

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 375**

51 Int. Cl.:

C07C 323/52 (2006.01)

C07D 211/60 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/4458 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2009 E 09810900 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2321272**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

02.09.2008 EP 08450126

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.09.2016

73 Titular/es:

**NABRIVA THERAPEUTICS AG (100.0%)
Leberstrasse 20
1112 Wien, AT**

72 Inventor/es:

**MANG, ROSEMARIE y
HEILMAYER, WERNER**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 582 375 T3

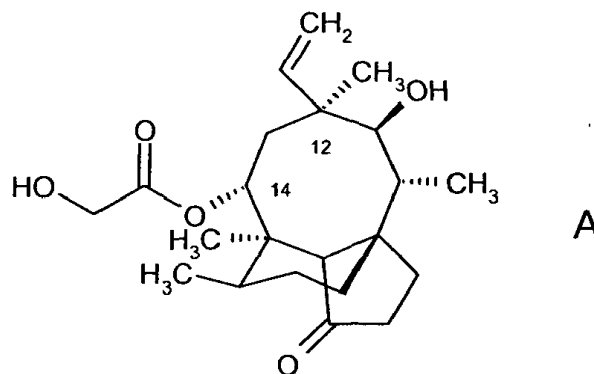
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Compuestos orgánicos

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

La pleuromutilina, un compuesto de fórmula A



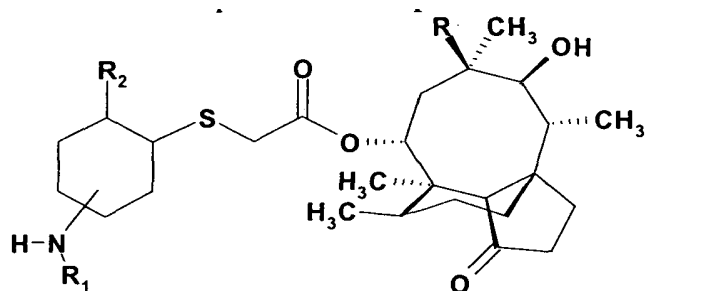
5

es un antibiótico que se produce de manera natural, por ejemplo producido por los basidiomicetos *Pleurotus mutilus* y *P. passeckerianus*, véase por ejemplo The Merck Index, 13ª edición, artículo 7617. Se han desarrollado varias pleuromutilinas adicionales que tienen la estructura de anillo principal de la pleuromutilina y que están sustituidas en el grupo hidroxilo, por ejemplo como antimicrobianos.

10 A partir del documento WO 02/04414 A1 se conocen por ejemplo 14-O-[(aminociclohexan-2-il (y -3-il)-sulfanil)-acetil]-mutilinas, a partir del documento WO 2007/014409 se conocen por ejemplo 14-O-[(mono- o dialquilamino)-cicloalquilsulfanil]-acetil]-mutilinas, a partir del documento WO 2007/000004 se conocen por ejemplo [(acil-hidroxi-amino)-cicloalquilsulfanil]-acetil]-mutilinas, y a partir del documento WO 03/082260 se conocen por ejemplo 14-O-[(4-(R)-valil-aminociclohexan-1-il-sulfanil)-acetil]-mutilinas.

15 Ahora, sorprendentemente, se han encontrado pleuromutilinas con actividad interesante combinada con una estabilidad metabólica notable inesperada.

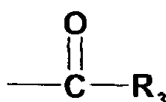
En un aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula



en la que

20 R es etilo o vinilo;

R₁ es un grupo de fórmula



R₂ es OH u OR₁; y

25 R₃ es hidrógeno, cicloalquilo (C₃₋₆), heterocicliilo alifático o aromático que comprende de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, con la condición de que al menos un heteroátomo es N, o alquilo (C₁₋₆) ramificado o de cadena lineal, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con amino y opcionalmente sustituido adicionalmente con hidroxilo, guanidino, aminocarbonilo, carboxilo, mercapto, alquil (C₁₋₄)-mercapto, fenilo, hidroxifenilo, seleno, amino, amino que está opcionalmente sustituido con heterocicliilcarbonilo, en

el que heterociclilo incluye heterociclilo aromático y alifático de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S; o heterociclilo aromático o alifático, que comprende de 5 a 6 miembros de anillo y que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, heterociclilo que está opcionalmente condensado con fenilo.

