

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 341**

51 Int. Cl.:
C07D 211/54 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07815135 .4**
96 Fecha de presentación: **03.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2069301**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE PLEUROMUTILINAS.**

30 Prioridad:
05.10.2006 EP 06121852

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.02.2012

73 Titular/es:
Nabriva Therapeutics AG
Leberstrasse 20
1112 Wien, AT

72 Inventor/es:
MACHER, Ingolf;
BERGER, Andreas y
DECRISTOFORO, Martin

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 373 341 T3

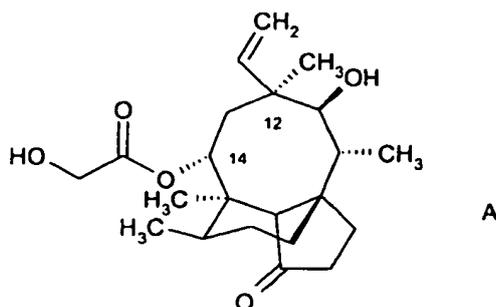
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Procedimiento para la preparación de pleuromutilinas

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 14-O-[(N-(3-metil-2-amino-butiril-piperidinil)sulfanil)acetil]mutilinas.

La pleuromutilina, un compuesto de la fórmula

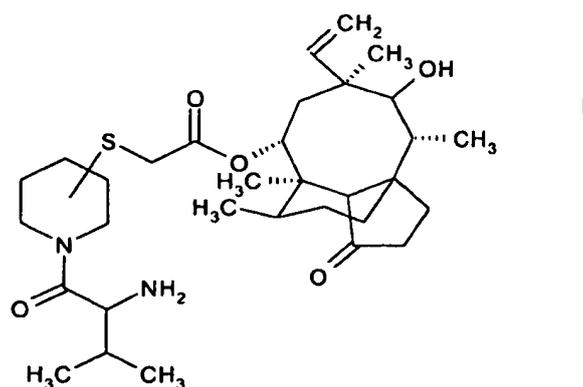


- 10 es un antibiótico de origen natural, por ejemplo, producido por los basidomicetos *Pleurotus mutilus* y *P. passeckerianus*, véase, por ejemplo, The Merck Index, 12^a Edición, artículo 7694.

- 15 Se han desarrollado varias pleuromutilinas adicionales que tiene la estructura de anillos principal de pleuromutilina y que está sustituida en el grupo hidroxilo, por ejemplo, como antimicrobianos. Debido a su remarcada actividad antimicrobiana, se ha descubierto que un grupo de derivados de pleuromutilina, piperidinilsulfanilacetilmutilinas valil-sustituidas, como se describe en el documento WO 02/22580 es de particular interés. Para la producción de isómeros sustancialmente puros de este grupo de compuestos, se da la necesidad de desarrollar un procedimiento que sea conveniente para su uso a una escala industrial y evite la aplicación de costosos materiales de partida, reactivos peligrosos para el medio ambiente y disolvente, y también etapas que de gran duración y de difícil purificación.

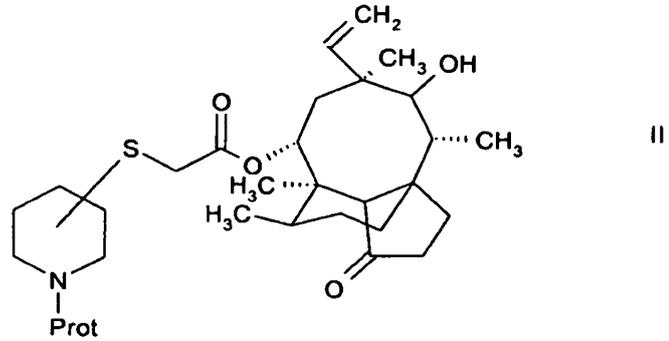
- 25 En el documento EP 421 364, entre otros, se describen pleuromutilinas protegidas con sal de Dane de forma amorfa.

En un aspecto, la presente invención provee un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula

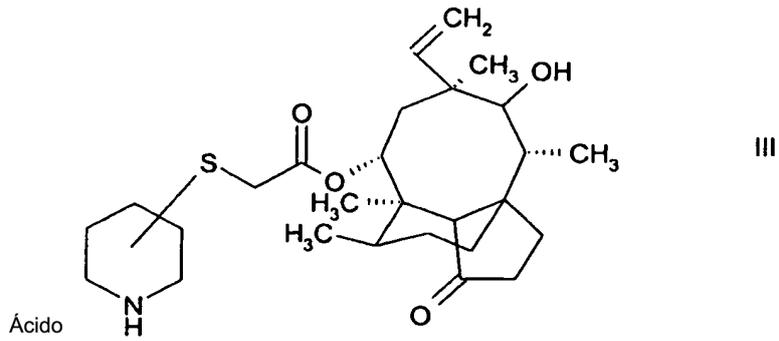


- 30 en la que el átomo de carbono del anillo de piperidina unido al átomo de azufre está o en la configuración (S) o en la configuración (R), y el grupo 2-amino-3-metil-butiril unido al anillo de piperidina está en la configuración (S) o en la configuración (R), que comprende las etapas de

