



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0719205-3 A2



(22) Data de Depósito: 03/10/2007
(43) Data da Publicação: 04/02/2014
(RPI 2248)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 211/54
A61K 31/445
A61P 31/04

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PLEUROMUTILINS **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 05/10/2006 EP 06 121852.5

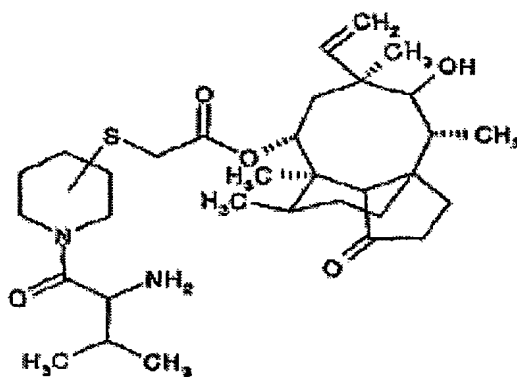
(73) Titular(es): Nabriva Therapeutics AG

(72) Inventor(es): Andreas Berger, Ingolf Macher, Martin Decristoforo

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT AT2007000468 de 03/10/2007

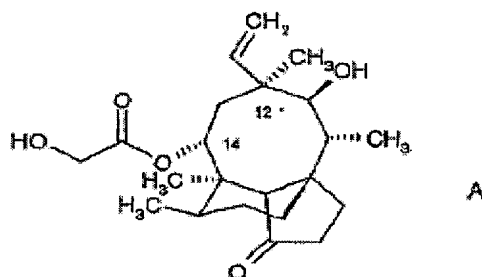
(87) Publicação Internacional: WO 2008/040043de 10/04/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PLEUROMUTILINAS**".

A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação de 14-O-[(N-(3-metil-2-amino-butiril-piperidinil)sulfanil) acetil]mutilinas.

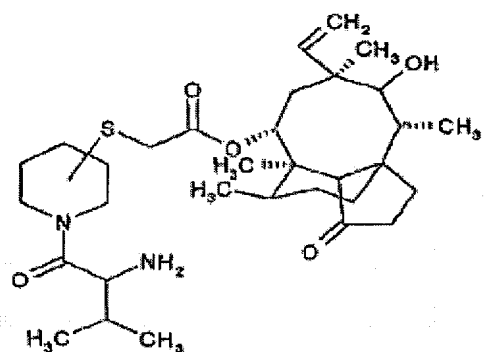
Pleuromutilina, um composto de fórmula



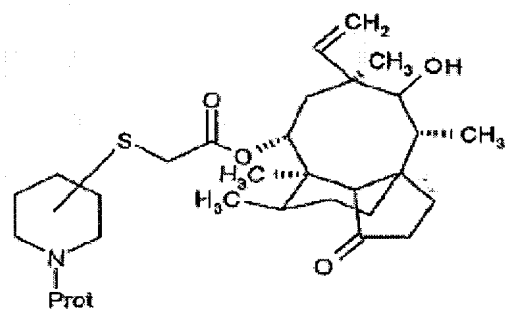
é um antibiótico de ocorrência natural produzido, por exemplo, pelos basidiomicetos *Pleurotus mutilus* e *P.passeckerianus*, veja por exemplo, The Merck Index, 12^a edição, item 7694.

Um número de pleuromutilinas adicionais tendo a estrutura de anel principal de pleuromutilina e sendo substituídos no grupo hidróxi têm sido desenvolvidos, por exemplo, como antimicrobianos. Devido a sua atividade antimicrobiana acentuada, um grupo de derivados de pleuromutilina, piperidinilsulfanilacetilmutilinas substituídos por valila, como descrito em WO 02/22580, tem sido descoberto como sendo de particular interesse. Para a produção de isômeros substancialmente puros deste grupo de compostos, existe um requisito para desenvolver um processo que é conveniente para usar em uma escala industrial e que evita a aplicação de materiais de partida dispendiosos, reagentes e solventes ambientais perigosos, ou etapas de purificação laboriosa ou de perda de tempo, também.

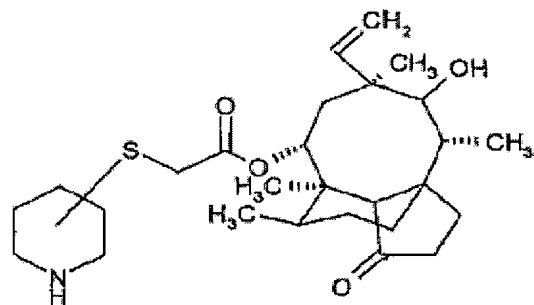
Em um aspecto a presente invenção provê um processo para a preparação de um composto de fórmula



em que o átomo de carbono do anel de piperidina, acoplado ao átomo de enxofre, ou está na configuração (S)- ou está na configuração (R)- e o grupo 2-amino-3-metil-butiril acoplado ao anel de piperidina ou está na configuração (S)- ou está na configuração (R)-, que compreende as etapas de a) des-
 5 proteger um piperidinilsulfanilacetilmutilina N-protégido de fórmula