5 En un compuesto de fórmula I en un aspecto R₃

- es la parte de un aminoácido natural en forma D o en L que queda si se separa el grupo ácido carboxílico, o

- es la parte de un aminoácido no natural en forma D o en L que queda si se separa el grupo ácido carboxílico.

En un compuesto de fórmula I en un aspecto R es etilo.

En un compuesto de fórmula I en otro aspecto R es vinilo.

10 En un compuesto de fórmula I R₂ es preferiblemente hidroxilo, formiloxilo o alquil (C₁₋₄)-carboniloxilo; tal como hidroxilo, formiloxilo o acetoxilo.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R₂ es hidroxilo.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en la que R₂ es formiloxilo o alquil (C₁₋₄)-carboniloxilo.

15 En otro aspecto en un compuesto de fórmula I R₃ es preferiblemente hidrógeno.

En otro aspecto en un compuesto de fórmula I R₃ es preferiblemente alquilo (C₁₋₈) ramificado o de cadena lineal.

En otro aspecto en un compuesto de fórmula I R₃ es preferiblemente cicloalquilo (C₃₋₈).

En otro aspecto en un compuesto de fórmula I R₃ es preferiblemente la parte de un aminoácido natural o no natural que queda si se separa el grupo ácido carboxílico.

20 En otro aspecto en un compuesto de fórmula I R₃ es preferiblemente la parte de un aminoácido natural que queda si se separa el grupo ácido carboxílico.

En otro aspecto en un compuesto de fórmula I R₃ es preferiblemente la parte de un aminoácido no natural que queda si se separa el grupo ácido carboxílico.

25 Si en un compuesto de fórmula I R₃ es alquilo (C₁₋₈) ramificado o de cadena lineal, R₃ es preferiblemente alquilo (C₁₋₆), tal como metilo, isopropilo o terc-butilo.

Si en un compuesto de fórmula I R₃ es cicloalquilo (C₃₋₈), R₃ es preferiblemente cicloalquilo (C₃₋₆), tal como ciclopropilo.

Si R₃ en un compuesto de fórmula I es la parte de un aminoácido natural o no natural que queda si se separa el grupo ácido carboxílico, dicho aminoácido es preferiblemente un alfa-aminoácido.

30 Si R₃ en un compuesto de fórmula I es la parte de un aminoácido natural o no natural en forma D o en L que queda si se separa el grupo ácido carboxílico, R₃ es preferiblemente heterociclilo, por ejemplo incluyendo heterociclilo aromático y alifático, por ejemplo heterociclilo alifático, que comprende de 3 a 8 miembros de anillo, por ejemplo 5 ó 6, y que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S y que comprende como heteroátomo al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo átomo de nitrógeno que preferiblemente está en la posición alfa, tal como pirrolidinilo, por ejemplo pirrolidin-2-ilo, o piperidinilo, por ejemplo piperidin-2-ilo, o

35 R₃ es alquilo (C₁₋₈) ramificado o de cadena lineal, por ejemplo alquilo (C₁₋₆), que está sustituido con amino y opcionalmente sustituido adicionalmente con

40 - hidroxilo, amino, amino que está opcionalmente sustituido con heterocicliilcarbonilo, en el que heterociclilo incluye heterociclilo aromático y alifático, que incluye de 5 a 6 miembros de anillo, por ejemplo 5, y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, por ejemplo N, tal como metil-dihidropirrolidin-carbonilo; guanidino, aminocarbonilo, carboxilo, mercapto, alquil (C₁₋₄)-mercapto, por ejemplo metilmercapto, fenilo, por ejemplo incluyendo hidroxifenilo, seleno, o heterociclilo, por ejemplo que incluye heterociclilo aromático y alifático, que comprende de 3 a 8, por ejemplo de 5 a 6 miembros de anillo y que comprende de 1 a 4 heteroátomos, por ejemplo 1 ó 2, seleccionados de N, O y/o S, por ejemplo N, heterociclilo que está opcionalmente condensado con otro sistema de anillos, por ejemplo condensado con fenilo; más preferiblemente heterociclilo alifático, que comprende 5 ó 6 miembros de anillo y al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo átomo de nitrógeno que está preferiblemente en la posición alfa, tal como pirrolidinilo, por ejemplo pirrolidin-2-ilo, o piperidinilo, por ejemplo piperidin-2-ilo, o alquilo (C₁₋₆) ramificado o de