a) desproteger una piperidinilsulfanilacetilmutilina N-protegida de fórmula

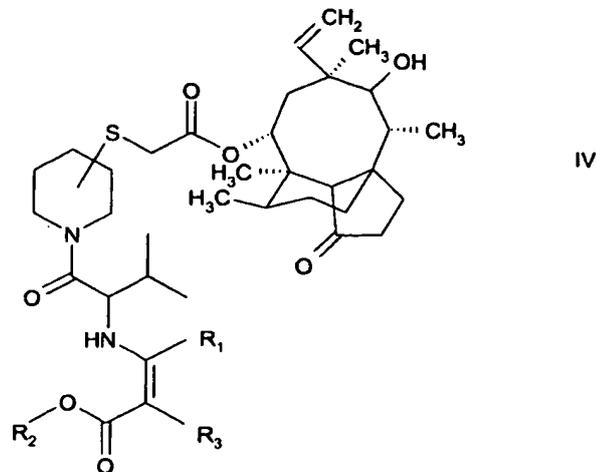


5 y aislar un compuesto de fórmula



10 en la que el átomo de carbono del anillo de piperidina unido al átomo de azufre está o en la configuración (S) o en la configuración (R), en forma libre o en forma de una sal de adición de un ácido, en forma cristalina

b) acilar dicho compuesto de fórmula III con (R)- o (S)-valina protegida como una enamina y activada como un anhídrido mezclado de ácido carbónico para formar un compuesto de fórmula



15

en la que R_1 y R_2 son alquilo C_{1-4} , y R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

c) desproteger el compuesto de fórmula IV y aislar el compuesto de fórmula I.

5 En una realización preferida, el compuesto de fórmula I se aísla en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización incluso más preferida, el compuesto de fórmula I se aísla en forma de un clorhidrato.

10 En un compuesto de fórmula I un átomo de carbono del anillo de piperidina se une a un átomo de azufre. Este enlace puede estar en cualquier posición del anillo de piperidina, por ejemplo, en la posición α , β o γ , preferiblemente en la posición β con respecto al átomo de nitrógeno del anillo de piperidina.

15 La desprotección del compuesto N-protegido de fórmula II se realiza por una escisión ácida del grupo protector para formar una sal de adición de ácidos en forma de una mezcla isomérica con respecto a la configuración del átomo de carbono del anillo de piperidina unido al átomo de azufre en un compuesto de fórmula II. Preferiblemente, la configuración en el anillo de mutilina de un compuesto de fórmula II es la misma que en una mutilina de origen natural. La mezcla isomérica se separa convenientemente a través de la cristalización, de tal manera que se obtienen isómeros sustancialmente puros en los que el átomo de carbono del anillo de piperidina unido al átomo de azufre está o en la configuración (S) o en la configuración (R). La etapa de cristalización conduce a un efecto de purificación alto y, por lo tanto, el compuesto de fórmula III en forma cristalina es muy adecuado en forma de un intermediario, particularmente también en una escala industrial, en el procedimiento para producir piperidinilsulfanilacetilmutilinas. Además, el uso del compuesto de fórmula III en forma cristalina tiene la ventaja de que pueden suministrarse otras etapas de purificación, tales como cromatografía, ya que la pureza del compuesto de fórmula III en forma cristalina es completamente suficiente para la producción de piperidinilsulfanilacetilmutilinas valil-sustituídas.

20 Pueden usarse un ácido mineral o un ácido orgánico para realizar la desprotección de un compuesto de fórmula II. En una realización preferida, el ácido metanosulfónico se usa para formar el mesilato respectivo en forma de una sal de adición de ácidos. Como grupo protector puede usarse el llamado Prot en un compuesto de grupos N-protectores convencionales de fórmula II.

25 Se ha mostrado que seleccionando un agente de desprotección adecuado, la solubilidad de la configuración (S) o la configuración (R) pueden mejorar selectivamente en que esta configuración (S) puede separarse de la configuración (R). Por ejemplo, usando el ácido metanosulfónico como agente de desprotección, el producto cristalizado es el isómero (S) puro, mientras que el isómero (R) se mantiene en solución (véase el Ejemplo 1F).

30 En una etapa posterior, la introducción del resto valil al isómero sustancialmente puro del compuesto de fórmula III se realiza acilando dicho compuesto con (R)- o (S)-valina protegida como una enamina para formar un compuesto de fórmula IV. La valina protegida se produce haciendo reaccionar la (R)- o (S)-valina con un β -ceto éster de fórmula $R_1\text{-CO-CH(R}_3\text{)-COOR}_2$ en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido anteriormente. Preferiblemente, se usa un éster metílico del ácido acetoacético. Preferiblemente, la valina se activa de acuerdo con un procedimiento de anhídrido de ácido carbónico mixto. El anhídrido mixto se produce *in situ*, por ejemplo, con la adición de cloruro del ácido piválico. Después de la adición del compuesto de Fórmula III producida en la etapa a), se obtiene un compuesto protegido de fórmula IV. Estos compuestos comprenden propiedades de cristalización superior en comparación con compuestos que tienen otros grupos protectores, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo. Los compuestos que tienen estas propiedades de cristalización superior son fáciles de manejar con respecto a la producción y el aislamiento y proporcionan mejores oportunidades para la purificación adicional, por ejemplo, con respecto a piperidinilsulfanilacetilmutilinas 3-sustituídas de acuerdo con la fórmula I, el compuesto protegido con enamina de acuerdo con la fórmula IV se aísla y se purifica a través de la cristalización, mientras que el derivado protegido por terc-butoxicarbonilo correspondiente tiene que purificarse usando etapas de cromatografía tediosas y difíciles.

