



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 806**

51 Int. Cl.:

**C07C 323/52** (2006.01)

**C07D 295/215** (2006.01)

**A61K 31/22** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61K 31/4168** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

**C07D 295/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07700066 .9**

96 Fecha de presentación : **11.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1838665**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

54

Título: **Derivados de mutilina y su uso como producto farmacéutico.**

30

Prioridad: **16.01.2006 EP 06000827**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.08.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.08.2011**

73

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

72

Inventor/es: **Thirring, Klaus;**  
**Ascher, Gerd;**  
**Paukner, Susanne;**  
**Heilmayer, Werner y**  
**Novak, Rodger**

74

Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 363 806 T3

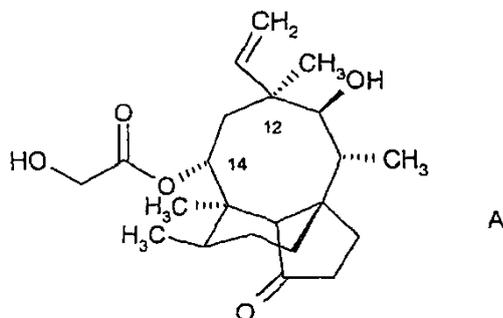
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de mutilina y su uso como producto farmacéutico

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos; tales como pleuromutilinas.

La pleuromutilina, un compuesto de fórmula

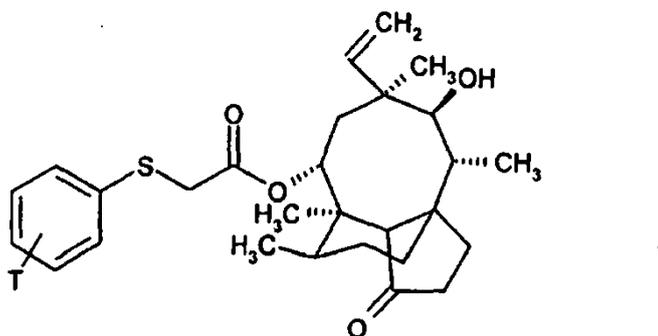


5

es un antibiótico que se produce de manera natural, por ejemplo producido por los basidiomicetos *Pleurotus mutilus* y *P. passeckerianus*, véase por ejemplo The Merck Index, 12ª edición, artículo 7694. Se han desarrollado varias pleuromutilinas adicional que contienen la estructura de anillo principal de la pleuromutilina y que están sustituidas en el grupo hidroxilo, por ejemplo como antimicrobianos. El documento WO 2004/089886 da a conocer derivados de 14-O-((carboxifenilsulfanil)-acetil)-mutilina útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por microbios, preferiblemente infecciones de la piel y tejidos blandos, más preferiblemente el acné. Se han encontrado ahora pleuromutilinas con actividad interesante.

10

En un aspecto la presente invención proporciona un compuesto, por ejemplo una pleuromutilina, de fórmula I



15 en la que

T es alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), mono o dialquilamino(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), acilamino(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), guanidino-imino-alquilo (C<sub>1-6</sub>), ureido-imino-alquilo (C<sub>1-6</sub>), tioureido-imino-alquilo (C<sub>1-6</sub>), isotioureido-imino-alquilo (C<sub>1-6</sub>), aciloxi(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o benzoiloxialquilo (C<sub>1-6</sub>);

y

20 en la que el anillo de fenilo está de manera opcional sustituido adicionalmente con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), arilo, arilalquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), arilalcoxilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, nitro, ciano, azido, aciloxilo, carbamoilo, mono o di-N-alquil(C<sub>1-6</sub>)-carbamoilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, ariloxycarbonilo, ureido, guanidino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-guanidino, amidino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-amidino, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquiltio (C<sub>1-6</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfinilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilo, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilalquilo (C<sub>1-6</sub>) y heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), o dos átomos de carbono de anillo adyacentes pueden estar unidos mediante una cadena de alquileo (C<sub>3-5</sub>), para formar un anillo carbocíclico;

25

o

T es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-XR<sub>1</sub>

en el que n es de 1 a 6;

30 X es oxígeno o NR<sub>2</sub> en el que

R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1-6</sub>) lineal o ramificado, o hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>) o alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>),

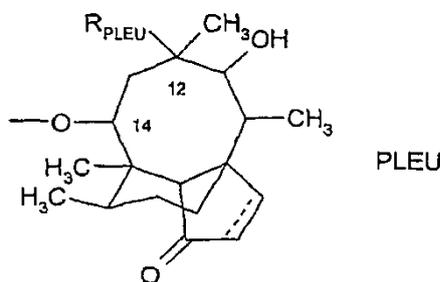
R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>) lineal o ramificado, alquilo (C<sub>1-6</sub>) mono o dihalogenado, aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), fenilalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilenos (C<sub>1-6</sub>), furanilalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), y las sales de amonio correspondientes, o

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, o

XR<sub>1</sub> es piperazinilo o morfolinilo.

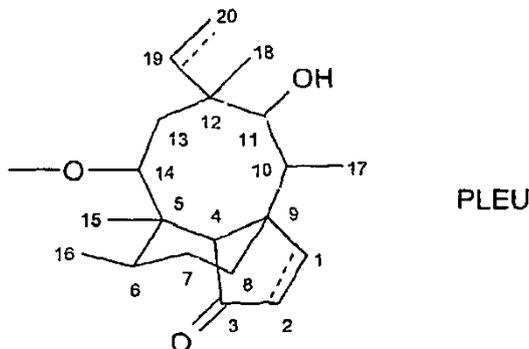
Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que T es alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), mono o dialquilamino(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), (hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>))-fenilsulfanilo, o (guanidino-imino- alquilo (C<sub>1-6</sub>)).

- 10 Una pleuromutilina proporcionada por la presente invención incluye una pleuromutilina que tiene elementos estructurales básicos del sistema de anillo de mutilina según lo expuesto en la fórmula



en la que R<sub>PLEU</sub> es vinilo o etilo y la línea discontinua es un enlace o no es un enlace.

Se usa el siguiente sistema de numeración en la presente solicitud:



- 15 La línea discontinua entre las posiciones 19 y 20 (y entre las posiciones 1 y 2) es un enlace o no es un enlace. En un compuesto de fórmula A o de fórmula PLEU un átomo de hidrógeno en las posiciones 4, 7 y/u 8 del sistema de anillo puede reemplazarse por deuterio, y si la línea discontinua entre las posiciones 1 y 2 no es un enlace (enlace sencillo entre las posiciones 1 y 2) el sistema de anillo puede estar sustituido adicionalmente en las posiciones 1 y/o 2, por ejemplo con halógeno, deuterio o hidroxilo. El grupo -O- en la posición 14 está sustituido de manera adicional, preferiblemente con un grupo carbonilo sustituido.
- 20

25 Resultó que la actividad antimicrobiana contra patógenos bacterianos clínicos relevantes (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Escherichia coli*, véase la tabla 1 más adelante en el presente documento) de dichos derivados de pleuromutilina se mejora particularmente cuando el anillo de fenilo lleva

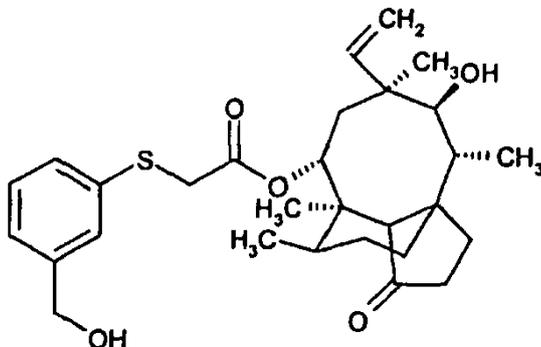
- a) un átomo de carbono saturado o insaturado en la posición meta en relación con el azufre unido al anillo de fenilo,
- o

- b) un átomo de carbono saturado o insaturado en la posición orto en relación con el azufre unido al anillo de fenilo, siempre que el anillo de fenilo esté sustituido adicionalmente con hasta cuatro grupos tal como se mencionan en la reivindicación 1
- 30

Por tanto, se prefieren los compuestos, en los que T es un grupo de fórmula (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-XR<sub>1</sub> y dicho grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> está en

la posición meta en relación con el azufre unido al anillo de fenilo.

Un compuesto preferido según la presente invención es la 14-O-[(3-hidroximetil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina de fórmula



- 5 Un compuesto proporcionado por la presente invención se designa también en el presente documento como "compuesto(s) de (según) la presente invención".

Un compuesto 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.

- 10 Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma cristalina o no cristalina, y, si es cristalina, pueden opcionalmente estar hidratados o ser un solvato. Cuando a algunos de los compuestos de esta invención se les permite cristalizar o se recristalizan en disolventes orgánicos, el disolvente de cristalización puede estar presente en el producto cristalino.

- 15 Esta invención incluye dentro de su alcance tales solvatos. De manera similar, algunos de los compuestos de esta invención pueden cristalizarse o recristalizarse en disolventes que contienen agua. En tales casos el agua de hidratación puede estar presente en el producto cristalino. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que pueden producirse mediante procesos tales como liofilización.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención en forma de una sal.

- 20 Tales sales incluyen preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, aunque se incluyen sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo para propósitos de preparación / aislamiento / purificación.

Una sal de un compuesto de la presente invención incluye una sal de metal o una sal de adición de ácido. Las sales de metal incluyen por ejemplo sales alcalinas o alcalinotérreas; las sales de adición de ácido incluyen sales de un compuesto de la presente invención con un ácido, por ejemplo ácido hidrogenofumárico, ácido fumárico, ácido naftalin-1,5-sulfónico, ácido clorhídrico, ácido deuteroclorico; preferiblemente ácido clorhídrico.

- 25 Un compuesto de la presente invención en forma libre puede convertirse en un compuesto correspondiente en forma de una sal; y viceversa. Un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de una sal y en forma de un solvato puede convertirse en un compuesto correspondiente en forma libre o en forma de una sal en su forma no solvatada; y viceversa.

- 30 Un compuesto de la presente invención, si está sustituido de acuerdo con esto, puede existir en forma de isómeros y mezclas de los mismos; por ejemplo isómeros ópticos, diastereoisómeros, confórmers cis/trans. Un compuesto de la presente invención puede, por ejemplo, contener átomos de carbono asimétricos y pueden por tanto existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo racematos. Los sustituyentes en cualquier átomo de carbono asimétrico pueden estar presentes en la configuración (R), (S) o (R,S), preferiblemente en la configuración (R) o (S). Por ejemplo, si en un compuesto de fórmula I R<sub>1</sub> es alquilo sustituido y el sustituyente está unido a un átomo de carbono de la cadena lateral de tal alquilo, el átomo de carbono al que tal sustituyente está unido es un átomo de carbono asimétrico y tal sustituyente puede estar en la configuración (R) y (S), incluyendo mezclas de los mismos. La configuración de los sustituyentes unidos a átomos de carbono asimétricos del anillo de mutilina es preferiblemente la misma que la pleuromutilina natural.

- 40 Las mezclas isoméricas pueden separarse según sea apropiado, por ejemplo según, por ejemplo análogamente a, un método convencional, para obtener isómeros puros. La presente invención incluye un compuesto de la presente invención en cualquier forma isomérica y en cualquier mezcla isomérica.

La presente invención incluye también tautómeros de un compuesto de la presente invención, en el que puedan existir tautómeros.

5 Cualquier compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo un compuesto de la presente invención y productos intermedios en su producción pueden prepararse según sea apropiado, por ejemplo según, por ejemplo análogamente a, un método convencional, por ejemplo o tal como se especifica en el presente documento.

