

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.250

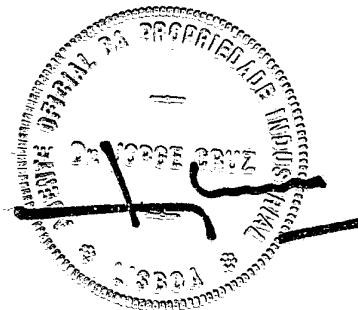
REQUERENTE: CIBA-GEIGY AG., suíça, industrial, com sede em Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel, Suíça

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA RIFAMICINA"

INVENTORES: Siem J. Veenstra, John E. Francis e Jen Chen

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América do Norte, 21 de Dezembro 1989,
23 de Fevereiro 1990, e 31 de Agosto de 1990.
Nos. 454,325, 485,345 e 576,631



CIBA-GEIGY AG

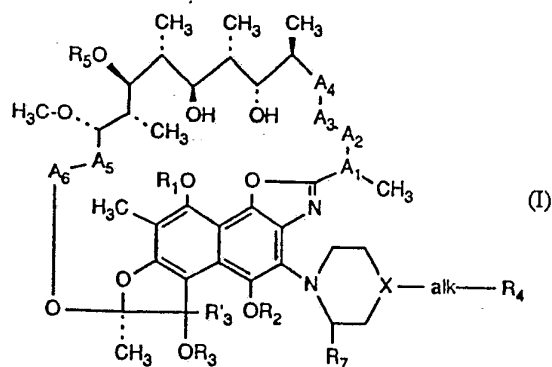
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE RIFAMICINA"

=====

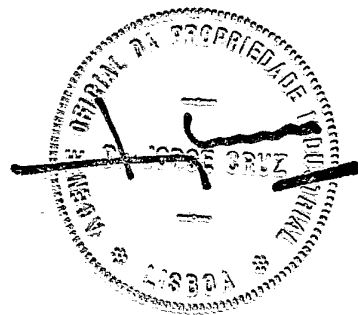
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de novos derivados acilo de rifamicinas da fórmula

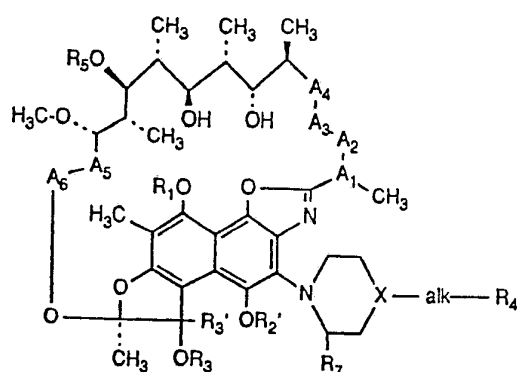


e os seus sais, em que elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ e $-A_5-A_6-$ indicam cada um deles etileno ou vinileno ou os elementos $-A_1-A_2-$ e $-A_3-A_4-$ indicam etileno e $-A_5-A_6-$ indica vinileno; X representa $>C(R_6)-$ ou $>N-$ e R_6 indica hidrogénio ou alquilo; alk indica um radical hidrocarboneto alifático; R_1 indica hidrogénio ou acilo; R_2 indica alquilo que é substituído facultativamente

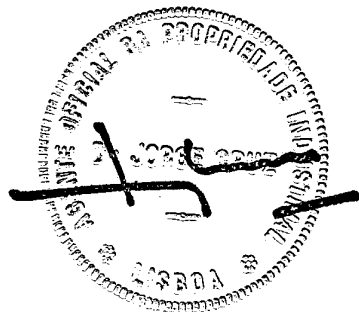


- 2 -

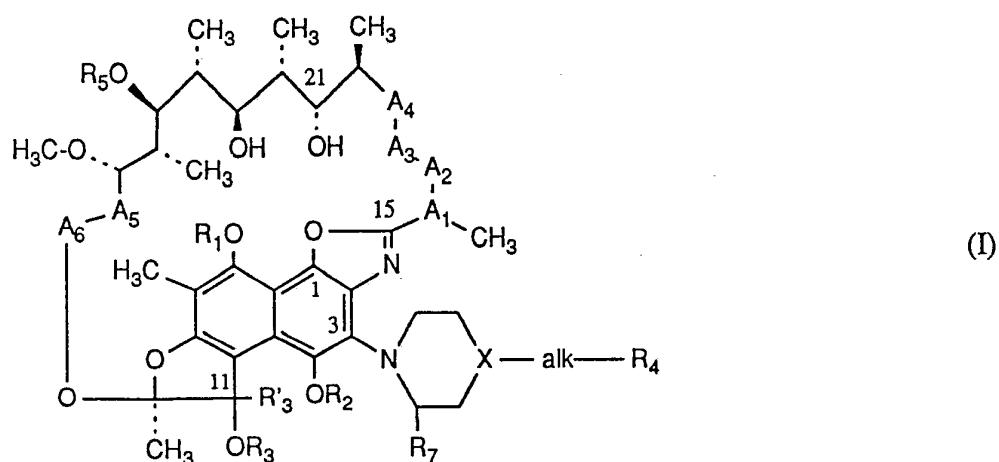
por um radical aromático, e R_3 e R_3' representam uma ligação comum, ou R_3 indica hidrogénio ou acilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, cicloalquilo ou arilo; R_5 indica hidrogénio ou acetilo; e R_7 indica hidrogénio ou alquilo. Estes derivados podem ser preparados por alquilação de um derivado de rifamicina SV da fórmula



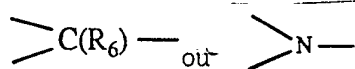
em que R_2' é hidrogénio ou se R_3 for hidrogénio, R_2' pode também representar acilo e os outros símbolos têm os significados, e processos para a sua produção. Os referidos derivados têm actividade hipolipidémica e podem ser usados como medicamentos.



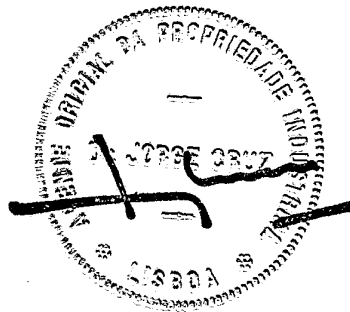
O invento relaciona-se com novos derivados acilo de rifamicinas SV da fórmula



e os seus sais, em que elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ e $-A_5-A_6-$ indicando cada um deles etileno ou vinileno ou os elementos $-A_1-A_2-$ e $-A_3-A_4-$ indicam etileno e $-A_5-A_6-$ indica vinileno; X representa



e R_6 indica hidrogénio, ou alquilo; alk indica um radical hidrocarboneto alifático; R_1 indica hidrogénio ou acilo; R_2 indica alquilo que é substituído facultativamente por um radical

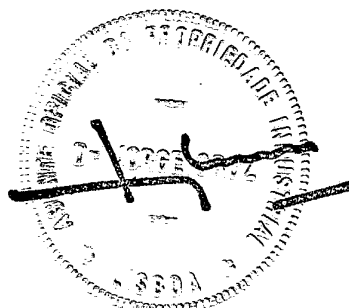


aromático, e R_3 e R_3' representam uma ligação comum, ou R_3 indica hidrogénio ou acilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, cicloalquilo ou arilo; R_5 indica hidrogénio ou acetilo; e R_7 indica hidrogénio ou alquilo; a sua preparação e utilização, e produtos farmacêuticos e a sua preparação.

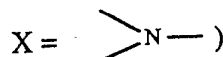
A numeração do sistema de anel usado como uma base corresponde essencialmente ao utilizado, por exemplo, na Patente dos E.U.A. No. 4.005.077.

Os compostos da fórmula I têm vários centros de quiralidade. A configuração na maior parte dos átomos C corresponde a configurações conhecidas de rifamicina S e de rifamicina SV [cf. S.J.Danishefsky et al., J. Am. Chem. Soc. 109 (1987) 862-867]. Se $-A_1-A_2-$ representa etileno existe um outro centro assimétrico em C-16. O grupo metilo ligado a C-16 encontra-se de preferência na posição- α , isto é, abaixo do plano do papel tal como por exemplo o grupo 21-hidroxi. Se R^3 indicar hidrogénio ou acilo, e R_3' for hidrogénio, existirá um centro assimétrico em C-11. Neste caso R_3' pode encontrar-se na posição- α ou $-\beta$, mas encontra-se de preferência na posição- α . Consequentemente o presente invento abrange os isómeros ópticos correspondentes, por exemplo diastereoisómeros.

Os compostos da fórmula I podem apresentar-se sob a forma de sais, especialmente sais utilizáveis farmacêuticamente. Como os compostos de acordo com o presente invento têm pelo menos um centro básico, eles são assim capazes de formar sais de adição de ácido. Estes últimos são formados, por exemplo, com ácidos inorgânicos tais como ácidos minerais, por exemplo ácido sulfúrico, um ácido fosfórico ou hidrohálico, ou com ácidos carboxílicos orgânicos tais como os substituídos facultativamente, por exemplo por halogénio, ácidos C_1-C_4 alcanocarboxílicos, por exemplo ácido

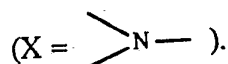
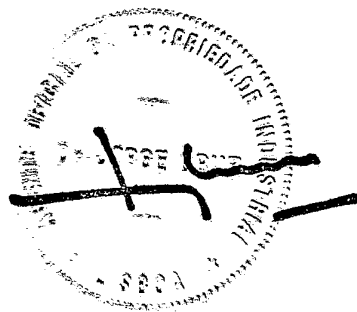


acético, tal como ácidos dicarboxílicos facultativamente não saturados, por exemplo ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico ou tereftálico, tais como ácidos hidroxí carboxílicos, por exemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico, tais como amino ácidos, por exemplo ácido aspártico ou glutâmico, com um ácido benzoico ou com ácidos sulfônicos orgânicos tais como os substituídos facultativamente, por exemplo por halogênio, C₁-C₄ alcano- ou arilsulfônico, por exemplo ácido metano-, bromobenzeno- ou p-toluenessulfônico. Sais de adição de ácido apropriados podem também ser formados com um centro básico adicional que se encontra presente quando apropriado (por exemplo



Além disso, os compostos de acordo com o invento que têm um grupo hidroxilo fenólico ácido podem formar sais (R₁=H) com bases, por exemplo metais alcalinos, tais como sais de sódio ou de potássio. Além disso, podem ser formados sais interiores correspondentes. São também abrangidos sais não apropriados para utilizações farmacêuticas, visto estes últimos poderem ser utilizados, por exemplo, para o isolamento ou purificação de compostos da fórmula I de acordo com o invento ou os seus sais farmacêuticamente utilizáveis.

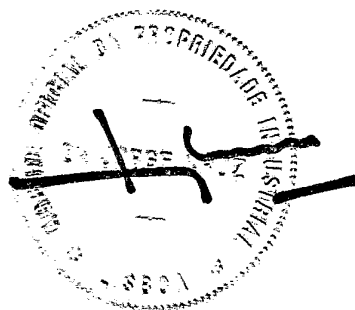
Um radical hidrocarboneto alifático indica, em particular, alquileno, alquenileno e alquinileno, onde a ligação múltipla está localizada numa posição mais elevada do que a em relação ao átomo de azoto da piperazina



Acilo é derivado, por exemplo, a partir de um ácido carboxílico orgânico, de um ácido carbônico substituído ou de um ácido sulfônico orgânico. Exemplos desses radicais são alcanoilo, halogenoalcanoilo, arilalcanoilo, aroilo carbocíclico ou heterocíclico, alcóxicarbonilo, arilalcóxicarbonilo, amino-carbonilo que é facultativamente mono- ou dissustituído por alquilo, ou alcanossulfonilo, halogenoalcanossulfonilo, arilalcanossulfonilo, cicloalcanossulfonilo ou arilsulfonilo. A este respeito, arilo indica em cada caso, em particular, fenilo ou naftilo e aroilo carbocíclico, em particular benzoilo ou naftoilo e aroilo heterocíclico, em particular monoaza-, monooxa- ou monotiaaroilo monocíclico com 5 ou 6 membros, tal como pirroloilo, piridoilo, furóilo ou tencóilo, onde esses radicais arilo ou aroilo são não substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, por exemplo duas ou três vezes, por exemplo por substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halogénio, alquilo, alcóxi, hidróxi-lo, alcanoíloxi, trifluorometilo e nitro.

Um radical aromático é, em particular, fenilo, ou ainda naftilo, que são não substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, por exemplo tal com é indicado aqui a seguir para arilo. Um alquilo correspondente substituído por um radical aromático indica, por exemplo, fenil- ou naftil-(C₁-C₇)alquilo tal como benzóilo ou 1- ou 2-feniletilo.

R₄ arilo é derivado, por exemplo, de um sistema de anel C mono- ou policíclico, tal como bicíclico, que tem pelo menos um



anel aromático, tal como fenilo, bifenilo tal como 2-, 3- ou, em particular 4-bifenililo, ou naftilo tal como 1- ou 2-naftilo, e é não substituído ou substituído, por exemplo uma ou mais vezes, tal como duas ou três vezes, por exemplo por substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halogénio, (C_1-C_7) -alquilo, (C_1-C_7) alcoxi, hidroxilo, (C_2-C_8) alcanciloxi, trifluorometilo e nitro.

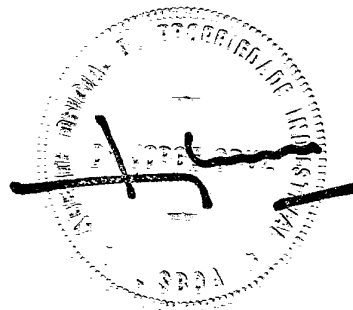
As definições gerais usadas aqui anteriormente e aqui a seguir têm principalmente os significados que se seguem, a não ser que definido diferentemente:

Alquilo indica, em particular, C_1-C_7 alquilo e é, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo e abrange além disso radicais pentilo, hexilo e heptilo apropriados. É preferido C_1-C_4 alquilo.

Cicloalquilo indica, em particular, C_3-C_7 cicloalquilo e indica, por exemplo, ciclopropilo, -butilo, -pentilo, -hexilo ou -heptilo. São preferidos ciclopentilo e ciclohexilo.

Alquileno indica, em particular, C_1-C_7 alquileno, de preferência C_1-C_5 alquileno, e tem cadeia linear ou ramificada e indica, por exemplo, metileno, etileno, propileno e butileno assim como 1,2-propileno, 2-metil-1,3-propileno ou 2,2-dimetil-1,3-propileno. É preferido C_1-C_4 Alquileno, principalmente metileno.

Alquileno indica, em particular, C_3-C_7 alquenileno e tem cadeia linear ou ramificada e indica, por exemplo, 1,3-prop-2-enileno, 1,4-but-2-, 1,4-but-3-enileno, 1,3-but-2-enileno, 2,4-but-3-enileno, 1,5-pent-2-, -3-, -4-enileno, e ainda radicais



hexenileno e heptenileno apropriados. é preferido C_3-C_5 Alquenileno.

Alquinileno indica, em particular, C_3-C_7 alquinileno e tem cadeia linear ou ramificada e indica, por exemplo, 1,3-prop-2-inileno, 1,4-but-2-, 1,4-but-3-inileno, 1,5-pent-2-, -3- e -5-inileno, e ainda radicais hexinileno e heptinileno apropriados. é preferido C_3-C_5 Alquinileno.

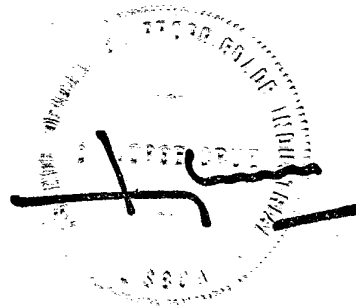
Alcanoilo indica, em particular, C_2-C_8 alcanoilo e é, por exemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutilo ou pivaloilo. Preferido, especialmente para R_1 , é C_2-C_6 alcanoilo ramificado, principalmente pivaloilo, enquanto que R_2 e R_3 em particular são representados por C_2-C_6 alcanoilo, principalmente acetilo ou propionilo.

Halogênio é, em particular, halogênio com número atômico até e incluindo 35, tal como fluoro, cloro e bromo, e ainda iodo.

Alcoxi indica, em particular, C_1-C_7 alcoxi e é, por exemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi e terc-butiloxi. é preferido C_1-C_4 Alcoxi.

Alcoxycarbonilo é, em particular, C_2-C_8 alcoxycarbonilo e é, por exemplo, metoxi-, etoxi-, propiloxi- ou pivaloiloxi-carbonilo. é preferido C_2-C_5 Alcoxycarbonilo.

Alcanessulfonilo é, em particular, C_1-C_7 alcanossulfonilo ou -sulfonilo e é, por exemplo, metano-, etano-, n-propano- ou isopropano-sulfonilo ou -sulfonilo. é preferido C_1-C_4 Alcanessulfonilo ou -sulfonilo.



