

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 205**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

C07D 451/02 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 211/62 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08152170 .0**

96 Fecha de presentación: **27.10.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **1930330**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54

Título: **DERIVADOS DE PLEUROMUTILINA COMO ANTIMICROBIANOS.**

30

Prioridad:
29.10.1997 GB 9722817
25.06.1998 GB 9813689

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.12.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.12.2011

73

Titular/es:
SMITHKLINE BEECHAM LIMITED
980 GREAT WEST ROAD BRENTFORD
MIDDLESEX TW8 9GS, GB y
GlaxoSmithKline LLC

72

Inventor/es:
Berry, Valerie;
Dabbs, Stephen;
Frydrych, Colin, Henry;
Hunt, Eric;
Woodnutt, Gary y
Sanderson, Francis, Dominic

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 371 205 T3

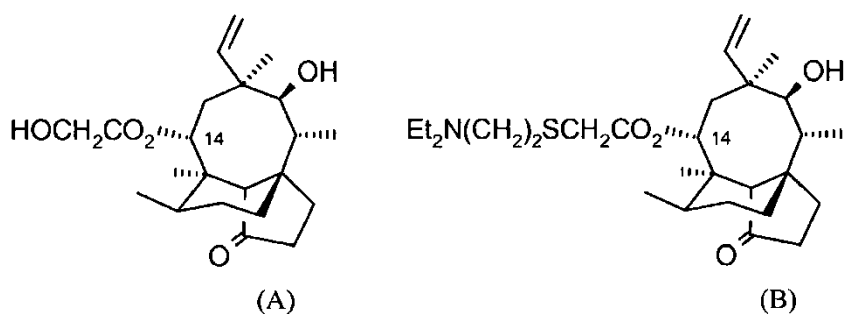
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 pleuromutilina como antimicrobianos

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia médica, particularmente terapia antibacteriana.

- 5 La pleuromutilina, el compuesto de fórmula (A), es un antibiótico que se produce naturalmente que tiene actividad antimicoplásmica y modesta actividad antibacteriana. Se ha mostrado que la actividad antimicrobiana puede mejorarse reemplazando el resto de éster glicólico en la posición 14 por un grupo R-X-CH₂CO₂- en el que R es un resto alifático o aromático y X es O, S o NR' (H Egger y H Reinshagen, J Antibiotics, 1976, 29, 923). La tiamulina, el compuesto de fórmula (B), que se usa como antibiótico veterinario, es un derivado de este tipo (G Hogenauer en
- 10 Antibiotics, vol. V, parte 1, ed. F E Hahn, Springer-Verlag, 1979, pág. 344).



En la presente solicitud se usa el sistema de numeración no convencional que se usa generalmente en la bibliografía (G Hogenauer, en el lugar citado).

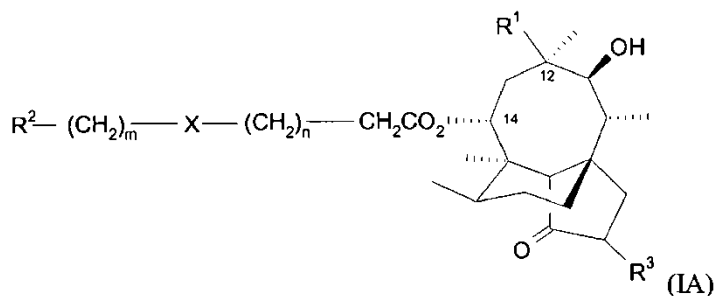
- 15 El documento WO 97/25309 (SmithKline Beecham) describe adicionalmente la modificación del grupo aciloxi desvelando derivados de 14-O-carbamoilo de mutilina o 19,20-dihidromutilina en los que el átomo de N del grupo carbamoilo está sin sustituir, mono- o di-sustituido.

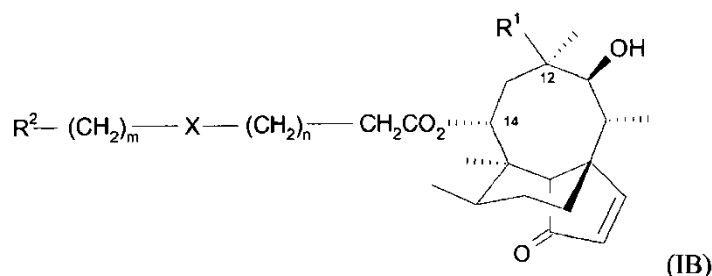
El documento WO 98/05659 (SmithKline Beecham) desvela derivados de 14-O-carbamoilo de mutilina o 19,20-dihidromutilina en los que el átomo de N del grupo carbamoilo está acilado por un grupo que incluye un resto azabicíclico.

- 20 El documento WO 98/14189 (SmithKline Beecham, fecha de publicación internacional 9 de abril de 1998) desvela el uso del agente antibacteriano tópico mupirocina para tratar infecciones bacterianas asociadas a la colonización de la nasofaringe por organismos patógenos, en particular el tratamiento profiláctico de sinusitis recurrente y otitis recurrente, especialmente con formulaciones en spray o en crema novedosas adaptadas para administración a la nasofaringe. Además, Nsouli (Annals of Allergy, Asthma and Immunology, enero de 1996, 76(1), 117) ha descrito un estudio clínico que implica el uso de una disolución acuosa al 0,2% de mupirocina en la reducción de ataques de
- 25 sinusitis.

Los inventores han encontrado ahora que otros derivados de pleuromutilina novedosos tienen propiedades antimicrobianas mejoradas.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (IA) o (IB):





en la que:

R^1 es vinilo o etilo;

R^2 es un grupo bicíclico no aromático seleccionado de quinuclidinilo, 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 y azabicyclo[4.4.0]decilo unido por un átomo de carbono de anillo y está opcionalmente sustituido en el carbono con hasta 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , alqueno C_{1-6} y alquenoiloxi C_{1-6} que pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de arilo, heterociclilo, alcoxi (C_{1-6}), alquiltio (C_{1-6}), arilalcoxi (C_{1-6}), arilalquiltio (C_{1-6}), amino, mono- o di-alquil (C_{1-6})-amino, cicloalquilo, cicloalqueno, carboxi y ésteres de los mismos, amidas de carboxi, ureído, carbamimidoilo (amidino), guanidino, alquil-sulfonilo, amino-sulfonilalcoxi (C_{1-6}), acil (C_{1-6})-amino, azido, hidroxilo y halógeno, y en el que el o cada átomo de nitrógeno de dicho grupo bicíclico no aromático está opcionalmente sustituido con oxígeno para formar un N-óxido, mono- o dialquilo; cada uno de n y m es independientemente 0, 1 ó 2;

X se selecciona de -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CO.O-, -NH-, -CONH-, -NHCONH- y un enlace;

R^3 es H o OH; o

el resto $R^2(CH_2)_mX(CH_2)_nCH_2COO$ en la posición 14 de (IA) o (IB) está sustituido con $R^aR^bC=CHCOO$ en la que uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es R^2 o R^a y R^b forman juntos R^2 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En R^2 , el o cada átomo de nitrógeno puede estar sustituido con oxígeno para formar un N-óxido o con mono- o dialquilo, en cuyo caso se apreciará que puede formarse un catión cuaternario. El contraión puede ser un ión de haluro tal como cloruro o bromuro, preferentemente cloruro. El sistema de anillo aza puede contener adicionalmente uno o más dobles enlaces.

Ejemplos preferidos de R^2 incluyen quinuclidinilo.

Los compuestos de fórmula (IA) en la que R^3 es hidroxilo tienen la configuración (2S) en el carbono que lleva este grupo hidroxilo.

Preferentemente, n es 0. Preferentemente, m es 0 ó 1.

Compuestos preferidos son aquellos de fórmula (IA).

Los grupos alquilo y alquenoilo mencionados en el presente documento incluyen grupos lineales y ramificados que contienen hasta seis átomos de carbono y están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en arilo, heterociclilo, alcoxi (C_{1-6}), alquiltio (C_{1-6}), arilalcoxi (C_{1-6}), arilalquiltio (C_{1-6}), amino, mono- o di-alquil (C_{1-6})-amino, cicloalquilo, cicloalqueno, carboxi y ésteres de los mismos, amidas de carboxi, ureído, carbamimidoilo (amidino), guanidino, alquil-sulfonilo, amino-sulfonilalcoxi (C_{1-6}), acil (C_{1-6})-amino, azido, hidroxilo y halógeno.

Los grupos cicloalquilo y cicloalquenoilo mencionados en el presente documento incluyen grupos que tienen de tres a ocho átomos de carbono de anillo y están opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente en el presente documento con grupos alquilo y alquenoilo.

Cuando se usa en el presente documento, el término "arilo" significa anillos individuales y condensados que contienen adecuadamente de 4 a 7, preferentemente 5 ó 6, átomos de anillo en cada anillo, anillos que pueden estar cada uno sin sustituir o sustituidos con, por ejemplo, hasta tres sustituyentes. Un sistema de anillo condensado puede incluir anillos alifáticos y sólo necesitan incluir un anillo aromático. Grupos arilo representativos incluyen fenilo y naftilo tal como 1-naftilo o 2-naftilo.

Adecuadamente, cualquier grupo arilo, que incluye fenilo y naftilo, puede estar opcionalmente sustituido con hasta cinco, preferentemente hasta tres sustituyentes. Sustituyentes adecuados incluyen halógeno, alquilo (C_{1-6}), arilo, arilalquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), arilalcoxi (C_{1-6}), hidroxilo, nitro, ciano, azido, amino, mono- y di-*N*-alquil (C_{1-6})-amino, acilamino, arilcarbonilamino, aciloxi, carboxi, carboxisales, carboxiésteres, carbamoilo, mono- y di-*N*-alquil (C_{1-6})-carbamoilo, alcoxi (C_{1-6})-carbonilo, ariloxicarbonilo, ureído, guanidino,

sulfonilamino, aminosulfonilo, alquiltio (C₁₋₆), alquil (C₁₋₆)-sulfinilo, alquil (C₁₋₆)-sulfonilo, heterociclilo y heterociclicilalquilo (C₁₋₆). Además, dos átomos de carbono de anillo adyacentes pueden estar ligados por una cadena de alquilenos (C₃₋₅) para formar un anillo carbocíclico.

5 Cuando se usan en el presente documento, los términos "heterociclilo" y "heterocíclico" incluyen adecuadamente, a menos que se defina de otro modo, anillos aromáticos y no aromáticos, individuales y fusionados, que contienen adecuadamente hasta cuatro heteroátomos en cada anillo, cada uno de los cuales se selecciona de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillos que pueden estar sin sustituir o sustituidos con, por ejemplo, hasta tres sustituyentes. Cada anillo heterocíclico tiene adecuadamente de 4 a 7, preferentemente 5 ó 6, átomos de anillo. Un sistema de anillo heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y sólo necesitan incluir un anillo heterocíclico.

10 Preferentemente, los sustituyentes para un grupo heterociclilo se seleccionan de halógeno, alquilo (C₁₋₆), arilalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), hidroxilo, amino, mono- y di-*N*-alquil (C₁₋₆)-amino, acilamino, carboxi, carboxi sales, carboxi ésteres, carbamoilo, mono- y di-*N*-alquil (C₁₋₆)-carbonilo, ariloxycarbonilo, alcoxi (C₁₋₆)-carbonilalquilo (C₁₋₆), arilo, grupos oxo, ureído, guanidino, sulfonilamino, aminosulfonilo, alquiltio (C₁₋₆), alquil (C₁₋₆)-sulfinilo, alquil (C₁₋₆)-sulfonilo, heterociclilo y heterociclicilalquilo (C₁₋₆).

15 Dependiendo de la posición de unión de los sustituyentes, pueden ser posibles dos o más diaestereoisómeros. En esa situación, la presente invención incluye los diaestereoisómeros individuales y mezclas de los mismos.

Ejemplos preferidos de compuestos de la invención incluyen:

- 14-(quinuclidin-4-il-sulfanil)-acetato de mutilina;
 14-(quinuclid-4-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina; y
 20 14-(*exo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-sulfanil)-acetato de mutilina.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma cristalina o no cristalina y, si están en forma cristalina, pueden estar opcionalmente solvatados, especialmente hidratados. La presente invención incluye dentro de su alcance hidratos estequiométricos, además de compuestos que contienen cantidades variables de agua.

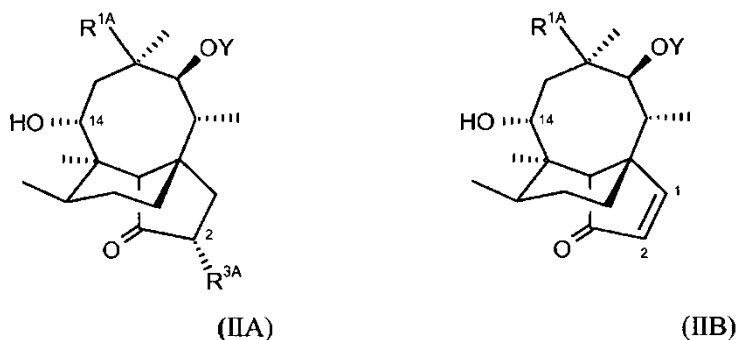
25 Los compuestos según la invención se proporcionan adecuadamente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos el 50% de pureza, adecuados de al menos el 60% de pureza, ventajosamente de al menos el 75% de pureza, preferentemente de al menos el 85% de pureza, más preferentemente de al menos el 95% de pureza, especialmente al menos el 98% de pureza, calculándose todos los porcentajes como peso/peso.

30 Los compuestos de la invención pueden estar en forma de bases libres o sales de adición de ácido. Los compuestos que llevan un sustituyente carboxi pueden estar en forma de iones bipolares o sales de metales alcalinos (del grupo carboxi). Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. Sales adecuadas incluyen el clorhidrato, maleato y metanosulfonato; particularmente el clorhidrato.

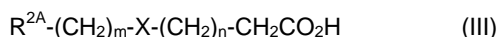
35 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente a partir de materiales de partida disponibles adaptando los procedimientos sintéticos muy conocidos en la técnica.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIA) o (IIB):



40 en la que Y es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo escindible y R^{1A} y R^{3A} son R¹ y R³ como se definen para las fórmulas (IA) y (IB) o grupos convertibles en R¹ y R³,

con un derivado activo de un ácido carboxílico de fórmula (III):



en la que R^{2A} es R^2 como se define para las fórmulas IA y IB o un grupo convertible en R^2 en condiciones de formación de ésteres y, cuando se requiera o se desee, convirtiendo Y en hidrógeno, convirtiendo un grupo R^{1A} , R^{2A} o R^{3A} en un grupo R^1 , R^2 o R^3 , y/o convirtiendo un grupo R^1 , R^2 o R^3 en otro grupo R^1 , R^2 o R^3 .

Procedimientos convencionales para la formación de ésteres se describen en la bibliografía, por ejemplo, en *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, vol. 5, ed. C J Moody, pág. 123-130, Elsevier Scientific, Oxford, 1995. El derivado activo usado como agente acilante puede ser, por ejemplo, un cloruro de ácido, bromuro de ácido, un anhídrido mixto o un *N*-acil-imidazol. El agente preferido es un cloruro de ácido. Los procedimientos generales para la formación de tales agentes acilantes se describen en la bibliografía química (véase I O Sutherland, *Comprehensive Organic Chemistry*, vol. 2, ed. I O Sutherland, páginas 875-883 (Pergamon Press, Oxford, 1979), y referencias en su interior).

La reacción de formación de ésteres puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica, una base inorgánica o un ácido. Bases orgánicas incluyen piridina, 2,6-lutidina, trietilamina, y *N,N*-dimetilanimina. Bases inorgánicas incluyen hidruro de sodio, hidruro de litio, carbonato de potasio, hexametildisilazida de litio y hexametildisilazida de sodio. Los ácidos incluyen ácido *p*-toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácido sulfúrico. Opcionalmente, si la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, también puede añadirse un catalizador de acilación (G Hofle y W Steglich, *Synthesis*, 1972, 619) tal como 4-dimetilamino-piridina o 4-pirrolidino-piridina a la mezcla de reacción. Disolventes para la reacción de formación de ésteres incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, éter dietílico, diclorometano y cloroformo. Un disolvente preferido es tetrahidrofurano.

Procedimientos útiles para acilar el 14-hidroxi en la presente invención incluyen el uso de lo siguiente: cloruro de ácido en *N,N*-dimetilformamida a temperatura elevada (por ejemplo, 100°C a 120°C); cloruro de ácido en presencia de una base orgánica (por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, di-*iso*-propiletilamina) o una base inorgánica (por ejemplo, hexametildisilazida de sodio o litio); ácido carboxílico en presencia de dicitlohexilcarbodiimida y un catalizador de acilación (por ejemplo, 4-dimetilamino-piridina, 4-pirrolidino-piridina); un derivado de 14-cloroformiato de mullina más ácido carboxílico, base terciaria (por ejemplo, trietilamina, di-*isopropil*-etilamina) y un catalizador de acilación (por ejemplo, 4-dimetilamino-piridina, 4-pirrolidino-piridina).

Las conversiones de un grupo R^{1A} , R^{2A} o R^{3A} en un grupo R^1 , R^2 o R^3 se producen normalmente cuando un grupo protector se necesita durante la reacción de acoplamiento anterior o durante la preparación de los reactivos mediante los procedimientos descritos más adelante. La interconversión de un grupo R^1 , R^2 o R^3 en otro se produce normalmente cuando un compuesto de fórmula IA/B se usa como precursor intermedio de otro compuesto de fórmula IA/B o cuando es más fácil introducir un sustituyente más complejo o reactivo al final de una secuencia sintética.

Preferentemente, Y es un grupo protector de hidroxilo tal como un grupo acilo, por ejemplo, de forma que -OY sea trifluoroacetilo o dicloroacetilo. Si el R^3 previsto también es hidroxilo, entonces R^{3A} también es preferentemente aciloxi, por ejemplo, acetilo o dicloroacetilo. Los grupos hidroxilo en las posiciones 11 y 2 (como grupos OY y R^{3A}) pueden protegerse usando, por ejemplo, anhídrido dicloroacético y piridina en tetrahidrofurano o *N*-trifluoroacetyl-imidazol en tetrahidrofurano a 0°C. Después de completarse la reacción con el derivado de ácido III, los grupos acilo protectores pueden eliminarse para restaurar los grupos hidroxilo mediante hidrólisis, por ejemplo, usando NaOH en MeOH.

También puede ser necesario proteger grupos del sustituyente en el componente de ácido (III) antes de la reacción con el compuesto de fórmulas (IIA) o (IIB), por ejemplo, proteger los átomos de N con alcóxicarbonilo, por ejemplo, *t*-butoxicarbonilo.

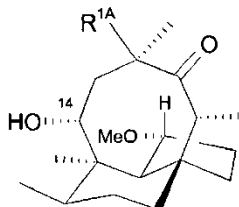
Grupos protectores de hidroxilo, carboxi y amino adecuados son aquellos muy conocidos en la técnica y que pueden eliminarse bajo condiciones convencionales y sin romper el resto de la molécula. Una discusión exhaustiva de las rutas en las que pueden protegerse los grupos hidroxilo, carboxi y amino y procedimientos para escindir los derivados protegidos resultantes se facilitan en, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry" (T.W. Greene, Wiley-Interscience, Nueva York, 2ª edición, 1991). Grupos protectores de hidroxilo particularmente adecuados incluyen, por ejemplo, grupos triorganosililo tales como, por ejemplo, grupos trialkilsililo y también organocarbonilo y organoalcóxicarbonilo tales como, por ejemplo, acetilo, alilóxicarbonilo, 4-metoxibencilóxicarbonilo y 4-nitrobencilóxicarbonilo. Grupos protectores de carboxi particularmente adecuados incluyen grupos alquilo y arilo, por ejemplo, metilo, etilo y fenilo. Grupos protectores de amino particularmente adecuados incluyen alcóxicarbonilo, 4-metoxibencilóxicarbonilo y 4-nitrobencilóxicarbonilo.

R^{1A} es normalmente el grupo R^1 vinilo, y éste puede convertirse en el grupo R^1 alternativo etilo hidrogenando el grupo vinilo para formar un grupo etilo, normalmente mediante hidrogenación sobre un catalizador de paladio (por ejemplo, 10% de paladio sobre carbón) en un disolvente tal como acetato de etilo, etanol, dioxano o tetrahidrofurano.

