



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0312882-2 B1



(22) Data do Depósito: 23/07/2003

(45) Data de Concessão: 09/04/2019

(54) Título: DERIVADOS DE PLEUROMUTILINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 211/54; C07D 211/56; C07D 211/58; C07D 401/06; A61K 31/445; (...).

(30) Prioridade Unionista: 24/07/2002 GB 0217149.4; 25/07/2002 GB 0217305.2; 27/03/2003 EP PCT/EP03/03215.

(73) Titular(es): NABRIVA THERAPEUTICS AG.

(72) Inventor(es): HEINZ BERNER; GABRIELE KERBER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2003008059 de 23/07/2003

(87) Publicação PCT: WO 2004/011431 de 05/02/2004

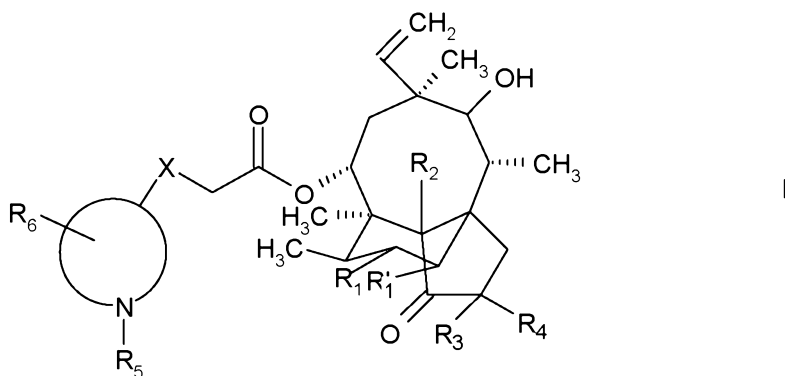
(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/01/2005

(57) Resumo: "DERIVADOS DE PLEUROMUTILINA COMO ANTI-MICROBIANOS". Compostos de fórmula: onde os resíduos têm vários significados e seu uso como compostos farmacêuticamente ativos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"DERIVADOS DE PLEUROMUTILINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

[001] A presente invenção se refere a pleuromutilinas tendo atividade farmacêutica, por exemplo, antimicrobiana.

[002] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula



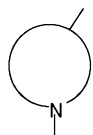
na qual

R_1 e R_1' são hidrogênio ou deutério,

R_2 , R_3 e R_4 são hidrogênio ou deutério,

R_5 é o resíduo de um aminoácido, por exemplo, um resíduo de valila ou histidinila,

X é S ou N-ALK,

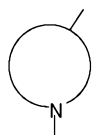


é piperidinila ou tetraidropiridinila,

ALK é (C₁₋₄)alquila, por exemplo, metila, e

R_6 é hidrogênio, hidróxi ou (C₂₋₁₂)acilóxi, por exemplo, (C₂₋₆)-alquilcarbonilóxi, por exemplo, -O-CO-CH₃,

com a condição de que se



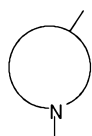
for piperidinila e X for S, então R_6 for diferente de hidrogênio.

[003] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I, onde

R_1 , R_1' , R_2 , R_3 e R_4 são hidrogênio,

R_5 é o resíduo de um aminoácido, por exemplo, um resíduo de valila ou histidinila,

X é S,



é piridinila ou tetraidropiridinila, e

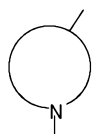
R_6 é hidróxi.

[004] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I, onde

R_1 , R_1' , R_2 , R_3 e R_4 são hidrogênio,

R_5 é um resíduo de um aminoácido, por exemplo, valila ou histidinila,

X é N-ALK,



é piperidinila,

ALK é (C_{1-4})alquila, por exemplo, metila, e

R_6 é hidróxi.

[005] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I selecionado do grupo consistindo em:

- 14-O-[4-hidróxi-N-valil-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina,

tal como 14-O-[4-hidróxi-N-(R)-valil-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina, por exemplo, na forma de um cloridrato,

- 14-O-[3-hidróxi-N-valil-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina,

tal como 14-O-[3-hidróxi-N-(R)-valil-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina, por exemplo, na forma de um cloridrato,

- 14-O-[3-hidróxi-N-histidinil-piperidin-4-il]-

sulfanilacetilmutilina, tal como 14-O-[3-hidróxi-N-(R)-histidinil-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina, por exemplo, na forma de um dicloridrato,

- 14-O-[3-hidróxi-N-valil-piperidin-4-il]-

metilaminoacetilmutilina, tal como 14-O-[3-hidróxi-N-(R)-valil-piperidin-4-il]-metilaminoacetilmutilina, por exemplo, na forma de um dicloridrato,

- 14-O-[4-hidróxi-N-valil-piperidin-3-il]-

metilaminoacetilmutilina, tal como 14-O-[4-hidróxi-N-(R)-valil-piperidin-3-il]-metilaminoacetilmutilina, por exemplo, na forma de um dicloridrato,

- 14-O-[(N-valil)-1,2,3,6-tetraidropiridin-3-il]-

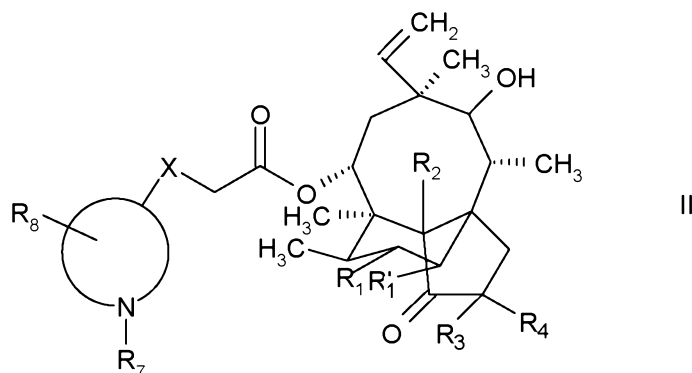
sulfanilacetilmutilina, tal como 14-O-[N-(R)-valil-1,2,3,6-tetraidropiridin-3-il]-sulfanilacetilmutilina, e

- 14-O-[(N-valil)-1,4,5,6-tetraidropiridin-4-il]-

sulfanilacetilmutilina, tal como 14-O-[N-(R)-valil-1,4,5,6-tetraidropiridin-4-il]-sulfanilacetilmutilina.

[006] Compostos de fórmula I podem ser preparados por divisão de um grupo de proteção de compostos de fórmula I onde os grupos funcionais, por exemplo, grupos amino, são protegidos. Tais grupos podem ser desse modo úteis como intermediários na produção de um composto de fórmula I, ou podem ser farmacologicamente ativos.

[007] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula



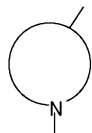
onde

R_1 e $R_{1'}$ são hidrogênio ou deutério,

R_2 , R_3 e R_4 are hidrogênio ou deutério,

R_7 é um grupo de proteção, por exemplo, BOC, ou o resíduo de um aminoácido onde o grupo amino é protegido, por exemplo, valila ou histidinila protegida por N-BOC,

X é S ou N-ALQ,

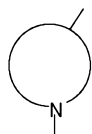


é piperidinila ou tetraidropiridinila,

ALQ é (C₁₋₄)alquila, por exemplo, metila, e

R_8 é hidrogênio, hidróxi ou (C₂₋₁₂)acilóxi, por exemplo, (C₂₋₆)-alquilcarbonilóxi, por exemplo, -O-CO-CH₃,

com a condição de que se



for piperidinila e X for S, então R_8 seja diferente de hidrogênio.

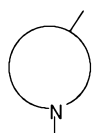
[008] BOC como aqui empregado é terc-butoxicarbonila.

[009] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula II, na qual:

R_1 , R_1' , R_2 , R_3 e R_4 são hidrogênio,

R_7 é terc-butóxicarbonila ou o resíduo de um aminoácido onde o grupo amino é protegido por terc-butoxicarbonila, por exemplo, N-valila ou histidinila protegida por N-BOC,

X é S ou N-ALK,

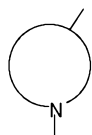


é piperidinila ou tetraidropiridinila,

ALK é (C₁₋₄)alquila, por exemplo, metila, e

R_8 é hidrogênio, hidróxi ou acetóxi,

com a condição de que se



for piperidinila e X for S, então R_8 seja diferente de hidrogênio.

[0010] O grupo de proteção inclui grupos de proteção que podem ser, por exemplo, seletivamente, removidos, se desejado, e inclui grupos de proteção que são convencionais em química, por exemplo, química de (pleuro)mutilina, preferivelmente BOC, por exemplo, que BOC pode ser removido, por exemplo, por tratamento com HCl etérico.

[0011] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula II selecionado do grupo consistindo em

- 14-O-[N-BOC-4-hidróxi-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina,
- 14-O-[N-BOC-3-hidróxi-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina,
- 14-O-[4-hidróxi-N-BOC-piperidin-3-il]-

metilaminoacetilmutilina,

- 14-O-[3-hidróxi-N-BOC-piperidin-4-il]-

metilaminoacetilmutilina,

- 14-O-[N-BOC-1,4,5,6-tetraidropiridin-4-il]-

sulfanilacetilmutilina, tal como 14-O-[N-BOC-1,4,5,6-tetraidropiridin-4(R*)-il]-sulfanilacetilmutilina e 14-O-[N-BOC-1,4,5,6-tetraidropiridin-4(S*)-il]-sulfanilacetilmutilina,

- 14-O-[4-hidróxi-N-(N-BOC-valil)-piperidin-3-il]-

sulfanilacetilmutilina, tal como 14-O-[4-hidróxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina, por exemplo, na forma de um cloridrato,

- 14-O-[3-hidróxi-N-(N-BOC-valil)-piperidin-4-il]-

sulfanilacetilmutilina, tal como 14-O-[3-hidróxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina, por exemplo, na forma de um cloridrato,

- 14-O-[4-acetóxi-N-(N-BOC-valil)-piperidin-3-il]-

sulfanilacetilmutilina, tal como 14-O-[4-acetóxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina, por exemplo, na forma de um cloridrato,

- 14-O-[3-acetóxi-N-(N-BOC-valil)-piperidin-4-il]-

sulfanilacetilmutilina, tal como 14-O-[3-acetóxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina, por exemplo, na forma de um cloridrato,

- 14-O-[3-hidróxi-N-(N-BOC-histidinil)-piperidin-4-il]-

sulfanilacetilmutilina, tal como 14-O-[3-hidróxi-N-(N-BOC-(R)-histidinil)-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina, por exemplo, na forma de um dicloridrato.

