



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 03.11.67 (P. 141417)

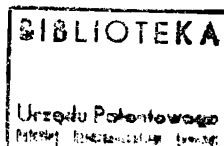
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.73

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1977

MKP C07d 99/04

Int.Cl.² C07D 413/14



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Lepetit S.p.A. i Ciba Societe Anonyme, Mediolan
(Włochy) i Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania pochodnych 25-desacetyloryfamacyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 25-desacetyloryfamacyny, a zwłaszcza pochodnych 25-desacetyloryfamacyny SV o ogólnym wzorze 1, w którym pierścień oznaczony symbolem A oznacza ewentualnie podstawiony pierścień 1,4-hydrochinonu przedstawiony fragmentarycznym wzorem 5 stanowiący układ ryfamycyny SV.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 150 046 znany jest sposób wytwarzania antybiotyku — ryfamycyny, przez fermentację szczepu str. mediterranei ATCC 13 685.

Otrzymany antybiotyk stanowi mieszaninę biologicznie aktywnych substancji spośród których jedną jest ryfamycyna B o sumarycznym wzorze $C_{39}H_{49}NO_{14}$. Charakterystyczną cechą tego związku jest to iż wykazuje on wzrost aktywności występujący po rozpuszczeniu go w wodzie, tj. zdolność do przekształcania się w inną pochodną o wyższej aktywności antibakteryjnej, zwaną ryfamycyną S o wzorze sumarycznym $C_{37}H_{45}NO_{12}$.

Ryfamycynę 3 można przekształcić za pomocą łagodnej redukcji w nowy antybiotyk zwany ryfamycyną SV o wzorze sumarycznym $C_{37}H_{47}NO_{12}$.

Sposób wytwarzania ryfamycyny SV sprowadza się do utlenienia ryfamycyny B (fragmentaryczny wzór 2) do ryfamycyny O (wzór 3), hydrolizy ryfamycyny O do ryfamycyny S (wzór 4) przebiegający z wydzieleniem cząsteczki kwasu glikolowego i zredukowania ryfamycyny S do ryfamycyny SV.

2

Zarówno ryfamycyna S jak i ryfamycyna SV są pozbawione grupy metanokarboksylowej.

Strukturę wymienionych ryfamycyn i sposób ich wytwarzania przedstawia załączony schemat 1, uwzględniający tylko pierścień naftalenowy wchodzący w skład cząsteczki tych związków, natomiast układ pierścieni ilustruje ogólny wzór 6, w którym pierścień oznaczony symbolem A oznacza ewentualnie podstawiony pierścień 1,4-chinonu lub ewentualnie podstawiony pierścień 1,4-hydrochinonu o wzorze 2 stanowiący układ ryfamycyny B lub o wzorze 3 stanowiący układ ryfamycyny O, albo o wzorze 4 stanowiący układ ryfamycyny S względnie o wzorze 5 stanowiący układ ryfamycyny SV.

Budowa tych związków została wyjaśniona przez Preloga i współpracowników i opublikowana w Experientia 20, 336(1964).

Wiadomo jest, że szereg substancji charakteryzujących się wysoką farmakologiczną aktywnością często znajduje ograniczone zastosowanie w lecznictwie ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie jak i płynach fizjologicznych umożliwiającą uzyskanie wysokiego stężenia tych związków we krwi lub surowicy.

Opis patentowy nr 63 618 (zgłoszenie P-123 387) podaje sposób wytwarzania pochodnych ryfamycyny charakteryzujących się większą rozpuszczalnością, a mianowicie 25-desacetyloryfamacyny przez hydrolityczne odszczepienie grupy CH_3COO- umiejscowionej przy atomie węgla w pozycji 25. Desa-

cetylację prowadzi się za pomocą alkalicznej hydrolizy, w odpowiednim rozpuszczalniku.

