



N° 895.041

Classif. Internat.: C07D

Mis en lecture le: 17-05-1983

Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention :

Vu le procès-verbal dressé le 17 novembre 1982 à 14 h. 15
au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A.*
Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milan (Italie)

repr. par l'Office Parette (Fred. Maes) à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Procédé de préparation de composés d'azino-rifamycines
(Inv. : G. Franceschi et S. Vioglio)

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 17 mai 1983

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

005041

Br/4912.

FC 131.

MEMOIRE DESCRIPTIF

à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

pour

"Procédé de préparation de composés d'azino-rifamycines"

par

la Société : FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.,

Via Carlo Imbonati, 24,

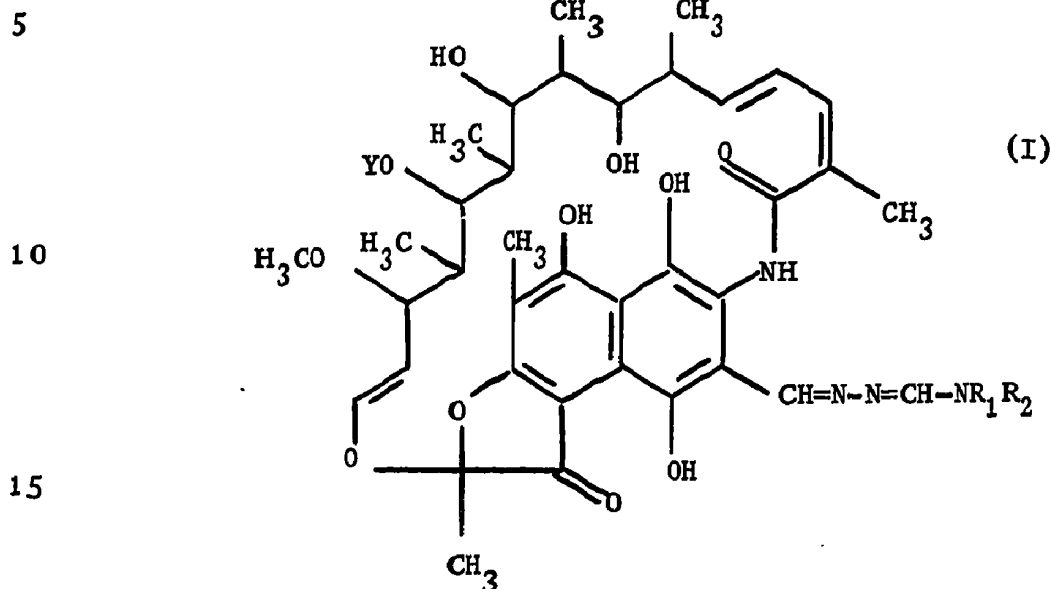
20159 MILAN (Italie).

Inventeurs : Giovanni FRANCESCHI et Sergio VIOGLIO.

8

Procédé de préparation de composés d'azino-rifamycines.

La présente invention concerne des procédés de préparation de composés d'azino-rifamycines de formule :



dans laquelle

$Y = H$ ou CH_3CO ;

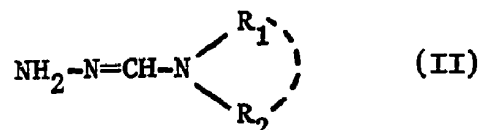
20 R_1 représente un groupe alcényle en C_3-C_4 ou alkyle en C_1-C_7 à chaîne linéaire ou ramifiée ;

R_2 = groupe aralkyle en C_7-C_8 non substitué ou mono-substitué par un atome d'halogène dans le groupe aryle, un groupe phényle, un groupe cycloalkyl-alkyle contenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau, un groupe cycloalkyle contenant 3 à 7 atomes de carbone dans le noyau, un groupe alcényle en C_3-C_4 , un groupe chloralkyle en C_2-C_4 ou un groupe alkyle en C_1-C_7 à chaîne linéaire ou ramifiée ;

30 ou NR_1R_2 = fraction cyclique contenant 5 à 8 atomes de carbone, non substituée ou substituée par un ou deux groupes CH_3 , ou un groupe morpholino.