35 El grupo protector de compuestos de fórmula IV se elimina por medio de escisión ácida. Después de la eliminación del éster del ácido acetoacético y de la extracción, el compuesto de acuerdo con la fórmula I puede aislarse en forma libre o, después de la adición de un ácido que proporciona sales farmacéuticamente aceptables y después de la liofilización de la fase acuosa respectiva, en una forma amorfa de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un clorhidrato.

40 En una realización preferida el átomo de carbono del anillo de piperidina unido al átomo de azufre está en la posición β con respecto al átomo de nitrógeno del anillo de piperidina, es decir, una piperidinilsulfanilacetilmutilina 3-sustituída

de fórmula I. Más preferiblemente, la presente invención se refiere a clorhidrato de 14-O-[(N-(3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina.

La presente invención se refiere adicionalmente a una forma cristalina novedosa de clorhidrato de 14-O-[(N-(3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina. El compuesto amorfo liofilizado de clorhidrato de 14-O-[(N-(3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina obtenido a través de la secuencia de reacción que se ha descrito anteriormente se convierte en una forma cristalina usando un procedimiento de cristalización en un medio acuoso. El procedimiento puede mejorarse y acelerarse mediante el uso de cristales sembrados. A través de la recristalización, el clorhidrato de 14-O-[(N-(3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina cristalino puede llevarse a una forma de consistencia y pureza química y óptica deseadas. Se obtienen de esta manera isómeros sustancialmente puros que tienen un exceso diastereomérico de $\geq 97\%$ con respecto a la posición 3(S).

El clorhidrato de 14-O-[(N-(3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos 2-theta en $6,2 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $14,1 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$ grados (2-theta, CuK-alfa). También puede caracterizarse por un espectro infrarrojo que tiene bandas características en aproximadamente 2927, 1721, 1645, 1462, 1403, 1142 cm^{-1} .

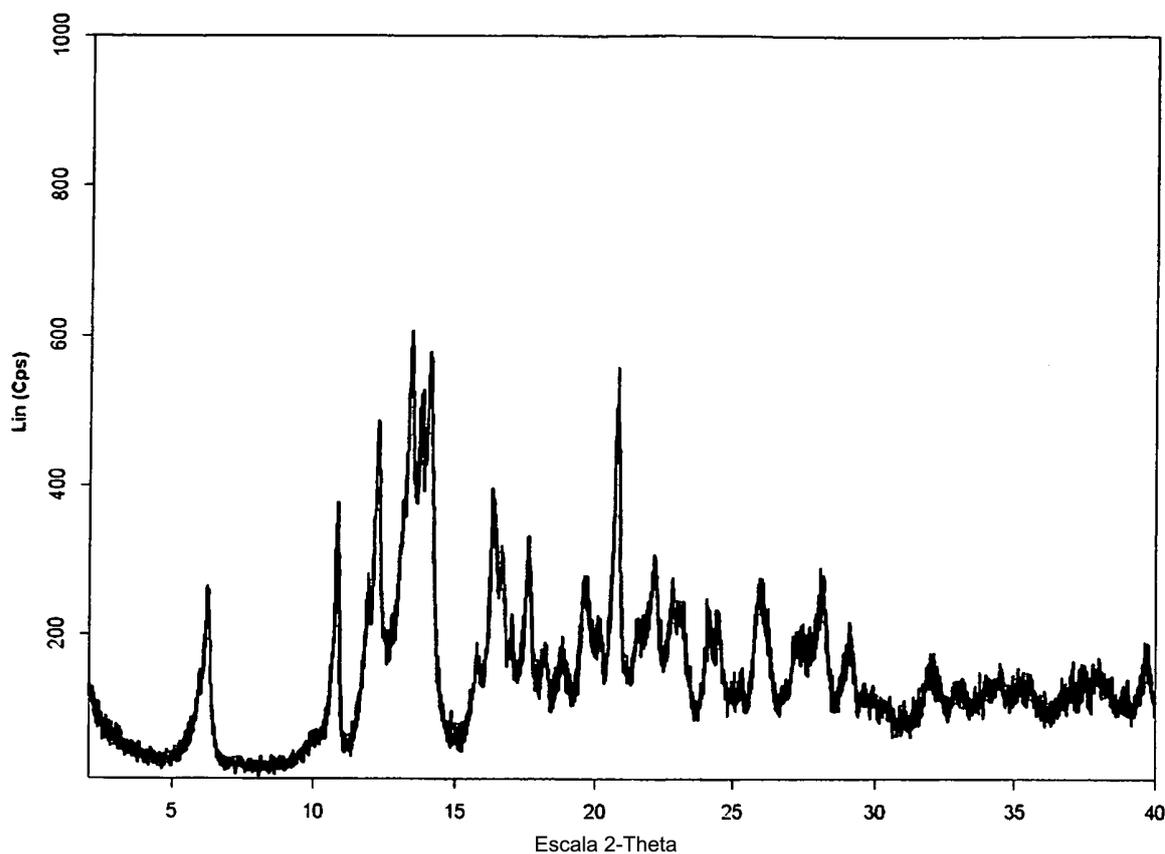


Figura 1: Difractograma de polvo de clorhidrato de 14-O-[(N-(3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina

En una forma cristalina, el clorhidrato de 14-O-[(N-(3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina proporciona una mayor pureza y mejor estabilidad que la forma liofilizada amorfa, que es una ventaja en la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen clorhidrato de 14-O-[(N-(3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina cristalino como principio activo.

