



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120030** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)

**A61K 31/395** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61K 9/00**

**C07D 491/00**

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2015 02014**

(22) Дата подання заявки: **09.08.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **25.09.2019**

(31) Номер попередньої  
заявки відповідно до  
Паризької конвенції: **111288**

(32) Дата подання  
попередньої заявки  
відповідно до  
Паризької конвенції: **13.08.2012**

(33) Код держави-учасниці  
Паризької конвенції,  
до якої подано  
попередню заявку: **BG**

(41) Публікація відомостей  
про заявку: **10.07.2015, Бюл.№ 13**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.09.2019, Бюл.№ 18**

(86) Номер та дата  
подання міжнародної  
заявки, поданої  
відповідно до  
Договору РСТ **РСТ/BG2013/000041,  
09.08.2013**

(72) Винахідник(и):  
**Нінов Кіріл Асенов (BG),  
Апостолова-Дімова Велічка Ільева (BG),  
Стефанова Евтімія Іванова (BG),  
Койчев Россен Крумов (DE),  
Константинова Румяна Георгієва (BG)**

(73) Власник(и):

**АДІФАРМ ЕАД,**

130, Simeonovsko shose Str., 1700, Sofia,  
Bulgaria (BG),

**Фудулов Божідар Любенов,**

37, Stara Planina Str., 1504, Sofia, Bulgaria  
(BG),

**Фудулов Любомір Божідаров,**

37, Stara Planina Str., 1504, Sofia, Bulgaria  
(BG),

**Нінов Кіріл Асенов,**

18, Soultan tepe Str., 1505, Sofia, Bulgaria  
(BG),

**Апостолова-Дімова Велічка Ільева,**

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

**Стефанова Евтімія Іванова,**

Petko Karavelov Str., bl. 77, entr. A, floor 6,  
1408, Sofia, Bulgaria (BG),

**Койчев Россен Крумов,**

Otto-Schmidt Ring 18, 15366, Neuenhagen,  
Germany (DE),

**ДІЧЕВ КОНСАЛТИНГ ООД,**

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

(74) Представник:

**Кістерський Кирило Арсенійович,  
реєстр. №207**

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

US 6 476 036 B1, 05.11.2002

US 4 918 066 A1, 17.04.1990

US 4 193 920 A, 18.03.1980

US 5 095 108 A, 10.03.1992

DIMOVA VELICHKA ET AL., "Experimental  
and Clinical Studies on Rifacinna - The New  
Effective Antituberculous Drug (Review)",  
RECENT PATENTS ON ANTI-INFECTIVE  
DRUG DISCOVERY, NL (2010-01-01), vol. 5,  
no. 1, pages 76–90

FERNANDO MARTNEZ R. ET AL.,  
"Hydrazones from hydroxy naphthaldehydes  
and-aminoheterocycles: structure and  
stereodynamics", TETRAHEDRON,  
ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS,  
AMSTERDAM, NL, vol. 67, no. 11, pages  
2025-2034 (2011-01-28)

UA 120030 C2

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ СКЛАДИ, ЯКІ МІСТЯТЬ 3-(4-ЦИНАМІЛ-1-ПІПЕРАЗИНІЛ)АМІНОПОХІДНІ 3-ФОРМІЛРИФАМІЦИНУ S ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**

---

**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується способу одержання фармацевтично прийнятних складів, які містять як активну речовину 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)амінопохідні 3-формілрифаміцину SV і 3-формілрифаміцину S, що мають високу біологічну активність проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, а також проти туберкульозних мікобактерій (включаючи атипові та стійкі до рифаміцину), і способу одержання 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)амінопохідних 3-формілрифаміцину SV і 3-формілрифаміцину S. Метод одержання фармацевтичних композицій легко здійснити та не потребує спеціального обладнання для його виконання. Спосіб одержання сполук характеризується високим виходом продукту і його чистотою, використанням безпечних для навколишнього середовища розчинників - етанолу і води, для одержання та виділення речовин, а також відсутністю залишків органічних розчинників у кінцевому продукті.

