



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 99/04

Zgłoszono: 08.08.1970 (P. 142598)

Pierwszeństwo: 11.08.1969 dla zastrz. 1—41
i 43—45
08.12.1969 dla zastrz. 42, 46
Szwajcaria

Int.Cl.² C07D 413/14

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1976

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych związków ryfamycyny o działaniu antybiotyków

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków ryfamycyny o działaniu antybiotyków.

We francuskim opisie patentowym nr 1 490 183 opisane są pochodne ryfamycyny S i SV o wolnej lub alifatycznie podstawionej grupie aminowej w położeniu 3 oraz ich pochodne uwodornione w alifatycznej części składowa ryfamycynowego. Związki te wyróżniają się wysoką czynnością antybiotyczną. Pewne pochodne 25-dezacylowe ryfamycyny S i SV są opisane na przykład w holenderskim opisie wyłożeniowym nr 6 816 746.

Według wynalazku otrzymuje się nowe antybiotycznie czynne związki 3-amino-ryfamycyny S, -ryfamycyny SV, -25-dezacylowe ryfamycyny S i -25-dezacylowe ryfamycyny SV lub ich pochodne uwodornione przynajmniej w jednej pozycji 16, 17, 18, 19, 28, 29, w których grupa 3-aminowa ma charakter alifatyczny i jest dwupodstawiona dwuwartościowym rodnikiem węglowodorowym, przy czym tak utworzony pierścień aza-cykloalifatyczny posiada co najmniej 3 atomy węgla w pierścieniu oraz wyłącznie tetragonalne atomy α węgla i, gdy ma mniej niż 8 atomów węgla w pierścieniu, dodatkowo posiada dalsze wiązanie węgiel-węgiel wychodzące z co najmniej jednej pozycji różnej od pozycji α , jak również ich sole i czwartorzędowe związki amoniowe.

Rodnik węglowodorowy stanowiący podstawnik grupy aminowej w położeniu 3 części ryfamycyno-

2

wej lub 25-dezacylowe ryfamycynowej i tworzący wraz z atomem azotu grupy aminowej pierścień aza-cykloalifatyczny może być nasyconym lub nienasyconym rodnikiem alkilenowym o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym i o co najmniej 3 atomach węgla tworzących pierścień, przy czym rodnik alkilenowy może być także dalej podstawiony alifatycznymi, cykloalifatycznymi, aromatycznymi lub aralifatycznymi rodnikami węglowodorowymi.

Jako alifatyczne podstawniki węglowodorowe występują na przykład rodniki alkilowe, zwłaszcza niższe rodniki alkilowe, alkenylowe lub alkilidenowe, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zwłaszcza niższe rodniki alkilenowe, które z kolei mogą być nasycone lub nienasycone i które wiążą 2 atomy węgla pierścienia aza-cykloalifatycznego. Tym ostatnim jest na przykład rodnik aza-policyklo-cykloalifatyczny, taki jak aza-bicyklo- lub aza-tricyklo-cykloalkan lub -alken. Takie rodniki można też przedstawić jako grupy otrzymane przez związanie 2 atomów węgla monocyklicznego rodnika aza-cykloalifatycznego za pomocą endo-wiązania węgiel-węgiel. Rodnikiem alkilenowym mogą być również podstawione 2 atomy wodoru tego samego atomu węgla pierścienia aza-cykloalifatycznego, przy czym powstają pochodne podstawione spiro-cyklicznie. Podstawnikami cykloalifatycznymi są korzystnie rodniki cykloalkilowe lub cykloalkenylowe o 3—8 atomach węgla w pierścieniu, które z kolei mogą być podstawione grupami alkilowymi, benzyłowymi

lub fenylowymi, albo alkenowymi, a więc stanowią w ostatnim przypadku cykloalifatyczne rodniki węglowodorowe.

Aromatycznymi rodnikami węglowodorowymi stanowiącymi podstawniki pierścienia aza-cykloalifatycznego mogą być jednopierścieniowe lub wielopierścieniowe rodniki arylowe, zwłaszcza rodnik fenylowy lub naftylowy niepodstawiony lub podstawiony dalszymi rodnikami węglowodorowymi, takimi jak rodniki alkilowe.

Rodnikami aralifatycznymi są zwłaszcza jednopierścieniowe rodniki arylo-alifatyczne o niższych rodnikach alifatycznych. Pierścienie aromatyczne mogą być także skondensowane z pierścieniem aza-cykloalifatycznym.

Rodnik aza-cykloalifatyczny znajdujący się w położeniu 3 wymienionych związków 3-aminoryfamycyny lub 25-dezacyturyfamycyny stanowi nasyconą lub nienasyconą, niepodstawioną lub podstawioną dalszymi rodnikami węglowodorowymi, na przykład takimi jak opisane, grupę alkilenoaminową o co najmniej 3 atomach węgla w pierścieniu, wśród których z atomów α lub α' węgla, zgodnie z podanym warunkiem, że są tetragonalne, nie może wychodzić podwójne wiązanie. Grupa alkilenoaminowa zawiera korzystnie 3—11 atomów węgla w pierścieniu. Podany na wstępie warunek, że w co najmniej jednej pozycji pierścienia aza-cykloalifatycznego różnej od położenia α lub α' znajduje się, w przypadku gdy ten zawiera mniej niż 8 atomów węgla, dalsze wiązanie węgiel-węgiel, oznacza, że w przynajmniej jednej z tych pozycji znajduje się jeden z wyżej wymienionych podstawników, lub że z tych położzeń wychodzi endo-wiązanie węgiel-węgiel albo podwójne wiązanie w pierścieniu.

Grupa alkilenoaminowa stanowi więc na przykład ewentualnie podstawioną w wyżej opisany sposób lub ewentualnie zawierającą jedno lub kilka wiązań podwójnych grupę azetydynylową-1, pirolidynową, piperydynową, sześciowodorooazepinyłową-1, osmio-wodorooacylnylową-1, osmiowodorooazoniłową-1, dziesięciowodorooazecynylową-1, aza-cykloundecylo-wą-1 lub aza-cykloduodecylową-1. Jako podstawniki mogą występować dwa lub więcej rodników węglowodorowych, przy czym przy jednym i tym samym węglu w pierścieniu aza-cykloalifatycznym ewentualnie mogą znajdować się dwie jednakowe lub różne grupy.

Korzystnymi podstawnikami wymienionych pierścieni aza-cykloalifatycznych są jedno- lub dwuwartościowe alifatyczne rodniki węglowodorowe, zawierające zwłaszcza 1—7 atomów węgla, to jest niższe rodniki alkilowe, takie jak rodnik metylowy, etylowy, proste lub rozgałęzione, związane w dowolnym położeniu rodniki propylowe, butylowe lub pentylowe, niższe rodniki alkenylowe, takie jak rodnik winylowy, allylowy lub metallylowy lub niższe rodniki alkilenowe o najwyżej 7 atomach węgla, na przykład rodnik metylenowy, etylenowy, propylenowy, butylenowy lub pentylenowy lub cykloalifatyczne rodniki węglowodorowe, korzystnie o 3—8 atomach węgla w pierścieniu, takie jak rodnik cykloalkilowy, na przykład cyklopentylowy lub cy-

kloheksylowy, albo cykloalifatyczno-alifatyczne rodniki węglowodorowe, korzystnie o 3—8 atomach węgla w pierścieniu, a najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu, takie jak rodnik cyklopentylometylowy, cykloheksylometylowy, cykloheksylopropylowy lub cykloheksyloetylowy, albo aromatyczne, zwłaszcza jedno- lub dwupierscieniowe rodniki węglowodorowe, takie jak rodnik fenyłowy lub naftyłowy, aralifatyczne rodniki węglowodorowe, takie jak rodniki fenylo- lub naftyloalkilowe o niższych rodnikach alkilowych, na przykład rodnik benzylowy, fenyloetyłowy, dwufenylometyłowy lub naftyłometyłowy.

15 Węglowodorowe podstawniki cykloalifatyczne i aromatyczne, lub skondensowane pierścienie cykloalifatyczne i aromatyczne mogą być z kolei podstawione na przykład niższymi rodnikami alkilowymi, zwłaszcza zawierającymi do 7 atomów węgla.

20 Spośród jednopierścieniowych aza-cykloalifatycznych podstawników znajdujących się w położeniu 3 wymienionych związków ryfamycyny wymienia się przede wszystkim grupę azetydynylową-1 (trój-
metylenoiminową) podstawioną w położeniu β i ewentualnie również w położeniu α , grupy piro-
25 lidynowe jedno- lub wielopodstawione w położeniu β i ewentualnie również w położeniu β' niższymi rodnikami alkilowymi, takimi jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy lub II-rzęd. albo III-rzęd.-butylowy oraz pochodne
30 dodatkowo podstawione w położeniu α lub w położeniu α , α' wymienionymi rodnikami alkilowymi, a także grupy piperydynowe podstawione w analogiczny sposób w położeniach α , β , γ i/lub α' , β' i analogiczne, ewentualnie podstawione w po-
35 łożeniach γ , γ' i/lub σ pochodne sześciowodoroo-azepiny lub ósmiowodorooazocyny.

