



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 972**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/22** (2006.01)  
**A61K 31/265** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03732288 .0**  
96 Fecha de presentación : **22.04.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1501495**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

54 Título: **Uso de pleuromutilinas para el tratamiento de trastornos causados por *Helicobacter pylori*.**

30 Prioridad: **23.04.2002 GB 0209262**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.03.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.03.2011**

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

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

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

**ES 2 354 972 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

**USO DE PLEUROMUTILINAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS CAUSADOS POR HELICOBACTER PYLORI**

La presente invención se refiere al uso de pleuromutilinas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por H. pylori.

Las infecciones con Helicobacter pylori pueden contribuir a enfermedades tales como gastritis crónica activa, enfermedad de úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico, y también se ha descrito que contribuyen por ejemplo al linfoma maligno del tejido linfoide asociado a la mucosa del estómago, insuficiencia renal crónica, VIH, anemia perniciosa, síndrome de Zollinger-Ellison, pólipos coléricos (K. Shinohara et al., Gastric Diseases Related to Helicobacter pylori and Epstein-Barr Virus Infection; Microbiol. Immunol., 42(6), 415-421, 1998). Los agentes farmacéuticos que se usan actualmente en el tratamiento de infecciones de H. pylori incluyen antimicrobianos tales como tetraciclina, amoxicilina, metronidazol, claritromicina, y mezclas de inhibidores de la bomba de protones, tales como omeprazol o lansoprazol, junto con un segundo antimicrobiano, por ejemplo, amoxicilina o claritromicina, pero un problema principal es la aparición de cepas de H. pylori que se han vuelto resistentes a uno o varios de los antibióticos mencionados anteriormente.

Sorprendentemente hemos identificado ahora una clase de compuestos que muestran sorprendentemente actividad antibacteriana in vitro contra H. pylori y que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas, por ejemplo, causadas por H. pylori, por ejemplo, incluso en cepas resistentes a fármacos.

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de una pleuromutilina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por Helicobacter pylori.

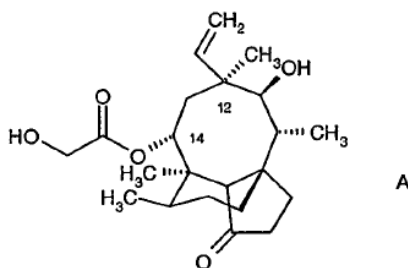
Las enfermedades mediadas por H. pylori o infecciones de H. pylori incluyen, por ejemplo, gastritis crónica activa, enfermedad de úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico, linfoma

maligno del tejido linfoide asociado a la mucosa del estómago,  
 insuficiencia renal crónica, VIH, anemia perniciosa, síndrome de  
 Zollinger-Ellison, pólipos coléricos, por ejemplo, enfermedades  
 que se encuentran de forma simultánea. Una pleuromutilina para  
 5 tratamiento incluye una o más pleuromutilinas, por ejemplo, una  
 combinación de diferentes pleuromutilinas. Tratamiento incluye  
 tratamiento y profilaxis. Una pleuromutilina de la presente  
 invención incluye una pleuromutilina en forma de una base libre  
 y, donde exista, en forma de una sal, en forma de un solvato y  
 10 en forma de una sal y un solvato, por ejemplo, y en forma de un  
 complejo, tal como un complejo de ciclodextrina.

Una pleuromutilina de la presente invención puede existir  
 en forma de isómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo,  
 incluyendo diastereoisómeros y mezclas de los mismos. Las  
 15 mezclas isoméricas se pueden separar según sea apropiado, por  
 ejemplo, según un método convencional, para obtener isómeros  
 puros. La presente invención incluye una pleuromutilina según la  
 presente invención en cualquier forma isomérica y en cualquier  
 mezcla isomérica, tal como se describe en la bibliografía de  
 20 patentes citada posteriormente, bibliografía de patentes que se  
 introduce aquí mediante referencia con respecto a las formas  
 isoméricas de pleuromutilinas. Preferiblemente la configuración  
 en el anillo de mutilina es la misma que en una mutilina  
 natural.

25 Una pleuromutilina para su uso según la presente invención  
 se designa de aquí en adelante como "una pleuromutilina(s) de  
 (según) la presente invención".

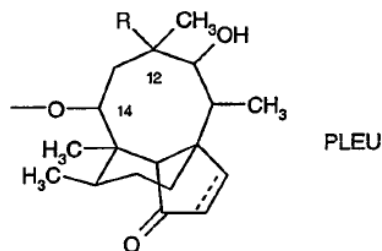
La pleuromutilina, un compuesto de fórmula



30 es un antibiótico natural, por ejemplo, producido por los  
 basidiomicetos *Pleurotus mutilus* y *P. passeckerianus*, véase,  
 por ejemplo, El Índice Merck, 12<sup>a</sup> edición, artículo 7694.

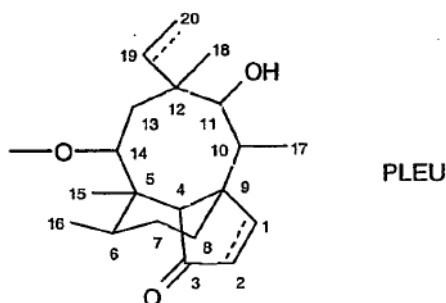
Se han desarrollado un número de pleuromutilinas adicionales que tienen el principio de estructura de anillo de pleuromutilina y que tienen, por ejemplo, actividad antibacteriana.

5 Una pleuromutilina de la presente invención incluye una pleuromutilina que tiene los elementos estructurales básicos como se expone en la fórmula



10 en donde R es vinilo o etilo y la línea de puntos es un enlace o no es enlace.

En la presente solicitud se usa el siguiente sistema de numeración:

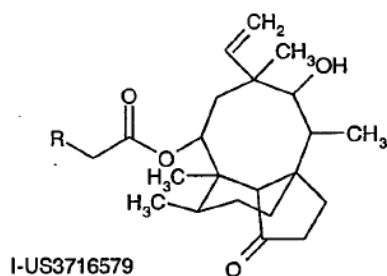


15 La línea de puntos entre las posiciones 19 y 20 (y entre las posiciones 1 y 2) es un enlace o no es enlace. En un compuesto de fórmula A o de fórmula PLEU se puede sustituir un átomo de hidrógeno en las posiciones 4, 7 y/o 8 del sistema de anillo por deuterio, y si la línea de puntos entre las posiciones 1 y 2 no es enlace (enlace sencillo entre las

20 posiciones 1 y 2) el sistema de anillo puede estar adicionalmente sustituido en las posiciones 1 y/o 2, por ejemplo, por halógeno, deuterio o hidroxilo. El grupo -O- en la posición 14 está además sustituido, preferiblemente por un grupo carbonilo sustituido.

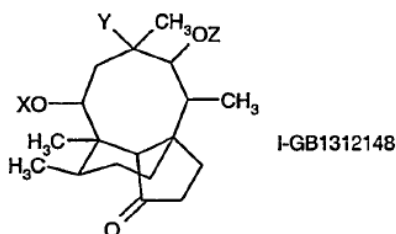
25 Ejemplos de pleuromutilinas según la presente invención incluyen, por ejemplo,

- Un compuesto como el divulgado en US3716579, por ejemplo de fórmula



en donde R es  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COO}-$ ,  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-$   
 5  $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COO}-$ ,  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COO}-$  o hidrógeno;

- Un compuesto como el divulgado en GB1312148, por ejemplo de fórmula



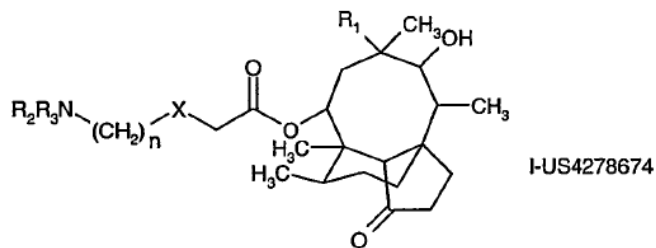
en donde X, Y y Z son como se define en uno de los siguientes  
 10 grupos:

- X es  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}_1$ , en donde  $\text{R}_1$  es H, Cl, Br, I, tiocianato, azido, (N,N-tetrametilen-tiocarbamoil)-mercapto, ácido ditiocarbónico-O-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ), -S-fenilo, S-fenilo sustituido por carboxilo o por uno o dos OH, -S-piridilo, -  
 15 S-bencilo, -S-alquilo ( $\text{C}_{1-5}$ ) o -S-alquilo ( $\text{C}_{1-5}$ ) sustituido por uno o más amino, OH o carboxilo, Y es vinilo y Z es H;
- X es  $-\text{CO}-\text{CO}-\text{OH}$ , Y es vinilo y Z es H;
- X es  $-\text{COCH}_3$ , Y es vinilo y Z es H;
- X es  $\text{COCH}_2\text{NH}_2$ , Y es etilo y Z es H;
- 20 X es un grupo de fórmula



- f. X es H, Y es vinilo y Z es acetilo; o
- g. X es  $\text{COR}_2$ , en donde  $\text{R}_2$  es alquilo ( $\text{C}_{1-5}$ ), Y es vinilo y Z es H.

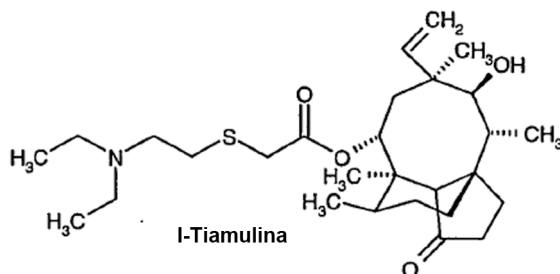
- 25 - Un compuesto como el divulgado en US4278674, por ejemplo de fórmula



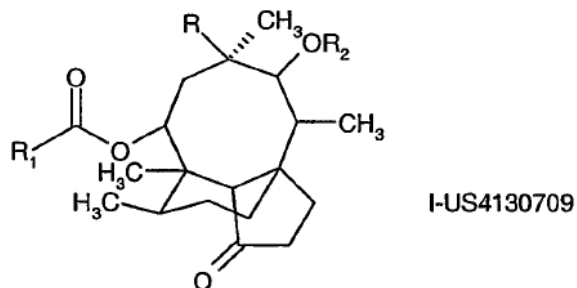
en donde  $R_1$  es vinilo o etilo,  $n$  es un número entero desde 2 hasta 5,  $X$  es azufre o un grupo  $-Y$ -fenileno- $Z$ - o un grupo  $=NR_4$ ,  $Y$  y  $Z$  son ambos azufre o uno de  $Y$  y  $Z$  es azufre y el otro es oxígeno,  $R_4$  es H o un segundo anillo de mutilina de fórmula I-US4278674, en donde  $R_1$  es como se ha definido anteriormente y está unido a través de un grupo  $-O-CO-CH_2-$  en posición 14; cada uno de  $R_2$  y  $R_3$  son (independientemente entre sí) alquilo ( $C_{1-10}$ ) o  $R_2$  y  $R_3$  junto con el átomo de nitrógeno forman pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o 1-hexahidro-1H-azepino, o  $R_2$  y  $R_3$  junto con el átomo de nitrógeno forman piperazinilo, el segundo átomo de nitrógeno del cual está sustituido por alquilo ( $C_{1-5}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-4}$ ), alquinoiloxi ( $C_{2-5}$ )-alquilo ( $C_{1-4}$ ) o benciloxi-alquilo ( $C_{1-4}$ ), o

$R_1$  es como se ha definido anteriormente,  $n=2$ ,  $R_3$  es alquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-4}$ ), alquinoiloxi ( $C_{2-5}$ )-alquilo ( $C_{1-4}$ ) o benciloxi-alquilo ( $C_{1-4}$ ),  $X$  es  $=NR'_4$  y  $R_2$  junto con  $R'_4$  forma un puente de etileno entre ambos átomos de nitrógeno; tal como

- 14-desoxi-14[(2-dietilaminoetil)mercaptoacetoxi]mutilina, por ejemplo también conocida como tiamulina de fórmula

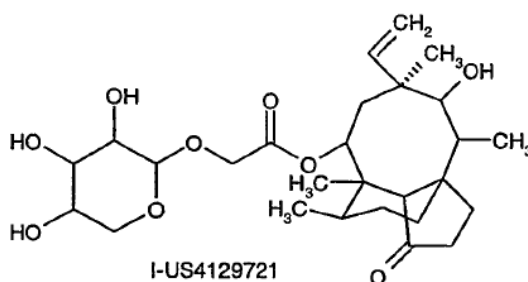


- Un compuesto como el divulgado en US4130709, por ejemplo de fórmula



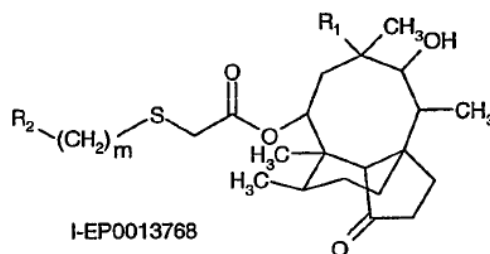
en donde R es etilo o vinilo, R<sub>1</sub> se selecciona de anómeros α o β de hexopiranosas, hexofuranosas, pentopiranosas, pentofuranosas, aminoazúcares piranosa y furanosa, disacáridos, trisacáridos y R<sub>2</sub> es H, benzoilo o alcanilo (C<sub>2-4</sub>); o R<sub>1</sub> es 2-desoxi-2-(hidroxiimino)-3,4,6-tri-O-acetil-α-D-glucopiranosilo o -galactopiranosilo, 2-desoxi-2-(hidroxiimino)-α-D-galactopiranosilo, 2-desoxi-2-amino-4,6-di-O-acetil-α-D-glucopiranosilo o 2-desoxi-2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-α-D-glucopiranosilo y R<sub>2</sub> es H;

- Un compuesto como el divulgado en US4129721; por ejemplo de fórmula



y el derivado 19,20-dihidro del mismo y los derivados tetraalcanilo (C<sub>2-6</sub>) del mismo;

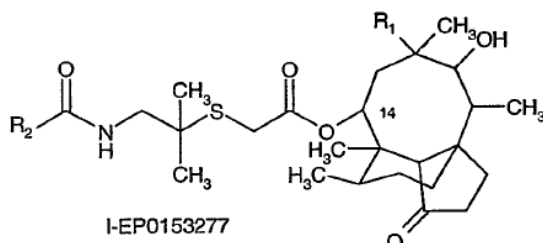
- Un compuesto como el divulgado en EP0013768, por ejemplo de fórmula



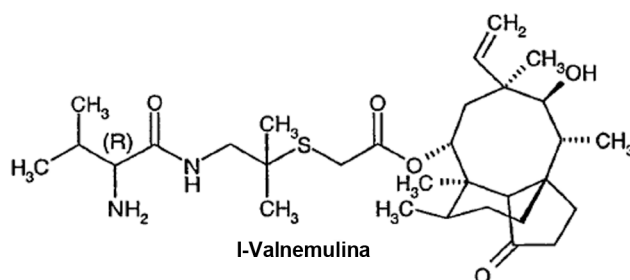
en donde R<sub>1</sub> es vinilo o etilo, m es 0 o 1 y R<sub>2</sub> es un radical heterocíclico, en el que un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, insaturado o saturado, que contiene uno o más

heteroátomos seleccionados de O, S y N, está unido al grupo -  
S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

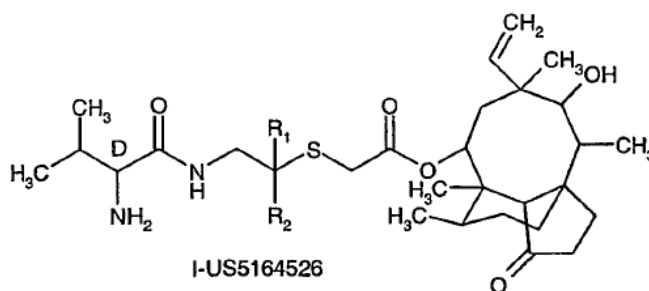
- Un compuesto como el divulgado en EP0153277, por ejemplo una  
N-acil-14-O-[(1-amino-2-metilpropan-2-il)tioacetil]-mutilina  
o 19,20-dihidromutilina, tal como de fórmula



- en donde R<sub>1</sub> es vinilo o etilo (posiciones 19 y 20) y R<sub>2</sub> es  
aminoalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o un  
heterociclo de 5 miembros saturado, por ejemplo incluyendo  
valnemulina (Econor®) de fórmula

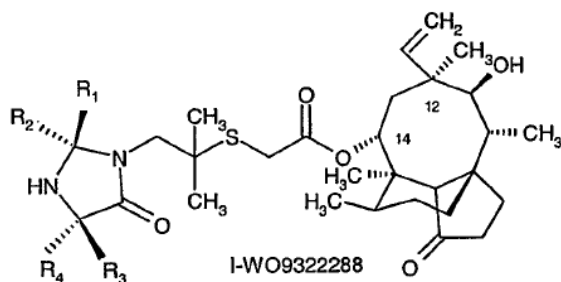


- Un compuesto como el divulgado en US516526, por ejemplo de  
fórmula



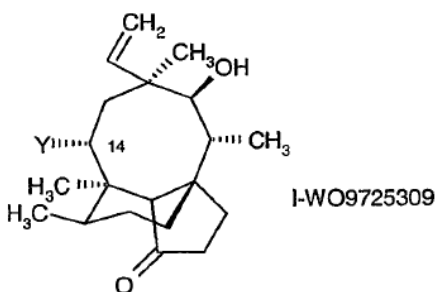
- en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> independientemente entre sí son H, alquilo,  
alqueno, cicloalquilo, arilo o aralquilo;
- Un compuesto como el divulgado en WO9322288, por ejemplo de  
fórmula



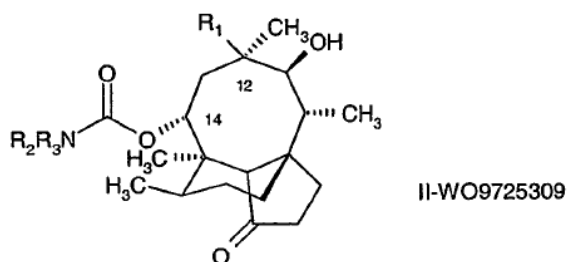


en donde  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente entre sí H, alquilo o  $R_1$  y  $R_2$  junto con el átomo de carbono al que están unidos son cicloalquilo; y  $R_3$  y  $R_4$  independientemente entre sí son H, alquilo o alquilo sustituido;

- Un compuesto como el divulgado en WO9725309, por ejemplo de fórmula



en donde Y es carbamoiloxi, en donde el átomo de N está sin sustituir o mono- o disustituido, tal como un compuesto de fórmula



en donde  $R_1$  es vinilo o etilo,  $R_2$  y  $R_3$  independientemente entre sí son H o

- hidrocarburo ( $C_{1-6}$ ) saturado o insaturado o hidrocarburo cíclico ( $C_{3-8}$ ),
  - heterociclilo o arilo,
- opcionalmente sustituidos o

$R_2$  y  $R_3$  juntos forman un grupo cíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 átomos de anillo, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y

S, y opcionalmente fusionado a un anillo de hidrocarburo, un grupo heterocíclico o un grupo aromático; o

R<sub>2</sub> es uno de los grupo monovalentes mencionados anteriormente y R<sub>3</sub> es un grupo seleccionado de SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, COR<sub>5</sub>, OR<sub>5</sub> y NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; en

5 donde

R<sub>4</sub> es

- hidrocarburo (C<sub>1-6</sub>) saturado o insaturado o hidrocarburo cíclico (C<sub>3-8</sub>),

- heterociclilo, arilo, alquilamino (C<sub>1-6</sub>) o arilamino;

10 opcionalmente sustituidos

R<sub>5</sub> es

- hidrocarburo (C<sub>1-6</sub>) saturado o insaturado o hidrocarburo cíclico (C<sub>3-8</sub>),

- heterociclilo o arilo,

15 opcionalmente sustituidos

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> independientemente entre sí son H o

- hidrocarburo (C<sub>1-6</sub>) saturado o insaturado o hidrocarburo cíclico (C<sub>3-8</sub>),

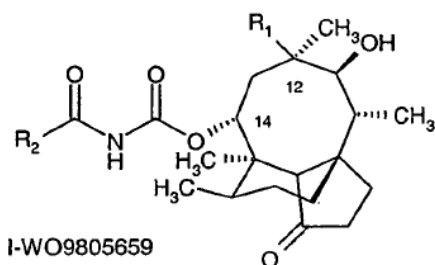
- heterociclilo o arilo,

20 opcionalmente sustituidos o

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo cíclico (C<sub>3-8</sub>) opcionalmente sustituido, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S y opcionalmente fusionado a un anillo hidrocarburo, un anillo heterocíclico o un grupo aromático.

25

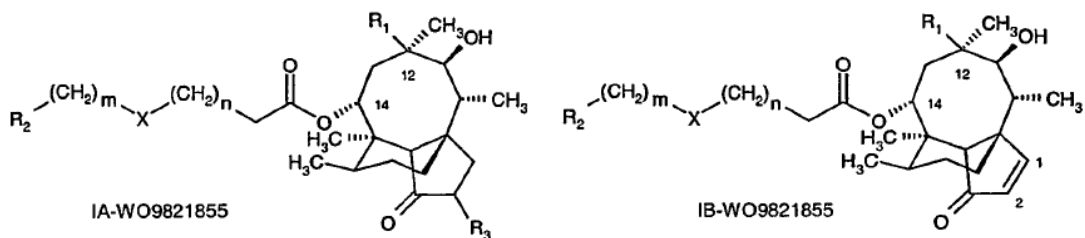
- Un compuesto como el divulgado en WO9805659, por ejemplo de fórmula



en donde R<sub>1</sub> es vinilo o etilo y R<sub>2</sub> es un grupo R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>- o R<sub>5</sub>R<sub>6</sub>CH=CH-, en donde, cada uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es un sistema de anillo azabicíclico, o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un sistema de anillo azabicíclico.

