



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

(11) PI 0113837-5 B1



(22) Data do Depósito: 11/09/2001

(45) Data de Concessão: 29/01/2019

(54) Título: COMPOSTOS MUTILINAS COM ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 211/54; C07D 211/20; C07D 207/12; C07D 207/08; A61K 31/445; (...).

(30) Prioridade Unionista: 09/10/2000 GB 00 24674.4; 13/09/2000 GB 00 22440.2; 13/09/2000 GB 00 22439.4.

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

(72) Inventor(es): GERD ASCHER; HEINZ BERNER; JOHANNES HILDEBRANDT.

(86) Pedido PCT: PCT EP2001010502 de 11/09/2001

(87) Publicação PCT: WO 2002/022580 de 21/03/2002

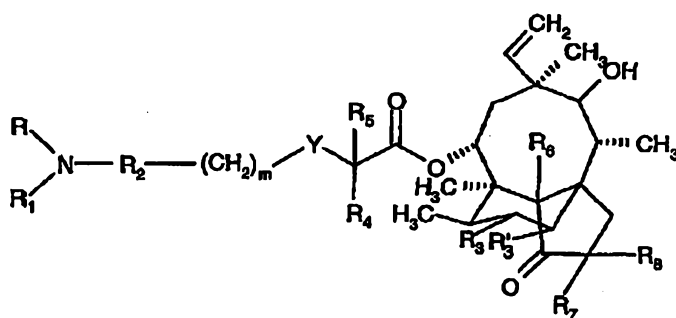
(85) Data do Início da Fase Nacional: 12/03/2003

(57) Resumo: "MUTILINAS ANTIBACTERIANAS". Um composto de fórmula (I) em que R e R- 2~ junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam pirrolidinila ou piperidinila, R- 1~, é um grupo de fórmula (II) R- 3~ e R'- 3~ são hidrogênio, deutério ou halogênio, R- 4~, R- 5~ e R- 10~ são de modo independente um do outro hidrogênio ou alquila, R- 6~, R- 7~ e R- 8~ são hidrogênio ou deutério; R- 9~ é amino, alquila, arila, heterociclila ou mercapto; e, se X for oxigênio, R- 9~ é adicionalmente hidrogênio; R'- 10~ é alquila, X é enxofre, oxigênio, NR- 10~, ou N^ +^(R'- 10~)- 2~; Y é enxofre ou oxigênio, e m é 0, 1 ou 2; com a condição de que, quando R e R- 2~ junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam piperidinila, m é 0, Y é S e Y está ligado na posição 3 do anel piperidina referido, o grupo de fórmula I o qual está ligado ao anel piperidina através do resíduo Y está ou na configuração (S) ou na configuração (R), preferencialmente na configuração (S) o qual é, por exemplo, útil como antimicrobiano, antibacteriano.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS MUTILINAS COM ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE".

A presente invenção refere-se a compostos tendo por exemplo, atividade antimicrobiana, tal como antibacteriana; mais especificamente a presente invenção refere-se a mutilinas.

Em um aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula



em que

R e R₂ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam pirrolidinila ou piperidinila,



R₁ é um grupo de fórmula

R₃ e R_{3'} são hidrogênio, deutério ou halogênio,

R₄ é hidrogênio ou alquila, por exemplo (C₁₋₄)alquila,

R₅ é hidrogênio ou alquila, por exemplo (C₁₋₄)alquila,

R₆, R₇ e R₈ são hidrogênio ou deutério;

R₉ é amino, alquila, arila, heterociclila ou mercapto; e, se X for oxigênio, R₉ é adicionalmente hidrogênio;

R₁₀ é hidrogênio ou alquila, por exemplo (C₁₋₄)alquila,

R'₁₀ é alquila, por exemplo (C₁₋₄)alquila,

X é enxofre, oxigênio, NR₁₀, ou N⁺(R'₁₀)₂ por exemplo na presença de um ânion adequado;

Y é enxofre ou oxigênio, e

m é 0, 1 ou 2;

com a condição de que, quando R e R₂ junto com o átomo de nitrogênio ao



qual estão ligados formam piperidinila, m é 0, Y é S e Y está ligado na posição 3 do anel piperidina referido o grupo de fórmula I o qual está ligado ao anel piperidina através do resíduo Y está ou na configuração (S) ou na configuração (R), preferencialmente na configuração (S), por exemplo com a

5 condição de que, quando R e R_2 junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam piperidinila, m é 0, Y é S e Y está ligado na posição 3 do anel piperidina referido, uma parte de R_9 está ou na configuração (S) ou na configuração (R), por exemplo se R_9 for alquila substituída por amino, o grupo amina está ou na configuração (S) ou na configuração (R); por exemplo

10 com a condição de que, se em um composto de fórmula I m for 0, uma parte da fórmula I está ou na configuração (S) ou na configuração (R), por exemplo se R_9 for alquila substituída por amino, o grupo amina está ou na configuração (S) ou na configuração (R).

Um ânion em um grupo de fórmula $N^+(R'_{10})_2$ inclui ânions adequados, por exemplo ânions tão convencionais em um grupo amônio quanto um contra-íon.

15

Em um composto de fórmula I

R_3 , R'_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e R_8 são preferencialmente hidrogênio;

R e R_2 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam pirrolidina ou piperidina (com a condição como indicado acima), por exemplo pirrolidina ou piperidina não-substituídas (além de serem substituídas por um grupo de fórmula $-C(=X)R_9$), ou pirrolidina ou piperidina substituída (substituída adicionalmente além de ser substituída por um grupo de fórmula $-C(=X)R_9$), por exemplo substituída por um ou mais grupos os quais

20 são convencionais na química orgânica, por exemplo química de pleuromutilina. Preferencialmente pirrolidina e piperidina são não-substituídas (além de serem substituídas por um grupo de fórmula $-C(=X)R_9$). Em um composto de fórmula I pirrolidina e piperidina incluem um grupo $-N(R_1)$ e estão ligadas a um grupo $-(CH_2)_m-Y$. O grupo $-N(R_1)$ e o grupo $-(CH_2)_m-Y$ podem

25 estar próximas ou em outra posição no anel pirrolidina ou piperidina, por exemplo nas posições 1,2; 1,3; 1,4; 1,5, e no caso do piperideno, 1,6; e estão preferencialmente nas posições 1,3 ou 1,4 no caso do anel piperidina e

30



nas posições 1,2 ou 1,3 no caso do anel pirrolidina;

R_9 é preferencialmente alquila, por exemplo (C_{1-8}) alquila, tal como (C_{1-4}) alquila, por exemplo alquila não-substituída ou substituída, por exemplo substituída por grupos os quais são convencionais na química da pleuromutilina, por exemplo um ou mais amino, heterociclila, por exemplo incluindo um anel de 5 ou 6 elementos contendo 1 ou 2 átomos de nitrogênio; por exemplo imidazolila. Se R_9 for alquila substituída por amino, por exemplo e heterociclila, R_9 é preferencialmente a parte de um aminoácido a qual permanece se o grupo carboxílico for dividido, por exemplo o grupo -

10 $C(=X)-$ em que X é oxigênio pode ser considerado como a parte carbonila do aminoácido referido;

X é preferencialmente oxigênio;

Y é preferencialmente enxofre, e

m é preferencialmente 0 ou 1.