## Область техніки

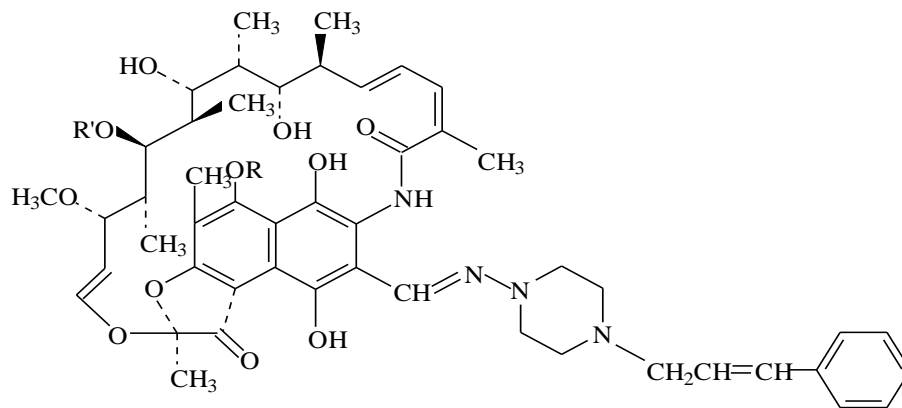
Даний винахід відноситься до способу одержання фармацевтично прийнятних складів, які містять як активну речовину 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл) амінопохідні 3-форміл рифаміцину SV і 3-форміл рифаміцин S, що мають високу активність проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі проти туберкульозних мікобактерій (включаючи атипові та стійкі до рифаміцину) і до способу одержання зазначених активних сполук. Фармацевтичні композиції, які містять активні сполуки, предмет даного винаходу, можуть знайти застосування в якості лікарських засобів в медичній практиці, для профілактики та лікування різних захворювань, що викликані грампозитивними і грамнегативними мікроорганізмами, а також туберкульозними мікобактеріями (у тому числі атиповими та стійкими до рифаміцину).

## Рівень техніки

У літературі описані різні фармацевтичні композиції для лікування та профілактики зазначених вище захворювань.

Відома сполука 3-(4-метил-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцин SV – Рифампідин [США 4193020], яка характеризується активністю проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі проти *Mycobacterium tuberculosis*, що викликає туберкульоз.

Відома сполука [патент США 5095108], 3-(4-цинаміл-піперазиніл)-імінометил рифаміцин SV формули Ia:



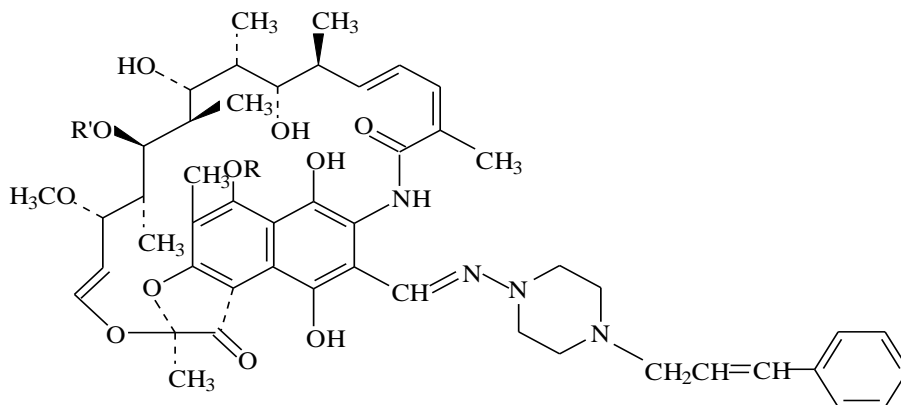
## Формула Ia

де

R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>COO

яка, як було показано в тестах *in vivo*, має більш високий терапевтичний ефект, має значно більш довгий період напіввиведення з крові, а також більш низьку гостру токсичність у порівнянні з рифампідцином.

Відома натрієва сіль вищевказаної сполуки [патент США 6476036] формули Ib



## Формула Ib

де

R = Na, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>COO

яка характеризується гарною розчинністю у воді, більшою швидкою резорбцією та кращими фармакокінетичними властивостями в експериментах *in vivo*.