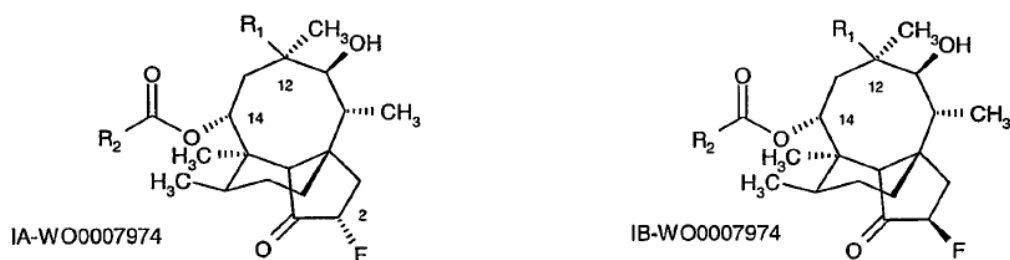
30

- Un compuesto como el de WO9821855, por ejemplo de fórmula



en donde n y m son independientemente entre sí 0, 1 o 2; X es O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, -COO-, -NH-, -CONH-, -NHCONH- o un enlace; R<sub>1</sub> es vinilo o etilo; R<sub>2</sub> es un grupo monocíclico o bicíclico no aromático que contiene uno o dos átomos básicos de nitrógeno y está unido a través de un átomo de carbono de anillo, por ejemplo R<sub>2</sub> es quinuclidinilo opcionalmente sustituido, azabicyclo[2.2.1]heptilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.0]octilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, azabicyclo[3.2.1]octenilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo o azabicyclo[4.4.0]decilo; R<sub>3</sub> es H, OH; o el grupo R<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>COO en la posición 14 de IA o IB está sustituido por R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>C=CHCOO, en donde uno de R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> es hidrógeno y el otro es R<sub>2</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> juntos forman R<sub>2</sub>.

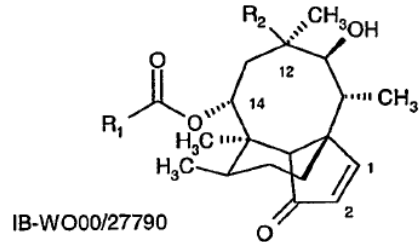
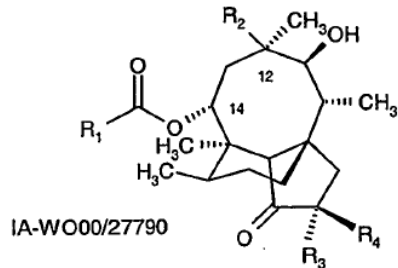
- Un compuesto como el divulgado en WO0007974, por ejemplo un derivado 14-aciloxi de mutilina o 19,20-dihidromutilina que tiene un sustituyente 2-fluoro, tal como de fórmula



en donde R<sub>1</sub> es vinilo o etilo (posiciones 19 y 20) y R<sub>2</sub>COO- es aciloxi, por ejemplo, HOCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>- o R-X-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, en donde X es O, S o NR' y R y R' son independientemente entre sí un grupo alifático o aromático, preferiblemente R<sub>2</sub>COO- es un grupo carbamoilo, tal como un grupo R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NCO<sub>2</sub>- en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen varios significados (por ejemplo, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el

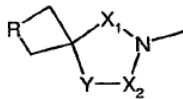
significado como se divulga para el significado de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> en WO9725309).

- Un compuesto como el divulgado en WO0027790, por ejemplo un compuesto de fórmula



5

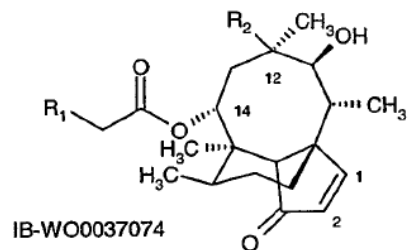
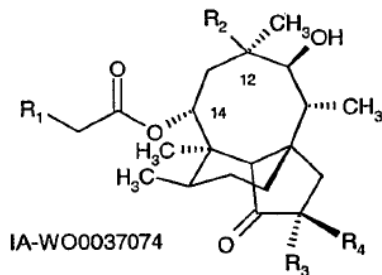
en donde R<sub>1</sub> es un R<sup>A</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, R<sup>A</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> o un grupo de fórmula



en donde R es un anillo mono o bicíclico espiro-fusionado que contiene uno o dos átomos de N básicos; X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno -CH<sub>2</sub>- o -C=O, siempre que al menos uno de X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> sea -C=O; e Y es -NH-, -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; R<sup>A</sup> es un grupo arilo o grupo heteroarilo opcionalmente sustituido unido a través de un átomo de carbono; por ejemplo, R<sup>A</sup> es fenilo opcionalmente sustituido, tienilo, piridinilo, furilo, tiazolilo, isoxazolilo, benzimidazolilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilo o benzotiazolilo;

m es 1, 2 o 3; n es 0, 1 o 2; p es de 1 a 4; R<sub>2</sub> es vinilo o etilo; y R<sub>3</sub> es H, OH o F y R<sub>4</sub> es H; o R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> es F.

- Un compuesto como el divulgado en WO0037074, por ejemplo un compuesto de fórmula

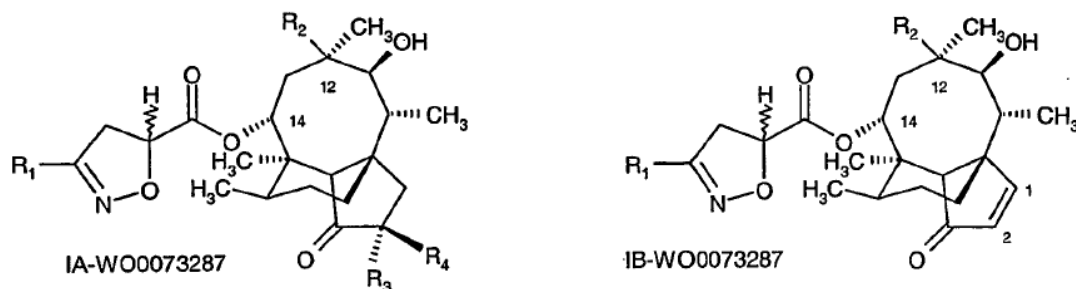


en donde R<sub>1</sub> es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que comprende un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene al menos un átomo de N, por ejemplo, un pirrol,

25

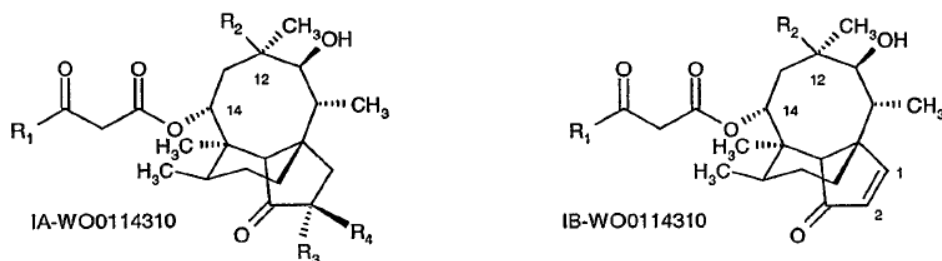
pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, indol, bencimidazol, benzotriazol, 2-aza-indol o 6-aza-indol; y que está unido a través de un átomo de N; R<sub>2</sub> es vinilo o etilo; R<sub>3</sub> es H, OH o F y R<sub>4</sub> es H; o R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> es F.

- 5 - Un compuesto como el divulgado en WO0073287, por ejemplo un compuesto de fórmula



10 en donde R<sub>1</sub> es arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, azabicciclo-octilo; o un anillo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidinilo; R<sub>2</sub> es vinilo o etilo; R<sub>3</sub> es H, OH o F y R<sub>4</sub> es H; o R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> es F.

- Un compuesto como el divulgado en WO0114310, por ejemplo un compuesto de fórmula



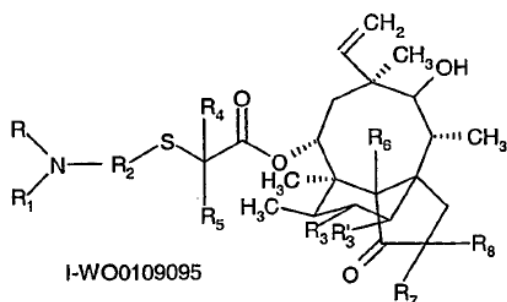
15 en donde R<sub>1</sub> es un heterociclo que contiene nitrógeno, un arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o CH<sub>2</sub>R<sub>5</sub>,

20 por ejemplo, R<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidin-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 2H-1,2,4-triazol-3-ilo, azabiccicloheptilo, azabicciclooctilo o piperidinilo;

25 R<sub>2</sub> es vinilo o etilo; R<sub>3</sub> es H, OH o F y R<sub>4</sub> es H; o R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> es F; R<sub>5</sub> es halógeno o SR<sub>6</sub>; y R<sub>6</sub> es aminoalquilo, un heterociclo que contiene nitrógeno o un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; por

ejemplo,  $R_6$  es fenilo opcionalmente sustituido, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidin-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 2H-1,2,4-triazol-3-ilo, azabicycloheptilo, azabicyclooctilo o piperidinilo.

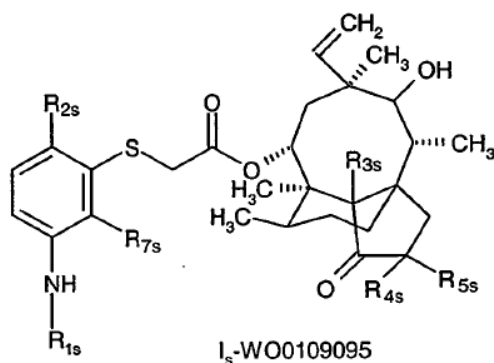
- 5 - Un compuesto como el divulgado en WO0109095, por ejemplo un compuesto de fórmula



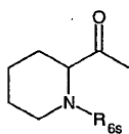
en donde R es hidrógeno o alquilo;  $R_1$  es hidrógeno o un grupo de fórmula

- 10  $\begin{matrix} X \\ || \\ -C-R_9 \end{matrix}$  en donde X es S, O o  $NR_{10}$ , en donde  $R_{10}$  es H o alquilo, o  $N^+(R'_{10})_2$  en donde  $R'_{10}$  es alquilo en presencia de un anión apropiado; y  $R_9$  es amino, alquilo, arilo, heterociclilo o mercapto; y si X es oxígeno,  $R_9$  es adicionalmente hidrógeno;  $R_2$  es arileno, por ejemplo, fenileno; o heterociclino;  $R_4$  es
- 15 hidrógeno o alquilo;  $R_5$  es hidrógeno o alquilo;  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  independientemente entre sí son hidrógeno o deuterio; o R y  $R_2$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclino no aromático y  $R_1$  es un grupo de fórmula

- 20  $\begin{matrix} X \\ || \\ -C-R_9 \end{matrix}$  en donde X y  $R_9$  son como se han definido anteriormente; por ejemplo un compuesto de fórmula

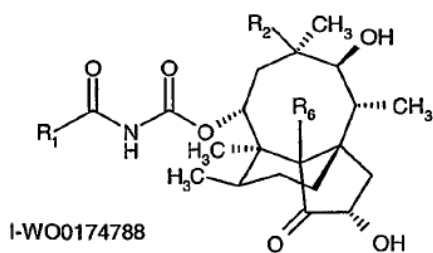


en donde  $R_{1s}$  es hidrógeno o un grupo de fórmula



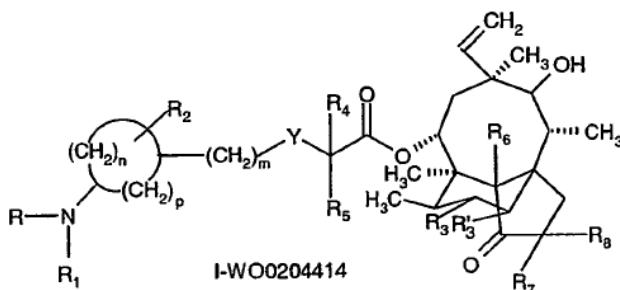
en donde  $R_{6s}$  es hidrógeno o deuterio;  $R_{2s}$  es hidrógeno, metilo o terc-butilo;  $R_{7s}$  es hidrógeno o metilo; y  $R_{3s}$ ,  $R_{4s}$  y  $R_{5s}$  son hidrógeno o deuterio.

- 5 - Un compuesto como el divulgado en WO0174788, por ejemplo un compuesto de fórmula



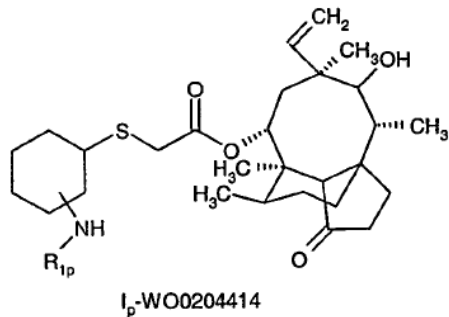
en donde  $R_1$  es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; por ejemplo piridina, piridazina, 10 pirimidina, pirazina, isoxazol, tiazol, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, bencimidazol, 3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazina o pirazolo[1,5-a]pirimidina; y  $R_2$  es vinilo o etilo.

- 15 - Un compuesto como el divulgado en WO0204414, por ejemplo un compuesto seleccionado de 14-O-[(cicloalquil-sulfanil)acetil]-mutilinas; 14-O-[(cicloalquil-alkuil-sulfanil)acetil]-mutilinas; 14-O-[(cicloalcoxi)acetil]mutilinas o 14-O-[(cicloalquil-alkoxi)acetil]-mutilinas, tal como de fórmula



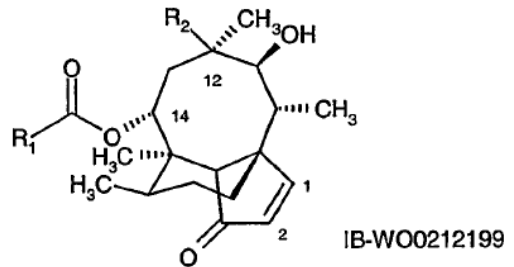
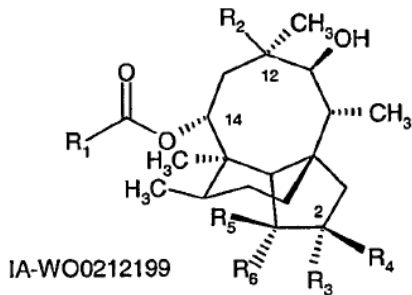
20 en donde R es hidrógeno;  $R_1$  es hidrógeno o un grupo de fórmula

$\begin{matrix} X \\ || \\ -C-R_9 \end{matrix}$  en donde X es azufre, oxígeno o NR<sub>10</sub>, en donde R<sub>10</sub> es hidrógeno o alquilo; y R<sub>9</sub> es amino, alquilo, arilo o heterociclilo; y si X es oxígeno, R<sub>9</sub> es adicionalmente hidrógeno; Y es azufre u oxígeno; R<sub>2</sub> es hidrógeno o uno o más sustituyentes; R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo; R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo; R<sub>3</sub> y R<sub>3'</sub> son hidrógeno, deuterio o halógeno; R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son hidrógeno o deuterio; m es un número seleccionado de 0 a 4; n es un número seleccionado de 0 a 10; y p es un número seleccionado de 0 a 10; siempre que n más p sea al menos 1; por ejemplo un compuesto de fórmula



en donde R<sub>1p</sub> es hidrógeno o el residuo de un aminoácido.

- Un compuesto como el divulgado en WO0212199, por ejemplo un compuesto de fórmula



15 en donde R<sub>1</sub> es:

- un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros unido a través de un átomo de carbono de anillo, preferiblemente piridilo, y que comprende un sustituyente seleccionado de halo, R<sub>7</sub>O-, R<sub>7</sub>S- o R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N- en un carbono de anillo adyacente al carbono de unión, o
- un anillo dihidro heteroaromático de 5 o 6 miembros unido a través de un átomo de carbono de anillo y que comprende un oxígeno o uno o dos átomos de nitrógeno y opcionalmente



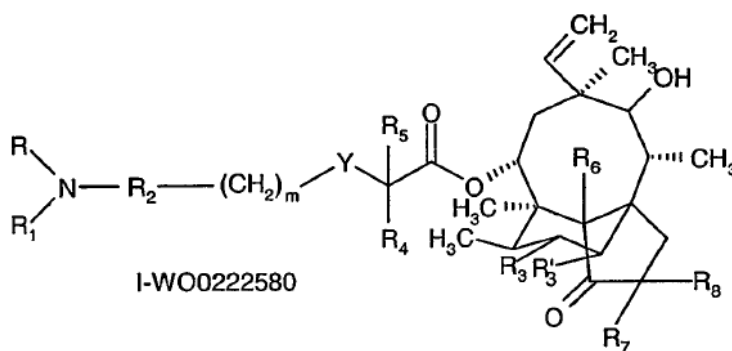
fusionado a fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno o un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros que comprende un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno y además comprende un sustituyente seleccionado de oxo o tioxo en un carbono de anillo adyacente al carbono de unión;

5 - un anillo tetrahidro heteroaromático de 6 miembros unido a través de un átomo de carbono de anillo que comprende uno o dos átomos de nitrógeno y que comprende además dos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo o tioxo en donde uno de los sustituyentes está en un carbono de anillo adyacente al carbono de unión; o

10 - un anillo heteroarilo bicíclico unido a través de un átomo de carbono de anillo y que comprende nueve o diez átomos de anillo y de uno a cuatro átomos de nitrógeno;

15 en donde el anillo de R<sub>1</sub> puede estar además opcionalmente sustituido; R<sub>2</sub> es vinilo o etilo; R<sub>3</sub> es H, OH o F y R<sub>4</sub> es H, o R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> es F; y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman un grupo oxo; o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es cada uno H y R<sub>5</sub> es H u OH y R<sub>6</sub> es H, o R<sub>5</sub> es H y R<sub>6</sub> es H u OH; R<sub>7</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; y R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido.

20 - Un compuesto divulgado en WO0222580, de fórmula

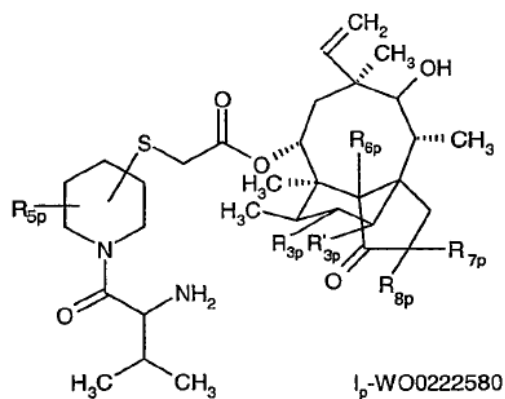


25 en donde R y R<sub>2</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo o piperidinilo, R<sub>1</sub> es un grupo de fórmula

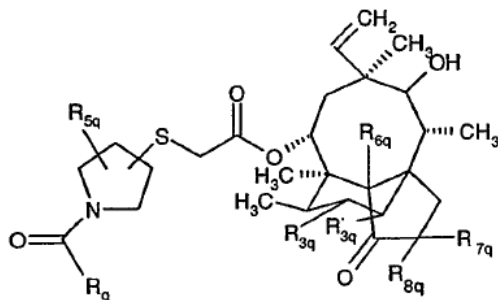


R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub> son hidrógeno, deuterio o halógeno, R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo, R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>

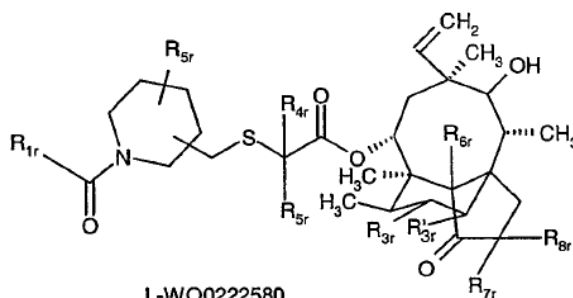
son hidrógeno o deuterio;  $R_9$  es amino, alquilo, arilo, heterociclilo o mercapto; y si  $X$  es oxígeno,  $R_9$  es adicionalmente hidrógeno;  $R_{10}$  es hidrógeno o alquilo,  $R'_{10}$  es alquilo,  $X$  es azufre, oxígeno,  $NR_{10}$  o  $N^+(R'_{10})_2$ , en presencia de un anión adecuado,  $Y$  es azufre u oxígeno y  $m$  es 0, 1 o 2; siempre que cuando  $R$  y  $R_2$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos formen piperidinilo,  $m$  es 0,  $Y$  es S e  $Y$  está unido en la posición 3 de dicho anillo de piperidina ese grupo de fórmula I que está unido al anillo de piperidina a través del residuo  $Y$  está o bien en la configuración (S) o bien en la configuración (R), preferiblemente en la configuración (S); preferiblemente un compuesto de fórmula



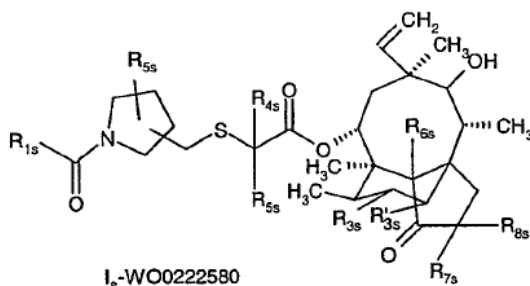
en donde  $R_{3p}$ ,  $R'_{3p}$ ,  $R_{6p}$ ,  $R_{7p}$  y  $R_{8p}$  son, correspondientemente al número de índice, como se ha definido para un compuesto de fórmula I-WO0222580 para  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$ ; y  $R_{5p}$  es hidrógeno o uno o más sustituyentes, y si el grupo unido al anillo de piperidina a través del átomo de azufre está en posición 3 de dicho anillo de piperidina y  $R_{5p}$  es hidrógeno, entonces el grupo unido al átomo de azufre está o bien en la configuración (S) o bien en la configuración (R); un compuesto de fórmula

