



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0025060

(51)⁷ A61K 31/395; A61K 9/00; C07D
491/00; A61K 31/495

(13) B

(21) 1-2015-00844

(22) 09/08/2013

(86) PCT/BG2013/000041 09/08/2013

(87) WO2014/026254 20/02/2014

(30) 111288 13/08/2012 BG

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/08/2015 329A

(73) 1. ADIPHARM EAD (BG)

130, Simeonovsko shose Str. 1700, Sofia - BG

2. FUDULOV, Lyibomir Bozhidarov (BG)

37, Stara Planina Str. 1504, Sofia - Bulgaria

3. FUDULOV, Bozhidar Lyubenov (BG)

37, Stara Planina Str. 1504, Sofia - Bulgaria

4. DITCHEV CONSULTING OOD (BG)

46 Zlatishki prohod Str. Bl. 30. entr. A, fl. 5, ap. 15, 1404, Sofia - BG

5. NINOV, Kiril Asenov (BG)

18, Soultan tepe Str., 1505 Sofia - Bulgaria

6. APOSTOLOVA-DIMOVA, Velichka Ilieva (BG)

h.k Mladost 1, bl.54A, entr. 1, floor 5, suite 16, 1784, Sofia - BG

7. STEFANOVA, Evtimia Ivanova (BG)

Petko Karavelov Str. bl.77, entr. A, floor 6, 1408, Sofia - BG

8. KOYTCHIEV, Rossen Krumov (DE)

84, Fontanestabe, 15366, Neuenhagen, Berlin - DE

(72) KONSTANTINOVA, Rumyana Gueorguieva (BG); NINOV, Kiril Asenov (BG);

APOSTOLOVA-DIMOVA, Velichka Ilieva (BG); STEFANOVA, Evtimia Ivanova

(BG); KOYTCHIEV, Rossen Krumov (DE).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) HỢP CHẤT 3-(4-XINAMYL-1-PIPERAZINYL)AMINO CỦA 3-FORMYLRIFAMYXIN SV VÀ 3-FORMYLRIFAMYXIN S VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-amino 3-formylrifamycin SV và 3-formylrifamycin S làm hoạt chất, dược phẩm này có hoạt tính mạnh chống lại vi khuẩn Gram dương và Gram âm, cũng như chống lại vi khuẩn lao (bao gồm vi khuẩn không điển hình và vi khuẩn kháng rifamycin), và phương pháp điều chế hợp chất 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-amino của 3-formylrifamycin SV và 3-formylrifamycin S. Quy trình điều chế hợp chất này dễ thực hiện và không cần thiết bị đặc biệt để tiến hành. Quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế được đặc trưng bằng hiệu suất và độ tinh khiết cao bằng cách sử dụng dung môi etanol và nước sạch đối với môi trường trong quá trình điều chế và tách sản phẩm và không có mặt dung môi hữu cơ dư trong sản phẩm cuối cùng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

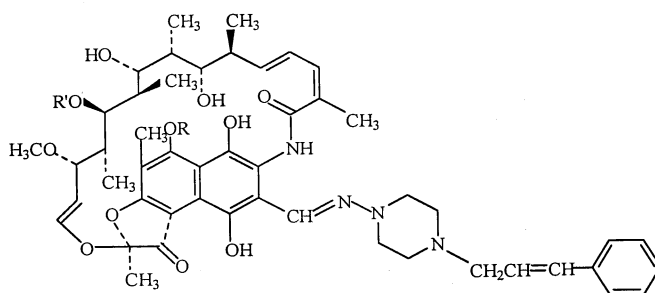
Sáng chế đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm chứa hợp chất 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-amino của 3-formylrifamycin SV và 3-formylrifamycin S làm hoạt chất, trong đó hợp chất này có hoạt tính mạnh chống lại vi khuẩn Gram dương và Gram âm, cũng như chống lại vi khuẩn lao (bao gồm vi khuẩn không điển hình và vi khuẩn kháng rifamycin), và đến phương pháp điều chế các hợp chất này. Dược phẩm chứa hoạt chất, đối tượng của sáng chế, có thể được sử dụng làm thuốc trong ngành y, để phòng ngừa và điều trị các bệnh khác nhau do vi khuẩn Gram dương và Gram âm và vi khuẩn lao gây ra (bao gồm vi khuẩn không điển hình và vi khuẩn kháng rifamycin).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tài liệu chuyên ngành mô tả nhiều dược phẩm khác nhau dùng để điều trị và phòng ngừa các bệnh nêu trên.