Sposób ten jest szczególnie dogodny do wytwarzania ryfamycyny S i SV. Innymi ryfamycynami łatwo ulegającymi desacetylacji są ryfamycyny podstawione w położeniu 3 jak 3-formyloryfamycyna SV i jej funkcyjne pochodne, tj. w których grupa 3-formylowa jest związana ze związkami zawierającymi pierwszorzędową grupę aminową tworząc ugrupowania: $-\text{CH}=\text{N}-$, tak jak 3-/4-metylo-piperazynyloiminometylo-/ryfamycyna SV, 3-metoksy-iminometylo-ryfamycyna SV, 3-fenylloiminometylo-ryfamycyna SV, metylo-, etylo-, propylo-, dwumetylo-, dwupropylohydrazony, a ogólnie mono- i dwualkilohydrazony 3-formyloryfamycyny SV, oksymy, hydrazony, arylohydrazony 3-formyloryfamycyny SV i wiele innych.

Stwierdzono, że inną przydatną 3-podstawioną ryfamycyną są pochodne aminometylowe (tak zwane zasady Mannicha) na przykład 3-amino-, 3-alkilamino-, 3-dwualkilamino-ryfamycyny S i SV i analogi, w których zasadowym składnikiem podstawnika w położeniu 3 jest rodnik pirolidyny, piperidyny, morfoliny, piperazyny, jak również rodniki takie podstawione w heterocyklicznym pierścieniu. Innymi przydatnymi ryfamycynami są ryfamycyny zawierające w położeniu 3 grupy zasadowe z atomem azotu, jak 3-amino-, 3-pirolidyno-, 3-morfolino-, 3-piperidyno-, 3-piperazyno-ryfamycyna, lub odpowiednio amidy lub hydrazydy ryfamycyny 30 B oraz ryfamycyny zawierające dokondensowany pierścień w położeniach 3, 4, jak produkty kondensacji ryfamycyny O i S z o-fenylendwuaminą, 2,3-dwuaminopirydyną, 4,5-dwuamino-2-fluoracylem, 2-amino-fenolem, 4-chloro- i 4-nitro-2-aminofenolem, kwasem 3-hydroksy-antranylowym, 1-amino-2-naftolem, 3,4-dwuaminotoluenem itd.

Stwierdzono że 25-desacetylorifamycynę S o ogólnym wzorze 1, w którym pierścień oznaczony symbolem A stanowi ewentualnie podstawiony pierścień 1,4-chinonu o wzorze 4, można poddać działaniu odpowiedniego środka redukującego, takiego jak kwas askorbinowy i wytworzoną desacetylorifamycynę SV o ogólnym wzorze 1, w którym pierścień oznaczony symbolem A stanowi ewentualnie podstawiony pierścień 1-hydrochinonu o wzorze 5, przekształcić ponownie w 25-desacetylorifamycynę SV, o ogólnym wzorze 1, w którym pierścień oznaczony symbolem A ma wyżej podane znaczenie.

Otrzymane pochodne desacetylorifamycyn S i SV można więc przemieniać jedna w drugą, ponadto przy zastosowaniu odpowiedniego środka redukującego można otrzymać odpowiednie sześciowodorowe pochodne w łańcuchu alifatycznym cząsteczki ryfamycyny. Reakcje te można przeprowadzić znanymi sposobami. Przykładowo pierwszą operację można przeprowadzić przy stosowaniu odpowiednio kwasu askorbinowego, podczas gdy dwu-

tlenek platyny może być stosowany jako katalizator w ostatnim procesie.

Przykład I. Wytwarzanie 25-desacetylo-ryfamycyny SV. Metanolowy roztwór desacetylo-ryfamycyny S potraktowano nadmiarem wodnego roztworu askorbinianu sodu i pozostawiono na kilka minut. Następnie roztwór zakwaszono, ekstrahowano chloroformem, wysuszono i odparowano. Pozostałość zawiera desacetylo-ryfamycynę SV o wartości $R_{f,RO}$ 0,52 (cienkowarstwowy chromatogram na żelu krzemionkowym, impregnowanym kwasem cytrynowym, przy zastosowaniu jako fazy rozwijającej chloroformu z 10%-metanolu wartość $R_{f,RO}$ oznacza wartość R_f w odniesieniu do wartości R_f dla ryfamycyny O przyjętej za 1).