10 En otro aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de 14-O-[[alcoxi(C<sub>1-6</sub>)]alquil(C<sub>1-6</sub>)]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilinas, 14-O-[[mono o dialquilamino(C<sub>1-6</sub>)-alquil(C<sub>1-6</sub>)]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilinas, 14-O-[[hidroxialquil(C<sub>1-6</sub>)]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilinas, 14-O-[[guanidino-imino-alquil(C<sub>1-6</sub>)]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilinas, 14-O-[[ureido-imino-alquil(C<sub>1-6</sub>)]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilinas, 14-O-[[tioureido-imino-alquil(C<sub>1-6</sub>)]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilinas, 14-O-[[isotioureido-imino-alquil(C<sub>1-6</sub>)]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilinas, que comprende hacer reaccionar un

a. tosilato de 14-O-pleuromutilina con un compuesto de hidroxialquil(C<sub>1-6</sub>)-tiofenol en presencia de una base (si no se desea ninguna transformación adicional, los compuestos finales se aíslan y purifican de una manera adecuada),

b1. oxidar el grupo hidroxilo selectivamente en un grupo formilo usando un agente oxidante apropiado,

15 b2. transformar el grupo hidroxilo para dar el mesilato correspondiente,

c1. condensar el compuesto que porta el grupo formilo con un compuesto que tiene un grupo amino libre

c2. sustitución del mesilato con una azida

c2a. sustitución del mesilato con aminas primarias o secundarias sustituidas

d2. reducción de las azidas para dar las aminas

20 e2. acilación de la amina.

Los compuestos que tienen sustituyentes que están destinados a no participar en las etapas de reacción pueden usarse en una forma protegida. Los grupos protectores pueden eliminarse posteriormente sin alterar el resto de la molécula.

25 Un compuesto obtenido mediante un proceso proporcionado por la presente invención puede convertirse en una sal correspondiente, según, por ejemplo análogamente a, un método convencional, por ejemplo mediante el tratamiento con un ácido, o, una base metálica, respectivamente, para obtener una sal de adición de ácido, o, una sal de metal, respectivamente y viceversa. Un compuesto obtenido mediante un proceso proporcionado por la presente invención en forma de una sal, puede convertirse en el compuesto correspondiente en forma de una base libre, según, por ejemplo análogamente a, un método convencional, por ejemplo mediante el tratamiento con un ácido si se obtiene una sal de metal y mediante el tratamiento con una base metálica, por ejemplo un hidróxido de metal si se obtiene una sal de adición de ácido.

Los compuestos de la presente invención presentan actividad farmacológica y son por tanto útiles como productos farmacéuticos.

35 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención muestran actividad antimicrobiana, por ejemplo actividad antibacteriana contra bacterias gram positivas, tales como estafilococos coagulasa positivos y coagulasa negativos, por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus haemolyticus*, estreptococos, por ejemplo *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalacticae*, enterococos, por ejemplo *Enterococcus faecium* y *Moraxellaceae*, por ejemplo *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurellaceae*, por ejemplo *Haemophilus influenzae*, así como contra *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., por ejemplo *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* y anaerobios obligados, por ejemplo *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*; *in vitro* en la prueba de microdilución o prueba de dilución en agar según el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, el antiguo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 2006, documento M7-A7 vol. 26, n.º 2: "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - Seventh Edition, Approved Standard"; y en la determinación *in vitro* de la actividad antibacteriana contra bacterias anaerobias según el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) VOL. 24, n.º 2, M11-A5, Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard; Sexta Edición (2004) e *in vivo* en el modelo de ratón septicémico contra *Staphylococcus aureus*.

50 Los compuestos de la presente invención son por tanto adecuados para el tratamiento y la prevención de enfermedades que están mediadas por microbios, por ejemplo por bacterias. Las enfermedades que también pueden tratarse incluyen por ejemplo enfermedades mediadas por *Helicobacter*, tal como *Helicobacter pylori*, y enfermedades mediadas por *Mycobacterium tuberculosis*, enfermedades mediadas por *Legionella pneumophila* o *Neisseriaceae*, las enfermedades que también pueden tratarse incluyen en general enfermedades inflamatorias, en las que los microbios están mediando dicha inflamación, por ejemplo incluyendo el acné.

Los compuestos de la presente invención son preferiblemente útiles para tratar infecciones de la piel y tejidos blandos, por ejemplo infecciones epidérmicas como impétigo, impétigo ampolloso o ectima, infecciones dérmicas como erisipela, celulitis, eritrasma o fascitis necrotizante, infecciones foliculares como folliculitis, furunculosis o carbunculosis, otras infecciones como paroniquia, dactilitis, botriomicosis, mastitis, lesiones de la piel infectadas de manera secundaria, dermatosis infectadas de manera secundaria, para la descolonización de portadores bacterianos, por ejemplo descolonización de portadores de *Staphylococcus aureus* nasales, y acné, mediante aplicación tópica. Por consiguiente, en un aspecto adicional la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado o solvato de la misma en la preparación de un medicamento adaptado para administración tópica para su uso en el tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos y también en el tratamiento del acné en seres humanos. La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una infección de la piel o tejidos blandos.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso como producto farmacéutico, preferiblemente como antimicrobiano, tal como un antibiótico, por ejemplo, y un antianaeróbico.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento del acné.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, mediadas por microbios, tales como bacterianos, por ejemplo

- enfermedades mediadas por bacterias, por ejemplo seleccionadas de estafilococos, estreptococos, enterococos;

- enfermedades mediadas por *Helicobacter*

- enfermedades mediados por *Legionella*, *Neisseriaceae*, *Moraxellaceae*, *Pasteurellaceae*, *Corynebacteria*,

- enfermedades mediadas por *Mycobacterium tuberculosis*,

- por ejemplo enfermedades mediadas por *Mycoplasmataceae*, *Chlamydiaceae* y anaerobios obligados,

- para el tratamiento del acné,

y para la descolonización de individuos colonizados con bacterias.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método de tratamiento de enfermedades mediadas por microbios que comprende administrar a un sujeto que necesite de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención por ejemplo en forma de una composición farmacéutica.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método de tratamiento del acné que comprende administrar a un sujeto que necesite de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención por ejemplo en forma de una composición farmacéutica.

Tratamiento incluye tratamiento y profilaxis.

Para un tratamiento antimicrobiano y del acné, la dosificación apropiada, naturalmente, variará dependiendo de, por ejemplo, la naturaleza química y los datos farmacocinéticos de un compuesto de la presente invención empleado, el huésped individual, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de los estados que estén tratándose. Sin embargo, en general, para resultados satisfactorios en mamíferos más grandes, por ejemplo seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de desde aproximadamente 0,01 hasta 3 g de un compuesto de la presente invención administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta en cuatro veces por día.

Un compuesto de la presente invención puede administrarse por cualquier vía convencional, por ejemplo por vía enteral, 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 de comprimidos recubiertos o no recubiertos, cápsulas, disoluciones o suspensiones inyectables, por ejemplo en forma de ampollas, viales, en forma de formulaciones semisólidas, por ejemplo pomadas, cremas, geles, pastas, en forma de polvo para inhalador, espumas, tinturas, lápices de labios, barras correctoras, gotas, pulverizaciones, o en forma de supositorios, por ejemplo de manera análoga a los macrólidos, tales como eritromicinas, por ejemplo claritromicina o azitromicina.

Un compuesto de la presente invención puede administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una sal de adición de ácido o sal de metal; o en forma libre; opcionalmente en forma de un solvato. Un compuesto de la presente invención en forma de una sal presenta el mismo orden de actividad como el compuesto en forma libre; opcionalmente en forma de un solvato.

Un compuesto de la presente invención puede usarse para el tratamiento farmacéutico según la presente invención solo o en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos. Tales otros agentes farmacéuticamente activos incluyen, por ejemplo, otros antibióticos y agentes antiinflamatorios, y, si un compuesto de la presente invención se usa en el tratamiento del acné, otros agentes farmacéuticos incluyen además agentes que son activos contra el acné o se usan para la descolonización/esterilización de portadores bacterianos. Las combinaciones incluyen combinaciones fijas, en el 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 proporcionan instrucciones para su administración simultánea o secuencial.

En otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, por ejemplo que incluye un compuesto de fórmula I, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable; por ejemplo y/o en forma de un solvato; en asociación con al menos un producto farmacéutico, excipiente, por ejemplo vehículo o diluyente, por ejemplo incluyendo cargas, aglutinantes, disgregantes, acondicionadores de flujo, lubricantes, azúcares y edulcorantes, fragancias, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.

En otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica según la presente invención, que comprende además otro agente farmacéuticamente activo.

Tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse según, por ejemplo análogamente a, un método convencional, por ejemplo mediante procesos de mezclado, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización.

Una forma farmacéutica unitaria puede contener, por ejemplo, desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 3000 mg, tal como de 1 mg a aproximadamente 100 mg.

Los compuestos de la presente invención son adicionalmente adecuados como agentes veterinarios, por ejemplo compuestos veterinarios activos, por ejemplo en la profilaxis y en el tratamiento de enfermedades microbianas, por ejemplo bacterianas, en animales, tales como aves de corral, cerdos y terneros; por ejemplo y para diluir fluidos para inseminación artificial y para técnicas de inmersión de huevos.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso como agente veterinario.

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

En otro aspecto la presente invención proporciona un método veterinario para la profilaxis y en el tratamiento de enfermedades microbianas, por ejemplo bacterianas, que comprende administrar a un sujeto que necesite de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, por ejemplo en forma de una composición Veterinaria.

Para el uso de los compuestos activos de la presente invención como agente veterinario, la dosificación naturalmente variará dependiendo del tamaño y la edad del animal y del efecto deseado; por ejemplo para tratamiento profiláctico se administrarán dosis relativamente bajas a lo largo de un periodo de tiempo largo, por ejemplo de 1 a 4 semanas. Las dosis preferidas en agua potable son de desde 0,0125 hasta 0,05 en peso por volumen, particularmente de 0,0125 a 0,025; y en los productos alimenticios de desde 20 a 400 g/tonelada métrica, preferiblemente de 20 a 200 g/tonelada métrica. Se prefiere administrar los compuestos activos de la presente invención como agente veterinario a gallinas en agua potable, a cerdos en productos alimenticios y a terneros por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo en forma de preparaciones orales o parenterales.

La invención se describe adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos.

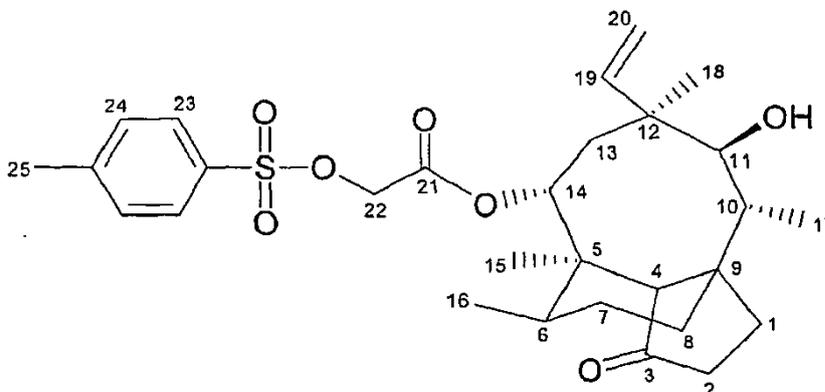
## 45 Ejemplos

### Ejemplo 1: 14-O-[(3-Hidroximetil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina

#### Etapla 1: Tosilato de pleuromutilina

A una disolución de 18,63 g (49,2 mmol) de pleuromutilina y 9,39 g (49,2 mmol) de cloruro de toluenosulfonilo en 1400 ml de metiletilcetona se le añade lentamente una disolución de 4,98 g (49,2 mmol) de trietilamina en 300 ml de metiletilcetona a temperatura ambiente. Se agita la reacción durante 24 h a temperatura ambiente, se elimina mediante filtración el precipitado formado y se añaden 2800 ml de agua a la disolución. Se extrae la disolución tres veces con acetato de etilo, se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,49 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,8 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 1,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,38 (sa, 1H, H - 4); sistema AB (u<sub>A</sub>= 4,75, u<sub>B</sub>= 4,62, J = 50Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 5,00 (m, 2H, H - 20); 5,52 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,04 (dd, 1H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 7,46 (d, 2H, J = 8Hz, H - 24); 7,79 (d, 2H, J = 8Hz, H - 23).



