

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145949 B

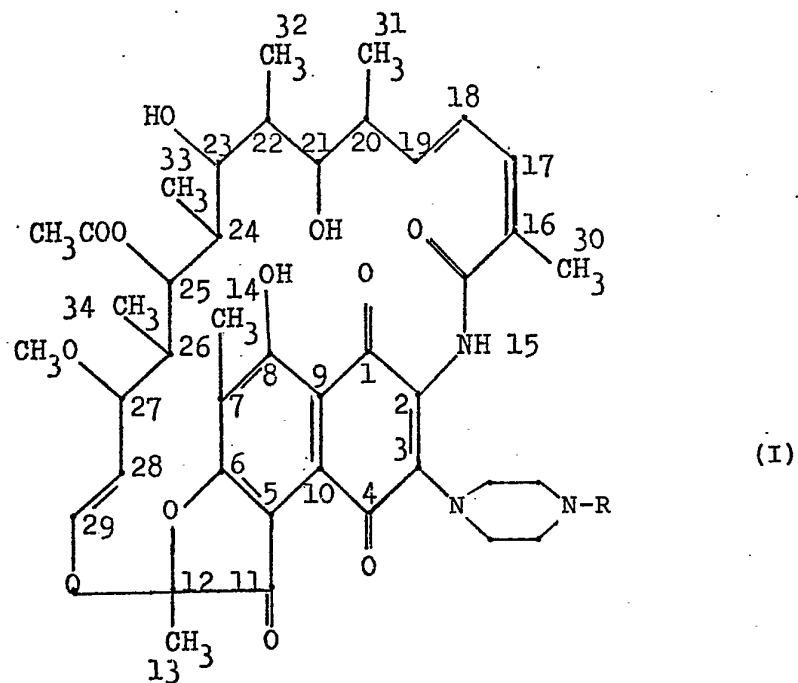
DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

- (21) Ansøgning nr. 4228/74 (51) Int.Cl.³ C 07 D 498/08
(22) Indleveringsdag 8. aug. 1974
(24) Løbedag 8. aug. 1974
(41) Alm. tilgængelig 29. mar. 1975
(44) Fremlagt 25. apr. 1983
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 28. sep. 1973, 13964/73, CH 28. sep. 1973, 13966/73, CH
26. jul. 1974, 10314/74, CH
(71) Ansøger CIBA-GEIGY AG., 4002 Basel, CH.
(72) Opfinder Hans Bickel, CH: Wilhelm Kump, CH.
(74) Fuldmægtig Dansk Patent Kontor ApS.

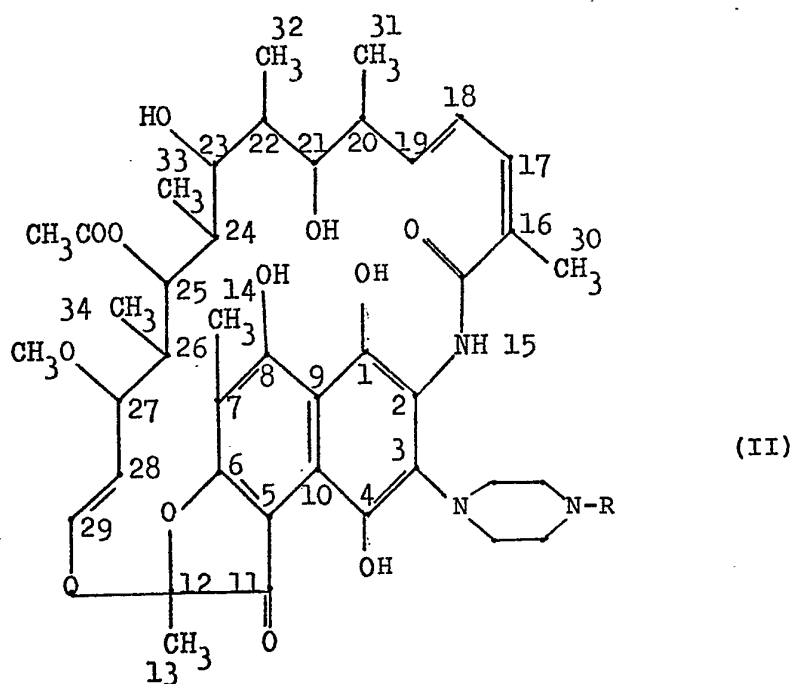
(54) Analogifremgangsmåde til fremstil=
ling af 1 3-stillingen substitu=
erede rifamycin S-forbindelser el=
ler SV-forbindelser eller syread=
ditionssalte eller kvaternære am=
moniumsalte deraf.

DK 145949 B

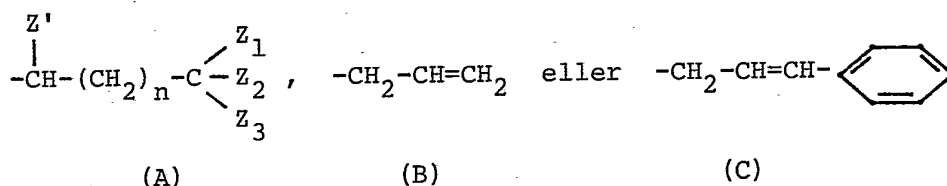
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte i 3-stillingen substituerede rifamycin S-forbindelser med den almene formel



eller de tilsvarende hydroquinoner, dvs. rifamycin SV-forbindelser, med den almene formel