Відомі способи одержання похідних рифаміцину, включаючи сполуку Ia, в якій 3-формілрифаміцин SV, розчинений у тетрагідрофурані, етилацетаті, хлороформі або суміші двох із цих розчинників конденсують з відповідно заміщеним N-амінопіперазином, потім реакційну суміш концентрують, і продукт рекристалізують з органічного розчинника, такого як ацетон або

ізопропанол [США 4193920, США 4002752, Болгарія 48618].  
Недоліком відомих способів є відносно низький вихід продукту (від 55 % до 80 %), а також необхідність очищення продукту рекристалізацією та подальшою обробкою маткових розчинів, що значно ускладнює процес. У даному методі використовують велику кількість органічних розчинників, які створюють додаткові труднощі в регенерації й охороні навколишнього середовища.

Істотним недоліком є наявність залишкових кількостей розчинників (тетрагідрофурану, хлороформу, ацетону, ізопропанолу) у кінцевому продукті, які через специфічну структуру молекули анзаміцину не видаляються навіть після екстенсивного сушіння при зниженому тиску. Кількості цих розчинників, які визначені за допомогою газової хроматографії, залишаються вище меж, що встановлені в ЕП 5,0/5,4.

Відомий спосіб одержання натрієвої солі (сполука Ib) [патент США 6476036], який включає взаємодію еквімолярних кількостей сполуки Ia з метанолем натрію, етанолем або ізопропанолем натрію в середовищі відповідного спирту. Продукт виділяють шляхом відгону розчинника при зниженому тиску та рекристалізацією з ізопропанолу.

Метод недостатньо ефективний, тому що дає відносно низький вихід продукту, а також існує необхідність рекристалізації, крім того, у кінцевому продукті спостерігається присутність залишкових органічних розчинників, кількість яких вище меж, що встановлені в ЕП 5,0/5,4.

Вищезгаданий патент [США 6476036] описує інший спосіб одержання натрієвої солі, який проводять у водному середовищі, при додаванні до суспензії 3-формілрифаміцину SV водного розчину гідроксиду натрію й отриманий водний розчин піддають ліофілізації.

Вихід продукту в цьому випадку майже кількісний, але через сильну лужну реакцію середовища, продукт містить ряд домішок і вимагає рекристалізації з ізопропанолу, що призводить до значного зниження виходу продукту та наявності залишкових розчинників у кінцевому продукті.

Недоліком відомих способів одержання продукту є відносно низький вихід продукту (від 55 % до 80 %), а також необхідність очищення продукту рекристалізацією та подальшою обробкою маткових розчинів, що значно ускладнює процес. Інший недолік даного методу це використання органічних розчинників у великих кількостях, що створює труднощі в їх регенерації і, відповідно, охороні навколишнього середовища. Ще одним істотним недоліком є наявність залишкових кількостей розчинників (тетрагідрофурану, хлороформу, ацетону, ізопропанолу) у кінцевому продукті, які через специфічну структуру молекули анзаміцину не видаляються навіть після екстенсивного сушіння при зниженому тиску. Кількості цих розчинників, які визначені за допомогою газової хроматографії, залишаються вище меж, що встановлені в ЕП 5,0/5,4

Через низьку розчинність рифаміцинів в етиловому спирті, використання етанолу призводить до випадання готового продукту у вигляді кристалічного осаду і його прямого виділення шляхом фільтрації, без необхідності відгону розчинника заздалегідь. У той самий час етанол ускладнює проведення конденсації звичайним способом. Додавання розчину N-заміщеного амінопіперазину до розчину 3-формілрифаміцину SV у тетрагідрофурані або хлороформі є загальноновизнаним. При використанні етилового спирту в якості реакційного середовища, 3-формілрифаміцин SV залишається нерозчинним, і реакція проводиться в суспензії.

Це призводить до неповного протікання способу і наявності непрореагованого 3-формілрифаміцину SV у кінцевому продукті, що потребує очищення шляхом рекристалізації.

Склади, які містять 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл) амінопохідні 3-формілрифаміцину SV і 3-формілрифаміцину S не відомі.

Короткий опис винаходу

Беручи до уваги попередній рівень техніки в даній області, завданням даного винаходу є забезпечення фармацевтичних складів, які містять як активні сполуки 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл) амінопохідні 3-формілрифаміцину SV і 3-формілрифаміцину S, з високою біологічною активністю.