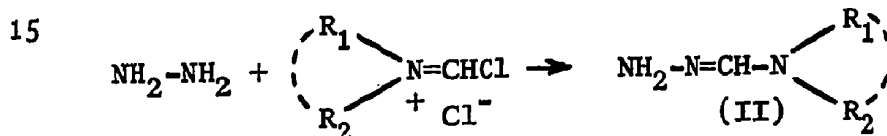
Les composés de formule (I) sont décrits dans la demande de brevet britannique n° 8134549.

Suivant une première forme de réalisation de l'invention, on fait réagir la 3-formylrifamycine SV, dans un solvant choisi parmi le groupe comprenant le tétrahydrofuranne, le dichlorométhane et le chloro-
 5 forme, avec une amidrazone de formule :

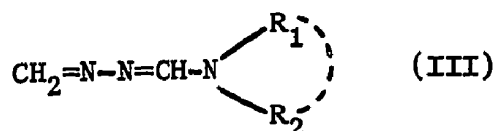


dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations définies
 10 ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (I).

On peut préparer l'amidrazone de formule (II) en faisant réagir un excès d'hydrazine anhydre avec du chlorure de chloroformiminium conformément au schéma suivant :

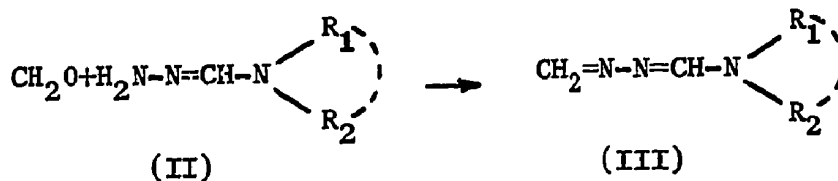


Suivant une autre forme de réalisation de l'invention, on fait réagir la rifamycine S, dans du
 20 tétrahydrofuranne et en présence de MnO_2 , avec un azino-composé de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations définies ci-dessus, pour obtenir un composé de formule (I).

On a préparé l'azino-composé de formule (III) en faisant réagir une amidrazone de formule (II) avec du paraformaldéhyde conformément au schéma
 30 suivant :



8

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

EXEMPLE 1

3-N-(4-méthyl) pipéridinométhyl-azinométhylrifamycine SV

5 On dissout 0,17 g d'hydrate d'hydrazine et 0,9 ml de triéthylamine dans 20 ml de tétrahydrofurane. A une température de 0°C, on ajoute, par portions, 1,05 g de chlorure de chloro-4-méthylpipéridyl-forminium pour obtenir un composé de formule (II) dans
10 laquelle $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{smallmatrix}$ représente un groupe 4-méthylpipéridyle.

Après agitation pendant 30 minutes, on filtre le mélange, on ajoute 3 g de 3-formylrifamycine SV et on laisse réagir à la température ambiante pendant 30 minutes supplémentaires. On ajoute 100 ml
15 d'acétate d'éthyle et on lave la solution obtenue avec de l'eau.

Après séchage sur du sulfate de sodium anhydre, on évapore le solvant sous pression réduite et
20 on cristallise le résidu dans du méthanol.

On obtient 1,3 g d'un composé de couleur rouge répondant à la formule générale I dans laquelle $\text{Y} = \text{COCH}_3$ et $\text{NR}_1\text{R}_2 =$ groupe 4-méthylpipéridyle. Spectre de masse : 848 (M^+).

25 EXEMPLE 2

3-N-(4-isobutyl)pipéridinométhyl-azinométhyl-rifamycine SV

On obtient un composé de formule (II) dans
30 laquelle $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{smallmatrix}$ représente un groupe 4-isobutylpipéridyle, conformément au procédé de l'exemple 1.

