



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199258

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 307/77

(22) Přihlášeno 27 09 74

(21) (PV 6665-74)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 28 09 73
(13966/73), od 28 09 73 (13964/73)
a od 26 07 74 (10314/74) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 17 09 79

(45) Vydáno 15 06 83

(72)

Autor vynálezu

BICKEL HANS dr., BINNINGEN
a KUMP WILHELM dr., BIEL-BENKEN (Švýcarsko)

(73)

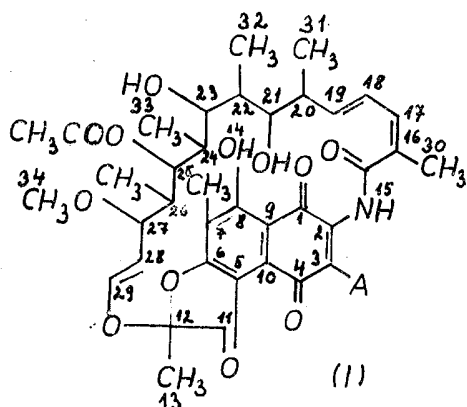
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových antibioticky účinných sloučenin rifamycinu-S, substituovaných v poloze 3 alifaticky substituovanou aminoskupinou

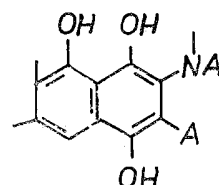
1

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů rifamicinu-S a -SV s vysokou antibiotickou účinností. Jde o sloučeniny rifamicinu-S (1), substituované v poloze 3 alifaticky substituovanou aminoskupinou, obecného vzorce I



a jejich příslušné hydrochinony (sloučeniny II), tj. deriváty rifamicinu SV, který místo naftochinonového kruhu obsahuje naftohydrochinonový kruh dílčího vzorce

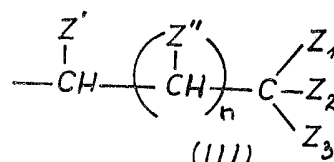
2



příčemž v obecném vzorci I

A znamená 4R-1-piperazinylový zbytek, substituovaný popřípadě na atomech uhlíku alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku, u něhož

R znamená uhlovodíkový zbytek obecného vzorce III



kde

n=0 nebo 1,

Z1 znamená alkylový zbytek s 1 až 7 ato-

my uhlíku nebo alkenylový zbytek se 2 až 7 atomy uhlíku, který může být substituován i nesubstituovanou nebo alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku substituovanou fenylovou, cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinou, nebo fenylový zbytek nebo nesubstituovaný nebo alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku substituovaný cykloalkylový nebo cykloalkenylový zbytek, přičemž fenylové zbytky mohou být též substituovány halogeny,

Z₂ znamená vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylový zbytek se 2 až 7 atomy uhlíku, a

Z₃ znamená alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylový zbytek se 2 až 7 atomy uhlíku, nebo popřípadě spolu s „Z“ znamená dvojnou vazbu, a Z₂ a Z₃ znamená společně alkyldenový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkyldenový zbytek se 2 až 7 atomy uhlíku a Z₁ a Z₃ společně znamená alkylenový nebo alkenylenový zbytek, ale i Z₁+Z₂ může znamenat takový alkylenový nebo alkenylenový zbytek, pokud Z₃ s „Z“ znamená dvojnou vazbu, a každý ze substituentů Z' a Z'' znamená buď vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, přičemž v uvedených skupinách popřípadě cykloalifatických skupinách, vytvořených alkylenovou nebo alkenylenovou skupinou Z₁+Z₃ nebo Z₁+Z₂, může být jeden nebo několik nesousedících atomových párů C—C v kruhu navzájem popřípadě spojeno přímo nebo nepřímo alkyldenovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkylenovou skupinou, nebo jeden atom uhlíku některé alkylenové skupiny může být spirocyklicky substituován a tyto skupiny mají nanejvýš 12 atomů uhlíku, nebo R znamená allylovou skupinu, a jejich soli a kvartérní amoniové soli.

Alkenylovými, popřípadě cykloalkenylovými, popřípadě alkenyldenovými, popřípadě alkenylenovými skupinami, se rozumějí uhlovodíkové zbytky s nejméně jednou dvojnou vazbou.

Nižšími alkylovými, nižšími alkenylovými a nižšími alkyldenovými nebo nižšími alkenyldenovými skupinami jsou skupiny s nejvýše 7 atomy uhlíku, zejména s 1 až 4 atomy uhlíku, jako například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, přímé nebo rozvětvené, v libovolné poloze vázané butylové, pentylové, hexylové nebo heptylové skupiny, vinylové, allylové nebo methallylové, 1-propenylové, methylenové, ethyldenové, propyldenové, butyldenové, isopropyldenové nebo isobutyldenové skupiny. Alkylenová nebo alkenylenová skupina Z₁+Z₃ tvoří spolu s atomem uhlíku výše uvedeného vzorce, na nějž je vázána, cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu s celkem nanejvýš 12 atomy uhlíku, přičemž opět se cykloalkenylovou skupinou rozumí skupina s nejméně jednou dvojnou vazbou. S výhodou přicházejí v úvahu přímé nebo rozvětvené alkylenové skupiny, které takto tvoří cykloalkylové zbytky

se 3 až 8 atomy uhlíku v kruhu a především s 5 až 6 atomy uhlíku v kruhu, popřípadě cykloalkenylové zbytky s výhodně 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu. Alkenylenové skupiny, popřípadě alkylenové skupiny s přímým řetězcem tvoří spolu s uvedeným atomem uhlíku výše uvedeného vzorce nesubstituované cykloalifatické kruhy, v případě rozvětvených alkylenových skupin jsou vytvořené kruhy substituovány alkylovými skupinami, zejména nižšími alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, v první řadě methylovými skupinami. Takovéto cykloalkylové skupiny s 3 až 8 atomy uhlíku v kruhu jsou například

cyklopropylové,
cyklobutylové,
cyklopentylové,
cyklohexylové,
cykloheptylové,
4-methyl-cyklohexylové,
2,6-dimethylcyklohexylové,
3,5-dimethylcyklohexylové skupiny nebo
1-methyl-4-isopropylcyklohexylové
(p-menthylové), nebo
1-methyl-3-isopropylcyklohexylové
(m-menthylové) skupiny.

Z cykloalkenylových skupin je možno například uvést:

1-cyklopenten-1-yl,
2-cyklopenten-1-yl,
3-cyklopenten-1-yl,
2,4-cyklopentadien-1-yl,
1-cyklohexen-1-yl,
2-cyklohexen-1-yl,
3-cyklohexen-1-yl,
1,3-cyklohexadien-1-yl a
1,4-cyklohexadien-1-yl,
1-p-menthen-4-yl,
2-p-menthen-1-yl,
3-p-menthen-1-yl

nebo popřípadě jiné isomery této skupiny, nebo příslušné sloučeniny se dvěma dvojnými vazbami, jako jsou uhlovodíkové zbytky terpinenů, fellandrenů, limonenů nebo menthadienů.

