



PI00120324
PI00120324

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0012032-4

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0012032-4

(22) Data do Depósito: 29/06/2000

(43) Data da Publicação do Pedido: 11/01/2001

(51) Classificação Internacional: C07K 5/078; A61K 38/05; A61P 31/04

(30) Prioridade Unionista: 30/06/1999 FR 99/08375

(54) Título: DERIVADO DO GRUPO A DE ESTREPTOGRAMINAS, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DO MESMO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(73) Titular: NOVEXEL, Sociedade Francesa. Endereço: 102, Route de Noisy, 93230 Romainville, França (FR).

(72) Inventor: DANIEL ACHARD; ERIC BACQUE; JEAN-CLAUDE BARRIERE; JEAN BOUQUEREL; PASCAL DESMAZEAU; SERGE GRISONI; JEAN-PIERRE LECONTE; YVES RIBEILL; BAPTISTE RONAN

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 30/06/2015, observadas as condições legais.

Expedida em: 30 de Junho de 2015.

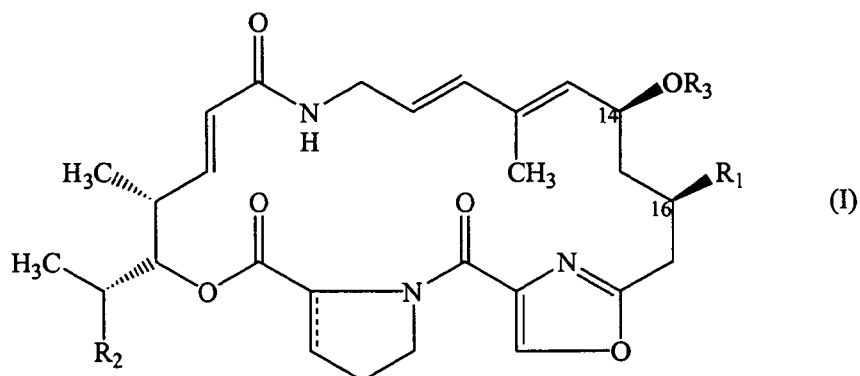
Assinado digitalmente por:

Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes



"DERIVADO DO GRUPO A DE ESTREPTOGRAMINAS, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DO MESMO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

A presente invenção refere-se a derivados do grupo A de estreptograminas de fórmula geral:

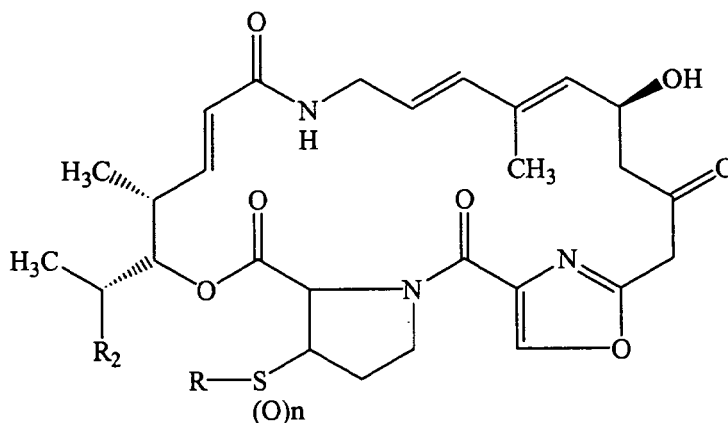


5 assim como seus sais, que apresentam uma atividade antibacteriana particularmente interessante.

Dentre as estreptograminas conhecidas, a pristinamicina (RP 7293), antibacteriano de origem natural produzido por *Streptomyces pristinaespiralis* foi isolado pela primeira vez em 1955. A pristinamicina comercializada sob o nome Pyostacine® é constituída principalmente da pristinamicina II_A associada com a pristinamicina IA.

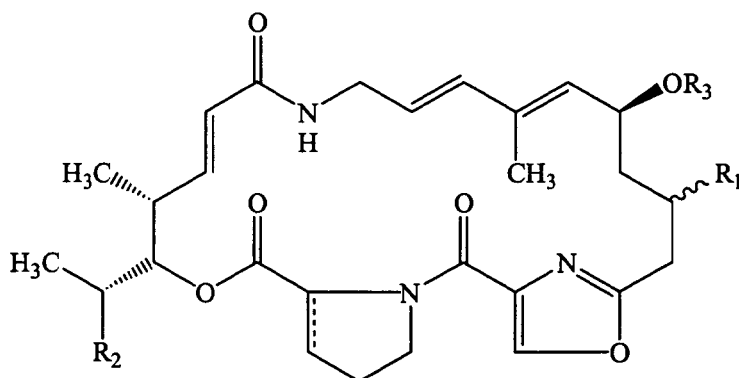
Um outro antibacteriano da classe das estreptograminas: a virginiamicina foi isolada a partir de *Streptomyces virginiae*, ATCC 13161 [Antibiotics and Chemotherapy, 5, 632 (1955)]. A virginiamicina (Staphylomycine®) é constituída principalmente do fator M₁ (VM1) associado ao fator S (VS).

Os derivados hemissintéticos de estreptograminas de estrutura:



para os quais n é 0 a 2 foram descritos nas patentes EP 135410 e EP 191662. Associados ao um componente hemissintético do grupo B de estreptograminas, eles manifestam uma sinergia de ação e sua utilizáveis por via injetável.

No pedido de patente internacional WO 99/05165 foram descritos derivados de grupo A de estreptograminas de fórmula geral:



em que R_1 é um radical- $NR'R''$ ou $NR'OR'''$, R_2 é hidrogênio, metila ou etila, e a ligação---é uma ligação simples ou uma ligação dupla, que são os agentes antimicrobianos.

No entanto, estes derivados não atingem níveis de atividade especialmente elevados e assim não tem sempre um espectro tão amplo como desejado.

Foi agora descoberto, que os derivados de estreptogramina do grupo A de fórmula geral (I) em que:

- R_1 representa um átomo de halogênio ou um radical azido ou tiocianato,
- R_2 representa um átomo de hidrogênio ou um radical metila ou etila,
- R_3 representa um átomo de hidrogênio, ou o radical de um éster alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, ou heterocililalifático podendo ser substituído, e
- a ligação---representa uma ligação simples (estereoquímica 27R) ou uma ligação dupla,

e seus sais quando eles existem, apresentam uma atividade antibacteriana particularmente potente, sozinhos ou associados com um derivados de estreptogramina de grupo B, e/ou manifestam igualmente um espectro aumentado por comparação ao espectro comum das estreptograminas.

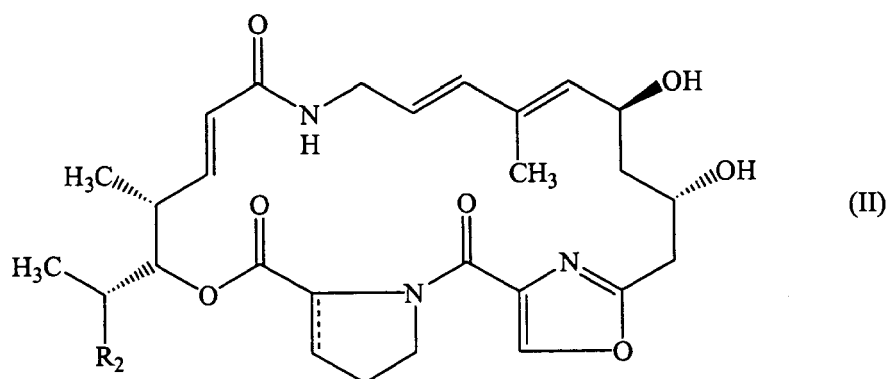
5 De acordo com a invenção, quando R_1 representa um átomo de halogênio, ele pode ser escolhido dentre o flúor, o cloro, o bromo ou o iodo,

Quando o radical R_3 representa o radical de um éster alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, ou heterocililalifático podendo ser substituído, este último pode ser escolhido a título de exemplo
 10 dentre os radicais R'_3 -CO-para os quais R'_3 é fenila ou fenilalquila, não substituídos ou substituídos, sobre o radical fenila (por um ou vários radicais escolhidos dentre alquila, contendo eventualmente um radical $NR'R''$ cujos radicais R' e R'' idênticos ou diferentes podem ser átomos de hidrogênio, ou radicais alquila, podendo formar conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual
 15 eles são fixados um radical heterociclila saturado ou insaturados com 3 a 8 encadeamentos, compreendendo eventualmente um outro heteroátomo escolhido dentre oxigênio, enxofre ou nitrogênio, o referido heterociclo podendo ele mesmo ser substituído por um ou vários radicais (alquila, hidróxialquila, alcoilóxialquila, alcoilóxicarbonilalquila, arila, heteociclila,
 20 heterociclilalquila, saturados ou insaturados, de 3 a 8 encadeamentos, ou CH_2 -CO- $NR'R''$), ou então R' e/ou R'' podem ser um radical hidróxialquila, fenila, heterociclilalquila, saturada ou insaturada de 3 a 8 encadeamentos, CO - $NR'-R''$ em que $NR'R''$ é definido como previamente, ou alquila ou acila substituídos por $NR'R''$ definido como tal acima], ou então R'_3 pode ser
 25 selecionado dentre os radicais fenila ou fenilalquila, substituídos pelo radical fenila por um ou vários radiais (escolhido dentre alquila, podendo ser substituídos por um radical alquilóxi ou alquiltio eventualmente contendo, ele mesmo, um radical carbóxi ou um radial $NR'R''$ como definidos acima, ou escolhidos dentre acilóxi podendo ser substituído por $NR'R''$ como

previamente definido] ou então R'_3 pode ser escolhido dentre os radicais alquila ou cicloalquila eventualmente substituídos [por um radical carbóxi, carbóxi alquildissulfanila ou um radical $NR'R''$, $-\text{CH}_2\text{-NR'R''}$, $-\text{CO-NR'R''}$, ou por um radical alquilóxi carbonila, alquilóxi, ou alquildissulfanila eventualmente substituídos por $NR'R''$, ou $-\text{CO-NR'R''}$, pelo que $NR'R''$ é definido como previamente] ou então R'_3 pode ser escolhido dentre os radicais heterociclila saturados ou insaturados de 3 a 8 encadeamentos eventualmente substituídos (por alquila ou acila eles mesmos eventualmente substituídos por $NR'R''$].

Na fórmula geral (I), salvo indicado em contrário, os radicais ou porções alquila ou acila são retos ou ramificados e contém de 1 a 12 átomos de carbono, os radicais heterociclila podem ser escolhidos notadamente dentre pirrolidinila, pirrolila, furila, tienila, imidazolila, piridila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, pirizanila, pirimidinila, piridazinila, imidazolidinila, os radicais arila podem ser notadamente escolhidos dentre fenila eventualmente substituída e mais particularmente fenila substituída por alquila, alquilóxi, halogênio, o um radical- CH_2OH , $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{-NHalquila}$, ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-N(alquila)}_2$.

Os derivados de estreptogramina de fórmula geral (I) podem ser preparados por halogenação, por transformação em azida ou por transformação em tiocianato, de um derivado de estreptogramina de fórmula geral:



em que R_2 é definido como previamente, a ligação---representa uma ligação

simples (estereoquímica 27R), ou uma ligação dupla, e cuja função hidróxi em posição 14 foi previamente protegida, seguida da eliminação de radical protetor e, conforme o caso, para obter um derivado de fórmula geral (I), em que R₃ é diferente do átomo de hidrogênio, introdução do radical de éster alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, ou heterocilalifático podendo ser substituído (R₃) de acordo com os métodos comuns que não altera o resto da molécula.

As reações de halogenação, de transformação em azida ou de transformação em tiocianato podem ser empregadas em presença de um trifluoreto de amino-enxofre (trifluoreto de dietilamino enxofre, trifluoreto de bis(2-metóxi)etilamino enxofre (Deoxofluor[®]), trifluoreto de morfolino enxofre, por exemplo), ou alternativamente em presença de tetrafluoreto de enxofre, por meio de um reativo como um halogeneto, um azoteto, ou um tiocianato de metal alcalino adicionado eventualmente com um éter coroa. As reações de fluoração podem ser igualmente empregadas por ação de um agente de fluoração como um fluoreto de enxofre (por exemplo trifluoreto de morfolino enxofre, tetrafluoreto de enxofre (J. Org. Chem. 40 3808 (1975)), trifluoreto de dietilamino enxofre (Tetrahedron 44, 2875 (1988), trifluoreto de bis(2-metóxi)etilamino enxofre (Deoxofluor[®]). Alternativamente, as reações de fluoração podem também ser efetuadas por meio de um agente de fluoração como hexafluoropropil dietilamina (JP 2 049 546) ou N-(cloro-2-trifluoro-1,1,2-etil) dietilamina.

Quando se emprega um halogeneto, um azoteto ou um tiocianato de tetra alquilamônio, este último pode ser escolhido, a título de Exemplo, dentre os halogenetos, azotetos ou tioacianatos de trietilamônio, tetra etil amônio, tetrapropil amônio, tetrabutil amônio (tetra n-butil amônio, por exemplo), tetra pentil amônio, tetra-ciclo-hexil amônio, tributil metil amônio, ou tri-metil propilamônio.

Opera-se em um solvente orgânico, como um solvente clorado

(por exemplo diclorometano, dicloroetano, clorofórmio), ou em um éter (tetrahydrofurano, por exemplo), a uma temperatura compreendida entre -78 e 40 °C (preferivelmente entre 0 e 30 °C). É vantajoso operar sob argônio ou sob nitrogênio. Entende-se que o emprego do derivado hidróxi de configuração (16S) conduz ao derivado de configuração (16R).

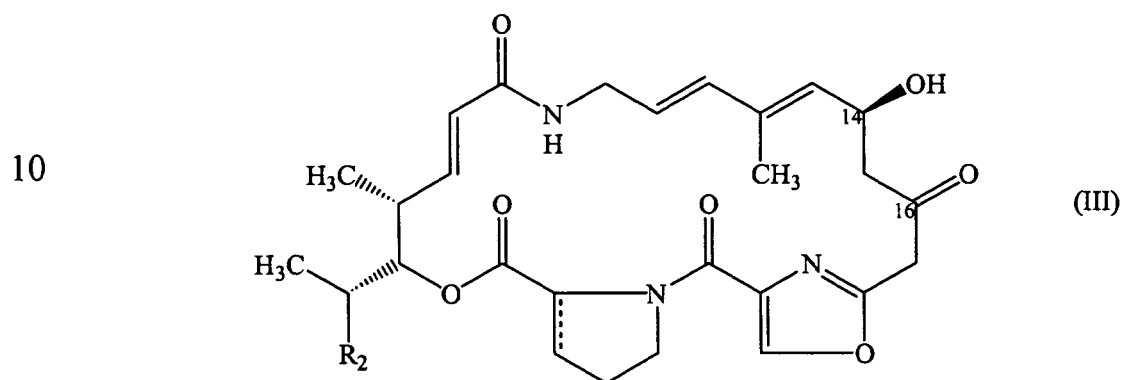
A proteção e a desproteção do radical hidróxi em posição 14 é efetuada de acordo com os métodos comuns que não afetam o resto da molécula, notadamente por aplicação dos métodos descritos por T. W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (2a ed.), A. Wiley-Interscience Publication (1991), ou por Mc Omie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, (1973). Por exemplo, opera-se por proteção por um radical trialquilsilila, alquildifenilsilila (t.butildifenilsilila e t.butildimetilsilila, por exemplo), ou alila que são colocados e eliminados como descrito abaixo nos Exemplos.

Conforme o caso, quando se deseja preparar um produto de fórmula geral (I) para o qual R_3 é um éster alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, ou heterocilalifático podendo ser substituído, a operação subsequente de esterificação é efetuada de acordo com os métodos comuns que não alteram o radical da molécula. Mais particularmente, a esterificação é empregada por reação do ácido ou de um derivado reativo do ácido (cloreto de ácido, éster reativo, anidrido, por exemplo), em presença ou não de um agente de copulação como uma carbodiimida (diciclohexilcarbodiimida, por exemplo), e uma amina terciária (trialquilamina como trietilamina ou diisopropiletilamina, ou a piridina ou um derivado) e eventualmente um catalisador como 4-N-dimetilamino piridina, a uma temperatura compreendida entre -40 e + 80 °C, em um solvente orgânico como uma amida (dimetilformamida, ou N-metil-2-pirrolidinona, por exemplo), a piridina, um solvente halogenado (por exemplo diclorometano, dicloroetano ou clorofórmio, por exemplo), ou um éter (tetrahydrofurano, dioxano, dimetóxi

etano). Entende-se que as funções podendo interferir com a reação são previamente protegidas, depois liberadas após a reação.

O ácido ou o derivado reativo de ácido empregado é preparado como descrito abaixo nos Exemplos ou por analogia com os métodos descritos.

5 O derivado dihidroxilado de estreptogramina do grupo A de fórmula geral (II) pode ser obtido por redução seletiva do componente da pristinamicina natural de fórmula geral:



15 em que R_2 é definido como acima e a ligação---representa uma ligação simples (estereoquímica 27R), ou uma ligação dupla, seguida da separação da forma epímero 16S.

20 A redução é efetuada com vantagem em presença de um agente redutor como um borohidreto alcalino, por exemplo borohidreto de sódio ou o triacetóxi borohidreto de sódio, em um solvente orgânico escolhido dentre os solventes cloratos (por exemplo diclorometano, dicloreto, clorofórmio), o tetrahidrofurano, o ácido acético, e os álcoois como metanol, etanol, 2-propanol, a uma temperatura compreendida entre -78 e 40 °C.

25 A separação de forma epímera 16R e a forma epímera 16S é efetuada de acordo com os métodos comuns: por exemplo a separação de formas epímeras pode se efetuar por cromatografia, cromatografia cintilante, cromatografia líquida de alto desempenho, (CLHP), sobre fase quiral ou não, ou cromatografia por divisão centrífuga (CPC), a partir da mistura de epímeros 16R e 16S. ou por cristalização.

Notadamente, a (16S) 16-hidróxi pristinamicina II_A pode ser

preparada de acordo com F. Le Goffic et col. Eur. J Med -Chimica Therapeutica; Jan. Fev. 16(1), 69-72 (1981).

Os derivados de pristinamicina de fórmula geral (III) correspondem respectivamente à pristinamicina IIA (PIIA), à pristinamicina IIB (PIIB), à pristinamicina IIC (PIIC), à pristinamicina IID (PIID), à pristinamicina IIF (PIIF), e à pristinamicina IIG (PIIG), que são os componentes conhecidos da pristinamicina natural Os componentes PIIF e PIIG foram descritos na patente europeia EP 614910.

A pristinamicina IIC (PIIC), e a pristinamicina IID (PIID) podem ser obtidas como descrito por J.C. Barriere et col. Expert Opin Invest. Drugs, 3 (2), 115-31 (1994).

A preparação e a separação dos componentes de estreptograminas naturais do grupo A (estreptograminas de fórmula geral (III)] é efetuada por fermentação e isolamento dos componentes a partir do mosto de fermentação de acordo com ou por analogia com o método descrito por J. Preud'homme et col. Bull Soc. Chim. Fr, vol. 2, 585 (1968), ou na patente europeia EP 614910. Alternativamente, a preparação dos componentes naturais do grupo A pode ser efetiva por fermentação específica, como descrito no pedido de patente FR 2 689 518.

Os derivados de estreptogramina de fórmula geral (I) podem ser purificados conforme o caso pelos métodos físicos como a cristalização, cromatografia ou CPC.

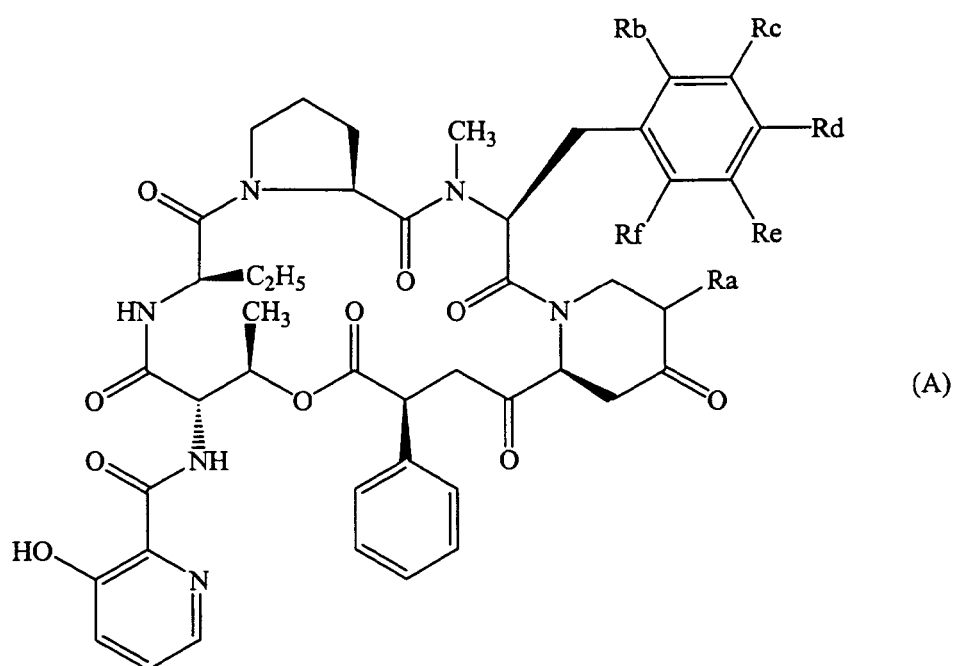
Alguns dos derivados de estreptogramina de fórmula geral (I) podem ser transformados no estado de sais de adição com os ácidos, pelos métodos conhecidos. Entende-se que estes sais, quando eles existem, entram também no quadro da presente invenção.

Coos Exemplos de sais de adição com os ácidos farmacologicamente aceitáveis, podem ser citados os sais formados com os ácidos minerais (cloridratos, bromidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos), ou com

os ácidos orgânicos (succinatos, fumaratos, tartratos, acetatos, propionatos, maleatos, citratos, metanossulfonatos, etanossulfonatos, fenilsulfonatos, p-toluenossulfonatos, isetionatos, naftilsulfonatos, ou canforsulfonatos, ou com os derivados de substituição destes compostos).

Os derivados de estreptogramina de acordo com a presente invenção apresentam propriedades antibacterianas e propriedades sinergizantes da atividade anti-bacteriana dos derivados de estreptogramina do grupo B. Eles são particularmente interessantes devido à sua atividade potente sozinhos ou associados.

Quando eles são associados com um componente ou um derivado do grupo B das estreptograminas, estes últimos podem ser escolhidos de acordo com o fato de se desejar obter uma forma administrável ou por via oral ou parenteral, dentre os componentes naturais: pristinamicina IA, pristinamicina IB, pristinamicina IC, pristinamicina ID, pristinamicina IE, pristinamicina IF, pristinamicina IG, virginiamicina S1, S3 ou S4, vernamicina B ou C, etamicina ou dentre os derivados de hemissíntese como descritos nas patentes ou pedidos de patente US 4618599, US 4798827, US 5326782, EP 772630 ou EP 770132, notadamente os derivados de estreptograminas de fórmula geral:



em que

1. Rb, Rc, Re e Rf são átomos de hidrogênio, Rd é um átomo de hidrogênio ou um radical dimetilamino, e Referida é um radical de estrutura-CH₂R'a, para a qual R'a é pirrolidinil-3-tio, piperidil-3-(ou 4-) tio podendo ser substituídos por alquila, alquiltio substituído por 1 ou 2 hidróxi sulfonila, alquilamino, dialquilamino (ele mesmo eventualmente substituído por mercapto ou dialquilamino), ou substituído por 1 ou 2 ciclos piperazina eventualmente substituída, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidinila-1, piperidila-2,-3 ou-4, ou pirrolidinila-2 ou-3 (podendo ser substituídos por alquila), ou então Ra é um radical de estrutura =CHR'a para o qual R'a é pirrolidinil-3-amino, piperidil-3(ou-4)amino, pirrolidinil-3óxi, piperidil-3(ou-4)óxi, pirrolidinil-3-tio, piperidil-3(ou-4)tio podendo ser substituídos por alquila, ou R'a é alquilamino, alquilóxi ou alquiltio substituídos por 1 ou 2 hidróxissulfonila, alquilamino, dialquilamino (ele mesmo eventualmente substituído por dialquilamino), ou por trialquilamônio, imidazolil-4 ou-5, ou por 1 ou 2 ciclos piperazina eventualmente substituído, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidinila-1, piperidila-2,-3 ou-4, ou pirrolidinila-2 ou-3 (podendo ser substituídos por alquila), ou Ra é um radical quinuclidinil-3(ou-4)tiometila ou então
2. Ra é um átomo de hidrogênio e
 - a) seja Rb, Re e Rf são átomos de hidrogênio, Rd é um radical-NHCH₃ ou-N(CH₃)₂ e Rc é um átomo de cloro ou bromo, ou representa um radical-alcenila contendo 3 a 5 átomos de carbono [se Rd é-N(CH₃)₂],
 - b) seja Rb, Rd, Re e Rf representam um átomo de hidrogênio e Rc é um halogênio, ou um radical aminomonoalquila, aminodialquila, alquilóxi, trifluorometilóxi, tioalquila, alquila em C 1 a C3 ou

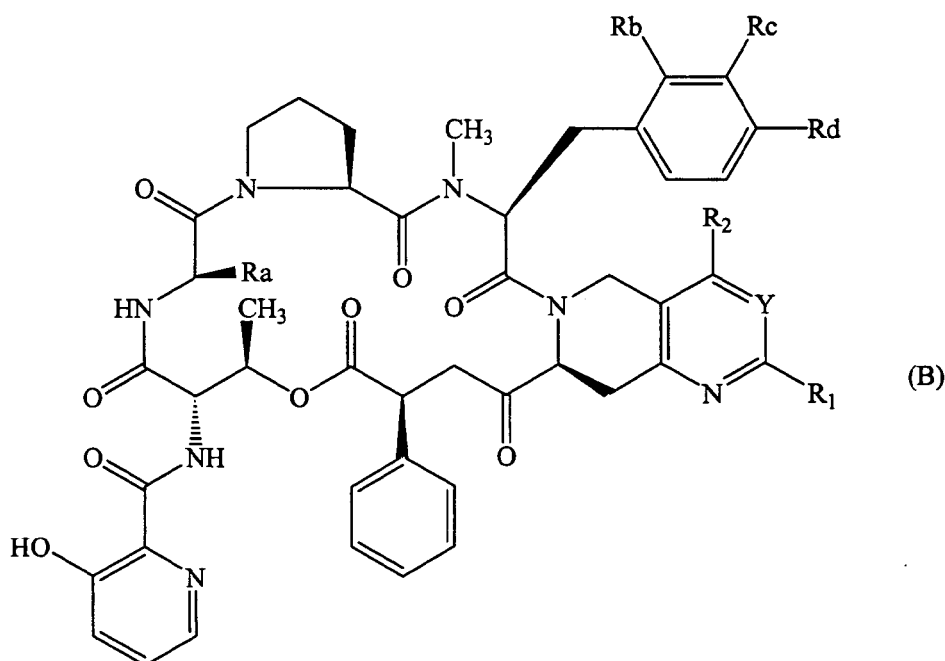
trihalogenometila

c) seja Rb, Re, Re e Rf representam um átomo de hidrogênio e Rd é um halogênio, ou um radical etilamino, dietilamino ou metiletilamino, alquilóxi ou trifluorometilóxi, tioalquila, alquila em C₁-C₆, arila ou trihalogenometila

d) seja Rb, Re e Rf representam um átomo de hidrogênio e Rc é halogênio ou um radical aminomonoalquila ou um aminodialquila, alquilóxi ou trifluorometilóxi, tioalquila, alquila em C₁ a C₃, e Rd é halogênio ou um radical amino, aminomonoalquila ou aminodialquila, alquilóxi ou trifluorometilóxi, tioalquila, alquila C₁-C₆ ou trihalogenometila,

e) seja Rc, Re e Rf representam um átomo de hidrogênio e Rb e Rd representam um radical metila ;

ou ainda dentre os derivados de hemissíntese do grupo B das estreptograminas de formula geral:



em que

Y é um átomo de nitrogênio ou um radical =CR₃-,

R₁ é um átomo de hidrogênio, um radical alquila (1 a 8 carbonos), alcenila (2 a 8 carbonos), cicloalquila (3 a 8 carbonos),

heterociclila saturada ou insaturada (3 a 8 encadeamentos), fenila, fenila substituída [por um ou vários átomos de halogênio ou radicais hidróxi, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, amino, alquilamino ou dialquilamino] ou um radical $NR'R''$, R' e R'' idênticos ou
 5 diferentes podendo ser átomos de hidrogênio ou radicais alquila (1 a 3 carbonos), ou podendo formar em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são fixados, um heterociclo de 3 a 8 encadeamentos contendo eventualmente um outro heteroátomo escolhido dentre o oxigênio, o enxofre ou o nitrogênio eventualmente substituídos [por um radical alquila, alcênila
 10 (2 a 8 carbonos), cicloalquila (3 a 6 carbonos), heterociclila satura ou insaturada (4 a 6 encadeamentos), benzila, fenila ou fenila substituída como definido acima para a definição de R_1]

ou então quando Y é um radical $=CR_3-$, R_1 pode ser também halogenometila, hidróximetila, alquilóximetila, alquiltiometila cuja parte
 15 alquila é eventualmente substituída por $NR'R''$, alquilsulfinilmetila, alquilsulfonilmetila, acilóximetila, benzoilóximetila, ciclopropilaminometila ou $-(CH_2)_n NR'R''$ (n sendo um inteiro de 1 a 4 e R' e R'' sendo definidos como acima), ou então se R_3 é um átomo de hidrogênio, R_1 pode ser também formila, carbóxi, alquilóxicarbonila, ou $-CONR'R''$ para o qual R' e R'' são
 20 definidos como acima,

ou então quando Y é um átomo de nitrogênio, R_1 pode ser também um radical- XR° para o qual X é um átomo de oxigênio ou de enxofre, um radical sulfinila ou sulfonila, ou um radical NH e R° é um radical alquila (1 a 8 carbonos), cicloalquila (3 a 6 carbonos), heterociclila saturada
 25 ou insaturada (3 a 8 encadeamentos), heterociclilmetila (3 a 8 encadeamentos) cuja parte heterociclila é fixada ao radical metila por um átomo de carbono, fenila, fenila substituída [por um ou vários átomos de halogênio ou radicais hidróxi, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, amino, alquilamino ou dialquilamino] ou um radical- $(CH_2)_n NR'R''$ para o qual R' e

R" são definidos como acima e n é um inteiro de 2 a 4, ou então, se X representa NH, R' pode também representar o átomo de hidrogênio,

R₂ é um átomo de hidrogênio ou um radical alquila (1 a 3 carbonos),

5 R₃ é um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, carbóxi, alquilóxicarbonila ou carbamoila de estrutura a-CO-NR'R" em que R' e R" são definidos previamente,

Ra é um radical metila ou etila, e

Rb, Rc e Rd tem as definições abaixo:

- 10 1) Rb e Rc são átomos de hidrogênio e Rd é um átomo de hidrogênio ou um radical metilamino ou dimetilamino,
- 2) Rb é um átomo de hidrogênio, Re é um átomo de hidrogênio, cloro ou bromo, ou representa um radical alcénila (3 a 5C), e Rd é um radical-NMe-R''' para o qual R''' representa um radical alquila,

15 hidróxialquila (2 a 4C), ou alcenila (2 a 5C) eventualmente substituído por fenila,, , cicloalquila (3 a 6C)metila, benzila, benzila substituída [por um ou vários átomos de halogênio ou radical

20 hidróxi, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, amino, alquilamino, ou dialquilamino], heterociclilmetila, ou heterocicliletila, cuja parte heterociclila é saturada ou insaturada e contem 5 a 6 encadeamentos e 1 ou 2 heteroátomos escolhidos dentre o enxofre, oxigênio ou nitrogênio eventualmente substituído [por um radical alquila, alcénila (2 a 8 carbonos), cicloalquila (3 a 6 carbonos), heterociclila saturada ou insaturada (4 a 6

25 encadeamentos), fenila, fenila substituída como definido acima, para a definição de R, ou benzila, ou então R''' representa um radical cianometila, ou-CH₂CORE para o qual seja Re é-OR'e, R'e sendo hidrogênio, alquila (1 a 6 carbonos), alcénila (2 a 6 carbonos), benzila ou heterociclilamino cuja parte heterociclila

contém 5 a 6 encadeamentos e 1 ou 2 heteroátomos escolhidos dentre o enxofre, oxigênio ou o nitrogênio, seja Re um radical alquilamino, alquila metil amino heterociclicilamino ou heterociclicil metil amino cuja parte heterociclicila é saturada e contém 5 a 6 encadeamentos e 1 ou 2 heteroátomos escolhidos dentre o enxofre, oxigênio ou nitrogênio eventualmente substituído por um radical alquila, benzila ou alquilóxicarbonila,

3) Rb é um átomo de hidrogênio, Rd é um radical-NHCH₃ ou-N(CH₃)₂ e Rc é um átomo de cloro ou bromo, ou representa um radical alcênica (3 a 5C), [se Rd é-N(CH₃)₂],

4) Rb e Rd são átomos de hidrogênio e Rc é um átomo de halogênio, ou um radical alquilamino ou dialquilamino, alquilóxi, trifluorometóxi, tioalquila, alquila (1 a 6C) ou trihalogenometila,

5) Rb e Rc são átomos de hidrogênio e Rd é um átomo de halogênio, ou um radical etilamino, dietilamino ou metil etil amino, alquilóxi ou trifluorometóxi, alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquila (1 a 6C), fenila ou trihalogenometila,

6) Rb é um átomo de hidrogênio e Rc é um átomo de halogênio ou um radical alquilamino ou dialquilamino, alquilóxi ou trifluorometóxi, tioalquila, alquila (1 a 3C), e Rd é um átomo de halogênio ou um radical amino, alquilamino ou dialquilamino, alquilóxi ou trifluorometóxi, tioalquila, alquila (1 a 6C) ou trihalogenometila,

7) Rc é um átomo de hidrogênio e Rb e Rd representam um radical metila, assim como seus sais.

Entende-se que as associações dos derivados de acordo com a invenção estreptograminas do grupo B entram igualmente no quadro da presente invenção.

Os derivados do grupo B das estreptograminas de estrutura (B) podem ser preparados de acordo com métodos descritos no pedido

Internacional WO 9943699.

In vitro sobre *Staphylococcus aureus* 209P, os derivados de estreptograminas de acordo com a invenção demonstraram ser ativos em concentrações compreendidas entre 0,015 e: 32 µg/ml sozinhos ou associados com um derivado do grupo B como a pristinamicina IB e em concentrações compreendidas entre 0,015 e 32 µg/ml sobre *Staphylococcus aureus* Schiclia (resistente à meticilina) sozinhos ou associados a pristinamicina IB ; in vivo, eles sinergizam a atividade antimicrobiana da pristinamicina IB sobre as infecções experimentais do camundongo ao *Staphylococcus aureus* IP8203 em doses compreendidas entre 5 e: 150 mg/kg por via sub cutânea

e (DC50) e a maior parte dente estes igualmente por via oral, em doses compreendidas entre 30 e 150 mg/kg (DC50).

Por fim, os produtos de acordo com a invenção são particularmente interessantes do fato de sua baixa toxicidade. Nenhum dos produtos manifestou toxicidade em doses de 150 mg/kg sobre *Staphylococcus aureus* IP8203, 2 vezes por dia, por via subcutânea, ou por via oral junto aos camundongos.

De interesse particular são os produtos de fórmula geral (I) em que:

- R₁ representa um átomo de flúor, de cloro, de bromo ou iodo ou um radical azido ou tiocianato,
- R₂ representa um radical metila,
- R₃ representa um átomo de hidrogênio, ou um radical R'₃-CO-para o qual R₃ é fênica ou fenilalquila não substituídos ou substituídos sobre o radical fênica [por um ou vários radicais escolhidos dentre alquila, contendo eventualmente um radical NR'R" cujos radicais R' e R" idênticos ou diferentes podem ser átomos de hidrogênio ou radicais alquila podendo formar em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são fixados um radical heterociclila saturado ou

- insaturado de 3 a 8 encadeamentos, compreendendo eventualmente .
um outro heteroátomo escolhido dentre o oxigênio, enxofre ou
nitrogênio, o referido heterociclo podendo ser ele mesmo
substituído por um ou vários radicais (alquila, hidróxialquila,
5 alquilóxialquila, alquilóxicarbonilalquila, arila, heterociclila,
heterociclilalquila saturados ou insaturados de 3 a 8 encadeamentos
ou-CH₂-CO-NR'R"), ou então R' et/ou R" podem ser um radical
hidróxialquila, fênica, heterociclilalquila saturada ou insaturada de
3 a 8 encadeamentos,-CO-NR'R" para o qual. NR'R" é definido
10 como previamente , ou alquila ou acila substituídos por NR'R"
definido como acima], ou então R'₃ pode ser um radical fênica
substituído por um ou vários radicais [escolhidos dentre alquila,
podendo ser substituídos por um radical alquilóxi ou alquiltio
eventualmente contendo eles mesmos um radical carbóxi ou um
15 radical NR'R" como definido acima, ou escolhidos dentre acilóxi
podendo ser substituído por NR'R" definido como previamente],
ou então R'₃ pode ser escolhido dentre os radicais alquila ou
cicloalquila eventualmente substituídos[por um radical carbóxi,
carbóxiálquildissulfanila ou por um radical NR'R",-CH₂-NR'R",-
20 CO-NR'R", ou por um radical alquilóxicarbonila, alquilóxi, ou
alquildissulfanila eventualmente substituídos por NR'R" ou-CO-
NR'R" para os quais NR'R" é definido como previamente], ou então
R'₃ pode ser escolhido dentre os radicais heterociclila saturados ou
insaturados de 3 a 8 encadeamentos eventualmente substituídos
25 [por alquila ou acila elas mesmas eventualmente substituídas por
NR'R"], sendo entendido que os heterociclos são escolhidos dentre
pirrolidinila, imidazolila, piridila, piperidinila, piperazinila, ou
morfolinila, e
- a ligação---representa uma ligação simples (estereoquímica 27R)

ou uma 11 g ação dupla assim como seus sais, quando eles existem e dentre estes produtos, mais especialmente:

- (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B;
- (16*R*)-16-desoxo-16-tiocianato pristinamicina II_B;
- 5 - (16*R*)-16-desoxo-16-cloro pristinamicina II_B;
- (16*R*)-16-azido-16-desoxo pristinamicina II_B;
- (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_A .

Os exemplos seguintes, fornecidos a título não limitativo, ilustram a presente invenção.

10 Nos Exemplos que seguem, a nomenclatura 16-desoxo pristinamicina II_A (ou IIB) significa a substituição da função cetona em posição 16 por 2 átomos de hidrogênio. Na medida da cromatografia, todas as frações são analisadas por cromatografia em camada fina (CCM), sobre placas de sílica Merck 60E254. As frações correspondentes à uma mesma tarefa em
15 CCM são reagrupadas, depois concentradas a seco, sob pressão reduzida (30 °C, 2,7 kPa). Os resíduos assim obtidos são analisados por técnicas espectroscópicas comuns (RMN, IR, MS) o que permite identificar o produto esperado.

Exemplo 1

20 (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B

A 1,12 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(terc-butildifenil-1-il) pristinamicina II_B em solução em 10 cm³ de tetrahydrofurano, adiciona-se a 20°C, sob atmosfera de argônio, 0,2 cm³ de ácido acético e 0,6 g de fluoreto de tetra n-butilamônio trihidratado. Após
25 168 horas de agitação, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1 g de um óleo marrom que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol / acetonitrila (90 / 5 / 5 em volume)]. Obtém-se 0,3 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B, sob forma de um sólido bege claro de ponto de fusão

próximo de 125°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , em ppm). 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,10 (d, $J = 6,5$ Hz 3H) ; de 1,55 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,83 (s: 3H); de 2,10 a 2,30 (mt: 2H); 2,76 (mt: 1H); 2,98 (mt: 1H); 3,21 (mt: 1H); 3,48 (mt: 1 H) ; 3,87 (mt: 1 H) ; 4,07 (mt: 1 H) ; 4,55 (mt: 1 H) ; de 4,75 a 4,90 (mt: 3H) 5,14 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1H) 5,39 (d, $J = 9$ Hz: 1H) ; 5,71 (mt: 1H); 5,82 (dd, $J = 17$ e 2 Hz: 1H) ; 6,00 (mt: 1H) ; 6,21 (d, $J = 16$ Hz: 1H) ; 6,52 (dd, $J = 17$ e 5 Hz: 1H); 8,12 (s: 1H).

10 A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

A 2 g de (16*S*)-16-hidróxi-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B em solução em 50 cm³ de diclorometano, acrescenta-se lentamente a 20°C, sob atmosfera de argônio, 0,464 cm³ de trifluoreto de dietilaminossulfeto. Após 2 horas de agitação, a mistura de reação é despejada sobre 100 cm³ de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica é decantada, lavada duas vezes com 100 cm³ de água, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 2,1 g de um sólido ocre que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / acetonitrila / metanol (100 / 0 / 0; 99 / 0,5 / 0,5 depois 98 / 1 / 1 em volume)]. Obtém-se 1,3 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 116°C(decomposição).

