



**Patent dodatkowy  
do patentu**

**Kl.** 12p, 3

**Zgłoszono:** 23.XI.1968 (P 147 456)

**Pierwszeństwo:** 24.XI.1967 Szwajcaria

**MKP** C07d 99/02

**Zgłoszenie ogłoszono:**

**Opis patentowy opublikowano:** 10.XII.1973

**Właściciele patentu:** Ciba-Geigy AG, Bazylea (Szwajcaria)  
Lepetit S.p.A., Mediolan (Włochy)

### **Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-amino-25-dezacyloryfamycyny SV**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-amino-25-dezacyloryfamycyny SV, zwłaszcza zawierających w połozeniu 3 wolną lub podstawioną grupę N-iminometylową, O-oksyiminometylową lub N-hydrazonometylową i ich soli.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 25-dezacytylo-3-formyloryfamycynę SV lub w przypadku wytwarzania pochodnych 3-N-hydrazynometylo-, zasadę Schiffa wytworzoną z aldehydu i pierwszorzędowej aminy, albo odpowiedni chinon, poddaje się reakcji z aminą, hydroksylaminą lub hydrazyną albo O-podstawioną hydroksylaminą albo N-podstawioną hydrazyną.

Reakcję 25-dezacytylo-3-formyloryfamycyny SV z wymienionymi wyżej substratami prowadzi się w warunkach, omówionych we francuskim opisie patentowym nr 1457435, dla reakcji 3-formyloryfamycyny SV, jak w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika, np. czterowodorofuranu, ewentualnie w obecności wody, zwłaszcza w temperaturze pokojowej lub lekko podwyższonej.

W celu wytworzenia 3-iminopochodnych poddaje się reakcji 25-dezacytylo-3-formyloryfamycynę SV, z aminą alifatyczną, aromatyczną lub heterocykliczną, przy czym dla uzyskania pochodnych oksyiminowych, w powyższej reakcji stosuje się niepodstawione lub O-podstawione pochodne hydroksylaminy, a dla wytworzenia pochodnych hydrazonometylowych, N-podstawione hydrazyny.

Stosowaną w powyższych reakcjach pochodną 3-formylową 25-dezacyloryfamycyny SV wytwarza się z 3-formyloryfamycyny SV na drodze reakcji zmydlenia alkalicznego prowadzonej w łagodnych warunkach, np. za pomocą roz-

2

cieńczonego ługu sodowego w alkoholu, w temperaturze pokojowej, albo drogą wprowadzenia grupy formylowej w połozenie 3 25-dezacyloryfamycyny SV według metod, jak niżej podane.

Na przykład najpierw wytwarza się 3-aminometylopochodne 25-dezacyloryfamycyny SV przez poddanie reakcji 25-dezacyloryfamycyny SV z co najmniej 2 równoważnikami molowymi aldehydu mrówkowego i 1 równoważnikiem molowym aminy, użytej w nadmiarze, zwłaszcza aminy drugorzędowej i otrzymaną w reakcji Mannicha pochodną związku podstawionego w pozycji 3 grupą aminometylową redukuje do odpowiedniego hydrochinonu.

Kondensację Mannicha prowadzi się celowo w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, jak np. czterowodorofuranu lub alkoholu, przy ogrzewaniu do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym produkt kondensacji ewentualnie redukuje się do odpowiedniego hydrochinonu, zwłaszcza za pomocą kwasu askorbinowego albo otrzymaną pochodną Mannicha poddaje się utlenieniu w łagodnych warunkach w odpowiednim rozpuszczalniku, przy czym grupę aminometylową umiejscowioną w pozycji 3 utlenia się do grupy formylowej.

Jako łagodne środki utleniające stosuje się zwłaszcza azotyn alkilu, czteroocian ołowiu lub nadsiarczan jak również czterochlorochinon, np. chloranil, przy czym reakcję prowadzi się w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w przypadku azotynu alkilu lub czteroocianu ołowiu stosuje się chlorowcowane węglowodory jak chloroform lub czterochlorek węgla. Reakcję można przyspieszyć za pomocą odpowiednich katalizatorów, jak np. alifatycznych kwasów karboksy-

lowych, jak kwas octowy. Zazwyczaj reakcja ulega zakończeniu w ciągu 2–24 godzin.