Іншим завданням даного винаходу є забезпечення способу одержання активних сполук 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-амінопохідних 3-формілрифаміцину SV і 3-формілрифаміцину S, які мають високу біологічну активність, що забезпечує дуже високий вихід продукту і високий ступінь його чистоти, технологічно простого в здійсненні і маючого скорочену тривалість.

Це завдання вирішується за допомогою фармацевтичних композицій, що включають активну речовину в суміші з допоміжними речовинами, залежно від фізико-хімічних властивостей активної речовини та функції допоміжної речовини.

Відповідно до даного винаходу активна речовина являє собою сполуку, що характеризується формулою I і II, де замісник R являє собою водень або натрій, а R<sup>1</sup> - водень або CH<sub>3</sub>COO, і його кількість у фармацевтичній композиції становить від 100 до 600 мг, а кількість допоміжних речовин становить від 1,5 % до 25 % від загальної маси суміші.

Як активну речовину використовують нові похідні рифаміцину формул Ic, Id, IIa, IIb, IIc і IId і сполуки формул Ia і Ib.

Відповідно до переважного варіанта реалізації даного винаходу, кількість активної речовини становить від 150 до 300 мг.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу як допоміжні речовини використовують мікрокристалічну целюлозу, кукурудзяний крохмаль, стеарилфумарат натрію, стеарат магнію.

Відповідно до переважного варіанта реалізації даного винаходу, активну речовину з групи зазначених активних сполук змішують безпосередньо (сухе змішування) з допоміжними речовинами й отриману суміш поміщають у капсули, потім капсули запаковують відповідним чином.

Даний винахід також відноситься до способу одержання нової похідної рифаміцину, який здійснюють шляхом приведення у взаємодію N1-цинаміл-N4-амінопіперазину та 3-формілрифаміцину SV, в якій до розчину амінопіперазину додають 3-рифаміцин SV у твердій формі, порціями, для поступового розчинення. Реакцію проводять у присутності невеликих кількостей оцтової кислоти, при температурі 20-30 °С, протягом приблизно 2 годин. Продукт одержують у вигляді темно-червоного кристалічного осаду, реакційну суміш розбавляють рівним об'ємом води і після охолодження до 5-10 °С фільтрують та сушать до постійної ваги.

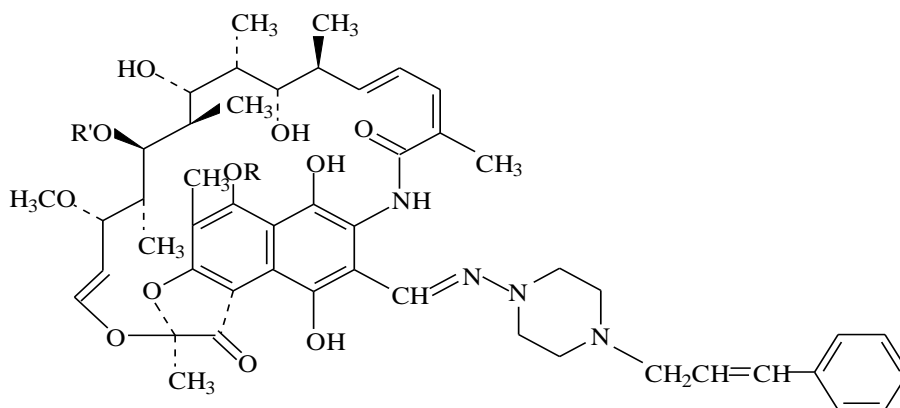
Сполуку Ib одержують шляхом приведення у взаємодію еквімолярних кількостей 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину SV (Ia) з метанолятом натрію в етиловому спирті при кімнатній температурі. Отриманий розчин натрієвої солі сполуки Ia відганяють при зниженому тиску і температурі не вище 60 °С до повного видалення етанолу, залишок розчиняють у воді у присутності малих кількостей аскорбату натрію, і отриманий розчин піддають ліофілізації.

Вихід натрієвої солі 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину SV (сполука Ib) є кількісним; продукт має дуже високу чистоту та не містить яких-небудь залишків органічних розчинників.

Нові сполуки формул IIa і IIb, одержують шляхом окиснення сполук Ia і Ib з діоксидом марганцю в спиртовому середовищі, де гідроксінон переходить у хінон.