i hvilke R betyder en gruppe med formelen



hvor Z' betyder hydrogen eller methyl, n er 0 eller 1, Z₁ betyder en alkyl- eller alkenylgruppe med højst 4 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med en usubstitueret eller med en med højst 3 methylgrupper substitueret phenylgruppe eller med en cycloalkylgruppe med 3-8 ringcarbonatomer eller cycloalkenylgruppe med 5-8 ringcarbonatomer, der kan bære højst 3 methylgrupper, eller Z₁ betyder en usubstitueret eller med højst 3 methylgrupper substitueret phenylgruppe eller en cycloalkylgruppe med 3-8 ringcarbonatomer eller cycloalkenylgruppe med 5-8 ringcarbonatomer, der kan bære højst 3 methylgrupper, Z₂ betyder hydrogen eller alkyl eller alkenyl med højst 4 carbonatomer, og Z₃ betyder alkyl eller alkenyl med højst 4 carbonatomer, eller Z₂ og Z₃ sammen betyder en alkyliden- eller alkenylidengruppe med højst 4 carbonatomer, eller Z₂ betyder hydrogen, og Z₁ og Z₃ sammen med det carbonatom, hvortil de er bundet, betyder cycloalkyl med 3-8 ringcarbonatomer eller cycloalkenyl med 5-8 ringcarbonatomer, som også kan være substitueret med højst 3 methylgrupper, eller som kan indeholde et broled i form af en direkte -C-C-binding eller i form af en alkylen- eller alkylidenbro med højst 4 carbonatomer, eller syreadditionssalte eller kvaternære ammoniumsalte deraf afledt af estere af alkanoler med 1-7 carbonatomer med hydrogenhalogenidsyrer eller svovlsyrer.

Ved alkenyl- henholdsvis cycloalkenyl- henholdsvis alkenyliden- henholdsvis alkenylengrupper skal her forstås carbonhydridgrupper med en eller flere dobbeltbindinger.

Alkyl-, alkenyl- og alkyliden- eller alkenylidengrupper er især methyl, ethyl, propyl, isopropyl, uforgrenede eller forgrenede, i vilkårlig stilling bundne butyl-, vinyl-, allyl- eller methallyl-, 1-propenyl-, methylen-, ethyliden-, propyliden-, butyliden-, isopropyliden- eller isobutylidengrupper. Cycloalkylgrupper Z' eller

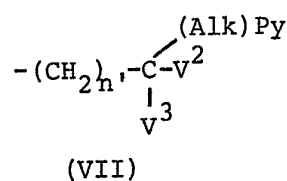
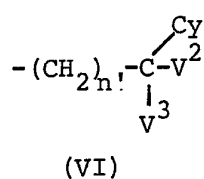
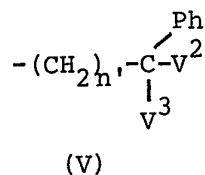
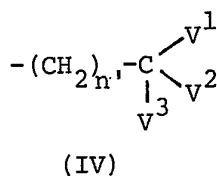
$Z_1 + Z_3$ med 3-8 ringcarbonatomer og fremfor alt 5-6 ringcarbonatomer henholdsvis cycloalkenylgrupper med fortrinsvis 5-8 ringcarbonatomer, herunder også flerumættede ringe, er f.eks. cyclopropyl-, cyclobutyl-, cyclopentyl-, cyclohexyl-, cycloheptyl-, 4-methylcyclohexyl-, 2,6-dimethylcyclohexyl-, 3,5-dimethylcyclohexyl-, 1-cyclopenten-1-yl-, 2-cyclopenten-1-yl-, 3-cyclopenten-1-yl-, 2,4-cyclopentadien-1-yl-, 1-cyclohexen-1-yl-, 2-cyclohexen-1-yl-, 3-cyclohexen-1-yl-, 1,3-cyclohexadien-1-yl- og 1,4-cyclohexadien-1-yl-grupper, eventuelt andre isomere af disse, eller tilsvarende forbindelser med to dobbeltbindinger.

Cycloalkyl- eller cycloalkenylgrupperne $Z_1 + Z_3$ (sammen med det carbonatom, hvortil de er bundet) kan også indeholde en bro, der enten kan være en direkte -C-C-binding eller en alkyliden- eller alkylenebro med 1-4 carbonatomer, såsom en methylen-, ethylen- eller isopropylidengruppe, dvs. at de også kan danne polycycliske, især bicycliske systemer, som er afledt af bicycloalkaner og umættede derivater deraf. Sådanne grupper er f.eks. carbonhydridgrupper af bicyclohexaner, bicycloheptaner eller bicyclooctaner og derivater deraf, der er substituerede med lavalkylgrupper, såsom de bicycliske terpener hørende til pinan- eller bornangruppen.

De ovenfor nævnte phenylgrupper kan være usubstituerede eller substituerede med højst 3 methylgrupper.

Gruppen R indeholder højst 27 carbonatomer, især mellem 4 og 16 carbonatomer.

Af forbindelserne (I) og (II) skal især fremhæves sådanne, i hvilke R har en af følgende formler:



hvor $n' = 1$ eller 2 , og V^1 og V^2 hver betyder en alkyl- eller alkenylgruppe med 1-4 carbonatomer, V^3 betyder hydrogen eller sammen med V^2 en alkyliden- eller alkenylidengruppe med 1-4 carbonatomer, Ph betyder en usubstitueret eller med højst 3 methylgrupper substitueret phenylgruppe, Cy betyder en cycloalkyl- eller cycloalkenylgruppe med 5-8 ringcarbonatomer, hvori ringen eventuelt kan være substitueret med højst 3 methylgrupper, Py betyder en sådan cycloalkyl- eller cycloalkenylgruppe eller en som ovenfor defineret phenylgruppe, og "Alk" betyder en uforgrenet eller forgrenet alkylengruppe med 2-4 carbonatomer eller en alkylidengruppe med 1-4 carbonatomer, samt derivater deraf, som er substitueret med en methylgruppe ved det første C-atom i gruppen $-(CH_2)_n-$. De nævnte alkyl-, alkenyl-, alkyliden- eller alkenylidengrupper er fortrinsvis de ovenfor nævnte, især methyl-, ethyl- eller propylgrupper, henholdsvis vinyl- eller allyl- eller methallylgrupper, henholdsvis methylen-, ethyliden-, propyliden- eller isopropylidengrupper, henholdsvis vinyliden- eller 2-propen-1-ylidengrupper. Den nævnte alkylengruppe med 2-4 carbonatomer er især en ethylen- eller trimethylenengruppe. En cycloalkyl- eller cycloalkenylgruppe Cy er især en sådan med 5-6 ringcarbonatomer, dvs. en cyclopentyl- eller cyclohexylgruppe, eller tilsvarende mono-umættede og/eller med højst 3 methylgrupper substituerede carbonhydridgrupper, som f.eks. de ovenfor nævnte. Sådanne grupper kan ligeledes, som beskrevet ovenfor, indeholde en broforbindelse og er da f.eks. grupper af den ovenfor angivne type.