- 14-O-[3-hidróxi-N-(N-BOC)-valil-piperidin-4-il]-

metilaminoacetilmutilina, tal como 14-O-[3-hidróxi-N-(N-BOC)-(R)-valil-piperidin-4-il]-metilaminoacetilmutilina, por exemplo, na forma de um dicloridrato,

- 14-O-[4-hidróxi-N-(N-BOC)-valil-piperidin-3-il]-

metilaminoacetilmutilina, tal como 14-O-[4-hidróxi-N-(N-BOC)-(R)-valil-piperidin-3-il]-metilaminoacetilmutilina, por exemplo, na forma de um dicloridrato,

- 14-O-[N-(N-BOC-valil)-1,4,5,6-tetraidropiridin-4-il]-

sulfanilacetilmutilina, tal como 14-O-[N-(N-BOC-(R)-valil)-1,4,5,6-tetraidropiridin-4-il]-sulfanilacetilmutilina,

- 14-O-[N-(N-BOC-valil)-1,2,3,6-tetraidropiridin-3-il]-

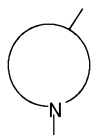
sulfanilacetilmutilina, tal como 14-O-[N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,3,6-tetraidropiridin-3-il]-sulfanilacetilmutilina.

[0012] Em um composto de fórmula I ou de fórmula II, o grupo X pode ser ligado ao anel de piperidina ou tetraidropiridina em qualquer posição com a exceção da posição 1, por exemplo, na posição 2, 3, 4, 5 ou 6, preferivelmente na posição 3 ou 4. Em um composto de fórmula I ou de fórmula II, o grupo I, R₆, ou o grupo R₈ respectivamente, pode

estar em qualquer posição com a exceção da posição 1, do anel de piperidina ou tetraidropiridina, por exemplo, na posição 2, 3, 4, 5 ou 6, preferivelmente na posição 3 ou 4. R_8 preferivelmente é alquila, por exemplo, (C_{1-20}) alquila, quando na posição 2 ou 6. Em um grupo preferido de compostos de fórmula I ou de fórmula II, o grupo X está na posição 3 ou posição 4; e R_6 , ou o grupo R_8 respectivamente, está na posição 3 ou na posição 4.

[0013] Em um composto de fórmula I ou de fórmula II cada substituinte único pode ser um substituinte preferido, por exemplo, independentemente de cada um dos outros substituintes definidos.

[0014] "Um resíduo de um aminoácido (protegido por N)" como aqui empregado significa que em um composto de fórmula I ou de fórmula II, o grupo carbonila do referido aminoácido (protegido) é ligado ao nitrogênio do grupo de fórmula



e o grupo $-OH$ da referida função de aminoácido está ausente, isto é o N do anel é, acilado pelo grupo carboxílico de um aminoácido. Preferivelmente, o resíduo de um aminoácido-(protegido por N) é o resíduo de um α -aminoácido (protegido por N), por exemplo, α -aminoácido de ocorrência natural, por exemplo, valila (protegida por N) ou histidinila (protegida por N), preferivelmente R-valila (protegida por N).

[0015] Compostos fornecidos pela presente invenção, por exemplo, um composto de fórmula I ou de fórmula II, são a seguir designados como "composto(s) de (ou composto(s) de acordo com) a presente invenção". Um composto da presente invenção inclui um composto em qualquer forma, por exemplo, em forma livre, na forma de um sal, na forma de um solvato e na forma de um sal e um solvato. Compostos de fórmula II são intermediários úteis na preparação de compostos de

fórmula I. Compostos de fórmula II também podem mostrar, entretanto, atividade farmacêutica, por exemplo, similar àquela de compostos de fórmula I.

[0016] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I ou de fórmula II na forma de um sal.

[0017] Tais sais incluem preferivelmente sais farmaceuticamente aceitáveis, embora sais farmaceuticamente inaceitáveis sejam incluídos, por exemplo, para os propósitos de preparação / isolamento / purificação.

[0018] Um sal de um composto da presente invenção inclui um sal de adição de ácido. Os sais de adição de ácido incluem sais de um composto de fórmula I ou de fórmula II com um ácido, por exemplo, ácido fumárico de hidrogênio, ácido fumárico, ácido naftalin-1,5-sulfônico, ácido clorídrico, ácido deuteroclórico; por exemplo, ácido clorídrico ou ácido deuteroclórico, preferivelmente ácido clorídrico. Um composto da presente invenção pode ser convertido em um composto correspondente na forma de um sal; e vice-versa. Um composto da presente invenção em forma livre ou na forma de um sal e na forma de um solvato pode ser convertido em um composto correspondente em forma livre ou na forma de um sal em forma não solvatada; e vice-versa.

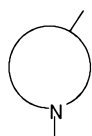
[0019] Um composto da presente invenção pode existir na forma de isômeros puros ou misturas destes, por exemplo, isômeros óticos, diastereoisômeros, adaptadores cis/trans. Um composto da presente invenção pode por exemplo, conter átomos de carbono assimétricos e pode desse modo existir na forma de enantiômeros ou diastereoisômeros e misturas destes, por exemplo, racematos. Qualquer átomo de carbono assimétrico, por exemplo, ao qual R_6 e X são ligados, podem estar presente na configuração (R), (S) ou (R,S), preferivelmente na configuração (R) ou (S). Por exemplo, o grupo ligado por meio do grupo X ao anel de piridina em um composto de fórmula I

ou de fórmula II pode estar na configuração (R) ou (S) ou na forma de misturas destes. Por exemplo, o grupo amina do resíduo de aminoácido, por exemplo, resíduo de valila ou histidinila, que está acilando o átomo de nitrogênio do anel de piperidina pode estar na configuração (S), na configuração (R) ou na forma de misturas destes. As misturas isoméricas podem ser separadas como apropriado, por exemplo, de acordo com o método como convencional, para obter isômeros puros. A presente invenção inclui um composto da presente invenção em qualquer forma isomérica e em qualquer mistura isomérica. A presente invenção também inclui tautômeros de fórmula I ou de fórmula II, onde os tautômeros podem existir. Preferivelmente, a configuração no anel de mutilina de um composto da presente invenção é o mesmo como em uma mutilina naturalmente produzida.

[0020] Misturas isoméricas podem ser separadas como apropriado, por exemplo, de acordo, por exemplo, analogamente, a um método como convencional, para obter isômeros puros.

[0021] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um processo para a produção de um composto de fórmula I ou de fórmula II compreendendo as etapas

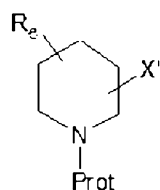
[0022] A) para a produção de um composto de fórmula I ou de fórmula II onde



é piperidinila, e os outros resíduos são como acima

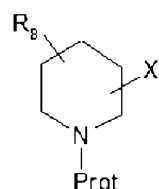
definido compreendendo as etapas

reagir um composto de fórmula



III

de fórmula



III'

onde Prot é um grupo de proteção, por exemplo, BOC, X' é -SH ou -NH-ALK, e R₆, R₈ e ALK são como acima definido, com um 22-O-tosil-pleuromutilina e *terc*-But-OK para obter um composto de fórmula II, onde R₇ é um grupo de proteção, por exemplo, BOC, e os outros resíduos são como acima definido,

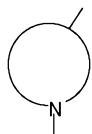
b) desproteger o grupo de nitrogênio do anel de piperidinila em um composto obtido na etapa a), por exemplo, pelo uso de HCl etérico, para obter um composto de fórmula I, onde R₅ é hidrogênio e os outros resíduos são como acima definido,

c) reagir um composto obtido na etapa b) com um aminoácido, protegido por amino, por exemplo protegido por BOC, por exemplo valila ou histidina, para obter um composto de fórmula II, onde R₇ é o resíduo de um aminoácido protegido, por exemplo, valila ou histidina protegida, preferivelmente valila ou histidina protegida por BOC e os outros resíduos são como acima definido,

d) desproteger o grupo amino do resíduo de aminoácido de um composto obtido na etapa c) para obter um composto de fórmula I, onde R₅ é um resíduo de um aminoácido, por exemplo, valila ou histidinila; por exemplo, na forma de um sal, tal como um cloridrato,

e) opcionalmente introduzir deutério em um composto de fórmula I obtido na etapa d) para obter um composto de fórmula I, onde R₂, R₃ e R₄ são deutério, e R₁, R'₁ e R₅ são como acima definido,

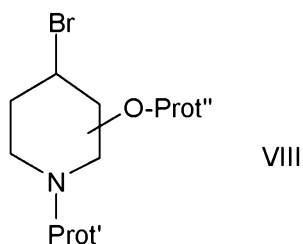
[0023] B) para a produção de um composto de fórmula I ou de fórmula II onde



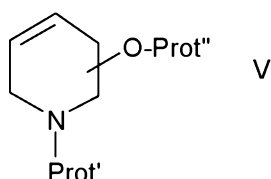
é tetraidropiridinila

[0024] B1) se a tetraidropiridinila for uma 1,2,3,6-tetraidropiridinila,

a) reagir um composto de fórmula

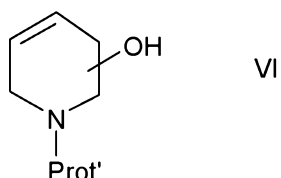


onde Prot' é ou um grupo de proteção ou o resíduo de um aminoácido protegido, por exemplo, onde o resíduo de um aminoácido protegido é como acima definido, e Prot'' é um grupo de proteção, por exemplo, –CO-CH₃, na presença de DBU para obter um composto de fórmula



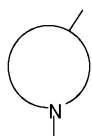
onde Prot' e Prot'' são como acima definido,

b) remover o grupo de proteção Prot'' de um composto de fórmula V para obter um composto de fórmula



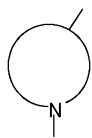
onde Prot' é como acima definido,

c) reagir o grupo hidróxi em um composto de fórmula VI com mesicloreto e o mesilato obtido com tiapleuromutilina ou HN-alkil-pleuromutilina para obter um composto de fórmula II, onde

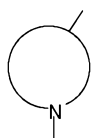


é um 1,2,3,6-tetraidropiridinila, e os outros resíduos são como acima definido, e

d) remover a proteção Prot', se Prot' for um grupo de proteção para obter um composto de fórmula I onde

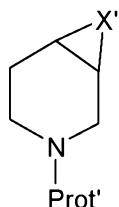


é um 1,2,3,6-tetraidropiridinila, R_5 é hidrogênio e os outros resíduos são como acima definido; ou remover o grupo de proteção do resíduo do aminoácido protegido se $Prot'$ for o resíduo de um aminoácido protegido, para obter um composto de fórmula I onde



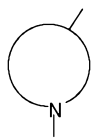
é um 1,2,3,6-tetraidropiridinila, R_5 é o resíduo de um aminoácido e os outros resíduos são como acima definido; e

B2) se o tetraidropiridinila for um 1,4,5,6-tetraidropiridinila reagir um composto de fórmula



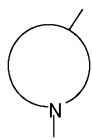
VII

onde X' e $Prot'$ são como acima definido, com 22-O-tosilpleuromutilina na presença de n-butil-lítio para obter um composto de fórmula II, onde

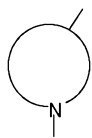


é um 1,4,5,6-tetraidropiridinila, R_7 é $Prot'$, onde $Prot'$ é como acima definido e os outros resíduos são como acima definido, e

b) remover a proteção $Prot'$ se $Prot'$ for um grupo de proteção para obter um composto de fórmula I onde

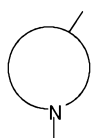


é um 1,4,5,6-tetraidropiridinila, R_7 é hidrogênio e os outros resíduos são como acima definido; ou remover o grupo de proteção do resíduo do aminoácido protegido se $Prot'$ for o resíduo de um aminoácido protegido, para obter um composto de fórmula I onde

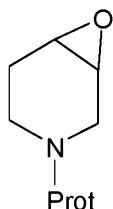


é um 1,4,5,6-tetraidropiridinila, R_5 é o resíduo de um aminoácido e os outros resíduos são como acima definido.