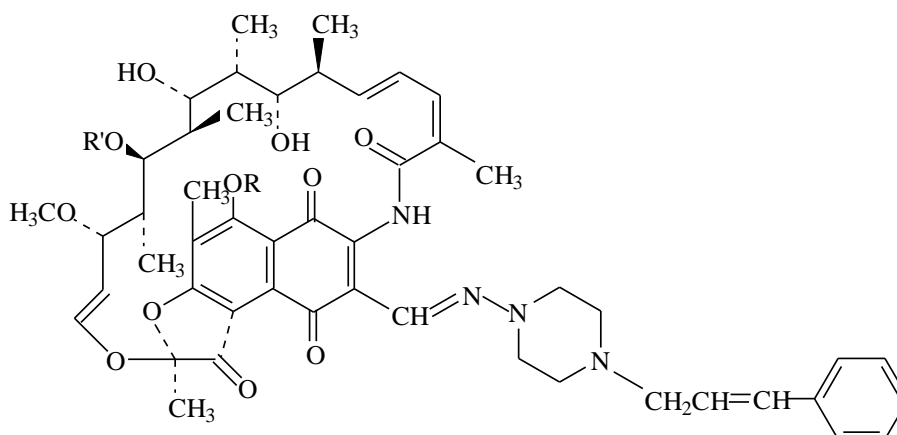
Сполуки формул Ic, Id, IIc і IId одержують шляхом приведення у взаємодію сполук Ia і IIa з розведеним розчином гідроксиду натрію або карбонату натрію у водно-спиртовому середовищі, де ефірна група у 25-му положенні молекули гідролізується з одержанням відповідних 25-деацетил похідних у вигляді натрієвих солей (сполуки Id і IId). При підкисленні спиртового розчину двох останніх сполук розведеною соляною кислотою, одержують сполуки Ic і IIc.

Нові синтезовані похідні рифаміцину можуть бути представлені формулами Ic, Id, IIa, IIb, IIc і IId. Ці нові сполуки мають високу антибактеріальну активність, порівнянну з активністю сполук Ia і Ib. Усі синтезовані сполуки були підтверджені за допомогою елементного аналізу, ІЧ- і УФ-спектрів.



Формула I

де  
 для Ic-R = H, R<sup>1</sup>=H,  
 для Id-R = Na, R<sup>1</sup>=H



# 5      Формула II

де  
 для IIa-R = H, R<sup>1</sup>=COCH<sub>3</sub>,  
 для IIb-R = Na, R<sup>1</sup>=COCH<sub>3</sub>,  
 для IIc - R=H, R<sup>1</sup>=H,  
 для IId-R = Na, R<sup>1</sup>=H

10      Вихід натрієвої солі 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину SV (сполука Ib) кількісний; продукт має дуже високу чистоту та не містить яких-небудь залишків органічних розчинників.

15      Спосіб згідно з винаходом характеризується тим, що дії здійснюють послідовно та при умовах, які забезпечують одержання продукту високої чистоти, тому немає ніякої необхідності у подальшому його очищенні, також продукт не містить залишків органічних розчинників. Вихід продукту практично кількісний (98 % від теоретичного), продукт має дуже високу чистоту та не потребує додаткового очищення, що спрощує спосіб і скорочує його тривалість. Крім високого виходу продукту і його чистоти, перевагою способу є використання екологічно безпечних розчинників в одержанні та виділенні речовини - етанолу і води, і відсутність залишкових органічних розчинників у кінцевому продукті. Метод простий у реалізації з технологічної точки зору і є економічно вигідним.

20      Отриманий продукт придатний для використання у профілактиці та лікуванні захворювань, які викликані грамполозитивними і грамнегативними мікроорганізмами, а також для профілактики та лікування захворювань, які викликані Mycobacterium tuberculosis (включаючи атипові та стійкі до рифаміцину штами). Відповідно до винаходу, придатним є продукт, створений у підходящому фармацевтично прийнятному складі. У більшості випадків, ним можуть бути, але не обмежуватися ними, тверді желатинові капсули в дозі від 100 до 600 мг залежно від активності сполуки, у вигляді разової дози, наприклад, 150, 300 або 600 мг, і відповідні допоміжні речовини, такі як мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, стеарат магнію, стеарилфумарат натрію та подібні.