On fait réagir du paraformaldéhyde avec le composé précité de formule (II) pour obtenir un composé de
35 formule (III) dans laquelle $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{smallmatrix}$ a la signification

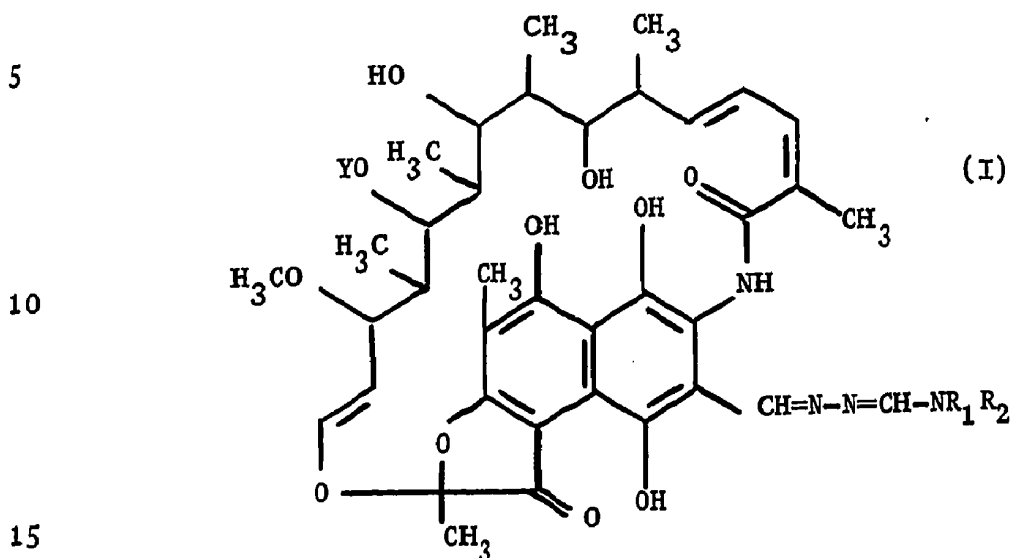
8

tion indiquée ci-dessus. On ajoute 1,95 g de ce composé de formule (III) à un mélange de 1 g de rifamycine S et de 0,8 g de MnO_2 dans 20 ml de tétrahydrofurane. Après agitation à 50°C pendant 4 heures, on
5 filtre le MnO_2 , on ajoute une solution de 1 g d'acide ascorbique et on fait réagir le mélange à la température ambiante pendant 30 minutes supplémentaires tout en agitant. On ajoute 100 ml d'acétate d'éthyle, on
10 lave la solution obtenue avec de l'eau, on évapore le solvant sous pression réduite et on cristallise le résidu dans du méthanol.

On obtient 0,5 g d'un composé de couleur rouge répondant à la formule générale I dans laquelle $Y = COCH_3$ et $NR_1R_2 =$ groupe 4-isobutylpipéridyle.
15 Spectre de masse = 890 (M^+).

8

1. Procédé de préparation de composés d'azino-rifamycines de formule :


$$Y = H \text{ ou } CH_3CO ;$$

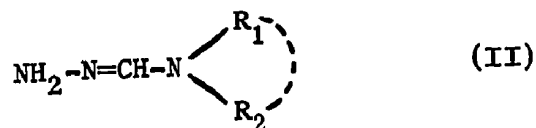
20

25

35

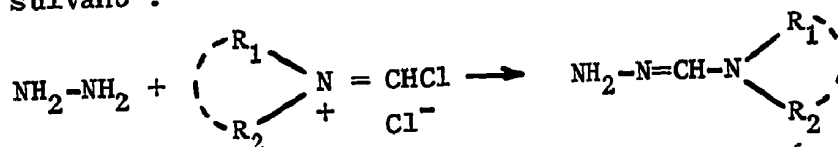
8

le chloroforme, avec une amidrazone de formule :