15 Caso não definido de outro modo neste relatório heterociclila inclui um anel de 5 ou 6 elementos tendo 1 a 4 heteroátomos selecionados entre S, O e N; por exemplo N; opcionalmente condensados com um anel adicional (sistema), por exemplo condensado com um anel fenila; por exemplo ou condensado com um anel heterociclila. Heterociclila inclui heterociclila

20 clila não-substituída ou substituída, por exemplo substituído por grupos os quais são convencionais na química orgânica, por exemplo química da pleuromutilina. Alquila inclui (C_{1-8}) alquila, por exemplo (C_{1-4}) alquila. Arila inclui fenila. Amino inclui um grupo amina livre, alquil- e dialquilamina.

Em outro aspecto a presente invenção fornece um composto de

25 fórmula I, em que

$R_3, R'_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ e R_8 são hidrogênio;

R_1 é um grupo de fórmula



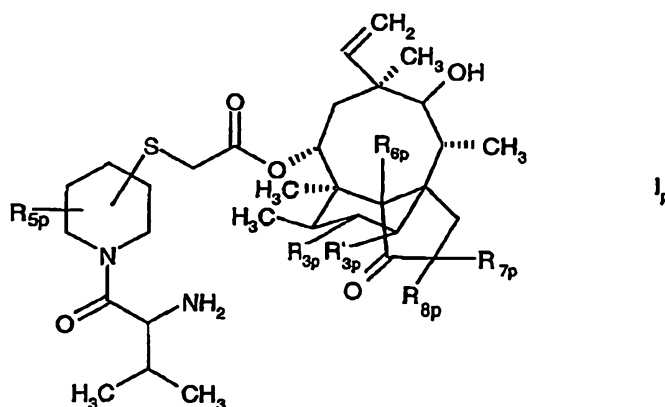
R e R_2 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam piperidina ou pirrolidina; R_9 é alquila; X é oxigênio; Y é enxofre, e m

30 é 0 ou 1;

com a condição de que, quando R e R₂ junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam piperidinila, m é 0, Y é S e Y está ligado na posição 3 do anel piperidina referido, o grupo de fórmula I o qual está ligado ao anel piperidina através do resíduo Y está ou na configuração (S) ou na configuração (R), preferencialmente na configuração (S); por exemplo com a condição de que, quando R e R₂ junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam piperidinila, m é 0, Y é S e Y está ligado na posição 3 do anel piperidina referido, uma parte de R₉ está ou na configuração (S) ou na configuração (R), por exemplo se R₉ for alquila substituída por amino, o grupo amina está ou na configuração (S) ou na configuração (R);

por exemplo com a condição de que, se em um composto de fórmula I m for 0, uma parte da fórmula I está ou na configuração (S) ou na configuração (R), por exemplo se R₉ for alquila substituída por amino, o grupo amina está ou na configuração (S) ou na configuração (R).

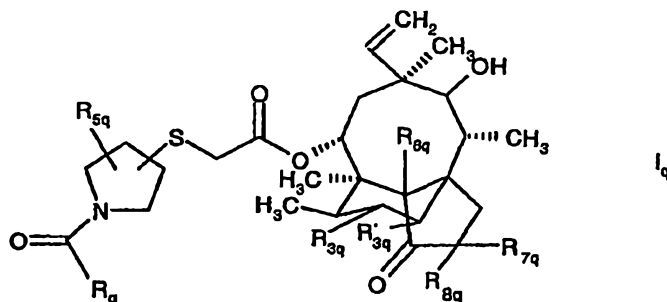
Em outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula



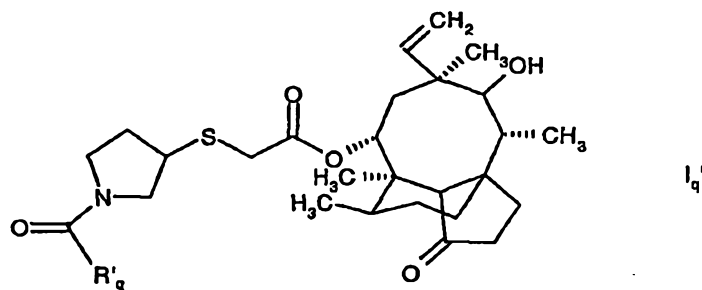
em que R_{3p}, R'_{3p}, R_{6p}, R_{7p} e R_{8p} são, de modo correspondente ao número do índice, conforme definido acima para R₃, R'₃, R₆, R₇ e R₈; e R_{5p} é hidrogênio ou um ou mais substituintes, preferencialmente hidrogênio; e se o grupo ligado ao anel piperidina através do átomo de enxofre estiver na posição 3 do anel piperidina referido e R_{5p} for hidrogênio, então o grupo ligado ao átomo de enxofre está ou na configuração (S) ou na configuração (R), preferencialmente na configuração (S); por exemplo com a condição de que no grupo ligado ao átomo de nitrogênio no anel piperidina, o grupo amina está

ou na configuração (S) ou na configuração (R).

Em outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula

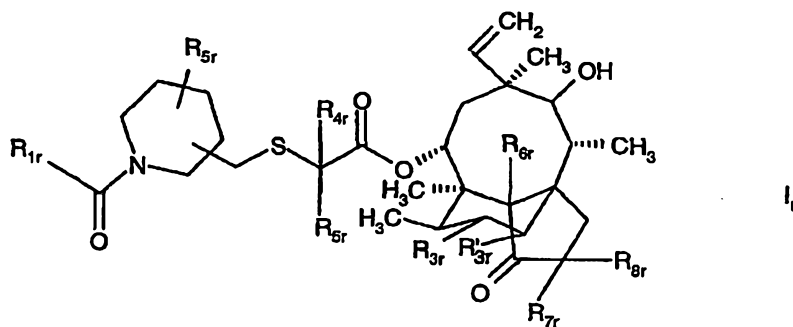


- 5 em que R_{3q} , R'_{3q} , R_{6q} , R_{7q} e R_{8q} são, de modo correspondente ao número do índice, conforme definido acima para R_3 , R'_3 , R_6 , R_7 e R_8 ; R_{5q} é hidrogênio ou um ou mais substituintes, preferencialmente hidrogênio; e R_q é a parte de um aminoácido a qual permanece se o grupo carboxílico for dividido; por exemplo inclusive um composto de fórmula



- 10 em que $R'_{q'}$ é como definido acima para R_q ,
por exemplo com a condição de que em um grupo R_q , ou $R'_{q'}$, respectivamente, o grupo amina do resíduo aminoácido está ou na configuração (S) ou na configuração (R).