Отриману суміш поміщають у капсули, які можуть бути запаковані відповідним чином, наприклад, в алюмінієві блістери.

Переважний варіант реалізації винаходу

35      Далі, в описі будуть представлені приклади варіанта реалізації фармацевтичних складів, і приклади одержання активних сполук формул I і II. Фармацевтичні складі, не обмежуються описаними прикладами, і також можуть бути використані інші варіанти реалізації, у межах параметрів і співвідношень, зазначених вище.

Приклад 1

40      Мікрокристалічну целюлозу (5,60 г) і стеарилфумарат натрію (1,40 г) просіювали та змішували у сухому вигляді з попередньо зваженою кількістю (30,0 г) активної речовини - натрієвої солі 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину SV (сполука Ib). Після гомогенізації, суміш, що містить 15,1 % мікрокристалічної целюлози, 3,8 % стеарилфумарату натрію та 81,1 % активної речовини, поміщали в капсули та потім запаковували відповідним чином, наприклад, в алюмінієві блістери. Одержували 180±5 капсул із середньою вагою вмісту ~ 185±9 мг.

## Приклад 2

Попередньо просіяний крохмаль (6,00 г) і стеарилфумарат натрію (1,00 г) змішували у сухому вигляді з попередньо зваженою кількістю (30,0 г) натрієвої солі 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину S (сполука IIb). Після гомогенізації одержували суміш з вмістом 16,2 % крохмалю, 2,7 % стеарилфумарату натрію та 81,1 % описаної вище активної речовини. Суміш поміщали в капсули, а потім запаковували відповідним чином, наприклад, в алюмінієві блістери. Одержували 180±5 капсул із середньою вагою вмісту ~ 185±9 мг.

## Приклад 3

Мікрокристалічну целюлозу (3,0 г) і стеарилфумарат натрію (1,0 г) просіювали та добре перемішували у сухому вигляді з попередньо зваженою кількістю (60,0 г) натрієвої солі 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил-25-дезацетокси рифаміцину SV (сполука Id). Отриману гомогенну суміш, що містить 4,7 % мікрокристалічної целюлози, 1,6 % стеарилфумарату натрію і, як активну речовину, 93,8 % натрієвої солі 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил-25-дезацетокси рифаміцину SV, поміщали в капсули, які запаковували відповідним чином, наприклад, в алюмінієві блістери. Одержували 180±5 капсул із середньою вагою вмісту ~ 320 мг ± 16 мг.

## Приклад 4

Крохмаль (12,50 г) і стеарат магнію (0,75 г) просіювали та змішували у сухому вигляді з попередньо зваженою кількістю (37,0 г) натрієвої солі 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил-25-дезацетокси рифаміцину S (сполука Id). Отриману гомогенну суміш, що складається з 12,5 % крохмалю, 1,5 % стеарату магнію та 74 % активної речовини, поміщали в капсули, які запаковували відповідним чином. Одержували 180±5 капсул із середньою вагою вмісту ~ 320 мг ± 16 мг.

Аналогічним чином одержували сполуки з усіма іншими похідними, розкритими в даному описі.

## Приклад 5

До розчину, що містить 6,3 г (0,0289 гМ) N1-цинаміл-N4-аміно піперазину в 200 мл етанолу додавали 1,2 мл льодяної оцтової кислоти. При перемішуванні при 20-30 °С до розчину етанолу порціями додавали 20 г (0,0276 гМ) 3-формілрифаміцину SV, після додавання кожної порції чекали її розчинення. Додавання займало близько 30 хвилин і скорочення кількості вихідного рифаміцину SV контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії. Перемішування продовжували протягом 2 годин, за цей час відбувалося формування темно-червоного кристалічного осаду. Реакційну суміш розбавляли 200 мл води, перемішували протягом 15 хвилин і охолоджували до 5 °С. Отриманий осад 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину SV фільтрували та промивали 20 мл води. Після сушіння у вакуумному випарнику при температурі 70 °С, одержували 25 г темно-червоного осаду, що представляє 98 % від теоретичного виходу. Продукт мав чистоту більше 98 %.