25 Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 0,99 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; de 1,00 a 1,15 (mt: 12H) ; 1,29 (s: 3H) ; de 1,55 a 1,95 (mt 4H) ; 1,96 (mt: 1H); 2,13 (mt: 1H); 2,24 (mt: 1H) ; 2,76 (mt: 1H) ; 2,85 (mt 1H); 3,03 (mt: 1H); 3,39 (mt: 1H); 3,80 (mt: 1H) ; 4,01 (mt: 1H) ; 4,57 (mt 1 H); 4,72 (mt: 1H) ; de 4,75 a 4,85 (mt: 2H) ; 5,01

(duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz}$: IH); 5,38 (d, $J = 9 \text{ Hz}$: IH); 5,50 (mt: 1 H); 5,81 (dd, $J = 17 \text{ e } 1,5 \text{ Hz}$: IH) 5,97 (mt: IH); 6,10 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$: IH) ; 6,49 (dd, $J = 17 \text{ e } 5 \text{ Hz}$: IH) ; de 7,30 a 7,50 (mt: 6H) ; 7,63 (d amplo, $J = J_{\text{HF}} = 7 \text{ Hz}$: 2H) ; 7,68 (d amplo, $J = 7 \text{ Hz}$: 2H) ; 8,08 (s 1 H). $^{\circ}\text{C cm}^3$

5 A (16*S*)-16-hidróxi-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il)
pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

A 22 g de (16*S*)-16-hidróxi pristinamicina II_B em solução em 200 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, sob atmosfera de argônio, 29 cm³ de diisopropiletilamina, 43,2 cm³ de terc-butildifenilclorossilano gota a gota e 1,01 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 22 horas de agitação, a mistura de reação é despejada sobre 600 cm³ de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase aquosa é decantada depois extraída 2 vezes com 100 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, lavadas com 400 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 70,6,g de um óleo viscoso laranja que é agitado em 600 cm³ de éter diisopropílico durante 16 horas. Após filtragem e secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, obtém-se 28 g de (16*S*)-16-hidróxi-14-O-(terc-butildifenilsi-*i*-*ii*) pristinamicina II_B, sob forma de um sólido rosado, de ponto de fusão próximo de 133°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; de 1,00 a 1,05 (mt: 9H) ; 1,08 (s: 9H) ; de 1,40 a 1,80 (mt: 3H) ; de 1,90 a 2,15 (mt 3H); 2,23 (d amplo, $J = 14$ Hz: 1H) ; 2,75 (mt: 1H); 2,83 (dd, $J = 17$ e 11 Hz: 1H) 3, 10 (dd, $J = 17$ e 2,5 Hz: 1 H) ; 3,25 (mt: 1 H) ; de 3,60 a 3,75 (mt: 2H) ; 4,49 (mt 1 H) ; 4,5 6 (mt: 1 H) de 4,60 a 4,70 (mt: 2H) ; 4,87 (mt: 1 H) ; 5,49 (mt: 1 H) ; 5,74 (dd, $J = 17$ e 2 Hz: 1H) ; 5,78 (d, $J = 9$ Hz: 1H) ; 5,95 (mt: 1H) ; 6,04 (d, $J = 16$ Hz: 1H) ; 6,41 (dd, $J = 17$ e 4 Hz: 1H) ; de 7,30 a 7,50 (mt: 6H) ; 7,64 (dd, $J = 7$ e 1,5 Hz: 2H) ; 7,69 (dd, $J = 7$ e 1,5 Hz: 2H) ; 8,11 (s: 1 H).

A (1*6S*)-16-hidróxi pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

- Uma suspensão de 11,35 g de borohidreto de sódio em 550 cm³ de diclorometano, é aquecida em refluxo durante: 20 minutos.
- 5 Acrescenta-se então, gota a gota, em cerca de 30 minutos, 68,6 cm³ de ácido acético depois uma solução (previamente secada sobre sulfato de sódio) de 52,75 g de pristinamicina 11, em 230 cm³ de diclorometano, em cerca de 45 minutos. A mistura de reação é agitada 4,5 horas em refluxo depois 16 horas a 20°C. Acrescenta-se então à mistura de reação 500 cm³ de diclorometano e
- 10 1500 cm³ de água. A fase orgânica é decantada e a fase aquosa é extraída com 500 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas e o pH é ajustado a 8 por uma adição lenta de 1000 cm³ de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, a fase orgânica resultante é lavada sucessivamente com 1000 cm³ de água e 1000 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de
- 15 sódio depois tratada com negro vegetal 3S, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 50 g de um sólido amarelo claro. A uma solução do sólido, precedente em 900 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, 378 cm³ de uma solução aquosa de hidróxido de amônio 0,5 M. Após 16 horas de agitação a 20°C, a fase
- 20 orgânica é decantada, lavada com 1000 cm³ de água depois 1000 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 46 g de um sólido amarelo pálido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol (98 / 2 e 97 / 3 em volume)].
- 25 Obtém-se 31,68 g de (16*S*)-16-hidróxi pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco rompido de ponto de fusão próximo de 146 °C (decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,02 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,07 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,70 a 1,90 (mt: 3H) ; 1,76 (s: 3H) ; 1,97 (mt: 2H) ; 2,12 (mt: 1H) ; 2,26 (d amplo:

14,5 Hz: 1H) ; 2,56 (d, J = 3 Hz: 1H); 2,76 (mt: 1H) ; 2,90 (dd, J = 16 e 10 Hz: 1H); 3,08 (dd, J = 16 e 3 Hz: 1 H) ; 3,3 5 (mt: 1 H) ; 3,82 (mt: 2H) ; 3,99 (d, J = 2,5 Hz: 1 H) ; de 4,40 a 4,5 5 (mt 2H) ; de 4,65 a 4,75 (mt:2H) ; 5,03 (mt: 1 H) ; de 5,65 a 5,85 (mt: 3H); 6,01 (mt 1H); 6,21 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,46 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H); 8,13 (s: 1H).

Exemplo 2

(16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B

A 257 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(terc-butildimetilsil-1-il) pristinamicina II_B em solução em 2500 cm³ de diclorometano, acrescenta-se lentamente, em 40 minutos a 40°C, sob atmosfera de argônio, 970 cm³ de trifluoridrato de trietilamina. Após 2 horas de agitação a 40°C, a mistura de reação é resfriada a 8°C depois hidrolisada por uma acidulação lenta, em 25 minutos, de 1940 cm³ de água. Após 10 minutos de agitação, as fases orgânicas e aquosas são decantadas e a interface leitosa é retomada com 4000 cm³ de água e 1000 cm³ de diclorometano. Após agitação das duas fases, a fase orgânica é decantada e as fases aquosas são reunidas depois extraídas com 1000 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas e adicionadas a 1500 cm³ de água. O pH da fase aquosa é ajustado a 7 por adição lenta, em 15 minutos a 10°C, de 400 cm³ de uma: solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica é decantada, diluída com 1500 cm³ de acetato de etila depois lavada com 1000 cm³ de água. A fase orgânica é decantada e a fase aquosa é extraída 2 vezes com 1500 cm³ de acetato de etila depois filtrada sobre Célite e sobre vidro sinterizado. Célite[®] é enxaguada 4 vezes com 400 cm³ de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de sódio depois filtradas sobre Célite[®] e sobre vidro sinterizado. A célite[®] é enxaguada 4 vezes com 800 cm³ de acetato de etila. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar, após secagem em peso constante a 25°C, 218,5 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B, sob forma de um pó

cristalino branco de ponto de fusão próximo de 133°C (decomposição).

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ em ppm) 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,10 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; de 1,55 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,83 (s: 3H); de 2,10 a 2,30 (mt: 2H); 2,76 (mt: 1H); 2,98 (mt: 1H); 3,21 (mt: 1H); 3,48 (mt: 1 H) ; 3,87 (mt: 1 H) ; 4,07 (mt: 1 H) ; 4,55 (mt: 1 H) ; de 4,75 a 4',90 (mt: 3H) 5,14 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1H); 5,39 (d, $J = 9$ Hz: 1 H) ; 5,71 (mt: H) ; 5,82 (dd, $J = 17$ e 2 Hz: 1 H) ; 6,00 (mt: 1 H) ; 6,21 (d, $J = 16$ Hz: 1 H) ; 6,52 (dd, $J = 17$ e 5 Hz: 1H); 8,12 (s: 1H).

10 A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(terc-butildimetilsi-1-il) pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

Operando de um modo análogo ao descrito no exemplo 1, mas a partir de 22 g de (16*S*)-16-hidróxi-14-O-(terc-butildimetilsi-1-il) pristinamicina II_B em solução em 500 cm³ de diclorometano, acrescenta-se lentamente a 20°C, sob atmosfera de argônio, 6,7 cm³ de trifluoreto de dietilaminossulfeto. Após 4 horas de agitação e tratamento análogo ao do exemplo 1, obtém-se 25 g de um óleo laranja que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol / acetonitrila (100 / 0 / 0; 99 / 0,5 / 0,5 a 96 / 2 / 2 em volume)]. Obtém-se 6,6 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(terc-butildimetilsi-1-il) pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo claro fundindo próximo de 128°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 0,04 (s: 3H) ; 0,07 (s: 3H) ; 0,89 (s: 9H) ; 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 0,99 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,09 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; de 1,50 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,79 (s: 3H) ; de 2,10 a 2,25 (mt: 2H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 2,90 (mt: 1 H) ; 3,15 (mt: 1 H) ; 3,43 (mt: 1 H) ; 3,88 (mt: 1 H) ; 4,09 (mt: 1H); 4,59 (mt: 1H); 4,75 (mt: 1H); 4,79 (dd, $J = 10$ e 1,5 Hz: 1 H); 4,84 (dd, $J = 9$ e 3 Hz: 1 H) 5,12 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1 H) ; 5,34 (d, $J = 9$ Hz: 1 H) 5,64 (mt: 1 H) ;

5,82 (dd, $J = 17$ e 2 ^1Hz : 1 H) ; 5,99 (mt: 1 H) ; 6,20 (d, $J = 16$ Hz IH); 6,50 (dd, $J = 17$ e 5 Hz: IH); 8,09 (s: IH).

A (16*S*)-16-hidróxi-14-O-(terc-butildimetilsi-1-il)

pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

5 A 27 g de (16*S*)-16-hidróxi pristinamicina II_B (preparada como descrito em exemplo 1) em solução em 270 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, sob atmosfera de argônio, 44,4 cm³ de diisopropiletilamina e 39,6 g de terc-butildimetilclorossilano em solução em 140 cm³ de diclorometano. Após 17 horas de agitação, a mistura de reação é
10 lavada 3 vezes com 300 cm³ de água. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar um óleo laranja que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano/ metanol / acetonitrila (100 / 0/ 0; 99/ 0,5 / 0,5 a 96 / 2/ 2 em volume). Obtém-se 24 g de (16*S*)-16-hidróxi-14-O-(terc-butildimetilsi-1-il) pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo claro fundindo próximo
15 de 139 °C (decomposição).

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 0,05 (s: 3H) ; 0, 10 (s: 3 H) ; 0,91 (s: 9H) ; 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,02 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,06 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; de 1,70 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,71 (s: 3H) ;
20 2,12 (mt: 1 H) ; 2,31 (d amplo, $J = 14$ Hz: IH); de 2,70 a 2,80 (mt: IH); 2,80 (dd, $J = 17$ e 11 Hz: IH) ; 3,06 (dd, $J = 17$ e $2,5$ Hz: IH) ; 3,30 (mt: IH) ; 3,79 (mt: 2H) ; 4,47 (t amplo, $J = 10$ Hz: IH) 4,52 (s: 1 H) 4,54 (mt: 1 H) ; de 4,65 a 4,75 (mt: 2H) ; 4,99 (mt: 1 H) ; 5,69 (mt IH) ; 5,76 (dd, $J = 17$ e 2 Hz: IH) ; 5,78 (d, $J = 9$ Hz: IH) ; 6,00 (mt: IH) ; 6,20 (d, $J = 16$ Hz: IH); 6,43 (dd, $J =$
25 17 e 4 Hz: IH); 8,12 (s: IH).

Exemplo 3

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B

A uma suspensão de 0,09 g de para-toluenossulfonato de sódio em 6 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 0°C sob atmosfera de argônio, 0,5

cm³ de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N. Após 15 minutos de agitação a 20°C, a fase orgânica é decantada, secada sobre sulfato de magnésio e filtrada. Ao filtrado, acrescenta-se, a 20°C sob atmosfera de argônio, 0,26 g de (16*R*)-14-O-alil-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II. e 5 0,04 g de tetraquis(trifenilfosfina)paládio. Após duas horas de agitação, acrescenta-se 0,01 g de trietilamina. Após 30 minutos de agitação suplementar, a mistura de reação é concentrada a seco depois purificada por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol / acetonitrila (90 / 5 / 5 em volume)] para conduzir a 0,2 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro 10 pristinamicina II_B.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J 6,5 Hz: 3H) ; 1, 10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) de 1,50 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,62 (d, J 4 Hz: 1 H) ; 1,83 (s 3H) ; de 2, 10 a 2,30 (mt 2H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 2,98 (mt: 1 H) 3,21 (mt: 1 H) ; 3,48 (mt: 1 H) ; 3,87 (mt: 1 H) 15 ; 4,06 (mt 1 H) ; 4,5 5 (mt 1 H) ; de 4,75 a 4,85 (mt: 3H) ; 5,14 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1H) ; 5,39 (d, J = 9 Hz: 1H) ; 5,72 (mt: 1H) ; 5,82 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1H) ; 5,98 (mt: 1H) ; 6,21 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,51 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H); 8,11 (s: 1H).

A (16*R*)-14-O-alil-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II, 20 pode ser preparada do seguinte modo:

A 0,8 g de (16*S*)-14-O-alil-16-hidróxi pristinamicina II, em solução em 25 cm³ de diclorometano, acrescenta-se gota a gota, a 0°C, sob atmosfera de argônio, 0,28 cm³ de trifluoreto de dietilaminossulfeto em solução em 5 cm³ de diclorometano. Após 45 minutos de agitação a 0°C após 25 voltar a 20°C, a mistura de reação é despejada sobre 70 cm³ de uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio a 0°C. A mistura resultante é extraída 100 cm³ de diclorometano. A fase orgânica é lavada sucessivamente com 70 cm³ de uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e 70 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de

sódio depois secada sobre sulfato de magnésio. Após filtragem e concentração a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, obtém-se 0,8 g de (16*R*)-14-O-alil-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina 11, sob a forma de um sólido de cor creme.

5 Espectro de R. M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3 H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,50 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,81 (s 3H) ; 2,16 (mt: 1H) ; 2,29 (mt: 1H) ; 2,76 (mt: 1H) ; 2,93 (mt: 1H) ; 3,18 (dt, J 17 e 7 Hz: 1 H) ; 3,45 (mt: 1 H) ; de 3,80 a 3,95 (mt: 2H) de 4,00 a 4,15 (mt 2H) 4,47 (dt, J 9,5 e 4 Hz: 1H) ; 4,59 (mt: 10 1H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1H) ; 4,83 (dd, J = 9 e 3-Hz: 1H) ; -de 5,05 a 5,35 (mt 4H) ; 5,69 (mt: 1H); 5,82 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1 H) ; 5,90 (mt: 1 H) ; 6,00 (mt: 1 H) 6,25 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,51 (dd, J 16 e 4 Hz: 1H); 8,11 (s: 1H).

15 A (16*S*)-14-O-alil-16-hidróxi pristinamicina II_B, pode ser preparada do seguinte modo:

 A 10,6 g de (16*S*)-16-hidróxi pristinamicina 11, (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 500 cm³ de 2-butanona, acrescenta-se 19 g de carbonato de potássio e 31,5 cm³ de brometo de alila. A mistura de reação é aquecida em refluxo durante 90 horas. Após resfriamento a 20°C e filtragem, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado com 100 cm³ de água destilada e com 300 cm³ de diclorometano. A fase orgânica é decantada depois lavada com 100 cm³ de água destilada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a seco, sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 12,5 g de um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (95 / 5 em volume)]. Obtém-se um sólido que é agitado em éter dietílico, filtrado e secado (2,7 kPa) a 20°C, para dar 1,4 g de (16*S*)-14-O-alil-16-hidróxi pristinamicina II, sob forma de um pó, branco.

 Espectro de R.M.N. ¹H(400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,97 (d,

J=6,5 Hz: 3H); 1,04 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,07 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,70 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,75 (s: 3H) ; 2,12 (mt: 1 H) 2,34 (d amplo, J = 16 Hz: 1 H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 2,85 (dd, J = 16 e 10 Hz: 1H); 3,09 (dd, J = 16 e 3 Hz: 1H) ; 3,32 (mt: 1H) ; de 3,75 a 3,90 (mt: 3H) ; de 4,05 a 4,15 (mt:2H) ; 4,42 (mt: 1H) ; 4,53 (mt: 1H) ; de 4,65 a 4,75 (mt: 3H) ; de 5,15 a 5,30 (mt: 2H) ; de 5,65 a 5,80 (mt: 1H) ; 5,70 (d amplo, J = 9 Hz 1H) ; 5,80 (dd, J = 16 e 1,5 Hz: 1H) ; 5,79 (mt: 1H) ; 5,98 (mt: 1H) ; 6,25 (d, J 16 Hz: 1H); 6,45 (dd, J = 16 e 4 Hz: 1H); 8,14 (s: 1H).

Exemplo 4

10 (16*R*)-16-desoxo-16-tiocianato pristinamicina II_B

A 0,85g de (16*R*)-16-desoxo-16-tiocianato-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B em solução em 40 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, 5 cm³ de trifluoridrato de trietilamina. Após 20 horas de agitação em refluxo, acrescenta-se 3 cm³ de trifluoridrato de trietilamina e mantém-se o refluxo durante ainda 3 horas. A mistura de reação é então despejada sobre 80 cm³ de água depois neutralizada por adição lenta de bicarbonato de sódio. A fase orgânica é decantada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 0,61 g de um sólido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (96 / 4 em volume)]. Obtém-se 0,36 g de (16*R*)-16-desoxo-16-tiocianato pristinamicina II_B, sobforma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 140°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,85-(s: 3H) ; de 2,10 a 2,30 (mt:2H) ; 2,77 (mt: 1H) ; 3,15 (dd, J = 17 e 7 Hz: 1H) ; 3,40 (dd, J = 17 e 7 Hz: 1H) ; 3,52 (mt: 1H) 3,62 (mt: 1H) ; 3,83 (mt: 1H); 4,02 (mt: 1H) ; 4,52 (mt: 1H) ; de 4,75 a 4,85 (mt:2H) ; 4,77 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1H) ; 5,36 (d, J = 9 Hz: 1H) ; 5,77 (mt: 1H); 5,81 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1H) ; 6,05 (mt: 1H) 6,21 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,52 (dd, J = 16 e 5

Hz: 1H); 8,14 (s: 1H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-tiocianato-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

A 5,85 g de tiocianato de tetra n-butilamônio, em solução em
 5 70 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, sob atmosfera de argônio, 2,6 g
 de (16*S*)-16-hidróxi-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B
 (preparado como descrito no exemplo, 1) depois, gota a gota, 1,56 cm³ de
 trifluoreto de dietilamino sulfeto. Após 10 minutos de agitação, a mistura de
 reação é diluída com 100 cm³ de diclorometano. A solução obtida é lavada
 10 sucessivamente 2 vezes com 100 cm³ de água e 100 cm³ de uma solução
 aquosa saturada de cloreto de sódio, depois secada sobre sulfato de magnésio,
 filtrada e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 7,6 g de
 um óleo, amarelo escuro que é purificado por cromatografia cintilante
 [eluente: ciclo-hexano / acetato de etila (6 / 4 em volume)]. Obtém-se 0,87 g
 15 de (16*R*)-16-desoxo-16-tiocianato-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il)
 pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d,
 J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,05 a 1,10 (mt: 3H) ; 1,06 (s:
 9H) ; 1,28 (s: 3H) ; de 1,70 a 1,95 (mt: 4H) ; 1,96 (mt: 1 H) ; de 2,10 a 2,25
 20 (mt: 2H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 3,04 (dd, J = 17 e 6 Hz: 1 H) ; 3,27 (dd, J = 17 e 8
 Hz: 1 H) ; de 3,40 a 3,50 (mt: 2H) ; 3,75 (mt: 1H); 3,95 (mt: 1H); 4,53 (mt:
 1H); 4,67 (mt: 1H); de 4,75 a 4,85 (mt: 2H); 5,35 (d, J = 9 Hz: 1H) ; 5,56 (mt:
 1H) ; 5,81 (dd, J = 16 e 1,5 Hz: 1H) ; 6,04 (mt 1H) ; 6,11 (d, J = 16 Hz: 1H) ;
 6,49 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H) ; de 7,30 a 7,50 (mt 6H) ; 7,63 (d amplo, J = 7
 25 Hz: 2H) ; 7,69 (mt: 2H) ; 8,12 (s: 1 H).

Exemplo 5

(16*R*)-16-desoxo-16-bromo pristinamicina II_B

Operando de modo análogo ao descrito no exemplo 4, mas a
 partir de 1,2 g de (16*R*)-16-desoxo-16-bromo-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il)

pristinamicina II_B em solução em 30 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, 7,5 cm³ de trifluoridrato de trietilamina. Após 25 horas de agitação em refluxo e tratamento análogo ao do exemplo 4, obtém-se um sólido alaranjado que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (97 / 3 em volume)]. Obtém-se 0,78 g de um sólido branco que é recristalizado em 5 cm³ de acetonitrila para dar 0,48 g de (16*R*)-16-desoxo-16-bromo pristinamicina II_B, sob forma de cristais brancos fragmentados de ponto de fusão próximo de 146°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,01 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,90 (s: 3H); 2,15 (mt: 1H); 2,32 (mt: 1H); 2,77 (mt: 1H); 3,22 (dd, J = 17 e 7 Hz: 1H); 3,44 (dd, J = 17 e 7 Hz: 1H) ; 3,52 (mt: 1H) ; 3,83 (mt: 1H) ; 4,09 (mt: 1H) ; 4,37 (mt: 1 H) ; 4,52 (mt: 1 H) ; de 4,75 a 4,90 (mt: 2H) ; 4,79 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1 H) ; 5,34 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; 5,75 (mt: 1 H) ; 5,82 (dd, J = 17 e 1,5 Hz: 1 H) ; 6,03 (mt 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,52 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H); 8,11 (s: 1H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-bromo-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

Operando de modo análogo ao descrito no exemplo 4, mas a partir de 5,25 g de brometo de tetra n-butilamônio em solução em 60 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, sob atmosfera de argônio, 2,5 g de (16*S*)-16-hidróxi-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1) depois, lentamente, 1,5 cm³ de trifluoreto de dietilaminossulfeto. Após 10 minutos de agitação e tratamento análogo ao do Exemplo 4, obtém-se 4,6 g de um sólido amarelo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: ciclo-hexano / acetato de etila (6 / 4 em volume)]. Obtém-se 1,38 g de (16*R*)-16-desoxo-16-bromo-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d,

$J = 6,5 \text{ Hz: } 3\text{H}$; 1,00 (d, $J = 6,5 \text{ Hz: } 3\text{H}$) ; 1,07 (s: 9H) ; 1, 10 (d, $J = 6,5 \text{ Hz: } 3\text{H}$) ; 1,37 (s: 3H) ; de 1,70 a 2,05 (mt: 5H) ; 2,14 (mt: 1 H) ; 2,31 (mt: 1 H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 3,12 (dd, $J = 17 \text{ e } 5,5 \text{ Hz: } 1\text{H}$) ; 3,30 (dd, $J = 17 \text{ e } 8 \text{ Hz: } 1\text{H}$) ; 3,45 (mt: 1H) ; 3,77 (mt: 1H) ; 4,03 (mt: 1H) ; 4,23 (mt: 1H); 4,55 (mt: 1H) ; de
 5 4,75 a 4,85 (mt: 3H) ; 5,33 (d, $J = 9 \text{ Hz: } 1 \text{ H}$) 5,54 (mt: 1 H) ; 5,82 (d amplo, $J = 16 \text{ Hz: } 1 \text{ H}$) ; 6,00 (mt: 1 H) ; 6,12 (d, $J = 16 \text{ Hz: } 1\text{H}$) ; 6,50 (dd, $J = 16 \text{ e } 5 \text{ Hz: } 1\text{H}$) ; de 7,30 a 7,45 (mt: 6H) ; 7,63 (d amplo, $J = 7 \text{ Hz: } 2\text{H}$) ; 7,69 (d amplo, $J = 7 \text{ Hz: } 2\text{H}$) ; 8,08 (s: 1 H).

Exemplo 6

10 (16*R*)-16-desoxo-16-cloro pristinamicina II_B

Operando de um modo análogo ao descrito no exemplo 4, mas a partir de 1,4 g de (16*R*)-16-desoxo-16-cloro-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B em solução em 35 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, 11 cm³ de trifluoridrato de trietilamina. Após 20 horas de agitação em
 15 refluxo e tratamento análogo ao Exemplo 4, obtém-se um sólido alaranjado que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (97 / 3 em volume)]. Obtém-se 1 g de um sólido branco ao qual se adiciona 0,5 g obtido de um ensaio idêntico. Após recristalização em 10 cm³ de acetonitrila, obtém-se 1, 12 g de (1 6*R*)-16-desoxo-16-fluoro
 20 pristinamicina II_B, sob forma de cristais brancos de ponto de fusão próximo de 142°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, $J = 6,5 \text{ Hz: } 3\text{H}$) ; 1,00 (d, $J = 6,5 \text{ Hz: } 3\text{H}$) ; 1, 10 (d, $J = 6,5 \text{ Hz: } 3\text{H}$) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,88 (s: 3H) ; de 2,10 a 2,25 (mt:2H) ; 2,75 (mt: 1H) ; 3,10
 25 (dd, $J = 17 \text{ e } 7 \text{ Hz: } 1\text{H}$); 3,30 (dd, $J = 17 \text{ e } 6,5 \text{ Hz: } 1 \text{ H}$) ; 3,5 3 (mt: 1 H) ; 3,84 (mt: 1 H) ; 4,06 (mt: 1 H) 4,3 7 (mt: 1H) ; 4,49 (mt: 1H) ; de 4,75 a 4,90 (mt: 3H) ; 5,35 (d, $J = 9 \text{ Hz: } 1\text{H}$); 5,76 (mt: 1 H); 5,83 (dd, $J = 17 \text{ e } 2 \text{ Hz: } 1 \text{ H}$) ; 5,99 (mt: 1 H); 6,22 (d, $J = 15,5 \text{ Hz: } 1\text{H}$) ; 6,51 (dd, $J = 17 \text{ e } 5 \text{ Hz: } 1\text{H}$); 8,09 (s: 1H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-cloro-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

Operando de modo análogo ao descrito no exemplo 4, mas a partir de 7,27 g de cloreto de tetra n-butilamônio em solução em 50 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, sob atmosfera de argônio, 4 g de (16*s*)-16-hidróxi-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1) depois, gota a gota, 2,44 cm³ de trifluoreto de dietilaminossulfeto. Após 10 minutos de agitação e tratamento análogo ao do Exemplo 4, obtém-se 4,45 g de um sólido: amarelo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: ciclo-hexano / acetato de etila (55 / 45 em volume)]. Obtém-se 0,51 g de (16*R*)-16-desoxo-16-cloro-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina C II_B, sob forma de um sólido branco.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz; 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,07 (s: 9H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,33 (s: 3H) ; de 1,70 a 1,90 (mt: 4H) ; 1,96 (mt: 1 H) ; de 2,05 a 2,25 (mt: 2H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 2,98 (dd, J = 17 e 5,5 Hz; 1 H) ; 3,16 (dd, J 17 e 8 Hz: 1 H) ; 3,45 (mt: 1 H) ; 3,76 (mt: 1H) ; 4,03 (mt: 1H) ; 4,25 (mt: 1H); 4,55 (mt: 1H) ; de 4,75 a 4,85 (mt: 3H) ; 5,34 (d, J = 9 Hz: 1H); 5,54 (mt: 1H) ; 5,82 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1H) ; 5,99 (mt: 1H) ; 6,11 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,50 (dd, J = 16 e 5 Hz; 1H) ; de 7,30 a 7,45 (mt: 6H) ; 7,63 (dd, J = 7 e 1,5 Hz: 2H) ; 7,68 (dd, J = 7 e 1,5 Hz: 2H) ; 8,08 (s: 1 H). δ em ppm)

Exemplo 7

(16*R*)-16-desoxo-16-iodo pristinamicina II_B

Operando de modo análogo ao descrito no exemplo 4, mas a partir de 0,83 g de (16*R*)-16-desoxo-16-iodo-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B em solução em 15 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, 6,2 cm³ de trifluoridrato de trietilamina. Após 23 horas de agitação em refluxo e tratamento análogo ao do exemplo 4, obtém-se 0,9 g de um sólido branco fragmentado que é purificado por cromatografia cintilante [eluente:

diclorometano / metanol / acetonitrila (98 / 1 / 1 em volume)]. Obtém-se 0,41 g de um sólido amarelo que é purificado por cromatografia líquida de alto desempenho sobre coluna Kromasil[®] de sílica C 18 5 µm (diâmetro coluna = 2 cm, comprimento coluna = 25 cm) [eluente: gradiente água acetonitrila (80 / 20 a 60 / 40 em volume)]. Obtém-se 0,18 g de um sólido branco ao qual acrescenta-se 0,12 g obtidos de ensaios equivalentes para dar 0,3 g de (16*R*)-16-desoxo-16-iodo pristinamicina II_B, sob forma de um sólido bege de ponto de fusão próximo de 140°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ , δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,01 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,67 (d, J = 3 Hz: 1 H) ; 1,73 (mt: 1H); de 1,80 a 2,05 (mt:4H); 1,94 (s: 3H) ; 2,17 (mt: 1H) ; 2,36 (mt: 1H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 3,31 (dd, J = 17 e 7 Hz: 1 H) ; de 3,45 a 3,60 (mt: 1 H) ; 3,53 (dd, J = 17 e 7 Hz: 1H) ; 3,85 (mt: 1H) ; 4,10 (mt: 1H); 4,32 (mt: 1H); 4,53 (mt: 1H); de 4,75 a 4,85 (mt: 3H) ; 5,31 (d, J = 9 Hz: 1H); 5,76 (mt: 1H); 5,82 (dd, J = 17 e 1,5 Hz: 1 H) ; 6,00 (mt: 1 H) ; 6,21 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,51 (dd, J = 17 e 5 Hz
IH); 8,11 (s: 1H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-iodo-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B pode ser preparada da maneira seguinte:

Operando de um modo análogo ao descrito no exemplo 4, mas a partir de 7,2 g de iodeto de tetra n-butilamônio em solução em 60 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, sob atmosfera de argônio, 3 g de (16*S*)-16-hidróxi-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B (preparado como descrito no Exemplo 1) depois, gota a gota a 0°C, 1,8 cm³ de trifluoreto de dietilaminossulfeto. Após 20 minutos de agitação a 0°C tratamento análogo ao do exemplo 4, obtém-se 10,5 g de um óleo laranja que é agitado e durante 15 minutos; em 30 cm³ de uma mistura ciclo-hexano / acetato de etila (60 / 40). Após filtragem e concentração filtrado sob pressão reduzida (2,7 kPa), obtém-se 5,5 g de um sólido amarelo que é purificado por cromatografia

cintilante [eluente: ciclo-hexano / acetato de etila (60 / 40 em volume)].

Obtém-se 1,81 g de (16*R*)-16-desoxo-16-iodo-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_B, sob forma de um sólido, branco de ponto de fusão próximo de 105°C(decomposição).

5 Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,05 (s: 9H) ; 1,09, (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,41 (s: 3H) ; de 1,70 a 1,95 (mt.: 4H) ; 1,96 (mt: 1H); 2,14 (mt: 1H) ; 2,33 (mt: 1H) ; 2,77 (mt: 1H) ; 3,20 (dd, J = 17 e 6 Hz: 1H); 3,38 (dd, J = 17 e 8 Hz: 1H); 3,45 (mt: 1H); 3,79 (mt 1H) ; 4,03 (mt: 1H) ; 4,17 (mt: 1H) ; 4,54
10 (mt: 1H); 4,71 (dt, J = 9 e 3 Hz: 1H) 4,78 (dd, J = 10 e 2,5 Hz: 1H); de 4,75 a 4,85 (mt: 1H) ; 5,30 (d, J = 9 Hz: 1H) 5,55 (mt: 1H) ; 5,81 (dd, J = 17 e 2 Hz: 1H) ; 5,99 (mt: 1H) ; 6,11 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,49 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H) ; de 7,30 a 7,45 (mt: 6H) ; 7,63 (dd, J = 7 e 1,5 Hz: 2H) ; 7,69 (dd, J = 7 e 1,5 Hz: 2H) ; 8,08 (s: 1 H).

15 Exemplo 8

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_A

A 0,97 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_A em solução em 8 cm³ de tetrahidrofurano, adiciona-se a 20°C, sob atmosfera de argônio, 0,2 cm³ de
20 ácido acético e 0,6 g de fluoreto de tetra n-butilamônio triidratado. Após 168 horas de agitação, a mistura de reação é despejada sobre 50 cm³ de uma solução aquosa saturada por bicarbonato de sódio. A fase orgânica é decantada e a fase aquosa é extraída com 30 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas depois
25 concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol / acetonitrila (95 / 2,5 / 2,5 em volume)]. Obtém-se 0,38 g de um sólido amarelo ao qual acrescenta-se 0,21 g obtido de um ensaio idêntico. Após agitação em éter, filtração e secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C,

obtém-se 0,58 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_A sob forma de um sólido amarelo claro de ponto de fusão próximo de 11 O°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ , δ em ppm): 0,99
 5 (mt: 6H); 1,14 (d, J=6,5 Hz: 3H) ; 1,77 (s: 3H) ; de 1,85 a 2,10 (mt: 2H) ;
 2,28 (mt: 1H); de 2,65 a 2,90 (mt: 3H) ; 3,08 (mt: 1 H) ; 3,25 (mt: 1 H) ; 3,98
 (d amplo, J = 17 Hz; 1 H) ; de 4, 10 a 4,25 (mt: 2H) ; 4,31 (mt: 1 H) ; de 4,5 5
 a 4,80 (Mt: 2H) ; de 4,90 a 5,00 (mt: 2H) 5,69 (mt: 1 H) ; 5,96 (d, J = 16 Hz:
 1 H) ; 5,99 (d, J = 16 Hz;: 1 H) ; 6,17 (t amplo, J 3 Hz: 1H); 6,61 (dd, J = 16 e
 10 7 Hz: 1H); 7,06 (mt: 1H); 7,93 (s: 1H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina J1A Pode ser preparada do seguinte modo:

A 65 g de (16*S*)-16-hidróxi-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_A em solução em 700 cm³ de diclorometano, acrescenta-se
 15 lentamente a 20°C, sob atmosfera de argônio, 20,5 cm³ de trifluoreto de dietilaminossulfeto. Após 3 horas de agitação, a mistura de reação é despejada lentamente sobre 1000 cm³ de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica é decantada e a fase aquosa é extraída
 2 vezes com 500 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas,
 20 secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 67,62 g de um sólido laranja. Após agitação deste sólido em pentano, filtração e secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, obtém-se 65,55 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_A, sob forma de um sólido amarelo
 25 laranja.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): de 0,95 a 1,05 (mt: 6H) ; 1,05 (s: 9H); 1,13 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 1,28 (s: 3H); de 1,80 a 2,10 (mt: 2H); de 2,10 a 2,30 (mt: 1 H) ; de 2,65 a 2,85 (mt: 3H) ; de 2,90 a 3,15 (mt: 2H) ; de 3,95 a 4, 10 (mt: 2H) ; 4,16 (mt: 1 H) ; 4,28 (mt: 1 H) de

4,40 a 4,60 (mt: 2H) ; 4,99 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1H); 5,05 (d, J = 9 Hz: 1H); 5,50 (mt: 1H) ; 5,90 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,00 (d amplo, J= 17 Hz: 1H); 6,16 (t, J = 3 Hz: 1H) ; 6,61 (dd, J = 17 e 7 Hz: 1H) ; 7,02 (t, J = 5,5 Hz: 1H) ; de 7,25 a 7,50 (mt: 6H) ; 7,58 (d amplo, J = 7 Hz;: 2H)

5 7,67 (d amplo, J = 7 Hz: 2H) ; 7,89 (s: 1 H).

A (16*S*)-16-hidróxi-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il)

pristinamicina pode ser preparada do seguinte modo:

Operando de um modo análogo ao descrito no exemplo 1, mas a partir de 10 g de (16*S*)-16-hidróxi pristinamicina II_A em solução em 100
10 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, sob atmosfera de argônio, 13,2 cm³ de diisopropiletilamina, 19,7 cm³ de terc-butildifenilclorossilano gota a gota e 0,46 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 20 horas de agitação e tratamento análogo ao do exemplo 1, obtém-se 35 g de um óleo marrom que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol /
15 acetonitrila (96 / 2 / 2 em volume)]. Obtém-se 10,5 g de (16*S*)-16-hidróxi-14-O-(terc-butildifenilsi-1-il) pristinamicina II_A, sob forma de um sólido bege.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): de 0,90 a 1,05 (mt: 6H) ; de 1,05 a 1,15 (mt: 15H) ; de 1,90 a 2,05 (mt: 3H) ; 2,54 (mt: 1H) ; 2,66 (mt: 1H) ; 2,76 (mt: 1H) ; 2,82 (dd, J = 16 e 11 Hz: 1H) ; 3,11
20 (dd, J = 16 e 3 Hz: 1H) ; 3,28 (mt: 1 H) 3,83 (s amplo: 1 H) ; de 4,00 a 4,15 (mt: 2H) ; 4,50 (mt: 1 H) ; 4,57 (mt: 1H) ; 4,81 (mt: 1H) ; 4,94 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1H) ; 5,38 (mt: 1H); 5,63 (d, J = 9 Hz: 1H) ; 5,88 (dd, J = 16 e 1,5 Hz;: 1H) ; 5,94 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,01 (t, J = 3 Hz: 1H); 6,34 (mt: 1H).; 6,47 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H) ; de 7,25 a 7,50 (mt:6H); 7,62 (dd, J = 7 e 1,5 Hz:: 2H) ;
25 7,68 (dd, J = 7 e 1,5 Hz;: 2H) ; 8,06 (s: 1H).

A (16*S*)-16-hidróxi pristinamicina II_A pode ser preparada de acordo com F. O Goffic e coll. Eur. J. Med.-Chimica Therapeutica; January-February,-.16(1), 69-72 (1981).

Exemplo 9

Metanossulfonato de (16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(morfolin-4-il metil) benzoil] pristinamicina II_B.

A 0,15 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(morfolin-4-il metil) benzoil] pristinamicina II_B em solução em 5 cm³ de metanol, adiciona-se a 20°C, 2 cm³ de uma solução etanólica de ácido metanossulfônico 0,1 N. Após 10 minutos de agitação, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo branco que é agitado em 10 cm³ de éter. Após filtragem, enxague do sólido com 10 cm³ de éter dietílico e secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, obtém-se 0,15 g metanossulfonato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(morfolin-4-il metil) benzoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 150°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 0,85 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 0,95 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,05 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,54 (mt: 1 H) ; de 1,75 a 2,00 (mt: 3H) ; 1,86 (s: 3H) ; de 2,05 a 2,25 (mt: 2H) ; de 2,30 a 2,45 (mt: 1 H) ; 2,32 (s: 3H) ; 2,78 (mt: 1H) ; de 3,05 a 3,45 (mt: 6H) ; de 3,55 a 3,70 (mt: 3H) ; 3,72 (mt: 1 H) ; 3,84 (mt: 1 H) ; de 3,90 a 4,05 (mt: 3H) ; 4,47 (mf 2H) ; de 4,70 a 4,80 (mt: 2H) ; 5,18 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5,55 (d, J = 9,5 Hz: 1H) 5,66 (mt: 1 H) ; 5,81 (d amplo, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,00 (mt: 1 H) ; 6,21 (d, J = 16 Hz 1 H) 6,64 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1 H) ; 7,68 (d amplo, J = 7,5 Hz: 2H) ; 8,08 (d amplo, J = 7,5 Hz: 2H) ; 8,16 (mt: 1 H) ; 8,55 (s: 1 H) ; 9,95 (mf: 1 H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(morfolin-4-il metil) benzoil] pristinamicina II_B pode ser preparada da maneira seguinte:

A 2 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B em solução em 50 cm³ de tetrahydrofurano, adiciona-se a 20°C, 0,44 g de iodeto de sódio e 0,5 cm³ de morfolina. Após 17 horas de agitação em refluxo, a mistura de reação é despejada sobre 50 cm³ de água depois extraída 2 vezes 50 cm³ de diclorometano. As fases

orgânicas são reunidas, lavadas 2 vezes com 100 cm³ de água, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 2,5 g de um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol (100 / 0, 99 / 1 e 98 / 2 em volume)]. Obtém-se um sólido, que é agitado em pentano, filtrado e secado (90 Pa) a 30°C, para dar 1,69 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(morfolin-4-il metil) benzoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido, fragmentado de ponto de fusão próximo de 120°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ , δ em ppm) ; 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,0 1 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1, 10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,95 (s: 3H); 2,16 (mt: 1H); de 2,30 a 2,50 (mt: 1H) ; 2,44 (mt: 4H) ; 2,76 (mt: 1H) ; 3,05 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1H) ; 3,29 (mt: 1H) ; 3,49 (mt: 1H) ; 3,55 (s: 2H) ; 3,71 (mt 4H) ; 3,89 (mt: 1 H) ; 4,09 (mt: 1 H) ; 4,52 (mt: 1 H) ; 4,79 (d amplo, J = 10 Hz: 1 H) 4,83 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1H) ; 5,18 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H) ; 5,45 (d, J = 9,5 Hz: 1 H) ; de 5,70 a 5,85 (mt: 1 H) ; 5,82, (d amplo, J = 17 Hz: 1 H) ; 5,94 (mt: 1H) ; 6,06 (dt, J = 9,5 e 5 Hz: 1H) ; 6,22 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,52 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H); 7,41 (d, J = 8 Hz: 2H); 7,98 (d, J = 8 Hz: 2H); 8,14 (s: 1H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

A 5,32 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 150 cm³ de diclorometano e 2,1 cm³ de trietilamina, adiciona-se a 10°C, 2,84 g de cloreto de 4-(clorometil) benzoíla e 0,095 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 20 horas de agitação a 20°C, a mistura de reação é sucessivamente lavada com 50 cm³ de água, 50 cm³ de uma solução aquosa a 5% de bicarbonato de sódio, 30 cm³ de água e 30 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 7,2 g de um

resíduo bege que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol, acetonitrila, (99 / 0,5 / 0,5 e 98 / 1 / 1 em volume). Obtém-se 4,5 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo claro.