Interessante er også derivater af de ligeledes ovenfor nævnte forbindelser med partialformlerne IV til VII, i hvilke V^3 betyder en alkyl- eller alkenylgruppe med 1-4 carbonatomer.

3-Aminorifamycin S- og SV-forbindelser med antibiotisk virkning er kendt. Fra FR-patentbeskrivelse nr. 1.490.183 og beskrivelsen til DK-patentansøgning nr. 4321/66 kendes således rifamycin S- og SV-forbindelser, som i 3-stillingen er substitueret med en aminogruppe af aliphatisk karakter. Disse forbindelser har kraftig antibiotisk virkning og har især også en antituberkuløs virkning. Disse kendte 3-amino-rifamycinforbindelser omfatter sådanne, hvor aminogruppen er en piperazin-1-yl-gruppe, som ved N'-atomet er substitueret med en vilkårlig carbonhydridgruppe, dvs. at disse forbindelser omfat-

ter den type 3-amino-rifamycin-forbindelser, som fremstilles ved fremgangsmåden ifølge nærværende opfindelse. I ovennævnte skrifter er kun enkelte N'-alkylerede piperazin-1-yl-grupper fremhævet som 3-substituent, hvorimod den specielle type forbindelser, som fremstilles ved fremgangsmåden ifølge nærværende opfindelse, ikke er kendt derfra. Det karakteristiske ved carbonhydridgruppen i N'-stillingen i piperazin-1-yl-gruppen i de her omhandlede forbindelser er enten et forgreningssted ved det andet eller tredje carbonatom (gruppe A) eller tilstedeværelsen af en usubstitueret eller phenylsubstitueret allylgruppe (gruppe B og C). Disse grupper omhandlede forbindelser repræsenterer et udvalg af de generisk substituerede N'-hydrocarbyl-piperazinyl-rifamyciner omhandlet i ovennævnte patentskrifter. En fremhævet gruppe af de i ovennævnte patentskrifter omhandlede forbindelser er de med enkle alkylgrupper substituerede N'-piperazinyl-rifamyciner, f.eks. det i beskrivelsen til DK-patentansøgning nr. 4321/66 anførte 3-(4-methylpiperazin-1-yl)-rifamycin SV og S, som i in vitro-forsøg udviser en meget kraftig antibakteriel virkning mod *Staphylococcus aureus* SG 511 og *Staphylococcus aureus* 14. Selektionen af de her omhandlede forbindelser udmærker sig ved en særdeles god antituberkuløs virkning, der er væsentligt bedre end virkningen af de kendte N'-substituerede piperazinyl-rifamyciner, især de ovenfor nævnte 3-(4-methylpiperazin-1-yl)-rifamycin S og SV, hvilket kan påvises ved peroral indgift til mus inficeret med *Mycobacterium bovis*. Med de omhandlede forbindelser opnås en udtalt tuberkulostatisk virkning med doser på mellem 1 og 40 mg/kg. I den efterfølgende tabel er anført ED₅₀-værdier for en række af de her omhandlede forbindelser.

Tabel

Eksempel	ED ₅₀ mg/kg	Eksempel 16 Forbindelse nr.	ED ₅₀ mg/kg
1	1	1	2
2	1	2	1
3	1	3	1,2
4	1	4	2
6	1	5	1
7	5	6	1,5
8	1,4	7	2
9	1	8	1
10	1,5	9	1,5
11	2	10	2
12	1	12	3
14	1,1	13	1,7
15	1		

I modsætning hertil har ovennævnte kendte forbindelse 3-(4-methyl-1-piperazinyl)-rifamycin SV en antituberkuløs virkning ved doser på ca. 80 mg/kg bestemt ved samme forsøg og ved oral indgift.

De omhandlede forbindelser udmærker sig endvidere ved en meget stor terapeutisk bredde, idet nævneværdig toksicitet først optræder ved meget høje doser. Således har f.eks. forbindelse nr.13 i eksempel 16 en LD₅₀-værdi, der er større end 5000 mg/kg.

Den høje antituberkuløse virkningsgrad kan også eftervises ved in vitro forsøg. Således er den minimale hæmningskoncentration in vitro overfor Mycobacterium bovis 30 gange mindre for den ovenfor nævnte 3-(4-isobutyl-1-piperazinyl)-rifamycin SV end for det kendte tuberkulostatisk rifampicin, 3-(4-methyl-1-piperazinyl-iminomethyl)-rifamycin SV.

De omhandlede forbindelser har ligeledes god antibakteriel virkning, hvilket ligeledes lader sig eftervise ved dyreforsøg med f.eks. mus. Således har de ved peroral indgift af doser mellem 0,2 og 40 mg/kg en udpræget antibakteriel virkning på mus, der er blevet inficeret med staphylokokker.

De omhandlede forbindelser kan derfor anvendes som lægemidler mod først og fremmest tuberkuløse infektioner, men også andre infektioner, som f.eks. Lepra, eller sådanne, som fremkaldes af pyogene kim, som f.eks. staphylokokker.

De omhandlede forbindelser kan fremstilles på i og for sig kendt måde, som f.eks. i henhold til angivelserne i det ovenfor citerede franske patent, dvs. ved omsætning af rifamycin S med en amin, der svarer til den gruppe, man ønsker indført i 3-stilling.