45 cadena lineal sustituido con amino y opcionalmente sustituido opcionalmente con hidroxilo.

Si R₃ en un compuesto de fórmula I es la parte de un aminoácido natural en forma D o en L que queda si se separa

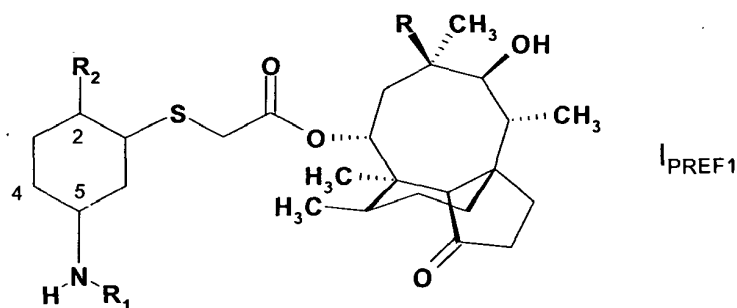
el grupo ácido carboxílico, R₃ por ejemplo incluye el residuo de aminoácido que queda si se separa el grupo ácido carboxílico de alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, asparagina, pirrolisina, prolina, glutamina, arginina, serina, treonina, selenocisteína, valina, triptófano o tirosina, más preferiblemente alanina, serina o valina.

- 5 Si R₃ en un compuesto de fórmula I es la parte de un aminoácido no natural en forma D o en L que queda si se separa el grupo ácido carboxílico, R₃ es preferiblemente heterocíclico alifático, que comprende de 3 a 8, por ejemplo de 5 a 6 miembros de anillo y que comprende de 1 a 4 heteroátomos, por ejemplo 1 ó 2, tal como piperidinilo, por ejemplo piperidin-2-ilo.

- 10 En un compuesto de fórmula I R₃ es más preferiblemente hidrógeno, metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, o el residuo de un aminoácido natural que queda si se separa el ácido carboxílico en el que el aminoácido se selecciona de L-o D-alanina, -serina, -valina, o R₃ es -piperidinilo, por ejemplo piperidin-2-ilo.

En otro aspecto en un compuesto de fórmula I el grupo -NH-R₁ unido al anillo de ciclohexilo está en la posición 5 del anillo de ciclohexilo.

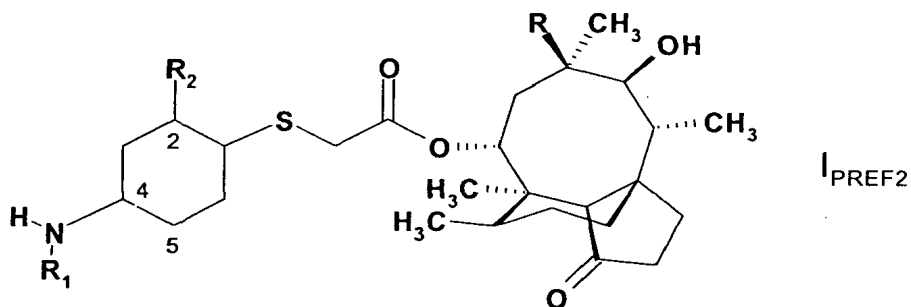
En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula



- 15 en la que R₁ y R₂ son tal como se definieron anteriormente.

En otro aspecto en un compuesto de fórmula I el grupo -NH-R₁ unido al anillo de ciclohexilo está en la posición 4 del anillo de ciclohexilo.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula



- 20 en la que R₁ y R₂ son tal como se definieron anteriormente.