5 Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz:: 3H) ; 1,0 1 (d, J = 6,5 Hz:: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,95 (s 3H); 2,16 (mt: 1H); 2,40 (mt: 1H); 2,76 (mt: 1H); 3,04 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1H) 3,29 (mt: 1 H) ; 3,49 (mt: 1 H) ; 3,88 (mt: 1 H) 4,09 (mt-1 H) ; 4,53 (mt: 1 H) ; 4,62 (s: 2H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1 H) ;
10 4,83 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,18 (duplete desmultiplicado, J nF= 48 Hz: 1H); 5,44 (d, J = 9,5 Hz: 1H) ; de 5,75 a 5,85 (mt: 1H) ; 5,82 (dd, J = 17 e 2 Hz: 1 H) ; 5,94 (mt: 1 H) ; 6,06 (dt, J = 9,5 e 5 Hz: 1 H) ; 6,22 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,52 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H) ; 7,47 (d, J = 8 Hz: 2H) ; 8,02 (d, J = 8 Hz: 2H); 8,14 (s: 1H).

15 Exemplo 10

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(imidazol-1-il metil) benzoil] pristinamicina II_B.

Operando de modo análogo ao descrito no Exemplo 9, mas a partir de 0,499 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 9) em
20 solução em 30 cm³ de tetrahidrofurano, adiciona-se a 20°C, 0,11 g de iodeto de sódio e 0,099 g de imidazol. Após 17 horas de agitação em refluxo e tratamento análogo ao do exemplo 9, obtém-se 0,5 g de um sólido amarelo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano /
25 metanol (97 / 3 em volume)]. Obtém-se um sólido que é agitado em éter, filtrado e secado (90 Pa) a 20°C, para dar 0,289 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(imidazol-1-il metil) benzoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo de ponto de fusão próximo de 136°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d,

$J = 6,5 \text{ Hz: } 3\text{H}$; 1,0 1 (d, $J = 6,5 \text{ Hz: } 3\text{H}$) ; 1,10 (d, $J = 6,5 \text{ Hz: } 3\text{H}$) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,95 (s 3H); 2,16 (mt: 1H); 2,39 (mt: 1H) ; 2,76 (mt: 1H); 3,04 (td, $J = 17 \text{ e } 6 \text{ Hz: } 1\text{H}$) 3,28 (mt: 1H); 3,49 (mt: 1H); 3,87 (mt: 1H); 4,08 (mt: 1H); 4,53 (mt: 1H); 4,78 (d amplo, $J = 10 \text{ Hz: } 1\text{H}$) ; 4,83 (dd, $J = 9 \text{ e } 3 \text{ Hz: } 1\text{H}$); 5,17 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz: } 1\text{H}$) ; 5,19 (s: 2H) ; 5,43 (d, $J = 9 \text{ Hz: } 1\text{H}$); 5,78 (mt: 1H) ; 5,82 (dd, $J = 17 \text{ e } 1,5 \text{ Hz: } 1\text{H}$) ; 5,94 (mt: 1H) ; 6,05 (mt: 1H) ; 6,22 (d, $J = 16 \text{ Hz: } 1\text{H}$) ; 6,52 (dd, $J = 17 \text{ e } 5 \text{ Hz: } 1\text{H}$) ; 6,90 (s: 1H) ; 7,13 (s: 1H) ; 7,20 (d, $J 8 \text{ Hz: } 2\text{H}$) 7,58 (s: 1H); 8,01 (d, $J 8 \text{ Hz: } 2\text{H}$); 8,14 (s: 1H).

10 Exemplo 11

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-metilpiperazin-1-il metil) benzoil]pristinamicina II_B

Operando de um modo análogo ao descrito no exemplo 9, mas a partir de 2 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(clorometil) benzoil]pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 9) em solução em 90 cm³ de tetrahydrofurano, adiciona-se a 20°C, 0,44 g de iodeto de sódio e 0,65 cm³ de metilpiperazina em solução em 10 cm³ de tetrahydrofurano. Após 20 horas de agitação em refluxo e tratamento análogo ao do exemplo 9, obtém-se 2,4 g de um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: 20 diclorometano / metanol (99 / 1 em volume)]. Obtém-se um sólido que é agitado em 15 cm³ de éter, filtrado e secado (90 Pa) a 20°C, para dar 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-metilpiperazin-1-il metil) benzoil]pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo pálido com ponto de fusão próximo de 160°C(decomposição).

25 Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, $J = 6,5 \text{ Hz: } 3\text{H}$) ; 1,0 1 (d, $J = 6,5 \text{ Hz: } 3\text{H}$) ; 1, 10 (d, $J = 6,5 \text{ Hz: } 3\text{H}$) ; de 1,75 a 2,25 (mt: 6H) ; 1,95 (s 3H) ; de 2,30 a 2,50 (mt: 1H); 2,40 (s: 3H) ; 2,62 (mf: 8H) ; 2,76 (mt: 1H) ; 3,04 (dt, $J = 17 \text{ e } 6 \text{ Hz: } 1\text{H}$) ; 3,29 (mt: 1H) ; 3,49 (mt: 1H) ; 3,59 (s: 2H) ; 3,88 (mt: 1H) ; 4,08 (mt: 1H) ; 4,52 (mt: 1H) ;

4,79 (d amplo, $J = 10$ Hz: 1 H) ; 4,83 (dd, $J = 9$ e 3 Hz: 1H); 5,18 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1H); 5,44 (d, $J = 9,5$ Hz: 1 H) ; de 5,70 a 5,85 (mt: 1 H) ; 5,82 (dd, $J = 17$ e 1,5 Hz: 1 H) ; 5,95 (mt: 1 H) ; 6,105 (dt, $J = 9,5$ e 6 Hz: 1H) ; 6,22 (d, $J = 16$ Hz: 1H) ; 6,52 (dd, $J = 17$ e 5 Hz: 1H) 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz: 2H) ; 7,97 (d, $J = 8,5$ Hz: 2H) ; 8,14 (s: 1 H).

Exemplo 12

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(dietilaminometil)

benzoil] pristinamicina UB

Operando de um modo análogo ao descrito no exemplo 9, mas a partir de 0,55 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 9) em solução em 30 cm³ de tetrahydrofurano, adiciona-se a 20°C, 0,12 g de iodeto de sódio e 0,17 cm³ de dietilamina. Após 15,5 horas de agitação em refluxo e tratamento análogo ao do no exemplo 9, obtém-se um resíduo que é purificado por cromatografia-cintilante[eluyente: diclorometano / metanol (95 / 5 em volume)]. Obtém-se um sólido, que é agitado em 20 cm³ de pentano, filtrado e secado (90 Pa) a 20°C, para dar 0,14 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(dietilaminometil) benzoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo pálido de ponto de fusão próximo de 150°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,03 (mt: 9H) ; 1,09 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,95 (s: 3H) ; 2,16 (mt: 1 H) ; 2,40 (mt: 1 H) ; 2,52 (q, $J = 7$ Hz: 4H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 3,05 (td, $J = 17$ e 6 Hz: 1 H) ; 3,28 (mt: 1 H) ; 3,48 (mt: 1 H) ; 3,61 (s: 2H) ; 3,89 (mt: 1 H) ; 4,09 (mt: 1H) ; 4,53 (mt: 1H) ; 4,79 (d amplo, $J = 10$ Hz: 1H) ; 4,82 (dd, $J = 9$ e 3 Hz: 1 H) ; 5,17 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1 H) ; 5,44 (d, $J = 9$ Hz: 1 H) ; 5,77 (mt: 1 H) ; 5,82 (dd, $J = 17$ e 1,5 Hz: 1 H) ; 5,92 (mt: 1 H) ; 6,05 (mt: 1 H) ; 6,21 (d, $J = 6$ Hz: 1H); 6,50 (dd, $J = 16$ e 5 Hz: 1H) ; 7,42 (d, $J = 8$ Hz: 2H) ; 7,96 (d, $J = 8$

Hz: 2H) ; 8,14 (s: 1 H).

Exemplo 13

(16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-{4-(((2*S*)-2-hidróximetil) pirrolidin-1-il metil] benzoil} pristinamicina II_B

- 5 Operando de modo análogo ao descrito no exemplo 9, mas a partir de 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(clorometil) benzoil] pristinamicina IIB (preparada como descrito no exemplo 9) em solução em 45 cm³ de tetrahidrofurano, adiciona-se a 20°C, 0,22 g de iodeto de sódio e 0,29 cm³ de L-pirolinol em solução em 5 cm³ de tetrahidrofurano. Após 12
10 horas de agitação em refluxo e tratamento análogo ao do exemplo 9, obtém-se 1,25 g de um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (98 / 2 em volume)]. Obtém-se um sólido que é agitado em 10 cm³ de éter, filtrado e secado (90 Pa) a 20°C, para dar 0,4 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-(((2*S*)-2-hidróximetil) pirrolidin-1-il
15 metil] benzoil} pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 158°C(decomposição).

- Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ , δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,01 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1, 10 (d, J 6,5 Hz: 3H) ; de 1,55 a 2,05 (mt: 8H) ; 1,96 (s 3H) ; 2,17 (mt: 1H); 2,29 (mt: 1H) ; 2,41 (mt: 1H) ; 2,77 (mt: 2H) ; 2,96 (mt 1H); 3,05 (td, J = 17 e 6 Hz: 1H) ; 3,29 (mt: 1H)
20 ; de 3,40 a 3,55 (mt 3H) ; 3,66 (dd, J= 11 et 4Hz: 1H) ; 3,88 (mt: 1 H) ; 4,02 (d, J= 13 Hz: 1 H); 4,09 (mt: 1H) ; 4,53 (mt: 1 H) ; 4,79 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1 H) ; 4,83 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) 5,18 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H) ; 5,45 (d, J = 9,5 Hz: 1 H) ; 5,78 (mt: 1 H) 5,82 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1 H) ; 5,95
25 (mt: 1 H) ; 6,05 (mt 1 H) 6,22 (d, J = 16 Hz 1 H) ; 6,52 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1 H) ; 7,38 (d, J = 8 Hz: 2H) ; 7,98 (d, J = 8 Hz 2H) ; 8,14 (s: 1 H).

Exemplo 14

(16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(2-picolilaminometil) benzoil] pristinamicina II_B

Operando de um modo análogo ao descrito no exemplo 9, mas a partir de 2 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B (preparada como descrito em no exemplo 9) em solução em 20 cm³ de tetrahidrofurano, adiciona-se a 20°C, 0,44 g de iodeto de sódio. e 1,2 cm³ de 2-(aminometil) piridina. Após 17 horas de agitação em refluxo e tratamento análogo ao do exemplo 9, obtém-se 2,1 g de um sólido amarelo escuro que é purificado por duas cromatografias cintilantes sucessivas [eluente: respectivamente diclorometano / metanol / acetonitrila (92 / 4 / 4 a 95 / 2,5 / 2,5, em volume)]. Obtém-se um sólido que é agitado em éter, filtrado e secado (90 Pa) a 20°C, para dar 1,59 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(2-picolilaminometil) benzoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 106°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ , δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,0 1 (d, J = 6,5 Hz; 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,95 (s 3H) ; 2,16 (mt: 1 H) ; 2,40 (mt: 1 H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 3,05 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1 H) 3,29 (mt: 1 H) ; 3,49 (mt-1 H) ; 3,90 (mt: 1 H) ; 3,92 (s: 2H) ; 3,93 (s: 2H) ; 4, 10 (mt: 1H) ; 4,53 (mt: 1H); 4,79 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1H); 4,83 (dd, J = 9 e 3,5 Hz: 1 H) ; 5,18 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = -48 Hz: 1 H) ; 5,45 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; 5,79 (mt: 1 H) ; 5,82 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1 H) ; 5,92 (mt: 1 H) ; 6,06 (mt: 1 H) ; 6,22 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,51 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H) ; 7,18 (dd, J = 8 e 5 Hz: 1H) ; 7,30 (d, J = 8 Hz: 1H) ; 7,45 (d, J = 9 Hz: 2H) ; 7,65 (dt, J = 8 e 2 Hz: 1H) ; 7,99 (d, J 8 Hz: 2H); 8,14 (s: 1H); 8,58 (d amplo, J = 5 Hz: 1H).

Exemplo 15

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(pirrolidin-1-il) benzoil] pristinamicina II_B

Operando de um modo análogo ao descrito no exemplo 9, mas a partir de 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 9) em solução em 50

cm³ de tetrahydrofurano, adiciona-se a 20°C, 0,22 g de iodeto de sódio e 0,24 cm³ de pirrolidina. Após 7 horas de agitação em refluxo e tratamento análogo ao do exemplo 9, obtém-se um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente diclorometano / metanol (99 / 1 em volume)]. Obtém-se assim, após agitação em 10 cm³ de pentano, filtragem e secagem (90 Pa) a 20°C, 0,4 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(pirrolidin--1-il) benzoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo de ponto de fusão próximo de 170°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,0 1 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1, 10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,70 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,81 (mt 4H) ; 1,95 (s: 3H) ; 2,16 (mt: 1 H) ; 2,40 (mt: 1 H) ; 2,53 (mt: 4H) ; 2,76 (mt: 1 H) 3,04 (td, J = 17 e 6 Hz: 1 H) ; 3,28 (mt: 1 H) ; 3,48 (mt: 1 H) ; 3,68 (s: 2H) ; 3,88 (mt: 1 H) ; 4,09 (mt: 1 H) ; 4,53 (mt: 1 H) ; 4,79 (dd, J = 10 e 1 Hz; 1 H) ; 4,83 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,17 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H) ; 5,45 (d, J = 9,5 Hz: 1 H) ; 5,77 (mt: 1 H) ; 5,81 (dd, J = 17 e 1,5 Hz: 1 H) ; 5,95 (mt: 1 H) ; 6,05 (mt: 1H) ; 6,22 (d, J = 16 Hz; 1H) ; 6,51 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H); 7,42 (d, J = 8 Hz: 2H) ; 7,97 (d, J = 8 Hz: 2H) ; 8,14 (s: 1 H).

Exemplo 16

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(piperidin-1 il) benzoil] pristinamicina II_B

Operando de modo análogo ao descrito no exemplo 9, mas a partir de 0,75 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 9) em solução em 20 cm³ de tetrahydrofurano, adiciona-se a 20°C, 0,16 g de iodeto de sódio. e 0,22 cm³ de piperidina. Após 15 horas de agitação a 66°Ce tratamento análogo ao do exemplo 9, obtém-se 1 g de um sólido amarelo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (97 / 3 em volume)]. Obtém-se assim, após agitação em éter dietílico depois em pentano,

filtragem e secagem (90 Pa) a 20°C, 0,33 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(piperidin--1-il) benzoil] pristinamicina II_B, sob a forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 11 O°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,0 1 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1, 10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,35 a 1,70 (mt: 6H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,95 (s: 3H) ; 2,16 (mt: 1H); de 2,30 a 2,50 (mt: 5H) ; 2,76 (mt 1 H) ; 3,05 (td, J = 17 e 6 Hz: 1 H) ; 3,29 (mt: 1 H) ; 3,49 (mt: 1 H) ; 3,52 (s: 2H) 3,89 (mt: 1H) ; 4,09 (mt: 1H) ; 4,53 (mt: 1H) ; 4,79 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1H) 4,83 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1H) ; 5,18 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1H) ; 5,45 (d, J = 9,5 Hz: 1H) ; 5,77 (mt: 1H); 5,82 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1H); 5,93 (mt: 1H) 6,05 (mt: 1 H) ; 6,22 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,51 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1 H) ; 7,40 (d, J 8 Hz: 2H); 7,97 (d, J = 8 Hz: 2H); 8,14 (s: 1H).

Exemplo 17

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[(2-hidróxietil) aminometil] benzoil } pristinamicina II_B

Operando de um modo análogo ao descrito no exemplo 9, mas a partir de 0,8 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B (preparada como descrito em no exemplo 9) em solução em 20 cm³ de tetrahidrofurano, de 0,17 g de iodeto de sódio e de 0,14 cm³ de etanolamina e, após 16 horas de agitação em refluxo e tratamento análogo ao do exemplo 9, obtém-se 0,8 g de um sólido bege que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol (95 / 5 e 90 / 10 em volume)]. Após agitação em éter, filtragem e secagem (90 Pa), obtém-se 0,36 g de um sólido branco que é purificado por cromatografia líquida de alto desempenho sobre coluna Hyperil[®] 5 μ m (diâmetro coluna = 2 cm, comprimento coluna = 25 cm) [eluente: gradiente diclorometano / metanol (97 / 3 em volume)]. Obtém-se 0,129 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[(2-hidróxietil) aminometil] benzoil} pristinamicina II_B, sob

forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 194°C (decomposição).

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ em ppm) ; 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,09 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; de
 5 1,70 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,95 (s: 3 H) ; 2,16 (mt: 1 H) ; 2,3 9 (mt: 1 H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 2,81 (t, $J = 5,5$ Hz: 2H) ; 3,04 (td, $J = 17$ e 6 Hz: 1H) ; 3,28 (mt: 1H) ; 3,48 (mt: 1H) ; 3,67 (t, $J = 5,5$ Hz: 2H) ; de 3,85 a 3,95 (mt: 1H) ; 3,88 (s: 2H) ; 4,09 (mt: 1H) ; 4,52 (mt: 1H) ; 4,78 (d amplo, $J = 10$ Hz: 1 H) ; 4,82 (dd, $J = 9$ e 3 Hz: 1 H) ; 5,17 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1H) ;
 10 5,44 (d, $J = 9,5$ Hz: 1H) ; 5,78 (mt: 1H); 5,81 (d amplo, $J = 16$ Hz 1 H) ; 5,93 (mt: 1 H) ; 6,05 (mt: 1 H) ; 6,22 (d, $J = 16$ Hz: 1 H) ; 6,51 (dd, $J = 16$ e 5 Hz: 1H); 7,40 (d, $J = 8$ Hz: 2H); 7,99 (d, $J = 8$ Hz: 2H); 8,13 (s: 1H).

Exemplo 18

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[(2-dietilamino)
 15 etiltiometil] benzoil } pristinamicina II_B

A 0,46 cm³ de 2-dietilaminoetanotiol em solução em 10 cm³ de tetrahydrofurano, adiciona-se a 0°C, 0,82 cm³ de uma solução de butil lítio (2,5 M em hexano). Após 15 minutos de agitação, acrescenta-se, gota a gota em 15 minutos, 1,4 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(clorometil)
 20 benzoil] pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 9) em solução em 15 cm³ de tetrahydrofurano. Após 6,5 horas de agitação a 0°C e 15 horas a 20°C, acrescenta-se gota a gota uma solução, previamente preparada como precedentemente mas a partir de 0,153 cm³ de 2-dietilaminoetanotiol e de 0,205 cm³ de uma solução de butil lítio (2,5 M em hexano) em 0,5 cm³ de
 25 tetrahydrofurano. Após 3,5 horas de agitação a 20°C, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que é retomado em 20 cm³ de diclorometano. Esta solução é lavada com 50 cm³ de água depois decantada. A fase aquosa é extraída com 20 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, lavadas com 2 vezes; 70 cm³

de água, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1,6 g de um sólido amarelo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol / acetonitrila (92 / 4 / 4 em volume)]. Obtém-se assim, após agitação em pentano, filtragem e secagem (2,7 kPa) a 20°C, 0,926 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[(2-dietilamino) etiltiometil] benzoil} pristinamicina II_B, sob forma de um sólido bege de ponto de fusão próximo de 84°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ , δ em ppm): de 0,90 a 1,05 (mt: 12H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,96 (s: 3H) ; 2,16 (mt: 1 H) ; 2,40 (mt: 1H) ; 2,50 (mt: 6H) ; 2,62 (mt: 2H) ; 2,76 (mt: 1H) ; 3,05 (dt, J = 17 e 6 Hz 1 H) 3,29 (mt: 1 H) ; 3,49 (mt: 1 H) ; 3,77 (s: 2H) ; 3,89 (mt: 1 H) ; 4,09 (mt: 1 H) 4,53 (mt: 1H); 4,78 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1H) ; 4,83 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1H); 5,17 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz;: 1H) ; 5,45 (d, J = 9 Hz: 1H) ; 5,78 (mt: 1H) 5,82 (dd, J = 17 e 1,5 Hz; 1 H) ; 5,92 (mt: 1 H) ; 6,05 (mt: 1 H) ; 6,22 (d, J = 16 Hz; 1H); 6,52 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H) ; 7,40 (d, J = 8,5 Hz: 2H) ; 7,97 (d, J = 8,5 Hz 2H) ; 8,14 (s: 1 H).

Exemplo 19

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(carbóximetiltiometil) benzoil] pristinamicina II_B ,

A 0,4 cm³ de ácido, mercaptoacético em solução em 10 cm³ de tetrahydrofurano, adiciona-se a 0 °C, 4,64 cm³ de uma solução de butil lítio. (2,5 M em hexano). Após 15 minutos de agitação, abaixa-se a temperatura da mistura de reação a-50°Ce acrescenta-se, em gota a gota lento, 2 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 9) em solução em 10 cm³ de tetrahydrofurano. Após 3 horas de agitação a-50°Ce 15 horas a 20°C, abaixa-se novamente a temperatura da mistura de reação a-50°C e acrescenta-se, gota

a gota, uma solução, previamente preparada como precedentemente a -50°C, mas a partir de 0,2 cm³ de ácido mercaptoacético e de 2,32 cm³ de uma solução de butil lítio (2,5 M em hexano) em 5 cm³ de tetrahydrofurano. Após 5 horas de agitação a -50°C, a mistura de reação é despejada sobre 100 cm³ de água e o pH é ajustado a 3-4 por adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,1 N. Após adição de 20 cm³ de diclorometano e 20 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, a fase orgânica é decantada e a fase aquosa extraída com 20 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 2,1 g de um sólido amarelo, que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol / acetonitrila (90 / 5 / 5 em volume)]. Obtém-se assim, após agitação em éter, filtragem e secagem (90 Pa) a 20°C, 0,21 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(carbóximetil-tiometil) benzoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo de ponto de fusão próximo de 142°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,95 (s 3H) ; 2,17 (mt: 1 H) ; 2,39 (mt: 1 H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 3,05 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1 H) 3,08 (s:2H); 3,28 (mt: 1H); 3,50 (mt: 1H); 3,88 (mt: 1H) ; 3,88 (s:2H) ; 4,10 (mt: 1H) ; 4,52 (mt: 1H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1H); 4,83 (dd, J = 9 e 3,5 Hz: 1H) ; 5,19 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz;: 1H); 5,44 (d, J = 9 Hz: 1H) ; 5,78 (mt: 1 H) ; 5,83 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1 H) ; 6,00 (mt: 1 H) ; 6,05 (mt: 1 H) ; 6,22 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,52 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1 H) ; 7,41 (d, J 8 Hz;: 2H) ; 7,97 (d, J 8 Hz: 2H); 8,16 (s: 1H).

Exemplo 20

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[(2-dietilamino) etóximetil] benzoil } pristinamicina II_B

A 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 15 cm³ de

diclorometano, adiciona-se a 20°C, 0,6 g de ácido 4-((2-dietilamino) ;
 etóximetil) ; benzóico, 0,05 g de 4-dimetilaminopiridina, 0,43 g de N,N'-
 diciclo-hexilcarbodiimida e 2 g de sulfato de magnésio. Após 40 horas de
 agitação a 20°C, acrescenta-se 0,24 g de ácido 4-((2-dietilamino) etóximetil)
 5 benzóico, 0,025 g de 4-dimetilaminopiridina e 0,2 g de N,N'-diciclo-
 hexilcarbodiimida. Após 3 horas de agitação suplementar a 20°C, a mistura
 de reação é filtrado e Insolúvel enxaguado com 20 cm³ de diclorometano. O
 filtrado é lavado 3 vezes 100 cm³ de água, secado sobre sulfato de magnésio,
 filtrado depois concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1,5
 10 g de um sólido bege que é purificado por cromatografia cintilante [eluente:
 gradiente diclorometano / metanol / acetonitrila (90 / 5 / 5 e 84 / 8 / 8 em
 volume)]. Obtém-se assim, após agitação em 20 cm³ de éter, filtragem e
 secagem, 0,86 g de um sólido branco que é colocado em solução em 20 cm³
 de diclorometano. A solução obtida é lavada duas vezes com 50 cm³ de uma
 15 solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, secada sobre sulfato de
 magnésio, filtrada, depois concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C,
 para dar 0,67 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[(2-dietilamino)
 etóximetil benzoil} pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de
 ponto de fusão próximo de 76°C(decomposição).

20 Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d,
 J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,0 1 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,05 (t, J = 7 Hz: 6H) ; 1,10 (d, J
 = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,95 (s: 3H) ; 2,16 (mt: 1H) ; 2,40
 (mt: 1H) ; 2,60 (q, J = 7 Hz: 4H) ; 2,72 (t, J = 6,5 Hz: 2H) ; 2,77 (mt: 1 H);
 3,04 (dt, J = 17,5 e 6 Hz: 1 H) ; 3,29 (mt: 1H); 3,49 (mt: 1H); 3,59 (t, J = 6,5
 25 Hz: 2H); 3,89 (mt: 1H) ; 4,09 (mt: 1H); 4,53 (mt: 1H); 4,59 (s: 2H) ; 4,79 (dd, J
 = 10 e 2 Hz: 1H) ; 4,83 (dd, J = 9 e 3,5 Hz: 1H); 5,18 (dupleteo
 desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5,45 (d, J = 9 Hz: 1H); 5,78 (mt: 1 H) ;
 5,82 (dd, J = 17 e 2 Hz: 1 H) ; 5,92 (mt: 1 H) ; 6,05 (mt: 1 H) ; 6,22 (d, J = 16
 Hz: 1H) ; 6@51 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H); 7,41 (d, J = 8 Hz: 2H) ; 7,99 (d, J 8

Hz: 2H); 8,14 (s: 1H).

O ácido 4-[(2-dietilamino) etóximetil] benzóico pode ser preparado do seguinte modo:

A 3,67 g 4-[(2-dietilamino) etóximetil] benzoato de metila em
 5 solução em 50 cm³ de metanol, adiciona-se a 20°C, 28 cm³ de uma solução
 aquosa de hidróxido de sódio 1 N. Após 2,5 horas de agitação a 20°C, ajusta-
 se o pH mistura de reação a 5 por adição de 29 cm³ de uma solução aquosa de
 ácido clorídrico 1 N. A mistura de reação é concentrada a seco sob pressão
 reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que é agitado em 50 cm³ de metanol.
 10 Após filtragem do insolúvel, o filtrado é concentrado a seco sob pressão
 reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que é agitado em 50 cm³ de
 diclorometano. Após filtragem do insolúvel, o filtrado é concentrada a seco
 sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 20°C, para dar 3,5 g de ácido 4-[(2-
 dietilamino) etóximetil] benzóico, sob forma de um óleo amarelo.

15 Espectro de R.M.N. ¹H (3 00 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm):
 1,07 (t, J = 7,5 Hz: 6H) ; 2,79 (q, J = 7,5 Hz: 4H) ; 2,93 (t, J = 6,5 Hz: 2H) ;
 3,66 (t, J = 6,5 Hz: 2H) 4,57 (s: 2H) ; 7,42 (d, J 8 Hz: 2H); 7,92 (d, J = 8 Hz:
 2H).

20 O 4-[(2-dietilamino) etóximetil] benzoato de metila pode ser
 preparado do seguinte modo:

A 5,8 cm³ de N,N-dietiletanolamina em solução em 15 cm³ de
 dimetilformamida, adiciona-se a 0°C, 2,64 g de hidreto de sódio (à 60 % em
 peso em óleo de vaselina). Após 1 horas de agitação a 0°C, acrescenta-se
 gota a gota em 20 minutos, 10 g de 4-(bromometil) benzoato de metila em
 25 solução em 10 cm³ de dimetilformamida, depois 50 cm³ de
 dimetilformamida. Após 17 horas de agitação-a 20°C, acrescenta-se 100 cm³
 de metanol depois a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão
 reduzida (2,7 kPa) para dar uma óleo amarelo que é diluído em 200 cm³ de
 acetato de etila. A solução obtida é lavada com 300 cm³ de água. A fase

aquosa é decantada depois extraída com 100 cm³ de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, lavadas com 2 vezes 500 cm³ de água, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 10 g de um óleo amarelo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol (96 / 4 e 90 / 10 em volume)]. Obtém-se assim 3,67 g de 4-[(2-dietilamino) etóximetil benzoato de metila, sob forma de um óleo amarelo.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,02 (t, J = 7,5 Hz: 6H) ; 2,58 (q, J = 7,5 Hz: 4H) ; 2,70 (t, J 6 Hz: 2H) ; 3,57 (t, J 6 Hz: 2H) ; 3,88 (s: 3H) 4,56 (s: 2H) ; 7,38 (d, J = 8 Hz 2H) ; 7,99 (d, J = 8 Hz 2H).

Exemplo 21

(16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(morfolin-4-il metil) benzoil] pristinamicina II_B

Operando de modo análogo ao descrito no exemplo 9, mas a partir de 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B em solução em 25 cm³ de tetrahydrofurano, adiciona-se a 20°C, 0,212 g de iodeto de sódio e 0,253 cm³ de morfolina. Após 16 horas de agitação em refluxo e tratamento análogo ao do exemplo 9, obtém-se 1 g de um sólido amarelo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol / acetonitrila (100 / 0 / 0 depois 98 / 1 / 1 em volume)]. Obtém-se assim 0,8 g de um sólido amarelo que dá, após agitação em 10 cm³ de éter, filtragem e secagem (90 Pa) a 20°C, 0,68 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(morfolin-4-il metil) ; benzoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 198°C (decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J=6,5 Hz: 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz; 3H) ; 1, 10 (d, J = 6,5 Hz;: 3H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,96 (s: 3H) ; 2,17 (mt: 1 H) ; de 2,35 a 2,50 (mt: 1 H) ;

2,46 (mt: 4H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 3,05 (td, $J = 17$ e 6 Hz; 1 H) ; 3,29 (mt: 1 H) ; de 3,45 a 3,60 (mt: 1 H); 3,54 (s: 2H) ; 3,72 (mt: 4H) ; 3,88 (mt: 1H) ; 4,10 (mt: 1H) ; 4,53 (mt: 1H) ; 4,79 (dd, $J = 10$ e 1 , 5 Hz; 1 H) ; 4,83 (dd, J 9 e 3 Hz; 1 H) ; 5,18 (duplete desmultiplicado, $J_{HF} = 48$ Hz; 1H); 5,45 (d, $J = 9$ Hz; 1H) ; 5,79 (mt: 1H); 5,82 (dd, $J = 17$ e 2 Hz: 1H); 5,93 (mt: 1H); 6,06 (mt: 1H) ; 6,22 (d, $J = 16$ Hz: 1H) ; 6,52 (dd, $J = 17$ e 5 Hz; 1H) ; 7,40 (t, J 8 Hz; 1 H) ; 7,56 (d amplo, $J = 8$ Hz: 1 H) ; 7,92 (d amplo, $J = 8$ Hz: 1H) ; 7,96 (s amplo: 1 H) ; 8,14 (s: 1 H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

A 5 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 250 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, 2 cm³ de trietilamina, 2 cm³ de cloreto de 3-(clorometil) benzoila e 0,23 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 24 horas de agitação a 20°C, a mistura de reação é lavada 3 vezes 120 cm³ de água, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um sólido amarelo que é agitado em 50 cm³ de éter. Após filtragem, enxague do sólido 2 vezes com 10 cm³ de éter dietílico e secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, obtém-se 5,56 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 190°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ , δ em ppm): 0,96(d, $J=6,5$ Hz: 3H); 1,01 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1, 10 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; de 1,80 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,96 (s 3H) ; 2,17 (mt: 1H) ; 2,40 (mt: 1H) ; 2,76 (mt: 1H) ; 3,05 (dt, $J = 17$ e 6 Hz: 1H) 3,29 (mt: 1 H) ; 3,50 (mt: 1 H) ; 3,88 (mt: 1 H) ; 4, 10 (mt: 1 H) ; 4,53 (mt: 1 H) ; 4,63 (s: 2H) ; 4,79 (dd, $J = 10$ e 2 Hz: 1 H) ; 4,84 (dd, $J = 9$ e 3 Hz: 1 H) ; 5,18 (duplete desmultiplicado, $J_{Hf} = 48$ Hz: 1 H) ; 5,45 (d, $J = 9,5$ Hz: 1 H) ; de 5,75 a 5,85 (mt: 1 H) ; 5,82 (dd, $J =$

16 e 1,5 Hz: 1 H) ; 5,92 (mt: 1 H) ; 6,07 (dt, J = 9,5 e 5 Hz: 1H) ; 6,23 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,52 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H) ; 7,46 (t, J = 8 Hz: 1H) ; 7,61 (d amplo, J = 8 Hz: 1 H) ; 7,99 (d amplo, J = 8 Hz: 1 H) ; 8,04 (s amplo: 1 H) ; 8,14 (s 1H).

5

Exemplo 22

A 0,450 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(imidazol-1-il metil) benzoil] pristinamicina II_B em solução em 10 cm³ de etanol, adiciona-se a 20°C, 6,28 cm³ de uma solução etanólica de ácido metanossulfônico 0,1 N. Após 10 minutos de agitação, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que é agitado em 7 cm³ de éter. Após filtragem, lavagem do sólido 2 vezes com 2 cm³ de éter dietílico e secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa), obtém-se 0,479 g metanossulfonato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(imidazol-1-il metil) benzoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 160°C(decomposição).

15

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,11 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,96 (s 3H); 2,17 (mt: 1H); 2,37 (mt: 1H); 2,77 (mt: 1H); 2,86 (s: 3H); 3,05 (mt: 1H); 3,29 (mt: 1H); 3,53 (mt: 1H); 3,85 (mt: 1H); 4,11 (mt: 1H); 4,53 (mt: 1H); 4,80 (d amplo, J = 10 Hz: 1 H) ; 4,84 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,18 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1H) de 5,35 a 5,50 (mt: 3H) ; 5,82 (mt: 1H) ; 5,86 (d amplo, J = 17 Hz: 1H); 6,07 (mt: 1H); 6,11 (mt: 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,55 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1 H) ; 7,10 (s amplo: 1 H) ; 7,43 (s amplo: 1 H) 7,54 (mt: 2H) ; 7,95 (s amplo 1 H) ; 8,09 (mt: 1 H) ; 8,12 (s: 1 H) ; 9,11 (s amplo: 1 H).

20

25

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(imidazol-1-il metil) benzoil] pristinamicina II_B pode ser preparada da maneira seguinte

Operando de modo análogo ao descrito no exemplo 9, mas a partir de 1,2 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(clorometil) benzoil

pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 21) em solução em 30 cm³ de tetrahydrofurano, adiciona-se a 20°C, 0,263 g de iodeto de sódio e 0,238 g de imidazol. Após 16 horas de agitação em refluxo e tratamento análogo ao do exemplo 9, obtém-se 0,9 g de um sólido amarelo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol / acetonitrila (98 / 1 / 1 depois 96 / 2 / 2 depois, 90 / 5 / 5 em volume)]. Obtém-se assim 0,53 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(imidazol-1-il metil) benzoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo de ponto de fusão próximo de 125°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ , δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz; 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,95 (s 3H) ; 2,16 (mt: 1H) ; 2,38 (mt: 1H) ; 2,76 (mt: 1H) ; 3,04 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1H) 3,28 (mt: 1H); 3,50 (mt: 1H); 3,86 (mt: 1H); 4,10 (mt: 1H); 4,53 (mt: 1H); 4,79 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1 H) ; 4,83 (dd, J = 9 e 4 Hz: 1 H) ; 5,17 (s: 2H) ; 5,17 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H) ; 5,43 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; 5,79 (mt: 1 H) ; 5,82 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1H); 5,97 (mt: 1H); 6,06 (mt: 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,52 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1 H) ; 6,91 (mf: 1 H) ; 7,11 (s amplo: 1 H) ; 7,32 (d amplo, J = 8 Hz: 1H) ; 7,44 (t, J = 8 Hz: 1H) ; 7,57 (s amplo: 1H) ; 7,88 (s amplo: 1H) ; 7,99 (d amplo, J = 8 Hz: 1H) ; 8,14 (s: 1H).

Exemplo 23

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(dietilaminometil) benzoil] pristinamicina II_B

Operando de um modo análogo ao descrito no exemplo 9, mas a partir de 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(clorometil) benzoil] pristinamicina II_B (preparada como descrito em exemplo 21) em solução em 25 cm³ de tetrahydrofurano, adiciona-se a 20°C, 0,217 g de iodeto de sódio e 0,3 cm³ de dietilamina. Após 16 horas de agitação em refluxo e tratamento análogo ao do exemplo 9, obtém-se 1 g de um sólido amarelo que é

purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol / acetonitrila (100 / 0 / 0 depois 98 / 1 / 1 em volume)]. Obtém-se um sólido que é agitado em pentano, filtrado e secado (2,7 kPa), a 20°C, para dar 0,313 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(dietilaminometil) benzoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo de ponto de fusão próximo de 11 5°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz;: 3H) ; 1,0 1 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,05 a 1, 15 (mt: 9H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,97 (s 3 H) ; 2,16 (mt: 1 H) ; 2,41 (mt: 1 H) ; 2,5 6 (mt: 4H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 3,05 (td, J 17 e 6 Hz: 1 H) ; 3,29 (mt: 1 H) ; 3,49 (mt: 1 H) ; 3,64 (s amplo: 2H) ; 3,89 (mt: 1 H); 4,10 (mt: 1H); 4,53 (mt: 1H) ; 4,79 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1H) ; 4,83 (dd, J = 9 e 3 Hz;: 1 H) 5,19 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H) ; 5,46 (d, J = 9,5 Hz: 1 H) ; 5,78 (mt: 1 H) ; 5,82 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1 H) ; 5,94 (mt: 1 H) ; 6,06 (mt: 1 H) ; 6,23 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,52 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1 H) ; 7,40 (t, J = 8 Hz: 1 H) ; 7,62 (mt: 1H); 7,91 (d, J = 8 Hz: 1H); 7,97 (s amplo: 1H); 8,14 (s: 1H).

Exemplo 24

(16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(morfofin-4-il metil) fenilacetil] pristinamicina II_B

A 0,87 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(halogenometil) fenilacetil] pristinamicina II_B (mistura de derivados clorado e bromado) em solução em 5 cm³ de dimetilformamida, adiciona-se a 20°C, 0,25 cm³ de morfolina e alguns cristais de iodeto de sódio. Após 15 minutos de agitação a 85°C, a mistura de reação é despejada sobre 90 cm³ de água. A fase aquosa é decantada depois extraída 2 vezes com 50 cm³ de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, lavadas sucessivamente com 30 cm³ de água e 30 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtém-se assim 0,91 g de um sólido castanho

alaranjado que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol / acetonitrila (92 / 4 / 4 em volume)] para dar 0,46 g de um sólido amarelado que é retomado em 5 cm³ de diclorometano. Após filtragem sobre Célite[®], a Célite[®] é enxaguada com diclorometano. O filtrado
 5 é concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 0,42 g de um sólido amarelo que é agitado 15 minutos em 5 cm³ de água. Após filtragem e secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, obtém-se 0,38 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(morfolin-4-il metil) ; fenilacetil pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo de ponto de fusão próximo de
 10 100°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ , δ em ppm): 0,96(d,J=6,5 Hz: 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,60 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,85 (s: 3H) ; de 2,10 a 2,30 (mt:2H) ; 2,44 (mt: 4H) ; 2,76 (mt: 1H) ; 2,97 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1H) ; 3,22 (mt: 1H) ; de 3,40 a 3,55 (mt: 1H) ; 3,48 (s: 2H). ; 3,59 (s: 2H) ; 3,71 (mt: 4H) ; 3,8 5 (mt: 1 H) ; 4,04 (mt: 1 H) ; 4,5 2 (mt: 1 H) ; 4,7 8 (d amplo, J = 10 Hz: 1H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1H); 5,06 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5,31 (d, J = 9 Hz: 1H); de 5,75 a 5,85 (mt: 1H) ; 5,75 (mt: 1H) ; 5,81 (d amplo, J = 17 Hz: 1 H) ; 5,93 (mt: 1 H) ; 6,18 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,5 1 (dd, J = 17 e 4 Hz: 1H); 7,22 (d, J =
 15 8 Hz: 2H); 7,29 (d, J = 8 Hz: 2H); 8,12 (s: 1H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(halogenometil) ; fenilacetil] pristinamicina II_B (mistura de derivados clorado e bromado) pode ser preparada da maneira seguinte:

A 2 g de (1 6*R*)-16-desoxo-16-fluoro , pristinamicina II_B
 25 (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 60 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, sob atmosfera de argônio, 1,3 cm³ de diisopropiletilamina e 1,75 g de cloreto de 4-(bromometil)fenilacetila em 5 minutos. Após 16 horas de agitação a 20°C, a mistura de reação é lavada sucessivamente 2 vezes com 25 cm³ de água e 25 cm³ de uma solução aquosa

saturada de cloreto de sódio, depois secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtém-se assim 2,79 g de um sólido alaranjado que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (97 / 3 em volume)] para dar 1,3 g de um sólido amarelo que é retomado em 50 cm³ de acetato de etila. A solução obtida é lavada duas vezes com 25 cm³ de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio depois secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 20°C, para dar 1,04 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(halogenometil) fenilacetil] pristinamicina II_B (mistura de derivados clorado e bromado), sob forma de um sólido amarelo.