Halogenalcanoossulfonilo é, em particular, halo- C_1 - C_7 alcanossulfonoilo, em particular halo- C_1 - C_4 alquilssulfonoilo, e é, por exemplo, trifluorometano-, difluorometano- ou 1,1,2-trifluoroetanossulfonoilo.

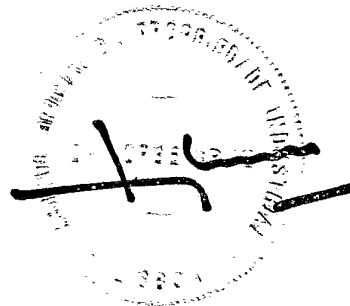
Naftilo é 1- ou 2-naftilo.

Pirroloilo é, por exemplo, 2- ou 3-pirroloilo. Furoilo é 2- ou 3-furoilo e tenoilo é 2- ou 3-tenoilo, enquanto que piridoilo apropriado é 2-, 3- e 4-piridolilo.

Alcanoiloxi é, em particular, C_2 - C_8 alcanoiloxi, em particular, C_2 - C_5 alcanoiloxi, tal como acetiloxi, propioniloxi ou pivaloiloxi.

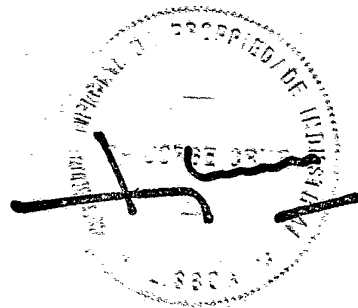
É sabido que existem derivados que derivam, por exemplo, de rifamicina SV, que apresentam acentuadas propriedades antibióticas e que podem ser utilizados, por exemplo, para o tratamento da tuberculose. O facto mais importante é o achado verificado experimentalmente de que os compostos da fórmula I e os seus sais farmacêuticamente utilizáveis não revelam qualquer actividade antibiótica correspondente nos modelos de testes farmacológicos habituais.

Por outro lado, apresentam surpreendentemente uma significativa acção que faz baixar o teor dos lípidos que pode ser detectada em experiências animais, de preferência em mamíferos, por exemplo em ratos. Assim, a descida das lipoproteínas de muito baixa densidade, de baixa densidade e de elevada densidade (VLDL, LDL e HDL respectivamente) no soro pode ser revelada em dois tipos de teste, nomeadamente em ratos machos geneticamente hipercolesterolémicos (tipo A) e ratos normolipémicos de ambos os sexos (tipo B).



São usados ratos albinos (Sprague-Dawley da estirpe Tif:RAI) com um peso corporal de 180-240 g, com livre acesso a ração de rato padrão e a água para beber. O composto do teste é administrado numa solução de amido de milho suplementada (3% de amido de milho aquoso com 0,33% de Tween 80 e 5% de solução de polietilene glicol com um peso molecular de 400) oralmente a grupos de 6 ratos cada dia durante 5 dias consecutivos. Os animais são sacrificados duas horas antes da última dose. Os animais não recebem mais alimento durante 16 horas antes da sua morte. O sangue é recolhido numa solução de ácido etilenediamine-tetraacético aquoso a 0,05%. Após centrifugação até as células sanguíneas terem sedimentado, o conteúdo de colesterol e de triglicéridos é analisado enzimaticamente usando, por exemplo, os sistemas de teste fornecidos por Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA). Para a determinação do colesterol-HDL, uma solução de heparina e de cloreto de manganésio (concentração final = 1,3 g/l ou 46 mMol) é adicionada a 0,5 ml de plasma EDTA. O precipitado que se forma é sedimentado por centrifugação, e a concentração de colesterol no produto flutuante é analisada enzimaticamente tal como para o colesterol total. A diferença entre o último valor e o valor do colesterol determinado directamente numa porção aliquota do soro completo é, de acordo com Warnick, G.R. et al., J.Lipid Res. 19; 65-76 (1978), equivalente ao colesterol VLDL e LDL.

O teste para uma reacção antibiótica é realizada, por exemplo, por um lado in vitro determinando a concentração eficaz média EC_{50} para a inibição da polimerase do ARN da Escherichia coli, e a concentração inibidora mínima (MIC) num teste de placa convencional, e por outro lado in vivo em ratinhos e ratos infectados determinando ED_{50} (dose eficaz que mantém 50% dos animais experimentais vivos). Os microorganismos usados para esta finalidade são, particularmente, Mycobacterium tuberculosis TB

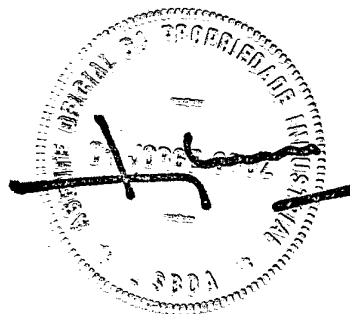


H₃₇Rv e *Staphylococcus aureus*. No caso de compostos com uma indicação para fazer descer a taxa de lípidos, uma actividade antibiótica é encarada como não vantajosa visto poder levar, especialmente com uma administração de longo termo, ao desenvolvimento de estirpes de microorganismos resistentes aos antibióticos.

Nos métodos de teste descritos anteriormente, os compostos de acordo com o invento apresentam uma significativa actividade hipolipidémica por administração repetida com uma variação de dosagem entre cerca de 0,1 e cerca de 50 mg/kg/dia; por outro lado, não apresentam praticamente qualquer actividade antibiótica nos testes anteriormente referidos.

Assim, por exemplo, é possível demonstrar, dependendo dos esquemas experimentais, que a dose mínima eficaz dos compostos de acordo com o invento é de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg em administração simples, e pode ser conseguida uma diminuição de 50-70% do colesterol total por meio de administração repetida de 30 mg/kg por dia. Além disso, os compostos não apresentam virtualmente qualquer actividade antibiótica; um EC₅₀ para inibição da polimerase de ARN não se consegue com 100 µg/ml, e a MIC para várias estirpes patogénicas de *Staphylococcus aureus* situa-se acima de 130 µg/ml. Esses valores são cerca de 1.000 vezes superiores às concentrações normalmente necessárias para um efeito correspondente. Também in vivo, usando ratinhos infectados com *Staphylococcus aureus*, o composto prova não ter qualquer actividade antibiótica com uma dose simples de 200 mg/kg.

Graças à sua acção que faz baixar LDL, os compostos de acordo com o invento podem ser usados, por exemplo, como agentes hipolipidémicos para o tratamento das hiperlipidémias,



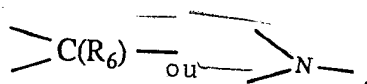
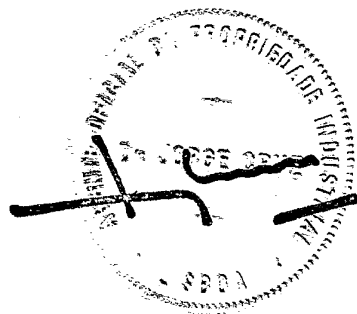
principalmente dos tipos IIa e IIb, e da arteriosclerose, por exemplo quando a hiperlipoproteínemia está presente como factor de risco.

Consequentemente, os compostos da fórmula I e os seus sais farmacêuticamente utilizáveis podem ser usados, por exemplo, como agentes farmacêuticos, por exemplo como agentes hipolipidémicos para o tratamento das hiperlipidémias, principalmente dos tipos IIa e IIb, e da arteriosclerose quando a hiperlipoproteínemia se encontra presente como factor de risco. O invento relaciona-se ainda com a utilização de compostos de acordo com o invento para a preparação de medicamentos, em particular de agentes hipolipidémicos e antiarteriosclerose, e para intervenção terapêutica e profilática. Encontra-se também aqui incluída a preparação industrial das substâncias activas.

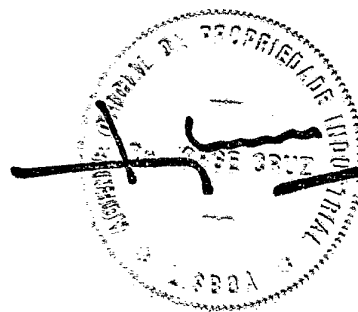
Em oposição aos compostos das técnicas anteriores correspondendo à fórmula I em que R_3 e R_3' em conjunto representam uma dupla ligação (e em que R_2 é diferente do alquilo que é substituído facultativamente por um radical aromático), os compostos do presente invento em que R_3 e R_3' não representam uma dupla ligação são surpreendentemente essencialmente incolores.

Além disso, compostos da fórmula I em que R_2 é diferente de hidrogénio são mais estáveis do que os compostos correspondendo à fórmula I em que R_2 representa hidrogénio. Os compostos do presente invento podem adicionalmente ser usados como material de partida.

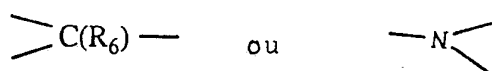
São preferidos compostos da fórmula I e os seus sais, em que $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ e R_5 têm os significados indicados; X representa



e R_6 indica hidrogénio ou C_1-C_7 alquilo; alk indica C_1-C_7 alquilenilo, C_3-C_7 alquenileno ou C_3-C_7 alquinileno; R_1 indica C_2-C_8 alcancóilo, halogénio- C_2-C_8 alcancóilo, fenil- ou naftil- C_2-C_8 alcancóilo, benzoilo, naftoilo, monoaza-, monooxa- ou monotiaaróilo monocíclico com 5 ou 6 membros, C_1-C_7 alcóxicarbonilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alcóxi-carbonilo, aminocarbonilo que é não substituído ou mono- ou di-substituído por C_1-C_7 alquilo, ou C_1-C_7 alcanossulfonilo, halógeno- C_1-C_7 alcanossulfonilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alcanossulfonilo, C_3-C_7 cicloalcanossulfonilo ou benzeno- ou naftilsulfonilo; R_2 indica C_1-C_7 alquilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alquilo; R_3 e R_3' representam uma dupla ligação, ou R_3 indica hidrogénio ou C_2-C_8 alcancóilo, halógeno- C_2-C_8 alcancóilo, fenil- ou naftil- C_2-C_8 alcancóilo, benzoilo, naftoilo, monoaza, monooxa- ou monotiaaróilo monocíclico com 5 ou 6 membros, C_1-C_7 alcóxicarbonilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alcóxi-carbonilo, aminocarbonilo que é não substituído ou é mono- ou di-substituído por C_1-C_7 alquilo, ou C_1-C_7 alcanossulfonilo, halógeno- C_1-C_7 alcanossulfonilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alcanossulfonilo, C_3-C_7 cicloalquilsulfonilo ou benzeno- ou naftilsulfonilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, C_3-C_7 cicloalquilo, fenilo, bifenililo ou naftilo; R_7 indica hidrogénio ou C_1-C_7 alquilo; onde os radicais aromáticos em cada caso são não substituídos ou substituídos uma ou mais vezes por substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halogénio, C_1-C_7 alquilo, C_1-C_7 alcóxi, hidroxilo, C_2-C_8 alcancóilo, trifluorometilo e nitro.

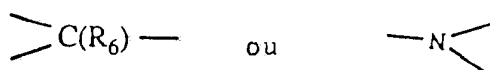
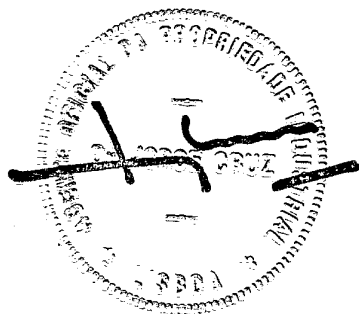


São especialmente preferidos compostos da fórmula I e os seus sais, em que $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ e R_5 têm os significados indicados; X representa



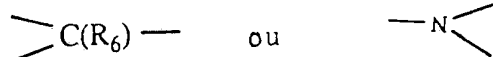
e R_6 é hidrogénio; alk indica C_1-C_7 alquilenos, C_3-C_7 alquenileno ou C_3-C_7 alquinileno; R_1 e R_3 , independentemente um do outro, indicam C_2-C_8 alcancóilo, fenil- ou naftil- C_2-C_8 alcancóilo, benzoilo, naftóilo, monoxa-, monooxa- ou monotiaaróilo monocíclico com 5 ou 6 membros, C_1-C_7 alcóxicarbonilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alcóxi-carbonilo, aminocarbonilo que é não substituído ou mono- ou di-substituído por C_1-C_7 alquilo, ou C_1-C_7 alcanossulfonilo, halógeno- C_1-C_7 alcanossulfonilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alcanossulfonilo, C_3-C_7 cicloalcanossulfonilo ou benzeno- ou naftilsulfonilo, e R_1 adicionalmente e R_3' e R_7 indicam hidrogénio; R_2 indica C_1-C_7 alquilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alquilo; R_4 indica hidrogénio, C_3-C_7 cicloalquilo, fenilo, bifenililo ou naftilo; onde os radicais aromáticos são em cada caso não substituídos ou substituídos uma ou mais vezes por substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halogénio, C_1-C_7 alquilo, C_1-C_7 alcóxi, hidroxilo, C_2-C_8 alcancóilo, trifluorometilo e nitro.

São especialmente preferidos compostos da fórmula I e os seus sais, em que $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ e R_5 têm os significados indicados; X representa



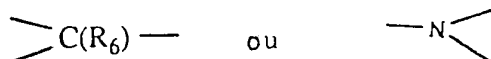
e R_6 é hidrogénio; alk indica C_1-C_7 alquilenos, C_3-C_7 alquenilenos ou C_3-C_7 alquinilenos, em particular C_1-C_4 alquilenos, C_3-C_4 alquenilenos ou C_3-C_4 alquinilenos, onde as ligações múltiplas se encontram localizadas numa posição superior a α em relação ao azoto da piperazina; R_1 indica C_2-C_8 alcancóilos, em particular C_2-C_6 alcancóilos, fenil- C_2-C_6 alcancóilos, benzoilos, C_1-C_7 alcóxi-carbonilos tal como C_1-C_4 alcóxicarbonilos, fenil- C_1-C_4 alcóxicarbonilos, C_1-C_4 alcanossulfonilos ou benzenossulfonilos; R_2 indica C_1-C_7 alquilo ou fenil- C_1-C_7 alquilo; R_3 e R_3' em conjunto representam uma ligação ou R_3 indica hidrogénio, C_2-C_8 alcancóilo, em particular C_2-C_6 alcancóilo, fenil- C_2-C_6 alcancóilo, benzoilo, C_1-C_7 alcóxi-carbonilo tal como C_1-C_4 alcóxicarbonilo, fenil- C_1-C_4 alcóxicarbonilo, C_1-C_4 alcanossulfonilo ou benzenossulfonilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, C_3-C_7 cicloalquilo, fenilo, bifenililo ou naftilo; R_7 indica hidrogénio ou C_1-C_7 alquilo; onde os radicais aromáticos em cada caso são não substituídos ou substituídos até três vezes por substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halogénio, C_1-C_7 alquilo, C_1-C_7 alcóxi, hidroxilo, C_2-C_8 alcancóiloxi, trifluorometilo e nitro.

São mais especialmente preferidos compostos da fórmula I e os seus sais, em que $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ e R_5 têm os significados indicados; X representa

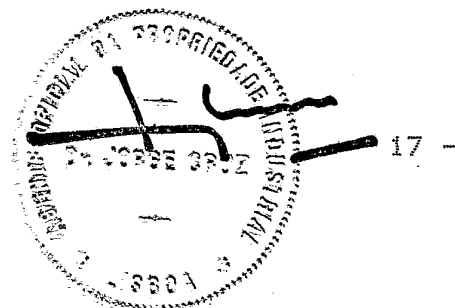


e R_6 é hidrogénio; alk indica C_1-C_7 alquilenos; R_1 indica C_2-C_8 alcancóilo, em particular C_2-C_6 alcancóilo; R_2 indica C_1-C_4 alquilo ou fenil- C_1-C_4 alquilo, R_3 e R_3' em conjunto representam uma ligação, ou R_3 indica hidrogénio, C_2-C_8 alcancóilo, em particular C_2-C_6 alcancóilo, benzóilo, C_1-C_4 alcanossulfonilo ou benzenossulfonilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, C_3-C_7 cicloalquilo, fenilo, bifenililo ou naftilo, R_5 é acetilo; R_7 é hidrogénio ou C_1-C_4 alquilo; onde os radicais aromáticos em cada caso são não substituídos ou substituídos até três vezes por substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halogénio, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxi, hidroxilo, C_2-C_8 alcancóilo, trifluorometilo e nitro.