Đã biết được rằng hợp chất 3-(4-metyl-1-piperazinyl)-iminometyl rifamycin SV – Rifampixin [US 4,193,020], được đặc trưng bởi hoạt tính chống lại vi khuẩn Gram dương và Gram âm và chống lại Mycobacterium tbc.

Đã biết được rằng hợp chất [US 5,095,108], 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-iminometyl rifamycin SV có công thức Ia:



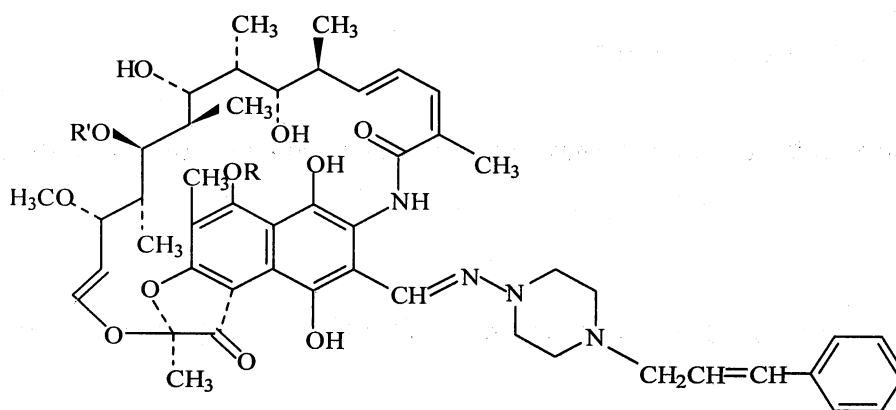
công thức Ia

trong đó:

$R = H$ và $R' = CH_3COO$

có tác dụng điều trị cao hơn khi so sánh với rifampixin trong các thử nghiệm *in vivo*, và có thời gian bán hủy trong huyết tương dài hơn đáng kể và có độc tính cấp tính thấp.

Đã biết được rằng muối natri của hợp chất nêu trên [US 6,476,036], có công thức Ib:



Công thức Ib

trong đó:

$R = Na$ và $R' = CH_3COO$

được đặc trưng bởi độ tan tốt trong nước, tốc độ tái hấp thu nhanh hơn và các đặc tính dược-động học tốt hơn trong các thử nghiệm *in vivo*.

Các phương pháp đã biết để điều chế hợp chất rifamycin, bao gồm hợp chất có công thức Ia, trong đó 3-formylrifamycin SV, được hòa tan trong tetrahydrofuran, etyl axetat, clorofom hoặc hỗn hợp bao gồm hai trong số các dung môi này được ngưng tụ với N-aminopiperazin được thể thích hợp, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô, và sản phẩm được kết tinh lại bằng dung môi hữu cơ, như axeton hoặc isopropanol [US4193920, US4002752, BG 48618].

Nhược điểm của các phương pháp đã biết là hiệu suất tương đối thấp (từ 55% đến 80%), và cần phải tinh chế sản phẩm bằng cách kết tinh lại, và tiếp đó xử lý nước cái, làm cho các phương pháp này phức tạp hơn rất nhiều. Bằng cách áp dụng phương pháp này, các lượng lớn dung môi hữu cơ được sử dụng gây thêm nhiều khó khăn cho quá trình tái sinh và môi trường.

Nhược điểm đáng kể là có sự mất của dung môi dư (tetrahydrofuran, clorofom, axeton, isopropanol) trong sản phẩm cuối cùng, mà do cấu trúc đặc biệt của

phân tử anzamyxin nên không thể loại bỏ được dung môi ngay cả sau khi làm khô kỹ lưỡng dưới áp suất giảm. Lượng dung môi còn lại này, phát hiện bằng phương pháp sắc ký khí, lớn hơn mức giới hạn được chỉ ra trong EP 5.0/5.4.

Một phương pháp đã biết để điều chế muối natri (hợp chất có công thức Ib) [US 6,476,036] bao gồm bước cho hợp chất có công thức Ia với lượng đẳng mol phản ứng với natri metanolat, etanolat hoặc isopropanolat trong môi trường rượu tương ứng. Sản phẩm được tách ra bằng cách chưng cất dung môi dưới áp suất giảm và kết tinh lại bằng isopropanol.