Według innego wariantu powyższego sposobu, wyżej określoną zasadę Mannicha wytworzoną z 25-dezacyloryfamycyny S, poddaje się naświetlaniu promieniowaniem z zakresu ultrafioletu, w środowisku bezwodnym lub rozpuszczalnika zawierającego wodę, w obniżonej temperaturze i otrzymany związek ewentualnie w postaci pochodnej aldehydu 25-dezacytylo-3-formyloryfamycyny SV poddaje hydrolizie.

Inny wariant wyżej podanego sposobu polega na tym, że pochodną 3-aminometylo-25-dezacyloryfamycyny S, zawierającą grupę aminową wywodzącą się z aminy drugorzędowej, ewentualnie w mieszaninie z odpowiednią pochodną 3-aminometylo-25-dezacyloryfamycyny SV, poddaje się reakcji z kwasem bez udziału środka utleniającego, a otrzymany związek ewentualnie w postaci pochodnej 3-aldehydu 25-dezacytylo-3-formyloryfamycyny SV poddaje hydrolizie.

Jako produkt wyjściowy w przypadku wytwarzania pochodnych hydrazonometylowych lub podstawionych pochodnych hydrazonometylowych, zamiast 25-dezacytylo-3-formyloryfamycyny SV, można stosować zasady Schifffa, wytworzone z 3-aldehydopochodnej 25-dezacytyloryfamycyny S lub odpowiednią pochodną 25-dezacytylo-3-formyloryfamycyny S i poddawać te związki kondensacji z hydrazyną lub podstawioną hydrazyną.

Wymienione zasady Schifffa wytwarza się np. przez podanie reakcji 25-dezacytyloryfamycyny S, SV, O lub B, z 1–2 molami aldehydu mrówkowego i z nie więcej niż 4 molami pierwszorzędowej aminy alifatycznej, prowadzonej w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika i w obecności środka utleniającego, jak tlenek manganu lub cząsteczkowy tlen, po czym zasadę Schifffa uzyskaną z 25-dezacytylo-3-formyloryfamycyny i odpowiedniej pierwszorzędowej aminy ewentualnie poddaje się redukcji do odpowiedniego hydrochinonu, np. za pomocą kwasu askorbinowego.

Jeżeli wyżej wymienione pochodne 25-dezacytyloryfamycyny S stosuje się w postaci związków o strukturze chinonu, np. ryfamycyny S lub O, wówczas proces utleniania przebiega już pod wpływem tych związków, jednak w pewnych przypadkach korzystnie reakcję prowadzi się w obecności dodatkowo wprowadzonego środka utleniającego, jak wyżej wymienione. Reakcja przebiega w ciągu 3–72 godzin zależnie od zastosowanej temperatury.

Surowy produkt poreakcyjny można wlać do wody i poddać ekstrakcji za pomocą rozpuszczalnika nie mieszającego się z wodą, po czym wysuszyć ekstrakt organiczny i albo poddać go bezpośrednio reakcji z 2-molowymi równoważnikami odpowiedniej, ewentualnie podstawionej, hydrazyny lub wyodrębnić surowy produkt i oczyścić lub poddać reakcji do odpowiedniego hydrochinonu, przy czym w tym ostatnim przypadku otrzymany hydrochinon poddaje się kondensacji tylko z 1 molem hydrazyny.