5

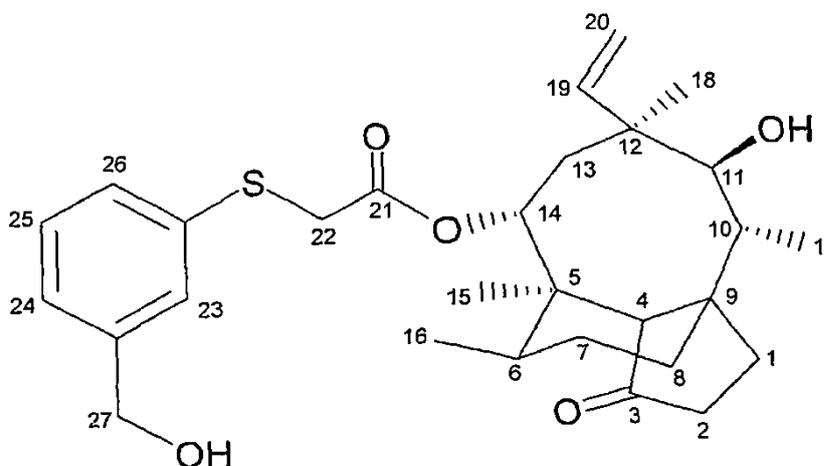
### Etapa 2: 14-O-[(3-Hidroxitetil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina

A 1,96 g (14 mmol) de (3-mercapto-fenil)-metanol [preparado a partir de ácido 3-mercaptobenzoico según: Chemistry Express, vol. 7, n.º 11, págs. 865-868 (1992)] en 90 ml de etanol absoluto se les añaden 322 mg (14 mmol) de sodio. Después de agitar la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente se añade una disolución de 7,45 g (14 mmol) de tosilato de pleuromutilina en 130 ml de metiletilcetona y se agita la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad a presión reducida, se disuelve en acetato de etilo y se extrae tres veces con agua. Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evapora hasta sequedad a presión reducida y se cromatografía el residuo en gel de sílice utilizando diclorometano/metanol 100:1,5 como fase móvil.

El material obtenido era cristalino (p.f. 139-141°C).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, señales características): 0,68 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,88 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 1,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,42 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,06 (sa, 1H, H - 4); 3,32 (t, 1H, J = 6Hz, H - 11); 3,59 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - 22); 4,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - 27); 5,15 y 5,30 (2xm, 2H, H - 20); 5,72 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,41 (dd, 1H, J = 11 y 17Hz, H - 19); 7,19 y 7,28 (2xm, 3H, H - 24,25 y 26); 7,38 (s, 1H, H - 23).

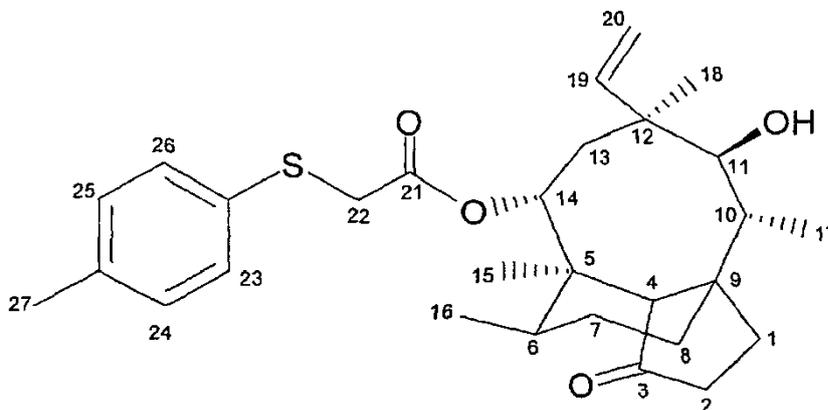
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,56 (d, 3H, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>-16); 0,79 (d, 3H, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 0,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 3,37 (t, 1H, J = 6Hz, H - 11); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,81, u<sub>B</sub> = 3,74, J = 29 Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,44 (d, 2H, J = 6Hz, CH<sub>2</sub> - 27); 4,95 (m, 2H, H - 20); 5,49 (d, 1 H, J = 8 Hz, H - 14); 6,04 (m, 1H, H - 19), 7,10 – 7,27 (4 x m, 4H, H - 23, 24, 25 y 26).



Los siguientes compuestos se preparan de una manera similar:

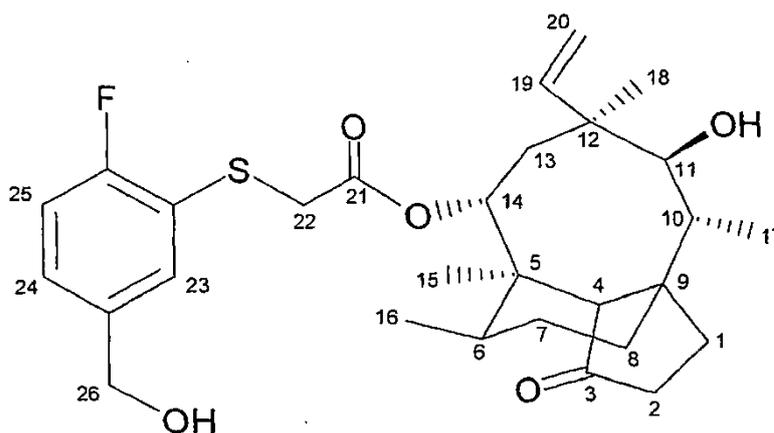
**Ejemplo 2 (Comparación): 14-O-[(4-Metil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,55 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 0,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 27); 2,35 (sa, 1H, H - 4); 3,37 (t, 1H, J = 6Hz, H - 11); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,75, u<sub>B</sub> = 3,68, J = 28Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,96 (m, 2H, H - 20); 5,48 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,03 (dd, 1H, J = 11 y 20Hz, H - 19); 7,09 y 7,23 (2xd, 4H, J = 8Hz, H arom.).

**Ejemplo 3: 14-O-[(5-Hidroximetil-2-fluoro-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

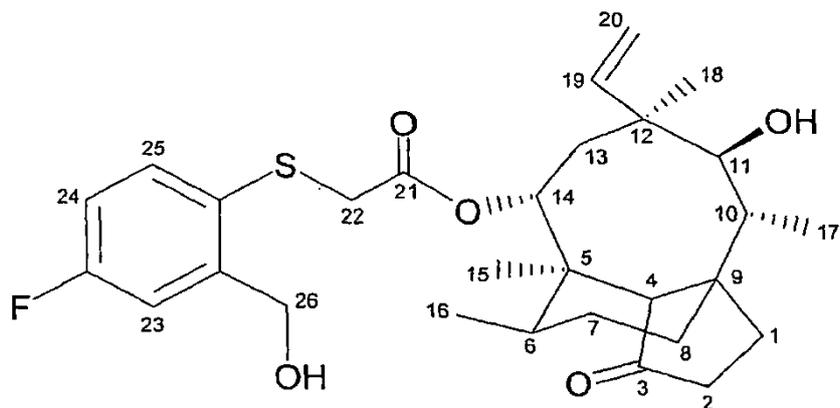
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ, ppm, señales características): 0,67 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,89 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 1,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,29 (sa, 1H, H - 4); 3,42 (d, 1H, J = 7Hz, H - 11); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,70, u<sub>B</sub> = 3,60, J = 39Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - 26); 5,07 (m, 2H, H - 20); 5,64 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,19 (dd, 1H, J = 7 y 19Hz, H - 19); 7,08, 7,27 y 7,44 (3xm, 3H, H - 23, 24 y 25).

El (4-fluoro-3-mercapto-fenil)-metanol requerido se prepara en dos etapas a partir de ácido 3-clorosulfonil-4-fluorobenzoico siguiendo el procedimiento para la preparación de (3-mercaptofenil)-metanol descrito en Chemistry Express, vol. 7, n.º 11, págs. 865 - 868).

**Ejemplo 4: 14-O-[(2-Hidroximetil-4-fluoro-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,51 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,78 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 0,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,34 (sa, 1H, H - 4); 3,37 (d, 1H, J = 7Hz, H - 11); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,78, u<sub>B</sub> = 3,70, J = 29Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,56 (d, 2H, J = 5Hz, CH<sub>2</sub> - 26); 4,92 (m, 2H, H - 20); 5,45 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,19 (dd, 1H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 7,02 y 7,44 (2xm, 2H, H - 24 y 25); 7,20 (m, 1H, H - 23).

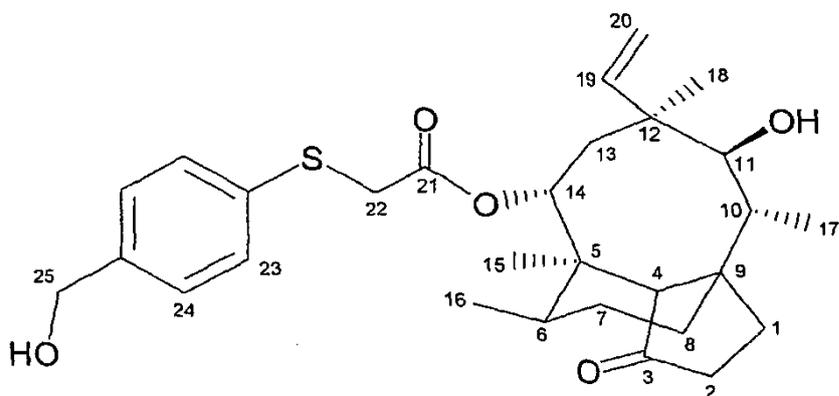
El (5-fluoro-2-mercapto-fenil)-metanol requerido se prepara a partir de ácido 5-fluoro-2-mercapto-benzoico siguiendo el procedimiento para la preparación de (3-mercapto-fenil)-metanol descrito en Chemistry Express, vol. 7, n.º 11, págs. 865 - 868).



**Ejemplo 5: 14-O-[(4-Hidroximetil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

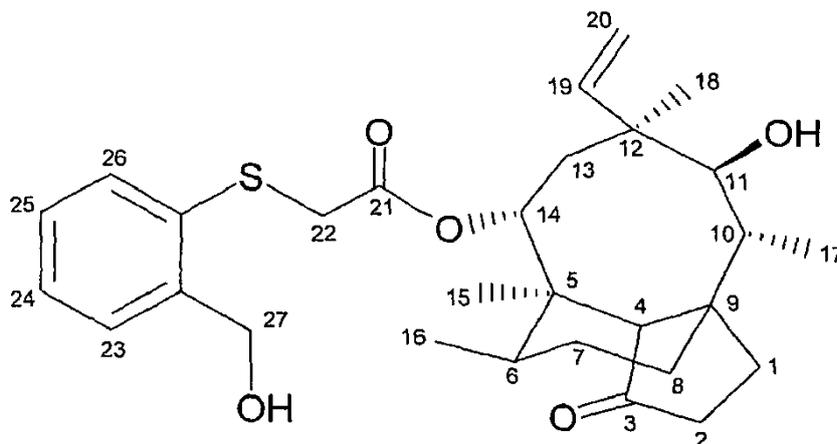
- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, señales características): 0,68 (d, 3H, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,86 (d, 3H, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 1,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,06 (sa, 1H, H - 4); 3,32 (dd, 1 H, J = 7 y 11Hz, H - 11); 3,56 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - 22); 4,66 (d, 2H, J = 4Hz, CH<sub>2</sub> - 25); 5,16 y 5,30 (2xm, 2H, H - 20); 5,73 (d, 1 H, J = 8Hz, H - 14); 6,41 (dd, 1H, J = 11 y 17Hz, H - 19); 7,28 y 7,38 (2xd, 4H, J = 8Hz, H - 23 y 24); 9,91 (s, 1 H, H - 25).