Em outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula



The chemical structure shows a complex molecule with several key features:

- Leftmost group:** A bicyclic amide system (a 5-membered ring fused to a 4-membered ring) with a carbonyl group (C=O) and a nitrogen atom (N). The nitrogen is substituted with R_{1s} . The 5-membered ring has a substituent R_{5s} and is connected via a methylene group to a sulfur atom (S).
- Thioether linkage:** A sulfur atom (S) connects the bicyclic amide to a central carbon atom.
- Central carbon:** This carbon is bonded to the sulfur atom, a carbonyl group (C=O), and two other groups, R_{4s} and R_{5s} .
- Rightmost group:** A complex polycyclic system, likely a steroid derivative, featuring:
 - A carbonyl group (C=O) at the bottom.
 - A methyl group (CH_3) and a hydroxymethyl group (CH_2OH) at the top right.
 - A vinyl group (CH=CH_2) at the top left.
 - Various other substituents labeled R_{6s} , R_{3s} , R'_{3s} , and R_{7s} .
 - A methyl group (CH_3) with a dashed bond indicating stereochemistry.

R_{3r}, R'_{3r}, R_{6r}, R_{7r} e R_{8r}, ou R_{3s}, R'_{3s}, R_{6s}, R_{7s} e R_{8s}, respectivamente, são, de modo correspondente ao número do índice, conforme definido na reivindicação 1 para R₃, R'₃, R₆, R₇ e R₈;

R_{1r} ou R_{1s}, respectivamente é a parte de um aminoácido a qual permanece se o grupo carboxílico for dividido; por exemplo em que em um composto de fórmula I_r o grupo ligado ao anel piperidina através do átomo de enxofre está ou na configuração (S) ou na configuração (R); por exemplo em que em um grupo R_{1r} ou R_{1s}, respectivamente, o grupo amina do resíduo aminoácido está ou na configuração (S) ou na configuração (R).

14-O-[(N-(3-Metil-2-amino-butiril-piperidin-3-(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina, por exemplo inclusive

14-O-[(N-(3-Metil-2(S)-amino-butiril-piperidin-3-(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina;

14-O-[(N-(3-Metil-2-amino-butiril-piperidin-4-il)sulfanil)acetil]mutilina, por exemplo inclusive

14-O-[(N-(3-Metil-2(R)-amino-butilil-piperidin-4-il)sulfanil)acetil]mutilina; e

14-O-[(N-(3-Metil-2(S)-amino-butilil-piperidin-4-

il)sulfanil)acetil]mutilina;

14-O-[(N-(3-Metil-2-amino-butiril)-piperidin-3-il)-
metilsulfanilacetil]-mutilina, por exemplo inclusive

14-O-[(N-(3-Metil-2-amino-butiril)-piperidina-3(S)-il)-
5 metilsulfanilacetil]-mutilina; e

14-O-[(N-(3-Metil-2-amino-butiril)-piperidina-3(R)-il)-
metilsulfanilacetil]-mutilina, tal como

14-O-[(N-(3-Metil-2(S)-amino-butiril)-piperidina-3(S)-il)-
metilsulfanilacetil]-mutilina; e

10 14-O-[(N-(3-Metil-2(R)-amino-butiril)-piperidina-3(S)-il)-
metilsulfanilacetil]-mutilina,

14-O-[(N-(3-Metil-2-amino-butiril)-pirrolidina-2-il)-
metilsulfanilacetil]-mutilina, por exemplo inclusive

14-O-[(N-(3-Metil-2-amino-butiril)-pirrolidina-2(R)-il)-
15 metilsulfanilacetil]-mutilina, e

14-O-[(N-(3-Metil-2-amino-butiril)-pirrolidina-2(S)-il)-
metilsulfanilacetil]-mutilina, tal como

14-O-[(N-(3-Metil-2(R)-amino-butiril)-pirrolidina-2(R)-il)-
metilsulfanilacetil]-mutilina, e

20 14-O-[(N-(3-Metil-2(S)-amino-butiril)-pirrolidina-2(R)-il)-
metilsulfanilacetil]-mutilina,

14-O-[(N-(3-Metil-2-amino-butiril)-pirrolidin-3-il)-sulfanilacetil]-
mutilina, por exemplo inclusive

14-O-[(N-(3-Metil-2(R)-amino-butiril)-pirrolidina-3-il)-
25 sulfanilacetil]-mutilina, e

14-O-[(N-(3-Metil-2(S)-amino-butiril)-pirrolidina-3-il)-
sulfanilacetil]-mutilina;

e

14-O-[(N-histidinil-pirrolidin-3-il)-sulfanilacetil]-mutilina, por
30 exemplo inclusive

4-O-[(N-(R)-histidinil-pirrolidin-3-il)-sulfanilacetil]-mutilina, e

4-O-[(N-(S)-histidinil-pirrolidin-3-il)-sulfanilacetil]-mutilina.

por exemplo sob forma livre ou sob a forma de um sal, por exemplo um sal com ácido clorídrico; tal como um cloridrato.

14-O-[(N-histidinil-pirrolidin-3-il)sulfanilacetil]mutilina é 14-O-[(N-(3-(imidazol-4-il)-2-amino-propionil-pirrolidin-3-il)-sulfanilacetil]mutilina.

5 Composto fornecidos pela presente invenção são designados nas partes que se seguem como "compostos da presente invenção". Um composto da presente invenção inclui um composto em qualquer forma, por exemplo, sob forma livre, sob a forma de um sal, sob a forma de um solvato e sob a forma de um sal e um solvato. Um composto de fórmula I inclui um
10 composto de fórmula I_p , I_q , I_q' , I_r e I_s .

Em outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula I sob a forma de um sal, ou sob a forma de um sal e sob a forma de um solvato, ou sob a forma de um solvato.

Um sal de um composto de fórmula I inclui um sal farmaceticamente aceitável, por exemplo inclusive um sal metálico ou um sal de adição de ácido. Sais metálicos incluem por exemplo sais alcalinos ou alcalino-terrosos; sais de adição de ácido incluem sais de um composto de fórmula I com um ácido, por exemplo ácido hidrogênio fumárico; ácido fumárico, ácido naftalin-1,5-sulfônico, ácido clorídrico, ácido deuteroclórico; preferencialmente ácido clorídrico ou ácido deuteroclórico. Um composto de fórmula I
15 sob forma livre pode ser convertido em um composto correspondente sob a forma de um sal; e vice-versa. Um composto de fórmula I sob forma livre ou sob a forma de um sal e sob a forma de um solvato pode ser convertido em um composto correspondente sob forma livre ou sob a forma de um sal em
20 forma não-solvatada; e vice-versa.
25

Um composto da presente invenção pode existir sob a forma de isômeros e misturas isoméricas dos mesmos, por exemplo isômeros óticos, isômeros de configuração cis trans. Um composto da presente invenção pode conter, por exemplo átomos de carbono assimétricos e pode existir
30 portanto sob a forma de diastereoisômeros e misturas dos mesmos, por exemplo epímeros. Por exemplo em um composto de fórmula I, o grupo ligado através do grupo $-(CH_2)_m-Y$ ao anel pirrolidina ou piperidina pode estar



na configuração (R) e na (S), por exemplo inclusive misturas dos mesmos. Por exemplo se R_9 for alquila substituída por amina, por exemplo R_9 for a parte de um aminoácido a qual permanece se o grupo carboxílico for dividido, o grupo amina referido em R_9 pode estar na configuração (S) ou na (R),
5 por exemplo inclusive misturas dos mesmos.