Wytworzone powyższym sposobem pochodne 25-dezacytyloryfamycyny SV zawierające w położeniu 3 wolne lub podstawione grupy, jak N-iminometylowa, O-oksiminometylowa lub N-hydrazynometylowa są związkami o żółto-pomarańczowym zabarwieniu i o znacznie lepszej rozpuszczalności w wodzie niż odpowiednie 25-acetylopochodne, przy czym są one również dobrze rozpuszczalne w większości organicznych rozpuszczalników, jak alkohole, chlorowce pochodne węglowodorów, estry, dioksan. Związki te tworzą sole z kationem metalu alkalicznego, które po rozpuszczeniu dają roztwory o prawie obojętnym odczynie, natomiast jeśli te

związki zawierają zasadowe podstawniki w reszcie grupy hydrazanowej, iminowej lub oksyiminowej, wówczas mogą one tworzyć sole addycyjne z kwasami i ewentualnie czwartorzędowe sole amoniowe, zwłaszcza z estrami niższych alkanoli uzyskanymi przez estryfikację alkanoli za pomocą kwasu chlorowcowodorowego, siarkowego lub sulfonowego.

Do wytwarzania soli addycyjnych korzystnie stosuje się kwasy odpowiednie do uzyskania soli nadających się w farmakologii, takie jak np. kwas chlorowcowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy, nadchlorowy, jak i alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub pirogronowy, fenylloctowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy lub p-aminosalicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy oraz metionina, tryptofan, lizyna lub arginina.

Wyżej wymienione, jak i inne sole nowych związków według wynalazku, jak np. pikryniany można również stosować do oczyszczania otrzymanych zasad, przy czym zasady przeprowadza się w odpowiednie sole, sole wyodrębnia i ponownie przeprowadza w wolne zasady. Ze względu na ścisłą zależność między związkami występującymi w postaci wolnej zasady, jak i ich solami, użyte w niniejszym opisie określenie "wolny związek" obejmuje również odpowiednie sole tego związku, przy czym związki według wynalazku mogą również występować w postaci ich tautomerów.

Nowe związki charakteryzują się cennymi właściwościami farmakologicznymi wykazując np. wysoką aktywność wobec lasceczek grzybicy, jak również wysoką aktywność wobec stafilocoków, przy czym w porównaniu z odpowiednimi pochodnymi 25-acetylo związków, są znacznie mniej toksyczne dla leczonego organizmu i jak uprzednio podano znacznie łatwiej rozpuszczalne w wodzie, jak i w płynach fizjologicznych, na skutek czego są one odpowiednie jako antybakteryjne chemoterapeutyki, zwłaszcza do stosowania pozajelitowego.

W tablicy podano rozpuszczalność niektórych związków według wynalazku w porównaniu z odpowiednimi pochodnymi związków 25-acetylowych, przy czym związki 25-dezacytylowe oznaczono skrótem DA.

Tablica

|    | Związek                                  | Rozpuszczalność w g/ml<br>temperatura 22°C bufor<br>o wartości pH 7,5 |
|----|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 25 | 25-DA-3-dwuetyloaminometyloryfamycyna SV | 0,126                                                                 |
| 25 | 3-dwuetyloaminometyloryfamycyna SV       | 0,042                                                                 |
| 25 | 25-DA-3-pirolidynometyloryfamycyna SV    | 0,280                                                                 |
| 60 | 3-pirolidynometyloryfamycyna SV          | 0,006                                                                 |
| 25 | 25-DA-3-metoksyiminometyloryfamycyna SV  | 0,034                                                                 |
| 65 | 3-metoksyiminometyloryfamycyna SV        | 0,015                                                                 |

|                                                        |       |
|--------------------------------------------------------|-------|
| 25-DA-3-metylopiperazyńloimi-<br>nometyloryfamycyna SV | 0,760 |
| 3-metylopiperazyńloimi-<br>nometyloryfamycyna SV       | 0,285 |

Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku stanowią również wartościowe produkty wyjściowe do wytwarzania innych cennych związków, zwłaszcza farmakologicznie aktywnych.

Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku można również stosować jako substancje dezynfekcyjne, dodatki do pasz i do konserwacji środków spożywczych.

Spośród nowych związków, szczególnie cenne są: 25-dezacytylo-3-dwutyloaminometyloryfamycyna SV, 25-dezacytylo-3-pirolidynometyloryfamycyna SV, 25-dezacytylo-3-metoksyiminometyloryfamycyna SV, 25-dezacytylo-3-4-metylopiperazyńloiminometylo-/ryfamycyna SV, 25-dezacytylo-3-dwumetylohydrazonometyloryfamycyna SV i ich sole.