I cykloalkylová nebo cykloalkenylová skupina, znamenající popřípadě zbytek Z₁ nebo se vyskytující v tomto zbytku nebo představující společně Z₁+Z₂, může být nesubstituovaná nebo substituovaná nižšími alkylovými skupinami a obsahuje nanejvýš 12 atomů uhlíku, a je jí především nesubstituovaný nebo nižšími alkylovými skupinami, zejména alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, v první řadě methylovými skupinami substituovaný cykloalkylový zbytek s 3 až 8 atomy uhlíku v kruhu a zejména 5 až 6 atomy uhlíku v kruhu, popřípadě cykloalkenylový zbytek s 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu a může jí být například jedna z právě uvedených specifických skupin tohoto druhu.

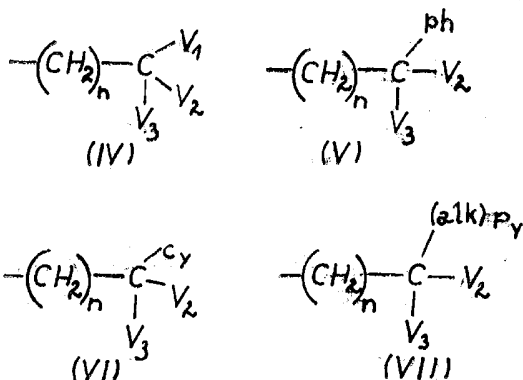
Cykloalkylové nebo cykloalkenylové skupiny mohou též být spojeny můstkem přímo nebo přes nižší alkylidenovou nebo alkylenovou skupinu, s výhodou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylenová, ethylenová nebo isopropylidenová skupina, nebo mohou být spirocyklicky substituovány, tj. mohou tvořit i polycyklické zejména bicyklické systémy, které se odvozují od polycykloalkanů popřípadě bicykloalkanů nebo spirocykloalkanů a jejich nenasycených derivátů. Takovými skupinami jsou například uhlovodíkové zbytky bicyklohexanů, bicykloheptanů nebo bicyklooktanů a jejich deriváty substituované nižšími alkylovými skupinami, jako například uhlovodíkové zbytky bicyklických terpenů: thujanové, pinanové nebo bornanové skupiny.

Výše uvedené fenylové zbytky mohou být nesubstituované nebo substituované halogenem, jako například chlorem, fluorem nebo bromem, nebo nižšími alkylovými zbytky, tj. zbytky s 1 až 7 atomy uhlíku, zejména methylovými skupinami.

Skupina R výhodně má nejvýše 35 atomů uhlíku, zejména pak 4 až 16 atomů uhlíku.

Nižšími alkylovými skupinami Z', popřípadě Z'' ve výše uvedeném vzorci III jsou alkylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, zejména s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je jedna z výše uvedených skupin, především však methylové skupiny.

Ze sloučenin (I) a (II) jsou obzvláště významné ty, u nichž skupina A znamená 4R-1-piperazinylový zbytek nesubstituovaný na atomech uhlíku, kde R má jeden z dále uvedených vzorců:



v nichž $n = 1$ nebo 2 a každý ze substituentů V_1 a V_2 znamená alkylovou nebo alkenylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

V_3 znamená vodík nebo spolu s V_2 alkylidenovou nebo alkenyldenovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

ph znamená nesubstituovanou nebo atomy chloru nebo bromu a/nebo methylovými skupinami substituovanou fenylovou skupinu,

cy znamená cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku

v kruhu, přičemž kruh popřípadě může být

substituován alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

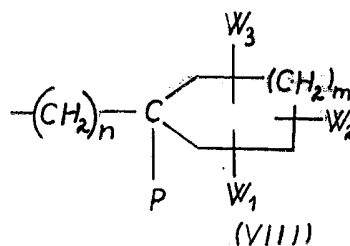
py znamená takovou cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, jako je výše definovaná fenylová skupina, a

alk znamená přímou nebo rozvětvenou alkylidenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylidenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich deriváty, které na jednom nebo obou atomech uhlíku skupiny $\text{---}(\text{CH}_2)_n$ jsou substituovány methylovou skupinou. Uvedenými alkylovými, alkenylovými, alkylidenovými nebo alkenyldenovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku jsou například výše uvedené skupiny, mající zejména 1 až 4 atomy uhlíku, a jsou to zejména methylové, ethylové nebo propylové skupiny, popřípadě vinylové nebo allylové nebo methallylové skupiny, popřípadě methylenové, ethyldenové, propyldenové nebo isopropyldenové skupiny, popřípadě vinylidenové nebo 2-propen-1-ylidenové skupiny. Uvedenou alkylidenovou skupinou s 2 až 4 atomy uhlíku je zejména ethylenová nebo trimethylenová skupina. Cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinou ve významu substituentu cy je zejména takováto skupina s 5 až 6 atomy uhlíku v kruhu, tedy cyklopentylová nebo cyklohexylová skupina, nebo příslušné uhlovodíkové zbytky, obsahující jednu nenasycenou vazbu a/nebo substituované nižšími alkylovými skupinami, jako jsou například výše uvedené skupiny. Výhodně jsou popřípadě v uvedených fenylových skupinách nebo cykloalkylových kruzích přítomny 1 až 3 z uvedených fenylových skupinách nebo cyklobýt, jak výše popsáno spojeny můstkem, a jsou pak jimi zbytky výše uvedeného druhu, například zbytky uvedených bicyklických terpenů.

Zajímavé jsou i deriváty právě popsaných sloučenin dle vzorců IV až VII, kde V_3 znamená alkylovou nebo alkenylovou skupinu s 1 až 7, například 1 až 4 atomy uhlíku.

Rovněž výhodnou skupinou sloučenin (I) a (II) jsou takové sloučeniny, u nichž skupina A znamená 4R-1-piperazinylový zbytek nesubstituovaný na atomech uhlíku, kde R znamená zbytek níže uvedeného vzorce VIII



kde

$n = 1$ nebo 2 a

$m = 1$ až 4 ,

P znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

W_1 , W_2 a W_3 znamenají alkylové a/nebo alkenylové skupiny s nejvýše 4 atomy uhlíku, popřípadě přítomné na libovolném atomu uhlíku v kruhu,

jejich v cykloalifatickém kruhu vzorce VIII nenasycené deriváty a deriváty těchto sloučenin s můstkem přes cykloalifatický kruh podle vzorce VIII, zejména takové, u nichž dva nesousedící atomy uhlíku jsou spolu endocyklicky vázány přímou vazbou C, C nebo přes nižší alkyldenovou popřípadě alkylenovou skupinu s 1 popřípadě 2 až 4 atomy uhlíku, a/nebo deriváty těchto sloučenin, které jsou substituovány na jednom nebo obou atomech uhlíku skupiny $(CH_2)_n$ methylovou skupinou. Příklady nasycených a nenasycených cykloalifatických kruhů vzorce VIII je možno nalézt mezi výše obecně uvedenými pro sloučeniny (I) a (II), z čehož vyplývá, že u nenasycených kruhů přicházejí v úvahu především dvojné vazby v poloze 1 nebo 2. Obzvláště v úvahu přicházejícími nižšími alkylovými nebo alkenylovými skupinami, jakož i skupinami, tvořícími můstek v bicyklických nebo polycyklických zbytcích, jsou zejména skupiny, uvedené výše pro podobné cykloalifatické skupiny c_y .