O cloreto de 4-(bromometil)fenilacetila pode ser preparado de acordo com o pedido de patente EP 274 999.

Exemplo 25

Metanossulfonato da (16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[(2-imidazol-1-il etóxi)acetil] pristinamicina II_B

A 0,19 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[(2-imidazol-1-il etóxi)acetil] pristinamicina II_B em solução em 8 cm³ de etanol, adiciona-se a 20°C, 0,26 cm³ de uma solução etanólica de ácido metanossulfônico 1,09 N. Após 10 minutos de agitação, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo oleoso que é agitado em 5 cm³ de éter dietílico. O solvente é em seguida eliminado sob pressão reduzida (2,7 kPa). O sólido assim obtido é agitado em 5 cm³ de éter dietílico depois filtrado, enxaguado com éter dietílico e secado sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 0,189 g metanossulfonato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[(2-imidazol-1-il etóxi)acetil] pristinamicina II_B, sob forma de um pó bege de ponto de fusão próximo de 115°C (decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm) ; 0,95 (mt: 6H) 1,12 (d, J = 6,5 Hz; 3H) ; de 1,50 a 2,25 (mt: 7H) ; 1,86 (s: 3H) ;

2,79 (mt: 1 H) 2,83 (s: 3H) 3,02 (mt: 1H) ; 3,26 (mt: 1H); 3,58(mnt: 1 H); 3,72 (mt: 1H) ; de 3,80 a 3,90 (mt 2H) ; de 4,00 a 4,15 (mt: 3H) ; 4,34 (mt: 1 H) de 4,50 a 4,60 (mt: 2H) ; de 4,80 a 4,90 (mt: 2H) ; de 4,90 a 5,00 (mt: 1H); 4,94 (d amplo, J = 10 Hz: 1H) ; de 5,75 a 5,95 (mt: 2H) ; 6,06 (d amplo, J = 16 Hz: 1H); 6,12 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,65 (dd, J 16 e 5 Hz: 1H) ; 6,95 (mt: 1H) ; 7,30 (s amplo: 1H) ; 7,36 (s amplo: 1H) ; 8,12 (s: 1 H) ; 9,18 (s amplo: 1 H) ; 14,73 (mf amplo: 1 H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[(2-imidazol-1-il etóxi) acetil] pristinamicina II_B: pode ser preparada do seguinte modo

10 A 1,3 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[2-cloroetóxiacetil] pristinamicina II_B em solução em 6,5 cm³ de sulfóxido de dimetila, adiciona-se a 20 °C, 0,41 g de imidazol e alguns cristais de iodeto de sódio. Após 4 horas de agitação a 60°C, acrescenta-se 0,3 g de iodeto de sódio. Após ainda 4 horas de agitação a 60°C, 72 horas a 85°C depois 60
15 horas a 20°C, a mistura de reação é despejada sobre uma mistura de 35 cm³ de água e gelo depois adicionada com 0,17 g de bicarbonato de sódio. Após filtragem, lavagem do sólido com água, depois secagem ao ar, obtém-se um resíduo oleoso que é diluído em 30 cm³ de diclorometano. Após concentração sob pressão reduzida (2,7 kPa), obtém-se 1,23 g de um sólido amarelo que é
20 purificado por cromatografia cintilante sobre sílica Amicon[®] ; 20-40 A [eluente: diclorometano / metanol / acetonitrila (88 / 6 / 6 em volume)]. Obtém-se assim 0,64 g de 16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[(2-imidazol-1-il etóxi)acetil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo pálido.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ , δ em ppm): 0,96
25 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz 3H) ; de 1,65 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,89 (s: 3H) ; de 2,10 a 2,30 (mt: 2H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 2,99 (dt, J = 17 e 6,5 Hz: 1 H) ; 3,24 (mt: 1 H) ; 3,51 (mt: 1 H) ; de 3,75 a 3,90 (mt: 3H) ; 4,03 (AB limite 2H) ; 4,07 (mt: 1 H) 4,17 (t, J = 5 Hz: 2H) ; 4,55 (mt: 1 H) ; de 4,75 a 4,85 (mt: 2H) ; 5,10 (duplete desmultiplicado, J_{HF}

= 48 Hz: 1 H) ; 5,24 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; 5,78 (mt: 1 H) ; de 5,80 a 5,95 (mt: 1 H) ; 5,87 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1 H) ; 6,18 (d, J = 16 Hz: 1 H); 6,31 (mt: 1H); 6,56 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H); 7,01 (s: 1H); 7,08 (s: 1H) ; 7,59 (s: 1H); 8,12 (s: 1H).

5 A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[2-cloroetóxiacetil] pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

10 A 5,32 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito em no exemplo 1) em solução em 130 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, 3,1 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, 0,61 g de 4-dimetilaminopiridina e 2,08 g de ácido 2-cloroetóxiacético em solução em 20 cm³ de diclorometano. Após 1 horas de agitação a 20°C, a mistura de reação é filtrada e o resíduo é enxaguado por diclorometano. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 7,68 g de um sólido laranja que é purificado por cromatografia cintilante sobre sílica

15 Amicon[®] 20-40 [eluente: diclorometano / acetato de etila (50 / 50 em volume)]. Obtém-se assim 4,68 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[2-cloroetóxiacetila pristinamicina II_B sob a forma de um pó branco.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ , δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,70 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,90 (s: 3H); 2,15 (mt: 1H); 2,26 (mt: 1H); 2,76 (mt: 1H); 2,99 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1H); 3,24 (mt: 1H) ; 3,50 (mt: 1H) ; 3,67 (t, J = 6 Hz: 2H) ; de 3,80 a 3,90 (mt: 1H) 3,83 (t, J = 6 Hz: 2H) ; 4,05 (mt: 1 H) 4,14 (AB limite, J = 13 Hz: 2H) ; 4,5 2 (mt 1 H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 1,5 Hz; 1 H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz:: 1 H) ; 5,12 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz; 1H) ; 5,31 (d amplo, J = 9 Hz: 1H) ; 5,78 (mt: 1H); 5,82 (dd, J = 16 e 2 Hz;: 1H); de 5,85 a 5,95 (mt: 2H) ; 6,19 (d, J = 16 Hz; 1H) ; 6,52 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H); 8,12 (s: 1H).

25

O ácido 2-cloroetóxiacético pode ser preparado de acordo com E. J. Corey e Christofer J. Helal, Tetrahedron Letters, Vol. 37, No. 28, pp.

4837-4840, 1996.

Exemplo 26

(16*R*)-14-O-{3,3-Dimetil-3-[4,6-dimetil-2-(4-morfolin-4-ilbutirilóxi)fenil] propionil}-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B

5 A 1,6 g de (16*R*)-14-O-{3-[2-(4-bromobutirilóxi)-4,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilpropionil}-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B, em solução em 8 cm³ de sulfóxido de dimetila, adiciona-se a 20°C sob atmosfera de argônio, 0,48 cm³ de morfolina. Após 30 minutos de agitação a 60°C, a mistura de reação é despejada sobre 300 cm³ de uma mistura água-gelo. O precipitado é isolado por filtração, enxaguado por duas vezes 20 cm³ de água destilada, depois dissolvido em 150 cm³ de diclorometano. A solução obtida é lavada por três vezes 20 cm³ de água destilada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1,7 g de um resíduo que é purificado por cromatografia-cintilante [eluente: diclorometano / metanol (94 / 6 em volume)]. Obtém-se um sólido, que, após agitação em éter diisopropílico, filtração e secagem (2,7 kPa) a 20°C, conduz a 0,52 g de (16*R*)-14-O-{3,3-dimetil-3-[4,6-dimetil-2-(4-morfolin-4-ilbutirilóxi)fenil]propionil}-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 88°C(decomposição).

25 Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm: 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,01 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,40 a 1,60 (mt: 1H) ; 1,56 (s: 3H); 1,58(s: 3H); de 1,75 a 2,05 (mt: 7H); 1,80(s: 3H); 2,14(mt: 1H); 2,25 (s: 3H) ; de 2,40 a 2,50 (mt: 6H) ; 2,54 (s: 3H) ; 2,63 (t, J = 7,5 Hz: 2H) ; de 2,70 a 2,80 (mt: 1 H) ; 2,75 (d, J = 15 Hz: 1 H) 2,85 (d, J = 15 Hz: 1 H) 2,91 (mt: 1 H) 3,15 (mt: 1H) ; 3,45 (mt: 1H) ; 3,73 (t, J = 5 Hz: 4H) ; 3,86 (mt 1H) ; 4,01 (mt 1H); 4,53 (mt: 1H); de 4,70 a 4,95 (mt: 1H); 4,77 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1H); 4,80 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1H) 5,11 (d, J = 9 Hz: 1H) ; 5,66 (mt: 1H) ; 5,71 (mt: 1H) ; 5,81 (dd, J = 17 e 2 Hz: 1H) ; 5,93 (mt:

1H); 6,12 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,50 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H); 6,61 (d, J = 1,5 Hz: 1H); 6,81 (s amplo: 1H); 8,12 (s: 1H).

A (16*R*)-14-O-{3-[2-(4-bromobutirilóxi)-4,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilpropionil}-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B, pode ser preparada da maneira seguinte:

A 2,7 g de ácido 3-[2-(4-bromobutirilóxi)-4,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilpropiónico em solução em 150 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C sob atmosfera de argônio, 1,2 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, 2,06 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II, (preparada como descrito no exemplo 1) e 0,07 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 18 horas de agitação, a mistura de reação é filtrado para eliminar o insolúvel. O filtrado é lavado por quatro vezes 25 cm³ de água destilada, secado sobre sulfato de magnésio, filtrado depois concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 4,6 g de um resíduo que é purificado por duas cromatografias cintilantes sucessivas (eluente: diclorometano / metanol, 96 / 4 depois 97 / 3 em volume). Obtém-se 1,6 g de (16*R*)-14-O-{3-[2-(4-bromobutirilóxi)-4,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilpropionil}-16-desoxo-16-fluoro, pristinamicina II_B, sob forma de um sólido creme.

Espectro de R.M.N. 1H(400MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J=6,5 Hz: 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,45 a 2,05 (mt: 12H) ; 1,79 (s 3H) ; 2, 13 (mt: 1 H) ; 2,24 (s: 3H) ; 2,29 (mt: 2H) ; 2,54 (s: 3H) ; de 2,70 a 2,90 (mt: 5H); 2,91 (mt: 1H); 3,15 (mt: 1H); 3,45 (mt: 1H); 3,56 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 3,86 (mt: 1 H) ; 4,01 (mt: 1 H) ; 4,53 (mt: 1 H) ; de 4,75 a 4,95 (mt: 1H) ; 4,77 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1H); 4,80 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1H) ; 5,12 (d, J = 9 Hz: 1H) ; de 5,60 a 5,75 (mt: 2H) ; 5,81 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1 H) ; 5,92 (mt: 1 H) 6,13 (d, J 16 Hz 1H) ; 6,50 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H) ; 6,59 (d, J = 1,5 Hz: 1H); 6,82 (d, J = 1,5 Hz 1 H) ; 8,12 (s: 1 H).

O ácido 3-[2-(4-bromobutirilóxi)-4,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilpropiónico pode ser preparado da maneira seguinte:

A 2,3 g de 3-[2-(4-bromobutirilóxi)-4,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilpropanal em solução em 200 cm³ de acetona, acrescenta-se gota a gota a 20°C, uma solução de 1 g de permanganato de potássio em uma mistura de 46 cm³ de água destilada e de 30 cm³ de acetona. Após 24 horas de agitação, a mistura de reação é adicionada com 100 cm³ de água destilada, acidulada até pH 1-2 por adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N, depois extraída cinco vezes 100 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtém-se 2,7 g de ácido 3-[2-(4-bromobutirilóxi)-4,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilpropiónico sob a forma de um óleo incolor.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm); (2 conformeros em proporções 80-20): 1,58 e 1,59 (2 s: 6H em totalidade) ; 2,23 e 2,24 (2 s: 3H em totalidade) ; 2,29 (mt: 2H) ; 2,54 e 2,55 (2 s: 3H em totalidade) ; 2,78 (t, J = 7 Hz 2H) 2,84 e 2,87 (2 s: 2H em totalidade) ; 3,55 (t, J = 6,5 Hz: 2H) ; 6,57 e 6,59 (2 s amplos 1 H em totalidade) ; 6,81 e 6,83 (2 s amplos: 1 H em totalidade).

O 3-[2-(4-bromobutirilóxi)-4,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilpropanal pode ser preparado da maneira seguinte:

A 3,1 g de clorocromato de piridínio em suspensão em 900 cm³ de diclorometano, acrescenta-se gota a gota, a 24°C, 2,5 g de 3-[2-(4-bromobutirilóxi)-4,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilpropan-1-ol em solução em 160 cm³ de diclorometano. Após 2 horas de agitação a 24°C, a mistura de reação é filtrada sobre 630 g de sílica (granulometria 0,063-0,2 mm) em eluente sucessivamente com diclorometano puro, depois uma mistura de diclorometano e de acetato de etila (80 / 20 em volume). Obtém-se assim 2,4 g de 3-[2-(4-bromobutirilóxi)-4,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilpropanal sob forma de um óleo viscoso incolor.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm); (2

conformeros em proporções 80-20): 1,57 (s: 6H) ; 2,25 (s 3H) ; 2,29 (mt: 2H) ; 2,55 (s: 3H) ; 2,78 (t, J = 7 Hz: 2H) ; de 2,80 a 2,90 (mt: 2H) 3,56 (t, J = 6 Hz: 2H) ; 6,59 e 6,61 (2 s amplos: IH em totalidade) ; 6,85 e 6,87 (2 s amplos: IH em totalidade) ; 9,55 (s amplo: IH).

5 O 3-[2-(4-bromobutirilóxi)-4,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilpropan-1-ol pode ser preparado da maneira seguinte:

A 5,4 g de 4-bromobutirato de 2-{3-(terc-butildimetilsililóxi)}
1, 1-dimetilpropil}-3,5-dimetilfenol em solução em 60 cm³ de
diclorometano, acrescenta-se gota a gota, a 0°C, sob atmosfera de argônio,
10 2,24 cm³ de trifluoridrato de trietilamina. Após 42 horas de agitação a 20°C, a
mistura de reação é filtrada sobre 750 g de sílica (granulometria 0,063-0,2
mm) em eluente sucessivamente com diclorometano, depois com uma mistura
diclorometano / acetato de etila (90 / 10 em volume). Obtém-se assim 2,6 g
de 3-[2-(4-bromobutirilóxi)-4,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilpropan-1-ol sob
15 forma de um óleo viscoso incolor.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm); (2 conformeros em proporções 80-20) ; 1,50 e 1,52 (2 s: 6H em totalidade) de 2,00 a 2,10 (mt: 2H) ; 2,23 e 2,24 (2 s: 3H em totalidade) ; 2,30 (mt: 2H) ; 2,54 (s: 3H) ; 2,78 (t, J = 7 Hz: 2H) ;' de 3,50 a 3,60 (mt: 4H) ; 6,55 e 6,56 (2 s amplos: ¹H em totalidade) ; 6,82 e 6,84 (2 s amplos: 1 H em totalidade).

O 4-bromobutirato de 2-{3-(terc-butildimetilsililóxi)-1,1-dimetilpropil}-3,5-dimetilfenol pode ser preparado do seguinte modo:

A 3,22 g de 2-{3-(terc-butildimetilsililóxi)-1, 1-dimetilpropil}-3,5-dimetilfenol em solução em 60 cm³ de tetrahydrofurano, adiciona-se a 20°C sob atmosfera de argônio e por pequenas porções, 0,32 g de hidreto de sódio (à 75 % em de óleo mineral), depois 15 minutos 1,16 cm³ de cloreto de 4-bromobutirila. Após 40 minutos de agitação, acrescenta-se 100 cm³ de éter, 10 cm³ de água destilada e 10 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Após agitação, a fase orgânica é decantada.

secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que é filtrado sobre 75 g de sílica (granulometria 0,063-0,2 mm) em eluente sucessivamente com ciclohexano, depois com uma mistura ciclo-hexano / acetato de etila (90 / 10 em volume). Obtém-se assim 2 g de 4-bromobutirato de 2-{3-(terc-butildimetilsililóxi)-1,1-dimetilpropil}-3,5-dimetilfenol sob forma de um óleo incolor.

Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ em ppm); (2 conformeros em proporções 80-20): 0,00 e 0,03 (2 s: 6H em totalidade) ; 0,87 e 0,89 (2 s: 9H em totalidade) ; de 1,45 a 1,55 (mt: 6H) ; 2,05 (t, J = 7,5 Hz: 2H) ; 2,24 e 2,25 (2 s: 3H em totalidade) ; 2,31 (mt: 2H) ; 2,54 (s: 3H) ; 2,77 (t, J = 7,5 Hz: 2H) ; de 3,40 a 3,65 (mt: 4H) ; 6,56 e 6,58 (2 s amplos: 1H em totalidade) ; 6,81 e 6,83 (2 s amplos: 1H em totalidade).

O 2-{3-(terc-butildimetilsililóxi)-1,1-dimetilpropil}-3,5-dimetil-fenol pode ser preparado de acordo com Amsberry K. L., Gerstenberger A. E., Borchardt R. T., Pharm. Res. 1091, 8(4), 455-61.

Exemplo 27

Metanossulfonato da (16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(morfolin-4il) butiril] pristinamicina II_B

A 0,453 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(morfolin-4il) butiril] pristinamicina II_B em solução em 10 cm³ de etanol, adiciona-se a 20°C, 6,58 cm³ de uma solução etanólica de ácido metanossulfônico 0,1 N. Após 10 minutos de agitação, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que é agitado em 10 cm³ de éter etílico. Após filtragem, enxague do sólido com 4 cm³ de éter dietílico e secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, obtém-se 0,506 g metanossulfonato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(morfolin-4il) butiril] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 122°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 0,99 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,10 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; de 1,60 a 2,00 (mt: 5H) ; 1,89 (s: 3H) ; de 2,10 a 2,30 (mt: 4H) ; 2,48 (t, $J = 7$ Hz: 2H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 2,82 (s: 3H) 2,88 (mt: 2H) ; 2,99 (dt, $J = 17$ e 6 Hz: 1H); 3,13 (mt: 2H) ; 3,23 (dt, $J = 17$ e 6 Hz: 1H); de 3,45 a 3,60 (mt: 3H) ; 3,82 (mt: 1H) ; de 3,95 a 4,20 (mt: 5H) ; 4,53 (mt: 1H) ; 4,79-(dd, $J = 10$ e 2 Hz: 1H) ; 4,83 (dd, $J = 9$ e 3,5 Hz: 1H) ; 5,11 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1H); 5,28 (d, $J = 10$ Hz: 1H) ; de 5,75 a 5,85 (mt: 2H) ; 5,84 (dd, $J = 17$ e 2 Hz: 1H); 6,09 (mt: 1H) ; 6,19 (d, $J = 16$ Hz: 1H) 6,53 (dd, $J = 17$ e 5 Hz: 1H); 8,11 (s: 1H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(morfolin-4-il) butiril pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

A 1,3 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 35 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, 0,512 g de cloridrato de ácido 4-(morfolin-4-il) butírico e 0,343 cm³ de trietilamina em solução em 35 cm³ diclorometano, 0,503 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida e 0,03 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 16 horas de agitação a 20°C, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado em 10 cm³ de diclorometano depois filtrado. O filtrado é diluído com 40 cm³ de diclorometano, lavada com 50 cm³ de água depois secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1 g de um sólido amarelo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol / acetonitrila (98 / 1 / 1 depois 96 / 2 / 2 depois 94 / 3 / 3 em volume)]. Obtém-se assim, 0,584 g de um sólido branco que é retomado em 20 cm³ de diclorometano. A solução obtida é lavada com 20 cm³ de água, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar, após agitação em pentano, filtragem e secagem (2,7 kPa) a 20°C, 0,524 g de (16*R*)-16-desoxo-

16-fluoro-14-O-[4-(morfofin-4il)butiril] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 1 00°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ , δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1, 10 (d, J 6,5 Hz: 3H) ; de
 5 1,60 a 2,05 (mt: 7H) ; 1,89 (s 3H) ; 2,16 (mt: 1H); 2,23 (mt: 1H) ; 2,35 (mt:4H) ; 2,43 (mt: 4H) ; 2,76 (mt 1 H) 2,99 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1 H) ; 3,24 (mt: 1 H) ; 3,49 (mt: 1 H) ; 3,71 (mt: 4H) 3,85 (mt: 1H) ; 4,07 (mt: 1H) ; 4,54 (mt: 1H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1H) 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1H); 5,11 (duplete desmultiplicado, J FIF = 48 Hz: 1H) ; 5,30 (d, J = 9 Hz: 1H); de 5,75
 10 a 5,85 (mt: 1H); 5,76 (mt: 1H); 5,81 (dd, J = 17 e 1,5 Hz: 1 H) ; 5,95 (mt: 1 H) ; 6,19 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,51 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1 H) ; 8,12 (s: 1H).

O cloridrato do ácido 4-(morfolin-4il)butírico pode ser preparado de acordo com Raj K. Razdan, Barbara Zitko Terris, Harry G. Pars, J. Med. Chem. 1976, 19 (4), 454-46 1.

15 Exemplo 28

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O (4-imidazol-1-il butiril) pristinamicina II_B

A 600 mg de (16*R*)-14-O-(4-bromobutiril)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B em solução em 2,5 cm³ de dimetilformamida,
 20 acrescenta-se 150 mg de imidazol. Após 4 horas de agitação a 60°C, acrescenta-se 0,5 g de imidazol suplementar e a agitação é seguida 2 horas a 65°C. A mistura é concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resido que é retomado com 20 cm³ de água destilada e 25 cm³ de diclorometano. A fase orgânica é decantada depois lavada duas vezes com 20
 25 cm³ de água destilada. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1, 13 g de um sólido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol (98—2 em volumes depois 95-5 em volumes)]. Obtém-se assim 325 mg de um produto que é agitado em éter dietílico,

filtrado pois secado a 20°C(90 Pa) para dar 248 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(4-imidazol-1-il butiril) pristinamicina II_B, sob forma de um sólido bege com ponto de fusão a 125°C.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ 39 δ em ppm): 0,96
 5 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de
 1,60 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,90 (s: 3H) ; de 2,00 a 2,35 (mt: 2H) ; 2,08 (mt: 2H) ;
 2,26 (mt: 2H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 2,99 (dt, J = 17 e 6,5 Hz: 1 H) ; 3,24 (mt: 1 H)
 ; 3,50 (mt: 1 H) ; 3,94 (mt: 1 H) ; 4,01 (t, J = 7 Hz: 2H) ; 4,06 (mt: 1 H) ;
 4,54 (mt: 1 H) ; 4,79 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1 H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ;
 10 5,11 (duplete desmultiplicado, JHF= 48 Hz: 1H); 5,28 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; de
 5,75 a 5,90 (mt: 1 H) ; 5,78 (mt: 1 H) ; 5,84 (dd, J = 16 e 1,5 Hz: 1 H) ; 6,09
 (mt: 1H) ; 6,20 (d, J = 16 Hz: 1H) 6,53 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H) ; 6,91 (s 1H);
 7,07 (s: 1H); 7,44 (s: 1H); 8,12 (s: 1H).

A (16*R*)-14-O-(4-Bromobutiril)-16-desoxo-16-fluoro
 15 pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

A 5 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B
 (preparada como descrito em exemplo 1) em solução em 150 cm³ de
 diclorometano, acrescenta-se 2,64 cm³ de trietilamina depois 2,3 cm³ de
 cloreto do ácido 4-bromobutírico. Após 18 horas de agitação a 25°C,
 20 acrescenta-se 1,32 cm³ de trietilamina e 1,15 cm³ de cloreto do ácido, 4-
 bromobutírico suplementar. A mistura de reação é agitada durante 2 horas a
 25°C depois lavada 2 vezes com 100 cm³ de água destilada. A fase orgânica é
 secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, depois concentrada a seco sob
 pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 8,19 g de um óleo castanho que é
 25 purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol (97-
 3 em volume)]. Obtém-se assim 3,4 g de um produto que é agitado em éter
 diisopropílico, filtrado, secado depois repurificado por cromatografia
 cintilante [eluente: diclorometano-metanol (98-2 em volume)]. Obtém-se
 assim, após agitação em éter diisopropílico, filtração e secagem a 20°C(90

Pa), 1,32 g de (16*R*)-14-O-(4-bromobutiril)-16-desoxo-16,fluoro pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco fragmentado utilizado como tal.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ 39 δ em ppm: 0,96
 5 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de
 1,65 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,89 (s: 3H) ; de 2,10 a 2,35 (mt: 2H) ; 2,17 (mt: 2H) ;
 2,49 (mt: 2H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 2,99 (mt: 1 H) ; 3,24 (mt: 1 H) de 3,45 a 3,55
 (mt: 1 H) ; 3,47 (t, J = 6,5 Hz: 2H) ; 3,86 (mt: 1 H) ; 4,06 (mt: 1 H) ; 4,54 (mt:
 1 H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1 H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,13
 10 (duplete desmultiplicado, J₁ = 48 Hz: 1 H) ; 5,31 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; de 5,75
 a 5,90 (mt: 1 H) ; 5,77 (mt: 1 H) ; 5,82 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1 H) 5,93 (mt: 1H) ;
 6,20 (d, J = 15 Hz: 1H) ; 6,52 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H) ; 8,12 (s 1H).

Exemplo 29

(16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro[4-O-{4-[4-(pirrolidin-1-il
 15 carbonilmetil) piperazin-1-il) butiril}pristinamicina II_B

A 680 mg de (16*R*)-14-O-(4-bromobutiril)-16-desoxo-16-
 fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 28) em
 solução em 3 cm³ de dimetilformamida, acrescenta-se 590 mg de 1-
 (pirrolidinocarbonilmetil) piperazina. Após 4 horas de agitação a 60°C, a
 20 mistura é concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que
 é retomado com 40 cm³ de água destilada 20 cm³ de diclorometano. Após
 adição de cloreto de sódio, a fase aquosa é decantada depois extraída 2 vezes
 com 20 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre
 sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob pressão
 25 reduzida (2,7 kPa) para dar 1 g de um sólido marrom que é purificado por
 cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol (95-5 em volume)].
 Obtém-se assim 650 mg de um produto que é agitado em éter dietílico
 durante 1 hora, filtrado depois secado a 20°C(90 Pa), para dar 413 mg de
 (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(pirrolidin-1-il carbonilmetil) ;

piperazin-1 il) ; butiril} pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco fragmentado com ponto de fusão a 128°C.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,60 a 2,05 (mt: 11 H) ; 1,88 (s: 3H) ; de 2,10 a 2,35 (mt: 2H) ; 2,32 (t, J = 7,5 Hz: 2H) ; 2,40 (mf 2H) ; de 2,50 a 2,70 (mf: 8H) ; 2,75 (mt: 1 H) ; 2,99 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1 H) ; 3,12 (s: 2H) ; 3,24 (mt: 1H); de 3,40 a 3,55 (mt: 5H); 3,86 (mt: 1H); 4,06 (mt: 1H) ; 4,53 (mt: 1H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1H) ; 5,09 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1H) ; 5,29 (d, J = 9 Hz: 1H); de 5,75 a 5,85 (mt: 1H) ; 5,75 (mt: 1H) ; 5,83 (dd, J = 17 e 1,5 Hz: 1H) ; 6,05 (mt: 1H); 6,18 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,52 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H) ; 8,12 (s: 1 H).

Exemplo 30

Metanossulfonato de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[5-(morfolin-4-il) pentanoil] pristinamicina II_B

A 0,79 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[5-(morfolin-4-il) pentanoil] pristinamicina II_B em solução em 15 cm³ de etanol, adiciona-se a 20°C, 11 cm³ de uma solução etanólica de ácido metanossulfônico 0,1 N. Após 20 minutos de agitação, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que é agitado em 10 cm³ de éter. Após filtragem, enxague do sólido com 5 cm³ de éter dietílico e secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, obtém-se 0,89 g metanossulfonato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[5-(morfolin-4-il) pentanoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco fragmentado de ponto de fusão próximo de 120°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 0,85 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 0,94 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,03 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,45 a 1,70 (mt: 5H) ; de 1,70 a 2,25 (mt: 6H) ; 1,77 (s: 3H) ; 2,32 (s: 3H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz: 2H) ; 2,77 (mt: 1H) ; de 2,95 a 3,50 (mt: 8H) ; de 3,50 a 3,70

(mt: 4H) ; 3,80 (mt: 1H); de 3,90 a 4,05 (mt: 3H) ; de 4,70 a 4,80 (mt: 2H) ; 5,09 (duplete desmultiplicado, $J_{HF} = 48$ Hz: 1 H) ; 5,42 (d, J 9,5 Hz: 1 H) ; 5,62 (mt: 1 H) ; 5,75 (mt: 1 H) ; 5,80 (d amplo, $J = 16$ Hz: 1H) ; 6,18 (d, $J = 16$ Hz: 1H) ; 6,62 (dd, $J = 16$ e 4 Hz: 1H) ; 8,15 (mt: 1H)

5 8,5 2 (s: 1 H) ; 9,46 (mf amplo: 1 H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[5-(morfolin-4il) pentanoil] pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo

A 2 g de (1 6*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(5-cloropentanoil) pristinamicina II_B em solução em 30 cm³ de tetrahidrofurano, adiciona-se a 10 20°C, 0,46 g de iodeto de sódio. e 0,54 cm³ de morfolina. Após 27 horas de agitação em refluxo, acrescenta-se 0,54 cm³ de morfolina suplementar. Após 16 horas de agitação suplementar em refluxo , acrescenta-se 1 cm³ de dimetilformamida e 0,54 cm³ de morfolina. Após ainda 24 horas de agitação em refluxo, a mistura de reação é diluída com 20 cm³ de diclorometano e 15 lavada com 50 cm³ de água. A fase orgânica é decantada e a fase aquosa é extraída com 50 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, lavadas 3 vezes 150 cm³ de água, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 2 g de um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano 20 / metanol / acetonitrila (92 / 4 / 4 em volume)]. Obtém-se assim, após agitação em pentano, filtragem e secagem (2,7 kPa) a 20°C, 0,81 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[5-(morfolin-4il) pentanoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido bege.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, 25 $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,10 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,52 (mt: 2H) ; de 1,55 a 2,05 (mt: 7H) ; 1,89 (s: 3H) ; de 2,10 a 2,35 (mt: 2H) ; 2,32 (mt: 4H) ; 2,42 (mf: 4H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 2,99 (dt, $J = 17$ e 6 Hz: 1 H) ; 3,24 (mt: 1 H) ; 3,48 (mt: 1H); 3,72 (t, $J = 5$ Hz: 4H); 3,86 (mt: 1H); 4,07 (mt: 1H); 4,53 (mt: 1H); 4,78 (dd, $J = 10$ e 2 Hz: 1 H) ; 4,82 (dd, $J = 9$ e 3 Hz: 1 H)

; 5,11 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz}$: 1 H) ; 5,30 (d, $J = 9 \text{ Hz}$: 1H) ; de 5,70 a 5,85 (mt: 2H) ; 5,82 (dd, $J = 16,5$ e 2 Hz ; 1H) ; 5,96 (mt: 1 H) ; 6,19 (d, $J = 16 \text{ Hz}$: 1 H) ; 6,51 (dd, $J = 16,5$ e 5 Hz : 1 H) ; 8,12 (s 1H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(5-cloropentanoil)

5 pristinamicina II_B pode ser preparada da maneira seguinte

A 4 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no Exemplo 1) em solução em 100 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 28°C, 2,1 cm³ de trietilamina, 2 cm³ de cloreto de 5-cloropentanoila e 0,18 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 2 horas de
10 agitação a 28°C, a mistura de reação é despejada sobre 100 cm³ de água. A fase orgânica é decantada e a fase aquosa é extraída com 100 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, lavadas 2 vezes com 200 cm³ de água, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 6 g de um sólido marrom que é
15 purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (98 / 2 em volume)]. Obtém-se assim, após agitação em pentano, filtragem e secagem (2,7 kPa) a 20°C, 3,77 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(5-cloropentanoil) pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$: 3H) ; 1,00 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$: 3H) ; 1,10 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$: 3H) ; de 1,65 a 2,05 (mt: 9H) ; 1,89 (s: 3H) ; 2,15 (mt: 1H); 2,24 (mt: 1H) ; 2,33 (t, $J = 7 \text{ Hz}$: 2H) ; 2,76 (mt: 1H); 2,99 (mt: 1H); 3,24 (mt: 1H); 3,49 (mt: 1H) ; 3,55 (t, $J = 7 \text{ Hz}$: 2H); 3,86 (mt: 1H) ; 4,06 (mt: 1 H) ; 4,52 (mt: 1 H) ; 4,78 (dd, $J = 10$ e 2 Hz : 1 H) ; 4,82 (dd, $J = 9$ e 3 Hz : 1 H) ; 5,11 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz}$: 1 H) ; 5,30 (d, $J = 9 \text{ Hz}$: 1 H) ; de 5,75 a 5,85 (mt: 1 H) ; 5,76 (mt: 1 H) ; 5,82 (dd, $J = 17$ e 2 Hz : 1 H) ; 5,96 (mt: 1 H) ; 6,19 (d, $J = 16 \text{ Hz}$: 1H); 6,51 (dd, $J = 17$ e 5 Hz : 1H); 8,13 (s: 1H).

Exemplo 31

Metanossulfonato da pentanoil] pristinamicina II_B

(16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[5-(imidazol-1-il)

A 0,66 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[5-(imidazol-1-il) pentanoil] pristinamicina II_B em solução em 10 cm³ de etanol, adiciona-se a 20°C, 10,2 cm³ de uma solução etanólica de ácido metanossulfônico 0,095 N. Após 10 minutos de agitação, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que é agitado em 20 cm³ de éter. Após filtragem, lavagem do sólido com 5 cm³ de éter dietílico, e secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa), obtém-se 0,712 g metanossulfonato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[5-(imidazol-1-il) pentanoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo de ponto de fusão próximo de 126°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm: 0,85 d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 0,94 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,03 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,40 a 1,60 (mt: 3H) ; de 1,70 a 2,30 (mt: 8H) ; 1,76 (s: 3H) ; 2,32 (s: 3H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz: 2H) ; 2,77 (mt 1 H) ; de 3, 10 a 3,40 (mt: 2H) ; 3,5 8 (mt: 1 H) ; 3,67 (mt: 1 H) ; 3,80 (mt: 1 H) 3,97 (mt: 1H) ; 4,21 (t, J = 7 Hz: 2H) ; de 4,65 a 4,80 (mt: 2H) ; 5,08 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H) ; 5,40 (d, J = 9 Hz: 1 H) 5,61 (mt: 1 H) ; 5,73 (mt: 1H) ; 5,80 (d amplo, J = 16 Hz: 1H) ; 6,18 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,63 (dd, J = 16 e 4 Hz: 1 H) ; 7,72 (s amplo: 1 H) 7,80 (s amplo: 1 H) ; 8,15 (t, J = 6 Hz: 1 H) ; 8,52 (s 1 H) ; 9,14 (s amplo: 1 H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[5-(imidazol-1-il) pentanoil] pristinamicina II_B pode ser preparada da maneira seguinte

A 1,4 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(5-cloropentanoil) pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 30) em solução em 20 cm³ de tetrahydrofurano, adiciona-se a 20°C, 0,29 g de imidazol e 0,32 g de iodeto de sódio. Após 20 horas de agitação em refluxo, acrescenta-se 1 cm³ de dimetilformamida e 0,29 g de imidazol. Após 8,5 horas de agitação suplementar em refluxo, acrescenta-se 0,29 g de imidazol

Após ainda 15,5 horas de agitação em refluxo, a mistura de reação é diluída com 50 cm³ de diclorometano depois lavada com 100 cm³ de água. A fase orgânica é decantada e a fase aquosa é extraída com 50 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1,6 g de um sólido laranja que é purificado por duas cromatografias cintilantes sucessivas. [eluente: diclorometano / metanol (97 / 3 em volume)]. Obtém-se assim, após agitação em éter etílico, filtragem e secagem (2,7 kPa) a 20°C, 0,66 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[5-(imidazol-1-il) pentanoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 1,11 (d, J = 6,5 Hz: 3H); de 1,60 a 2,05 (mt: 9H); 1,90 (s: 3H); de 2,10 a 2,25 (mt: 2H); 2,31 (t, J = 7 Hz: 2H); 2,76 (mt: 1H); 3,00 (mt: 1H); 3,25 (dt, J = 17 e 5,5 Hz: 1H); 3,51 (mt: 1H); 3,84 (mt: 1H); 3,94 (t, J = 7 Hz: 2H); 4,06 (mt: 1H); 4,56 (mt: 1H); de 4,75 a 4,90 (mt: 2H); 5,06 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5,24 (d, J = 9 Hz: 1H); de 5,75 a 5,90 (mt: 2H); 5,90 (dd, J = 16 e 1,5 Hz: 1H); 6,17 (d, J = 15 Hz: 1H); 6,52 (mt: 1H); 6,57 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H); 6,89 (s: 1H); 7,06 (s: 1H); 7,45 (s: 1H); 8,10 (s: 1H).

20 Exemplo 32

(16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-{5-[4-(pirrolidin-1-il carbonilmetil) piperazinil-il] pentanoil} pristinamicina II_B

A 1,8 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(5-cloropentanoil) pristinamicina II_B (preparada como descrito em no exemplo 25 30) em solução em 20 cm³ de dimetilformamida, adiciona-se a 20°C, 1,1 g de (pirrolidin-1-il carbonilmetil) piperazina e 0,42 g de iodeto de sódio. Após 27,5 horas de agitação a 50°C, acrescenta-se 0,55 g de (pirrolidin-1-il carbonilmetil) piperazina. Após 27,5 horas de agitação suplementar a 54°C, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para

dar um resíduo que é diluído em 100* cm³ de diclorometano. A solução obtida é lavada 4 vezes com 300 cm³ de água. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1,61 g de um sólido amarelo que é purificado por cromatografia
 5 cintilante [eluente: diclorometano / metanol (95 / 5 em volume)]. Obtém-se assim, após agitação em pentano, filtragem e secagem (2,7 kPa), 0,726 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{5-[4-(pirrolidin-1-il carbonilmetil) piperazin-1-il] pentanoil} pristinamicina II_B, sob forma de um sólido bege de ponto de fusão próximo de 100°C(decomposição).

10 Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J 6,5 Hz: 3H) ; 1,51 (mt: 2H) ; de 1,55 a 1,80 (mt: 3H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 8H) ; 1,88 (s: 3H) ; 2,15 (mt: 1H); 2,23 (mt: 1H) ; de 2,2 5 a 2,40 (mt: 4H) ; 2,5 0 (mf: 4H) ; 2,5 8 (mf: 4H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 2,99 (dt, J 17 e 6 Hz: 1 H) 3,11 (s: 2H) ; 3,24 (mt: 1 H)
 15 ; de 3,45 a 3,55 (mt: 5H) ; 3,86 (mt 1H) ; 4,06 (mt: 1H) ; 4,53 (mt: 1H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1H); 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,09 (duplete desmultiplicado, J RF = 48 Hz: 1 H) ; 5,3 0 (d, J = 9 Hz: 1 H) de 5,75 a 5,90 (mt: 1 H) ; 5,75 (mt: 1 H) ; 5,83 (dd, J 17 e 1,5 Hz: 1 H) ; 6,04 (mt 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,53 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H); 8,12 (s: 1H).

20 Exemplo 33

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[(RR,SS)-trans-2-(morfolinometil)-1-ciclopropano carbonil] pristinamicina 11, mistura de dois diastereoisômeros em proporções 50/50.

A 2,1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II,
 25 (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 80 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C sob atmosfera de argônio, 1,1 g de ácido (RR,SS)-trans-2-(morfolinometil)-1-ciclopropano carboxílico, 1,24 g de N,N'-díciclo-hexilcarbodiimida e 0,73 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 16 horas de agitação, a mistura de reação é filtrada para eliminar insolúvel,

depois concentrada à seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 4,2 g de um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol (98 / 2 a 95 / 5 em volume)]. Obtém-se um sólido que é agitado em éter diisopropílico, filtrado e secado (2,7 kPa) a 0 °C, para dar 1,5 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[(*RR,SS*)-trans-2-(morfolinometil)-1-ciclopropano carbonil] pristinamicina 11, mistura de dois diastereoisômeros em proporções 50/50, sob forma de um pó branco indefinido.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm).