Ifølge en anden fremgangsmåde indfører man f.eks. først den usubstituerede piperazinygruppe i 3-stilling i rifamycin S henholdsvis SV på den ovenfor angivne måde og indfører derefter gruppen R i piperazinygruppens N'-stilling ved omsætning med et alkyleringsmiddel.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man

a) omsætter rifamycin S med en amin med formlen



hvor R har samme betydning som anført ovenfor, eller

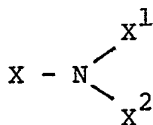
b) omsætter 3-(1-piperaziny)-rifamycin S eller SV med et til N-alkylering af piperaziner egnet alkyleringsmiddel til indføring af gruppen R, hvor R har samme betydning som anført ovenfor, og isolerer det således fremstillede 3-amino-substituerede produkt af rifamycin S eller SV og, om ønsket, før eller efter isoleringen oxiderer en fremstillet hydroquinon til den tilsvarende quinon eller reducerer en fremstillet quinon til den tilsvarende hydroquinon og/eller omdanner en fremstillet forbindelse til et syreadditionssalt eller et kvaternært ammoniumsalt som defineret ovenfor.

Omsætningen af rifamycin S med aminen III gennemføres formålstjenligt i et hydroxygruppefrit organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis et sådant med ringe polaritet, såsom halogenerede aliphatiske carbonhydrider, såsom methylenchlorid, chloroform, estere eller ethere, som f.eks. ethylacetat, butylacetat, amylacetat eller cellosolve,

eller i tetrahydrofuran og først og fremmest i dioxan. Såfremt den amin, der ønskes omsat, er flydende, kan man undlade tilsætning af opløsningsmiddel. Man anvender formålstjenligt overskud (5-10 mol) af amin. Reaktionen gennemføres med fordel ved stuetemperatur, eller f.eks. hvis reaktionen har et relativt langsomt forløb, ved forhøjet temperatur, f.eks. mellem stuetemperatur og 100°C. Reaktionenens forløb kan følges ved hjælp af tyndtlagskromatografi.

Ved omsætningen af 3-l-piperazinyll-rifamycin S henholdsvis SV med det nævnte alkyleringsmiddel anvender man især alkyleringsmidler med formlen XR, hvori X betyder et halogen, som f.eks. chlor, brom eller iod, eller en oxygenholdig uorganisk syregruppe, som f.eks. en svovlsyre- eller svovlsyrilnggruppe, en halogensvovlsyregruppe, såsom især en fluorsulfonsyregruppe. Sådanne alkyleringsmidler kan f.eks. også være halogenalkylgrupper, som f.eks. bromider, iodider eller chlorider af carbonhydridgrupper R eller R-mono- eller -di-estere af svovlsyre eller fluorsulfonsyre.

Omsætningen af den nævnte rifamycinforbindelse med disse alkyleringsmidler gennemføres fortrinsvis under tilstedeværelse af en base, især en stærkt basisk, ikke nucleofil tertiær amin, især en amin med formelen



hvori X betyder en lavalkylgruppe, og X¹ og X² hver betyder en alifatisk carbonhydridgruppe. Grupperne X¹ og X² er f.eks. lavalkylgrupper med 1 til 12 carbonatomer, fortrinsvis 1 til 7 carbonatomer, som indeholder en forgrenet carbonkæde, medens X fortrinsvis betyder en lavalkylgruppe med 1 til 7 carbonatomer. Man anvender først og fremmest den såkaldte Hünig's base, dvs. ethyl-diisopropylamin.

Man gennemfører med fordel reaktionen i et indifferrent opløsningsmiddel, såsom især et chloreret alifatisk carbonhydrid, som f.eks. methylenchlorid eller en alkohol, såsom methanol, ved temperaturer mellem stuetemperatur og ca. 100°C, idet man anvender 1 mol af både

rifamycinforbindelsen og alkyleringsmidlet og fortrinsvis også tilsætter basen i molforholdet 1:1. Reaktionstiden varierer afhængigt af reaktionskomponenterne og kan være fra en halv time til 24 eller 48 timer.

De udgangsstoffer der anvendes i de ovenfor beskrevne fremgangsmåder er kendte eller kan fremstilles på i og for sig kendt måde. F.eks. fremstilles det som muligt udgangsstof anvendte 3-piperazino-rifamycin SV ifølge den i det ovenfor citerede franske patent anførte fremgangsmåde ud fra rifamycin S og piperazin og efterfølgende reduktion med ascorbinsyre.

I reaktionsblandingen foreligger reaktionsproduktet ofte delvis i form af quinon og delvis i form af hydroquinon. Det er en fordel, at reaktionsproduktet forud for oparbejdningen i denne henseende gøres ensartet, d.v.s. at forhåndenværende hydroquinon oxideres til quinon, henholdsvis at forhåndenværende quinon reduceres til hydroquinon, hvorefter man kan isolere 3-amino-derivatet i den ene eller anden form. Oxidationen gennemføres med fordel ved hjælp af uorganiske oxidationsmidler, fortrinsvis ferricyankalium, og reduktionen fortrinsvis med ascorbinsyre eller Na-dithionit.

Isoleringen af reaktionsproduktet af den således fremstillede reaktionsblanding eller af den umiddelbart fremkomne reaktionsblanding gennemføres på kendt måde, f.eks. ved fortynding med vand, og/eller eventuelt ved neutralisation med en vandig syre, f.eks. mineralsyre eller fortrinsvis citronsyre, og tilsætning af et med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel, som f.eks. en chloreret carbonhydrid, som f.eks. chloroform eller methylenchlorid, hvorved reaktionsproduktet går over i den organiske fase, hvoraf man på sædvanlig måde, d.v.s. ved tørring, afdampning og krystallisation og/eller kromatografi eller anden almindeligt anvendt rensningsmetode kan få det i ren form.