Misturas isoméricas, diastereoisoméricas e epiméricas podem ser separadas conforme adequado, por exemplo de acordo com um método convencional, para obter isômeros puros. Isômeros puros também podem ser produzidos conforme adequado, por exemplo de acordo, por exemplo de
10 modo análogo, a um método convencional, por exemplo ou como descrito neste relatório.

A presente invenção inclui um composto da presente invenção em qualquer forma isomérica e em qualquer mistura isomérica, com a condição de que, quando R e R_2 junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão
15 ligados formam piperidinila, m é 0, Y é S e Y está ligado na posição 3 do anel piperidina referido, o grupo de fórmula I o qual está ligado ao anel piperidina através do resíduo Y está ou na configuração (S) ou na configuração (R), preferencialmente na configuração (S);

por exemplo com a condição de que, quando R e R_2 junto com o
20 átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam piperidinila, m é 0, Y é S e Y está ligado na posição 3 do anel piperidina referido, uma parte de R_9 está ou na configuração (S) ou na configuração (R), por exemplo se R_9 for alquila substituída por amino, aquele grupo amina está ou na configuração (S) ou na configuração (R);

25 por exemplo com a condição de que, se em um composto de fórmula I m for 0, uma parte da fórmula I está ou na configuração (S) ou na configuração (R), por exemplo se R_9 for alquila substituída por amino, aquele grupo amina está ou na configuração (S) ou na configuração (R).

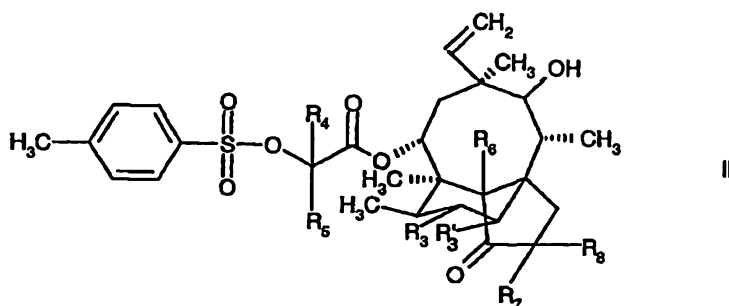
Preferencialmente a configuração no anel mutilina de um com-
30 posto de fórmula I é a mesma que em uma mutilina produzida naturalmente.

Um composto da presente invenção pode ser obtido conforme adequado, por exemplo de acordo, por exemplo de modo análogo, a um

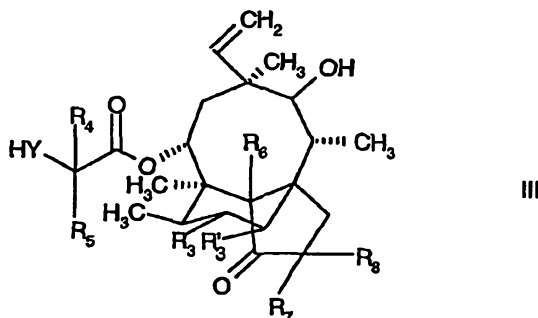
método convencional, ou, como descrito neste relatório.

Em outro aspecto a presente invenção fornece um processo para a produção de um composto de fórmula I conforme definido compreendendo as etapas

- 5 a. reagir um composto de fórmula

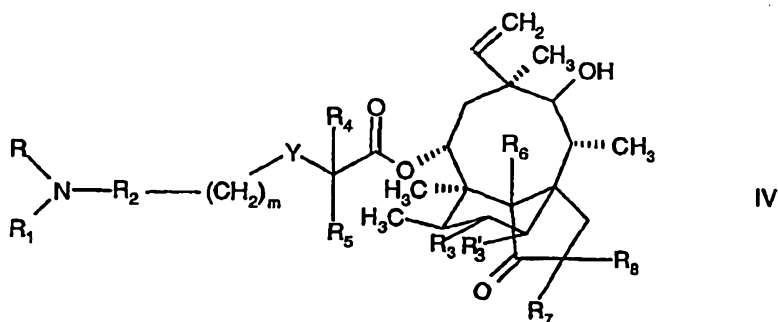


em que R_3 , R'_3 , R_4 e R_5 são como definido acima e R_6 , R_7 e R_8 são hidrogênio, com uréia ou tiouréia e subsequente redução para obter um composto de fórmula



- 10 em que Y é como definido acima; R_3 , R'_3 , R_4 e R_5 são como definido acima e R_6 , R_7 e R_8 são hidrogênio

- 15 b. reagir um composto de fórmula III como definido na etapa a. com pirrolidina, metil ou etil pirrolidina, piperidina, metil ou etil piperidina opcionalmente substituídas (= metil-, etil- pirrolidina ou piperidina), respectivamente, carregando no átomo de nitrogênio um grupo de fórmula $-C(=X)R_9$, em que X e R_9 são como definido acima, sob a forma de um derivado reativo, por exemplo sob a forma de um mesilato ou um tosilato; para obter um composto de fórmula



o qual é um composto de fórmula I em que R, R₁, R₂, R₃, R'₃, R₄ e R₅, Y e m são como definido acima e R₆, R₇ e R₈ são hidrogênio; e, se desejado,

- c. introduzir deutério em um composto de fórmula IV como definido na etapa b, para obter um composto de fórmula I, em que R, R₁, R₂, R₃, R'₃, R₄, R₅, e Y e m são como definido acima e R₆, R₇ e R₈ são deutério.

Os grupos podem ser não-protetidos ou protetidos e podem ser desprotetidos em qualquer etapa, se desejado, por exemplo de acordo, por exemplo de modo análogo a um método convencional.

- Por exemplo em uma pirrolidina, metil ou etil pirrolidina, piperidina, metil ou etil piperidina opcionalmente substituídas (= metil-, etil- pirrolidina ou piperidina), respectivamente, carregando no átomo de nitrogênio um grupo de fórmula -C(=X)R₉, em que R₉ é alquila substituído por amina, o grupo amina referido pode ser protegido ou não-protetido. Grupos de proteção adequados incluem por exemplo grupos de proteção convencionais, tais como terc.butoxicarbonila (BOC).

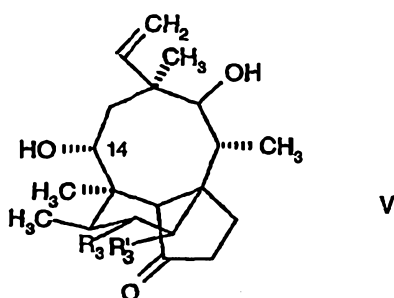
- Se na etapa b. como definido acima o resíduo de ácido metano- ou toluenossulfônico, respectivamente, ligado ao anel metil-, etil- pirrolidina ou piperidina estiver na configuração (R) um composto de fórmula IV obtido pode estar em uma forma, em que o grupo ligado ao anel metil-, etil- pirrolidina ou piperidina através do átomo de enxofre está na configuração (S); se na etapa b. como definido acima o resíduo de ácido metano- ou toluenossulfônico, respectivamente, ligado ao anel metil-, etil- pirrolidina ou piperidina estiver na configuração (S) um composto de fórmula IV obtido pode estar em uma forma, em que o grupo ligado ao anel metil-, etil- pirrolidina ou piperidina através do átomo de enxofre está na configuração (R) (inversão de

Walden).

