



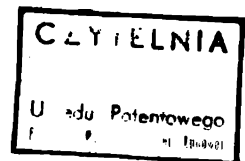
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.02.76 (P. 187556)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 12.09.77

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1979



Int. Cl.²
C07D 498/08

Twórcy wynalazku: Edward Żukowski, Zygmunt Gmaj,
Wiesław Drzewiński, Tomasz Szczuciński,
Wiesław Mazur, Maria Wolska,
Mieczysław Wawrzyniewicz, Janusz Nowakowski

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polf”,
Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania ryfampicyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania ryfampicyny, znanego antybiotyku przeciwdrobnoustrojowego.

Z opisów patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 342 810 i 3 542 762 znany jest sposób otrzymywania ryfampicyny przez kondensację 3-formyloryfamycyny SV z 1-amino-4-metylopiperazyną w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak octan etylu lub czterowodorofuran. Otrzymany produkt wyodrębnia się przez krystalizację. Reakcja kondensacji przebiega szybko (około 2 godzin w temperaturze pokojowej i odpowiednio krócej w temperaturze podwyższonej) i z dobrą wydajnością. Jednak często pod koniec reakcji, lecz jeszcze przed rozpoczęciem właściwej krystalizacji, wytworzona ryfampicyna wytrąca się samorzutnie ze środowiska reakcji w postaci bardzo drobnego, tworzącego gęsty muł osadu, którego odsączenie jest wyjątkowo trudne. Otrzymany w ten sposób produkt nie nadaje się do przerobu na odpowiednie formy leku, np. kapsułki, ze względu na swoją postać (bardzo drobny pył), jak również ze względu na zbyt wysoką zawartość zanieczyszczeń (szybko wytrącające się i bardzo małe kryształy okładujące dużą ilość zanieczyszczeń znajdujących się w mieszaninie poreakcyjnej). W takim przypadku prowadzenie dalszej właściwej krystalizacji jest niemożliwe, a przerób uzyskanego osadu na kryształy o wymaganych rozmiarach i czystości wymaga

2

przeprowadzenia skomplikowanych operacji, które prowadzą do znacznych strat produktu.

Reakcje kondensacji związków karbonylowych z aminami podlegają katalizie kwasowej, przy czym szczególnie efektywnym katalizatorem jest kwas octowy. Wątpliwe było jednak zastosowanie kwasu octowego w przypadku wytwarzania ryfampicyny, ponieważ wobec znacznej szybkości reakcji kondensacji użycie katalizatora nie było konieczne, a mogło spowodować zanieczyszczenie produktu (kwas octowy jest stosunkowo mało lotny i usunięcie go na drodze suszenia wymaga dłuższego czasu).

Nieoczekiwanie okazało się, że prowadzenie reakcji kondensacji w obecności kwasu octowego zapobiega przedwczesnej krystalizacji ryfampicyny.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 3-formyloryfamycynę SV poddaje się kondensacji z 1-amino-4-metylopiperazyną w obojętnym rozpuszczalniku organicznym w obecności kwasu octowego. Otrzymaną ryfampicynę wyodrębnia się znanymi metodami.

W obecności kwasu octowego nie występuje wyraźniejsze skrócenie czasu trwania reakcji kondensacji, brak więc w tym przypadku typowego działania katalitycznego. Zwiększona jest natomiast wydajność reakcji przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości powstających zanieczyszczeń (produktów ubocznych). Najważniejszym efektem zastosowania kwasu octowego było jednak umożli-

liwienie wytwarzania produktu o odpowiedniej jakości, to jest umożliwienie prowadzenia reakcji kondensacji, a następnie krystalizacji produktu bez obawy wytrącania się osadu o nieodpowiednich właściwościach. Prawdopodobnie obecność kwasu octowego zwiększa rozpuszczalność ryfampicyny w rozpuszczalnikach stosowanych jako środowisko reakcji (na przykład w octanie etylu) i przez to zapobiega jej wytrącaniu.

Kwas octowy korzystnie stosuje się w ilości od 0,5 do 1,5 mola na mol 3-formyloryfamycyny SV. Przy zbyt dużych ilościach kwasu octowego zahamowaniu może ulec również właściwa krystalizacja, a wyodrębniony produkt może zawierać ten kwas w ilościach przekraczających dopuszczalne normy.

Jako obojętny rozpuszczalnik organiczny stosuje się rozpuszczalniki takie, jak niższe estry alkiłowe kwasu octowego, niższe chlorowane węglowodory lub cykliczne etery, a także ich mieszaniny. Korzystnie reakcję prowadzi się w octanie etylu.

Otrzymaną jako produkt reakcji ryfampicynę wyodrębnia się znanymi metodami, zwłaszcza na drodze krystalizacji. Krystalizację prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym stosowanym jako środowisko kondensacji albo w jego mieszaninie z innym rozpuszczalnikiem. Korzystnie stosuje się mieszaninę octanu etylu z acetonem lub chlorku metylenu z czterowodorofuranem. Stosowane do krystalizacji rozpuszczalniki lub ich mieszaniny mogą zawierać wodę, korzystnie w ilości kilku procent objętościowych.

Sposób według wynalazku jest bliżej objaśniony następującymi przykładami.

Przykład I. Do mieszaniny 100 ml octanu etylu i 4 ml kwasu octowego, ogrzanej do temperatury 40—45°C, dodaje się 50 g 3-formyloryfamycyny SV, a następnie 8,0 g 1-amino-4-metylo-

piperazyny. Po upływie 45 minut dodaje się 400 ml acetonu i schładza do temperatury -8°C. Otrzymuje się 50 g ryfampicyny (zawartość oznaczona metodą spektrofotometryczną — 99%).

5 Przykład II. Do mieszaniny 250 ml octanu etylu i 5 ml kwasu octowego, ogrzanej do temperatury 40—45°C, dodaje się 50 g 3-formyloryfamycyny SV, a następnie 8,0 g 1-amino-4-metylopiperazyny. Po upływie 45 minut dodaje się 380 ml
10 acetonu i 25 ml wody, po czym schładza się do temperatury 0°C. Otrzymuje się 50 g ryfampicyny (zawartość oznaczona metodą spektrofotometryczną — 98%).

15 Przykład III. Do roztworu 70 g 3-formyloryfamycyny SV w mieszaninie 168 ml chlorku metylenu i 112 ml czterowodorofuranu dodaje się 5,6 ml kwasu octowego oraz 11,2 g 1-amino-4-metylopiperazyny. Roztwór miesza się w temperaturze 40°C w ciągu 30 minut, a następnie schładza
20 do temperatury -20°C. Otrzymuje się 51 g produktu o zawartości oznaczonej metodą spektrofotometryczną wynoszącej 99%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania ryfampicyny przez kondensację 3-formyloryfamycyny SV z 1-amino-4-metylopiperazyną w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, **znamienny tym**, że reakcję kondensacji prowadzi się w obecności kwasu octowego, a produkt wyodrębnia się znanymi metodami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas octowy stosuje się w ilości 0,5—1,5 mola na mol 3-formyloryfamycyny SV.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako obojętny rozpuszczalnik organiczny stosuje się octan etylu.