## Приклад 6

До суспензії, що містить 25 г (24,7 г як 100 %) 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)- імінометил рифаміцину SV (0,0264 гМ) в 200 мл етанолу при перемішуванні додавали 4,88 мл 30 %-го розчину метоксиду натрію (0,0264 гМ), при цьому суспензія майже відразу переходила в розчин. Реакційну суміш фільтрували, і розчинник відганяли у вакуумному випарнику до повного його видалення. До отриманого смолистого осаду додавали 200 мл води і 1 г аскорбату натрію. Суміш перемішували до повного розчинення, і піддавали ліофілізації. Одержували 25,2 г (99,2 % від теоретично-розрахованої кількості) натрієвої солі 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину SV з чистотою 98 %.

## Приклад 7

До розчину, що містить 5 г 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину SV в 150 мл етанолу додавали 3 г діоксиду марганцю, реакційну суміш перемішували протягом 4 годин, і за допомогою тонкошарової хроматографії здійснювали контроль переходу гідрохінону у форму хінону. Реакційну суміш нагрівали до 50-60 °С і фільтрували, осад MnO<sub>2</sub> ретельно промивали підігрітим етанолом. Отриманий розчин відганяли у вакуумі майже досуха. Осад сушили у вакуумній сушильній шафі при 50 °С. Одержували 4,9 г (98,2 % від теоретичного) 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину S. Продукт являв собою темно-фіолетовий кристалічний осад.

## Приклад 8

До розчину, що містить 5 г натрієвої солі 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину SV в 150 мл етанолу додавали 5 г MnO<sub>2</sub>, і суміш перемішували протягом 4 годин, для повного переходу у форму хінону (ТШХ). Суміш нагрівали до 50-60 °С, фільтрували й осад MnO<sub>2</sub> ретельно промивали гарячим етанолом. Розчин відганяли приблизно до 1/3 початкового об'єму.

Залишок сушили у вакуумній сушильній шафі при 50 °С. Одержували темно-фіолетові кристали натрієвої солі 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину S. Вихід продукту склав 5 г (97,6 % від теоретичного).

Приклад 9

До розчину, що містить 5 г гідроксиду натрію в 100 мл 50 %-ого розчину етанолу додавали 5 г 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину SV. Майже відразу отримана суміш переходила в розчин, у якому через 10 хв починав випадати яскраво-червоний осад. Суміш охолоджували до 10 °С, фільтрували, і осад сушили у вакуумній сушильній шафі при 50 °С. Одержували 4,5 г (92 % від теоретичної кількості) натрієвої солі 25-дезацетил-3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину SV.

Приклад 10

До розчину, що містить 3,5 г натрієвої солі 25-дезацетил-3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину SV в 100 мл етанолу при нагріванні до 40 °С, додавали 2 мл соляної кислоти, розведеної в 10 мл води. Одержували помаранчево-червоний розчин, який кристалізувався при охолодженні. Отриманий яскраво-помаранчевий осад 25-дезацетил-3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину SV фільтрували та сушили у вакуумній сушильній шафі при 50 °С. Вихід продукту склав 3,3 г (96,5 % від теоретичного).

Приклад 11

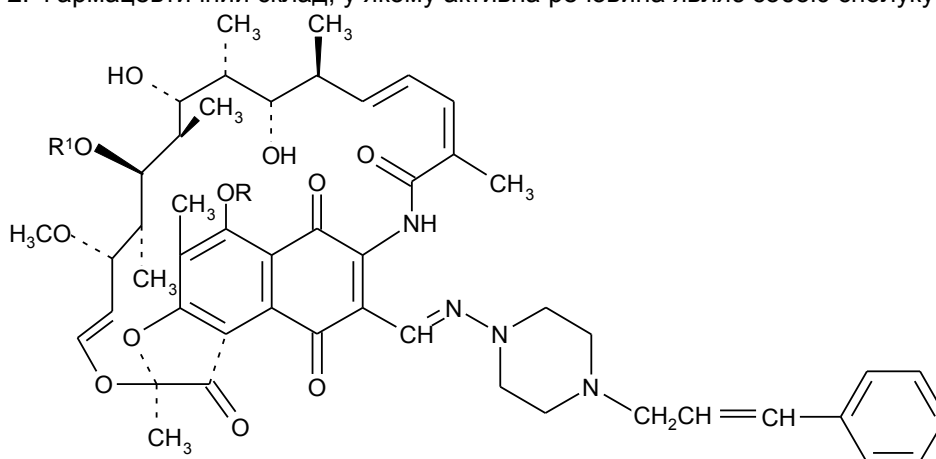
Процедуру, як у прикладі 5, але замість 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину SV використовували 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцин S. У результаті одержували натрієву сіль 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцину S з виходом 90 % від теоретичного.