Korzystnymi grupami są na przykład grupa 3-metyloazetyldynylova-1, 3,3-dwumetyloazetyldynylova-1, 3,3-dwuetyloazetyldynylova-1, 3,3-dwupropyloazetyldynylova-1, 3-izopropilo-3-feniloazetyldynylova-1, 3-metylopirolidynylova, 3,3-dwumetylopirolidynylova-1, 2,4,5-trójmetylopiperydynowa, 3,3,4,4-czterometylopirolidynylova-1, 4-etylopiperydynowa, 2,3-dwumetylopiperydynowa, 2,4-dwumetylopiperydynowa, 2,5-dwumetylopiperydynowa, 4-metylo-3-etylopiperydynowa, 2,3,4-trójmetylopiperydynowa, 3-benzyllopiperydynowa, benzyllopiperydynowa, 2-metylo-4-fenyllopiperydynowa, 2-metylo-5-fenyllopiperydynowa, 4-(2'-fenyloetylo)-piperydynowa, 3-metylo- lub 4-metylopiperydynowa, 4-izopropyllopiperydynowa, 3,3-dwumetylopiperydynowa, 3,4-dwumetylopiperydynowa, 3,5-dwumetylopiperydynowa, 4,4-dwumetylopiperydynowa lub 4-etylopiperydynowa, następnie 3- lub 4-metylo- albo -etylosześciowodoroazepinylova-1, 3,3-dwumetylo- lub 4,4-dwumetylosześciowodoroazepinylova-1, 2,3,4-trójmetylo- lub -trójetylosześciowodoroazepinylova-1, 3- lub 4-metylo- lub -etyloosmiowodoroazocynylova-1, 3,3-dwumetylo- lub 4,4-dwuetylo- albo 5,5-dwumetylo- lub -dwuetyloosmiowodoroazocynylova-1.

Innymi korzystnymi podstawnikami występującymi w położeniu 3 wymienionych związków ryfamycyny są grupy pochodzące od nienasyconych pochodnych niepodstawionych lub podstawionych wy-

żej wymienionymi rodnikami węglowodorowymi pierścieni aza-cykloalifatycznych, zwłaszcza zawierających 4—11 atomów węgla w pierścieniu, a więc na przykład pirolidyny, piperydyny, sześciowodorozapiny, ośmiowodorozocyny, ośmiowodorozoniny, dziesięciowodorozocyny, aza-cykloundekanu lub aza-cykloduodekanu.

Jako najkorzystniejsze wymienia się grupę Δ^3 -pirolino i Δ^3 -piperydino-(1,2,3,6-czterowodoropirydylowa-1) oraz jej pochodne podstawione na przykład niższymi rodnikami alkilowymi lub fenyłowymi, jak to omówiono powyżej dla związków nasyconych, takie jak grupa 4-metylo- Δ^3 -piperydynowa, 3,4-dwumetylo- Δ^3 -piperydynowa, 4-etylo- Δ^3 -piperydynowa, 3-metylo- Δ^3 -piperydynowa, 3,5-dwumetylo- Δ^3 -piperydynowa, 4-propylo- Δ^3 -piperydynowa lub 4-izobutylo- Δ^3 -piperydynowa i 4-fenilo- Δ^3 -piperydynowa.

Dwupierścieniowymi aza-cykloalifatycznymi podstawnikami w położeniu 3 wymienionych związków ryfamycyny są przede wszystkim takie, które zawierają 4—11 atomów węgla w pierścieniu heterocyklicznym, na przykład takie, które posiadają jeden lub więcej dokondensowanych układów aromatycznych. Układy te mogą z kolei być jedno- lub wielopierścieniowe i ewentualnie podstawione dalszymi alifatycznymi, cykloalifatycznymi, aralifatycznymi lub aromatycznymi rodnikami węglowodorowymi, zwłaszcza niższymi rodnikami alkilowymi. Jako najkorzystniejsze wymienia się układ benzenowy i naftalenowy. Przykładami aza-dwu- lub wielopierścieniowych cykloalifatycznych rodników węglowodorowych tego typu są grupy: izoindolinylova-2, benzo[f]izoindolinylova-2, benzo[e]izoindolinylova-2, 1,2,3,4-czterowodorozochinolinylova-2, 2,3,4,5-czterowodoro-1H-2-benzazepinylova-2, 2,3,4,5-czterowodoro-1H-3-benzazepinylova-3, 1,2,3,4,5,6-sześciowodoro-2-benzazocynylova-2, 1,2,3,4-czterowodoro-benzo[h]izochinolinylova-2 lub 2,3-dwuwdodoro-1H-benzo[de]izochinolinylova-2, 6,7-dwuwdodoro-5H-dwubenzo[c,e]azepinylova-6 albo 5,6,7,8-czterowodoro-dwubenzo[c,e]azocynylova-6.

Cykloalifatycznymi pierścieniami dokondensowanymi do pierścienia aza-cykloalifatycznego w położeniu 3 części ryfamycynowej są cykloalkany lub cykloalkeny korzystnie o 3—8 atomach węgla, takie jak cyklopropan, cyklobutan, cyklopentan, cykloheksan, które z kolei mogą być podstawione, zwłaszcza niższymi rodnikami alkilowymi, takimi jak rodnik metylowy. Takie skondensowane układy pierścieni stanowią dwu- lub wielopierścieniowe aza-cykloalifatyczne grupy węglowodorowe, takie jak azabicyklo- lub azatricykloalkile lub alkenyle. Powstają one jednak również przez wytworzenie mostka pomiędzy dwoma atomami węgla pierścienia aza-cykloalifatycznego, na przykład wyżej wymienionego pierścienia pirolidynowego, piperydynowego, wodorozapinowego lub -azocynowego, za pomocą pojedynczego wiązania węgiel-węgiel albo za pomocą prostych lub rozgałęzionych niższych alifatycznych rodników alkilenowych, takich jak rodnik metylenowy, etylenowy, propylenowy, butylenowy lub pentylenowy albo za pomocą rodników alkilidenowych, takich jak rodnik izopropylidenowy. Rodnikami takimi są

na przykład grupa ośmiowodorozindolilowa-1, ośmiowodorozindolilowa-2, dziesięciowodorocyklohepta[b]pirolilowa-1, dziesięciowodorocyklohepta[c]pirolilowa-2, dziesięciowodoro-5H-cyklohepta[b]pirydylova-1, dziesięciowodoro-1H-cyklohepta[c]pirydylova-2, dziesięciowodorocyklopenta[c]azepinylova-2, dziesięciowodorocyklopenta[d]-azepinylova-3, 10-azabicyklo[4,3,1]-decylowa-10, 8-azabicyklo-[4,3,1]-decylowa-8, dziesięciowodorochinolilowa-1 i -izochinolilowa-2, 2-azabicyklo-[2,2,0]-heksylowa-2, 2-azabicyklo-[3,2,0]-heptylova-2, 7-azabicyklo[4,2,0]-oktylova-7, 2-azabicyklo-[4,3,1]-decylowa-2, 9-azabicyklo-[3,3,2]-decylowa-9, 11-azabicyklo-[4,4,1]-undecylowa-11, 3-azabicyklo-[4,1,0]-heptylova-3, 3-azabicyklo-[3,2,0]-heptylova-3, 3-azabicyklo-[3,1,1]-heptylova-3, 7-azabicyklo-[2,2,1]-heptylova-2, 2-azabicyklo-[2,2,1]-heptylova-2, 7-azabicyklo-[2,2,1]-heptylova-7, 3-azabicyklo-[3,1,0]-heksylowa-3, 3-azabicyklo-[3,3,0]-oktylova-3, 9-azabicyklo-[4,2,1]-nonylova-9, 9-azabicyklo-[3,3,1]-nonylova-9, 2-azabicyklo[3,3,1]-nonylova-2, 3-azabicyklo[3,3,1]-nonylova-3, 2-azabicyklo[3,2,2]-nonylova-2, 9-azabicyklo[3,3,1]-nonylova-2, 2-azabicyklo[3,2,2]-nonatrien-5,7,8-ylova-2, 2-azabicyklo[3,2,2]-nonatetraen-3,5,7,8-ylova-2, 2-azabicyklo[4,2,0]-oktylova-2, 3-azabicyklo[4,1,1]-oktylova-3, 8-azabicyklo[3,2,1]-oktylova-8, 8-azabicyklo[3,2,1]-oktylova-6, 4-azabicyklo[5,4,0]-undecylowa-4, 7-azabicyklo[4,3,0]-nonylova-7, 8-azabicyklo[4,3,0]-nonylova-3, 8-azabicyklo[4,3,0]-nonylova-1(6)-ylova-8, 1,8,8-trójmetylo-3-azabicyklo[3,2,1]-oktylova-3, 9-azabicyklo[4,2,1]-nonadien-2,4-ylova-9, 3-azabicyklo[4,4,0]-decen-1(6)-ylova-3, 2-azabicyklo[3,2,1]-oktylova-2, 3-azabicyklo[3,2,1]-oktylova-3, 2-azabicyklo[2,2,2]-oktylova-2, 2-azabicyklo[2,2,2]-oktatrien-4,6,7-ylova-2, 2-azabicyklo[4,3,0]-nonylova-2, 7-azatricyklo[3,3,0,0,1,3]-oktylova-7, 3-azatricyklo[3,2,1,0,2,4]-oktylova-3, 4,7-metano-3a,4,7,7a-czterowodorozindolilowa-2, 4,7-metano-3a,4,5,6,7,7a-sześciowodorozindolilowa-2, 1,5-metanocyklopenta[c]1,2,3,4,5,5a,6,8a-ośmiowodorozapinylova-2, 1,5-metanocyklopenta[d]dziesięciowodorozapinylova-3 i 1H-metano-3,4,5,6-czterowodoro-3-benzazocynylova-3.