Las piperidinilsulfanilacetilmutilinas N-protegidas de fórmula II pueden prepararse haciendo reaccionar una 14-O-mercaptoacetil-mutilina con una hidroxipiperidina N-protegida que tiene un grupo saliente en la posición α , β o γ del

átomo de nitrógeno del anillo de piperidina, por ejemplo N-BOC-3(R)-metilsulfoniloxi-piperidina, como se describe en el documento WO 02/22580.

5 Más convenientemente, y como otro aspecto de la presente invención, las piperidinilsulfanilacetilmutilinas N-protegidas pueden prepararse haciendo reaccionar un pleuromutilin-22-O-sulfonato (por ejemplo; mesilato, besilato o tosilato) con una piperidin tiol N-protegido. Los grupos de protección incluyen grupos de protección adecuados, por ejemplo grupos de protección como los convencionales.

10 Preferiblemente, se usa un grupo terc-butoxicarbonilo como un grupo N-protector, y en otra realización preferida se usa la piperidina N-protegida que tiene el grupo tiol en la posición 3 del anillo de piperidina. Puede usarse la piperidin tiol N-protegida pura racémica o enantiomérica que tiene la configuración (R) o la (S) en el átomo de carbono que lleva el grupo tiol.

15 Preferiblemente, el piperidin tiol N-protegido se usa en forma de un racemato para evitar el uso de materiales de partida quirales costosos. El piperidin tiol N-protegido puede prepararse partiendo con la hidroxipiperidina adecuada añadiendo un grupo N-protegido (por ejemplo, terc-butoxicarbonilo) y haciéndola reaccionar un cloruro o anhídrido de ácido sulfónico (por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo). El grupo tiol se introduce a través de la reacción con un nucleófilo que contiene azufre, por ejemplo, un tioacetato, una escisión básica del tioéster correspondiente (por ejemplo, N-BOC-3-(R,S)-acetiltio-piperidina).

20 Si la hidroxipiperidina se usa en forma de un enantiómero individual (por ejemplo, 3-(R)-hidroxipiperidina), tiene lugar la secuencia de reacción que se ha descrito anteriormente, incluyendo una sustitución nucleófila que usa un tioacetato de manera controlada (inversión de Walden) para producir el piperidin tiol N-protegido correspondiente en el que el átomo de carbono del anillo de piperidina unido al átomo de azufre está en la configuración (S) o en la configuración (R) (por ejemplo, 3-(S)-piperidin tiol).

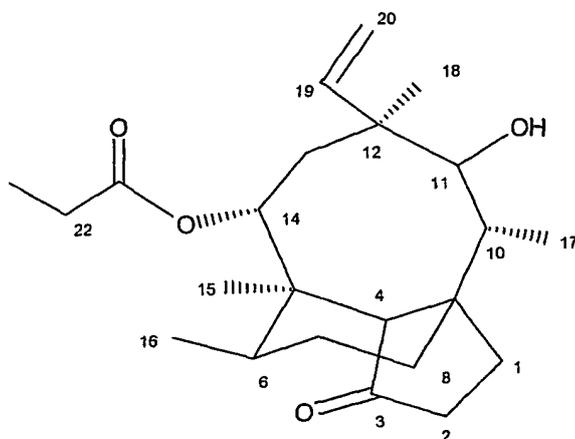
25 Una reacción adicional con un pleuromutilin-22-O-sulfonato proporciona piperidinilsulfanilacetil mutilinas N-protegidas de fórmula II en la que el átomo de carbono del anillo de piperidina unido al átomo de azufre está en la configuración (S) o en la configuración (R).

30 En los siguientes ejemplos que ilustran la invención, las referencias a la temperatura están en grados Celsius.

Se usan las siguientes abreviaturas:

35 N-BOC = N-butoxicarbonilo
TA = temperatura ambiente
MTBE = metil terc-butil éter

40 La numeración del ciclo de mutilina a la que se refiere en los ejemplos se da en la siguiente fórmula:



Ejemplos**Ejemplo 1****5 Clorhidrato de 14-O-[(N-(3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil)acetil]mutilina****A. N-BOC-3-(R,S)-Hidroxi-piperidina**

10 Se disuelven 202,4 g de 3-(R,S)-hidroxipiperidina en 4,5 l de agua desionizada en un reactor de 10 l. Se añaden 336 g de carbonato ácido sódico, disueltos en 1,1 l de agua. A la solución agitada vigorosamente se le añaden 534 g de dicarbonato de di-terc-butilo a temperatura ambiente. Después de la agitación durante una noche, la mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos combinados se lavan con agua desionizada y el solvente se retira por destilación. El residuo se disuelve de nuevo en CH₂Cl₂ y la solución se evapora a sequedad. Se obtienen 423 g de N-BOC-3-(R,S)-hidroxi-piperidina que pueden usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 B. N-BOC-3-(R,S)-Metilsulfoniloxi-piperidina

20 A una solución de 216 g de N-BOC-3-(R,S)-hidroxipiperidina en 5 l de CH₂Cl₂ se le añaden 222 ml de trietilamina a 0-5 °C. Se añaden gota a gota 137 g de cloruro de metanosulfonilo en 300 ml de CH₂Cl₂ durante un periodo de 45 min, manteniendo la temperatura a 0-5 °C. Después de la agitación adicional durante 70 minutos, se añaden 2 l de agua desionizada y el pH se ajusta a 5,9 por la adición de aproximadamente 90 ml de HCl 2 N. La fase acuosa se separa y la fase orgánica se lava con agua. La solución se evapora a sequedad y se obtienen 270-280 g de un residuo oleoso. Después del tratamiento con 1 l de n-heptano sucede la cristalización. Los cristales se aíslan y secan al vacío. Se obtienen 250 g de N-BOC-3(R,S)-metilsulfoniloxi-piperidina.