R^{3A} es normalmente hidrógeno o hidroxilo protegido tal como aciloxi. Después de la reacción de acoplamiento, los grupos acilo protectores pueden eliminarse para restaurar los grupos hidroxilo mediante hidrólisis, por ejemplo,

usando NaOH en MeOH.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (IA) en la que R^3 es hidrógeno puede prepararse tratando un compuesto de fórmula (IIC):



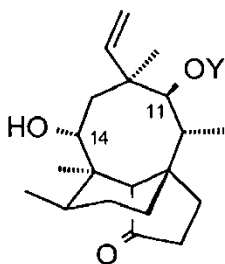
(IIC)

- 5 en la que R^{1A} es como se define para las fórmulas (IIA) y (IIB), con un derivado activo del ácido de fórmula (III) en condiciones de formación de ésteres, y luego tratando el producto con un ácido y, cuando se requiera o se desee, convirtiendo un grupo R^{1A} o R^{2A} en un grupo R^1 o R^2 , y/o convirtiendo un grupo R^1 o R^2 en otro grupo R^1 o R^2 .
- 10 El tratamiento con ácido indicado anteriormente convierte la configuración de epi-mutilina de fórmula (IIC) en el núcleo de mutilina usual de fórmula (IIA). Normalmente, esta conversión se lleva a cabo mediante tratamiento con HCl conc. o reactivo de Lukas (HCl saturado conc. con $ZnCl_2$) en dioxano.

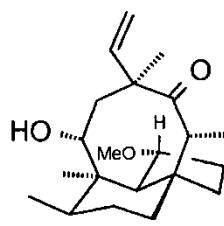
- Como en las fórmulas (IIA) y (IIB), R^{2A} es normalmente el grupo R^2 vinilo, y éste puede convertirse en el grupo R^2 alternativo hidrogenando el grupo vinilo para formar un grupo etilo. Por tanto, de nuevo puede ser necesario proteger los grupos del sustituyente en el derivado de componente de ácido (III) antes de la reacción, por ejemplo, protegiendo los átomos de N con, por ejemplo, t-butoxicarbonilo.
- 15

- En los casos en los que se usa el producto intermedio de fórmula (IIA) y (IIB) (tal como Y= acetilo), un grupo protector lábil para bases puede eliminarse convenientemente al mismo tiempo que se desprotege el grupo Y. En los casos en los que se usa el producto intermedio de fórmula (IIC), un grupo protector lábil para ácidos puede eliminarse convenientemente al mismo tiempo que el tratamiento con ácido que convierte la configuración de epi-mutilina en la configuración deseada de los compuestos de la invención.
- 20

Los compuestos de fórmulas (IIA), (IIB) y (IIC) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas (IV) y (V)



(IV)



(V)

- 25 Compuestos adecuados como fórmula (IV) incluyen derivados de 11-O-acilmutilina, por ejemplo, 11-acetato de mutilina (A J Birch, C W Holzappel, R W Richards, Tetrahedron (Suppl.), 1966, 8, parte II, 359) o 11-dicloroacetato de mutilina o 11-trifluoroacetato de mutilina. La fórmula (V) es (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epi-mutilina (H Berner, G Schulz y H Schneider, Tetrahedron, 1980, 36, 1807).

- Los compuestos (IV) y (V) son eficazmente los compuestos de fórmula (IIA) y (IIC), respectivamente, en las que R^{1A} es vinilo y R^{3A} es hidrógeno (compuesto IIA). Pueden convertirse en los compuestos correspondientes en la que R^{1A} es etilo mediante hidrogenación, normalmente mediante hidrogenación sobre un catalizador de paladio (por ejemplo, 10% de paladio sobre carbón) en un disolvente tal como acetato de etilo, etanol, dioxano o tetrahidrofurano.
- 30

- Los compuestos de fórmula (IIA) en la que R^{3A} es hidroxilo pueden obtenerse preparando primero 2-hidroximetileno-mutilina a partir de un compuesto de fórmula (IV). Usando procedimientos basados en ese descrito por A.J. Birch, C.W. Holzappel y R.W. Rickards (Tet (Suppl) 1996 8 parte III 359), un compuesto de fórmula (IV) en tolueno y formiato de metilo se trata con metóxido de sodio y se agita bajo argón. El producto es una mezcla del compuesto de 2-hidroximetileno deseado y compuestos correspondientes sustituidos con formiato en la posición 11 (si OY es OH) y/o la posición 14. Los grupos formiato pueden eliminarse, si se desea, mediante tratamiento con hidróxido potásico
- 35

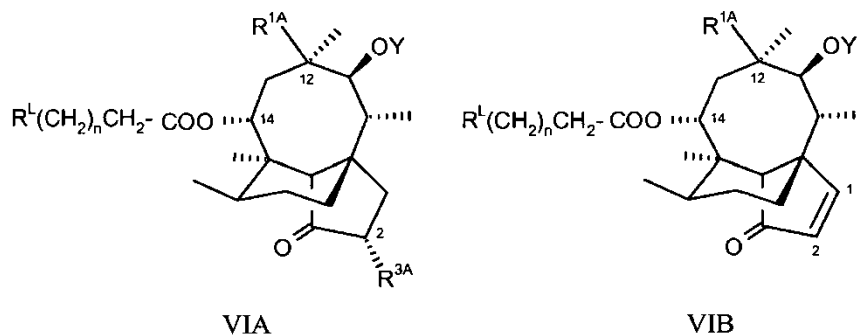
en metanol.

Sin embargo, la mezcla de productos puede usarse directamente para preparar derivados de 2-diazo-mutilina usando el procedimiento descrito por H Berner, G Schulz, y G Fisher, *Monatsh. Chem.*, 1981, 112, 1441, por ejemplo, haciendo reaccionar una disolución de una 2-hidroximetilen-mutilina y los derivados de formiato en diclorometano a -10°C bajo argón con tosilazida y trietilamina. La eliminación de los grupos formiato como se ha descrito anteriormente deja la 2-diazo-mutilina, que puede hacerse reaccionar con un ácido carboxílico dando una 2-aciloxi-mutilina, efectivamente un compuesto de fórmula (IIA) en la que R^{3A} es hidroxilo protegido. Adecuadamente, la reacción con ácido dicloroacético da 2-dicloroacetoxi-mutilina, que puede desprotegerse como se ha descrito anteriormente para proporcionar 2-OH, preferentemente después del acoplamiento con el derivado de ácido (III). Esta reacción produce derivados de (2S)-2-hidroxi.

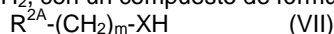
Los compuestos de fórmula (IIB) son tanto 1,2-dideshidro-mutilina como compuestos que pueden obtenerse a partir de la misma por manipulación de OY y R^{1A} como se ha descrito anteriormente. Las 1,2-dideshidro-mutilinas pueden prepararse usando el procedimiento descrito por G Schulz y H Berner en *Tetrahedron*, 1984, 40, 905.

Las modificaciones anteriormente descritas al núcleo de la mutilina también pueden llevarse a cabo después del acoplamiento de compuestos de fórmula (IIA) y (IIC) en las que R^{3A} es hidrógeno (es decir, basado en mutilina y epimutilina) con el derivado activo de ácido (III).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de la invención en la que X es O, S, NH, CO.O o CONH que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIA o VIB



en las que Y es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo escindible y R^{1A} y R^{3A} son R¹ y R³ como se define para las fórmulas IA y IB o grupos convertibles en R¹ y R³, n es como se define para las fórmulas IA y IB y R^L es un grupo saliente o OH o NH₂, con un compuesto de fórmula (VII):



en la que R^{2A} es R² como se define para las fórmulas (IA) y (IB) o un grupo convertible en R², y X y m son como se definen para las fórmulas IA y IB, o

si X es CO.O con un derivado activo del ácido de fórmula (VII), por uno de los procedimientos explicados más adelante, y, cuando se requiera o se desee,

convirtiendo Y en hidrógeno, convirtiendo un grupo R^{1A}, R^{2A} o R^{3A} en un grupo R¹, R² o R³, y/o convirtiendo un grupo R¹, R² o R³ en otro grupo R¹, R² o R³.

Como en el procedimiento tratado anteriormente, a partir de compuestos (IIA/B/C), preferentemente Y es un grupo protector de hidroxilo tal como un grupo acilo, por ejemplo, de forma que -OY es trifluoroacetilo o dicloroacetilo. Si el R³ previsto también es hidroxilo, entonces R^{3A} también es preferentemente aciloxi, por ejemplo, acetilo o dicloroacetilo.

También puede ser necesario proteger grupos del sustituyente en el compuesto de fórmula (VII) antes de la reacción con el compuesto (VIA) o (VIB), por ejemplo, proteger los átomos de N con alcóxicarbonilo, por ejemplo, t-butoxicarbonilo.

Grupos protectores de hidroxilo, carboxi y amino adecuados son aquellos muy conocidos en la técnica y se tratan anteriormente.

R^{1A} es normalmente el grupo R¹ vinilo, y éste puede convertirse en el grupo R¹ alternativo etilo hidrogenando el grupo vinilo para formar un grupo etilo, normalmente mediante hidrogenación sobre un catalizador de paladio (por ejemplo, 10% de paladio sobre carbón) en un disolvente tal como acetato de etilo, etanol, dioxano o tetrahidrofurano.

R^{3A} es normalmente hidrógeno o hidroxilo protegido tal como aciloxi. Después de la reacción de acoplamiento, los grupos acilo protectores pueden eliminarse para restaurar los grupos hidroxilo mediante hidrólisis, por ejemplo,

usando NaOH en MeOH.

Los procedimientos para acoplar el grupo $R^L(CH_2)_nCH_2CO_2O^-$ con el compuesto $R^{2A}-(CH_2)_m-XH$ incluyen lo siguiente:

(a) si R^L es un grupo saliente tal como 4-MeC₆H₄SO₂O, MeSO₂O, F₃CSO₂O, Br o Cl, y X es O, S o NH:

(i) si X = O, el alcohol $R^2-(CH_2)_m-OH$ puede convertirse en el alcóxido mediante reacción con una base inorgánica tal como hidruro de sodio, hidruro de litio, hexametildisilazida de sodio o hexametildisilazida de litio en un disolvente no hidroxílico tal como *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, antes de la reacción con el compuesto de fórmula VIA/B;

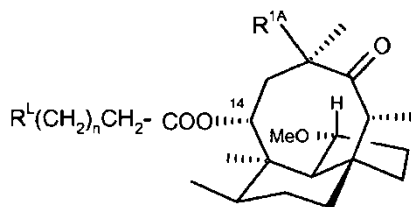
(ii) si X = S, el tiol $R^2-(CH_2)_m-SH$ puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula VIA/B en presencia de una base inorgánica tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, hexametildisilazida de sodio o hexametildisilazida de litio en un disolvente tal como 2-propanol, etanol, metanol, *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano.

(iii) si X = NH, la amina $R^2-(CH_2)_m-NH_2$ puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula VIA/B en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, piridina, *N,N*-di-(*iso*-propil)-etilamina o trietilamina.

(b) si X es CONH, un compuesto de fórmula VIA/B en la que R^L es amino puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula $R^{2A}-(CH_2)_m-CO_2H$ o un agente acilante derivado del mismo usando uno de los procedimientos generales para la formación de amidas que se describe en la bibliografía química. Procedimientos generales para la formación de la amida se describen por B C Challis y J A Challis en *Comprehensive Organic Chemistry*, vol. 2, ed. I O Sutherland, páginas 959-964 (Pergamon Press, Oxford, 1979).

(c) si X es CO₂O, un compuesto de fórmula VIA/B en la que R^L es hidroxilo puede hacerse reaccionar con un agente acilante derivado de un compuesto de fórmula $R^{2A}-(CH_2)_m-CO_2H$ usando uno de los procedimientos generales que se describen en la bibliografía química, por ejemplo, tratando el ácido con cloruro de oxalilo y haciendo reaccionar con R^L = hidroxilo en un disolvente adecuado tal como DMF.

Alternativamente, las reacciones anteriores pueden llevarse a cabo usando un compuesto de fórmula (VIC):



(VIC)

en la que Y y R^{1A} son como se definen para las fórmulas IIA y IIB y R^L es como se define para las fórmulas (VIA) y (VIB)

con el compuesto (VII) mediante los procedimientos (a), (b) o (c) explicados anteriormente, y luego

tratando el producto con un ácido,

y, cuando se requiera o se desee,

convirtiendo un grupo R^{1A} o R^{2A} en un grupo R^1 o R^2 , y/o

convirtiendo un grupo R^1 o R^2 en otro grupo R^1 o R^2 .

Como se ha mencionado previamente, el tratamiento con ácido indicado anteriormente convierte la configuración de epi-mutilina de fórmula (VIC) en el núcleo de mutilina usual de fórmula (VIA). Normalmente, esta conversión se lleva a cabo mediante tratamiento con HCl conc. o reactivo de Lukas (HCl saturado conc. con ZnCl₂) en dioxano.

Como en las fórmulas (VIA) y (VIB), R^{1A} es normalmente el grupo R^1 vinilo, y éste puede convertirse en el grupo R^1 alternativo hidrogenando el grupo vinilo para formar un grupo etilo. De nuevo también puede ser necesario proteger los grupos del sustituyente en el compuesto (VII) antes de la reacción, por ejemplo, protegiendo los átomos N con alcóxicarbonilo, por ejemplo, t-butoxicarbonilo.

Los compuestos de fórmulas (VIA), (VIB) y (VIC) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos correspondientes de fórmula (IIA), (IIB) y (IIC) por metodología convencional para introducir grupos acilo sustituidos con hidroxilo o amina o un grupo saliente.

Referencia se refiere a la preparación del cloruro y tosilato por K Riedl en *J. Antibiotics*, 1976, 29, 132; y el tosilato y el mesilato descrito por H Egger y H Reinshagen en *J. Antibiotics*, 1976, 29, 915; a partir de pleuromutilina o 19,20-dihidro-pleuromutilina (n=0). Por tanto, los compuestos en los que R^L es cloro o bromo pueden prepararse haciendo

reaccionar $\text{Br}(\text{CH}_2)_n(\text{CH}_2)\text{COOCl}$ o $\text{Cl}(\text{CH}_2)_n(\text{CH}_2)\text{COOCl}$ con los compuestos IV y V anteriores. Se apreciará que si $n=0$, los compuestos en los que R^L es hidroxilo son pleuromutilina y 19,20-dihidro-pleuromutilina. Los compuestos en los que R^L es NH_2 pueden prepararse a partir del compuesto en el que R^L es un grupo saliente, por ejemplo, tratando un tosilato con azida de sodio, seguido de tratamiento con trifenilfosfina y una base.

- 5 Los compuestos de fórmula (IA) en la que X es S(O) o SO_2 pueden obtenerse preparando el compuesto correspondiente en el que X = S y tratándolo con un agente oxidante, por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico en cloroformo, o tetróxido de osmio catalítico más N-óxido de N-metilmorfolina en tetrahidrofurano y *tert*-butanol.

- 10 Se apreciará que también es posible llevar a cabo la reacción de los compuestos VIA/B/C con el compuesto VII con los sustituyentes invertidos, es decir, con $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{XH}$ como un sustituyente de 14-mutilina y R^L en el residuo $\text{R}^{2A}(\text{CH}_2)_m$. Por ejemplo, la 22-desoxi-22-sulfanil-pleuromutilina (patente de EE.UU. 4130709) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula $\text{R}^{2A}(\text{CH}_2)_m\text{R}^L$ en la que R^L es un grupo saliente tal como 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$, MeSO_2O , $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}$ o Cl en presencia de una base inorgánica tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio o hidruro de sodio en un disolvente tal como 2-propanol, etanol, metanol o tetrahidrofurano.

- 15 Los compuestos (III) y (VII) están comercialmente disponibles o pueden formarse por metodología convencional a partir de los compuestos que son compuestos comercialmente disponibles o que se describen en la bibliografía.

Si los productos intermedios desvelados para los procedimientos anteriores son compuestos novedosos, también forman parte de la presente invención.

- 20 Los compuestos de la presente invención pueden contener un centro quiral y, por tanto, los productos de los procedimientos anteriores pueden comprender una mezcla de diaestereoisómeros o un único diaestereoisómero. Un único diaestereoisómero puede prepararse separando una mezcla de diaestereoisómeros tal que ha sido sintetizada usando un material de partida racémico, o por síntesis usando un material de partida ópticamente puro.

- 25 Los productos de los procedimientos de la presente invención pueden estar en forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, pueden estar opcionalmente hidratados o solvatados. Si se deja que algunos de los compuestos de la presente invención cristalicen o se recristalicen en disolventes orgánicos, el disolvente de cristalización puede estar presente en el producto cristalino. La presente invención incluye dentro de su alcance tales solvatos. Similarmente, algunos de los compuestos de la presente invención pueden cristalizarse en o recristalizarse en disolventes que contienen agua. En tales casos, el agua de hidratación puede estar presente en el producto cristalino. La presente invención incluye dentro de su alcance hidratos estequiométricos, además de compuestos que contienen cantidades variables de agua que pueden producirse mediante procedimientos tales como liofilización.

- 30 Los compuestos obtenidos según los procedimientos de la invención se trabajan adecuadamente hasta una forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos el 50% de pureza, adecuado de al menos el 60% de pureza, ventajosamente de al menos el 75% de pureza, preferentemente de al menos el 85% de pureza, más preferentemente de al menos el 95% de pureza, especialmente de al menos el 98% de pureza, estando calculados todos los porcentajes como peso/peso. Una forma impura o menos pura de un compuesto según la invención puede usarse, por ejemplo, en la preparación de una forma más pura del mismo compuesto o de un compuesto relacionado (por ejemplo, un derivado correspondiente) adecuado para uso farmacéutico.

- 35 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los compuestos de la invención. La formación de sales puede ser posible cuando uno de los sustituyentes lleve un grupo ácido o básico. Las sales pueden prepararse de manera convencional por intercambio de sales.

- 45 Las sales de adición de ácido pueden ser farmacéuticamente aceptables o farmacéuticamente no aceptables. En este último caso, tales sales pueden ser útiles para el aislamiento y la purificación del compuesto de la invención, o productos intermedios del mismo, y posteriormente se convertirán en una sal farmacéuticamente aceptable o la base libre. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. *Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. Sales adecuadas incluyen el clorhidrato, el maleato y el metanosulfonato; particularmente el clorhidrato.

También se entenderá que, si el compuesto de la invención contiene un resto carboxi libre, puede formar un ión bipolar.

- 50 Los compuestos de la presente invención y sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables tienen propiedades antimicrobianas y, por tanto, son útiles en terapia, en particular para tratar infecciones microbianas en animales, especialmente mamíferos, que incluyen seres humanos, en particular seres humanos y animales domesticados (incluyendo animales de granja). Los compuestos pueden usarse para el tratamiento de infecciones producidas por, por ejemplo, bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y micoplasmas que incluyen, por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*,
55 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus sp.*, *Neisseria sp.*, *Legionella sp.*, *Chlamydia sp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Mycoplasma gallisepticum*.

La invención proporciona además el uso de un compuesto de la invención o una sal o derivado o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de infecciones microbianas.

5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar infecciones de la piel y de tejido blando y acné por administración tópica. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal o derivado o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento adaptado para administración tópica para su uso en el tratamiento de infecciones de la piel y de tejido blando y también en el tratamiento de acné en seres humanos.

10 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para la eliminación o la reducción del transporte nasal de bacterias patógenas tales como *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumonia* y *M. catarrhalis*, en particular la colonización de la nasofaringe por tales organismos, por la administración de un compuesto de la presente invención a la misma. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal o derivado o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento adaptado para administración a la fosa nasal, para reducir o eliminar el transporte nasal de organismos patógenos. Preferentemente, el medicamento está adaptado para la administración centrada a la nasofaringe, en particular a la nasofaringe anterior.

20 Se cree que tal reducción o eliminación del transporte nasal es útil en la profilaxis de sinusitis bacteriana aguda recurrente o de otitis recurrente en seres humanos, en particular en la reducción del número de episodios experimentados por un paciente durante un periodo de tiempo dado o la reducción de los intervalos de tiempo entre episodios. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal o derivado o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento adaptado para administración a la fosa nasal, para la profilaxis de sinusitis bacteriana aguda recurrente o de otitis recurrente.

25 Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de sinusitis crónica. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal o derivado o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar sinusitis crónica.

30 Los compuestos según la invención pueden administrarse adecuadamente al paciente a una dosificación diaria de 1,0 a 50 mg/kg de peso corporal. Para un ser humano adulto (de aproximadamente 70 kg peso corporal) pueden administrarse diariamente de 50 a 3000 mg, por ejemplo, aproximadamente 1500 mg, de un compuesto según la invención. Adecuadamente, la dosificación para seres humanos adultos es de 5 a 20 mg/kg por día. Sin embargo, pueden usarse dosificaciones mayores o menores según la práctica clínica normal.

35 Para reducir el riesgo de fomentar el desarrollo de organismos resistentes durante la profilaxis de otitis recurrente o sinusitis bacteriana aguda recurrente se prefiere administrar el fármaco de una forma intermitente en vez de una forma continua. En una pauta de tratamiento intermitente adecuado para la profilaxis de otitis recurrente o sinusitis recurrente, el principio activo se administra diariamente durante un número pequeño de días, por ejemplo, de 2 a 10, adecuadamente de 3 a 8, más adecuadamente aproximadamente 5 días, repitiéndose entonces la administración después de un intervalo, por ejemplo, mensual durante un periodo de meses, por ejemplo, hasta seis meses. Menos preferentemente, el principio activo puede administrarse diariamente continuamente durante un periodo prolongado, por ejemplo, varios meses. Adecuadamente, para la profilaxis de otitis recurrente o sinusitis recurrente, el principio activo se administra una vez o dos veces al día. Adecuadamente, el principio activo se administra durante los meses de invierno cuando las infecciones bacterianas tales como la otitis recurrente y la sinusitis recurrente tienden a ser más frecuentes. El principio activo puede administrarse a una dosificación de 0,05 a 1,00 mg, normalmente de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg, en cada orificio nasal, una vez o dos veces al día.