De således fremstillede quinoner henholdsvis hydroquinoner kan let omdannes til hinanden, f.eks. ved behandling med de ovenfor nævnte reduktions- henholdsvis oxidationsmidler.

Quinonerne er for det meste violetrødt farvede forbindelser. Hydroquinonerne er for det meste gulfarvede og krystalliserer godt. Hydroquinonerne danner metalsalte, som f.eks. alkalimetalsalte.

Med syrer danner quinonerne og hydroquinonerne syreadditionssalte, samt eventuelt også kvaternære ammoniumsalte med estere af alkanoler med 1-7 carbonatomer med hydrogenhalogenider eller svovlsyre. Til fremstilling af syreadditionssaltene anvender man fremfor alt syrer, som er egnede til fremstilling af terapeutisk anvendelige salte. Af sådanne kan f.eks. nævnes: hydrogenhalogenider, svovlsyre, phosphorsyre, salpetersyre, perchlorsyre, aliphatiske, alicycliske, aromatiske eller heterocycliske carboxyl- eller sulfonsyrer, såsom myre-, eddike-, propion-, rav-, glycol-, mælke-, æble-, vin-, citron-, ascorbin-, malein-, hydroxymalein- eller pyrodruesyre, phenyleddike-, benzoe-, p-aminobenzoe-, anthranil-, p-hydroxybenzoe-, salicyl- eller p-aminosalicylsyre, embonsyre, methansulfon-, ethansulfon-, hydroxyethansulfon-, ethylensulfonsyre, halogenbenzensulfon-, toluensulfon-, naphthalensulfonsyre eller sulfanilsyre, methionin, tryptophan, lysin eller arginin.

Som følge af den nære relation mellem baserne i fri form og i form af deres salte skal man ovenfor og i det følgende ved forbindelserne også forstå de tilsvarende salte.

De omhandlede forbindelser kan f.eks. anvendes i form af farmaceutiske præparater. Disse indeholder de omhandlede forbindelser blandet med et for enteral, topisk eller parenteral anvendelse egnet farmaceutisk organisk eller uorganisk, fast eller flydende bæremateriale.

De farmaceutiske præparater kan f.eks. foreligge i form af tabletter, dragées, salver, cremer, kapsler eller i flydende form som opløsninger, suspensioner eller emulsioner. De kan eventuelt være steriliserede og/eller indeholde hjælpestoffer, såsom konserverings-, stabiliserings-, befugtnings- eller emulgeringsmidler, opløsningsformidlere eller salte til ændring af det osmotiske tryk eller puffere. De kan endvidere indeholde andre terapeutisk værdifulde stoffer. Præparaterne fremstilles på kendt måde.

De omhandlede forbindelser kan ligeledes anvendes indenfor dyremedicinen, f.eks. i en af de ovenfor nævnte former.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere i de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1.

Man opløser 90 g rifamycin S i en blanding af 100 ml dioxan og 96 g 1-isobutylpiperazin og henstiller opløsningen i 28 timer ved stuetemperatur. Derefter tilsætter man vand, gør opløsningen sur med citronsyre og optager reaktionsproduktet i chloroform. Chloroformopløsningen vaskes med natriumchloridopløsning, tørres med magnesiumsulfat og inddampes. Remanensen opløses i methanol, hvorefter man dråbevis tilsætter en vandig, koncentreret ascorbinsyreopløsning, indtil opløsningen farves lysegul, og lader den henstå. Efter kort tids forløb udskilles 3-(4-isobutyl-1-piperaziny1)-rifamycin SV i form af gule krystaller, som efter to omkrystallisationer af chloroform-methanol-vand smelter ved 170°C. Yderligere mængder af stoffet befinder sig i den fra de to omkrystallisationer stammende moderlud.

UV-Spektrum i 0,01 N ethanolisk HCl, max i nm (log ϵ): 228 (4,53), 298 (4,28), 433 (3,90).

Eksempel 2.

På analog måde som beskrevet i eksempel 1 omsætter man 90 g rifamycin S med 100 g 1-(2-ethylbutyl)-piperazin og får derved 3-[4-(2-ethylbutyl)-1-piperaziny1]-rifamycin SV.

Eksempel 3.

På analog måde som beskrevet i eksempel 1 omsætter man 90 g rifamycin S med 100 g 1-(2-methylbutyl)-piperazin og får derved 3-[4-(2-methylbutyl)-1-piperaziny1]-rifamycin SV.

Eksempel 4.

Til en opløsning af 30 g rifamycin S i 100 ml dioxan sættes 30 g 1-cyclohexylmethylpiperazin, hvorefter man lader reaktionsblandingen henstå ved stuetemperatur, indtil farven, der til at begynde med er violetblå, er slået om til orangebrun. Derefter tilsætter man vand

og gør opløsningen sur ved hjælp af citronsyre. Det ønskede reaktionsprodukt optages i chloroform. Efter tørring og inddampning af chloroformopløsningen opløser man den tilbageblevne remanens i lidt methanol og tilsætter dråbevis en koncentreret vandig ascorbinsyreopløsning, indtil methanolopløsningens farve, der til at begynde med er mørk, er blevet guldgul. Efter kort tids henstand udkrystalliserer 3-(4-cyclohexylmethyl-1-piperazinyl)-rifamycin SV, der efter to omkrystallisationer af chloroform-methanol-vand fås i fuldstændig ren form med smp. 176-178°C. I moderluden fra den første omkrystallisation findes, foruden det ønskede reaktionsprodukt, næsten udelukkende rifamycin SV.

UV-Spektrum i 0,01 N ethanolisk HCl, max i nm (log ϵ): 228 (4,53), 298 (4,28), 433 (3,90).

Eksempel 5.

På analog måde som beskrevet i foregående eksempel kan man ved omsetning af 25 g rifamycin S i 40 ml dioxan med 30 g 1-cyclopropylmethylpiperazin fremstille 3-(4-cyclopropylmethyl-1-piperazinyl)-rifamycin SV, som efter tre omkrystallisationer af chloroform-methanol-vand fås i form af gule krystaller med smp. 217°C.