Zejména je v těchto sloučeninách $m = 1$ nebo 2 . Zejména jsou na tyto kruhy, pokud jsou substituovány, vázány 1 až 2 methylové skupiny.

Obzvláštní význam mají ze sloučenin podle vynálezu o dílčích vzorcích III až VIII zbytku R podle výše uvedené definice ty sloučeniny, u nichž $n = 1$, a opět zejména ty, u nichž zbytky V_1 až V_3 , py , cy a alk ve vzorci VII mají výše specifikovaný význam, popřípadě ve vzorci VIII P znamená vodík a cykloalifatický kruh je cyklopentylový nebo cyklohexylový kruh nebo příslušný zbytek, obsahující jednu nenasycenou vazbu a/nebo substituovaný methylovými skupinami, zejména 1 až 2 methylovými skupinami.

Mezi novými sloučeninami (I) a (II) jsou například

3-[4-isobutyl-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-[4-(2-ethylbutyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-[4-(2-methylbutyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-[4-(2-methylpentyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-[4-(2-fenylpropyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-(4-methyl-1-piperaziny)-rifamycin S a SV,

3-[4-(2-methyl-3-butenyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-(4-cyklohexylmethyl-1-piperaziny)-rifamycin S a SV,

3-[4-(4-methylcyklohexylmethyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-[4-(3-terbutylcyklohexylmethyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-[4-(4-isobutylcyklohexylmethyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-[4-(4-isopropylcyklohexylmethyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-[4-(3-methylcyklohexylmethyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-[4-(3,4-dimethylcyklohexylmethyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-[4-(3,5-dimethylcyklohexylmethyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-[4-(3-cyklohexenylmethyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-(4-cyklopropylmethyl-1-piperaziny)-rifamycin S a SV,

3-(4-cykloheptylmethyl-1-piperaziny)-rifamycin S a SV,

3-[4-(2-cyklohexylpropyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV

nebo

3-[4-(2-cyklohexylbutyl-1-piperaziny)-rifamycin S a SV,

3-(4-cyklooktylmethyl-1-piperaziny)-rifamycin S a SV,

3-[4-(2-methylcyklohexylmethyl)-1-piperaziny]-rifamycin S a SV,

3-((bicyklo[2,2,1]hept-2-ylmethyl)-1-piperaziny)-rifamycin S nebo SV.

Deriváty 3-aminorifamycinu S a SV s antibiotickým účinkem jsou již známé. Tak se ve francouzském patentovém spisu č. 1 490 183 popisují deriváty rifamycinu S a SV, které jsou v poloze 3 substituovány aminoskupinou alifatického charakteru. Ty-

to sloučeniny mají vysoký antibiotický účinek a vyznačují se zejména i antituberkulózní účinností. Sloučeniny podle vynálezu se pak vyznačují oproti sloučeninám, popsaným v uvedeném francouzském patentovém spisu, a i oproti jiným známým derivátům rifamycinu s antituberkulózní účinností vyšším antituberkulózním účinkem, jak lze dokázat pokusy na zvířatech, například na myši. Tak se tyto sloučeniny vyznačují při perorální aplikaci myším, infikovaným *Mycobacterium bovis*, výrazným tuberkulostatickým účinkem v dávkách od 1 mg/kg do 40 mg/kg. Například se 3-(4-isobutyl-1-piperazinyl)rifamycin SV vyznačuje při této zkoušce hodnotou $ED_{50} = 1$ mg/kg. Při téže zkoušce se 3-(4-cykloheylmethyl-1-piperazinyl)rifamycin SV vyznačuje též hodnotou $ED_{50} = 1$ mg/kg. Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, se kromě toho vyznačují značně velkou terapeutickou šíří, poněvadž významnější toxicita se projevuje teprve u velmi vysokých dávek. Tak je například orální LD_{50} obou výše uvedených specifických sloučenin vyšší než 500 mg/kg.

Vysokou antituberkulózní účinnost těchto sloučenin lze dokázat i pokusy in vitro. Tak je minimální inhibující koncentrace in vitro proti *Mycobacterium bovis* u výše uvedeného 3-(4-isobutyl-1-piperazinyl)rifamycinu SV 30 × nižší než u známého tuberkulostatického rifamicinového léčiva rifampicinu, tj. u 3-4-methyl-1-piperazinyl-iminomethylrifamycinu SV.

Tyto sloučeniny mají rovněž dobrou antibakteriální účinnost, jak je možno rovněž dokázat pokusy na zvířatech, například na myši. Tak se vyznačují u myši, infikovaných stafylokoky, výraznou antibakteriální účinností při perorálních dávkách 0,2 až 40 mg/kg.

Nových sloučenin je tudíž možno použít jako léčiv, v první řadě pro tuberkulózní infekce, avšak i pro jiné infekce, jako je například lepra, nebo takové infekce, které jsou vyvolávány pyogenními zárodky, například stafylokoky. Nové sloučeniny jsou však též cennými meziprodukty pro výrobu jiných užitečných látek, zejména pro výrobu farmakologicky účinných sloučenin.

Nové sloučeniny podle vynálezu je možno získat o sobě známým způsobem, například podle údajů obsažených ve výše citovaném francouzském patentovém spisu, tj. reakcí rifamycinu S s aminem, odpovídajícím skupině, která se má zavést do polohy 3.

Podle jiného způsobu se například nejprve zavede nesubstituovaný nebo na atomech uhlíku substituovaný piperazinylový zbytek výše zmíněným způsobem do polohy 3 rifamycinu S, popřípadě SV, načež se pak do N' — polohy piperazinylového zbytku zavede zbytek R reakcí s alkylačním činidlem.

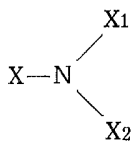
Způsob výroby sloučenin I a II, popisova-

ných v této přihlášce se vyznačuje tím, že se rifamycin S nechá reagovat s aminem obecného vzorce HA, kde A má výše uvedený význam, v organickém rozpouštědle neobsahujícím hydroxylové skupiny, s výhodou o nízké polaritě, zejména v dioxanu, nebo i bez rozpouštědla za použití nadbytku aminu, při teplotách od teploty místnosti do 100 °C, nebo se 3-(1-piperazinyl)-rifamycin S nebo SV, který může být popřípadě substituován alkylovými zbytky s 1 až 7 atomy uhlíku na atomech uhlíku piperazinylového zbytku, nechá reagovat s alkylačním činidlem vhodným k N-alkylaci piperazinů, obecného vzorce XR, kde X znamená atom halogenu nebo zbytek sulfonové kyseliny nebo zbytek kyslíkaté anorganické kyseliny, v přítomnosti zásady při teplotách v rozmezí od teploty místnosti do 100 °C za použití vždy 1 molu obou reakčních složek v interním rozpouštědle, jako je některý chlorovaný alifatický uhlovodík nebo nižší alifatický alkanol, kterýmžto alkylačním činidlem se zavede zbytek R, přičemž R má výše uvedený význam, a získaný 3-amino-substituční produkt rifamycinu S nebo rifamycinu SV se izoluje a/nebo, je-li to žádoucí, se před izolací nebo po ní získaný hydrochinon oxiduje v chinon nebo se získaný chinon redukuje v hydrochinon a/nebo se získaná sloučenina převede v sůl.