45 Más generalmente, los compuestos y composiciones según la invención pueden formularse para administración en cualquier forma conveniente para su uso en medicina humana o veterinaria, por analogía a otros antibióticos.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal o derivado o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 Los compuestos y composiciones según la invención pueden formularse para administración por cualquier vía, por ejemplo, oral, tópica o parenteral. Las composiciones pueden prepararse, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, cremas, jarabes, esprays o preparaciones líquidas, por ejemplo, disoluciones o suspensiones que pueden formularse para uso oral o en forma estéril para administración parenteral mediante inyección o infusión.

55 Los comprimidos y las cápsulas para administración por vía oral pueden estar en forma farmacéutica unitaria y pueden contener excipientes convencionales que incluyen, por ejemplo, aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata; y agentes humectantes

farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse según procedimientos muy conocidos en la práctica farmacéutica normal.

5 Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos o aceitosos o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales que incluyen, por ejemplo, agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, ésteres aceitosos (por ejemplo, glicerina), propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico; y, si se desea, agentes aromatizantes y colorantes convencionales.

15 Las composiciones según la invención previstas para administración tópica pueden estar, por ejemplo, en forma de pomadas, cremas, lociones, pomadas oculares, colirios, gotas óticas, gotas nasales, esprays nasales, apósitos impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados que incluyen, por ejemplo, conservantes, disolventes para ayudar en la penetración del fármaco y emolientes en pomadas y cremas. Tales formulaciones tópicas también pueden contener vehículos convencionales compatibles, por ejemplo, bases de crema o de pomada, etanol o alcohol oleico para lociones y bases acuosas para esprays. Tales vehículos pueden constituir de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 98% en peso de la formulación; más normalmente constituirán hasta aproximadamente el 80% en peso de la formulación.

20 Las composiciones según la invención previstas para administración tópica también pueden contener, además de lo anterior, un agente antiinflamatorio esteroideo, por ejemplo, betametasona.

Las composiciones según la invención pueden formularse como supositorios que pueden contener bases de supositorio convencionales, por ejemplo, manteca de cacao u otros glicéridos.

25 Las composiciones según la invención previstas para administración parenteral pueden estar convenientemente en formas farmacéuticas unitarias fluidas que pueden prepararse utilizando el compuesto y un vehículo estéril, prefiriéndose agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración usada, puede estar tanto suspendido como disuelto en el vehículo. En la preparación de disoluciones, el compuesto puede disolverse en agua para inyección y esterilizarse por filtración antes de envasarse en un vial o ampolla adecuado, que luego se cierra. Ventajosamente, aditivos convencionales que incluyen, por ejemplo, anestésicos locales, conservantes y agentes de tamponamiento pueden disolverse en el vehículo. Con el fin de potenciar la estabilidad de la disolución, la composición puede congelarse después de envasarse en el vial y eliminarse el agua a vacío; el polvo liofilizado seco resultante puede entonces cerrarse en el vial y puede suministrarse un vial acompañante de agua para inyección para reconstituir el líquido antes de uso. Las suspensiones parenterales pueden prepararse de sustancialmente el mismo modo, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse y la esterilización no puede llevarse a cabo por filtración. En su lugar, el compuesto puede esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. Ventajosamente, un tensioactivo o agente humectante se incluye en tales suspensiones con el fin de facilitar la distribución uniforme del compuesto.

35 Un compuesto o composición según la invención se administra adecuadamente al paciente en una cantidad antimicrobianamente eficaz.

40 Una composición según la invención puede contener adecuadamente del 0,001% en peso, preferentemente (para composiciones distintas de spray) del 10 al 60% en peso, de un compuesto según la invención (basado en el peso total de la composición), dependiendo del procedimiento de administración.

45 Si las composiciones según la invención se presentan en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, como un comprimido, cada dosis unitaria puede comprender adecuadamente de 25 a 1000 mg, preferible de 50 a 500 mg, de un compuesto según la invención.

50 Las composiciones preferidas de la presente invención incluyen aquellas adaptadas para administración intranasal, en particular aquellas que llegarán a la nasofaringe. Tales composiciones están preferentemente adaptadas para administración centrada a y residencia dentro de la nasofaringe. El término 'administración centrada' se usa para significar que la composición se administra a la nasofaringe en vez de quedar dentro de las fosas nasales. El término 'residencia' dentro de la nasofaringe se usa para significar que la composición, una vez administrada a la nasofaringe, queda dentro de la nasofaringe durante el transcurso de varias horas en vez de lavarse más o menos inmediatamente. Las composiciones preferidas incluyen composiciones en spray y cremas. Composiciones en spray representativas incluyen composiciones acuosas, además de composiciones aceitosas que contienen agentes anfífilicos de manera que la composición aumenta en viscosidad cuando está en contacto con humedad.

55 También pueden usarse cremas, especialmente cremas que tienen una reología que permite que la crema se extienda fácilmente en la nasofaringe.

Las composiciones en spray acuosas preferidas incluyen, además de agua, adicionalmente excipientes que incluyen un modificador de la tonicidad tal como una sal, por ejemplo, cloruro sódico; conservante tal como sal de

benzalconio; un tensioactivo tal como un tensioactivo no iónico, por ejemplo, un polisorbato; y tampón tal como dihidrogenofosfato de sodio; presente en bajos niveles, normalmente inferiores al 1%. El pH de la composición también puede ajustarse para la óptima estabilidad del principio activo durante el almacenamiento. Para compuestos de la presente invención es óptimo un pH en el intervalo de 5 a 6, preferentemente de aproximadamente 5,3 a 5,8, normalmente de aproximadamente 5,5.

Composiciones en spray y en crema aceitosas representativas se describen en el documento WO 98/14189 (SmithKline Beecham).

Adecuadamente, el principio activo está presente en las composiciones para administración nasal entre el 0,001 y el 5%, preferentemente el 0,005 y el 3%, en peso de la composición. Cantidades adecuadas incluyen 0,5% y 1% en peso de la composición (para composiciones y cremas aceitosas) y del 0,01 al 0,2% (composiciones acuosas).

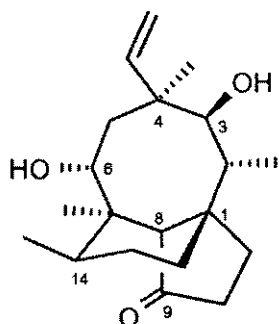
Preferentemente se usa una composición en spray acuosa. Se encuentra que tales composiciones muestran retención similar en el área diana (fosa nasal y nasofaringe) en estudios de gammagrafía y que tienen tasas de liberación superiores en estudios de difusión en membrana sintética cuando se compararon con una composición aceitosa como se describe en el documento WO 98/14189. Además, se encontró que se prefería una base acuosa a una base aceitosa en los estudios de análisis sensorial.

Las composiciones en spray según la presente invención pueden administrarse a la fosa nasal por dispositivos en spray muy conocidos en la técnica para los sprays nasales, por ejemplo, una bomba de elevación de aire. Los dispositivos preferidos incluyen aquellos que se mididos para proporcionar un volumen unitario de composición, preferentemente de aproximadamente 100 µl, y están opcionalmente adaptados para administración nasal mediante la adición de una boquilla modificada.

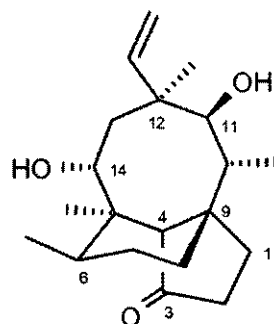
Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención y particularmente los procedimientos preparativos explicados resumidamente anteriormente, por referencia a la preparación de compuestos específicos dentro del alcance de la presente invención.

Nota sobre la denominación de los análogos de pleuromutilina

En los ejemplos, el compuesto (a), que en el sistema de la IUPAC tiene el nombre sistemático (1S,2R,3S,4S,6R,7R,8R,14R)-3,6-dihidroxi-2,4,7,14-tetrametil-4-vinil-triciclo[5.4.3.0^{1,8}]tetradecan-9-ona, se denomina usando el nombre trivial mutilina y con el sistema de numeración descrito por H Berner, G Schulz, y H Schneider en Tetrahedron, 1981, 37, 915-919.

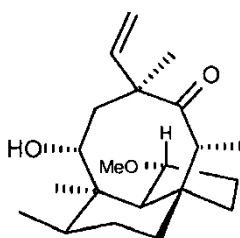


(a) Numeración de la IUPAC



(a) Numeración de la mutilina

Asimismo, el compuesto (b), que tiene el nombre sistemático (1R,2R,4S,6R,7R,8S,9R,14R)-6-hidroxi-9-metoxi-2,4,7,14-tetrametil-4-vinil-triciclo[5.4.3.0^{1,8}]tetradecan-3-ona, se llama (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epi-mutilina.



(b)

Ejemplo 1 - 14-(Quinuclidin-4-il-sulfanil)-acetato de mutilina

Se añadió bromhidrato de quinuclidin-4-tiol (1,9 g, 0,009 moles) (W. Eckhardt y E.A. Grob, Helvetica Chimica Acta (1974), 57 (8)m 2339-2345) a una disolución con agitación de etóxido de sodio (1,72 g, 0,0253 moles) en etanol (50 ml) bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de añadir una disolución de 14-toluenosulfoniloxiacetato de mutilina (K. Ridel, J. Antibiotics (1976), 29m 132-139) (6,23 g, 0,0117 moles) en metiletilcetona (20 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo argón, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoníaco al 35% (19:1:0,1) dando el compuesto del título como un sólido, 1,8 g (40%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,75 (3H, d, J 6,7 Hz), 0,88 (3H, d, J 7 Hz), 1,25 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,68 (6H, t, J 7,6 Hz), 2,93 (6H, t, J 7,6 Hz), 3,18 (2H, ABq), 3,35 (1H, m), 5,19 (1H, dd, J 17,5 and), 5,33 (1H, dd), 6,45 (1H, dd, J 17,4 y 11 Hz). EM (EI) m/z 504 (M⁺)

Ejemplo 2 - Clorhidrato de 14-(quinuclidin-4-il-sulfanil)-acetato de mutilina

Se disolvió 14-(quinuclidin-4-il-sulfanil)-acetato de mutilina (1,0 g) en un volumen mínimo de acetona y se añadió una disolución 1 M de HCl en éter. La mezcla heterogénea se concentró a vacío. El residuo se trituró con éter (20 ml) y HCl 1 M/éter (5 ml) dando el compuesto del título como un sólido beis (0,94 g); RMN ¹H (D₂O), entre otros, 0,63 (3H, d, J 6 Hz), 0,86 (3H, d, J 6,8 Hz), 1,09 (3H, s), 1,36 (3H, s), 2,05 (6H, m), 3,40 (6H, m), 3,49 (1H, m), 5,10 (2H, m), 5,64 (1H, d, J 8,3 Hz), 6,29 (1H, dd, J 17,4 y 11 Hz). EM (EI) m/z 504 (M⁺)

Ejemplo 3 - 14-(Quinuclidin-4-il-sulfanil)-acetato de 19,20-dihidromutilina

Una disolución de 14-(quinuclidin-4-il-sulfanil)-acetato de mutilina (0,314 g, 0,00063 moles) en etanol (30 ml) se hidrogenó sobre 10% de pasta de Pd-C (contenido de humedad del 50%) a temperatura ambiente durante 1 hora. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con carbonato sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. La disolución resultante se evaporó a sequedad a vacío dando el compuesto del título (0,18 g) (57%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,71 (3H, 1d, J 6,6 Hz), 0,78 (3H, t, J 7,5 Hz), 0,94 (3H, d, J 7 Hz), 0,96 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,7 (6H, t, J 7 Hz), 2,40 (1H, m), 2,94 (6H, t, J 7,5 Hz), 3,19 (2H, s), 3,41 (1H, d, J 8,4 Hz), 5,60 (1H, d). EM (EI) m/z 506 (M⁺)

Ejemplo 4 - Clorhidrato de 14-(quinuclidin-3-iloxi)-acetato de mutilina

Se agitó 3-quinuclidinol (0,635 g) en DMF seca (4 ml) bajo argón y se trató con hidruro de sodio (0,21 g de una dispersión al 60% en aceite). Después de 1 hora la mezcla se enfrió a -15°C y se añadió gota a gota una disolución de 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina (2,28 g, véase H. Egger y H. Reinshagen, J. Antibiotics 29 (9), 915) en DMF seca (4 ml). La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente, se dejó 1 hora y se diluyó con agua (30 ml) y cloroformo (30 ml). Las fases se agitaron y se separaron, la fase orgánica se lavó dos veces más con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con diclorometano/metanol/disolución de amoníaco al 35% (19:1:0,1) para aislar un compuesto a R_f de aproximadamente 45 en CCF de sílice, eluyendo con la misma mezcla de disolventes. Una disolución de este compuesto en cloroformo (5 ml) se trató con HCl 1 N en éter (2 ml) y se evaporó proporcionando el compuesto del título como una espuma beis (0,339 g); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3562, 3435 (ancho), 2447 (ancho), 1735 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,71 (3H, d, J 6,7 Hz), 0,90 (3H, d, J 6,7 Hz), 3,1-3,6 (7H, m), 3,8-4,1 (3H, m), 5,22 (1H, d, 17,5 Hz), 5,38 (1H, d, J 10,8 Hz), 5,81 (1H, d, J 8,3 Hz), 6,48 (1H, dd, J 14,7 y 11,0 Hz), 12,3 (1H, s ancho, desaparece en el intercambio de D₂O); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 488 (MH⁺, 90%), 186 (100%).

Ejemplo 5 - 14-(Quinuclidin-3-ilsulfanil)-acetato de mutilina

La preparación de quinuclidin-3-tiol se basó en la bibliografía de patentes (J. Barriere, C. Cotret y J. Paris, documento EP 248703 [1987]). Una disolución de trifenilfosfina (12 g) en THF (85 ml) se enfrió en hielo bajo argón y se trató gota a gota con azodicarboxilato de diisopropilo (9 ml). Después de 30 minutos se añadió gota a gota una disolución de 3-quinuclidinol (2,9 g) y ácido tiolacético (3,24 ml) en THF (170 ml) durante 1 hora. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se evaporó y el residuo se recogió en éter (250 ml). Esta disolución se extrajo con ácido clorhídrico 1 M (2 x 40 ml), los extractos acuosos combinados se lavaron con éter (100 ml) y se evaporaron a sequedad. El residuo se desecó a vacío sobre P₂O₅ durante 4 días proporcionando un sólido amarillo pálido. Una parte de este sólido (0,443 g) se disolvió en etanol (10 ml) y se trató con metóxido de sodio (0,216 g). Después de 1 hora se añadió 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina (0,912 g), la mezcla se agitó otra 1 hora, se diluyó con cloroformo (30 ml) y agua (30 ml), se agitó y se separó. La fase orgánica se lavó con agua (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. La cromatografía del residuo sobre sílice eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoníaco al 35% (19:1:0,1) proporcionó el compuesto del título como una espuma amarilla pálida, 0,62 g (62%); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3563, 1730 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,74 (3H, d, J 6 Hz), 0,88 (3H, d, J 7 Hz), 5,1-5,4 (2H, m), 5,76 y 5,77 (1H, 2d, J 8,3 Hz), 6,49 (1H, dd, J 17 y 11 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 504 (MH⁺, 100%), 202 (55%).

Ejemplo 6 - 14-(Quinuclidin-4-il-sulfanil)-acetato de mutilina

Etapa 1. Clorhidrato de quinuclidin-4-tiol

Se disolvió yodhidrato de quinuclidin-4-tiol bruto (Eckharat y col., Helv. Chem. Acta, 57 (4), (1974) 2339-2345 (15,1 g, 0,057 moles) en agua (200 ml). Se añadió carbonato sódico (21,0 g, 0,2 moles). La mezcla se extrajo con cloroformo (200 ml x 7). El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. Al concentrado se añadió cloruro de hidrógeno 1 M en éter (100 ml). La mezcla se evaporó a sequedad a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco, 7,135 g (71%); RMN ¹H (D₂O) 2,18 (6H, t, J 8 Hz), 3,40 (6H, t, J 8 Hz), EM (EI) m/z 144 ((M-HCl)H)⁺, 100%).

Etapa 2. 14-(Quinuclidin-4-il-sulfanil)-acetato de mutilina

Se agitó clorhidrato de quinuclidin-4-tiol (5 g) con etanol (110 ml) bajo argón y se añadió metóxido de sodio sólido (3,15 g). Después de 30 minutos se añadió 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina (12,7 g), seguido de etanol (30 ml). Después de otros 30 minutos la mezcla se diluyó con cloroformo (250 ml) y agua (250 ml), se agitó y se separó. La fase orgánica se lavó con agua (200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. La cromatografía del residuo sobre sílice, eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoniaco al 35% (19:1:0,1), proporcionó el compuesto del título como una espuma de color pálido (12,24 g), idéntica por RMN al producto del Ejemplo 1.

Ejemplo 7 - 14-[N-(2,2-Dimetilazabiciclo[4.3.0]non-4-ilmetil)]-aminoacetato de mutilina**Etapa 1. (±)4-Ciano-2,2-dimetilazabiciclo[4.3.0]nonano ecuatorial**

A una mezcla de (±)2,2-dimetilazabiciclo[4.3.0]non-4-ona (4,7 g, 0,028 moles), (F.D. King, J. Chem. Soc. Perkins. Trans 1, 447, 1986) y tosilmetilisocianuro (6,47 g, 0,033 moles) en dimetoxietano seco (100 ml) a -10°C se añadió etanol (3,4 ml), seguido de *tert*-butóxido de potasio (7,21 g, 0,064 moles). La mezcla se agitó a -10°C durante 1 hora, luego se calentó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar y se añadió éter dietílico (500 ml). La filtración y la concentración del filtrado a vacío dieron un aceite. La cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo dio el compuesto del título como un aceite, 3,0 g (60%); RMN ¹H (CDCl₃) 0,95 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,35-1,51 (2H, m), 1,61-1,91 (4H, m), 2,15-2,19 (1H, m), 2,28-2,39 (2H, m), 2,57-2,71 (1H, m), 2,89-2,98 (1H, m).

Etapa 2. (±)Aminometil-2,2-dimetilazabiciclo[4.3.0]nonano ecuatorial

Se trató (±)4-ciano-2,2-dimetilazabiciclo[4.3.0]nonano ecuatorial (1,0 g, 0,0056 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) con hidruro de litio y aluminio (1,07 g, 0,028 moles) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se añadió éter dietílico (50 ml) seguido de una mezcla de agua (4 ml) y 10% de disolución acuosa de hidróxido sódico (1,5 ml). La filtración y la concentración del filtrado a vacío dio el compuesto del título, 0,97 g (95%) como un aceite; RMN ¹H (CDCl₃) 0,95 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,25-1,95 (9H, m), 2,25-2,40 (2H, m), 2,55 (2H, d, J 6 Hz), 2,89-2,97 (1H, m).

Etapa 3. 14-[N-(2,2-Dimetilazabiciclo[4.3.0]non-4-ilmetil)]-aminoacetato de mutilina

Se trató (±)aminometil-2,2-dimetilazabiciclo[4.3.0]nonano ecuatorial (0,1 g, 0,0006 moles) con 14-toluenosulfoniloxiacetato de mutilina (0,25 g, 0,0005 moles), (K Riedl, J Antibiotics 29 (2), 133, 1976) y N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,0006 moles) en etanol (20 ml) y se calentó a reflujo durante 6 horas. Entonces, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y diclorometano. Los extractos orgánicos se separaron y se secaron (Na₂SO₄). La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoniaco al 35% (90:9:1) dio el compuesto del título, 0,08 g, (31%); RMN ¹H (CDCl₃) 0,71 (3H, d, J 6,5 Hz) 0,90 (3H, d, J 6,5 Hz), 0,95 (3H, s), 1,25-2,55 (38H, m), 2,85-2,97 (1H, m), 3,19-3,39 (2H, m), 5,15 (1H, d, J 16,5 Hz), 5,31 (1H, d, J 11,1 Hz), 5,78 (1H, d, J 8,6 Hz), 6,50 (1H, dd, J 15,0 y 11,1 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 543 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 8 - 14-(Quinuclidin-4-ilcarbonilamino)-acetato de mutilina**Etapa 1. 14-Azidoacetato de mutilina**

A una disolución con agitación de 14-toluenosulfoniloxiacetato de mutilina (5,33 g, 0,01 moles) en acetona (50 ml) se añadió una disolución de azida de sodio (0,7 g, 0,011 moles) en agua (6,5 ml). Un sólido precipitó brevemente, luego se redisolvió. La mezcla homogénea se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró a vacío a bajo volumen, luego se diluyó con cloroformo. La disolución resultante se lavó tres veces con agua, luego se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración a vacío dio una espuma amarilla pálida que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con mezclas de acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca, 3,3 g (82%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,73 (3H, d, J 6,8 Hz), 0,89 (3H, d, J 7,1 Hz), 1,23 (3H, s), 1,47 (3H, s), 3,37 (1H, dd, J 10,7 y 6,6 Hz), 3,77 (2H, s), 5,22 (1H, dd, J 17,4 y 1,3 Hz), 5,38 (1H, dd, J 11 y 1,3 Hz), 5,86 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,49 (1H, dd, J 17,4 y 11 Hz).