El (4-mercapto-fenil)-metanol requerido se preparó a partir de ácido 4-mercapto-benzoico siguiendo el procedimiento para la preparación de (3-mercapto-fenil)-metanol descrito en Chemistry Express, vol. 7, n.º 11, págs. 865 - 868).



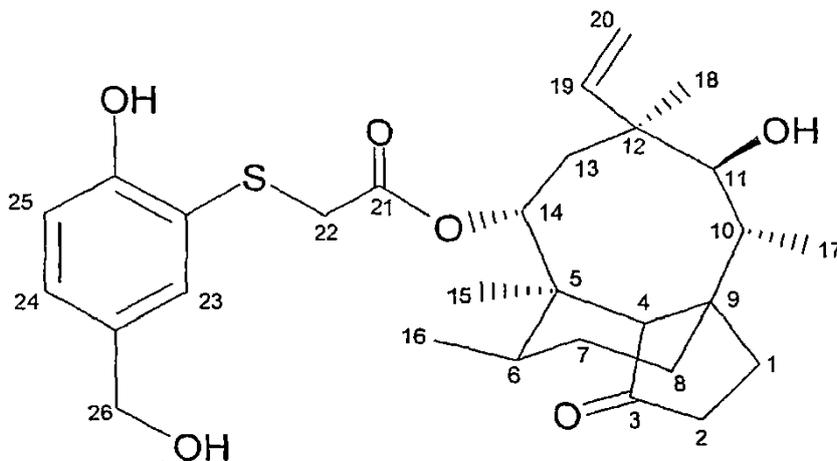
**Ejemplo 6: 14-O-[(2-Hidroximetil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

- <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, señales características): 0,60 (d, 3H, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,85 (d, 3H, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 1,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,04 (sa, 1 H, H - 4); 3,30 (t, 1H, J = 7Hz, H - 11); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,62, u<sub>B</sub> = 3,58, J = 21 Hz, CH<sub>2</sub> - 22); sistema AB (u<sub>A</sub> = 4,82, u<sub>B</sub> = 4,78, J = 19Hz, CH<sub>2</sub> - 27); 5,12 y 5,28 (2xm, 2H, H- 20); 5,67 (d, 1 H, J = 8Hz, H- 14); 6,35 (dd, 1H, J = 11 y 18Hz, H- 19); 7,24 y 7,42 (2xm, 4H, H arom.).
- El (2-mercapto-fenil)-metanol requerido se prepara a partir de ácido 2-mercapto-benzoico siguiendo el procedimiento para la preparación de (3-mercapto-fenil)-metanol descrito en Chemistry Express, vol. 7, n.º 11, págs. 865 - 868).



**Ejemplo 7: 14-O-[(2-Hidroxi-5-hidroxi-metil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,57 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 0,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,34 (sa, 1 H, H - 4); 3,36 (t, 1 H, J = 6Hz, H - 11); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,70, u<sub>B</sub> = 3,59, J = 26Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,32 (d, 2H, J = 5Hz, CH<sub>2</sub> - 26); 4,95 (m, 2H, H - 20); 5,47 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,03 (dd, 1H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 6,75 (d, 1 H, J = 8Hz, H - 25); 6,98 (dd, 1H, J = 2 y 8Hz, H - 24); 7,11 (d, 1H, J = 2Hz, H - 23).

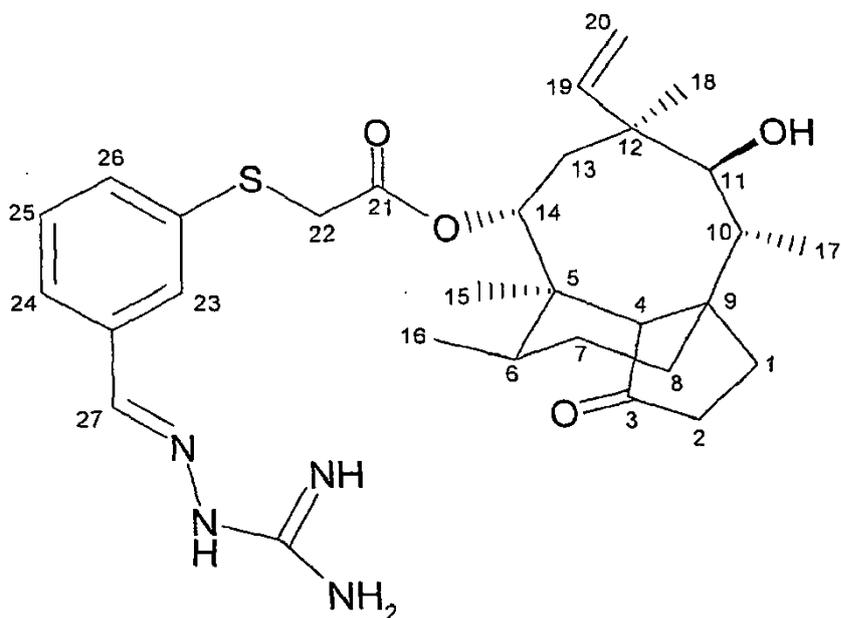


El 4-hidroxi-metil-2-mercapto-fenol requerido se prepara a partir de ácido 3-clorosulfonil-4-hidroxi-benzoico siguiendo el procedimiento para la preparación de (3-mercapto-fenil)-metanol descrito en Chemistry Express, vol. 7, n.º 11, págs. 865 - 868).

**Ejemplo 8: Clorhidrato de 14-O-[(3-(aminoimino-metil)-hidrazonometil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

A 381 mg (0,61 mmol) de 14-O-[(3-formil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina en 4 ml de N,N-dimetilacetamida se les añadieron 83 mg (0,61 mmol) de dihidrocarbonato de aminoguanidina y 0,61 ml de HCl 2 N. Después de agitar la reacción durante 12 h a temperatura ambiente se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad a presión reducida y se cromatografía en gel de sílice usando diclorometano/metanol/isopropil éter 4:1:1 que contiene ácido acético al 1% como fase móvil.

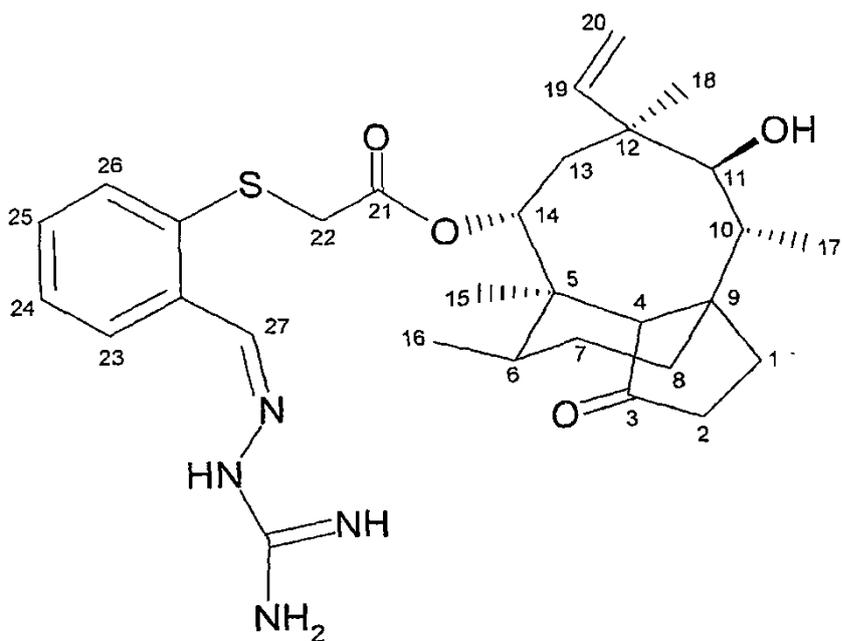
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,55 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,78 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 0,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,33 (sa, 1 H, H - 4); 3,36 (t, 1 H, J = 6Hz, H - 11); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,94, u<sub>B</sub> = 3,85, J = 36Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,90 (m, 2H, H - 20); 5,48 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,00 (dd, 1 H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 7,32 (m, 1 H, H - 25); 7,32 y 7,58 (2 x m, 2H, H - 24 y 26); 7,83 (s, 1H, H - 23); 8,05 (s, 1 H, H - 27).



Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar:

**Ejemplo 9: Clorhidrato de 14-O-[(2-[(aminoiminometil)-hidrazonometil]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

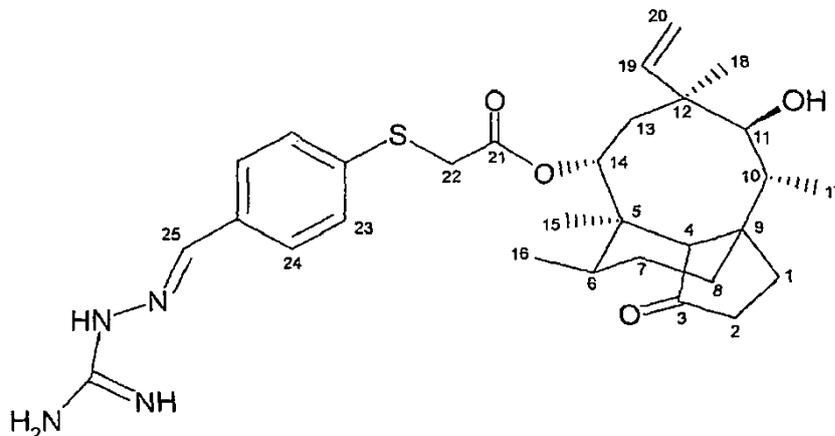
- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, señales características): 0,52 (d, 3H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_3$  - 16); 0,75 (d, 3H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_3$  - 17); 0,96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  - 18); 1,27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  - 15); 2,33 (sa, 1 H, H - 4); 3,36 (t, 1H, J = 6Hz, H - 11); sistema AB ( $u_A = 3,87$ ,  $u_B = 3,78$ , J = 26Hz,  $\text{CH}_2$  - 22); 4,92 (m, 2H, H - 20); 5,47 (d, 1 H, J = 8Hz, H - 14); 5,99 (m, 1H, H - 19); 7,25 (m, 2H, H - 24 y 25); 7,44 y 7,96 (2xm, 2H, H - 23, y 26); 8,54 (s, 1H, H - 27).