Reakce rifamycinu S s aminem HA se účelně provádí v organickém rozpouštědle neobsahujícím hydroxylové skupiny, vyznačujícím se výhodně nízkou polaritou, jako jsou halogenované alifatické uhlovodíky, například methylenchlorid, chloroform, dále estery nebo ethery, například ethylacetát, butylacetát, amylacetát nebo Cellosolve, nebo v tetrahydrofuranu a především v dioxanu. Je-li reagující amin vzorce HA kapalný, je možno i upustit od přídání rozpouštědla. Účelně se používá nadbytku (5 až 10 molů) aminu. Reakce se s výhodou provádí při teplotě místnosti nebo, například při pomalém průběhu, za zvýšené teploty, například při teplotě mezi teplotou místnosti a 100 °C. Průběh reakce je možno sledovat chromatograficky na tenké vrstvě.

Při reakci 3-1-piperazinyl-rifamycinu S, popřípadě SV, popřípadě jeho uvedených C-methylových homologů s uvedeným alkylačním činidlem se používá zejména alkylačních činidel vzorce XR, kde X znamená halogen, například chlor, brom nebo jod, nebo zbytek kyslíkaté anorganické kyseliny, například některé kyseliny sírové nebo kyseliny siřičité, kyseliny halogensírové, jako zejména kyseliny fluorsulfonové. Takovými alkylačními činidly jsou tedy například halogenalkyly, jako jsou bromidy, jodidy nebo chloridy uhlovodíkového zbytku R nebo R-mono- nebo di-estery kyseliny sírové nebo kyseliny fluorsulfonové. Reakce uvedené rifamycinové sloučení-

ny s těmito alkylačními činidly se s výhodou provádí v přítomnosti zásady, zejména silně zásaditého, nenukleofilního terciárního aminu, zejména aminu obecného vzorce



kde

X znamená nižší alkylovou skupinu a každý ze substituentů X_1 a X_2 znamená objemný alifatický uhlovodíkový zbytek. Skupinami X_1 a X_2 jsou například nižší alkylové skupiny s 1 až 12 atomy uhlíku, s výhodou s 1 až 7 atomy uhlíku, které mají rozvětvený uhlovodíkový řetězec, zatímco X s výhodou znamená nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku. Především se používá tzv. Hünigovy zásady, tj. ethyldiisopropylaminu. Reakce se s výhodou provádí v inertním rozpouštědle, jako zejména v chlorovaném alifatickém uhlovodíku, například methylenchloridu, nebo v alkoholu, například methanolu, při teplotách mezi teplotou místnosti a přibližně 100 °C, přičemž se použije na 1 mol rifamycinové sloučeniny vždy 1 mol alkylačního činidla a rovněž zásada se s výhodou přidává v jednomolárním poměru. Trvání reakce kolísá podle reakčních složek a může činit od půl hodiny až po 24 nebo 48 hodin.

Výchozí látky pro výše popsané výrobní způsoby jsou známy nebo se mohou připravit o sobě známým způsobem. Například 3-piperazinorifamycin SV, použitelný jako možná výchozí látka, se získá způsobem, popsaným ve výše citovaném francouzském patentovém spisu, z rifamycinu S a piperazinu a dodatečnou redukcí kyselinou askorbovou.

Reakční produkt se u reakce často vyskytuje částečně ve formě chinonu a částečně ve formě hydrochinonu. Je výhodné, když se reakční produkt před zpracováním v tomto ohledu sjednotí, tj. stávající hydrochinon se oxiduje na chinon popřípadě se stávající chinon redukuje na hydrochinon, načež se pak získaný 3-aminoderivát izoluje v jedné, popřípadě druhé formě. Oxidace se výhodně provádí anorganickými oxidačními činidly, s výhodou kyanoželezitanem draselným, redukce pak výhodně kyselinou askorbovou nebo dithionitátem sodným.

Izolace reakčního produktu z takto získaných reakčních směsí nebo i z bezprostředně získaných reakčních směsí se provádí o sobě známým způsobem, například zředěním vodou a/nebo popřípadě neutralizací vodnou kyselinou, například minerální kyselinou nebo s výhodou kyselinou

citrónovou, a přidáním rozpouštědla nemísícího se s vodou, jako například chlorovaného uhlovodíku, jako je chloroform nebo methylenchlorid, přičemž reakční produkt přejde do organické fáze z níž je možno jej získat obvyklými postupy, tj. vysušením, odpařením a krystalizací a/nebo chromatograficky nebo jinými čistícími postupy v čisté formě.

Takto získané chinony, popřípadě hydrochinony, je možno snadno převést jedny v druhé, například působením výše uvedenými redukčními popřípadě oxidačními činidly.

Chinony jsou většinou fialověčerveně zbarvené sloučeniny. Hydrochinony jsou většinou zbarveny žlutě a dobře krystalují. Hydrochinony tvoří soli s kovy, například soli s alkalickými kovy. S kyselinami tvoří chinony a hydrochinony adiční soli a popřípadě i kvartérní amoniové soli, zejména s estery nižších alkanolů s halogenovodíkovými kyselinami, kyselinami sírovými nebo sulfonovými kyselinami. K přípravě adičních solí s kyselinami se používá především kyselin, které jsou vhodné k vytvoření terapeuticky použitelných solí. Z nich je možno například uvést halogen vodíkové kyseliny, sírové kyseliny, fosforečné kyseliny, kyselinu dusičnou, kyselinu chloristou, alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako je kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, maleinová, hydroxymaleinová nebo pyrohroznová, dále kyselinu fenyloctovou, benzoovou, p-aminobenzoovou, anthranilovou, p-hydroxybenzoovou, salicylovou nebo p-aminosalicylovou, kyselinu ambonovou, methansulfonovou, ethansulfonovou, hydroxyethansulfonovou, ethylensulfonovou, dále kyseliny halogenbenzensulfonové, toluensulfonové, naftalensulfonové nebo kyselinu sulfanylovou, rovněž methionin, tryptofan, lysin nebo arginin.

Tyto nebo jiné soli nových sloučenin jako například pikrany, mohou sloužit i k čištění získaných zásad tím, že se zásady převedou v soli, tyto se oddělí a ze solí se opět uvolní zásady. Proo úzký vztah mezi zásadami ve volné formě a ve formě jejich solí je nutno v předcházejícím a následujícím textu rozumět volnými zásadami podle smyslu a účelu popřípadě i příslušné soli.

Nové sloučeniny se mohou používat například ve formě farmaceutických prostředků. Tyto prostředky obsahují uvedené sloučeniny ve směsi s farmaceutickým organickým nebo anorganickým, pevným nebo kapalným nosičem, vhodným pro enterální, místní nebo parenterální aplikaci. K vytvoření nosiče přicházejí v úvahu takové látky, které s vyráběnými novými sloučeninami nereagují, jako jsou například voda, želatina, laktóza, škrob, stearylalko-

hol, magnesiumstearát, mastek, rostlinné oleje, benzylalkoholy, klovatina, propylen-glykol, polyalkylenglykoly, vazelina, cholesterolin nebo jiné známé nosiče léčiv. Farmaceutické prostředky mohou být například ve formě tablet, dražé, mastí, krémů, tobolek nebo v kapalné formě jako roztoky, suspenze nebo emulze. Popřípadě jsou sterilizovány a/nebo obsahují pomocné látky, jako jsou konzervační, stabilizační, smáčecí nebo emulgační činidla, pomocné rozpouštěcí látky nebo soli pro změnu osmotického tlaku nebo ústojné látky. Tyto prostředky mohou též obsahovat ještě jiné terapeuticky cenné látky. Prostředky se získávají obvyklými postupy.