Etapa 2. 14-(Trifenilfosfinimino)-acetato de mutilina

Se añadió trifetilfosfina (0,275 g, 0,00105 moles) a una disolución con agitación de 14-azidoacetato de mutilina (0,404 g, 0,001 moles) en diclorometano mantenida bajo una atmósfera de argón. La disolución se volvió rápidamente homogénea y se desprendió un gas. La agitación continuó durante 17 horas; entonces, la mezcla se concentró a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco, obtenido por filtración después de la trituración en éter de petróleo, 0,638 g (100%); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 638 (MH⁺, 100%)

Etapa 3. 14-Aminoacetato de mutilina

Se suspendió 14-(trifenilfosfinimino)-acetato de mutilina (1 g, 0,00157 moles) en etanol (25 ml) y se añadió hidróxido potásico (0,175 g, 0,00314 moles). La mezcla se agitó durante 17 horas, tiempo durante el cual se volvió homogénea. Entonces se añadió ácido clorhídrico 2 M (1,7 ml), la agitación continuó durante diez minutos y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se recogió en ácido clorhídrico 2 M y la disolución se lavó tres veces con diclorometano. Entonces, la fase acuosa se separó en fases con diclorometano y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de carbonato de potasio sólido con agitación vigorosa. Entonces, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca, 0,505 g (85%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,71 (3H, d, J 6,5 Hz), 0,89 (3H, d, J 6,9 Hz), 1,17 (3H, s), 1,45 (3H, s), 3,33 (3H, m), 5,21 (1H, d, J 17,4 Hz), 5,36 (1H, d, J 11 Hz), 5,78 (1H, d, J 8,4 Hz), 6,52 (1H, dd, J 17,4 y 11 Hz).

Etapa 4. Clorhidrato de cloruro de quinuclidin-4-ilcarbonilo

Se suspendió clorhidrato de ácido quinuclidin-4-carboxílico (0,192 g, 0,001 moles) en diclorometano (5 ml) y se añadieron dimetilformamida (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,436 ml, 0,635 g, 0,005 moles). La suspensión resultante se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante seis horas. Tras la concentración de la suspensión a vacío, el residuo se suspendió en diclorometano, se concentró a vacío y finalmente se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido marrón pálido.

Etapa 5. 14-(Quinuclidin-4-ilcarbonilamino)-acetato de mutilina

Se suspendió clorhidrato de cloruro de quinuclidin-4-ilcarbonilo (0,001 moles teóricos, Etapa 4) en diclorometano (6 ml) y se añadió 14-aminoacetato de mutilina (0,126 g, 0,00033 moles). A la suspensión con agitación, bajo una atmósfera de argón, se añadió trietilamina (0,278 ml, 0,202 g, 0,002 moles) y la agitación continuó durante 18 horas. Se añadieron cloroformo y agua y el pH de la fase acuosa se ajustó a 11 mediante la adición de carbonato de potasio sólido. Después de agitar, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó una vez con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando el producto bruto como una espuma blanquecina. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoníaco al 35% proporcionó un cristal amarillo pálido. El producto se disolvió en ácido clorhídrico 2 M, la disolución se lavó dos veces con diclorometano, luego se separó en fases con diclorometano. El pH de la fase acuosa se ajustó a 11 mediante adición de carbonato de potasio sólido. Después de agitar, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se disolvió repetidamente en cloroformo y se concentró a vacío. Finalmente, el residuo se trituró con éter dietílico dando el compuesto del título como un sólido beis, 0,0019 g (11%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,71 (3H, d, J 6,9 Hz), 0,88 (3H, d, J 7 Hz), 1,18 (3H, s), 1,45 (3H, s), 2,96 (6H, m), 3,37 (1H, m), 3,93 (2H, d, J 4,9 Hz), 5,23 (1H, d, J 17,4 Hz), 5,36 (1H, d, J 11 Hz), 5,79 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,02 (1H, m(a)), 6,47 (1H, dd, J 17,4 y 11 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 515 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 9 - 14-[(3R,4R)-Azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilcarbonilamino]-acetato de mutilina

Etapa 1. Clorhidrato de cloruro de (3R,4R)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilcarbonilo

Se suspendió bromhidrato de ácido 3R,4R-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico (0,127 g, 0,0005 moles) en diclorometano (2 ml) y se añadieron dimetilformamida (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,131 ml, 0,191 g, 0,0015 moles). La mezcla se agitó durante 4 horas bajo una atmósfera de argón. La disolución homogénea resultante se concentró a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano, se concentró a vacío y finalmente se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Etapa 2. 14-[(3R,4R)-Azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilcarbonilamino]-acetato de mutilina

Se disolvió clorhidrato de cloruro de (3R,4R)-azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilcarbonilo (0,0005 moles teóricos, Etapa 1) en diclorometano (4 ml) y se añadió 14-aminoacetato de mutilina (0,126 g, 0,00033 moles). A la disolución con agitación bajo una atmósfera de argón se añadió trietilamina (0,134 ml, 0,101 g, 0,001 moles). La disolución resultante se agitó durante 17 horas. Se añadieron cloroformo y agua y el pH de la fase acuosa se ajustó a 11 mediante la adición de carbonato de potasio sólido. Después de agitar, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó una vez con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando el producto bruto como una espuma blanquecina. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoníaco al 35% proporcionó el producto como una espuma blanca, 0,142 g (86%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,72 (3H, d, J 6,9 Hz), 0,89 (3H, d, J 7 Hz), 1,18 (3H, s), 1,46 (3H, s), 3,37 (1H, m(a)), 3,96 (2H, d, J 5,1 Hz), 5,22 (1H, d, J 17,4 Hz), 5,36 (1H, d, J 11 Hz), 5,78 (1H, d, J

8,4 Hz), 5,96 (1H, m(a)), 6,47 (1H, dd, J 17,4 y 11 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 501 (MH⁺, 40%).

Ejemplo 10 - 14-(1-Metilpiperid-4-ilcarbonilamino)-acetato de mutilina

Etapa 1. Clorhidrato de cloruro de 1-metilpiperid-4-ilcarbonilo

5 Se suspendió clorhidrato de ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (0,09 g, 0,0005 moles) en diclorometano (5 ml) y se añadieron dimetilformamida (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,131 ml, 0,19 g, 0,0015 moles). La mezcla se agitó durante 4 horas bajo una atmósfera de argón. La disolución homogénea resultante se concentró a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano, se concentró a vacío y finalmente se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Etapa 2. 14-(1-Metilpiperid-4-ilcarbonilamino)-acetato de mutilina

10 Se disolvió clorhidrato de cloruro de 1-metilpiperid-4-ilcarbonilo (0,0005 moles teóricos, Etapa 1) en diclorometano (4 ml) y se añadió 14-aminoacetato de mutilina (0,126 g, 0,00033 moles). Se añadió trietilamina (0,139 ml, 0,101 g, 0,001 moles) a la disolución con agitación bajo una atmósfera de argón. Después de 2 horas se añadieron cloroformo y agua y el pH de la fase acuosa se ajustó a 11 mediante la adición de carbonato de potasio sólido. Después de agitar, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó una vez con hidrogenocarbonato de sodio
15 acuoso saturado y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando el producto bruto como una espuma blanquecina. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoníaco al 35% proporcionó el producto como una espuma blanca, 0,150 g (90%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,71 (3H, d, J 6,8 Hz), 0,89 (3H, d, J 7 Hz), 1,18 (3H, s), 1,45 (3H, s), 3,36 (1H, m), 3,94 (2H, d, J 5 Hz), 5,22 (1H, d, J 18,6 Hz), 5,35 (1H, d, J 12,2 Hz), 5,78 (1H, d, J 8,4 Hz), 5,99 (1H, m(a)), 6,47
20 (1H, dd, J 17,4 y 11 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 503 (MH⁺, 25%).

Ejemplo 11 - 14-[3-(1-Metilpiperid-4-il)]-propionato de mutilina

Etapa 1. Cloruro de 3-(1-metilpiperid-4-il)propionilo

25 Una suspensión de clorhidrato de ácido 3-(1-metilpiperid-4-il)propiónico (documento WO 9620173 A1, Ejemplo 1) (0,33 g, 0,00159 moles) en diclorometano seco (10 ml) se trató con dimetilformamida (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,416 ml, 0,605 g, 0,00477 moles) bajo una atmósfera de argón. Después de agitar durante 3½ horas, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano seco y se concentró a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco.

Etapa 2.

30 Una disolución de cloruro de 3-(1-metilpiperid-4-il)propionilo (0,00159 moles teóricos, Etapa 1) y (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-*epi*-mutilina (H Berner, G. Schulz y H. Schneider, Tetrahedron, 1980, 36, 1807) en dimetilformamida seca se calentó a 110°C bajo argón durante 17 horas. Entonces, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de diclorometano/metanol/disolución de amoníaco al 35%. El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido, 0,284 g (49%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,79 (3H, d, J 6,9 Hz), 0,99 (3H, d, J 6,4 Hz), 1,18 (3H, s), 1,24 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,97 (3H, m), 3,23
35 (3H, s), 3,48 (1H, m), 5,01 (1H, d, J 17,6 Hz), 5,30 (1H, d, J 10,7 Hz), 5,74 (1H, d, J 10 Hz), 6,67 (1H, dd, J 17,5 y 10,6 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 488 (MH⁺, 100%).

Etapa 3. 14-[3-(1-Metilpiperid-4-il)]-propionato de mutilina

40 Una disolución de (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-*epi*-mutilina (0,355 g, 0,000728 moles) en dioxano (3 ml) se trató con ácido clorhídrico concentrado (3 ml). Después de 4 horas la mezcla se diluyó con agua, se separó en fases con diclorometano y la mezcla vigorosamente agitada se ajustó a pH 11 mediante la adición de carbonato de potasio sólido. Entonces, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico combinado se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con
45 diclorometano/metanol/disolución de amoníaco al 35% (90:9:1) dando el compuesto del título como una espuma blanca, 0,284 g (82%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,70 (3H, d, J 6,6 Hz), 0,88 (3H, d, J 7 Hz), 1,17 (3H, s), 1,45 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,05 (2H, m), 3,36 (1H, dd, J 11,4 y 7,4 Hz), 5,20 (1H, d, J 17,5 Hz), 5,36 (1H, d, J 11 Hz), 5,74 (1H, d, J 8,4 Hz), 6,51 (1H, dd, J 17,5 y 11 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 474 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 12 - 14-(Quinuclid-4-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

50 Una disolución enfriada en hielo de trifetilfosfina (1,19 g, 0,0042 moles) en tetrahidrofurano seco se trató gota a gota con azodicarboxilato de diisopropilo (0,85 g, 0,0042 moles). Después de 30 minutos se añadió gota a gota una disolución de quinuclid-4-ilmetanol (0,565 g, 0,004 moles) y ácido tiolacético (0,315 ml, 0,0042 moles) en tetrahidrofurano seco (20 ml) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se dejó a 5°C durante 72 horas, luego se concentró a vacío y el residuo se disolvió en éter (200 ml). La disolución resultante se extrajo con ácido clorhídrico 1 M (3 x 50 ml). El extracto combinado se concentró a vacío y se secó a vacío dando un residuo gomoso, 0,65 g. El

residuo se disolvió en etanol (30 ml) y se trató bajo argón con *terc*-butóxido de potasio (0,785 g, 0,007 moles) durante 30 minutos. Luego se añadió 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina (1,38 g, 0,003 moles) a la disolución etanólica y la mezcla se agitó durante la noche bajo argón. Los subproductos insolubles se separaron por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoniaco al 35% (19:1:0,1) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca, 0,48 g (31%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,74 (3H, d, J 6,6 Hz), 0,88 (3H, d, J 7 Hz), 1,76 (3H, s), 1,44 (6H, t, J 7,7 Hz), 2,47 (2H, s), 2,87 (6H, t, J 7,5 Hz), 3,09 (2H, s), 3,36 (1H, m), 5,1-5,4 (2H, m), 5,75 (1H, d, J 8,3 Hz), 6,48 (1H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 518 (MH⁺, 100%).

10 **Ejemplo 13 - 14-(Quinuclidin-4-ilsulfonil)acetato de 19,20-dihidromutilina**

Se trató 14-(quinuclidin-4-iltio)acetato de 19,20-dihidromutilina (0,05 g, 0,0001 moles) en tetrahydrofurano seco (2 ml) y *terc*-butanol (0,2 ml) con óxido de N-metilmorfolina (0,036 g, 0,003 moles) y una cantidad catalítica de tetróxido de osmio bajo argón durante un periodo de 4,5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La disolución orgánica se filtró para eliminar residuos inorgánicos. El filtrado se concentró a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoniaco al 35% proporcionó el compuesto del título como una espuma, 0,043 g (80%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,70 (3H, d, J 7 Hz), 0,82 (3H, t, J 7 Hz), 0,93 (3H, d, J 7 Hz), 0,96 (3H, s), 1,92 (6H, t, J 7,5 Hz), 3,01 (6H, t, J 7,5 Hz), 3,41 (1H, m), 3,73 (1H, d, J 13,3 Hz), 3,87 (1H, d, J 13,3 Hz), 5,68 (1H, d, J 8 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 538 (MH⁺, 60%).

15 **Ejemplo 14 - 14-(Quinuclidin-4-ilsulfoxi)acetato de 19,20-dihidromutilina**

20 Una disolución enfriada de 14-(quinuclidin-4-iltio)acetato de 19,20-dihidromutilina (0,152 g, 0,0003 moles) y ácido acético glacial (0,06 g, 0,001 moles) en cloroformo (5 ml) se trató con 80% de ácido 3-cloroperoxisbenzoico (0,069 g, 0,0032 moles) a 0°C, se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. Los disolventes se eliminaron a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoniaco al 35% (20:1:0,1) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco, 0,064 g (41%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,72-0,95 (12H, m), 1,45 (6H, t, J 8,5 Hz), 1,74 (6H, t, J 8 Hz), 2,13-2,25 (3H, m), 2,39 (1H, m), 3,02 (6H, t, J 7,6 Hz), 3,35-3,42 (3H, m), 5,71 (1H, d, J 8,4 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 522 (MH⁺, 100%).

25 **Ejemplo 15 - 14-(1-Metilpiperid-4-ilsulfanil)acetato de mutilina**

30 Una disolución de trifenilfosfina (5,51 g, 0,021 moles) en tetrahydrofurano seco (100 ml) se enfrió en hielo bajo argón y se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (4,25 g, 0,021 moles). Después de 30 minutos se añadió una disolución de 4-hidroxil-1-metilpiperidina (2,3 g, 0,02 moles) y ácido tiolacético (1,54 g, 0,02 moles) en tetrahydrofurano seco (50 ml) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se evaporó a vacío y el residuo se recogió en éter (200 ml). La disolución etérea se extrajo con ácido clorhídrico 1 M (50 ml x 4). El extracto acuoso combinado se lavó con éter, se evaporó a sequedad y se secó a vacío dando una goma amarilla (2,4 g). Una parte de esta goma (0,517 g) se disolvió en etanol y se trató con *terc*-butóxido de potasio (0,785 g) bajo argón durante 30 minutos. Se añadió 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina (0,92 g, 0,002 moles) y la mezcla se agitó durante la noche, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoniaco al 35% proporcionó el compuesto del título como una espuma, 0,557 g (57%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,73 (3H, d, J 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J 7 Hz), 1,30 (3H, s), 1,67 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,16 (2H, s), 3,36 (1H, m), 5,28 (2H, m), 5,77 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,47 (1H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 492 (MH⁺, 100%).

35 **Ejemplo 16 - 14-((3RS,4SR)-1-Aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il-sulfanil)acetato de mutilina**

40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento global del 32% a partir de endo-3-hidroxi-azabicyclo[2.2.1]heptano (S.M. Jenkins y col., *J. Med. Chem.*; 1992, 35, 2392-2406) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5. El compuesto del título se aisló como un sólido incoloro, en el espectro de RMN ¹H los multipletes de la línea 8 a d 3,05-3,40 y 6,43-6,56 indican una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,74 (3H, d, J 6,4 Hz), 0,88 (3H, d, J 7,0 Hz), 3,05-3,40 (2H, m), 5,21 (1H, d, J 17,5 Hz), 5,35 (1H, d, J 11,0 Hz), 5,75-5,80 (1H, m), 6,43-6,56 (1H, m); EM (electropulverización +va) m/z 490 (MH⁺).

45 **Ejemplo 17 - Clorhidrato de 14-((3RS,4SR)-1-aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il-sulfanil)acetato de mutilina**

50 El compuesto del título se preparó a partir de 14-((3RS,4SR)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il-sulfanil)acetato de mutilina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título se aisló como un sólido incoloro, mezcla 1:1 de diaestereoisómeros; RMN ¹H (DMSO-d₆), entre otros, 0,65 (3H, d, J 6,4 Hz), 0,84 (3H, d, J 6,8 Hz), 1,09 (3H, s), 1,39 (1H, s), 4,61 (1H, d, J 5,2 Hz, intercambiado con D₂O), 5,05-5,12 (2H, m), 5,60 (1H, d, J 7,9 Hz), 6,14 (1H, dd, J 18 y 10,7 Hz), 10,4-10,6 (1H, a, intercambiado con D₂O); EM (electropulverización +va) m/z 490 (MH⁺ de base libre).

55 **Ejemplo 18 - Clorhidrato de 14-(quinuclidin-3-iliden)acetato de mutilina (ambos isómeros geométricos)**

Etapa 1. Clorhidrato de quinuclidin-3-iliden-acetato de metilo

Una suspensión de clorhidrato de quinuclidin-3-ona (3,23 g) en DMF (20 ml) se trató con metóxido de sodio (1,08 g) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Una disolución de fosfonoacetato de trimetilo (4,05 ml) y metóxido de sodio (1,35 g) en DMF (20 ml) se añadió gota a gota durante 15 minutos y se agitó otras 2½ horas. La DMF se evaporó y el residuo se trató con éter seco (100 ml), se trituró y se filtró. El filtrado se trató con HCl 1 N en éter (30 ml), el sólido resultante se trituró y el éter se decantó. Se añadió éter (200 ml), la suspensión se agitó vigorosamente durante 30 minutos, el sólido se separó por filtración y se calentó a 60°C a vacío durante 2 días. El clorhidrato de quinuclidin-3-ilidenacetato de metilo resultante (3,93 g) fue una mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros geométricos; RMN ¹H (D₂O, entre otros, 5,84 (s ancho) y 5,94 (t, J 2,5 Hz) (protones de vinilo de los dos isómeros geom.).

Etapa 2. Clorhidrato de ácido quinuclidin-3-iliden-acético

Se calentó clorhidrato de quinuclidin-3-iliden-acetato de metilo (1 g) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a 60°C durante 18 h y la disolución se evaporó a sequedad. El residuo se mantuvo a vacío sobre P₂O₅ durante 3 días dando clorhidrato de ácido quinuclidin-3-iliden-acético, 0,91 g (97%) como un sólido blanco; RMN ¹H (D₂O), entre otros, 5,77 (s ancho) y 5,86 (s ancho) (aproximadamente 1:1, protones de vinilo de los dos isómeros geom.).

Etapa 3. 14-(Quinuclidin-3-iliden)-acetato de (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina

Se suspendió clorhidrato de ácido quinuclidin-3-iliden-acético (0,204 g) en cloroformo (5 ml), se agitó bajo argón y se trató con 1 gota de DMF y cloruro de oxalilo (0,87 ml). Después de 2 horas, el disolvente se evaporó, se añadió tolueno (10 ml) al residuo y se evaporó. El residuo se recogió en DMF (2 ml), se trató con (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina (0,334 g, preparada según H. Berner, G. Schulz y H. Schneider, Tetrahedron (1980) 36 1807) y se calentó a 100°C bajo argón durante 3 horas. Después de dejar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó con cloroformo (20 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso y agua, se secó y se evaporó a sequedad. La cromatografía sobre sílice, eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoniaco al 35% (19:1:0,1), separó los 2 isómeros geométricos del compuesto del título.

Isómero menos polar, 0,1 g (20%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 3,23 (3H, s), 3,4-3,6 (1H, m), 3,96 (2H, ABq, J 20 Hz), 5,02 (1H, d, J 17,5 Hz), 5,34 (1H, d, J 10,5 Hz), 5,64 (1H, t, J 2,5 Hz), 5,81 (1H, d, J 10 Hz), 6,74 (1H, dd, J 17,5 y 10,5 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 484 (MH⁺, 100%).