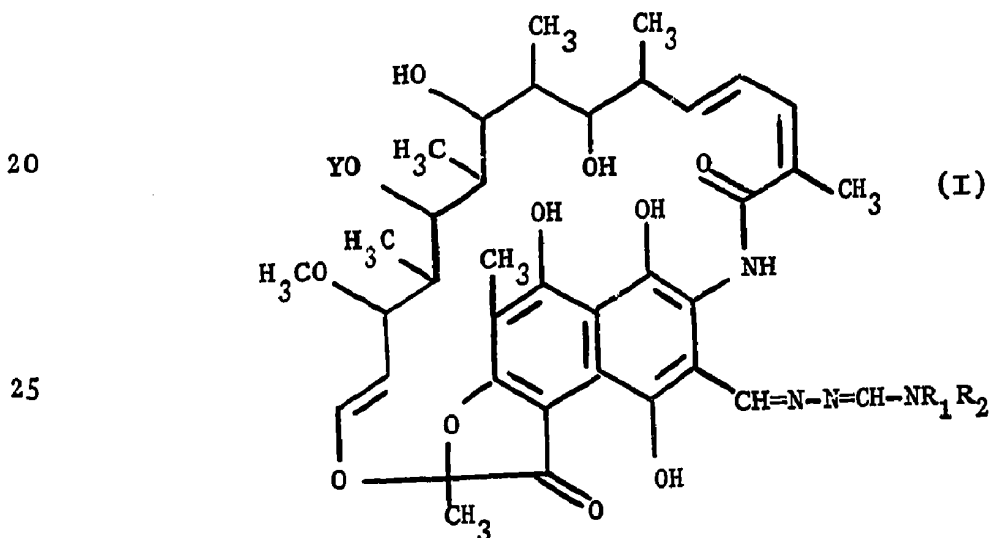


5 dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations définies ci-dessus.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare l'amidrazone de formule (II) en faisant réagir un excès d'hydrazine anhydre avec
10 du chlorure de chloroformiminium conformément au schéma suivant :



15 3. Procédé de préparation de composés d'azino-rifamycines de formule :



30 dans laquelle

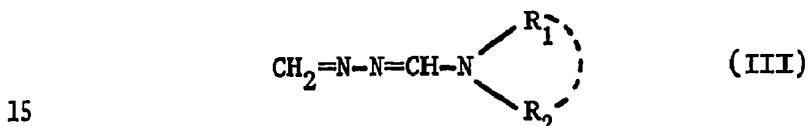
$\text{Y} = \text{H}$ ou CH_3CO ;

R_1 = groupe alcényle en C_3-C_4 ou alkyle en C_1-C_7 à chaîne linéaire ou ramifiée ;

35 R_2 = groupe aralkyle en C_7-C_8 non substitué ou mono-substitué par un atome d'halogène dans le groupe

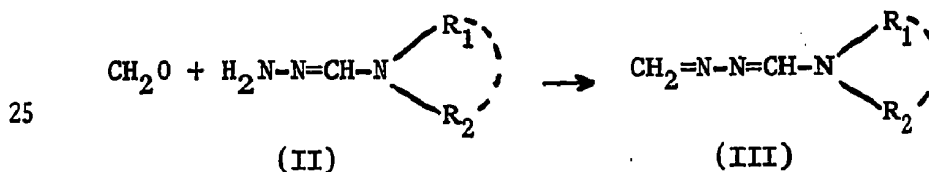
aryle, un groupe cycloalkylalkyle contenant 3 à 6
atomes de carbone dans le noyau, un groupe cycloalkyle
contenant 3 à 7 atomes de carbone dans le noyau, un
groupe alcényle en C₃-C₄, un groupe chloralkyle en
5 C₂-C₄ ou un groupe alkyle en C₁-C₇ à chaîne linéaire
ou ramifiée ;

ou NR₁R₂ = fraction cyclique contenant 5 à 8 atomes de
carbone, non substituée ou substituée par un ou deux
groupes CH₃, ou un groupe morpholino,
10 caractérisé en ce qu'on fait réagir la rifamycine S
dans du tétrahydrofuranne et en présence de MnO₂, avec
un azino-composé de formule :



dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations définies ci-dessus.

4. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'on prépare l'azino-composé de formule (III) en faisant réagir une amidrazone de formule (II) avec du paraformaldéhyde conformément au schéma suivant :



Bruxelles, le 17 novembre 1982.

P.Pon. Société : FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.

Pr. OFFICE PARETTE (FRED. MAES).

J. Haenen