I<sub>q</sub>-WO0222580

5 en donde  $R_{3q}$ ,  $R'_{3q}$ ,  $R_{6q}$ ,  $R_{7q}$  y  $R_{8q}$  son, correspondientemente al número de índice, como se ha definido para un compuesto de fórmula I-WO0222580 para  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$ ; y  $R_{5q}$  es hidrógeno o uno o más sustituyentes, preferiblemente hidrógeno; y  $R_q$  es esa parte de un aminoácido que permanece si se separa el grupo carboxílico; un compuesto de fórmula

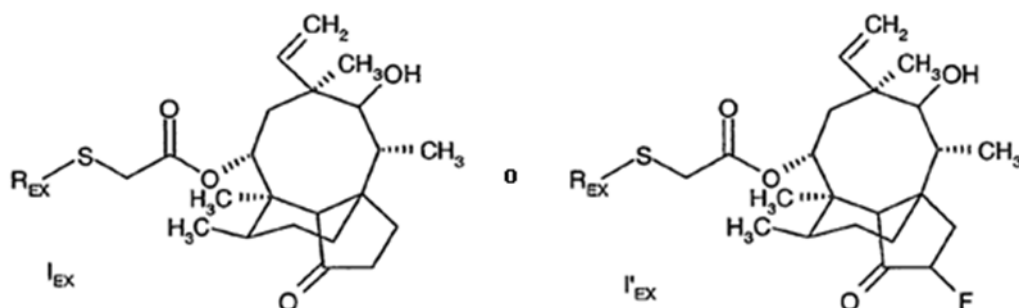
I<sub>r</sub>-WO0222580

10 en donde  $R_{3r}$ ,  $R'_{3r}$ ,  $R_{4r}$ ,  $R_{6r}$ ,  $R_{7r}$  y  $R_{8r}$  son, correspondientemente al número de índice, como se ha definido para un compuesto de fórmula WO0222580 para  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$ ; y  $R_{5r}$  es hidrógeno o uno o más sustituyentes, y  $R_{1r}$  es esa parte de un aminoácido que permanece si se separa el grupo carboxílico o  
15 un compuesto de fórmula

I<sub>s</sub>-WO0222580

en donde  $R_{3s}$ ,  $R'_{3s}$ ,  $R_{4s}$ ,  $R_{6s}$ ,  $R_{7s}$  y  $R_{8s}$  respectivamente, son, correspondientemente al número de índice, como se ha definido para un compuesto de fórmula I-WO0222580 para  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,

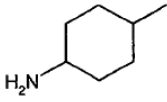
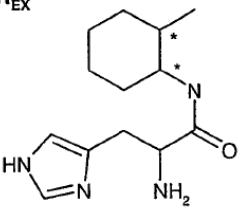
- $R_7$  y  $R_8$ ; y  $R_{5s}$  es hidrógeno o uno o más sustituyentes, preferiblemente hidrógeno; y  $R_{1s}$  es esa parte de un aminoácido que permanece si se separa el grupo carboxílico; por ejemplo, en donde en un compuesto de fórmula  $I_s$ , el grupo unido al anillo de piperidina a través del átomo de azufre está o bien en la configuración (S) o bien en la configuración (R); por ejemplo en donde en un grupo  $R_{1s}$  el grupo amino del residuo del aminoácido está o bien en la configuración (S) o bien en la configuración (R).
- 10 - Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en compuestos de fórmulas

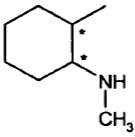
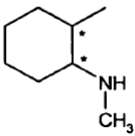
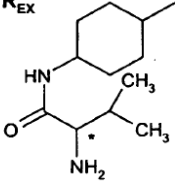
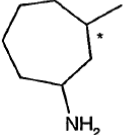
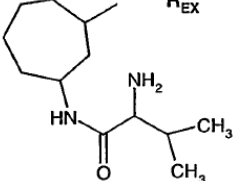


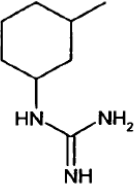
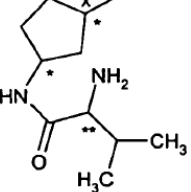
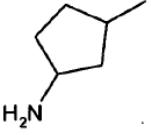
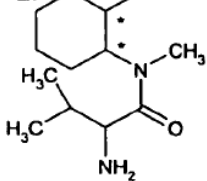
- en donde  $R_{EX}$  es como se expone en la tabla 1 (en todos los ejemplos de la tabla 1 los compuestos son de fórmula  $I_{EX}$ , con la excepción del ejemplo 12 en el que el compuesto es de fórmula  $I'_{EX}$ ; los datos de  $^1H$ -RMN de los compuestos descritos y obtenidos según, por ejemplo de forma análoga, a un método descrito en los ejemplos, también se indican en la tabla 1):

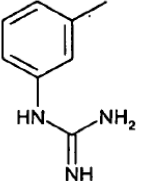
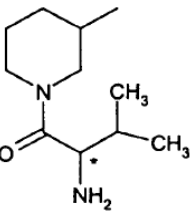
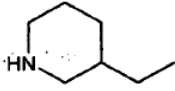
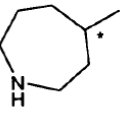
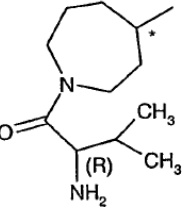
20

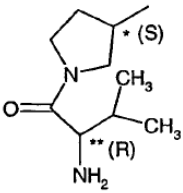
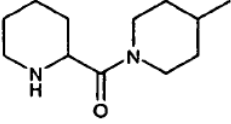
TABLA 1

<p><math>R_{EX}</math></p> 	<p><b>Ejemplo 1</b>  <b>14-O-[4-Amino-ciclohexan-1-il-sulfanil)-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>            (<math>d_6</math>-DMSO): 7,9 (a, 3H,,NH<sub>3</sub>), sistema AB (<math>\nu_A=3,23</math>, <math>\nu_B=3,29</math>, 2H, H<sub>22</sub>, J=15,2Hz), 3,03 (m, 1H, SCH), 3,10 (m, 1H, CHN)</p>
<p><math>R_{EX}</math></p> 	<p><b>Ejemplo 2</b>  <b>14-O-[(2-(R*))-((R)-Histidinil)-amino-ciclohexan-1-(S*)-il)-sulfanil acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>            (<math>d_6</math>-DMSO): Diastereoisómeros: 8,4, 9,0 (2xm, 2H, NH), 7,5, 8,7 (2xb, 2H, imidazol), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,2 (m, 1H, <math>\alpha</math>-H-histidina) 3,45 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,7 (m, 1H, CHS), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>

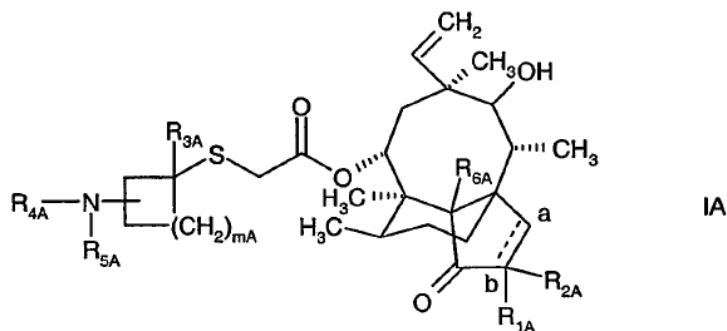
<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 3a</b>  <b>14-O-[(2-(R*)-Metilamino-ciclohexan-1-(S*)-il)-sulfanil acetil]-mutilina</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): Diastereoisómeros: 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3,45 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=5Hz), 3,25 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 3,25 (m, 1H, CHN), 2,82 (m, 1H, CHS), 2,38 (d, 3H, CH<sub>3</sub>NH, J=5,1Hz), 1,3, 1,34) 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz).</p>
<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 3b</b>  <b>14-O-[(2-(R*)-Metilamino-ciclohexan-1-(R*)-il)-sulfanil acetil]-mutilina</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): Diastereoisómeros: 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3,45 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=5Hz), 3,25 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 3,25 (m, 1H, CHN), 2,65 (m, 1H, CHS), 2,43 (d, 3H, CH<sub>3</sub>NH, J=5,1Hz), 1,3, 1,34) 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>
<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 4</b>  <b>(14-O-[4-((R)-Valil-amino-ciclohexano-1-il)-sulfanil]-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (CD<sub>3</sub>OD): 8,3 (d, 1H, NH), 8,1 (a, 3H, NH<sub>3</sub>), 6,15 (m, 1H, H<sub>19</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>), 5,05 (m, 2H, H<sub>20</sub>), 3,75 (m, 1H, NCHCO), 3,3 (m, 1H, NCH), 3,42 (d, 1H, H<sub>11</sub>), 3,25 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CO), 2,98 (m, 1HCHS), 0,9 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1,08, 1,36 (2xs, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>), 0,65, 0,83 (2xd, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>)</p>
<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 5a</b>  <b>14-O-[(3-(R*)-Amino-cicloheptan-1(R*)-il)sulfanil) acetil]-mutilina y 14-O-[(3-(S*)-amino-cicloheptan-1(S*)-il)-sulfanil)-acetil]mutilina en la forma de un clorhidrato (mezcla diastereoisomérica)</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 8,0 (a, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 3,1, 3,2 (2xm1H, CHNH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,4 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,9 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,9 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p> <p><b>Ejemplo 5b</b>  <b>14-O-[(3-(R*)-Amino-cicloheptan-1(S*)-il)sulfanil) acetil]-mutilina y 14-O-[(3-(S*)-amino-cicloheptan-1(R*)-il)sulfanil)acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato (mezcla diastereoisomérica)</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 7,8 (a, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 3,15 (2xm1H, CHNH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,4 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,95 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,9 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>
<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 6</b>  <b>14-O-[(3-(R/S)-(R)-Valil-amino-1-(R/S)-il)sulfanil)acetil]mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 8,4 (m, 1H, NHC=O), 8,1 (a, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 3,5, 3,9 (2xm, 1H, α-H-valilo), 3,15 (2xm1H, CHNH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,4 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,95 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,9 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>

<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 7</b>  <b>14-O-[(3-(R/S)-Guanidino-ciclohexan-1-(R/S)-il)-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 6,8-7,4 (a, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7,65, 7,7 (2xm, 1H, NH), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,5 (d, 1H, OH, J=6Hz), 3,1 (m1H, CHNH), 3,4 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=6Hz), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,7 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>
<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 8a</b>  <b>14-O-[3-(R*)-((R)-Valil-amino-ciclohexan-1-(S*)-il)-sulfanil)-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,5 (d, 1H, NH, J=7,2Hz), 8,1 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,06, 5,02 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,2Hz), 4,05 (m, 1H, H-alfa-valilo), 3,15 (m, 1H, H-1'), 3,2-3,5 (m, H-3', H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,91, 0,88 (d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J=6,8Hz), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p> <p><b>Ejemplo 8b</b>  <b>14-O-[3-(S*)-((R)-Valil-amino-ciclohexan-1-(R*)-il)-sulfanil)-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,5 (d, 1H, NH, J=7,2Hz), 8,1 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,06, 5,02 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,2Hz), 4,05 (m, 1H, H□-valilo), 3,15 (m, 1H, H-1'), 3,2-3,5 (m, H-3', H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,91, 0,89 (d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J=6,9Hz), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz).</p> <p><b>Ejemplo 8c</b>  <b>14-O-[3-(S*)-((R)-Valil-amino-ciclohexan-1-(S*)-il)-sulfanil)-acetil]-mutilina y 14-O-[3-(R*)-((R)-valil-amino-ciclohexan-1-(R*)-il)-sulfanil)-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato (mezcla de diastereoisómeros trans)</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,52, 8,53 (2xd, 1H, NH, J=6,9Hz), 8,1 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 6,12, 5,0-5,1 (6xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,54, 5,55 (2xd, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,2Hz), 4,15 (m, 1H, H□-valilo), 3,1-3,5 (m, H-1', H3', H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,91, 0,88 (d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J=6,8Hz), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>
<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 9</b>  <b>14-O-(((3-(R/S)-Amino-ciclohexan-1-(R/S)-il)-sulfanil)-acetil)-mutilina-clorhidrato</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,03 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,13, 5,05 (2xm, 3H, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,0Hz), 3,2-3,6 (m, H-3', H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 3,14 (m, 1H, H-1') 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>
<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 10</b>  <b>14-O-[(2-(R*)-((R)-Valil)-metilamino-ciclohexan-1-(R*)-il)-sulfanil acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): Diastereoisómeros: 8,0 (m, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,50 (m, 1H, OH), 4,2 (m, 1H, α-H-valina), 3,45 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,25 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 3,25, (m, 1H, CHN), 2,82 (m, 1H, CHS), 2,88, 2,94 (2xs, 3H, CH<sub>3</sub>N), 1,3, 1,34), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>

<p style="text-align: center;"><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 11</b>  <b>14-O-[(3-Guanidino-fenilsulfanil)-acetil]mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (CDCl<sub>3</sub>): 0,58 (d, 3H, H<sub>16</sub>, J=7,2Hz), 0,81 (d, 3H, H<sub>17</sub>, J=7,3Hz), 1,02 (s, 3H, H<sub>18</sub>), 1,32 (s, 3H, H<sub>15</sub>), sistema ABX (ν<sub>A</sub>= 1,2, ν<sub>B</sub>= 1,88, H<sub>13a</sub>, H<sub>13b</sub>, J=16,1Hz, J=9,1 Hz), 2,08 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J=2,1Hz), sistema ABXY (ν<sub>A</sub>= 2,23, ν<sub>B</sub>= 2,19, H<sub>2a</sub>, H<sub>2b</sub>, J=16,2Hz, J=9,1Hz, J=1,8Hz), 2,3 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 3,4 (d, 1H, H<sub>11</sub>, J=5,98Hz), sistema AB (ν<sub>A</sub>= 3,81, ν<sub>B</sub>= 3,89, 2H, H<sub>22</sub>, J=14,1 Hz), 5,18 (dd, 1H, H<sub>20a</sub>, J=17,5Hz, J=1,6Hz), 5,29 (dd, 1H, H<sub>20b</sub>, J=11 Hz, J=1,6Hz), 5,51 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,3Hz), 6,05 (dd, 1H, H<sub>19</sub>, J=11Hz, J=17,5Hz), 7,0 (m, 1H, H arom.), 7,18 (m, 2H, H arom.), 7,3t, 1H, H<sub>5</sub> arom., J=8Hz</p>
<p style="text-align: center;"><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 12</b>  <b>14-O-[(N-(3-Metil-2(R)-amino-butiril)-piperidina-3(S)-il)-sulfanilacetil]-2(S)-fluoro-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): Rotámetros: 7,95 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,12, 5,05 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,56, 5,52 (2xd, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,3Hz), 4,92 (ddd, 1H, H<sub>2</sub>, J=51,3, 8,4, 8,0Hz), 4,7, 4,69 (2xd, 1H, 11-OH, J=6,1Hz), 4,06 (m, 1H, H□-valilo), 4,3, 4,25, 3,91, 3,88, 2,6-3,6 (m, 4xCH<sub>2</sub>N, SCH, H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,39, 1,06 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,99, 0,9, 0,84, 0,64 (4xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>
<p style="text-align: center;"><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 13</b>  <b>14-O-(((Piperidin-3(S)-il)metil-sulfanil)-acetil)-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO, 350K): 6,15, 5,05 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, 5,2Hz, H<sub>14</sub>), 3,4 (d, 1H, H<sub>11</sub>, J=5,2Hz), 3,05, 2,95, 2,52, 2,31, 2,09, (5xm, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3,2 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>C=O), 2,48 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>S), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88, (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>
<p style="text-align: center;"><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 14</b>  <b>14-O-(((Azepan-4-(R/S)-il)-sulfanil acetil)-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  400 mg de 14-O-[(N-BOC-azepan-4-(R/S)-il)-sulfanil acetil]-mutilina (d<sub>6</sub>-DMSO): 8,2-8,5 (a, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,52 (d, 1H, OH, J=6,2Hz) 3,4 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=6,2Hz), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,9-3,2 (2xm, 3H, SCH, CHNCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>
<p style="text-align: center;"><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 15</b>  <b>14-O-(((N-(R)-Valil-azepan-4-(R/S)-il)-sulfanil acetil)]-mutilina-clorhidrato</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 7,7-8,0 (a, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,52 (d, 1H, OH, J=6,2Hz), 3,4 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=6,2Hz), 4,1 (m, α-H-valina), 3,4, 2,6 (2xm, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>) 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,9 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>

<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 16</b>  <b>14-O-[(N-(R)-Valil-pirrolidin-3(S)-il)sulfanil-acetil]-mutilina-clorhidrato</b>            (CD<sub>3</sub>OD): Rotámetro, 8,1 (a, 3H, NH<sub>3</sub>), 6,3-6,4 (m, 1H, H<sub>19</sub>), 5,75 (d, 1H, H<sub>14</sub>), 5,15 (m, 2H, H<sub>20</sub>), 4,15 (m, 1H, NCHCO), 3,9 (m, 1H, NCH), 3,6 (m, 1H, NCH), 3,42 (d, 1H, H<sub>11</sub>), 3,28-3,35 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CO), 0,95, 0,98 (2xd, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1,08, 1,36 (2xs, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>), 0,65, 0,83 (2xd, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>)</p>
<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 17</b>  <b>14-O-[(N-(R)-Pípecolil-piperidin-4-il)metil-sulfanil]-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 350K): 6,15, 5,05 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, 5,2Hz, H<sub>14</sub>), 3,35 (d, 1H, H<sub>11</sub>, J=5,2Hz), 4,3 (m, α-H-pípecol), 4,2, 4,05, 3,75 (4xm, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), sistema AB: 3,12, 3,18, J=14,7Hz, H<sub>22</sub>), 2,8 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>

- Un compuesto de fórmula



en donde

- 5     - la línea de puntos es un enlace (doble enlace entre las posiciones a=b), R<sub>1A</sub> es hidrógeno y R<sub>2A</sub> no está presente,  
 o  
 - la línea de puntos no es enlace (enlace sencillo entre las posiciones a-b) y R<sub>1A</sub> y R<sub>2A</sub> son independientemente entre sí  
 10    hidrógeno, halógeno o deuterio,  
 R<sub>3A</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>),  
 R<sub>4A</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), un grupo -C(=NH)-NH<sub>2</sub> o el residuo de un aminoácido,  
 R<sub>5A</sub> es hidrógeno, o  
 15    R<sub>4A</sub> y R<sub>5A</sub> juntos son un grupo =CH-NH<sub>2</sub>,  
 R<sub>6A</sub> es hidrógeno o deuterio, y  
 m<sub>A</sub> es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;  
 por ejemplo, **preferiblemente** la línea de puntos no es enlace;  
 R<sub>1A</sub> es hidrógeno, R<sub>2A</sub> es hidrógeno, R<sub>3A</sub> es alquilo (C<sub>1-4</sub>), tal

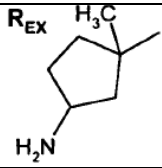
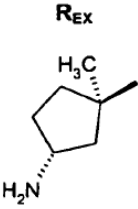
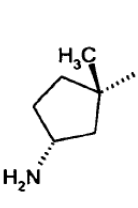
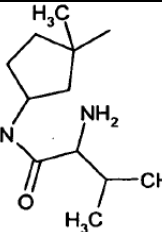


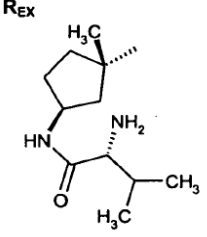
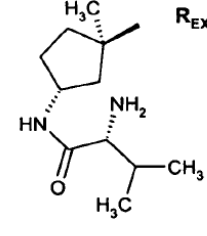
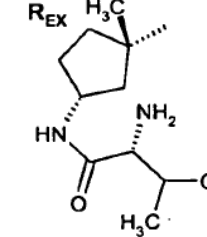
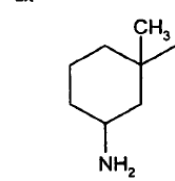
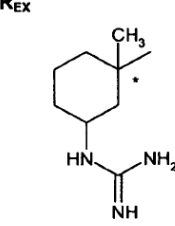
como metilo,  $R_{4A}$  y  $R_{5A}$  son como se ha definido anteriormente,  $R_{6A}$  es hidrógeno, y  $m_A$  es 2, 3 o 4;

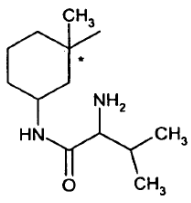
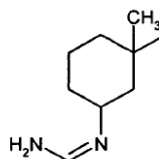
por ejemplo, incluyendo pleuromutilinas, que se seleccionan del grupo que consiste en compuestos de fórmula  $I_{EX}$ , en donde  $R_{EX}$  es como se expone en la tabla 2 (los datos de  $^1H$ -RMN de los compuestos descritos y obtenidos según, por ejemplo, de forma análoga, a un proceso descrito en los ejemplos, también se indican en la tabla 2):