São também mais especialmente preferidos compostos da fórmula I e os seus sais, em que $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ e R_5 têm os significados indicados; X representa

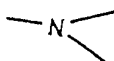


e R_6 é hidrogénio; alk indica C_1-C_5 alquilenos tal como metileno, 2-metil-1,3-propileno ou 3-metil-1,4-butileno; R_1 indica C_3-C_6 alcancóilo ramificado, em particular pivalóilo; R_2 indica C_1-C_4 alquilo tal como metilo ou etilo, fenil- C_1-C_4 alquilo tal como benzilo ou 2-fenil-etilo; R_3 indica hidrogénio, C_2-C_6 alcancóilo



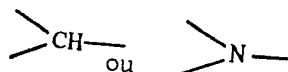
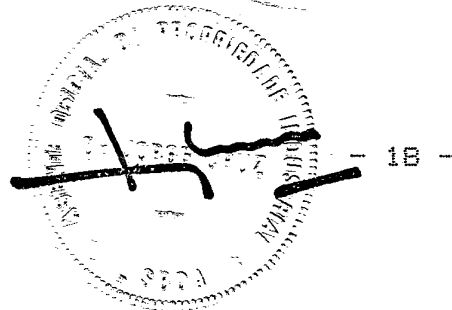
tal como acetilo, propionilo ou pivaloilo, benzoilo ou C_1-C_4 alcanossulfonilo tal como metanossulfonilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, C_3-C_7 cicloalquilo tal como ciclopentilo ou -hexilo, fenilo que é substituído facultativamente com até três substituintes C_1-C_4 alquilo, em particular 2,4,6-trimetilfenilo; R_5 é acetilo; R_7 indica hidrogénio ou C_1-C_4 alquilo, tal como metilo.

São principalmente preferidos compostos da fórmula I e os seus sais, em que os elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ e R_5 têm os significados indicados; X representa



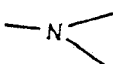
R_1 indica C_3-C_6 alcanoilo ramificado, em particular pivaloilo; R_2 indica C_1-C_4 alquilo tal como metilo ou etilo; R_3 indica hidrogénio ou C_2-C_5 alcanoilo tal como acetilo, e ainda propionilo ou pivaloilo; R_3' é hidrogénio; R_5 é acetilo; $alk-R_4$ indica C_3-C_5 alquilo em particular isobutilo ou neopentilo, ou C_3-C_6 cicloalquil-metilo em particular ciclopentilmetilo ou ciclohexilmetilo, ou 2,4,6-tri- C_1-C_4 -alquil-benzilo em particular 2,4,6-trimetilbenzilo; R_7 é hidrogénio.

O invento relaciona-se principalmente com compostos da fórmula I e com os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que os elementos estruturais A_1-A_2- , $-A_3-A_4-$ e $-A_5-A_6-$ indicam cada um deles etileno ou vinileno ou os elementos $-A_1-A_2-$ e $-A_3-A_4-$ indicam cada um deles etileno e $-A_5-A_6-$ indicam vinileno; X representa



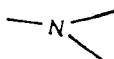
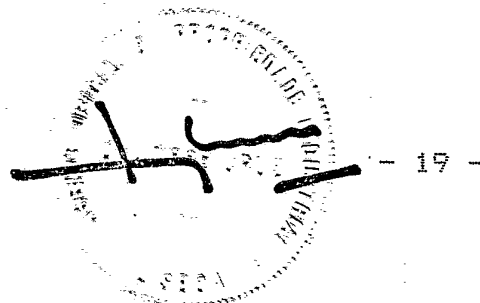
alk indica metileno ou 2,2-dimetil-1,3-propileno; R_1 indica pivaloilo; R_2 indica metilo, etilo ou benzilo; R_3 e R_3' representam uma ligação comum, ou R_3 indica hidrogénio ou acetilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, ciclohexilo ou 2,4,6-trimetil-fenilo; R_5 indica hidrogénio ou acetilo; R_7 indica hidrogénio.

O invento relaciona-se principalmente com compostos da fórmula I e seus sais, em que os elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ indicam cada um deles etileno ou vinileno ou os elementos $-A_1-A_2-$ e $-A_3-A_4-$ indicam cada um deles etileno e $-A_5-A_6-$ indica vinileno; X representa



R_1 indica C_3-C_5 alcanoilo ramificado, principalmente pivaloilo; R_2 indica C_1-C_4 alquilo em particular metilo, e ainda etilo; R_3 e R_3' indicam cada um deles hidrogénio; R_5 indica acetilo; R_7 é hidrogénio; e alk- R_4 indica 2,4,6-trimetilbenzilo.

O invento relaciona-se principalmente com compostos da fórmula I e com os seus sais, em que os elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ e $-A_5-A_6-$ indicam cada um deles vinileno; X representa

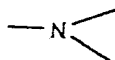


W_1 indica C_3-C_5 alcanoilo, principalmente pivaloilo; R_2 indica C_1-C_4 alquilo principalmente metilo, e ainda etilo; R_3 e R_3' indicam cada um deles hidrogénio; R_5 indica acetilo; R_7 é hidrogénio; e $alk-R_4$ indica 2,4,6-trimetilbenzilo.

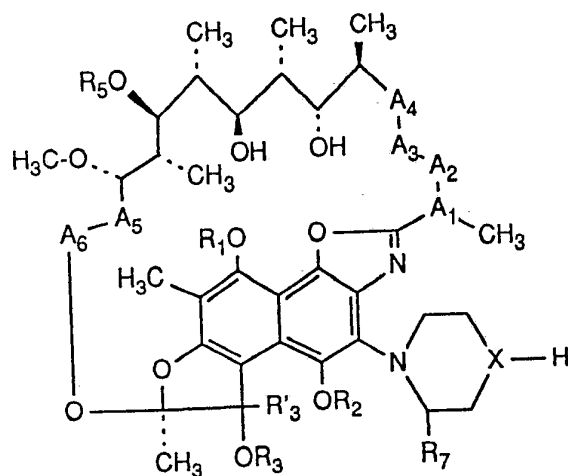
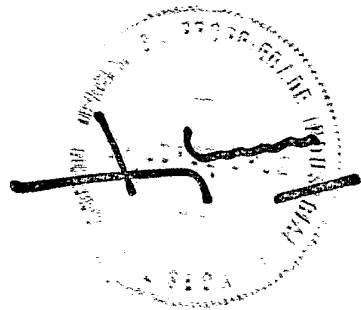
Os mais preferidos são os novos compostos, especialmente os da fórmula I, mencionados em exemplos, e a sua preparação.

O invento relaciona-se também com processos para a preparação dos compostos de acordo com o invento. A preparação de compostos da fórmula I e dos seus sais é realizada de um modo conhecido per se e é caracterizada pelo facto de, por exemplo,

a) para a preparação de compostos da fórmula I e dos seus sais, em que X representa

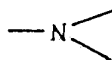


um derivado SV da rifamicina da fórmula

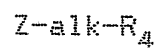


(IIa)

ou um seu sal, em que X representa



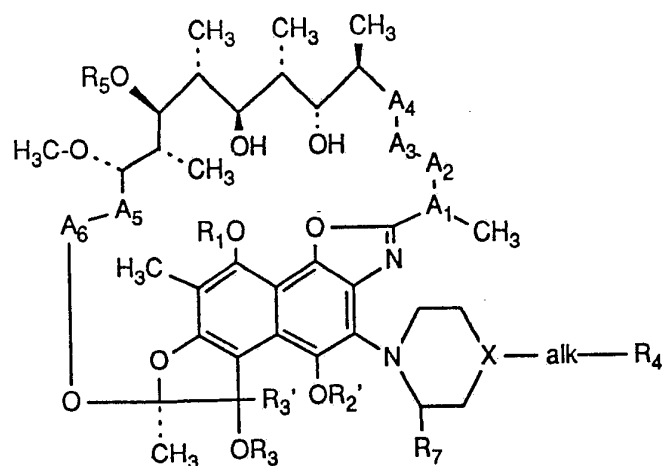
e os outros símbolos têm os significados mencionados anteriormente, é feito reagir com um composto da fórmula



(IIb)

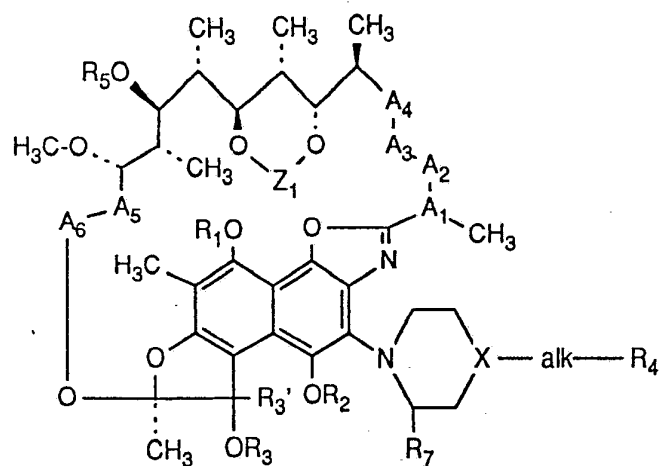
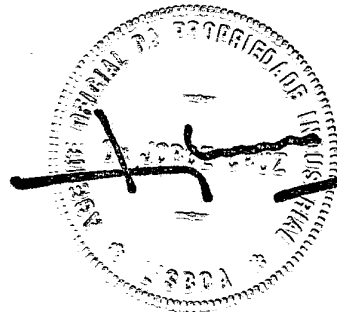
em que Z indica hidroxilo esterificado reactivo e os outros símbolos têm os significados mencionados anteriormente, ou

b) um derivado SV da rifamicina da fórmula



em que R_2 é hidrogénio ou, se R_3 for hidrogénio, R_2 pode também representar acilo, e os outros símbolos têm os significados mencionados anteriormente, é alquilado e/ou um derivado SV da rifamicina da fórmula III em que pelo menos um dos radicais R_1 e R_3 indica hidrogénio, R_2 tem o significado de R_2 mencionado anteriormente, e os outros símbolos têm os significados mencionados anteriormente, é acilado, ou

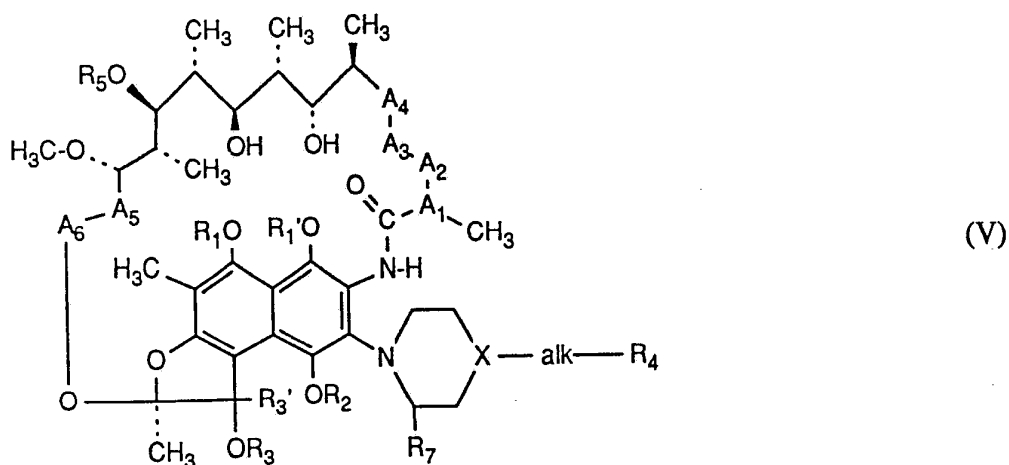
c) um derivado SV da rifamicina da fórmula



(IV)

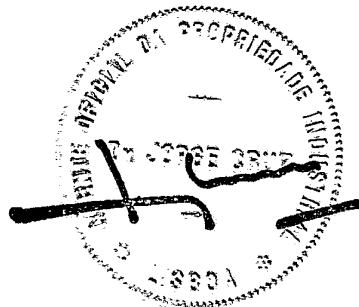
em que Z_1 indica alquilideno ou cicloalquilideno e os outros símbolos têm os significados mencionados anteriormente, é hidrolisado, ou

d) para a produção de compostos da fórmula I em que R_1 representa pivaloilo, um derivado SV da rifamicina da fórmula V,



em que R_1 representa pivaloilo e R_1' representa pivaloilo ou hidrogênio e os restantes símbolos têm os significados indicados anteriormente, é aquecido até ocorrer a ciclização, e, se desejado, um composto da fórmula I que se pode obter de acordo com o processo ou por outros meios, ou um seu sal, é convertido num outro composto de acordo com o invento, ou num seu sal; um composto livre da fórmula I que se pode obter de acordo com o processo é convertido num sal; ou um sal que se pode obter de acordo com o processo é convertido num composto livre da fórmula I ou num outro sal; e, se desejado, uma mistura de isômeros que se pode obter de acordo com o processo é fraccionada.

Sais de materiais de partida das fórmulas IIa, III e IV que têm um grupo hidroxilo fenólico ácido são sais apropriados com bases do tipo detalhado aqui anteriormente, enquanto que os compostos de partida da fórmula IIa, III ou IV que têm um ou dois centros básicos podem formar sais de adição de ácido correspondentes em analogia com os sais de adição de ácido da fórmula I.

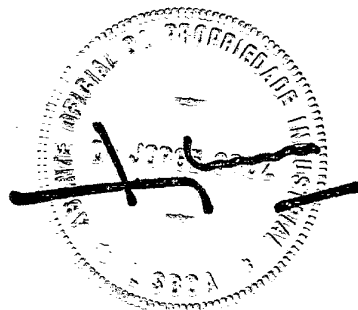


Hidroxilo esterificado reactivo, por exemplo Z, é, em particular, hidroxilo que é esterificado com um ácido inorgânico forte ou com um ácido sulfônico orgânico, por exemplo halogénio tal como cloro, bromo ou iodo, sulfoniloxi tal como hidroxisulfoniloxi, halogenossulfoniloxi, por exemplo fluorossulfoniloxi, substituído facultativamente, por exemplo por halogénio, C_1-C_7 alcanossulfoniloxi, por exemplo metano- ou trifluorometanossulfoniloxi, C_5-C_7 cicloalcanossulfoniloxi, por exemplo ciclohexanossulfoniloxi, ou substituído facultativamente, por exemplo por C_1-C_7 alquilo ou halogénio, benzenossulfoniloxi, por exemplo p-bromobenzeno- ou p-toluenessulfoniloxi.

Alquilideno indica, por exemplo, C_1-C_7 alquilideno, em particular C_1-C_5 alquilideno tal como metileno, etilideno, isopropilideno, 1-metil-propilideno ou -butilideno, enquanto que cicloalquilideno indica, por exemplo, C_3-C_7 cicloalquilideno, em particular ciclopentilideno ou -hexilideno.

Se não for aqui expressamente declarado de um modo diferente, as reacções descritas aqui anteriormente e aqui a seguir nas variantes são realizadas de um modo conhecido per se, por exemplo, na ausência ou de um modo habitual na presença de um solvente ou diluente apropriado ou de uma sua mistura, e são realizadas, como requerido, com arrefecimento, à temperatura ambiente ou com aquecimento, por exemplo a uma temperatura variando entre cerca de -80°C e até o ponto de ebulição do meio de reacção, de preferência de cerca de -10° até cerca de $+180^{\circ}\text{C}$ e, se necessário, num recipiente fechado, sob pressão, numa atmosfera de gás inerte e/ou em condições anidras.

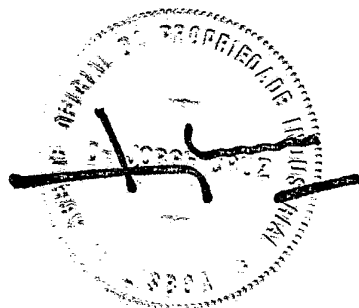
Variante a): Z de preferência indica halogénio, tal como cloro, bromo ou iodo, e ainda sulfoniloxi tal como metano- ou p-toluenessulfoniloxi.



A reacção é realizada de um modo conhecido per se, vantajosamente na presença de uma base.

Bases apropriadas e preferidas são aminas terciárias não-nucleofílicas, por exemplo tri-alquilo inferior aminas, heterociclos básicos e aminas carbocíclicas tais como etil-diisopropilamina, trietilamina, piridina, 1,5-diaza-biciclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) e 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU).