Observamos a presença de dois diastereoisômeros em proporções 50-50: 0,77 (mt: 1H) ; 0,96 (d, J = 6,5 Hz; 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,24 (mt: 1 H) ; 1,41 (mt: 1H); 1,52 (mt: 1H) ; de 1,60 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,87 (s: 3H) ; de 2,05 a 2,45 (mt: 4H) ; 2,50 (mf 4H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 2,99 (mt: 1 H) ; 3,24 (mt: 1 H) 3,49 (mt: 1H); 3,73 (t, J = 5 Hz: 4H) ; 3,84 (mt: 1H) ; 4,06 (mt: 1H) ; 4,53 (mt: 1H) ; de 4,75 a 4,85 (mt: 2H) ; 5,09 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H); 5,3 0 (mt: 1 H); de 5,70 a 5,85 (mt: 3H) ; 5,96 e 6,03 (2 mts: 1H em totalidade) ; 6,19 (d, J = 16 Hz, 1H); 6,51 (mt: 1H); 8,12 (s: 1H).

O ácido (*RR,SS*)-trans-2-(morfolinometil)-1-ciclopropano carboxílico pode ser preparado da maneira seguinte:

A 1,0 g de (*PR,SS*)-trans-2-(morfolinometil)-1-ciclopropano carbóxilato de etila em solução em 50 cm³ de etanol, adiciona-se a 20°C, 10 cm³ de solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N. Após 2 horas de agitação a 80°C, etanol é concentrado sob pressão reduzida (2,7 kPa) e a fase aquosa residual é lavada com 50 cm³ de acetato de etila. A fase aquosa é ajustada a pH 6 por adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N, depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Por duas vezes o resíduo é recoberto com 50 cm³ de tolueno e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado com 50 cm³ de etanol a 50°C, o insolúvel é

eliminado por filtragem e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtém-se assim 0,9 g de ácido *(RR,SS)-trans-2-(morfolino metil)-1-ciclopropano carboxílico* sob forma de um óleo amarelo.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ em ppm):
 5 0,68(mt: 1H); 1,20(mt: 1H); 1,46 (mt: 1H) ; 1,56 (mt 1H) ; 2,28 (dd, $J = 13$ e 8 Hz: 1H) ; 2,60 (dd, $J = 13$ e 5 Hz: 1 H) 2,66 (mf: 2H) 2,77 (mf: 2H) ; 3,78 (t, $J = 5$ Hz: 4H).

O *(RR,SS)-tetra-2-(morfolinometil)-1-ciclopropano carbóxilato de etila* pode ser preparado do seguinte modo:

10 A 2,82 g de *(RR,SS)-trans-2-formil-1-ciclopropano carbóxilato de etila* em solução de 100 cm^3 de diclorometano, adiciona-se a 20°C sob atmosfera de argônio, 1,74 cm^3 de morfolina e 6,36 g de tris(acetato-O)hidridoborato de sódio. Após 4 horas de agitação, acrescenta-se 100 cm^3 de água destilada. Após agitação a fase orgânica é decantada, depois lavada com
 15 100 cm^3 de água destilada. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtém-se assim 1,1 g de *(RR,SS)-trans-2-(morfolinometil)-1-ciclopropano carbóxilato de etila*, sob forma de um óleo amarelo.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 0,76
 20 (mt: 1 H) ; de 1,20 a 1,3 5 (mt: 4H) ; 1,44 (mt: 1 H) ; 1,54 (mt 1 H) ; 2,31 (dd, $J = 13$ e 7 Hz 1 H) 2,36 (dd, $J = 13$ e 7 Hz: 1H) ; 2,50 (t amplo, $J = 5$ Hz: 4H); 3,73 (t, $J = 5$ Hz: 4H) ; 4,13 (mt 2H).

Exemplo 34

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[6-(imidazol-1 il) hexanoil]
 25 pristinamicina II_B

A 1,42 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(6-bromohexanoil) pristinamicina II_B em solução em 7 cm^3 de sulfóxido de dimetila, adiciona-se a 20°C, 0,34 g de imidazol e alguns cristais de iodeto de sódio. Após 2 horas de agitação a 53°C depois 16 horas a 20°C, a mistura de

reação é despejada sobre 35 cm³ de água e filtrada sobre vidro sinterizado. Insolúvel é lavado com água e dissolvido em 70 cm³ de acetato de etila. A solução resultante é extraída com 25 cm³ de uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,1 N. A fase aquosa é decantada, extraída com 10 cm³ de acetato de etila depois neutralizada com 0,5 cm³ de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5 N. A fase aquosa é então extraída 2 vezes com 25 cm³ de acetato de etila. As fases orgânicas-são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas depois concentradas nesta pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1 g de um sólido amarelo pálido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano metanol / acetonitrila (88 / 6 / 6 em volumes)]. Obtém-se 0,59 g de um sólido branco que é retomado em 5 cm³ de diclorometano. A fase orgânica é filtrada sobre Célite®. A Célite® é enxaguada com diclorometano. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar 0,58 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-16-(imidazol-1 il) hexanoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco com ponto de fusão próximo de 90°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,95 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 0,99 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,27 (mt:2H) ; de 1,60 a 2,10 (mt: 5H) ; 1,63 (mt: 2H) ; 1,78 (mt: 2H) ; 1,88 (s: 3H) ; de 2, 10 a 2,25 (mt: 2H) ; 2,27 (t, J 7 Hz: 2H) ; 2,75 (mt: 1H) ; 3,00 (mt: 1H) ; 3,25 (dt, J = 17 e 5 Hz: 1H) 3,51 (mt: 1 H) ; 3,82 (mt: 1 H) ; 3,94 (t, J = 7 Hz: 2H) ; 4,08 (mt: 1 H) ; 4,5 8 (mt 1 H) ; de 4,75 a 4,8 5 (mt: 2H) ; 5,07 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz; 1 H) ; 5,20 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; de 5,75 a 5,85 (mt: 2H) ; 5,90 (dd, J = 16 e 1,5 Hz: 1 H) ; 6,18 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,56 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H) ; 6,77 (mt: 1H) ; 6,90 (s: 1H) ; 7,10 (s: 1H); 7,45 (s: 1H); 8,12 (s: 1H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(6-bromohexanoil) pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:

A 5,32 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B

(preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 150 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 28°C, 1,7 cm³ de trietilamina e 1,8 cm³ de cloreto de 6-bromohexanoíla. Após 21,5 horas de agitação a 23°C, acrescenta-se 0,43 cm³ de trietilamina e 0,45 cm³ de cloreto de 6-bromohexanoíla. Após 21 horas de agitação suplementar a 28°C, a mistura de reação é despejada sobre 50 cm³ de água. A fase orgânica é decantada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 8,05 g de um sólido castanho que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol / acetonitrila (96 / 2 / 2 em volume)]. Obtém-se assim 5,6-g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(6-bromohexanoil) pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo pálido.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3 H) ; 1,48 (mt: 2H) ; de 1,60 a 2,05 (mt: 9H); 1,88 (s: 3H); 2,15 (mt: 1H); 2,24 (mt: 1H); 2,31 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 2,76 (mt: 1 H) ; 2,99 (mt: 1 H) ; 3,24 (mt: 1 H) ; 3,41 (t, J = 7 Hz: 2H) ; 3,49 (mt: 1 H) ; 3,86 (mt: 1 H) ; 4,06 (mt: 1 H) ; 4,53 (mt: 1 H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1 H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,11 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H) ; 5,31 (d, J = 9 Hz: 1H); de 5,75 a 5,85 (mt: 1H); 5,75 (mt: 1H) ; 5,82 (dd, J = 17 e 2 Hz: 1H) 5,95 (mt: 1 H) ; 6,19 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,51 (dd, J = 17 e 4 Hz: 1 H) ; 8,13 (s 1H).

Exemplo 35

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[6-(4-metilpiperazin-1-íla) hexanoil] pristinamicina II_B

A 1,42 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(6-bromohexanoil) pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 34) em solução em 7 cm³ de sulfóxido de dimetila, adiciona-se a 20°C, 0,67 cm³ de N-metilpiperazina. Após 0,5 horas de agitação a 60°C, a mistura de reação é despejada sobre 35 cm³ de água congelada e extraída 50 cm³ de

diclorometano. A fase orgânica é lavada com 25 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto, de sódio, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1,2 g de um sólido laranja que é dissolvido em 30 cm³ de acetato de etila. A solução
 5 resultante é extraída sucessivamente com 20 cm³ de uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,1 N e 10 cm³ de água. As fases aquosas são reunidas e neutralizadas com 0,4 cm³ de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5 N. A fase aquosa é extraída 2 vezes com 25 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas depois
 10 concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 0,94 g de um sólido amarelo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (90 / 10 em volume)]. Obtém-se assim 0,27 g de um sólido branco que é retomado em 5 cm³ de diclorometano. A fase orgânica é filtrada sobre Célite[®], A Célite[®] é enxaguada por diclorometano. O filtrado é
 15 concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar 0,26 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[6-(4-metilpiperazin-1-il) hexanoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 95°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,33 (mt: 2H) ; 1,51 (mt: 2H) ; de 1,55 a 2,05 (mt: 7H) ; 1,88 (s: 3H) ; de 2,10 a 2,65 (mt: 14H) ; 2,29 (s: 3H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 2,99 (mt: 1 H) ; 3,24 (mt: 1 H) ; 3,48 (mt: 1 H) ; 3,86 (mt: 1 H) ; 4,06 (mt: 1H) ; 4,53 (mt: 1H); 4,78 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1H); 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1H) ; 5,10 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1H) ; 5,30 (d, J = 9 Hz: 1H); de 5,75 a 5,985 (mt: 1 H) ; 5,75 (mt: 1 H) ; 5,82 (dd, J = 17 e 2 Hz: 1 H) ; 5,98 (mt: 1 H) ; 6,19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,52 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H); 8,13 (s: 1H).

Exemplo 36

(16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-{6-[4-(pirrolidin-1-il

carbonilmetil) piperazin-1-il] hexanoil} pristinamicina II_B

A 1,35 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(6-bromohexanoil) pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 34) em solução em 7 cm³ de sulfóxido de dimetila, adiciona-se a 20°C, 1,18 g de (pirrolidin-1-il carbonilmetil) piperazina. Após 3 horas de agitação a 60°C, a mistura de reação é despejada sobre 35 cm³ de água congelada depois extraída 2 vezes 25 cm³ de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1,53 g de um resíduo semelhante a goma que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (90 / 10 em volume)]. Obtém-se 0,96 g de um goma colante que é retomada em 10 cm³ de diclorometano. Esta solução é filtrada sobre Célite[®]. A Célite é enxaguada por diclorometano. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar uma goma que é agitada sucessivamente em éter dietílico e pentano. Após filtragem depois secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa), obtém-se 0,78 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{6-[4-(pirrolidin-1-il carbonilmetil) piperazin-1-il] hexanoil} pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo de ponto de fusão próximo de 80°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,32 (mt: 2H) ; 1,50 (mt: 2H) ; de 1,60 a 2,05 (mt: 11 H) ; 1,88 (s: 3H) ; de 2,10 a 2,40 (mt: 6H) ; 2,50 (*mf*: 4H) ; 2,59 (*mf*: 4H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 2,99 (mt: 1 H) ; 3,12 (s: 2H).; 3,24 (mt: 1 H) ; de 3,40 a 3,55 (mt: 5H) ; 3,86 (mt: 1 H) ; 4,05 (mt: 1 H) ; 4,52 (mt: 1 H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1 H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,10 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz: 1H) ; de 5,75 a 5,90 (mt: 1H) ; 5,75 (mt: 1H); 5,82 (dd, J = 17 e 2 Hz: 1H) ; 6,02 (mt: 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,52 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1 H) ; 8,13 (s: 1 H).

Exemplo 37

Metanossulfonato da heptanoil] pristinamicina II_B

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[7-(imidazol-1-il)

A 1,96 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[7-(imidazol-1-il) heptanoil] pristinamicina II_B em solução em 10 cm³ de etanol, adiciona-se a 20°C, 2,7 cm³ de um solução etanólica de ácido metanossulfônico 1 N. Após 10 minutos de agitação, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que é agitado em 10 cm³ de éter. Após filtragem, lavagem do sólido com 5 cm³ de éter dietílico e secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa), obtém-se 2,13 g metanossulfonato da (16*R*)-16-desoxo-1,6-fluoro-14-O-[7-(imidazol--1-il) heptanoil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido creme de ponto de fusão próximo de 110°C (decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,95 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 0,98 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,25 a 1,45 (mt: 4H) ; de 1,55 a 2,05 (mt:9H) ; 1,88 (s: 3H) ; de 2,10 a 2,30 (mt:2H) ; 2,28 (t, J = 7,5 Hz: 2H) ; 2,76 (mt: 1H); 2,85 (s: 3H) ; 3,00 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1H); 3,24 (mt: 1H) ; 3,51 (mt: 1 H) ; 3,84 (mt: 1 H) ; 4,05 (mt: 1 H) ; 4,18 (t, J = 7,5 Hz: 2H) ; 4,49 (mt: 1 H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1H) ; 4,82 (dd, J = 9 et-3 Hz: 1H) ; 5,09 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H) 5,28 (d, J = 9,5 Hz: 1 H) ; de 5,70 a 5,85 (mt: 2H) ; 5,84 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1 H) ; 6,13 (mt: 1 H) ; 6,18 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,5 3 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H); 7,13 (s: 1H); 7,41 (s: 1H); 8,12 (s: 1H); 8,92 (s: 1H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[7-(imidazol--1-il) heptanoil] pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo:)

A 3,2 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 100 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 23°C, 1,49 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, 0,075 g de 4-dimetilaminopiridina, 1,68 g de cloridrato de ácido 7-(imidazol-

-1-il) heptanóico e 1 cm³ de trietilamina,. Após 84 horas de agitação a 23°C, a mistura de reação é filtrada e o insolúvel é enxaguado com diclorometano. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo oleoso que é diluído em-100 cm³ de acetato de etila. A solução
 5 resultante é lavada sucessivamente 2 vezes com 40 cm³ de água e 40 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto, de sódio, depois extraída com 60,cm³ de uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,1 N. A fase aquosa acida é então extraída com 20 cm³ de acetato de etila, ajustada a pH 8 por adição de 6 cm³ de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N depois extraída 2
 10 vezes com 40 cm³ de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, lavadas por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 3,05 g de um sólido amarelo pálido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol /
 15 acetonitrila (86 / 7 / 7 em volume)]. Obtém-se assim, 2,58 g de um sólido que é retomado em 10 cm³ de diclorometano. Esta solução é filtrada sobre Célite[®]. A Célite[®] é enxaguada por diclorometano. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar, 2,58 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[7-(imidazol--1-il) heptanoil] pristinamicina II_B, sob
 20 forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 80°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ , δ em ppm): 0,95 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 0,99 (d, J = 6,5 Hz; 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,25 a 1,40 (mt: 4H) ; de 1,55 a 2,05 (mt: 9H) ; 1,88 (s: 3H) @ de 2, 10 a 2,30
 25 (mt: 2H) ; 2,27 (t, J = 7,5 Hz: 2H) ; 2,76 (mt: 1H) ; 2,99 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1H); 3,24 (mt: 1H); 3,48 (mt: 1H) ; 3,85 (mt: 1 H) 3,93 (t, J = 7,5 Hz: 2H) ; 4,06 (mt: 1 H) ; 4,53 (mt: 1 H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1 H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz;: 1 H) ; 5,09 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz 1 H) 5,29 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; de 5,70 a 5,85 (mt: 2H) ; 5,83 (dd, J = 16,5 e 2 Hz; 1 H) 6,17 (mt:

1 H) ; 6,19 (d, J = 15 Hz: 1 H) ; 6,52 (dd, J = 16,5 e 5 Hz;: 1 H) ; 6,90 (s: 1H);
7,06 (s: 1H) ; 7,45 (s: 1H); 8,12 (s: 1H).

O cloridrato do ácido 7-(imidazol-1 il) heptanóico pode ser
preparado de acordo com Kinji Iizuka e *al*, J. Med. Chem., Vol. 24, No. 10,
5 pag. 1139 a 1148 (1981).

Exemplo 38

(16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-(4-metilpiperazin-1
il)carbonil acetil pristinamicina II_B

A 2,5 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B
10 (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 100 cm³ de
diclorometano, acrescenta-se, a 20°C sob atmosfera de argônio, 1,74 g de
ácido 4-metilpiperazin-1-il carbonil acético, 1,44 g de N,N'-dicio-
hexilcarbodiimida e 0,09 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 18 horas de
agitação, a mistura de reação é adicionada com 50 cm³ de diclorometano,
15 filtrada para eliminar o insolúvel, depois lavada por quatro vezes 50 cm³ de
água destilada. A fase orgânica é decantada, secada sobre sulfato de
magnésio, depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O
resíduo (3,4 g) é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente
diclorometano / metanol (97 / 3 e 92 / 8 em volume)]. Obtém-se um sólido
20 branco que dá, após agitação em éter dietílico, filtragem e secagem (2,7 kPa),
1,3 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(4-metilpiperazin-1-il) carbonil
acetil pristinamicina II_B sob a forma de um sólido branco.

Espectro de R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96
(d, J = 6,5 Hz: 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de
25 1,70 a 2,00 (mt: 5H) ; 1,89 (s: 3H) ; 2,15 (mt: 1H); de 2,25 a 2,35 (mt: 1H);
2,31 (s: 3H) ; 2,40 (mt: 4H) ; 2,76 (mt: 1H) ; 3,01 (dt, J = 16 e 6 Hz: 1H); 3,23
(mt: 1H); de 3,40 a 3,55 (mt: 5H) ; 3,66 (mt: 2H) ; 3,87 (mt: 1 H) ; 4,05 (mt: 1
H) ; 4,53 (mt: 1 H) ; 4,78 (d amplo, J = 10 Hz: 1 H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1
H) ; 5,14 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H) 5,34 (d, J = 9,5 Hz: 1H)

; 5,77 (mt: IH) ; 5,82 (dd, J = 16 e 2 Hz: IH) ; 5,88 (dt, J 9,5 e 5 Hz: IH) ; 5,95 (mt: IH) ; 6,20 (d, J = 16 Hz: IH) ; 6,51 (dd, J = 16 e 4 Hz: IH); 8,12 (s: IH).

O ácido 4-metilpiperazin-1-il carbonil acético pode ser preparado do seguinte modo

5 A 4,5 g de 4-metilpiperazin-1-il-carbonil acetato de etila em solução em 100 cm³ de etanol, acrescenta-se, a 20°C, 23 cm³ de solução aquosa de hidróxido de sódio 0,1 N. Após 24 horas de agitação, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo obtido é retomado com 50 cm³ de água destilada e a solução é lavada por quatro
10 vezes com 50 cm³ de diclorometano. A fase aquosa é levada a pH 5-6 por adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N, extraída por duas vezes 50 cm³ de diclorometano, depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Por três vezes o resíduo é recoberto com 100 cm³ de tolueno e levado a seco nas mesmas condições. Obtém-se 4,6 g de um resíduo
15 pastoso amarelo que é agitado em 50 cm³ de etanol próximo de 60°C. O insolúvel é eliminado por filtragem e o filtrado é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtém-se assim 3,5 g de ácido 4-metil-piperazin-1-il carbonil acético sob forma de um massa colante, higroscópica usada como tal.

20 Espectro de R.M.N. IH (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm: 2,21 (s: 3H) ; 2,29 (t, J = 5 Hz: 2H); 2,34 (t, J = 5 Hz: 2H); de 3,30 a 3,50 (mt: 4H); 3,39 (s: 2H).

O 4-metil-piperazin-I-il carbonil acetato de etila pode ser preparado de acordo com Morren H., Trolin S., Denayer R., Grivsky E., Bull.
25 Soc. Chim. Belg. 1950, 59, 228-232.

Exemplo 39

(16*R*)-14-O-[4-Carbóxi-butiril]-16-desoxo-16-fluoro
pristinamicina II_B

A 400 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B

(preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 2 cm³ de piridina, adiciona-se a 20°C, 258 mg de anidrido glutárico e 84,5 mg de 4-dimetilaminopiridina. Após 20 horas de agitação, a piridina é evaporada sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o óleo obtido é retomado com 20 cm³ de acetato de etila. A solução resultante é lavada com 2 vezes 10 cm³ de água destilada depois por uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,1 N. A fase aquosa é extraída com acetato de etila depois decantada. A fase orgânica é lavada com água destilada depois 2 vezes com 2 cm³ de uma solução saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é decantada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar um sólido amarelo claro que é agitado em 20 cm³ de éter dietílico, filtrado depois secado sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtém-se assim 363 mg de um sólido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol (97-3 em volume)] para dar 100 Mg de (16*R*)-14-O-[4-carbóxibutiril)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 98°C.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,0 1 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1, 10 (d, J 6,5 Hz: 3H) ; de 1,55 a 2,05 (mt: 7H) ; 1,89 (s 3H) ; 2,17 (mt: 1H) ; 2,25 (mt: 1H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz: 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz 2H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 3,00 (td, J 17 e 6 Hz: 1H) ; 3,25 (mt: 1 H) ; 3,50 (mt: 1H) 3,86 (mt: 1 H) ; 4,08 (mt: 1 H) ; 4,53 (mt: 1 H) ; 4,79 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1 H) 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,13 (duplete desmultiplicado, JHF = 48 Hz: 1 H) ; 5,31 (d, J = 9,5 Hz: 1H) ; de 5,75 a 5,90 (mt: 1H) ; 5,77 (mt: 1H) ; 5,83 (dd, J = 17 e 2 Hz: 1H) ; 5,97 (mt: 1 H) ; 6,19 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,53 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1 H) ; 8,14 (s: 1H).

Exemplo 40

Cloridrato da (16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)propionil pristinamicina II_B

A 615 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(4-

metilpiperazin-1-il carbonil)propionil] pristinamicina II_B dissolvida em 6 cm³ de metilisobutil cetona, acrescenta-se uma solução de éter clorídrico 3 N até obtenção de um precipitado abundante. Este é filtrado, enxaguado 2 vezes com 2 cm³ de metilisobutil cetona depois 3 vezes 10 cm³ de éter dietílico.

5 Após secagem a 50°C(90 Pa), obtém-se 600 mg de cloridrato de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)propionil] pristinamicina II_B, sob forma de um pó branco com ponto de fusão a 160 °C.

A (16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)propionil] pristinamicina II_B pode ser preparada do modo seguinte:

10 Em um frasco de três gargalos colocado sob nitrogênio acrescenta-se, 450 mg de ácido 4-(4-metilpiperazin-1 il)-4-oxo butírico, 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1), 470 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, 140 mg de 4-dimetilaminopiridina depois 20 cm³ de diclorometano. A reação é agitada a

15 20°C durante 48 horas. A mistura de reação é então diluída com 10 cm³ de diclorometano depois despejada sobre 50 cm³ de água destilada. A mistura obtida é filtrada sobre algodão. A fase orgânica é decantada e a fase aquosa extraída 2 vezes com 5 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas depois concentradas a seco

20 sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 1,66 g de uma mistura que é purificada por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol (95-5 em volume)]. Obtém-se assim 975 mg de um produto que é agitado em 10 cm³ de éter dietílico, filtrado e secado, depois repurificado por cromatografia cintilante [eluente: acetato de etila-metanol (93-7 em volume)]. As frações

25 são concentradas para dar um sólido que é retomado com 10 cm³ de éter dietílico e agitada 30 minutos. O sólido branco obtido é filtrado, enxaguado por éter dietílico depois secado a 50°C (90 Pa) para dar 500 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)propionil] pristinamicina UB, sob forma de um pó branco com ponto de fusão a 130°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 5 em ppm): 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,10 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; de 1,65 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,88 (s 3H) ; 2,15 (mt: 1H) de 2,20 a 2,45 (mt: 5H) ; 2,31 (s: 3H) ; de 2,50 a 2,75 (mt 4H); 2,76 (mt: 1H) ; 3,00 (mt: 1H); 3,23 (mt: 1H); de 3,40 a 3,55 (mt: 1H) ; 3,50 (mt: 2H); 3,63 (mt: 2H); 3,87 (mt: 1H); 4,06 (mt: 1H) ; 4,53 (mt: 1H); 4,78 (d amplo, $J = 10$ Hz: 1 H) ; 4,82 (dd, $J = 9$ e 3 Hz: 1 H) ; 5,14 (duplete desmultiplicado, $J = 48$ Hz: 1H) ; 5,33 (d, $J = 9,5$ Hz: 1H) ; de 5,75 a 5,90 (mt: 1H) ; 5,75 (mt: 1H) ; 5,81 (d amplo, $J = 16$ Hz: 1H) ; 5,96 (mt: 1H) ; 6,20 (d, $J = 16$ Hz: 1H) ; 6,51 (dd, $J = 16$ e 5 Hz: 1H); 8,12 (s: 1H).

O ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo butírico pode ser preparado do modo seguinte:

Adiciona-se a 20 cm^3 de dioxano, 1,17 g de anidrido succínico depois 1,19 cm^3 de N-metilpiperazina. Após 18 horas de agitação a temperatura ambiente, o precipitado obtido é filtrado, depois enxaguado sucessivamente por um mínimo de dioxano, 2 vezes com 10 cm^3 de éter dietílico. Após secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, obtém-se 1,09g de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo butírico, sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 114 °C

Exemplo 41

(16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-{3-[4-(piridin-2il) piperazin-1-il carbonil] pionil} pristinamicina II_B

Opera-se como no exemplo 40, mas a partir de 240 mg de ácido, 4-oxo-4-[4-(piridin-2il) piperazin-1-il] butírico, 400 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1), 190 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, 46 mg de 4-diinetilaminopiridina depois 6 cm^3 de diclorometano. Após 66 horas de agitação e tratamento análogo ao do Exemplo 40, obtém-se 655 mg de um sólido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol (95-5 em

volume)]. Isola-se um sólido que é agitado 20 minutos em 4 cm³ de éter dietílico. O sólido branco obtido é filtrado, enxaguado por éter dietílico depois secado a 50°C(90 Pa) para dar 308 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{3-[4-(piridin-2il) ; piperazin-1-il carbonil]propionil} pristinamicina II_B, sob forma de um pó, branco de ponto de fusão próximo de 140°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl, δ em ppm: 0,96 (d, J = 6,5 Hz; 3H) ; 1,0 1 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1, 10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,65 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,88 (s: 3H);2,15 (mt: 1H);2,30(mt: 1 H); de 2,55 a 2,80 (mt:4H); 2,76 (mt: 1H); 3,00 (mt: 1H) ; 3,23 (mt: 1H) ; 3,46 (mt: 1H) ; 3,51 (mt: 2H) ; 3,63 (mt: 4H) ; 3,75 (mt: 2H) ; 3,87 (mt: 1 H) ; 4,06 (mt: 1 H) ; 4,53 (mt : 1 H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1H) ; 5,14 (duplete desmultiplicado, J HI = 48 Hz: 1 H) ; 5,34 (d, J = 9,5 Hz: _ 1 H) ; de 5,75 a 5,90 (mt: 1 H) ; 5,75 (mt: 1 H) ; 5,81 (dd, J = 16 e 1,5 Hz: 1 H) ; 5,96 (mt: 1 H) ; 6,20 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,51 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1 H) ; de 6,60 a 6,70 (mt: 2H) ; 7,52 (mt: 1 H) ; 8,12 (s: 1 H) ; 8,21 (dd, J = 5 e 1,5 Hz: 1H).

O ácido 4-oxo-4-[4-(piridin-2il) piperazin--1-il)] butírico pode ser preparado do modo seguinte:

Adiciona-se a 15 cm³ de dioxano, 0,97 g de anidrido succínico depois 1,5 cm³ de 1-(2-piridil) piperazina. Após 4,5 horas de agitação a 20°C, o solvente é evaporado sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C para dar um sólido que é recristalizado a quente em 33 cm³ de acetona. Após filtração, o sólido é enxaguado sucessivamente por um mínimo de acetona e por éter dietílico, depois secado sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar 986 mg de ácido 4-oxo-4-[4-(piridin-2il) piperazin-1-il)] butírico sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 134°C.

Exemplo 42

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{3-[4-(pirrolidin-1-il-

carbonilmetil)piperazin-1-il carbonil]propionil} pristinamicina II_B

Operando como no exemplo 40 mas a partir de 750 mg de ácido 4-oxo-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il etil) piperazin-1-il] butírico, 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito em Exemplo 1), 190 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, 60 mg de 4-dimetilaminopiridina depois 20 cm³ de diclorometano. Após 25 horas de agitação, acrescenta-se 95 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida e 95 mg de 4-dimetilaminopiridina suplementar depois a agitação prossegue durante 19 horas. Após tratamento, obtém-se 1,54 g de um sólido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol (95-5 em volume)]. As frações são concentradas para dar 530 mg de um sólido que é retomado com 5 cm³ de éter dietílico. O sólido branco obtido é filtrado, enxaguado por éter dietílico depois secado a 50°C(90 Pa) para dar 480 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{3-[4-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)piperazin-1-il carbonil] propionil} pristinamicina II_B, sob forma de um pó branco com ponto de fusão a 132°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl 33 δ em ppm): 0,95 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,65 a 2,05 (mt: 9H) ; 1,88 (s 3H) ; 2,14 (mt: 1 H) 2,28 (mt: 1 H) ; de 2,45 a 2,75 (mt: 8H) ; 2,76 (mt: 1 H); 3,00 (td, J = 17 e 6 Hz: 1H); 3,14 (s: 2H) ; 3,25 (mt: 1H); de 3,40 a 3,55 (mt: 7H) ; 3,66 (mt: 2H) ; 3,87 (mt: 1 H) ; 4,05 (mt: 1 H) ; 4,52 (mt: 1 H) ; 4,78 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1 H) ; 4,81 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,12 (duplete desmultiplicado, JH, =48 Hz: 1H); 5,33 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 5,74 (mt: 1H); de 5,75 a 5,85 (mt: 1H); 5,81 (dd, J = 17 e 1,5 Hz: 1H); 6,00 (mt: 1H) ; 6,19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,51 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H); 8,12 (s: 1H).

O ácido 4-oxo-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il etil)-piperazin-1-il] butírico pode ser preparado do modo seguinte:

Em um balão mantido sob atmosfera de nitrogênio, adiciona-

se a 20 cm³ de dioxano, 0,72 g de anidrido succínico depois 1,5 cm³ de 1-(pirrolidinocarbonilmetil) piperazina a 95%. Após 4,75 horas de agitação a temperatura ambiente, o solvente é evaporado sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar 2,4 g de ácido 4-oxo-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il etil) piperazin-1-il] butírico sob forma de uma pasta amarelo pálido usada como tal.

Exemplo 43

(16*R*)-16-desoxo-14-O-[3-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)

propionil]-16-fluoro pristinamicina II_B

10 Operando como no Exemplo 40 mas a partir de 170 mg de ácido N-(2-dimetilaminoetil)succinâmico, 400 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito: no exemplo 1), 190 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, 46 mg de 4-dimetilaminopiridina depois 6 cm³ de diclorometano, obtém-se após 18 horas de agitação e tratamento
15 análogo ao do Exemplo 40, 580 mg de um sólido que é retomado com 15 cm³ de diclorometano e 100 cm³ de água destilada. Acrescenta-se ácido clorídrico 0, 1 M de modo a ajustar o pH a 4. A fase aquosa é extraída com 2 vezes; 5 cm³ de diclorometano depois; ajustada a pH 7 por adição de uma solução de bicarbonato de sódio. Após decantação, a fase aquosa é extraída 3 vezes com
20 10 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar um sólido que é agitado em 5 cm³ de éter dietílico, filtrado depois secado a 50°C(90 Pa). Obtém-se 112 mg de (16*R*)-16-desoxo-14-O-[3-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)]propionil]-16-fluoro
25 pristinamicina II_B, sob forma de um pó branco com ponto de fusão a 114°C(decomposição)

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm: 0,97 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz;: 3H) ; de 1,65 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,88 (s: 3H) ; de 2, 10 a 2,35 (mt: 2H) ; 2,24 (s: 6H) ; de 2,3

5 a 2,75 (mt: 4H) ; 2,41 (t, J = 6 Hz;: 2H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 3,00 (td, J = 17 e 6 Hz: 1 H) ; 3,23 (mt: 1 H) ; 3,33 (q, J = 6 Hz;: 2H) ; 3,47 (mt: 1 H) ; 3,87 (mt: 1 H) ; 4,07 (mt: 1 H) ; 4,54 (mt: 1 H) ; 4,78 (d amplo, J = 10 Hz;: 1 H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,13 (duplete desmultiplicado, J,F 48 Hz: 1 H) ;
 5 5,32 (d, J = 9,5 Hz;: 1 H) ; de 5,75 a 5,90 (mt: 1 H) ; 5,75 (mt: 1 H) 5,82 (d amplo, J = 17 Hz: 1 H) ; 5,98 (mt: 1 H) ; de 6, 10 a 6,25 (mt: 1 H) ; 6,20 (d, J 16 Hz: IH); 6,51 (dd, J = 17 e 5 Hz: IH); 8,13 (s: IH).

O ácido N-(2-dimetilaminoetil)succinâmico pode ser preparado do modo seguinte:

10 Adiciona-se a 15 cm³ de dioxano, 1,4 g de anidrido succínico depois 1,5 cm³ de 2-dimetilaminoetilamina. Após 18 horas de agitação a temperatura ambiente, o solvente é evaporado sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar um resíduo que é retomado a quente em 40 cm³ de metil etilcetona. Após resfriamento, a fração solubilizada eliminada. A goma
 15 residual é cristalizada a quente em 15 cm³ de acetona. Após filtragem, o sólido é enxaguado por um mínimo de acetona depois éter dietílico, secado sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C para dar 2,03 g de ácido N-(2-dimetilaminoetil)succinâmico sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 155°C.

20

Exemplo 44

(16*R*)-14-O-(3-carbóxiopropionil)-16-desoxo-16-fluoro
 pristinamicina II_B

Operando como no exemplo 39 mas a partir de 5 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito em exemplo
 25 1), de 2,82 g de anidrido succínico, de 1,15 g de 4-dimetilaminopiridina e de 25 cm³ de piridina e após 4 horas 50 minutos de agitação, obtém-se uma óleo amarelo alaranjado que é agitado 18 horas em éter dietílico para dar uma pó branco fragmentado. Este sólido é filtrado depois agitado em éter dietílico, filtrado e secado a 30 °C(90 Pa), para dar 4,96 g de sólido. Um grama deste

sólido é agitada 1 horas em 10 cm³ de diclorometano, filtrado depois enxaguado a éter dietílico. O sólido obtido é lavado 3 vezes com água destilada depois éter dietílico para dar 820 mg de (16*R*)-14-O-[3-carbóxiopropionil)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 192 °C.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ 39 δ em ppm): 0,97 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,01 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,55 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,89 (s: 3H) ; 2,16 (mt: 1H); 2,27 (mt: 1H); de 2,55 a 2,70 (mt: 4H) ; 2,77 (mt: 1H) ; 3,00 (td, J = 17 e 6 Hz: 1 H) ; 3,25 (mt: 1 H) ; 3,50 (mt: 1 H) ; 3,87 (mt: 1 H) ; 4,07 (mt 1H) ; 4,52 (mt: 1H) ; 4,79 (dd. J = 10 e 1,5 Hz: 1H) ; 4,83 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1H) 5,12 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1H) ; 5,33 (d, J = 9,5 Hz: 1H) ; de 5,75 a 5,90 (mt: 1H); 5,77 (mt: 1H); 8,3 (d amplo, J = 17 Hz: 1H) ; 5,96'(mt: 1H) ; 6,20 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,53 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H); 8,13 (s: 1H).

Exemplo 45

Cloridrato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(2-morfolinoetil carbamoil)butiril] pristinamicina II_B

A 280 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(2-morfolinoetilcarbamoil) butiril] pristinamicina II_B em solução em 3 cm³ de metil isobutil cetona, adiciona-se a 4°C, 0,2 cm³ de éter clorídrico 3M. O precipitado formado é filtrado sobre vidro sinterizado No. 4, enxaguado várias vezes por metil isobutil cetona depois por éter dietílico. O pó branco obtido é secado a 20°C(90 Pa) para dar 268 mg de cloridrato de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(2-morfolinoetilcarbamoil)butiril] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 134°C.

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(2-morfolino etilcarbamoil)butiril] pristinamicina II_B pode ser preparada do modo seguinte:

A 1 g de ácido 5-(2-morfolinoetilamino)-5-oxo pentanoíco em solução em 4,0 cm³ de diclorometano, adiciona-se 459 mg de (16*R*)-16-

desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito em no exemplo 1), 388 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, depois 23 mg de 4-dimetilaminopiridina. A reação é agitada a 20°C durante 48 horas. A diciclo-hexil uréia formada é então filtrada sobre vidro sinterizado NO. 4 depois enxaguada por 'acetato de etila. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar, 1,35 g de um sólido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol (95-5 em volume)]. Obtém-se assim 490 mg de um produto que é purificado novamente por cromatografia cintilante sobre alumina [eluente: acetato de etila-metanol (98-2 em volume)]. As reações são concentradas sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um sólido que é retomado por éter dietílico e agitado durante 18 horas. O sólido branco obtido é filtrado, enxaguado por duas vezes éter dietílico depois secado a 20°C(90 Pa) para dar 294 mg de (1 6*R*)-14-0-[4-(2-morfolino etilcarbamoil)butiril]-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B sob a forma de um pó branco._

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,65 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,90 (s 3H) ; 1,95 (mt: 2H) ; de 2, 10 a 2,30 (mt: 2H) ; 2,25 (t, J = 7 Hz: 2H) ; 2,37 (mt 2H) ; 2,47 (mt: 6H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 2,99 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1 H) ; 3,24 (mt: 1 H) 3,36 (dt, J 7 e 6 Hz: 1 H) ; 3,48 (mt: 1 H) ; 3,71 (t, J = 5 Hz: 4H) ; 3,85 (mt: 1 H) ; 4,07 (mt: 1 H) ; 4,54 (mt: 1 H) ; 4,79 (d amplo, J 10 Hz: 1 H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,12 (duplete desmultiplicado, J , = 48 Hz: 1 H) ; 5,3 0(d, J = 9 Hz: 1H); de 5,70 a 5,85 (mt: 2H) ; 5,82 (d amplo, J = 17 Hz: 1 H) ; 6,00 (mt: 2H) ; 6,19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,52 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H); 8,12 (s: 1H).

O ácido 5-(2-morfolinoetilamino)-5-oxo pentanóico pode ser preparado do modo seguinte:

Adiciona-se a 10 cm³ de dioxano, 1,517 g de anidrido glutárico depois, gota a gota, 1,75 cm³ de N-(2-aminoetil)morfolina. A

agitação prossegue 20°C durante 0,75 hora. O sólido branco formado é filtrado, lavado sucessivamente por dioxano e de éter dietílico, depois secado a 20°C(90 Pa) para dar 1,94 g de ácido 5-(2-morfolinoetilamino)-5-oxo pentanóico sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 96 °C.

5 **Exemplo 46**
 Cloridrato de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{(3*RS*)-3-metil-4-[4-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)piperazin-1-il carbonil]butiril} pristinamicina II_B

10 Em um balão colocado sob nitrogênio, introduz-se 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1) e 40 cm³ de diclorometano. A mistura é aquecida até dissolução depois adiciona-se a 20°C, 620 mg de ácido 3-metil-5-oxo-5-[4-(2-oxo-2-,pirrolidin-1-il etil)-piperazin-1-il-pentanóico, 389 mg de N,N'-diciclohexilcarbodiimida depois 45 mg de 4-dimetilaminopiridina. Após 24 horas de
 15 agitação a 20°C, acrescenta-se 124 mg de ácido 3-metil-5-oxo-5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)piperazin-1-il pentanóico, 78 mg de N,N'-diciclohexilcarbodiimida e 9 mg de 4-dimetilaminopiridina suplementares. A reação é agitada a 20°C durante 24 horas, depois a mistura de reação é filtrada, enxaguada com acetato de etila e concentrada a seco sob pressão reduzida
 20 (2,7 kPa). O resíduo é agitado 1 horas em uma mistura de 30 cm³ de acetato de etila e de 6 cm³ de diclorometano depois filtrado. O insolúvel é filtrado e enxaguado com acetato de etila. Os filtrados são reunidos depois sucessivamente lavados 2 vezes com 5 cm³ de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio a 5% e com 10 cm³ de água saturada em cloreto de
 25 sódio. A fase orgânica resultante é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O sólido amarelado obtido é agitado em 40 cm³ de éter dietílico durante 18 horas, filtrado depois purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol (95-5 em volume)]. Obtém-se assim um produto que

é agitado em éter dietílico, filtrado depois secado a 30°C (90 Pa), para dar 610 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{(3*RS*)-3-metil-4-[4-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)piperazin-1-il carbonil]butiril} pristinamicina II_B, sob forma de um pó branco.

5 A este sólido, dissolvido em 3 cm³ de etanol absoluto, acrescenta-se 0,25 cm³ de éter clorídrico 3 M depois 10 cm³ de éter dietílico. Os solventes são evaporados sob pressão reduzida e o sólido resultante é concentrado em 20 cm³ de éter dietílico. Após filtragem e secagem a 25°C(90 Pa), obtém-se 610 mg de cloridrato de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-
10 {(3*RS*)-3-metil-4-[4-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil) piperazin-1-il carbonil]butiril} pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 180°C.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm):
0,88 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 0,90 a 1,00 (mt: 6H) ; 1,06 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ;
15 1,58 (mt: 1H); de 1,70 a 2,50 (mt: 15H) ; 1,80 (s: 3H) 2,78 (mt: 1 H) ; de 3,00 a 3,50 (mt: 1 OH) 3,40 (mt: 4H) ; 3,65 (mt: 1H); 3,72 (mt: 1H); 3,81 (mt: 1H); 3,95 (mt: 1H); 4,15 (mf: 2H); de 4,70 a 4,80 (mt: 2H) ; 5,10 (duplete desmultiplicado, J = 48 Hz: 1H) ; 5,43 (d, J = 9 Hz: 1H) ; 5,66 (mt: 1H) ; 5,76 (mt: 1H) ; 5,83 (dd, J = 16 e 1,5 Hz: 1H) 6,20 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,63
20 (dd, J = 16 e 4 Hz: 1H) ; 8,04 (t, J = 6 Hz: 1H) 8,48 (s: 1 H) ; de 9,85 a 10,50 (mf muito espalhado: 1 H).