UV-Spektrum i 0,01 N ethanolisk HCl, max i nm (log ϵ): 225 (4,54), 272 (4,30), 430 (3,81).

Eksempel 6.

Man opløser 20 g rifamycin S i en blanding af 100 ml dioxan og 27 g N-methallylpiperazin, hvorefter man henstiller opløsningen i 35 timer ved stuetemperatur. Herefter tilsætter man vand, gør opløsningen sur ved hjælp af citronsyre og optager reaktionsproduktet i chloroform. Chloroformopløsningen vaskes med natriumchloridopløsning, tørres med natriumsulfat og inddampes. Remanensen opløses i methanol, hvorefter man tilsætter vandig, koncentreret ascorbinsyreopløsning, indtil op-

løsningen antager en lys farve, hvorefter den henstilles. Efter kort tids forløb udskilles der 3-(4-methallyl-1-piperaziny1)-rifamycin SV i form af gule krystaller, som efter to omkrystallisationer af chloroform-methanol-vand smelter ved 172-174°C. Yderligere mængder af stoffet findes i moderluden fra de to omkrystallisationer.

UV-Spektrum i 0,01 N ethanolisk HCl, max i nm (log ϵ): 229 (4,59), 298 (4,31), 435 (3,90).

Eksempel 7.

På analog måde som beskrevet i eksempel 6 omsætter man 10 g rifamycin S med 12 g 1-allylpiperazin, hvorved man får 3-[4-allyl-1-piperaziny1]-rifamycin SV med smp. 174-177°C.

UV-Spektrum (optaget som beskrevet i eksempel 6) 228 (4,60), 297 (4,32), 435 (3,91).

Eksempel 8.

På analog måde som beskrevet i eksempel 6 omsætter man 10 g rifamycin S med 10 g N-(2-methyl-2-pentenyl)-piperazin, hvorved man får 3-[4-(2-methyl-2-pentenyl)-1-piperaziny1]-rifamycin SV med smp. 164-166°C.

UV-Spektrum (optaget som beskrevet i eksempel 6) 228 (4,58), 298 (4,30), 435 (3,92).

Eksempel 9.

På analog måde som beskrevet i eksempel 6 omsætter man 20 g rifamycin S med 20 g N-(2-ethyl-2-butenyl)-piperazin, hvorved man får 3-[4-(2-ethyl-2-butenyl)-1-piperaziny1]-rifamycin SV med smp. 174-175°C.

UV-Spektrum (optaget som beskrevet i eksempel 6) 229 (4,60), 298 (4,33), 435 (3,93).

Eksempel 10.

På analog måde som beskrevet i eksempel 6 omsætter man 15 g rifamycin S med 16 g N-(2-ethyl-2-hexenyl)-piperazin, hvorved man får 3-[4-(2-ethyl-2-hexenyl)-1-piperazinyl]-rifamycin SV med smp. 153-156°C.

UV-Spektrum (optaget som beskrevet i eksempel 6) 229 (4,61), 298 (4,33), 435 (3,94).

Eksempel 11.

På analog måde som beskrevet i eksempel 6 omsætter man 20 g rifamycin S med 20 g N-2-(2,3-dimethyl-2-butenyl)-piperazin, hvorved man får 3-[4-(2,3-dimethyl-2-butenyl)-1-piperazinyl]-rifamycin SV med smp. 171-174°C.

UV-Spektrum (optaget som beskrevet i eksempel 6) 230 (4,60), 300 (4,33), 435 (3,93).

Eksempel 12.

På analog måde som beskrevet i eksempel 6 omsætter man 10 g rifamycin S med 11 g N-(2-ethylbutyl)-piperazin, hvorved man får 3-[4-(2-ethylbutyl)-1-piperazinyl]-rifamycin SV med smp. 168-170°C.

UV-Spektrum (optaget som beskrevet i eksempel 6) 228 (4,47), 299 (4,32), 435 (3,94).

Eksempel 13.

Til 3 g 3-(1-piperazinyl)-rifamycin SV sættes en blanding af 55 ml ethanol, 1 ml vand, 1,15 g cyclobutylmethylbromid (2 ækv.) og 2,5 ml (ca. 2 ækv.) Hünig-base (ethyl-diisopropylamin), hvorefter den resulterende opløsning opvarmes i 20 timer under tilbagesvaling. Herefter tilsætter man vand, gør opløsningen sur ved hjælp af citronsyre og optager reaktionsproduktet i chloroform. Chloroformopløsningen vaskes med natriumchloridopløsning, tørres med natriumsulfat og ind-

dampes. Man opløser remanensen i methanol, tilsætter nogle dråber af en koncentreret vandig ascorbinsyreopløsning og lader derefter opløsningen henstå. Efter kort tids forløb udskilles 3-(4-cyclobutylmethyl-1-piperaziny1)-rifamycin SV i form af gule krystaller, som efter to omkrystallisationer af chloroform-methanol-vand langsomt sønderdeles ved temperaturer over 195°C. Yderligere mængder af stoffet findes i moderluden fra de to omkrystallisationer.

UV-Spektrum i 0,01 N ethanolisk HCl, max i nm (log ϵ): 230 (4,58), 299 (4,30), 435 (3,90).

Eksempel 14.

På analog måde som beskrevet i eksempel 13 omsætter man 5 g 3-(1-piperaziny1)-rifamycin SV med 2,1 g (2 ækv.) cyclopentylmethylbromid og 2,5 ml (2 ækv.) Hünig-base, hvorved man får 3-(4-cyclopentylmethyl-1-piperaziny1)-rifamycin SV med smp. 180-185°C (sønderdeling).

UV-Spektrum: 228 (4,58), 298 (4,31), 435 (3,92) (optaget som beskrevet i eksempel 6).

Eksempel 15.