Variante b): A acilação é realizada de um modo conhecido per se usando um agente de acilação apropriado. Um exemplo de agente de acilação apropriado é um composto da fórmula $Ac-Z_2$ (IIIa), onde Ac indica um radical acilo correspondendo a variáveis R_1 , R_2 e R_3 , e Z_2 indica hidroxilo ou, em particular, hidroxilo activado reactivo. Hidroxilo apropriado pode ser activado, por exemplo, por ácidos fortes tais como ácido halídrico ou carboxílico, por exemplo por ácido clorídrico, bromídrico, um substituído facultativamente, por exemplo por halogénio, ácido alcanocarboxílico ou por um ácido da fórmula $Ac-OH$, ou activando ou acoplando apropriadamente reagentes do tipo detalhado aqui a seguir, em particular in situ. $Ac-Z_2$ pode ainda representar um éster activado, onde Z_2 indica, em particular, cianometoxi, (4)nitrofenoxi ou polihalogeno-, tal como pentacloro-, -fenoxi. Reagentes de activação e de acoplamento que podem ser utilizados são, em particular, carbodiimidas, por exemplo N,N' -di- C_1-C_4 alquil- ou N,N' -di- C_5-C_7 cicloalquil-carbodiimida, tal como diisopropilcarbodiimida ou N,N' -d ciclohexilcarbodiimida, vantajosamente com a adição de um catalisador da activação tal como N -hidroxisuccinimida ou substituída facultativamente, por exemplo por halogénio, C_1-C_7 alquilo ou C_1-C_7 alcoxi, N -hidroxi-benzotriazole ou N -hidroxi-5-norbornene-2,3-dicarboxamida, e ainda halogenoformato de C_1-C_4 alquilo, por exemplo cloroformato de isobutilo, compostos carbonilo apropriados, por exemplo N,N -carbonildiimidazole,

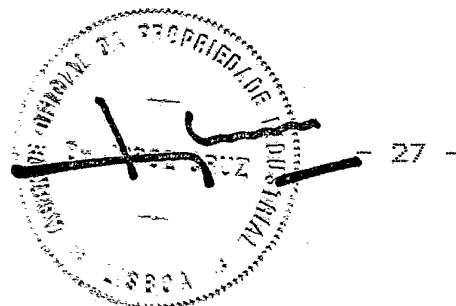


compostos 1,2-oxazolio apropriados, por exemplo 3'-sulfonato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio ou perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio, compostos acilamino apropriados, por exemplo 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, ou cianamidas ou azidas de fosforilo apropriadas, por exemplo cianamida de dietilfosforilo ou azida de difenilfosforilo, e ainda dissulfureto de trifenilfosfina ou haletos de 1-C₁-C₄ alquil-2-halogeno-piridinio, por exemplo iodeto de 1-metil-2-cloropiridinio.

Z₂ indica de preferência halogénio tal como cloro ou bromo, e Ac-O-.

A acilação de acordo com o invento é realizada de preferência em condições suaves, por exemplo à temperatura ambiente ou a temperaturas ligeiramente elevadas. Dependendo da natureza do material de partida da fórmula III, a quantidade de agente de acilação deve ser seleccionada de modo a se introduzir um ou, secundariamente, dois grupos acilo. O agente de acilação pode actuar vantajosamente como solvente. O curso da reacção é seguido apropriadamente pelos métodos analíticos habituais, em particular usando cromatografia de placa delgada.

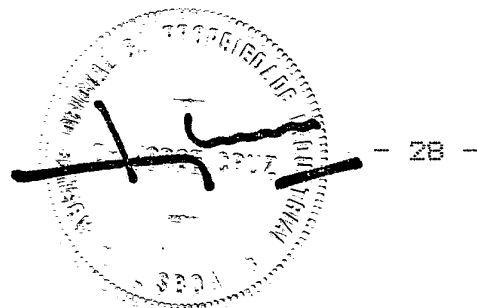
Se a acilação for realizada com um composto da fórmula Ac-Z₂ em que Z₂ indica halogénio, ela será realizada vantajosamente na presença de um agente de ligação a ácido tal como uma base que não possa ser acilada. Bases apropriadas são, por exemplo, hidróxidos, hidretos, amidas, alcanolatos, carbonatos, trifenilmetiletos, di(alquilo inferior)amidas, aminoalquilamidas ou silamidas de alquilo inferior de metal alcalino, ou naftalene-aminas, alquilo inferior aminas, heterociclos básicos, hidróxidos de amónio, e também aminas carbocíclicas. Exemplos que podem ser mencionados são hidróxido de sódio, hidreto de sódio, amida de sódio, (m)etóxido de sódio, terc-butóxido de potássio, carbonato



de cério, carbonato de potássio, trifenilmetileto de lítio, 3-(aminopropil)amida de potássio, bis(trimetilsilil)amida de potássio, dimetilaminoftaleno, di- ou trietilamina, ou diisopropilamina de etilo, N-metilpiperidina, piridina, hidróxido de benziltrimetilamónio, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). Na reacção com um anidrido, em particular num anidrido simétrico, é usado um excesso de Ac-O-Ac, em particular.

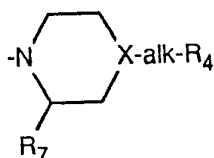
O grupo 4-hidroxil fenólico pode ser eterificado de um modo conhecido per se. A eterificação pode ser realizada, por exemplo, com um éster reactivo do álcool que é substituído facultativamente por um radical aromático. Exemplos de ésteres reactivos apropriados dos álcoois relevantes são os obtidos com ácidos inorgânicos ou orgânicos fortes, tais como haletos, sulfatos, sulfonatos apropriados, por exemplo alcão inferior sulfonatos ou benzenossulfonatos substituídos facultativamente, em particular cloretos, brometos, iodetos, metano-, benzeno- ou p-toluenessulfonatos. A eterificação pode ser realizada, por exemplo, na presença de uma base tal como um hidreto, hidróxido, carbonato de metal alcalino ou de uma amina básica. É vantajoso começar a partir de um sal de metal alcalino apropriado da fórmula III.

A preparação de compostos da fórmula I em que R_2 indica alquilo que é substituído facultativamente por um radical aromático, e R^3 indica acilo, principalmente alcãoilo, pode iniciar-se a partir de compostos correspondentes da fórmula III em que R_2 é acilo e R_3 indica hidrogénio, sendo estes últimos alquilados do modo indicado, de preferência em condições básicas. Deve-se isto ao facto do grupo 4-O-acilo migrar para o grupo 11-hidroxilo.



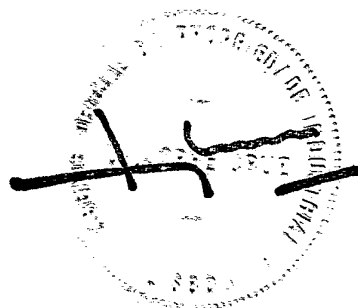
Se ambos R_2 e R_3 indicarem hidrogênio, em condições de reação usuais, o grupo 4-OH é primeiro, de preferência, esterificado ou eterificado, respectivamente.

A preparação do material de partida da fórmula III começa, por exemplo, a partir de S ou de SV e introduz a cadeia lateral



na posição 3 de um modo conhecido per se, por exemplo tal como é descrito em WD 87/02361. O derivado SV apropriado é subsequentemente convertido usando um agente de acilação, tal como cloreto de pivaloilo, no correspondente composto 1,8-di-O-acilo e em seguida, por aquecimento prolongado, por exemplo a 100°C, no correspondente derivado 8-O-acil-1-desoxi-15-desoxi-1,15-oxi da fórmula III. Os compostos hidro correspondentes podem ser preparados por hidrogenação de um modo conhecido per se, por exemplo tal como é descrito aqui a seguir.

Variante c): Z_1 representa principalmente C_1 - C_5 alquilideno tal como isopropilideno. O cetel da fórmula IV é hidrolisado de um modo conhecido per se, vantajosamente usando um ácido tal como um ácido inorgânico ou orgânico, tal como ácido mineral, por exemplo ácido halídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosforoso, ácido

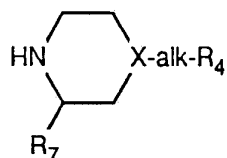


sulfônico, por exemplo metano- ou p-toluenessulfônico, ou um ácido carboxílico, por exemplo ácido acético.

A preparação de compostos da fórmula IVB é realizada de um modo conhecido per se. Assim, por exemplo, começa-se a partir de um composto da fórmula I em que R_2 é hidrogénio e R_3 e R_3' em conjunto representam uma ligação ou cada um deles indica hidrogénio, e este último é feito reagir na presença de um dos ácidos indicados com um aldeído ou cetona, ou um seu cetal, tal como di- C_1-C_4 alquilo ou C_2-C_4 alquilene cetal, por exemplo acetona dimetil cetal, correspondendo a Z_1 . Por seu lado, compostos da fórmula I em que $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ e $-A_5-A_6-$ indicam cada um deles vinileno, e R_3 e R_3' em conjunto representam uma ligação, são descritos por exemplo, na publicação da patente Europeia No. 314.624. Derivados hidro correspondentes ($-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ e $-A_5-A_6-$ indicam etileno, por exemplo) podem ser obtidos, por exemplo, usando os processos de hidrogenação detalhados aqui a seguir.

Variante d): O tratamento de compostos da fórmula V é realizado com aquecimento, por exemplo com uma variação de temperatura de cerca de 50 a 180°C, de preferência de cerca de 100 a 170°C. O aquecimento pode também ser conseguido por irradiação com micro-ondas.

O material de partida da fórmula V é preparado, por exemplo, por reacção da rifamicina S ou 3-halo-rifamicina S, de preferência 3-bromo-rifamicina S, com uma amina da fórmula VI,



(VI)

em que os símbolos têm os significados referidos anteriormente.

A reacção é realizada com um excesso da amina da fórmula VI, por exemplo a uma temperatura variando entre cerca de 0 e 100°C, sendo em seguida obtida uma mistura de quinona e de hidroquinona. Esta mistura ($R_1=H$) é convertida na hidroquinona correspondente (derivado da rifamicina SV) por redução, por exemplo por hidrogenação catalítica. Em seguida compostos da fórmula V, em que R_1 e/ou R_1' são pivaloilo, são obtidos por tratamento com agentes de acilação apropriados, por exemplo com um anidrido ácido tal como cloreto de pivaloilo, na presença de uma base, por exemplo piridina. Finalmente, o grupo 4-hidroxi é eterificado de um modo conhecido per se, por exemplo tal como foi descrito aqui anteriormente para a variante b).

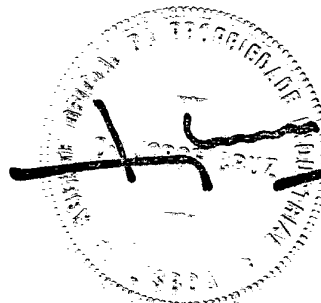
Um composto da fórmula I que se pode obter de acordo com o invento ou de qualquer outro modo, ou um seu sal, pode ser convertido de um modo conhecido per se num outro composto da fórmula I.

Compostos da fórmula I em que os elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ e $-A_5-A_6-$ indicam cada um deles vinileno ou $-A_1-A_2-$ e $-A_3-A_4-$ indicam cada um deles etileno e $-A_5-A_6-$ indica

vinileno podem ser convertidos por redução, por exemplo hidrogenação catalítica, no correspondente tetrahydro-(-A₁-A₂- e -A₃-A₄- são cada um deles etileno e -A₅-A₆- é vinileno) ou nos correspondentes derivados hexahidro (-A₁-A₂-, -A₃-A₄- e -A₅-A₆- cada um deles indicam etileno). Assim a hidrogenação das ligações múltiplas tem lugar na presença de catalisadores de hidrogenação, apropriados para este fim, que são, por exemplo, metais nobres ou seus derivados, por exemplo óxidos, tais como óxido de níquel de Raney, de paládio, de platina, que podem ser facultativamente absorvidos em materiais de suporte, por exemplo em carvão ou carbonato de cálcio. A hidrogenação pode ser realizada, em particular, sob pressões de 1 a cerca de 100 at.

R₅ acetilo pode selectivamente ser substituído por hidrogénio na presença de outros grupos acilo, por exemplo, se R₁ indicar pivaloilo, por tratamento com hidrazina (hidrato) ou com um seu derivado apropriado.

Compostos da fórmula I em que, por exemplo um dos radicais R₁ e R₃ indica acilo, e o outro radical é hidrogénio, podem ser acilados de um modo conhecido per se, por exemplo em analogia com métodos descritos na variante b), por exemplo por reacção com o ácido carboxílico apropriado ou com um seu derivado reactivo. Exemplos de derivados reactivos deste tipo são anidridos, incluindo anidridos mixtos, tais como haleto ácido, por exemplo cloreto, ou anidridos com um éster fórmico, ésteres carboxílicos activados tais como cianometil, (4)nitrofenilo, polihalogenofenilo, por exemplo pentaclorofenilo, ésteres. A reacção com o ácido carboxílico ou com um seu sal tem lugar em condições de eliminação de água, por exemplo com remoção azeotrópica da água da reacção, ou por tratamento com um agente de condensação apropriado, por exemplo N,N'-diciclohexil-carbodiimida. A reacção com um derivado ácido reactivo é realizada



vantajosamente na presença de uma base. Correspondentemente, o radical acetilo R_5 pode ser introduzido em compostos da fórmula I em que R_5 é hidrogénio por tratamento com um agente de acilação apropriado.

É possível por tratamento com bases fortes, tais como hidróxidos de metal alcalino, substituir o radical R_5 acetilo e o radical R_1 e/ou R_3 acilo por hidrogénio. O radical R_1 acilo pode ser também eliminado selectivamente na presença do radical R_5 acetilo, por exemplo por tratamento com um fluoreto tal como fluoreto de metal alcalino, por exemplo sódio ou cézio, ou com um fluoreto de amónio, por exemplo fluoreto de tetrabutílamónio.

Sais de compostos da fórmula (I) podem ser preparados de um modo conhecido per se. Assim, por exemplo, sais de adição de ácido de compostos da fórmula (I) são obtidos por tratamento com um ácido ou com um reagente permutador de iões apropriado. Os sais podem ser convertidos de um modo habitual nos compostos livres, sais de adição de ácido, por exemplo, por tratamento com um agente básico apropriado.

Dependendo do processo e das condições da reacção, os compostos de acordo com o invento com propriedades de formação de sal, em particular básico, podem ser obtidos sob uma forma livre ou, de preferência, sob a forma de sais.

Como consequência da íntima relação existente entre os novos compostos sob a forma livre e sob a forma do seu sal, aqui anteriormente e aqui a seguir os compostos livres ou os seus sais significam, quando apropriados para o sentido e finalidade desejados, também os sais correspondentes ou o composto livre.

Os novos compostos, incluindo os seus sais de compostos formadores de sais, podem ser também obtidos sob a forma dos seus hidratos, ou incluem outros solventes usados para cristalização.

Os novos compostos podem, dependendo da escolha dos materiais de partida e dos processos, apresentar-se sob a forma de um dos possíveis isómeros ou como suas misturas, por exemplo dependendo do número de átomos de carbono assimétricos, como isómeros ópticos puros, tais como antípodas, ou como misturas de isómeros, tais como racematos, misturas diastereoisoméricas ou misturas de racematos.

As misturas de racematos que são obtidas podem ser separadas fraccionadamente tendo como base diferenças físicoquímicas dos componentes de um modo conhecido nos isómeros puros ou racematos, por cristalização fraccionada. Os racematos que são obtidos podem, além disso, ser separados por métodos conhecidos nos antípodas ópticos, por exemplo por recristalização a partir de um solvente ópticamente activo, cromatografia em adsorventes quirais, usando microorganismos apropriados, por clivagem com enzimas específicos, imobilizados, por meio da formação de compostos de inclusão, por exemplo usando éteres coroa quirais, caso esse em que apenas um enantiómero é transformado em complexo, ou por conversão em sais diastereoisoméricos, por exemplo por reacção de um composto racemato final básico com um ácido ópticamente activo tal como ácido carboxílico, por exemplo ácido tartárico ou málico, ou ácido sulfónico, por exemplo ácido canforsulfónico, e separação da mistura diastereomérica obtida deste modo, por exemplo tendo como base as suas diferentes solubilidades, em diastereómeros, a partir dos quais se pode libertar o enantiómero desejado pela acção de agentes apropriados. O enantiómero mais activo é vantajosamente isolado.

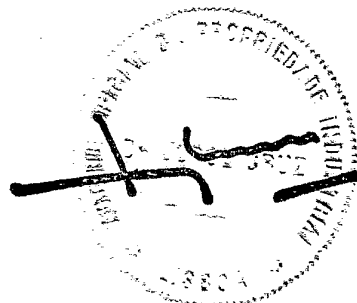


O processamento do produto da reacção a partir da mistura da reacção que se pode obter de acordo com o processo é realizado de um modo conhecido per se, por exemplo por diluição com água, e/ou quando apropriado por neutralização ou ligeira acidificação (até cerca de $\text{pH}=3$) com um ácido aquoso, tal como ácido inorgânico ou orgânico, por exemplo um ácido mineral ou, vantajosamente, ácido cítrico, e adição de um solvente que é não miscível com água, tal como hidrocarboneto clorinado, por exemplo clorofórmio ou cloreto de metileno, caso esse em que o produto da reacção se transfere para a fase orgânica, a partir da qual pode ser obtido sob uma forma pura de um modo habitual, por exemplo por secagem, evaporação do solvente e cristalização e/ou cromatografia do resíduo ou outros métodos de purificação habituais. Se a reacção anterior proporcionar, por exemplo, uma mistura de compostos acilados, esta última pode ser fraccionada de um modo conhecido per se, por exemplo cristalização fraccionada, cromatografia, etc., para se obter os compostos acilo individuais desejados.

O invento relaciona-se também com os novos compostos que se podem obter pelas variantes do processo anteriormente mencionadas.