O ácido (3*RS*)-3-metil-5-oxo-5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il etil) piperazin-1-il pentanóico pode ser obtido do modo seguinte:

Adiciona-se a 10 cm³ de dioxano, 1,6 g de anidrido 3-metil
25 glutárico depois 2,62 g de pirrolidinocarbonilmetil piperazina. Após 8 horas de agitação acrescenta-se 320 mg de anidrido 3-metil glutárico suplementar depois agitação prossegue a 20°C durante 18 horas. O solvente é então evaporado sob pressão reduzida depois o óleo resultante é secado a 45°C(90 Pa) para dar 4,5 g de ácido, (3*RS*)-3-metil-5-oxo-5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il

etil)piperazin-1-il] pentanóico, sob forma de um óleo laranja usado como tal.

Exemplo 47

Cloridrato da (16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B

5 Operando como no Exemplo 45 mas a partir de 580 mg de ácido 5-(4-metilpiperazin--1-il)-5-oxo pentanóico, 1,21 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1), 700 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, 170 mg de 4-dimetilaminopiridina em 25 cm³ de diclorometano, obtém-se um sólido que é
10 purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol 95, / 5 em volume)]. Obtém-se assim, após concentração a seco das frações sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 20°C, 1,45 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B. A este sólido dissolvido em 8 cm³ de metilisobutilcetona, acrescenta-se éter clorídrico 3N
15 até precipitação completa. O sólido obtido é filtrado, enxaguado sucessivamente com 3 vezes; 2 cm³ de metilisobutilcetona e 3 vezes com 10 cm³ de éter dietílico, depois secado (90 Pa) a 50°C, para dar 1,24g de cloridrato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B sob forma de um sólido branco de ponto
20 de fusão próximo de 165°C (decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 0,86 (mt: 3H) ; 0,94 (d, J=6,5 Hz: 3H); 1,04(d,J=6,5Hz: 3H); 1,52 (mt: 1H); de 1,65 a 2,15 (mt: 7H) ; 1,77 (s: 3H) ; 2,20 (mt: 1 H) ; de 2,25 a 2,45 (mt: 4H) ; de 2,70 a 2,80 (mt: 1 H) 2,76 (s 3H) ; de 2,80 a 3,10 (mt: 3H) de 3,10 a 3,50 (mt: 5H) 3,60 (d amplo, J 14 Hz: 1 H) ; 3,68 (mt: 1 H) ; 3,81 (mt 1 H) ;
25 de 3,90 a 4,10 (mt 2H) ; 4,43 (mf 1H) ; de 4,70 a 4,80 (mt: 2H) ; 5,10 (duplete desmultiplicado, J 148 Hz: 1H); 5,43 (d, J = 9 Hz: 1 H) 5,61 (mt: 1 H) ; 5,74 (mt: 1 H) 5,80 (d amplo, J 16 Hz: 1 H) 6,19 (d, J = 16 Hz; 1 H) ; 6,62 (dd, J = 16 e 4 Hz 1 H) ; 8,17 (mt: 1 H) ; 8,52 (s 1 H) ; 10,91 (mf: 1 H).

O ácido: 5-(4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo pentanóico pode ser preparado do modo seguinte:

Adiciona-se a 20 cm³ de dioxano, 1,6 g de anidrido 3-metil glutárico depois 2,62 g de piperazin-1-il carbóximetil pirrolidina. Após 8 horas de agitação acrescenta-se 3 20 mg de anidrido 3-metil glutárico suplementar depois a agitação prossegue a 20°C durante 18 horas. O solvente é evaporado sob pressão reduzida depois óleo resultante é secado a 45°C(90 Pa) para dar 4,5 g de ácido 5-(4-metilpiperazin-1 il)-5-oxo pentanóico, sob forma de um óleo laranja usado como tal.

Exemplo 48

Cloridrato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-etilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B

A 390 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-etilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B em solução em 5 cm³ de metil isobutil cetona, adiciona-se a 20°C, 0,35 cm³ de éter clorídrico 3 M. O precipitado formado é filtrado, enxaguado sucessivamente com um mínimo de metil isobutil cetona e com éter dietílico, depois secado a 20°C(90 Pa) para dar 340 mg de cloridrato de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-etilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 150°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO ^ δ em ppm): 0,87 (mt: 3H) ; 0,95 (d, J = 6,5 Hz;: 3H) ; 1,05 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,25 (t amplo, J = 7 Hz: 3H) ; 1,53 (mt 1H); de 1,65 a 2,15 (mt: 7H) ; 1,79 (s: 3H) ; 2,20 (mt: 1H) ; de 2,30 a 2,45 (mt 4H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; de 2,80 a 3,5 5 (mt: 1 OH) ; 3,61 (d amplo, J = 15 Hz;: 1 H) ; 3,69 (mt: 1 H) ; 3,82 (mt: 1 H) ; 3,96 (mt: 1 H) ; 4,04 (d amplo, J = 13,5 Hz: 1H) ; 4,48 (d amplo, J = 13,5 Hz: 1 H) ; de 4,70 a 4,80 (mt: 2H) ; 5,10 (duplete desmultiplicado, J H, = 48 Hz: 1H); 5,43 (d, J = 9 Hz: 1H); 5,62 (mt: 1H); 5,75 (mt: 1H) ; 5,81 (dd, J = 16 e 1,5 Hz: 1H) ; 6,19 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,63 (dd, J = 16 e 4 Hz;: 1H) ; 8,15 (mt: 1 H) ;

8,51 (s: 1 H) ; 10, 16 (mf amplo: 1 H).

A (16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-etilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B pode ser preparada do modo seguinte:

Operando como no exemplo 45 mas a partir de 430 mg de
 5 ácido 5-(4-etilpiperazin-1-il)-5-oxo pentanóico, 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1), 390 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, 23 mg de 4-diinetilaminopiridina em 40 cm³ de diclorometano, e após adição de 50 mg de sulfato de magnésio, acrescenta-se após 27 horas de agitação, 43 mg de ácido 5-(4-etilpiperazin--
 10 1-il)-5-oxo pentanóico, 39 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida e 2,3 mg de 4-dimetilaminopiridina suplementares. Após 4 horas de reação suplementares e tratamento, obtém-se 1,16 g de um sólido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol 95/5 em volume)]. Obtém-se assim, após concentração a seco das frações sob pressão reduzida
 15 (2,7 kPa), a 20°C, 260 mg de produto puro e 420 mg de um sólido que é repurificado com 2 cromatografias CLHP semi-preparativas [sílica Hypersil 5 µM, eluente diclorometano / metanol (95 / 5 em volume) depois em gradiente diclorometano metanol (97 / 3 depois 95 / 5 em volume)]. Os dois lotes assim obtidos são reunidos para dar 390 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-
 20 [4-(4-etilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco.

O ácido 5-(4-etilpiperazin--1-il)-5-oxo pentanóico pode ser preparado do modo seguinte:

Acrescenta-se sob argônio a 10 cm³ de dioxano, 1,5 g de 1-
 25 etilpiperazina depois 1,5 g de anidrido glutárico em solução em 5 cm³ e dioxano. A agitação prossegue a 25 °C durante 19 horas. Os solventes são evaporados sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um óleo castanho que é agitado em éter dietílico. O sólido obtido é filtrado, enxaguado por éter dietílico depois secado a 20°C(90 Pa) para dar 1,95 g de ácido 5-(4-

etilpiperazin--1-il)-5-oxo pentanóico sob forma de um sólido rosado higroscópico utilizado como tal.

Exemplo 49

(16*R*)-16-desoxo-14-O-[4-(4-etóxicarbonilmetilpiperazin-1-il carbonil)butiril]-16-fluoro pristinamicina II_B

Em um frasco colocado sob nitrogênio, introduz-se 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1) e 30 cm³ de diclorometano. A mistura é aquecida até dissolução depois resfriada. Adiciona-se a 20°C, 540 mg de ácido 5-[4-(etóxicarbonilmetil piperazin--1-il)]-5-oxo pentanoíco em solução em 10 cm³ de diclorometano, 23 mg de 4-dimetilaminopiridina depois 390 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida. Após 18 horas de agitação a 20°C, acrescenta-se 54 mg de ácido 5-[4-(etóxicarbonilmetilpiperazin--1-il)]-5-oxo pentanóico, 39 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida e 2,3 mg de 4-dimetilaminopiridina suplementares. A reação é agitada a 20°C durante 2 dias, depois a mistura de reação é filtrada, enxaguada com diclorometano e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O sólido resultante é agitado 20 horas em 40 cm³ de éter dietílico, filtrado, secado a 20°C(90 Pa) depois purificado por cromatografia cintilante [eluente diclorometano-metanol (98-2 em volume)]. Obtém-se assim produto que é agitado em éter dietílico, filtrado depois secado a 20°C(90 Pa) para dar 640 mg de (16*R*)-16-desoxo-14-O-[4-(4-etóxicarbonilmetilpiperazin-1-il carbonil)butiril]-16-fluoro pristinamicina II_B sob forma de um pó, branco.

A este sólido dissolvido em 7 cm³ de metil etil cetona, acrescenta-se 0,35 cm³ de éter clorídrico 3 M. O precipitado obtido é filtrado sobre vidro sinterizado NO. 3, enxaguado 3 vezes com 10 cm³ de metil etil cetona depois 3 vezes com 15 cm³ de éter dietílico. Após secagem a 20°C(90 Pa), obtém-se 450 mg de cloridrato de (16*R*)-16-desoxo-14-O-[4-(4-etóxicarbonilmetil piperazin-1-il carbonil)butiril]-16-fluoro pristinamicina II_B,

sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 156°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ em ppm):
 0,88 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,06 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ;
 1,27 (t, $J = 7$ Hz: 3H) ; 1,57 (mt: 1H) ; de 1,70 a 2,35 (mt: 8H); 1,79 (s: 3H) ;
 5 2,37 (mt: 4H) ; 2,78 (mt: 1H) ; de 2,90 a 3,50 (mt: 12H) ; 3,65 (mt: 1 H) ;
 3,72 (mt: 1 H) ; 3,81 (mt: 1 H) ; 3,95 (mt 1 H) ; 4,23 (q, $J = 7$ Hz: 2H) ; de 4,70
 a 4,80 (mt: 2H) ; 5,10 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1 H) ; 5,42 (d,
 $J = 9$ Hz: 1 H) ; 5,66 (mt: 1 H) ; 5,76 (mt: 1 H) ; 5,82 (dd, $J = 16$ e 1,5 Hz: 1H)
 ; 6,19 (d, $J = 16$ Hz: 1H) ; 6,63 (dd, $J = 16$ e 4 Hz: 1H) ; 8,03 (t, $J = 6$ Hz: 1H);
 10 8,48 (s: 1H).

O ácido, 5-[4-(etóxicarbonilmetilpiperazin-1-il)]-5-oxo pentanóico pode ser obtido do modo seguinte

Em um balão mantido sob atmosfera de argônio, adiciona-se a 10 cm³ de dioxano, 1,5 g de anidrido
 15 glutárico depois 2,26 g de N-etóxicarbonilmetilpiperazina em solução em 5
 cm³ de dioxano. Após 2 horas de agitação a temperatura ambiente, o solvente
 é evaporado sob pressão reduzida para dar 3,66 g de ácido 5-[4-
 (etóxicarbonilmetilpiperazin-1-il)]-5-oxo pentanoíco, sob forma de um óleo
 laranja usado como tal.

20 Exemplo 50

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)piperazin-1-il carbonil]butiril} pristinamicina II_B

Operando como no Exemplo 46 mas a partir de 1,75 g de
 ácido 5-oxo-5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il etil)piperazin-1-il] pentanóico, de
 25 2,5g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como
 descrito no exemplo 1), de 1,16 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, e de
 113 mg de 4-dimetilaminopiridina em 100 cm³ de diclorometano, obtém-se
 após 4 horas de agitação a 20°C e após tratamento análogo ao do exemplo 46,
 um sólido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente:

diclorometano-metanol (95/5 em volume)]. Obtém-se, após concentração a seco das frações sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 20°C, depois agitação do sólido obtido em éter dietílico durante 18 horas, filtragem e secagem (90 Pa) a 20°C, 2,46g de (1 *6R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)piperazin-1-il carbonil]butiril} pristinamicina II_B, sob forma de um pó amarelo pálido com ponto de fusão a 13 5°C.

Espectro de R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl, δ em ppm: 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d,J=6,5Hz: 3H); 1,10(d, J=6,5 Hz: 3H) ;de 1,65 a 2,05 (mt: 11H) ; 1,89(s: 3H) ; de 2, 10 a 2,30 (mt: 2H) ; 2,37 (mt: 4H) ; 2,54 (t, J 5 Hz: 2H) ; 2,57 (t, J = 5 Hz: 2H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 2,99 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1 H) 3,14 (s: 2H) ; 3,23 (mt: 1H) ; 3,48 (mt: 7H) ; 3,66 (t, J = 5 Hz: 2H) ; 3,86 (mt: 1H) ; 4,06 (mt: 1H) ; 4,53 (mt: 1H) ; 4,79 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1H); 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1H) ; 5,10 (duplete desmultiplicado, J HI 48 Hz: 1H) ; 5,30 (d, J = 9 Hz: 1H) ; de 5,70 a 5,85 (mt 3H) ; 6,06 (mt: 1H) ; 6,18 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,52 (dd, J = 16,5 e 5 Hz: 1H) 8,12 (s: 1 H).

O ácido 5-oxo-5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il etil)piperazin-1-il]pentanoíco pode ser preparado do modo seguinte.

Adiciona-se a 10 cm³ de dioxano seco, 1,52 g de anidrido glutárico depois 2,62 g de pirrolidino carbonilmetil piperazina. Após 4 horas de agitação, o precipitado formado é diluído com 10 cm³ de dioxano depois agitada 1 hora. O insolúvel é filtrado sobre vidro sinterizado No. 4, enxaguado várias vezes com éter dietílico, depois secado (90 Pa) a 20°C para dar 3,36 g de ácido 5-oxo-5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il etil)piperazin-1-il]pentanoíco sob forma de um sólido branco.

25 Exemplo 51

Cloridrato da (16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B

A 680 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B em solução em 12

cm³ de metil isobutil cetona e a quantidade suficiente de etanol para dissolver o produto a quente, adiciona-se a 20°C, 0,58 cm³ de éter clorídrico 3 M. A mistura é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 20°C e o sólido obtido é agitada 1,5 horas em 10 cm³ de éter dietílico. O sólido é filtrado sobre vidro sinterizado N14, depois secado a 20°C(90 Pa) para dar 650 mg de cloridrato de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido, branco com ponto de fusão a 205°C.

Espectro de R.M.N. ¹H (600 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm:

0,87 (mt: 3H) ; 0,95 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 1,05 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 1,27 (d, J = 6,5 Hz: 6H); 1,53 (mt: 1H) ; de 1,65 a 1,85 (mt: 3H) ; 1,78 (s: 3H) ; de 1,85 a 2,00 (mt: 3H) ; 2,11 (mt: 1H) ; 2,21 (mt: 1H) ; de 2,25 a 2,50 (mt: 5H) ; 2,61 (mt: 1H) ; 2,78 (mt: 1H) ; de 3,05 a 3,30 (mt: 4H) ; 3,61 (d amplo, J = 15 Hz: 1 H) ; 3,69 (mt: 1 H) ; 3,82 (mt: 1 H) ; de 3,90 a 4,05 (mt: 2H) ; 4,50 (d amplo, J = 13,5 Hz; 1 H) ; de 4,70 a 4,80 (mt: 2H) ; 5,11 (duplete desmultiplicado, J , = 48 Hz: 1 H) ; 5,44 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; 5,62 (mt: 1 H) ; 5,75 (mt: 1H) ; 5,81 (d amplo, J = 15,5 Hz: 1H) ; 6,20 (d, J = 15 Hz: 1H); 6,63 (dd, J = 15,5 e 4 Hz: 1H) ; 8,17 (t, J = 6 Hz: 1H); 8,52 (s: 1H) ; 9,14 (mt: 1H) 9,56 (mt: 1 H).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il carbamoil) butiril] pristinamicina UB pode ser preparada de a modo seguinte: Operando como no exemplo 45 mas a partir de 470 mg de ácido 5-(3,5 dimetilpiperazin--1-il)-5-oxo pentanóico, 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1), 430 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, 23 mg de 4-dimetilaminopiridina mais em uma mistura de 40 cm³ de diclorometano e de 5 cm³ dimetilformamida, e após 60 horas de agitação, isola-se 2,5 g de um óleo castanho que é purificado por cromatografia, cintilante [eluente: diclorometano,-metanol (97/3 em volume)]. Obtém-se assim, após concentração a seco das frações sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 20°C, depois agitação do sólido obtido em

10 cm³ de éter dietílico, filtragem e secagem (90 Pa), a 50°C, 680 mg de 16*R*)-16-(deoxo-16-fluoro-14-O-[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il carbonil) butiril]) pristinamicina II_B sob forma de um sólido branco.

5 O ácido 5-(3,5 dímetilpiperazin-1-il) 5-oxo pentanóico pode ser preparado do modo seguinte:

10 Acrescenta-se sob argônio a uma mistura de 30 cm³ de dioxano e 5 cm³ de diclorometano 1,5 g de 2,6-dimetilpiperazina. Após agitação, o insolúvel residual é filtrado e colocado em um frasco de três gargalos. Acrescenta-se gota a gota, 1,5 g de anidrido glutárico e solução em 10 cm³ de dioxano depois a agitação prossegue a 25°C durante 2 horas. Os solventes são evaporados sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um sólido que é retomado com 100 cm³ de éter dietílico, filtrado, enxaguado com éter dietílico depois secado a 20°C(90 Pa) para dar 2,19 g de ácido 5-(3, dimetilpiperazin--1-il)-5-oxo pentanóico sob forma de um sólido branco
15 usado como tal.

Exemplo 52

Cloridrato da (16*R*) 16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(metil fenil carbamoilmetil) piperazin-1-il-carbonil)] butiril} pristinamicina II_B

20 A 470 mg de (16*R*-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(metilfenil carbamoilmetil)piperazin-1-il carbonil)]butiril} pristinamicina II_B, em solução em 5 cm³ de metil isobutil cetona, adiciona-se a 4°C, 0,3 cm³ de éter clorídrico 3M. Após uma horas de agitação, o precipitado formado é filtrado sobre vidro sinterizado No. 4 depois enxaguado sucessivamente por um mínimo de metilisobutil cetona e por éter dietílico sólido obtido é secado
25 a 20°C(90 Pa) para dar 463 mg de cloridrato ((16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(metilfenil carbamoilmetil)piperazin-il carbonil)]butiril} pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco com ponto de fusão próximo de 155 °C.

Espectro de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃)₂ SO d6, δ em ppm)

0,87 (mt: 3H), 0,95 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,05 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,53 (mt: 1H); de 1,65 a 1,85 (mt: 31 ; 1,77 (s: 3H) de 1,85 a 2,05 (mt: 3H) ; 2,11 (mt: 1H) ; 2,19 (mt: 1H) ; 2,34 (m 4H) ; 2,78 (mt: 1H) ; de 2,85 a 3,55 e de 3,80 a 4,05 (mt: 1 IH em totalidade) ; 3,26 (: 3H) ; 3,60 (d amplo, J = 15 Hz: 1 H) ; 3,69 (mt: 1 H) ; 3,81 (mt: 1 H) ; 3,95 (mt: 1 H de 4,25 a 4,60 (mf: 1 H) ; de 4,70 a 4,80 (mt: 2H) ; 5,09 (duplete desmultiplicado, 1 , 48 Hz: IH) ; 5,42 (d, J = 9,5 Hz: IH) ; 5,62 (mt: IH) ; 5,74 (mt: IH) ; 5,81 (dd, J 16 e 2 Hz: IH); 6,19 (d, J = 15,5 Hz: IH); 6,63 (dd, J = 16 e 4 Hz: IH) ; de 7,25 a 7,60 (mt: 5 H) ; 8,14 (mt: 1 H) ; 8,52 (s: 1 H) ; 10, 13 (mf espalhado).

10 A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(metilfenil carbamoilmetil) piperazin-1-il carbonil)]butiril} pristinamicina II_B pode ser preparada do modo seguinte:

Operando como no exemplo 45 mas a partir de 653 mg de ácido 5-[4-(metil-fenil carbamoilmetil) piperazin-1-il]-5-oxo pentanoico, 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1), 388 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida em solução em 10 cm³ de diclorometano adicionados gota a gota em 3 horas, 23 mg de 4-dimetilaminopiridina em 50 cm³ de diclorometano, e após 22 horas de agitação, obtém-se 1,49 g de um sólido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol (97/3 em volume)]. Obtém-se assim, após concentração a seco das frações sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 20°C, depois agitação do sólido obtido em éter dietílico, filtragem e secagem (90 Pa) a 50°C, 470 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(metil fenil carbamoilmetil)piperazin-1-il carbonil)]butiril pristinamicina II_B, sob 25 forma de um sólido branco.

O ácido 5-[4-(metilfenil carbamoilmetil) piperazin-I-il]-5-oxo pentanoico pode ser obtido do seguinte modo:

Adiciona-se a 15 cm³ de dioxano, 1,517 g de anidrido glutárico depois 1,715 g de N-[2-(piperazin-1-il)acetil-N-metilanilina. Após

19 horas de agitação, a 25°C, o precipitado branco formado é filtrado sobre vidro sinterizado N4, enxaguado com dioxano depois éter dietílico depois secado a 20°C(90 Pa) para dar 2 g de ácido 5-[4-(metilfenil carbamoilmetil)piperazin-1-il-5-oxo pentanoíco sob forma de um sólido branco usado como tal.

Exemplo 53

Cloridrato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(2-metóxietyl)piperazin-1-il carbonil]butiril} pristinamicina II_B

Em um balão colocado sob nitrogênio acrescenta-se, 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1) e 40 cm³ de diclorometano. A mistura é aquecida até dissolução depois resfriada. Adiciona-se a 0°C, 485 mg de ácido, 5-[4-(2-metóxietyl)piperazin-1-il]-5-oxo pentanoíco, depois 45 mg de 4-dimetilaminopiridina. Acrescenta-se em seguida, gota a gota, durante 3 horas, 388 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida em solução em 10 cm³ de diclorometano. Após 18 horas de agitação a 20°C, acrescenta-se 48 mg acide, 5-[4-(2-metóxietyl)piperazin-1-il]-5-oxo pentanoíco e 38 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida suplementares em solução em 5 cm³ de diclorometano. A reação é agitada a 20°C durante 3 horas, depois a mistura de reação é filtrada, enxaguada com acetato de etila e o filtrado concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo obtido é agitada 0,5 horas em 40 cm³ de acetato de etila depois filtrado. O insolúvel é enxaguado com acetato de etila. Os filtrados são reunidos depois lavados com 10 cm³ de uma solução aquosa de água saturada em cloreto, de sódio, secados sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O sólido obtido é agitado em 40 cm³ de éter diisopropílico durante 18 horas depois filtrado e novamente agitado em uma mistura de 40 cm³ de éter diisopropílico e de 10 cm³ de éter etílico. O sólido resultante é filtrado depois purificado por cromatografia-cintilante [eluente: diclorometano-metanol (97-3 em volume)].

Obtém-se assim um produto que é agitado em 40 cm³ de éter diisopropílico, filtrado depois secado a 30°C(90 Pa) para dar 815 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(2-metóxietyl)piperazin-1-il carbonil]butiril} pristinamicina II_B, sob forma de um pó branco.

5 A este sólido dissolvido em 4 cm³ de etanol absoluto, acrescenta-se 0,35 cm³ de éter clorídrico 3 M depois lentamente 20 cm³ de éter dietílico. Os solventes são evaporados sob pressão reduzida e o sólido resultante agitados em 20 cm³ de éter dietílico. Após filtragem e secagem a 20°C(90 Pa), obtém-se 800 mg de cloridrato de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-10 14-O-{4-[4-(2-metóxietyl)piperazin-1-il carbonilbutiril} pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 170°C.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 0,86 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 0,95 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,04 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,52 (mt: 1 H) ; de 1,65 a 2,05 (mt: 6H) ; 1,77 (s: 3H) ; de 2,05 a 2,30 (mt: 2H) ; 2,37 (mt: 4H) ; 2,78 (mt: 1H) ; de 2,85 a 3,55 (mt: 13H) ; 3,59 (mt: 1H) ; 15 de 3,65 a 3,75 (mt: 3H) ; 3,81 (mt: 1H) ; de 3,90 a 4,10 (mt: 2H) ; 4,42 (d amplo, J = 13 Hz: 1 H) ; de 4,70 a 4,80 (mt: 2H) ; 5,10 (duplete desmultiplicado, J = 48 Hz: 1 H) ; 5,43 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; 5,61 (mt: 1 H) ; 5,74 (mt: 1H) ; 5,81 (dd, J = 16 e 1,5 Hz: 1H); 6,20 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,64 20 (dd, J = 16 e 4 Hz: 1H) ; 8,18 (t, J = 6 Hz: 1H); 8,52 (s: 1H) ; 10,46 (mf amplo 1H).

O ácido 5 [4-(2-metóxietyl)piperazin-1-il]-5-oxo pentanóico pode ser obtido do modo seguinte:

Adiciona-se a 13 cm³ de dioxano, 1,52 g de anidrido glutárico 25 depois 1,92 g de 1-(2-metóxietyl)piperazina em solução em 3 cm³ de dioxano. Após 5 horas de agitação a temperatura ambiente, acrescenta-se 300 mg de anidrido glutárico suplementar depois a agitação prossegue a 20°C, durante 18 horas. O solvente é evaporado sob pressão reduzida e o óleo resultante secado a 20°C(90 Pa) para dar 3,4 g de ácido 5-[4-(2-metóxietyl)piperazin-1-

il]-5-oxo pentanóico, sob forma de uma laca laranja usada como tal.

Exemplo 54

Cloridrato da (16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-propilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B

5 Operando como no exemplo 46 mas a partir de 0,5 g de ácido 5-oxo-5-(4-propilpiperazin--1-il) pentanóico, de 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1), de 430 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, e de 23 mg de 4-dimetilaminopiridina em 50 cm³ de diclorometano, obtém-se após 4 horas de agitação a 20°C e após
10 filtragem e evaporação a seco sob pressão reduzida do solvente (2,7 kPa) a 20°C, um sólido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol (97/3 em volume)]. Obtém-se, após concentração a seco das frações sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 20°C, depois agitação do sólido obtido em éter dietílico, filtragem e secagem (90 Pa) a 20°C, 960 mg
15 de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-propilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B, sob forma de um pó branco.

A este sólido dissolvido em 10 cm³ de metil etil cetona, acrescenta-se 0,75 cm³ de éter clorídrico 3 M. O precipitado obtido é filtrado sobre vidro sinterizado NO. 3, enxaguado 2 vezes com 10 cm³ metil etil
20 cetona depois 2 vezes com 15 cm³ de éter dietílico. Após filtragem e secagem a 20°C (90 Pa), obtém-se 700 mg de cloridrato de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-propilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 145°C.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm:
25 0,86 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 0,90 a 1,00 (mt: 6H) ; 1,04 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,54 (mt: 1H) ; de 1,60 a 2,25 (mt: 1 OH) ; 1,78 (s: 3H) ; de 2,30 a 2,45 (mt: 4H) ; 2,76 (mt: 1 H) de 2,80 a 3,10 (mt: 6H) ; 3,21 (mt: 1 H) ; de 3,40 a 3,55 (mt: 3 H) ; 3,60 (mt: 1 H) 3,68 (mt: 1 H) ; 3,82 (mt: 1 H) ; de 3,90 a 4,10 (mt: 2H) ; 4,45 (d amplo, J = 14 Hz: 1 H) ; de 4,70 a 4,80 (mt: 2H) ; 5,09 (duplete

desmultiplicado, J ., = 48 Hz: 1 H) ; 5,41 (d, J = 9 Hz: 1 H) 5,61 (mt: 1 H) ; 5,74 (mt: 1 H) ; 5,80 (d amplo, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,19 (d, J = 15,5 Hz 1 H) ; 6,62 (dd, J = 16 e 4 Hz: 1 H) ; 8,14 (t amplo, J = 5,5 Hz: 1 H) ; 8,48 (s: 1 H) 10,41 (mf amplo 1 H).

5 O ácido 5-oxo-5-(4-propilpiperazin--1-il) pentanóico pode ser obtido do modo seguinte:

Em um balão mantido sob atmosfera , de argônio, adiciona-se a 10 cm³ de dioxano, 1,5 g de anidrido glutárico depois 1,66 g de N-propilpiperazina em solução em 5 cm³ de dioxano. Após 2,5 horas de
10 agitação a temperatura ambiente, o solvente é evaporado sob pressão reduzida ldepois óleo resultante é adicionado de 100 cm³ de éter dietílico. Após uma horas de agitação, o sólido obtido é filtrado, secado a 20°C(90 Pa) para dar 2,47 g de ácido 5-oxo-5-(4-propilpiperazin--1-il) pentanóico sob forma de um sólido branco usado como tal.

15 Exemplo 55

(16R)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(3-imidazol 1-il propil)piperazin-1-il carbonil]butiril} pristinamicina II_B

Em um balão colocado sob nitrogênio acrescenta-se, 1,42 g de (16R)-14-O-{4-[4-(3-cloropropil)piperazin-1-il carbonil]butiril}-16-desoxo-
20 16-fluoro pristinamicina II_B, 6 cm³ de dimetilformamida, 0,24 g de imidazol e 10 mg de iodeto de sódio. A mistura é aquecida a 75°C durante 5 horas depois agitada 60 horas a 20 °C. Adiciona-se então a 20°C, 0,12 g de imidazol suplementar em solução em 2 cm³ de DMF e agitação prossegue 4 horas a 75°C depois 18 horas a 20°C. A mistura obtida é então concentrada a
25 seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O sólido resultante é retomado com 50 cm³ de diclorometano e a solução obtida é lavada duas vezes com 40 cm³ de água destilada. A fase orgânica é decantada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada a seco sob pressão reduzida para dar 1,14 g de um sólido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente:

diclorometano-metanol (gradiente 95 / 5 depois 90 / 10 em volume)]. Obtém-se assim um sólido que é agitado em éter dietílico durante 40 horas, filtrado depois secado a 20°C(90 Pa) para dar 290 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(3-imidazol-1-il propil)piperazin-1-il carbonil]butiril} pristinamicina II_B sob forma de um sólido branco fragmentado com ponto de fusão a 122°C.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDC'31 δ em ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,09 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,45 a 2,05 (mt: 9H) ; 1,88 (s 3H) ; de 2,10 a 2,30 (mt: 2H) ; 2,29 (t, J = 7 Hz: 2H) ; 2,37 (mt: 8H) ; 2,76 (mt IH); 2,99 (mt: IH); 3,23 (mt: IH) ; de 3,40 a 3,55 (mt: 3H) ; 3,62 (mt: 2H) ; 3,86 (mt: 1H) ; de 4,00 a 4,10 (mt: IH) ; 4,05 (t, J = 7 Hz: 2H) ; 4,53 (mt: IH) ; 4,78 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1 H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,12 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: IH) ; 5,31 (d, J = 9 Hz: 1H); 5,75 (mt: 1H); de 5,75 a 5,85 (mt: IH); 5,82 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1 H) ; 6,00 (mt: 1 H) ; 6,19 (d, J 16 Hz: 1 H) ; 6,52 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1 H) ; 6,93 (mf: 1 H) ; 7,08 (s amplo: 1 H) ; 7,50 (s amplo: 1 H) ; 8,12 (s 1 H).

A (16*R*)-14-O-{4-[4-(3-cloro.propil)piperazin-1-il carbonil butiril]-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B pode ser obtida operando como no exemplo 46 mas a partir de 0,94 g de ácido 5-[4-(3-cloropropil)piperazin--1-il]-5-oxo pentanoíco, de 1,5 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1), de 460 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, e de 23 mg de 4-dimetilaminopiridina em 40 cm³ de diclorometano. Obtém-se assim, após 23 horas de agitação a 20°C, uma suspensão que é filtrada. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar um sólido que é agitado em éter diisopropílico, filtrado depois dissolvido em 50 cm³ de diclorometano. A solução obtida é lavada com 30 cm³ de água destilada, decantada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar 1,42 g de (16*R*)-14-O-{4-[4-(3-

cloropropil)piperazin-1-il carbonil]butiril}-16-desoxo-16-fluoro
pristinamicina II_B, sob forma de um sólido amarelo usado como tal.

O ácido, 5-[4-(3-cloropropil)piperazin--1-il)1-5-oxo
pentanóico pode ser obtido do modo seguinte:

5 Em um balão mantido sob atmosfera de argônio, adiciona-se a
15 cm³ de dioxano, 1,5 g de anidrido glutárico depois 2,13 g de N-
(cloropropil) piperazina em solução em 5 cm³ de dioxano e 1 cm³ de
diclorometano. Após 2 horas de agitação a 20°C, o solvente é evaporado sob
pressão reduzida (2,7 kPa), a 20°C, para dar 3,75 g de ácido 5-[4-(3-
10 cloropropil)piperazin--1-il)]-5-oxo pentanóico sob forma de um óleo amarelo
usado como tal

Exemplo 56

Cloridrato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(2-
morfolinoetóxi carbonil)]butiril} pristinamicina II_B

15 A 550 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(2-
morfolinoetóxicarbonil)1 butiril} pristinamicina II_B em solução em 5,5 cm³
de metilisobutil cetona, adiciona-se a 4°C, 0,42 cm³ de éter clorídrico 3 M.
Após uma hora de agitação, o precipitado formado é filtrado sobre vidro
sinterizado N°4, enxaguado sucessivamente com metilisobutil cetona e éter
20 dietílico e depois secado a 20°C(90 Pa) para dar 458 mg de cloridrato da
(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(2-morfolinoetóxicarbonil)]butiril}
pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a
168°C.

Espectro de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm) ;
25 0,85 (mt: 3H) ; 0,94 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,03 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,50 (mt:
1 H) ; de 1,70 a 1,85 (mt: 3H) ; 1,77 (s: 3H) ; de 1,85 a 2,05 (mt: 3H); 2,09
(mt: 1H) ; 2,19 (mt: 1H) ; 2,38 (mt: 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz: 2H) ; 2,77 (mt: 1H);
de 3,10 a 3,50 (mt: 8H); 3,58 (d amplo, J = 15 Hz;: 1 H) 3,68 (mt: 1 H) ; de
3,70 a 3,85 (mt: 3H) ; de 3,90 a 4,00 (mt: 3H) 4,39 (mt: 2H) ; de 4,70 a 4,80

(mt: 2H) ; 5,09 (duplete desmultiplicado, J HI = 48 Hz; 1 H) ; 5,42 (d, J = 9 Hz; 1 H) ; 5,60 (mt: 1 H) ; 5,74 (mt: 1 H) ; 5,8 0 (d amplo, J = 16 Hz: IH) ; 6,19 (d, J = 16 Hz: IH) ; 6,62 (dd, J = 16 e 4 Hz: IH) ; 8,17 (mt: 1H) 8,5 2 (s: 1 H) ; 10, 5 0 (mf espalhado: 1 H).

5 A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(2-morfolinoetóxicarbonil)]butiril} pristinamicina II_B pode ser obtida do modo seguinte:

Operando como no exemplo, 45 mas a partir de 461 mg mono éster (2-morfolinoetil) do ácido glutárico, 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1), 388 mg de N,N-diciclo-hexilcarbodiimida, 23 mg de 4-dimetilaminopiridina em 40 cm³ de diclorometano, e após 22 horas de agitação, obtém-se 1,33 g de um sólido que é purificado por duas cromatografias cintilantes sucessivas [eluente respectivamente diclorometano / metanol (97/3 em volume) e diclorometano metanol (98 / 2 em volume)]. Após concentração a seco das frações sob pressão reduzida (2,7 kPa), agitação do sólido obtido em éter dietílico, filtração e secagem (90 Pa),. A 20°C, obtém-se 550 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(2-morfolinoetóxicarbonil)]butiril} pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco.

20 O mono éster (2-morfolinoetil) do ácido glutárico pode ser obtido do modo seguinte:

Adiciona-se a 10 cm³ de dioxano, 1,517 g de anidrido glutárico depois 1,61 cm³ de N-2-hidróxi-etilmorfolina. Após 19 horas de agitação a 25°C, o solvente é evaporado sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o produto obtido é secado a 55°C(90 Pa) para dar 3,18 g mono éster (2-morfolin-4-il-etil) do ácido glutárico sob forma de um óleo castanho usado como tal.

Exemplo 57

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(2-

morfolinoetil)piperazin-1-il carbonil]butiril} pristinamicina II_B

Operando como no exemplo 46 mas a partir de 0,7 g de ácido 5-[4-(2-morfolinoetil piperazin--1-il)1-5-oxo pentanóico, de 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1),
 5 de 460 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, e de 23 mg de 4-dimetilaminopiridina em 40 cm³ de diclorometano, obtém-se após 4 horas de agitação a 20°C, uma suspensão que é filtrada. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar uma pó bege que é purificado por cromatografia cintilante [eluente:: diclorometano-metanol
 10 (96/4 em volume)]. Obtém-se, após concentração a seco das frações sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, depois agitação do sólido, obtido em éter diisopropílico durante 36 horas, filtragem e secagem (90 Pa) a 20°C, 750 mg de um sólido. Este sólido é novamente agitado em uma mistura de 20 cm³ de éter diisopropílico e de 10 cm³ de éter dietílico durante: 60 horas. Após
 15 filtragem e secagem (90 Pa) a 20°C, o sólido obtido é agitado a 60°C, em; 60 cm³ de éter diisopropílico durante 1,5 horas depois filtrado e secado (90 Pa) a 20°C para dar 0,55 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il carbonil]butiril} pristinamicina II_B, sob forma de um pó amarelo claro com ponto de fusão a 116°C

20 Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃ 39 δ em ppm: 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,55 a 2,05 (mt: 7H) ; 1,89 (s: 3H); de 2,10 a 2,30 (mt: 2H); 2,38 (mt: 4H); de 2,40 a 2,60 (mt: 12H) ; 2,76 (mt: 1H); 2,98 (mt: 1H); 3,23 (mt: 1H); de 3,40 a 3,55 (mt: 3H) ; 3,61 (mt: 2H) ; 3,72 (t, J = 5 Hz: 4H); 3,86 (mt: 1H); 4,06 (mt:
 25 1H) ; 4,54 (mt: 1H) ; 4,79 (dd, J = 10 e 1,5 Hz: 1 H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,12 (duplete desmultiplicado, J , = 48 Hz 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz: 1H) ; 5,75 (mt: 1H) ; de 5,75 a 5,85 (mt: 1H) ; 5,82 (dd, J 17 e 1,5 Hz: 1H); 5,96 (mt: 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,51 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H); 8,12 (s: 1H).

O ácido 5-[4-(2-morfolinoetil piperazin--1-il)]-5-oxo

pentanoíco pode ser obtido do modo seguinte:

Em um balão mantido sob atmosfera de argônio, adiciona-se a 10 cm³ de dioxano, 1,5 g de anidrido glutárico depois 2,62 g de 1-(2-morfolinoetil) piperazina em solução em 10 cm³ de dioxano. Após 60 horas de agitação a temperatura ambiente, o solvente é evaporado sob pressão reduzida. O óleo resultante é adicionado de 100 cm³ de éter dietílico. Após resfriamento a -40°C, o produto se concretiza. A agitação é então seguida 1 hora a 20°C. O sólido obtido é filtrado, enxaguado com éter dietílico depois secado a 20°C (90 Pa) para dar 3,57 g de ácido, 5-[4-(2-morfolinoetil piperazin--1-il)]-5-oxo pentanoíco sob forma de um sólido branco usado como tal.

Exemplo 58

Cloridrato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[(3*RS*)-3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il carbonil butiril] pristinamicina II_B

Operando como no exemplo 46 mas a partir de 516 mg de ácido, 3-metil-5-(4-metilpiperazin--1-il)-5-oxo pentanoíco, de 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito: em Exemplo 1), de 467 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, e de 54 mg de 4-dimetilaminopiridina em 40 cm³ de diclorometano, obtém-se 1,25 g de um sólido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (95 / 5 em volume)]. Obtém-se, após concentração a seco das frações sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, depois; agitação do sólido obtido em éter diisopropílico durante 18 horas, filtração e secagem (90 Pa) a 20°C, 730 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[(3*RS*)-3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il carbonil butiril] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco. Este é dissolvido em 3,5 cm³ de etanol absoluto ao qual acrescenta-se 0,34 cm³ de éter clorídrico 3 M. Acrescenta-se em seguida 35 cm³ de éter dietílico e a suspensão obtida é agitada 2 horas a 20°C. O sólido é filtrado, enxaguado a éter dietílico, depois secado a 45°C (90 Pa) para dar 645 mg de cloridrato de

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[(3*RS*)-3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 185°C.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm):

5 0,85 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 0,90 a 1,00 (mt: 6H) ; 1,03 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ;
1,51 (mt: 1 H) ; de 1,70 a 2,45 (mt: 1 IH) ; 1,77 (s: 3H) ; de 2,70 a 3,50 (mt:
9H) ; 2,77 (s amplo: 3H) ; 3,59 (mt: 1 H) ; 3,68 (mt: 1 H) ; 3,80 (mt: 1 H) ; de
3,90 a 4,20 (mf espalhado: 1 H) ; 3,97 (mt: 1 H) ; 4,44 (mf espalhado 1 H) ;
de 4,70 a 4,80 (mt: 2H) ; 5,09 (duplete desmultiplicado, J = HF = 48 Hz: 1 H)
10 ; 5,43 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; 5,61 (mt: 1 H) ; 5,75 (mt: 1 H) ; 5,80 (d amplo, J =
16 Hz: 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,62 (dd, J = 16 e 4 Hz: 1H) ; 8,17 (t, J =
5,5 Hz: 1 H) ; 8,52 (s: 1 H) ; 10,49 (mf amplo: 1 H).