25-dezacytyloryfamycyna Sużywana jako produkt wyjściowy jest znana. Można ją otrzymać przez łagodną hydrolizę alkaliczną ryfamycyny S, np. prowadzoną za pomocą wodorotlenku lub węglańu sodu w środowisku niższego alkanolu. W podobny sposób można wytworzyć odpowiednie pochodne 25-dezacytyloryfamycyny SV, O lub B poddając reakcji zmydlenia odpowiednie 25-acetyloryfamycyny, w celu uzyskania produktów wyjściowych, stosowanych w wyżej wymienionych wariantach sposobu według wynalazku.

Dogodny sposób wytwarzania takich pochodnych jak 25-dezacytylo-3-fenyloiminometyloryfamycyny SV, 25-dezacytylo-3-morfolinoiminometyloryfamycyny SV, 25-dezacytylo-3-pirolidynometyloryfamycyny SV, jak i 25-dezacytylo-3-metoksyiminometyloryfamycyny SV oraz 25-dezacytylo-3-4-metylopiperazyńlo-/ryfamycyny SV, polega na tym, że 25-dezacytylo-3-formyloryfamycynę SV, ewentualnie w postaci odpowiedniej zasady Schiffa, poddaje się reakcji odpowiednio z aminą, jak anilina N-aminomorfoliną, N-aminopirolidyną, O-metylohydroksylaminą lub 1-amino-4-metylopiperazyńną.

Sposób według wynalazku obejmuje również te metody postępowania, w których jako produkt wyjściowy stosuje się półprodukt uzyskany w dowolnych stadiach procesu i przeprowadza dalsze reakcje albo proces przerywa się w dowolnym etapie lub wytwarza produkty wyjściowe w warunkach reakcji.

Nowe związki można stosować, np. w postaci preparatów farmaceutycznych. Preparaty te stanowią mieszaniny nowych związków z ciekłymi lub stałymi nośnikami farmaceutycznymi o charakterze organicznym lub nieorganicznym, odpowiednimi do podawania jelitowego, miejscowego lub pozajelitowego. Jako nośniki odpowiednie są takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, jak np. woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohol benzylowy, guma, glikol propylenowy, glikole polialkilenowe, wazelina, cholesterol lub inne nośniki stosowane przy wytwarzaniu leków.

Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać tabletek, drażetek, maści, kremów, kapsułek lub występować w postaci ciekłej jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. Preparaty te mogą być sterylizowane i/lub zawierać substancje pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizatory, zwilżacze, emulgatory, środki ułatwiające rozpuszczalność, sole powodujące zmniejszenie ciśnienia osmotycznego lub substancje buforowe, jak inne środki lecznicze. Preparaty te wytwarza się znanyymi metodami.

Nowe związki są odpowiednie również i dla medycyny weterynaryjnej, np. w jednej z wyżej wymienionych postaci.

Sposób według wynalazku wyjaśniają niżej podane przykłady, w których temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

**P r z y k ł a d I.** 6,17 g 25-dezacytylo-3-formyloryfamycyny SV rozpuszcza się w 50 ml czterowodorofuranu i chłodzi do temperatury około 5°, po czym do otrzymanego roztworu dodaje się powoli 0,9 ml świeżo przedestylowanej aniliny, w 10 ml czterowodorofuranu, a następnie miesza jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę poreakcyjną odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem do małej objętości, po czym rozcieńcza za pomocą około 50 ml metanolu, na skutek czego wytrąca się krystaliczny osad, który odsąca się, przemywa metanolem i suszy. Otrzymuje się 25-dezacytylo-3-fenyloiminometyloryfamycynę SV o temperaturze topnienia 172°C (bez rozkładu).