[0025] Em outro aspecto preferido da presente invenção, um composto de fórmula II, e em consequência, por exemplo, de acordo com as etapas b) a f) da presente invenção, um composto de fórmula I, onde



é piperidinila, X é S e R_6 é hidrogênio pode ser obtido por reação de um composto de fórmula



IV

com tiapleuromutilina e Al_2O_3 para obter uma mistura de compostos de fórmula II, onde R_7 é a grupo de proteção, por exemplo, BOC, e onde em um dos compostos da mistura o grupo hidróxi está na posição 3 e o grupo enxofre de tiapleuromutilina está na posição 4 do anel de piperidina, e no outro composto da mistura o grupo hidróxi está na posição 4 e o grupo enxofre da tiapleuromutilina está na posição 3 do anel de piperidina. Aquela mistura regioisomérica pode ser

- separada para obter compostos puros de fórmula II cujos compostos puros de fórmula II podem ser tratados também de acordo com as etapas b) a f) da presente invenção para obter compostos puros de fórmula I; ou
- a mistura regioisomérica de compostos de fórmula II pode ser tratada também de acordo com as etapas b) a f) da presente invenção para obter uma mistura de regioisômeros correspondentes de compostos de

fórmula I, cuja mistura pode ser separada para obter compostos puros de fórmula I.

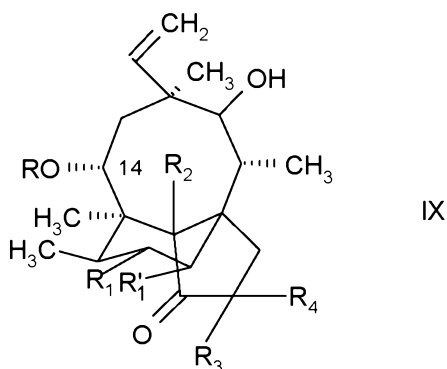
[0026] A separação de regioisômeros pode ser realizada como apropriado, por exemplo, por cromatografia.

[0027] Se na etapa A) c) da presente invenção o aminoácido é empregado na forma (R), por exemplo, (R)-valina, (R)-histidina, um composto de fórmula I ou II é obtido, onde o grupo amina do grupo aminoácido (protegido) ligado ao átomo de nitrogênio do anel de piperidina está na configuração (R); e se na etapa A)c) da presente invenção o aminoácido for empregado na forma (S), por exemplo, (S)-valina, (S)-histidina, um composto de fórmula I ou II é obtido, onde o grupo amina do grupo aminoácido (protegido) ligado ao átomo de nitrogênio do anel de piperidina está na configuração (S).

[0028] Grupos de proteção em um processo de produção incluem grupos de proteção apropriados, por exemplo, tal como úteis em química orgânica, por exemplo, química de (pleuro)mutilina, por exemplo, grupos de proteção como convencional, tal como BOC ou -CO-CH₃.

[0029] Substituição de átomos de hidrogênio em um composto de fórmula I ou de fórmula II, por exemplo, na forma de um sal, por átomos de deutério pode ser realizada como apropriado, por exemplo, de acordo com um método como convencional, por exemplo, ou de acordo com um método aqui descrito, por exemplo, por tratamento de um composto de fórmula I ou de fórmula II com ácido deuteroclórico (DCI) em um solvente apropriado (sistema) e isolamento de um composto de fórmula I ou de fórmula II, por exemplo na forma de um sal, onde os átomos de hidrogênio, por exemplo no significado de R₂, R₃ e R₄, são substituídos por átomos de deutério. A produção de um composto de fórmula I ou de fórmula II, onde R₁ e R'₁ são deutério pode ser realizada como apropriado, por exemplo de acordo com um método como

convencional, por exemplo, por meio de tratamento de um composto de fórmula



onde os átomos de carbono transportando R_1 e R'_1 , os quais ambos são hidrogênio, juntos formam uma ligação dupla e onde R_2 , R_3 e R_4 são hidrogênio, que é um composto conhecido, com deutério; para obter um composto de fórmula IX, onde R_1 e R'_1 são deutério e R_2 , R_3 e R_4 são hidrogênio; e também reagindo um composto de fórmula IX, onde R_1 e R'_1 são deutério e R_2 , R_3 e R_4 são hidrogênio como apropriado, por exemplo de acordo com um método como convencional, para obter um composto de fórmula I ou de fórmula II, onde R_1 e R'_1 são deutério e R_2 , R_3 e R_4 são hidrogênio. R é um resíduo que é quimicamente não afetado por adição de deutério, por exemplo, $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$.

[0030] Intermediários na preparação de compostos de fórmula I incluem compostos de fórmula III, III', IV, V, VI, VII, VIII ou IX, e são conhecidos ou podem ser obtidos de acordo com um método como convencional. Qualquer composto aqui descrito pode ser produzido de acordo, por exemplo, analogamente, com um processo como convencional, ou como aqui descrito.

[0031] Os compostos da presente invenção, por exemplo, incluindo um composto de fórmula I exibem atividade farmacológica e são portanto úteis como farmacêuticos. Os compostos de fórmula II podem ser intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula I, que, entretanto, podem também exibir atividade farmacológica, por exemplo, similar àquela dos compostos de fórmula I.

[0032] Por exemplo, os compostos ativos da presente invenção (por exemplo, e compostos de fórmula II) mostram atividade antimicrobiana, por exemplo, antibacteriana contra bactérias gram positivas e bactérias gram negativas, por exemplo, bactérias gram negativas tal como Escherichia coli, e contra bactérias gram positivas, tais como Staphylococcus aureus e em adição Streptococcus pyogenes e Streptococcus pneumoniae, Micoplasmas, Clamídia, Helicobacter spec. e anaeróbicos obrigatórios, por exemplo, Bacteroides fragilis, *in vitro* no Teste de Diluição de Ágar ou Teste de Microdiluição, de acordo com Comitê Nacional para Padrões de Laboratório Clínico ((NCCLS) 1997, Documento M7-A4 Volume 17, nº 2: "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically – Fourth Edition, Approved Standard" e por exemplo, *in vivo* em infecções sistêmicas em camundongos. Os compostos ativos da invenção mostram um espectro de atividade geral surpreendente.

[0033] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I, por exemplo, ou de fórmula II, para uso como um produto farmacêutico, preferivelmente como um antimicrobiano, tal como um antibiótico.

[0034] Para uso farmacêutico um composto da presente invenção inclui um ou mais, preferivelmente um, compostos da presente invenção, por exemplo, uma combinação de dois ou mais compostos da presente invenção.

[0035] Em outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto da presente invenção, por exemplo, um composto de fórmula I, por exemplo, de fórmula II, para a preparação de um medicamento, por exemplo, uma composição farmacêutica, para o tratamento de uma doença microbiana, por exemplo de uma doença mediada por bactérias, por exemplo bactérias selecionadas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, Micoplasmas,

Clamídia por exemplo, *C. trachomatis* e *C. pneumoniae* e anaeróbios obrigatórios, por exemplo, incluindo cepas resistentes à penicilina ou múltiplas drogas, por exemplo, de *Streptococcus pneumoniae*; por exemplo, incluindo cepas resistentes à vancomicina, por exemplo, de *Enterococcus faecium*; por exemplo, e incluindo cepas resistentes à meticilina, por exemplo, de *Staphylococcus aureus* e *Helicobacter spec.*, por exemplo, *H. pylori*.

[0036] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica da presente invenção para uso na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças microbianas.

[0037] Em um outro aspecto a presente invenção fornece um método de tratamento de doenças microbianas que compreendem administrar a um indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, por exemplo, um composto de fórmula I, por exemplo, ou de fórmula II, por exemplo na forma de uma composição farmacêutica.

[0038] Tratamento inclui tratamento e profilaxia.

[0039] Para tratamento antimicrobiano, a dosagem apropriada variará, evidentemente, dependendo, por exemplo, da natureza química e os dados farmacocinéticos de um composto da presente invenção empregado, o hospedeiro individual, o modo de administração e a natureza e gravidade das condições sendo tratadas. Entretanto, em geral, para resultados satisfatórios em mamíferos maiores, por exemplo seres humanos, uma dosagem diária indicada é na faixa de cerca de 0,1 a 3 g, por exemplo, 0,00125 g/kg a 0,0375 g/kg, de um composto da presente invenção convenientemente administrado, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes ao dia.

[0040] Um composto da presente invenção pode ser administrado por uma via convencional, por exemplo, enteralmente, por exemplo,

incluindo a administração nasal, bucal, retal, oral; parenteralmente, por exemplo, incluindo a administração intravenosa, intramuscular, subcutânea; ou topicamente, por exemplo, incluindo administração epicutânea, intranasal, intratraqueal, por exemplo, na forma de comprimidos revestidos ou não revestidos, cápsulas, suspensões ou soluções injetáveis, por exemplo, na forma de ampolas, frascos, na forma de cremes, géis, pastas, pó inalador, espumas, tinturas, batões para os lábios, gotas, *sprays*, ou na forma de supositórios, por exemplo, de maneira análoga aos macrolídeos, tais como claritromicina e azitromicina.

[0041] Os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, um sal de adição de ácido ou sal de metal; ou em forma livre; opcionalmente na forma de um solvato. Os compostos da presente invenção na forma de um sal exibem a mesma ordem de atividade como os compostos da presente invenção em forma livre; opcionalmente na forma de um solvato.