Nových sloučenin je možno použít i ve veterinárním lékařství v jedné z výše uvedených forem.

Vynález se týká i oněch provedení výše popsaného způsobu výroby nových 3-aminorifamycinových sloučenin, u nichž se vyjde z některé sloučeniny, kterou je možno získat v některém stupni jako meziprodukt, a provedou se chybějící stupně postupu, nebo se výchozí látky vytvoří za reakčních podmínek.

Vynález je blíže osvětlen v dále uvedených příkladech. Teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia.

Příklad 1

90 g rifamycinu S se rozpustí ve směsi ze 100 ml dioxanu a 96 g 1-isobutylpiperazinu a vzniklý roztok se ponechá stát 28 hodin při teplotě místnosti. Po této době se k roztoku přidá voda, roztok se okyselí kyselinou citrónovou a reakční produkt se vyjme chloroformem. Chloroformový roztok se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se rozpustí v methanolu, přikape se vodný koncentrovaný roztok kyseliny askorbové až do světležlutého zbarvení, načež se reakční směs ponechá stát. Zakrátko se vyloučí 3-[4-isobutyl-1-piperazinyl]-rifamycin SV ve formě žlutých krystalů, které po dvojnásobném překrystalování ze směsi chloroformu, methanolu a vody tají při teplotě 170 °C. Další množství této sloučeniny jsou v obou posledních matečných loužích.

UV spektrum v 0,01 N alkoholické HCl, maxima v nm (log ϵ): 228 (4,53), 298 (4,28), 433 (3,90).

Příklad 2

Analogicky jako v příkladu 1 se k 90 g rifamycinu S přidá 100 g 1-(2-ethylbutyl)-piperazinu a po skončené reakci se takto získá 3-[4-(2-ethylbutyl)-1-piperazinyl]-rifamycin SV.

Příklad 3

Obdobným způsobem jako v příkladu 1 se nechá 90 g rifamycinu S reagovat se 100 g 1-(2-methylbutyl)piperazinu, čímž se získá 3-[4-(2-methylbutyl)-1-piperazinyl]-rifamycin SV.

Příklad 4

Farmaceutické prostředky, obsahující 3-(4-isobutyl-1-piperazinyl)-rifamycin SV, jakožto antibiotikum ve formě tobolek.

Složení:

3-(4-isobutyl-1-piperazinyl)-rifamycin SV	50,00 mg
laktóza	100,00 mg
ethylcelulóza	1,50 mg
kyselina stearová	1,50 mg
	153,00 mg

Příprava:

- 1) Aktivní látka se smísí s laktózou.
- 2) Ethylcelulóza se rozpustí v 10násobném množství methylenchloridu.
- 3) Směs 1) se ovlhčí roztokem 2) a protlačí sítem s otvory ok 3 až 5 mm, načež se vysuší při teplotě nepřesahující 40 °C.
- 4) Suchý granulát se protlačí sítem s otvory ok 0,5 mm a promísí s práškovou kyselinou stearovou.

Výslednou směsí se pak plní kapsle velikosti 2.

Příklad 5

K roztoku 30 g rifamycinu S se 100 ml dioxanu se přidá 30 g 1-cyklohexylmethylpiperazinu a směs se ponechá při teplotě místnosti stát, až počáteční fialověmodrá barva reakční směsi přejde v oranžově-hnědou. Pak se přidá voda a směs se okyselí kyselinou citrónovou. Vyráběný reakční rodukt se vyjme chloroformem. Po vysušení a odpaření chloroformového roztoku se zbytek rozpustí v malém množství methanolu a k roztoku se přikape koncentrovaný vodný roztok kyseliny askorbové, až počáteční tmavé zbarvení methanolového roztoku se změní ve zlatožluté. Po krátkém stání vykristaluje 3-(4-cyklohexylmethyl-1-piperazinyl)-rifamycin SV, který se po dvojnásobném překrystalování ze směsi chloroformu, methanolu a vody získá zcela čistý. Teplota tání 176 až 178 °C. V matečném louhu po první krystalizaci je kromě vyráběného reakčního produktu téměř výhradně rifamycin SV.

UV spektrum v 0,01 N alkoholické HCl, maxima v nm. (log ϵ): 228 (4,53), 298 (4,28), 433 (3,90).

Příklad 6

Obdobným postupem, jak je popsáno v předchozím příkladu, vznikne z 25 g rifamycinu S ve 40 ml dioxanu a ze 30 g 1-cyklopropylmethylpiperazinu 3-[4-cyklopropylmethyl-1-piperazinyl]rifamycin SV, který se po trojím překrytlování ze směsi chloroformu, methanolu a vody získá ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 217 stupňů Celsia.

UV spektrum v 0,01 N alkoholické HCl, maxima v nm (log ε): 225 (4,54), 272 (4,30), 430 (3,81).

Příklad 7

Farmaceutické prostředky, obsahující 3-[4-cyklohexylmethyl-1-piperazinyl]rifamycin SV jako antibiotikum ve formě zasouvacích tobolek.

Složení:

3-[4-cyklohexylmethyl-1-piperazinyl]-rifamycin SV	100,00 mg
laktóza	50,00 mg
ethylcelulóza	1,50 mg
kyselina stearová	1,50 mg
	153,00 mg

Výroba:

- 1) Účinná látka se smísí s laktózou.
- 2) Ethylcelulóza se rozpustí v 10-násobném množství methylenchloridu.
- 3) Směs 1) se ovlhčí roztokem 2), načež se protlačí sítem o velikosti ok 3 až 5 mm a pak se usuší při teplotě nepřesahující 40 °C.
- 4) Suchý granulát se protlačí sítem o velikosti ok 0,5 mm, načež se smísí s práškovou kyselinou stearovou. Výslednou směs se pak plní zasuvovací tobolky velikosti 2.

Příklad 8

20 g rifamycinu S se rozpustí ve směsi 100 ml dioxanu a 27 g N-methylpiperazinu a vzniklý roztok se ponechá stát 35 hodin při teplotě místnosti. Pak se k roztoku přidá voda, roztok se okyselí kyselinou citrónovou a reakční produkt se vyjme chloroformem. Chloroformový roztok se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se rozpustí v methanolu, k roztoku se přikape vodný koncentrovaný roztok kyseliny askorbové, až se roztok světle zbarví, a roztok se ponechá stát. Za krátko se vyloučí 3-[4-methyl-1-piperazinyl]rifamycin SV ve formě žlutých krystalů, které po dvojnásobném překrytlování ze směsi chloroformu, methanolu a vody tají při teplotě 172 až 174 °C. Další množství této sloučeniny jsou v obou posledních matečních louchách.