25 P.f.: 69 °C

¹H RMN (CDCl₃): 4,71 (m, 1H, CHOSO₂CH₃), 3,2-3,6 (m, 4H, CHN), 3,05 (s, 3H, CH₃SO₂), 1,94 (M, 2H, H₄), 1,83, 1,54 (2 x M, 2H, H₅), 1,46 (m, 9H, terc-butilo).

30 C. N-BOC-3-(R,S)-acetiltio-piperidina

35 Se ponen 2,7 de dimetilformamida en un reactor en una atmósfera inerte. Se añaden 251,4 g de N-BOC-3(R,S)-metilsulfoniloxi-piperidina con calentamiento. A una temperatura interna de 50 °C, se añaden de una vez 256,8 g de tioacetato potásico. Después de agitar durante 90 minutos a 95 °C, la mezcla de reacción se transfiere a un reactor cargado con 4 litros de agua. Se añaden 4,2 litros de éter de petróleo. Después de la agitación vigorosa durante 5 minutos, la fase acuosa se elimina. Después de la añadir de nuevo agua, el pH se ajusta a >8 con hidróxido sódico. La fase orgánica se separa, se lava con agua y se trata con carbón activo. La solución se evapora a sequedad. Después de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice con petróleo, éter, tolueno y acetato de etilo y la concentración del producto que contiene la solución, sucede la cristalización en refrigeración y se obtienen 110 g de N-BOC-3(R,S)-acetiltio-piperidina.

40 P.f.: 46-48 °C (n-heptano)

¹H RMN (CDCl₃): 3,79 (dd, 1H, H₂), 3,5-3,6 (m, 2H, H₃, H₆); 3,17-3,27 (m, 2H, H₂, H₆), 2,32 (s, 3H, CH₃SO₂), 1,99 (m, 1H, H₄), 1,55-1,72 (m, H₄, H₅), 1,47 (s, 9H, terc-butilo).

45 D. N-BOC-piperidina-3-(R,S)-tiol

50 Se ponen 200 g de N-BOC-3(R,S)-acetiltio-piperidina en un reactor de 10 litros con 3,4 l de metanol en una atmósfera inerte. A esta solución se le añaden 42 g de metóxido sódico en metanol durante un período de 15 minutos. Después de la agitación adicional, se añaden 170 ml de HCl 5 N, alcanzando el valor del pH a 2,6-3. La solución se concentra en un evaporador. La mezcla bifásica resultante se recoge con 1,7 litros de metil terc-butil éter (MTBE) y 1,7 litros de agua. Después de la agitación, la separación de la fase acuosa y el lavado, la fase MTBE se aísla y evapora, produciendo 170 g de un aceite.

¹H RMN (CDCl₃): 3,92 (a, 1H, H₆), 3,69 (d, 1H, H₂), 2,7-2,9 (m, 3H, H₂, H₃, H₆), 2,61 (d, 1H, SH), 2,00 (m, 1H, H₄), 1,64 (m, 1H, H₅), 1,45-1,31 (m, 2H, H₄, H₅), 1,39 (s, 9H, terc-butilo).

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

60 Se suspenden 359,7 g de 22-O-pleuromutilintosilato en 3,2 litros de MTBE. Se añaden 1350 ml de hidróxido sódico 1 N y 21,1 g de cloruro de bencil-tributilamionio. La mezcla se enfría a 15 °C y se añade gota a gota una solución de 161,6 g N-BOC-piperidin-3(R,S)-tiol en 800 ml de MTBE. La mezcla de reacción bifásica se agita durante 1 hora a 20 °C. Después de la finalización de la reacción, las fases se separan. La fase orgánica se seca y evapora para producir 521,5 g de 14-O-[(N-BOC-piperidin-3(R,S)-il)-sulfanilacetil]-mutilina en forma de un aceite que se utiliza en la

siguiente etapa sin una purificación adicional.

¹H RMN (CDCl₃): 6,48 (dd, 1H, H19, J = 17,4 Hz, J = 11,2 Hz), 5,77 (d, 1H, H14, J = 8,4 Hz), 5,34, 5,20 (2 x dd, 2H, H20, J = 11,2 Hz, J = 1,2 Hz, J = 1,3 Hz; J = 17,4 Hz, J = 1,3 Hz), 4,0, 3,75, 2,96, 2,01 (a, 6H, piperidina), 3,37 (dd, 1H, H11, J = 10,5 Hz, J = 6,6 Hz), 3,19 (m, 2H, SCH₂), 2,85 (m, 1H, CHS), 2,36 (dc, 1H, H10, J = 6,6 Hz, J = 6,5 Hz), 2,11 (a, 1H, H4) 1,47 (s, 12H, (CH₃)₃, (CH₃)₁₅), 1,18 (s, 3H, (CH₃)₁₈), 0,889 (d, 3H, (CH₃)₁₇, J = 6,9 Hz), 0,75 (d, 3H, (CH₃)₁₆, J = 6,5 Hz).