Un compuesto de fórmula I incluye un compuesto de fórmula I_{PREF1} y de I_{PREF2}.

- 25 En un compuesto de fórmula I cada grupo individual de sustituyentes definido puede ser un grupo preferido de sustituyentes, por ejemplo independientemente de cada otro grupo de sustituyentes o sustituyentes individuales definidos. En un compuesto de fórmula I cada sustituyente individual definido puede ser un sustituyente preferido, por ejemplo independientemente de cada otro grupo de sustituyentes o sustituyente individual definido.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de los ejemplos 4 a 42 más adelante, concretamente un compuesto de fórmula I que se selecciona del grupo que consiste en

- 14-O-[[(1S,2S,4S)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 30 14-O-[[(1R,2R,4R)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 14-O-[[(1S,2S,4S)-4-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 14-O-[[(1R,2R,4R)-4-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,

- 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 5 14-O-[[[(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-[[[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,4R)-2-hidroxi-4-[[[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-[[[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,4R)-2-hidroxi-4-[[[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 10 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el
 diastereómero (1R,2R,4R) de la misma,
 14-O-[[[(1S,2S,5R)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,5R)-5-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 15 14-O-[[[(1S,2S,SR)-5-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,SS)-5-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,SR)-5-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,5R)-5-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero
 20 (1R,2R,5S) de la misma,
 14-O-[[[(1S,2S,SR)-2-hidroxi-5-[[[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,5S)-2-hidroxi-5-[[[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,5R)-2-hidroxi-5-[[[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,5S)-2-hidroxi-5-[[[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina,
 25 14-O-[[[(1S,2S,5R)-2-hidroxi-5-[[[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,SS)-2-hidroxi-5-[[[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,5R)-2-hidroxi-5-[[[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,5S)-2-hidroxi-5-[[[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,5R)-5-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 30 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,5R)-5-((S)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el
 diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
 14-O-[[[(1S,2S,5S)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,5R)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 35 14-O-[[[(1S,2S,5S)-5-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,5R)-5-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,5S)-2-hidroxi-5-[[[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,5R)-2-hidroxi-5-[[[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,

- 14-O-[[[(1S,2S,5S)-5-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5R) de la misma,
- 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-formilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,4R) de la misma,
- 5 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-acetilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,4R) de la misma,
- 14-O-[[[(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-isobutirilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,4R) de la misma,
- 10 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-(2,2-dimetil-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,4R) de la misma,
- 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-(ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,4R) de la misma,
- 14-O-[[[(1S,2S,SR)-5-formilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 15 14-O-[[[(1S,2S,SR)-5-formilamino-2-formiloxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 14-O-[[[(1S,2S,SR)-5-acetilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 20 14-O-[[[(1S,2S,5R)-2-acetoxi-5-acetilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 14-O-[[[(1S,2S,5R)-2-hidroxi-5-isobutirilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 14-O-[[[(1S,2S,SR)-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 25 14-O-[[[(1S,2S,5R)-5-(ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 14-O-[[[(1S,2S,5S)-5-formilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5R) de la misma,
- 30 14-O-[[[(1S,2S,5S)-5-acetilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5R) de la misma,
- 14-O-[[[(1S,2S,5S)-2-hidroxi-5-isobutirilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5R) de la misma,
- 14-O-[[[(1S,2S,5S)-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5R) de la misma, y
- 35 14-O-[[[(1S,2S,5S)-5-(ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5R) de la misma.

Un compuesto proporcionado por la presente invención también se designa en el presente documento como "compuesto(s) de (según) la presente invención". Un compuesto de la presente invención incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo en forma libre, en forma de una sal, si está presente un grupo formador de sal, en forma de un solvato y en forma de una sal y un solvato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención en forma de una sal, si está presente un grupo formador de sal, por ejemplo y/o solvato.