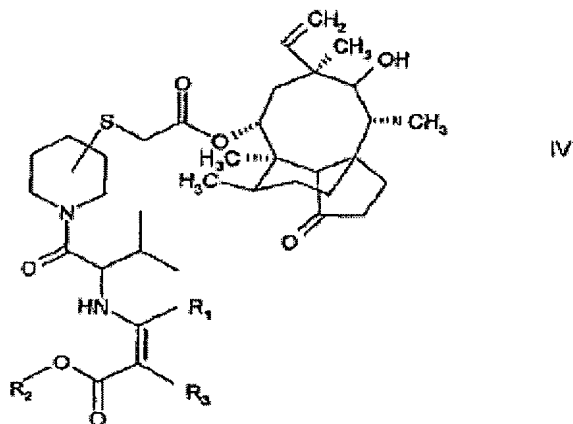


e isolar um composto de fórmula



em que o átomo de carbono do anel de piperidina acoplado ao átomo de enxofre ou está na configuração (S)- ou na configuração (R)-, em forma livre ou na forma de um sal de adição de ácido, b) acilação do dito composto de
 10 fórmula III com (R)- ou (S)-valina protegida como uma enamina e ativada como um anidrido misto de ácido carbônico para formar um composto de

fórmula



em que R_1 e R_2 são C_{1-4} alquila, e R_3 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila,

c) desproteger o composto de fórmula IV e isolar o composto de fórmula I.

Em uma modalidade preferida, o composto de fórmula 1 é isolado na forma de um sal farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade ainda mais preferida, o composto de fórmula I é isolado como um cloridrato.

Em um composto de fórmula I um átomo de carbono do anel de piperidina é ligado a um átomo de enxofre. Essa ligação pode estar em qualquer posição do anel de piperidina, por exemplo, na posição α , β ou γ , preferivelmente na posição β para o átomo de nitrogênio do anel de piperidina.

A desproteção do composto de fórmula II N-protegida é efetuada por clivagem ácida do grupo protetor para formar um sal de adição de ácido como uma mistura isomérica, em relação à configuração do átomo de carbono do anel de piperidina acoplado ao átomo de enxofre em um composto de fórmula II. Preferivelmente, a configuração no anel de mutilina de um composto de fórmula II é o mesmo que um mutilina naturalmente produzido. A mistura isomérica é convenientemente separada através de cristalização de tal maneira que os isômeros substancialmente puros, em que o átomo de carbono do anel de piperidina acoplado ao átomo de enxofre está na configuração (S)- ou na configuração (R)-, são obtidos. A etapa de cristalização dá origem a um efeito de alta purificação e o composto de fórmula III em forma cristalina é dessa maneira muito apropriado como um intermediário, particularmente também em uma escala industrial, no processo para

produzir piperidinilsulfanilacetilmutilinas. Em adição, o uso do composto de fórmula III em forma cristalina tem a vantagem de que outras etapas de purificação, tal como cromatografia, podem ser dispensadas, uma vez que a pureza do composto de fórmula III na forma cristalina é completamente suficiente para a produção de piperidinila sulfanilacetilmutilinas substituídas por valila.

Um ácido mineral ou um ácido orgânico pode ser usado para o efeito de desproteção de um composto de fórmula II. Em uma modalidade preferida, o ácido metanossulfônico é usado para formar o respectivo mesilato como um sal de adição de ácido. Como um grupo protetor, o chamado Prot em um composto de fórmula II de grupos de proteção N convencionais pode ser usado. Preferivelmente, um grupo terc. Butoxicarbonila é empregado.

Tem sido mostrado que através da seleção de um agente de desproteção apropriado, a solubilidade da configuração (S)- ou da configuração (R)- pode seletivamente ser intensificada pelo fato de que a configuração isomérica (S) pode ser separada da configuração (R)-. Por exemplo, usando ácido metanossulfônico como agente de desproteção o produto cristalizado é o isômero (S)- puro, enquanto que o isômero (R)- fica em solução (veja Exemplo 1 F).