Wymienia się również reszty aminowe spirocyklicznych aza-węglowodorów, takie jak grupa 2-azaspiro[3,3]heptylova-2, 1-azaspiro[4,5]-decylowa-1, 2-azaspiro[4,5]-decylowa-2, 8-azaspiro[4,5]-decylowa-8, 5-azaspiro[2,4]-heptylova-5, 5-azaspiro[2,4]hepten-4-ylova-5, 2-azaspiro[4,4]-nonylova-2, 2-azaspiro[4,6]-undecylowa-2, 1-azaspiro[5,5]-undecylowa-1, 3-azaspiro[5,5]-decylowa-3, 3-azaspiro[5,5]-undecylowa-3, 6-azaspiro[2,5]-oktylova-6, 2-azaspiro[3,4]-oktylova-2, 6-azaspiro[3,4]-oktylova-6, 2-azaspiro[3,5]-nonylova-2, 7-azaspiro[3,5]-nonylova-7, 3-azaspiro[5,6]-dodecylowa-3, 6-azaspiro[4,4]-oktylova-6, 3-azaspiro[5,5]undecen-7-ylova-3 oraz takie, które zawierają również układ aromatyczny, jak spiro[cykloheksano-1,1'(2'H)-izochinolilowa-2'], spiro[naftaleno-1(4H),3'-piperydylova-1'], spiro[naftaleno-1(2H),4'-piperydylova-1'], spiro[cykloheksano-1,4'(1'H)-chinolilowa-1'], spiro[cykloheksano-1,4'(3'H)-izochinolilowa-2'] lub spiro[naftaleno-2(1H),4'-piperydylova-1'].

Szczególnie korzystne właściwości mają następu-

jące nowe związki otrzymywane sposobem według wynalazku: 3-(3'-metylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(4'-metylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(3',4'-dwumetylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(3',5'-dwumetylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(4',4'-dwumetylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(3'-metylopirolidyno)-ryfamycyna SV, 3-(4'-etylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(4'-izopropylpiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(3',3'-dwumetylopirolidyno)-ryfamycyna SV, 3-(3'-metylo-3'-etylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(4'-III-rzęd.butylpiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(3',3'-dwumetylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(4'-fenylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(3'-fenylopirolidyno)-ryfamycyna SV, 3-(4'-cykloheksylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(3'-cykloheksylopirolidyno)-ryfamycyna SV, 3-(4'-bénzylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(izoindolinilo-2)-ryfamycyna SV, 3-(ośmiowodoroizoidolilo-2)-ryfamycyna SV, 3-(1',2',3',4'-czterowodoroizochinolilo-2)-ryfamycyna SV, 3-(4'-cykloheksylopropylpiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(4'-cykloheksylometylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(4'-III-rzęd.butyllosześciowodoroazepino)-ryfamycyna SV, 3-(3'-azabicyklo[3',2',1']-oktylo-3')-ryfamycyna SV, 3-(1',8',8'-trójmetylo-3'-azabicyklo[3',2',1']-oktylo-3')-ryfamycyna SV i odpowiednie pochodne ryfamycyny S.

Opisane w wymienionym francuskim opisie patentowym nr 1 490 183 związki 3-aminoryfamycyny S i SV oraz odpowiednie, na przykład opisane w wymienionym holenderskim opisie wyłożeniowym, związki 25-dezacytylo-3-aminoryfamycyny S i SV wykazują wysoką antybiotyczną czynność przeciwko gram-dodatnim i gram-ujemnym mikroorganizmom.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku, obok wysokiej czynności przeciwbakteryjnej charakterystycznej dla wyżej wymienionych znanych związków 3-aminoryfamycyny, wykazują jeszcze inne korzystne właściwości. Obok bardzo dobrego działania przeciwko mikroorganizmom gram-dodatni, które wyraża się na przykład przez minimalne stężenie hamujące w zakresie 0,0001—0,02 mcg/ml przy oznaczaniu in vitro (próba rozcieńczeniowa) z *Staphylococcus aureus* SG 511, wykazują one szczególnie działanie przeciwbakteryjne przeciwko *Staphylokokkom* odpornym na ryfampicynę i odpowiednim mutantom *Mycobacterium tuberculosis*. Ryfampicyna, to jest 3-(4'-metylo-1'-piperazyloimino-metylo)-ryfamycyna SV jest jedną z najbardziej czynnych do tej pory pochodnych ryfamycyny. Nowe pochodne 3-aminoryfamycyny otrzymane sposobem według wynalazku wykazują ponadto w porównaniu z ryfampicyną przy stężeniu selekcyjnym 100 mcg/ml 100-krotnie niższy stopień mutacji na odporność dla gram-dodatnich mikroorganizmów.

1 Duże znaczenie mają zwłaszcza na przykład wyżej wymienione 3-(3'-metylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(4'-metylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(4',4'-dwumetylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(4'-etylopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(3',4'-dwumetyloaminopiperydydno)-ryfamycyna SV, 3-(3',5'-dwumetyloaminopiperydydno)-ryfamycyna SV i 3-(4'-izopropylpiperydydno)-ryfamycyna SV, które w próbie rozcieńczeniowej przy stężeniu (minimalne stężenie

hamujące) około 1—8 mcg/ml hamują odporne na ryfampicynę szczepy *Staphylococcus aureus* SG 511, które były selekcjonowane przez dodanie ryfampicyny do wrażliwych populacji tego mikroorganizmu w wyżej podanym stężeniu.

Nowe związki mogą wobec tego znaleźć zastosowanie jako środki chemoterapeutyczne przeciwko organizmom gram-dodatnim i *Mycobacterium tuberculosis*. Można je również stosować jako dodatki do pasz, do konserwowania środków żywnościowych oraz jako środki dezynfekcyjne. Można wreszcie wykorzystać nowe związki jako wartościowe produkty pośrednie do wytwarzania innych pożytecznych substancji, zwłaszcza związków farmakologicznie czynnych.

Nowe związki mogą występować w postaci tautomerów. Nowe 3-aminopochodne ryfamycyny S, 25-dezacytyloryfamycyny S oraz ich pochodne (postać chinonowa) są związkami o zabarwieniu fioletowo-czerwonym, są nierozpuszczalne w wodzie, natomiast dobrze rozpuszczalne w większości rozpuszczalników organicznych, takich jak alkohole, chlorowcowane węglowodory, estry, dioksan itp. Za pomocą znanych środków redukujących, takich jak kwaśny siarczyn sodowy lub podsiarczyn, a zwłaszcza kwas askorbinowy dają się redukować do żółto zabarwionych, przeważnie krystalicznych hydrochinonów. W roztworze alkalicznym hydrochinony przechodzą bardzo łatwo w chinony. Utlenianie można również prowadzić za pomocą środków stosowanych w przypadku znanych hydrochinonów, na przykład za pomocą nadsiarczuanu amonu, żelazicyjanku potasu, nadtlenu wodoru lub również za pomocą powietrza.

Nowe związki w postaci hydrochinonu tworzą sole z metalami. Wśród nich najważniejsze są sole z metalami alkalicznymi, których wodne roztwory mają odczyn zbliżony do obojętnego.

40 Z czwartorzędowych związków amoniowych nowych pochodnych 3-aminoryfamycyny najkorzystniejsze są związki chloro- i bromometylowe oraz mezylo- lub tozylometylowe.

45 Sole mogą również służyć do oczyszczania otrzymanych nowych związków, wówczas związki te przeprowadza się w sole, oddziela je i z soli regeneruje wolne związki. Ze względu na ścisłe powiązanie pomiędzy związkami w postaci wolnej i w postaci soli, należy pod wolnymi związkami rozumieć również ewentualnie odpowiednie sole.

Nowe związki można otrzymywać sposobem opisanym i zastrzeżonym w wyżej wymienionym francuskim opisie patentowym lub holenderskim opisie wyłożeniowym lub też ewentualnie w brytyjskim opisie patentowym nr 1 159 267.

55 Sposób według wynalazku polega na tym, że ryfamycynę S lub 25-dezacytyloryfamycynę S albo ich pochodną uwodornioną w przynajmniej jednej z pozycji 16, 17, 18, 19, 28, 29 poddaje się reakcji z żadaną aminą i otrzymany produkt podstawiony grupą aminową w położeniu 3 wyodrębnia się w postaci chinonu lub hydrochinonu i/lub ewentualnie uwodornia wyodrębnione związki za pomocą katalitycznie wzbudzonego wodoru albo drogą alkalicznej hydrolizy w położeniu 25 zmydla się do

związków dezacetylowych i/lub otrzymane w dowolnym etapie hydrochinony utlenia się do chinonów albo chinony redukuje do hydrochinonów i/lub otrzymane związki ewentualnie przeprowadza w sole lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

Reakcję z aminą prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku wolnym od grup wodorotlenowych, na przykład w chloroformie, 2-metoksyetanolu (Methylcellosolve), czterowodorofuranie, zwłaszcza jednak w rozpuszczalnikach niepolarnych, na przykład w węglowodorach aromatycznych, takich jak benzen lub korzystnie w dioksanie, w którym reakcja kończy się po upływie 5—10 minut.