På analog måde som beskrevet i eksempel 13 omsætter man 10 g rifamycin S med 10 g N-(1,2-dimethylpropyl)-piperazin, hvorved man får 3-[4-(1,2-dimethylpropyl)-1-piperaziny1]-rifamycin SV med smp. 184-186°C.

UV-Spektrum (optaget som beskrevet i eksempel 6) 230 (4,58), 299 (4,33), 435 (3,93).

Eksempel 16.

Såfremt man på den nedenfor angivne måde omsætter rifamycin S med de i første spalte i den efterfølgende tabel angivne N-substituerede piperaziner, får man rifamycin SV-derivater, der i 3-stilling er substitueret med den tilsvarende N'-substituerede 1-piperaziny1gruppe, og som har de i tabellen anførte fysiske data.

Reaktionskomponenter			Reaktionsprodukter	
Opløsningsmiddel	Rifamycin S	Amin	Smp. °C	UV- i 0,01 N ethanolisk HCl max i nm (log ε)
50 ml dioxan	25 g	35 g N-(2-phenylpropyl)-piperazin	157-158	226 (4,59), 298 (4,32), 434 (3,93)
70 ml dioxan	25 g	33 g N-(2-methylpentyl)-piperazin	163	229 (4,59), 300 (4,32), 437 (3,93)
70 ml dioxan	25 g	30 g N-(cycloheptylmethyl)-piperazin	174	229 (4,59), 299 (4,31), 432 (3,93)
70 ml dioxan	25 g	30 g N-(3-methylpentyl)-piperazin	173	226 (4,58), 298 (4,30), 433 (3,90)
70 ml dioxan	20 g	28 g N-[3-(cyclohexen-1-yl)-methyl]-piperazin	170-172	228 (4,77), 297 (4,50), 435 (4,09)
100 ml dioxan	25 g	30 g N-[2-(norbornyl)-methyl]-piperazin	162	228 (4,55), 302 (4,27), 440 (3,94)
100 ml dioxan	25 g	30 g N-(cyclooctylmethyl)-piperazin	171	227 (4,53), 297 (4,24), 432 (3,82)
70 ml dioxan	20 g	30 g N-[(2-methylcyclohexyl)-methyl]-piperazin	169-170	
70 ml dioxan	20 g	30 g N-(2-benzylpropyl)-piperazin	149-150	228 (4,57), 299 (4,32), 435 (3,93)
30 ml dioxan	6 g	5,2 g N-neopentyl-piperazin	180	227 (4,56), 430 (3,86), ~ 295 (skulder)
100 ml dioxan	30 g	44 g N-(3,3-dimethyl-butyl)-piperazin	178	

Tabel forts.

Reaktionskomponenter			Reaktionsprodukter	
Opløsningsmiddel	Rifamycin S	Amin	Smp. °C	UV- i 0,01 N ethanolisk HCl max i nm (log ε)
100 ml dioxan	30 g	40 g N-(3-methyl-butyl)-piperazin	178-179	
150 ml dioxan	20 g	27 g N-(3-phenyl-2-propenyl)-piperazin	165-166	206 (4,71), 211 (4,73), 230 (4,63), 249 (4,60), 295 (4,32), 435 (3,93)

Fremstilling

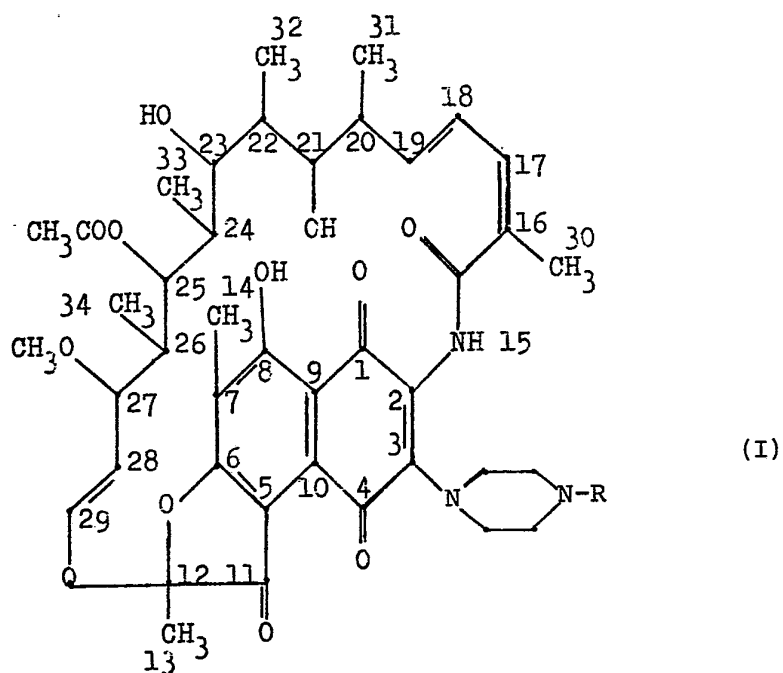
Man sætter den angivne mængde amin til en opløsning af den angivne mængde rifamycin S i den angivne mængde dioxan og lader blandingen henstå ved stuetemperatur, indtil reaktionsblandingsens farve, der til at begynde med er violetblå, er slået om til orangebrun. Derefter tilsætter man vand og gør reaktionsblandingen sur ved hjælp af citronsyre. Det ønskede reaktionsprodukt optages i chloroform. Efter tørring og inddampning af chloroformopløsningen opløser man remanensen i lidt methanol og tilsætter dråbevis en koncentreret vandig ascorbinsyreopløsning, indtil methanolopløsningens farve, der til at begynde med er mørk, er slået om til guldgul. Efter kort tids henstand krystalliserer det ønskede produkt, som efter to omkrystallisationer af chloroform-methanol-vand fås i fuldstændig ren form. Med hensyn til smeltepunkter, se tabellen. I moderluden fra den første krystallisation findes foruden det ønskede reaktionsprodukt næsten udelukkende rifamycin SV.