Em uma etapa subsequente, a introdução da porção de valila para o isômero substancialmente puro do composto de fórmula III é efetuada pela acilação do dito composto com (R)- ou (S)- valina protegida como uma enamina para formar um composto de fórmula IV. A valina protegida é produzida reagindo a valina (R)- ou (S)- com um éster de ceto β - de fórmula R_1 -CO-CH(R₃)-COOR₂ em que R₁, R₂, e R₃ são como definido acima. Preferivelmente, metil éster de ácido acetoacético é usado. Preferivelmente, a valina é ativada de acordo com um procedimento de anidrido de ácido carbônico misturado. O anidrido misturado é produzido *in situ*, por exemplo, com a adição de cloreto de ácido piválico. Depois da adição do composto de Fórmula III produzido na etapa a) um composto protegido de fórmula IV é obtido. Esses compostos compreendem propriedades de cristalização superior em

comparação com os compostos que têm outros grupos de proteção, por exemplo, terc- butoxicarbonila. Os compostos que têm essas propriedades de cristalização superior são fáceis de manipular no que refere-se à produção e isolamento, e provêm melhores oportunidades para purificação adicional, por exemplo, com respeito a piperidinilsulfanilacetilmutilinas 3-substituída de acordo com a fórmula I, o composto de enamina protegido de acordo com a fórmula IV é isolado e purificado através de cristalização, enquanto que o derivado protegido de terc. -butoxicarbonila correspondente tem que ser purificado usando etapas de cromatografia tediosas e laboriosas.

10 O grupo protetor de compostos de fórmula IV é removido por clivagem acídica. Após a remoção do éster de ácido acetoacético e da extração do composto de acordo com fórmula I, ele pode ser isolado em forma livre ou, depois da adição de um ácido que provê sal farmacologicamente aceitável e depois da liofilização da respectiva fase aquosa, em uma forma amorfa de um sal farmacologicamente aceitável, por exemplo, um cloridrato.

Em uma modalidade preferida, o átomo de carbono do anel de piperidina ligado ao átomo de enxofre está na posição β - em relação ao átomo de nitrogênio do anel de piperidina, que é um piperidinilsulfanilacetilmutilina 3-substituído de fórmula I. Mais preferivelmente, a presente invenção está relacionada ao cloridrato de 14-O- [(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina.

A presente invenção ainda se refere a uma nova forma cristalina de cloridrato de 14-O-[(N-3-Metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina. O composto amorfo liofilizado de cloridrato de 14-O- [(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il) sulfanil)acetil]mutilina, obtido através da sequência de reações descrita acima, é convertido para uma forma cristalina usando um processo de cristalização em um meio aquoso. O processo pode ser intensificado e acelerado através do uso de cristais de sementes. Através da recristalização cristalina o cloridrato 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidina-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina pode ser levado para uma forma de consistência desejada e pureza química e óptica. Isômeros substancialmente puros tendo um excesso diastereomérico de > 97%

com relação à posição 3-(S)- são dessa maneira obtidos.

O cloridrato cristalino de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina é caracterizado por um padrão de difração de pó de raio X com picos 2-teta a $6,2 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $14,1 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$ graus (2-teta, CuK- alfa). Ele pode também ser caracterizado por um espectro infravermelho tendo ligações características em cerca de 2927, 1721, 1645, 1462, 1403, 1142 cm^{-1} .

A Figura I descreve um difractograma de pó de cloridrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)- il)sulfanil)acetil] mutilina. Em uma forma cristalina, o cloridrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)- il)sulfanil)acetil] mutilina provê pureza mais alta e melhor estabilidade do que a forma liofilizada amorfa, o que é uma vantagem na preparação de composições farmacêuticas contendo cloridrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil] mutilina cristalino como um ingrediente ativo.

As piperidinilsulfanilacetilmutilinas N-protegidas de fórmula II podem ser preparadas reagindo 14-O-mercaptoacetil-mutilina com uma hidroxipiperidina N-protegida que tem um grupo de saída na posição α , β ou γ do átomo de nitrogênio do anel de piperidina, por exemplo, N-BOC-3(R)- metil-sulfonilóxi-piperidina, como descrito em WO 02/22580. Mais convenientemente, e como outro aspecto da presente invenção, as piperidinilsulfanilacetilmutilinas N-protegidas podem ser preparadas reagindo um sulfonato de pleuromutilina-22-O (por exemplo, mesilato, besilato ou tosilato) com piperidina tiol N-protegida. Os grupos de proteção incluem grupos de proteção, por exemplo, grupos de proteção como convencional.

Preferivelmente, um grupo terc-butoxicarbonila é usado como grupo de proteção N- e em outra modalidade preferida, é usada a piperidina N-protegida tendo o grupo tiol na posição 3- do anel de piperidina. Piperidina tiol racêmica ou enantiomericamente pura N-protegida tendo a configuração (R)- ou a (S)-no átomo de carbono portando o grupo tiol pode ser usada.

Preferivelmente, a piperidina tiol N-protegida é usada como um racemato para evitar o uso de materiais de partida quirais dispendiosos. A

piperidina tiol N-protégida pode ser preparada começando com a hidroxipiperidina apropriada, adicionando um grupo de proteção N- (por exemplo, terc. butoxicarbonila) e reagindo com um cloreto ou anidrido de ácido sulfônico (por exemplo, cloreto de metanossulfonila). O grupo tiol é introduzido
5 através de reação com um enxofre contendo nucleófilo, por exemplo, um tioacetato, e clivagem básica do tioéster correspondente (por exemplo, N-BOC-3-(R,S)-acetiltio-piperidina).