**Ejemplo 10: Clorhidrato de 14-O-[(4-[(aminoiminometil)-hidrazonometil]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

- 10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, señales características): 0,56 (d, 3H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_3$  - 16); 0,79 (d, 3H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_3$  - 17); 0,97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  - 18); 1,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  - 15); 2,36 (sa, 1H, H - 4); 3,37 (t, 1H, J = 6Hz, H - 11); sistema AB ( $u_A = 3,94$ ,  $u_B = 3,88$ , J = 24Hz,  $\text{CH}_2$  - 22); 4,96 (m, 2H, H - 20); 5,50 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,03 (dd, 1

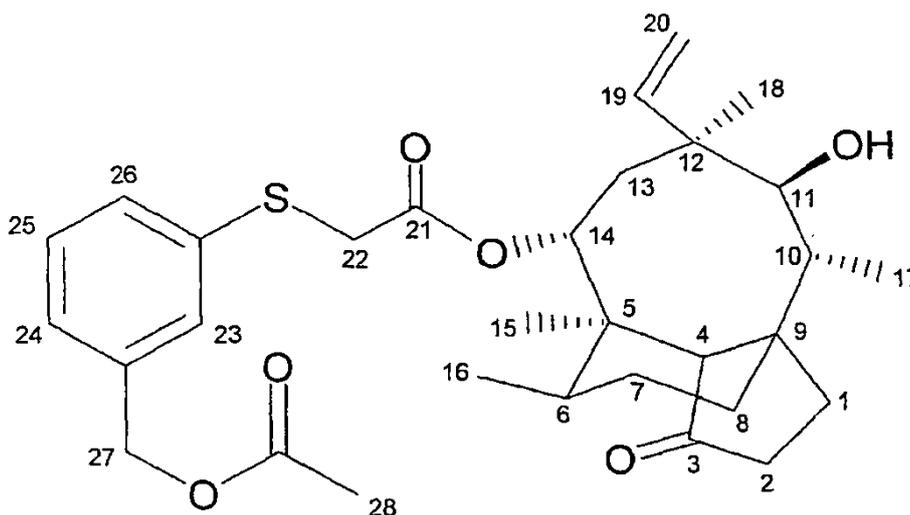
H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 7,38 y 7,78 (2xd, 4H, J = 8Hz, H - 23 y 24); 8,10 (s, 1H, H - 25).



#### Ejemplo 11: 14-O-[(3-Acetoximetil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina

5 A una disolución de 1 g (2 mmol) de 14-O-[(3-hidroximetil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añaden 351  $\mu$ l (3,2 mmol) de N-metilmorfolina y 302  $\mu$ l (3,2 mmol) de anhídrido acético junto con una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. Se permitió que la mezcla de reacción reposara durante 16 h a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se cromatografió en sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100:0,5  $\rightarrow$  100:1 como fase móvil.

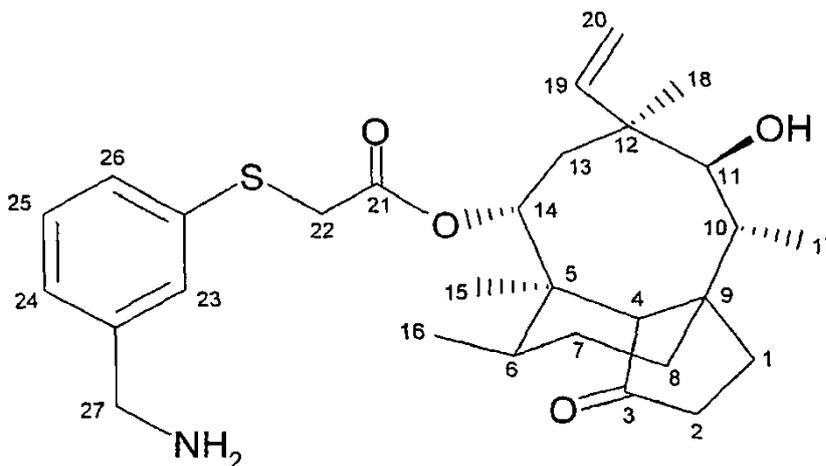
10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm, señales características): 0,56 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 0,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 28); 2,35 (sa, 1 H, H - 4); 3,37 (t, 1 H, J = 6Hz, H - 11); sistema AB ( $u_A$  = 3,85,  $u_B$  = 3,78, J = 29Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,97 (m, 2H, H - 20); 5,00 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - 27); 5,49 (d, 1 H, J = 8Hz, H - 14); 6,03 (dd, 1H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 7,13 – 7,28 (m, 3H, H - 24, 25 y 26); 7,33 (sa, 1 H, H - 23).



#### 15 Ejemplo 12: Clorhidrato de 14-O-[(3-aminometil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina

20 Se disolvió 1 g (1,9 mmol) de 14-O-[(3-azidometil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina en 30 ml de THF, se añaden 900 mg de catalizador Lindlar y se hidrogena la mezcla de reacción durante 6 h. La mezcla reacción se filtra a través de Celite, se concentra a presión reducida y se cromatografía el residuo en sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1 como fase móvil. El clorhidrato se obtuvo disolviendo 125 mg de 14-O-[(3-aminometil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina en 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y añadiendo 2 ml de Et<sub>2</sub>O saturado en HCl. Después de 45 minutos se evaporó la reacción hasta sequedad a presión reducida.

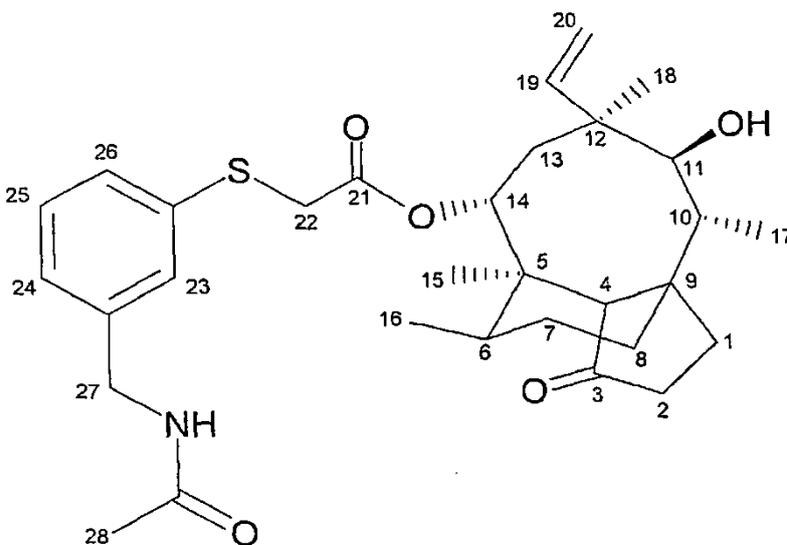
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , ppm, señales características): 0,57 (d, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3 - 16$ ); 0,79 (d, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3 - 17$ ); 1,00 (s, 3H,  $\text{CH}_3 - 18$ ), 1,31 (s, 3H,  $\text{CH}_3 - 15$ ); 2,38 (sa, 1 H, H - 4); 3,38 (t, 1 H,  $J = 6\text{Hz}$ , H - 11); sistema AB ( $u_A = 3,89$ ,  $u_B = 3,82$ ,  $J = 26\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2 - 22$ ); 3,95 (s, 2H,  $\text{CH}_2 - 27$ ); 4,98 (m, 2H, H - 20); 5,51 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , H - 14); 6,05 (dd, 1H,  $J = 11$  y  $18\text{Hz}$ , H - 19); 7,30 (m, 3H, H - 24, 25 y 26); 7,48 (s, 1 H, H - 23).



#### 5 Ejemplo 13: 14-O-[(3-Acetilaminometil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina

A 300 mg (0,6 mmol) de 14-O-[(3-aminometil)-fenilsulfanil-acetil]-mutilina en 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añaden 106  $\mu\text{l}$  (0,96 mmol) de N-metilmorfolina, 91  $\mu\text{l}$  (0,96 mmol) de anhídrido acético y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. Se permite que la disolución resultante repose durante 5 h a temperatura ambiente. Después de la evaporación hasta sequedad a presión reducida, se cromatografía el residuo en sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  100 :1 $\rightarrow$ 100:1,2 como fase móvil.

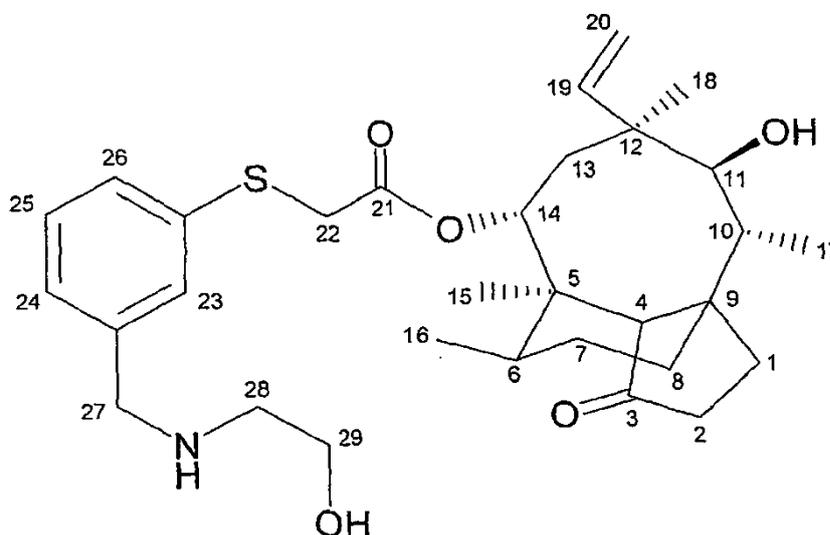
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , ppm, señales características): 0,56 (d, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3 - 16$ ); 0,79 (d, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3 - 17$ ); 0,99 (s, 3H,  $\text{CH}_3 - 18$ ); 1,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3 - 15$ ); 1,85 (s, 3H,  $\text{CH}_3 - 28$ ); 2,35 (sa, 1H, H - 4); 3,38 (t, 1H,  $J = 6\text{Hz}$ , H - 11); sistema AB ( $u_A = 3,82$ ,  $u_B = 3,75$ ,  $J = 28\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2 - 22$ ); 4,18 (d, 2H,  $J = 6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2 - 27$ ); 4,95 (m, 2H, H - 20); 5,49 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , H - 14); 6,04 (dd, 1H,  $J = 11$  y  $19\text{Hz}$ , H - 19); 7,03 – 7,26 (m, 4H, H - 23, 24, 25 y 26).



**Ejemplo 14: Clorhidrato de 14-O-[(3-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

5 A 579 mg (1 mmol) de 14-O-[(3-metanosulfoniloximetil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina en 20 ml de THF se les añaden 112 mg (2 mmol) de 2-amino-etanol y se agita la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la concentración a presión reducida se añaden acetato de etilo y agua y se lava la fase orgánica varias veces con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, se evapora a presión reducida y se cromatografía el residuo en sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  ac. 100:5:0,05 como fase móvil. El clorhidrato se obtuvo tal como se muestra a modo de ejemplo en el ejemplo 29.

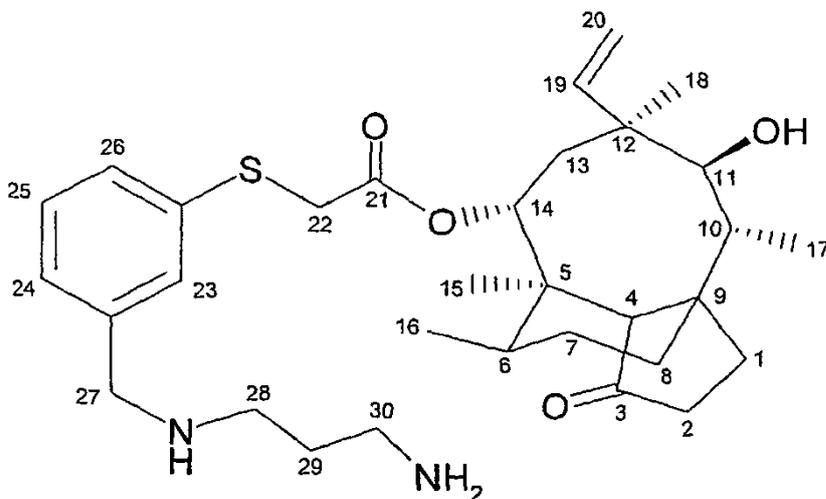
10  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , ppm, señales características): 0,57 (d, 3H, J = 7Hz,  $\text{CH}_3$  - 16); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz,  $\text{CH}_3$  - 17); 0,98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  - 18); 1,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  - 15); 2,35 (sa, 1H, H - 4); 2,53 (t, 2H, J = 6Hz,  $\text{CH}_2$  - 28); 3,38 (m, 5H, H - 11,  $\text{CH}_2$  - 28 y 29); 3,44 (q, 2H, J = 6 y 10 Hz,  $\text{CH}_2$  - 29); 3,65 (s, 3H,  $\text{CH}_2$  - 27); sistema AB ( $u_A = 3,82$ ,  $u_B = 3,74$ , J = 27Hz,  $\text{CH}_2$  - 22); 4,95 (m, 2H, H - 20); 5,49 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,04 (dd, 1H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 7,18 (m, 3H, H- 24, 25 y 26); 7,29 (s, 1H, H - 23).