W przypadku stosowania ciekłych amin, reakcję można prowadzić również bez rozpuszczalnika. Stwierdzono, że szybkość reakcji zależna jest także od budowy aminy. Korzystnie stosuje się duży nadmiar (5—10 moli) aminy. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej lub — przy powolnym przebiegu — w podwyższonej temperaturze. Przebieg reakcji można śledzić za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Produkt reakcji znajduje się w roztworze reakcyjnym częściowo w postaci chinonu i częściowo w postaci hydrochinonu. Korzystnie utlenia się produkt reakcji w roztworze reakcyjnym całkowicie do chinonu i wyodrębnia w tej postaci. Utlenianie prowadzi się korzystnie za pomocą nieorganicznych środków utleniających, na przykład za pomocą nadtlenku wodoru lub nadsiarczanu amonowego, zwłaszcza zaś za pomocą żelazicyjanku potasu. Chinon można ekstrahować za pomocą rozpuszczalników organicznych.

Wzajemne przeprowadzanie w siebie chinonów i hydrochinonów ewentualnie po wyodrębnieniu prowadzi się opisanymi metodami.

Uwodornianie alifatycznego łańcucha bocznego części ryfamycynowej sposobem według wynalazku prowadzi się korzystnie za pomocą katalitycznie wzbudzonego wodoru, na przykład za pomocą katalizatorów palladowych lub platynowych albo za pomocą niklu Raneya.

Zmydlanie grupy 25-acetylowej w otrzymanym związku 3-aminoryfamycyny prowadzi się w znany sposób, korzystnie za pomocą łagodnych alkaliów, na przykład za pomocą kwaśnego węglanu, węglanu lub wodorotlenku metalu alkalicznego lub za pomocą organicznej zasady. Powyższe środki alkaliczne stosuje się korzystnie w środowisku zawierającego wodę rozpuszczalnika organicznego, takiego jak alkohol, na przykład metanol lub etanol i utrzymuje roztwór w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku godzin.

Alifatyczne aminy stosowane jako związki wyjściowe posiadają skład odpowiadający wymienionym grupom aminowym. Przede wszystkim wytwarza się 3-aminoryfamycyny S i SV z wyżej wyszczególnionymi grupami aminowymi. Korzystnie stosuje się takie aminy, które prowadzą do wymienionych, szczególnie czynnych produktów końcowych.

Związki wyjściowe są znane lub mogą być otrzymane w znany sposób.

Nowe związki można stosować na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają te związki w mieszaninie z farmaceutycznym

organicznym lub nieorganicznym, stałym lub ciekłym nośnikiem nadającym się do stosowania dojelitowego, miejscowego lub pozajelitowego. Jako nośnik stosuje się substancje nie reagujące z nowymi związkami, takie jak woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikol propylenowy, glikole polialkilenowe, wazelina, cholesteryna lub inne znane nośniki leków. Preparaty farmaceutyczne mogą występować na przykład jako tabletki, drażetki, maście, kremy, kapsułki lub w postaci ciekłej jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. Są one ewentualnie sterylizowane i/lub zawierają substancje pomocnicze, takie jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające i emulgujące, środki ułatwiające rozpuszczanie lub sole do zmiany ciśnienia osmotycznego albo substancje buforowe. Mogą również zawierać inne substancje wartościowe pod względem leczniczym. Preparaty otrzymuje się w znany sposób.

Nowe związki można również stosować w weterynarii, na przykład w jednej z wyżej wymienionych form.

Przedmiotem wynalazku są również takie postacie wyżej opisanego sposobu wytwarzania nowych związków 3-aminoryfamycyny, w których wychodzi się ze związku otrzymanego jako produkt pośredni w dowolnym etapie i przeprowadza brakujące etapy sposobu albo substancje wyjściowe wytwarza w warunkach reakcji.

Wynalazek jest bliżej objaśniony w następujących przykładach. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu zadaje się 20 ml (0,2 mola) 3-metylopiperydyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o początkowo głęboko fioletowym zabarwieniu nie nabierze barwy pomarańczowo-żółtej. Wówczas rozcieńcza się ją wodą, zakwasza do wartości $\text{pH} = 5$ i ekstrahuje mieszaninę reakcyjną chloroformem. Po wysuszeniu i odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się pozostałość w metanolu i dodaje kroplami stężonego kwasu askorbinowego. Po pewnym czasie wydzielają się żółte kryształy, które się odsąca i dwukrotnie przekrystalizowuje z 80% wodnego roztworu metanolu. Otrzymuje się 3-(3'-metylopiperydyno)-ryfamycynę SV w postaci ostrych pryzmatów o temperaturze topnienia 260° (rozkład).

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów ($\log E$: 260 (4,43), 315 (4,44), 565 (3,55). Żelazicyjanek potasu utlenia związek ten do fioletowo-czerwonego chinonu o temperaturze topnienia 224° (rozkład) (z 80% metanolu/wody). Widmo w nadfiolecie w $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, milimikronów ($\log E$: 222 (4,50), 274 (4,47), 327 (4,19), 550 (3,45).

Przykład II. Roztwór 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu zadaje się 20 ml (0,2 mola) 4-metylopiperydyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o początkowo głęboko fioletowym zabarwieniu nie nabierze barwy pomarańczowo-żółtej. Wówczas

mieszaninę rozcieńcza się wodą, zakwasza do wartości $\text{pH} = 5$ i ekstrahuje chloroformem. Po wysuszeniu i odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się pozostałość w metanolu i zadaje kroplami stężonym roztworem kwasu askorbinowego. Po pewnym czasie wydzielają się żółte kryształy, które odsącza się i dwukrotnie przekrystalizowuje z 80% wodnego roztworu metanolu. Otrzymuje się 3-(4-metylopiperydyno)-ryfamycynę SV w postaci kryształów o temperaturze topnienia $185\text{--}186^\circ$.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów ($\log E$): 224 (4,59); 295 (4,29); 444 (4,04). Żelazicyjanek potasu utlenia związek ten do fioletowego chinonu. Widmo w nadfiolecie: milimikronów ($\log E$): 219 (4,41); 270 (4,40); 324 (4,12); 550 (3,32).

Przykład III. Miesza się 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S, 25 ml dioksanu i 25 g (0,28 mola) 3,4-dwumetylopiperydyny (otrzymanej przez katalityczne uwodornianie 3,4-lutydyny) i pozostawia na noc w temperaturze 20° . Mieszaninę reakcyjną zabarwioną po tym czasie na kolor pomarańczowo-żółty zadaje się wodą i zakwasza do wartości $\text{pH} 5$. Za pomocą chloroformu uzyskuje się z niej 25 g substancji składającej się z dwóch składników, co wykazał chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym nasyconym kwasem cytrynowym, z zastosowaniem chloroformu z 1% metanolu jako eluenta. W celu oddzielenia tych składników materiał otrzymany przez ekstrakcję chloroformem chromatografuje się na 2000 g żelu krzemionkowego przemytego kwasem, stosując jako eluent chloroform z 1% metanolu. Obserwuje się 2 pasma, których eluaty wychwytuje się oddzielnie. Eluat w pierw eluowanego pasma daje po odparowaniu jasnożółtą pozostałość, która krystalizuje na gorąco z 90% wodnego roztworu metanolu. Kryształy topniejące w temperaturze 238° (rozkład) stanowią jeden z epimericznych związków 3-(3',4'-dwumetylopiperydyno)-ryfamycyny SV.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów ($\log E$): 220 (4,55); 315 (4,18); 444 (3,92). Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego CCl_4 wykazuje w zakresie powyżej $\delta = 10$ tylko sygnały dla NHCO (10,34) oraz dla 3 fenolowych grup OH (11,50, 12,82 i 13,82).

Surowy produkt otrzymany z drugiego oddzielnego pasma składa się jeszcze nie z czystego materiału i zostaje wobec tego jeszcze raz poddany chromatografowaniu na 2000 g żelu krzemionkowego, jak poprzednio. Po oddzieleniu pewnej ilości szybciej wędrującego epimeru o temperaturze topnienia 238° , eluuje się wolniej wędrujący izomer 3-(3',4'-dwumetylopiperydyno)-ryfamycyny SV, który krystalizuje z 80% wodnego roztworu metanolu i topi się w temperaturze $171\text{--}173^\circ$.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów ($\log E$): 220 (4,50); 271 (4,43); 324 (4,16); ~ 440 (przebiegięcie).

Przykład IV. Miesza się 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S, 25 ml dioksanu i 25 g (0,28 mola) 3,5-dwumetylopiperydyny (otrzymanej drogą katali-

tycznego uwodorniania 3,5-lutydyny) i pozostawia się na noc w temperaturze 20° . Mieszaninę reakcyjną, która po tym czasie zabarwia się na kolor pomarańczowo-żółty, zadaje się wodą, zakwasza do wartości $\text{pH} 5$ i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy miesza się w ciągu 1/2 godziny z nadmiarem wodnego roztworu żelazicyjanu potasu zalkalizowanego kwaśnym węglanem, zakwasza następnie kwasem cytrynowym i oddziela ciemno zabarwioną fazę chloroformową. Pozostałość otrzymaną po wysuszeniu i odparowaniu fazy chloroformowej krystalizuje się z eteru oraz następnie jeszcze raz z wodnego roztworu metanolu. Otrzymuje się 3-(3',5'-dwumetylopiperydyno)-ryfamycynę S w postaci czarno-fioletowych błyszczących kryształów o temperaturze topnienia 233° (rozkład).

Widmo w nadfiolecie w etanolu, milimikronów ($\log E$): 227 (4,48); 324 (4,20); 550 (3,48). Widmo w podczerwieni w chlorku metylenu: 3500, 3430 (OH, NH), 1735 (11-C=O); 1715 (25-COCOCH₃); 1675 (4-C=O); 1620 (1-C=O i NHCO) cm^{-1} . Drogą redukcji za pomocą kwasu askorbinowego otrzymuje się z tego związku 3-(3',5'-dwumetylopiperydyno)-ryfamycynę SV.