Isómero más polar, 0,234 g (48%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 3,12 (2H, s), 3,23 (3H, s), 3,4-3,5 (1H, m), 5,01 (1H, d, J 17,5 Hz), 5,30 (1H, d, J 10,5 Hz), 5,78 (1H, d, J 10 Hz), 6,37 (1H, d, J 0,95 Hz), 6,65 (1H, dd, J 17,5 y 10,5 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 484 (MH⁺, 100%).

Etapa 4. Clorhidrato de 14-(quinuclidin-3-iliden)-acetato de mutilina

El isómero menos polar geométrico de 14-(quinuclidin-3-iliden)-acetato de 3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina (0,1 g) se disolvió en dioxano (3 ml), se enfrió brevemente en agua con hielo y se trató con HCl conc. (2 ml). Después de 5 horas a temperatura ambiente se añadieron CHCl₃ (10 ml) y agua (20 ml), seguido de NaHCO₃ sólido hasta que fue básica. Las fases se separaron, la acuosa se reextrajo con CHCl₃ y la orgánica combinada se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoniaco al 35% 97:3:0,3, y el producto en disolución de cloroformo se trató con HCl 1 M en éter (1 ml). La evaporación dio el isómero geométrico menos polar del compuesto del título como una espuma blanca, 0,105 g; RMN ¹H (CD₃SOCD₃), entre otros, 2,85 (1H, s), 4,38 (2H, ABq, J 19 Hz), 4,59 (1H, d, J 6 Hz, desaparece en el intercambio de D₂O), 5,0-5,2 (2H, m), 5,64 (1H, d, J 8 Hz), 5,92 (1H, s), 6,27 (1H, dd, J 17,5 y 11 Hz), 10,7 (1H, s ancho, desaparece en el intercambio de D₂O); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 470 (MH⁺ - HCl, 100%).

Del mismo modo, el isómero geométrico más polar de 14-(quinuclidin-3-iliden)-acetato de (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina (0,116 g) se convirtió en el isómero geométrico más polar del compuesto del título (0,096 g) como una espuma blanquecina; RMN ¹H (CD₃SOCD₃), entre otros, 4,62 (1H, d, J 6 Hz, desaparece en el intercambio de D₂O), 5,0-5,2 (2H, m), 5,65 (1H, d, J 8 Hz), 6,18 (1H, dd, J 17,5 y 11 Hz), 6,64 (1H, s); 11,42 (1H, s ancho, desaparece en el intercambio de D₂O); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 470 (MH⁺ - HCl, 100%).

Ejemplo 19 - Clorhidrato de 14-[(±)-quinuclidin-3-il]-acetato de mutilina**Etapa 1. Clorhidrato de ácido (±)-quinuclidin-3-acético**

Una mezcla de clorhidrato de quinuclidin-3-iliden-acetato de metilo (Ejemplo 18, Etapa 1) (2 g), etanol (50 ml), ácido clorhídrico 2 M (5 ml) y 10% de Pd/C (1 g) se agitó durante 24 horas bajo H₂ a presión atmosférica, se filtró a través de Celite y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (10 ml), se calentó a 60°C durante 18 horas, se trató con otros 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, se calentó a 80°C durante 6 horas y se evaporó a sequedad. El residuo se mantuvo a vacío sobre P₂O₅ durante 3 días dando el compuesto del título como un sólido blanco (1,8 g); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 170 (MH⁺, 100%).

Etapa 2. 14-[(±)-Quinuclidin-3-il]-acetato de (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina

Se convirtió clorhidrato de ácido (±)-quinuclidin-3-acético en cloruro de ácido y se hizo reaccionar con (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina en el modo del Ejemplo 18, Etapa 3. La cromatografía del producto dio el compuesto del título como una espuma blanca (68%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 3,23 (3H, s), 3,3-3,5 (1H, m), 5,01 (1H, d, J 17,5 Hz), 5,32 (1H, d, J 10,5 Hz), 5,75 (1H, d, J 9,8 Hz), 6,68 y 6,69 (1H, 2 dd, J 17,5 y 10,5 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 486 (MH⁺, 100%).

Etapa 3. Clorhidrato de 14-[(±)-quinuclidin-3-il]-acetato de mutilina

La transposición de 14-[(±)-quinuclidin-3-il]acetato de (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina en el modo del Ejemplo 18, Etapa 4, dio el compuesto del título como una espuma blanca (95%); RMN ¹H (CDCl₃, entre otros, 5,1-5,4 (2H, m), 5,74 (1H, d, J 8,3 Hz), 6,43 y 6,47 (1H, 2 dd, J 17,5 y 10,5 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 472 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 20 - Clorhidrato de 14-[(±)-quinuclidin-3-ilacetoxi]-acetato de mutilina

Se suspendió clorhidrato de ácido (±)-quinuclidin-3-acético (0,206 g) en cloroformo (5 ml) bajo argón, se trató con DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,87 ml) y se agitó 1 hora. La disolución se evaporó, se añadió tolueno y se evaporó y el residuo se recogió en DMF (2 ml). Se añadió pleuromutilina (0,378 g) y la mezcla se agitó bajo argón durante 18 horas, luego se calentó a 110°C durante 30 minutos. Se diluyó con cloroformo (10 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso (dos veces) y agua, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoniaco al 35% (9:1:0,1). Una disolución de cloroformo del material obtenido se trató con HCl 1 M en éter (2 ml) y se evaporó. La trituración bajo éter y la filtración dio el compuesto del título como un sólido blanquecino, 0,22 g (42%); RMN ¹H (CD₃SOCD₃), entre otros, 4,5-4,7 (3H, m, reduce a 2H, m en el intercambio de D₂O); 5,0-5,2 (2H, m), 5,59 (1H, d, J 8 Hz), 6,10 (1H, dd, J 17,5 y 10,5 Hz), 10,06 (1H, s ancho, desaparece en el intercambio de D₂O); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 530 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 21 - 14-(Quinuclidin-3-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

Etapa 1. Mezcla de clorhidrato de (±)-quinuclidin-3-ilmetilsulfanilacetato y clorhidrato de (±)-quinuclidin-3-ilmetanol

El (±)-quinuclidin-3-metanol (L.I. Mastafonova, L.N Yakhontov, M.V. Rubtsov, Khim. Geterotsikl. Soedin., Akad. Nauk Latv. SSR. 1965(6), 858-863) se convirtió en la mezcla del título usando el procedimiento del Ejemplo 5. EM (electropulverización de ión +vo) m/z 200 (MH⁺ para tioacetato, 100%), 158 (MH⁺ para tiol, 40%).

Etapa 2. 14-(±-Quinuclidin-3-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

La mezcla de la Etapa 1 se hizo reaccionar con 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina en el modo descrito en el Ejemplo 5 proporcionando el compuesto del título como una espuma blanquecina (28%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,75 (3H, d, J 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J 7,0 Hz), 3,12 (2H, s), 3,37 (1H, ancho, se convierte en d, J 6,3 Hz en el intercambio de D₂O), 5,21 (1H, d, J 17,5 Hz), 5,36 (1H, d, J 11 Hz), 5,75 (1H, d, J 8,4 Hz), 6,51 (1H, dd, J 17,5 y 11 Hz); EM (electropulverización de ión positivo) m/z 518 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 22 - 14-(Quinuclidin-4-ilsulfanil)-acetato de 1,2-dideshidromutilina

Etapa 1. 14-Metanosulfoniloxiacetato de 1,2-dideshidromutilina

Se convirtió 1,2-dideshidropleuromutilina (0,2 g, 0,00053 moles) (G. Schulz y H. Berner, *Tetrahedron*, (1984) 40, 905-17) en 14-metanosulfoniloxiacetato de 1,2-dideshidromutilina mediante el procedimiento previamente descrito para pleuromutilina (H. Egger y H. Reinshagen, *J. Antibiotics* (1976), 29, 915-22) proporcionando el producto como una espuma amarilla, (100%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,80 (3H, d, J 6,7 Hz), 1,10 (3H, d, J 7,0 Hz), 1,16 (3H, s), 1,54 (3H, s), 3,21 (3H, s), 4,67 (2H, s), 5,22 (1H, dd, J 17,4 y 1,3 Hz), 5,38 (1H, dd, J 11 y 1,2 Hz), 5,81 (1H, d, J 8,9 Hz), 6,05 (1H, d, J 6,1 Hz), 6,44 (1H, dd, 17,3 y 11 Hz), 7,74 (1H, d, J 6,1 Hz).

Etapa 2. 14-(Quinuclidin-4-ilsulfanil)-acetato de 1,2-dideshidromutilina

Una disolución de 14-metanosulfoniloxiacetato de 1,2-dideshidromutilina (0,00053 moles) en etanol se trató con clorhidrato de quinuclidin-4-tiol (0,105 g, 0,000583 moles). Después de 15 minutos se añadió metóxido de sodio (0,057 g, 0,00106 moles) a la disolución con agitación. Después de 1 hora la mezcla se concentró a vacío dando una suspensión. Entonces se añadieron cloroformo y agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a 11-12 mediante la adición de carbonato de potasio sólido. Las fases se separaron y la acuosa se reextrajo con cloroformo. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoniaco al 35% proporcionó el producto como una espuma blanquecina, 0,19 g (72%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,80 (3H, d, J 6,4 Hz), 1,08 (3H, d, J 7 Hz), 1,15 (3H, s), 1,55 (3H, s), 3,20 (2H, ABq), 5,20 (1H, dd, J 17,4 y 1,4 Hz), 5,35 (1H, dd, J 11 y 1,4 Hz), 5,74 (1H, d, J 8,7 Hz), 6,04 (1H, d, J 6,1 Hz), 6,47 (1H, dd, J 17,3 y 11 Hz), 7,74 (1H, d, J 6,1 Hz); EM (electropulverización de ión -vo) m/z 500 ([M-H]⁻, 50%).

Ejemplo 23 - 14-(Quinuclidin-4-ilsulfanil)-acetato de 2 α -hidroximutilina**Etapa 1. 14-Metanosulfoniloxiacetato de 2-diazomutilina**

5 Se convirtió 2-diazopleuromutilina (0,809 g, 0,002 moles) (G. Schulz y H. Berner, Tetrahedron (1984), 40, 905-17) en 14-metanosulfoniloxiacetato de 2-diazomutilina mediante el procedimiento descrito para pleuromutilina (H. Egger y H. Reinshagen, J. Antibiotics (1976), 29, 915-22) proporcionando el producto como una goma amarilla brillante (100%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,75 (3H, d, J 6,9 Hz), 0,93 (3H, d, J 6,9 Hz), 1,18 (3H, s), 1,50 (3H, s), 3,20 (3H, s), 4,65 (2H, s), 5,24 (1H, d, J 17,5 Hz), 5,37 (1H, d, J 11 Hz), 5,84 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,43 (1H, dd, J 17,4 y 11 Hz).

Etapa 2. 14-Metanosulfoniloxiacetato de 2 α -dicloroacetoximutilina

10 Se enfrió 14-metanosulfoniloxiacetato de 2-diazomutilina (0,002 moles teóricos) de la Etapa 1 en diclorometano (20 ml) en un baño de hielo bajo una atmósfera de argón. A la disolución con agitación se añadió gota a gota ácido dicloroacético (0,309 g, 0,0024 moles) durante 2 minutos. La agitación continuó durante 2,5 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y una vez con salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la concentración a vacío dio el producto como una espuma amarilla pálida (100%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,76 (3H, d, J 6 Hz), 0,93 (3H, d, J 7 Hz), 1,12 (3H, s), 1,49 (3H, s), 3,20 (3H, s), 4,66 (2H, s), 5,05 (1H, t, J 9 Hz), 5,25 (1H, d, J 17,3 Hz), 5,38 (1H, d, J 11 Hz), 5,83 (1H, d, J 8,5 Hz), 5,97 (1H, s), 6,43 (1H, dd, J 17,4 y 11 Hz).

Etapa 3. 14-(Quinuclidin-4-ilsulfanil)-acetato de 2 α -hidroximutilina

20 Se añadió 14-metanosulfoniloxiacetato de 2-dicloroacetoximutilina (0,001 moles teóricos) de la Etapa 2 en etanol (2 ml) a una disolución premezclada de clorhidrato de quinuclidin-4-tiol (0,27 g, 0,0015 moles) y metóxido de sodio (0,162 g, 0,003 moles) en etanol (8 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se diluyó con cloroformo, se lavó dos veces con hidrogenocarbonato de sodio saturado y una vez con salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración a vacío fue seguida por cromatografía en gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/disolución de amoníaco al 35%. El producto se obtuvo como una espuma blanca 0,2 g (38% global, 3 etapas); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,75 (3H, d, J 6,5 Hz), 0,92 (3H, d, J 7 Hz), 1,17 (3H, s), 1,48 (3H, s), 3,19 (2H, ABq), 3,99 (1H, t, J 8,7 Hz), 5,20 (1H, d, J 17,3 Hz), 5,33 (1H, d, J 11 Hz), 5,75 (1H, d, J 8,4 Hz), 6,45 (1H, dd, J 17,3 y 11 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 520 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 24 - 14-(Quinuclidin-4-il)-acetato de mutilina**Etapa 1. Quinuclidin-4-ilmetanol**

30 Se trató clorhidrato de ácido quinuclidin-4-carboxílico (6,0 g, 0,031 mmoles) en tetrahidrofurano (300 ml) con hidruro de litio y aluminio (5,0 g, 0,137 mmoles) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió cuidadosamente agua (20 ml) y 10% de hidróxido sódico acuoso (7,5 ml) y la mezcla se filtró, lavando con éter dietílico. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad dando el compuesto del título como un sólido blanco 4,04 g, (91%); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 142 (MH⁺, 100%).

Etapa 2. Quinuclidin-4-ilacetónitrilo

40 Se convirtió quinuclidin-4-ilmetanol (2,19 g, 0,015 moles) en el mesilato correspondiente mediante tratamiento con trietilamina/cloruro de metanosulfonilo en cloroformo. El lavado de los extractos orgánicos con carbonato de potasio saturado, el secado sobre sulfato de sodio y la evaporación a sequedad dio el mesilato, 3,24 g (95%). El mesilato se disolvió en dimetilformamida seca (50 ml) y se trató con cianuro de sodio (2,26 g, 0,046 moles) y se calentó a 130°C durante 18 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre carbonato de potasio saturado y cloroformo. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se cromatografiaron sobre gel de sílice eluyendo con 0-10% de metanol/cloroformo. Esto dio el compuesto del título, 1,1 g (50%); RMN ¹H (CDCl₃) 1,45 (6H, t, J 9 Hz), 2,12 (2H, s), 2,85 (6H, t, J 9 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 151 (MH⁺, 100%).

Etapa 3. Quinuclidin-4-ilacetato de etilo

45 Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una disolución de quinuclidin-4-ilacetónitrilo (1,1 g, 0,007 moles) en etanol (40 ml) a reflujo durante 48 horas. La mezcla se concentró a vacío y se trató con carbonato de potasio saturado. La extracción con cloroformo (4x50 ml), el secado y la cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-10% de metanol/cloroformo dio el compuesto del título, 1,0 g (69%); RMN ¹H (CDCl₃) 1,25 (3H, t, J 8 Hz), 1,45 (6H, t, J 9 Hz), 2,08 (2H, s), 2,85 (6H, t, J 9 Hz), 4,05 (2H, q, J 8 Hz).

Etapa 4. Clorhidrato de ácido quinuclidin-4-ilacético

50 Se calentó a reflujo quinuclidin-4-ilacetato de etilo (1,0 g, 0,005 moles) en ácido clorhídrico 5 M (60 ml) durante 18 horas. La evaporación a sequedad y la trituración con acetona dio el compuesto del título, 0,93 g (89%) RMN ¹H (CD₃SOCD₃) 1,71 (6H, t, J 9 Hz), 2,15 (2H, s), 3,05 (6H, t, J 9 Hz), 10,35-10,55 (1H, s a), 12,19-12,29 (1H, s a).

Etapa 5. Clorhidrato de cloruro de quinuclidin-4-ilacetilo

Se convirtió clorhidrato de ácido quinuclidin-4-acético (0,5 g, 0,0024 moles) en el compuesto del título usando el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 4. EM (electropulverización de ión +vo en metanol) m/z 183 (MH⁺ para éster metílico, 100% mostrando conversión completa)

5 Etapa 6. 14-(Quinuclidin-4-il)-acetato de (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina

Se calentaron clorhidrato de cloruro de quinuclidin-4-ilacetilo (0,54 g, 0,0024 moles) y (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina (0,84 g, 0,0025 moles) junto en dimetilformamida seca (15 ml) a 100°C durante 6 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre hidrogenocarbonato de sodio saturado y cloroformo. La fase orgánica se secó y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 0-6% de metanol/cloroformo dando el compuesto del título, 0,4 g (39%) como una espuma; RMN ¹H (CDCl₃) 0,87 (3H, d, J 7 Hz), 0,98 (3H, d, J 7 Hz), 1,05-1,70 (19 H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,15 (2H, d, J 5 Hz), 2,17-2,21 (1H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 2,85-2,97 (8H, m), 3,15 (3H, s), 3,35-3,45 (1H, m), 4,95 (1H, d, J 17 Hz), 5,30 (1H, d, J 12 Hz), 5,70 (1H, d, J 12 Hz), 6,67 (1H, dd, J 17 Hz y J 10 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 486 (MH⁺, 100%).

Etapa 7. 14-(Quinuclidin-4-il)-acetato de mutilina

15 Se trató 14-(quinuclidin-4-il)-acetato de (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina (0,37 g, 0,008 moles) en 1,4-dioxano (5 ml) con ácido clorhídrico concentrado (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se basificó con hidrogenocarbonato de sodio. El producto se extrajo en cloroformo (2 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad dando el compuesto del título como una espuma blanca, 0,33 g (92%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,7 (1H, d, J 7 Hz), 0,85 (1H, d, J 7 Hz), 1,1 (3H,s), 1,4 (3H, s), 2,85 (6H, t, J 9 Hz), 3,30-3,45 (1H, s a), 5,18 (1H, d, J 17 Hz), 5,31 (1H, d, J 10 Hz), 5,75 (1H, J, 10 Hz), 6,50 (1H, dd, J 17 y 10 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 472 (VIH⁺, 100%).

Ejemplo 25 - 14-(Quinuclidin-4-ilmetil)-aminoacetato de mutilina**Etapa 1. 4-Cianoquinuclidina**

25 Se disolvió clorhidrato de cloruro de quinuclidin-4-ilcarbonilo (Ejemplo 8, Etapa 4) (3,4 g 0,016 moles) en acetonitrilo (150 ml) y se trató con disolución de amoniaco al 35% (50 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, luego se concentró a sequedad a vacío. Entonces, 1 g del residuo se trató con oxiclورو de fósforo (8 ml) a reflujo durante 5 horas. Entonces, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre carbonato de potasio saturado y éter dietílico (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-5% de metanol/cloroformo dio el compuesto del título, 0,34 g (75%); RMN ¹H (CDCl₃) 1,85 (6H, t, J 10 Hz), 2,91 (6H, t, J 10 Hz)

Etapa 2. 4-Aminometilquinuclidina

35 Se redujo 4-cianoquinuclidina (0,31 g, 0,0028 moles) con hidruro de litio y aluminio (0,45 g, 0,012 moles) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió éter dietílico (20 ml), seguido de agua (1,8 ml) y 10% en peso/volumen de hidróxido sódico acuoso (0,68 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Entonces, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del título, 0,3 g (94%).

Etapa 3. 14-(Quinuclidin-4-ilmetil)-aminoacetato de mutilina

40 Se trató 4-aminometilquinuclidina (0,2 g, 0,0014 moles) en cloroformo (20 ml) con diisopropiletilamina (0,54 g, 0,0042 moles) y 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina (0,65 g, 0,0014 moles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, luego se dejó que se enfriara. La disolución se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 20 ml). La fase orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice (10 g) Sep-Pak eluyendo con 0-10% (9:1 de metanol/disolución de amoniaco al 35%) en cloroformo dio el compuesto del título, 0,0065 g (1%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,71 (3H, d, J 7 Hz), 0,89 (3H, d, J 7 Hz), 1,1 (3H, s), 1,41 (3H, s), 2,80 (6H, t, J 10 Hz), 3,28 (2H, q, J 21 Hz), 5,20 (1H, d, J 17 Hz), 5,35 (1H, d, J 11 Hz), 5,75 (1H, d, J 8 Hz), 6,52 (1H, dd, J 17 y 11 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 501 (MH⁺, 30%).

45 Ejemplo 26 - 14-[3-(Quinuclidin-4-il)-acrilato] de mutilina**Etapa 1. N',O-Dimetilquinuclidin-4-ilamida**

50 Se trató clorhidrato de cloruro de quinuclidin-4-ilcarbonilo (Ejemplo 8, Etapa 4) (16,5 g, 0,079 moles) en acetonitrilo (600 ml) a 0°C con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (8,8 g, 0,09 moles) y piridina (20 ml, 0,24 moles) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre carbonato de potasio saturado y éter dietílico. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad dando el compuesto del título, 8,8 g (57%); RMN ¹H (CDCl₃) 1,88 (6H, t, J 10 Hz), 2,91 (6H, t, J 10 Hz), 3,13 (3H, s), 3,65 (3H, s).