Phương pháp này không hiệu quả vì hiệu suất sản phẩm tương đối thấp, trong lúc lại cần kết tinh lại, ngoài ra, trong sản phẩm cuối cùng quan sát thấy có sự có mặt của dung môi hữu cơ dư với lượng lớn hơn mức giới hạn được thể hiện trong EP 5.0/5.4

Đơn yêu cầu cấp patent nêu trên [US 6,476,036] mô tả một quy trình khác để điều chế muối natri được thực hiện trong môi trường nước bằng cách cho vào hỗn dịch chứa dung dịch nước 3-formylrifamycin SV chứa natri hydroxit và dung dịch nước tạo ra được làm đông khô.

Trong trường hợp này, hiệu suất gần như định lượng, nhưng do môi trường phản ứng kiềm mạnh nên sản phẩm chứa một số tạp chất và cần phải kết tinh lại bằng isopropanol, điều đó dẫn tới sự giảm đáng kể hiệu suất và có mặt dung môi dư trong sản phẩm cuối cùng.

Nhược điểm của các phương pháp đã biết là có hiệu suất tương đối thấp (từ 55% đến 80%), và cần tinh chế sản phẩm bằng cách kết tinh lại, và tiếp đó xử lý nước cái, điều đó làm cho quy trình điều chế trở nên rất phức tạp. Một nhược điểm khác của phương pháp này là phải sử dụng dung môi hữu cơ với lượng lớn, điều này gây khó khăn cho quá trình tái chế chúng, trong lúc đó lại cần bảo vệ môi trường. Một nhược điểm chính khác là sự có mặt của dung môi dư (tetrahydrofuran, clorofom, axeton, isopropanol) trong sản phẩm cuối cùng, mà do cấu trúc đặc biệt của phân tử anzamyxin thì không thể loại bỏ dung môi sau khi làm khô kỹ dưới áp suất giảm. Lượng dung môi còn lại này, phát hiện bằng phương pháp sắc ký khí, lớn hơn mức giới hạn được chỉ ra trong EP 5.0/5.4.

Do độ hòa tan thấp của rifamycin trong rượu etylic, việc sử dụng etanol làm kết tủa của sản phẩm cuối cùng dưới dạng chất kết tủa tinh thể và nó được tách ra trực tiếp

bằng cách lọc mà không cần phải chưng cất dung môi trước. Đồng thời, etanol làm cho quá trình ngưng tụ khó thực hiện sự theo cách thông thường. Nói chung, người ta chấp nhận bước bổ sung dung dịch aminopiperazin được thể tại N vào dung dịch chứa 3-formylrifamycin SV trong tetrahydrofuran hoặc clorofom. Bằng cách sử dụng rượu etylic làm môi trường phản ứng, 3-formylrifamycin SV còn lại không hòa tan, và phản ứng được thực hiện trong huyền phù.

Điều này dẫn đến sự hoạt động không hoàn chỉnh của quy trình và sự có mặt của 3-formylrifamycin SV chưa phản ứng trong sản phẩm cuối cùng nên cần bước tinh chế bằng cách kết tinh lại.

Dược phẩm chứa hợp chất 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-amino của 3-formylrifamycin SV và 3-formylrifamycin S là chưa được biết đến.

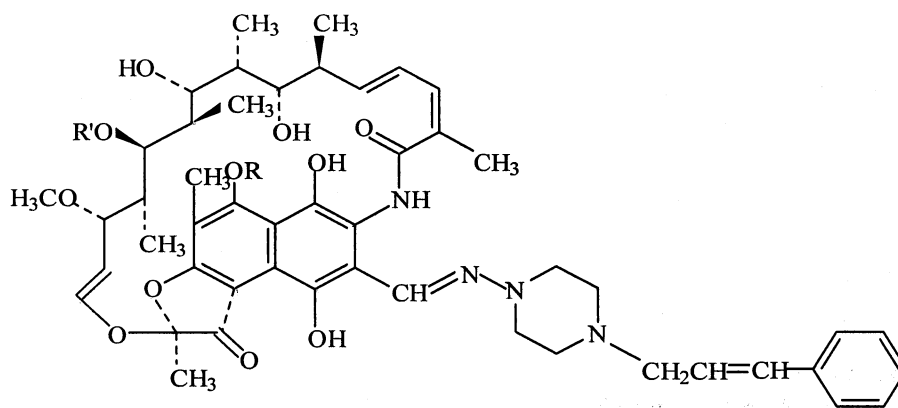
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa dẫn xuất 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-amino của 3-formylrifamycin SV và 3-formylrifamycin S làm hoạt chất, có hoạt tính sinh học ở mức cao.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế dẫn xuất 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-amino của 3-formylrifamycin SV và 3-formylrifamycin S làm hoạt chất, mà có hoạt tính sinh học ở mức cao, có hiệu quả rất cao và độ tinh khiết rất cao, đơn giản về mặt kỹ thuật thực hiện và giảm thời gian.