UV spektrum v 0,01 N alkoholické HCl, maxima v nm (log ε): 229 (4,59), 298 (4,31), 435 (3,90).

Příklad 9

Obdobným způsobem jako v příkladu 8 se nechá 10 g rifamycinu S reagovat s 12 g 1-allylpiperazinu, čímž se získá 3-[4-allyl-1-piperazinyl]rifamycin SV o teplotě tání 174 až 177 °C.

UV spektrum zachycené jako v příkladu 8: 228 (4,60), 297 (4,32), 435 (3,91).

Příklad 10

Obdobným způsobem jako v příkladu 8 se 10 g rifamycinu S nechá reagovat s 10 g N-(2-methyl-2-pentenyl)-piperazinu, čímž se získá 3-[4-(2-methyl-2-pentenyl)-1-piperazinyl]rifamycin SV o teplotě tání 164 až 166 °C.

UV spektrum zachycené jako v příkladu 8: 228 (4,58), 298 (4,30), 435 (3,92).

Příklad 11

Obdobným způsobem jako v příkladu 8 se 20 g rifamycinu S nechá reagovat s 20 g N-(2-ethyl-2-butenyl)-piperazinu, čímž se získá 3-[4-(2-ethyl-2-butenyl)-1-piperazinyl]rifamycin SV o teplotě tání 174 až 175 °C.

UV spektrum zachycené jako v příkladu 8: 229 (4,60), 298 (4,33), 435 (3,93).

Příklad 12

Obdobným způsobem jako v příkladu 8 se 15 g rifamycinu S nechá reagovat s 16 g N-(2-ethyl-2-hexenyl)-piperazinu, čímž se získá 3-[4-(2-ethyl-2-hexenyl)-1-piperazinyl]rifamycin SV o teplotě tání 153 až 156 stupňů Celsia.

UV spektrum zachycené jako v příkladu 8: 229 (4,61), 298 (4,33), 435 (3,94).

Příklad 13

Obdobným způsobem jako v příkladu 8 se 20 g rifamycinu S nechá reagovat s 20 g N-2-(2,3-dimethyl-2-butenyl)-piperazinu, čímž se získá 3-[4-(2,3-dimethyl-2-butenyl)-1-piperazinyl]rifamycin SV o teplotě tání 171 až 174 °C.

UV spektrum zachycené jako v příkladu 8: 230 (4,60), 300 (4,33), 435 (3,93).

Příklad 14

Obdobným způsobem jako v příkladu 8 se 10 g rifamycinu S nechá reagovat s 11 g N-(2-ethylbutyl)-piperazinu, čímž se získá 3-[4-(2-ethylbutyl)-1-piperazinyl]rifamycin SV o teplotě tání 168 až 170 °C.

UV spektrum zachycené jako v příkladu 8: 228 (4,47), 299 (4,32), 435 (3,94).

Příklad 15

Ke 3 g 3-(1-piperaziny)-rifamycinu SV se přidá směs 55 ml ethanolu, 1 ml vody, 1,15 g cyklobutylmethylbromidu (2 ekvivalenty) a 2,5 ml (přibližně 2 ekvivalenty) Hünigovy zásady (ethyl-diisopropylamin) a roztok se zahřívá 20 hodin pod zpětným chladičem. Pak se k roztoku přidá voda, roztok se okyslí kyselinou citrónovou a reakční produkt se vyjme chloroformem. Chloroformový roztok se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se rozpustí v methanolu, přikape se několik kapek vodného koncentrovaného roztoku kyseliny askorbové a reakční směs se ponechá stát. Za krátko se vyloučí 3-(4-cyklobutylmethyl-1-piperaziny)-rifamycin SV ve formě žlutých krystalů, které se po dvojnásobném překrystalování ze směsi chloroformu, methanolu a vody pomalu rozkládají při teplotě nad 195 stupňů Celsia. Další mnoozství této sloučeniny je v obou posledních matečných loužích.

UV spektrum v 0,01 N alkoholické HCl, maxima v nm ($\log \epsilon$): 230 (4,58), 299 (4,30), 435 (3,90).

Příklad 16

Obdobným způsobem jako v příkladu 15

se 5 g 3-(1-piperaziny)-rifamycinu SV nechá reagovat se 2,1 g (2 ekvivalenty) cyklopentylmethylbromidu a 2,5 ml (2 ekvivalenty) Hünigovy zásady, čímž se získá 3-(4-cyklopentylmethyl-1-piperaziny)-rifamycin SV o teplotě tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

UV spektrum zachycené jako v příkladu 8: 228 (4,58), 298 (4,31), 435 (3,92).

Příklad 17

Obdobným způsobem jako v příkladu 15 se 10 g rifamycinu S nechá reagovat s 10 g N-(1,2-dimethylpropyl)-piperazinu, čímž se získá 3-[4-(1,2-dimethylpropyl)-1-piperaziny]-rifamycin SV o teplotě tání 184 až 186 stupňů Celsia.

UV spektrum zachycené jako v příkladu 8: 230 (4,58), 299 (4,33), 435 (3,93).

Příklad 18

Nechá-li se rifamycin S níže uvedeným způsobem reagovat s N-substituovanými piperaziny, uvedenými v prvním sloupci dále uvedené tabulky, získají se deriváty rifamycinu SV, substituované v poloze 3 příslušně N'-substituovaným 1-piperazinylovým zbytkem, které se vyznačují fyzikálními parametry uvedenými v tabulce:

Rozpouštědlo	Reakční složky		teplota tání °C	Reakční produkty	
	rifamycin S	amin		UV—spektrum v 0,01 N alkoholické HCl, maxima v nm ($\log \epsilon$)	
50 ml dioxanu	25 g	35 g N-(2-fenylpropyl)- -piperazinu	157 až 158	226 (4,59), 298 (4,32), 434 (3,93)	
70 ml dioxanu	25 g	33 g N-(2-methylpentyl)- -piperazinu	163	229 (4,59), 300 (4,32), 437 (3,93)	
70 ml dioxanu	25 g	30 g N-(cykloheptylmethyl)- -piperazinu	174	229 (4,59), 299 (4,31), 432 (3,93)	
70 ml dioxanu	25 g	30 g N-(3-methylpentyl)- -piperazinu	173	226 (4,58), 298 (4,30), 433 (3,90)	
70 ml dioxanu	20 g	28 g N-[3-(cyklohexen-1-yl)- -methyl]-piperazinu	170 až 172	228 (4,77), 297 (4,50), 435 (4,09)	
100 ml dioxanu	25 g	30 g N-[2-(norboryl)-methyl]- -piperazinu	162	228 (4,55), 302 (4,27), 440 (3,94)	
100 ml dioxanu	25 g	30 g N-(cyklooktylmethyl)- -piperazinu	171	227 (4,53), 297 (4,24), 432 (3,98)	
70 ml dioxanu	20 g	30 g N-[2-methylcyklohexyl]- -methyl]-piperazinu	169 až 170		
70 ml dioxanu	20 g	30 g N-(2-benzylpropyl)- -piperazinu	149 až 150	228 (4,57), 299 (4,32), 435 (3,93)	
30 ml dioxanu	6 g	5,2 g N-neopentyl- piperazinu	180	227 (4,56), 430 (3,86), ~ 295 (Schulter)	
100 ml dioxanu	30 g	44 g N-(3,3-dimethylbutyl)- -piperazinu	178		
100 ml dioxanu	30 g	40 g N-(3-methylbutyl)- -piperazinu	178 až 179		
150 ml dioxanu	20 g	27 g N-(3-fenyl-2-propenyl)- -piperazinu	165 až 166	206 (4,71), 211 (4,73), 230 (4,63), 249 (4,60), 295 (4,32), 435 (3,93)	