Tales sales incluyen preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, aunque se incluyen sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo para fines de preparación / aislamiento / purificación. Una sal de un compuesto de la presente invención incluye una sal de adición de ácido o una sal de base. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio tales como sal de trimetilamonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina, preferiblemente sales de sodio. Las sales de adición de ácido incluyen sales de un compuesto de la presente invención con un ácido, por ejemplo ácido

hidrogenofumárico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido maleico, ácido naftalin-1,5-sulfónico, ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido azelaico, ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]bencenoacético, ácido clorhídrico, ácido deuteroclorico, preferiblemente ácido clorhídrico.

5 Un compuesto de la presente invención en forma libre puede convertirse en un compuesto correspondiente en forma de una sal, y viceversa. Un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de una sal y/o en forma de un solvato puede convertirse en un compuesto correspondiente en forma libre o en forma de una sal en forma no solvatada, y viceversa.

10 Un compuesto de la presente invención puede existir en forma de isómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo isómeros ópticos, diaestereoisómeros, confómeros cis/trans. Un compuesto de la presente invención puede contener por ejemplo átomos de carbono asimétricos y por tanto puede existir en forma de enantiómeros o diaestereoisómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo racematos o mezclas diastereoméricas. Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S) o (R,S), preferiblemente en la configuración (R) o (S) configuración.

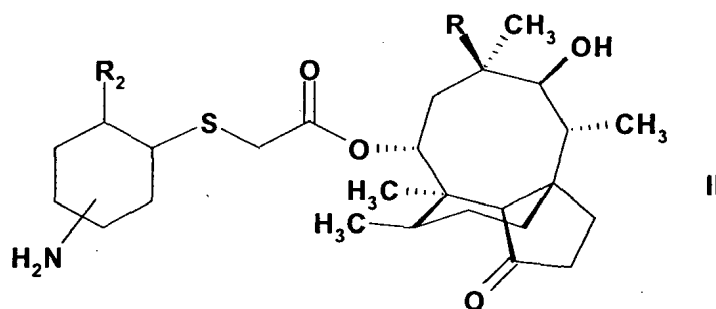
15 Por ejemplo, en un compuesto de fórmula I el átomo de carbono del anillo de cicloalquilo que está unido al átomo de azufre, el átomo de carbono del anillo de cicloalquilo que está unido al grupo R₂ y el átomo de carbono del anillo de cicloalquilo al que está unido el grupo NHR₁, son todos átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes unido a tal átomo de carbono asimétrico pueden existir por tanto en configuración (R) y (S), incluyendo mezclas de las mismas. Por ejemplo, si en un compuesto de fórmula I R₁ es COR₃ y R₃ es la parte de un aminoácido que queda si se separa el grupo ácido carboxílico, el aminoácido puede estar en la configuración (R) y (S) (forma D o L), incluyendo mezclas de las mismas. Por ejemplo, si en un compuesto de fórmula I R₁ es COR₃ y R₃ es alquilo ramificado y esa ramificación está unida a un átomo de carbono de la cadena lateral de tal alquilo, el átomo de carbono al que está unido tal sustituyente puede ser un átomo de carbono asimétrico y tal sustituyente puede estar en la configuración (R) y (S), incluyendo mezclas de las mismas.

25 La configuración de los sustituyentes unidos a átomos de carbono asimétricos de la mutilina tricíclica es preferiblemente la misma que es una pleuromutilina natural.

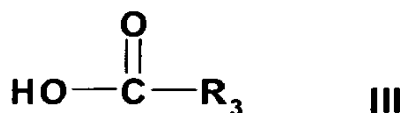
Pueden separarse mezclas isoméricas según sea apropiado, por ejemplo según, por ejemplo de manera análoga, a un método convencional, para obtener isómeros puros. La presente invención incluye un compuesto de la presente invención en cualquier forma isomérica y en cualquier mezcla isomérica. La presente invención también incluye tautómeros de un compuesto de la presente invención, en donde pueden existir tautómeros.