Mục đích nêu trên đạt được bằng dược phẩm, bao gồm hoạt chất trong hỗn hợp gồm các tá dược, phụ thuộc vào các đặc tính vật lý-hoá học của hoạt chất và chức năng của tá dược.

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hỗn hợp gồm hoạt chất và tá dược, trong đó hoạt chất có công thức:



trong đó R là H hoặc Na và R' là COCH₃ hoặc H và trong đó lượng hoạt chất trên mỗi đơn vị liều nằm trong khoảng từ 100 đến 600mg và các tá dược có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 25% tính theo tổng trọng lượng của hỗn hợp.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hỗn hợp gồm hoạt chất và tá dược, trong đó các tá dược này bao gồm xenluloza dạng vi tinh thể và tinh bột.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa hỗn hợp gồm hoạt chất và tá dược, trong đó $R=H$ và $R'=H$.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, hoạt chất là hợp chất có công thức I và II, và nhóm thế R là hydro hoặc Na và R' là hydro hoặc CH₃COO, và hợp chất này có mặt trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 600mg, và tá dược có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1,5% đến 25% dựa trên tổng trọng lượng của hỗn hợp.

Hợp chất rifamycin mới có công thức Ic, Id, IIa, IIb, IIc và IId, và hợp chất có công thức Ia và Ib được sử dụng làm hoạt chất.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hoạt chất có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 150 đến 300mg.

Theo một phương án của sáng chế, xenluloza vi tinh thể, tinh bột ngô, natri stearyl fumarat, magie stearat được sử dụng làm tá dược.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hoạt chất từ nhóm bao gồm các hoạt chất nêu trên được trộn trực tiếp (trộn khô) với tá dược và hỗn hợp tạo ra được nạp vào nang, sau đó nang được đóng gói theo cách thích hợp.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất rifamycin mới, trong đó phương pháp này được thực hiện bằng phản ứng của N1-xinamyl-N4-

aminopiperazin và 3-formylrifamycin SV, trong đó dung dịch aminopiperazin được cho vào 3-rifamycin SV ở dạng rắn theo kiểu nhỏ giọt, và sau mỗi phần thêm đợi chất rắn hòa tan. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của các lượng nhỏ axit axetic, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C trong khoảng 2 giờ. Thu được sản phẩm dưới dạng chất kết tủa tinh thể màu đỏ sẫm, hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng một thể tích tương đương nước, làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C, lọc và làm khô đến khối lượng không đổi.

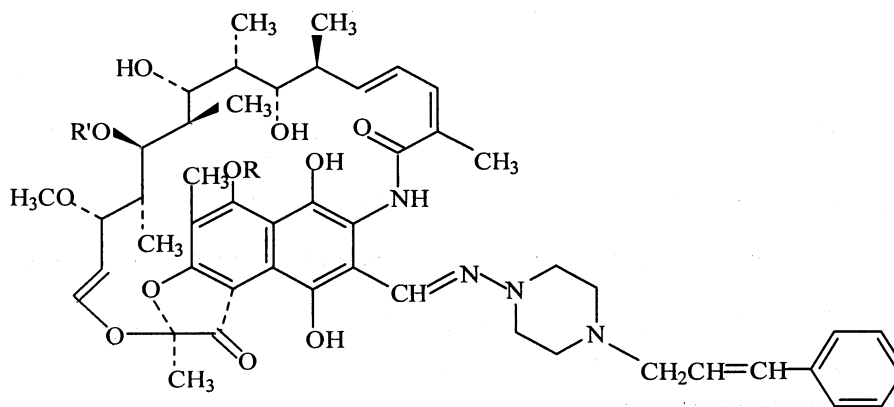
Hợp chất có công thức Ib được điều chế bằng cách cho các lượng đẳng mol của 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-iminometyl rifamycin SV (Ia) phản ứng với natri metanolat trong môi trường rượu etylic ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo ra chứa muối natri của hợp chất có công thức Ia được chưng cất dưới áp suất giảm và nhiệt độ không vượt quá 60°C, cho tới khi loại bỏ hoàn toàn etanol, bã được hòa tan trong nước với sự có mặt của các lượng nhỏ natri ascorbat, và dung dịch tạo ra được làm đông khô.