15 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar:

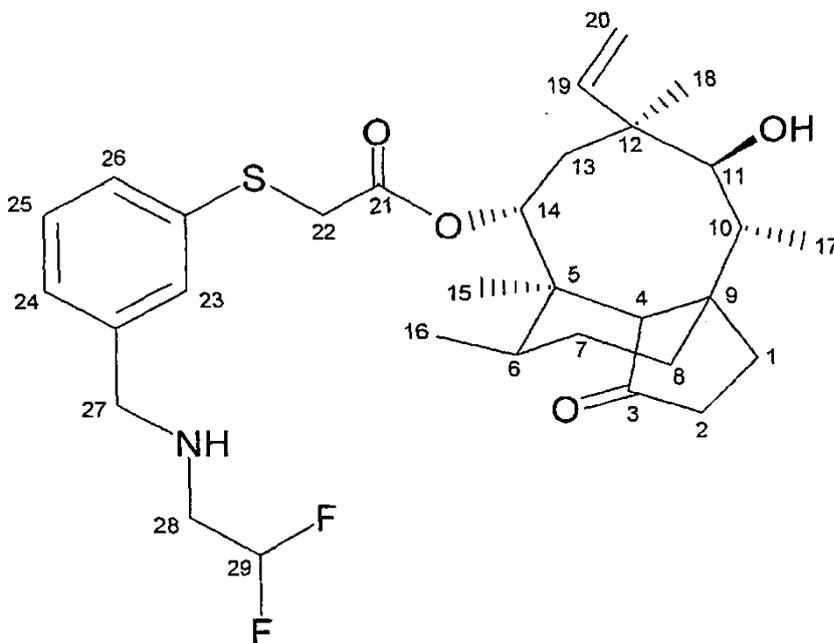
**Ejemplo 15: Clorhidrato de 14-O-[(3-[(3-amino-propilamino)-metil]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

20  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , ppm, señales características): 0,56 (d, 3H, J = 7Hz,  $\text{CH}_3$  - 16); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz,  $\text{CH}_3$  - 17); 0,98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  - 18); 1,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  - 15); 2,35 (sa, 1H, H - 4); 2,48 y 2,57 (2xm, 4H,  $\text{CH}_2$  - 28 y 30); 3,36 (t, 1H, J = 6Hz, H - 11); 3,60 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  - 27); sistema AB ( $u_A = 3,81$ ,  $u_B = 3,743$ , J = 28Hz,  $\text{CH}_2$  - 22); 4,95 (m, 2H, H - 20); 5,49 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,03 (dd, 1H, J = 11 y 17Hz, H - 19); 7,10 – 7,23 (m, 3H, H- 24, 25 y 26); 7,28 (s, 1H, H - 23).



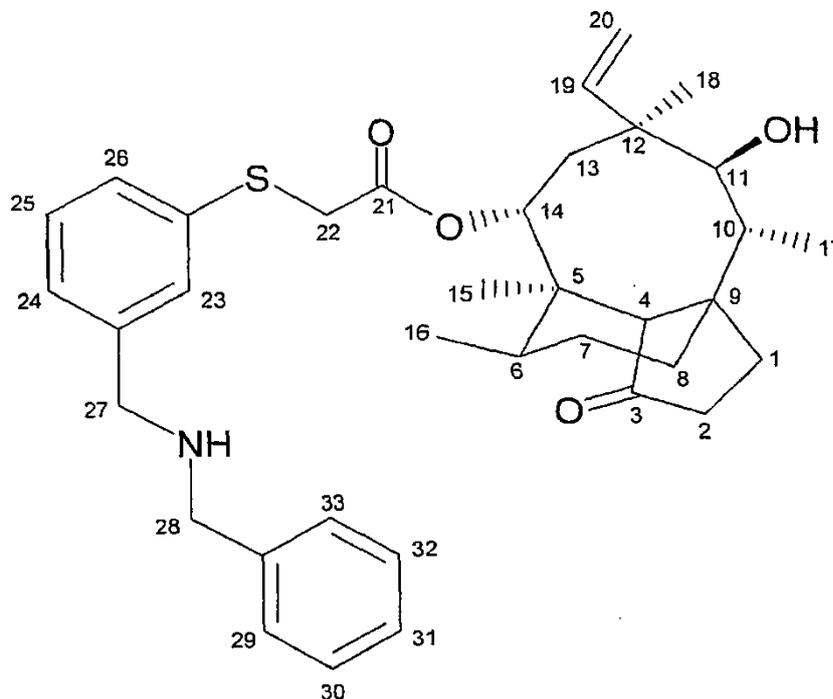
**Ejemplo 16: Clorhidrato de 14-O-[(3-[(2,2-difluoro-etilamino)-metil]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,55 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 0,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,34 (sa, 1H, H - 4); 2,79 (ta, 2H, J = 16Hz, CH<sub>2</sub> - 28); 3,48 (t, 1H, J = 6Hz, H - 11); 3,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - 27); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,83, u<sub>B</sub> = 3,77, J = 30Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,94 (m, 2H, H - 20); 5,49 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 5,97 (tt, 1H, J = 4 y 56Hz, H - 29); 6,03 (dd, 1H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 7,10 - 7,28 (m, 3H, H - 24, 25 y 26); 7,30 (s, 1H, H - 23).



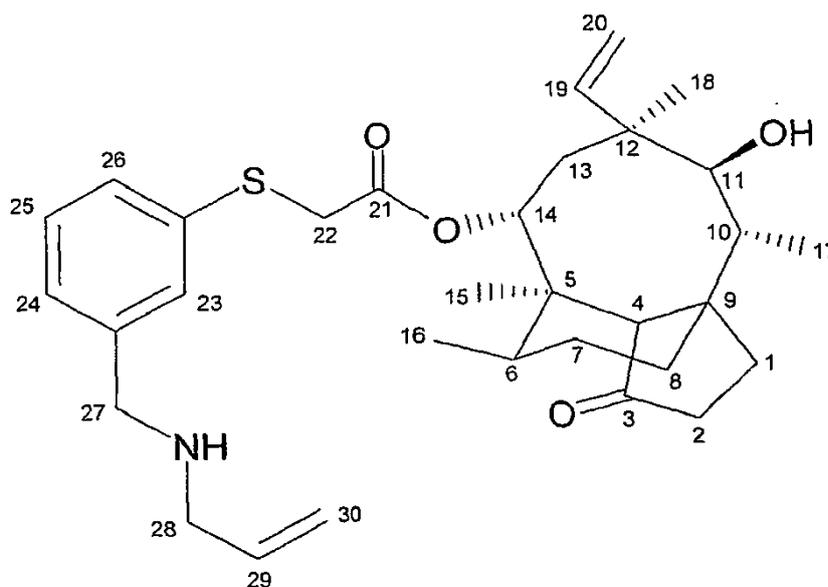
**Ejemplo 17: Clorhidrato de 14-O-[(3-bencilaminometil)-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,56 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 1,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,35 (sa, 1H, H - 4); 3,37 (t, 1H, J = 6Hz, H - 11); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,89, u<sub>B</sub> = 3,83, J = 26Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,09 (m, 4H, CH<sub>2</sub> - 27 y 28); 4,95 (m, 2H, H - 20); 5,50 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,04 (dd, 1H, J = 8 y 20Hz, H - 19); 7,32 - 7,56 (m, 9H, H arom.).



**Ejemplo 18: Clorhidrato de 14-O-[(3-alilaminometil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

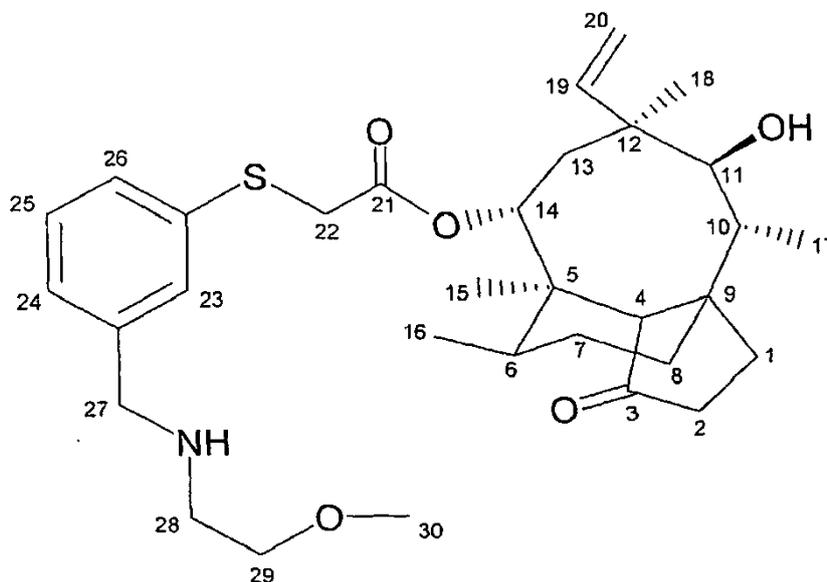
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,56 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 1,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,35 (sa, 1H, H - 4); 3,37 (t, 1 H, J = 6Hz, H - 11); 3,54 (d, 2H, J = 7Hz, CH<sub>2</sub> - 28); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,90, u<sub>B</sub> = 3,83, J = 26Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,04 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - 27); 4,97 (m, 2H, H - 20); 5,43 (m, 2H, H - 30); 5,50 (d, 1 H, J = 8Hz, H - 14); 5,90 (m, 1H, H - 29); 6,04 (dd, 1 H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 7,35 (m, 3H, H - 24, 25 y 26); 7,53 (d, 1H, J = 1 Hz, H - 23).



**Ejemplo 19: Clorhidrato de 14-O-[(2-metoxi-etilamino)-metil-fenilsulfanil]-acetil]-mutilina**

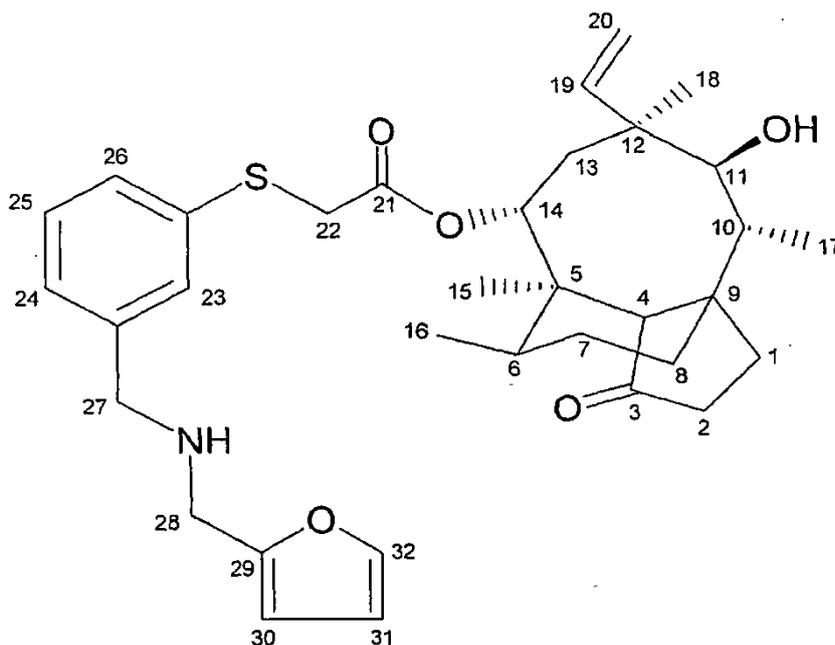
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,57 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,80 (d, 3H, J = 7Hz,

CH<sub>3</sub> - 17); 0,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,36 (sa, 1 H, H - 4); 3,01 (t, 2H, J = 5Hz, CH<sub>2</sub> - 28); 3,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 30); 3,38 (t, 1 H, J = 6Hz, H - 11); 3,59 (t, 2H, J = 5Hz, H - 29); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,89, u<sub>B</sub> = 3,83, J = 26Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,07 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - 27); 4,97 (m, 2H, H - 20); 5,50 (d, 1 H, J = 8Hz, H - 14); 6,04 (dd, 1 H, J = 10 y 21 Hz, H - 19); 7,34 (m, 3H, H - 24,25 y 26); 7,56 (sa, 1H, H - 23).