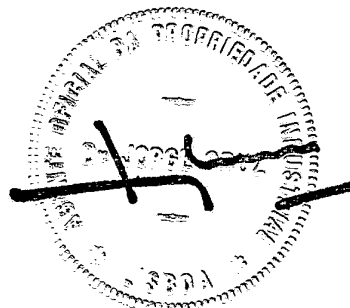
O invento também se relaciona com as apresentações do processo que começam a partir de um composto que se pode obter em qualquer estadio do processo como intermediário, e os passos que faltam são realizados ou é usado um material de partida sob a forma de um derivado ou sal e/ou os seus racematos ou antipodas, ou, em particular, é formado nas condições da reacção.

No processo do presente invento, os materiais de partida que são usados de preferência são os que levam aos compostos descritos como sendo particularmente importantes na



introdução. O invento também se relaciona com novos materiais de partida que se desenvolveram especificamente para a preparação dos compostos de acordo com o invento, em particular com novos compostos das fórmulas III ou V, com a sua utilização como agentes hipolipidémicos e antibióticos, respectivamente, e com processos para a sua preparação, onde as variáveis $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$, R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X e alk têm os significados indicados para os grupos de compostos preferidos da fórmula I em cada caso.

O presente invento também abrange a utilização de compostos da fórmula I e dos seus sais farmacêuticamente utilizáveis, isto é farmacêuticamente aceitáveis isoladamente ou em conjunto com agentes auxiliares, assim como em combinação com outros compostos activos, tais como agentes para tratamento terapêutico, nomeadamente para intervenção tanto curativa como preventiva, de doenças ou de estados patológicos indicados ou causados, por exemplo, por um elevado teor de colesterol e/ou triglicéridos no sangue, em particular no soro sanguíneo. Os compostos activos de acordo com o invento são administrados em quantidades terapêuticamente eficazes, de preferência sob a forma de composições farmacêuticas juntamente com veículos e/ou agentes auxiliares farmacêuticos convencionais, a animais de sangue quente, principalmente seres humanos, requerendo tratamento. Isto implica, por exemplo, a administração a animais de sangue quente, dependendo das espécies, do peso corporal, da idade e situação individual, de doses diárias correspondendo a cerca de 1 a cerca de 100, em particular cerca de 3 a cerca de 50, mg por kg do peso corporal, que podem ser ultrapassadas em casos graves. Consequentemente, o invento também abrange o método correspondente para tratamento médico.

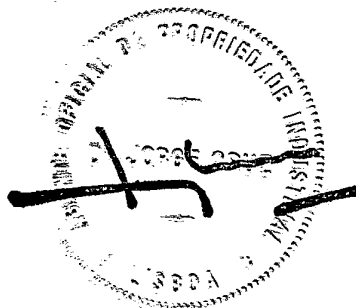


O invento relaciona-se também com produtos farmacêuticos, por exemplo composições farmacêuticas, que contêm os compostos de acordo com o invento, ou com seus sais farmacêuticamente utilizáveis, como compostos activos, e com processos para a sua preparação.

Os produtos farmacêuticos de acordo com o invento que contêm o composto de acordo com o invento ou seus sais farmacêuticamente utilizáveis são apresentados para administração entérica, tal como oral e rectal, e parentérica a animal(ais) de sangue quente, estando o composto farmacológico activo contido isoladamente ou conjuntamente com um veículo farmacêuticamente utilizável. A dose diária do composto activo depende da idade e da situação individual assim como do modo de administração.

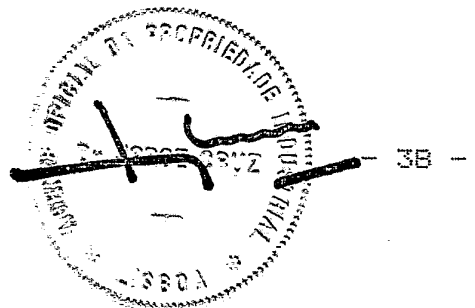
Os novos produtos farmacêuticos contêm, por exemplo, de cerca de 10% a cerca de 80% de preferência de cerca de 20% a cerca de 60%, do composto activo. Exemplos de produtos farmacêuticos de acordo com o invento para administração entérica ou parentérica são as formas de unidade de dosagem tais como comprimidos revestidos, cápsulas ou supositórios, assim como ampolas. Estes são preparados de um modo conhecido per se, por exemplo usando processos convencionais de mistura, granulação, revestimento, dissolução ou secagem por congelação. Assim, produtos farmacêuticos para utilização oral podem ser obtidos combinando o composto activo com excipientes sólidos, quando apropriado granulando a mistura obtida, e processando a mistura ou grânulos, se desejado ou necessário, após adição de agentes auxiliares apropriados aos comprimidos ou ao núcleo de comprimidos revestidos.

Excipientes particularmente apropriados são agentes de enchimento tais como açúcares, por exemplo lactose, sucrose,



manitol ou sorbitol, produtos celulósicos e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo fosfato tricálcico ou fosfato de cálcio e hidrogénio, assim como agentes de ligação tais como mucilagem de amido usando, por exemplo, amido de milho, trigo, arroz ou batata, gelatina, tragacanto, metilcelulose e/ou polivinilpirrolidona, se desejado, agentes de desintegração tais como os amidos anteriormente mencionados, assim como amido carboximetílico, polivinilpirrolidona de ligação cruzada, agar, ácido alginico, ou um seu sal, tal como alginato de sódio, sendo os agentes auxiliares principalmente agentes que permitem o fluxo e que regulam o fluxo e lubrificantes, por exemplo sílica, talco, ácido esteárico ou seus sais, tais como estearato de magnésio ou cálcio, e/ou polietileno glicol. Nos núcleos dos comprimidos revestidos existem revestimentos apropriados, facultativamente entéricos, usando, inter alia, soluções concentradas de açúcar que contém facultativamente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca em solventes orgânicos apropriados ou misturas de solventes ou, para a preparação de revestimentos entéricos, soluções de produtos celulósicos apropriados tais como ftalato de acetil celulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou revestimentos dos comprimidos revestidos, por exemplo, para identificar ou indicar várias doses do composto activo.

Outros produtos farmacêuticos que podem ser usados oralmente são cápsulas de duas peças feitas de gelatina, assim como cápsulas fechadas, moles feitas de gelatina e de um agente plastificador tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de duas peças podem conter o composto activo sob a forma de grânulos, por exemplo misturados com agentes de enchimento tais como lactose, agentes de ligação tais como amidos e/ou agentes de deslizamento tais como talco ou estearato de magnésio, e, quando apropriado,

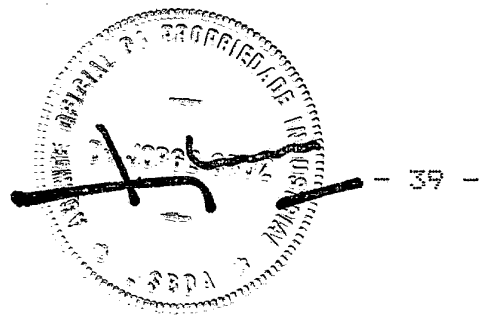


estabilizadores. O composto activo nas cápsulas moles é de preferência dissolvido ou suspenso em líquidos apropriados tais como óleos gordos, parafina líquida ou polietilene glicóis líquidos, sendo também possível adicionar estabilizadores.

Exemplos de produtos farmacêuticos apropriados para utilização rectal são supositórios que consistem numa combinação do composto activo e de uma base para supositórios. Exemplos de bases para supositórios apropriadas são triglicéridos naturais ou sintéticos, hidrocarbonetos de parafina, polietilene glicóis ou alcancis elevados. É ainda possível usar capsulas rectais de gelatina que contêm uma combinação do composto activo com uma substância de base. Exemplos de substâncias de base apropriadas são triglicéridos líquidos, polietilene glicóis ou hidrocarbonetos de parafina.

Principalmente apropriados para administração parentérica são soluções aquosas de um composto activo numa forma solúvel na água, por exemplo de um sal solúvel na água, e ainda são usadas suspensões do composto activo tais como suspensões para injeção oleosas apropriadas, caso esse em que solventes ou veículos lipofílicos apropriados tais como óleos gordos, por exemplo óleo de sésamo, ou ésteres de ácido gordo sintético, por exemplo oleato de etilo ou triglicéridos, ou suspensões para injeção aquosas que contêm substâncias que aumentam a viscosidade, por exemplo carboximetilcelulose de sódio, sorbitol e/ou dextrano e, quando apropriado, também agentes de estabilização.

A dosagem do composto activo depende das espécies de sangue quente, da idade e da situação individual assim como do modo de administração. Normalmente para um animal de sangue quente pesando cerca de 75 kg a dose diária aproximada calculada

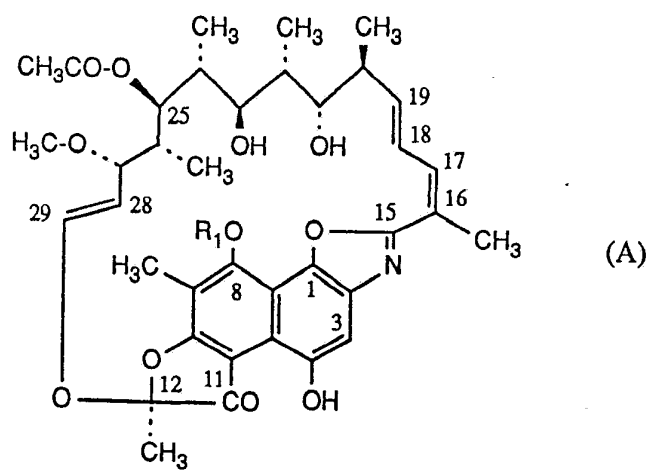
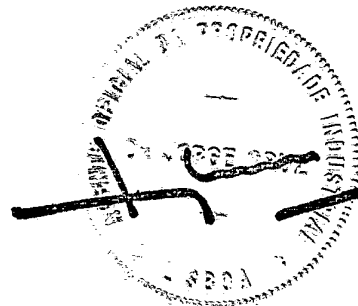


na administração oral é de cerca de 150 mg a cerca de 1.500 mg, vantajosamente em várias doses parciais iguais.

Os exemplos que se seguem ilustram o invento descrito anteriormente; contudo, eles não pretendem restringir de qualquer modo o âmbito do invento. As temperaturas são indicadas em graus celsius.

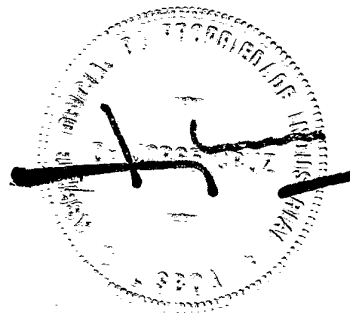
O nome químico das estruturas básicas das quais deriva a rifamicina do presente invento são derivados como se segue:

1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-rifamicina SV (A) [R_3 e R_3' indicam uma ligação comum] e 16,17,18,19-tetrahidro-1--hidroxi-11,15-di-desoxi-1-desoxi-1,15-oxi-rifamicina SV (B) [R_3 e R_3' indicam cada um deles hidrogênio] podem ser representados como se segue e pretendem neste texto incluir as configurações estereoquímicas específicas indicadas mais abaixo:





Nos Exemplos que se seguem, os pontos de fusão (p.f.) são indicados em graus Celsius.



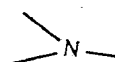
Exemplo 1: Uma solução de 1 g de 8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV em 20 ml de acetona é tratada com 1,3 g de K_2CO_3 e, 0,48 ml de sulfato de dimetilo e aquecida sob refluxo. Após três horas, a mistura é arrefecida, concentrada in vacuo e misturada com 40 ml de cloreto de metileno e 20 ml de água. A fase orgânica é lavada com 20 ml de solução salina e seca com $MgSO_4$. O produto cru é purificado por cromatografia luminosa sobre gel de sílica com o eluente acetato de etilo/hexano 1:2. 4-O-Metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV é obtida deste modo sob a forma de um sólido amorfo amarelo, ponto de fusão 157-161°C.

O material de partida é preparado como se segue:

Passo 1.1) Uma mistura de 5 g de 3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV [WD 87/02361], 50 ml de piridina seca e 4,5 ml de cloreto de pivaloil é mantida a 50° durante 30 minutos. O solvente é então evaporado in vacuo. O resíduo oleoso é dissolvido em acetato de etilo e lavado com ácido clorídrico 2N, com solução tampão pH=7 e com solução salina. Após secagem sobre sulfato de sódio e evaporação, o resíduo amarelo é cristalizado a partir de éter/hexano. Obteve-se deste modo 1,8-di-O-pivaloil-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV com ponto de fusão 203-204°. $C_{16}H_{38}N_3O_{16}$; PM: 1081 (encontrados, MS).

Passo 1.2) 30 g de 1,8-di-O-pivaloil-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV são dissolvidos em 1.000 ml de 2-metoxietanol quente e sob azoto, são submetidos a ebulição sob refluxo durante 5 horas. O solvente é então evaporado in vacuo, e o resíduo é cristalizado duas vezes a partir de metanol. O

resultado é 8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV da fórmula I cujos elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ e $-A_5-A_6-$ indicam cada um deles vinileno, X representa



alk indica metileno, R_1 indica pivaloil, R_2 e R_7 indicam cada um deles hidrogênio, R_3 e R_3' em conjunto representam uma ligação, R_4 indica 2,4,6-trimetilfenilo e R_5 é acetilo. Ponto de fusão 160-165°. $C_{56}H_{73}N_3O_{12}$; $M = 979$, encontrados (MS): 979; 1H RMN (360 MHz, $CDCl_3$, TMS): 1,49 (s, 9H, pivaloil em O-8).

Exemplo 2: Uma solução de 0,5 g de 16,17,18,19-tetrahidro-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV em 15 ml de acetona é tratada com 0,57 g de K_2CO_3 e 0,1 g de sulfato de dimetilo e aquecida sob refluxo. Após 18 horas, a mistura é arrefecida, concentrada in vacuo e misturada com 20 ml de cloreto de metileno e 20 ml de água. A fase orgânica é lavada com solução salina e seca sobre $MgSO_4$. O produto cru é purificado por cromatografia luminosa sobre gel de sílica, fazendo-se a eluição com acetato de etilo/hexano 1:3 via 1:2 a 2:1. O primeiro produto principal, 16,17,18,19-tetrahidro-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV, é isolado como um sólido amorfo amarelo, ponto de fusão 138-140°.

O material de partida é preparado como se segue, por exemplo:

Passo 2.1) Uma solução de 2 g de 8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV é hidrogenada em 100 ml de etanol na presença de 0,2 g de paládio sobre carvão (10%) a 25° sob pressão atmosférica até cessar a libertação de hidrogénio. O catalisador é então removido por filtração, e o solvente é evaporado in vacuo. O resíduo vermelho escuro é cromatografado sobre 200 g de gel de sílica com o eluente éter de petróleo/acetato (3:1). O produto eluído da faixa principal é recolhido e evaporado. O resíduo consiste em 16,17,18,19-tetrahidro-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV epiméricamente pura. PM:983 (encontrado:MS).

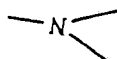
Exemplo 3: 0,5 g de K_2CO_3 e 0,1 ml de sulfato de dimetilo são adicionados a uma solução agitada de 0,75 g de 16,17,18,19,28,29-hexahidro-11-hidroxi-8-O-pivaloil-1-didesoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV em 10 ml de acetona. Após agitação a 25° durante 18 horas, a mistura é concentrada in vacuo e misturada com 20 ml de acetato de etilo e 10 ml de água. A fase orgânica é lavada com solução salina e seca sobre $MgSO_4$. O produto crú é purificado por cromatografia luminosa, fazendo-se a eluição com éter/hexano 2:1 a 3:1. 16,17,18,19,28,29-Hexahidro-11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxi-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV é obtida deste modo sob a forma de um sólido côr de rosa claro, ponto de fusão 140-145°.