10

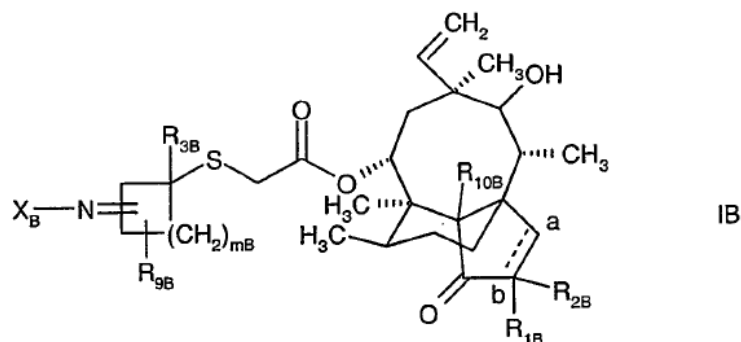
TABLA 2

	Ejemplo 18
	<p><b>Ejemplo 18a</b>  <b>14-O-[(3-(R*)-Amino-1-metil-ciclopentan-1-(R*)-il)-sulfanil]-acetil]-mutilina y 14-O-[(3-(S*)-amino-1-metil-ciclopentan-1-(S*)-il)-sulfanil]-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato (mezcla de diastereoisómeros trans)</b>  (DMSO-<math>d_6</math>): 7,98 (sa, 3H, <math>NH_3^+</math>), 6,13, 5,06, 5,03 (3xm, <math>H_{19}</math>, <math>H_{20}</math>, <math>H_{21}</math>), 5,55 (d, 1H, <math>H_{14}</math>, <math>J=8,2Hz</math>), 3,56 (m, 1H, H-3'), 3,3-3,3 (m, <math>H_{11}</math>, <math>H_{22}</math>), 1,36, 1,30, 1,29, 1,05 (4xs, 9H, <math>CH_3CS</math>, <math>(CH_3)_{15}</math>, <math>(CH_3)_{18}</math>), 0,8, 0,62 (2xd, <math>(CH_3)_{16}</math>, <math>(CH_3)_{17}</math>, <math>J=6,9Hz</math>)</p>
	<p><b>Ejemplo 18b</b>  <b>14-O-[(3-(R*)-Amino-1-metil-ciclopentan-1-(S*)-il)-sulfanil]-acetil]-mutilina y 14-O-[(3-(S*)-amino-1-metil-ciclopentan-1-(R*)-il)-sulfanil]-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato (mezcla de diastereoisómeros cis)</b>  (DMSO-<math>d_6</math>): 8,03 (sa, 3H, <math>NH_3^+</math>), 6,13, 5,06, 5,03 (3xm, <math>H_{19}</math>, <math>H_{20}</math>, <math>H_{21}</math>), 5,53 (d, 1H, <math>H_{14}</math>, <math>J=8,0Hz</math>), 4,52 (sa, 1H-11-OH), 3,51 (m, 1H, H-3'), 3,2-3,4 (m, <math>H_{11}</math>, <math>H_{22}</math>), 1,41, 1,40, 1,35, 1,05 (4xs, 9H, <math>CH_3CS</math>, <math>(CH_3)_{15}</math>, <math>(CH_3)_{18}</math>), 0,8, 0,62 (2xd, <math>(CH_3)_{16}</math>, <math>(CH_3)_{17}</math>, <math>J=6,9Hz</math>)</p>
	Ejemplo 19

	<p><b>Ejemplo 19a</b>  <b>14-O-[[ (1S*, 3S*)-3-((R)-2-Amino-3-metil-butirilamino)-1-metil-ciclopentilsulfanil]-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato</b></p> <p>Rotámero 1: (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,48 (d, 1H, NH, J=7,1Hz), 8,1 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,11, 5,06, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,5Hz), 4,15 (m, 1H, H□-valilo), 3,1-3,5 (m, H-1', H-3', H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,35, 1,32, 1,05 (3xs, CH<sub>3</sub>CS, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,91, 0,88 (d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J=6,8Hz), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz).</p> <p>Rotámero 2: (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,48 (d, 1H, NH, J=7,1Hz), 8,1 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,11, 5,06, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,5Hz), 4,5 (bs, 1H, 11-OH), 4,15 (m, 1H, H□-valilo), 3,1-3,5 (m, H-1', H-3', H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,35, 1,32, 1,05 (3xs, CH<sub>3</sub>CS, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,91, 0,88 (d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J=6,8Hz), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>
	<p><b>Ejemplo 19b</b>  <b>14-O-[[ (1R*, 3R*)-3((R)-2-Amino-3-metil-butirilamino)-1-metil-ciclopentilsulfanil]-acetil]-mutilina-clorhidrato</b></p> <p>(DMSO-d<sub>6</sub>): Rotámeros: 8,53 (d, 1H, NH, J=7,2Hz), 8,1 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,12, 5,06, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,4Hz), 4,52 (d, 1H, 11-OH, J=6,1Hz), 4,25 (m, 1H, H□-valilo), 3,2-3,5 (m, H-1', H-3', H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,42, 1,39, 1,35, 1,05 (4xs, 9H, CH<sub>3</sub>CS, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,91, 0,88 (d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J=6,8Hz), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>
	<p><b>Ejemplo 19c</b>  <b>14-O-[[ (1R*, 3S*)-3-((R)-2-Amino-3-metil-butirilamino)-1-metil-ciclopentilsulfanil]-acetil]-mutilina y 14-O-[[ (1S*, 3R*)-3-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-1-metil-ciclopentilsulfanil]-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato (mezcla de diastereoisómeros cis)</b></p> <p>(DMSO-d<sub>6</sub>): 8,4, 8,3 (2xd, 1H, NH, J=7,2Hz), 8,17 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,12, 5,06, 5,02 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,3Hz), 4,53 (sa, 1H, 11-OH), 4,15 (m, 1H, H□-valilo), 3,2-3,5 (m, H-1', H-3', H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,36, 1,35, 1,32, 1,05 (4xs, 9H, CH<sub>3</sub>CS, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,92, 0,91, 0,89, 0,88 (2xd, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J=6,8Hz), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>
	<p><b>Ejemplo 20</b>  <b>14-O-[(3-(R/S)-Amino-ciclohexan-1-(R/S)-metil-1-il)sulfanil]acetil]mutilina en la forma de un clorhidrato</b></p> <p>(d<sub>6</sub>-DMSO): Rotámeros: 7,90 (a, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,5 (2xd, 1H, OH, J=6Hz), 3,4 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=6Hz), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 3,1 (m, 1H, NCH), 1,2, 1,25 (2xs, 3H, CH<sub>3</sub>CS)-1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,9 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>
	<p><b>Ejemplo 21a</b>  <b>14-O-[(3-(R*)-Guanidino-ciclohexan-1-(R*)-metil-1-il)-acetil]mutilina en la forma de un clorhidrato + 14-O-[(3-(S*)-guanidino-ciclohexan-1-(S*)-metil-1-il)-acetil]mutilina en la forma de un clorhidrato</b></p> <p>(d<sub>6</sub>-DMSO): 10,7, 8,6, 7,65, (3xm, 2H, NH), 6,7-7,5 (a, 2HNNH), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 5,5 (d, 1H, OH, J=6Hz), 3,9, 3,6 (2x, m1H, CHNH), 3,4 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=6Hz), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>),</p>

	<p>1,4, 1,45 (2xs, 3H, CH<sub>3</sub>CS), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz).</p> <p><b>Ejemplo 21b</b>  <b>14-O-[(3-(R*)-Guanidino-ciclohexan-1-(S*)-metil-1-il)-acetil]mutilina en la forma de un clorhidrato + 14-O-[(3-(S*)-guanidino-ciclohexan-1-(R*)-metil-1-il)-acetil]mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 10,7, 8,6, 7,65, (3xm, 2H, NH), 6,7-7,5 (a, 2HNNH), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 5,5 (d, 1H, OH, J=6Hz), 3,9, 3,6 (2x, m1H, CHNH), 3,4 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=6Hz), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 1,4, 1,45 (2xs, 3H, CH<sub>3</sub>CS), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>
<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 22a</b>  <b>14-O-[(3-(R*)-(R)-Valilamino-1-(R*)-metil-1-il)sulfanil]-acetil]mutilina y 14-O-[(3-(S*)-(R)-valilamino-1-(S*)-metil-1-il)sulfanil]-acetil]mutilina en la forma de un clorhidrato (mezcla diastereoisomérica)</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 8,3 (m, 1H, NHC=O), 8,1 (a, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 3,9 (m, 1H, α-H-valilo), 3,3-3,1 (4xm, 4H, H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>, CHNH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 4,5 (a, 1H, OH), 1,25 (a, 3H, CH<sub>3</sub>CS), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,9 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p> <p><b>Ejemplo 22b</b>  <b>14-O-[(3-(R*)-(R)-Valilamino-1-(S*)-metil-1-il)sulfanil]-acetil]mutilina y 14-O-[(3-(S*)-(R)-valilamino-1-(R*)-metil-1-il)sulfanil]-acetil]mutilina en la forma de un clorhidrato (mezcla diastereoisomérica)</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 8,35 (m, 1H, NHC=O), 8,1 (a, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 3,95 (m, 1H, α-H-valilo), 3,75 (m, 1H, CHNH), 3,2-3,5 (3xm, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 4,5 (a, 1H, OH), 1,25 (a, 3H, CH<sub>3</sub>CS), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,9 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>
<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 23</b>  <b>14-O-[(3-(R/S)-Dimetilamino-metilenimino-ciclohexan-1-(R/S)-metil-1-il)-acetil]mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 9,2, 8,1 (2xa, 2H, NH), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,5 (d, 1H, OH, J=6Hz), 3,7 (m1H, CHNH), 3,4 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=6Hz), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 3,1 (a, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,4, 1,45 (2xs, 3H, CH<sub>3</sub>CS), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>

- 14-O-(oximino-cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>)-sulfanilmetilcarbonil)-pleuromutilinas y 14-O-(hidrazono-cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>)-sulfanilmetilcarbonil)-pleuromutilinas, tal como un compuesto de fórmula



en donde

$R_{1B}$  tiene el significado de  $R_{1A}$  definido en la fórmula  $I_A$ ,

$R_{2B}$  tiene el significado de  $R_{2A}$  definido en la fórmula  $I_A$ ,

5  $R_{10B}$  tiene el significado de  $R_{6A}$  definido en la fórmula  $I_A$ ,  
la línea de puntos tiene el significado definido en la  
fórmula  $I_A$ ,

$m_B$  tiene el significado de  $m_a$  definido en la fórmula  $I_A$ ,

$R_{3B}$  es hidrógeno o alquilo ( $C_{1-6}$ ),

10  $X_B$  es  $-O-R_{4B}$  o  $-NR_{5B}R_{6B}$ ,

$R_{4B}$  es hidrógeno o alquilo ( $C_{1-6}$ ), opcionalmente sustituido  
por un grupo  $-NR_{7B}R_{8B}$ ,

$R_{5B}$  y  $R_{6B}$  independientemente entre sí son alquilo ( $C_{1-4}$ ),

$R_{7B}$  y  $R_{8B}$  independientemente entre sí son alquilo ( $C_{1-4}$ ), o

15  $R_{7B}$  y  $R_{8B}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos  
forman heterociclilo alifático, que tiene de 5 a 8 miembros  
de anillo, y

$R_{9B}$  es hidrógeno o alquilo ( $C_{1-4}$ );

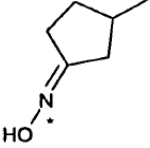
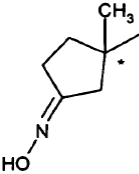
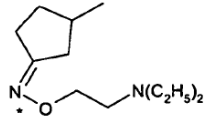
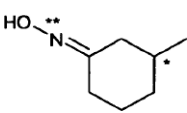
por ejemplo, **preferiblemente**  $R_{1B}$  es hidrógeno,  $R_{2B}$  es  
20 hidrógeno, la línea de puntos no está presente (enlace  
sencillo),  $m_B$  es 2, 3 o 4,  $R_{3B}$  es hidrógeno o alquilo ( $C_{1-4}$ ),  
tal como metilo,  $X_B$  es como se ha definido anteriormente,  $R_{4B}$   
es hidrógeno o alquilo ( $C_{1-4}$ ), tal como etilo, sustituido por  
un grupo  $-NR_{7B}R_{8B}$ ,  $R_{5B}$  y  $R_{6B}$  son como se ha definido

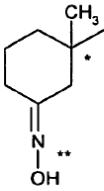
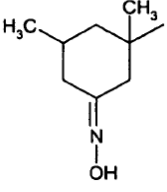
25 anteriormente,  $R_{7B}$  y  $R_{8B}$  son independientemente entre sí  
alquilo ( $C_{1-4}$ ), por ejemplo etilo, o  $R_{7B}$  y  $R_{8B}$  junto con el  
átomo de nitrógeno al que están unidos forman pirrolidina o  
piperidina,  $R_{9B}$  es como se ha definido anteriormente, y  $R_{10B}$

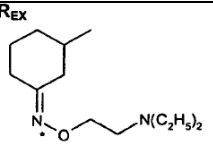
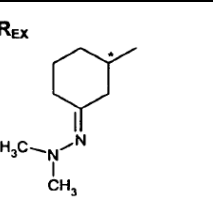
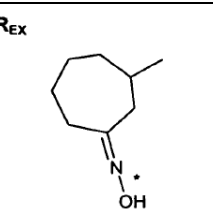
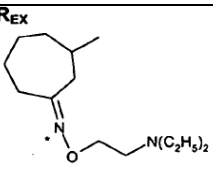
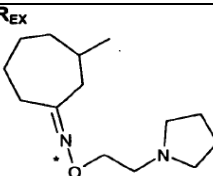
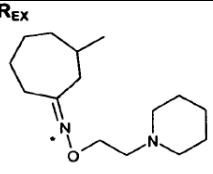
30 es hidrógeno; por ejemplo, incluyendo 14-O-(oximino-  
cicloalquilo ( $C_{3-8}$ )-sulfanilmetilcarbonyl)-pleuromutilinas y

14-O-(hidrazono-cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>)-sulfanilmetilcarbonil)-pleuromutilinas, que se seleccionan del grupo que consiste en compuestos de fórmula I<sub>EX</sub> en donde R<sub>EX</sub> es como se expone en la tabla 3 (los datos de <sup>1</sup>H-RMN de los compuestos descritos y obtenidos según, por ejemplo, de forma análoga, a un proceso descrito en los ejemplos, también se indican en la tabla 3):

TABLA 3

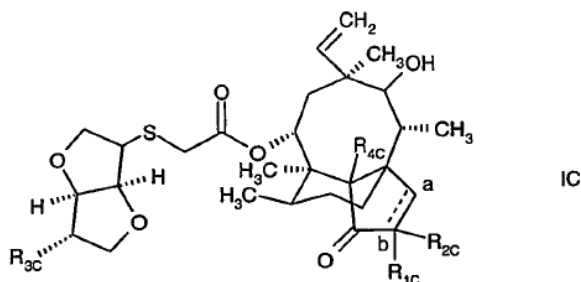
<p>R<sub>EX</sub></p> 	<p><b>Ejemplo 24</b>  <b>14-O-[[3-Hidroxiimino-ciclo-pentan-(R/S)-il]-sulfanil]-acetil]-mutilina (formas sin y anti)</b>            Forma sin*: (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,33 (s, 1H, =NOH), 6,15, 5,07, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,3Hz), 4,5 (d, 1H, 11-OH, J=6,1Hz), 3,25-3,45 (m, SCH, H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 2,67 (m, 1H, H-2a'), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=7Hz).            Forma anti*: (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,36 (s, 1H, =NOH), 6,15, 5,07, 5,02 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,3Hz), 4,5 (d, 1H, 11-OH, J=6,1Hz), 3,25-3,45 (m, SCH, H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 2,74 (m, 1H, H-2a') 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub> (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>
<p>R<sub>EX</sub></p> 	<p><b>Ejemplo 25a</b>  <b>14-O-[[3-(E/Z)-Hidroxiimino-1-metil-ciclo-pentan-(R*)-il]-sulfanil]-acetil]-mutilina</b>  <sup>1</sup>HRNM(DMSO-d<sub>6</sub>): 10,33, 10,28 (2xs, 1H, =NOH), 6,15, 5,07, 5,02 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55, 5,53 (2xd, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,3Hz), 4,5, 4,48 (2xd, 1H, 11-OH, J=6,0Hz), 3,20-3,45 (m, SCH, H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (3xs, CH<sub>3</sub>CS, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,9Hz)  <b>Ejemplo 25b</b>  <b>14-O-[[3-(E/Z)-Hidroxiimino-1-metil-ciclo-pentan-(S*)-il]-sulfanil]-acetil]-mutilina</b>            (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,32, 10,27 (2xs, 1H, =NOH), 6,15, 5,07, 5,02 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,3Hz), 4,5 (d, 1H, 11-OH, J=6,1Hz), 3,20-3,45 (m, SCH, H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (3xs, CH<sub>3</sub>CS, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>
<p>R<sub>EX</sub></p> 	<p><b>Ejemplo 26</b>  <b>14-O-[[3-(2-Dietilamino-etoxiimino)-ciclo-pentan-(R/S)-il]-sulfanil]-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato (mezcla sin/anti)</b>            (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,9 (sa, 1H, NH<sup>+</sup>), 6,15, 5,07, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,1Hz), 4,3 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,1-3,4 (m, NCH<sub>2</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>
<p>R<sub>EX</sub></p> 	<p><b>Ejemplo 27a</b>  <b>14-O-[[3-(E*-Hidroxiimino-ciclohexan-3-(R*)-il)-sulfanil]-acetil]-mutilina</b>            (d<sub>6</sub>-DMSO): 10,31 (s, 1H, HON=C), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,55 (d, 1H, OH, J=5Hz) 3,4 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=5Hz), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,95 (m, 1H, SCH), 2,78, 1,95 (2xm, 2H, CH<sub>2</sub>C=N), 2,57, 2,09 (2xm, 2H, CH<sub>2</sub>=C=N), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88</p>

	<p>(2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz). [α]<sub>D</sub>=15,87° (c=1, MeOH)</p> <p><b>Ejemplo 27b</b>  <b>14-O-(((E*-Hidroximino-ciclohexan-3-(S*)-il)-sulfanil)-acetil)-mutilina</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 10,31 (s, 1H, HON=C), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,50 (d, 1H, OH, J=5Hz) 3,4 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=5Hz), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,95 (m, 1H, SCH), 2,78, 1,95 (2xm, 2H, CH<sub>2</sub>C=N), 2,57, 2,09 (2xm, 2H, CH<sub>2</sub>C=N), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz). [α]<sub>D</sub>=38,5° (c=1, MeOH)</p> <p><b>Ejemplo 27c</b>  <b>14-O-(((Z*-Hidroximino-ciclohexan-3-(R*)-il)-sulfanil)-acetil)-mutilina</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 10,31 (s, 1H, HON=C), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3,45 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=5Hz), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,90 (m, 1H, SCH), 3,05, 2,05 (2xm, 2H, CH<sub>2</sub>C=N), 2,2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C=N), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz). [α]<sub>D</sub>=13,62° (c=1, MeOH)</p> <p><b>Ejemplo 27d</b>  <b>14-O-(((Z*-Hidroximino-ciclohexan-3-(S*)-il)-sulfanil)-acetil)-mutilina</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 10,31 (s, 1H, HON=C), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3,45 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=5Hz), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,90 (m, 1H, SCH), 3,05, 2,05 (2xm, 2H, CH<sub>2</sub>C=N), 2,2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C=N), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz). [α]<sub>D</sub>=42,83° (c=1, MeOH)</p>
<p><b>R<sub>Ex</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 28a</b>  <b>14-O-(((E-Hidroximino-ciclohexan-3-(R/S)-metil-1-il)-sulfanil)-acetil)-mutilina</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 10,31 (s, 1H, HON=C), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3,45 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=5Hz), 3,25 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 1,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CS) 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p> <p><b>Ejemplo 28b</b>  <b>14-O-(((Z-Hidroximino-ciclohexan-3-(R/S)-metil-1-il)-sulfanil)-acetil)-mutilina</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 10,31 (s, 1H, HON=C), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3,45 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=5Hz), 3,25 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,7 (d, 1H, CHC=N, J=12Hz), 1,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CS) 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>
<p><b>R<sub>Ex</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 29</b>  <b>14-O-(((Z/E-Hidroximino-ciclohexan-3-(R/S)-metil-5-(R/S)-metil-1-il)-sulfanil)-acetil)-mutilina</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): Diastereoisómeros: 10,2, 10,28 (3xs, 1H, HON=C), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3,45 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=5Hz), 3,25 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 3,25, 1,7 (2xm, 2H, CH<sub>2</sub>C=N), 1,3, 1,34 (2xs, 3H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CS), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz).  MS-ESI: 534 (M+1)</p>

	<p><b>Ejemplo 30</b>  <b>14-O-[[3-(2-Dietilamino-etoxiimino)-ciclohexan-(R/S)-il)-sulfanil]-acetil}-mutilina clorhidrato (mezcla E/Z)</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,7 (sa, 1H, NH<sup>+</sup>), 6,15, 5,07, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,0Hz), 4,5, 4,25 (2xm, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,0-3,45 (m, NCH<sub>2</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>
	<p><b>Ejemplo 31</b>  <b>14-O-[[((E/Z)-Dimetilaminimino-ciclohexan-3-(R/S)-1-il)-sulfanil]-acetil]-mutilina</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): Diastereoisómeros: 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3,45 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=5Hz), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 3,2, 2,8 (2xm, 1H, CHS), 2,95, 1,85 (2xm, 2H, CH<sub>2</sub>C=N), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>
	<p><b>Ejemplo 32a</b>  <b>14-O-[[((E*-Hidroximino-cicloheptan-3-(R/S)-il)-sulfanil)-acetil]-mutilina</b>  RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 10,35 (s, 1H, HON=C), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,5 (d, 1H, OH, J=6,1 Hz), 3,4 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=6,1Hz), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz).</p> <p><b>Ejemplo 32b</b>  <b>14-O-[[((Z*-Hidroximino-cicloheptan-3-(R/S)-il)-sulfanil)-acetil]-mutilina</b>  (d<sub>6</sub>-DMSO): 10,35 (s, 1H, HON=C), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,5 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3,4 (t, 1H, H<sub>11</sub>, J=5Hz), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 3,05 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>
	<p><b>Ejemplo 33</b>  <b>14-O-[[3-(2-Dietilamino-etoxiimino)-ciclohept-(R/S)-il)-sulfanil]-acetil}-mutilina clorhidrato (mezcla E/Z)</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,85 (sa, 1H, NH<sup>+</sup>), 6,15, 5,06, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,5Hz), 4,52, 4,53 (2xd, 1H, 11-OH, J=6,2Hz), 4,28 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,0-3,45 (m, NCH<sub>2</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>
	<p><b>Ejemplo 34</b>  <b>14-O-[[3-(2-Pirrolinina-1-il-etoxiimino)-ciclohept-1-(R/S)-il)-sulfanil]-acetil}-mutilina clorhidrato (mezcla E/Z)</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,2 (sa, 1H, NH<sup>+</sup>), 6,15, 5,08, 5,05 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,58 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,3Hz), 4,53, 4,57 (2xd, 1H, 11-OH, J=6,1Hz), 4,26 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,0-3,45 (m, NCH<sub>2</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,38, 1,08 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,83, 0,64 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz).</p>
	<p><b>Ejemplo 35</b>  <b>14-O-[[3-(2-Piperidina-1-il-etoxiimino)-ciclohept-(R/S)-il)-sulfanil]-acetil}-mutilina en la forma de un clorhidrato (mezcla E/Z)</b>  <sup>1</sup>HRMN(DMSO-d<sub>6</sub>): 10,0 (sa, 1H, NH<sup>+</sup>), 6,15, 5,06, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,4Hz), 4,5, 4,55 (2xd, 1H, 11-OH, J=6,2Hz), 4,32 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2,8-3,5 (m, NCH<sub>2</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>),</p>