Se a hidroxipiperidina é usada na forma de um enantiômero único (por exemplo, 3-(R)- hidroxipiperidina), a sequência da reação esboçada
10 acima, incluindo a substituição nucleofílica usando um tioacetato, tem lugar de uma maneira controlada (inversão de Walden) para produzir a piperidina tiol correspondente N-protégida em que o átomo de carbono do anel de piperidina acoplado ao átomo de enxofre está ou na configuração (S)- ou na configuração (R)- (por exemplo, 3-(S)-piperidina tiol).

15 Reação adicional com um sulfonato de pleuromutilina-22-O provê mutilinas de piperidienila sulfanilacetila N-protégidos de fórmula II em que o átomo de carbono do anel de piperidina acoplado ao átomo de enxofre está ou na configuração (S)- ou na configuração (R)-.

Nos exemplos a seguir que ilustram as referências da invenção
20 à temperatura, estão em graus Celsius.

As abreviaturas a seguir são usadas:

N-BOC = N-butoxicarbonila

TA = temperatura ambiente

MTBE = éter de metila terc-butila

25 A numeração dos ciclos de mutilina referidas nos exemplos é dada na fórmula a seguir:

pois de tratar com 1 l de n-heptano, ocorre a cristalização. Os cristais são isolados e secados *a vácuo*. 250 g de N-BOC-3(R,S)-metilsulfonilóxi-piperidina são obtidos. P.f.: 69°C

¹H RMN(CDCl₃): 4,71 (m, 1 H₁CHOSO₂CH₃), 3,2-3,6 (m,4H,CHN), 3,05 (s,3H, CH₃SO₂), 1,94 (m,2H,H4), 1,83, 1,54 (2xm,2H,H5), 1,46 (m,9H, terc,-butila).

C. N-BOC-3-(R,S)-Acetiltio-piperidina

2,7 l de dimetilformamida são colocados em um reator sob atmosfera inerte. 251,4 g de N-BOC-3(R,S)-metilsulfonilóxi-piperidina são adicionados com aquecimento. Em uma temperatura interna de 50°C 256,8 g de tioacetato de potássio são adicionados de uma vez. Depois de agitar durante 90 minutos a 95°C, a mistura de reação é transferida para dentro de um reator preenchido com 4 l de água. 4,2 l de éter de petróleo são adicionados. Após vigorosa agitação durante 5 minutos, a fase aquosa é removida. Depois de repetir a adição de água, o pH é ajustado para >8 com hidróxido de sódio. A fase orgânica é separada, lavada com água e tratada com carvão vegetal ativo. A solução é evaporada para secagem. Depois da cromatografia instantânea em sílica com éter de petróleo, tolueno, e acetato de etila e a concentração do produto que contém a solução, ocorre a cristalização em refrigeração e 110 g de N-BOC-3(R,S)-acetiltio-piperidina são obtidas.

P.f.: 46-48°C (n-heptano) ¹H RMN(CDCl₃): 3,79 (dd, 1 H, H₂), 3,5-3,6 (m, 2H, H₃, H₆), 3,17-3,27 (m, 2H, H₂, H₆), 2,32 (s, 3H, CH₃SO₂), 1,99 (m, 1 H, H₄), 1,55-1,72 (m, H₄, H₅), 1,47 (s, 9H, terc-butila).

25 D, N-BOC-Piperidina-3-(R,S)-tiol

200 g de N-BOC-3(R,S)-acetiltio-piperidina são colocados em um reator a 10 l com 3,4 l de metanol em uma atmosfera inerte. Para esta solução, 42 g de metóxido de sódio em metanol são adicionadas durante um período de 15 min. Depois da agitação adicional, 170 ml de 5 n HCl são adicionados, trazendo o valor de pH para 2,6 - 3. A solução é concentrada em um evaporador. A mistura bifásica resultante é absorvida com 1,7 l de metil éter de terc-butila (MTBE) e 1,7 l de água. Depois de sacudir, a separação da fase aquo-

sa e lavagem, a fase de MTBE é isolada e evaporada, rendendo 170 g de um óleo.

^1H RMN(DMSO- d_6): 3,92 (b, 1 H, H6), 3,69 (d, 1 H, H2), 2,7-2,9 (m, 3H, H2, H3, H6), 2,61 (d, 1 H, SH), 2,00 (m, 1 H, H4), 1,64 (m, 1 H, H5), 1,45-1,31 (m, 2H, H4, H5), 1,39 (s, 9H, terc- butila).