**P r z y k ł a d II.** 52 g 25-dezacytylo-3-formyloryfamycyny SV zawieszają się w 220 ml czterowodorofuranu i otrzymaną zawiesinę chłodzi do temperatury około 0–5°, po czym dodaje 8 g N-aminomorfoliny w 10 ml czterowodorofuranu i miesza w ciągu 10 minut, a następnie mieszaninę poreakcyjną odparowuje się do suchości, a otrzymany osad krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się 25-dezacytylo-3-morfolinoiminometyloryfamycynę SV o temperaturze topnienia 183–188°.

**P r z y k ł a d III.** 2,1 g 25-dezacytylo-3-formyloryfamycyny SV zawieszają się w 40 ml czterowodorofuranu, chłodzi do temperatury 0–5°, po czym dodaje 0,27 g N-aminopirolidyny w 5 ml czterowodorofuranu i miesza w ciągu 10 minut. Następnie mieszaninę poreakcyjną zagęszcza się pod obniżonym ciśnieniem do objętości około 10 ml, odsąca otrzymany osad i krystalizuje go z tego samego rozpuszczalnika. Otrzymuje się 25-dezacytylo-3-pirolidynoiminometyloryfamycynę SV o temperaturze topnienia 175–180° (z rozkładem).

**P r z y k ł a d IV.** 1,5 g 25-dezacytylo-3-formyloryfamycyny SV rozpuszcza się w 20 ml czterowodorofuranu, po czym mieszając dodaje się, w temperaturze pokojowej, roztwór 0,52 g chlorowodoru O-metylohydroksylaminy i 2 g octanu sodu w 20 ml wody, a następnie miesza w ciągu 1 godziny. Następnie odsąca się wytworzony osad i krystalizuje go z metanolu. Otrzymuje się 25-dezacytylo-3-metoksyiminometyloryfamycynę SV o temperaturze topnienia 163°C.

**P r z y k ł a d V.** Do roztworu 1,15 g (0,01 M) 1-amino-4-metylopiperazyń w 50 ml czterowodorofuranu dodaje się powoli w temperaturze 5–10° roztwór 6,83 g (0,01 M) 25-dezacytylo-3-formyloryfamycyny SV w 100 ml czterowodorofuranu, po czym mieszaninę poreakcyjną utrzymuje w ciągu 50 minut w temperaturze pokojowej i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem do objętości 20 ml. Następnie do zagęszczonego roztworu dodaje się 200 ml octanu etylu i 200 ml ligriny i ponownie zagęszcza. Po oziębieniu wydziela się 5-dezacytylo-3-4-metylopiperazyńloiminometylo-/ryfamycyna SV w postaci czerwonych kryształów, które po wysuszeniu wykazują temperaturę topnienia 165° (z rozkładem) oraz widmo w ultrafiolecie (w roztworze buforowym o wartości pH 7,38), 334 nm i E 27000, 475 nm E 15400.

**P r z y k ł a d VI.** Mieszaninę 13 g 25-dezacytyloryfamycyny S, 8 ml III-rzęd. butyloaminy, 3,1 ml 39% roztworu wodnego formaldehydu, 4,2 g dwutlenku manganu i 120 ml czterowodorofuranu, ogrzewa się w temperaturze 45–50°C w ciągu 12 godzin, po czym dodaje jeszcze 1,5 ml

39% roztworu formaldehydu i ogrzewa w ciągu 8 godzin w temperaturze 45–50°C.