Se na etapa b. como definido acima em um grupo de fórmula -
C(=X)R₉ ligado ao anel metil-, etil- pirrolidina ou piperidina usado para rea-
ção com um composto de fórmula III R₉ for alquila substituída por amina, por
exemplo aquela parte de um aminoácido a qual permanece se o grupo car-
boxílico for dividido, em que a amina referida estiver na configuração (R),
obtem-se um composto de fórmula IV, em que a amina referida está na con-
figuração (R).

Se na etapa b. como definido acima em um grupo de fórmula -
C(=X)R₉ ligado ao anel metil-, etil- pirrolidina ou piperidina usado para rea-
ção com um composto de fórmula III R₉ for alquila substituída por amina, por
exemplo aquela parte de um aminoácido a qual permanece se o grupo car-
boxílico for dividido, em que a amina referida estiver na configuração (S),
obtem-se um composto de fórmula IV, em que a amina referida está na con-
figuração (S).

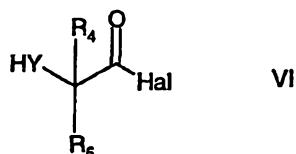
A produção de um composto de fórmula I, em que R₃ e R'₃ são
deutério ou halogênio pode ser por exemplo realizada através de tratamento
de um composto de fórmula



em que os átomos de carbono carregando R₃ e R'₃, os quais são ambos hi-
drogênio, formam juntos uma ligação dupla com deutério ou halogênio, por
exemplo F₂, Cl₂, Br₂, para obter um composto de fórmula V, em que R₃ e R'₃
são deutério ou halogênio; e reagindo adicionalmente um composto de fór-
mula V conforme adequado para obter um composto de fórmula I em que R₃
e R'₃ são deutério ou halogênio.

Preferencialmente pode ser obtido um composto de fórmula II a

partir de um composto de fórmula V reagindo um composto de fórmula V com um composto de fórmula



em que Y, R₄ e R₅ são como definido acima e Hal é halogênio, preferencialmente bromo, cloro. Introdução de deutério em um composto de fórmula I pode ser realizada por meio de tratamento de um composto de fórmula I, em que R₆, R₇ e R₈ são hidrogênio por exemplo sob a forma de um cloridrato, com ácido deuteroclórico (DCI) em solvente adequado (sistema); e isolamento de um composto de fórmula I em que R₆, R₇ e R₈ são deutério. Se um composto de fórmula I estiver sob a forma de um sal de adição de ácido, tal como cloridrato, o tratamento do sal referido com DCI também pode resultar na substituição do hidrogênio do ácido referido, por exemplo em um composto de fórmula I sob a forma de um deuterocloreto.

Qualquer composto descrito neste relatório, por exemplo compostos de fórmula II, III, IV, V, VI e pirrolidinas, metil ou etil pirrolidinas, piperidinas, metil ou etil piperidinas opcionalmente substituídas, respectivamente, são conhecidos ou podem ser obtidos de acordo, por exemplo de modo análogo, a um método convencional, por exemplo ou como descrito neste relatório.

Os compostos fornecidos pela presente invenção inclusive compostos de fórmula I, nas partes que se seguem designados como "composto(s) ativo(s) da presente invenção" apresentam atividade farmacológica e são portanto úteis como produtos farmacêuticos. Por exemplo, os compostos ativos da presente invenção, por exemplo compostos dos exemplos, apresentam atividade antimicrobiana, por exemplo antibacteriana, contra bactérias Gram-positivas, tais como *Estafilococos*, por exemplo *Staphylococcus aureus*, *Streptococos*, por exemplo *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococos*, por exemplo *Enterococcus faecium*, bem como contra Micoplasmas, Clamídia e anaeróbios obrigatórios, por exemplo *Bac-*

23
N

teroides fragilis; *in vitro* no Teste de Diluição de Ágar ou Teste de Microdiluição de acordo com o *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) 1997, Documento M7-A4 Vol. 17, Nº 2: "*Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - Fourth Edition, Approved Standard*"; e no Anaerobic Bacteria TEST de acordo com o *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) VOL. 13, Nº 26, M11-A4, *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard; Fourth Edition* (1997).

Os compostos ativos da presente invenção apresentam atividade antibacteriana *in vitro* (MIC ($\mu\text{g/ml}$)) no Teste de Diluição de Ágar ou no Teste de Microdiluição a partir de cerca de $\leq 0,01 \mu\text{g/ml}$ até $25 \mu\text{g/ml}$, por exemplo contra as espécies bacterianas mencionadas acima; e são ativos contra Micoplasmas e Clamídia. MIC - concentração inibitória mínima.

Os compostos ativos da presente invenção apresentam por exemplo atividade em infecções sistêmicas de camundongos determinada de acordo com o *Handbook of animal models of infection. Edition Otto Zak and Merle A. Sande, Academic Press, 1999*), por exemplo contra Estafilococos, por exemplo quando administrados por via parenteral ou por via oral, por exemplo em dosagens de cerca de 5 a 150 mg/kg de peso corporal; por exemplo os valores de ED_{50} para os compostos 14-O-[(N-(R)-histidinil-pirrolidin-3-il)sulfanilacetil]mutilina ou 14-O-[(N-(3-metil-2(R)-amino-butiril)-pirrolidina-3-il)-sulfanilacetil]mutilina é de cerca de 11,0 mg/kg de peso corporal; e os valores de ED_{50} para o composto 14-O-[(N-(3-metil-2(R)-amino-butiril)-piperidin-3(S)-il)-sulfanil)acetil]-mutilina, está dentro do alcance de 7,0 mg/kg de peso corporal.

ED_{50} = Dosagem eficaz em mg/kg de peso corporal por aplicação pela qual 50 % dos animais tratados são protegidos contra morte; calculada por análise Próbite ($n = 8$ animais/grupo).

Em outro aspecto a presente invenção fornece um composto da presente invenção para aplicação como um produto farmacêutico, preferencialmente como um antimicrobiano, tal como um antibiótico, por exemplo e como um antianaeróbico.



Em outro aspecto a presente invenção fornece um composto da presente invenção para aplicação na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças microbianas, por exemplo de doenças causadas por bactérias, por exemplo selecionadas entre Estafilococos, Estreptococos, 5 Enterococos; por exemplo e de doenças provocadas por Micoplasmas, Clamídia e anaeróbios obrigatórios.

Surpreendentemente os compostos ativos da presente invenção apresentam também atividade contra cepas as quais são resistentes contra eritromicina(s), tetraciclina(s), por exemplo cepas inclusive cepas resistentes a penicilina ou multidrogas, por exemplo de *Staphylococcus aureus* (MRSA). 10

Em outro aspecto a presente invenção fornece um método para profilaxia e tratamento de doenças microbianas o qual compreende administrar a um indivíduo que necessite de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, por exemplo sob a forma de uma composição farmacêutica. 15

Para profilaxia e tratamento de doenças microbianas, a dosagem adequada, logicamente, variará dependendo, por exemplo, do composto ativo da presente invenção empregado, do hospedeiro, do modo de administração e da natureza e da gravidade das condições sendo tratadas. 20 No entanto, em geral, para resultados satisfatórios em mamíferos maiores, por exemplo seres humanos, uma dosagem diária indicada está dentro do alcance de cerca de 0,5 a 3 g, de um composto ativo da presente invenção administrado convenientemente, por exemplo, em doses divididas até quatro 25 vezes ao dia.