0,8, 0,62 (2xd, (CH <sub>3</sub> ) <sub>16</sub> , (CH <sub>3</sub> ) <sub>17</sub> , J=6,8Hz)
--

- Un compuesto de fórmula



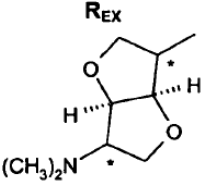
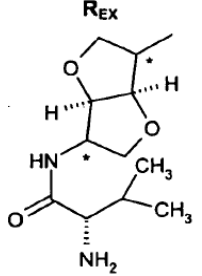
en donde

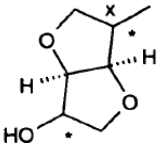
- 5 R<sub>1C</sub> tiene el significado de R<sub>1A</sub> definido en la fórmula I<sub>A</sub>,  
 R<sub>2C</sub> tiene el significado de R<sub>2A</sub> definido en la fórmula I<sub>A</sub>,  
 la línea de puntos tiene el significado definido en la  
 fórmula I<sub>A</sub>,  
 R<sub>4C</sub> tiene el significado de R<sub>6A</sub> definido en la fórmula I<sub>A</sub>, y  
 10 R<sub>3C</sub> es amino, alquil(C<sub>1-4</sub>)amino, dialquil(C<sub>1-4</sub>)amino, el residuo  
 de un aminoácido, hidroxilo o alcoxi (C<sub>1-4</sub>),  
 por ejemplo, **preferiblemente** R<sub>1C</sub> es hidrógeno, R<sub>2C</sub> es  
 hidrógeno, R<sub>4C</sub> es hidrógeno, la línea de puntos no está  
 presente (enlace sencillo), y R<sub>3C</sub> es amino, dialquil(C<sub>1-4</sub>)  
 15 amino o el residuo de un aminoácido; por ejemplo,  
 incluyendo pleuromutilinas que se seleccionan del grupo que  
 consiste en compuestos de fórmula I<sub>EX</sub>, en donde R<sub>EX</sub> es como se  
 expone en la tabla 4 (los datos de <sup>1</sup>H-RMN de los compuestos  
 descritos y obtenidos según, por ejemplo, de forma análoga, a  
 20 un proceso descrito en los ejemplos, también se indican en la  
 tabla 4):

TABLA 4

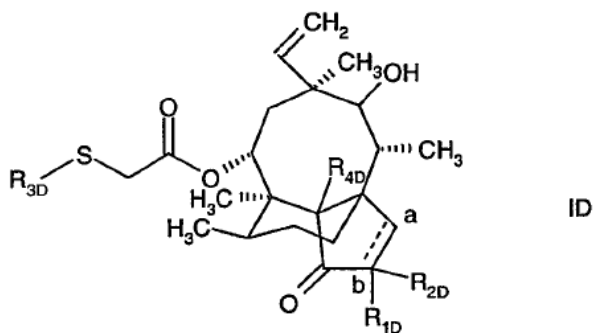
<p style="text-align: center;">R<sub>EX</sub></p>	<p><b>Ejemplo 36a</b>  <b>14-O-[(3S,3aS,6S,6aR)-6-Amino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>          (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,3 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,05, 5,02 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, 8,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,65, 4,55 (2xm, H<sub>11</sub>-OH, H-3a', H6a'), 3,6-4,1 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3,3-3,5 (m, 4H, H<sub>11</sub>, H-3', H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,5Hz)</p> <p><b>Ejemplo 36b</b>  <b>14-O-[(3R,3aS,6S,6aR)-6-Amino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-</b></p>
---	--



	<p><b>3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina-clorhidrato</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,3 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,07, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,2Hz), 4,60, 4,7 (2xm, H-3a', H6a'), 3,6-4,1 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3,3-3,5 (m, 4H, H<sub>11</sub>, H-3', H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05, (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,9Hz)</p> <p><b>Ejemplo 36c</b>  <b>14-O-{[(3S,3aS,6R,6aR)-6-Amino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina-clorhidrato</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,25 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,06, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,4Hz), 4,60 (m, 2H, H-3a', H6a'), 3,55-4,2 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3,35-3,5 (m, 4H, H<sub>11</sub>, H-3', H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,9Hz)</p>
	<p><b>Ejemplo 37</b>  <b>14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-Dimetilamino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,25 (sa, 1H, NH<sup>+</sup>), 6,15, 5,06, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,2Hz), 4,60 (m, 1H, H3a'), 3,3-4,1 (m, H-2', H-5', H-6', H-6a', H<sub>11</sub>, H-3', H<sub>22</sub>), 2,8, 2,7 (2xd, 6H, NH<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J=4,5Hz), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,9Hz)</p>
	<p><b>Ejemplo 38a</b>  <b>14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-((R)-Amino-3-metil-butirilamino)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,65 (d, 1H, NH, J=8,2Hz), 7,8 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,07, 5,02 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, 5,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,55, 4,45 (2xm, 3H, H<sub>11</sub>-OH, H-3a', H6a'), 3,6-4,2 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3,4-3,5 (m, 4H, H<sub>11</sub>, H-3', H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,88, 0,92 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J=6,8Hz), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p> <p><b>Ejemplo 38b</b>  <b>14-O-{[(3R,3aS,6S,6aR)-6-((R)-Amino-3-metil-butirilamino)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,8 (d, 1H, NH, J=7,1Hz), 8,15 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,07, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, 7,9Hz, H<sub>14</sub>), 4,6, 4,4 (2xm, 2H, H-3a', H6a'), 3,6-4,2 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3,2-3,5 (m, 4H, H<sub>11</sub>, H-3', H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,89, 0,91 (d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J=6,8Hz), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p> <p><b>Ejemplo 38c</b>  <b>14-O-{[(3S,3aS,6R,6aR)-6-((R)-Amino-3-metil-butirilamino)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,4 (d, 1H, NH, J=7,8Hz), 8,1 (sa, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,06, 5,02 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, 8,2Hz, H<sub>14</sub>), 4,6, 4,5 (2xm, 2H, H-3a', H6a'), 3,6-4,4 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3,3-3,5 (m, 4H, H<sub>11</sub>, H-3', H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,94, 0,90 (d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J=6,8Hz), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>

<p><b>R<sub>EX</sub></b></p> 	<p><b>Ejemplo 39a</b>  <b>14-O-{[(3S,3aS,6R,6aR)-6-Hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,15, 5,07, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,3Hz), 4,85 (d, 1H, 6'-OH, J=6,4Hz), 4,5 (d, 1H, 11-OH, J=6,1 Hz), 3,65-4,45 (m, H-3a', H-6a', H-2', H-5', H-6'), 3,3-3,45 (m, H-5', H<sub>11</sub>, H-3', H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,9Hz)</p> <p><b>Ejemplo 39b</b>  <b>14-O-{[(3R,3aS,6R,6aR)-6-Hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,15, 5,06, 5,03 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,3Hz), 4,8 (d, 1H, 6'-OH, J=5,7Hz), 4,5 (d, 1H, 11-OH, J=6,1Hz), 3,7-4,45 (m, H3a', H-6a', H-2', H-5', H-6'), 3,2-3,5 (m, H-5', H<sub>11</sub>, H-3', H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62, (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p> <p><b>Ejemplo 39c</b>  <b>14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-Hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina</b>  (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,1, 5,07, 5,02 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,3Hz), 5,2 (d, 1H, 6'-OH), 3,55-4,55 (m, 11-OH, H-3a', H-6a', H-2', H-5', H-6'), 3,3-3,45 (m, H<sub>11</sub>, H-3', H<sub>22</sub>), 1,35, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>
--	--

- 14-O-(hidroxi- u oxo)-(heterociclil-sulfanilmetilcarbonil)-pleuromutilinas, en donde heterociclilo es un anillo alifático de 4 a 8 miembros de anillo, preferiblemente de 5 a 7, que comprende un nitrógeno como el heteroátomo, por ejemplo, un compuesto de fórmula

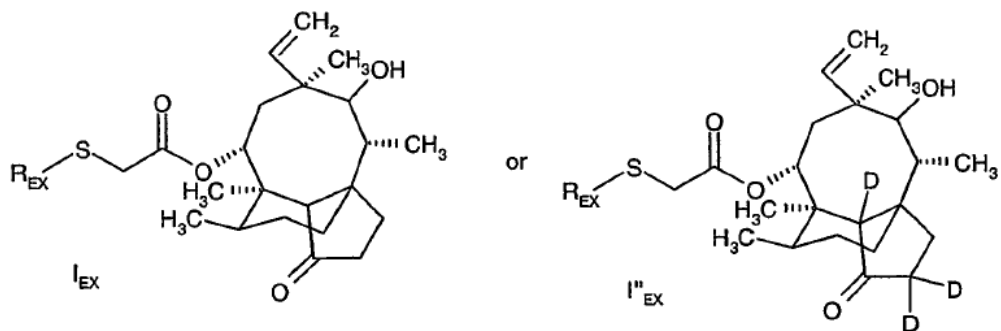


en donde

- R<sub>1D</sub> tiene el significado de R<sub>1A</sub> definido anteriormente,  
R<sub>2D</sub> tiene el significado de R<sub>2A</sub> definido anteriormente,  
R<sub>4D</sub> tiene el significado de R<sub>6A</sub> definido anteriormente,  
la línea de puntos tiene el significado definido anteriormente, y

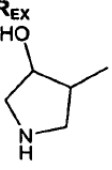
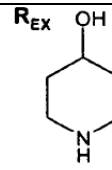
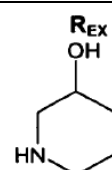
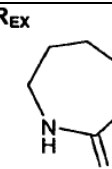
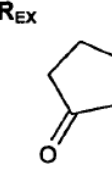
$R_{3D}$  es un heterociclilo alifático de 4 a 8 miembros de anillo y comprende un átomo de nitrógeno como el heteroátomo, o cicloalquilo ( $C_{4-8}$ ), heterociclilo o cicloalquilo que está sustituido por hidroxilo u oxo;

5 por ejemplo, **preferiblemente**  $R_{1D}$  es hidrógeno o deuterio,  $R_{2D}$  es hidrógeno o deuterio, la línea de puntos no está presente (enlace sencillo),  $R_{3D}$  es como se ha definido anteriormente, por ejemplo, el heterociclilo tiene preferiblemente de 5 a 7 miembros de anillo, por ejemplo, el heterociclilo está unido  
10 al azufre en un compuesto de fórmula ID a través de un enlace carbono; tal como hidroxipirrolidino, hidroxipiperidino, oxo-perhidroazepinilo; y el cicloalquilo es preferiblemente cicloalquilo ( $C_{5-6}$ ), por ejemplo, ciclopentanono,  $R_{4D}$  es hidrógeno o deuterio, por ejemplo, incluyendo 14-O-(hidroxilo u oxo-heterociclilo-sulfanilmetilcarbonyl)-pleuromutilinas, en  
15 donde heterociclilo es un anillo alifático de 4 a 8 miembros de anillo, preferiblemente de 5 a 7, que comprende un nitrógeno como el heteroátomo, que se seleccionan del grupo que consiste en pleuromutilinas que se seleccionan del grupo que consiste en compuestos de fórmulas  
20



en donde  $R_{EX}$  es como se expone en la tabla 5 (los compuestos de la tabla 5 son compuestos de fórmula I<sub>EX</sub>, con la excepción del compuesto del ejemplo 41 que es un compuesto de fórmula I''<sub>EX</sub>; los datos de  $^1H$ -RMN de los compuestos descritos y obtenidos según, por ejemplo de forma análoga, a un proceso descrito en los ejemplos también se indican en la tabla 5):  
25

TABLA 5

	<p><b>Ejemplo 40</b>  <b>14-O-[(3-R*-Hidroxi-pirrolidina-4-(R*)il)-sulfanil-acetil]-mutilina y 14-O-[(3-S*-hidroxi-pirrolidina-4-(S*)il)-sulfanil-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato (mezcla diastereoisomérica)</b>            (d-6-DMSO): 9,4, 9,65 (2xa, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 3,6, 3,2 (2xm, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 4,45 (m, 1H, CHO), 3,45-3,32 (m, 3H, H<sub>11</sub>H<sub>22</sub>), 3,95 (m, 1H, CHS), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz 0,98)</p>
	<p><b>Ejemplo 41</b>  <b>2,2,4-Trideutero-14-O-[(3-(S*)-hidroxi-piperidina-4-(S*)-il)-sulfanil]-acetil]-mutilina en la forma de un clordeuterato</b>            (d-6-DMSO, 350K): 8,05 (a, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 4,25-4,1 (m, 3H, CH<sub>2</sub>N, NHCHC=O), 3,75 (m, 1H, CHO), 3,45-3,32 (m, 3H, H<sub>11</sub>H<sub>22</sub>), 2,89 (m, 1H, CHS), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,9 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz 0,98). Las señales de los protones 2, 2' y 4 del grupo tricíclico faltan en ese espectro.            Espectrometría de masas (MS): m/e: 496</p>
	<p><b>Ejemplo 42</b>  <b>14-O-[(3R*-Hidroxi-piperidin-4-(R*)il)-sulfanil-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato + 14-O-[(3S*-hidroxi-piperidin-4(S*)il)-sulfanil-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato</b>            (d-6-DMSO, 350K): 8,05 (a, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 4,25-4,1 (m, 3H, CH<sub>2</sub>N, NHCHC=O), 3,75 (m, 1H, CHO), 3,45-3,32 (m, 3H, H<sub>11</sub>H<sub>22</sub>), 2,89 (m, 1H, CHS), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,9 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz 0,98)</p>
	<p><b>Ejemplo 43</b>  <b>14-O-[(Azepan-2-ona-4-(R/S)-il)-sulfanil acetil]-mutilina</b>            (d<sub>6</sub>-DMSO): 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 3,4 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 3,1 (m, 2H, SCH, CHN), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)</p>
	<p><b>Ejemplo 44</b>  <b>14-O-[(3-Oxo-ciclopentan-(R/S)-il)-sulfanil]-acetil]-mutilina</b>            (CDCl<sub>3</sub>): 6,45, 5,35, 5,2 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,8 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,4Hz), 3,6 (m, 1H, SCH), 3,35 (m, 1H, 11-OH), sistema AB (ν<sub>A</sub>= 3,25, ν<sub>B</sub>= 3,17, 2H, H<sub>22</sub>, J=14,8Hz), 2,65 (m, 1/2H, H-2a'), 2,6 (m, 1/2H, H-2a'), 1,45, 1,18 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,9, 0,75 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz)</p>

Los compuestos proporcionados por la presente invención, cuyas fórmulas se exponen de la tabla 1 a la tabla 5, y los compuestos de fórmulas I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>, I<sub>D</sub>, I<sub>EX</sub>, I'<sub>EX</sub> e I''<sub>EX</sub> se designan aquí como "compuesto(s) ESPECIAL(ES) de (según) la presente invención". "El residuo de un aminoácido", cuando se define en cualquiera de los compuestos ESPECIALES de la presente invención incluye esa parte de un aminoácido, por ejemplo, incluyendo

aminoácidos sintéticos o naturales, por ejemplo, valina y otros aminoácidos como se definen aquí, lo más preferiblemente valina; lo que permanece si el grupo hidroxilo se separa del grupo ácido carboxílico, por ejemplo en el caso de valina [HO-CO-CH(NH<sub>2</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] el residuo -CO-CH(NH<sub>2</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

En un compuesto ESPECIAL de la presente invención cada sustituyente único definido puede ser un sustituyente preferido, por ejemplo, sustituyente definido independientemente entre sí. Un compuesto ESPECIAL de la presente invención incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo, en forma libre, en forma de una sal, en forma de un solvato y en forma de una sal y un solvato.

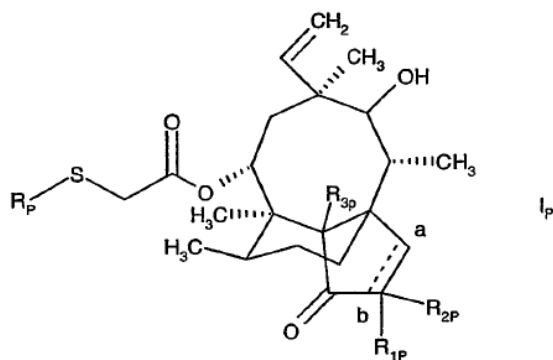
Una sal de un compuesto ESPECIAL de la presente invención incluye una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, incluyendo una sal metálica o una sal de adición ácida. Las sales metálicas incluyen por ejemplo, sales alcalinas o alcalinotérreas; las sales de adición ácida incluyen sales de un compuesto de fórmula I con un ácido, por ejemplo, ácido hidrogenofumárico, ácido fumárico, ácido naftalin-1,5-sulfónico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido clorodeutérico; preferiblemente ácido clorhídrico. Un compuesto ESPECIAL de la presente invención en forma libre se puede convertir en un compuesto correspondiente en la forma de una sal y viceversa. Un compuesto ESPECIAL de la presente invención en forma libre o en la forma de una sal y en la forma de un solvato se puede convertir en el correspondiente compuesto en forma libre o en la forma de una sal en forma no solvatada y viceversa. Un compuesto ESPECIAL de la presente invención puede existir en forma de isómeros y mezclas de los mismos; por ejemplo, isómeros ópticos, diastereoisómeros, confórmeros cis, trans. Un compuesto ESPECIAL de la presente invención puede, por ejemplo, contener átomos de carbono asimétricos y puede existir por tanto en forma de diastereoisómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo, racematos. Por ejemplo, un compuesto ESPECIAL de la presente invención puede comprender el residuo de un aminoácido. En tal

residuo de aminoácido el átomo de carbono al que está unido el grupo amino puede ser un átomo de carbono asimétrico y el grupo amino unido puede estar por tanto en la configuración R o S. Un compuesto ESPECIAL de la presente invención puede comprender un  
5 cicloalquilo, por ejemplo, unido al grupo sulfanilo, cicloalquilo que puede estar adicionalmente sustituido, y dichos sustituyentes pueden existir en la conformación cis o trans. Por ejemplo, el átomo de carbono de un grupo cicloalquilo al que está unido el grupo sulfanilo puede ser asimétrico, por ejemplo,  
10 si dicho cicloalquilo está adicionalmente sustituido, y los sustituyentes unidos a dicho grupo cicloalquilo pueden estar en la configuración R o en la S. Por ejemplo, un compuesto ESPECIAL de la presente invención también puede comprender un grupo oxima. El grupo hidroxilo unido al grupo imino puede estar en la  
15 configuración sin o anti. Las mezclas isoméricas se pueden separar según sea apropiado, por ejemplo, según, por ejemplo de forma análoga, a un método convencional, para obtener isómeros puros. La presente invención incluye un compuesto ESPECIAL de la presente invención en cualquier forma isomérica y en cualquier  
20 mezcla isomérica.

La presente invención también incluye tautómeros de un compuesto ESPECIAL de la presente invención donde tales tautómeros puedan existir.

Cualquier compuesto descrito aquí, por ejemplo un compuesto  
25 ESPECIAL de la presente invención, se puede preparar según sea apropiado, por ejemplo, según un método convencional, por ejemplo de forma análoga a, por ejemplo o como se especifica aquí.

Un compuesto ESPECIAL de la presente invención, por  
30 ejemplo, un compuesto de fórmula



en donde

$R_{1P}$  tiene el significado de  $R_{1A}$  definido anteriormente,

$R_{2P}$  tiene el significado de  $R_{2A}$  definido anteriormente,

5  $R_{3P}$  tiene el significado de  $R_{6A}$  definido anteriormente,

la línea de puntos tiene el significado definido anteriormente,

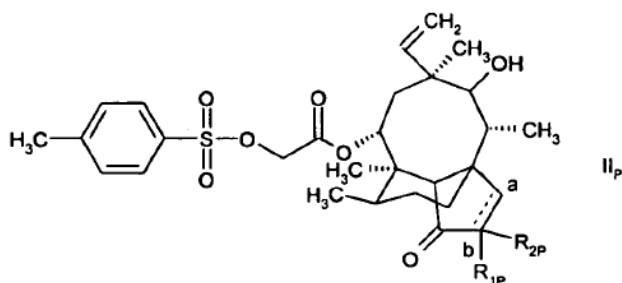
y

$R_p$  tiene el significado como se explica en cualquiera de los compuestos de la tabla 1 a la tabla 5 y en un compuesto de

10 fórmulas  $I_A$ ,  $I_B$ ,  $I_C$ ,  $I_D$ ,  $I_{EX}$ ,  $I'_{EX}$  e  $I''_{EX}$ ,

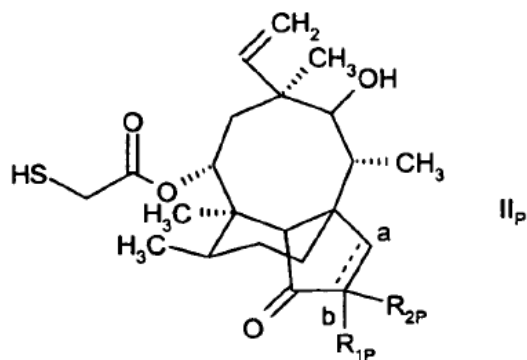
se puede preparar según sea apropiado, por ejemplo incluyendo un proceso que comprende los pasos de

a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula



15 en donde  $R_{1P}$  y  $R_{2P}$  son como se han definido anteriormente y la línea de puntos tiene el significado que se ha definido anteriormente,

con tiourea y posterior reducción para obtener un compuesto de fórmula



en donde  $R_{1P}$  y  $R_{2P}$  son como se han definido anteriormente,  
 b. hacer reaccionar el compuesto de fórmula  $II_p$  obtenido en el  
 paso a, con un compuesto de fórmula

5



en donde  $R_p$  es como se ha definido anteriormente, en una  
 forma reactiva, por ejemplo, un mesilato o un tosilato,  
 opcionalmente en una forma protegida,  
 para obtener un compuesto de fórmula  $I_p$  (es decir, un  
 compuesto ESPECIAL de la presente invención), o para obtener  
 una preforma de un compuesto de fórmula  $I_p$ ,

10

15

c. opcionalmente hacer reaccionar adicionalmente una preforma  
 obtenida en el paso b. para obtener un compuesto de fórmula  
 $I_p$ , por ejemplo, introducir deuterio para obtener un  
 compuesto de fórmula  $I_p$  en donde los sustituyentes son como  
 se ha definido anteriormente,

y

d. aislar un compuesto de fórmula  $I_p$  obtenido en el paso b. o en  
 el paso c. de la mezcla de reacción.