Приклад 12

Продукт із прикладу 7 піддавали процедурі, що описана у прикладі 6. Одержували 25-дезацетил-3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)-імінометил рифаміцин S з виходом 95 %.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтичний склад, який містить суміш активної речовини з групи 3-(4-цинаміл-1-піперазиніл)амінопохідних 3-формілрифаміцину S і допоміжних речовин, які характеризуються тим, що кількість активної речовини в одиниці дозування становить від 100 до 600 мг, а допоміжні речовини присутні в кількості від 1 до 25 % у розрахунку на загальну масу суміші.
2. Фармацевтичний склад, у якому активна речовина являє собою сполуку формули II



Формула II

де

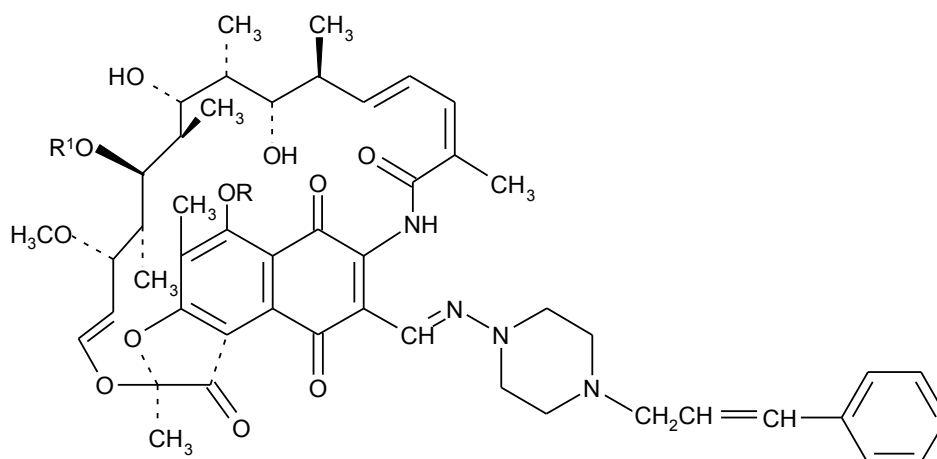
- для IIa - R=H, R<sup>1</sup>=COCH<sub>3</sub>;
- для IIb - R=Na, R<sup>1</sup>=COCH<sub>3</sub>;
- для IIc - R=H, R<sup>1</sup>=H;
- для IId - R=Na, R<sup>1</sup>=H.

3. Фармацевтичний склад за п. 1, який характеризується тим, що як допоміжні речовини використовують мікрокристалічну целюлозу або крохмаль.

4. Фармацевтичний склад за п. 1, який характеризується тим, що як допоміжні речовини використовують ковзні допоміжні речовини, такі як стеарилфумарат натрію та стеарат магнію.

5. Сполуки загальної формули II





Формула II

де R може бути H або Na, а R<sup>1</sup> являє собою COCH<sub>3</sub> або H.

6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що R=H і R<sup>1</sup>=COCH<sub>3</sub>.

7. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що R=Na і R<sup>1</sup>=COCH<sub>3</sub>.

5 8. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що R=H і R<sup>1</sup>=H.

9. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що R=Na і R<sup>1</sup>=H.

10. Застосування сполуки за п. 5 для лікування захворювань і станів, що викликані грампозитивними або грамнегативними бактеріями.

11. Застосування за п. 10, яке **відрізняється** тим, що грампозитивні або грамнегативні бактерії являють собою туберкульозні мікобактерії.

12. Застосування за п. 11, яке **відрізняється** тим, що туберкульозні мікобактерії є атипovими або стійкими до рифаміцину.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601