Um composto ativo da presente invenção pode ser administrado por qualquer via convencional, preferencialmente por via oral, por exemplo sob a forma de comprimidos, pós, cápsulas, suspensões; por exemplo inclusive formulações orais não-reabsorvíveis; ou por via parenteral, por exemplo 30 sob a forma de soluções ou suspensões injetáveis; ou topicamente, por exemplo sob a forma de sprays nasais, soluções corporais, cremes, gotas oculares.

Os compostos ativos da presente invenção podem ser administrados de modo análogo, por exemplo em doses semelhantes e para indicações semelhantes, que eritromicina(s), tetraciclina(s).

5 Os compostos ativos da presente invenção podem ser administrados sob a forma de um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo um sal de adição de ácido ou sal metálico; ou sob forma livre; opcionalmente sob a forma de um solvato. Os compostos ativos da presente invenção sob a forma de um sal apresentam a mesma ordem de atividade que os compostos ativos da presente invenção sob forma livre.

10 Em outro aspecto a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção sob forma livre ou sob a forma de um sal farmaceuticamente aceitável; por exemplo e/ou sob a forma de um solvato; em associação com no mínimo um veículo ou diluente farmacêutico.

15 As composições referidas podem ser fabricadas de acordo, por exemplo de modo análogo, a um método convencional. A forma de unidade de dosagem pode conter, por exemplo, cerca de 100 mg a cerca de 1 g.

Os compostos ativos 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 aves domésticas, porcos e bezerros; por exemplo e para diluir fluidos para inseminação artificial e para técnicas de imersão de óvulos.

20

Em outro aspecto a presente invenção fornece um composto da presente invenção para aplicação como um agente veterinário.

25

Em outro aspecto a presente invenção fornece um composto da presente invenção para a preparação de uma composição veterinária a qual é útil como um agente veterinário por exemplo na profilaxia e no tratamento de doenças microbianas, por exemplo bacterianas, em animais.

30 A presente invenção fornece ainda um método veterinário para a profilaxia e o tratamento de doenças microbianas, por exemplo bacterianas, o qual compreende administrar a um indivíduo que necessite de tal



tratamento uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, por exemplo sob a forma de uma composição veterinária.

Para aplicação dos compostos ativos da presente invenção como um agente veterinário, a dosagem logicamente variará dependendo do tamanho e da idade do animal e do efeito desejado; por exemplo para tratamento profilático seriam administradas dosagens relativamente baixas por um período de tempo mais longo, por exemplo 1 a 3 semanas. Doses preferenciais na água de beber são de 0,0125 a 0,05 de peso por volume, particularmente 0,0125 a 0,025; e nos alimentos de 20 a 400 g/ton métrica, preferencialmente 20 a 200 g/ton métrica.

É preferencial administrar os compostos ativos da presente invenção como um agente veterinário às galinhas na água de beber, aos porcos nos alimentos e às vacas por via oral ou por via parenteral, por exemplo sob a forma de preparações orais ou parenterais.

Nos exemplos seguintes os quais ilustram a invenção as temperaturas são em graus Celsius e são inexatas.

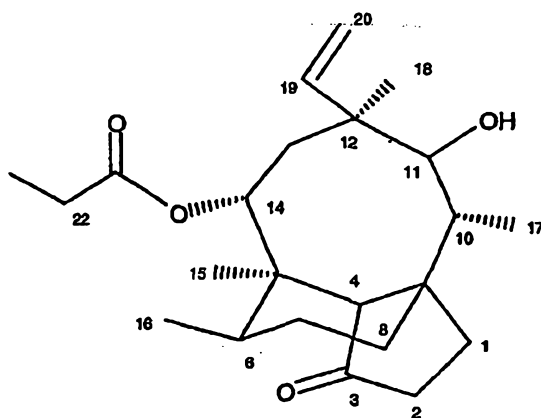
São usadas as seguintes abreviações:

BOC: terc-butoxicarbonila

TFA: ácido trifluoroacético

DCC: dicicloexilcarbodiimida

A numeração do ciclo mutilina referido nos exemplos é dada na seguinte fórmula:





Exemplos

Exemplo 1

14-O-[(N-(3-Metil-2-amino-butil-piperidin-3-il)sulfanil)acetil]mutilina

A) 14-O-[(Carbamidoilsulfanil)acetil]mutilina-tosilato

5 Uma solução de 15,2 g de tiouréia e 106,4 g de pleuromutilina-22-O-tosilato em 250 ml de acetona é aquecida sob refluxo, o solvente é removido sob pressão reduzida e são adicionados 100 ml de hexano. Forma-se um precipitado, é filtrado e seco. Obtém-se 14-O-[(Carbamidoilsulfanil)acetil]mutilina-tosilato.

10 B) 14-Mercapto-acetil-mutilina

 Uma solução de 4,7 g de pirossulfito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) em 25 ml de H_2O é adicionada a uma solução de 12,2 g de 14-O-[(carbamidoilsulfanil)acetil]mutilina-tosilato em uma mistura de 20 ml de etanol e 35 ml de H_2O (aquecida a cerca de 90°C). 100 ml de CCl_4 são adicionados à mistura da reação obtida e a mistura é aquecida sob refluxo. O sistema bifásico obtido é separado, a fase orgânica é seca e o solvente é evaporado. Obtém-se 14-Mercapto-acetil-mutilina.

C) N-BOC-3(R)-Hidróxi-piperidina

20 Uma suspensão de 3,48 g de 3-(R)-hidroxipiperidina, 8,72 g de di-terc.butil-dicarbonato e 4,0 g de N-metil-morfolina em 70 ml de dioxano é agitada à temperatura ambiente. A partir da mistura obtida o solvente é evaporado e o resíduo da evaporação é dissolvido em CH_2Cl_2 e extraído com HCl a 1H. A fase orgânica é seca e o solvente é evaporado.

25 São obtidos 5,08 g de N-BOC-3(R)-Hidróxi-piperidina a qual pode ser usada sem purificação adicional para reação posterior.

D) N-BOC-3(R)-metilsulfonilóxi-piperidina

30 Uma solução de 5,08 g de N-BOC-3(R)-Hidróxi-piperidina e 8,7 g de anidrido de ácido metanossulfônico em 100 ml de piridina é agitada à temperatura ambiente. Piridina é destilada sob forte vácuo e o resíduo da destilação obtido é dissolvido em CH_2Cl_2 , o qual é extraído com HCl a 1H. A fase orgânica obtida é seca e o solvente é evaporado até a secagem. O resíduo é purificado por meio de cromatografia. São obtidos 3,8 g de N-BOC-

3(R)-metilsulfonilóxi-piperidina.

¹HNMR (CDCl₃): 4,7 (m, 1H, CHOSO₂CH₃), 3,2 - 3,6 (m, 4H, CHN), 3,0 (s, 3H, CH₃SO₂), 1,4 (m, 9H, terc.butila).

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

5 Uma solução de 1,97 g de 22-mercapto-acetil-pleuromutilina, 1,39 g de N-BOC-3(R)-metilsulfonilóxi-piperidina e 0,12 g de sódio em 50 ml de EtOH é aquecida a 90 °C. O solvente da mistura obtida é evaporado até a secagem sob vácuo e o resíduo é submetido a cromatografia. São obtidos 2,5 g de 14-O-[(N-BOC-Piperidin-3(S)-il)-sulfanilacetil]-mutilina.

10 F) 14-O-[(N-(3-Metil-2(R)-amino-butiril)-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina sob a forma de um cloridrato

Uma solução de 280 mg de 14-O-[(N-BOC-Piperidin-3(S)-il)-sulfanilacetil]-mutilina em 20 ml de cloreto de metileno e 1 ml de TFA é agitada à temperatura ambiente por cerca de 30 minutos e o solvente da mistura é evaporado até a secagem. Ao resíduo da evaporação obtido, dissolvido em 40 ml de CH₂Cl₂, são adicionados 55 mg de N-metilmorfolina, 110 mg de N-BOC-(R)-valina e 105 mg de DCC. A mistura obtida é agitada e dicicloexiluréia precipitada é filtrada. O solvente do filtrado obtido é evaporado até a secagem e o resíduo da evaporação é submetido a cromatografia. Obtém-se 14-O-[(N-(3-Metil-2(R)-(N-BOC-amino)-butiril)-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina e é tratada com TFA. O solvente da mistura obtida é evaporado até a secagem e o resíduo da evaporação é tratado com HCl etérico. Obtém-se 14-O-[(N-(3-metil-2(R)-amino-butiril)-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina amorfa, sólida sob a forma de um cloridrato.

25 ¹HMR (d₆-DMSO, 330K): 6,45, 5,35, 5,2 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5,74 (d, 1H, 5,2 Hz, H₁₄), 5,45 (d, 1H, NH, J = 7,8 Hz), 4,1 (m, 1H, NHCHCO), 3,35 (d, 1H, H₁₁, J = 5,2 Hz), sistema AB: 3,12, 3,18, (J = 14,7 Hz, H₂₂), 3,2, 2,95, 2,65, 2,6 (4xm, CH₂NCH₂), 2,8 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0,75, 0,88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J = 5,4 Hz), 0,78, 0,84 (2xd, 30 (CH₃)₂CH J = 6,8 Hz).



Exemplo 2

14-O-[(N-(3-Metil-2-amino-butiril-piperidin-4-il)sulfanil)acetil]mutilina

De acordo com o método descrito no Exemplo 1 mas usando as matérias-primas adequadas (por exemplo 4-hidroximetil-piperidina ao invés de 3-hidroximetil-piperidina, obtém-se 4-O-[(N-(3-Metil-2(R)-amino-butiril)-piperidin-4-il)-sulfanil)acetil]mutilina sob a forma de um cloridrato.

¹HMR (d₆-DMSO): 8,1 (b, 3H, NH₃⁺), 6,2 - 6,4 (m, 1H, H₁₉), 5,55 (d, 1H, H₁₄), 5,1 - 5,2 (m, 2H, H₂₀), 4,25 (m, 1H, NCHCO), 4,1, 4,25 (m, 1H, NCH), 3,8 - 3,95 (m, 1H, NCH), 3,4 (d, 1H, H₁₁), 3,0 - 3,2 (m, 2H, NCH), 2,8 - 2,95 (m, 1H, sCH), 2,4 (m 1H, H₄), 3,25 - 3,4 (m, 2H, SCH₂CO), 1,08, 1,39 (2xs, CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0,93, 0,98 (2xd, 6H, (CH₃)₂CH), 0,65, 0,85 (2xd, 6H, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇).

Exemplo 3

14-O-[(N-(3-Metil-2-amino-butiril)-piperidin-3-il)-metilsulfanilacetil]mutilina

A) N-BOC-3(R)-Hidroximetil-piperidina

Uma suspensão de 3,48 g de 3-(R)-hidroximetil-piperidina, 8,72 g de diterc.butil-dicarbonato e 4,0 g de N-metil-morfolina em 70 ml de dioxano é agitada por cerca de 18 horas à temperatura ambiente. A partir da mistura obtida o solvente é evaporado e o resíduo da evaporação dissolvido em CH₂Cl₂ e extraído com HCl a 1N. A fase orgânica é seca e o solvente é evaporado. São obtidos 5,08 g de N-BOC-3(R)-hidroximetil-piperidina os quais podem ser usados para reação posterior sem purificação adicional.

B) N-BOC-3(R)-Metilsulfoniloximetil-piperidina

Uma solução de 5,08 g de N-BOC-3(R)-hidroximetil-piperidina e 8,7 g de anidrido de ácido metanossulfônico em 100 ml de piridina é agitada à temperatura ambiente por cerca de 22 horas. A partir da mistura obtida piridina é evaporada (forte vácuo) e o resíduo da evaporação obtido é dissolvido em CH₂Cl₂. A fase orgânica obtida é extraída com HCl a 1N, seca e o solvente é evaporado. O resíduo da evaporação é submetido a cromatografia. São obtidos 3,8 g de N-BOC-3(R)-metilsulfoniloximetil-piperidina.

C) 14-O-[(N-BOC-Piperidin-3(S)-il)-metilsulfanilacetil]-mutilina

Uma solução de 1,97 g de 22-mercapto-pleuromutilina, 1,39 g

de N-BOC-3(R)-metilsulfoniloximetil-piperidina e 0,12 g de sódio em 50 ml de EtOH é aquecida a cerca de 90 °C. O solvente da mistura obtida é evaporado e o resíduo da evaporação obtido é submetido a cromatografia. São obtidos 2,5 g de 14-O-[(N-BOC-piperidin-3(S)-il)-metilsulfanilacetil]-mutilina.

5 D) 14-O-[(N-(3-Metil-2(S)-amino-butilil)-piperidina-3-(S)-il)-metilsulfanilacetil]-mutilina sob a forma de um cloridrato

Uma solução de 280 mg de 14-O-[(N-BOC-piperidin-3(S)-il)-metilsulfanilacetil]-mutilina em 20 ml de CH₂Cl₂ e 1 ml de TFA é agitada à temperatura ambiente por cerca de 30 minutos e o solvente da mistura obtida é evaporado. O resíduo da evaporação obtido é dissolvido em 40 ml de CH₂Cl₂ e à solução obtida são adicionados 55 mg de N-metilmorfolina, 110 mg de N-BOC-(S)-valina e 105 mg de DCC e a mistura obtida é agitada.

A partir da mistura obtida um sólido (dicicloexiluréia precipitada) é filtrado e o filtrado obtido é submetido a cromatografia. Obtém-se 14-O-[(N-BOC-(3-Metil-2(S)-amino-butilil)-piperidina-3-(S)-il)-metilsulfanilacetil]-mutilina a qual é tratada com TFA e HCl etérico. Obtém-se 14-O-[(N-(3-Metil-2(S)-amino-butilil)-piperidina-3(S)-il)-metilsulfanilacetil]-mutilina sob a forma de um cloridrato.

¹H NMR (d₆-DMSO): 6,1, (m, 1H, H19), 5,58 (d, 1H, H14), 5,5 - 5,12 (m, 2H, H20), 4,2 (m, 2H, NCHCO, NCH), 3,75 (m, 1H, NCH), 3,42 (d, 1H, H11), 3,28 - 3,35 (m, 2H, SCH₂CO), 3,1 (m, 2H, SCH₂), 1,08, 1,36 (2xs, 6H (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0,95, 0,98 (2xd, 6H, (CH₃)₂CH), 0,65, 0,83 (2xd, 6H (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇).

Exemplo 4

25 14-O-[(N-(3-metil-2-amino-butilil)-pirrolidina-2-il)-metilsulfanilacetil]mutilina

De acordo com o método descrito no Exemplo 3 mas usando as materiais de partida adequados (por exemplo 2-(S)-hidroximetil-pirrolidina ao invés de 3-(R)-hidroximetil-piperidina e N-BOC-(R)-valina ao invés de N-BOC-(S)-valina); obtém-se 14-O-[(N-(3-metil-2(R)-amino-butilil)-pirrolidina-2(R)-il)-metilsulfanilacetil]mutilina sob a forma de um cloridrato.

¹H NMR (d₆-DMSO): Rotâmero, 8,1, (b, 3H, NH₃), 6,1 - 6,2 (m, 1H, H19), 5,52 (d, 1H, H14), 5,5 - 5,12 (m, 2H, H20), 4,15 (m, 1H, NCHCO),



3,9 (m, 1H, NCH), 3,6 (m, 1H, NCH), 3,42 (d, 1H, H₁₁), 3,28 - 3,35 (m, 2H, SCH₂CO), 2,68, 2,85 (2xdd, 2H, CHCH₂S), 1,08, 1,36 (2xs, 6H (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0,95, 0,98 (2xd, 6H, (CH₃)₂CH), 0,65, 0,83 (2xd, 6H (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇).

Exemplo 5

5 14-O-[(N-3-Metil-2-amino-butilil)-pirrolidin-3-il]sulfanilacetil]mutilina

De acordo com o método descrito no Exemplo 1 mas usando materias de partida adequados, por exemplo N-BOC-3(R)-metilsulfonilóxi-pirrolidina ao invés de N-BOC-3(R)-metilsulfonilóxi-piperidina, obtém-se 14-O-[(N-3-metil-2(R)-amino-butilil)-pirrolidina-3-il]sulfanilacetil]mutilina sob a forma de um cloridrato.

10 ¹H NMR (d₆-DMSO, 330K): 6,45, 5,35, 5,2 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5,64 (d, 1H, 5,2 Hz, H₁₄), 6,3 (b, 1H, NH), 3,95 (m, 1H, NHCHCO), 3,35 (d, 1H, H₁₁, J = 5,2 Hz), sistema AB: 3,0, 3,1, (J = 14,7 Hz, H₂₂), 3,2, 2,95, 2,65, 2,6 (4xm, CH₂NCH₂), 2,8 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 15 0,75, 0,88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J = 5,4 Hz), 0,86, 0,84 (2xd, (CH₃)₂CH, J = 6,8 Hz).

Exemplo 6

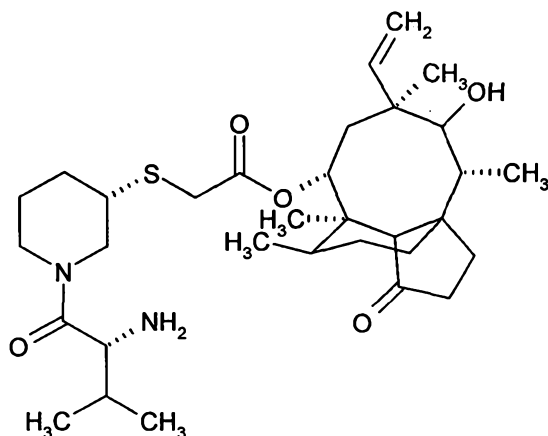
14-O-[(N-histidinil-pirrolidin-3-il]sulfanilacetil]mutilina

20 De acordo com o método descrito no Exemplo 1 mas usando materiais de partida adequados, por exemplo N,N'-BOC-(R)-histidina ao invés de N-BOC-(R)-valina, obtém-se 4-O-[(N-(R)-histidinil-pirrolidin-3-il)sulfanilacetil]mutilina sob a forma de um cloridrato.

25 ¹H NMR (d₆-DMSO, 330K): 7,45, 6,73 (2xs, histidina), 6,25, 5,1, 5,2 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5,59 (d, 1H, 5,2 Hz, H₁₄), 5,45 (d, 1H, NH, J = 7,8 Hz), 4,5 (d, 1H, NHCHCO, J = 4,5 Hz), 3,6, 3,4 (2xm, 2H, NCH₂CH₂), 3,35 (d, 1H, H₁₁, J = 5,2 Hz), 3,4 (m, 2H, HisCH₂), sistema ABX: 3,12, 3,68, J = 14,1 Hz, 6,5 Hz, NCH₂CHS), 3,2, 2,95, 2,65, 2,6 (4xm, CH₂NCH₂), 2,7 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0,75, 0,88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J = 5,4 Hz).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é 14-O-[(N-(3-metil-2(R)-amino-butiril)-piperidin-3(S)-il)sulfanil]acetil]mutilin de fórmula (I):



na forma livre ou na forma de um sal.

5 2. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que está na forma livre.

3. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que está na forma de um sal.

10 4. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que está na forma de um sal farmacologicamente aceitável.

15 5. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1, na forma livre ou na a forma de um sal farmacologicamente aceitável em associação com no mínimo um veículo ou diluente farmacêutico.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1, na forma livre.

20 7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1, na forma de um sal farmacologicamente aceitável.

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS MUTILINAS COM ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE".

- 5 A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I) em que R e R₂ junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam pirrolidinila ou piperidinila, R₁ é um grupo de fórmula (II) R₃ e R'₃ são hidrogênio, deutério ou halogênio, R₄, R₅ e R₁₀ são de modo independente um do outro hidrogênio ou alquila, R₆, R₇ e R₈ são hidrogênio ou deutério; R₉ é a-
- 10 mino, alquila, arila, heterociclila ou mercapto; e, se X for oxigênio, R₉ é adicionalmente hidrogênio; R'₁₀ é alquila, X é enxofre, oxigênio, NR₁₀, ou N⁺(R'₁₀)₂; Y é enxofre ou oxigênio, e m é 0, 1 ou 2; com a condição de que, quando R e R₂ junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam piperidinila, m é O, Y é S e Y está ligado na posição 3 do anel piperidi-
- 15 na referido, o grupo de fórmula I o qual está ligado ao anel piperidina através do resíduo Y está ou na configuração (S) ou na configuração (R), preferencialmente na configuração (S) o qual é, por exemplo, útil como antimicrobiano, antibacteriano.