Etapa 2. Quinuclidin-4-carboxaldehído

Se trató N,O-dimetilquinuclidin-4-ilamida (8,77 g, 0,044 moles) en tolueno seco a -70°C con hidruro de diisobutilaluminio 1,5 molar (45 ml, 0,067 moles) y se dejó que se calentara a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico 5 M en exceso, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo en éter dietílico. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-10% (9:1 de metanol/amoniaco 880) en cloroformo dio el compuesto del título, 1,3 g (21%); RMN ¹H (CDCl₃) 1,59 (6H, t, J 10 Hz), 2,90 (6H, t, J 10 Hz), 9,40 (1H, s).

Etapa 3. [3-(Quinuclidin-4-il)-acrilato] de etilo

Se trató trietilfosfonoacetato (1,6 ml, 0,0077 moles) en dimetoxietano (50 ml) con dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite (0,35 g, 0,0088 moles) a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió quinuclidin-4-carboxaldehído (1,0 g, 0,0072 moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se dejó que se enfriara y se concentró a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice, eluyente como en la Etapa 2, dio el compuesto del título, 0,71 g (47%); RMN ¹H (CDCl₃) 1,29 (3H, t, J 10 Hz), 1,55 (6H, t, J 10 Hz), 2,99 (6H, t, J 10 Hz), 4,18 (2H, q, J 10 Hz), 5,65 (1H, d, J 19 Hz), 6,79 (1H, d, J 19 Hz).

Etapa 4. Clorhidrato de ácido 3-(quinuclidin-4-il)-acrílico

Se calentó 3-(quinuclidin-4-il)-acrilato de etilo (0,7 g, 0,0033 moles) a reflujo en ácido clorhídrico 5 molar (30 ml) durante 18 horas, se enfrió, luego se concentró a vacío dando un aceite. La trituración con acetona dio el compuesto del título como un sólido blanquecino, 0,43 g (60%).

EM (electropulverización de ión +vo) m/z 182 (MH⁺, 100%).

Etapa 5. Clorhidrato de cloruro de 3-(quinuclidin-4-il)-acrilato

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-(quinuclidin-4-il)-acrílico como en el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 4 (0,24 g, 100%). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 196 (MH⁺, 100% - éster metílico de la reacción con metanol).

Etapa 6. 14-[3'-(Quinuclidin-4-il)-acrilato] de (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina

Se calentaron juntos cloruro de 3-(quinuclidin-4-il)acrilato (0,24 g, 0,001 moles) y (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina (0,34 g, 0,001 moles) en dimetilformamida (15 ml) a 110°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. La cromatografía en un cartucho de 10 g de gel de sílice Sep-Pak eluyendo con 0-10% (9:1 de metanol / disolución de amoniaco al 35%) en cloroformo dio el compuesto del título, 0,035 g (6,5%); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 498 (MH⁺, 100%).

Etapa 7. 14-[3-(Quinuclidin-4-il)-acrilato] de mutilina

El compuesto del título se preparó a partir de 14-[3'-(quinuclidin-4-il)-acrilato] de (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina (0,035 g, 0,00007 moles) como en el procedimiento del Ejemplo 24, Etapa 7, 0,026 g, (76%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,61 (3H, d, J 7 Hz), 0,8 (3H, d, J 7 Hz), 1,1 (3H, s), 2,80 (6H, t, J 10 Hz), 5,12 (1H, d, J 17 Hz), 5,28 (1H, d, J 11 Hz), 5,49 (1H, d, J 15 Hz), 5,70 (1H, d, J 8 Hz), 6,49 (1H, dd, J 17 y 11 Hz), 6,64 (1H, d, J 15 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 484 (MH⁺, 85%).

Ejemplo 27 - 14-[3-(Quinuclidin-4-il)]-propionato de mutilina

Etapa 1. Clorhidrato de ácido 3-(quinuclidin-4-il)-propiónico

Se hidrogenó ácido 3-(quinuclidin-4-il)-acrílico (Ejemplo 26, Etapa 4) (0,2 g, 0,0009 moles) a presión atmosférica y temperatura ambiente sobre 10% de paladio sobre carbón vegetal (0,05 g) durante 18 horas. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad dando el compuesto del título, 0,18 g (89%); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 184 (MH⁺, 100%).

Etapa 2. Clorhidrato de cloruro de 3-(quinuclidin-4-il)-propionilo

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de ácido 3-(quinuclidin-4-il)-propiónico (0,18 g, 0,0008 moles) como en el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 4 0,19 g (100%). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 198 (MH⁺, 100% - éster metílico de la reacción con metanol).

Etapa 3. 14-[3'-(Quinuclidin-4-il)-propionato] de (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de cloruro de 3-(quinuclidin-4-il)-propionilo (0,19 g, 0,0008 moles) y (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina (0,27 g, 0,0008 moles) como en el procedimiento del Ejemplo 24, Etapa 6, 0,19 g (48%). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 500 (MH⁺, 100%).

Etapa 4. 14-[3-(Quinuclidin-4-il)-propionato] de mutilina

El compuesto del título se preparó a partir de 14-[3'-(quinuclidin-4-il)-propionato] de (3R)-3-desoxo-11-desoxi-3-metoxi-11-oxo-4-epimutilina (0,18 g, 0,0004 moles) como en el procedimiento del Ejemplo 24, Etapa 7, 0,15 g (83%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,69 (3H, d, J 7 Hz), 0,87 (3H, d, J 7 Hz), 1,15 (3H, s), 1,45 (3H, s), 2,85 (6H, t, J 10 Hz), 5,17 (1H, d, J 17 Hz), 5,33 (1H, d, J 11 Hz) > 5,69 (1H, d, J 8 Hz), 6,51 (1H, dd, J 17 y 11 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 486 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 28 - 14-(Quinuclidin-4-ilmetiloxi)-acetato de mutilina

Etapa 1. Quinuclidin-4-ilmetanol

Se trató clorhidrato de ácido quinuclidin-4-carboxílico (3,0 g, 0,016 moles) con hidruro de litio y aluminio (2,5 g, 0,066 moles) en tetrahidrofurano (150 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se trató como en el procedimiento del Ejemplo 25, Etapa 1, dando el compuesto del título, 2,24 g (100%). EM (electropulverización +va) m/z 142 (MH⁺, 100%).

Etapa 2. 14-(Quinuclidin-4-ilmetiloxi)-acetato de mutilina

Se trató quinuclidin-4-ilmetanol (0,3 g, 0,002 moles) en dimetilformamida seca (5 ml) con dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite (0,095 g, 0,0022 moles) a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces, la mezcla se enfrió a -10° C y se añadió 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina (1,0 g, 0,002 moles). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre hidrogenocarbonato de sodio saturado y cloroformo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. La cromatografía en cartucho (10 g) de gel de sílice Sep-Pak eluyendo con 0-10% (9:1 de metanol/amoniaco 880) en cloroformo dio el compuesto del título, 0,12 g (12%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,71 (3H, d, J 7 Hz), 0,88 (3H, d, J 7 Hz), 1,15 (3H, s), 1,40 (3H, s), 2,85 (6H, t, J 10 Hz), 3,14 (2H, dd, J 10 y J 2,6 Hz), 3,93 (2H, q, J 17 Hz), 5,19 (1H, d, J 17 Hz), 5,35 (1H, d, J 11 Hz), 5,82 (1H, d, J 8 Hz), 6,52 (1H, dd, 17 y J 11 Hz), 5,82 (1H, d, J 8 Hz), 6,52 (1H, dd, J 17 y J 11 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 502 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 29 - 14-[(3R)-Quinuclidin-3-ilamino]-acetato de mutilina

El compuesto del título se preparó a partir de diclorhidrato de (R)-(+)-3-aminoquinuclidina y 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina como en el procedimiento del Ejemplo 28, Etapa 2, 0,05 g (9%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,72 (3H, d, J 7 Hz), 0,88 (3H, d, J 7 Hz), 1,18 (3H, s), 1,45 (3H, s), 5,20 (1H, d, J 17 Hz), 5,35 (1H, d, J 11 Hz), 5,78 (1H, d, J 8 Hz), 6,52 (1H, dd, J 17 y J 11 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 487 (MH⁺, 82%).

Ejemplo 30 - 14-(Quinuclidin-4-il-amino)-acetato de mutilina

Etapa 1. Diclorhidrato de 4-aminoquinuclidina

Se trató cloruro de quinuclidin-4-ilcarbonilo (Ejemplo 8, Etapa 4) (1,0 g, 0,0048 moles) con azida de sodio (0,34 g, 0,005 moles) en dimetilformamida (10 ml) a 50°C durante 18 horas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre carbonato de potasio saturado y tolueno. La disolución de tolueno se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el filtrado se calentó a reflujo durante 1 hora dando el isocianato. La mezcla se dejó enfriar y luego se extrajo con ácido clorhídrico 5 M (3 x 20 ml). Entonces, los extractos ácidos combinados se calentaron a reflujo durante 1 hora, se enfriaron, luego se evaporaron a sequedad. La trituración con acetona dio el compuesto del título como un sólido blanco, 0,56 g (60%). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 127 (MH⁺, 100%).

Etapa 2. 14-(Quinuclidin-4-ilamino)-acetato de mutilina

El compuesto del título se preparó a partir de diclorhidrato de 4-aminoquinuclidina y 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina como en el procedimiento del Ejemplo 28, Etapa 2, 0,023 g (3%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,7 (3H, d, J 7 Hz), 0,88 (3H, d, J 7 Hz), 1,17 (3H, s), 1,48 (3H, s), 2,95 (6H, t, J 10 Hz), 5,20 (1H, d, J 17 Hz), 5,35 (1H, d, J 11 Hz), 5,75 (1H, d, J 8 Hz), 6,49 (1H, dd, J 17 y J 11 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 487 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 31 - 14-[4-(Quinuclidin-4-il)]-butirato de mutilina

Etapa 1. Quinuclidin-4-acetonitrilo

Se convirtió quinuclidin-4-ilmetanol (1,94 g, 0,014 moles) en el mesilato correspondiente mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en cloroformo.

El mesilato se disolvió en dimetilformamida (50 ml) y se trató con cianuro de sodio (1,4 g, 0,028 moles) a 120°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre carbonato de potasio saturado y cloroformo. La fase orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-10% de metanol/cloroformo dio el compuesto del título, 1,5 g (72%). EM (electropulverización +va) m/z 151 (MH⁺, 100%).

Etapa 2. Quinuclidin-4-acetaldehído

Se trató quinuclidin-4-ilacetónitrilo (3,0 g, 0,02 moles) en tolueno seco (100 ml) con hidruro de diisobutilaluminio 1,5 molar (19,7 ml, 0,03 moles) a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se inactivó añadiendo ácido clorhídrico 2 M (50 ml) y agitación durante 30 minutos. Entonces, la mezcla se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad dando el compuesto del título como un aceite, 2,2 g (72%). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 154 (MH⁺, 100%).

Etapas 3. 14-[4-(Quinuclidin-4-il)]-butirato de mutilina

El compuesto del título se preparó en 6 etapas a partir de quinuclidin-4-ilacetaldehído análogamente al Ejemplo 26, Etapas 3-4, y el Ejemplo 27, Etapas 1-4, 0,08 g (3% global, 6 etapas); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,65 (3H, d, J 7 Hz), 0,81 (3H, d, J 7 Hz), 1,10 (3H, s), 1,39 (3H, s), 2,95 (6H, t, J 10 Hz), 5,12 (1H, d, J 17 Hz), 5,27 (1H, d, J 11 Hz), 5,65 (1H, d, J 8 Hz), 6,43 (1H, dd, J 17 y J 11 Hz). EM (electropulverización +va) m/z 500 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 32

(±)14-(1-Azabicyclo[3.3.0]oct-4-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

El compuesto del título se preparó como en el procedimiento del Ejemplo 15 a partir de (±)-1-azabicyclo[3.3.0]octan-4-ilmetanol (1,85 g, 0,007 moles) (Pizzorno, M.T., Albornico S.M., *J. Org. Chem.* (1974) 39, 731). Esto dio 1,3 g (71%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,75 (3H, d, J 7 Hz), 0,88 (3H, d, J 7 Hz), 1,17 (3H, s), 1,45 (3H, s), 5,20 (1H, d, J 17 Hz), 5,35 (1H, d, J 11 Hz), 5,75 (1H, d, J 8 Hz), 6,50 (1H, dd, J 17 y 11 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 518 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 33 - (±)14-(1-Azabicyclo[3.3.0]oct-3-ilsulfanil)-acetato de mutilina

El compuesto del título se preparó como en el procedimiento del Ejemplo 15 a partir de (±)-1-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ol (0,6 g, 0,0047 moles) (Schnekenburger, *J. Pharm. Inst.*, Univ. Kiel, Kiel, D-2300, Fed. Rep. Ger. Arch. Pharm. (1988), 321 (12), 925-9). Esto dio 0,21 g (9%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,72 (3H, d, J 7 Hz), 0,88 (3H, d, J 7 Hz), 1,18 (3H, s), 1,45 (3H, s), 5,20 (1H, d, J 17 Hz), 5,34 (1H, d, J 11 Hz), 5,74 (1H, d, J 8 Hz), 6,46 (1H, dd, J 17 y J 11 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 504 (MH⁺, 35%).

Ejemplo de referencia 1 - 14-(Endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfanil)-acetato de mutilina El compuesto del título se preparó como en el procedimiento del Ejemplo 15 a partir de *exo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (1,8 g, 0,0127 moles) (Nickon, A., Fieser, L.F., *J. American. Chem. Soc.* (1952) 74, 5566). Esto dio 0,1 g (1,5%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,73 (3H, d, J 7 Hz), 0,88 (3H, d, J 7 Hz), 1,17 (3H, s), 1,47 (3H, s), 5,18 (1H, d, J 17 Hz), 5,32 (1H, d, J 11 Hz), 5,75 (1H, d, J 8 Hz), 6,47 (1H, dd, J 17 y 11 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 518 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 35 - (±)14-(1-Azabicyclo[4.3.0]non-4-ilsulfanil)-acetato de mutilina

Etapas 1. (±) 1-Azabicyclo[4.3.0]nonan-4-ol

Se trató 1-azabicyclo[4.3.0]nonan-4-ona (1,0 g, 0,0072 moles) (King, F.D., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, (1986) 447) en tetrahidrofurano (50 ml) con hidruro de litio y aluminio (0,7 g, 0,0185 moles) a temperatura ambiente durante 18 horas. El tratamiento en la forma usual dio el compuesto del título, 1,0 g (100%). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 142 (MH⁺, 95%).

Etapas 2. (±)14-(1-Azabicyclo[4.3.0]non-4-ilsulfanil)-acetato de mutilina

El compuesto del título se preparó como en el procedimiento del Ejemplo 15 a partir de (±)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-4-ol (1,0 g, 0,0072 moles). Esto dio 1,12 g (28%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,72 (3H, d, J 7 Hz), 0,88 (3H, d, J 7 Hz), 1,20 (3H, s), 1,47 (3H, s), 5,21 (1H, d, J 17 Hz), 5,34 (1H, d, J 11 Hz), 5,77 (1H, d, J 8 Hz), 6,48 (1H, dd, J 17 y J 11 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 518 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 36 - (±)14-(1-Azabicyclo[4.3.0]non-4-ilsulfanil)-acetato de 19,20-dihidromutilina

El compuesto del título se preparó como en el procedimiento del Ejemplo 15 a partir de (±)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-4-ol (0,66 g, 0,0047 moles) y 14-metanosulfoniloxiacetato de 19,20-dihidromutilina (2,43 g, 0,0047 mmoles) dando 0,44 g (18%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,71 (3H, d, J 7 Hz), 0,8 (3H, t, J 9 Hz), 1,45 (3H, s), 3,15 (2H, s), 5,65 (1H, d, J 8 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 520 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 37 - 14-(1-Carboximetilpiperidin-4-ilsulfanil)-acetato de mutilina

Etapas 1. (Piperidin-4-on-1-il)-acetato de *terc*-butilo

Se trató clorhidrato de 4-piperidona monohidratada (5 g, 0,033 moles) con acetato de *terc*-butilbromo (6,98 g, 0,037 moles) y carbonato de potasio (13,65 g, 0,099 moles) en dimetilformamida (100 ml) a 100°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre disolución saturada de carbonato de potasio y

éter dietílico (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a sequedad dando el compuesto del título 7,36 g (94%); RMN ^1H (CDCl_3) 1,45 (9H, s), 2,45 (4H, t, J 7 Hz), 2,3-2,4 (4H, m), 3,29 (2H, s).

Etapa 2. (Piperidin-4-ol-1-il)-acetato de *terc*-butilo

5 Se trató (piperidin-4-on-1-il)-acetato de *terc*-butilo (3 g, 0,014 moles) con borohidruro de sodio (1,13 g, 0,028 moles) en metanol (150 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido acético glacial (1,68 g, 0,028 moles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre carbonato sódico saturado y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a sequedad dando el compuesto del título (2,9 g, 96%). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 216 (MH $^+$, 100%).

Etapa 3. (1-Carboximetilpiperidin-4-ilsulfanil)-acetato de mutilina

15 El compuesto del título se preparó como en el procedimiento del Ejemplo 15 a partir de (piperidin-4-ol-1-il)-acetato de *terc*-butilo (1,5 g, 0,007 moles). El grupo éster de *terc*-butilo se hidroliza en el tratamiento. Esto dio 0,3 g (8%); RMN ^1H (CDCl_3), entre otros, 0,7 (3H, d, J 7 Hz), 0,88 (3H, d, J 7 Hz), 1,17 (3H, s), 1,47 (3H, s), 5,22 (1H, d, J 17 Hz), 5,35 (1H, d, J 11 Hz), 5,75 (1H, d, J 8 Hz), 6,45 (1H, dd, J 17 y 11 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 536 (MH $^+$, 100%).

Ejemplo 38 - 14-(Piperidin-4-ilsulfanil)-acetato de mutilina

Etapa 1. 1-(*Terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ol

20 Se trató 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-piperidona (5 g, 0,025 moles) con borohidruro de sodio (1,89 g, 0,05 moles) como en el procedimiento del Ejemplo 37, Etapa 2, dando el compuesto del título 5,07 g (100%); RMN ^1H (CDCl_3), entre otros, 1,45 (9 H, s), 1,29-1,41 (2 H, m), 2,42-3,05 (2H, m), 3,75-3,99 (3H, m).

Etapa 2. 14-(1-*Terc*-butoxicarbonilpiperid-4-iltio)-acetato de mutilina

El compuesto del título se preparó como en el procedimiento del Ejemplo 15 a partir de 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ol (2,5 g, 0,012 moles). EM (electropulverización de ión -vo) m/z 576 (M-H, 100%).

25 Etapa 3. 14-(Piperidin-4-ilsulfanil)-acetato de mutilina

30 El producto de la Etapa 2 se trató con ácido trifluoroacético (10 ml) en diclorometano (100 ml) a 0°C durante 2 horas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre hidrogenocarbonato de sodio saturado y cloroformo. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-10% (9:1 de metanol/amoniaco 880) en cloroformo dio el compuesto del título, 1,01 g (26%); RMN ^1H (CDCl_3), entre otros, 0,75 (3H, d, J 7 Hz), 0,9 (3H, d, J 7 Hz), 1,18 (3H, s), 1,45 (3H, s), 5,20 (1H, d, J 17 Hz), 5,35 (1H, d, J 11 Hz), 5,80 (1H, d, J 8 Hz), 6,52 (1H, dd, J 17 y 11 Hz). EM (electropulverización de ión +vo) m/z 478 (MH $^+$, 65%).

Ejemplo 39 - Clorhidrato de 14-(1-metilpiperidin-4-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

Etapa 1. 1-Metil-4-(hidroximetil)piperidina

35 Se añadió clorhidrato de ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (J. Med. Chem. 1988, 31, 812) (1 g, 0,007 moles) en porciones a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,3 g, 0,035 moles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) bajo argón a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, después de lo cual se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con agua (1,3 ml), 10% de disolución de hidróxido sódico (1,95 ml) y agua (3,25 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título, 0,90 g (99,7%), como un aceite naranja pálido; RMN ^1H (CDCl_3) 1,18-1,53 (3H, m), 1,67-1,81 (2H, m), 1,83-2,12 (3H, m), 2,28 (3H, s), 2,79-2,94 (2H, m), 3,50 (2H, d, J 7 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 130 (MH $^+$).