Przykład V. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,28 mola) 4,4-dwumetylopiperydyny i pozostawia na noc w temperaturze 20° . Następnie mieszaninę reakcyjną zadaje się wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy miesza się energicznie w ciągu 1/2 godziny z nadmiarem wodnego roztworu żelazicyjanu potasowego zalkalizowanego kwaśnym węglanem, następnie mieszaninę zakwasza się i oddziela fazę chloroformową. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu chloroformu chromatografuje się na 2000 g żelu krzemionkowego, stosując jako eluent chloroform zawierający 5% acetonu. Oddziela się szybko wędrujące ciemnofioletowe pasmo, którego eluat po odparowaniu daje 3-(4,4'-dwumetylopiperydyno)-ryfamycynę S.

Widmo w nadfiolecie w etanolu, milimikronów ($\log E$): 270 (4,42); 324 (4,12); 550 (3,35). Widmo w podczerwieni w chlorku metylenu, cm^{-1} : 3700, 3500 (NH, OH), 1738 (11-C=O); 1715 (25-COCOCH₃); 1670 (4-C=O); 1620 (1-C=O i NHCO).

W celu otrzymania hydrochinonu metanolowy roztwór 3-(4',4'-dwumetylopiperydyno)-ryfamycyny S zadaje się tak długo kroplami stężonym wodnym roztworem askorbinianu sodowego, aż ciemnofioletowe początkowo zabarwienie roztworu całkowicie zmieni się na pomarańczowo-żółte. Wówczas rozcieńcza się mieszaninę wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem.

Substancję otrzymaną po odparowaniu wyciągu chloroformowego krystalizuje się z wodnego roztworu metanolu. Otrzymane żółte kryształy rozpoczynają topnienie w temperaturze 130° (nie ostro). Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów ($\log E$): 220 (4,42); 273 (4,45); 329 (4,13); 550 (3,34).

Przykład VI. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 15 g

(0,18 mola) 3-metylopirolidyny i ogrzewa w ciągu 40 minut na wrzącej łaźni wodnej. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną traktuje się wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w metanolu i zadaje kroplami stężonym wodnym roztworem askorbinianu sodowego tak długo, aż roztwór przybierze zabarwienie jasnopomarańczowo-żółte. Wówczas zakwasza się mieszaninę, rozcieńcza wodą i znów ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu chloroformu chromatografuje się na 2000 g przemytego kwasem żelu krzemionkowego, stosując chloroform jako eluent. Obserwuje się dwa pasma. Eluat pierwszego pasma zbiera się i odparowuje, a pozostałość krystalizuje z 80% wodnego roztworu metanolu. Po dwukrotnej krystalizacji otrzymuje się 3-(3'-metylopirolidyno)-ryfamycynę SV w postaci pomarańczowo-żółtych kryształów o temperaturze topnienia 192—193°.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów (log E): 227 (4,57); 290 (4,26); 444 (4,06).

Przykład VII. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,2 mola) 4-izopropylpiperidyny i tak długo pozostawia w temperaturze 20°, aż mieszanina reakcyjna o początkowo głęboko fioletowym zabarwieniu przybierze barwę pomarańczowo-żółtą. Wówczas rozcieńcza się mieszaninę wodą, zakwasza do wartości pH = 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po wysuszeniu i odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu, zawierającym 5 g kwasu askorbinowego i pozostawia w spokoju. Po pewnym czasie krystalizuje 3-(4'-izopropylpiperidyno)-ryfamycyna SV w postaci jasnożółtych kryształów, które po przekrystalizowaniu z 90% wodnego roztworu metanolu topnieją w temperaturze 175—177°.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów (log E): 222 (4,54); 315 (4,17); 445 (3,90).

Przykład VIII. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,18 mola) 4-III-rzęd.-butylpiperidyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o zabarwieniu początkowo głęboko fioletowym przybierze barwę pomarańczowo-żółtą. Wówczas rozcieńcza się mieszaninę wodą, zakwasza do wartości pH = 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po wysuszeniu i odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu, zawierającym 5 g kwasu askorbinowego i pozostawia w spokoju. Po krótkim czasie krystalizuje 3-(4-III-rzęd.-butylpiperidyno)-ryfamycyna SV, która po przekrystalizowaniu z metanolu topi się w temperaturze 185°.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów (log E): 221 (4,54); 290 (4,28); 442 (3,94).

Przykład IX. Do roztworu 25 g (0,036 mola)

ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,2 mola) cis-ośmiowodorozindolu i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o zabarwieniu początkowo głęboko fioletowym przybierze barwę pomarańczowo-żółtą. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, zakwasza do wartości pH = 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po wysuszeniu i odparowaniu wyciągu chloroformowego redukuje się w środowisku wodnego roztworu metanolu za pomocą 5 g kwasu askorbinowego, następnie zadaje roztworem soli kuchennej i ponownie ekstrahuje chloroformem. Pozostałość po odparowaniu wyciągu chloroformowego chromatografuje się na 2 kg żelu krzemionkowego stosując chloroform jako eluent. Z dwóch obserwowanych pasm zbiera się eluat pasma szerszego, szybciej wędrującego. Pozostałość otrzymana po odparowaniu eluatu stanowi 3-(ośmiowodorozindolilo-2)-ryfamycynę SV.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów (log E): 225 (4,53); przebiegię przy 280; 315 (4,13); 445 (3,98). 3-(ośmiowodorozindolilo-2)-ryfamycyna SV utleniana za pomocą żelazicyjanku potasowego do pochodnej ryfamycyny S posiada następujące właściwości: Widmo w nadfiolecie w etanolu, milimikronów (log E): 262 (4,42); 327 (4,13); 550 (3,20). Widmo w podczerwieni w chlorku metylenu, cm^{-1} : 3480 (OH), 3420 (NH—CO), 1730 (11—C=O), 1715 (przebiegię, 25-COOCCH₃), 1670 (4-CO), 1620 (1-CO) i NHCO).

Przykład X. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,2 mola) 3-etylo-4-metylopiperidyny (otrzymanej drogą uwodornienia β -kolidyny w 5 n roztworze kwasu solnego w obecności platyny) i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna zabarwiona początkowo na kolor głęboko fioletowy przybierze barwę pomarańczowo-żółtą. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy miesza się energicznie w ciągu 30 minut z nadmiarem wodnego roztworu żelazicyjanku potasowego zalkalizowanego kwaśnym węglanem, następnie oddziela się, suszy i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na 2 kg żelu krzemionkowego zalkalizowanego trójetyloaminą, stosując chloroform jako eluent i chroniąc od światła. Obserwuje się wolno wędrujące pasmo o zabarwieniu czerwonym oraz szybko wędrujące pasmo o zabarwieniu fioletowym. Eluat tego ostatniego odparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza w metanolu i roztwór metanолоwый tak długo zadaje wodno-metanолоwый roztworem kwasu askorbinowego, aż fioletowe początkowo zabarwienie roztworu zmieni się na żółte. Żółty roztwór zadaje się roztworem soli kuchennej i wytrząsa z chloroformem. Po wysuszeniu i odparowaniu chloroformu otrzymuje się pozostałość, z której po rozpuszczeniu w 90% wodnym roztworze etanolu wykrysztalizowuje 3-(4'-metylo-3'-etylopiperidyno)-ryfamycyna SV w postaci grubych kryształów o temperaturze topnienia 170—173°.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów (log E): 224 (4,56); 293

(4,28); 320 (przebiecie), 443 (3,99). Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (CDCl_3): pomiędzy $\delta=0,5$ i $\delta=1,10$ można wykazać 4 grupy CH_2CH oraz 1 grupę CH_2CH_2 ($=15\text{ H}$). Dalsza grupa CH_2CH leży w wyższym polu, brak podwojeń przy ostrych sygnałach singletu w niskim polu (3 fenolowe OH, przy $\delta=11,50$, $12,81$ i $13,75$ oraz NH przy $\delta=10,18$) wskazuje na obecność związku sterycznie jednorodnego.

Przykład XI. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 20 g (0,2 mola) 3,3-dwumetylopirolidyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o zabarwieniu początkowo głęboko fioletowo-czerwonym przybierze barwę pomarańczowo-żółtą. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu, redukuje za pomocą 5 g kwasu askorbinowego, zadaje roztworem soli kuchennej i ponownie ekstrahuje chloroformem. Pozostałość po odparowaniu tego wyciągu chloroformowego chromatografuje się na 2 kg żelu krzemionkowego, stosując chloroform jako eluent. Obok ciemnej, trwałej strefy górnej obserwuje się dwa pasma. Eluat szybciej wędrującego, szerszego pasma zbiera się i odparowuje. Pozostałość po odparowaniu stanowi czystą 3-(3',3'-dwumetylopirolidyno)-ryfamycynę SV.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów ($\log E$): 223 (4,55); 290 (4,23); 320 (przebiecie), 445 (3,99). Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (CDCl_3): słaba nierównowaga obydwu grup 3',3'-metylowych (każda w singiecie przy $\delta=1,09$ i $1,11$). Widmo w podczerwieni w chlorku metylenu, cm^{-1} : 3500, 3180, 1730 (przebiecie). 1715, 1650, 1590, 1570, 1535 itd.