F. Metanosulfonato de 14-O-[(piperidin-3-(S)-tioacetil)]-mutilina

Se disuelven 521 g de 14-O-[(N-BOC-piperidin-3(R,S)-il)sulfanilacetil]-mutilina en 4 l de 2-propanol y se calientan a 55 °C. Después de la adición de 165 ml de ácido metanosulfónico, la solución se agita durante 5 horas a esta temperatura. Después de la finalización de la escisión del grupo BOC, la mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se agita durante 2 horas más. El producto cristalizado se retira por filtración, se lava con 2-propanol y se seca al vacío. Se obtienen 159,8 g de metanosulfonato de 14-O-[(N-BOC-piperidin-3(S)-tioacetil)]-mutilina.

P.f.: 250-255 °C

¹H RMN (CDCl₃): 8,58 (m, 2H, NH₂⁺), 6,15 (dd, 1H, H19, J = 17,2 Hz, J = 11,5 Hz), 5,57 (d, 1H, H14, J = 8,2 Hz), 5,07 (m, 2H, H20), 4,5 (a, 1H, OH), 3,41 (s, 2H, SCH₂), 2,4 (a, 1H, H4), 2,32 (s, 3H, CH₃SO₃), 1,37 (s, 3H, (CH₃)₁₅), 1,07 (s, 3H, (CH₃)₁₈), 0,83 (d, 3H, (CH₃)₁₇, J = 7,0 Hz), 0,64 (d, 3H, (CH₃)₁₆, J = 6,6 Hz).

G. N-(3-Metoxi-1-metil-3-oxo-1-propenil)-R-valina, sal potásica (sal de Dane de R-valina)

Se disuelven 36,6 g de KOH sólido en 1250 ml de 2-propanol con un ligero calentamiento. Se añaden 65 g de R-valina y 65,9 ml de acetoacetato de metilo. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas. El condensador de reflujo se reemplaza por un condensador Claisen y una columna corta y el agua forma durante la reacción de condensación se elimina por destilación de aproximadamente 1 l de 2-propanol. A partir de entonces, se añaden 500 ml de 2-propanol y se retiran por destilación de nuevo 500 ml. La solución caliente se vierte en 3 l de MTBE y se agita con refrigeración con hielo durante aproximadamente 3 h. La suspensión resultante se deja durante una noche a 4 °C (humedad excluida), se filtra, se lava con 500 ml de MTBE y se seca para producir una sal potásica de N-(3-metoxi-1-metil-3-oxo-1-propenil)-R-valina.

H. 14-O-[(N-(3-metil-2-(R)-N-(3-metoxi-1-metil-3-oxo-1-propenil-amino)-butiril)-piperidin-3-(S)-il)sulfanilacetil]-mutilina (Compuesto Dane)

A una suspensión de 88,2 g de sal de Dane de R-valina en 2175 ml de MTBE se le añaden 14,5 ml de agua y la mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se enfría a 0 °C y se añaden 3,5 ml de 4-metilmorfolina y 41 ml de cloruro de pivaloilo y se agita durante 1 hora. Se añaden 2175 ml de agua enfriada previamente (de 0 a 4 °C) y se añaden 166,4 g de metanosulfonato de 14-O-[(piperidin-3(S)-tioacetil)]-mutilina. El valor de pH de la mezcla se mantiene a 7,0 mediante la adición de aproximadamente de 210 ml de NaOH 2 N. La mezcla enfriada (0 °C) se agita durante 30 minutos, por lo que sucede la cristalización del compuesto Dane. Para finalizar la reacción, la suspensión se calienta a 30 °C y se agita durante 1 hora. Después de esto, el valor de pH se ajusta a 9,5 mediante la adición de aproximadamente 85 ml de NaOH 2 N. Después de la refrigeración a 0 °C y la agitación durante 2 horas más, los cristales se retiran por filtración, se lavan con agua fría y MTBE y se secan al vacío. Se obtienen 195,4 g del compuesto Dane en forma de un solvato de MTBE.

P.f.: 136-142 °C

¹H RMN (DMSO-d₆, 1:1 de mezcla de dos rotámeros estables):

8,87, 8,83 (2 x d, 1H, NH, J = 9,3 Hz), 6,15 (m, 1H, H19), 5,60, 5,56 (2 x d, 1H, H14, J = 8,3 Hz), 5,04 (m, 2H, H20), 4,50 (m, 1H, α-H-Val), 4,37 (s, 1H, CH-enamina), 3,50 (s, 3H, OCH₃), 2,42, 2,40 (2 x a, 1H, H4), 1,87, 1,85 (2 x s, 3H, CH₃-enamina), 1,36 (2 x s, 3H, (CH₃)₁₅), 1,07 (s, 3H, (CH₃)₁₈), 0,96-0,77 (m, 9H, (CH₃)₁₇, (CH₃)₂Val), 0,64 (m, 3H, (CH₃)₁₆).

I. Clorhidrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril)-piperidin-3(S)-il)sulfanil]acetil]mutilina

Se suspenden 145 g de compuesto Dane en una mezcla de 1,8 l de MTBE y 1,8 l de agua. La mezcla se calienta aproximadamente a 50 °C y se agita vigorosamente. El valor de pH se mantiene a 1,0 mediante la adición gota a gota de HCl 2 N. La finalización de la escisión del grupo protector enamina se sigue de HPLC. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con MTBE (1,6 l cada vez) para eliminar el acetoacetato de metilo. A la fase acuosa agitada se le añaden 1,6 l de MTBE y el pH se ajusta a 10 mediante la adición de NaOH 10 N. Las fases se separan y la fase de MTBE se extrae dos veces con 1,6 l de porciones de agua. Después de la adición de 1,5 l de agua, el pH se ajusta a 3,2 mediante la adición de aproximadamente 100 ml de HCl 2 N. La fase acuosa se concentra en un evaporador rotatorio. La liofilización de la solución restante produce 117,4 g del compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆, ~1:1 de mezcla de dos rotámeros estables):

7,95 (a, 3H, NH₃⁺), 6,15 (dd, 1H, H19, J = 17,6 Hz, J 0 11,2 Hz), 5,6 (d, 1H, H14, J = 8,2 Hz), 5,05 (m, 2H, H20), 4,53 (m, 1H, OH), 4,24, 4,30 (2 x d, 1H, α -H-Val, J = 4,8 Hz), 4,08 (dd, 0,5H, H2-piperidina, J = 13,7 Hz, J = 3,3 Hz), 3,08 (dd, 0,5 Hz, H2-piperidina, J = 13,7 Hz, J = 9,8 Hz), 3,89 (dd, 0,5H, H2-piperidina, J = 13,1 Hz, J = 3,2 Hz), 3,41 (m, 0,5H, H2-piperidina), Sistema AB: J_A = 3,44, J_B = 3,33 (2H, SCH₂, J = 14,9 Hz), 3,42 (m, 1H, H11), 2,83, 2,96 (2 x m, 1H, CHS), 2,4 (a, 1H, H4), 1,34 (s, 3H, (CH₃)₁₅), 1,05 (s, 1H, (CH₃)₁₈), 0,9, 1,0 (2 x m, 6H, (CH₃)₂Val), 0,81(d, 3H, (CH₃)₁₇, J = 6,9 Hz), 0,63 (m, 3H, (CH₃)₁₆).

Ejemplo 2

10 Forma cristalina de clorhidrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-mino-butiril-piperidin-3-(S)-il)sulfanil]acetil]mutilina

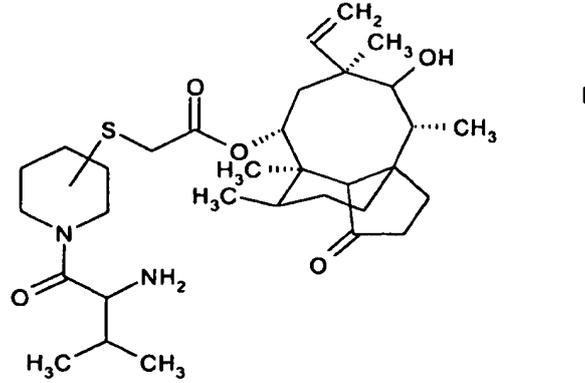
Se ponen 3,0 l de agua en un reactor y se calientan a 40 °C. Se añade 1 kg de clorhidrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-mino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil]acetil]-mutilina liofilizado y el dispositivo de adición se aclara con 1,0 l de agua. Después de aproximadamente 10 minutos, se obtiene una solución de color amarillo pálido. La solución se siembra y se agita lentamente a 40 °C durante 6 horas. Después, el calentamiento se detiene y la suspensión de cristal se agita a temperatura ambiente durante 64 horas más. El producto se filtra, se lava con 1,5 litros de agua fría y se recristaliza sin secar, o el producto húmedo se seca a 40 °C al vacío, produciendo 819 g del compuesto del título cristalino.

20 Recristalización

Se ponen 1,5 l de agua en un reactor y se calientan a 50 °C. Se añade el producto húmedo de la primera cristalización y el dispositivo de adición se aclara con 1,0 l de agua. La suspensión se calienta de 70 a 75 °C hasta que el producto se disuelve. La solución se enfría, se siembra y se agita lentamente a 40 °C durante 6 horas. Después, el calentamiento se detiene y la suspensión de cristal se agita a temperatura ambiente durante 24 horas más. El producto se filtra, se lava con 1,3 l de agua fría y se seca a 40 °C al vacío, produciendo 765 g del compuesto del título cristalino.
P.f.: 150-155 °C

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de piperidinilsulfanilacetilmutilinas de fórmula