Etapa 2. (1-Metilpiperidin-4-ilmetilsulfanil)-acetato

45 Se disolvió trifenilfosfina (3,67 g, 0,014 moles) en tetrahidrofurano seco (25 ml) y se enfrió a 0°C bajo argón. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,75 ml, 0,014 moles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadieron gota a gota el producto de la Etapa 1 (0,90 g, 0,007 moles) y ácido tiolacético (1,0 ml, 0,014 moles) en tetrahidrofurano seco (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre ácido clorhídrico 1 M y éter dietílico. La fase acuosa se lavó con éter dietílico hasta que se había eliminado todo el óxido de trifenilfosfina, se basificó con carbonato de potasio sólido, se extrajo en diclorometano, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título, 0,60 g (46%), como un aceite amarillo pálido; RMN ^1H (CDCl_3) 1,22-1,59 (3H, m), 1,72-1,85 (2H, m), 1,95 (2H, dt, J 13 y 3 Hz), 2,28 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,80-2,98 (4H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 188 (MH $^+$).

Etapla 3. Clorhidrato de 14-(1-metilpiperidin-4-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

El producto de la Etapa 2 (0,19 g, 0,001 moles) se disolvió en etanol seco (10 ml) bajo argón y se trató con metóxido de sodio (0,054 g, 0,001 moles). La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadió 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina (0,456 g, 0,001 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano al 15% de metanol/diclorometano. La goma resultante se convirtió en la sal de clorhidrato proporcionando el compuesto del título, 0,17 g (34%), como una espuma blanca; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,73 (3H, d, J 7 Hz), 0,90 (3H, d, J 7 Hz), 5,23 (1H, dd, J 17 y 3 Hz), 5,35 (1H, dd, J 13 y 3 Hz), 5,73 (1H, d, J 7 Hz), 6,48 (1H, q, J 17 y 10 Hz), 12,26-12,69 (1H, s a); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 506 (MH⁺ base libre).

Ejemplo 40 - 14-((3S,4R)-1-Azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina**Etapla 1. ((3S,4R)-1-Azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilmetanol**

El compuesto del título, 0,60 g (84%), se preparó a partir de clorhidrato de ácido (3S,4R)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico (documento WO 98/05659, SmithKline Beecham) usando el procedimiento del ejemplo 1, Etapa 1; RMN ¹H (CDCl₃) 1,38-1,65 (1H, m), 1,83-2,00 (1H, m), 2,12-2,66 (7H, m), 2,78-3,05 (2H, m), 3,49-3,81 (2H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 128 (MH⁺).

Etapla 2. ((3S,4R)-1-Azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilmetilsulfanil)-acetato

El compuesto del título, 0,58 g (66%), se preparó a partir del producto de la Etapa 1 usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 2; RMN ¹H (CDCl₃) 1,36-1,63 (2H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,10-2,29 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,40-2,58 (4H, m), 2,78-2,96 (2H, m), 3,00-3,13 (2H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 186 (MH⁺).

Etapla 3. 14-((3S,4R)-1-Azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

El compuesto del título, 0,21 g (42%), se preparó a partir del producto de la Etapa 2 usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 3. La purificación del compuesto se logró por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 10% de metanol/diclorometano; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,76 (3H, d, J 7 Hz), 0,90 (3H, d, J 7 Hz), 3,13 (2H, s), 5,20 (1H, dd, J 18 y 2 Hz), 5,34 (1H, dd, J 12 y 2 Hz), 5,78 (1H, d, J 7 Hz), 6,51 (1H, q, J 18 y 13 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 504 (MH⁺).

Ejemplo 41- 14-(Quinuclidin-2-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina**Etapla 1. (Quinuclidin-2-ilmetilsulfanil)-acetato**

El compuesto del título, 0,78 g (55%), se preparó a partir de quinuclidin-2-ilmetanol (*J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 116, 1278) usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 2; RMN ¹H (CDCl₃) 1,08-1,22 (1H, m), 1,40-1,58 (4H, m), 1,73-1,90 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,66-3,28 (7H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 158 (MH⁺ tiol).

Etapla 2. 14-(Quinuclidin-2-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

El compuesto del título, 0,20 g (39%), se preparó a partir del producto de la Etapa 1 usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 3; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 1,75 (3H, d, J 7 Hz), 0,90 (3H, d, J 7 Hz), 3,18 (2H, d, J 7 Hz), 5,21 (1H, dd, J 18 y 2 Hz), 5,37 (1H, dd, J 12 y 2 Hz), 5,75 (1H, d, J 7 Hz), 6,50 (1H, q, J 18 y 12 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 518 (MH⁺).

Ejemplo 42 - 14-(1-Azabicyclo[2.2.1]hept-4-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina**Etapla 1. (1-Azabicyclo[2.2.1]hept-4-ilmetilsulfanil)-acetato**

El compuesto del título, 0,55 g (42%), se preparó a partir de 1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il metanol (documento WO 93/15080) usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 2; RMN ¹H (CDCl₃) 1,21-1,35 (2H, m), 1,50-1,68 (2H, m), 2,29 (2H, s), 2,38 (3H, s), 2,53-2,70 (2H, m), 2,99-3,05 (2H, m), 3,28 (2H, s); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 186 (MH⁺).

Etapla 2. 14-(1-Azabicyclo[2.2.1]hept-4-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

El compuesto del título, 0,14 g (28%), se preparó a partir del producto de la Etapa 1 usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 3; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,78 (3H, d, J 7 Hz), 0,90 (3H, d, J 7 Hz), 3,16 (2H, s), 5,22 (1H, dd, J 18 y 2 Hz), 5,37 (1H, dd, J 12 y 2 Hz), 5,78 (1H, d, J 8 Hz), 6,50 (1H, q, J 18 y 12 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 504 (MH⁺).

Ejemplo 43 - 14-((3R,4S)-1-Azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina**Etapla 1. (3R, 4S)-1-Azabicyclo[2.2.1]hept-3-il metanol**

El compuesto del título, 0,68 g (95%), se preparó a partir de ácido (3R,4S)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano-carboxílico usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 1; RMN ¹H (CDCl₃) 1,37-1,71 (2H, m), 1,82-2,00 (1H, m), 2,10-2,72 (6H, m), 2,77-3,05 (2H, m), 3,47-3,76 (2H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 128 (MH⁺).

Etapa 2. [(3R,4S)-1-Azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilmetilsulfanil]-acetato

- 5 El compuesto del título, 0,22 g (25%), se preparó a partir del producto de la Etapa 1 usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 2; RMN ¹H (CDCl₃) 1,40-1,70 (2H, m), 1,93-2,09 (1H, m), 2,12-2,31 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,51-2,70 (4H, m), 2,78-2,98 (2H, m), 3,0-3,15 (2H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 186 (MH⁺).

Etapa 3. 14-[(3R,4S)-1-Azabicyclo[2.2.1]hept-3-ilmetilsulfanil]-acetato de mutilina

- 10 El compuesto del título, 0,12 g (20%), se preparó a partir del producto de la Etapa 2 usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 3; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,72 (3H, d, J 7 Hz), 0,89 (3H, d, J 7 Hz), 3,13 (2H, s), 5,21 (1H, dd, J 18 y 2 Hz), 5,35 (1H, dd, J 12 y 2 Hz), 5,76 (1H, d, J 7 Hz), 6,50 (1H, q, J 18 y 12 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 504 (MH⁺).

Ejemplo 44 - 14-(1-Azabicyclo[3.2.1]oct-5-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

Etapa 1. 1-Azabicyclo[3.2.1]oct-5-ilmetano

- 15 El compuesto del título, 2,05 g (93%), se preparó a partir de clorhidrato de ácido 1-azabicyclo[3.2.1]octano-5-carboxílico (*J. Med. Chem.*, 1991, 34, 2726-2735) usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 1; RMN ¹H (CDCl₃) 1,39-1,90 (5H, m), 2,61 (2H, s), 2,70 (4H, m), 3,35 - 3,75 (4H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 142 (MH⁺).

Etapa 2. [1-Azabicyclo[3.2.1]oct-5-ilmetilsulfanil]-acetato

- 20 El compuesto del título, 1,0 g (35%), se preparó a partir del producto de la Etapa 1 usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 2; RMN ¹H (CDCl₃) 1,45-1,89 (6H, m), 2,47 (3H, s), 2,60 (2H, s), 2,70-2,94 (3H, m), 3,00-3,17 (3H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 200 (MH⁺).

Etapa 3. 14-(1-Azabicyclo[3.2.1]oct-5-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

- 25 El compuesto del título, 0,19 g (7%), se preparó a partir del producto de la Etapa 2 usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 3; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,73 (3H, d, J 7 Hz), 0,90 (3H, d, J 7 Hz), 5,20 (1H, dd, J 18 y 2 Hz), 5,37 (1H, dd, J 12 y 2 Hz), 5,76 (1H, d, J 7 Hz), 6,48 (1H, q, J 18 y 12 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 518 (MH⁺).

Ejemplo 45 - 14-[(R)-1-Metilpiperid-2-ilmetilsulfanil]-acetato de mutilina

Etapa 1. Ácido (R)-1-etilcarbamoilpiperidin-2-carboxílico

- 30 Se enfrió ácido L-pipecolínico (0,50 g, 0,004 moles) en diclorometano seco (10 ml) a 0°C bajo argón y se trató con trietilamina (0,65 ml, 0,0046 moles), seguido gota a gota por clorformiato de etilo (0,37 ml, 0,004 moles) en diclorometano seco (2 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 5 M y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título, 0,60 g (77%), como un aceite naranja; RMN ¹H (CDCl₃) 1,12-1,84 (8H, m), 2,15-2,40 (1H, m), 2,88-3,20 (1H, m), 3,90-4,28 (3H, m), 4,77-5,07 (1H, m), 5,68-6,82 (1H, s a).

Etapa 2. (R)-1-Metilpiperid-2-ilmetano

- 40 El producto de la Etapa 1 (0,60 g, 0,003 moles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,57 g, 0,015 moles) en tetrahidrofurano seco (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota agua (0,5 ml), seguido de 10% de disolución de hidróxido sódico (0,9 ml) y agua (1,4 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título, 0,31 g (80%), como un aceite amarillo pálido; RMN ¹H (CDCl₃) 1,17-2,00 (8H, m), 2,14 (1H, dt, J 13 y 2 Hz), 2,30 (3H, s), 2,76-2,96 (1H, m), 3,40 (1H, dd, J 13 y 1 Hz), 3,88 (1H, dd, J 12 y 5 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 130 (MH⁺).

- 45 **Etapa 3. [(R)-1-Metilpiperid-2-ilmetilsulfanil]-acetato**

El compuesto del título, 0,30 g (71%), se preparó a partir del producto de la Etapa 2 usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 2; RMN ¹H (CDCl₃) 1,16-1,76 (6H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,80-2,92 (1H, m), 3,00-3,23 (2H, m).

Etapa 4. 14-[(R)-1-Metilpiperid-2-ilmetilsulfanil]-acetato de mutilina

- 50 El compuesto del título, 0,19 g (22%), se preparó a partir del producto de la Etapa 3 usando el procedimiento del

Ejemplo 1, Etapa 3; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,75 (3H, d, J 7 Hz), 0,89 (3H, d, J 7 Hz), 3,11 (2H, s), 3,36 (1H, q, J 12 y 7 Hz), 5,19 (1H, dd, J 18 y 2 Hz), 5,35 (1H, dd, J 12 y 2 Hz), 5,75 (1H, d, J 7 Hz), 6,50 (1H, q, J 18 y 12 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 506 (MH⁺).

Ejemplo 46 - 14-((S)-1-Metilpirrolid-2-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

5 Etapa 1. [(S)-1-Metilpirrolid-2-ilmetilsulfanil]-acetato

El compuesto del título, 0,64 g (85%), se preparó a partir de (S)-(-)-1-metil-2-pirrolid-2-ilmetanol usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 2; RMN ¹H (CDCl₃) 1,44-1,61 (1H, m), 1,65-1,85 (2H, m), 1,87-2,04 (1H, m), 2,15-2,42 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,82-2,94 (1H, m), 3,05-3,14 (1H, m), 3,28 (1H, dd, J 13 y 3 Hz); EM (electropulverización de ión -vo) m/z 130 (M-H para tiol).

10 Etapa 2. 14-((S)-1-Metilpirrolid-2-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

El compuesto del título, 0,17 g (23%), se preparó a partir del producto de la Etapa 1 usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 3; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,76 (3H, d, J 7 Hz), 0,90 (3H, d, J 7 Hz), 3,18 (2H, s), 3,35 (1H, q, J 10 y 7 Hz), 5,20 (1H, dd, J 18 y 2 Hz), 5,35 (1H, dd, J 12 y 2 Hz), 5,75 (1H, d, J 7 Hz), 6,50 (1H, q, J 18 y 12 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 492 (MH⁺).

15 Ejemplo 47 - 14-((R)-1-Metilpiperid-3-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

Etapa 1. 1-Etilcarbamoilpiperidina-3-carboxilato de (R)-etilo

Se enfrió nipecotato de (R)-etilo (*J.Org. Chem.*, **56**, 1991, 1166-1170) (3,0 g, 0,019 moles) en diclorometano seco (50 ml) a 0°C bajo argón. Se añadió trietilamina (3,19 ml, 0,023 moles), seguido gota a gota por cloroformiato de etilo (1,83 ml, 0,019 moles) en diclorometano seco (6 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

20 La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título, 3,45 g (79%), como un aceite incoloro; RMN ¹H (CDCl₃) 1,28 (6H, t, J 7 Hz), 1,38-1,82 (3H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,38-2,55 (1H, m), 2,77-3,13 (2H, m), 3,91-4,04 (1H, m), 4,07-4,35 (5H, m)

Etapa 2. (R)-1-Metilpiperid-3-ilmetanol

25 El compuesto del título, 1,8 g (92%), se preparó a partir del producto de la Etapa 1 usando el procedimiento del Ejemplo 7, Etapa 2; RMN ¹H (CDCl₃) 0,90-1,12 (1H, m), 1,50-1,90 (5H, m), 1,94-1,99 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,57-2,74 (1H, m), 2,79-2,92 (1H, m), 3,14-3,71 (3H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 130 (MH⁺).

Etapa 3. [(R)-1-Metilpiperid-3-ilmetilsulfanil]-acetato

30 El compuesto del título, 0,59 g (81%), se preparó a partir del producto de la Etapa 2 usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 2; RMN ¹H (CDCl₃) 0,87-1,06 (1H, m), 1,44-1,94 (6H, m), 2,27 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,62-2,92 (4H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 188 (MH⁺)

Etapa 4. 14-((R)-1-Metilpiperid-3-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

35 El compuesto del título, 0,26 g (34%), se preparó a partir del producto de la Etapa 3 usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 3; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,74 (3H, d, J 7 Hz), 0,90 (3H, d, J 7 Hz), 3,12 (2H, d, J 2 Hz), 3,30-3,44 (1H, m), 5,22 (1H, dd, J 18 y 2 Hz), 5,38 (1H, dd, J 12 y 2 Hz), 5,76 (1H, d, J 7 Hz), 6,50 (1H, q, J 18 y 12 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 506 (MH⁺).

Ejemplo 48 - 14-(Quinuclidin-4-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

40 Una disolución de trifetilfosfina (1,1 g, 0,0042 moles) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se enfrió en hielo bajo argón y se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,85 g, 0,0042 moles). Después de 30 minutos se añadió gota a gota una disolución de ácido tiolacético (0,315 ml, 0,0042 moles) y quinuclidin-4-ilmetanol (0,565 g, 0,0042 moles) en tetrahidrofurano seco. Entonces, la mezcla se dejó reposar a 5°C durante 72 horas. Tras la concentración a vacío, el residuo se repartió entre éter dietílico y ácido clorhídrico 1 M. La fase acuosa se lavó con éter dietílico, luego se concentró a vacío dando un sólido (0,65 g). El sólido se disolvió en etanol y se trató con *tert*-butóxido de potasio (0,785 g, 0,007 moles). Después de agitar durante 30 minutos se añadió 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina (1,38 g, 0,003 moles). La mezcla se agitó bajo argón durante 18 horas, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo / metanol / disolución de amoniaco al 35% (10/1/0,1) proporcionó el compuesto del título, 0,478 g (31%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,74 (3H, d, J 6,5 Hz), 0,88 (3H, d, J 6,7 Hz), 1,17 (3H, s), 1,40 (6H, t, J 8 Hz), 1,49 (3H, s), 2,47 (2H, s), 2,87 (6H, t, J 8 Hz), 3,0 (2H, s), 3,36 (1H, m), 5,1 a 5,4 (2H, m), 5,75 (1H, d, J 8,3 Hz), 6,48 (1H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 518 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 49 - 14-(8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

Etapla 1. (8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)metanol

El compuesto del título se preparó a partir de la sal de clorhidrato de ácido 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (documento WO 98/05659, Ejemplo 25, Etapa 3) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, Etapa 1, 0,78 g (100%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 1,3-2,0 (9H, m), 2,25 (3H, s), 3,16 (2H, m), 3,44 (2H, d, J 6,3 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 156 (MH⁺, 100%).

Etapla 2. 14-(8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilsulfanil)-acetato de mutilina

El compuesto del título se preparó a partir de (8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)metanol y 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, 0,101 g (19%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,74 (3H, d, J 6,5 Hz), 0,88 (3H, d, J 7,0 Hz), 1,25 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,48 (2H, d), 3,1 (2H, s), 3,15 (2H, m), 3,36 (1H, m), 5,1-5,4 (2H, m), 5,74 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,48 (1H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 533 (MH⁺, 85%).

Ejemplo de referencia 2 - 14-(Exo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfanil)-acetato de mutilina

El compuesto del título se preparó a partir de *endo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol y 14-metanosulfoniloxiacetato de mutilina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, 0,09 g (17%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,74 (3H, d, J 6,7 Hz), 0,99 (3H, d, J 7,5 Hz), 1,18 (3H, s), 1,63 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,0 (1H, m), 3,13 (2H, s), 3,16 (2H, m), 3,36 (1H, m), 5,15 a 5,37 (2H, m), 5,77 (1H, d, J 8,3 Hz), 6,49 (1H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 518 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 51 - 14-[(3-(Quinuclidin-4-ilsulfanil))-propionato de mutilina**Etapla 1. 14-Acrilato-11-trifluoroacetato de mutilina**

Se trató 11-trifluoroacetato de mutilina (documento WO 97/25309, Ejemplo 85, Etapa 2) (3,0 g, 0,0072 moles), trietilamina (3,74 g, 0,037 moles) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en diclorometano (100 ml) con cloruro de acrilóilo (3,33 g, 0,037 moles) durante la noche a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y los disolventes se eliminaron a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo / éter de petróleo 40-60° (1:10), proporcionó el compuesto del título, 1,25 g (37%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,69 (3H, d, J 6,6 Hz), 0,84 (3H, d, J 7 Hz), 1,06 (3H, s), 1,52 (3H, s), 2,1 a 2,4 (4H, m), 2,65 (1H, m), 5,0 (1H, d, 6,9 Hz), 5,20-5,37 (2H, m), 5,72-5,86 (2H, m), 6,0-6,1 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m).

