickou 1,2-cykloalkylenovou skupinu s 5 až 8 členy v kruhu nebo o-fenylenovou skupinu, a

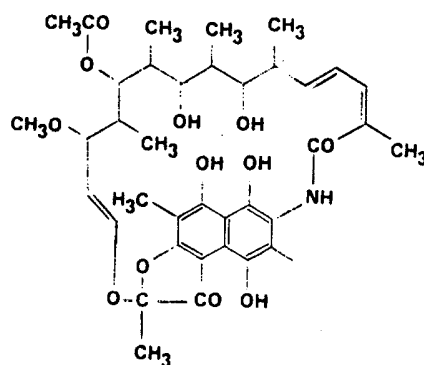
Rif

znamená zbytek rifamycinu parciálních vzorců Rif S popřípadě Rif SV



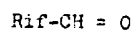
(Rif S)

popřípadě



(Rif SV)

jakož i jejich soli, vyznačující se tím, že se na 3-formylrifamycin obecného vzorce II

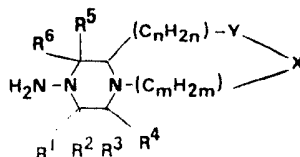


(II)

v němž

Rif má shora uvedený význam,

nebo na jeho funkční derivát působí N-aminopiperazinem obecného vzorce III



v němž

(III)

R¹ až R⁶, n, m, X a Y mají shora uvedené významy, načež se popřípadě, je-li žádoucí sloučenina vzorce I v chinonové formě, působí na sloučeninu vzorce I přítomnou v hydrochinonové formě oxidačním činidlem nebo/a je-li žádoucí sloučenina vzorce I v hydrochinonové formě, působí se na sloučeninu vzorce I přítomnou v chinonové formě redukčním činidlem nebo/a sloučeninavzorce I přítomná ve volné formě se převede na sůl nebo se sloučenina vzorce I uvolní ze své soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž m znamená číslo 0 až 3 a n znamená číslo 1 až 4, přičemž každý ze zbytků C_mH_{2m} a C_nH_{2n} odděluje piperazinový kruh A od symbolu X popřípadě Y nejvýše 2 atomy uhlíku, nejvýše jeden ze symbolů R¹ až R⁶ má význam rozdílný od vodíku a znamená methylovou nebo ethylovou skupinu, X znamená ethyldenovou skupinu nebo methylenovou skupinu, zatímco Y znamená alkylidenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokymethylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, oxyskupinu (-O-), thioskupinu (-S-), iminoskupinu (-NH-) nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou iminoskupinu nebo X a Y společně znamenají 1,2-cyklohexylenovou skupinu nebo o-fenylenovou skupinu, a Rif má význam uvedený v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž m znamená číslo 0 a n v přímém zbytku C_nH_{2n} znamená číslo 1 až 4, nejvýše jeden ze symbolů R¹ až R⁶ znamená jinou skupinu než vodík a v tomto případě znamená methylovou skupinu, jeden ze symbolů X a Y znamená methylenovou skupinu, zatímco druhý znamená ethyldenovou skupinu, propyldenovou skupinu, alkokymethylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo methylenovou skupinu nebo X a Y znamenají společně 1,2-cyklohexylenovou skupinu nebo o-fenylenovou skupinu, a Rif má význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž m a n znamenají nezávisle na sobě číslo 1 až 3, přičemž zbytky C_mH_{2m} a C_nH_{2n} oddělují piperazinový kruh A od symbolu X popřípadě Y vždy jedním atomem uhlíku, nejvýše jeden ze symbolů R¹ až R⁶ má jiný význam než vodík a v tomto případě znamená methylovou skupinu, X znamená ethyldenovou skupinu nebo methylenovou skupinu, zatímco Y znamená oxyskupinu, thioskupinu nebo iminoskupinu, přičemž iminoskupina je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou s 5 až 8 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou, a Rif má význam uvedený v bodě 1.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku hydrazonu 3-formylrifamycinu SV nebo S s 3-aminoperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinem.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku hydrazonu 3-formylrifamycinu SV nebo S s 3-aminoperhydropyrrolo(1,2-a)pyrazinem.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku hydrazonu 3-formylrifamycinu SV nebo S

s 3-amino-8-methylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinem.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku hydrazonu 3-formylrifamycinu SV nebo S s 3-amino-7-ethyl-perhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinem.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku hydrazonu 3-formylrifamycinu SV nebo S s 3-amino-2-methylperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinem.

10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku hydrazonu 3-formylrifamycinu SV nebo S s 3-aminoperhydro-1H-pyrazino(1,2-a)chinolinem.

11. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku hydrazonu 3-formylrifamycinu SV nebo S s 3-amino-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrazino(1,2-a)chinolinem.

12. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku hydrazonu 3-formylrifamycinu SV nebo S s 6-aminoperhydropyrazolo(2,1-c)-p-thiazinem.

13. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku hydrazonu 3-formylrifamycinu SV nebo S s 3-amino-6-R-perhydro-1H-pyrazino(1,2-a)pyrazinem, v němž R znamená methylovou skupinu, isobutylovou skupinu nebo cyklopentylovou skupinu.

14. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku hydrazonu 3-formylrifamycinu SV nebo S s 6-aminoperhydropyrazolo(2,1-c)-p-oxazinem.

15. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku hydrazonu 3-formylrifamycinu SV nebo S s 3-amino-7-methoxyperhydro-1H-pyrido(1,2-a)pyrazinem.

16. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců II a III za vzniku sloučeniny vzorce I definované v některém z bodů 1 až 15 nebo její farmaceuticky použitelné soli s alkalickým kovem, která se odvozuje od rifamycinu SV.