O material de partida é preparado como se segue:

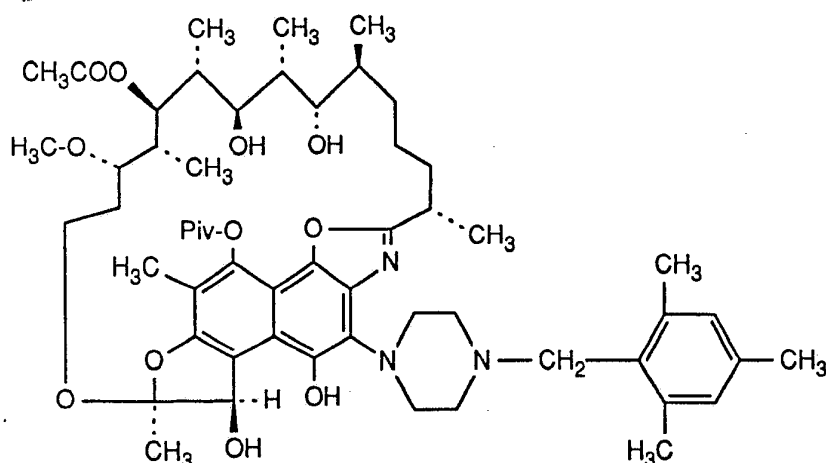
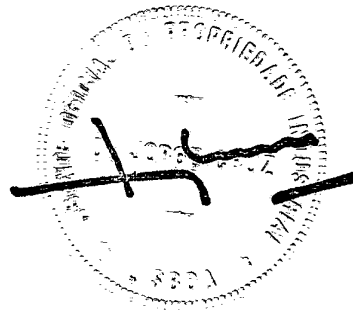
Passo 3.1) 5 g do produto da reacção do Passo 1.2 são dissolvidos em 500 ml de etanol e hidrogenados na presença de 0,5 g de PtO_2 e de 0,7 g de ácido sulfúrico à temperatura ambiente e sob



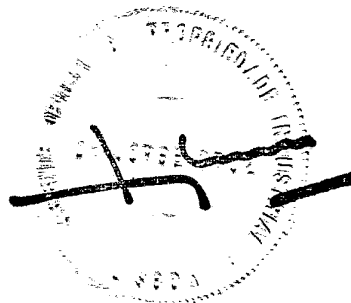
pressão atmosférica até serem misturados 4 equivalentes de hidrogénio (~460 ml). O catalisador é removido por filtração, o filtrado é neutralizado com solução aquosa de bicarbonato de sódio, adiciona-se solução salina saturada, e o produto de hidrogenação é extraído com agitação repetida com acetato de etilo. Após secagem e evaporação do extracto de acetato de etilo, o resíduo é dissolvido em éter. Após repouso durante algum tempo há cristalização de 16,17,18,19,28,29-hexahidro-8-O-pivaloil-11-hidroxi-1-desoxi-11,15-didesoxi-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetil-benzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV da fórmula I em que os elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ e $-A_5-A_6-$ indicam cada um deles etileno, X representa



alk, indica metileno, R_1 indica pivaloil, R_2 , R_3 , R_3' e R_7 indicam cada um deles hidrogénio, R_4 indica 2,4,6-trimetilfenilo e R_5 é acetilo. Os cristais vermelho acastanhados claros, que formam placas incolores após recristalização a partir de éter, fundem a 225-227° (decomposição). $C_{56}H_{81}N_3O_{12}$; PM:987 (encontrado; MS,FD).

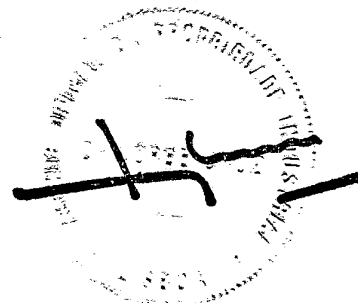


Exemplo 4: 0,55 g de K_2CO_3 e 0,2 ml de sulfato de dimetilo são adicionados a uma solução agitada de 1 g de 16,17,18,19,28,29-hexahidro-4-O-acetil-11-hidroxi-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxi-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV em 20 ml de acetona. Após agitação a 25° durante 18 horas, a mistura é concentrada in vacuo e misturada com 50 ml de acetato de etilo e 20 ml de água. A fase orgânica é lavada com solução salina e seca com $MgSO_4$. O produto cru é purificado por cromatografia luminosa, fazendo-se a eluição com acetato de etilo/hexano 1:2 a 1:1. 16,17,18,19,28,29-hexahidro-11-acetiloxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxi-1,15-oxi-[4-(2,4,6-trimetilbenzil-piperazine-1-il)-rifamicina SV é obtida deste modo sob a forma de um sólido amorfo branco, ponto de fusão 125-130°.



Exemplo 5: Uma solução de 750 mg de 8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV (cf. passo 1.1) em 15 ml de acetona é tratada com 420 mg de K_2CO_3 e 0,65 ml de iodeto de etilo e aquecida sob refluxo. Após 18 horas, a mistura é arrefecida, concentrada in vacuo e misturada com 40 ml de cloreto de metileno e 20 ml de água. A fase orgânica é lavada com 20 ml de solução salina e seca com $MgSO_4$. O produto cru é purificado por cromatografia luminosa, fazendo-se a eluição com acetato de etilo/hexano 1:3 via 1:2 a 1:1. 4-O-Etil-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV é obtida deste modo sob a forma de um sólido amorfo amarelo, ponto de fusão 154-157°.

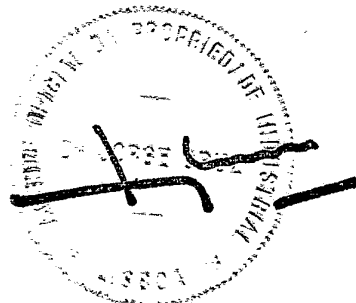
Exemplo 6: Uma solução de 750 mg de 8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV (cf. passo 1.1) em 15 ml de acetona é tratada com 420 mg de K_2CO_3 e 0,23 ml de brometo de benzilo e aquecida sob refluxo. Após 4,5 horas, a mistura é arrefecida, concentrada in vacuo e misturada com 40 ml de cloreto de metileno e 20 ml de água. A fase orgânica é lavada com 20 ml de solução salina e seca com $MgSO_4$. O produto cru é purificado por cromatografia luminosa, fazendo-se a eluição com acetato de etilo/hexano 1:3 a 1:2. 4-O-Benzil-8-O-pivaloil-11-hidroxi-1-desoxi-11,15-didesoxi-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV é obtida deste modo sob a forma de um sólido amorfo amarelo, ponto de fusão 142-146°.



Exemplo 7: Uma solução de 0,5 g de 16,17,18,19,28,29-hexahidro-11-hidroxi-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxi-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV (cf. passo 3.1) em 15 ml de acetona é tratada com 0,28 g de K_2CO_3 e 0,5 ml de iodeto de etilo e aquecida sob refluxo. Após 24 horas, a mistura é arrefecida, concentrada in vacuo e misturada com 40 ml de cloreto de metileno e 20 ml de água. A fase orgânica é lavada com 20 ml de solução salina e seca com $MgSO_4$. O produto cru é purificado por cromatografia luminosa, fazendo-se a eluição com acetato de etilo/hexano 1:2 a 1:3. 16,17,18,19,28,29-hexahidro-4-O-etil-11-hidroxi-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV é obtida deste modo sob a forma de um sólido amorfo, ponto de fusão 122-126°.

Exemplo 8: Uma solução de 0,5 g de 16,17,18,19,28,29-hexahidro-11-hidroxi-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxi-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV (cf. passo 3.1) em 15 ml de acetona é tratada com 0,28 g de K_2CO_3 e 0,5 ml de brometo de benzilo e aquecida sob refluxo. Após 3 horas, a mistura é arrefecida, concentrada in vacuo e misturada com 40 ml de cloreto de metileno e 20 ml de água. A fase orgânica é lavada com 20 ml de solução salina e seca com $MgSO_4$. O produto cru é purificado por cromatografia luminosa, fazendo-se a eluição com acetato de etilo/hexano 1:2 a 1:3. 16,17,18,19,28,29-Hexahidro-4-O-benzil-11-hidroxi-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV é obtida deste modo sob a forma de um sólido amorfo, ponto de fusão 114-118°.

Exemplo 9: Uma solução de 1 g de O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV (cf. passo 1.1) em 20 ml de tetrahydrofurano e 20 ml de água é

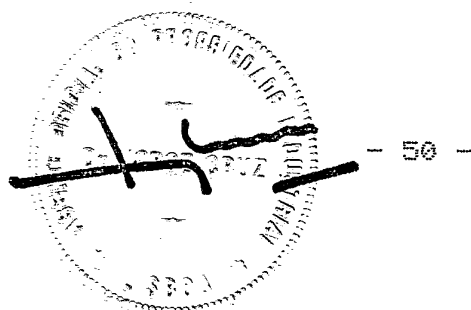


tratada com 38 mg de NaBH_4 e agitada a 25° durante 10 minutos. Adiciona-se então 1 ml de metanol e, após 10 minutos, a mistura é concentrada *in vacuo* e o solvente incluindo água é removido. O resíduo sólido amarelo é misturado com 20 ml de acetona e tratado com 0,42 g de K_2CO_3 e 0,2 ml de sulfato de dimetilo e agitado. Após 18 horas, a mistura é concentrada *in vacuo* e misturada com 40 ml de acetato de etilo e 10 ml de água. A fase orgânica é lavada com 20 ml de solução salina, e com MgSO_4 . O produto cru é purificado por cromatografia luminosa sobre gel de sílica, fazendo-se a eluição com éter/hexano 1:1. 11-Hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxi-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV é obtida deste modo sob a forma de um sólido acastanhado amorfo, ponto de fusão $155-160^\circ$.

Exemplo 10: De um modo análogo, por exemplo tal como foi descrito num dos exemplos anteriores, é possível preparar:

1-oxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-didesoxi-11,15-desoxo-1,15-oxi-3-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-rifamicina SV, p.f. $130-134^\circ$. 16,17,18,19,28,29-Hexahidro-11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxi-1,15-oxi-3-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-rifamicina SV.

Exemplo 11: Uma solução de 1,0 g de 16,17,18,19-tetrahidro-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV (cf. passo 2.1) em 20 ml de tetrahidrofurano e 0,5 ml de água é tratada com 45 mg de NaBH_4 e agitada durante 10 minutos a 25° seguindo-se um arrefecimento rápido com 1 ml de metanol. A mistura é concentrada *in vacuo* a fim de remover os solventes incluindo água. O sólido amarelo residual é misturado com 20 ml de acetona e tratado com 690 mg de K_2CO_3 e 0,2 ml de sulfato de dimetilo e agitado. Após 18 horas a mistura é concentrada *in vacuo* e misturada com 40 ml de acetato de etilo e 10 ml de água. A fase orgânica é lavada com 20 ml de



solução salina e seca com MgSO_4 . O produto cru é purificado com cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com acetato de etilo/hexano 1:3. O produto, 16,17,18,19-tetrahidro-11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV, cristaliza sob a forma de agulhas incolores, p.f. 255-258°. ^1RMN (300 MHz; DMSO, 80°): δ , 6,82 (s, 2H); 6,30 (d, 1H); 5,70 (s, 1H); 3,88 (s, 3H).

Exemplo 12: Uma solução de 5,0 g de 11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV (cf. exemplo 9) em 200 ml de etanol é hidrogenada na presença de 1 g de 10% Pd-C (Engelhard). Após agitação durante 18 horas o catalisador é separado por filtração e o solvente é removido in vacuo. O produto cru é cristalizado a partir de etanol/água. Assim, 16,17,18,19-tetrahidro-11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxi-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV é isolada, p.f. 255-258°.

Exemplo 13: Uma mistura de 8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-(4-neopentilpiperazin-1-il)-rifamicina SV (700 mg) em tetrahydrofurano (25 ml) e água (3 ml) é tratada com borohidreto de sódio (29 mg) sob azoto. A cor torna-se amarela clara 5 minutos depois da reação ser arrefecida bruscamente com acetona (5 ml). A mistura é concentrada até à secura sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em dimetilformamida (15 ml), desgaseificado com azoto e tratado com carbonato de cézio (250 mg) seguindo-se iodeto de etilo (262 mg) sob azoto. Após 45 minutos de agitação, o resíduo é arrefecido bruscamente com solução salina arrefecida com gelo (50 ml) e extraído com éter. Os extractos de éter são lavados com solução salina, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados até à secura sob pressão

reduzida. O resíduo é submetido a cromatografia luminosa sobre sílica com hexano-acetato de etilo 2:1 como eluente para dar origem ao produto puro, 4-O-etil-11-hidroxi-8-O-pivaloil-1-deso-xi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-(4-neopentil-piperazin-1-il)-rifamicina SV, p.f. 154-157°.

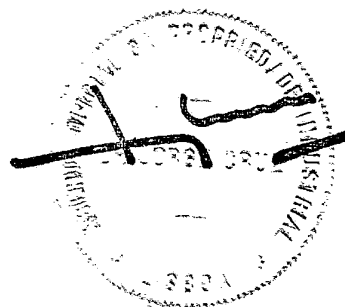
O material de partida pode ser preparado, por exemplo, do modo que se segue: Adicionou-se bromo 80,63 ml) lentamente a uma mistura de rifamicina S (5 g), acetato de etilo (60 ml) e piridina (1,74 ml) a -10° sob azoto com agitação. Após 2 horas a -5°C, a solução é lavada com 5% de tiosulfato de sódio aquoso (20 x 2 ml), em seguida com água fria, seca sobre sulfato de magnésio e filtrada. A solução é tratada à temperatura ambiente com 1-neopentil-piperazina e trietilamina (1,2 ml). Após 18,5 horas, a mistura é concentrada até à secura sob pressão reduzida até se obter um resíduo escuro, redissolvida em acetato de etilo (100 ml), lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, em seguida com solução salina, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada até à secura sob pressão reduzida. O resíduo é submetido a cromatografia luminosa sobre sílica com 3% de metanol em cloreto de metileno como eluente para purificar a desejada 3-(4-neopentil)-piperazin-1-il-rifamicina. Este sólido em metanol (80 ml) é tratado com uma solução de ascorbato de sódio (3 g) em água (15 ml) e metanol (25 ml) gota a gota durante 15 minutos. Este sólido é concentrado até cerca de 30 ml sob pressão reduzida, extraído com cloreto de metileno e a camada orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e concentrada até à secura sob pressão reduzida. O sólido cor de laranja residual é dissolvido em acetato de etilo, arrefecido até -20° e tratado com 4-dimetilaminopiridina (13 mg) e cloreto de pivaloil (0,5 ml). Trietilamina (0,7 ml) é adicionada lentamente a -20° e agitada durante 23 horas a -10°. É tratado com acetato de etilo (15 ml), cloreto de pivaloil (0,25 ml) e trietilamina (0,35 ml) durante 1 hora a



fim de remover todo o aterial de partida. A mistura é arrefecida bruscamente em água 830 ml) e agitada durante 10 minutos à temperatura dwelo. A camada orgânica é lavada com bicarbonato de sódio saturado (30 x 2 ml), água (30 ml) e em seguida com solução salina e seca sobre sulfato de magnésio para proporcionar um sólido. Este é dissolvido em 2-metoxietanol (70 ml) e aquecido sob refluxo sob azoto durante 70 minutos. A mistura é concentrada até à secura sob pressão reduzida para proporcionar o material de partida p.f. 130-140° dec..

Exemplo 14: Quando se utiliza uma quantidade equivalente de sulfato de dimetilo em vez de iodeto de etilo no Exemplo 13, o produto obtido é 11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-(4-neopentilpiperazin-1-il)-rifamicina SV.

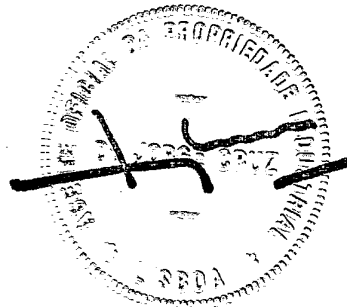
Exemplo 15: Uma mistura de 8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-(4-ciclohexilmetilpiperidin-1-il)-rifamicina SV (500 mg) e tetrahidrofurano (10 ml) arrefecida até -10°C é tratada com borohidreto de sódio (41 mg) em água (0,5 ml) sob azoto. Após 30 minutos a -10° a 0°C, o solvente é evaporado sob vácuo e o resíduo é dissolvido em acetona (15 ml) e tratado com carbonato de potássio (345 mg) e sulfato de dimetilo (0,105 ml). Após agitação durante a noite sob azoto, o solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é dividido entre acetato de etilo (100 ml) e água (25 ml). A camada orgânica é lavada com solução salina, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada até à secura sob pressão reduzida. O resíduo é submetido a cromatografia luminosa sobre gel de sílica com acetato de etilo-hexano 1:2 como eluente para proporcionar 11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-(4-ciclohexilmetilpiperidin-1-il)-rifamicina SV, p.f. 112-115°, $[\alpha]_D^{25} = +435,6$, $c=3,2$, CH_2Cl_2 .



O material de partida pode ser preparado, por exemplo, do modo que se segue:

a uma solução de 3-(4-ciclohexilmetilpiperidin-1-il)-rifamicina (2,87 g, preparada tal como foi descrito por Traxler et al., J. Med. Chem. 1990, 552-560), cloreto de metileno (80 ml), trietilamina (1,25 ml) e 4-dimetilaminopiridina (20 mg), adiciona-se com agitação sob azoto a -5° a 0°C, cloreto de pivaloilo (1,08 ml). Após 1 hora, a mistura é lavada com água, em seguida com solução salina, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada até à secura sob pressão reduzida. O resíduo é submetido a cromatografia luminosa sobre gel de sílica com acetato de etilo-hexano como eluente (1:2 seguindo-se 3:5). A evaporação das fracções contendo apenas os materiais desejados dá origem a 1,8-di-O-pivaloil-3-(4-ciclohexilmetilpiperidin-1-il)-rifamicina, p.f. 165-170°. Este intermediário é dissolvido em dl-1-metoxin2-propanol (25 ml) e aquecido sob azoto a 135°C durante 5,5 horas. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é cromatografado sobre gel de sílica com acetato de etilo-hexano como eluente (1:3 seguindo-se 1:2). As fracções desejadas proporcionam 8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-(4-ciclohexilmetilpiperidin-1-il)-rifamicina SV pura sob a forma de um sólido côr de rosa, p.f. 122-125°.