Hiệu suất muối natri của 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-iminometyl rifamycin SV (hợp chất có công thức Ib) là định lượng; sản phẩm có độ tinh khiết rất cao và không chứa dung môi hữu cơ dư bất kỳ.

Hợp chất mới có công thức IIa và IIb được điều chế bằng cách oxy hóa hợp chất có công thức Ia và Ib bằng mangan dioxit trong môi trường rượu, trong đó cấu trúc hydroquinon chuyển thành quinon.

Hợp chất có công thức Ic, Id, IIc và IId được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức Ia và IIa phản ứng với dung dịch loãng chứa natri hydroxit hoặc natri carbonat trong môi trường nước-rượu, trong đó nhóm este ở vị trí 25 của phân tử được hydro hóa để tạo ra hợp chất 25-desaxetil tương ứng ở dạng muối natri (hợp chất có công thức Id và IId). Khi axit hóa dung dịch etanol chứa hai hợp chất có công thức Id và IId bằng axit clohydric loãng, thu được hợp chất có công thức Ic và IIc.

Các hợp chất rifamycin mới được điều chế này có thể được biểu diễn bằng công thức Ic, Id, IIa, IIb, IIc và IId. Các hợp chất mới này có hoạt tính kháng vi khuẩn cao, so với hoạt tính kháng vi khuẩn của các hợp chất có công thức Ia và Ib. Tất cả các hợp chất vừa được điều chế đều được chứng minh bằng phép phân tích nguyên tố, phổ IR và UV.

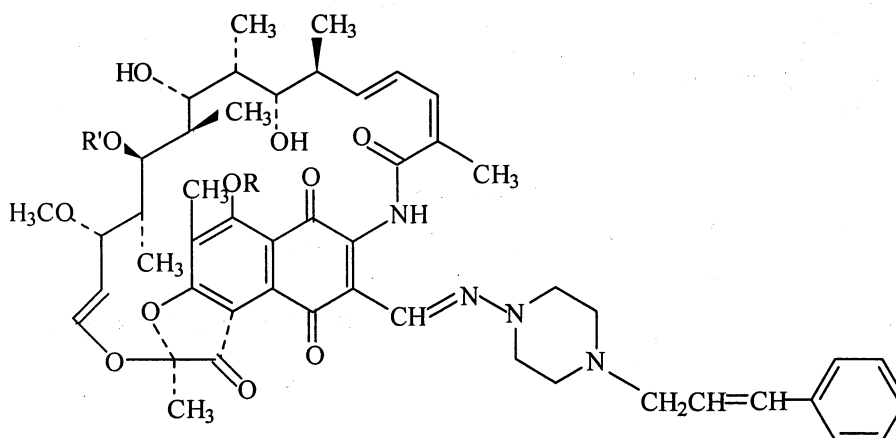


Công thức I

trong đó:

đối với công thức Ic: $R = H$, $R' = H$

đối với công thức Id: $R = Na$, $R' = H$



Công thức II

trong đó:

đối với công thức IIa: $R = H$, $R' = COCH_3$ đối

với công thức IIb: $R = Na$, $R' = COCH_3$ đối

với công thức IIc: $R = H$, $R' = H$

đối với công thức IId: $R = Na$, $R' = H$

Hiệu suất muối natri của 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-iminometyl rifamycin SV (hợp chất có công thức Ib) là định lượng; sản phẩm có độ tinh khiết rất cao và không chứa dung môi hữu cơ dư bất kỳ.

Quy trình theo sáng chế có đặc điểm là các thao tác được thực hiện theo trình tự và đặc trưng của quy trình tạo ra sản phẩm có độ tinh khiết cao là sản phẩm không cần

tinh chế thêm, và sản phẩm này không chứa lượng dung môi hữu cơ dư. Hiệu suất gần như định lượng (98% theo lý thuyết), và sản phẩm có độ tinh khiết rất cao và không cần tinh chế thêm, điều đó làm đơn giản hóa quy trình và giảm được thời gian. Bên cạnh hiệu suất và độ tinh khiết cao, lợi ích của quy trình theo sáng chế là sử dụng dung môi an toàn với môi trường trong quá trình điều chế và tách hợp chất-etanol và nước, và sản phẩm cuối cùng không chứa dung môi hữu cơ dư. Quy trình này dễ thực hiện về mặt kỹ thuật và có lợi về mặt kinh tế.