Etapla 2. 14-[(3-(Quinuclidin-4-ilsulfanil))-propionato de mutilina

Se trató 14-acrilato-11-trifluoroacetato de mutilina (0,376 g, 0,008 moles) con quinuclidin-4-sulfonato de potasio preparado a partir de clorhidrato de quinuclidin-4-tiol (0,145 g, 0,0008 moles) y *tert*-butóxido de potasio (0,094 g, 0,000838 moles) en etanol (15 ml) bajo argón a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando una mezcla de cloroformo/metanol/disolución de amoníaco al 35% (10:1:0,1). Este producto cromatografiado (0,262 g) se disolvió en tetrahidrofurano/agua (5:1) (6 ml) y se trató con disolución 0,5 M de hidróxido sódico (1 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de cloroformo/metanol/disolución de amoníaco al 35% (9:1:0,1) proporcionando el compuesto del título, 0,152 g (36% global); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,72 (3H, d, J 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J 7,0 Hz), 1,08 (3H, s), 1,63 (3H, s), 1,69 (6H, t, J 8 Hz), 2,00-2,47 (7H, m), 2,74 (2H, t, J 7,8 Hz), 3,36 (1H, m), 5,17-5,38 (2H, m), 5,74 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,52 (1H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 518 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 52 - 14-[(3-(Quinuclidin-4-ilmetilsulfanil))-propionato de mutilina

A una disolución enfriada en hielo de trifenilfosfina (1,1 g, 0,0042 moles) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,85 g, 0,0042 moles). Después de 30 min se añadió gota a gota una disolución de ácido tiolacético (0,335 g, 0,0042 moles) y quinuclidin-4-ilmetanol (Ejemplo 28, Etapa 1) (0,565 g, 0,004 moles) en tetrahidrofurano seco (20 ml). La mezcla se agitó bajo argón durante 72 horas, se evaporó a vacío y se recogió en éter. La disolución etérea se extrajo con ácido clorhídrico 1 M. El extracto acuoso se lavó con éter y se evaporó a sequedad dando un sólido (0,65 g). El compuesto del título se preparó a partir del último sólido y 14-acrilato-11-trifluoroacetato de mutilina (Ejemplo 51, Etapa 1) según el procedimiento del Ejemplo 51, Etapa 2, 0,41 g (80%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,72 (3H, d, J 6,8 Hz), 0,87 (3H, d, J 7 Hz), 1,09 (3H, s), 1,45 (3H, s), 1,48 (6H, t, 8 Hz), 2,46 (2H, s), 2,52 (2H, m), 2,75 (2H, m), 2,95 (6H, t, J 7,8 Hz), 3,44 (1H, m), 5,28 (2H, m), 5,75 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,52 (1H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 532 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 53 - 14-[(3-(1-Metilpiperid-4-ilsulfanil))-propionato de mutilina

Una disolución de trifenilfosfina (5,51 g, 0,021 moles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (4,25 g, 0,021 moles). Después de 30 minutos se añadió una disolución de 1-metilpiperid-4-ol (2,3 g, 0,02 moles) y ácido tiolacético (1,54 g, 0,02 moles) en tetrahidrofurano seco (50 ml) durante un periodo de 30

minutos. La mezcla se agitó durante la noche, se concentró a vacío y el residuo se recogió en éter. La disolución etérea se extrajo con ácido clorhídrico 1 M. El extracto acuoso se lavó con éter, se evaporó a sequedad y se secó a vacío dando una goma amarilla (2,4 g). Una parte de la goma (0,252 g) se trató con metóxido de sodio (0,120 g) en etanol y posteriormente con 14-acrilato-11-trifluoroacetato de mutilina (Ejemplo 51, Etapa 1) (0,376 g) según el procedimiento del ejemplo 51, Etapa 2, dando el compuesto del título, 0,3 g (74%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,73 (3H, d, J 6,8 Hz), 0,87 (3H, d, J 7,0 Hz), 1,17 (3H, s), 1,46 (3H, s), 2,18 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,40 (2H, m), 2,51 (1H, m), 2,80 (4H, m), 3,35 (1H, m), 5,27 (2H, m), 5,74 (1H, d, 8,3 Hz), 6,52 (1H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 506 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 54 - 14-(1-Metilpiperid-4-ilsulfanil)-acetato de 19,20-dihidromutilina

10 Etapa 1. 14-Metanosulfaniloxiacetato de 19,20-dihidromutilina

El compuesto del título se preparó a partir de 19,20-dihidropleuromutilina (A. Birch y col., *Tetrahedron* (1966) Suppl. 8 parte II, 359-387) usando el procedimiento de la bibliografía para pleuromutilina (H. Egger y H. Reinshagen, *J. Antibiotics* 29 (9), 915); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,71 (3H, d, J 7 Hz), 0,77 (3H, t, 7,5 Hz), 0,95 (3H, d, J 8,5 Hz), 0,97 (3H, s), 1,42 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,42 (1H, m), 4,66 (2H, m), 5,72 (1H, d, 8,2 Hz).

15 Etapa 2. 14-(1-Metilpiperidin-4-ilsulfanil)-acetato de 19,20-dihidromutilina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-1-metilpiperidina y 14-metanosulfoniloxiacetato de 19,20-dihidromutilina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, 0,42 g (83%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,71 (3H, d, J 6,8 Hz), 0,78 (3H, t, J 7,6 Hz), 0,94 (3H, d, J 7,6 Hz), 0,97 (3H, s), 1,43 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,42 (1H, m), 2,81 (2H, m), 3,42 (1H, t, J 6 Hz), 5,63 (1H, d, J 8 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 494 (MH⁺, 75%).

20 Ejemplo 55 - 14-(8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilsulfanil)-acetato de 19,20-dihidromutilina

El compuesto del título se preparó a partir de 14-metanosulfoniloxiacetato de 19,20-dihidromutilina (Ejemplo 54, Etapa 1) y 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetanol usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, 0,335 g (45%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,71 (3H, d, J 6,5 Hz), 0,79 (3H, t, J 7,3 Hz), 0,93 (3H, d, J 7,0 Hz), 0,97 (3H, s), 1,0 a 2,2 (27H, m), 2,28 (3H, s), 2,41 (1H, m), 3,11 (2H, s), 3,17 (2H, m), 3,42 (1H, m), 5,62 (1H, d, J 8,3 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 520 (MH⁺, 60%).

Ejemplo 56 - 14-[4-(Quinuclidin-4-ilsulfanil)]-butirato de mutilina

Etapa 1. 14-(4-Bromobutirato)-11-trifluoroacetato de mutilina

Se trataron 11-trifluoroacetato de mutilina (documento WO 97/25309, Ejemplo 85, Etapa 2) (1,25 g, 0,003 moles) y piridina (0,237 g, 0,003 moles) en diclorometano seco (20 ml) con cloruro de 4-bromobutiroilo (0,56 g, 0,003 moles) durante 72 horas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice usando diclorometano, proporcionando el compuesto del título, 1,5 g (93%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,72 (3H, d, J 6,7 Hz), 0,83 (3H, d, J 7 Hz), 1,05 (3H, s), 1,43 (3H, s), 2,62 (1H, t, J 7 Hz), 3,46 (2H, t, J 6 Hz), 5,0 (1H, d, J 6,7 Hz), 5,3 (2H, m), 5,69 (1H, d, J 8 Hz), 6,37 (1H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 532 (MH⁺, 40%).

Etapa 2. 14-[4-(Quinuclidin-4-ilsulfanil)]-butirato de mutilina

Se trató clorhidrato de quinuclidin-4-tiol (0,359 g, 0,002 moles) en etanol (10 ml) con metóxido de sodio (0,216 g, 0,004 moles). Después de 30 minutos se añadió 14-(4-bromobutirato) de mutilina (0,565 g, 0,001 moles) y la mezcla se dejó reposar durante la noche bajo argón. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando cloroformo/metanol/disolución de amoníaco al 35% (10:1:0,1) dando compuesto del título, 0,190 g (35%); RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,71 (3H, d, J 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J 6,8 Hz), 1,16 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,81 (14H, m), 2,06 (2H, t, J 8,5 Hz), 2,49 (2H, t, J 7,3 Hz), 2,94 (6H, t, J 7,3 Hz), 3,35 (1H, m), 5,29 (2H, m), 5,75 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,52 (1H, m); EM (electropulverización de ión +vo) m/z 532 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 57

45 14-(1-Metilpiperidin-4-ilmetilsulfanil)-acetato de 1,2-dideshidromutilina

Etapa 1. 11-Dicloroacetato de 1,2-dideshidromutilina

Una disolución de 1,2-dideshidromutilina (1,41 g, 0,0044 moles) (preparada por analogía al procedimiento descrito para 1,2-dideshidropleuromutilina, G. Schulz y H. Berner, *Tetrahedron*, 1984, 40, 905-17), piridina (0,56 ml, 0,0066 moles) y N,N-dimetilaminopiridina (0,02 g) en tetrahydrofurano (30 ml) se trató con anhídrido dicloroacético (1,16 g, 0,0048 moles) en tetrahydrofurano (5 ml). Después de 18 horas, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexanos dio el compuesto del título (1,3 g, 69%) como un sólido

incolore; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 4,33 (1H, d, J 7,7 Hz), 4,57 (1H, d, J 7,0 Hz), 5,34 (1H, d, J 11,2 Hz), 5,48 (1H, d, J 17,8 Hz), 5,99 (1H, s), 6,10 (1H, d, J 6,1 Hz), 6,11 (1H, dd, J 17,8 y 11,2 Hz), 7,67 (1H, d, J 6,1 Hz).

Etapas 2. 11-Dicloroacetato-14-cloroacetato de 1,2-dideshidromutilina

5 Una disolución de 11-dicloroacetato de 1,2-dideshidromutilina (1,2 g, 0,0028 moles), piridina (0,7 ml) y N,N-dimetilaminopiridina (0,01 g) en diclorometano (10 ml) a 0°C se trató con cloruro de cloroacetilo (0,33 ml, 0,0042 moles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexano dio el compuesto del título (0,7 g, 50%) como un sólido
10 incoloro; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,79 (3H, d, J 6,8 Hz), 1,04 (3H, d, J 7,1 Hz), 1,10 (3H, s), 1,58 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,60 (1H, d, J 7,0 Hz), 5,30 (1H, d, J 17,7 Hz) 5,36 (1H, d, J 11,7 Hz), 5,70 (1H, d, J 8,6 Hz), 5,97 (1H, s), 6,10 (1H, d, J 6,2 Hz), 6,34 (1H, dd, J 17,7 y 11,7 Hz), 7,66 (1H, d, J 6,2 Hz).

Etapas 3. 11-Dicloroacetato-14-(1-metilpiperidin-4-ilmetilsulfanil)-acetato de 1,2-dideshidromutilina

15 El compuesto del título (0,36 g, 49%) se preparó a partir de 11-dicloroacetato-14-cloroacetato de 1,2-dideshidromutilina (0,7 g, 0,0012 moles) y (1-metilpiperidin-4-ilmetilsulfanil)-acetato (0,224 g, 0,0012 moles) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 39, Etapa 3. RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,80 (3H, d, J 6,3 Hz), 1,03 (3H, d, J 7,0 Hz), 1,09 (3H, s), 1,56 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,13 (2H, s), 4,60 (1H, d, J 6,8 Hz), 5,30 (1H, d, J 17,5 Hz), 5,34 (1H, d, J 10,7 Hz), 5,66 (1H, d, J 8,4 Hz), 5,97 (1H, s), 6,09 (1H, d, J 6,1 Hz), 6,34 (1H, dd, J 17,5 y 10,7 Hz), 7,65 (1H, d, J 6,1 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) 616 y 614 (MH⁺).

Etapas 4. 14-(1-Metilpiperidin-4-ilmetilsulfanil)-acetato de 1,2-dideshidromutilina

20 Una disolución de 11-dicloroacetato-14-(1-metilpiperidin-4-ilmetilsulfanil)-acetato de 1,2-dideshidromutilina (0,18 g, 0,0003 moles) en dioxano (3 ml) se trató con hidróxido potásico acuoso (1 M, 0,36 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico diluido y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica
25 se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/disolución de amoníaco al 35% (20:1:0,1) dio el compuesto del título (0,12 g, 80%) como un sólido incoloro; RMN ¹H (CDCl₃), entre otros, 0,81 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,08 (3H, d, J 7,1 Hz), 1,15 (3H, s), 1,55 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,12 (2H, s), 5,20 (1H, dd, J 17,5 y 1,4 Hz), 5,36 (1H, dd, J 10,9 y 1,4 Hz), 5,72 (8,6 Hz), 6,04 (1H, d, J 6,1 Hz), 6,47 (1H, dd, J 17,5 y 10,9 Hz), 7,73 (1H, d, J 6,1 Hz); EM (electropulverización de ión +vo) 504 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 3 - 14-(Exo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilsulfanil)-acetato de mutilina

35 Se trató 22-desoxi-22-sulfanilpleuromutilina (patente de EE.UU. 4130709, 1978) (0,1 g, 0,00025 moles) en etanol (4 ml) con metóxido de sodio (0,014 g, 0,0026 moles) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió una disolución de *endo*-3-metanosulfoniloxi-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano (preparada a partir de *endo*-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol y cloruro de metanosulfonilo) (0,061 g, 0,00028 moles) en etanol (1 ml). La agitación continuó durante 68 horas; luego se añadió otra porción de *endo*-3-metanosulfoniloxi-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano (0,061 g, 0,00028 moles) y la agitación continuó durante otras 18 horas. Entonces, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con carbonato de potasio acuoso, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con
40 cloroformo/metanol/disolución de amoníaco al 35% (9:1:0:1) dio el compuesto del título, 0,035 g (27%), idéntico al compuesto descrito en el Ejemplo de referencia 2.

Ejemplo 59 - 14-(1-Carboxamidometilpiperidin-4-ilsulfanil)-acetato de mutilina

45 Se trató (1-carboximetilpiperidin-4-ilsulfanil)-acetato de mutilina (Ejemplo 37) (0,08 g, 0,00015 moles) en diclorometano (3 ml) con cloruro de oxalilo (0,032 ml, 0,00036 moles) y dimetilformamida (1 gota) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se suspendió en tetrahidrofurano (3 ml) y se trató con 35% de disolución acuosa de amoníaco (25 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se posicionó entre bicarbonato sódico saturado y cloroformo. La fase orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. La cromatografía se saturó sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/disolución acuosa de amoníaco al 35% (90:9:1). La trituración del residuo
50 obtenido con metanol/éter dietílico dio el compuesto del título, 0,035 g; EM (electropulverización de ión +vo) m/z 535 (MH⁺, 88%).

Actividad antibacteriana

55 La siguiente tabla ilustra las actividades antibacterianas de 14-ésteres de mutilina representativos. Las actividades se facilitan como concentraciones inhibitorias mínimas en microgramos por mililitro (10⁻⁶ g/ml) y se determinaron usando un procedimiento de dilución en caldo estándar en microtítulos.

Organismo	Pleuromutilina	Tiamulina	Compuesto del Ejemplo 1	Compuesto del Ejemplo 15	Compuesto del Ejemplo 50
S.a.	2	0,25	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06
S.p.	8	0,25	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06
E.c.	> 64	> 64	16	64	32
H.i.	2	2	0,25	0,5	0,5
M.c.	0,5	0,125	≤0,06	≤0,06	≤0,06

S.a. = *Staphylococcus aureus* Oxford; S.p. = *Streptococcus pneumoniae* 1629;
 E.c. = *Escherichia coli* DC0; H.i. = *Haemophilus influenzae* Q 1:
 M.c. = *Moraxella catarrhalis* Ravasio

Composiciones farmacéuticas

Ejemplo 1 - Formulación de espray aceitoso

5 Un vehículo para una formulación en espray nasal se preparó formando una mezcla de 67% en peso/peso de aceite de coco fraccionado (longitud de cadena media)* y 33% en peso/peso de mono-oleato de glicerilo**. A esta mezcla se añadió 0,2% en peso/peso de aroma de zumo de limón en polvo, seguido de 0,5 ó 1,0% en peso/peso de principio activo (tanto en disolución como, si es insoluble, micronizado)***.

10 La formulación resultante tiene una viscosidad que es pulverizable a 20°C o superior. Si se pulveriza dentro de la nariz de un paciente, el líquido recubre las fosas nasales y el contacto con la humedad dentro de la nariz (de las membranas mucosas, y el entorno húmedo, generalmente) hace que el vehículo se espese. Esto prolonga el tiempo de residencia de la formulación pulverizada sobre las superficies nasales. Un volumen de pulverización de aproximadamente 100 µl contiene aproximadamente 0,5 ó 1 mg de principio activo.

* Producto comercial Miglyol, obtenible de Condea.

** Producto comercial Myverol 18-99, obtenible de Eastman.

15 *** Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 o el Ejemplo 8.

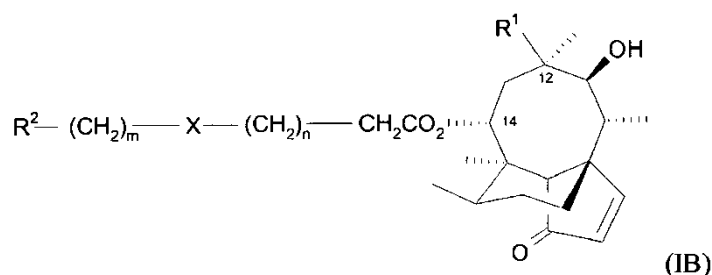
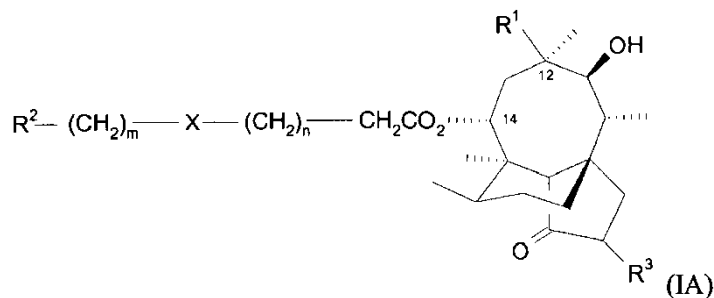
Ejemplo 2 - Formulación de espray acuoso

Componente	%	Fin
Fármaco	0,001-1,00	Principio activo
Cloruro sódico	0,5-0,9	Modificador de la tonicidad
Cloruro de benzalconio	0,02	Conservante
Edetato de sodio	0,1	Parte del sistema de conservante/agente quelante
Polisorbato 80	0,2	Tensioactivo/solubilizador
Dihidrogenoortofosfato de sodio	0,2	Tampón
Agua	c.s.p.	Vehículo

Se usaron ácido clorhídrico e hidróxido sódico para ajustar el pH de la composición a aproximadamente pH 5,5. La molécula del fármaco muestra estabilidad óptima a este pH.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (IA) o (IB):



5 en las que:

R¹ es vinilo o etilo;

R² es un grupo bicíclico no aromático seleccionado de quinuclidinilo, 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 y azabicyclo[4.4.0]decilo que está unido por un átomo de carbono de anillo y está opcionalmente sustituido en el carbono con hasta 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alqueno C₁₋₆ y alqueno C₁₋₆ que pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de arilo, heterociclilo, alcoxi (C₁₋₆), alquiltio (C₁₋₆), arilalcoxi (C₁₋₆), arilalquiltio (C₁₋₆), amino, mono- o di-alquil (C₁₋₆)-amino, cicloalquilo, cicloalqueno, carboxi y ésteres de los mismos, amidas de carboxi, ureído, carbamimidoilo, guanidino, alquil-sulfonilo, amino-sulfonilalcoxi (C₁₋₆), acil (C₁₋₆)-amino, azido, hidroxilo y halógeno, y en el que el o cada átomo de nitrógeno de dicho grupo bicíclico no aromático está opcionalmente sustituido con oxígeno para formar un N-óxido o con monoalquilo o di-alquilo;

cada uno de n y m es independientemente 0, 1 ó 2;

X se selecciona de -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CO.O-, -NH-, -CONH-, -NHCONH- y un enlace;

20 R³ es H o OH; o

el resto R²(CH₂)_mX(CH₂)_nCH₂COO en la posición 14 de (IA) o (IB) está sustituido con R^aR^bC=CHCOO en la que uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es R² o R^a y R^b forman juntos R², o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² se selecciona de quinuclidinilo, 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 y azabicyclo[4.4.0]decilo.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en el que n es 0.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en el que m es 0 ó 1.

30 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que tiene la fórmula (IA).

6. Un procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1 que comprende:
- 5 (a) acoplar mutilina o epi-mutilina que tiene un grupo hidroxilo protegido en la posición 11 con un derivado activo tal como un cloruro de ácido de un ácido carboxílico $R^{2A}-(CH_2)_m-X-(CH_2)_n-CH_2CO_2H$ en la que R^{2A} es R^2 como se define en la reivindicación 1 o un grupo convertible en el mismo, y n, m y X son como se definen en la reivindicación 1 y, si fuera necesario, convertir la epi-mutilina en mutilina y, si fuera necesario o deseado, antes o después del acoplamiento, modificar el núcleo de mutilina para introducir sustituyentes 2-OH; 19,20-dihidro; o 1,2-deshidro; o
- 10 (b) proporcionar un derivado de mutilina o epi-mutilina que tiene $(CH_2)_nCH_2CO$ como grupo O-acilo en la posición 14 en la que el grupo acilo está sustituido con R^L , que es un grupo saliente, OH o NH, acoplar el derivado de 14-O-acil-(epi)mutilina con un compuesto $R^{2A}(CH_2)_mXH$ o un derivado activo del mismo y, si fuera necesario, convertir la configuración de epi-mutilina en mutilina y, si fuera necesario o se deseara, antes o después del acoplamiento, modificar el núcleo de mutilina para introducir sustituyentes 2-OH; 19,20-dihidro; o 1,2-deshidro.
- 15 7. Un procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 5 en el que se lleva a cabo el procedimiento (b) y en el que
- (a) si X es O, S o NH, R^L es un grupo saliente y se hace reaccionar con
- (i) el alcohol $R^2-(CH_2)_m-OH$;
- (ii) el tiol $R^2-(CH_2)_m-SH$;
- (iii) la amina $R^2-(CH_2)_m-NH_2$;
- 20 (b) si X es CONH, R^L es amino y se hace reaccionar con el ácido $R^{2A}-(CH_2)_m-CO_2H$, o un agente acilante derivado del mismo;
- (c) si X es CO.O, R^L es hidroxilo y se hace reaccionar con un agente acilante derivado del ácido $R^{2A}-(CH_2)_m-CO_2H$.
- 25 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8 en forma de un espray adaptado para administración a la fosa nasal.
10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9 en la que el espray es un espray acuoso.
11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8 que está adaptada para administración tópica.
- 30 12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8 que está adaptada para administración tópica y que comprende además un agente antiinflamatorio esteroideo.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
- 35 14. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de infecciones microbianas.
15. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento adaptado para administración a la fosa nasal para reducir o eliminar el transporte nasal de organismos patógenos.
- 40 16. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento adaptado para administración a la fosa nasal para la profilaxis de otitis recurrente o sinusitis bacteriana aguda recurrente.
17. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar infecciones de la piel y de tejido blando y acné.