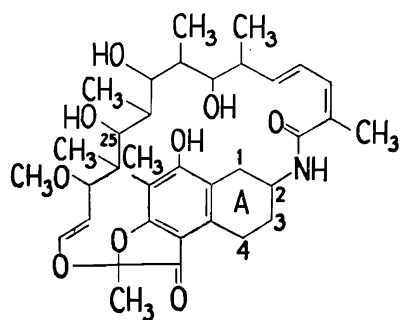
Przykład II. Wytwarzanie 25-desacetylo-heksahydrylorifamycyny SV. Roztwór metanolowy desacetylo-sześciowodororyfamycyny S potraktowano nadmiarem wodnego roztworu askorbinianu sodu i pozostawiono w spokoju w ciągu kilku minut.

Następnie roztwór zakwaszono i ekstrahowano chloroformem, a wyciąg wysuszono i odparowano. Pozostałość składa się z desacetyloheksahydro-ryfamycyny SV o wartości $R_{f,RO}$ 0,52 (cienkowarstwowy chromatogram na żelu krzemionkowym, impregnowanym kwasem cytrynowym, przy zastosowaniu chloroformu z 10% metanolu jako fazy rozwijającej $R_{f,RO}$ oznacza wartość R_f w odniesieniu do tej wartości ryfamycyny O przyjętej jako 1).

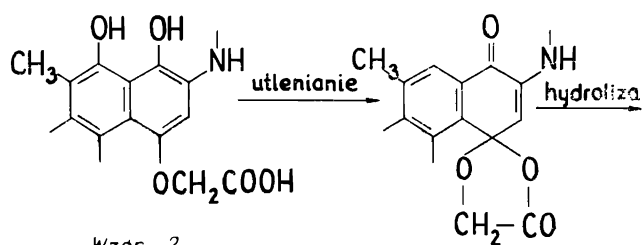
Przykład III. Wytwarzanie 25-desacetylo-3-metyloamino-ryfamycyny SV. Roztwór metanolowy desacetylo-3-metyloaminoryfamycyny S potraktowano nadmiarem wodnego roztworu askorbinianu sodu i pozostawiono w spokoju w ciągu kilku minut. Następnie roztwór zakwaszono, ekstrahowano chloroformem, pozostałość wysuszono i odparowano. Pozostałość zawierała 25-desacetylo-3-metyloamino-ryfamycynę SV o wartości $R_{f,RO}$ 0,35 (cienkowarstwowy chromatogram na żelu krzemionkowym, impregnowanym kwasem cytrynowym, przy zastosowaniu jako fazy ruchomej chloroformu z 10% metanolu — wartość $R_{f,RO}$ oznacza wartość R_f w odniesieniu do wartości R_f dla ryfamycyny O przyjętej jako 1).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych 25-desacetylo-ryfamycyny o ogólnym wzorze 1, w którym pierścień oznaczony symbolem A oznacza ewentualnie podstawiony pierścień 1,4-hydrochinonu, przedstawiony fragmentarycznie wzorem 5, oznacza tym, że pochodne 25-desacetylo-ryfamycyny o ogólnym wzorze 1, w którym pierścień oznaczony symbolem A oznacza ewentualnie podstawiony pierścień 1,4-chinonu, przedstawiony fragmentarycznym wzorem 4, odpowiadający układowi ryfamycyny S, poddaje się działaniu środka redukującego takiego jak kwas askorbinowy.

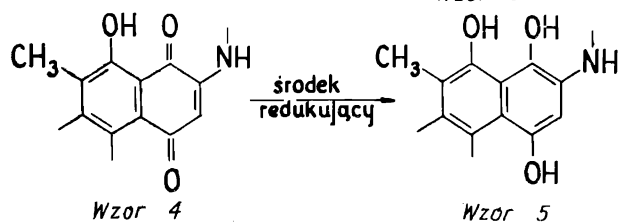


Wzór 1



Wzór 2

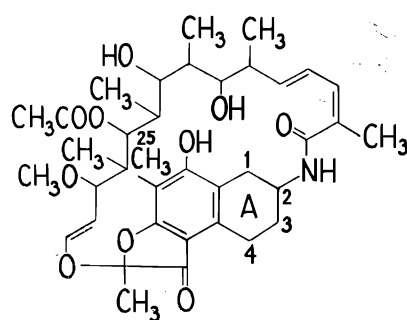
Wzór 3



Wzór 4

Wzór 5

Schemat 1



Wzor 6