[0042] Um composto da presente invenção pode ser empregado para tratamento farmacêutico de acordo com a presente invenção sozinho ou em combinação com um ou mais outros agentes farmaceuticamente ativos. Tais outros agentes farmaceuticamente ativos incluem por exemplo outros antibióticos. Combinações incluem combinações fixas, nas quais dois ou mais agentes farmaceuticamente ativos estão na mesma formulação; kits, nos quais dois ou mais agentes farmaceuticamente ativos em formulações separadas são vendidos na mesma embalagem, por exemplo, com instrução para co-administração; e combinações livres nas quais os agentes farmaceuticamente ativos são embalados separadamente, porém instrução para administração simultânea ou seqüência são fornecidas.

[0043] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma

composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção, por exemplo, um composto de fórmula I ou, por exemplo, de fórmula II, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável; por exemplo, e/ou na forma de um solvato; em associação com pelo menos um farmacêutico, excipiente, por exemplo, veículo ou diluente, por exemplo incluindo cargas, aglutinantes, desintegrantes, condicionadores de fluxo, lubrificantes, açúcares e adoçantes, fragrâncias, conservantes, estabilizantes, agentes umectantes e/ou emulsificantes, solubilizantes, sais para regular pressão osmótica e/ou tampões.

[0044] Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, também compreendendo outro agente farmaceuticamente ativo.

[0045] Tais composições farmacêuticas podem ser fabricadas de acordo, por exemplo analogamente, com um método como conveniente, por exemplo por processos de mistura, granulação, revestimento, dissolução ou liofilização.

[0046] A forma de dosagem unitária pode conter, por exemplo, de cerca de 0,5 mg a cerca de 1500 mg, tal como 1 mg a cerca de 500 mg, por exemplo, 1 mg a cerca de 100 mg.

[0047] Os compostos da presente invenção são adicionalmente adequados como agentes veterinários, por exemplo compostos ativos veterinários, por exemplo na profilaxia e no tratamento de doenças microbianas, por exemplo bacterianas, em animais, tais como galinhas, porcos e bezerros; por exemplo e diluir fluidos para inseminação artificial e para técnicas de mergulho de ovo.

[0048] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I, por exemplo ou de fórmula II, para uso como um agente veterinário.

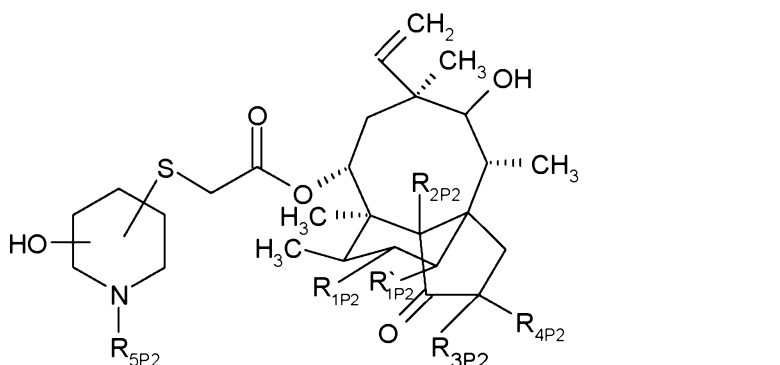
[0049] Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um

composto de fórmula I, por exemplo ou de fórmula II, para a preparação de uma composição veterinária que é útil como um agente veterinário.

[0050] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método veterinário para a profilaxia e no tratamento de doenças microbianas, por exemplo bacterianas que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, por exemplo, ou de fórmula II, por exemplo na forma de uma composição veterinária.

[0051] Para uso dos compostos ativos da presente invenção como um agente veterinário, a dosagem variará evidentemente dependendo do tamanho e idade do animal e o efeito desejado; por exemplo, para tratamento profilático doses relativamente baixas devem ser administradas durante um período de tempo maior, por exemplo 1 a 3 semanas. As doses preferidas em água de beber são de 0,0125 a 0,05 g/ml, particularmente 0,0125 a 0,025 g/ml; e em gêneros alimentícios de 20 a 400 g/ton. métricas, preferivelmente 20 a 200 g/ton. métrica. É preferido administrar os compostos ativos da presente invenção como um agente veterinário a galinhas em água de beber, a porcos em gêneros alimentícios e a bezerros oralmente ou parenteralmente, por exemplo, na forma de preparações orais ou parenterais.

[0052] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula



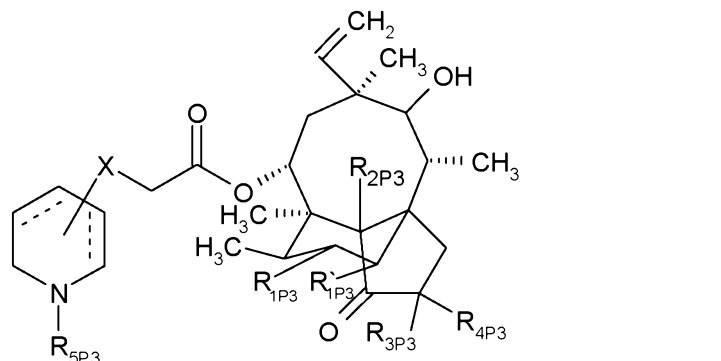
na qual

R_{1P2} e R'_{1P2} são hidrogênio ou deutério,

R_{2P2} , R_{3P2} e R_{4P2} são hidrogênio ou deutério, e

R_{5P2} é hidrogênio ou um resíduo de um aminoácido.

[0053] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula



na qual

R_{1P3} e R'_{1P3} são hidrogênio ou deutério,

R_{2P3} , R_{3P3} e R_{4P3} são hidrogênio ou deutério,

R_{5P3} é hidrogênio ou um resíduo de um aminoácido,

X é S ou N-ALQ,

uma das linhas pontilhadas é uma ligação e a outra é nenhuma ligação; ou uma das linhas pontilhadas é um grupo -OAc ligado ao anel de piridina na posição 2, 3, 4, 5 ou 6, e a outra linha pontilhada é nenhuma ligação,

ALQ é (C₁₋₄)alquila, por exemplo, metila, e

Ac é hidrogênio ou (C₂₋₁₂)acila, por exemplo, um grupo -CO-CH₃,

com a condição de que se X é S e uma das linhas pontilhadas é um grupo OAc e a outra linha pontilhada é nenhuma ligação, então Ac é diferente de hidrogênio.

[0054] Nos seguintes exemplos todas as temperaturas são em graus Celsius (°C) e são incorretas.

[0055] As seguintes abreviações são empregadas:

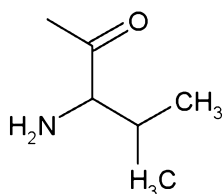
BOC terc-butiloxycarbonila

DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en(1,5-5)

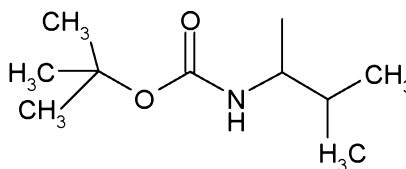
Diast.	misturas de diastereoisômeros
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida
EE	acetato de etila
EtOH	etanol
EX	Exemplo
HOBT	hidroxibenzotriazol
RT	temperatura ambiente
THF	tetraidrofurano
TBAF	tetrabutylamoniofluoreto
terc.But-OK	potássio terc.butóxido

[0056] Os dados de ^1H -RMN são determinados em CDCl_3 se não indicado de outra maneira.

Valila e N-BOC-valila são grupos de fórmula

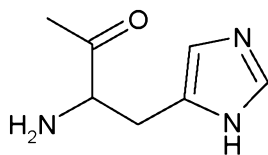


valila

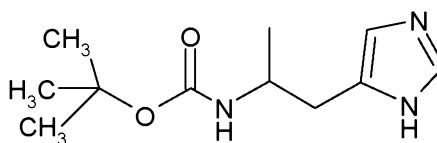


N-BOC-valila

Histidinila e N-BOC-histidinila são grupos de fórmula

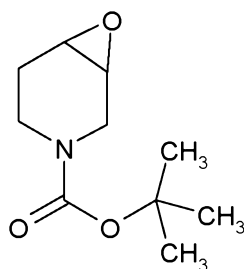


histidinila

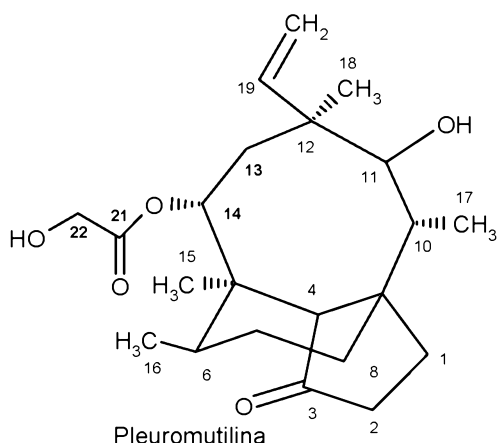


N-BOC-histidinila

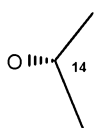
[0057] N-BOC-3,4-Epóxi-piperidina é um composto de fórmula



[0058] Pleuromutilina é um composto de fórmula

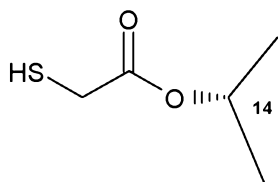


[0059] Um grupo de fórmula

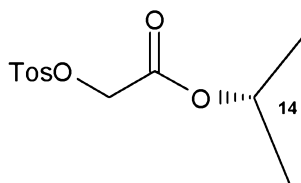


é um grupo de fórmula Pleuromutilina, sem o grupo $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$.

[0060] Tiapleuromutilina é um composto de fórmula



[0061] 22-O-Tosilpleuromutilina é um composto de fórmula



onde Tos é um grupo de tosila.

[0062] HN-alquil-pleuromutilina é um composto de fórmula

Exemplo 1

14-O-[N-BOC-4-hidróxi-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina e 14-O-[N-BOC-3-hidróxi-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina.

[0063] 40 g de Al_2O_3 (neutralmente) ativado, umedecido com THF, são tratados com uma solução de 1,576 g de tiapleuromutilina em 5 ml de THF e adicionados à mistura obtida de 0.398 g de N-BOC-3,4-epóxi-piperidina, dissolvidos em 3 ml de THF. A partir da mistura obtida Al_2O_3

é filtrado, do filtrado obtido o solvente é evaporado e o resíduo da evaporação compreendendo uma mistura de 14-O-[N-BOC-4-hidróxi-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina e 14-O-[N-Boc-3-hidróxi-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina é submetido à cromatografia.