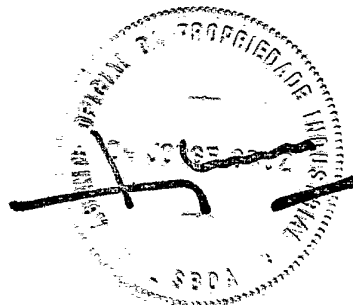
Exemplo 16: Uma solução de 4-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV (cf. exemplo 1) (150 mg) em tetrahidrofurano (2 ml) é tratada com borohidreto de sódio (12 mg) e água (0,5 ml) sob azoto. Após 10 minutos à temperatura ambiente, adiciona-se mais hidreto de boro (24 mg) e a agitação é mantida durante 30 minutos. Os solventes são removidos sob vácuo e o resíduo é dividido entre acetato de etilo e água. A camada orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e concentrada até à secura sob pressão reduzida para proporcionar



11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxi-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV pura, p.f. 175-180°, idêntica ao produto do Exemplo 9.

O material de partida pode ser preparado, por exemplo, do modo que se segue:

Uma mistura de 8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV (400 mg), 2,2-dimetoxipropano (10 ml), ácido 10-canforsulfônico (110 mg) e acetona (10 ml) é agitada durante a noite sob azoto. A mistura é concentrada até à secura sob pressão reduzida e dividida entre acetato de etilo e solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica é lavada com solução salina, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada até à secura sob pressão reduzida para proporcionar um sólido amorfo 21,23-di-O-isopropilidene-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina (350 mg). Esta é dissolvida em dimetilformamida (3 ml), arrefecida até 0° e tratada com hidreto de sódio (20 mg, 60% em óleo) sob azoto. Após 5 minutos a 0-5°, a mistura é tratada com sulfato de dimetilo (0,04 ml) e agitada 1 hora à temperatura ambiente. A mistura é concentrada até à secura sob pressão reduzida e dividida entre éter e bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica é lavada com solução salina, seca sobre sulfato de sódio e concentrada até à secura sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de uma coluna de gel de sílica com acetato de etilo-hexano 1:3 como eluente para proporcionar 21,23-di-O-isopropilidene-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-piperazin-1-il]-rifamicina SV pura sob a forma de um sólido amorfo. O produto (200 mg) em tetrahydrofurano (3 ml) é tratado com 20% de ácido sulfúrico aquoso (3 ml) à temperatura ambiente durante 1 hora sob azoto. A mistura é diluída com solução salina



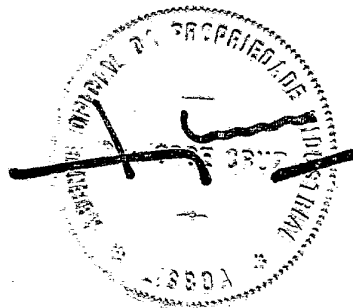
e extraída com éter. O extracto de éter é lavado com bicarbonato de sódio saturado e seco sobre sulfato de sódio para proporcionar o material de partida desejado sob a forma de um sólido amorfo amarelo.

Exemplo 17: Seguindo a mesma sequência de reacção que foi descrita no Exemplo 16, 8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-(4-ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-rifamicina SV pode ser convertida em 4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-(4-ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-rifamicina SV, p.f. 115-120°, sendo então reduzida de um modo semelhante com borohidreto de sódio para dar origem a 11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxi-1,15-oxi-3-(4-ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-rifamicina SV, p.f. 130-134°.

A redução anterior é realizada como se segue:

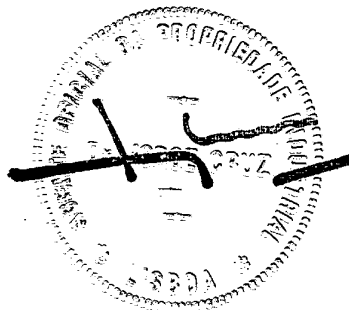
Uma solução de 390 mg de 4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-rifamicina SV em 3 ml de tetrahydrofurano é tratada com uma solução de 30 mg de borohidreto de sódio em 0,5 ml de água à temperatura ambiente. De acordo com cromatografia de placa delgada em acetato de etilo-hexano (1:1) a reacção fica completa após 1 hora. A mistura da reacção é arrefecida bruscamente com acetona e concentrada sob vácuo. O produto crú é purificado por cromatografia luminosa sobre gel de sílica e eluido com acetato de etilo-hexano (1:4-1:2). É obtida 11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxi-1,15-oxi-3-(4-ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-rifamicina SV sob a forma de um sólido amorfo, p.f. 130-134° (decomposição), $[\alpha]_D^{25} = +487,89$.

Exemplo 18: O produto do Exemplo 9 (320 mg) em metanol (16 ml) é feita reagir com hidrato de hidrazina (3 ml) sob argão durante 5



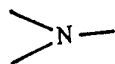
dias à temperatura ambiente. é tratado cuidadosamente com acetona, concentrado até à secura sob pressão reduzida e tratado com acetona do mesmo modo várias vezes. O resíduo é misturado em éter e lavado com ácido clorídrico diluído (pH 2-3). A solução de éter é lavada, seca sobre sulfato de magnésio, concentrada até à secura sob pressão reduzida e submetida a cromatografia luminosa sobre gel de sílica com acetato de etilo-Hexano 1:3 como eluente. O primeiro produto eluído é 25-desacetil-11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV pura, p.f. 156-160°.

Exemplo 19: Uma solução de 8--pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV (10 g, cf. passo 1.1) em tetrahidrofurano (150 ml) sob azoto é tratada com borohidreto de sódio (770 mg) em água (10 ml). Após agitação a 0-5° durante 15 minutos, a mistura da reacção é arrefecida bruscamente com acetona (10 ml) e o solvente é removido sob vácuo com água e o resíduo é ainda seco sob vácuo elevado. O resíduo é misturado com acetona (220 ml) e agitado sob azoto com carbonato de potássio (7 g) e sulfato de dimetilo (1,5 ml) durante 18 horas. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado até à secura sob pressão reduzida para dar origem a um sólido residual escuro. Este é misturado com acetato de etilo (400 ml) lavado com água (3x30 ml) e em seguida com solução salina e seco sobre sulfato de magnésio. A evaporação do solvente dá origem a um sólido amorfo amarelo. Este é dissolvido em etanol (60 ml) e tratado com um equivalente de ácido oxálico. A solução resultante é vertida para água (600 ml) e o precipitado é recolhido e dividido entre acetato de etilo e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica é concentrada até se obter um sólido que é ainda purificado por cromatografia sobre gel de sílica com acetato de etilo-hexano como eluente (1:3 inicialmente, em seguida 1:2). Fracções contendo apenas o produto desejado são



concentradas até à secura para proporcionar a 11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV, p.f. 155-160° 8dec), $[\alpha]_D^{25} = +495.8^\circ$, c=0,9, CH_2Cl_2 , sob a forma de um sólido amorfo branco.

Exemplo 20: Cápsulas contendo 250 mg de composto activo, por exemplo o composto da fórmula I em que os elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ e $-A_5-A_6-$ indicam cada um deles vinileno, X representa

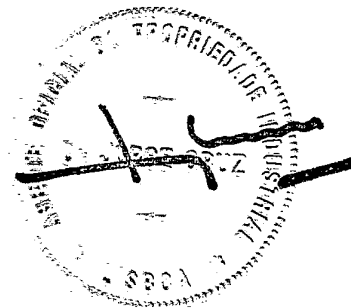


alk indica metileno, R_1 indica pivaloil, R_2 indica metilo, R_3 , R_3' e R_7 indicam cada um deles hidrogénio, R_4 indica 2,4,6-trimetilfenilo e R_5 é acetilo podem ser preparadas como se segue:

Composição (para 1.000 cápsulas):

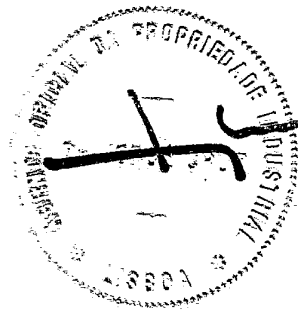
Composto activo	250,0 g
Amido de milho	50,0 g
Polivinilpirrolidona	15,0 g
Estearato de magnésio	5,0 g
Etanol	q.b.

O composto activo e o amido de milho são misturados e humedecidos com uma solução de polivinilpirrolidona em 50 g de etanol. A composição húmida é forçada através de um crivo de malha com 3 mm e seca a 45°. Os grânulos são feitos passar através de um crivo com uma malha com 1 mm e misturados com 5 g



de estearato de magnésio. A mistura é fornecida em porções de 0,320 g a cápsulas de duas peças de tamanho zero.

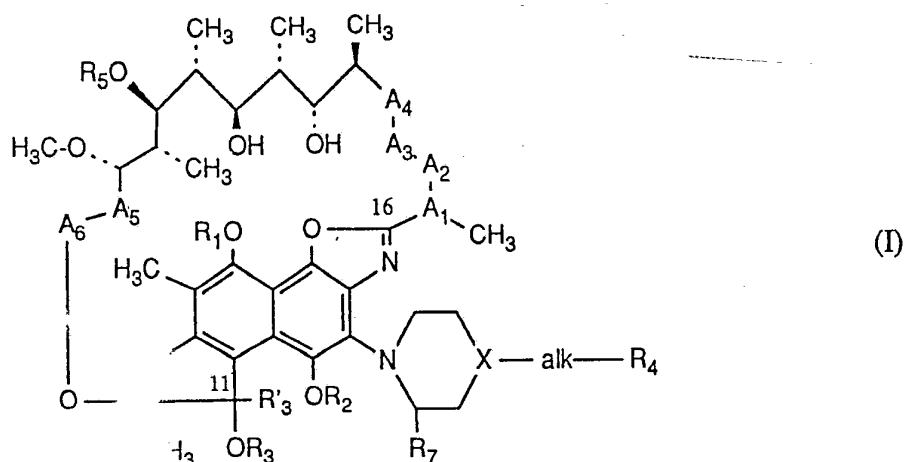
De um modo análogo são obtidas composições farmacêuticas contendo como componente activo um dos outros compostos da fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, preparadas tal como nos exemplos anteriores.



59 -

REIVINDICAÇÕES:

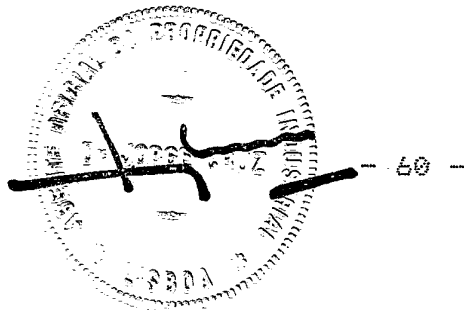
1ª - Processo para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula



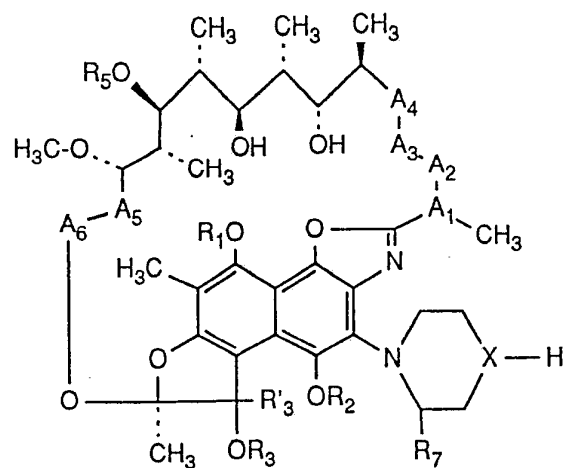
ou um seu sal, em que elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ e $-A_5-A_6-$ indicando cada um deles etileno ou vinileno ou os elementos $-A_1-A_2-$ e $-A_3-A_4-$ indicam etileno e $-A_5-A_6-$ indica vinileno;

X representa $\begin{matrix} \diagup \\ C(R_6) \\ \diagdown \end{matrix}$ ou $\begin{matrix} \diagup \\ N \\ \diagdown \end{matrix}$ e R_6 indica hidrogénio ou

R_6 indica hidrogénio ou alquilo; alk indica um radical hidrocarboneto alifático; R_1 indica hidrogénio ou acilo; R_2 indica alquilo que é substituído facultativamente por um radical aromático, e R_3 e R_3' representam uma ligação comum, ou R_3 indica hidrogénio ou acilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, cicloalquilo ou arilo; R_5 indica hidrogénio ou acétilo; e R_7 indica hidrogénio ou alquilo, caracterizado por



(a) para a preparação de compostos da fórmula I e seus sais, em que X representa $\text{N} \text{---}$ e os outros símbolos têm os significados referidos anteriormente, um derivado da rifamicina SV da fórmula



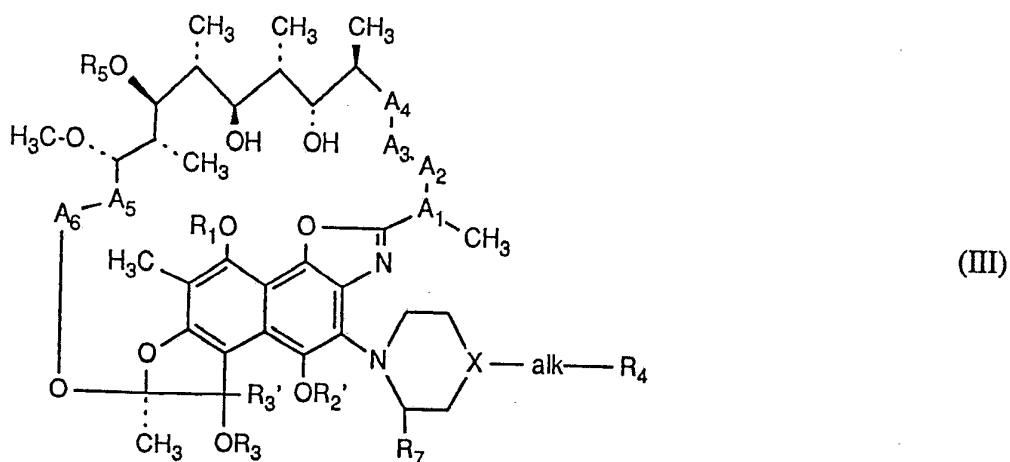
(IIa)

ou um seu sal, em que X representa N — ser feito reagir com
um composto da fórmula



em que Z indica hidroxilo esterificado reactivo, ou

b) um derivado da rifamicina SV da fórmula

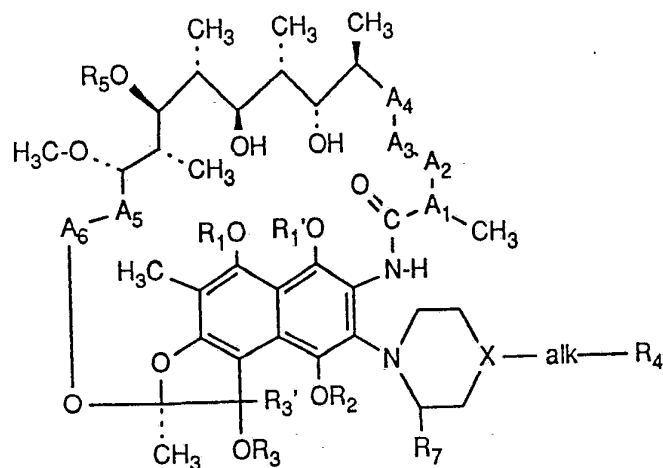
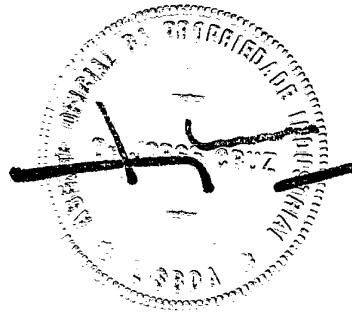


em que R_2' é hidrogénio ou, se R_3 for hidrogénio, R_2' pode também representar acilo e os outros símbolos têm os significados anteriormente referidos, ser alquilado e/ou um derivado da rifamicina SV da fórmula III em que pelo menos um dos radicais R_1 e R_3 indica hidrogénio, R_2' tem o significado mencionado

c) um derivado da rifamicina SV da fórmula



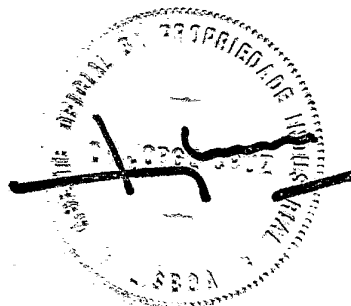
d) para a produção de compostos da fórmula I em que R₁ representa pivaloilo, um derivado da rifamicina SV da fórmula V,



(V)

em que R_1 representa pivaloilo e R_1' representa pivaloilo ou hidrogênio e os restantes símbolos têm os significados referidos anteriormente, ser aquecido até ocorrer ciclização, e, se desejado, um composto da fórmula I que se pode obter de acordo com o processo ou por outros meios, ou um seu sal, ser convertido num outro composto de acordo com o invento, ou um seu sal; um composto livre da fórmula I que se pode obter de acordo com o processo ser convertido num sal; ou um sal que se pode obter de acordo com o processo ser convertido no composto livre da fórmula I ou num outro sal; e, se desejado, uma mistura de isômeros que se pode obter de acordo com o processo ser fraccionada.