Przykład XII. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 23 g (0,2 mola) ośmiowodorozocyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas rozcieńcza się mieszaninę wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Po wysuszeniu i odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się pozostałość w wodnym roztworze metanolu zawierającym 5 g kwasu askorbinowego i pozostawia w spokoju. Po pewnym czasie krystalizuje 3-(ośmiowodorozocynylo-1)-ryfamycyna SV w postaci żółtych kryształów, które po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu metanolu topią się w temperaturze $206-207^\circ$.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów ($\log E$): 220 (4,59), 295 (4,05), 320 (przebiecie), 440 (3,94).

Przykład XIII. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 32 g (0,2 mola) 4-fenylpiperidyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, zakwasza do wartości

pH=5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po wysuszeniu i odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu zawierającym 5 g kwasu askorbinowego i pozostawia w spokoju. Po upływie krótkiego czasu wydziela się krystaliczna 3-(4'-fenylpiperidyno)-ryfamycyna SV w postaci jasnożółtych kryształów, topniejących po przekrystalizowaniu z metanolu w temperaturze $211-212^\circ$.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów ($\log E$): 213 (4,62) 290 (4,32), 320 (przebiecie), 440 (3,93).

Przykład XIV. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 33 g (0,2 mola) 4-cykloheksylopiperydyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina o barwie początkowo głęboko fioletowej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, zakwasza do wartości pH=5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po wysuszeniu i odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu, zawierającym 5 g kwasu askorbinowego i pozostawia w spokoju. Natychmiast wydziela się krystaliczna 3-(4'-cykloheksylopiperydyno)-ryfamycyna SV. Otrzymane jasnożółte kryształy po przekrystalizowaniu z metanolu topią się w temperaturze 188° .

Przykład XV. Do roztworu 3,3 g (0,005 mola) 25-dezacyloryfamycyny S w 10 ml dioksanu dodaje się 5 g (0,04 mola) 4-izopropylpiperidyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, zakwasza do wartości pH=5 i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy miesza się w ciągu 1 godziny z nadmiarem wodnego roztworu żelazicyjanku potasu zalkalizowanego kwaśnym węglanem, następnie oddziela fazę chloroformową i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na 300 g żelu krzemionkowego nasyconego trójetylaminą, stosując chloroform jako eluent. Obserwuje się pasmo czerwone oraz ciemnofioletowe. Eluat tego ostatniego odparowuje się i pozostałość krystalizuje z eteru. Otrzymane kryształy, przekrystalizowane następnie jeszcze z metanolu topią się w temperaturze $208-209^\circ$ z rozkładem.

Widmo w nadfiolecie w etanolu, milimikronów ($\log E$): 218 (4,45), 271 (4,47), 325 (4,18), ~ 390 (przebiecie), 550 (3,42). Widmo w podczerwieni w chlorku metylenu, cm^{-1} : 3500, 3400, 1730, 1680, 1620 itd.

Przykład XVI. Preparaty farmaceutyczne do stosowania pozajelitowego zawierające jako antybiotyk 3-(4'-izopropylpiperidyno)-ryfamycynę SV.

100 mg 3-(4'-izopropylpiperidyno)-ryfamycyny SV w postaci soli sodowej rozpuszcza się w 1 ml wody destylowanej. Roztwór ten liofilizuje się w temperaturze -30° . Tak otrzymany suchy produkt stosuje się do otrzymywania roztworów iniekcyjnych przez rozcieńczenie na przykład za pomocą 50 ml wody destylowanej lub 100 ml roztworu fizjologicznego chlorku sodowego.

Przykład XVII. Preparaty farmaceutyczne w postaci zamykanych kapsulek zawierające jako antybiotyk 3-(3',5'-dwumetylopiperydyno)-ryfamycynę SV.

Skład:

3-(3',5'-dwumetylopiperydyno)-ryfamycyna SV	300 mg
etyloceluloza	3 mg
kwas stearynowy	3 mg
	306 mg

Wytwarzanie. Etylocelulozę i kwas stearynowy rozpuszcza się w 20-krotnej ilości chlorku metylenu. Otrzymany roztwór miesza się w sposób jednorodny w odpowiednim mieszalniku z 3-(3',5'-dwumetylopiperydyno)-ryfamycyną SV, następnie przepuszcza przez sito o wielkości oczek 3–5 mm i suszy w temperaturze nie przekraczającej 40°. Otrzymany suchy granulat przepuszcza się przez sito o wielkości oczek 0,5 mm i w znany sposób napełnia zamykane kapsułki żelatynowe wielkości 1 ($\approx 0,5 \text{ cm}^3$).

W powyższy sposób i przy odpowiednim zmienianiu dawek substancji czynnej można wytwarzać podobne preparaty z innymi pochodnymi 3-amino-ryfamycyny S lub SV otrzymanymi sposobem według wynalazku, jak na przykład z 3-(3',4'-dwumetylopiperydyno)-ryfamycyną SV lub z 3-(3'-etylopiperydyno)-ryfamycyną SV.

Przykład XVIII. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,16 mola) 1,8,8-trójmetylo-3-azabicyklo[3,2,1]-oktanu-3 i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę zadaje się wodą, zakwasza do wartości $\text{pH}=5$ i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po wysuszeniu i odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu i wkrapla stężony roztwór kwasu askorbinowego. Po upływie krótkiego czasu wydzielają się żółte kryształy, które odsąca się i przekształca w dwukrotnie z 80% wodnego roztworu metanolu. Otrzymuje się 3-(1',8',8'-trójmetylo-3'-azabicyklo[3',2',1']-oktylo-3')-ryfamycynę SV w postaci kryształów topniejących w temperaturze 188–189°.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów ($\log E$): 222 (4,49), 295 (4,31), ~ 320 (przebiegię), 440 (3,90).

Przykład XIX. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,17 mola) 3-fenylopirolidyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowo-czerwonej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu, redukuje za pomocą 5 g kwasu askorbinowego, następnie zadaje roztworem soli kuchennej

i ponownie ekstrahuje chloroformem. Pozostałość po odparowaniu wyciągu chloroformowego chromatografuje się na 2 kg żelu krzemionkowego przemycanego kwasem, stosując jako eluent chloroform z dodatkiem 1% metanolu. Obok ciemnej, trwałej strefy górnej obserwuje się dwa pasma. Eluat szybciej wędrującego, szerszego pasma zbiera się i odparowuje. Pozostałość stanowi czystą 3-(3'-fenylopirolidyno)-ryfamycynę SV.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów ($\log E$): 215 (4,53), 290 (4,26), ~ 320 (przebiegię), 440 (4,03).

Przykład XX. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,22 mola) 3,3-dwumetylopiperydyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowo-czerwonej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość po odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu, redukuje za pomocą kwasu askorbinowego, następnie dodaje roztworu soli kuchennej i ponownie ekstrahuje chloroformem. Pozostałość po odparowaniu wyciągu chloroformowego chromatografuje się na 2 kg żelu krzemionkowego przemycanego kwasem, stosując jako eluent chloroform z dodatkiem 1% metanolu. Obok ciemnej, trwałej strefy górnej obserwuje się dwa pasma. Eluat szybciej wędrującego, szerszego pasma zbiera się i odparowuje. Z wodno-metanolowego roztworu pozostałości po odparowaniu krystalizuje 3-(3',3'-dwumetylopiperydyno)-ryfamycyna SV w postaci żółtych kryształów, które topią się w temperaturze 254–256° z rozkładem.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów ($\log E$): 221 (4,45), 296 (4,17), 320 (przebiegię), 444 (3,86).

Przykład XXI. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,13 mola) 3-etylo-3-fenylopiperydyny i tak długo pozostawia w temperaturze 20°, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowo-czerwonej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu, redukuje za pomocą 5 g kwasu askorbinowego, następnie zadaje roztworem soli kuchennej i ponownie ekstrahuje chloroformem. Pozostałość po odparowaniu wyciągu chloroformowego chromatografuje się na 2 kg żelu krzemionkowego przemycanego kwasem, stosując jako eluent chloroform z dodatkiem 1% metanolu. Obok ciemnej, trwałej strefy górnej obserwuje się dwa pasma. Eluat szybciej wędrującego, szerszego pasma zbiera się i odparowuje. Pozostałość po odparowaniu stanowi czystą 3-(3'-etylo-3'-fenylopiperydyno)-ryfamycynę SV.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów ($\log E$): 209 (4,61), ~ 230 (przebiegię), ~ 280 (przebiegię), 320 (4,10), 440 (3,76).

Przykład XXII. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,13 mola) 3-etylo-3-cykloheksylopiperydyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowo-czerwonej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu chloroformu rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu, redukuje za pomocą 5 g kwasu askorbinowego, zadaje następnie roztworem soli kuchennej i ponownie ekstrahuje chloroformem. Pozostałość po odparowaniu wyciągu chloroformowego chromatografuje się na 2 kg żelu krzemionkowego przemytego kwasem, stosując jako eluent chloroform z dodatkiem 1% metanolu. Obok ciemnej, trwałej strefy górnej obserwuje się dwa pasma. Eluat szybciej wędrującego, szerszego pasma zbiera się i odparowuje. Pozostałość po odparowaniu stanowi czystą 3-(3'-etylo-3'-cykloheksylopiperydyno)-ryfamycynę SV.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów (log E): 209 (4,55), ~ 225 (przebieg), 262 (4,37), 320 (4,10), ~ 430 (przebieg).