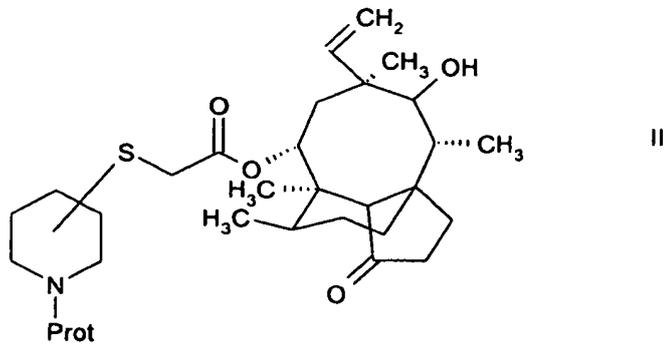


5

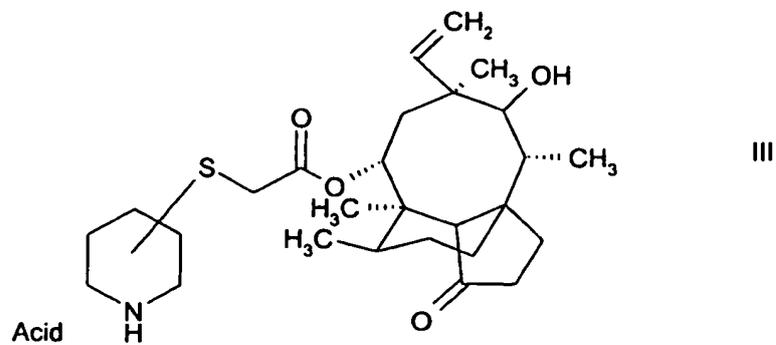
en la que el átomo de carbono del anillo de piperidina unido al átomo de azufre está o en la configuración (S) o en la configuración (R), y el grupo 2-amino-3-metil-butiril unido al anillo de piperidina está en la configuración (S) o en la configuración (R), que comprende las etapas de

10

a) desproteger una piperidinilsulfanilacetilmutilina N-protegida de fórmula

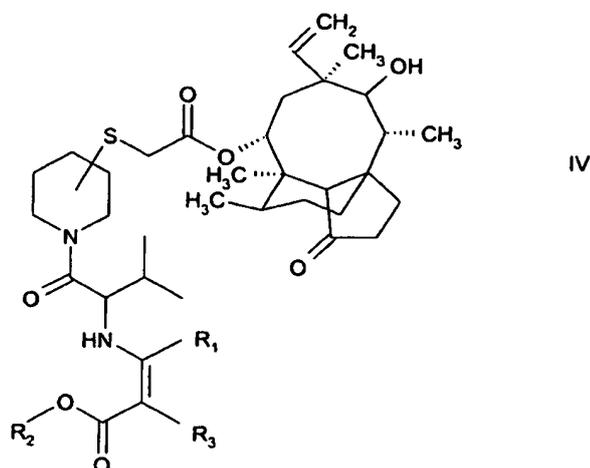


15 y aislar un compuesto de fórmula



en la que el átomo de carbono del anillo de piperidina unido al átomo de azufre está o en la configuración (S) o en la configuración (R), en forma libre o en forma de una sal de adición de un ácido, en forma cristalina

- 5 b) acilar dicho compuesto de fórmula III con (R)- o (S)-valina protegida como una enamina y activada como un anhídrido mezclado de ácido carbónico para formar un compuesto de fórmula



en la que R₁ y R₂ son alquilo C₁₋₄, y R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

- 10 c) desproteger el compuesto de fórmula IV y aislar el compuesto de fórmula I.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I se aísla en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
- 15 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto de fórmula I se aísla en forma de un clorhidrato.
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de fórmula III es una sal de adición con ácido metanosulfónico.
- 20 5. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que el grupo N-protector es un grupo terc-butoxi-carbonilo.
- 25 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha piperidinilsulfanilacetilmutilina N-prottegida se prepara haciendo reaccionar un pleuromutilin-22-O-sulfonato (por ejemplo, mesilato, besilato o tosilato) con un piperidin tiol N-prottegido.
- 30 7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la piperidinilsulfanilacetilmutilina N-prottegida se prepara haciendo reaccionar un pleuromutilin-22-O-sulfonato con un piperidin tiol N-prottegido en el que el átomo de carbono del anillo de piperidina unido al átomo de azufre está o en la configuración (S) o en la configuración (R).
- 35 8. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en el que el compuesto aislado de la fórmula I es una piperidinilsulfanilacetilmutilina 3-sustituida.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1-8, en el que dicho piperidinilsulfanilacetilmutilina 3-sustituido es clorhidrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil]acetil]mutilina.
- 40 10. Un compuesto de fórmula IV como se define en la reivindicación 1.
11. Un compuesto de la reivindicación 10, en el que R₁ y R₂ son metilo y R₃ es hidrógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 11 en forma cristalina.
13. La sal de adición de ácidos de un compuesto de fórmula III en forma cristalina.
- 5 14. Clorhidrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil]acetil]mutilina cristalino.
15. El compuesto de la reivindicación 14, que tiene un exceso 3-(S)-diastereomérico de $\geq 97\%$.
- 10 16. El compuesto de la reivindicación 14, con picos XRD 2-theta de
- | Ángulo [2-Theta] |
|------------------|
| $6,2 \pm 0,2$ |
| $10,9 \pm 0,2$ |
| $12,3 \pm 0,2$ |
| $13,4 \pm 0,2$ |
| $14,1 \pm 0,2$ |
| $20,8 \pm 0,2$ |
17. Un procedimiento para la preparación del compuesto cristalino de la reivindicación 14, que comprende las etapas de
- 15 - disolver y calentar clorhidrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil]acetil]mutilina en un medio acuoso
- opcionalmente sembrar la solución y agitarla a temperatura elevada
- 20 - enfriar la suspensión obtenida y agitarla a temperatura ambiente
- aislar el producto cristalino y repetir opcionalmente el procedimiento.
- 25 18. Composiciones farmacéuticas que contienen clorhidrato de 14-O-[(N-3-metil-2-(R)-amino-butiril-piperidin-3(S)-il)sulfanil]acetil]mutilina cristalino.