O ácido (3*RS*)-3-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo pentanóico pode ser obtido do modo seguinte:

15 Adiciona-se a 20 cm³ de dioxano, 1,6 g de anidrido 3-metil glutárico depois 1,48 cm³ de N-metilpiperazina. Após 4 horas de agitação, acrescenta-se 320 mg de anidrido 3-metil glutárico suplementar. A agitação prossegue a 20°C durante 18 horas. O solvente é evaporado sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 50°C. O óleo resultante é secado a 50°C(90 Pa) para dar
20 3,1 g de ácido (3*RS*)-3-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo pentanóico, sob forma de uma laca amarela usada como tal.

Exemplo 59

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[(*RR,SS*)-trans-2-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)-1-ciclobutano carbonil] pristinamicina II.,
25 (mistura 50/50 dos dois diastereoisômeros)

A 2,1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina 11, (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 100 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, sob atmosfera de argônio, 2,0 g de ácido (*RR, SS*)-trans-2-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)-1-ciclobutano carboxílico,

1,24 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida e 0,49 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 24 horas de agitação, a mistura de reação é filtrado para eliminar o insolúvel. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 5,2 g de um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol (97 / 3 depois 95 / 5 em volume)]. Obtém-se, após agitação em éter diisopropílico, 0,26 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[(*RR,SS*)-trans-2-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)-1-ciclobutano carbonil] pristinamicina 11, (mistura 50/50 de duas diastereoisômeros), sob forma de um pó quase branco.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm); (2 diastereoisômeros em os proporções 50-50): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1, 11 (d, J 6,5 Hz; 3H) ; de 1,55 a 2,45 (mt: 15H) ; 1,90 (s: 3H) ; 2,29 e 2,30 (2 s: 3H em totalidade) ; 2,77 (mt: 1H); 2,98 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1H); 3,23 (mt: 1H) ; de 3,30 a 3,75 (mt: 7H) ; 3,86 (mt: 1 H) ; 4,06 (mt: 1 H) ; 4,5 5 (mt: 1 H) ; de 4,75 a 4,85 (mt: 2H) ; 5,11 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H) ; 5,3 0 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; de 5,70 a 5,85 (mt: 3H) ; 5,96 e 6,02 (2 mts ¹H em totalidade) ; 6,20 (d, J = 16 Hz:: 1H) ; 6,52 (mt: 1H); 8,12 (s: 1H).

O ácido (*RR,SS*)-trans-2-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)-1-ciclobutano carbóxilico, pode ser preparado do seguinte modo:

A uma solução de 1,8 g de dicloreto do ácido (*RR, SS*)-trans-1,2-ciclobutano dicarboxílico, em 50 cm³ de diclorometano, adiciona-se, gota a gota, a 25°C, sob atmosfera de argônio, 1,1 cm³ de 1-metilpiperazina. Após 4 horas de agitação, adiciona-se 10 cm³ de água. destilada. Após 1 horas de agitação, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo. que é retomado com 20 cm³ de água destilada. Esta solução é levada a pH 10 por adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N. A solução obtida é extraída com 50 cm³ de acetato de etila, levada a pH 5-6 por adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N depois

concentrada a seco, sob pressão reduzida (2,7 kPa). Em duas vezes o resíduo é recuperado com 50 cm³ de tolueno levado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado com 50 cm³ de etanol a 50°C, o insolúvel é eliminado por filtração e o filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtém-se assim 2,4 g de ácido (*RR, SS*)-trans-2-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)-1-ciclobutano carboxílico, sob forma de um óleo amarelado.

O dicloreto do ácido (*RR,SS*)-trans-1,2-ciclobutano dicarboxílico pode ser preparado da maneira seguinte:

A 1,5 g de ácido (*RR,SS*)-trans-1,2-ciclobutano dicarboxílico, acrescenta-se, a 20 °C, 2,2 cm³ de cloreto de sulfonila, depois aquece-se em refluxo durante 2 horas. A mistura de reação é em seguida concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa). Por duas vezes o resíduo é recoberto com 50 cm³ de diclorometano e levado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtém-se assim 1,8 g de dicloreto do ácido (*RR,SS*)-trans-1,2-ciclobutano dicarboxílico, sob forma de um óleo amarelo.

Exemplo 60

Metanossulfonato da (16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-(1-metilpiperidin-4-il-carbonil) pristinamicina II_A

A 1,06 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_A (preparada como descrito no exemplo 8), 0,23 g de ácido 1-metil-4-piperidino carboxílico, 0,123 g de 4-dimetilaminopiridina em solução em 40 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, 0,516 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Após 24 horas de agitação, a mistura de reação é lavada com 50 cm³ de água, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (95 / 5 em volume)]. Obtém-se um produto que é retomado com 35 cm³ de etanol e 13,4 cm³ de uma solução aquosa de ácido metanossulfônico 0,1 N depois

concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa), agitado em éter dietílico, filtrado, e concentrado para dar um resíduo que é agitado em 25 cm³ de diclorometano e 10 cm³ de uma solução aquosa a 5% de bicarbonato de sódio. A fase orgânica é então, separada depois concentrada a seco sob
 5 pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que é retomado com 20 cm³ de etanol e 10 cm³ de uma solução aquosa de ácido metanossulfônico 0,1 N. A solução é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar 0,65 g metanossulfonato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(1-metilpiperidin-4-il-carbonil) pristinamicina II_A, sob forma de um sólido,
 10 creme.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂ SO d₆ a uma temperatura de 383 K, δ em ppm): 0,93 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,13 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,75 a 2,30 (mt: 7H) ; 1,84 (s: 3H) ; 2,40 (s: 3H) ; de 2,55 a 2,85 (mt: 4H) ; 2,81 (s: 3H) ; de 2,90 a 3,55 (mt: 6H) ;
 15 3,79 (d amplo, J = 16,5 Hz: 1H) ; 3,94 (dt, J = 16,5 e 6,5 Hz: 1 H) ; de 4,05 a 4,25 (mt: 2H) ; 4,81 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 4,99 (duplete desmultiplicado J_{HF} = 48 Hz: 1H) ; 5,33 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 5,75 (dt, J = 9,5 e 5 Hz: 1H) ; 5,81 (mt: 1H) ; 5,92 (dd, J = 16 e 1,5 Hz: 1H) ; 6,10 (d, J = 16 Hz: 1H) ; 6,28 (t, J = 3 Hz: 1H) ; 6,63 (dd, J = 16 e 6,5 Hz: 1H) ; 7,43 (mf: 1H) ; 8,45 (s: 1 H) ; de
 20 8,85 a 9,45 (mf muito espalhado: 1 H).

O ácido 1-metil-4-piperidino carboxílico pode ser preparado do seguinte modo:

A 7,60 g de 1-metil-4-piperidino carbóxilato de etila em solução em 35 cm³ de etanol, adiciona-se a 20°C, 12,5 cm³ de uma solução
 25 aquosa de hidróxido de sódio 4 N. Após 20 horas de agitação, a mistura de reação é concentrada a volume reduzido, depois neutralizada com 12,5 cm³ de uma solução aquosa de ácido clorídrico 4 N e por fim concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é agitado em 60 cm³ de etanol anidro, depois filtrado. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida

(2,7 Kpa) a 20°C, para dar 6,3 g de ácido 1-metil-4-piperidino carboxílico, sob forma de um sólido branco.

Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 1,56 (mt: 2H) ; 1,78 (mt: 2H) ; 1,98 (dt, J = 11,5 e 2,5 Hz: 2H) ; 2,13 (mt: 1 H) ; 2,18 (s 3H) 2,74 (d amplo, J = 11,5 Hz: 2H).

O 1-metil-4-piperidinocarbóxilato de etila pode ser preparado do seguinte modo:

A 9,2 g de cloridrato de 4-piperidino carbóxilato de etila em solução em 80 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, 12,5 cm³ de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 4 N. Após 5 minutos de agitação, a fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois resfriada a 5°C. Acrescenta-se então sob argônio 7,0 cm³ de formaldeído e 14,2 g (introduzidos em duas vezes) de triacétóxi-borohidreto de sódio. Após 1 horas de agitação com vigor a 20°C, a mistura de reação é diluída com 50 cm³ de água, alcalinizada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 4 N depois decantada. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar 7,6 g de 1-metil-4-piperidino carbóxilato de etila, sob forma de um óleo incolor.

Espectro de R.M.N. ¹H (250 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 1,24(t, J=7Hz: 3H); de 1,65 a 2,05 (mt: 6H) ; de 2,15 a 2,30 (mt: 1 H) ; 2,25 (s: 3H) ; 2,81 (d amplo, J = 11,5 Hz: 2H) ; 4,13 (q, J = 7 Hz: 2H).

Exemplo 61

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[1-(dimetilaminoacetil)piperidina-4-carbonil] pristinamicina II_B

A 1,1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II, (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 50 cm³ de diclorometano, acrescenta-se, a 20°C, sob atmosfera de argônio, 0,51 g de ácido 1-(dimetilaminoacetil)-piperidina-4-carboxílico, 0,5 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida e 0,15 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 48 horas de

agitação, acrescenta-se 0,5 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida e 0,1 g de 4-dimetilaminopiridina suplementares. Após 48 horas de agitação, a mistura de reação é filtrada para eliminar o insolúvel. O filtrado é concentrado a seco, sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 1,8 g de um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol (97 / 3 depois 95 / 5 em volume)]. Obtém-se, após agitação em éter dietílico, 0,38 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[1-(dimetilaminoacetil)piperidina-4-carbonil] pristinamicina 11. sob forma de um sólido branco.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0996 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,50 a 2,05 (mt: 9H) ; 1,89 (s: 3H) ; de 2,10 a 2,35 (mt: 2H) ; 2,28 (s: 6H) ; 2,52 (mt: 1 H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; 2,80 (mt: 1H); 3,00 (dt, J = 17 e 6 Hz: 1H); de 3,05 a 3,20 (mt: 1H); 3,10 (AB, J = 14 Hz: 2H) ; 3,25 (mt: 1 H) 3,50 (mt: 1 H) ; 3,85 (mt: 1 H) ; de 4,00 a 4,10 (mt: 2H) ; 4,38 (mt: 1H) ; 4,53 (mt: 1H) ; 4,78 (d amplo, J = 10 Hz: 1H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,10 (duplete desmultiplicado, J RF = 48 Hz: 1 H) ; 5,29 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; de 5,70 a 5,90 (mt: 3H) ; 5,93 (mt: 1 H) ; 6,19 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,52 (dd, J = 16 e 4 Hz: 1H); 8,12 (s: 1H).

O ácido 1-(dimetilaminoacetil)piperidina-4-carboxílico pode ser preparado do seguinte modo:

A 4,5 g de 1-(dimetilaminoacetil)piperidina-4-carboxilato de etila em solução em 50 cm³ de etanol, adiciona-se a 20°C, 25 cm³ de solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N. Após 16 horas de agitação a 50°C, o etanol é eliminado sob pressão reduzida (2,7 kPa) e a fase aquosa residual é extraída com 50 cm³ de acetato de etila. A fase aquosa é então levada a pH 6 por adição de ácido clorídrico 1 N, depois é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Por duas vezes o resíduo é recoberto com 50 cm³ de tolueno e levado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado com 50 cm³ de etanol a 50°C e o insolúvel é eliminado por filtração. O

filtrado é concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 4,2 g de ácido 1-(dimetilamino acetil)piperidina-4-carboxílico sob forma de um óleo amarelo.

5 Espectro de R.M.N. IH (300 MHz, CDCl_3 , δ em ppm): de 1,50 a 1,80 (mt: 2H) ; 1,93 (mt: 2H) ; de 2,40 a 2,60 (mt: 1 H) ; 2,51 (s: 6H) ; 2,78 (mt: 1 H) ; 3,07 (mt 1 H) ; 3,25 (d, $J = 14,5$ Hz: IH) ; 3,55 (d, $J = 14,5$ Hz: I H); 3,84 (d amplo, $J = 14$ Hz: ; 4,3 9 (d amplo, $J = 14$ Hz: 1 H).

O 1-(dimetilaminoacetil)piperidina-4-carbóxilato de etila pode ser preparado do modo seguinte:

10 A uma solução de 2,3 g de N,N-dimetilglicina, $3,2 \text{ cm}^3$ de piperidina-4-carbóxilato de etila, $3,4 \text{ cm}^3$ de trietilamina e de 0,27 g de hidrato de hidróxi-benzotriazol, em 100 cm^3 de diclorometano, acrescenta-se, a 20°C , sob atmosfera de argônio, 4,6 g de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. Após 18 horas de agitação, a
15 mistura de reação é lavada com duas vezes 100 cm^3 de água destilada. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtém-se 4,6 g de 1-(dimetilaminoacetil)piperidina-4-carbóxilato de etila sob forma de um óleo amarelo.

20 Espectro de R.M.N. IH (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$ com adição de algumas gotas de $\text{CD}_3\text{COOD}-d_4$, δ em ppm: 1,22 (t, $J = 7$ Hz: 3H) ; 1,55 (mt: 2H) ; 1,88 (mt:2H) ; 2,3 7 (s: 6H) ; 2,60 (mt: 1 H) ; de 2,90 a 3,15 (mt: 2H) ; 3,34 (s: 2H) ; de 3,90 a 4,15 (mt: 2H); 4,11 (q, $J = 7$ Hz: 2H).

Exemplo 62

25 (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[1-(imidazol-1-il acetil)piperidina-4-carbonil] pristinamicina II_B

A 0,8 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(1-cloroacetil piperidina-4-carbonil) pristinamicina II_B em solução em 20 cm^3 de dimetilformamida, adiciona-se a 20°C , sob atmosfera de argônio, 0,15 g de

imidazol e 0,18 g de iodeto de potássio. Após 16 horas de agitação, acrescenta-se 100 cm³ de diclorometano. A mistura resultante é lavada por duas vezes 50 cm³ de solução aquosa de hidróxido de sódio 0, 1 N. A fase orgânica é decantada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 0,9 g de um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (95 / 5 em volume)]. Obtém-se, após agitação em éter diisopropílico, filtragem e secagem (2,7 kPa) a 20°C, 0,38 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[1-(imidazol-1-il acetil)piperidina-4-carbonil] pristinamicina II_B, sob forma de um pó branco.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 0,986 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 0,95 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,04 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,35 a 2,30 (mt: 1 IH) ; 1,78 (s: 3H) ; 2,67 (mt: 1H); de 2,75 a 2,85 (mt: 2H) ; de 3,10, a 3,35 (mt: 3H) ; 3,61 (d amplo, J = 15 Hz: 1 H) ; 3,70 (mt: 1 H) ; 3,81 (mt: 2H) ; 3,97 (mt: 1 H) ; 4,18 (mt: 1 H) ; de 4,70 a 4,80 (mt: 2H) ; de 4,95 a 5,20 (mt: 1 H); 5,00 (AB limite 2H) ; 5,43 (d, J = 9 Hz: 1 H) ; 5,62 (mt: 1 H) ; de 5,70 a 5,80 (mt: 1 H) ; 5,80 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1 H) ; 6,19 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,63 (dd, J = 16 e 4 Hz: 1 H) ; 6,86 (s: 1 H) 7,05 (s: IH); 7,52 (s:IH); 8,13 (mt: 1H); 8,52 (s: IH).

A (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(1-cloroacetil piperidina-4-carbonil) pristinamicina II_B pode ser preparada do seguinte modo

A 1,1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 50 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C sob atmosfera de argônio, 0,62 g de ácido 1-cloroacetil piperidina-4-carboxílico, 0,62 g de N,N'-d ciclohexilcarbodiimida e 0,24 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 16 horas de agitação a 20°C, a mistura de reação é filtrada para eliminar o insolúvel. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1,8 g de um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente:

diclorometano / metanol (97 / 3 em volume)]. Obtém-se assim 0,25 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-(1-cloroacetil piperidina-4-carbonil) pristinamicina 11, sob forma de um sólido branco.

Espectro de R.M.N. ¹H(400 MHz, CDCl₃, 5 ϵ ppm): 0,96 (d, J= 6,5 Hz: 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,70 a 2,05 (mt: 9H) ; 1,89 (s 3H) ; de 2,10 a 2,30 (mt:2H) ; 2,55 (mt: 1H); 2,77 (mt: 1H) ; de 2,90 a 3,05 (mt 2H) ; de 3,15 a 3,35 (mt: 2H) ; 3,51 (mt: 1 H) ; de 3,75 a 3,90 (mt: 2H) ; de 4,00 a 4,15 (mt: 1 H) ; 4,07 (s: 2H) ; 4,31 (mt: 1 H) ; 4,52 (mt: 1 H) ; 4,78 (d amplo, J = 10 Hz: 1 H) ; 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,10 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H) ; 5,29 (d, J = 9 Hz: 1H) ; de 5,75 a 5,90 (mt: 3H) ; 5,92 (mt: 1H) ; 6,19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,52 (dd, J = 17 e 5 Hz: 1H); 8,12 (s: 1H).

O ácido 1-cloroacetil piperidina-4-carboxílico pode ser preparado do seguinte modo:

A 2,3 g de 1-cloroacetil piperidina-4-carbóxilato de etila em solução em 25 cm³ de etanol, adiciona-se a 20°C sob atmosfera de argônio, 10 cm³ de solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N. Após 16 horas de agitação, o etanol é eliminado sob pressão reduzida (2,7 kPa). Acrescenta-se então ao resíduo 30 cm³ de água destilada e do ácido clorídrico 1 N até pH 4. A solução obtida é concentrada a seco, sob pressão reduzida (2,7 kPa). Por duas vezes o resíduo é recoberto com tolueno e levado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtém-se assim 3 g de ácido 1-cloroacetil piperidina-4-carboxílico sob forma de uma pasta branca.

Espectro de R.M.N. ¹H (250 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm ; de 1,25 a 1,65 (mt: 2H) ; de 1,70 a 1,95 (mt: 2H) ; 2,40 (mt: 1 H) ; 2,79 (mt: 1 H) 3,11 (mt: 1 H) 3,75 (d amplo, J = 14 Hz: 1 H) ; de 4,05 a 4,25 (mt: 1 H) ; 4,36 (AB limite, J = 13 Hz 2H).

O 1-cloroacetil piperidina-4-carbóxilato de etila pode ser preparado do seguinte modo:

A 15,7 g de piperidina-4-carbóxilato de etila em solução em 200 cm³ de diclorometano e 14 cm³ de trietilamina, acrescenta-se, gota a gota em 10 minutos, a 0°C sob atmosfera de argônio, 8 cm³ de cloreto de cloroacetila. Após 18 horas de agitação a 20°C, a mistura de reação é
 5 sucessivamente lavada com 100 cm³ de água destilada, 100 cm³ de uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e 100 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 22 g de I-cloroacetil piperidina-4-carbóxilato de etila sob forma
 10 de um óleo amarelo.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, 5 em ppm): 1,29 (t, J = 7 Hz: 3H) ; de 1,60 a 1,85 (mt: 2H) ; 1,95 (mt: 2H) ; 2,54 (mt: 1H); 2,89(mt: 1H) ; 3,19 (mt: 1H) 3,81 (d amplo, J = 14 Hz: 1 H); 4,05 (AB limite, J 12 Hz: 2H) ; 4,13 (q, J = 7 Hz 2H) ; 4,31 (d amplo, J = 14 Hz: 1 H).

15 Exemplo 63

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[1-(4-morfolin-4-il-butiril)piperidina-4-carbonil] pristinamicina II_B:

Opera-se de modo análogo ao descrito no exemplo 60 mas a partir de 1,80 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada
 20 como descrito no exemplo 1), 1,20 g de ácido 1-(4-morfolin-4-il-butiril)-piperidina-4-carboxílico, 0,24 g de 4-dimetilaminopiridina, 30 cm³ de dimetilformamida, e 0,82 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida. Após tratamento, o produto bruto é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (97 / 3 em volume)] depois por duas
 25 cromatografias sobre coluna de alumina CBTI [eluente: respectivamente acetato de etila / metanol (98 / 2 em volume) e acetonitrila / éter diisopropílico (50/ 50 em volume)] para dar 0, 12 g de (1 6*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[1-(4-morfofin-4-il-butiril)piperidina-4-carbonil]pristinamicina II_B, sob a forma de um sólido branco.

Espectro de R.M.N. IH (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ em ppm.

Observamos a presença de rotâmeros em proporções 60-40: 0,87 (mt: 3H) ; 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,04 (mt: 3H) ; de 1,20 a 2,30 (mt: 13H) ; 1,70 e 1,78 (2 s: 3H em totalidade) ; 2,27 (t, $J = 7,5$ Hz: 2H) ; 2,33 (mt: 6H) ; 2,62 (mt: 1H) ; de 2,70 a 2,80 (mt: 2H); 3,10 (mt: 1H); 3,24 (mt: 1H); de 3,50 a 4,00 (mt: 6H); 3,57 (mt: 4H); 4,22 (mt: 1H) ; de 4,70 a 4,90 (mt: 2H) ; 5,09 e de 5,40 a 5,55 (respectivamente duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz e mt: 1 H em totalidade) ; de 5,40 a 5,70 (mt: 2H) ; de 5,70 a 5,85 (mt: 2H) ; 6,19 e 6,24 (2 d, $J = 16$ Hz;: 1H em totalidade) ; 6,63 (dd, $J = 16$ e 4,5 Hz: 1 H) ; 8,12 e 8,22 (respectivamente mt e t, $J = 6$ Hz: 1 H em totalidade) ; 8,47 e 8,5 1 (2 s: 1 H em totalidade). '

O ácido 1-(4-morfolin-4-il-butiril)piperidina-4-carboxílico pode ser preparado do seguinte modo:

A 1,30 g de 1-(4-morfolin-4-il-butiril)piperidina-4-carbóxilato de etila em solução em 20 cm^3 de etanol, acrescenta-se 6,0 cm^3 de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N. Após 1,5 horas de agitação a 50°C, a mistura de reação é concentrada quase a seco, diluída em 20 cm^3 de água, e o pH ajustado a 5 por adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N. Após concentração a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa), obtém-se 1,6 g de ácido 1-(4-morfolin-4-il-butiril)-4-piperidino carboxílico, sob a forma de uma pasta quase branca.

Espectro de R.M.N. IH(400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ em ppm): 1,33 (mt: 1 H); 1,46 (mt: 1 H) ; 1,64 (mt: 2H) ; 1,80 (mt: 2H) ; de 2,20 a 2,40 (mt: 8H) ; 2,43 (mt: 1 H) 2,69 (mt: 1 H) ; 3,05 (mt: 1 H) 3,5 5 (t, $J = 4,5$ Hz: 4H) ; 3,79 (d amplo, $J = 13,5$ Hz 1 H) ; 4,2 0 (d amplo, $J = 13,5$ Hz 1 H).

O 1-(4-morfolin-4-il-butiril)piperidina-4-carbóxilato de etila pode ser preparado do seguinte modo:

A 1,0 g de ácido 4-morfofinobutírico, 0,78 g de isonipécotato de etila, 2,1 cm^3 de trietilamina, e de 20 mg de hidrato de

hidróxibenzotriazol, em solução em 80 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, 0,95 g de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida em solução em 20 cm³ de diclorometano. Após 20 horas de agitação a 20°C, a mistura de reação é lavada com 20 cm³ de água. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar uma óleo amarelo pálido que é purificado por cromatografia sobre uma coluna de alumina CBTI [eluente: diclorometano / metanol (97 / 3 em volume)]. Obtém-se assim 1,30 g de 1-(4-morfolin-4-il-butiril)-4-piperidino carbóxilato de etila, sob a forma de um óleo amarelo pálido.

Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 1,20 (t, J = 7 Hz: 3H) de 1,25 a 1,60 (mt: 2H) ; 1,65 (mt: 2H) ; 1,84 (mt: 2H) ; de 2,20 a 2,40 (mt 8H) 2,59 (mt: 1H); 2,70 (mt: 1H) ; 3,08 (mt: 1H) ; 3,57 (t, J = 5 Hz: 4H) ; 3,82 (d amplo, J = 14 Hz: 1 H) ; 4,08 (q, J = 7 Hz: 2H) ; 4,24 (d amplo, J = 14 Hz: 1 H).

O ácido 4-morfolinobutírico pode ser preparado de acordo com P. A. Cruickshank, e col., J. Amer. Chem. Soc., 83, 2 891 (196 1).

Exemplo 64

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[cis-4-(4-morfolino-butirilamino)-1-ciclo-hexanocarbonil] pristinamicina II_B:

Opera-se de modo análogo ao descrito no Exemplo 60 mas a partir de 3,2 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1), 2,0 g de ácido cis-4-(4-morfolino-butirilamino)-1-ciclo-hexanocarboxílico, 0,40 g de 4-dimetilaminopiridina, 75 cm³ de dimetilformamida, e 1,50 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida. Após tratamento, o produto bruto é purificado por cromatografia sobre coluna de alumina CBT1 [eluente: gradiente diclorometano / metanol (100 / 0 depois 98 2 em volume)], depois por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano metanol (100/0 ; 98 / 2 ; 95 / 5 depois 90 / 10 em volume)] e

novamente por cromatografia sobre alumina CBT I [eluente: acetato de etila / metanol (99 / 1 em volume)]. Obtém-se assim 0,40 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[*cis*-4-(4-morfolino-butilamino)-1-ciclo-hexanocarbonil] pristinamicina UB, sob a forma de um sólido branco.

5 Espectro de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm: 0,86 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 0,94 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,04 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,35 a 1,70 (mt: 8H) ; de 1,75 a 2,25 (mt: 9H) ; 1,78 (s: 3H) ; 2,08 (t, J = 7,5 Hz: 2H) ; 2,22 (t, J = 7,5 Hz: 2H) ; 2,31 (mf: 4H) ; 2,48 (mt: 1 H) ; 2,77 (mt: 1 H) ; de 3,15 a 3,30 (mt: 2H) ; 3,56 (t, J 5 Hz: 4H) ; 3,62 (d amplo, J = 10 15 Hz: 1 H) ; de 3,65 a 3,75 (mt: 2H) ; 3,82 (int: 1 H) ; 3,95 (mt: 1 H) ; de 4,70 a 4,80 (mt: 2H) ; 5,09 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H) ; 5,42 (d, J = 9,5 Hz: 1 H) ; 5,62 (mt: 1 H) ; 5,75 (mt: 1 H) ; 5,80 (d amplo, J = 16 Hz: 1H) ; 6,19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,62 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H) ; 7,65 (d, J 7,5 Hz: 1H); 8,12 (t, J = 6 Hz: 1H); 8,51 (s: 1H).

15 O ácido, *cis*-4-(4-morfolinobutilamino)-1-ciclo-hexanocarboxílico pode ser preparado do modo seguinte:

A 1,30 g de *cis*-4-(4-morfolino-butilamino)-1-ciclo-hexanocarbóxilato de metila em solução em 20 cm³ de etanol, acrescenta-se 6,0 cm³ de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N. Após 1,5 horas de 20 agitação a 50°C, a mistura de reação é concentrada quase a seco, diluída em seguida em 20 cm³ de água e o pH ajustado a 5 por adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N. Após concentração a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa), obtém-se 1,5 g de ácido *cis*-4-(4-morfolino-butilamino)-1-ciclo-hexanocarboxílico, sob a forma de uma pasta quase branca, usada 25 como tal na etapa seguinte.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm: de 1,50 a 1,75 (mt: 6H) ; de 1,85 a 2,00(mnt:4H);2,25 (t, J=7,5 Hz: 2H);2,44(mnt: 1H);2,61 (t,J= 7,5 Hz: 2H) ; 2,72 (mf: 4H) ; 3,80 (mt: 4H) ; 3,96 (mt: 1 H) ; 6,72 (d, J = 8 Hz: 1 H).

O cis-4-(4-morfolino-butilamino)-I-ciclo-hexanocarbóxilato de metila pode ser preparado do modo seguinte:

Opera-se de modo análogo ao descrito no exemplo 63, mas a partir de 4,20 g de cloridrato de cis-4-aminociclo-hexano-1-carbóxilato de metila, 4,0 g de ácido, 4-morfolinobutírico, 50 mg de hidrato de 5 hidróxibenzotriazol, 11,2 cm³ de trietilamina, 200 cm³ de diclorometano, e de 4,2 g de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. Após tratamento análogo ao do exemplo 60, o produto bruto é purificado por 10 cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (95 / 5 em volume)] para dar 5,0 g de cis-4-(4-morfolinobutilamino)-1-ciclo-hexanocarbóxilato de metila, sob a forma de um óleo amarelo.

Espectro de R.M.N. IH (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 8'en ppm): de 1,40 a 2,00 (mt: 1 OH) ; 2, 10 (t, J = 7,5 Hz 2H) ; 2,25 (t, J = 7,5 Hz: 2H) ; 2,34 (mf: 4H) ; de 2,45 a 2,60 (mt: 1 H) ; 3,59 (t, J 5 Hz: 4H) ; 3,65 (s: 3H) ; 15 3,72 (mt: 1 H) ; 7,68 (d, J = 7 Hz: IH).

O cloridrato de cis-4-aminociclo-hexano-1-carbóxilato de metila pode ser preparado do seguinte modo:

A 50 cm³ de metanol resfriado a -10°C, acrescenta-se gota a gota 5 cm³ de cloreto de sulfonila. Após 10 minutos de agitação a 20°C, 20 acrescenta-se lentamente por frações 5,0 g de ácido cis-4-aminociclo-hexano-1-carboxílico. Após 2 horas de agitação a 20°C, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar 7,5 g de cloridrato de cis-4-aminociclo-hexano-1-carbóxilato de metila, sob a forma de um pó branco.

25 Espectro de R.M.N. IH (500 MHz, (CD₃)₂SO d₆ a uma temperatura de 373 K, δ em ppm). Observa-se uma mistura de diastereoisômeros em proporções 80-20: 1,46 e de 1,60 a 1,70 (2 mts 4H em totalidade) ; 1,85 e de 1,95 a 2,15 (2 mts: 4H em totalidade) ; 2,30 e 2,60 (2 mts IH em totalidade) ; 3,00 e 3,13 (2 mts: IH em totalidade) 3,64 e 3,67 (2 s:

3H em totalidade) ; 8,12 (mf: 3H).

Exemplo 65

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro 14-O-[N-(4-metilpiperazin-1-il carbonil) glicinil] pristinamicina II_B

- 5 A 3 g de (1 6*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 100 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C, 1,21 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida, 1,07 g de N-(4-metilpiperazin-1-il carbonil) glicina, e 0,13 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 24 horas de agitação a 20°C, acrescenta-se
- 10 0,6 g de N,N'-díciclo-hexilcarbodiimida e 0,065 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 24 horas de agitação suplementar a 20°C, a mistura de reação é filtrada e o insolúvel é lavado com 70 cm³ de diclorometano. Após dois outros ciclos de lavagem/filtragem, o filtrado é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é dissolvido em 50 cm³ de etanol e o pH é ajustado a 2
- 15 por adição de ácido metanossulfônico. Após concentração sob pressão reduzida (2,7 kPa), O resíduo é retomado em 50 cm³ de água e extraído com 2 vezes 50 cm³ de acetato de etila. A fase aquosa é decantada, ajustada a pH 8 / 9 por adição de solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N depois extraída 3 vezes com 60 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, lavadas
- 20 com 50 cm³ de água, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 2 g de um óleo vermelho que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: gradiente diclorometano / metanol / acetonitrila (90 / 5 / 5 a 80 / 10 / 10 em volume)]. Obtém-se assim, 0,222 g de um sólido amarelo que é agitado durante 2 horas
- 25 em 20 cm³ de éter dietílico para dar, após filtragem, lavagem 2 vezes com 10 cm³ de éter dietílico e secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa), 0,181 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[N-(4-metilpiperazin-1-il carbonil) ; glicinil] pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 140°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz; 3H) ; 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz; 3H) ; 1,09 (d, $J = 6,5$ Hz; 3H) ; de 1,60 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,89 (s: 3H) ; 2,15 (mt: 1H) ; de 2,20 a 2,35 (mt: 1H); 2,31 (s: 3H) ; 2,40 (mt: 4H) ; 2,76 (mt: 1 H) ; 2,99 (dt, $J = 17$ e 6 Hz; 1 H)
 5 3,23 (mt: 1 H) ; 3,43 (mt: 4H) ; 3,49 (mt: 1H) ; 3,85 (mt: 1H) ; 3,94 (dd, $J = 18$ e 5 Hz: 1H) ; de 4,00 a 4,10 (mt: 2H) ; 4,54 (mt: 1H); 4,78 (d amplo, $J = 10$ Hz: 1H) ; 4,82 (dd, $J = 9$ e 3 Hz: 1H) ; 4,91 (mt: 1 H) ; 5,13 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz; 1 H) ; 5,32 (d, $J = 9$ Hz: 1 H) ; 5,77 (mt: 1 H) ; 5,82 (d amplo, $J = 17$ Hz; 1 H) ; 5,86 (mt: 1 H) ; 5,95 (mt: 1 H) ; 6,19 (d, J
 10 16 Hz; 1 H) ; 6,51 (dd, $J = 17$ e 4 Hz: 1 H) ; 8,12 (s: 1 H).

A N-(4-metilpiperazin-1-il carbonil) glicina pode ser preparada da maneira seguinte:

A 0,15 g de paládio sobre carvão 5 % em suspensão em 100 cm^3 de metanol, adiciona-se a 20°C sob atmosfera de argônio, 2,36 g de N-(4-metilpiperazin-1-il carbonil) glicinato de benzila. Após 2,5 horas de agitação
 15 a 22°C, sob 1,6 bar de hidrogênio, acrescenta-se 50 cm^3 de água e filtra-se sobre Clarcel. O bolo é lavado 3 vezes com 70 cm^3 de água a 60°C. O filtrado é em seguida concentrado a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa), a 50°C. O resíduo é secado sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 50°C, para dar 1,5 g de N-
 20 (4-metilpiperazin-1-il carbonil) glicina

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$ com adição de algumas gotas de $\text{CD}_3\text{COOD}-d_4$, δ em ppm: 2,65 (s: 3H) ; 2,98 (mt: 4H) ; 3,51 (mt: 4H) ; 3,68 (s 2H).

O N-(4-metilpiperazin-1-il carbonil) glicinato de benzila pode
 25 ser preparado da maneira seguinte:

A 3 g de cloridrato cloreto de 4-metilpiperazin-1-il carbonila em solução em 150 cm^3 de tetrahidrofurano, adiciona-se a 20°C, 4,2 cm^3 de trietilamina e 3,02 g de cloridrato de glicinato de benzila. Após 16 horas de agitação a 60°C, a mistura de reação é concentrada a seco sob pressão

reduzida (2,7 kPa) e o resíduo é retomado em 70 cm³ de diclorometano. A fase orgânica é sucessivamente lavada duas vezes com 100 cm³ de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e 70 cm³ de água, depois secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a seco sob pressão
 5 reduzida (2,7 kPa) para dar 1,9 g de N-(4-metilpiperazin-1-il carbonil) glicinato de benzila, sob forma de um sólido branco.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm: 2,18 (s: 3H) ; 2,25 (t, J = 5 Hz: 4H) ; 3,30 (t, J = 5 Hz: 4H) ; 3,80 (d, J = 6 Hz: 2H) ; 5,13 (s: 2H) ; 7,02 (t, J = 6 Hz: 1H); de 7,30 a 7,45 (mt: 5H).

10

Exemplo 66

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[(3-carbóxi) propildissulfanil butil} pristinamicina II_B

A 1,75 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina 11, (preparada como descrito no exemplo 1) em solução em 50 cm³ de
 15 diclorometano, adiciona-se a 20°C, sob atmosfera de argônio, 1,25 g de ácido 4,4'-ditiodibutanóico, 1,03 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida e 0,06 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 18 horas de agitação, a mistura de reação é adicionada com 70 cm³ de diclorometano depois filtrada para eliminar o insolúvel. O filtrado é então concentrada a seco, sob pressão reduzida (2,7
 20 kPa), para dar 3,3 g de um resíduo que é purificado por duas cromatografias cintilantes sucessivas [eluente: diclorometano / metanol (96 / 4 e 97,5 / 2,5 em volume)]. Obtém-se um resíduo que é retomado com 25 cm³ de água destilada depois dissolvido por adição de uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A fase aquosa (pH 7-8) é lavada por quatro
 25 vezes 50 cm³ de acetato de etila depois acidulada por uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N até pH 2-3. Nota-se um precipitado pastoso que é dissolvido por adição de 250 cm³ de diclorometano. A fase orgânica é separada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 0,7 g de (16*R*)-16-desoxo-16-

fluoro-14-O-{4-[(3-carbóxi)propildissulfanil] butiril} pristinamicina II_B sob a forma de um sólido branco.

(16*R*)-14-O-(3-Carbóxiopropionil)-16-desoxo-16-fluoro

pristinamicina II_A

5 Espectro de R.M.N. ¹H(400 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 0,96(d, J=6,5Hz: 3H); 0,99 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1, 11 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,50 a 2,30 (mt: 1 IH) ; 1,90 (s: 3H) ; de 2,35 a 2,55 (mt: 4H) ; de 2,65 a 2,85 (mt: 5H) ; 3,04 (mt: IH) ; 3,26 (dt, J 17 e 5 Hz: IH); 3,56 (mt: IH); 3,85 (mt: IH); 4,07 (mt: IH); 4,53 (mt: IH); de 4,75 a 4,85 (mt: 2H) ; 5,08 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1H) ; 5,29 (d, J = 9 Hz: 1 H); de 5,75 a 5,90 (mt: 1 H) ; 5,79 (mt: 1 H) ; 5,88 (dd, J = 16 e 1,5 Hz: IH); de 6,10 a 6,25 (mt: IH) ; 6,17 (d, J = 15,5 Hz: 1H) ; 6,58 (dd, J = 16 e 5 Hz: IH); 8,13 (s: IH).

Exemplo 67

15 (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)propil-dissulfanil] butiril} pristinamicina II_B

A 1 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[(3-carbóxi)propildissulfanil] butiril} pristinamicina II_B (preparada como descrito em Exemplo 70) em solução em 93 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C sob atmosfera de argônio, 0,97 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, 0,5 cm³ de I-metil-piperazina e 0,08 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 96 horas de agitação, a mistura de reação é filtrada para eliminar o insolúvel. O filtrado é concentrado a seco, sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 2 g de um resíduo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / metanol (96 / 4 em volume)]. Obtém-se 0,5 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)propildissulfanil]butiril} pristinamicina II_B sob forma de um sólido, branco.

25 Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm: 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; 1,00 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz: 3H) ; de 1,65 a 2,10 (mt: 9H) ; 1,88 (s: 3H) ; 2,15 (mt: IH) ; 2,24 (mt: IH) ; 2,32 (s:

3H) ; de 2,35 a 2,50 (mt: 8H) ; de 2,70 a 2,80 (mt: 1 H) ; 2,71 (t, J = 7,5 Hz 2H) ; 2,75 (t, J = 7 Hz; 2H) ; 3,00 (mt 1H) ; 3,24 (mt: 1H) ; de 3,40 a 3,55 (mt: 3H) ; 3,64 (t, J = 5 Hz: 2H) ; 3,86 (mt 1H); 4,06 (mt: 1H); 4,55 (mt: 1H); 4,78 (dd, J = 10 e 2 Hz: 1H); 4,82 (dd, J = 9 e 3 Hz: 1 H) ; 5,11 (duplete desmultiplicado, J_{HF} = 48 Hz: 1 H) ; 5,3 0 (d, J = 9,5 Hz: 1 H) ; de 5,75 a 5,85 (mt: 1 H) ; 5,76 (mt: 1 H) ; 5,81 (dd, J = 16 e 2 Hz: 1 H) ; 6,01 (mt 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,52 (dd, J = 16 e 5 Hz: 1H); 8,12 (s: 1H).