20

25

30

$R_p$  es cicloalquilo ( $C_{4-8}$ ) sustituido, fenilo sustituido,  
 heterociclilo alifático sustituido, que tiene de 4 a 8 miembros  
 de anillo y comprende como un heteroátomo 1 o 2 átomos de  
 nitrógeno, alquilo, sustituido por amino (sustituido), alquilo  
 sustituido por heterociclilo o heterociclilo alifático bicíclico  
 sustituido, que comprende en cada anillo 5 miembros de anillo y  
 un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo incluyendo los  
 significados de  $R_p$  en las pleuromutilinas ESPECIALES de la  
 presente invención, por ejemplo, tal como se explica en  
 cualquiera de los compuestos de la tabla 1 a la tabla 5 y en un  
 compuesto de fórmulas  $I_A$ ,  $I_B$ ,  $I_C$ ,  $I_D$ ,  $I_{EX}$ ,  $I'_{EX}$  e  $I''_{EX}$ .



Un proceso para la producción de los compuestos ESPECIALES de la presente invención se puede, por ejemplo, llevar a cabo de forma análoga a procesos como se explican en cualquiera de las referencias de patentes citadas aquí, por ejemplo, de forma análoga a un proceso para la producción de compuestos como se describe en la bibliografía de patentes citada aquí, tal como en  
5 WO0109095, WO0204414 y WO0222580 o como se describe aquí.

Una pleuromutilina de la presente invención incluye los compuestos ESPECIALES de la presente invención de fórmula I<sub>P</sub>.  
10 Una pleuromutilina de la presente invención incluye una o más, preferiblemente una, pleuromutilinas de la presente invención, por ejemplo, una pleuromutilina o una combinación de diferentes pleuromutilinas de la presente invención.

Se ha encontrado que los compuestos ESPECIALES de la presente invención, incluyendo compuestos de fórmula I<sub>P</sub>,  
15 muestran actividad farmacológica similar a pleuromutilinas en indicaciones similares, por ejemplo como se describe en WO0109095, WO0204414 y WO0222580, por ejemplo en sistemas de prueba similares a los descritos en WO0109095, WO0204414 y  
20 WO0222580 y además esperadamente en sistemas de prueba descritos aquí. Los compuestos de fórmula I<sub>P</sub> son por tanto útiles como fármacos.

Para el tratamiento farmacéutico, la dosis apropiada de una pleuromutilina, por supuesto, variará dependiendo de, por ejemplo, la naturaleza química y los datos farmacocinéticos de  
25 una pleuromutilina de la presente invención usada, el huésped individual, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de las afecciones que se tratan. Sin embargo, en general, para resultados satisfactorios en mamíferos más grandes, por ejemplo  
30 seres humanos, una dosis diaria indicada está en el intervalo desde alrededor de 0,05 g hasta alrededor de 5,0 g, de una pleuromutilina de la presente invención; administrada de forma conveniente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

35 Se puede administrar una pleuromutilina de la presente invención por cualquier vía convencional, por ejemplo por vía

entérica, por ejemplo incluyendo administración nasal, bucal, rectal, oral; por vía parenteral, por ejemplo, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, subcutánea; o por vía tópica, por ejemplo, incluyendo administración epicutánea, intranasal, intratraqueal; por ejemplo, en forma en comprimidos recubiertos o sin recubrir, cápsulas, soluciones o suspensiones inyectables, por ejemplo, en la forma de ampollas, viales, en forma de cremas, geles, pastas, polvo inhalador, espumas, tinturas, barras de labios, gotas, aerosoles o en forma de supositorios.

Las pleuromutilinas de la presente invención se pueden administrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de adición ácida o sal metálica; o en forma libre; opcionalmente en forma de un solvato. Las pleuromutilinas de la presente invención en forma de una sal muestran el mismo orden de actividad que las pleuromutilinas de la presente invención en forma libre; opcionalmente en forma de solvato.

Se puede usar una pleuromutilina de la presente invención para tratamiento farmacéutico según la presente invención sola o en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos, por ejemplo, tal que muestran actividad farmacéutica contra infecciones de *H. pylori*, por ejemplo, incluyendo antimicrobianos, tales como, tetraciclina, amoxicilina, metronidazol, claritromicina y mezclas de inhibidores de la bomba de protones, tales como omeprazol o lansoprazol, junto con un segundo antimicrobiano, por ejemplo, amoxicilina o claritromicina.

En otro aspecto la presente invención proporciona el uso de una pleuromutilina en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por *Helicobacter pylori*.

Las combinaciones incluyen combinaciones fijas, en las que dos o más agentes farmacéuticamente activos están en la misma formulación; kits, en los que dos o más agentes farmacéuticamente activos en formulaciones separadas se venden

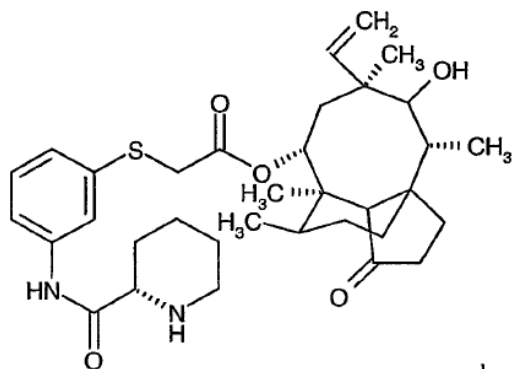
en el mismo paquete, por ejemplo, con instrucciones para la  
coadministración; y combinaciones libres en las que los agentes  
farmacéuticamente activos se empaquetan por separado, pero se  
dan instrucciones para la administración simultánea o  
5 secuencial.

Una composición farmacéutica que comprende una  
pleuromutilina de la presente invención comprende además al  
menos un excipiente farmacéutico, por ejemplo soporte y/o  
diluyente apropiado, por ejemplo, incluyendo rellenos,  
10 aglutinantes, disgregantes, acondicionadores de flujo,  
lubricantes, azúcares y edulcorantes, fragancias, conservantes,  
estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes,  
solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o  
tampones.

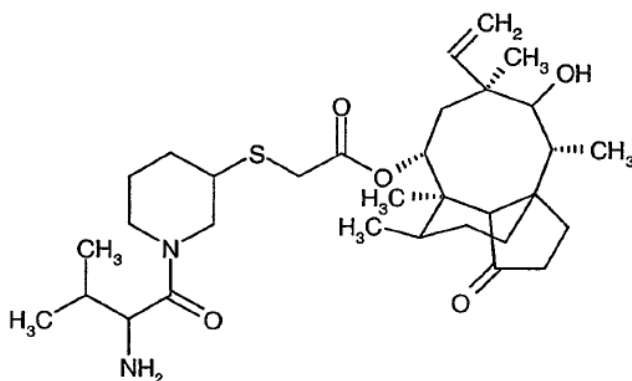
15 Tales composiciones se pueden fabricar según, por ejemplo,  
de forma análoga a un método convencional, por ejemplo, mediante  
procesos de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o  
liofilización. Las formas farmacéuticas unitarias pueden  
comprender, por ejemplo, desde alrededor de 0,5 mg hasta  
20 alrededor de 1500 mg, tal como desde 1 mg hasta alrededor de 500  
mg.

Las pleuromutilinas de la presente invención para  
administrar en enfermedades mediadas por *H. pylori*, se pueden  
administrar de una manera similar y en dosis similares a otros  
25 principios activos en el tratamiento de *H. pylori*, tales como  
amoxicilina o claritromicina.

Una pleuromutilina de la presente invención se selecciona  
preferiblemente de un compuesto de fórmula I-valnemulina  
(Econor®) o un compuesto de fórmula I<sub>s</sub>-W00109095, por ejemplo un  
30 compuesto de fórmula

I<sub>s1</sub>-WO0109095

o un compuesto de fórmula

I<sub>s2</sub>-WO0109095

por ejemplo, en forma libre o en forma de una sal  
5 farmacéuticamente aceptable.

La actividad contra cepas de *Helicobacter pylori* se determina según el método de la dilución de agar, usando agar Mueller Hinton, suplementado con sangre de caballo de >2 semanas de edad (al 5% v/v), incubación a 35°C durante 3 días en una  
10 atmósfera microaeróbica generada por un sistema de gas, según las recomendaciones del NCCLS, tal como se divulga por ejemplo en "Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for  
bacteria that grow aerobically" - Cuarta edición; estándar aprobado, M7-A4 Vol. 17 No. 2 (1997) y M100-S9 Vol. 19 No. 1  
15 (1999).

Las pleuromutilinas de la presente invención muestran actividad en tales métodos de prueba contra cepas de *H. pylori* y son por tanto útiles en el tratamiento de infecciones mediadas, por ejemplo, causadas por *H. pylori*. Las pleuromutilinas de la  
20 presente invención sorprendentemente pueden ser incluso activas contra cepas resistentes de *H. pylori*, por ejemplo cepas que son

resistentes contra tratamiento con fármacos conocidos útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por infecciones de *H. pylori*, por ejemplo cepas resistentes a metronidazol.

En los siguientes ejemplos todas las temperaturas están en grados centígrados y están sin corregir. Se usan las siguientes abreviaturas:

BOC: terc-butoxicarbonilo                    DCC: dicitclohexilcarbodiimida  
 DMF: N,N-dimetilformamida                DMSO: dimetilsulfóxido  
 EDC: clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida  
 10 EtAc: acetato de etilo                    EtOH: etanol  
 HOBT: 1-hidroxibenzotriazol              MeOH: metanol  
 MS: espectrometría de masas              RT: temperatura ambiente  
 TBAF: fluoruro de tetra-n-butilamonio  
 TFA: ácido trifluoroacético              THF: tetrahidrofurano  
 15            La cromatografía se lleva a cabo en gel de sílice.

### **Ejemplos de preparación**

#### **I. Preparación de pleuromutilinas (ESPECIALES) de la presente invención**

##### **20 Ejemplo I-A**

#### **14-O-[(N-(3-Metil-2(R)-amino-butiril)-piperidina-3-il)-sulfanil acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato**

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

##### Método 1:

25            Se añaden 532 mg de 22-O-tosil-pleuromutilina a una disolución de 217 mg de N-BOC-piperidina-3(S)-tiol y 112 g de terc-butilato de potasio en 10 ml de THF, la mezcla obtenida se agita durante 3 horas, la mezcla obtenida se distribuye entre EtAc y salmuera, la fase orgánica obtenida se seca, el  
 30 disolvente se evapora y el residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía. Se obtiene 14-O-[(N-BOC-piperidin-3(S)-il)-sulfanilacetil]-mutilina.

##### Método 2:

35            Una disolución de 1,97 g de 22-mercapto-pleuromutilina, 1,39 g de N-BOC-3(R)-metilsulfoniloxi-piperidina y 0,12 g de sodio en 50 ml de EtOH se calienta a 90°C durante 12 horas, de

la mezcla obtenida se evapora el disolvente y el residuo de evaporación se somete a cromatografía. Se obtiene 14-O-[(N-BOC-piperidin-3-il)-sulfanilacetil]-mutilina.

<sup>1</sup>H-RM (CDCl<sub>3</sub>): 6,45, 5,35, 5,2 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,74 (d, 1H, 5,2Hz, H<sub>14</sub>), 3,35 (d, 1H, H<sub>11</sub>, J=5,2Hz), sistema AB: 3,12, 3,18, J=14,7Hz, H<sub>22</sub>), 3,2, 2,95, 2,65, 2,6 (4xm, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,85 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)

I-AB) 14-O-[(N-(3-Metil-2(R)-amino-butiril)-piperidina-3-il)-sulfanilacetil-mutilina en la forma de un clorhidrato

Una solución de 280 mg de 14-O-[(N-BOC-piperidin-3-il)-sulfanilacetil]-mutilina en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 1 ml de TFA se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y de la mezcla obtenida se evapora el disolvente. El residuo de evaporación obtenido se trata con 40 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añaden 55 mg de N-metil-morfolina, 110 g de N-BOC-(R)-valina y 105 mg de DCC y la mezcla obtenida se agita durante 3 horas. De la mezcla obtenida se filtra la diciclohexilurea precipitada y el filtrado obtenido se somete a cromatografía. La 14-O-[(N-(3-metil-2(R)-amino-butiril)-piperidina-3-il)-sulfanilacetil]-mutilina purificada obtenida se trata con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación obtenido se trata con HCl etérico. Se obtiene 14-O-[(N-(3-metil-2(R)-amino-butiril)-piperidina-3-il)-sulfanil acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato.

<sup>1</sup>H-RMN(d-6-DMSO, 330K): 6,45, 5,35, 5,2 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,74 (d, 1H, 5,2Hz, H<sub>14</sub>), 5,45 (d, 1H, NH, J=7,8Hz), 4,1 (m, 1H, NHCHCO), 3,35 (d, 1H, H<sub>11</sub>, J=5,2Hz), sistema AB: 3,12, 3,18, J=14,7Hz, H<sub>22</sub>), 3,2, 2,95, 2,65, 2,6 (4xm, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,8 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz), 0,78, 0,84 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHJ=6,8Hz)

**Ejemplo I-B**

**14-O-[(N-(3-Metil-2(R)-amino-butiril)-piperidina-3(S)-il)-sulfanilacetil]-2(S)-fluoro-mutilina en la forma de un clorhidrato**

5 IBA) 14-O-(Tosiloxiacetil)-2(S)-fluoro-mutilina

A una disolución de 500 mg de 14-O-(hidroxiacetil)-2(S)-fluoro-mutilina (véase, por ejemplo, Vyplel H., et al *J Fluorine Chem*; **23**, 482 (1983)), en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añaden 450 mg de ácido tolueno sulfónico anhídrido y 0,21 ml de piridina y la  
10 mezcla así obtenida se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se extrae con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> acuoso y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación se somete a cromatografía. Se obtiene 14-O-[tosiloxiacetil]-2(S)-fluoro-  
15 mutilina.

IBB) 14-O-[(N-(3-Metil-2(R)-amino-butiril)-piperidina-3(S)-il)-sulfanilacetil]-2(S)-fluoro-mutilina en la forma de un clorhidrato

se obtiene empezando de 14-O-[tosiloxiacetil]-2(S)-fluoro-  
20 mutilina de forma análoga al método del ejemplo IAB). Datos de caracterización, véase la tabla 1, ejemplo 12.

**Ejemplo I-C**

**14-O-[(3-Guanidino-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato**

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

Se añade una disolución de 0,92 g de sodio y 5 g de 3-amino-tiofenol en 100 ml de EtOH seco a una disolución de 21,3 g de 22-O-tosil-pleuromutilina (véase, por ejemplo, H. Egger et al., *J.Antibiotics* 29, 923 (1976)) en 250 ml de etilmetilcetona  
30 a 25°C con control cuidadoso de la temperatura. La mezcla obtenida se mantiene durante 15 horas a 25°C, se filtra y el filtrado obtenido se concentra a presión reducida y se somete a cromatografía. Se obtiene 14-O-[(3-amino-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,58 (d, 3H, H<sub>16</sub>, J=7,2Hz), 0,81 (d, 3H, H<sub>17</sub>, J=7,3Hz), 1,02 (s, 3H, H<sub>18</sub>), 1,32 (s, 3H, H<sub>15</sub>), sistema ABX (ν<sub>A</sub>= 1,2, ν<sub>B</sub>= 1,88, H<sub>13a</sub>, H<sub>13b</sub>, J=16,1 Hz, J=9,1Hz), 2,08 (d,

1H, H<sub>4</sub>, J=2,1Hz), sistema ABXY ( $\nu_A= 2,23$ ,  $\nu_B= 2,19$ , H<sub>2a</sub>, H<sub>2b</sub>, J=16,2Hz, J=9,1 Hz, J=1,8Hz), 2,3 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 3,4 (d, 1H, H<sub>11</sub>, J=5,98Hz), sistema AB ( $\nu_A= 3,81$ ,  $\nu_B= 3,89$ , 2H, H<sub>22</sub>, J=14,1 Hz), 5,18 (dd, 1H, H<sub>20a</sub>, J=17,5Hz, J=1,6Hz), 5,29 (dd, 1H, H<sub>20b</sub>, J=11Hz, J=1,6Hz), 5,51 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,3Hz), 6,05 (dd, 1H, H<sub>19</sub>, J=11 Hz, J=17,5Hz), 7,0 (m, 1H, H arom.), 7,18 (m2H, H arom.), 7,3t, 1H, H<sub>5</sub> arom., J=8Hz).

10 ICB) 14-O-[(3-Guanidino-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato

Una disolución de 2,4 g de 14-O-[(3-amino-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina, 1,5 g de cianamida y 0,44 ml de HCl conc. en 20 ml de dioxano se agita a temperatura ambiente durante 28 horas. Se obtiene 14-O-[(3-guanidino-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato en forma cristalina. Datos de caracterización, véase en las tablas anteriores.

#### **Ejemplo I-D**

**14-O-[(3R\*-Hidroxi-piperidin-4-(R\*)il)-sulfanil-acetil]mutilina y 14-O-[(3S\*-hidroxipiperidin-4-(S\*)il)-sulfanil-acetil]mutilina en la forma de un clorhidrato (mezcla diastereoisomérica)**

Se añaden lentamente 1,06 g de pleuromutilina-22-O-tosilato disuelta en 1 ml de 2-butanona a una disolución de 466 mg de N-BOC-3-hidroxi-piperidin-4-tiol y 224 g de terc-butilato de potasio en 20 ml de THF, la mezcla obtenida se agita durante 25 horas, la mezcla obtenida se distribuye entre salmuera y EtAc, se extrae con HCl 0,1 N, y las fases obtenidas se separan. La fase orgánica obtenida se seca, y el residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía. Se obtiene una mezcla de 14-O-[(3R\*-hidroxipiperidin-4-(R\*)il)-sulfanil-acetil]mutilina y 14-O-[(3S\*-hidroxipiperidin-4-(S\*)il)-sulfanil-acetil]mutilina que se trata con HCl etérico para obtener el correspondiente clorhidrato. Datos de caracterización, véase en la tabla 5, ejemplo 42.

#### **Ejemplo I-E**

**2,2,4-Trideutero-14-O-[(3-(S\*)-hidroxi-piperidina-4-(S\*)-il)sulfanil)-acetil]-mutilina en forma de un clordeuterato**



Una disolución de 300 mg del compuesto obtenido en el ejemplo ID en 30 ml de dioxano con 5 ml de DCl (20% en D<sub>2</sub>O) se mantiene durante 6 días a 25°C. De la mezcla obtenida el disolvente se evapora y el residuo de concentración se somete a liofilización. Se obtiene 2,2,4-trideutero-14-O-[(3-(S\*)-hidroxi-piperidina-4-(S\*)-il) sulfanil)-acetil]mutilina en forma de un clordeuterato. Datos de caracterización, véase la tabla 5, ejemplo 41.

**Ejemplo I-F**

10 **14-O-[3-(R\*)-((N-BOC-(R)-Valil-amino-ciclohexan-1-(R\*)-il) sulfanil)-acetil]-mutilina (a) 14-O-[3-(S\*)-((N-BOC-(R)-valil-amino-ciclohexan-1-(S\*)-il)sulfanil)-acetil]-mutilina (b) 14-O-[3-(S\*)-((N-BOC-(R)-valil-amino-ciclohexan-1-(R\*)-il)sulfanil)-acetil]-mutilina (c) 14-O-[3-(R\*)-((N-BOC-(R)-valil-amino-ciclohexan-1-(S\*)-il)sulfanil)-acetil]-mutilina (d)**

Se añaden lentamente 2,66 g de pleuromutilina-22-O-tosilato disuelto en 10 ml de THF a una disolución de 1,65 g de 3-(N-BOC-(R)-valil-amino)-ciclohexano-(R/S)-tiol y 560 mg de terc-butolato de potasio en 25 ml de THF, la mezcla obtenida se agita durante 2 horas y se distribuye entre salmuera y EtAc. La mezcla obtenida se extrae con HCl 0,1 N, la fase orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía. Se obtienen (a) 14-O-[3-(R\*)-((N-BOC-(R)-valil-amino-ciclohexan-1-(R\*)-il)sulfanil)-acetil]-mutilina, (b) 14-O-[3-(S\*)-((N-BOC-(R)-valil-amino-ciclohexan-1-(S\*)-il)sulfanil)-acetil]mutilina (c) 14-O-[3-(S\*)-((N-BOC-(R)-valil-amino-ciclohexan-1-(R\*)-il)sulfanil)-acetil]mutilina y (d) 14-O-[3-(R\*)-((N-BOC-(R)-valil-amino-ciclohexan-1-(S\*)-il)sulfanil)-acetil]mutilina puras. <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DMSO):

30 **(a):** 6,5 (d, 1H, NH, J=8,1Hz), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 3,4 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,55 (m, 1H, CHN), 3,7 (m, α-valilo), 3,2 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,7 (m, 1H, SCH), 1,4 (s, 9H, terc-butilo), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz).