Przykład XXIII. Do roztworu 10 g (0,014 mola) 16,17,18,19,28,29-sześciowodororyfamycyny S w 20 ml dioksanu dodaje się 10 g (0,79 mola) 4-izopropylpiperydyny i pozostawia na noc w temperaturze 20°. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wody, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy miesza się energicznie przez pewien czas z nadmiarem wodnego roztworu żelazicyjanku potasowego zalkalizowanego kwaśnym węglanem, następnie zakwasza się mieszaninę i oddziela fazę chloroformową. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu wyciągu chloroformowego chromatografuje się na 1000 g żelu krzemionkowego nasyconego trójetyloaminą do odczynu alkalicznego. Jako eluent stosuje się eter zawierający 1% metanolu. Obok innych pasm obserwuje się pasmo szybko wędrujące, zabarwione na fioletowo. Eluat tego pasma odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w metanolu i roztwór metanолоwy tak długo traktuje wodno-metanолоwym roztworem kwasu askorbinowego, aż fioletowa początkowo barwa roztworu zmieni się na żółtą. Żółty roztwór zadaje się roztworem soli kuchennej i wstrząsa z chloroformem. Po wysuszeniu i odparowaniu wyciągu chloroformowego otrzymuje się pozostałość, którą rozpuszcza się w metanolu. Z roztworu tego wykryształizowuje 16,17,18,19,28,29-sześciowodor-3)-4'-izopropylpiperydyno)-ryfamycynę SV o temperaturze topnienia 175–176°C.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów (log E): 214 (4,38), 234 (4,56), 300 (4,29), ~ 315 (przebieg), 440 (3,95)

Przykład XXIV. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,22 mola) 4-etylopiperydyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę zadaje się wodą, zakwasza do wartości

pH = 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po wysuszeniu i odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu i zadaje kroplami stężonym roztworem kwasu askorbinowego. Po upływie krótkiego czasu wydzielają się żółte kryształy, które odsąca się i dwukrotnie przekryształizowuje z 80% wodnego roztworu metanolu. Otrzymuje się 3-(4'-etylopiperydyno)-ryfamycynę SV w postaci kryształów o temperaturze topnienia 173°.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów (log E): 220 (4,56), 295 (4,29), ~ 320 (przebieg), 445 (3,99).

Przykład XXV. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,16 mola) 3-azaspiro[5,5]-undekanu i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowo-czerwonej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu, redukuje za pomocą 5 g kwasu askorbinowego, następnie zadaje roztworem soli kuchennej i ponownie ekstrahuje chloroformem. Pozostałość po odparowaniu wyciągu chloroformowego chromatografuje się na 2 kg żelu krzemionkowego przemytego kwasem, stosując jako eluent chloroform z dodatkiem 1% metanolu. Obok ciemnej trwałej strefy górnej obserwuje się dwa pasma. Eluat szybciej wędrującego szerszego pasma zbiera się i odparowuje. Pozostałość po odparowaniu stanowi czystą 3-(azaspiro-[5',5']-undecylo-3'-)-ryfamycynę SV.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów (log E): 220 (4,56), 296 (4,24), ~ 320 (przebieg), 443 (3,96).

Przykład XXVI. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,18 mola) 8-azaspiro[4,5]-dekanu i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowo-czerwonej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu chloroformu rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu, redukuje za pomocą 5 g kwasu askorbinowego, następnie zadaje roztworem soli kuchennej i ponownie ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu wyciągu chloroformowego chromatografuje się na 2 kg żelu krzemionkowego przemytego kwasem, stosując jako eluent chloroform z dodatkiem 1% metanolu. Obok ciemnej trwałej strefy górnej obserwuje się dwa pasma. Eluat szybciej wędrującego szerszego pasma zbiera się i odparowuje. Pozostałość po odparowaniu stanowi czystą 3-(8'-azaspiro[4',5']decylo-8')-ryfamycynę SV.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów (log E): 224 (4,54), 295 (4,24), ~ 320 (przebieg), 443 (3,96).

Przykład XXVII. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,16 mola) 3-cykloheksylopirolidyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowo-czerwonej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu, redukuje za pomocą 5 g kwasu askorbinowego, następnie zadaje roztworem soli kuchennej i ponownie ekstrahuje chloroformem. Pozostałość po odparowaniu wyciągu chloroformowego chromatografuje się na 2 kg żelu krzemionkowego przemytego kwasem, stosując jako eluent chloroform z dodatkiem 1% metanolu. Obok ciemnej, trwałej strefy górnej obserwuje się dwa pasma. Eluat szybciej wędrującego, szerszego pasma zbiera się i odparowuje. Pozostałość po odparowaniu stanowi czystą 3-(3'-cykloheksylopirolidyno)-ryfamycynę SV.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów (log E): 225 (4,53), 284 (4,24), ~ 315 (przebiegię), 440 (4,04).

Przykład XXVIII. Do roztworu 3,5 g (0,005 mola) ryfamycyny S w 10 ml dioksanu dodaje się 4 g (0,032 mola) 3-azabicyklo[3,3,1]-nonanu i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowo-czerwonej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu, redukuje za pomocą kwasu askorbinowego, następnie zadaje roztworem soli kuchennej i ponownie ekstrahuje chloroformem. Pozostałość po odparowaniu wyciągu chloroformowego chromatografuje się na 400 g żelu krzemionkowego przemytego kwasem, stosując jako eluent chloroform z dodatkiem 1% metanolu. Obok ciemnej, trwałej strefy górnej obserwuje się dwa pasma. Eluat szybciej wędrującego, szerszego pasma zbiera się i odparowuje. Z wodno-metanolowego roztworu uzyskanej pozostałości wykryształizowuje 3-(3'-azabicyklo[3,3,1]-nono-3')-ryfamycyna SV w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 168–170°.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów (log E): 218 (4,56), 296 (4,28), ~ 320 (przebiegię), 438 (3,90).

Przykład XXIX. 10 g ryfamycyny S rozpuszcza się w 30 ml 1,2,3,4-czterowodorozochinolinyl. Roztwór pozostawia się w spokoju w temperaturze 25° aż do zmiany barwy, następnie traktuje mieszaniną eter-chloroform 5:1 i usuwa czterowodorozochinolinę przez wytrząsanie z roztworem kwasu cytrynowego. Następnie fazę organiczną odparowuje się, pozostałość w znany sposób redukuje kwasem askorbinowym i chromatografuje na 1000 g żelu krzemionkowego przemytego kwasem, stosując chloroform jako eluent. Obserwuje się trzy żółte pasma.

Eluat najpóźniej eluowanego pasma odparowuje się, a pozostałość krystalizuje z wodnego roztworu metanolu. Otrzymuje się 1 g 3-(1',2',3',4'-czterowodorozochinolino-2')-ryfamycyny SV w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 175°.

Przykład XXX. Do roztworu 25 g (0,036 mola) ryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się 25 g (0,22 mola) 3-etylopiperydyny i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna o barwie początkowo głęboko fioletowo-czerwonej przybierze zabarwienie pomarańczowo-żółte. Wówczas mieszaninę rozcieńcza się wodą, nastawia wartość pH na 5 i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu wyciągu chloroformowego rozpuszcza się w wodnym roztworze metanolu, redukuje za pomocą 5 g kwasu askorbinowego, następnie zadaje roztworem soli kuchennej i ponownie ekstrahuje chloroformem. Pozostałość po odparowaniu wyciągu chloroformowego chromatografuje się na 2 kg żelu krzemionkowego przemytego kwasem, stosując jako eluent chloroform z dodatkiem 1% metanolu. Obok ciemnej, trwałej strefy górnej obserwuje się dwa pasma. Eluat szybciej wędrującego szerszego pasma zbiera się i odparowuje. Pozostałość po odparowaniu stanowi czystą 3-(3'-etylopiperydyno)-ryfamycynę SV, która krystalizuje z eteru i po przekryształizowaniu z 80% metanolu topi się w temperaturze 167°.

Widmo w nadfiolecie w 0,01 n alkoholowym roztworze HCl, milimikronów (log E): 216 (4,46), 270 (4,48), 326 (4,15), 550 (3,38).

Przykład XXXI. 5 g 3-(4'-metylo-1-azacykloheptylo-1')-ryfamycyny SV rozpuszcza się w 250 ml dioksanu i do roztworu dodaje mieszając 25 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego i tyle wody, aby powstał klarowny roztwór. Po upływie 2 godzin roztwór zakwasza się kwasem cytrynowym, traktuje dużą ilością wody i trzykrotnie ekstrahuje chloroformem. Wyciąg suszy się i odparowuje chloroform, otrzymując żywicę o żółtym zabarwieniu. Po przekryształizowaniu tego produktu z metanolu otrzymuje się 25-O-dezacetylo-3-(4'-metylo-1-azacykloheptylo-1')-ryfamycynę SV w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 237°.

Przykład XXXII. 5 g 3-(4'-III-rzęd.butylopiperydyno)-ryfamycyny SV rozpuszcza się w 250 ml dioksanu i do roztworu dodaje mieszając 25 ml 10% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i tyle wody, aby powstał klarowny roztwór. Po upływie 2 godzin roztwór zakwasza się kwasem cytrynowym, traktuje dużą ilością wody i trzykrotnie ekstrahuje chloroformem. Wyciąg suszy się i odparowuje chloroform, otrzymując ciemno zabarwioną pozostałość, która po przekryształizowaniu z metanolu daje 25-O-dezacetylo-3-(4'-III-rzęd.butylopiperydyno)-ryfamycynę SV w postaci kryształów o barwie czarnej i o temperaturze topnienia 165–166°.