Theo sáng chế, sản phẩm thu được thích hợp để sử dụng trong quá trình phòng ngừa và điều trị bệnh gây ra bởi vi khuẩn Gram dương và Gram âm cũng như để phòng ngừa và điều trị bệnh gây ra bởi *Mycobacterium tuberculosis* (bao gồm chủng vi khuẩn không điển hình và vi khuẩn kháng rifamycin) là sản phẩm thích hợp để bào chế được phẩm thích hợp. Trong hầu hết các trường hợp, dược phẩm có thể ở dạng, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang gelatin cứng ở liều lượng phụ thuộc vào hoạt tính của hợp chất nằm trong khoảng từ 100 đến 600mg dưới dạng liều duy nhất, ví dụ 150, 300 hoặc 600mg và chất phụ trợ tương ứng, như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, magie stearat, natri stearyl fumarat và các chất tương tự.

Thích hợp, nếu hỗn hợp tạo ra được nạp vào nang, sau đó nang có thể được đóng gói ở dạng thích hợp, ví dụ trong vỉ bấm bằng nhôm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hơn nữa, bản mô tả sẽ được thể hiện bằng các ví dụ về phương án của dược phẩm và các ví dụ để thu được hợp chất hoạt tính có công thức I và II, và dược phẩm không bị giới hạn ở các ví dụ được mô tả và có thể được áp dụng các phương án ưu tiên này, với đặc trưng và tỷ lệ nêu trên.

Ví dụ 1.

Xenluloza vi tinh thể (5,60g) và natri stearyl fumarat (1,40g) được rây và trộn khô với hoạt chất – muối natri của 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-iminometyl rifamycin SV (hợp chất có công thức Ib) với lượng đã định (30,0g) Sau khi đồng nhất hóa, hỗn hợp bao gồm 15,1% xenluloza vi tinh thể, 3,8% natri stearyl fumarat và 81,1% hoạt chất được nạp vào nang và sau đó được đóng gói theo cách thích hợp, ví dụ trong vỉ bấm nhôm/nhôm. Thu được 180 ± 5 viên nang có trọng lượng hàm lượng trung bình bằng $\sim 185 \pm 9$ mg.

Ví dụ 2

Tinh bột (6,00g) và natri stearyl fumarat (1,00g) đã được rây trước được trộn khô với muối natri của 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-iminometyl rifamycin S (hợp chất có công thức IIb) với lượng đã định (30,0g). Sau khi thu được hỗn hợp đồng nhất có hàm lượng 16,2% tinh bột, 2,7% natri stearyl fumarat và 81,1% hoạt chất nêu trên. Hỗn hợp này được nạp vào nang và sau đó được đóng gói theo cách thích hợp trong vỉ bấm nhôm/nhôm. Thu được 180 ± 5 viên nang có trọng lượng hàm lượng trung bình bằng $\sim 185 \pm 9\text{mg}$.

Ví dụ 3

Xenluloza vi tinh thể (3,0g) và natri stearyl fumarat (1,0g) được rây và trộn khô kỹ với muối natri của 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-iminometyl-25- desaxetoxy rifamycin SV (hợp chất có công thức Id) với lượng đã định (60,0g). Hỗn hợp đồng nhất thu được chứa 4,7% xenluloza vi tinh thể, 1,6% natri stearyl fumarat và 93,8% muối natri của 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-iminometyl-25- desaxetoxy rifamycin SV làm hoạt chất được nạp vào nang, nang này được đóng gói theo cách thích hợp trong vỉ bấm nhôm/nhôm. Thu được 180 ± 5 viên nang có trọng lượng hàm lượng trung bình bằng $\sim 320 \text{ mg} \pm 16\text{mg}$.

Ví dụ 4

Tinh bột (12,50g) và magie stearat (0,75g) được rây và trộn khô kỹ với muối natri của 3-(4-xinamyl-1-piperazinyl)-iminometyl-25-desaxetoxy rifamycin S (hợp chất có công thức IIId) với lượng đã định (37,0g). Hỗn hợp đồng nhất thu được chứa 12,5% tinh bột, 1,5% magie stearat và 74% hoạt chất được nạp vào nang, nang này được đóng gói theo cách thích hợp. Thu được 180 ± 5 viên nang có trọng lượng hàm lượng trung bình bằng $\sim 320 \text{ mg} \pm 16\text{mg}$.