Następnie mieszaninę poreakcyjną sący się, dodaje do przesączu 350 ml octanu etylu i 180 ml wody i doprowadza roztwór do odczynu o wartości pH około 7, za pomocą rozcieńczonego kwasu siarkowego i organiczną fazę przemywa kilkakrotnie wodą, po czym suszy, odparowuje pod obniżonym ciśnieniem do objętości około 100 ml. Do zagęszczonego roztworu dodaje się 4,8 g 1-amino-4-metylopiperazyny i pozostawia na okres około 2 godzin, w temperaturze pokojowej. Po dodaniu eteru naftowego z mieszaniny poreakcyjnej wydziela się 25-dezacetylo-3-/4-metylopiperazyloiminometylo/-ryfamycynę SV w postaci soli III-rzęd.butyloaminy, którą przeprowadza się w wolną 25-dezacetylo-3-/4-metylopiperazyloiminometylo/-ryfamycynę SV i wyodrębnia w znany sposób.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-amino-25-dezacetyloryfamycyny SV, zwłaszcza zawierających w położeniu 3 wolną lub podstawioną grupę N-iminometylową, O-oksyiminometylową lub N-hydrazonometylową, znamieny tym, że 25-dezacetylo-3-formyloryfamycynę SV lub w przypadku wytwarzania pochodnych 3-N-hydrazonometylo-, zasadę Schiffa wytworzoną z aldehydu i pierwszorzędowej aminy, albo odpowiedni chinon poddaje się reakcji z aminą, hydroksylaminą lub hydrazyną albo N-podstawioną hydrazyną.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcję 25-dezacetylo-3-formyloryfamycyny SV z substratami wymienionymi w 1 zastrz. prowadzi się w odpowiednim rozpuszczalniku, w temperaturze pokojowej lub lekko podwyższonej.

3. Sposób według zastrz. 2, znamieny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się czterowodorofuran.

4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że w przypadku stosowania zasady Schiffa jako produktu wyjściowego, kondensuje się 25-dezacetyloryfamycynę S, SV, O lub B, z 1-2 molami formaldehydu i nie więcej jak 4 molami pier-

wszorzędowej aminy alifatycznej w obecności środka utleniającego i otrzymany produkt stanowiący zasadę Schiffa utworzoną z 25-dezacetylo-3-formyloryfamycyny S i aminy pierwszorzędowej ewentualnie redukuje ją do odpowiedniego hydrochinonu a następnie poddaje reakcji z aminą, hydroksylaminą lub ewentualnie podstawioną hydrazyną.

5. Sposób według zastrz. 4, znamieny tym, że 25-dezacetylo-3-formyloryfamycynę S w postaci zasady Schiffa poddaje się reakcji z ewentualnie podstawioną hydrazyną w proporcji molowej odpowiednio jak 1:2.

6. Sposób według zastrz. 4, znamieny tym, że 25-dezacetylo-3-formyloryfamycynę SV w postaci zasady Schiffa poddaje się reakcji, z ewentualnie podstawioną hydrazyną w proporcji molowej odpowiednio jak 1:1.

7. Sposób według zastrz. 1–6, znamieny tym, że w przypadku wytwarzania 25-dezacetylo-3-fenylloiminometyloryfamycyny SV, 25-dezacetylo-3-formyloryfamycynę SV, ewentualnie w postaci odpowiedniej zasady Schiffa, poddaje się reakcji z aminą jak anilina.

8. Sposób według zastrz. 1–6, znamieny tym, że w przypadku wytwarzania 25-dezacetylo-3-morfolinoiminometylo-ryfamycyny SV, 25-dezacetylo-3-formyloryfamycynę SV, ewentualnie w postaci odpowiedniej zasady Schiffa, poddaje się reakcji z N-aminomorfoliną.

9. Sposób według zastrz. 1–6, znamieny tym, że w przypadku wytwarzania 25-dezacetylo-3-pirolidynometyloryfamycyny SV, 25-dezacetylo-3-formyloryfamycynę SV, ewentualnie w postaci odpowiedniej zasady Schiffa, poddaje się reakcji z N-aminopirolidyną.

10. Sposób według zastrz. 1–6, znamieny tym, że w przypadku wytwarzania 25-dezacetylo-3-metoksyiminometyloryfamycyny SV, 25-dezacetylo-3-formyloryfamycynę SV, ewentualnie w postaci odpowiedniej zasady Schiffa, poddaje się reakcji z chlorowodorkiem O-metylohydroksylaminy.

11. Sposób według zastrz. 1–6, znamieny tym, że w przypadku wytwarzania 25-dezacetylo-3-/4-metylopiperazylo/-ryfamycyny SV, 25-dezacetylo-3-formyloryfamycynę SV, ewentualnie w postaci odpowiedniej zasady Schiffa, poddaje się reakcji z 1-amino-4-metylopiperazyną.