2a - Processo de acordo com a reivindicação 1 para a produção de derivado da rifamicina SV da fórmula I, em que os elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ e $-A_5-A_6-$ indicando cada um deles etileno ou vinileno ou os elementos $-A_1-A_2-$ e $-A_3-A_4-$ Zindicam etileno e $-A_5-A_6-$ indica vinileno;



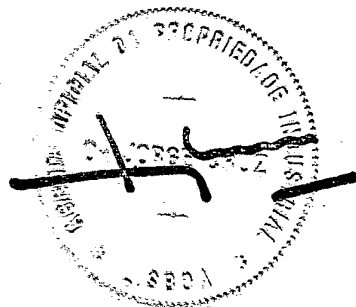
X representa $\begin{array}{c} \diagup \\ C(R_6) \\ \diagdown \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \end{array}$ e R_6 indica hidrogénio ou

alquilo; alk indica um radical hidrocarboneto alifático; R_1 indica hidrogénio ou acilo; R_2 indica alquilo que é substituído facultativamente por um radical aromático, e R_3 e R_3' representam uma ligação comum, ou R_3 indica hidrogénio ou acilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, cicloalquilo ou arilo; R_5 indica hidrogénio ou acetilo; e R_7 indica hidrogénio ou alquilo; e em que se $-A_1-A_2-$ indica etileno, o grupo metilo ligado a A_1 encontra-se na posição- α , e se R_3' indica hidrogénio, R_3' situa-se na posição- α , ou um seu sal, caracterizado pelo facto de serem usados materiais de partida tendo a mesma configuração nos átomos de carbono assimétricos que o produto final desejado da fórmula I, ou pelo facto de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, em que $-A_1-A_2-$ indica vinileno e os restantes símbolos têm os significados mencionados anteriormente, ser reduzido estereoselectivamente, ou pelo facto de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, em que R_3 e R_3' representam uma ligação comum e os restantes símbolos têm os significados mencionados anteriormente, ser reduzido estereoselectivamente.

32 - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção do derivado da rifamicina SV da fórmula I ou de um seu sal, em que $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ e R_5 têm os significados indicados;

X representa $\begin{array}{c} \diagup \\ C(R_6) \\ \diagdown \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \end{array}$ e R_6 indica hidrogénio ou

C_1-7 alquilo; alk indica C_1-C_7 alquilenos, C_3-C_7 alquenileno ou C_3-C_7 alquinileno; R_1 indica C_2-C_8 alcancilo, halogénio- C_2-C_8 alcancilo, fenil- ou naftil- C_2-C_8 alcancilo, benzoilo, naftoilo, monooxa-, monooxa- ou monotiaarilo monocíclico com 5 ou 6

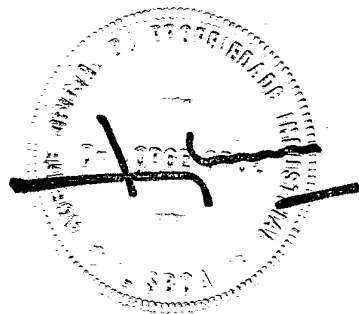


membros, C_1-C_7 alcóxicarbonilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alcóxi-carbonilo, aminocarbonilo que é não substituído ou mono- ou di-substituído por C_1-C_7 alquilo, ou C_1-C_7 alcanossulfonilo, halógeno- C_1-C_7 alcanossulfonilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alcanossulfonilo, C_3-C_7 cicloalcanossulfonilo ou benzeno- ou naftilsulfonilo; R_2 indica C_1-C_7 alquilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alquilo; R_3 e R_3' representam uma dupla ligação, ou R_3 indica hidrogénio ou C_2-C_8 alcancilo, halógeno- C_2-C_8 alcancilo, fenil- ou naftil- C_2-C_8 alcancilo, benzilo, naftilo, monoaza, monooxa- ou monotiaarolilo monocíclico com 5 ou 6 membros, C_1-C_7 alcóxicarbonilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alcóxi-carbonilo, aminocarbonilo que é não substituído ou é mono- ou di-substituído por C_1-C_7 alquilo, ou C_1-C_7 alcanossulfonilo, halógeno- C_1-C_7 alcanossulfonilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alcanossulfonilo, C_3-C_7 cicloalquilsulfonilo ou benzeno- ou naftilsulfonilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, C_3-C_7 cicloalquilo, fenilo, bifenililo ou naftilo; R_7 indica hidrogénio ou C_1-C_7 alquilo; onde os radicais aromáticos em cada caso são não substituídos ou substituídos uma ou mais vezes por substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halogénio, C_1-C_7 alquilo, C_1-C_7 alcóxi, hidroxilo, C_2-C_8 alcanciloxi, trifluorometilo e nitro, caracterizado por serem utilizados materiais de partida correspondentemente substituídos.

4a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I ou de um seu sal, em que $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ e R_5 têm os significados indicados;

X representa $\begin{array}{c} \diagup \\ C(R_6) \\ \diagdown \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \end{array}$ e R_6 é hidrogénio;

alk indica C_1-C_7 alquilenos, C_3-C_7 alquilenos ou C_3-C_7 alquini-lenos; R_1 e R_3 , independentemente um do outro, indicam C_2-C_8



alcanoilo, fenil- ou naftil- C_2-C_8 alcanoilo, benzoilo, naftoilo, monoaza-, monooxa- ou monotiaaróilo monocíclico com 5 ou 6 membros, C_1-C_7 alcóxicarbonilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alcóxi-carbonilo, aminocarbonilo que é não substituído ou mono- ou di-substituído por C_1-C_7 alquilo, ou C_1-C_7 alcanossulfonilo, halógeno- C_1-C_7 alcanossulfonilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alcanossulfonilo, C_3-C_7 cicloalcanossulfonilo ou benzeno- ou naftilsulfonilo, e R_1 adicionalmente e R_3' e R_7 indicam hidrogénio; R_2 indica C_1-C_7 alquilo, fenil- ou naftil- C_1-C_7 alquilo; R_4 indica hidrogénio, C_3-C_7 cicloalquilo, fenilo, bifenililo ou naftilo; onde os radicais aromáticos são em cada caso não substituídos ou substituídos uma ou mais vezes por substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halogénio, C_1-C_7 alquilo, C_1-C_7 alcóxi, hidroxilo, C_2-C_8 alcanoilo, trifluorometilo e nitro, caracterizado por serem utilizados materiais de partida substituídos correspondentemente.

Sã -- Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I ou de um seu sal, em que $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ e R_5 têm os significados indicados;

X representa $\begin{array}{c} \diagup \\ C(R_6) \\ \diagdown \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \end{array}$ e R_6 é hidrogénio;

alk indica C_1-C_7 alquileno, C_3-C_7 alquenileno ou C_3-C_7 alquinileno, em particular C_1-C_4 alquileno, C_3-C_4 alquenileno ou C_3-C_4 alquinileno, onde as ligações múltiplas se encontram localizadas numa posição superior a α em relação ao azoto da piperazina; R_1 indica C_2-C_8 alcanoilo, fenil- C_2-C_6 alcanoilo, benzoilo, C_1-C_7 alcóxi-carbonilo, fenil- C_1-C_4 alcóxicarbonilo, C_1-C_4 alcanossulfonilo ou benzenossulfonilo; R_2 indica C_1-C_7 alquilo ou fenil- C_1-C_7 alquilo; R_3 e R_3' em conjunto representam uma ligação ou R_3 indica hidrogénio, C_2-C_8 alcanoilo, fenil- C_2-C_6 alcanoilo,



benzoilo, C_1-C_7 alcoxycarbonilo, fenil- C_1-C_4 alcoxycarbonilo, C_1-C_4 alcanossulfonilo ou benzenossulfonilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, C_3-C_7 cicloalquilo, fenilo, bifenililo ou naftilo; R_7 indica hidrogénio ou C_1-C_7 alquilo; onde os radicais aromáticos em cada caso são não substituídos ou substituídos até três vezes por substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halogénio, C_1-C_7 alquilo, C_1-C_7 alcoxycarbonilo, hidroxilo, C_2-C_8 alcanoiloxi, trifluorometilo e nitro, caracterizado por serem utilizados materiais de partida substituídos correspondentemente.

6a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I ou de um seu sal, em que $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ e R_5 têm os significados indicados;

X representa $\begin{array}{c} \diagup \\ C(R_6) \\ \diagdown \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \end{array}$ e R_6 é hidrogénio;

alk indica C_1-C_7 alquilenos; R_1 indica C_2-C_8 alcanoilos; R_2 indica C_1-C_4 alquilo ou fenil- C_1-C_4 alquilo, R_3 e R_3' em conjunto representam uma ligação, ou R_3 indica hidrogénio, C_2-C_8 alcanoilos, benzoilo, C_1-C_4 alcanossulfonilo ou benzenossulfonilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, C_3-C_7 cicloalquilo, fenilo, bifenililo ou naftilo, R_5 é acetilo; R_7 é hidrogénio ou C_1-C_4 alquilo; onde os radicais aromáticos em cada caso são não substituídos ou substituídos até três vezes por substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halogénio, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4 alcoxycarbonilo, hidroxilo, C_2-C_8 alcanoiloxi, trifluorometilo e nitro, caracterizado por serem utilizados materiais de partida substituídos correspondentemente.

7a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I ou de um

seu sal, em que $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ e R_5 têm os significados indicados;

X representa $\begin{array}{c} \diagup \\ C(R_6) \\ \diagdown \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \end{array}$ e R_6 é hidrogénio;

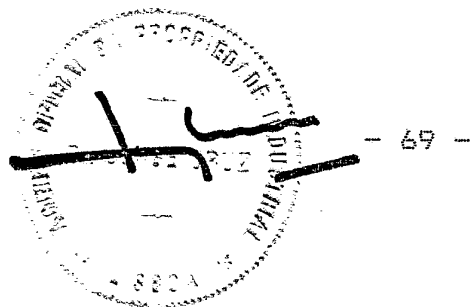
alk indica C_1-C_5 alquilenos; R_1 indica C_3-C_6 alcanoilo ramificado; R_2 indica C_1-C_4 alquilo ou fenil- C_1-C_4 alquilo; R_3 indica hidrogénio, C_2-C_6 alcanoilo, benzoilo ou C_1-C_4 alcanossulfonilo tal como metanossulfonilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, C_3-C_7 cicloalquilo ou fenilo que é não substituído ou substituído até três substituintes C_1-C_4 alquilo; R_5 é acetilo; R_7 indica hidrogénio ou C_1-C_4 alquilo, caracterizado por serem utilizados materiais de partida substituídos correspondentemente.

8a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I ou de um seu sal, em que elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ e R_5 têm os significados indicados;

X representa $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \end{array}$ e R_1 indica C_3-C_6 alcanoilo ramificado;

R_2 indica C_1-C_4 alquilo; R_3 indica hidrogénio ou C_2-C_5 alcanoilo; R_3' é hidrogénio; R_5 é acetilo; alk- R_4 indica C_3-C_5 alquilo, C_3-C_6 cicloalquil-metilo ou 2,4,6-tri- C_1-C_4 -alquil-benzilo; R_7 é hidrogénio, caracterizado por serem utilizados materiais de partida substituídos correspondentemente.

9a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I ou de seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ indicam cada um deles etileno ou vinileno ou os elementos $-A_1-RA_2-$ e $-A_3-A_4-$ indicam cada um deles etileno e $-A_5-A_6-$ indicam vinileno;



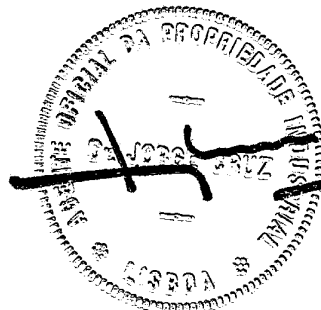
X representa $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$; alk indica metileno ou 2,2-dimetil-1,3-propileno; R_1 indica pivaloilo; R_2 indica metilo, etilo ou benzilo; R_3 e R_3' representam uma ligação comum, ou R_3 indica hidrogénio ou acetilo, e R_3' é hidrogénio; R_4 indica hidrogénio, ciclohexilo ou 2,4,6-trimetil-fenilo; R_5 indica hidrogénio ou acetilo; R_7 indica hidrogénio, caracterizado pelo facto de serem utilizados materiais de partida substituídos correspondentemente.

102 - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I ou de um seu sal, em que elementos estruturais $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ indicam cada um deles etileno ou vinileno ou os elementos $-A_1-BA_2-$ e $-A_3-A_4-$ indicam cada um deles etileno e $-A_5-A_6-$ indicam vinileno;

X representa $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$; R_1 indica pivaloilo; R_2 indica metilo ou etilo; R_3 e R_3' indicam cada um deles hidrogénio; R_5 indica acetilo; R_7 é hidrogénio; e alk- R_4 indica 2,4,6-trimetilbenzilo, caracterizado por serem utilizados materiais de partida substituídos correspondentemente.

112 - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)piperazin-1-il]-rifamicin SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizados materiais de partida substituídos correspondentemente.

122 - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 16,17,18,19-tetrahidro-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-



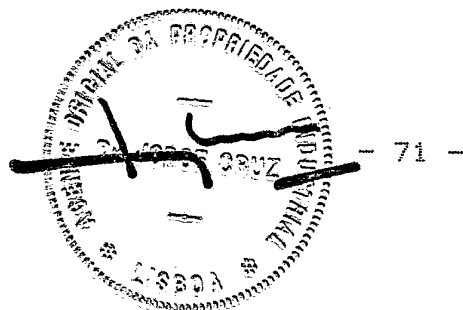
-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizados materiais de partida substituídos correspondentemente.

13a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 16,17,18,19,28,29-hexahidro-11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizadas materiais de partida substituídos correspondentemente.

14a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 16,17,18,19,28,29-hexahidro-11-acetiloxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizadas materiais de partida substituídos correspondentemente.

15a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 4-O-etil-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizadas materiais de partida substituídos correspondentemente.

16a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 4-O-benzil-11-hidroxi-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto



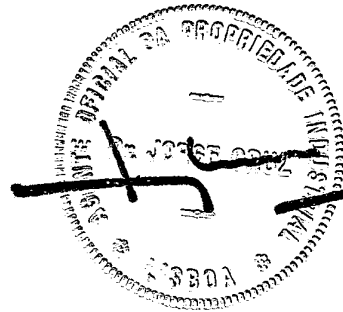
de serem utilizadas materiais de partida substituídos correspondentemente.

17a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 16,17,18,19,28,29-hexahidro-4-O-etil-11-hidroxi-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizadas materiais de partida substituídos correspondentemente.

18a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 16,17,18,19,28,29-hexahidro-4-O-benzil-11-hidroxi-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizadas materiais de partida substituídos correspondentemente.

19a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizadas materiais de partida substituídos correspondentemente.

20a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de



serem utilizadas materiais de partida substituídos correspondentemente.

21a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 16,17,18,19,28,29-hexahidro-11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizadas materiais de partida substituídos correspondentemente.

22a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 16,17,18,19-tetrahidro-11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizadas materiais de partida substituídos correspondentemente.

23a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 4-O-etil-11-hidroxi-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-(4-neopentil-piperazin-1-il)-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizadas materiais de partida substituídos correspondentemente.

24a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-(4-neopentil-piperazin-1-il)-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizados materiais de partida substituídos correspondentemente.



25a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 11-hidroxi-4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-11,15-didesoxo-1,15-oxi-3-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizadas materiais de partida substituídos correspondentemente.

26a - Processo de acordo com a reivindicação 2 para a produção de um derivado da rifamicina SV da fórmula I, que é 4-O-metil-8-O-pivaloil-1-desoxi-15-desoxo-1,15-oxi-3-[4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il]-rifamicina SV, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de serem utilizadas materiais de partida substituídos correspondentemente.

27a - Processo para a produção de produtos farmacêuticos caracterizado por se misturar 10 a 80% de um derivado da rifamicina SV da fórmula I ou de um seu sal farmacêuticamente utilizável obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 com auxiliares e aditivos apropriados.

Lisboa, 19 de Dezembro de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA