



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 443**

51 Int. Cl.:

C07D 211/60 (2006.01) **C07D 207/16** (2006.01)

C07C 323/52 (2006.01) **C07D 207/34** (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01) **C07D 213/82** (2006.01)

C07D 209/42 (2006.01) **A61K 31/40** (2006.01)

A61K 31/21 (2006.01) **C07B 59/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05022003 .7**

96 Fecha de presentación : **28.07.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1666466**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Derivados mutilina y su uso como antimicrobianos.**

30 Prioridad: **30.07.1999 GB 9918037**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2011

73 Titular/es: **NABRIVA THERAPEUTICS AG.**
Leberstrasse 20
1112 Wien, AT

72 Inventor/es: **Ascher, Gerd;**
Berner, Heinz y
Hildebrandt, Johannes

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 357 443 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

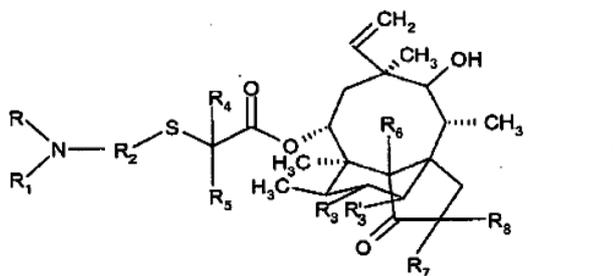
Derivados mutilina y su uso como antimicrobianos

[0001] La presente invención se relaciona con compuestos que tienen por ejemplo actividad antimicrobiana, por ejemplo actividad antibacteriana; más específicamente la presente invención se relaciona con mutilinas.

5 [0002] En la EP-A 0 013768 se describen 14-O-heterociclil-opcionalmente alquil-tio-acetil-mutilinas, en la DE 22 48 237 14-O-amino,- o 14- O-N-heterociclil-(C₂₋₅)alcoxifenil-tio-acetil-mutilinas, en la WO 99/21855 14-O-no aromático-mono- o biciclilo-opcionalmente alquil-tio-opcionalmente alquil-acetil-mutilinas y en la WO00/27790 14-O-opcionalmente arilo o heteroarilo sustituido-opcionalmente alquil-oxi-opcionalmente alquilo carboniloxi-mutilinas tienen actividad antimicrobiana.

10 [0003] Ahora se ha encontrado sorprendentemente que las mutilinas novedosas tienen interesante actividad antimicrobiana.

[0004] En un aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula



en donde

15 R es hidrógeno o alquilo;

R₁ es hidrógeno o un grupo de la Fórmula



en donde

20 X es azufre, oxígeno, NR₁₀, en donde R₁₀ es hidrógeno o alquilo, o N+(R'₁₀)₂ en donde R'₁₀ es alquilo en la presencia de un anión apropiado;

R₉ es amino, alquilo, arilo, heterociclilo o mercapto; y, si X es oxígeno, R₉ es adicionalmente hidrógeno;

R₂ es fenileno no sustituido o fenileno sustituido por uno o más hidroxilo, alquilo; halógeno, trifluoroalquilo o nitro;

R₄ es hidrógeno o alquilo;

R₅ es hidrógeno o alquilo; y R₃, R_{3'}, R₆, R₇ y R₈ independientemente uno del otro son hidrógeno o deuterio.

25 R es hidrógeno o alquilo, por ejemplo alquilo (C₁₋₄); preferiblemente hidrógeno.

R₁ es hidrógeno o un grupo de la Fórmula -C(=X)R₉, por ejemplo un grupo de la Fórmula -C(=X)R₉.

X es azufre, oxígeno, NR₁₀, en donde R₁₀ es hidrógeno o alquilo, por ejemplo alquilo (C₁₋₄), o N+(R'₁₀)₂ en donde R'₁₀ es alquilo, por ejemplo alquilo (C₁₋₄), en la presencia de un anión apropiado; preferiblemente oxígeno.

30 R₉ es amino, alquilo, alcoxi, por ejemplo (C₁₋₄)alcoxi; arilo, heterociclilo o mercapto; por ejemplo un grupo de la Fórmula -S-R₁₂, en donde R₁₂ es alquilo, por ejemplo alquilo (C₁₋₄); y, si X es oxígeno, R₉ es hidrógeno, amino, alquilo, alcoxi, arilo, heterociclilo o mercapto; y si X es oxígeno, R₉ es adicionalmente hidrógeno. R₉ es

preferiblemente alquilo, por ejemplo alquilo (C₁₋₈), tal como alquilo (C₁₋₄), por ejemplo alquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo sustituido por grupos que con convencionales en la química de pleuromutilina, por ejemplo uno o más amino, halógeno, tal como fluoro, por ejemplo trifluoroalquilo, tal como trifluorometilo; guanidinilo, hidroxilo, heterociclilo, por ejemplo incluyendo un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno; por ejemplo imidazolilo. Si R₉ es alquilo sustituido por amino, R₉ es preferiblemente el residuo de un aminoácido, por ejemplo incluyendo valina, histidina, arginina, ácido pipercolínico, por ejemplo dicho residuo incluye que parte de un aminoácido permanece si el grupo carboxílico se divide. o R₉ es preferiblemente heterociclilo, por ejemplo heterociclilo de 5 o 6 miembros, por ejemplo que contiene uno o dos heteroátomos; por ejemplo seleccionados de nitrógeno; por ejemplo condensado con un anillo adicional (sistema), por ejemplo el sistema de anillo adicional incluyendo fenilo; preferiblemente piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, piridinilo, bencimidazolilo, quinolinilo, triazolilo; por ejemplo heterociclilo no sustituido o heterociclilo sustituido, por ejemplo sustituido por uno o más alquilo, por ejemplo metilo; hidroxilo, amino, nitro, un grupo COOR₁₃, en donde R₁₃ es alquilo, por ejemplo alquilo (C₁₋₄), tal como terc.butilo; por ejemplo preferiblemente sustituido por uno o más alquilo, hidroxilo, amino, nitro. Si R₉ es heterociclilo, por ejemplo piperidinilo, átomos de hidrógeno del anillo heterociclilo, por ejemplo en piperidinilo; el átomo de hidrógeno adherido al átomo de nitrógeno del sistema de anillo se puede reemplazar por deuterio. El amino en el significado de R₉ incluye un grupo amina libre, alquil- y dialquilamina y amina sustituida por -COOR₁₁, en donde R₁₁ es alquilo, preferiblemente alquilo (C₁₋₄).

R₂ es fenileno no sustituido o fenileno sustituido, por ejemplo sustituido por grupos que con convencionales en la química de pleuromutilina; por ejemplo uno o más hidroxilo, alquilo, por ejemplo alquilo (C₁₋₄); halógeno, por ejemplo fluoro; trifluoroalquilo; nitro.

R₄ es hidrógeno o alquilo; preferiblemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), por ejemplo metilo.

R₅ es hidrógeno o alquilo, preferiblemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) tal como metilo; por ejemplo alquilo no sustituido o alquilo sustituido, por ejemplo sustituido por hidroxilo; más preferiblemente R₅ es hidrógeno. R₃ y R'₃ son hidrógeno o deuterio, preferiblemente hidrógeno. R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno o deuterio.

[0005] Si no se define aquí de otra forma heterociclilo o heterociclono incluye un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N; por ejemplo N; opcionalmente condensado con un anillo adicional (sistema), por ejemplo condensado con un anillo fenilo; por ejemplo o condensado con un anillo heterociclilo, por ejemplo incluyendo quinolina, purina. Heterocicl(eno) incluye heterocicl(eno) no sustituido o sustituido, por ejemplo sustituido por grupos que con convencionales en la química de pleuromutilina, por ejemplo incluyendo alquilo; hidroxilo, amino, nitro, un grupo COOR₁₃, en donde R₁₃ es alquilo. Alquilo incluye alquilo (C₁₋₈), por ejemplo alquilo (C₁₋₄). Arilo incluye fenilo.

[0006] En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, en donde

R es hidrógeno;

R₁ es hidrógeno o un grupo de la Fórmula



en donde X es azufre, oxígeno, NR₁₀, en donde R₁₀ es hidrógeno o alquilo, o N+(R'₁₀)₂ en donde R'₁₀ es alquilo en la presencia de un anión apropiado; por ejemplo Cl⁻;

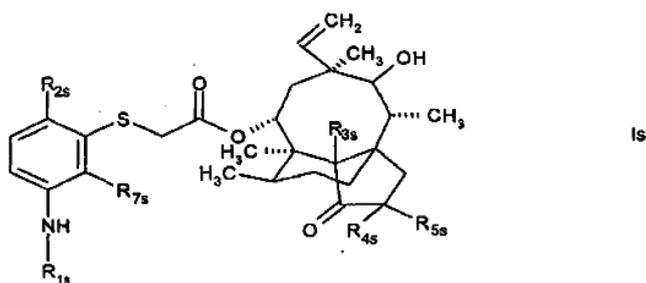
R₉ es amino, alquilo, heterociclilo o mercapto; y, si X es oxígeno, R₉ es adicionalmente hidrógeno;

R₂ es fenileno;

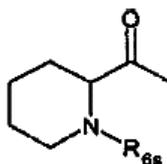
R₄ es hidrógeno o alquilo;

R₅ es hidrógeno; R₃ y R'₃ son hidrógeno; y R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno o deuterio.

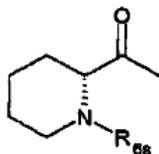
[0007] En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula



en donde R_{1s} es hidrógeno o un grupo de la Fórmula



por ejemplo un grupo de la Fórmula



5

en donde R_{6s} es hidrógeno o deuterio;

R_{2s} es hidrógeno, metilo o terc-butilo;

R_{7s} es hidrógeno o metilo; y

R_{3s}, R_{4s} y R_{5s}, son hidrógeno o deuterio..

10 [0008] Un compuesto de la Fórmula I incluye un compuesto de la Fórmula Is.

[0009] En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo incluyendo un compuesto de la Fórmula Is en la forma de una sal, o en la forma de una sal y en la forma de un solvato, o en la forma de un solvato.

[0010] En otro aspecto la presente invención proporciona

15 14-O-(3-amino)fenil-sulfanilacetil)-mutilina, por ejemplo en forma libre o en la forma de una sal, por ejemplo con ácido clorhídrico;

14-O-(3-amino)fenil-sulfanilacetil)-2,2,4-trideutero-mutilina, por ejemplo en forma libre o en la forma de una sal, por ejemplo con ácido clorhídrico o con ácido deuteroclorhídrico;

20 14-O-(3-(piperidin-2-il-carbonilamino)-fenil-sulfanilacetil)mutilina, por ejemplo en forma libre o en la forma de una sal, por ejemplo con ácido clorhídrico;

14-O-(3-(piperidin-2-il-carbonilamino)-fenil-sulfanilacetil) -2,2,4-trideutero-mutilina, por ejemplo en forma libre o en la forma de una sal, por ejemplo con ácido clorhídrico o ácido deuteroclorhídrico;

14-O-(3-(piperidin-2-il-carbonilamino)-2,5-dimetil-feniltio-metilcarbonil)mutilina, por ejemplo en forma libre o en la forma de una sal, por ejemplo con ácido clorhídrico;

14-O-(3-(piperidin-2-il-carbonilamino)-2,5-dimetil-feniltio-metilcarbonil)-2,2,4-trideutero-mutilina, por ejemplo en forma libre o en la forma de una sal, por ejemplo con ácido clorhídrico o con ácido deuteroclorhídrico;

14-O-(3-(piperidin-2-il-carbonilamino)-5-terc.butil-fenil-sulfanilacetil)mutilina, por ejemplo en forma libre o en la forma de una sal, por ejemplo con ácido clorhídrico; y

5 14-O-(3-(piperidin-2-il-carbonilamino)-5-terc.butil-fenil-sulfanilacetil)-2,2,4-trideuteromutilina, por ejemplo en forma libre o en la forma de una sal, por ejemplo con ácido clorhídrico o con ácido deuteroclorhídrico.

10 [0011] Una sal de un compuesto de la Fórmula I que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo incluyendo una sal de metal o una sal de adición ácida. Las sales de metal incluyen por ejemplo sales alcali o alcalinotérreas; las sales de adición ácida incluyen sales de un compuesto de la Fórmula I con un ácido, por ejemplo ácido hidrogen fumárico, ácido fumárico, ácido naftalin-1,5-sulfónico, ácido clorhídrico, ácido deuteroclorhídrico; preferiblemente ácido clorhídrico o ácido deuteroclorhídrico.

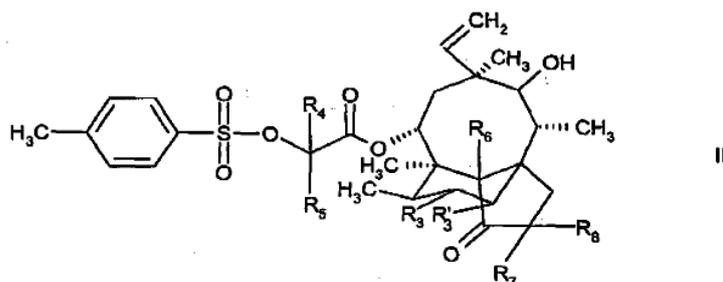
15 [0012] Un compuesto de la Fórmula I en forma libre se puede convertir en un compuesto correspondiente en la forma de una sal; y viceversa. Un compuesto de la Fórmula I en forma libre o en la forma de una sal y en la forma de un solvato se puede convertir en un compuesto correspondiente en forma libre o en la forma de una sal en forma no solvatada; y viceversa.

20 [0013] Un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un compuesto de la Fórmula Is, puede existir en la forma de isómeros y sus mezclas; por ejemplo un compuesto de la Fórmula I puede contener átomos de carbono asimétricos y así pueden existir en la forma de diastereoisómeros y sus mezclas. Las mezclas isoméricas o diastereoisoméricas se pueden separar según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo con un método convencional, para obtener isómeros puros o diastereoisómeros, respectivamente. La presente invención incluye un compuesto de la Fórmula I en cualesquier formas isoméricas y diastereoisoméricas y en cualesquier mezclas isoméricas y diastereoisoméricas.

[0014] Preferiblemente la configuración en el anillo mutilina de un compuesto de la Fórmula I es el mismo como en una mutilina producida naturalmente.

25 [0015] En otro aspecto la presente invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula I como se definió anteriormente que comprende las etapas,

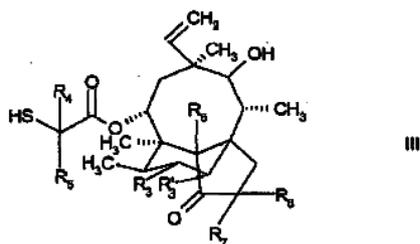
a1. hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula



30 en donde R_3 , R_3' , R_4 y R_5 son como se define en la fórmula I y R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno, con un compuesto de la Fórmula N(R)(R_1)- R_2 -SH, en donde R, R_1 y R_2 son como se define en la fórmula I, para obtener un compuesto de la Fórmula I, en donde R, R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 y R_5 son como se define en la fórmula I y R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno; y, si se desea,

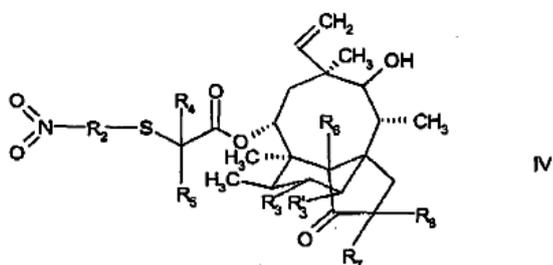
b1. Introducir deuterio dentro de un compuesto de la Fórmula I obtenido en la etapa a1. para obtener un compuesto de la Fórmula I, en donde R_6 , R_7 y R_8 son deuterio, y R, R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 y R_5 son como se define en la fórmula I; o

35 a2. Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II como se define en la etapa a1. con tiourea y reducción posterior para obtener un compuesto de la Fórmula



en donde R₃, R'₃, R₄ y R₅ son como se define en la fórmula I y R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno,

- 5 b2. Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula III como se define en la etapa a2. con un compuesto de la Fórmula R₂(NO₂)₂, en donde R₂ es como se define en la fórmula I; en la forma de un derivado reactivo, por ejemplo un mesilato o un tosilato; para obtener un compuesto de la Fórmula



en donde R₂, R₃, R'₃, R₄ y R₅ son como se define en la fórmula I y R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno, c2. reducir el grupo nitro in un compuesto de la Fórmula IV como se define en la etapa b2., para obtener un compuesto de la Fórmula I, en donde R₂, R₃, R'₃, R₄ y R₅ son como se define en la fórmula I y R, R₁, R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno; y, si se desea,

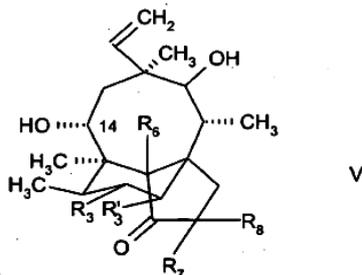
- 10 d2. Hacer reaccionar el grupo amino en un compuesto de la Fórmula I, como se define en la etapa c2., para obtener un compuesto de la Fórmula I, en donde R, es un grupo de la Fórmula



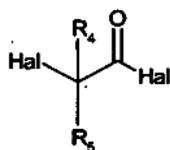
en donde R, R₂, R₃, R'₃, R₄, R₅, R₉ y X son como se define en la fórmula I y R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno; y, si se desea,

- 15 e2. introducir deuterio dentro de un compuesto de la Fórmula I como se define en la etapa d2., para obtener un compuesto de la Fórmula I, en donde R, R₁, R₂, R₃, R'₃, R₄, R₅, R₉ y X son como se define en la fórmula I y R₆, R₇ y R₈ son deuterio; o

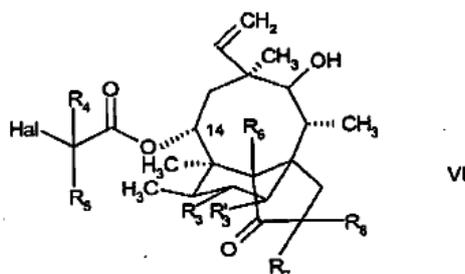
a3. hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula



- 20 en donde R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno y R₃ y R'₃ son hidrógeno o deuterio, con un compuesto de la Fórmula



en donde R_4 y R_5 son como se define en la fórmula I y Hal es halógeno, por ejemplo cloro, bromo, yodo; para obtener un compuesto de la Fórmula



5 en donde R_4 , R_5 , Hal, R_6 , R_7 , R_8 , R_3 y R'_3 son como se define en la etapa a3.;

b3. Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula VI como se define en la etapa a3. con un compuesto de la Fórmula $HS-R_2(NO_2)_2$, en donde R_2 es como se define en la fórmula I, para obtener un compuesto de la Fórmula IV como se define en la etapa b2., y hacer reaccionar adicionalmente un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la etapa c2., y si se desea, de acuerdo con una cualquiera de las etapas d2. y e2. como se definió anteriormente, para obtener un compuesto de la Fórmula I como se define en la fórmula I.

[0016] Cualquier compuesto de la Fórmula I, por ejemplo incluyendo un compuesto de la Fórmula Is; se puede preparar según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo con un método convencional, por ejemplo o como se especifica aquí. Cualquier compuesto de la Fórmula Is se puede preparar, por ejemplo análogamente, de acuerdo con un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I.

15 [0017] Se conoce un compuesto de la Fórmula II y de la Fórmula V o se puede obtener de acuerdo con un método convencional.

[0018] El reemplazo de los átomos de hidrógeno en un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo en la forma de una sal; mediante átomos de deuterio se puede llevar a cabo según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo con un método convencional, por ejemplo o de acuerdo con un método descrito aquí; por ejemplo mediante el tratamiento de un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo incluyendo un compuesto de la Fórmula Is, con ácido deuteroclorhídrico (DCI) en un disolvente apropiado (sistema) y el aislamiento de un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo en la forma de una sal, en donde átomos de hidrógeno, por ejemplo en el significado de R_6 , R_7 y R_8 se reemplazan por átomos de deuterio.

25 [0019] La producción de un compuesto de la Fórmula I, en donde R_3 y R'_3 es deuterio se puede llevar a cabo según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo con un método convencional, por ejemplo mediante el tratamiento de un compuesto de la Fórmula V en donde los átomos de carbono llevan R_3 y R'_3 , que son ambos hidrógeno, forman juntos un enlace doble y que es un compuesto conocido, con deuterio para obtener un compuesto de la Fórmula V, en donde R_3 y R'_3 son deuterio; y hacer reaccionar adicionalmente un compuesto de la Fórmula V, en donde R_3 y R'_3 son deuterio según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo con un método convencional, por ejemplo de acuerdo con las etapas a3. a b3. como se describió anteriormente, para obtener un compuesto de la Fórmula I.

[0020] Los compuestos de la Fórmula I, por ejemplo incluyendo un compuesto de la Fórmula Is, aquí en adelante designado como "compuesto(s) activo de la presente invención" exhibe actividad farmacológica y por lo tanto son útiles como farmacéuticos.

35 [0021] Por ejemplo, los compuestos activos de la presente invención muestran actividad antimicrobiana, por ejemplo actividad antibacteriana, contra las bacterias gram negativas, tal como Escherichia coli; y contra las bacterias gram positivas, tal como Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Micoplasmas, Chlamydia y anaerobos obligatorios, por ejemplo Bacteroides fragilis; in vitro en la Prueba de Dilución Agar o la Prueba de Microdilución de acuerdo con el Comité Nacional para los Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS) 1997, Documento M7-A4 Vol. 17, No. 2: "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - Cuarta Edición, Approved Standard"; y por ejemplo in vivo en infecciones sistemáticas en ratones.

- [0022] Los compuestos activos de la presente invención muestran actividad antibacteriana in vitro (MIC (mg/ml)) en la Prueba de Dilución Agar o en la Prueba de Microdilución de aproximadamente 0.01 mg/ml a 25 mg/ml, por ejemplo contra las especies bacterianas mencionadas anteriormente; y son activas contra Micoplasmas y Chlamydia. MIC = concentración inhibidora mínima.
- 5 [0023] Los compuestos activos de la presente invención muestran actividad en enfermedades sistémicas de ratones, por ejemplo contra *Staphylococcus aureus* (por ejemplo la cepa ATCC 49951), por ejemplo cuando se administra parenteralmente u oralmente, por ejemplo en dosificaciones de aproximadamente 8 a 150 mg/kg de peso corporal; Por ejemplo los valores ED₅₀ para el compuesto del ejemplo 23 es 7.55 mg/kg de peso corporal después de administración subcutánea; y 7.72 mg/kg de peso corporal después de administración oral.
- 10 [0024] ED₅₀ = Dosificación efectiva en mg/kg de peso corporal por aplicación mediante la cual 50% de los animales tratados se protegen de la muerte; calculado por el análisis Probit (n=8 animales/grupo).
- [0025] Esto, por ejemplo, ha determinado que el MIC 90% (mg/ml) de los compuestos de los ejemplos 1 y 52 contra, por ejemplo *Staphylococcus aureus*, por ejemplo las cepas ATCC 10390, ATCC 29213, ATCC 29506, ATCC 49951 o ATCC 9144, es de aproximadamente ≤0.0125 mg/ml; aunque por ejemplo el MIC 90% (mg/ml) de eritromicina A, cuando está disponible comercialmente, es de aproximadamente 0.2 a 0.4.
- 15 [0026] Los compuestos activos de la invención muestran un espectro de actividad general sorprendente.
- [0027] Por ejemplo, se ha determinado que los compuestos activos de la presente invención muestran actividad sorprendente in vitro contra *Enterococcus faecium*, incluyendo cepas resistentes a vancomicina; contra *Staphylococcus aureus* incluyendo cepas sensibles a meticilina (MSSA) y resistentes a meticilina (MRSA); y contra *Streptococcus pneumoniae* incluyendo cepas resistentes a la penicilina; por ejemplo en la Prueba de Dilución Agar o en la Prueba de Microdilución en agar Mueller-Hinton o caldo de cultivo Mueller-Hinton con o sin complementos de acuerdo con los métodos de referencia estándar aprobados del Comité Nacional para los Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS), Documento M7-A4 para las bacterias aeróbicas.
- 20 [0028] Por ejemplo se ha determinado que los compuestos MIC (mg/ml) de los ejemplos 1 y 52 (ambos probados en la forma de un clorhidrato) contra por ejemplo *Staphylococcus aureus* MSSA es de aproximadamente 0.025; mientras que el MIC (mg/ml) de azitromicina cuando está disponible comercialmente es de aproximadamente 1.6; que el MIC (mg/ml) del compuesto del ejemplo 1 contra por ejemplo *Staphylococcus aureus* MRSA es de aproximadamente ≤0.0125; mientras que el MIC (mg/ml) de azitromicina cuando está disponible comercialmente es de aproximadamente >25.6; que el MIC (mg/ml) de los compuestos de los ejemplos 1 y 52 contra por ejemplo *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina es de aproximadamente ≤0.0125; mientras que el MIC (mg/ml) de azitromicina cuando está disponible comercialmente es de aproximadamente >2.56; y que el MIC de los compuestos de los ejemplos 1 y 52 contra por ejemplo *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina es de aproximadamente ≤0.0125 a 0.025.
- 25 [0029] En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I para uso como un fármaco, preferiblemente como un antimicrobiano, tal como un antibiótico, por ejemplo y un antianaeróbico.
- 30 [0030] En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades microbianas, por ejemplo de enfermedades originadas por bacterias, por ejemplo seleccionadas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, Micoplasmas, Chlamydia por ejemplo y anaerobos obligatorios; por ejemplo incluyendo penicilina o cepas resistentes a un fármaco, por ejemplo de *Streptococcus pneumoniae*; por ejemplo incluyendo cepas resistentes a vancomicina, por ejemplo de *Enterococcus faecium*; por ejemplo y incluyendo cepas resistentes a meticilina, por ejemplo de *Staphylococcus aureus*.
- 35 [0031] En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método para el tratamiento de enfermedades microbianas que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I; por ejemplo en la forma de una composición farmacéutica.
- 40 [0032] Para el tratamiento antimicrobiano, la dosificación apropiada, por supuesto, variará dependiendo de, por ejemplo, el compuesto activo de la presente invención empleado, el anfitrión, el modo de administración y la naturaleza y severidad de las afecciones a ser tratadas. Sin embargo, en general, para resultados satisfactorios en mamíferos grandes, por ejemplo humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de aproximadamente 0.5 a 3 g, de un compuesto activo de la presente invención administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas de hasta cuatro veces al día.
- 45 [0033] Un compuesto activo de la presente invención se puede administrar mediante cualquier ruta convencional, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la
- 50

forma de soluciones inyectables o suspensiones, por ejemplo en forma análoga a Eritromicinas, por ejemplo azitromicina.

[0034] Los compuestos de los ejemplos 1, 12, 21, 23 y 52 se prefieren los compuestos de la presente invención para uso como un agente antimicrobiano.

5 [0035] Por ejemplo, se ha determinado que el MIC (mg/ml) de los compuestos de los ejemplos 1 y 52 (ambos probados en la forma de un clorhidrato) contra, por ejemplo *Enterococcus faecalis* cepa ATCC 29212 es aproximadamente 0.8 a 6.4; mientras, por ejemplo la eritromicina A, disponible comercialmente, muestra un MIC (mg/ml) de aproximadamente 1.6. Por lo tanto, se indica que para el tratamiento de enfermedades microbianas, enfermedades bacterianas los compuestos preferidos de la invención se pueden administrar a mamíferos grandes, por ejemplo humanos, mediante modos similares de administración en dosificaciones similares que se emplean convencionalmente con eritromicinas, por ejemplo eritromicina A o azitromicina.

10 [0036] Los compuestos activos de la presente invención se pueden administrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una sal de adición ácida o sal de metal; o en forma libre; opcionalmente en la forma de un solvato. Los compuestos activos de la presente invención en la forma de una sal exhiben el mismo orden de actividad como los compuestos activos de la presente invención en forma libre.

15 [0037] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable; por ejemplo y/o en la forma de un solvato; en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéutico.

[0038] Tales composiciones se pueden fabricar de acuerdo con un método convencional.

20 [0039] La forma de dosificación unitaria puede contener, por ejemplo, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1 g.

25 [0040] Los compuestos activos de la presente invención son adicionalmente adecuados como agentes veterinarios, por ejemplo compuestos activos veterinarios, por ejemplo en la profilaxis y en el tratamiento de enfermedades microbianas, por ejemplo enfermedades bacterianas, en animales, tal como aves, cerdos y becerros; por ejemplo y para fluidos diluidos para inseminación artificial y para técnicas inmersión de huevo.

[0041] En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I para uso como un agente veterinario.

[0042] En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I para la preparación de una composición veterinaria que es útil como un agente veterinario.

30 [0043] La presente invención proporciona adicionalmente un método veterinario para la profilaxis y en el tratamiento de enfermedades microbianas, por ejemplo enfermedades bacterianas que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo en la forma de una composición veterinaria.

35 [0044] Para el uso de los compuestos activos de la presente invención como un agente veterinario, la dosificación por supuesto variará dependiendo del tamaño y la edad de animal y el efecto deseado; por ejemplo para tratamiento profiláctico en dosis relativamente bajas se administrará durante un periodo más largo, por ejemplo 1 a 3 semanas. Las dosis preferidas en el agua de bebida son de 0.0125 a 0.05 en peso por volumen, particularmente 0.0125 a 0.025; y en polvos alimenticios de 20 a 400 g/tonelada métrica, preferiblemente 20 a 200 g/tonelada métrica. Se prefiere administrar los compuestos activos de la presente invención como un agente veterinario para gallinas en el agua de bebida, a los cerdos en polvos alimenticios y a becerros oralmente o parenteralmente, por ejemplo en la forma de preparaciones orales o parenterales.

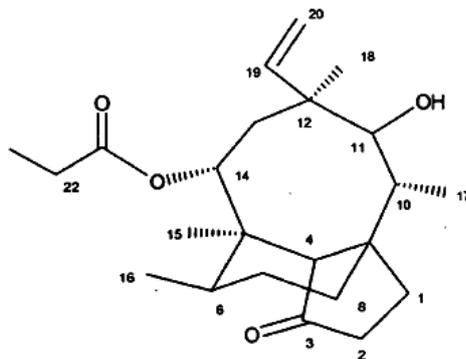
40 [0045] En los siguientes ejemplos que ilustran la invención, las referencias a la temperatura son en grados Celsius.

[0046] Se utilizan las siguientes abreviaturas:

DCCI	diciclohexilcarbodiimida
45 DIEA	diisopropil etil amina
BOC:	terc.butoxicarbonilo

PyBOP	(benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio-hexafluorofosfato
HMPT	triamida hexametilfosforosa
DCI:	ácido deuteroclorhídrico

[0047] La numeración del ciclo mutilina referida en los ejemplos se da en la siguiente Fórmula:



5

Ejemplo 1

14-O-[(3-(Piperidina-2(R)-carbonil)amino)fenilsulfanil]acetil] mutilina en la forma de un clorhidrato

[0048] Se agregan 206 mg de DCCI a una solución de 229 mg de Ácido N-BOC-(R)-pípecólico y 485 mg de 14-O-[(3-aminofenilsulfanil) acetil] mutilina en 20 ml de diclorometano a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se agita durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente. La urea se precipita, se filtra y el filtrado obtenido se concentra bajo presión reducida. El concentrado obtenido se somete a cromatografía (gel de sílice; ciclohexano/acetato de etilo = 1/1). Se obtiene 14- O-[(3-(N-BOC-(R)-Piperidina-2(R)-carbonil)amino)fenilsulfanil]-acetil] mutilina y se trata con ácido clorhídrico etérico a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. A partir de la mezcla obtenida el disolvente se remueve bajo presión reducida y el residuo obtenido se cristaliza a partir de acetato de etilo/hexano.

10

15

[0049] Se obtiene 14-O-[(3-(Piperidina-2(R)-carbonil)amino)fenilsulfanil]acetil] mutilina en la forma de un clorhidrato.

Ejemplo 2

14-O-[(2,6-Dimetil-3(piperidin-2(R)-carbonilamino)fenilsulfanil)-acetil] mutilina en la forma de un clorhidrato

[0050] Una solución de 200 mg de 14-O-[(2,6-dimetil-5-amino-fenil)sulfanil-acetil] mutilina en la forma de un clorhidrato, 84 mg de ácido N-BOC-(R)-pípecólico, 190.1 mg de PyBOP y 143 mg de DIEA en 20 ml de dioxano se mantiene durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 40°. La mezcla obtenida se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se vuelve a extraer con hidróxido de sodio al 0.1 N, 0.1 N de ácido clorhídrico y solución salina. La fase orgánica obtenida se concentra y el concentrado se somete a cromatografía (gel de sílice; tolueno/acetato de etilo = 1.5/1). Se obtiene 14-O-[(2,6-Dimetil-3(NBOC-(R)-piperidin-2(R)-carbonilamino)-fenilsulfanil)-acetil] mutilina. El BOC se divide en una mezcla de 10 ml de dioxano y 10 ml de ácido clorhídrico etérico y se obtiene 14-O-[(2,6-dimetil-3(piperidin-2(R)-carbonilamino)fenilsulfanil)- acetil] mutilina en la forma de un clorhidrato.

20

25

Ejemplo 3

14-O-[(3-(Piperidina-2(R)-carbonil)amino)fenilsulfanil)-2(R*)-propionil] mutilina en la forma de un clorhidrato

[0051] Se agregan 206 mg de DCCI a una solución de 229 mg de ácido N-BOC-(R)-pípecólico y 499 mg de 14-O-[(3-aminofenilsulfanil)- 2-propionil] mutilina en la forma de un clorhidrato en 20 ml de diclorometano a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se agita durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente. La urea se precipita, se filtra y el filtrado obtenido se concentra bajo presión reducida. El concentrado obtenido se somete a cromatografía (gel de sílice; ciclohexano/acetato de etilo = 1/1). Se obtiene 14-O-[(3-(N-BOC-(R)-Piperidina-2(R)-carbonil)amino)fenilsulfanil)-2(R*)-propionil] mutilina y se trata con ácido clorhídrico etérico a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. A partir de la mezcla obtenida el disolvente se remueve y el residuo obtenido se cristaliza a partir de acetato de etilo/hexano.

30

35

[0052] Se obtiene 14-O-[(3-(Piperidina-2(R)-carbonil)amino)fenilsulfanil]-2(R*)-propionil] mutilina en la forma de un clorhidrato.

[0053] De acuerdo con un método como se describe en los ejemplos 1 a 3, pero utilizando el material de partida correspondiente, se obtienen los compuestos de la Fórmula I, en donde

5 R = R₃ = R'₃ = R₅ = hidrógeno;

R₄ es metilo en los ejemplos 37 y 38, e hidrógeno en todos los otros ejemplos;

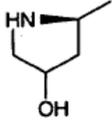
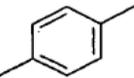
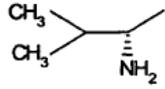
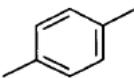
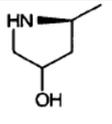
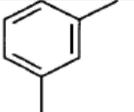
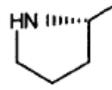
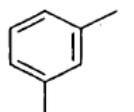
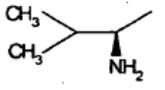
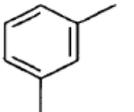
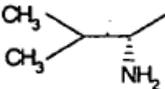
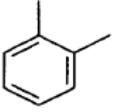
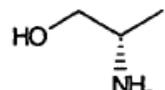
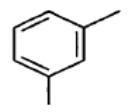
R₁ es un grupo de la Fórmula -C(=X)R₉ en los ejemplos 1 a 35, 43 a 49 y hidrógeno en los ejemplos 36 a 42;

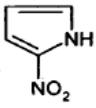
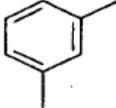
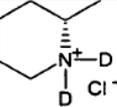
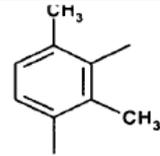
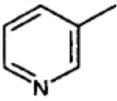
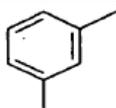
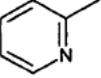
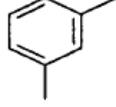
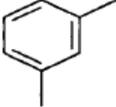
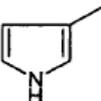
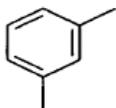
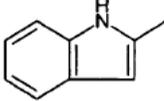
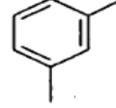
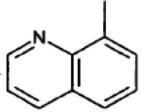
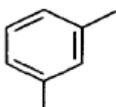
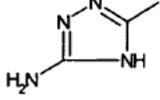
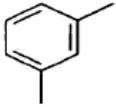
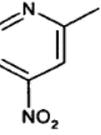
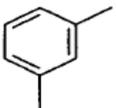
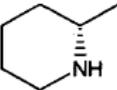
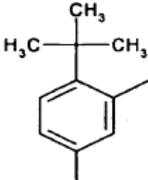
X = O en los ejemplos 1 a 45, S en los ejemplos 46 y 47, N-CH₃ en el ejemplo 48 y N+(CH₃)₂ Cl⁻ en el ejemplo 49;

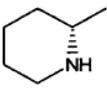
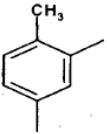
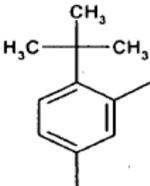
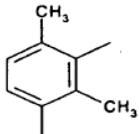
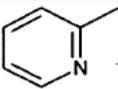
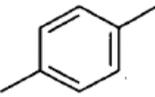
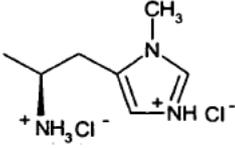
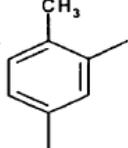
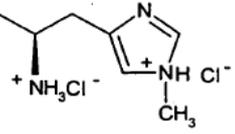
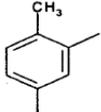
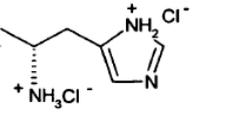
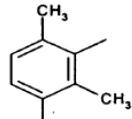
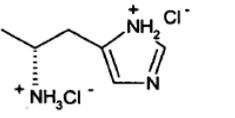
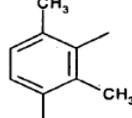
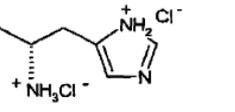
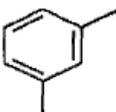
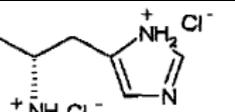
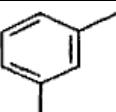
10 R₆ = R₇ = R₈ en los ejemplos 1 a 11, 13 a 24, 26 a 28, 30, 32 a 39, 41 a 49 son hidrógeno, y en los ejemplos 12, 25, 29, 31, 40 son deuterio; y

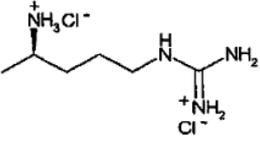
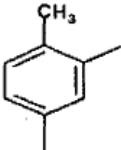
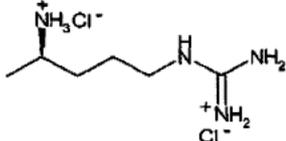
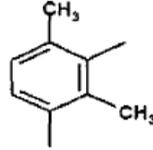
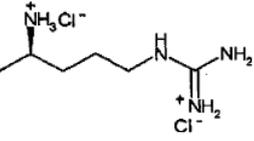
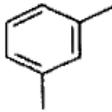
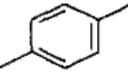
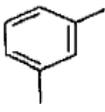
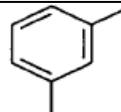
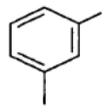
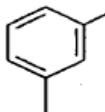
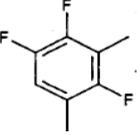
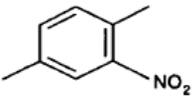
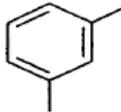
R₂ y R₉ son como se define en la TABLA 1 adelante:

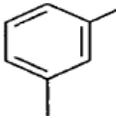
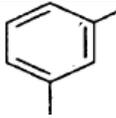
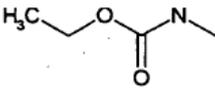
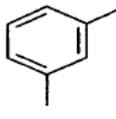
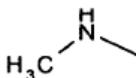
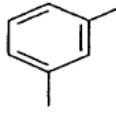
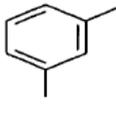
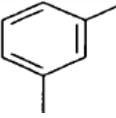
TABLA 1

Ejemplo	R ₉	R ₂
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		

22		
23	H	
24	H	
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		

32		
33		
34		
35	-	-
36	-	
37	-	
38	-	
39	-	
40	-	
41	-	
42	-	
43	CH ₃	

44	CF ₃	
45	H	
46		
47		
48	-S-CH ₃ -	
49	H	

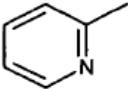
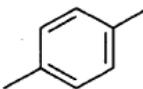
Ejemplo 50

Reemplazo de átomos de hidrógeno por átomos de deuterio en un compuesto de la Fórmula I

- 5 [0054] Una solución de 300 mg de 14-O-[(3-(Piperidina-2(R)-carbonil)amino)fenilsulfanil]acetil]-mutilin-clorhidrato en 30 ml de dioxano y 5 ml de DCl (20% en D₂O) se mantiene durante 6 días a temperatura ambiente, la mezcla obtenida se concentra bajo presión reducida y se liofiliza para obtener 14-O-[(3-(Piperidina-2(R)-carbonilamino)fenilsulfanil] acetil]-2,2,4-trideutero-mutilina en la forma de un deuterocloruro.

[0055] RMN(CDCl₃): En comparación a los RMN-Datos del compuesto del ejemplo 1 se carecen las señales de los 2-, 2'- y 4- protones del grupo funcional tricíclico.

- 10 [0056] De acuerdo con el método como se describe en ejemplo 50 compuesto de la Fórmula I, en donde R = R₃ = R'₃ = R₄ = R₅ = hidrógeno; R₁ es un grupo de la Fórmula -C(=X)R₉, en donde X = O; R₆ = R₇ = R₈ son deuterio; y R₂ y R₉ son como se define en la TABLA 2 adelante, se obtiene en la forma de un deuterocloruro:

Ejemplo	R ₉	R ₂
51		

- 15 Ejemplo 52

14-O-[(3-Amino-fenilsulfanil)acetil] mutilina

- 5 [0057] Una solución de 0.92 g de sodio y 5 g de 3-amino-tiofenol en 100 ml de etanol seco se agrega a una solución de 21.3 g de 22-O-tosil-pleuromutilina en 250 ml de etilmetilcetona a temperatura ambiente bajo temperatura de control. La mezcla de reacción obtenida se mantiene durante aproximadamente 15 horas a temperatura ambiente, se filtra y se concentra hasta secado bajo presión reducida. El residuo se somete a cromatografía (gel de sílice; ciclohexano/acetato de etilo = 1/1). Se obtiene 14-O-[(3-Amino-fenilsulfanil)acetil] mutilina.
- Producción del material de partida
- A. 14-O-[(3-Amino-fenilsulfanil)acetil] mutilina ver Ejemplo 52
- B. 14-O-[(2,6-Dimetil-5-amino-fenil)sulfanil-acetil] mutilina en la forma de un clorhidrato
- B.a 14-O-[(Carbamimidoilsulfanil)acetil]mutilin-tosilato
- 10 [0058] Una solución de 15.2 g de tiourea y 106.4 g de pleuromutilin-22-O-tosilato en 250 ml de acetona se calienta bajo reflujo durante 1.5 horas, el disolvente se remueve bajo presión reducida y se agregan 100 ml de hexano. Una forma precipitada, se filtra y se seca. Se obtiene 14-O-[(Carbamimidoilsulfanil)acetil]mutilin-tosilato.
- B.b 14-Mercapto-acetil-mutilina
- 15 [0059] Una solución de 4.7 g de piro-sulfato de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) en 25 ml de H_2O se agrega a una solución de 12.2 g de 14-O-[(carbamimidoilsulfanil)acetil]mutilin-tosilato en una mezcla de 20 ml de etanol y 35 ml de H_2O (se calienta a aproximadamente 90°). Se agregan 100 ml de CCl_4 a la mezcla de reacción obtenida y la mezcla se calienta bajo reflujo durante aproximadamente 2 horas. El sistema de dos fases obtenido se separa, la fase orgánica se seca y el disolvente se evapora. Se obtiene 14-Mercaptoacetil- mutilina.
- B.c 14-O-[(2,6-Dimetil-5-nitrofenil)sulfanil-acetil] mutilina
- 20 [0060] Se agrega una solución de 0.98 g de 2,4-dinitroxileno en 30 ml de HMPT a una solución de 3.94 g de 14-mercaptoacetil- mutilina y 115 mg de sodio en 15 ml de metanol. La mezcla de reacción obtenida se calienta a aproximadamente 120° durante aproximadamente una hora, se mantiene durante aproximadamente 12 horas adicionales a temperatura ambiente y se vierte en hielo. La mezcla obtenida se extrae con tolueno la fase orgánica obtenida se seca, y el disolvente se evapora. El residuo obtenido se somete a cromatografía (gel de sílice (tolueno/acetato de etilo = 2/1). Se obtiene 14-O-[(2,6-Dimetil-5-nitrofenil)sulfanil-acetil] mutilina.
- 25 B.d 14-O-[(2,6-Dimetil-5-amino-fenil)sulfanil-acetil] mutilina en la forma de un clorhidrato
- [0061] Se agregan 2.5 g de polvo de estaño a una solución de 202 mg de 14-O-[(2,6-dimetil-5-nitrofenil)sulfanil-acetil] mutilina en 10 ml de dioxano, 1.5 ml de ácido fórmico y 0.1 ml de H_2O y la mezcla de reacción obtenida se calienta durante aproximadamente 5 horas bajo reflujo. La mezcla obtenida se filtra y el disolvente del filtrado obtenido se evapora. Una mezcla de 5 ml de dioxano y 10 ml de ácido clorhídrico etérico se agrega al residuo obtenido y el disolvente de la mezcla obtenida se evapora. El residuo se somete a cristalización en acetato de etilo/hexano. Se obtiene 14-O-[(2,6- dimetil-5-aminofenil)sulfanil-acetil] mutilina cristalina en la forma de un clorhidrato.
- 30 C. 14-O-[(3-Amino-fenilsulfanil)-2-propionil] mutilina en la forma de un clorhidrato
- 35 C.a 14-O-(2(R/S)-Bromo-propionil)mutilina
- [0062] Una solución de 3.2 g de mutilina, 2 g de N-metilmorfolina y 4.3 g de 2-bromo-propionilbromuro en 50 ml de tetrahidrofurano se mantiene a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. La mezcla obtenida se concentra bajo presión reducida y el residuo obtenido se vierte dentro de una mezcla de agua y acetato de etilo. Se obtiene un sistema de dos fases y las fases se separan. La fase orgánica obtenida se extrae con 1 N de HCl y solución salina y se somete a cromatografía (ciclohexano/dioxano = 6/1). Se obtiene 14-O-(2(R/S)-Bromopropionil) mutilina.
- 40 C.b 14-O-[(3-Amino-fenilsulfanil)-2(R*)-propionil] mutilina en la forma de un clorhidrato; y
- 14-O-[(3-Amino-fenilsulfanil)-2(S*)-propionil] mutilina en la forma de un clorhidrato
- 45 [0063] Una solución de 45 mg de 14-O-(2(R/S)-bromo-propionil) mutilina, 125 mg de 3-amino-tiofenol y 24 mg de sodio en 10 ml de etanol y 5 ml de etilmetil cetona se mantiene a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas. El disolvente de la mezcla obtenida se evapora y se agregan 50 ml de acetato de etilo al residuo obtenido.

- La fase orgánica obtenida se extrae con solución salina y se somete a cromatografía (gel de sílice; ciclohexano/dioxano = 6/1). Se obtiene una mezcla diastereoisomérica de 14-O-[(3-Amino-fenilsulfanil)-2(R/S)-propionil] mutilina. Los diastereoisómeros se separan mediante cromatografía HPLC preparativa (ciclohexano/dioxano = 8/1) y se trata con ácido clorhídrico. Se obtienen 14-O-[(3- Amino-fenilsulfanil)-2(R*)-propionil] mutilina en la forma de un clorhidrato y 14-O-[(3-Amino-fenilsulfanil)-2 (S*)-propionil] mutilina en la forma de un clorhidrato.
- 5 $^1\text{H-RMN-Espectro}$ (CDCl_3 si no se especifica de otra forma)
- Ej.
- 10 [0064] 1 3.1, 3.5 (2xm, 2H, ϵ, ϵ' -H-Piperidina), AB-sistema ($v_A=3.57$, $v_B=3.62$, 2H, H_{22} , $J=15.2\text{Hz}$), 4.42 (b, 1H, α -H-Piperidina), 7.03 (d, 1H, arom. H_6 , $J=7.7\text{Hz}$), 7.13 (t, 1H, arom. H_5 , $J=5.9\text{Hz}$), 7.49 (d, 1H, arom. H_4 , $J=7.7\text{Hz}$), 7.85 (s, 1H, arom. H_2), 10.7 (s, 1H, NH).
- 15 2 2.48, 2.52 (2xs, 6H, 2x arom. CH_3), AB-sistema ($v_A= 3.3$, $v_B= 3.38$, 2H, H_{22} , $J=15.8\text{Hz}$), 4.5 (b, 1H, α -H, Piperidina), 3.1, 3.3 (2xb, 2H, ϵ, ϵ' -H, Piperidina), 7.0, 7.4 (2xm, 2H, arom. H_4, H_5), 8.45, 9.6 (2xb, 2H, NH_2), 9.9 (b, 1H, NH). 3 (d_6 -DMSO): 1.48 (d, 3H, C_{22} - CH_3 , $J=7.2\text{Hz}$), 2.75, 3.05 (2xb, 2H, ϵ, ϵ' -H-Piperidina), 3.38 (d, 1H, H_{11} , $J= 6.35\text{Hz}$), 3.82 (q, 1H, H_{22} , $J=7.2\text{Hz}$), 7.2 (t, 1H, arom. H_5 , $J=7.8\text{Hz}$), 7.15 (ddd, 1H, arom. H_6 , $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$), 7.55 (ddd, 1H, arom. H_4 , $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$), 7.6 (t, 1H, arom. H_2 , $J=1.8\text{Hz}$), 8.9 (s, 1H, NH). 4 3,5 (s, 2H, H_{22}), 2.7, 3.4, 3.7, 4.6, (4xm, 5H, Piperidina-H), 8.1, 9.7, 10.3 (3xb, 2xNH, OH), 7.45 (d, 2H, arom.H, $J=6.2\text{Hz}$), 7.52 (d, 2H, arom.H, $J=6.2\text{Hz}$).
- 20 5 1.08 (d, 6H, $\text{CH}(\text{Me})_2$, $J=6.2\text{Hz}$), AB-sistema ($v_A= 3.5$, $v_B= 3.58$, 2H, H_{22} , $J=15.1\text{ Hz}$), 3.92 (d, 1H, α -H, $J=5.7\text{Hz}$), 7.7 (d, 2H, arom.H, $J=6.2\text{Hz}$), 7.51 (d, 2H, arom.H, $J=6.2\text{Hz}$).
- 25 6 3.5 (s, 2H, H_{22}), 2.7, 3.4, 3.7, 4.6, (4xm, 5H, Piperidina-H), 8.1, 9.7, 10.3 (3xb, 2xNH, OH), 7.01 (dd, 1H, arom. H_6 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 7.18 (t, 1H, arom. H_5 , $J=6.2\text{Hz}$), 7.4 (dd, 1H, arom. H_4 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$) 7.6 (d, NH, $J=6\text{Hz}$). 7 3.6 (s, 2H, H_{22}), 5.01 (m, 1H, α -H), 7.1 (d, 1H, arom. H_4 , $J=8.2\text{Hz}$), 7.3 (t, 1H, arom. H_5 , $J=8.2\text{Hz}$), 7.49 (d, 1H, arom. H_6 , $J=8.2\text{Hz}$), 7.82 (s, 1H, arom. H_2), 7.6, 10.8 (2xb, 2xNH).
- 30 8 1.1 (d, 6H, $(\text{CH}(\text{Me})_2)$, $J=6.5\text{Hz}$), AB-sistema ($v_A=3.6$, $v_B=3.65$, 2H, H_{22} , $J=15.2\text{Hz}$), 3.92 (d, 1H, α -H, $J=6.2\text{Hz}$), 7.12 (dd, 1H, arom. H_6 , $J=7.9\text{Hz}$, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.25 (t, 1 H, arom. H_5 , $J=7.9\text{Hz}$), 7.42 (dd, 1H, arom. H_4 , $J=7.9$, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.75 (d, 1H, arom. H_2 , $J=2.1\text{ Hz}$).
- 35 9 1.08 (d, 6H, $(\text{CH}(\text{Me})_2)$, $J= 7\text{Hz}$), AB-sistema ($v_A=3.42$, $v_B=3.5$, 2H, H_{22} , $J=15.2\text{Hz}$), 3.45 (d, 1H, α -H, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.0, 7.35, (2xm, arom. H_3 , H_4), 7.51 (d, 1H, arom. H_2 , $J=7.5\text{Hz}$), 8.48 (d, 1H, arom. H_6 , $J=7.5\text{Hz}$), 10.55 (s, 1H, NH).
- 40 10 AB-sistema ($v_A=3.58$, $v_B=3.6$, 2H, H_{22} , $J=15.8\text{Hz}$), AB-sistema ($v_A=3.58$, $v_B=3.59$, CH_2 -OH, $J=14.2\text{Hz}$), 3.67 (d, b, α -H, 4.9Hz), 7.08 (dd, 1H, arom. H_6 , $J=7.9\text{Hz}$, $J=2.1\text{Hz}$), 7.22 (t, 1H, arom. H_5 , $J=7.9\text{Hz}$), 7.45 (dd, 1H, arom. H_4 , $J=7.9$, $J=2.1\text{Hz}$), 7.65 (d, 1H, arom. H_2 , $J=2.\text{Hz}$), 9.54 (b, 1 H, NH).
- 45 11 3.62 (s, 2H, H_{22}), 6.75 (d, 1H, pirrol-H, $J=4.5\text{Hz}$), 7.12 (d, 1H, pirrol-H, $J=4.5\text{Hz}$), 7.18 (dd, 1H, arom. H_6 , $J=6.3\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$), 7.28 (t, 1H, arom. H_5 , $J=6.3\text{Hz}$), 7.5 (dd, 1H, arom. H_4 , $J=6.3\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$), 7.62 (d, 1H, arom. H_2 , $J=1.5\text{Hz}$), 7.95 (s, 1H, NH).
- 12 En comparación a los Datos-RMN del ejemplo 2, se carecen las señales de los 2.2'-y 4-protones del grupo funcional tricíclico. MS m/e626(MH) $^+$.
- 13 3.65 (s, 2H, H_{22}), 7.3, 7.4, 7.8 (3xm, arom.H), 8.15 (s, 1H, arom. H_2), 8.05, 8.8, 9.2, 10.4 (4xb, piridina-H), 10.9 (b, 1H, NH).
- 40 14 3.65 (s, 2H, H_{22}), 7.18 (dd, 1H, arom. H_4 , $J=1\text{Hz}$, $J=7.7\text{Hz}$), 7.3 (t, 1H, arom. H_5 , $J=7.98\text{Hz}$), 7.73 (dd, 1H, arom. H_6 , $J=1\text{Hz}$, $J=7.7\text{Hz}$), 8.03 (d, 1H, arom. H_2 , $J=2\text{Hz}$), 7.82, 8.3 (2xm, piridina- H_4 , H_5), 8.6 (d, 1H, piridina- H_6 , $J=7.75\text{Hz}$), 8.73 (d, 1H, piridina- H_3 , $J=4.5\text{Hz}$), 11.95 (s, 1H, NH).
- 45 15 3.6 (s, 2H, H_{22}), 7.10 (dd, 1H, arom. H_4 , $J=7.3\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$), 7.24 (t, 1H, arom. H_5 , $J=8\text{Hz}$), 7.48 (dd, 1H, arom. H_6 , $J=7.3\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$), 7.65 (d, 1H, arom. H_2 , $J=1.5\text{Hz}$), 6.3, 6.71, 7.0 (3xm, 3H, pirrol-H), 7.62 (s, 1H, NH), 9.65 (s, 1H, NH).
- 16 AB-sistema ($v_A=3.6$, $v_B=3.68$, 2H, H_{22} , $J=15.2\text{Hz}$), 6.52, 6.83, 7.48 (3xm, 3H, pirrol-H), 7.08 (dd, 1H, arom. H_4 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=7.7\text{Hz}$), 7.23 (t, 1H, arom. H_5 , $J=7,9\text{Hz}$), 7.52 (dd, 1H, arom. H_6 , $J=1.5\text{Hz}$, $J=7.7\text{Hz}$), 7.65 (d, 1H, arom. H_2 , $J=1.5\text{Hz}$), 7.42 (s, 1H, NH), 8.55 (b, 1H, NH).

- 17 3.62 (s, 2H, H₂₂), 7.15 (dd, 1H, arom.H₆, J=2Hz, J=7.8Hz), 7.34 (t, 1H, arom.H₅, J=8.2Hz), 7.54 (dd, 1H, arom.H₄, J=2Hz, J=7.8Hz), 7.01, 7.18, 7.3, 7.45, 7.7 (5xm, indol-H), 7.88 (s, 1H, NH), 9.43 (s, 1H, NH).
- 18 AB-sistema (v_A=3.52, v_B=3.58, 2H, H₂₂, J=14.9Hz), 6.8, 7.2, 7.4, 7.82, 7.9 (5xm, 6H, arom.H + quinolina-H), 7.83 (t, 1H, arom.H₅, J=7.7Hz), 8.5 (d, 1H, quinolina-H1), 8.75 (d, 1H, quinolina-H7).
- 5 19 3.55 (sb, 2H, H₂₂), 7.03, 7.2, 7.55 (3xm, 3H, arom.H₄, H₅, H₆), 7.75 (s, 1H, arom.H₂), 7.7-8.1 (b, NH₂, NH), 9.6 (b, 1H, NH).
- 20 3.65 (s, 2H, H₂₂), 7.15 (dd, 1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.32 (t, 1H, arom.H₅, J=7.9Hz), 7.65 (dd, 1H, arom.H₄, J=1.5Hz, J=7.7Hz), 7.8 (d, 1H, arom.H₂, J=1.5Hz), 8.22 (dd, 1H, piridina-H₅, J=2.2Hz, J=5.3Hz), 8.95 (dd, 1H, piridina.H₆, J=0.8Hz, J=5.3Hz), 8.99 (d, 1H, piridina-H₃, J=2.2Hz), 9.82 (s, 1H, NH).
- 10 21 1.45, (s, 9H, arom. terc.-butilo), AB-sistema (v_A=3.65, v_B=3.75, 2H, H₂₂, J=14.8Hz), 4.4 (b, 1H, α-H, Piperidina), 3.1, 3.5 (2xb, 2H, ε-H, Piperidina), 7.18, 7.28 (2xm, 2H, arom.H₄,H₃), 7.7 (b, 1H, arom.H₆), 10.4 (b, 1H, NH).
- 22 2.48, (s, 3H, arom. CH₃), AB-sistema (v_A=3.2, v_B=3.36, 2H, H₂₂, J=15.8Hz), 4.4 (b, 1H, α-H, Piperidina), 3.1,3.5 (2xb, 2H, ε-H, Piperidina), 7.0, 7.4 (2xm, 2H, arom.H₄,H₃), 7.8 (b, 1H, arom.H₆) 8.45, 9.6 (2xb, 2H, NH₂), 10.4 (b, 1H, NH).
- 15 23 Rotámero: 1.48 (s, 9H, terc.Butilo), AB-sistema (v_A=3.61, v_B=3.68, 1.2H, J=15Hz, v_A=3.64, v_B=3.66, 0.8H, J=14.5Hz), 7.1-7.5 (m, 2H, arom.H₃, H₄), 8.35 (d, 1H, arom.H₆, J=2Hz), 8.65 (d, 0.8H, formil-H, J=11 Hz, 8.67 (sb, 0.2H).
- 24 Rotámero: 2.5, 2.55 (2xs, 6H, arom.CH₃), AB-sistema (v_A=3.30, v_B=3.4, 1.2H, J=15Hz, v_A=3.34, v_B=3.4, 0.8H, J=14.5Hz), 7.05 (d, 0.5H, arom.H₄, J=8Hz), 7.78 (d, 0.5H, arom.H₄, J=8Hz), 7.1 (d, 1H, arom.H₅, J=8Hz), 8.42 (d, 0.8H, formil-H, J=11 Hz, 8.67 (sb, 0.2H), 6.9 (b, 1H, NH).
- 20 26 (en la forma de un diclorhidrato) 7.52(s,1H,imidazol-H), 9.03(s,1H,imidazol-H), 8.65(b,2H,NH₂), 7.16(dd, 1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=8.3Hz), 7.42(dd, 1H, arom.H₄, J=1.5Hz, J=8.3Hz), 7.73(d, 1H, arom.H₂, J=1.5Hz), 11.4(s, 1H,NH), 4.45(m,1H, α -H, aminoácido), 3.8(s,3H,N-CH₃)AB-sistema (v_A= 4.4, v_B= 3.48, 2H, CH₂CH, J=15.2 , 7.8Hz, AB-sistema (v_A= 3.75, v_B= 3.65, 2H, H₂₂, J=15.2Hz, 2.25(s,3H,arom.CH₃).
- 25 27 (en la forma de un diclorhidrato) (d₆-DMSO,350K): 11.8(s,1 1H,imidazol-H), 9.03(s,1H,imidazol-H), 8.65(b, 2H,NH₂), 7.16(dd, 1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=8.3Hz), 7.38(dd, 1H, arom.H₄, J=1.5Hz, J=8.3Hz), 7.73(d, 1H, arom.H₂, J=1.5Hz), 7.54(s,1H,NH), 4.45(m, 1H, α -H, aminoácido), 3.3(s,3H,N-CH₃)AB-sistema (v_A= 3.25, v_B= 3.4, 2H,CH₂CH, J=15.2 , 7.8Hz, AB-sistema (v_A= 3.78, v_B= 3.68, 2H, H₂₂, J=15.2Hz, 2.25(s,3H,arom.CH₃).
- 30 28 (en la forma de un diclorhidrato) 9.7(s,1H,NH),8.82(s,1H,imidazol-H), 7.48(s,1H, imidazol-H), 8.45(b,3H,NH₃), 6.83(d, 1H, arom.H₄, J=8.4Hz), 7.25(d, 1H, arom.H₅, J=8.4Hz), 4.85(m,1H, α -H, aminoácido), 3.38-3.5(m,2H, CH₂CH,aminoácido), 2.3,2.38(2xCH₃,arom.CH₃), AB-sistema (v_A= 3.08, v_B= 3.18, 2H, H₂₂, J=15.2Hz), MS m/e651 (MH)⁺.
- 29 En comparación a los Datos-RMN del ejemplo 28, se carecen las señales de los 2.2'-y 4-protones del grupo funcional tricíclico. MS m/e684(MH)⁺.
- 35 30 (en la forma de un diclorhidrato) (d₆-DMSO): 11.8(s,1H,imidazol-H), 9.03(s,1H,imidazol-H), 8.6(b,2H,NH₂), 7.09(dd, 1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.27(t, 1H, arom.H₅, J=7.9Hz), 7.43(dd, 1H, arom.H₄, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.64(d, 1H, arom.H₂, J=1.5Hz), 7.54(s,1H,NH), 4.43(m,1H, α-H, aminoácido), 3.2-3.4(m,2H, CH₂CH,aminoácido).
- 31 (en la forma de un dideuterocloruro). En comparación a los Datos-RMN del ejemplo 30 se carecen las señales de los 2.2'-y 4- protones del grupo funcional tricíclico. MS m/e625(MH)⁺.
- 40 32 (en la forma de un clorhidrato) (d₆-DMSO): 7.52(s,1H,imidazol-H), 9.03(s, 1H, imidazol-H), 7.8(m, 1H,NH₂), 10.95(s,1H,NH), 8.45(s3H, NH₃) 7.16(dd, 1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=8.3Hz), 7.42(dd, 1H, arom.H₄, J=1.5Hz, J=8.3Hz), 7.73(d, 1H, arom.H₂, J=1.5Hz), 4.05(m,1H, α -H, aminoácido), 3.8(s,3H,N-CH₃), AB-sistema (v_A= 4.4, v_B= 3.48, 2H, CH₂CH, J=15.2 , 7.8Hz, AB-sistema (v_A= 3.78, v_B= 3.68, 2H, H₂₂, J=15.2Hz, 2.25(s,3H,arom.CH₃).
- 45 33 (en la forma de un clorhidrato) (d₆-DMSO): 10.2(b,H,NH), 8.5(b,3H,NH₃), 7.15(d, 1H, arom.H₄, J=8.2Hz), 7.25 (d, 1H, arom.H₅, J=8.2Hz),4.13(t,1H,α -H, aminoácido, J=6.6Hz), 3.4(m,2H, δ -H,aminoácido), AB-sistema (v_A= 3.5, v_B= 3.36, 2H, H₂₂, J=15.2Hz), 2.41, 2.44(2xs,6H,2xCH₃).