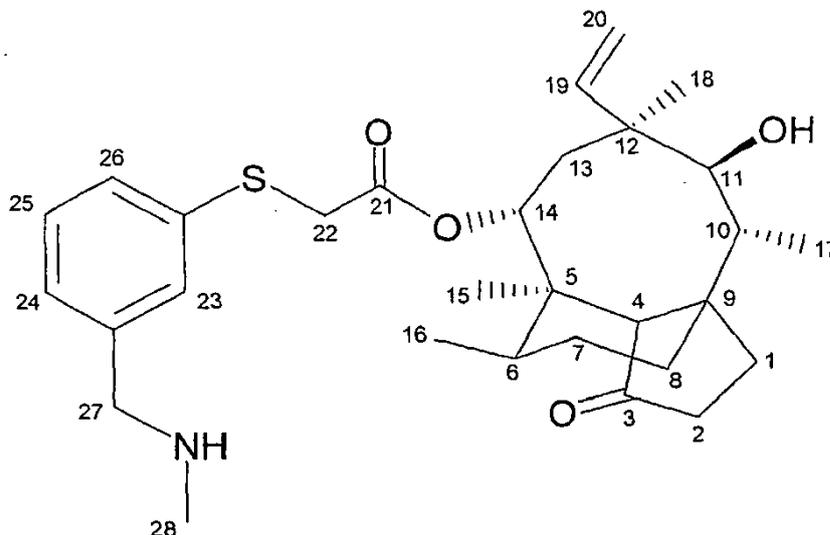
5 **Ejemplo 20: Clorhidrato de 14-O-[3-[[furan-2-ilmetil]-amino]-metil]-fenilsulfanil-acetil]-mutilina**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,57 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub>- 16); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 0,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,36 (sa, 1 H, H - 4); 3,37 (t, 1 H, J = 6Hz, H - 11); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,90, u<sub>B</sub> = 3,83, J = 26Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,07 y 4,18 (2xs, 4H, CH<sub>2</sub> - 27 y 28); 4,95 (m, 2H, H - 20); 5,50 (d, 1H, J = 8 Hz, H - 14); 6,05 (dd, 1H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 6,53 y 6,63 (2xm, 2H, H - 30 y 31); 7,34 (m, 3H, H - 24, 25 y 26); 7,52 (s, 1H, H - 23); 7,76 (m, 1H, H - 32).

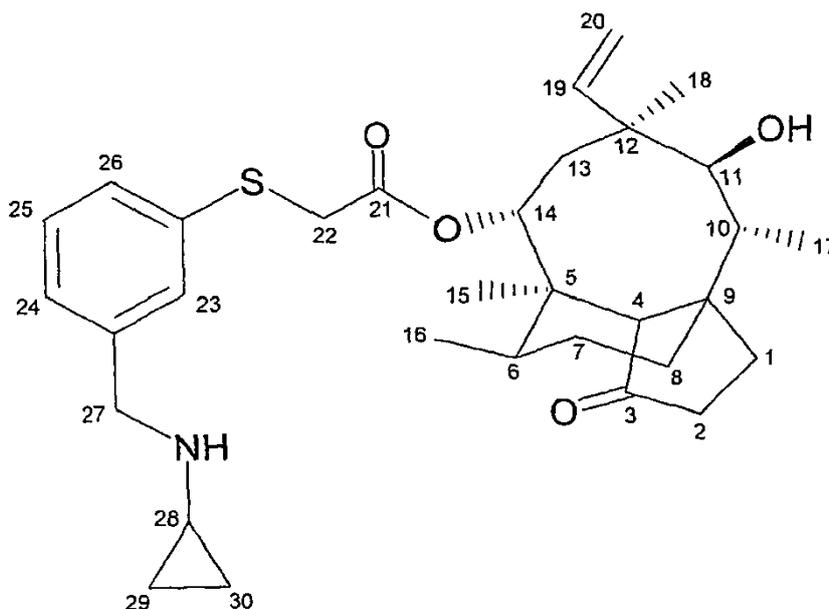


**Ejemplo 21: Clorhidrato de 14-O-[(3-metilaminometil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,57 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,81 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 0,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,36 (sa, 1H, H - 4); 2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 28); 3,38 (t, 1 H, J = 6Hz, H - 11); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,90, u<sub>B</sub> = 3,83, J = 26Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,07 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - 27); 4,95 (m, 2H, H - 20); 5,50 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,05 (dd, 1H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 7,33 (m, 3H, H - 24, 25 y 26); 7,53 (s, 1 H, H - 23).

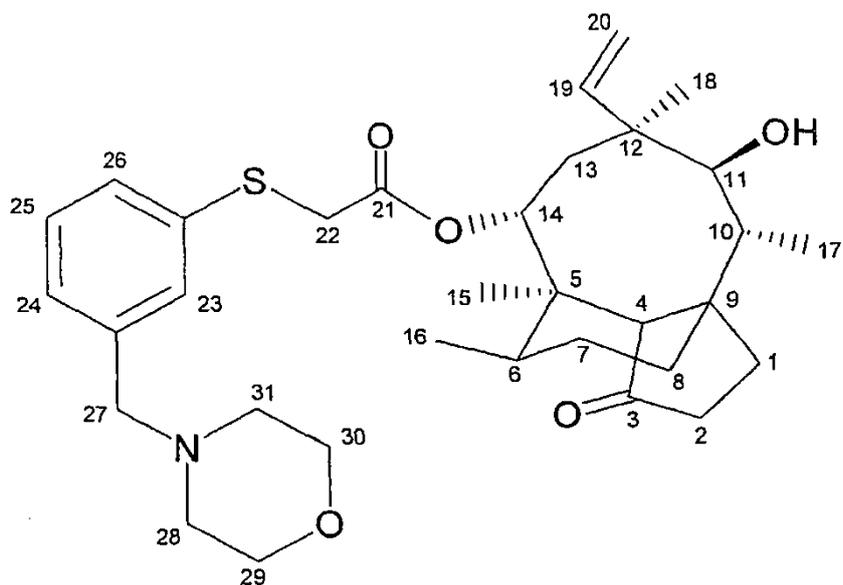
**Ejemplo 22: Clorhidrato de 14-O-[(3-ciclopropilaminometil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,57 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,70, 0,85 (2xm, 4H, CH<sub>2</sub> - 29,30); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 1,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,37 (sa, 1H, H - 4); 2,60 (m, 1H, H - 28); 3,37 (t, 1H, J = 6Hz, H - 11); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,90, u<sub>B</sub> = 3,83, J = 27Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,14 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - 27); 4,95 (m, 2H, H - 20); 5,51 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,05 (dd, 1H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 7,34 (s, 3H, H - 24, 25 y 26); 7,53 (s, 1H, H - 28).

**Ejemplo 23: Clorhidrato de 14-O-[(3-morfolin-4-il-metil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

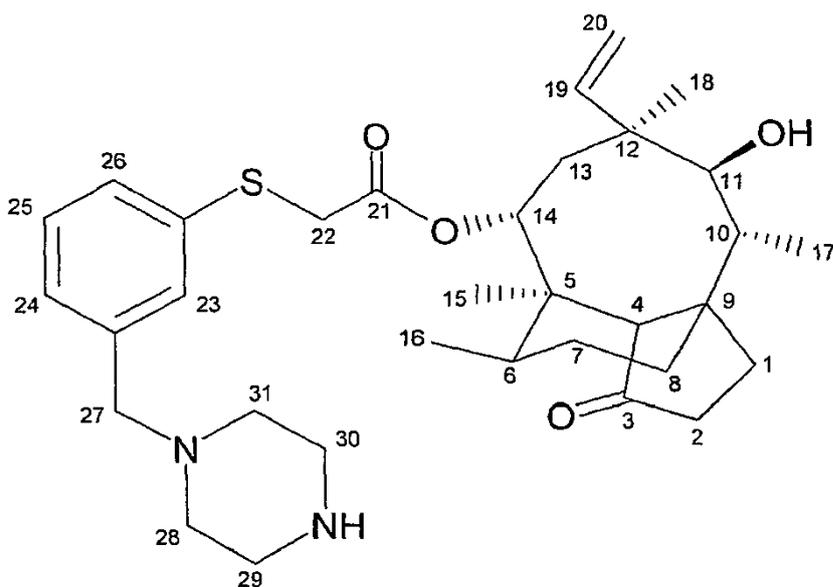
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,56 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz,

CH<sub>3</sub> - 17); 0,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,35 (sa, 1 H, H - 4); 2,98 – 3,23 (m, 4H, CH<sub>2</sub> - 28 y 31); 3,35 (t, 1 H, J = 6Hz, H - 11); 3,70 – 3,96 (m, 6H, CH<sub>2</sub> - 22, 29 y 30); 4,27 (m, 2H, CH<sub>2</sub> - 27); 4,95 (m, 2H, H - 20); 5,50 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,03 (dd, 1H, J = 11 y 19Hz, H - 19); 7,40 (m, 3H, H - 24, 25 y 26), 7,63 (s, 1 H, H - 28).



5 **Ejemplo 24: Clorhidrato de 14-O-[(3-piperazin-1-ilmetil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

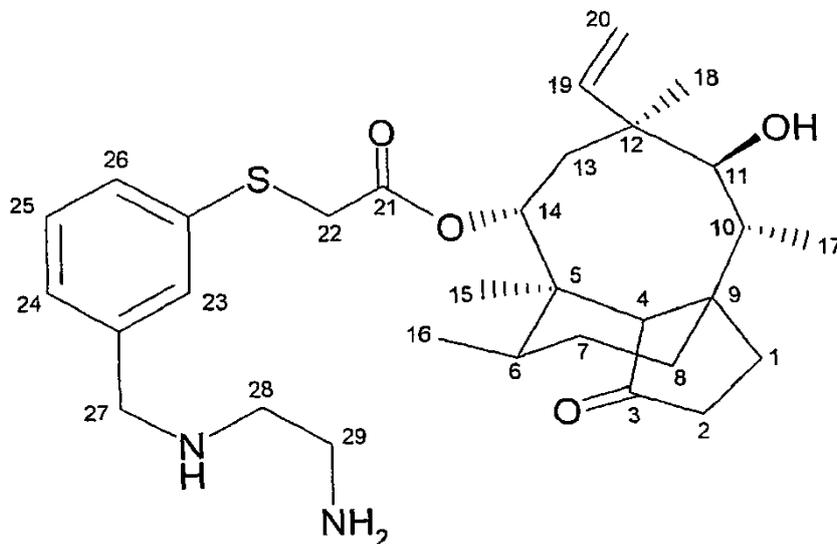
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,56 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 1,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,23 y 2,66 (m, t, 8H, J = 5Hz, CH<sub>2</sub> - 28, 29, 30 y 31); 2,34 (sa, 1H, H - 4); 3,35 (m, 3H, H - 11, CH<sub>2</sub> - 27); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,80, u<sub>B</sub> = 3,73, J = 24Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,27 (m, 2H, CH<sub>2</sub> - 27); 4,95 (m, 2H, H - 20); 5,49 (d, 1 H, J = 8Hz, H - 14); 6,02 (dd, 1H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 7,08 – 7,27 (m, 4H, H - 23, 24, 25 y 26).



**Ejemplo 25: Clorhidrato de 14-O-[(2-amino-etilamino)-metil]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

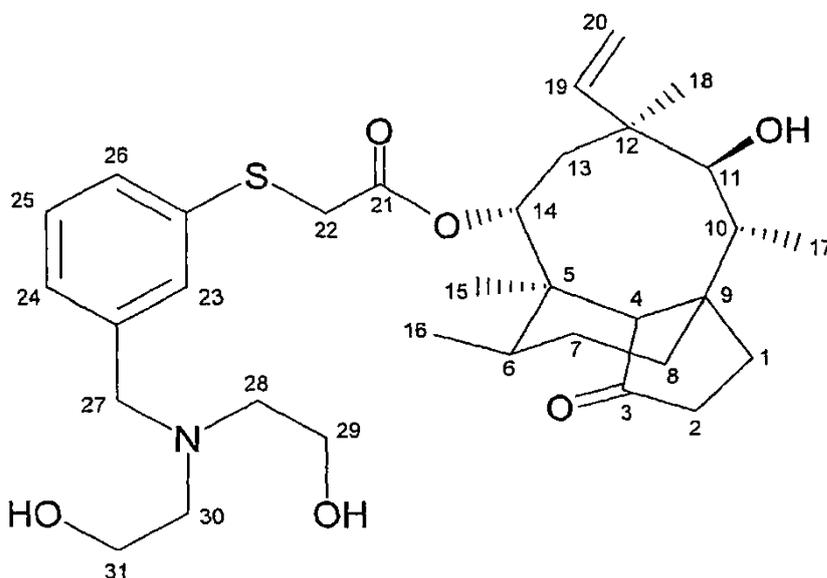
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, señales características): 0,56 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 16); 0,80 (d, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub> - 17); 0,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 18); 1,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub> - 15); 2,35 (sa, 1H, H - 4); 2,45 y 2,58 (2xm, 4H, CH<sub>2</sub> - 28 y 29); 3,34 (d, 1H, J = 6Hz, H - 11); 3,62 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - 27); sistema AB (u<sub>A</sub> = 3,82, u<sub>B</sub> = 3,73, J = 27Hz, CH<sub>2</sub> - 22); 4,95 (m,

2H, H - 20); 5,49 (d, 1 H, J = 8Hz, H - 14); 6,03 (dd, 1H, J = 11 y 18Hz, H - 19); 7,18 (m, 3H, H- 24, 25 y 26); 7,29 (s, 1H, H - 23).



**Ejemplo 26: Clorhidrato de 14-O-[(3-[[bis(2-hidroxietyl)-amino]-metil]-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

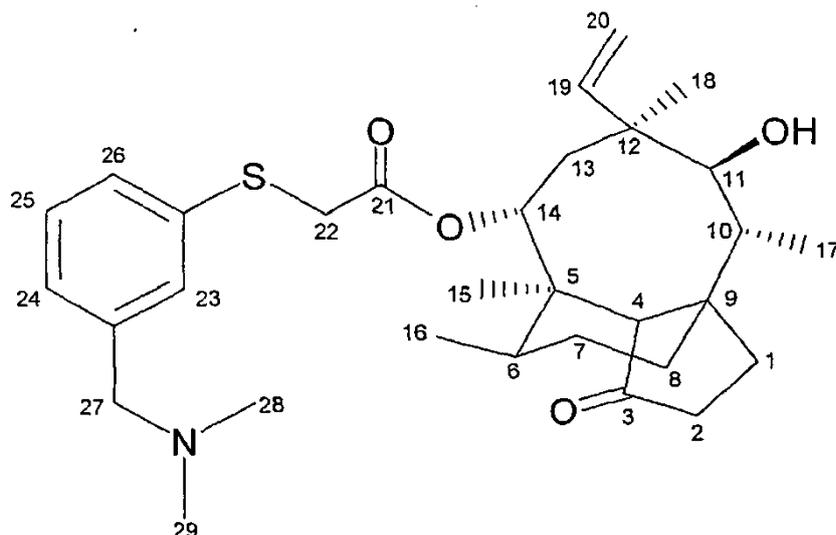
- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, señales características): 0,56 (d, 3H, J = 7Hz,  $\text{CH}_3$  - 16); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz,  $\text{CH}_3$  - 17); 0,99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  - 18); 1,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  - 15); 2,36 (sa, 1 H, H - 4); 2,53 (t, 2H, J = 6Hz,  $\text{CH}_2$  - 28); 3,13 y 3,23 (2xm, 4H,  $\text{CH}_2$  - 28 y 30); 3,38 (ta, 1H, H - 11, J = 6Hz); 3,78 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  - 29 y 31); sistema AB ( $u_A$  = 3,92,  $u_B$  = 3,84, J = 31 Hz,  $\text{CH}_2$  - 22); 4,48 (da, 2H, J = 4Hz,  $\text{CH}_2$  - 27); 4,95 (m, 2H, H - 20); 5,50 (d, 1 H, J = 8Hz, H - 14); 6,04 (dd, 1H, J = 11 y 18 Hz, H - 19); 7,38 (m, 4H, H arom.).



10

**Ejemplo 27: Clorhidrato de 14-O-[(3-dimetilaminometil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina**

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, señales características): 0,55 (d, 3H, J = 7Hz,  $\text{CH}_3$ - 16); 0,79 (d, 3H, J = 7Hz,  $\text{CH}_3$ - 17); 0,97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  - 18); 1,29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  - 15); 2,11 (s, 6H,  $\text{CH}_3$  - 28 y 29); 2,36 (sa, 1H, H - 4); 3,31 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  - 27); 3,37 (t, 1H, H - 11, J = 6Hz); sistema AB ( $u_A$  = 3,80,  $u_B$  = 3,74, J = 25Hz,  $\text{CH}_2$  - 22); 4,95 (m, 2H, H - 20); 5,49 (d, 1H, J = 8Hz, H - 14); 6,03 (m, 1H, H - 19); 7,08 y 7,22 (2xm, 4H, H arom.).

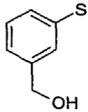


#### Actividad antimicrobiana de los derivados de pleuromutilina novedosos:

Se determinó la actividad antibacteriana expresada como concentración inhibitoria mínima (CIM) según las recomendaciones de referencia convencionales aprobadas del CLSI (antiguo NCCLS).

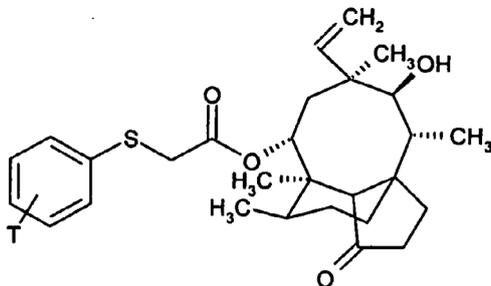
- 5 El compuesto del ejemplo 1 y los otros compuestos reivindicados presentaron una actividad muy buena contra al menos uno de los patógenos bacterianos clínicos relevantes *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Escherichia coli* (véase la tabla 1). Esta actividad *in vitro* era significativamente mejor que la del compuesto 2 comparativo, ya que las CIM del ejemplo 1 eran al menos un factor de 2 menores contra al menos una de las cepas mostradas en la tabla 1 que las CIM del ejemplo 2 (véase la tabla 1).

Tabla 1. Actividad antimicrobiana del ejemplo 1 y del ejemplo 2 de compuesto comparativo contra patógenos bacterianos seleccionados mostrados como concentración inhibitoria mínima (CIM, [µg/ml]).

Especie	Número ATCC	Cepa	CIM [µg/ml]	
			Ejemplo 1	Ejemplo 2
				
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	ATCC10390	B6	≤ 0,0125	0,025
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	ATCC29213	B7	≤ 0,0125	0,025
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC29212	B4	6,4	> 25,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC51299	B5	6,4	> 25,6
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC43618	B407	≤ 0,0125	≤ 0,0125
<i>Escherichia coli</i>	ATCC25922	B1	12,8	> 25,6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC49619	B11	0,01	0,16

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



en la que

- 5 T es alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), mono o dialquilamino(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), acilamino(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), guanidino-imino-alquilo (C<sub>1-6</sub>), ureido-imino-alquilo (C<sub>1-6</sub>), tioureido-imino-alquilo (C<sub>1-6</sub>), isotioureido-imino-alquilo (C<sub>1-6</sub>), aciloxi(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o benzoiloxialquilo (C<sub>1-6</sub>);

y

- 10 en la que el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), arilo, arilalquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), arilalcoxilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, nitro, ciano, azido, aciloxilo, carbamoilo, mono o di-N-alquil(C<sub>1-6</sub>)-carbamoilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, ariloxicarbonilo, ureido, guanidino, alquilo (C<sub>1-6</sub>)-guanidino, amidino, alquilo (C<sub>1-6</sub>)-amidino, sulfonylamino, aminosulfonylo, alquiltio (C<sub>1-6</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonylo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonylo, heterociclico, heteroarilo, heterocicliclalquilo (C<sub>1-6</sub>) y heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), o dos átomos de carbono de anillo adyacentes pueden estar unidos mediante una cadena de alquilenos (C<sub>3-5</sub>) para formar un anillo carbocíclico;

o

T es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-XR<sub>1</sub>

en el que n es de 1 a 6;

X es oxígeno o NR<sub>2</sub> en el que

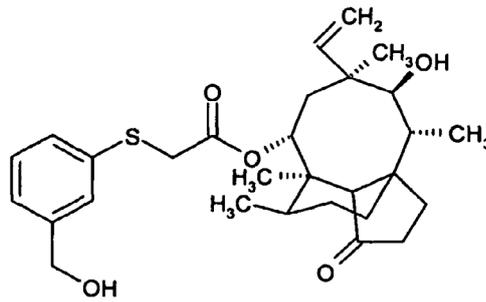
- 20 R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1-6</sub>) lineal o ramificado, o hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>) o alcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>),

R<sub>1</sub> es hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-6</sub>) lineal o ramificado, alquilo (C<sub>1-6</sub>) mono o dihalogenado, aminoalquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), fenilalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilenos (C<sub>1-6</sub>), furanilalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), y las sales de amonio correspondientes, o

- 25 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, o

XR<sub>1</sub> es piperazino o morfolino.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que T es alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), mono o dialquilamino (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), (hidroxialquil(C<sub>1-6</sub>))-fenilsulfanilo o (guanidino-imino- alquilo (C<sub>1-6</sub>)).
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que en un compuesto de fórmula I T es un grupo de fórmula (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-XR<sub>1</sub> y dicho grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> está en la posición meta en relación con el azufre unido al anillo de fenilo.
- 30 4. Compuesto según la reivindicación 1, que es 14-O-[(3-hidroximetil-fenilsulfanil)-acetil]-mutilina de fórmula



5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de una sal.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso como producto farmacéutico.
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento de enfermedades mediadas por microbios.
8. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por microbios.
9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en asociación con al menos un excipiente farmacéutico.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende además otro agente farmacéuticamente activo.
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento del acné.