Výroba:

Úvedené množství aminu se přidá k roztoku uvedeného množství rifamycinu S v uvedeném množství dioxanu a reakční směs se ponechá při teplotě místnosti stát, až zpočátku fialově modrá barva reakční směsi přejde v oranžově hnědou. Pak se přikape voda a reakční směs se okyselí kyselinou citrónovou. Vyráběný reakční produkt se vyjme chloroformem. Po vysušení a odpaření chloroformového roztoku se zbytek rozpustí v malém množství methanolu a k roztoku se přikape koncentrovaný vodný roztok kyseliny askorbové, až zpočátku tmavé zbarvení methanolového roztoku se přemění ve zlatožluté. Po krátkém stání vykristaluje vyráběný produkt, který se po dvojnásobném překrystalování ze směsi chloroformu, methanolu a vody získá zcela čistý. Jeho teplota tání je uvedena v tabulce. V matečném louhu po první krystalizaci je kromě vyráběného reakčního produktu téměř výhradně rifamycin SV. V tabulce uvedené substituované piperaziny, které slouží jako výchozí látky, je možno připravit obecně reakcí příslušných alkylbromidů s piperazinem o sobě známým způsobem.

V některých případech se doporučuje, použít místo bromidu příslušný tosylát; tak je možno například získat výše uvedený N-(neopentyl)-piperazin reakcí piperazinu s neopentyltosylátem.

Příklad 19

730 mg isobutyltosylátu, 930 mg N-ethyl-diisopropylaminu v 11 ml bezvodého methanolu a 3,12 g 3-(1-piperazinyl)-rifamycinu SV se zahřívá 48 hodin k varu pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku. Poté se rozpouštědlo oddestiluje a zbytek se chromatografuje na 200 g silikagelu o zrnění 230 mesh. Jako eluačního činidla se použije směs chloroformu a methanolu 9 : 1.

Frakce, které podle chromatografické analýzy na tenké vrstvě obsahují požadovaný reakční produkt, se spojí, rozpustí ve směsi 15 ml methanolu a 15 ml chloroformu a k roztoku se přidají v atmosféře dusíku 3 ml 10% roztoku natriumaskorbátu. Směs se míchá ještě 15 minut, načež se protřepe chloroformem a vodou. Organická fáze se vysuší síranem sodným, odpaří a zbytek se překrystaluje z malého množství chloroformu a 80% methanolu. Tím se získají žluté krystaly 3-(4-isobutyl-1-piperazinyl)-rifamycinu SV o teplotě tání 170 °C.

UV spektrum v 0,01 n alkoholické HCl: maxima v nm (log ε): 228 (4,53), 298 (4,28), a 433 (3,90).

Jak již bylo shora uvedeno, vyznačují se sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu, především velmi výrazným antituberkulózním účinkem, jak vyplývá z testů, provedených in vivo na myších infikovaných *Mycobacterium bovis* Ravenel. Výsledky těchto testů jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka

Výsledky testů in vivo, provedených s reakčními produkty popsány v předchozích příkladech, na myších infikovaných *Mycobacterium bovis* Ravenel

Reakční produkt z příkladu		ED ₅₀ (mg/kg) u myší infikovaných <i>Mycobacterium bovis</i> Ravenel
1	hch	1
1	ch	1
2	hch	1
3	hch	1
3	ch	1
5	hch	1
5	ch	1,2
6	hch	>2
8	hch	1
8	ch	1,3
10	hch	1,4
11	hch	1
12	hch	1,5
13	hch	>2
14	hch	1
15	hch	>8
16	hch	1,1
17	hch	1
17	ch	1,3
18	sloučenina	

Reakční produkt z příkladu

ED₅₀ (mg/kg) u myší infikovaných *Mycobacterium bovis* Ravenel

1	hch	2
2	hch	1
3	hch	1,2
4	hch	2
5	hch	1
6	hch	1,5
7	hch	<2
8	hch	1
9	hch	1,5
10	hch	2
11		
12	hch	3
13	hch	1,7
		3

18

hch = hydrochinonová forma

ch = chinonová forma

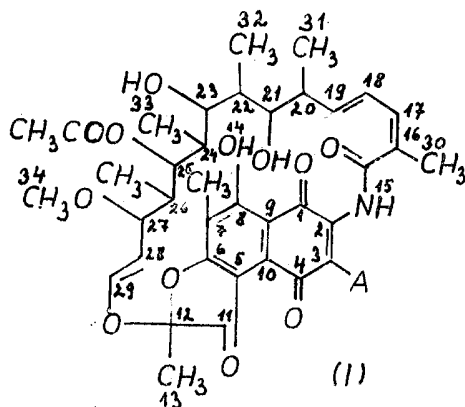
Jak je z výsledků zřejmé, jsou účinné dávky velmi malé a tedy účinnost je velmi výrazná. Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, patří k nejsilnějším anti-tuberkulózním antibiotikům a jsou srovnatelné s komerčním antibiotikem Rifampicinem, který však v mnoha případech předčí intenzitou svého účinku. K tomu přistupuje, že je lze poměrně mnohem snadněji vyrobit než uvedený Rifampicin.

telné s komerčním antibiotikem Rifampicinem, který však v mnoha případech předčí intenzitou svého účinku. K tomu přistupuje, že je lze poměrně mnohem snadněji vyrobit než uvedený Rifampicin.

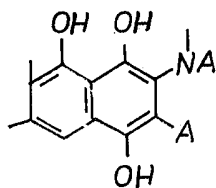
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových antibioticky účinných sloučenin rifamycinu S (I), substituovaných v poloze 3 alifaticky substituovanou aminoskupinou, obecného vzorce I

R znamená uhlovodíkový zbytek obecného vzorce III

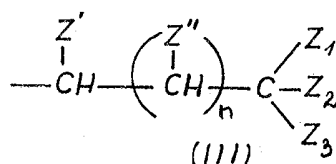


a jejich příslušných hydrochinonů (sloučeniny II), derivátů rifamycinu SV, který místo naftochinonového kruhu obsahuje naftohydrochinonový kruh dílčího vzorce



příčemž v obecném vzorci I

A znamená 4R-1-piperazinylový zbytek, substituovaný popřípadě na atomech uhlíku alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku, u něhož



kde

n = 0 nebo 1,

Z₁ znamená alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylový zbytek se 2 až 7 atomy uhlíku, který může být substituován i nesubstituovanou nebo alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku substituovanou fenylovou, cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinou, nebo fenylový zbytek nebo nesubstituovaný nebo alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku substituovaný cykloalkylový nebo cykloalkenylový zbytek, přičemž fenylové zbytky mohou být též substituovány halogeny,