E. 14-O-[(N-BOC-Piperidin-3-(R,S)-il)-sulfanilacetil]-mutilina

359,7 g de 22-O-pleuromutilinatosilato são suspensos em 3,2 l de MTBE. 1350 ml de 1 n hidróxido de sódio e 21,1 g de cloreto de benzil-tributilamonio são adicionados. A mistura é resfriada para 15°C e uma solução de 161,6 g de N-BOC-piperidina-3(R,S)-tiol em 800 ml de MTBE é adicionada em gotas. A mistura de reação bifásica é agitada por uma hora a 20°C.

Após a conclusão da reação, as fases são separadas. A fase orgânica é seca e evaporada para render 521,5 g de 14-O-[(N-BOC-piperidin-3(R,S)-il)-sulfanilacetil]-mutilina como um óleo que é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

^1H RMN(CDCl_3): 6,48 (dd, 1 H, H19, $J=17,4\text{Hz}$, $J=11,2\text{Hz}$), 5,77 (d, 1H, H14, $J=8,4\text{Hz}$), 5,34, 5,20 (2xdd, 2H, H20, $J=11,2\text{Hz}$, $J=6,5\text{Hz}$; $J=17,4\text{Hz}$, $J=6,5\text{Hz}$), 4,0, 3,75, 2,96, 2,01 (b, 6H, piperidina), 3,37 (dd, 1 H, H11, $J=10,5\text{Hz}$, $J=6,6\text{Hz}$), 3,19 (m, 2H, SCH_2), 2,85 (m, 1H, CHS), 2,36 (dq, 1 H, H10, $J=6,6\text{Hz}$, $J=6,5\text{Hz}$), 2,11 (b, 1 H, H4) 1,47 (S_1 12 H_1 (CH_3) S_1 (CH_3) IS_1) 1,18 (s, 3 H_1 (CH_3) 18), 0,89 (d, 3H, (CH_3) 17 , $J=6,9\text{Hz}$), 0,75 (d, 3H, (CH_3) 16 , $J=6,5\text{Hz}$).

F. metanossulfonato de 14-O-[(Piperidina-3-(S)-tioacetil)-mutilina

521 g de 14-O-[(N-BOC-piperidin-3(R,S)-il)-sulfanilacetil]-mutilina são dissolvidos em 4 l de 2- propanol e aquecidas até 55°C. Depois da adição de 165 ml de ácido metanossulfônico, a solução é agitada durante 5 horas a essa temperatura. Depois da conclusão da clivagem do grupo BOC-, a mistura de reação é resfriada até 0°C e agitada por outras 2 horas. O produto cristalizado é filtrado, lavado com 2-propanol e secado a vácuo. 159,8 g de metanossulfonato de 14-O-[(Piperidina-3(S)- tioacetil)-mutilina são obtidos. P.f.: 250-255°C

^1H RMN(DMSO d_6): 8.58 (m, 2H, NH_2^+), 6,15 (dd, 1 H, H19, $J=17,2\text{Hz}$,

J=11,5Hz), 5,57 (d, 1 H₁ H₁₄, J=8,2Hz), 5,07 (m, 2H₁ H₂₀), 4,5 (b, 1 H₁ OH), 3,41 (s, 2H, SCH₂), 2,4 (b, 1 H, H₄), 2,32 (s, 3H, CH₃SO₃"), 1 -37 (s, 3H, (CH₃)₁₅), 1,07 (s, 3H, (CH₃)₁₈), 0,83 (d, 3H, (CH₃)₁₇, J=7,0Hz), 0,64 (d, 3H, (CH₃)₁₆, J=6,6Hz).

5 G. N-(3-Metóxi-1 -metil-3-oxo-1 -propenil)-R-valina, sal de potássio (sal de R-valina Dane)

36,6 g de KOH sólido são dissolvidos em 1250 ml de 2-propanol com ligeiro aquecimento. 65 g de R-valina e 65,9 ml de acetoacetato de metila são adicionados. A mistura é agitada e refluxada por 2 horas. O condensador de refluxo é substituído por um condensador Claisen, e uma pequena coluna e a água formadas durante a reação de condensação são removidas por destilação de cerca de 1 l 2-propanol. Depois disso, 500 ml de 2-propanol são adicionados e novamente 500 ml são destilados. A solução aquecida é despejada em 3 l de MTBE e agitada com resfriamento por gelo durante cerca de 3 horas. A suspensão resultante é deixada durante a noite a 4°C (umidade excluída), filtrada, lavada com 500 ml de MTBE e secada para render o sal de potássio de N-(3-metóxi-1-metil-3-oxo-1-propenil)-R-valina.

20 H. 14-O-[(N-(3-metil-2-(R)-N-(3-metóxi-1-metil-3-oxo-1-propenil-amino)-butiril)-piperidin-3-(S)-il)-sulfanilacetil]-mutilina (composto de Dane)

Para uma suspensão de 88,2 g de sal de Dane R-valina em 2175 ml de MTBE 14,5 ml de água são adicionados e a mistura é agitada por 10 minutos a temperatura ambiente. A mistura é resfriada até 0°C e 3,5 ml de 4-metilmorfolina e 41 ml de cloreto de pivaloíla são adicionados e agitados por 1 hora.

2175 ml de água pré resfriada (0-4°C) e 166,4 g de metanossulfonato de 14-O-[(Piperidina-3(S)-tioacetil)]-mutilina são adicionados. O valor do pH da mistura é mantido a 7,0 pela adição de cerca de 210 ml de 2n NaOH. A mistura resfriada (0°C) é agitada por 30 min, e dessa maneira a cristalização do composto de Dane ocorre. Para a concluir a reação, a suspensão é aquecida até 30 °C e agitada por 1 hora. Depois disso o valor de pH- é ajustado para 9,5 através da adição de cerca de 85 ml de 2n NaOH. Depois

do resfriamento até 0°C e agitação por outras 2 horas, os cristais são filtrados, lavados com água resfriada e MTBE e secados a vácuo. 195,4 g do composto de Dane como MTBE- solvato são obtidos.

P.f.: 136-142°C

5 ¹H RMN (DMSO-d₆, 1:1 mistura de dois rotâmeros estáveis):

8,87, 8,83 (2xd, 1 H, NH, J=9,3Hz), 6,15 (m, 1 H₁ H19), 5,60, 5,56 (2xd, 1 H, H14, J=8,3Hz), 5,04 (m, 2H, H20), 4,50 (m, 1H, a -H-Val), 4,37 (s, 1H, CH-enamina), 3,50 (s, 3H, OCH₃), 2,42, 2,40 (2xb, 1 H, H4), 1,87, 1,85 (2xs, 3H, CH₃-enamina), 1,36 (2xs, 3H, (CH₃)₁₅), 1,07 (s, 3H, (CH₃)₁₈), 0,96-0,77 (m, 9H, (CH₃)₁₇, (CH₃)₂Val), 0,64 (m, 3H, (CH₃)₁₆).

I. cloridrato de 14-O-[(N-3-Metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil]acetil]mutilina

145 g de composto de Dane são suspensos em uma mistura de 1,8 l de MTBE e 1,8 l de água. A mistura é aquecida até cerca de 50°C e vigorosamente agitada. O valor do pH- é mantido a 1,0 através da adição em gotas de 2n de HCl. A conclusão da clivagem do grupo de proteção enamina é seguida pela HPLC. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída duas vezes com MTBE (1,6 l cada) para remover o acetoacetato de metila. Para a fase aquosa agitada, 1,6 l de MTBE são adicionados e o pH é ajustado para 10 através da adição de 10n NaOH. As fases são separadas e a fase de MTBE é extraída duas vezes com 1,6 l porções de água. Após a adição de 1,5 l de água, o pH é ajustado para 3,2 através da adição de cerca de 100 ml de 2n HCl. A fase aquosa é concentrada em um evaporador rotativo. A liofilização da solução remanescente rende 1 17,4 g do composto do título.

¹H RMN (DMSO-d₆, ~1:1 mistura de dois rotâmeros estáveis):

7,95 (b, 3H, NH₃⁺), 6,15 (del, 1H, H19, J=17,6Hz, J=11,2Hz), 5,6 (d, 1 H, H14, J=8,2Hz),
5,05 (m, 2H, H20), 4,53 (m, 1 H, OH), 4,24, 4,30 (2xd, 1 H, a -H-Val, J=4,8Hz), 4,08 (dd, 0,5H, H2-piperidina, J=13,7Hz, J=3,3Hz), 3,08 (dd, 0,5Hz, H2- piperidina, J=13,7Hz, J=9,8Hz), 3,89 (dd, 0,5H, H2-piperidina, J=13,1 Hz, J=3,2Hz), 3,41 (m, 0,5H, H2-piperidina), Sistema AB: Erro! não é

possível criar o objeto através do procedimento de funções de campo $\delta_A=3,44$, Erro! não é possível criar objeto através do procedimento de funções de campo. $\delta_B=3,33$ (2H, SCH₂, J=14,9Hz), 3,42 (m, 1 H₁, H11), 2,83, 2,96 (2xm, 1 H, CHS), 2,4 (b, 1 H, H4), 1,34 (s, 3H, (CH₃)₁₅), 1,05 (s, 1 H₁, (CH₃)₁₈), 0,9, 1,0 (2xm, 6H, (CH₃)₂Val), 0,81 (d, 3H, (CH₃)₁₇, J=6,9Hz), 0,63 (m, 3H, (CH₃)₁₆).

Exemplo 2

Forma cristalina de cloridrato de 14-O-[(N-3-Metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3-(S)-il)sulfanil]acetil]mutilina

10 3,0 l de água são colocados em um reator e aquecidos até 40°C. 1 kg de cloridrato liofilizado de 14-O-[(N-3- metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil]acetil]mutilina é adicionado e o dispositivo de adição é enxaguado com 1,0 l de água. Depois de aproximadamente 10 minutos, uma solução amarelo-pálido é obtida. A solução é cultivada e lentamente agitada a 40°C

15 por 6 horas. Depois o aquecimento é interrompido e a suspensão de cristal é agitada a temperatura ambiente por outras 64 horas. O produto é filtrado, lavado com 1,5 l de água fria e recristalizado sem secagem, ou o produto úmido é secado a 40°C a vácuo, rendendo 819 g do composto do título cristalino.

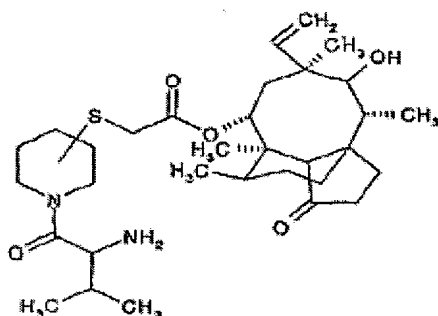
20 Recristalização

1,5 l de água são colocados em um reator e aquecidos até 50°C. O produto úmido da primeira cristalização é adicionado e o dispositivo de adição é enxaguado com 1,0 l de água. A suspensão é aquecida até 70 a 75°C até o produto estar dissolvido. A solução é resfriada, cultivada e lentamente agitada a 40°C por 6 horas. Depois o aquecimento é interrompido e a suspensão de cristal é agitada a temperatura ambiente por outras 24 horas.

25 O produto é filtrado, lavado com 1,3 l de água fria e secado a 40°C a vácuo, rendendo 765 g do composto do título cristalino. P.f.: 150 - 155°C.

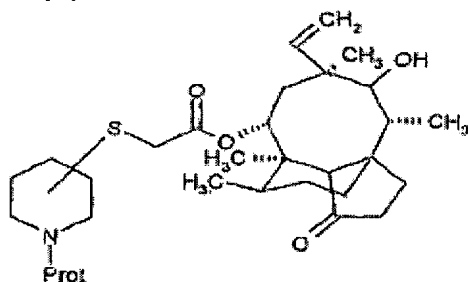
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de piperidinilsulfanilacetilmutilinas de fórmula

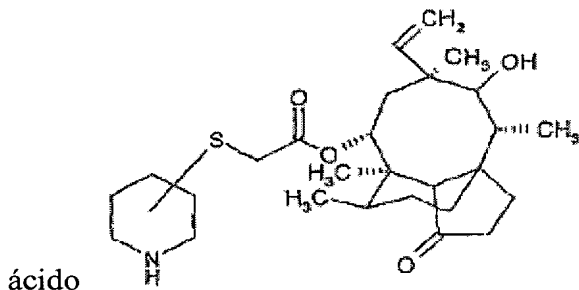


5 em que o átomo de carbono do anel de piperidina acoplado ao átomo de enxofre está ou na configuração (S)- ou na configuração (R) e o grupo 2-amino-3-metil-butirila acoplado ao anel de piperidina está ou na configuração (S)- ou na configuração (R)- compreendendo as etapas de

a) desproteger uma piperidinilsulfanilacetilmutilina N-protegida de fórmula



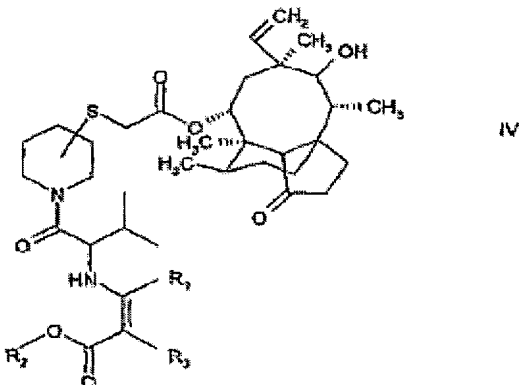
e isolar um composto de fórmula



10 em que o átomo de carbono do anel de piperidina acoplado ao átomo de enxofre está ou na configuração (S) ou na configuração (R), em forma livre ou na forma de um sal de adição de ácido, em forma cristalina,

b) acilação do dito composto de fórmula III com (R)- ou (S)-

valina protegido como uma enamina e ativado como um anidrido misto de ácido carbônico para formar um composto de fórmula



em que R_1 e R_2 são C_{1-4} alquila, e R_3 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila,

c) desproteger o composto de fórmula IV e isolar o composto de fórmula I.

5 2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula I é isolado na forma de um sal farmacologicamente aceitável.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o composto de fórmula I é isolado como um cloridrato.

10 4. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o dito composto de fórmula III é um sal de adição com ácido metanossulfônico.

5. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 4, em que o grupo de proteção N- é um grupo terc-butóxi-carbonila.