- 34 RMN (d_6 -DMSO,350K): 10.9(b,1H,NH), 8.6(b,4H,NH), 7.10(dd, 1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.27(t, 1H, arom.H₅, J=7.9Hz), 7.50(dd, 1H, arom.H₄, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.74(d, 1H, arom.H₂, J=1.5Hz). 4.13(t,1H, α -H, aminoácido,J=6.6Hz), 3.4(m,2H, δ -H,aminoácido), AB-sistema (v_A = 3.6, v_B = 3.68, 2H, H₂₂, J=15.2Hz).
- 35 –
- 5 36 7.26(d,2H,arom.H,J=8.6Hz), 6.58(d,2H,arom.H,J=8.6Hz) AB-sistema(v_A = 3.42, v_B = 3.38, 2H, H₂₂, J=14.4Hz), Ms m/e: 621 (M+ +Na).
- 37 Compuesto (22-R*): (d_6 -DMSO/ CDCl₃1:3): 7.37(dd, 1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.27(t, 1H, arom.H₅, J=7.9Hz), 7.34(dd, 1H, arom.H₄, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.48(d, 1H, arom.H₂, J=1.5Hz), 3.82(q,1H, CHCH₃,J=7.2Hz), 1.49(d,3H,CHCH₃,J=7.2Hz).
- 10 38 Compuesto (22-S*): (d_6 -DMSO/ CDCl₃1:3): 7.37(dd, 1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.27(t,1H, arom.H₅, J=7.9Hz), 7.34(dd, 1H, arom.H₄, J=1.5Hz, J=7.3Hz), 7.48(d, 1H, arom.H₂, J=1.5Hz), 3.76(q,1H, CHCH₃,J=7.2Hz), 1.52(d,3H,CHCH₃,J=7.2Hz).
- 39 Ver datos en el ejemplo A adelante
- 15 40 En comparación a los Datos-RMN del compuesto 39 (en la forma de un clorhidrato) se carecen las señales de los 2,2'-y 4- protones del grupo funcional tricíclico. MS m/e 489(M+1)⁺.
- 41 7.45(m,1H,arom.H), AB-sistema(v_A = 3.57, v_B = 3.63, 2H, H₂₂, J=14.8Hz).
- 42 6.88(dd,1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=6.2Hz), 7.32(dd, 1H, arom.H₅, J=1.5Hz, J=6.2Hz), 7.4(m,1H,arom.H₃), 3.59 (s, 2H, H₂₂).
- 20 43 7.38(dd,1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=6.2Hz), 7.2 (t, 1H, arom.H₅, J=6.2Hz), 7.05(dd, 1H, arom.H₄, J=1.5Hz, J=6.2Hz), 7.5(m,1H,arom.H₂), 3.4(s, 2H, H₂₂), 2.18(s,3H,COCH₃).
- 44 7.9(b,1H,NH), 7.22(dd,1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=6.2Hz), 7.3(t, 1H, arom.H₅, J=6.2Hz), 7.43(dd, 1H, arom.H₄, J=1.5Hz, J=6.2Hz), 7.56(m,1H,arom.H₂), 3.62(s, 2H, H₂₂).
- 45 7.48(s,1H,CH=O),6.80(dd,1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=6.2Hz), 7.14 (t, 1H, arom.H₅, J=6.2Hz), 6.98(dd, 1H, arom.H₄, J=1.5Hz, J=6.2Hz), 6.94(m,1H,arom.H₂), 3.58(s, 2H, H₂₂).
- 25 46 3.62(s, 2H, H₂₂), 7.23(dd,1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=6.2Hz), 7.3 (t, 1H, arom.H₅, J=6.2Hz), 7.48(dd, 1H, arom.H₄, J=1.5Hz, J=6.2Hz), 7.75(m,1H,arom.H₂), 11.48, 8.05(2xb, NH), 4.3(q,2H,OCH₂CH₃, J=7.2Hz), 1.38(t,3H, OCH₂CH₃, J=7.2Hz).
- 47 7.72(s,1H,NH), 6.45(q,1H,NH,J=3.2Hz), AB-sistema(v_A = 3.52, v_B = 3.6, 2H,H₂₂, J=14.8Hz), 6.99(dd,1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=6.2Hz), 7.3 (t, 1H, arom.H₅, J=6.2Hz), 7.3(m, 2H, arom.H₄,H₂), 3.28(d,3H,NCH₃,J=3.2Hz).
- 30 48 7.72(s,1H,NH), 6.45(q,1H,NH,J=3.2Hz), AB-sistema(v_A = 3.62, v_B = 3.66, 2H, H₂₂, J=14.9Hz), 7.75(m,1H, arom.H₂), 7.32(m,3H, arom.H₆, H₅,H₄), 3.18(b,3H,C=NCH₃)₂.78(s,3H,SCH₃).
- 49 7.48(s,1H,NHCH=N).6.8(dd,1H, arom.H₆, J=1.5Hz, J=6.2Hz), 7.15 (t, 1H, arom.H₅, J=6.2Hz), 6.99(dd, 1H, arom.H₄, J=1.5Hz, J=6.2Hz), 6.95(m,1H,arom.H₂), 3.4(s, 2H, H₂₂), 3.01 (s,6H,N(CH₃)₂).
- 35 A 0.58 (d, 3H, H16, J=7.2Hz), 0.81 (d, 3H, H17, J=7.3Hz), 1.02 (s, 3H, H18), 1.32 (s, 3H, H15), ABX-sistema (v_A =1.2, v_B =1.88, H13a,H13b, J=16.1Hz, J=9.1Hz), 2.08 (d,1H, H₄, J=2.1Hz), ABXY-sistema (v_A =2.23, v_B =2.19, Hza,Hzb, J=16.2Hz, J=9.1 Hz, J=1.8Hz), 2.3 (m, 1H, H10), 3.4 (d, 1H, H₁₁, J=5.98Hz), AB-sistema (v_A =3.81, v_B =3.89, 2H, H₂₂, J=14.1Hz), 5.18 (dd, 1H, H₂₀a, J=17.5Hz, J=1.6Hz), 5.29 (dd, 1H, H₂₀b, J=11Hz, J=1.6Hz), 5.51 (d, 1H, H14, J=8.3Hz), 6.05 (dd, 1H, H19, J=11Hz, J=17.5Hz), 7.0 (m, 1H, arom.H), 7.18 (m, 2H, arom.H), 7.3 (t,1H, arom.H₅, J=8Hz).
- 40 B.a AB-sistema (v_A =3.7, v_B =3.82, 2H, H₂₂, J=15.8Hz), 7.2 (d, 2H, arom.H, J=8Hz), 7.75 (d, 2H, arom.H, J=8Hz), 8.4, 9.8 (2xb, 4H, 2xNH₂).
- B.b ABX-sistema (v_A =3.15, v_B =3.22, v_X =1.92, 2H, H₂₂, J=15.8Hz, J=8.2Hz).

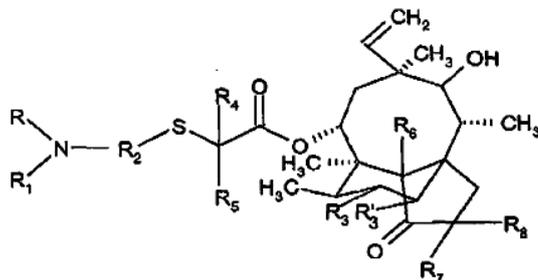
B.c 2.43, 2.48 (2xs, 6H, 2x arom. CH₃), AB-sistema ($\nu_A=3.22$, $\nu_B=3.4$, 2H, H₂₂, J=13.8Hz), 6.7, 6.95 (2xd, 2H, arom.H₄,H₅). B.d 2.61, 2.74 (2xs, 6H, 2x arom. CH₃), AB-sistema ($\nu_A=3.31$, $\nu_B=3.43$, 2H, H₂₂, J=15.8Hz), 7.2, 7.7 (2xd, 2H, arom.H₄,H₅).

5 C.b (R) (d₆-DMSO):1.35 (d, 3H, C₂₂-CH₃, J=7.2Hz), 3.25 (d, 1H, H₁₁, J=6.35Hz), 3.75 (q, 1H, H₂₂, J=7.2Hz), 7.18 (t, 1H, arom.H₅, J=7.8Hz), 7.24 (ddd, 1H, arom.H₆, J=7.8Hz, J=1.5Hz, J=2.8Hz), 7.28 (ddd, 1H, arom.H₄, = 7.8Hz, J=1.5Hz, J=2Hz), 7.43 (t, 1H, arom.H₂, J=1.8Hz).