(b): 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>),  
 3,4 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,55 (m, 1H, CHN), 3,70 (m, α-valilo), 3,2 (m,  
 2H, H<sub>22</sub>), 2,7 (m, 1H, SCH), 1,4 (s, 9H, terc-butilo), 1,18, 1,45  
 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>,  
 5 J=5,4Hz).

(c): 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>),  
 3,4 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,9 (m, 1H, CHN), 3,75 (m, α-valilo), 3,2 (m,  
 2H, H<sub>22</sub>), 3,15 (m, 1H, SCH), 1,4 (s, 9H, terc-butilo), 1,18, 1,45  
 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>,  
 10 J=5,4Hz).

(d): 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>),  
 3,4 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,9 (m, 1H, CHN), 3,70 (m, α-valilo), 3,2 (m,  
 2H, H<sub>22</sub>), 3,15 (m, 1H, SCH), 1,4 (s, 9H, terc-butilo), 1,18, 1,45  
 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>,  
 15 J=5,4Hz).

#### Ejemplo I-G

**14-O-[3-(R\*)-((R)-Valil-amino-ciclohexan-1-(R\*)-il)-sulfanil]-  
 acetil]-mutilina y 14-O-[3-(S\*)-((R)-valil-amino-ciclohexan-1-  
 (S\*)-il)-sulfanil]-acetil]-mutilina en la forma de un  
 20 clorhidrato (mezcla de diastereoisómeros trans)**

620 mg de una mezcla 1:1 de 14-O-[3-(R\*)-((N-BOC-(R)-valil-  
 amino-ciclohexan-1-(R\*)-il)sulfanil)-acetil]-mutilina y 14-O-[3-  
 (S\*)-((N-BOC-(R)-valil-amino-ciclohexan-1-(S\*)-il)sulfanil)-  
 acetil]-mutilina se disuelven en una mezcla de 10 ml de HCl  
 25 etérico seco y 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se agita durante 5  
 horas y se obtiene y aísla una mezcla de diastereoisómeros trans  
 de 14-O-[3-(R\*)-((R)-valil-amino-ciclohexan-1-(R\*)-il)-  
 sulfanil)-acetil]-mutilina y 14-O-[3-(S\*)-((R)-valil-amino-  
 ciclohexan-1-(S\*)-il)-sulfanil)-acetil]-mutilina en la forma de  
 30 un clorhidrato. <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): Rotámetro. 8,4 (m, 1H, C=ONH),  
 8,15 (a, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H,  
 J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 3,95 (m, 1H, CHNH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,4 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,55 (m, α-  
 valilo), 3,2-3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 3,18 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45  
 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,9 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,75, 0,88 (2xd,  
 35 (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)

**Ejemplo I-H**

**14-O-[3-(R\*)-((R)-Valil-amino-ciclohexan-1-(S\*)-il)-sulfanil)-acetil]-mutilina y 14-O-[3-(S\*)-((R)-valil-amino-ciclohexan-1-(R\*)-il)-sulfanil)-acetil]-mutilina en la forma de un**  
**5 clorhidrato (mezcla de diastereoisómeros cis)**

se obtiene de forma análoga al método del ejemplo I-G, pero usando una mezcla 1:1 de 14-O-[3-(R\*)-((N-BOC-(R)-valil-amino-ciclohexan-1-(S\*)-il)sulfanil)-acetil]-mutilina y 14-O-[3-(S\*)-((N-BOC-(R)-valil-amino-ciclohexan-1-(R\*)-il)sulfanil)-acetil]-  
 10 mutilina como material de partida. <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): Rotámetros. 8,52 (m, 1H, C=ONH), 8,2 (a, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 3,58 (m1H, CHNH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 3,4 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,48 (m, α-valilo), 3,2-3,3 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 2,75 (m, 1H, SCH), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,9 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  
 15 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)

**Ejemplo I-I**

**14-O-(((N-(R)-Valil-azepan-4-(R/S)-il)-sulfanil-acetil)]-mutilina en la forma de un clorhidrato**

I-IA) 4-(R/S)-(2,4,6-Trimetil-bencil-sulfanil)-azepan-2-ona

20 Una disolución de 828 mg de 3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexanona-oxima y 570 mg de cloruro de toluenosulfonilo en 5 ml de piridina se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y 2 horas adicionales a 60°C. La mezcla obtenida se distribuye entre ácido sulfúrico diluido (2 ml de  
 25 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. en 15 ml de H<sub>2</sub>O) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la fase orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación se somete a cromatografía. Se obtiene 4-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-azepan-2-ona. <sup>1</sup>H-RMN (d-6-DMSO): 7,5 (m, 1H, NHCO), 6,8 (s, 2H, H arom.), 3,75 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>S-), 3,2 (m, 1H, CHN), 3,1 (m, 3H, CH<sub>2</sub>NH, CHS) sistema AB: ν<sub>A</sub>= 2,72, ν<sub>B</sub>=2,65 (2H, CH<sub>2</sub>C=O, J=13,4Hz, J=4,5Hz) 2,13 2,15, 2,3 (9H, 3xCH<sub>3</sub>)

I-IB) 4-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-azepano

35 Se añaden 3,3 g de 4-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-azepan-2-ona a una mezcla de 15 ml de una disolución 1 M de LiAlH<sub>3</sub> y se añaden 50 ml de THF. La mezcla obtenida se calienta durante 1 hora a 80°C, se echa en 200 ml de una

disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  al 20% y la mezcla obtenida se extrae con EtAc. La fase orgánica obtenida se seca y el disolvente se evapora. Se obtiene 4-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-azepano.

5 I-IC) N-BOC-(4-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil))-azepano

Una disolución de 2,63 g de 4-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-azepano, 2,18 g de BOC-anhídrido y 1 g de trietilamina en 100 ml de THF se agita a 25°C durante 12 horas y de la mezcla obtenida se evapora el disolvente. El residuo de evaporación  
10 obtenido se distribuye entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y HCl 1 M. El disolvente de la fase orgánica obtenida se evapora y el residuo de evaporación se somete a cromatografía. Se obtiene N-BOC-(4-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil))-azepano.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO): 6,8 (s, 2H, H arom.), 3,75 (s, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}$ ), 3,2-3,5 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ ), 2,9  
15 (m, 1H, CHS), 2,13 2,15, 2,3 (9H,  $3\times\text{CH}_3$ )

I-IC) N-BOC-4-(R/S)-azepan-tiol

se obtiene de forma análoga al método del ejemplo II-D, pero usando los materiales de partida adecuados.

I-ID) 14-O-(((N-BOC-azepan-4-(R/S)-il)-sulfanil acetil)-mutilina

Una disolución de 1,06 g de pleuromutilina-22-O-tosilato disuelto en 10 ml de THF se añade lentamente a una disolución de 420 mg de N-BOC-(4-(R/S)-azepano-tiol y 220 mg de terc-butolato de potasio en 25 ml de THF y la mezcla obtenida se agita durante 2 horas. La mezcla obtenida se distribuye entre salmuera y EtAc,  
25 la mezcla obtenida se extrae con HCl 0,1 N, la fase orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía. Se obtiene 14-O-  
30 [((N-BOC-azepan-4-(R/S)-il)-sulfanil acetil)-mutilina.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO): 6,15, 5,1 (2xm,  $\text{H}_{19}$ ,  $\text{H}_{20}$ ,  $\text{H}_{21}$ ), 5,52 (d, 1H,  $\text{J}=5,2\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{14}$ ), 4,52 (d, 1H, OH,  $\text{J}=6,2\text{Hz}$ ) 3,4 (t, 1H,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{J}=6,2\text{Hz}$ ), 3,1-3,4 (m, 6H,  $\text{H}_{22}$ ,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2,9 (m, 1H, SCH), 1,4 (s, 9H, terc-butilo), 1,18, 1,45 (2xs,  $(\text{CH}_3)_{15}$ ,  $(\text{CH}_3)_{18}$ ), 0,75, 0,88 (2xd,  $(\text{CH}_3)_{16}$ ,  $(\text{CH}_3)_{17}$ ,  $\text{J}=5,4\text{Hz}$ )

35 I-IE) 14-O-(((Azepan-4-(R/S)-il)sulfanil) acetil)-mutilina en la forma de un clorhidrato

400 mg de 14-O-[(N-BOC-azepan-4-(R/S)-il)-sulfanil acetil]-mutilina se disuelven en una mezcla de 10 ml de HCl etérico seco y 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla obtenida se agita durante 5 horas y se aísla 14-O-[(azepan-4-(R/S)-il)sulfanil acetil)]-mutilina en la forma de un clorhidrato. Datos de caracterización, véase la tabla 1, ejemplo 14.

I-IF) 14-O-[(N-(R)-Valil-azepan-4-(R/S)-il)-sulfanil-acetil)]-mutilina en la forma de un clorhidrato

Una mezcla de 245 mg de 14-O-[(azepan-4-(R/S)-il)sulfanil acetil)]-mutilina en la forma de un clorhidrato, 110 mg de BOC-R-valina, 95 mg de EDC y 100 mg de trietilamina en 10 ml de THF se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla obtenida se distribuye entre salmuera y EtAc, la fase orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía. Se obtiene 14-O-[(N-BOC-(R)-valil-azepan-4-(R/S)-il)-sulfanil-acetil)]-mutilina-clorhidrato. El grupo protector BOC se escinde mediante tratamiento con 5 ml de HCl etérico y se obtiene 14-O-[(N-(R)-Valil-azepan-4-(R/S)-il)-sulfanil-acetil)]-mutilina en la forma de un clorhidrato. Datos de caracterización, véase la tabla 1, ejemplo 15.

**Ejemplo I-J**

**14-O-[(Azepan-2-ona-4-(R/S)-il)-sulfanil acetil)]-mutilina**

se obtiene de forma análoga al método del ejemplo IAB), empezando de 4-(R/S)-mercapto-azepan-2-ona. Datos de caracterización, véase la tabla 5, ejemplo 43.

**Ejemplo I-K**

**14-O-[(3-Oxo-ciclopentan-(R/S)-il)-sulfanil]-acetil]-mutilina**

Una disolución de 3,95 g de 14-mercapto-acetil-mutilina en 5 ml de piridina se trata con 0,81 g de ciclopent-2-enona y una cantidad catalítica de trietilamina. La mezcla obtenida se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, se diluye con EtAc y se extrae con HCl 1 N y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía. Se obtiene 14-O-[(3-oxo-ciclopentan-

(R/S)-il)-sulfanil]-acetil}-mutilina. Datos de caracterización, véase en la tabla 5, ejemplo 44.

**Ejemplo I-L**

**14-O-{[(3-Hidroxiimino-ciclopentan-(R/S)-il)-sulfanil]-acetil}-mutilina (formas sin y anti)**

Se agitan durante la noche 3,88 g de 14-O-{[(3-oxo-ciclopentan-(R/S)-il)-sulfanil]-acetil}-mutilina con 566 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 1,13 ml de trietilamina en 40 ml de DMF. De la mezcla obtenida se destila el disolvente, el residuo de destilación obtenido se recoge en EtAc y la mezcla obtenida se extrae con HCl 0,1 N y salmuera. La fase orgánica obtenida se seca y el disolvente se evapora. Se obtiene una mezcla de 14-O-{[(3-hidroxiimino-ciclopentan-(R/S)-il)-sulfanil]-acetil}-mutilina en la forma sin\* y la anti\*, mezcla que o bien se separa mediante cromatografía para obtener las forma sin pura y anti pura, o bien se usa en forma de la mezcla obtenida en pasos de reacción adicionales. Datos de caracterización, véase la tabla 3, ejemplo 24.

**Ejemplo I-M**

**14-O-{[(3-(2-Dietilamino-etoxiimino)-ciclopentan-(R/S)-il)-sulfanil]-acetil}-mutilina en la forma de un clorhidrato**

200 mg de 14-O-{[(3-hidroxiimino-ciclopentan-(R/S)-il)-sulfanil]-acetil}-mutilina y 70 mg de cloruro de dietilaminoetilo clorhidrato se agitan en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añaden 90 mg de terc-butóxido de potasio y se continua agitando durante 2 días a temperatura ambiente. De la mezcla obtenida se evapora el disolvente, el residuo de evaporación se somete a cromatografía, las fracciones cromatográficas relevantes obtenidas se distribuyen entre Et<sub>2</sub>O y HCl 0,1 N y la fase acuosa se liofiliza. Se obtiene 14-O-{[(3-(2-dietilamino-etoxiimino)-ciclopent-(R/S)-il)-sulfanil]-acetil}-mutilina clorhidrato (mezcla sin/anti). Datos de caracterización, véase la tabla 3, ejemplo 26.

**Ejemplo I-N**

**14-O-[(2-(R\*)-((R)-Valil)-amino-ciclohexan-1-(R\*)-il)-sulfanil acetil]-mutilina-clorhidrato**

I-NA) 14-O-[(2-(R\*)-Aminociclohexan-1-(R\*)-il)-sulfanil acetil)]-mutilina

Se añaden lentamente 1,06 g de pleuromutilina-22-O-tosilato disueltos en 5 ml de THF a una disolución de 334 mg de 2-(R\*)-aminociclohexan-(R\*)-tiol en la forma de un clorhidrato (véase, por ejemplo G. Kavadias y R. Droghini, Can.J.Chem. 1978,56, 2743) y 92 mg de sodio en 50 ml de EtOH, la mezcla obtenida se agita durante 2 horas, se distribuye entre salmuera y EtAc, se extrae con HCl 0,1 N y se seca. De la mezcla obtenida se evapora el disolvente y el residuo de evaporación se somete a cromatografía. Se obtiene 14-O-[(2-(R\*)-aminociclohexan-1-(R\*)-il)-sulfanil acetil)]-mutilina. <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 2,45 (m, 1H, CHNH), 3,21 (s, 2H, H<sub>22</sub>), 3,4 (d, 1H, H<sub>11</sub>, J=5Hz), 2,55 (m, 1H, CHS), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,9 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz).

I-NB) 14-O-[(2-(R\*)-(R)-Valil)-amino-ciclohexan-1-(R\*)-il)-sulfanil acetil)]-mutilina en la forma de un clorhidrato

Una mezcla de 245 mg de 14-O-[(2-(R\*)-aminociclohexan-1-(R\*)-il)sulfanil acetil)]-mutilina, 110 mg de BOC-(R)-valina, 95 mg de EDC y 68 mg de HOBT en 10 ml de THF se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla obtenida se distribuye entre salmuera y EtAc, la fase orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación se somete a cromatografía. Se obtiene 14-O-[(2-(R\*)-(N-BOC-(R)-valil)-amino-ciclohexan-1-(R\*)-il)-sulfanil acetil)]-mutilina. El grupo protector BOC se escinde mediante tratamiento con 5 ml de HCl etérico y se obtiene 14-O-[(2-(R\*)-(R)-valil)-amino-ciclohexan-1-(R\*)-il)-sulfanil acetil)]-mutilina en la forma de un clorhidrato. <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): Diastereoisómeros): 8,45 (m, 1H, NHC=O), 8,1 (a, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,15, 5,1 (2xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,52 (d, 1H, J=5,2Hz, H<sub>14</sub>), 3,55 (m, 1H, α-H-valilo), 3,60 (m, 1H, CHNH), 3,26-3,35 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 3,4 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 4,5 (d, 1H, OH, J=6,2Hz), 2,6, 2,75 (2xm, 1H, CHS), 1,25 (a, 3H, CH<sub>3</sub>CS), 1,18, 1,45 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,9 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,75, 0,88 (2xd, (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=5,4Hz)

**Ejemplo I-O****14-O-[(3S,3aS,6S,6aR)-6-Amino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina clorhidrato**

5 I-OA) Éster (3R, 3aS, 6R, 6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico

Una disolución de 5 g de (3R, 3aS, 6R, 6aR)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3,6-diol en 50 ml de piridina se agita durante 16 horas con 7,8 g de cloruro de toluenosulfonilo. De la mezcla obtenida se destila el disolvente y el residuo de destilación  
10 obtenido se disuelve en EtAc y se extrae con HCl 1 N, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación se somete a cromatografía. Se obtiene éster (3R, 3aS, 6R, 6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico. <sup>1</sup>HRMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,8 (d, 2H, Ar-H, J=8,6Hz), 7,5 (d,  
15 2H, Ar-H, J=8,6Hz), 4,8-4,9 (m, 2H, H-3, 6-OH), 4,4 (dd, 1H, H-3a, J=4,7 y 5,0Hz), 4,2 (dd, 1H, H-6a, J=4,7 y 4,8Hz), 3,9-4,0 (m, 1H, H-6), 3,7-3,8 (m, 2H, H-2 y H-5), 3,6 (d, 1H, H-2, J=9,3 y 7,1Hz), 3,2-3,4 (m, 1H, H-5), 2,4 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

20 I-OB) (3R, 3aR, 6S, 6aR)-6-Azido-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

Una disolución de 2,5 g del éster (3R, 3aS, 6R, 6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico en 30 ml de DMF se calienta con 0,8 g de azida sódica a reflujo durante 2 horas, el disolvente se destila y el residuo  
25 de destilación obtenido se disuelve en EtAc y se extrae con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica obtenida se seca y el disolvente se evapora. Se obtiene (3R, 3aR, 6S, 6aR)-6-azido-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol.

30 I-OC) Éster terc-butílico del ácido {(3S, 3aR, 6R, 6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-il}-carbámico

A una disolución de 1,5 g de (3R, 3aR, 6S, 6aR)-6-azido-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol en 25 ml de dioxano se añaden 75 mg de de paladio sobre carbón (10%) y la mezcla obtenida se somete a hidrogenación. La mezcla obtenida se filtra y se agita  
35 durante la noche con 3,2 ml de etildiisopropilamina y 4,1 g de (BOC)<sub>2</sub>O. De la mezcla obtenida se evapora el disolvente. El



residuo de evaporación obtenido se disuelve en EtAc y se extrae con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía. Se  
 5 obtiene el éster terc-butílico del ácido {(3S, 3aR, 6R, 6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-il}-carbámico. <sup>1</sup>HRMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,1 (sa, 1H, NH), 4,8 (d, 1H, 6-OH, J=10Hz), 4,3 (dd, 1H, H-6a, J=4,6 y 4,3 Hz), 4,27 (d, 1H, H-3a, J=4,3Hz), 4,0-4,1 (m, 1H, H-6), 3,2-3,85 (m, 5H, 2xH-2, H-3, 2xH-5), 1,4 (s, 9H, terc-  
 10 butilo).

I-OD) Éster (3R, 3aS, 6S, 6aR)-6-terc-butoxicarbonilamino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico

Una disolución de 700 mg del éster terc-butílico del ácido {(3S, 3aR, 6R, 6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-il}-carbámico en 10 ml de piridina se agita durante 16 horas con 785  
 15 mg de cloruro de toluenosulfonilo, el disolvente se destila y el residuo de destilación se disuelve en EtAc y se extrae con HCl 1 N, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica obtenida se seca y el disolvente se evapora. Se obtiene el éster  
 20 (3R, 3aS, 6S, 6aR)-6-terc-butoxicarbonilamino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico.

I-OE) 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-terc-butoxicarbonilamino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]acetil}-mutilina

Se añaden 267 mg de terc-butóxido de potasio a una  
 25 disolución de 950 mg del éster (3R, 3aS, 6S, 6aR)-6-terc-butoxicarbonilamino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico y 1032 mg de 14-mercapto-acetil-mutilina en 20 ml de DMSO. La mezcla obtenida se agita a 70°C durante 1 hora y se distribuye entre EtAc y salmuera. La fase orgánica obtenida  
 30 se lava con H<sub>2</sub>O, se seca y el disolvente se evapora. El residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía. Se obtiene 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-terc-butoxicarbonilamino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]acetil}-mutilina. <sup>1</sup>HRMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  
 35 7,1 (sa, 1H, NH), 6,1, 5,05, 5,0 (3xm, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>21</sub>), 5,55 (d, 1H, H<sub>14</sub>, J=8,2Hz), 4,5 (m, 2H, H<sub>11</sub>-OH, H-3a'), 4,4 (d, 1H, H-6a', J=4Hz), 3,3-4,0 (m, 9H, H-2', H-3', H-5', H-6', H<sub>11</sub>, H<sub>22</sub>), 1,36

(s, 9H, terc-butilo), 1,34, 1,05 (2xs, (CH<sub>3</sub>)<sub>15</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>), 0,8, 0,62 (2xd (CH<sub>3</sub>)<sub>16</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>17</sub>, J=6,8Hz).

I-OF) 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-amino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]acetil}-mutilina

5 Se disuelven 950 mg de 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-terc-butoxicarbonilamino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla obtenida se agita durante 2 horas con 3 ml de TFA. La mezcla obtenida se diluye con EtAc y se extrae con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>.  
10 La fase orgánica obtenida se seca y el disolvente se evapora. Se obtiene 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-amino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina.

I-OG) 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-amino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina en la forma de un clorhidrato

15 Se distribuyen 180 mg de 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-amino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]acetil}-mutilina entre éter dietílico y HCl 0,1 N. La fase acuosa obtenida se liofiliza. Se obtiene 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-amino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]acetil}-mutilina en la forma de un  
20 clorhidrato. Datos de caracterización, véase en la tabla 4, ejemplo 36a anterior.

#### **Ejemplo I-P**

**14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-((R)-Amino-3-metil-butirilamino)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina en la  
25 forma de un clorhidrato**

Una disolución de 400 mg de 14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-amino-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se trata con 128 mg de N-Boc-(R)-valina, 147 mg de EDC, 104 mg de HOBT y la mezcla obtenida se agita durante la  
30 noche a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se extrae con H<sub>2</sub>O, se seca y el disolvente se evapora. El residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía en gel de sílice, las fracciones cromatográficas relevantes obtenidas se tratan de nuevo con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, el disolvente se evapora,  
35 el residuo de evaporación obtenido se distribuye entre Et<sub>2</sub>O y HCl 0,1 N y la fase acuosa obtenida se liofiliza. Se obtiene 14-

O-[(3S,3aS,6S,6aR)-6-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ilsulfanil]-acetil}-mutilina en la forma de un clorhidrato. Datos de caracterización, véase en la tabla 5, ejemplo 38a.