Theo cách tương tự, dược phẩm được bào chế cùng với tất cả các hợp chất khác đã được mô tả trong bản mô tả đơn này.

Ví dụ 5

Dung dịch chứa 6,3g (0,0289gM) N1-xinamyl-N4-amino piperazin trong 200ml etanol được bổ sung 1,2ml axit axetic băng. Trong điều kiện khuấy trộn và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C dung dịch etanol được thêm từng phần 20g (0,0276gM) 3-formylrifamycin SV, sau mỗi mẻ thêm, đợi để các chất hòa tan. Việc thêm này được thực hiện trong 30 phút và việc tiêu thụ rifamycin SV ban đầu được

theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng. Bước khuấy trộn được tiếp tục trong 2 giờ, trong lúc đó tạo thành chất kết tủa tinh thể màu đỏ sẫm. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng 200ml nước, khuấy trong 15 phút và làm lạnh đến 5°C. Chất kết tủa 3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamycin SV tạo ra được lọc và rửa bằng 20ml nước. Sau khi làm khô trong chân không ở 70°C, thu được 25g chất kết tủa màu đỏ sẫm, hiệu suất theo lý thuyết 98%. Sản phẩm có độ tinh khiết lớn hơn 98%.

Ví dụ 6

Huyền phù chứa 25g (24,7g chiếm 100%) 3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamycin SV (0,0264 gM) trong 200ml etanol được bổ sung 4,88ml dung dịch natri metoxit 30% (0,0264gM), kết hợp khuấy trộn, trong lúc đó huyền phù gần như ngay lập tức chuyển thành dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dung môi được chưng cất trong chân không cho tới khi bước khử hoàn thành. Bã dính tạo ra được bổ sung 200ml nước và 1g natri ascorbat. Hỗn hợp này được khuấy cho tới khi hòa tan hoàn toàn, và được làm đông khô. Thu được 25,2g (99,2% theo lý thuyết) muối natri của 3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamycin SV có độ tinh khiết 98%.

Ví dụ 7

Dung dịch chứa 5g 3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamycin SV trong 150ml etanol được bổ sung 3g mangan dioxit, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ, và theo dõi sự chuyển hóa hydroquinon thành dạng quinon bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C, và lọc, và chất kết tủa MnO₂ được rửa kỹ bằng etanol nóng. Dung dịch tạo ra được chưng cất trong chân không đến gần khô. Chất kết tủa được làm khô trong lò chân không ở 50°C. Thu được 4,9g (98,2% theo lý thuyết) 3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamycin S. Sản phẩm là chất kết tủa tinh thể màu tím sẫm.

Ví dụ 8

Dung dịch chứa 5g muối natri của 3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamycin SV trong 150ml etanol được bổ sung 5g MnO₂ và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ để chuyển hóa hoàn toàn thành dạng quinon (TLC). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C, lọc và chất kết tủa MnO₂ được rửa kỹ bằng etanol nóng. Dung dịch thu được được chưng cất đến còn 1/3 thể tích ban đầu. Bã được làm khô trong lò chân không ở 50°C. Thu được 5g muối natri của 3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamycin S ở dạng tinh thể màu tím sẫm (97,6%

theo lý thuyết).

Ví dụ 9

Dung dịch chứa 5g natri hydroxit trong 100ml dung dịch nước etanol 50% được bổ sung 5g 3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamixin SV. Gần như ngay lập tức, hỗn hợp này chuyển thành dung dịch, trong đó sau 10 phút chất kết tủa màu đỏ tươi bắt đầu kết tủa. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 10°C, lọc và chất kết tủa được làm khô trong lò chân không ở 50°C. Thu được 4,5g (92% theo lý thuyết) muối natri của 25-desaxetyl-3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamixin SV.

Ví dụ 10

Dung dịch chứa 3,5g muối natri của 25-desaxetyl-3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamixin SV trong 100ml etanol trong điều kiện gia nhiệt đến 40°C được bổ sung 2ml axit clohydric đã được làm loãng trong 10ml nước. Thu được dung dịch màu da cam-đỏ, dầu này kết tinh khi làm lạnh. Thu được chất kết tủa màu cam tươi 25-desaxetyl-3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamixin SV 3,3g (96,5% theo lý thuyết) được lọc và làm khô trong lò chân không ở 50°C.