C.b (S) (d₆-DMSO):1.48 (d, 3H, C₂₂-CH₃, J=7.2Hz), 2.4-3.2 (b, 2H, NH₂) 3.38 (d, 1H, H₁₁, = 6.35Hz), 3.82 (q, 1H, H₂₂, J=7.2Hz), 7.28 (t, 1H, arom.H₅, J=7.8Hz), 7.34 (ddd, 1H, arom.H₆, J=7.8Hz, J=1.5Hz, J=2.8Hz), 7.36 (ddd, 1H, arom.H₄, = 7.8Hz, J=1.5Hz, J=2Hz), 7.49 (t, 1H, arom.H₂, J=1.8Hz).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula



en donde

5 R es hidrógeno o alquilo;

R1 es hidrógeno o un grupo de la Fórmula



en donde

10 X es azufre, oxígeno, NR₁₀, en donde R₁₀ es hidrógeno o alquilo, o N⁺(R'₁₀)₂ en donde R'₁₀ es alquilo en la presencia de un anión apropiado;

R₉ es amino, alquilo, arilo, heterociclilo o mercapto; y, si X es oxígeno, R₉ es adicionalmente hidrógeno;

R₂ es fenileno no sustituido o fenileno sustituido por uno o más hidroxilo, alquilo; halógeno, trifluoroalquilo o nitro,

R₄ es hidrógeno o alquilo;

R₅ es hidrógeno o alquilo;

15 R₃, R_{3'}, R₆, R₇ y R₈ independientemente uno del otro son hidrógeno o deuterio.

2. Un compuesto de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1, en donde

R es hidrógeno;

R1 es hidrógeno o un grupo de la Fórmula



20 en donde X es azufre, oxígeno, NR₁₀, en donde R₁₀ es hidrógeno o alquilo, o N⁺(R'₁₀)₂ en donde R'₁₀ es alquilo en la presencia de un anión apropiado;

R₉ es amino, alquilo, heterociclilo o mercapto; y, si X es oxígeno, R₉ es adicionalmente hidrógeno;

R₂ es como se define en la reivindicación 1;

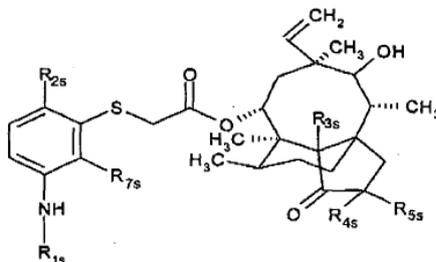
R₄ es hidrógeno o alquilo;

25 R₅ es hidrógeno;

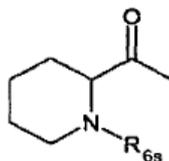
R₃ y R₃' son hidrógeno;

R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno o deuterio.

3. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 de la Fórmula



5 Is en donde R_{1s} es hidrógeno o un grupo de la Fórmula



en donde R_{6s} es hidrógeno o deuterio;

R_{2s} es hidrógeno, metilo o terc-butilo;

R_{7s} es hidrógeno o metilo; y

10 R_{3s}, R_{4s} y R_{5s} son hidrógeno o deuterio.

4. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es

14-O-(3-amino)fenil-sulfanilacetil)-mutilina;

14-O-(3-amino)fenil-sulfanilacetil)-2,2,4-trideutero-mutilina;

14-O-(3-(piperidin-2-il-carbonilamino)-fenil-sulfanilacetil)mutilina;

15 14-O-(3-(piperidin-2-il-carbonilamino)-fenil-sulfanilacetil)-2,2,4-trideuteromutilina;

14-O-(3-(piperidin-2-il-carbonilamino)-2,5-dimetil-feniltiometilcarbonil)mutilina;

14-O-(3-(piperidin-2-il-carbonilamino)-2,5-dimetil-feniltio-metilcarbonil)-2,2,4-trideutero-mutilina;

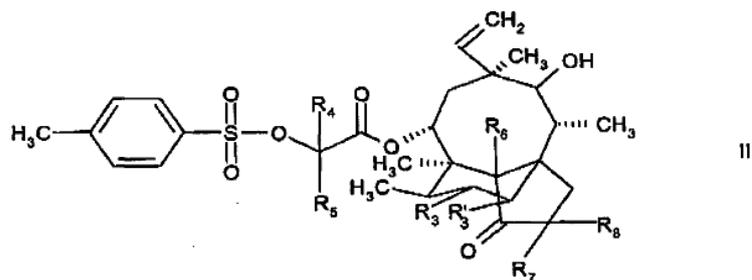
14-O-(3-(piperidin-2-il-carbonilamino)-5-terc-butil-fenil-sulfanilacetil)mutilina;

14-O-(3-(piperidin-2-il-carbonilamino)-5-terc.butil-fenil-sulfanilacetil)-2,2,4trideutero-mutilina.

20 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la forma de una sal, o en la forma de una sal y en la forma de un solvato, o en la forma de un solvato.

6. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1, que comprende las etapas de

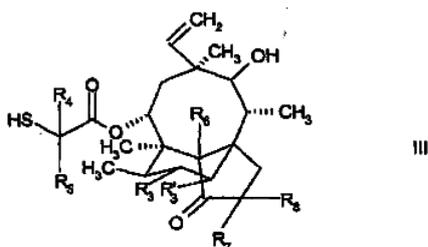
a1. Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula



5 en donde R_3 , R'_3 , R_4 y R_5 son como se define en la reivindicación 1 y R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno, con un compuesto de la Fórmula $N(R)(R_1)-R_2-SH$, en donde R , R_1 y R_2 son como se define en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de la Fórmula I, en donde R , R_1 , R_2 , R_3 , R'_3 , R_4 y R_5 son como se define en la reivindicación 1 y R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno; y, si se desea,

b1. Introducir deuterio en un compuesto de la Fórmula I obtenido en la etapa a1. para obtener un compuesto de la Fórmula I, en donde R_6 , R_7 y R_8 son deuterio, y R , R_1 , R_2 , R_3 , R'_3 , R_4 y R_5 son como se define en la reivindicación 1; o

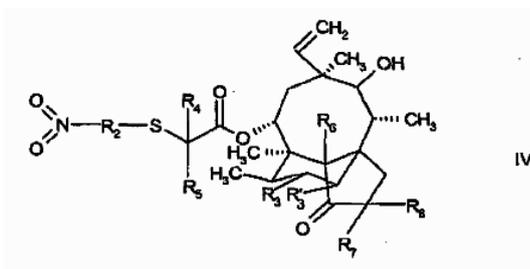
10 a2. Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II como se define en la etapa a1. con tiourea y reducción posterior para obtener un compuesto de la Fórmula



en donde R_3 , R'_3 , R_4 y R_5 son como se define en la reivindicación 1 y R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno,

15 b2. Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula III como se define en la etapa a2. con un compuesto de la Fórmula $R_2(NO_2)_2$, en donde R_2 es como se define en la fórmula I; o con un anillo heterocíclico no aromático que lleva un grupo de la Fórmula $-C(=X)$

R_9 en donde X y R_9 son como se define en la reivindicación 1, en la forma de un derivado reactivo; para obtener un compuesto de la Fórmula



en donde R_2 , R_3 , R'_3 , R_4 y R_5 son como se define en la reivindicación 1 y R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno,

20 c2. Reducir el grupo nitro en un compuesto de la Fórmula IV como se define en la etapa b2., para obtener un compuesto de la Fórmula I, en donde R_2 , R_3 , R'_3 , R_4 y R_5 son como se define en la reivindicación 1 y R , R_1 , R_6 , R_7 y R_8 son hidrógeno; y, si se desea,

d2. Hacer reaccionar el grupo amino en un compuesto de la Fórmula I, como se define en la etapa c2., para obtener un compuesto de la Fórmula I, en donde R_1 es un grupo de la Fórmula

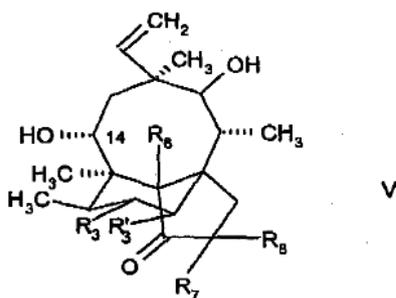


y R, R₂, R₃, R'₃, R₄, R₅, R₉ y X son como se define en la reivindicación 1 y R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno; y, si se desea,

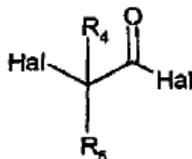
e2. Introducir deuterio dentro de un compuesto de la Fórmula I como se define en la etapa d2., para obtener un compuesto de la Fórmula I, en donde R, R₁, R₂, R₃, R'₃, R₄, R₅, R₉ y X son como se define en la reivindicación 1 y R₆, R₇ y R₈ son deuterio; o

5

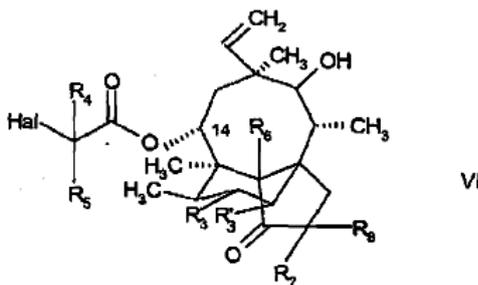
a3. Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula



en donde R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno y R₃ y R'₃ son hidrógeno o deuterio, con un compuesto de la Fórmula



10 en donde R₄ y R₅ son como se define en la reivindicación 1 y Hal es halógeno, para obtener un compuesto de la Fórmula



en donde R₄, R₅, Hal, R₆, R₇, R₈, R₃ y R'₃ son como se definió anteriormente en la etapa a3.;

15 b3. hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula VI como se define en la etapa a3. con un compuesto de la Fórmula HS-R₂(NO₂)₂, en donde R₂ es como se define en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de la Fórmula IV como se define en la etapa b2., y hacer reaccionar adicionalmente un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la etapa c2., y, si se desea, de acuerdo con una cualquiera de las etapas d2. o e2. como se definió anteriormente, para obtener un compuesto de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1.

20 7. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como un farmacéutico.

8. Un compuesto de la reivindicación 7 para uso como un antimicrobiano.

9. Un compuesto de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1 para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades microbianas.

- 5
10. Un compuesto de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1 para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades microbianas originadas por bacterias, incluyendo penicilina o cepas resistentes a multifármaco, cepas resistentes a vancomicina, cepas resistentes a metilicina.
 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1 en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéutico.
 12. Un compuesto de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1 para uso como un agente veterinario.
 13. Un compuesto de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1 para la preparación de una composición veterinaria que es útil como un agente veterinario.