Z₂ znamená vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylový zbytek se 2 až 7 atomy uhlíku, a

Z₃ znamená alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylový zbytek se 2 až 7 atomy uhlíku, nebo popřípadě solů s Z'' znamená dvojnou vazbu, a Z₂ a Z₃ znamenají společně alkylidenový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylidenový zbytek se 2 až 7 atomy uhlíku a Z₁ a Z₃ společně znamenají alkylenový nebo alkenylenový zbytek, ale i Z₁ + Z₂ může znamenat takový alkylenový nebo alkenylenový zbytek, pokud Z₃ a Z'' znamená dvojnou vazbu, a každý ze substituentů Z' a Z'' znamená buď

vodík, nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, přičemž v uvedených skupinách popřípadě cykloalifatických skupinách, vytvořených alkylenovou nebo alkenylenovou skupinou $Z_1 + Z_3$ nebo $Z_1 + Z_2$, může být jeden nebo několik nesousedících atomových párů C—C v kruhu navzájem, popřípadě spojeno přímo nebo nepřímo alkylidenovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkylenovou skupinou, nebo jeden atom uhlíku některé alkylenové skupiny může být spirocyklicky substituován a tyto skupiny mají nanejvýš 12 atomů uhlíku, nebo R znamená allylovou skupinu, a jejich soli a kvartérních amoniových solí, vyznačující se tím, že se rifamycin S nechá reagovat s aminem obecného vzorce HA, kde A má výše uvedený význam, v organickém rozpouštědle neobsahujícím hydroxylové skupiny, s výhodou o nízké polaritě, zejména v dioxanu nebo i bez rozpouštědla za použití nadbytku aminu, při teplotách od teploty místnosti do 100 °C, nebo se 3-(1-piperazinyl)-rifamycin S nebo SV, který může být popřípadě substituován alkylovými zbytky s 1 až 7 atomy uhlíku na atomech uhlíku piperazinylového zbytku, nechá reagovat s alkylačním činidlem vhodným k N-alkylaci piperazinů, obecného vzorce XR, kde X znamená atom halogenu nebo zbytek sulfonové kyseliny nebo zbytek kyslíkaté anorganické kyseliny, v přítomnosti zásady při teplotách v rozmezí od teploty místnosti do 100 °C, za použití vždy 1 molu obou reakčních složek v inertním rozpouštědle, jako je některý chlorovaný alifatický uhlovodík nebo nižší alifatický alkanol, kterýmžto alkylačním činidlem se zavede zbytek R, přičemž R má výše uvedený význam, a získaný 3-amino-substituční produkt rifamycinu S nebo rifamycinu SV se izoluje a/nebo, je-li to žádoucí, se před izolací nebo po ní získaný hydrochinon oxiduje v chinon nebo se získaný chinon redukuje v hydrochinon a/nebo se získaná sloučenina převede v sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se při alkylaci použije jako zásady silně zásaditého, nikoliv nukleofilního terciárního aminu.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako zásady použije ethyl-diisopropylaminu.

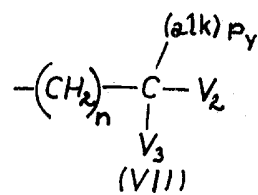
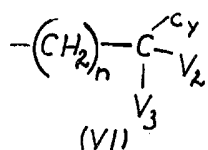
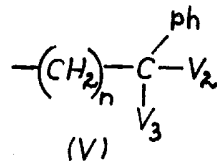
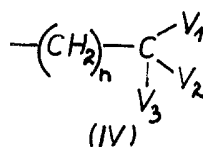
4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se získaný hydrochinon oxiduje v příslušný chinon peroxidem vodíku, persíranem amonným nebo hexakyno-železitá-nem draselným.

5. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se získaný chinon redukuje v hydrochinon kyselinou askorbovou nebo solí této kyseliny.

6. Způsob podle bodů 4 a 5, vyznačující se tím, že se oxidace popřípadě redukce provádí v reakční směsi před izolováním vyráběného produktu.

7. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačující

se tím, že se sloučenina obsahující rifamycinovou část nechá reagovat se 4R-1-piperazinem popřípadě s alkylačním činidlem obecného vzorce XR, kde X znamená halogen zbytek kyslíkaté anorganické kyseliny nebo halogen sírové kyseliny, a R znamená jednu ze skupin vzorců IV, V, VI nebo VII



kde

n znamená 1 nebo 2 a

každý ze substituentů V_1 a V_2 znamená alkylovou nebo alkenylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

V_3 znamená vodík nebo alkylovou nebo alkenylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, nebo spolu s V_2 alkylidenovou nebo alkenyldenovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

ph znamená nesubstituovanou nebo atomy chloru nebo bromu a/nebo methylovými skupinami substituovanou fenylovou skupinu,

cy znamená cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu, přičemž kruh popřípadě může být substituován nižšími alkylovými skupinami se 1 až 4 atomy uhlíku,

py znamená takovouto cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, jako je výše definovaná fenylová skupina, a

alk znamená přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylidenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu, popřípadě alkylačního činidla vzorce XR, kde X a R mají význam uvedený v bodu 7 a cykloalkylové nebo cykloalkenylové skupiny ve významu symbolů cy nebo py mají 5 až 6 atomů uhlíku v kruhu.

9. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená skupinu vzorce IV nebo V, v nichž n znamená 1.

10. Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená sku-

pinu vzorce IV nebo V, v nichž V_3 znamená vodík.

11. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se sloučenina obsahující rifamycinovou část nechá reagovat se 4R-1-piperazinem, popřípadě s alkylačním činidlem obecného vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená cykloalifatickoalifatický uhlovodíkový zbytek.

12. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že cykloalifatická část substituentu R znamená cykloalkylový nebo cykloalkenylový zbytek se 3, popřípadě 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu a alifatická část znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku.

13. Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená isobutylový zbytek.

14. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená 2-ethyl-2-butenylový zbytek.

15. Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená 2-ethylbutylový zbytek.

16. Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená 2-methylbutylový zbytek.

17. Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená 2-methylpentylový zbytek.

18. Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená 2-fenylpropylový zbytek.

19. Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená methalylovou skupinu.

20. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená 2,3-dimethyl-2-butenylový zbytek.

21. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená cyklohexylmethylový zbytek.

22. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená 2-methylcyklohexylmethylový zbytek.

23. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená cyklobutylový zbytek.

24. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená cyklopentylový zbytek.

25. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená 1,2-dimethylpropylový zbytek.

26. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená 3-cyklohexenylmethylový zbytek.

27. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má výše uvedený význam v bodu 7 a R znamená cyklopropylmethylový zbytek.

28. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má výše uvedený význam v bodu 7 a R znamená cykloheptylmethylový zbytek.

29. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená 3-methylbutylový nebo 3-methylpentylový zbytek.

30. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená 2-cyklohexylbutylový zbytek.

31. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená cyklooktylmethylový zbytek.

32. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená 2-methyl-cyklohexylmethylový zbytek.

33. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije 4R-1-piperazinu nebo alkylačního činidla vzorce XR, kde X má význam uvedený v bodu 7 a R znamená bicyklo[2.2.1]hept-2-yl-methylový zbytek.