5 **Ejemplo I-Q**

**14-O-(((3-(R/S)-Amino-ciclohexan-1-(R/S)-il)-sulfanil acetil)]-mutilina en la forma de un clorhidrato**

10 10,6 g de pleuromutilina-22-O-tosilato disueltos en 10 ml de THF se añaden lentamente a una disolución de 5,2 g de N-BOC-3-(R/S)-mercapto-ciclohexilamina y 2,74 g de terc-butilato de potasio en 250 ml de THF. La mezcla obtenida se agita durante 2 horas, se distribuye entre salmuera y EtAc y se extrae con HCl 0,1 N. La fase orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación obtenido se somete a  
15 cromatografía. Se obtiene 14-O-[(N-BOC-3-(R/S)-amino-ciclohexan-1-(R/S)-il)-sulfanil acetil]-mutilina y se convierte en 14-O-[(3-(R/S)-amino-ciclohexan-1-(R/S)-il)-sulfanil acetil]-mutilina en la forma de un clorhidrato mediante tratamiento con HCl etérico.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $d_6$ -DMSO): 8,0 (a, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 6,15, 5,1 (2xm,  $\text{H}_{19}$ ,  $\text{H}_{20}$ ,  $\text{H}_{21}$ ), 5,52 (d, 1H,  $J=5,2\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{14}$ ), 3,4 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 3,3 (m, 2H,  $\text{H}_{22}$ ), 2,9 (m, 1H, NCH), 2,7 (m, 1H, CHS), 1,18, 1,45 (2xs,  $(\text{CH}_3)_{15}$ ,  $(\text{CH}_3)_{18}$ ), 0,75, 0,88 (2xd,  $(\text{CH}_3)_{16}$ ,  $(\text{CH}_3)_{17}$ ,  $J=5,4\text{Hz}$ )

25 **II. Preparación de intermedios (materiales de partida) para la preparación de una pleuromutilina (ESPECIAL) de la presente invención**

**Ejemplo II-A 14-Mercapto-acetil-mutilina**

II-AA) Tosilato de 14-O-[(carbamimidoilsulfanil)acetil]-mutilina

30 Una disolución de 15,2 g de tiourea y 106,4 g de pleuromutilina-22-O-tosilato en 250 ml de acetona se calienta a reflujo durante 1,5 horas, el disolvente se elimina y se añaden 100 ml de hexano. Se forma un precipitado, se filtra y se seca. Se obtiene tosilato de 14-O-[(carbamimidoilsulfanil)acetil]-mutilina.

35 II-AB) 14-Mercapto-acetil-mutilina

Se añade una disolución de 4,7 g de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> en 25 ml de H<sub>2</sub>O a una disolución de 12,2 g de tosilato de 14-O-[(carbamimidoilsulfanil)acetil]-mutilina en una mezcla de 20 ml de EtOH y 35 ml de H<sub>2</sub>O (calentada a aprox. 90°C). Se añaden 100  
5 ml de CCl<sub>4</sub> a la mezcla de reacción obtenida y la mezcla obtenida se calienta a reflujo durante aprox. 2 horas. El sistema de dos fases obtenido se separa, la fase orgánica se seca y el disolvente se evapora. Se obtiene 14-mercapto-acetil-mutilina.

**Ejemplo II-B N-BOC-3(R)-metilsulfoniloxi-piperidina**

10 II-BA) N-BOC-3(R)-Hidroxi-piperidina

Una suspensión de 3,48 g de 3-(R)-hidroxipiperidina, 8,72 g de dicarbonato de di-terc-butilo y 4 g de N-metilmorfolina en 70 ml de dioxano se agita durante de 18 horas a temperatura ambiente. De la mezcla obtenida se evapora el disolvente y el  
15 residuo de evaporación obtenido se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se extrae con HCl 1 N. La fase orgánica obtenida se seca y el disolvente se evapora. Se obtiene N-BOC-3(R)-hidroxi-piperidina.

II-BB) N-BOC-3(R)-metilsulfoniloxi-piperidina

Una disolución de 5,08 g de N-BOC-3(R)-hidroxi-piperidina y  
20 8,7 g de ácido metanosulfónico anhídrido en 100 ml de piridina se agita a temperatura ambiente durante 22 horas, se destila la piridina, el residuo de destilación se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la mezcla obtenida se extrae con HCl 1 N, la fase orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación  
25 obtenido se somete a cromatografía. Se obtiene N-BOC-3(R)-metilsulfoniloxi-piperidina. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4,7 (m, 1H, CHOSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,2-3,6 (m, 4H, CHN), 3,0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 1,4 (m, 9H, terc-butilo).

**Ejemplo II-C N-BOC-Piperidina-3(S)-tiol**

30 II-CA) N-BOC-3-(S)-tioacetoxi-piperidina

Una disolución de 2,2 g de N-BOC-3-(R)-hidroxi-piperidina en 10 ml de THF se añade en argón y 1 ml de ácido tiolacético a una disolución de 3,4 g de trifenilfosfina y 2,65 ml de ácido azadicarbónico-isopropilato en 10 ml de THF. La mezcla obtenida  
35 se mantiene durante 18 horas a 70°C, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía. Se

obtiene N-BOC-3-(S)-tioacetoxi-piperidina.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,78 (dd, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHS}$ ,  $J=3,1\text{Hz}$ ,  $J=13,3\text{Hz}$ ), 3,5-3,6 (m, 2H,  $\text{CHSC=O}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,32 (s, 3H,  $\text{SC=OCH}_3$ ), 1,46 (s, 9H, terc-butilo)

II-CB) N-BOC-Piperidina-3(S)-tiol

5 A una disolución de 259 mg de N-BOC-3-(S)-tioacetoxi-piperidina en 10 ml de MeOH se añade una disolución de 262 mg de  $\text{NaSCH}_3$  en 5 ml de MeOH y la mezcla obtenida se agita durante 2 horas, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación obtenido se distribuye entre EtAc y HCl acuoso. El disolvente de  
10 la fase orgánica obtenida se evapora. Se obtiene N-BOC-piperidina-3(S)-tiol.  $^1\text{H-RMN}$  ( $d_6$ -DMSO): 2,6 (d, 1H, SH,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 2,9-2,7 (m, 3H,  $\text{NCH}_2$ , CHS), 1,35 (a, 9H, terc-butilo). MS(ESI) 457 (2M+Na).

**Ejemplo II-D 3-(N-BOC-(R)-Valil-amino)-ciclohexano-(R/S)-tiol**

15 II-DA) 3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexanona

Una disolución de 3,32 g de 2,4,6-trimetil-bencilmercaptano y 3,84 g de ciclohexen-3-ona en 30 ml de piridina se calienta a 40°C durante 3 horas. La mezcla obtenida se echa en 200 ml de HCl 1 M y la mezcla obtenida se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase  
20 orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación se somete a cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexanona.  $^1\text{H-RMN}$  ( $d_6$ -DMSO): 6,8 (s, 2H, H arom.), 3,8 (s, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S-}$ ), 3,3 (m, 1H, CHS), 3,18 (dd, 1H,  $\text{CHC=NOH}$ ,  $J=4\text{Hz}$ , 13,9Hz), 2,65-  
25 2,8, 2,44-2,49 (2xm, 4H,  $\text{CH}_2\text{C=OCH}_2$ ), 2,15, 2,3 (9H, 3x $\text{CH}_3$ ).

II-DB) 3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexanona-oxima (formas sin y anti)

Una disolución de 5,24 g de 3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexanona, 1,38 g de hidroxilamina en la forma de  
30 un clorhidrato y 2 g de trietilamina en 50 ml de MeOH se agita a 25°C durante 12 horas, la mezcla obtenida se echa en 200 ml de salmuera y la mezcla obtenida se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica obtenida se seca y el disolvente se evapora. Se obtiene una mezcla de las formas sin y anti de 3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-  
35 bencil-sulfanil)-ciclohexanona-oxima que se somete a

cromatografía. Se obtiene 3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexanona-oxima sin pura y anti pura.

<sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) de la forma sin: 10,3 (s, 1H, OH), 6,8 (s, 2H, H arom.), 3,75 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>S-), 2,88 (m, 1H, CHS), 3,18 (dd, 1H, CHC=NOH, J= 4Hz, 13,9Hz), 2,13 (dd, 1H, CHC=NOH, J= 5,2Hz, 13,9Hz), 2,15, 2,3 (9H, 3xCH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) de la forma anti: 10,3 (s, 1H, OH), 6,8 (s, 2H, H arom.), 3,75 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>S-), 2,92 (m, 1H, CHS), 2,58 (dd, 1H, CHC=NOH, J= 4Hz, 13,9Hz), 2,15 (dd, 1H, CHC=NOH, J= 4,2Hz, 13,6Hz), 2,15, 2,3 (9H, 3xCH<sub>3</sub>).

II-DC) 3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexil-(R/S)-amina

Se añaden 2,7 g de 3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexanona-oxima a una mezcla de una disolución 1 M de LiAlH<sub>3</sub> y 15 ml de dioxano, la mezcla obtenida se calienta durante 1 hora a 80°C y la mezcla obtenida se echa en 200 ml de una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl al 20%. La mezcla obtenida se extrae con EtAc, la fase orgánica obtenida se seca y el disolvente se evapora. Se obtiene 3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexil-(R/S)-amina.

II-DC) 3-(N-BOC-(R)-Valil-amino)-ciclohexan-1-(R/S)-il-sulfanilmetil-(2,4,6-trimetil-benzol)

Una mezcla de 1,05 g de 3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexil-(R/S)-amina, 870 mg de BOC-R-valina, 760 mg de EDC y 404 mg de trietilamina en 20 ml de THF se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla obtenida se distribuye entre salmuera y EtAc, la fase orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación se somete a cromatografía. Se obtiene 3-(N-BOC-(R)-valil-amino)-ciclohexan-1-(R/S)-il-sulfanilmetil-(2,4,6-trimetil-benzol). <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): Rotámetros, 7,78, 7,3, 6,52 (3xd, 2H, NH), J=7,9Hz), 6,8, 6,82 (2xs, 2H, H arom.), 6,55 (m, 1H, NHC=O), 3,7 (m, 1H, a-H-valilo), 3,6 (m, 1H, NHCH), 2,75, 3,0 (2xm, 1H, CHS), 1,39 (s, 9H, terc-butilo).

II-DD) 3-(N-BOC-(R)-Valil-amino)-ciclohexano-(R/S)-tiol

Se condensan 10 ml de amoniaco a  $-70^{\circ}\text{C}$  con una disolución de 600 mg de 3-(N-BOC-(R)-valil-amino)-ciclohexan-1-(R/S)-il-sulfanilmetil-2,4,6-trimetil-benzol en 15 ml de THF y se añade sodio en porciones hasta que la disolución permanece azul intenso. Se añade  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sólido a la mezcla obtenida y la mezcla obtenida se deja calentar hasta temperatura ambiente, se limpia con un chorro de nitrógeno, el residuo sólido obtenido se filtra, el filtrado obtenido se concentra y se somete a cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 3-(N-BOC-(R)-valil-amino)-ciclohexano-(R/S)-tiol.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ): Rotámero, 7,75 (m, 1H,  $\text{NHCHC=O}$ ), 6,55 (m, 1H,  $\text{NHC=O}$ ), 2,75 (m, 1H, CHS), 2,58 (d, 1H, SH,  $J=6,6\text{Hz}$ ), 1,39 (s, 9H, terc-butilo).

De forma análoga al método expuesto en el ejemplo II-D pero usando materiales de partida apropiados se obtienen los siguientes compuestos:

**Ejemplo II-D1 N-BOC-3-(R/S)-mercapto-ciclohexilamina**

**Ejemplo II-D2 4-(R/S)-Mercapto-azepan-2-ona**

a partir de 4-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-azepan-2-ona.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ): 6,15, 5,1 (2xm,  $\text{H}_{19}$ ,  $\text{H}_{20}$ ,  $\text{H}_{21}$ ), 5,52 (d, 1H,  $J=5,2\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{14}$ ), 3,4 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 3,3 (m, 2H,  $\text{H}_{22}$ ), 2,99-3,12 (a, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,18 (m, 1H, SCH), 2,7 (m, 1H,  $\text{C=OCH}$ ), 2,67 (d, 1H, SH,  $J=5,5\text{Hz}$ ), 2,58 (d, 1H,  $\text{C=OCH}$ ,  $J=13,5\text{Hz}$ ), 1,18, 1,45 (2xs,  $(\text{CH}_3)_{15}$ ,  $(\text{CH}_3)_{18}$ ), 0,75, 0,88 (2xd,  $(\text{CH}_3)_{16}$ ,  $(\text{CH}_3)_{17}$ ,  $J=5,4\text{Hz}$ ).

**Ejemplo II-E N-BOC-3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexil-(R/S)-amina**

Una disolución de 11 g de 3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexilamina, 9,15 g de BOC-anhídrido y 4,2 g de trietilamina en 100 ml de THF se agita a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 12 horas, el disolvente se evapora y el residuo concentrado se distribuye entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y HCl 1 M. De la fase orgánica obtenida se evapora el disolvente y el residuo de evaporación se somete a cromatografía. Se obtiene N-BOC-3-(R/S)-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexil-(R/S)-amina.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ): 6,81, (s, 1H,  $\text{NHCO}$ ), 6,8 (s, 2H, H arom.), 3,75 (s, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S-}$ ), 3,2 (m, 1H, CHN), 2,70 (m, 1H, CHS), 2,13 2,15, 2,3 (9H,  $3\times\text{CH}_3$ ), 1,4 (s, 9H, terc-butilo).

**Ejemplo II-F Éster (3S, 3aS, 6R, 6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico y éster (3R, 3aS, 6S, 6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico**

5 Una disolución de 8,76 g de (3S, 3aS, 6R, 6aR)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3,6-diol en 80 ml de piridina se agita durante 16 horas con 13,7 g de cloruro de toluenosulfonilo, el disolvente se destila y el residuo de destilación se disuelve en EtAc y se extrae con HCl 1 N, disolución acuosa saturada de

10 NaHCO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica obtenida se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación se somete a cromatografía. Se obtienen el éster (3S, 3aS, 6R, 6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (a) y el éster (3R, 3aS, 6S, 6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-

15 ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (b). <sup>1</sup>HRMN (DMSO-d<sub>6</sub>) de la forma (a): 7,8 (d, 2H, Ar-H, J=8,2Hz), 7,5 (d, 2H, Ar-H, J=8,6Hz), 4,95 (d, 1H, 6-OH), 4,8 (m, 1H, H-3), 4,42 (dd, 1H, H-6a, J=4,6 y 4,8Hz), 4,38 (d, 1H, H-3a, J=4,6), 4,08 (m, 1H, H-6), 3,8 (m, 2H, 2xH-2), 3,7, 3,25 (2xddd, 2H, 2xH-5), 2,4 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>).

20 <sup>1</sup>HRMN (DMSO-d<sub>6</sub>) de la forma (b): 7,8 (d, 2H, Ar-H, J=8,6Hz), 7,5 (d, 2H, Ar-H, J=8,6Hz), 5,15 (d, 6-OH, J=3,5), 4,9 (m, 1H, H-3), 4,45 (dd, 1H, H-3a, J=4,3 y 4,8Hz), 4,2 (d, 1H, H-6a, J=4,3), 4,0 (m, 1H, H-6), 3,7 (m, 3H, H-2 y 2xH-5), 3,5 (dd, 1H, H-2, J=9,5 y 6,3Hz), 2,4 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

25 **Ejemplo II-G**

**N-BOC-4-Hidroxi-piperidin-3-tiol, N-BOC-3-hidroxi-piperidin-4-tiol**

Una disolución de 1 g de N-BOC-3,4-epoxi-piperidina, 1,9 g de trifenilsililmercaptano y 0,7 ml de trietilamina en 12,5 ml

30 de THF se agita durante 24 horas a 70°C, y se añaden 1,7 g de TBAF y 0,9 ml de ácido acético. La mezcla obtenida se agita durante 1 hora y se distribuye entre salmuera y EtAc. La fase orgánica se seca, el disolvente se evapora y el residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía en gel de sílice.

35 Se obtienen (a): N-BOC-4-hidroxi-piperidin-3-tiol y (b): N-BOC-3-hidroxi-piperidin-4-tiol.



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) de (a): 4,45, 4,12, 2,8 (3xm, 3H, CH<sub>2</sub>NCH), 3,31 (dt, 1H, CHO, J=4,3Hz, J=10Hz), 2,65, 2,6 (2xm, 2H, CHN, CHS), 1,5 (s, 9H, terc-butilo).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) de (b): 4,25, 3,45 2,7, (3xm, 3H, CH<sub>2</sub>NCH), 3,2 (m, 1H, CHO), 2,55 (m, 2H, NCH, CHS), 1,5 (s, 9H, terc-butilo).

### Ejemplo de prueba

### Resultados de las pruebas in vitro de pleuromutilinas, metronidazol y tetraciclina

Se determina la actividad de COMPUESTOS DE PRUEBA (TC) contra las cepas de *H. pylori* ATCC 43504, 43526, 43629, 49503 y 51652 según el método de la dilución de agar, usando agar Mueller Hinton, suplementado con sangre de caballo de >2 semanas de edad (al 5% v/v), incubación a 35°C durante 3 días en una atmósfera microaeróbica generada por un sistema de gas, según las recomendaciones del NCCLS, tal como se divulga en "Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically" - Cuarta edición; estándar aprobado. M7-A4 Vol. 17 No. 2 (1997) y M100-S9 Vol. 19 No. 1 (1999).

Se determina la actividad in vitro de los siguientes COMPUESTOS DE PRUEBA (TC) y de metronidazol y tetraciclina:

TC-I: Un compuesto de fórmula I-valnemulina (Econor®)

TC-II: Un compuesto de fórmula I<sub>s1</sub>-WO0109095

TC-III: Un compuesto de fórmula I<sub>s2</sub>-WO0109095

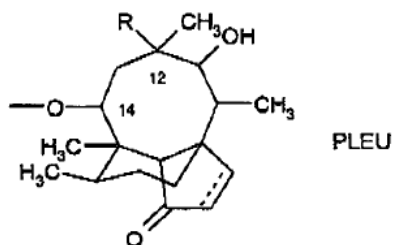
Los resultados de las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC in µg/ml) de TC-I, TC-II y TC-III y de metronidazol (MET) y tetraciclina (TEC) en pruebas in vitro contra cepas de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) como se exponen en la tabla de la prueba son como se exponen en la tabla de la prueba a continuación:

TABLA DE LA PRUEBA

Cepa bacteriana/ número de la ATCC	MIC (µg/ml)				
	TC-I	TC-II	TC-III	MET	TEC
<i>H. pylori</i> /43504	0,025	<0,0125	0,025	128	0,4
<i>H. pylori</i> /43526	0,05	0,05	0,05	4	0,4
<i>H. pylori</i> /43629	<0,0125	<0,0125	<0,0125	128	0,4
<i>H. pylori</i> /49503	<0,0125	0,025	0,025	4	0,2
<i>H. pylori</i> /51652	0,025	0,025	0,025	2	0,2

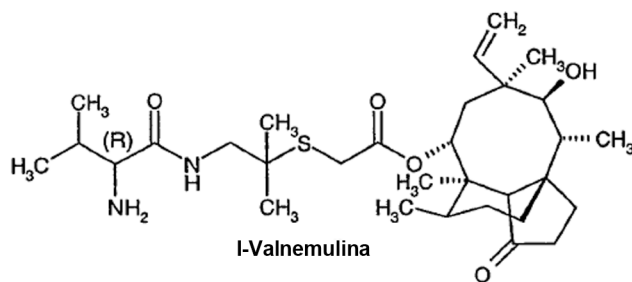
**REIVINDICACIONES**

1. Uso de una pleuromutilina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por *Helicobacter pylori*.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1 en donde se usa una pleuromutilina en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos.
3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde una pleuromutilina es un compuesto que comprende los  
10 elementos estructurales básicos como se exponen en la fórmula

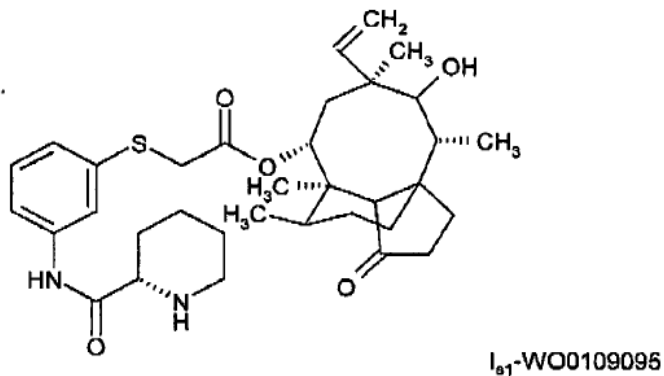


en donde R es vinilo o etilo y la línea de puntos es un enlace o no es enlace.

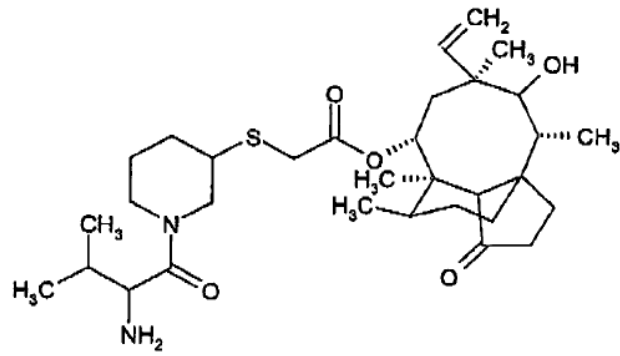
- 15 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde una pleuromutilina es una pleuromutilina de fórmula



o una pleuromutilina de fórmula



o una pleuromutilina de fórmula



I<sub>32</sub>-WO0109096