Ví dụ 11

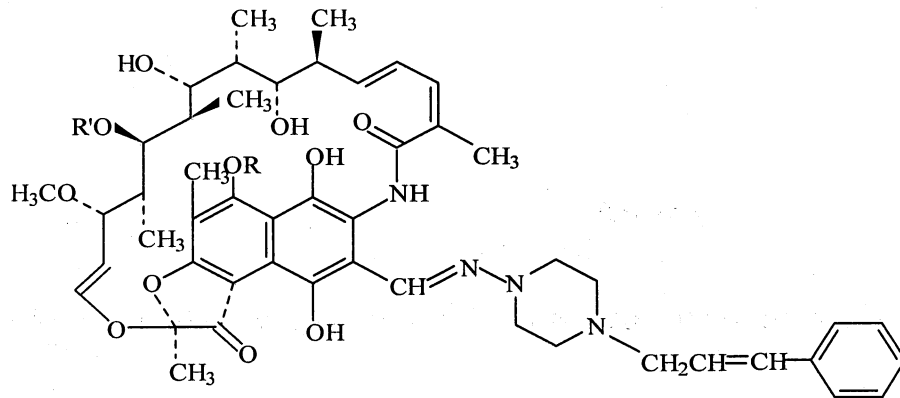
Sử dụng quy trình theo Ví dụ 5 nhưng thay 3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamixin SV bằng 3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamixin S, thu được muối natri của 3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamixin S với hiệu suất 90% theo lý thuyết.

Ví dụ 12

Bằng cách sử dụng quy trình nêu trong Ví dụ 6 và sản phẩm thu được từ Ví dụ 7, điều chế được 25-desaxetyl-3-(4-xinamyl-1-piperaziny) iminometyl rifamixin S với hiệu suất 95%.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa hỗn hợp gồm hoạt chất và tá dược, trong đó hoạt chất có công thức:

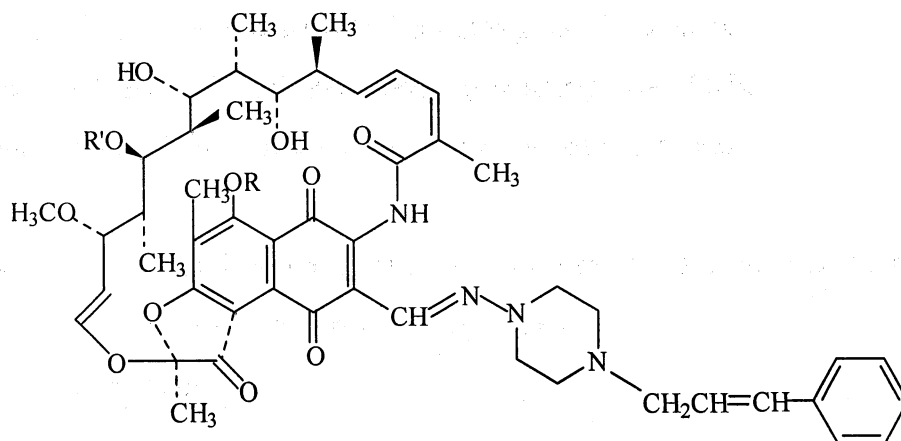


trong đó R là H hoặc Na và R' là COCH₃ hoặc H và trong đó lượng hoạt chất trên mỗi đơn vị liều nằm trong khoảng từ 100 đến 600mg và các tá dược có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 25% tính theo tổng trọng lượng của hỗn hợp.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó các tá dược bao gồm xenluloza dạng vi tinh thể và tinh bột.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tá dược bao gồm các tá dược gây trượt được chọn từ nhóm gồm có natri stearyl fumarat và magie stearat.

4. Hợp chất có công thức:



trong đó R là H hoặc Na và R' là COCH₃ hoặc H.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R=H và R'=COCH₃.

6. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R=Na và R'=COCH₃.

7. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R=H và R'=H.

8. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R=Na và R'=H.

9. Được phẩm theo điểm 1, trong đó $R=H$ và $R'=COCH_3$.
10. Được phẩm theo điểm 1, trong đó $R=Na$ và $R'=COCH_3$.
11. Được phẩm theo điểm 1, trong đó $R=H$ và $R'=H$.
12. Được phẩm theo điểm 1, trong đó $R=Na$ và $R'=H$.