Exemplo 68

(16R) 14-O-(3-carbóxiopropionil) 16-desoxo-16-fluoro
10 pristinamicina II_A

Coloca-se em um frasco de três gargalos, 560 mg de (16R)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_A (preparada como descrito no exemplo 8) em solução em 3 cm³ de piridina depois adiciona-se a 20°C, 286 mg de anidrido succínico depois 120 mg de 4-dimetilaminopiridina. Após 18 horas
15 de agitação, a mistura de reação é despejada sobre 50 cm³ de água destilada e 10 cm³ de diclorometano. Acrescenta-se em seguida a quantidade suficiente de ácido clorídrico 0, 1 N para ajustar o pH a 4. A mistura é filtrada sobre algodão para retirar o insolúvel depois decantada. A fase aquosa é lavada duas vezes com 10 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas,
20 adicionadas de metanol para completar a solubilização, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 670 mg de um sólido que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol (97-3 em volume)]. Obtém-se assim 530 m³ de um produto que é novamente purificado por cromatografia cintilante [eluente:
25 diclorometano-metanol (95-5 em volume)] para dar um sólido branco que é agitado 15 minutos em 5 cm³ de éter dietílico, filtrado depois secado a 50 °C(90 Pa). Obtém-se 147 mg de (16R)-14-O-(3-carbóxiopropionil)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_A , sob forma de um sólido branco de ponto de fusão próximo de 156°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 39 δ em ppm ; 0,99 (mt: 6H) ; 1, 13 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,83 (s: 3H) ; de 1,90 a 2,10 (mt: 2H) ; 2,27 (mt: 1H) ; de 2,50 a 2,90 (mt: 7H); 3,08 (mt: 1H); 3,28 (mt: 1H); 4,00 (d amplo, $J = 18$ Hz: 1H); 4,12 (mt: 1 H) ; 4,2 0 (mt: 1 H) ; 4,3 0 (mt: 1 H) ; 4,72 (duplete desmultiplicado, $J.F = 48$ Hz: 1H) ; de 4,85 a 5,00 (mt: 2H); 5,67 (mt: 1H); 5,71 (mt: 1H); 5,96 (d, $J = 16$ Hz: 1H) ; 5,98 (d, $J = 17$ Hz: 1 H); 6,18 (t amplo, $J = 2$ Hz: 1H) ; 6,61 (dd, $J = 17$ e 7 Hz: 1 H) ; 7,02 (mt: 1 H) ; 7,96 (s: 1 H).

Exemplo 69

Cloridrato da (16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)propionil] pristinamicina II_A

A 355 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)propionil pristinamicina II_A dissolvida em 3,5 cm^3 de etanol absoluto, acrescenta-se 0,167 cm^3 de éter clorídrico 3 M depois, lentamente, 7 cm^3 de éter dietílico até precipitação ocorrer. Após 15 minutos de agitação, o produto é filtrado, enxaguado com o mínimo de uma mistura etanol-éter (1/2) depois secado a 20°C(90 Pa) para dar 305 mg de cloridrato da (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)propionil pristinamicina II_A , sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 192 °C.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ em ppm) ; 0,87 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1, 10 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,78 (s: 3H) ; 1,93 (mt: 1 H) ; 2,02 (mt: 1H) ; 2,18 (mt: 1H) ; de 2,50 a 2,80 (mt: 7H) ; 2,78 (s: 3H) ; de 2,80 a 3,55 (mt: 8H) ; 3,66 (d amplo, $J = 16$ Hz: 1H) ; de 3,90 a 4,25 (mt: 3H) ; 4,14 (mt: 1H) ; de 4,25 a 4,55 (mf: 1H) ; 4,77 (dd, $J = 9$ e 1,5 Hz: 1H) ; 5,05 (duplete desmultiplicado, $J ., = 48$ Hz: 1 H) ; 5,3 8 (d, $J = 9,5$ Hz: 1 H) ; 5,71 (mt: 2H) ; 5,88 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6,12 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6,36 (t amplo, $J = 2$ Hz: 1H) ; 6,62 (dd, $J = 16$ e 5,5 Hz: 1H); 8,03 (mt: 1H); 8,61 (s: 1H); 10,58 (mf: 1H).

A (16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)propionil] pristinamicina II_A pode ser preparada do modo seguinte:

Em um balão colocado sob nitrogênio, introduz-se 848 mg de (1 6*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_A (preparada como descrito em exemplo 8), 24 cm³ de diclorometano e 352 mg de ácido 4-(4-metil piperazin-1-il)-4-oxo butírico. A mistura obtida é aquecida até dissolução depois acrescenta-se, a temperatura ambiente, 360 mg de N,N'-diciclohexilcarbodiimida depois 20 mg de 4-dimetilaminopiridina. Após 18 horas de agitação a 20°C, acrescenta-se 36 mg de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida e 20 mg de 4-dimetilaminopiridina suplementar. O meio de reação é então agitada a 20°C durante 1 semana depois filtrado, enxaguado com acetato de etila e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Um óleo espesso obtido é retomado com 15 cm³ de acetato de etila e 30 cm³ de diclorometano. A fase orgânica é lavada 3 vezes com 30 cm³ de água destilada, decantada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) a 20°C, para dar 1,05 g de um óleo amarelo que é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano-metanol (95-5 em volume)]. Obtém-se assim 840 mg de um produto que é agitado em 16 cm³ de éter dietílico durante 18 horas, filtrado depois secado a 20°C(90 Pa) para dar 640 mg de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[3-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)propionil] pristinamicina II_A sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 130°C.

O ácido 4-(4-metilpiperazin-1 il)-4-oxo butírico pode ser preparado do modo seguinte,:

Adiciona-se a 20 cm³ de dioxano, 1,17 g de anidrido succínico depois 1,19 cm³ de N-metilpiperazina. Após 18 horas de agitação a temperatura ambiente, o precipitado obtido é filtrado, enxaguado por um mínimo de dioxano depois, sucessivamente, 2 vezes com 10 cm³ de acetona e 10 cm³ de éter dietílico. Após secagem sob pressão reduzida (2,7 kPa) a

20°C, obtém-se 1,09 g de ácido 4-(4-metilpiperazin--1-il)-4-oxo butírico sob forma de um sólido branco com ponto de fusão a 114°C.

Exemplo 70

(16*R*)-14-O-(4-Carbóxibutiril)-16-desoxo-16-fluoro

5 pristinamicina II_A

A 1,05 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_A (preparada como descrito no exemplo 8) em solução em 5,5 cm³ de piridina, adiciona-se a 20°C sob atmosfera, de argônio, 0,68 g de anidrido glutárico e 0,24 g de 4-dimetilaminopiridina. Após 24 horas de agitação, a mistura de
10 reação é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar um resíduo que é retomado com 110 cm³ de acetato de etila e 55 cm³ de água destilada. A fase orgânica é decantada, lavada sucessivamente por duas vezes 55 cm³ de água destilada, 55 cm³ de uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,1 N, duas vezes 55 cm³ de água destilada e duas vezes 55 cm³ de uma
15 solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio e filtragem, a fase orgânica é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtém-se 0,95 g de um resíduo que é dissolvido em 100 cm³ de diclorometano e extraída 100 cm³ de uma solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio a 1%. A emulsão obtida é adicionada com 500
20 cm³ de acetato de etila para permitir a decantação. A fase aquosa é então separada, lavada novamente por três vezes 100 cm³ de acetato de etila, acidulada por uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N até obtenção de um pH próximo de 2 depois extraída três vezes por diclorometano, (200, 100 e 100 cm³). As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de
25 magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). Obtém-se assim 0,33 g de (16*R*)-14-O-(4-carbóxibutiril)16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_A sob forma de um sólido bege com ponto de fusão a 116°C(decomposição).

Espectro de R.M.N. 1 H (400 MHz, CDCl₃, δ em ppm: 0,98

(mt: 6H) ; 1, 12 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; de 1,80 a 2, 10 (mt: 4H) ; 1,82 (s: 3H) ; de 2,15 a 2,45 (mt: 5H) ; de 2,65 a 2,90 (mt: 3H) ; 3,08 (mt: 1 H) 3,26 (dt, $J = 16$ e $3,5$ Hz: 1 H) ; 3,99 (d amplo, $J = 18$ Hz: 1 H) ; de 4,05 a 4,3 5 (mt 3H) ; 4,71 (duplete desmultiplicado, $J_{HF} = 48$ Hz: 1 H) de 4,85 a 5,00 (mt: 2H) ; de 5,60 a 5,75 (mt: 2H) ; 5,96 (d, $J = 16$ Hz: 1H) ; 5,98 (d amplo, $J = 16$ Hz: 1 H) ; 6,18 (t, $J = 3$ Hz: 1 H) ; 6,61 (dd, $J = 16$ e 7 Hz: 1 H) ; 7,09 (t, $J = 5,5$ Hz: 1 H) ; 7,95 (s: 1H).

Exemplo 71

(16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)butiril]pristinamicina II_A

A 1 g de (1 6*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_A (preparada como descrito no exemplo, 8) em solução em 30 cm³ de diclorometano, adiciona-se a 20°C sob atmosfera de argônio, 0,48 g de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)butírico, 0,48 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida e 0, 14 g de 4-diinetilaminopiridina. Após 20 horas de agitação a 20°C, a mistura de reação é despejada sobre 50 cm³ de água destilada e 10 cm³ de diclorometano. A mistura resultante é filtrada para eliminar o insolúvel. A fase orgânica é decantada depois a fase aquosa é extraída por duas vezes 10 cm³ de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa), para dar 1,6 g de um resíduo que é purificado por duas cromatografias cintilantes sucessivas [eluente: diclorometano / metanol (95 / 5 em volume)]. Obtém-se após agitação em éter dietílico, filtragem e secagem (2,7 kPa), 0,6 g de (1 6*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-[4-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)butiril] pristinamicina II_A sob forma de um sólido pastoso, de ponto de fusão próximo de 120°C.

Espectro de R.M.N. 1 H (500 MHz-, CDCl₃ , a em ppm): 0,99 (mt: 6H) ; 1, 13 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,84 (s: 3H) ; de 1,90 a 2, 10 (mt: 2H) ; 1,92 (mt: 2H) ; de 2,15 a 2,45 (mt: 9H) ; 2,30 (s: 3H) ; de 2,65 a 2,90 (mt:

3H) ; 3,07 (mt: 1H) ; 3,27 (dt, $J = 15$ e $3,5$ Hz: 1 H) ; 3,46 (mt: 2H) ; 3,63 (mt: 2H) ; 3,99 (d amplo, $J = 17,5$ Hz: 1 H) ; de 4, 10 a 4,25 (mt: 2H) ; 4,30 (mt: 1H) ; 4,71 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz: 1H); 4,90 (d, $J = 9,5$ Hz: 1H); 4,95 (dd, $J = 10$ e 2 Hz: 1H) ; 5,65 (dt, $J = 9,5$ e 4 Hz: 1H) 5,72 (mt: 1 H) ; 5,96 (d, $J = 16$ Hz: 1 H) ; 5,98 (d amplo, $J = 16,5$ Hz: 1 H) ; 6,17 (t, $J = 3$ Hz: 1 H) ; 6,60 (dd, $J = 16,5$ e 7 Hz: 1 H) ; 7,02 (t, $J = 5,5$ Hz: 1 H) ; 7,94 (s 1H).

O ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il carbonil)butírico pode ser preparado de acordo com DE 78-2851953.

Exemplo 72

(16*R*)-16-Desoxo-16-fluoro-14-O-{(1*R*, 2*R*)-[2-(4-metilpiperazin--1-il)carbonil]-1-ciclo-hexanocarbonil} pristinamicina II_B:

Opera-se de modo análogo ao descrito no exemplo 60 mas a partir de 0,83 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B (preparada como descrito no exemplo 1), 0,40 g de ácido (1*R*, 2*R*)-2-[(4-metilpiperazin--1-il)-carbonil] 1-ciclo-hexanocarboxílico, 0,10 g de 4-dimetilaminopiridina, 30 cm³ de diclorometano, e 0,40 g de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida. Após tratamento análogo ao do exemplo 60, o produto bruto é purificado por cromatografia cintilante [eluente: diclorometano / acetonitrila / metanol (90 / 5 / 5 em volume)] depois por cromatografia sobre coluna de alumina CBT 1 [eluente: acetato de etila / metanol (98 / 2 em volume)] para dar 0,40 g de (16*R*)-16-desoxo-16-fluoro-14-O-{(1*R*, 2*R*)-[2-(4-metilpiperazin--1-il)carbonil]-1-ciclo-hexanocarbonil} pristinamicina II_B, sob a forma de um sólido branco.

Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, a em ppm): 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 0,99 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; 1,09 (d, $J = 6,5$ Hz: 3H) ; de 1,20 a 1,45 (mt: 4H) ; de 1,55 a 2,45 (mt: 17H) ; 1,83 (s: 3H) ; 2,50 (mt: 1H) ; de 2,70 a 2,85 (mt: 3H) ; 3,00 (mt: 1 H) 3,22 (mt: 1 H) ; 3,44 (mt: 1 H) ; de 3,45 a 3,65 (mt: 4H) ; 3,88 (mt: 1 H) ; 4,04 (mt: 1 H) ; 4,53 (mt: 1 H) ; de

4,70 a 4,85 (mt: 2H) ; 5,10 (duplete desmultiplicado, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz}$: 1 H) ; 5,29 (d, $J = 10 \text{ Hz}$: 1 H) ; de 5,65 a 5,80 (mt: 2H) ; 5,81 (d amplo, $J = 16 \text{ Hz}$: 1H) ; 6,02 (mt: 1H) ; 6,18 (d, $J = 16 \text{ Hz}$: 1H) ; 6,50 (dd, $J = 16 \text{ e } 4 \text{ Hz}$: 1H) 8,12 (s: 1 H).

5 O ácido (IR, 2*R*)-2-[(4-metilpiperazin--1-il)-carbonil]-1-ciclo-hexano carboxílico pode ser preparado do seguinte modo:

A 0,50 g de anidrido (-)-trans-1,2-ciclo-hexanodicarboxílico em solução a -15°C em 20 cm^3 de dioxano, acrescenta-se sob atmosfera de argônio, $0,37 \text{ cm}^3$ de N-metilpiperazina em solução em 5 cm^3 de dioxano. 10 Após 1,25 horas a 20°C , a mistura de reação é filtrada, o sólido é lavado com 20 cm^3 de éter dietílico, secado sob pressão, depois secado sob pressão reduzida ($2,7 \text{ kPa}$) a 20°C , para dar 0,65 g de ácido (IR, 2*R*)-2-(4-metilpiperazin--1-il)-carbonil] 1-ciclo-hexano carboxílico, sob a forma de um sólido branco.

15 Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ em ppm): de 1,20 a 1,60 (mt: 4H) ; de 1,65 a 1,90 (mt: 3H) ; de 2,05 a 2,35 (mt: 3H) 2,37 (s: 3H) ; de 2,70 a 2,95 (mt 5H) ; 3,43 (mt: 1 H) ; 3,84 (d amplo, $J = 13,5 \text{ Hz}$ 1 H) ; 4,30 (d, $J = 12,5 \text{ Hz}$: 1 H).

Exemplo 73

20 (16*R*)-16-Azido-16-desoxo pristinamicina II_B

Operando como no Exemplo 4, mas a partir de azoteto de tetra n-butil amônio, obtém-se a (16*R*)-16-azido-16-desoxo-pristinamicina II_B, sob forma de um sólido branco com ponto de fusão próximo de 135°C (decomposição).

25 Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ em ppm): 0,96 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$: 3H) ; 1,01 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$: 3H) ; 1,10 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$: 3H); de 1,50 a 1,65 (mt: 1H) ; de 1,75 a 2,05 (mt: 5H) ; 1,88 (s:3H) ; 2,15 (mt: 1H) ; 2,77 (mt: 1H) ; 2,90 (dd, $J = 17 \text{ e } 6 \text{ Hz}$: 1H); 3,15 (dd, $J = 17 \text{ e } 7 \text{ Hz}$: 1H); 3,49 (mt: 1H); 3,88 (mt: 1H) ; de 3,95 a 4,15 (mt: 2H) ; 4,54 (mt: 1 H) ; de

4,70 a 4,80 (mt: 2H) ; 4,83 (dd, J = 9 e 3 Hz 1H) ; 5,37 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 5,75 (mt: 1H) ; 5,82 (dd, J = 17 e 1,5 Hz: 1H) 5,97 (mt: 1 H) ; 6,22 (d, J = 16 Hz: 1 H) ; 6,52 (dd, J = 17 e 5 Hz : 1 H) ; 8,15 (s 1H).

A presente invenção refere-se igualmente às composições farmacêuticas contendo pelo menos um derivado de estreptogramina de acordo com a invenção, no estado puro, associada a pelo menos um derivado de estreptogramina de grupo B, conforme o caso sob forma de sal, e/ou sob forma de uma associação com um ou vários diluentes ou adjuvantes compatíveis e farmaceuticamente aceitáveis.

As composições de acordo com a invenção podem ser usadas por via oral, parenteral, tópica, retal ou em aerossóis.

Como composições sólidas para a administração oral podem ser usados os comprimidos, as pílulas, as cápsulas de gelatina, os pós ou granulados. Nestas composições, o produto ativo de acordo com a invenção, geralmente sob forma de associação é misturado a um ou vários diluentes ou adjuvantes inertes, como sacarose, lactose ou amido. Estas composições podem compreender substâncias diferentes dos diluentes, por exemplo, um lubrificante como estearato de magnésio ou um revestimento destinado a uma liberação controlada.

Como composições líquidas para administração oral, pode-se usar soluções farmaceuticamente aceitáveis, suspensões, emulsões, xaropes, e elixires contendo diluentes inertes como água ou óleo de parafina. Estas composições podem igualmente compreender substâncias diferentes de diluentes, por exemplo produtos umectantes, adoçantes ou aromatizantes.

As composições para administração parenteral podem ser soluções estéreis ou emulsões. Como solvente ou veículo, pode-se empregar propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais, particularmente azeite de oliva, ésteres orgânicos injetáveis, por exemplo oleato de etila. Estas composições podem igualmente conter adjuvantes, particularmente agentes

umectantes, isotonizantes, emulsificantes, dispersantes e estabilizantes.

A esterilização pode ser feita de vários modos, por exemplo com a ajuda de um filtro bacteriológico, por irradiação ou por aquecimento. Elas podem igualmente ser preparadas sob forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas no momento do emprego em água estéril ou outro meio estéril injetável.

As composições para administração tópica podem ser por exemplo cremes, pomadas, loções ou aerossóis.

As composições para administração retal são supositórios ou cápsulas retais, que contém além do princípio ativo, excipientes como manteiga de cacau, glicerídeos semi-sintéticos, ou polietileno glicóis.

As composições podem igualmente ser aerossóis. Para o uso sob forma de aerossóis líquidos, as composições podem ser soluções estéreis estáveis ou composições sólidas dissolvidas no momento do emprego na água estéril apirogênica, em soro ou qualquer outro veículo farmacêuticamente aceitável. Para uso sob forma de aerossóis secos destinados a serem diretamente inalados, o princípio ativo é finamente dividido e associado a um diluente ou veículo sólido hidrossolúvel de uma granulometria de 30 a 80 μm , por exemplo dextrano, manitol ou lactose.

Em terapêutica humana, os novos derivados de estreptogramina de acordo com a invenção são particularmente úteis no tratamento de infecções de origem bacteriana. As doses dependem do efeito procurado e da duração do tratamento. O médico irá determinar a posologia que eles estima a mais apropriada em função do tratamento, em função da idade, peso, grau de infecção, e outros fatores apropriados ao indivíduo a tratar. Geralmente, as doses estão compreendidas entre 0,5 e 3 g do produto ativo em 2 ou 3 administrações por dia, por via oral ou parenteral para um adulto.

O Exemplo seguinte ilustra uma composição de acordo com a invenção.

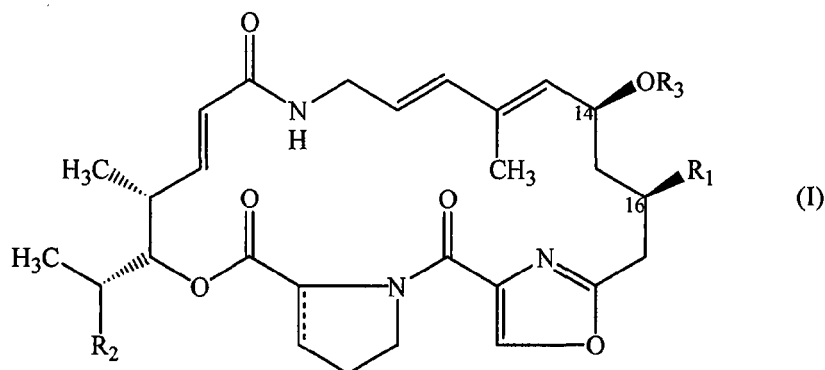
EXEMPLO

Prepara-se de acordo com a técnica comum comprimidos dosados a 250 mg de produto ativo, tendo a composição seguinte:

	-	(16 <i>R</i>) 16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II _B	175 mg
5	-	pristinamicina I _B	75 mg
	-	excipiente-amido, sílica hidratada, dextrina, gelatina, estearato de magnésio, qsp	500 mg

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado do grupo A de estreptograminas, caracterizado pelo fato de ter a fórmula geral:



em que

- 5 - R_1 representa um átomo de halogênio ou um radical azido ou tiocianato,
- R_2 representa um átomo de hidrogênio ou um radical metila ou etila,
- R_3 representa um átomo de hidrogênio, ou o radical de um éster
- 10 alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, ou heterocililalifático podendo ser substituído, e
- a ligação --- representa uma ligação simples (estereoquímica 27R) ou uma ligação dupla,

e seus sais quando eles existem.

- 15 2. Derivado de grupo A das estreptograminas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o radical R_3 de éster alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, ou heterocililalifático podendo ser substituído, é um radical R'_3 -CO-para os quais R'_3 representa fenila ou fenilalquila, não substituídos ou substituídos, sobre o radical fenila
- 20 (por um ou vários radicais escolhidos dentre alquila, contendo eventualmente um radical $NR'R''$ cujos radicais R' e R'' idênticos ou diferentes podem ser átomos de hidrogênio, ou radicais alquila, podendo formar conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são fixados um radical heterociclila saturado

ou insaturados com 3 a 8 encadeamentos, compreendendo eventualmente um outro heteroátomo escolhido dentre oxigênio, enxofre ou nitrogênio, o referido heterociclo podendo ele mesmo ser substituído por um ou vários radicais (alquila, hidróxialquila, alcoilóxialquila, alcoilóxicarbonilalquila, arila, heterociclila, heterociclilalquila, saturados ou insaturados, de 3 a 8 encadeamentos, ou-CH₂-CO-NR'R"), ou então R' e/ou R" podem ser um radical hidróxialquila, fenila, heterociclilalquila, saturada ou insaturada de 3 a 8 encadeamentos, -CO-NR'-R" em que NR'R" é definido como previamente, ou alquila ou acila substituídos por NR'R" definido como tal acima], ou então R'₃ pode ser selecionado dentre os radicais fenila ou fenilalquila, substituídos pelo radical fenila por um ou vários radiais (escolhido dentre alquila, podendo ser substituídos por um radical alquilóxi ou alquiltio eventualmente contendo, ele mesmo, um radical carbóxi ou um radial NR'R" como definidos acima, ou escolhidos dentre acilóxi podendo ser substituído por NR'R" como previamente definido] ou então R'₃ pode ser escolhido dentre os radicais alquila ou cicloalquila eventualmente substituídos [por um radical carbóxi, carbóxi alquildissulfanila ou um radical NR'R", -CH₂-NR'R", -CO-NR'R", ou por um radical alquilóxi carbonila, alquilóxi, ou alquildissulfanila eventualmente substituídos por NR'R", ou -CO-NR'R", pelo que NR'R" é definido como previamente] ou então R'₃ pode ser escolhido dentre os radicais heterociclila saturados ou insaturados de 3 a 8 encadeamentos eventualmente substituídos (por alquila ou acila eles mesmos eventualmente substituídos por NR'R").

3. Derivado do grupo A das estreptograminas de acordo com a uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que

- R₁ representa um átomo de flúor, de cloro, de bromo ou iodo ou um radical azido ou tiocianato,
- R₂ representa um radical metila,
- R₃ representa um átomo de hidrogênio, ou um radical R'₃-CO-para

o qual R_3 é fenila ou fenilalquila não substituídos ou substituídos sobre o radical fenila [por um ou vários radicais escolhidos dentre alquila, contendo eventualmente um radical $NR'R''$ cujos radicais R' e R'' idênticos ou diferentes podem ser átomos de hidrogênio ou radicais alquila podendo formar em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são fixados um radical heterociclila saturado ou insaturado de 3 a 8 encadeamentos, compreendendo eventualmente um outro heteroátomo escolhido dentre o oxigênio, enxofre ou nitrogênio, o referido heterociclo podendo ser ele mesmo substituído por um ou vários radicais (alquila, hidróxialquila, alquilóxialquila, alquilóxicarbonilalquila, arila, heterociclila, heterociclilalquila saturados ou insaturados de 3 a 8 encadeamentos ou- CH_2 -CO- $NR'R''$), ou então R' et/ou R'' podem ser um radical hidróxialquila, fenila, heterociclilalquila saturada ou insaturada de 3 a 8 encadeamentos,-CO- $NR'R''$ para o qual. $NR'R''$ é definido como previamente , ou alquila ou acila substituídos por $NR'R''$ definido como acima], ou então R'_3 pode ser um radical fenila substituído por um ou vários radicais [escolhidos dentre alquila, podendo ser substituídos por um radical alquilóxi ou alquiltio eventualmente contendo eles mesmos um radical carbóxi ou um radical $NR'R''$ como definido acima, ou escolhidos dentre acilóxi podendo ser substituído por $NR'R''$ definido como previamente], ou então R'_3 pode ser escolhido dentre os radicais alquila ou cicloalquila eventualmente substituídos[por um radical carbóxi, carbóxialquildissulfanila ou por um radical $NR'R''$,- CH_2 - $NR'R''$,-CO- $NR'R''$, ou por um radical alquilóxicarbonila, alquilóxi, ou alquildissulfanila eventualmente substituídos por $NR'R''$ ou-CO- $NR'R''$ para os quais $NR'R''$ é definido como previamente], ou então R'_3 pode ser escolhido dentre os radicais heterociclila saturados ou

insaturados de 3 a 8 encadeamentos eventualmente substituídos [por alquila ou acila elas mesmas eventualmente substituídas por NR'R"], sendo entendido que os heterociclos são escolhidos dentre pirrolidinila, imidazolila, piridila, piperidinila, piperazinila, ou morfolinila, e

- a ligação --- representa uma ligação simples (estereoquímica 27R) ou uma ligação dupla,

assim como seus sais, quando eles existem.

4. Derivado do grupo A das estreptograminas de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que se trata de (16R)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_B.

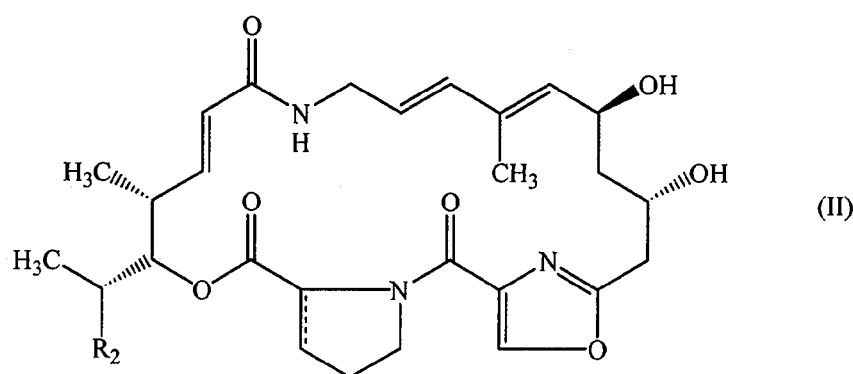
5. Derivado do grupo A das estreptograminas de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que se trata de (16R)-16-desoxo-16-tiocianato pristinamicina II_B.

6. Derivado do grupo A das estreptograminas de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que se trata de (16R)-16-desoxo-16-cloro pristinamicina II_B.

7. Derivado do grupo A das estreptograminas de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que se trata de (16R)-16-azido-16 desoxo-pristinamicina II_B.

8. Derivado do grupo A das estreptograminas de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que se trata de (16R)-16-desoxo-16-fluoro pristinamicina II_A.

9. Processo de preparação de um derivado do grupo A das estreptograminas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que se halogena, em que se transforma em azida ou em que se transforma em tiocianato, um derivado de estreptogramina de fórmula geral:



em que R_2 é definido como previamente, a ligação---representa uma ligação simples (estereoquímica 27R), ou uma ligação dupla, e cuja função hidróxi em posição 14 foi previamente protegida, seguida da eliminação de radical protetor e, conforme o caso, para obter um derivado de estreptogramina do grupo A, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R_3 é diferente do átomo de hidrogênio, introdução do radical de éster alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, ou heterocilalifático podendo ser substituído (R_3) e que se transforma eventualmente em um sal quando eles existem.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que se opera em presença de um trifluoreto de enxofre por meio de um reativo como um halogeneto, um azoteto, ou um tiocianato de tetra alquil amônio, trialquil benzilamônio, tri alquil fenil amônio, ou por meio de um halogeneto, um azoteto ou um tiocianato de metal alcalino adicionado eventualmente por um éter coroa.

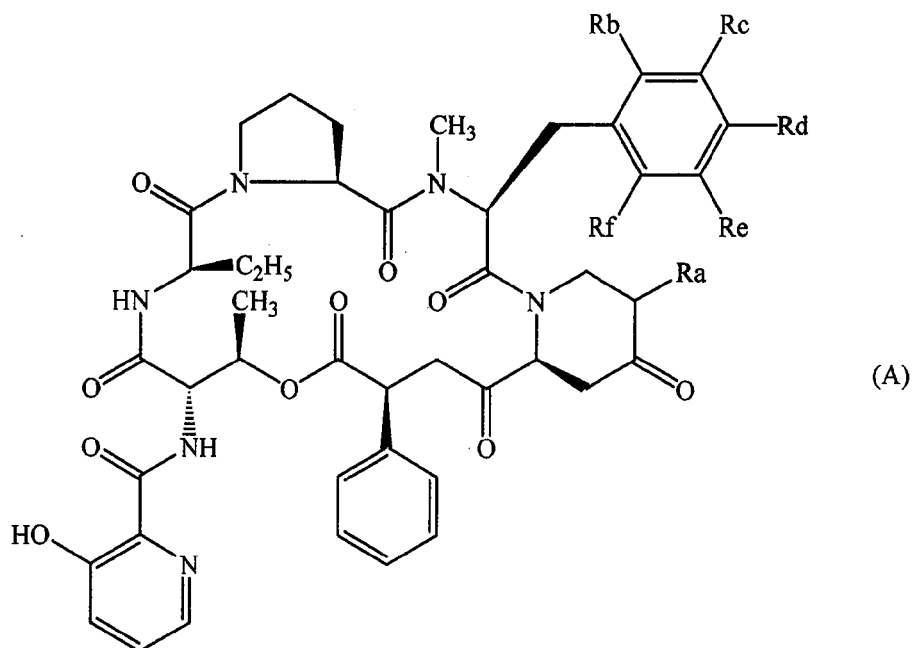
11. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que se opera, para a fluoração, por ação de um agente de fluoração escolhido dentre um fluoreto de enxofre, hexafluoropropil dietilamina ou N-(cloro-2-trifluoro-1,1,2-etil) dietil-amina.

12. Processo de acordo com uma das reivindicações 9, 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que a esterificação é realizada por ação de um ácido ou de um derivado funcional de um ácido selecionado dentre cloreto ácido, éster reativo e um anidrido, se necessário, na presença ou não de um agente de copulação como uma carbodiimida, de uma amina terciária e de um

13. Processo de acordo com uma das reivindicações 9, 10 ou 12, caracterizado pelo fato de que o trifluoreto de amino enxofre pode ser escolhido dentre o trifluoreto de dietilamino enxofre, o trifluoreto de bis(2-metóxi)etilamino enxofre ou o trifluoreto de morfolino enxofre.

14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um derivado de estreptogramina do grupo A de acordo com a reivindicação 1 ou 2, no estado puro, ou sob forma de associação com pelo menos um derivado de estreptogramina de grupo B, conforme o caso sob forma de sal, e/ou sob forma de associação com um ou vários diluentes ou adjuvantes compatíveis e farmacêuticamente aceitáveis.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o derivado da estreptogramina do grupo B é escolhido dentre os componentes naturais: pristinamicina IA, pristinamicina IB, pristinamicina IC, pristinamicina ID, pristinamicina IE, pristinamicina IF, pristinamicina IG, virginamicina S1, S3 ou S4, vernamicina B ou C, etamicina ou dentre derivados de hemissíntese de fórmula geral:



- 1) Rb, Rc, Re e Rf são átomos de hidrogênio, Rd é um átomo de hidrogênio ou um radical dimetilamino, e Referida é um radical de

- 5 estrutura-CH₂R'a, para a qual R'a é pirrolidinil-3-tio, piperidil-3-(ou 4-) tio podendo ser substituídos por alquila, alquiltio substituído por 1 ou 2 hidróxi sulfonila, alquilamino, dialquilamino (ele mesmo eventualmente substituído por mercapto ou dialquilamino), ou substituído por 1 ou 2 ciclos piperazina eventualmente substituída, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidinila-1, piperidila-2,-3 ou-4, ou pirrolidinila-2 ou-3 (podendo ser substituídos por alquila), ou então Ra é um radical de estrutura =CHR'a para o qual R'a é
- 10 pirrolidinil-3amino, piperidil-3(ou-4)amino, pirrolidinil-3óxi, piperidil-3(ou-4)óxi, pirrolidinil-3-tio, piperidil-3(ou-4)tio podendo ser substituídos por alquila, ou R'a é alquilamino, alquilóxi ou alquiltio substituídos por 1 ou 2 hidróxissulfonila, alquilamino, dialquilamino (ele mesmo eventualmente substituído por dialquilamino), ou por trialquilamônio, imidazolil-4 ou-5, ou por 1
- 15 ou 2 ciclos piperazina eventualmente substituído, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidinila-1, piperidila-2,-3 ou-4, ou pirrolidinila-2 ou-3 (podendo ser substituídos por alquila), ou Ra é um radical quinuclidinil-3(ou-4)tiometila ou então
- 2) Ra é um átomo de hidrogênio e
- 20 a) seja Rb, Re e Rf são átomos de hidrogênio, Rd é um radical-NHCH₃ ou-N(CH₃)₂ e Rc é um átomo de cloro ou bromo, ou representa um radical-alcenila contendo 3 a 5 átomos de carbono [se Rd é-N(CH₃)₂],
- 25 b) seja Rb, Rd, Re e Rf representam um átomo de hidrogênio e Rc é um halogênio, ou um radical aminomonoalquila, aminodialquila, alquilóxi, trifluorometilóxi, tioalquila, alquila em C₁ a C₃ ou trihalogenometila
- c) seja Rb, Re, Re e Rf representam um átomo de hidrogênio e Rd é um halogênio, ou um radical etilamino, dietilamino ou

radical $\text{NR}'\text{R}''$, R' e R'' idênticos ou diferentes podendo ser átomos de hidrogênio ou radicais alquila (1 a 3 carbonos), ou podendo formar em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são fixados, um heterociclo de 3 a 8 encadeamentos contendo eventualmente um outro heteroátomo escolhido dentre o oxigênio, o enxofre ou o nitrogênio eventualmente substituídos [por
5 um radical alquila, alcenila (2 a 8 carbonos), cicloalquila (3 a 6 carbonos), heterociclila satura ou insaturada (4 a 6 encadeamentos), benzila, fenila ou fenila substituída como definido acima para a definição de R_1]

ou então quando Y é um radical $=\text{CR}_3-$, R_1 pode ser também
10 halogenometila, hidróximetila, alquilóximetila, alquiltiometa cuja parte alquila é eventualmente substituída por $\text{NR}'\text{R}''$, alquilsulfinilmetila, alquilsulfonilmetila, acilóximetila, benzoilóximetila, ciclopropilaminometila ou $(\text{CH}_2)_n \text{NR}'\text{R}''$ (n sendo um inteiro de 1 a 4 e R' e R'' sendo definidos como acima), ou então se R_3 é um átomo de hidrogênio, R_1 pode ser também
15 formila, carbóxi, alquilóxicarbonila, ou $\text{CONR}'\text{R}''$ para o qual R' e R'' são definidos como acima,

ou então quando Y é um átomo de nitrogênio, R_1 pode ser também um radical- XR° para o qual X é um átomo de oxigênio ou de enxofre, um radical sulfinila ou sulfonila, ou um radical NH e R' é um radical alquila (1 a
20 8 carbonos), cicloalquila (3 a 6 carbonos), heterociclila saturada ou insaturada (3 a 8 encadeamentos), heterociclilmetila (3 a 8 encadeamentos) cuja parte heterociclila é fixada ao radical metila por um átomo de carbono, fenila, fenila substituída [por um ou vários átomos de halogênio ou radicais hidróxi, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, amino,
25 alquilamino ou dialquilamino] ou um radical $(\text{CH}_2)_n \text{NR}'\text{R}''$ para o qual R' e R'' são definidos como acima e n é um inteiro de 2 a 4, ou então, se X representa NH , R' pode também representar o átomo de hidrogênio,

R_2 é um átomo de hidrogênio ou um radical alquila (1 a 3 carbonos),

R_3 é um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, carbóxi, alquilóxicarbonila ou carbamoila de estrutura $a\text{-CO-NR'R''}$ em que R' e R'' são definidos previamente,

R_a é um radical metila ou etila, e

5 R_b, R_c e R_d tem as definições abaixo:

1) R_b e R_c são átomos de hidrogênio e R_d é um átomo de hidrogênio ou um radical metilamino ou dimetilamino,

2) R_b é um átomo de hidrogênio, R_e é um átomo de hidrogênio, cloro ou bromo, ou representa um radical alcenila (3 a 5C), e R_d é um
10 radical-NMe- R''' para o qual R''' representa um radical alquila, hidróxialquila (2 a 4C), ou alcenila (2 a 5C) eventualmente substituído por fenila,, , cicloalquila (3 a 6C)metila, benzila, benzila substituída [por um ou vários átomos de halogênio ou radical
15 hidróxi, alquila, alquilóxi, alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, amino, alquilamino, ou dialquilamino], heterociclilmetila, ou heterocicliletila, cuja parte heterociclila é saturada ou insaturada e contém 5 a 6 encadeamentos e 1 ou 2 heteroátomos escolhidos dentre o enxofre, oxigênio ou nitrogênio eventualmente substituído
20 [por um radical alquila, alcenila (2 a 8 carbonos), cicloalquila (3 a 6 carbonos), heterociclila saturada ou insaturada (4 a 6 encadeamentos), fenila, fenila substituída como definido acima, para a definição de R , ou benzila, ou então R''' representa um radical cianometila, ou- $\text{CH}_2\text{C(OR'e)R''}$ para o qual seja R_e é-OR'e, R' e sendo hidrogênio, alquila (1 a 6 carbonos), alcenila (2 a 6 carbonos), benzila ou heterociclilamino cuja parte heterociclila contém 5 a 6 encadeamentos e 1 ou 2 heteroátomos escolhidos
25 dentre o enxofre, oxigênio ou o nitrogênio, seja R_e um radical alquilamino, alquila metil amino heterociclilamino ou heterociclil metil amino cuja parte heterociclila é saturada e contém 5 a 6

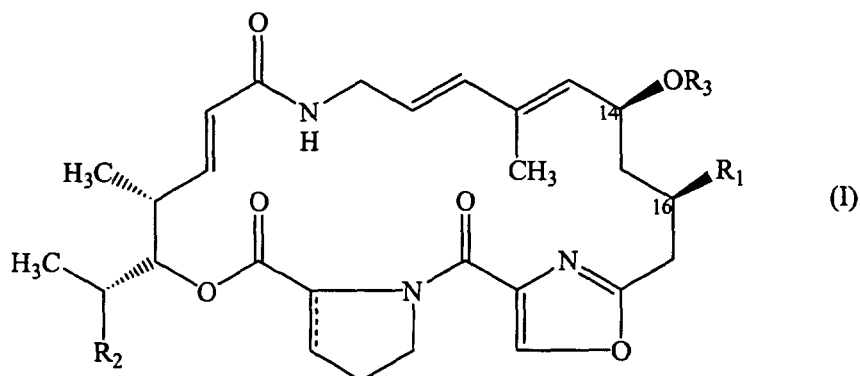
encadeamentos e 1 ou 2 heteroátomos escolhidos dentre o enxofre, oxigênio ou nitrogênio eventualmente substituído por um radical alquila, benzila ou alquilóxicarbonila,

- 5 3) Rb é um átomo de hidrogênio, Rd é um radical-NHCH₃ ou-N(CH₃)₂ e Rc é um átomo de cloro ou bromo, ou representa um radical alcenila (3 a 5C), [se Rd é-N(CH₃)₂],
- 4) Rb e Rd são átomos de hidrogênio e Rc é um átomo de halogênio, ou um radical alquilamino ou dialquilamino, alquilóxi, trifluorometóxi, tioalquila, alquila (1 a 6C) ou trihalogenometila,
- 10 5) Rb e Rc são átomos de hidrogênio e Rd é um átomo de halogênio, ou um radical etilamino, dietilamino ou metil etil amino, alquilóxi ou trifluorometóxi, alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquila (1 a 6C), fenila ou trihalogenometila,
- 15 6) Rb é um átomo de hidrogênio e Rc é um átomo de halogênio ou um radical alquilamino ou dialquilamino, alquilóxi ou trifluorometóxi, tioalquila, alquila (1 a 3C), e Rd é um átomo de halogênio ou um radical amino, alquilamino ou dialquilamino, alquilóxi ou trifluorometóxi, tioalquila, alquila (1 a 6C) ou trihalogenometila,
- 20 7) Rc é um átomo de hidrogênio e Rb e Rd representam um radical metila, assim como seus sais.

RESUMO

"DERIVADO DO GRUPO A DE ESTREPTOGRAMINAS, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DO MESMO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

Derivados do grupo das estreptograminas de fórmula geral (I)



- 5 em que- R_1 representa um átomo de halogênio ou um radical azido ou tiocianato, R_2 representa um átomo de hidrogênio ou um radical metila ou etila, R_3 representa um átomo de hidrogênio, ou o radical de um éster alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, ou heterocililalifático podendo ser substituído, e a ligação --- representa uma
- 10 ligação simples (estereoquímica 27R) ou uma ligação dupla, assim como seus sais quando eles existem.