De i tabellen som udgangsstoffer angivne substituerede piperaziner kan generelt fremstilles ved omsætning af de relevante alkylbromider med piperazin på i og for sig kendt måde.

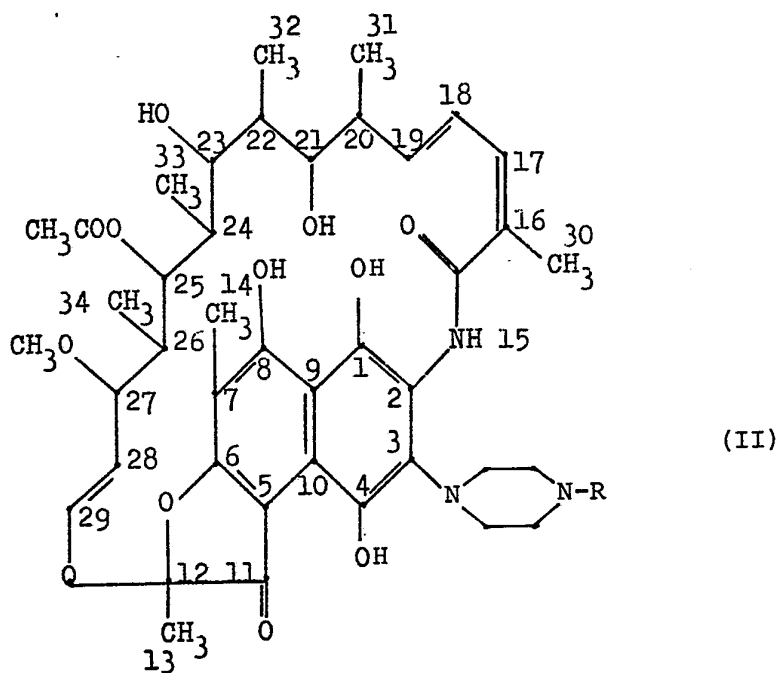
I enkelte tilfælde kan det anbefales at anvende det tilsvarende tosylat i stedet for bromidet; således kan man f.eks. fremstille det ovenfor anførte N-(neopentyl)-piperazin ved omsætning af piperazin med neopentyltosylat.

P A T E N T K R A V

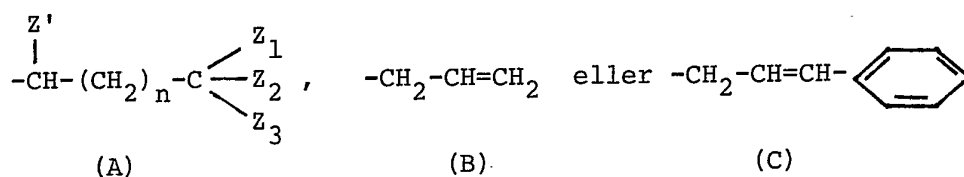
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af i 3-stillingen substituerede rifamycin S-forbindelser med den almene formel



eller de tilsvarende hydroquinoner, dvs. rifamycin SV-forbindelser, med den almene formel



i hvilke R betyder en gruppe med formelen



hvor Z' betyder hydrogen eller methyl, n er 0 eller 1, Z_1 betyder en alkyl- eller alkenylgruppe med højst 4 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med en usubstitueret eller med en med højst 3 methylgrupper substitueret phenylgruppe eller med en cycloalkylgruppe med 3-8 ringcarbonatomer eller cycloalkenylgruppe med 5-8 ringcarbonatomer, der kan bære højst 3 methylgrupper, eller Z_1 betyder en usubstitueret eller med højst 3 methylgrupper substitueret phenylgruppe eller en cycloalkylgruppe med 3-8 ringcarbonatomer eller cycloalkenylgruppe med 5-8 ringcarbonatomer, der kan bære højst 3 methylgrupper, Z_2 betyder hydrogen eller alkyl eller alkenyl med højst 4 carbonatomer, og Z_3 betyder alkyl eller alkenyl med højst 4 carbonatomer, eller Z_2 og Z_3 tilsammen betyder en alkyliden- eller alkenylidengruppe med højst 4 carbonatomer, eller Z_2 betyder hydrogen, og Z_1 og Z_3 sammen med det carbonatom, hvortil de er bundet, betyder cycloalkyl med 3-8 ringcarbonatomer eller cycloalkenyl med 5-8 ringcarbonatomer, som også kan være substitueret med højst 3 methylgrupper, eller som kan indeholde et broled i form af en direkte -C-C-binding eller i form af en alkylen- eller alkylidenbro med højst 4 carbonatomer, eller syreadditionssalte eller kvaternære ammoniumsalte deraf afledt af estere af alkanoler med 1-7 carbonatomer med hydrogenhalogenidsyrer eller svovlsyre, k e n d e - t e g n e t ved, at man

a) omsætter rifamycin S med en amin med formelen



hvor R har samme betydning som anført ovenfor, eller

b) omsætter 3-(1-piperaziny)-rifamycin S eller SV med et til N-alkylering af piperaziner egnet alkyleringsmiddel til indføring af gruppen R , hvor R har samme betydning som anført ovenfor, og isolerer det således fremstillede 3-amino-substituerede produkt af rifamycin S eller SV og, om ønsket, før eller efter isoleringen

oxiderer en fremstillet hydroquinon til den tilsvarende quinon eller reducerer en fremstillet quinon til den tilsvarende hydroquinon og/eller omdanner en fremstillet forbindelse til et syre-additionssalt eller et kvaternært ammoniumsalt som defineret ovenfor.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller 3-(4-isobutyl-1-piperazinyl)-rifamycin S eller SV.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller 3-(4-methallyl-1-piperazinyl)-rifamycin S eller SV.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller 3-(4-cyclohexylmethyl-1-piperazinyl)-rifamycin S eller SV.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 4321/66, 4109/70.