[0064] 14-O-[N-BOC-3-hidróxi-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina e

[0065] 14-O-[N-BOC-4-hidróxi-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina
são obtidos

[0066] 14-O-[N-BOC-3-hidróxi-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina é também obtido reagindo-se 0,466 g de N-BOC-3-hidróxi-4-mercaptopiperidina em 10 ml de THF com 0,224 g de terc.But-OK em 20 ml de THF, adicionando-se à mistura obtida de uma solução de 1,064 g de 22-O-tosilpleuromutilina em 5 ml de THF, adicionando-se em gotas à mistura obtida 1 ml de 2-butanona, agitando em temperatura ambiente e submetendo-se à purificação cromatográfica.

Exemplo 2

14-O-[4-hidróxi-N-(N-BOC-valil)-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina.

[0067] 1,5 mmol de 14-O-[4-hidróxi-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina dissolvida em 5 ml de CH₂Cl₂ é tratado com 1,5 mmol de HOBt, 1 mmol de (R)-BOC-valina e 1,5 mmol de EDC e agitado em temperatura ambiente. A partir da mistura obtida o solvente é evaporado, o resíduo de evaporação obtido é misturado com EE e a mistura obtida é extraída com 0,1N HCl e solução de NaHCO₃ aquosa saturada. A fase orgânica obtida é seca e o solvente é evaporado. 14-O-[4-hidróxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina é obtido.

Exemplo 3

14-O-[4-hidróxi-N-(R)-(valil)-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina.

[0068] 1 mmol de 14-O-[4-hidróxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina em 5 a 8 ml de CH₂Cl₂ é tratado com 1 a 2 ml de

HCl etérico, a mistura obtida é agitada em temperatura ambiente e 14-O-[4-hidróxi-N-(R)-(valil)-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina na forma de um cloridrato precipita-se e é isolado por filtração.

Exemplo 4

14-O-[N-(N-BOC-valil)-1,2,3,6-tetraidropiridin-3-il]-sulfanilacetilmutilina.

a) 3-Mesilóxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,3,6-tetraidropiridina.

[0069] 0,894 g de N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,3,6-tetraidropiridin-3-ol dissolvido em 10 ml de CH₂Cl₂ é tratado com 0,844 de 4-dimetilaminopiridina e 0,31 g de cloreto de ácido metanossulfônico (mesilcloreto) e agitado durante aproximadamente 24 horas, a mistura obtida é tratada com 0,1N de HCl e CH₂Cl₂, a fase orgânica obtida é lavada com H₂O e solução de NaHCO₃ aquosa, o solvente é evaporado e o resíduo de evaporação é seco. 3-Mesilóxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,3,6-tetraidropiridina é obtida. ¹H-RMN (CDCl₃): 6,1 - 5,85 (m, 2H, H_{IV}, H_V), 4,5 (m, 1H, NHCH₂CO), 3,7 (s, 3H, CH₃SO₂), 1,2 - 0,9 (m, 6H, (CH₃)₂).

b) 14-O-[N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,3,6-tetraidropiridin-3-il]-sulfanilacetilmutilina.

[0070] 0,235 terc.But-OK dissolvido em 5 ml de THF é tratado com tiapleuromutilina em 10 ml de THF e 0,789 g de 3-mesilóxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,3,6-tetraidropiridina in 10 ml de THF é adicionado em gotas à mistura obtida. A mistura obtida é aquecida para 90° e agitada em temperatura ambiente. A mistura obtida é tratada com HCl aquoso diluído, a fase orgânica obtida é lavada e o solvente é evaporado.

[0071] 14-O-[N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,3,6-tetraidropiridin-3-il]-sulfanilacetilmutilina é obtida.

Exemplo 5

14-O-[N-BOC-1,4,5,6-tetraidropiridin-4-il]-sulfanilacetilmutilina.

[0072] 2,72 ml de diisopropilamina em 40 ml de THF são tratados

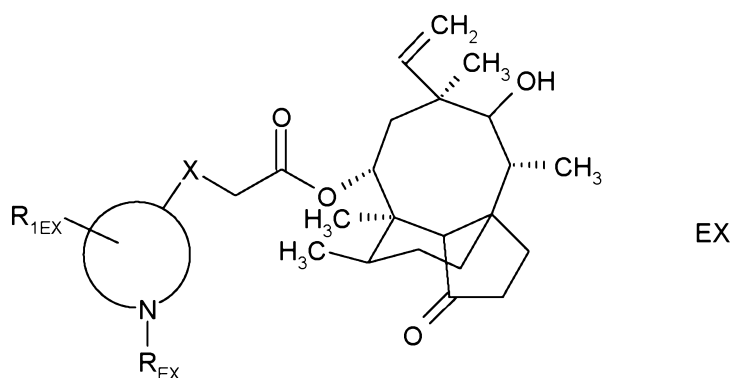
com 12 ml de n-butil-lítio (1.6 M solução em hexano) a -40° e a mistura obtida é agitada, aquecida a -10° e a solução de 3,44 g de N-BOC-1,2,5,6-tetraidropiridina em 20 ml de THF é adicionada em gotas. À mistura obtida uma solução de 22-O-tosilpleuromutilina em 10 ml de THF e 1 ml de 2-butanona são adicionados e a mistura obtida é agitada em RT. A mistura obtida compreendendo uma mistura de 14-O-[N-BOC-1,4,5,6-tetraidropiridin-4(R*)-il]-sulfanilacetil-mutilina (COMPOSTO A) e 14-O-[N-BOC-1,4,5,6-tetraidropiridin-4(S*)-il]-sulfanilacetilmutilina (COMPOSTO B) é submetida à cromatografia e COMPOSTO A puro e COMPOSTO B puro são obtidos.

Exemplo 6

14-O-[N-(N-BOC-valil)-1,4,5,6-tetraidropiridin-4-il]-sulfanilacetilmutilina.

[0073] 4,53 ml de diisopropilamina em 30 ml de THF são tratados com n-butil-lítio (1,6 M de solução em n-hexano) a -40°C. A mistura obtida é agitada, aquecida até -10° e a solução de 5,02 g de 3,4-epítio-N(N-BOC-(R)-valil)-piperidina em 30 ml de THF é adicionada. A mistura obtida é agitada durante aproximadamente 3 horas a -10°, uma solução de 22-O-tosilpleuromutilina em 20 ml de THF e 5 ml de 2-butanona são adicionados e a mistura obtida é agitada em RT. A mistura obtida é submetida à preparação extrativa e cromatografia. 14-O-[N-(N-BOC-(R)-valil)-1,4,5,6-tetraidropiridin-4-il]-sulfanilacetilmutilina é obtida.

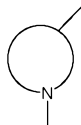
[0074] Analogamente como descrito nos exemplos anteriores, porém empregando-se materiais de partida apropriados, os compostos de fórmula

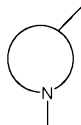


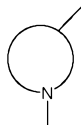
onde X, R_{EX} e R_{1EX} são como mencionado na TABELA 1 abaixo. Se um composto for obtido em forma de sal, isto é indicado na coluna 6. ¹H-RMN de um composto obtido (opcionalmente em forma de sal) é também mencionado na TABELA 1.

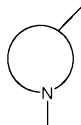
TABELA 1

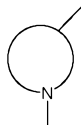
EX	X	R _{EX}	R _{1EX}		Forma de Sal (se existir) dados de ¹ H-RMN.
1a	S	BOC	4-hidróxi	piperidin-3-ila	Diastereômeros: 4,28 (m, 1H, H _{II}), 4,15 -4,0 (b, 1H, H _{VI}), 3,6 - 3,32 (b, 3H, H ₁₁), (1, 45 (s, 9H, (CH ₃) ₃))
1b	S	BOC	3-hidróxi	piperidin-4-ila	Diastereômero: 4,3 (b, 1H, H _{II}), 4,05 (m, 1H, H _{VI}), 3,45 (m, 1H, H _{IV}), 3,28 (b, 2H, H ₂₂), 2,8 - 2,6 (m, 2H, H _{II} , H _{VI}), 2,55 (m, 1H, H _{III}), 1,45 (s, 9H, (CH ₃) ₃)
2	S	N-BOC-(R)-valila	4-hidróxi	piperidin-3-ila	Rotâmeros/Diastereômeros: 5,75 (m, 1H, NHCO), 4,75, 4,2, 3,95 (3xm, 1H, H _{II}), 4,45, 4,35 (2xm, 1H, NHCO), 3,55 (m, 1H, H _{IV}), 3,35 (m, 1H, H ₁₁), 3,3 (s, 2H, H ₂₂), 2,55 (m, 1H, H _{III}), 1,45 (b, 12H, (CH ₃) ₃ , (CH ₃) ₁₅), 0,95, 0,7 (2xm, 6H, CH(CH ₃) ₂)

EX	X	R _{EX}	R _{1EX}		Forma de Sal (se existir) dados de ¹ H-RMN.
3	S	(R)-valila	4-hidróxi	piperidina-3-ila	Hidrocloreto Diastereômero: 8,35 (b, 3H, NH ₃ ⁺), 4,5 (m, 2H, H _{II} , NHCHCO), 3,45 - 3,3 (m, 3H, H ₁₁ , H ₂₂), 2,7, 2,55 (2xm, 1H, H _{III}), 3,6 (m, 1H, H _{IV}), 1,1(m, 6H, CH(CH ₃) ₂)
4	S	N-BOC-(R)-valila	H	1,2,3,6-tetraidro-piridin-3-ila	5,95 - 5,75 (m, 2H, H _{IV} , H _V), 4,45 (m, 1H, NHCHCO), 1,45 (s, 9H, (CH ₃) ₃), 0,9 (m, 9H, (CH ₃) ₁₇ , (CH ₃) ₂)
5a	S	BOC	H	1,4,5,6-tetraidro-piridin-4(R*)-ila	Rotâmeros: 6,9, 6,7, 4,85, 4,75 (4xm, 2H, H _{II} , H _{III}), 3,8 (m, 1H, H _{VI}), 3,45 (m, 1H, H _V), 3,35 -3,15 (m, 3H, H ₁₁ , H ₂₂), 2,9 (m, 1H, H _{IV}), 1,4 (b, 9H, (CH ₃) ₃)
5a	S	BOC	H	1,4,5,6-tetraidro-piridin-4(S*)-ila	d ₆ -DMSO, 350 K: Rotâmeros: 6,8 (d, 1H, H _{II} , J = 8,3 Hz), 4,82 (dt, 1H, H _{III} , J = 8,3 Hz, J = 4,9Hz), 4,15 (m, 1H, H _{VI}), 3,7 (m, 1H, H _{IV}), 3,55 (m, 1H, H _{VI}), 3,45, 3,39 (2xm, 2H, H _V), 2 x Sistema AB: v _A = 3,32, v _A = 3,3, v _B = 3,23, v _B = 3,21 (2H, H ₂₂ , J= 14,8 Hz, J= 14,9 Hz), 1,4 (s, 9H, (CH ₃) ₃)
6	S	N-BOC-(R)-vvalila	H	1,4,5,6-tetraidro-piridin-4-ila	Rotâmeros/Diastereômeros.: 7,25, 6,8, 5,15, 5,05 (4xm, 2H, H _{II} , H _{III}), 5,3 (d, 1H, NHCHCO, J = 4,6Hz), 4,58 (m, 1H, H _{IV}), 4,25, 4,05, 3,98 (3xd, 1H, NHCHCO), 3,65 (m, 1H, H _{VI}), 3,5 (m, 1H, H _V), sistema AB : v _A = 3,25, v _B = 3,15 (2H, H ₂₂ , J = 15Hz), 1,48 (b, 9H, (CH ₃) ₃), 1,0, 0,9 (2xd, 6H, CH(CH ₃) ₂)