Przykład XXXIII. Postępując w sposób opisany w przykładzie XV, 4-metylopiperydynę poddaje się reakcji z 25-O-dezacetylo-ryfamycyną S, przy czym otrzymuje się 25-O-dezacetylo-3-(4'-me-

tylopiperydyne)-ryfamycynę S o temperaturze topnienia 235—236°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych związków ryfamycyny o działaniu antybiotyków; 3-amino-ryfamycyny S, 3-amino-ryfamycyny SV, 3-amino-25-dezacyturylamycyny S i 3-amino-25-dezacyturylamycyny SV lub ich pochodnych uwodornionych przynajmniej w jednej z pozycji 16, 17, 18, 19, 28, 29, i w których grupa aminowa w położeniu 3 ma charakter alifatyczny i jest dwupodstawiona dwuwartościowym rodnikiem węglowodorowym, przy czym tak utworzony pierścień aza-cykloalifatyczny posiada co najmniej 3 atomy węgla w pierścieniu oraz wyłącznie tetragonalne atomy α węgla i, gdy ma mniej niż 8 atomów węgla w pierścieniu, dodatkowo posiada dalsze wiązanie węgiel-węgiel wychodzące z co najmniej jednej pozycji różnej od pozycji α , oraz ich soli i czwartorzędowych związków amoniowych, **znamienny tym**, że ryfamycynę S lub 25-dezacyturylamycynę S lub ich pochodną uwodornioną przynajmniej w jednej z pozycji 16, 17, 18, 19, 28, 29 poddaje się reakcji z aminą odpowiadającą zdefiniowanej powyżej grupie aminowej i otrzymany związek ryfamycyny podstawiony grupą aminową w położeniu 3 wyodrębnia się w postaci chinonu lub hydrochinonu i/lub wyodrębnione związki ewentualnie uwodornia się katalitycznie wzbudzonym wodorem albo zmydla się do związków dezacylowych drogą łagodnej alkalicznej hydrolizy w położeniu 25 i/lub hydrochinony otrzymane w dowolnym stadium reakcji utlenienia do chinonów lub chinony redukuje do hydrochinonów i/lub otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w sole lub czwartorzędowe związki amoniowe.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję z aminą prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika wolnego od grup wodorotlenowych.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję z aminą prowadzi się w dioksanie.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 20—100°.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że otrzymane związki 3-amino-ryfamycyny uwodornia się katalitycznie wzbudzonym wodorem do 16, 17, 18, 19-czterowodoro- lub 16,17,18,19,28,29-sześciowodoro-pochodnych.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że stosuje się katalizator platynowy.

7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że stosuje się katalizator palladowy lub nikiel Raneya.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do zmydiania grupy 25-acetoksyłowej w położeniu 25 otrzymanych związków 3-amino-ryfamycyny stosuje się wodorotlenek, wodorowęglan lub węglan metalu alkalicznego w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do zmydiania grupy 25-acetoksyłowej otrzymanych związków 3-amino-ryfamycyny stosuje się organiczną zasadę w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że zmydianie prowadzi się w alkoholu.

11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że zmydianie prowadzi się w metanolu lub etanolu.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że otrzymany hydrochinon utlenia się do odpowiedniego chinonu za pomocą nadtlenu wodoru, nadsiarczuanu amonowego lub żelazicyjanku potasowego.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że otrzymany chinon redukuje się do hydrochinonu za pomocą kwasu askorbinowego lub soli tego kwasu.

14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że otrzymane hydrochinony przeprowadza się w ich sole z metalami.

15. Sposób według zastrz. 14, **znamienny tym**, że otrzymane hydrochinony przeprowadza się w ich sole z metalami alkalicznymi.

16. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi nasyconą grupę alkilenoaminową.

17. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi nienasyconą grupę alkilenoaminową.

18. Sposób według zastrz. 16 albo 17, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym jest wprowadzana lub obecna w położeniu 3 grupa alkilenoaminowa o prostym łańcuchu węglowym.

19. Sposób według zastrz. 16 albo 17, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym jest wprowadzana lub obecna w położeniu 3 grupa alkilenoaminowa o rozgałęzionym łańcuchu węglowym.

20. Sposób według zastrz. 16 albo 17, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna w położeniu 3 grupa alkilenoaminowa zawiera więcej niż 9 atomów węgla w pierścieniu.

21. Sposób według zastrz. 16 lub 17, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym grupa alkilenoaminowa podstawiona jest dalszymi alifatycznymi, cykloalifatycznymi, aromatycznymi lub aralifatycznymi rodnikami węglowodorowymi.

22. Sposób według zastrz. 21, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym grupa alkilenoaminowa jest podstawiona niższymi rodnikami alkilowymi, alkenylowymi lub alkilidenowymi albo niższymi grupami alkilenowymi, które mogą być nasycone lub nienasycone i które wiążą 2 atomy węgla pierścienia azacykloalifatycznego.

23. Sposób według zastrz. 22, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym grupa alkilenoaminowa jest spirocyklicznie podstawiona innym niższym rodnikiem alkilenowym.

24. Sposób według zastrz. 21, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym grupa alkilenoaminowa jest podstawiona grupami cykloalkilowymi lub cykloalkenylowymi o 3—8 atomach węgla w pierścieniu.

25. Sposób według zastrz. 21, **znamienny tym**, że

stosuje się związek ryfamycyny, w którym grupa alkilenowa jest podstawiona rodnikami fenylowymi lub naftyłowymi.

26. Sposób według zastrz. 21, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym grupa alkilenowa skondensowana jest z pierścieniami aromatycznymi.

27. Sposób według zastrz. 26, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym grupa alkilenowa skondensowana jest z pierścieniami benzenowymi lub naftalenowymi.

28. Sposób według zastrz. 21, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym grupa alkilenowa jest skondensowana z cykloalifatycznymi pierścieniami węglowodorowymi.

29. Sposób według zastrz. 28, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym pierścień cykloalifatyczny zawiera 3–8 atomów węgla w pierścieniu.

30. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzona lub obecna grupa 3-aminowa stanowi ewentualnie podstawioną albo zawierającą jedno lub kilka endo-wiązań węgiel-węgiel lub wiązań podwójnych grupę azetydynylową-1, pirolidynową, piperidynową, sześciowodoroozepinyłową-1, ośmiowodoroozacylnylową-1, dziesięciowodoroozacylnylową-1, aza-cykloundecylową-1 lub aza-cykloduodecylową-1.

31. Sposób według zastrz. 30, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę azetydynylową-1 jedno- lub wielopodstawioną w położeniu β i ewentualnie także w położeniu α i/lub α' .

32. Sposób według zastrz. 30, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę pirolidynową jedno- lub wielopodstawioną w położeniach β , β' i ewentualnie także w położeniu α i/lub α' niższymi rodnikami alkilowymi.

33. Sposób według zastrz. 30, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę piperidynową jedno- lub wielopodstawioną niższymi rodnikami alkilowymi w położeniach β , γ , β' i ewentualnie także w położeniu α i/lub α' .

34. Sposób według zastrz. 30, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę sześciowodoroozepinyłową-1 jedno- lub wielopodstawioną niższymi rodnikami alkilowymi. w położeniach β , γ , γ' , β' i ewentualnie także w położeniu α i/lub α' .

35. Sposób według zastrz. 30, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę ośmiowodoroozacylnylową-1 jedno- lub wielopodstawioną niższymi rodnikami alkilowymi w po-

łożeniach β , γ , δ , γ' , β' , δ' i ewentualnie także w położeniu α i/lub α' .

36. Sposób według zastrz. 30, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę Δ^3 -piperidynową niepodstawioną lub podstawioną niższymi rodnikami alkilowymi.

37. Sposób według zastrz. 29, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę aza-bicykloheksylową, -heptyłową, -oktyłową, lub -nonyłową.

38. Sposób według zastrz. 29, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę azatricyklooktyłową lub -nonyłową albo odpowiednią grupę nienasyconą.

39. Sposób według zastrz. 16 albo 17, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę azaspiroheksylową, -heptyłową, -oktyłową, -nonyłową, -decylową, -undecylową lub -duodecylową albo odpowiednią grupę nienasyconą.

40. Sposób według zastrz. 36, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę 3'-metylopiperidynową, 4'-metylopiperidynową, 3',4'-dwumetylopiperidynową, 3',5'-dwumetylopiperidynową, 3'etylo-4'-metylo- lub 4',4'-dwumetylopiperidynową.

41. Sposób według zastrz. 36, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę 4'-etylopiperidynową, 4'-izopropyl- lub 4'-III-rzęd.butylpiperidynową.

42. Sposób według zastrz. 36, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę 3',3'-dwumetylopiperidynową, 4'-cykloheksylopiperidynową, 3'-cykloheksylopirolidynową, 3'-fenylo-3'-piperidynową.

43. Sposób według zastrz. 35, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę ośmiowodoroozacylnylową-1.

44. Sposób według zastrz. 37, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę 1',8',8'-trójmetylo-3'-azabicyklo-[3',2',1']-oktyłową-3' lub 3'-azabicyklo-[3',2',1']-oktyłową-3'.

45. Sposób według zastrz. 37, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym wprowadzana lub obecna grupa 3-aminowa stanowi grupę 3'-azabicyklo[3',3',1']-nonyłową-3'.

46. Sposób według zastrz. 39, **znamienny tym**, że stosuje się związek ryfamycyny, w którym grupa 3-aminowa stanowi grupę 8'-azaspiro-[5',5']-undecylową-3' lub 8'-azaspiro-[4',5']-decylową-8'.