15 6. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a dita piperidinilsulfanilacetilmutilina N-protegida é preparada reagindo um pleuromutilina-22-O-sulfonato (por exemplo, mesilato, besilato ou tosilato) com uma piperidina tiol N-protegida.

20 7. Processo de acordo com a reivindicação 6, em que a piperidinilsulfanilacetilmutilina N-protegida é preparada reagindo um pleuromutilina-22-O-sulfonato com piperidina tiol N-protegida em que o átomo de carbono do anel de piperidina, acoplado ao átomo de enxofre, está ou na configuração (S) ou na configuração (R).

8. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 7, em que o composto de fórmula I isolado é uma piperidinilsulfanilacetilmutilina 3-substituída.

9. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 8, em que a dita piperidinilsulfanilacetilmutilina 3- substituído é cloridrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)- il)sulfanil)acetil]mutilina.

10. Composto de fórmula IV como definido na reivindicação 1.

5 11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que R₁ e R₂ são metila e R₃ é hidrogênio.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11 na forma cristalina.

10 13. Sal de adição de ácido de um composto de fórmula III na forma cristalina.

14. Cloridrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)- il)sulfanil)acetil]mutilina cristalino.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14 tendo um 3-(S)-diastereomérico em excesso de >97 %.

16. Composto de acordo com a reivindicação 14, com XRD picos 2-teta de

Ângulo [2- Teta]

6,2 ±0,2

10,9 ±0,2

20 12,3 ±0,2

13,4 ±0,2

14,1 ±0,2

20,8 ±0,2

25 17. Processo para a preparação do composto cristalino de acordo com a reivindicação 14, compreendendo as etapas de

- dissolver e aquecer o cloridrato de 14-O-[(N-3-Metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)- il)sulfanil)acetil] mutilina em um meio aquoso

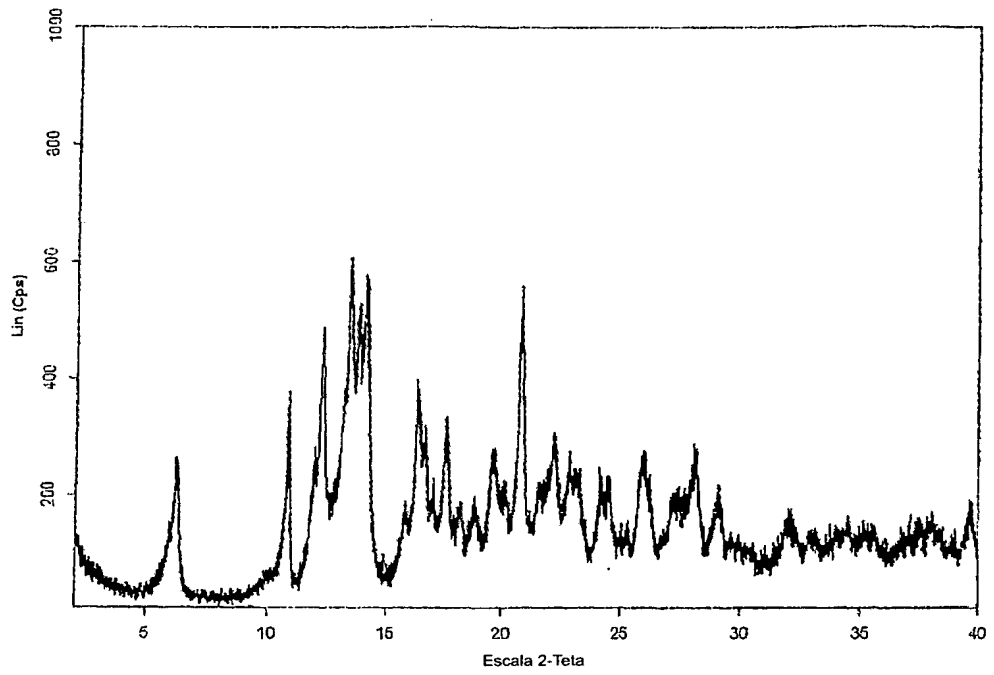
- opcionalmente cultivar a solução e agitar à temperatura elevada

30 - resfriar a suspensão obtida e agitar à temperatura ambiente

- isolar o produto cristalino e opcionalmente repetir o procedimento.

18. Composições farmacêuticas contendo cloridrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil]acetil]mutilina-cristalno.

Fig.1



RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PLEU-
ROMUTILINAS"**.

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação
5 de [4-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino- butiril-piperidinil)sulfanil]acetil]mutilinas de
fórmula (I) exequível para produção em grande escala de produtos de alta
pureza, e em que o átomo de carbono no anel de piperidina acoplado ao
átomo de enxofre está ou na configuração (S) ou na configuração (R)-, e
uma nova forma cristalina de cloridrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino- bu-
10 tiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil]acetil]mutilinas.