EX	X	R _{EX}	R _{1EX}		Forma de Sal (se existir) dados de ¹ H-RMN.
7	S	(R)-valila	3-hidróxi	piperidin-4-ila	Hidrocloreto d ₆ -DMSO, 350 K: Diastereômero: 8,05 (b, 3H, NH ₃ ⁺), 4,25 -4,1 (m, 3H, H _{II} , H _{VI} , NHCHCO), 3,75 (m, 1H, H _{III}), 3,45 - 3,32 (m, 3H, H ₁₁ , H ₂₂), 2,89 (m, 1H, H _{IV}), 0,98, 0,92 (2xd, 6H, CH (CH ₃) ₂ , J = 6 Hz)
8	S	(R)-histidinila	3-hidróxi	piperidin-4-ila	Diidrocloreto d ₆ -DMSO, 350K: Diast.: 8,88, 7,45 (2xs, 2H, H _{imidazol} aromat.), 4,75 (m, 1H, NHCHCO, Sistema AB: v _A = 3,43, v _B = 3,38 (2H, H ₂₂ , J = 15Hz), 3,48 (d, 1H, H ₁₁ , J = 6Hz), AB-Sistema: v _A = 3,23 v _B = 3,15 (2H, NHCHCH ₂ , J = 8,3 Hz, J = 15,6 Hz)
9	NCH ₃	(R)-valila	3-hidróxi	piperidin-4-ila	Diidrocloreto d ₆ -DMSO, 350 K: Diast.: 8.35, 8,15 (2xb, 4H, CH ₃ NH ⁺ , NH ₃ ⁺), 4,21 (b, 1H, NHCHCO), 3,35 (m, 2H, H ₂₂), 2,86, 2,83 (2xb, 3H, CH ₃ NH ⁺), 0,94 (d, 6H, CH (CH ₃) ₂ , J=6Hz)
10	NCH ₃	(R)-valila	4-hidróxi	piperidin-3-ila	Diidrocloreto d ₆ -DMSO: Diast.: 8.3, 8,2 (2xb, 4H, CH ₃ NH ⁺ , NH ₃ ⁺), 4,1 (m, 1H, NHCHCO), 3,45 (b, 2H, H ₂₂), 2,95, 2,9 (2xs, 3H, CH ₃ NH ⁺), 0,95 (m, 6H, CH(CH ₃) ₂)

EX	X	R _{EX}	R _{1EX}		Forma de Sal (se existir) dados de ¹ H-RMN.
11a	S	(R)-valila	H	1,2,3,6-tetraidro-piridin-3(R*)-ila	Rotâmeros: 5,95 -5,75(m, 3H, H ₁₄ , H _{IV} , H _V), 2x sistema AB: v _A = 4,22, v _A = 4,09, v _B = 3,9, v _B = 4,0 (2H, H _{VI} , J= 19,2 Hz), sistema AB: v _A = 4,2, v _B = 3,77 (2H, H _{II} , J = 17,7 Hz), 3,68 - 3,6 (m, 1H, H _{III}), 3,52 (m, 1H, NHCHCO), 3,2 (m, 2H, H ₂₂), H ₂₂ , J _{22,sH} = 8,2Hz, J _{AB} = 15,1 Hz, J _{AX} = 8,2 Hz)
11b	S	(R)-valila	H	1,2,3,6-tetraidropiri din-3(S*)-ila	Rotâmeros: 5,98 - 5,78 (m, 2H, H _{IV} , H _V), 5,78 (d, 1H, H ₁₄ , J= 8,4 Hz), 3x sistema AB : v _A = 4,7, v _A = 4,61, v _A = 4,5, v _B = 3,8, v _B = 3,7, v _B = 3,42 (2H, H _{VI} , J ₁ = 19,5 Hz, J ₂ = 18,9 Hz, J ₃ = 14.4Hz), 3x sistema AB: v _A = 4,35, v _A = 4,1, v _A = 3,88, v _B = 3,98, v _B = 3,7, v _B = 3,72, v _B = 3,46 (2H, H _{II} , J ₁ = 13,7 Hz, J ₂ = 13,7 Hz, J ₃ = 13,9 Hz), 3,65 (m, 1H, H _{III}), 3,58 (m, 1H, NHCHCO)
12	S	(R)-valila	4-acetóxi	piperidin-3-ila	d ₆ -DMSO: Diast.: 8,1(b, 3H, NH ₃ ⁺), 4,52 (m, 1HH _{IV}), 4,32, 4,28 (2xm, 1H, NHCHO), 3,5 - 3,35 (m, 4H, H ₁₁ , H ₂₂ , H _{VI}), 2,93, 2,88 (2xm, 1H, H _{II}), 2,03, 2,02, 2,00 (3xs, 3H, OCOCH ₃), 0,98, 0,88 (2xm, 6H, CH(CH ₃) ₂)

EX	X	R _{EX}	R _{1EX}		Forma de Sal (se existir) dados de ¹ H-RMN.
13	S	N-BOC-(R)- valila	3-hidróxi	piperidin-4- ila	Hidrocloreto Rotâmeros/Diastereômeros: 6,8, 6,68 (2m, 1H, <u>NH</u> CHCO), 5,32 (m, 1H, OH), 4,2 (m, 1H, <u>NH</u> CHCO), 3,85 (m, 1H, H _{VI}), 3,5-3,3 (m, 3H, H ₁₁ , H ₂₂), 3,15 (m, 1H, H _{III}), 2,8 (m, 1H, H _{IV}), 1,35 (s, 12H, (CH ₃) ₃ , (CH ₃) ₁₅), 0,8 (m, 9H, CH(<u>CH</u> ₃) ₂), (CH ₃) ₁₇)
14	S	N-BOC-(R)- histidinila	3-hidróxi	piperidin-4- ila	d ₆ -DMSO, 350K: Diastereômeros: 8,21, 8,02 (2xs, 2H, H _{imidazol} aromático), 7,18 (d, 1H, <u>NH</u> CHCO, J = 3,1 Hz), 6,55 (b, 1H, OH), 4,65 (m, 1H, H _{VI}), 4,15 (m, 1H, <u>NH</u> CHCO), 3,5-3,1 (m, 5H, NHCHCH ₂ , H ₁₁ , H ₂₂), 2,8 (m, 1H, H _{IV}), 1,55, 1,35 (2xs, 18H, 2x (CH ₃) ₃)
15	NCH 3	BOC	4-hidróxi	piperidin-3- ila	Diastereômeros: 4,2 -4,0 (b, 2H, H _{II} , H _{VI}), 3,5 (m, 1H, H _{IV}), 3,4-3,2 (m, 3H, H ₁₁ , H ₂₂), 2,65, 2,5 (2xm, 2H, H _{II} , H _{VI}), 2,42 (s, 3H, NCH ₃), 1,45 (s, 12H, (CH ₃) ₃ (CH ₃) ₁₅)
16	NCH 3	BOC	3-hidróxi	piperidin-4- ila	Diastereômeros: 4,4, 4,2 (2xm, 2H, H _{II} , H _{VI}), 3,4 - 3,12 (m, 4H, H ₁₁ , H ₂₂ , H _{III}), 2,58, 2,49 (2xm, 2H, H _{II} , H _{VI}), 2,38 (s, 3H, NCH ₃), 1,45 (b, 12H, (CH ₃) ₃ (CH ₃) ₁₅)

EX	X	R _{EX}	R _{1EX}		Forma de Sal (se existir) dados de ¹ H-RMN.
17	S	N-BOC-(R)- valila	4-acetóxi	piperidin-3- ila	d ₆ -DMSO: Diastereômeros: 8,1 (b, 3H, NH ₃ ⁺), 4,52 (m, 1H, H _{IV}), 4,32, 4,28 (2xm, 1H, NHCHCO), 3,5-3,35 (m, 4H, H ₁₁ , H ₂₂ , H _{VI}), 2,93, 2,88 (2xm, 1H, H _{III}), 2,03, 2,02, 2,01 (3s, 3H, OCOCH ₃). 0,98, 0,88(2xm, 6H, CH(CH ₃) ₂)
18	S	N-BOC-(R)- valila	3-acetóxi	piperidin-4- ila	d ₆ -DMSO: Diastereômero: 8,05 (b, 3H, NH ₃ ⁺), 4,62 (m, 1H, NHCHCO), 4,52 (m, 1H, H _{III}), 4,25, 4,18 (2xm, 1H, H _{VI}), sistema AB : v _A = 3,95, v _B = 3,65 (2H, H _{II} , J = 2,8 Hz, J = 12,6 Hz), 3,4 (m, 3H, H ₁₁ , H ₂₂), 3,12 (m, 1H, H _{IV}), 0,98, 0,88 (2xm, 6H, CH(CH ₃) ₂)
19	NCH 3	N-BOC-(R)- valila	4-hidróxi	piperidin-3- ila	Diastereômeros: 4,2 - 4,0 (b, 2H, H _{II} , H _{VI}), 3,5 (m, 1H, H _{IV}), 3,4-3,2 (m, 3H, H ₁₁ , H ₂₂), 2,65, 2,5 (2xm, 2H, H _{II} , H _{VI}), 2,42 (s, 3H, NCH ₃), 1,45 (s, 12H, (CH ₃) ₃ (CH ₃) ₁₅))
20	NCH 3	N-BOC-(R)- valila	3-hidróxi	piperidin-4- ila	Diastereômeros: 4,4, 4,2 (2xm, 2H, H _{II} , H _{VI}), 3,4 - 3,12 (m, 4H, H ₁₁ , H ₂₂ , H _{III}), 2,58 - 2,49 (2xm, 2H, H _{II} , H _{VI}), 2,38 (s, 3H, NCH ₃), 1,45 (b, 12H, (CH ₃) ₃ (CH ₃) ₁₅)

Produção de material de partida

Exemplo A - Tiapleuromutilina

a) Tiapleuromutilina na forma do sal de isotiurônio

[0075] Uma mistura de 106,4 g de 22-O-tosilpleuromutilina, 15,2 g de tiuréia e 250 ml de acetona é refluxada durante aproximadamente 1,5 hora, resfriada e da mistura obtida o solvente é evaporado e o

resíduo de evaporação é seco em vácuo. Tiapleuromutilina na forma de um sal de isotiourônio é obtida. ^1H -RMN: 9,82, 8,42 (2xb, 2H, NH_2), 7,78, 7,2 (2xd, 4H, $\text{H}_{\text{Tosila arom.}}$, $J = 15,8$ Hz).

a) Tiapleuromutilina

[0076] 24,4 g de tiapleuromutilina na forma de um sal de isotiourônio, dissolvido em 40 ml de EtOH absoluto, são diluídos com 70 ml de H_2O e aquecidos para 90° . A mistura obtida é tratada com 7,6 g de dissulfito de sódio em 35 ml de H_2O e à mistura obtida 200 ml de CH_2Cl_2 são adicionados. A mistura obtida é aquecida para 90° durante aproximadamente 1,5 hora e resfriada. Duas fases são formadas e são separadas, a fase orgânica obtida é lavada, seca, o solvente é evaporado e o resíduo de evaporação é filtrado por meio de sílica-gel.

[0077] Tiapleuromutilina é obtida.

[0078] ^1H -RMN: 6,48 (dd, 1H, H_{19} , $J_{19,20\text{cis}} = 11\text{Hz}$, $J_{19,20\text{trans}} = 16,5$ Hz), 5,75 (d, 1H, H_{14} , $J_{13,14} = 8,5$ Hz), 5,38 (dd, 1H, H_{20} , $J_{20,20} = 1,5\text{Hz}$), 5,2 (dd, 1H, $\text{H}_{20\text{trans}}$), 3,38 (dd, 1H, H_{11} , $J_{11,\text{OH}} = 10,4$ Hz, $J_{11,10} = 6,6$ Hz), Sistema ABX : $\nu_A = 3,21$, $\nu_B = 3,18$, $\nu_x = 1,9$ (H_{22} , $J_{22,\text{SH}} = 8,2$ Hz, $J_{AB} = 15,1$ Hz, $J_{AX} = 8,2$ Hz), 2,35 (quint. 1H, H_{10} , $J_{10,17} = 8,2\text{Hz}$), 2,28, 2,2 (2H, $\text{H}_{\text{H}_{2\alpha,2\beta}}$, $J_{2\alpha,2\beta} = 15,5$ Hz, $J_{2\alpha,1\alpha} = J_{2\alpha,1\beta} = 5,5\text{Hz}$), 2,19 (dd, 1H, H_{13} , $J_{13,13} = 16\text{Hz}$, $J_{13,14} = 8,5$ Hz), 2,12 (b, 1H, H_4), 1,9 (t, 1H, SH, $J_{22,\text{SH}} = 8,2$ Hz), 1,79, 1,76 (2xq, 1H, $\text{H}_{8\text{equ.}}$, $J_{7,8\text{equ}} = 3,01$ Hz, $J_{8,8} = 14,5$ Hz), 1,67 (m, 2H, H_1 , H_6), 1,57, 1,53 (2xm, 1H, $\text{H}_{7\text{ax}}$), 1,45 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_{15}$), 1,39, 1,36 (2xq, 1H, $\text{H}_{7\text{q}}$, $J_{7,7} = 7,23$ Hz), 1,33 (d, 1H, $\text{H}_{13'}$), 1,18 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_{18}$), 1,12 (dd, 1H, $\text{H}_{8\text{ax}}$, $J_{7,8\text{ax}} = 1,14$ Hz), 0,89 (d, 3H, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J_{10,17} = 6,54$ Hz), 0,74 (d, 3H, $(\text{CH}_3)_{16}$, $J_{6,16} = 6,5$ Hz). ^1H -RMN (d_6 -DMSO): 2,85 (s, 1H, SH).

Exemplo B - N-BOC-3,4-Epóxi-piperidina

a) N-BOC-1,2,5,6-tetraidropiridina

[0079] A 1,66 g de 1,2,5,6-tetraidropiridina em 25 ml de CH_2Cl_2 , 2,02 g de N-metilmorfolina são adicionados, a mistura obtida é tratada com uma solução de 4,36 g $(\text{BOC})_2\text{O}$ em 30 ml de CH_2Cl_2 e a mistura obtida

é agitada durante aproximadamente 36 horas em temperatura ambiente. N-BOC-1,2,5,6-tetrahidropiridina é obtida. ^1H -RMN: 5,82 (m, 1H, H_{IV}), 5,64 (m, 1H, H_{III}), 3,86 (b, 2H, H_{II}), 3,47 (t, 2H, H_{VI}), 2,12 (b, 1H, H_V), 1,46 (m, 9H, (CH₃)₃).

b) N-BOC-3,4-Epóxi-piperidina.

[0080] A uma solução de 3,29 g de N-BOC-1,2,5,6-tetrahidropiridina em 25 ml de CH₂Cl₂, uma suspensão de 6,2 g de ácido cloroperbenzóico em 50 ml de CH₂Cl₂ são adicionados e a mistura obtida é agitada durante aproximadamente 12 horas em temperatura ambiente. A mistura obtida é extraída com solução de NaHCO₃ aquosa saturada e 0,5 m de solução aquosa de Na₂S₂O₃ e a fase orgânica obtida é lavada, seca e o solvente é evaporado. N-BOC-3,4-epóxi-piperidina é obtida.

[0081] ^1H -RMN: 3,9, 3,65, 3,45, 3,1 (4xm, 4H, H_{II}, H_{VI}), 3,28, 3,2 (2xm, 2H, H_{III}, H_{IV}), 2,05, 1,9 (2xm, 2H, H_V), 1,45 (s, 9H, (CH₃)₃).

Exemplo C - N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol

a) N-(N-BOC-valil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina

[0082] 1,245 g de tetraidropiridina em 50 ml de CH₂Cl₂ é tratado com 1,5 mmol por mmol de tetraidropiridina de HOBT, 2,17 g de N-BOC-(R)-valina e 1,5 mmol por mmol de tetraidropiridina de EDC e a mistura obtida é agitada em temperatura ambiente. Da mistura obtida o solvente é evaporado, o resíduo de evaporação obtido é misturado com EE e a mistura obtida é extraída com 0,1N de HCl e a solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase orgânica obtida é seca e o solvente é evaporado. N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina é obtida.

b) 3,4-Epóxi-N-(N-BOC-valil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

[0083] A uma solução de 2,82 g de N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina em 75 ml de CH₂Cl₂, 3,44 g de m-cloroperbenzóico em 50 ml de CH₂Cl₂ são lentamente adicionados e a mistura obtida é agitada durante a noite. A mistura obtida é extraída com solução aquosa de NaHCO₃ e com 0,5 m de solução aquosa de Na₂S₂O₃, as fases

obtidas são separadas e da fase orgânica o solvente é separado em vácuo. 3,4-Epóxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,5,6-tetraidropiridina é obtido. ^1H -RMN: Rotâmeros: 5,3 (m, 1H, NHCHCO), 4,4 (m, 1H, NHCHCO), 4,3, 4,1, 4,0 (3dd, 1H, H_{III} , $J = 15,6$ Hz), 3,88, 3,78, 3,65 (3xd, 1H, H_{IV} , $J = 15,6$ Hz), 3,6, 3,45, 3,3 (3xm, 4H, H_{II} , H_{VI}), 1,45 (b, 9H $(\text{CH}_3)_3$), 1,0 - 0,85 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

c) Bromo-N-(N-BOC-valil)-piperidin-3-ol.

[0084] 0,5 g de Ph_3PBr_2 em 10 ml de CH_2Cl_2 é tratado com 0,289 g de 3,4-epóxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,5,6-tetraidropiridina em 10 ml de CH_2Cl_2 . A mistura obtida é derramada sobre uma mistura de gelo/ NaHCO_3 , a fase orgânica é separada, lavada, seca e o solvente é evaporado. Uma mistura de 4(R*)-bromo-N-(N-BOC-(R)-valil)-piperidin-3(R*)-ol (COMPOSTO A) e 4(S*)-bromo-N-(N-BOC-(R)-valil)-piperidin-3(S*)-ol (COMPOSTO B) é obtida e separada por cromatografia.

[0085] COMPOSTO A: ^1H -RMN: Rotâmeros: 5,2 (m, 1H, NHCHCO), 4,3 (t, 1H, NHCHCO , $J = 6,5$ Hz), 4,25 (m, 1H, H_{IV}), 3,88 (m, 1H, H_{III}), 2,4, 1,85 (2xm, 2H, H_{V}), 1,43 (b, 9H $(\text{CH}_3)_3$), 0,98, 0,92 (2xd, 6H,

[0086] $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 7$ Hz).

[0087] COMPOSTO B: ^1H -RMN: Rotâmeros: 5,25 (d, 1H, NHCHCO , $J = 6,7$ Hz), 4,45 (m, 1H, NHCHCO), 4,15 (m, 1H, H_{IV}), 3,75 (m, 1H, H_{III}), 2,55, 2,3 (2xm, 2H, H_{V}), 1,9 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,42 (b, 9H $(\text{CH}_3)_3$), 0,9 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

d) 3-acetóxi-4-bromo-N-(N-BOC-valil)-piperidina.

[0088] 0,57 g de bromo-N-(N-BOC-valil)-piperidin-3-ol, dissolvido em piridina, é tratado com 0,4 ml de anidrido de ácido acético, a mistura obtida é agitada e a mistura de 3(R*)-acetóxi-4(R*)-bromo-N-(N-BOC-(R)-valil)-piperidina (COMPOSTO A) e 3(S*)-acetóxi-4(S*)-bromo-N-(N-BOC-(R)-valil)-piperidina (COMPOSTO B) é obtida e é separada por cromatografia.

[0089] COMPOSTO A: ^1H -RMN (d_6 -DMSO, 350 K): 6,4 (b, 1H,

NHCHCO), 4,73 (dt, 1H, NHCHCO, J = 3,9 Hz, J = 7,7 Hz), 4,38 (dt, 1H, H_{III}, J = 4,4 Hz, J = 8,8 Hz), 4,18(m, 1H, NHCHCO), 4,05, 3,8, 3,35(3m, 4H, H_{II}, H_{VI}), 2,3(s, 3H, OCOCH₃), 1,38 (s, 9H(CH₃)₃), 0,85 (d, 6H, CH(CH₃)₂, J = 7Hz).

[0090] COMPOSTO B: ¹H-RMN (d₆-DMSO, 350 K): 6,5 (b, 1H, NHCHCO), 4,72 (dt, 1H, H_{IV}, J = 4,0 Hz, J = 7,7 Hz), 4,38 (dt, 1H, H_{III}, J = 4,4 Hz, J = 8,6 Hz), 4,2 (m, 1H, NHCHCO), 4,11, 3,78, 3,3 (3m, 4H, H_{II}, H_{VI}), 2,3 (s, 3H, OCOCH₃), 1,37 (s, 9H, (CH₃)₃), 0,85 (d, 6H, CH(CH₃)₂, J = 7Hz).

e) 3-acetóxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

[0091] 1,684 g de 3-acetóxi-4-bromo-N-(N-BOC-valil)-piperidina dissolvido em 4 ml de tolueno é tratado com 4 ml de DBU em um tubo selado e aquecido para 90°. A mistura obtida é tratada com EE, extraída com HCl aquoso, lavada e da fase orgânica obtida o solvente é evaporado. 3-acetóxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina é obtida.

[0092] ¹H-RMN: Rotâmeros/Diastereômeros: 5,95, 5,85, 5,25, 5,15 (4xm, 2H, H_{IV}, H_V), 4,51, 4,4 (2xdd, 1H, NHCHCO, J = 5,2 Hz, J = 9Hz), 4,45, 4,15 (2xd, 1H, H_{VI}, J = 15,2 Hz), 3,4, 3,2 (2xdd, 1H, H_{VI}, J = 3,5 Hz), 2,02, 2,0, 1,95 (3xs, 3H, OCOCH₃), 1,35 (s, 9H, (CH₃)₃), 0,85 (m, 6H, CH(CH₃)₂).

f) N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol.

[0093] 0,254 g de 3-acetóxi-N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, dissolvido em 5 ml de EtOH é tratado com 2N de NaOH etanólico sob resfriamento com gelo. A uma mistura obtida ácido acético é adicionado a fim de neutralizar a mistura de reação e o solvente é evaporado. O resíduo de evaporação obtido é misturado com CHCl₃, a mistura obtida é lavada com solução de NaCl, a fase orgânica é seca e o solvente é evaporado. N-(N-BOC-(R)-valil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol é obtido. ¹H-RMN: 5,9 (m, 2H, H_{IV}, H_V), 4,51, 4,45 (2xdd, 1H,

NHCHCO, $J = 5, 2\text{ Hz}$, $J = 9,0\text{ Hz}$), 1,4 (b, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 0,9 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Exemplo D - Metilaminoacetilmutilina

[0094] 13,33 g de 22-O-tosilpleuromutilina em 350 ml de EtOH são tratados com 5 ml de CH_3NH_2 (33% de solução de EtOH), a mistura obtida é refluxada durante aproximadamente 30 horas e de uma mistura obtida o solvente é evaporado. O resíduo de evaporação é tratado com EE e a mistura obtida é extraída com 0,1 N de HCl. A fase aquosa obtida é tratada com NaHCO_3 e extraída com EE. A fase orgânica obtida é seca e o solvente é evaporado. Metilaminoacetilmutilina é obtida. ^1H -RMN: sistema AB: $\nu_A = 3,32$, $\nu_B = 3,22$ (2H, H_{22} , $J_{22,\text{NCH}_3} = 15\text{ Hz}$), 2,42 (s, 3H, CH_3NH).

Exemplo E

N-BOC-1,2,5,6-tetraidropiridina.

[0095] 1,66 g de 1,2,5,6-tetraidropiridina em 25 ml de CH_2Cl_2 é tratado com 2,02 g de N-metil-morfolina. A uma mistura obtida 4,36 g de $(\text{BOC})_2\text{O}$ em 30 ml de CH_2Cl_2 são adicionados e a mistura obtida é deixada em reação durante aproximadamente 36 horas. A mistura obtida é submetida à extração aquosa, a fase orgânica é seca e evaporada. N-BOC-1,2,5,6-tetraidropiridina é obtida. ^1H -RMN: 5,82 (m, 1H, H_{IV}), 5,64 (m, 1H, H_{III}), 3,86 (b, 2H, H_{II}), 3,47 (t, 2H, H_{VI}), 2,12 (b, 1H, H_{V}), 1,46 (m, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

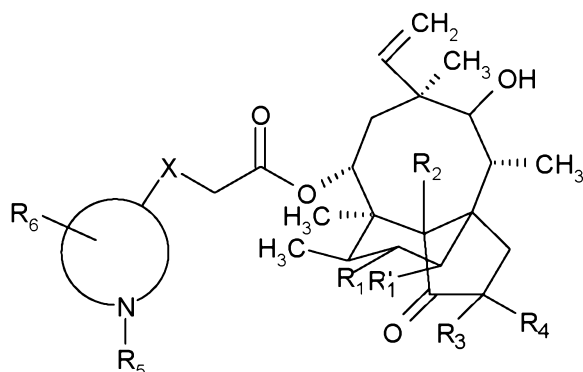
Exemplo F

3,4-Epítio-N(N-BOC-valil)-piperidina

[0096] 2,91 g de KSCN em 3 ml de H_2O são adicionados a uma mistura de 5,96 g de 3,4-epóxi-N-(N-BOC-valil)-1,2,5,6-tetraidropiridina em 10 ml de EtOH absoluto e a a mistura obtida é agitada por 72 horas em temperatura ambiente. A mistura obtida é submetida à extração aquosa, o solvente da fase orgânica obtida é evaporado e o resíduo de evaporação é submetido à cromatografia. 3,4-Epítio-N(N-BOC-(R)-valil)-piperidina é obtida. Ponto de fusão: $69,71^\circ$.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



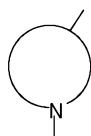
na qual:

R_1 e R_1' são hidrogênio ou deutério,

R_2 , R_3 e R_4 são hidrogênio ou deutério,

R_5 é o resíduo de um aminoácido,

X é S ou N-ALK,

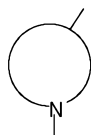


é piperidinila ou tetraidropiridinila,

ALQ é (C_{1-4})alquila, e

R_6 é hidrogênio, hidróxi ou (C_{2-12})acilóxi,

com a condição de que se



é piperidinila e X é S, então R_6 é diferente de hidrogênio.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

14-O-[4-hidróxi-N-valil-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina,

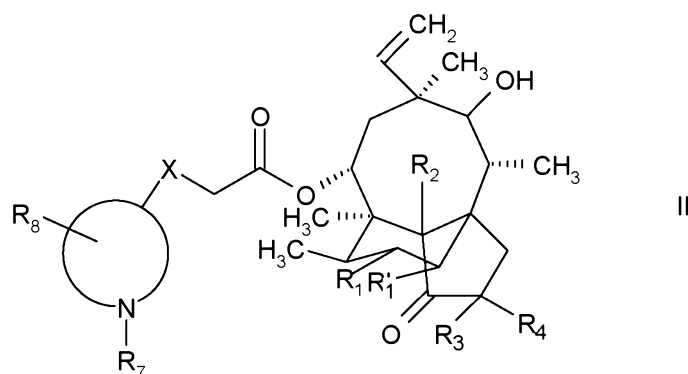
14-O-[3-hidróxi-N-valil-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina,

14-O-[3-hidróxi-N-histidinil-piperidin-4-il]-

sulfanilacetilmutilina,

14-O-[3-hidróxi-N-valil-piperidin-4-il]-
metilaminoacetilmutilina,
14-O-[4-hidróxi-N-valil-piperidin-3-il]-
metilaminoacetilmutilina,
14-O-[(N-valil)-1,2,3,6-tetraidropiridin-3-il]-
sulfanilacetilmutilina, e
14-O-[(N-valil)-1,4,5,6-tetraidropiridin-4-il]-
sulfanilacetilmutilina.

3. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



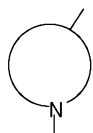
na qual:

R_1 e R_1' são hidrogênio ou deutério,

R_2 , R_3 e R_4 são hidrogênio ou deutério,

R_7 é um grupo de proteção ou o resíduo de um aminoácido onde o grupo amino é protegido,

X é S ou N-ALQ,

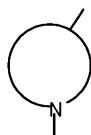


é piperidinila ou tetraidropiridinila,

ALK é (C_{1-4}) alquila, e

R_8 é hidrogênio, hidróxi ou (C_{2-12}) acilóxi,

com a condição de que se



é piperidinila e X é S, então R₈ é diferente de hidrogênio.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

14-O-[N-BOC-4-hidróxi-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina,
 14-O-[N-BOC-3-hidróxi-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina,
 14-O-[4-hidróxi-N-BOC-piperidin-3-il]-metilaminoacetilmutilina,
 14-O-[3-hidróxi-N-BOC-piperidin-4-il]-metilaminoacetilmutilina,
 14-O-[N-BOC-1,4,5,6-tetraidropiridin-4-il]-sulfanilacetilmutilina,
 14-O-[4-hidróxi-N-(N-BOC-valil)-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina,
 14-O-[3-hidróxi-N-(N-BOC-valil)-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina,
 14-O-[4-acetóxi-N-(N-BOC-valil)-piperidin-3-il]-sulfanilacetilmutilina,
 14-O-[3-acetóxi-N-(N-BOC-valil)-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina,
 14-O-[3-hidróxi-N-(N-BOC-histidinil)-piperidin-4-il]-sulfanilacetilmutilina,
 14-O-[3-hidróxi-N-(N-BOC)-valil-piperidin-4-il]-metilaminoacetilmutilina,
 14-O-[4-hidróxi-N-(N-BOC)-valil-piperidin-3-il]-metilaminoacetilmutilina,
 14-O-[N-(N-BOC-valil)-1,4,5,6-tetraidropiridin-4-il]-sulfanilacetilmutilina,
 14-O-[N-(N-BOC-valil)-1,2,3,6-tetraidropiridin-3-il]-sulfanilacetilmutilina.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que está na forma de um sal.

6. Composto, de qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é para uso como um produto farmacêutico.

7. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em associação com pelo menos um excipiente farmacêutico.