30 En otro aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de la presente invención, por ejemplo de fórmula I, que comprende las etapas de

a. acilar un compuesto de fórmula



en la que R y R₂ son tal como se definieron anteriormente, con un compuesto de fórmula



35 en la que R₃ es tal como se definió anteriormente, opcionalmente en forma activada, por ejemplo en forma de un halogenuro, o en forma de un anhídrido, y

b. aislar un compuesto de fórmula I obtenido, en la que R, R₂ y R₃ son tal como se definieron anteriormente, de la mezcla de reacción.

40 La reacción anterior es una reacción de acilación de aminas y puede llevarse a cabo según sea apropiado, por ejemplo según, tal como de manera análoga, a un método convencional, por ejemplo o tal como se describe en el presente documento. En un producto intermedio de fórmula II o de fórmula III (materiales de partida) los grupos

funcionales, si están presentes, pueden estar opcionalmente en forma protegida o en forma de una sal, si está presente un grupo formador de sal. Los grupos protectores, opcionalmente presentes, pueden eliminarse en una fase apropiada, por ejemplo según, por ejemplo de manera análoga, a un método convencional.

5 Un compuesto de fórmula I así obtenido puede convertirse en otro compuesto de fórmula I, por ejemplo o un compuesto de fórmula I obtenido en forma libre puede convertirse en una sal de un compuesto de fórmula I y viceversa. Por ejemplo un compuesto de fórmula I, en la que R₂ es hidroxilo puede convertirse en un compuesto de fórmula I en la que R₂ es distinto de hidroxilo.

Se conocen productos intermedios (materiales de partida) de fórmula II o de fórmula III o pueden prepararse según, por ejemplo de manera análoga, a un método convencional o tal como se especifica en el presente documento.

10 Cualquier compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo un compuesto de la presente invención y productos intermedios de fórmula II o de fórmula III pueden prepararse según sea apropiado, por ejemplo según, por ejemplo de manera análoga, a un método convencional, por ejemplo o tal como se especifica en el presente documento.

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

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención muestran actividad antimicrobiana, por ejemplo antibacteriana, contra bacterias Gram positivas, tales como estafilococos positivos para coagulasa, por ejemplo *Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos para coagulasa, por ejemplo *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, y estreptococos, por ejemplo *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, enterococos, por ejemplo *Enterococcus faecium* y *Listeria monocytogenes* y contra bacterias Gram negativas tales como *Moraxella*, por ejemplo *Moraxella catarrhalis*, y *Haemophilus*, por ejemplo *Haemophilus influenzae*, y Legionella, por ejemplo *Legionella pneumophila*, Neisseriaceae, por ejemplo *Neisseria gonorrhoeae*, así como contra micoplasmas, *Chlamydia* y anaerobios obligatorios, por ejemplo *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Fusobacterium spp.* y *Propionibacterium spp.*

20

25 La actividad *in vitro* contra bacterias aerobias se determina mediante la prueba de dilución en agar o prueba de microdilución según el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, antiguamente NCCLS) documento M7-A7 vol. 26, n.º 2: "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - Approved Standard; séptima edición (2006)"; y la prueba contra bacterias anaerobias se realiza según el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, antiguamente NCCLS), documento, M11-A6, vol. 24, n.º 2: "Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria-Approved Standard; sexta edición (2004)" y la actividad *in vivo* se somete a prueba mediante el modelo de ratón de septicemia contra *Staphylococcus aureus* (prueba *in vivo*).

30

Compuestos de la presente invención muestran actividad en tales pruebas y por tanto son adecuados para el tratamiento y la prevención de enfermedades que están mediadas por microbios, por ejemplo por bacterias. Las enfermedades que también pueden tratarse incluyen por ejemplo enfermedades mediadas por *Helicobacter*, tal como *Helicobacter pylori*, y enfermedades mediadas por *Mycobacterium tuberculosis*. Las enfermedades que también pueden tratarse incluyen en general enfermedades inflamatorias, en donde los microbios median en dicha inflamación, por ejemplo incluyendo acné.

35

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

40

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

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

45

- enfermedades mediadas por bacterias, por ejemplo seleccionadas de estafilococos, estreptococos, enterococos;
- enfermedades mediadas por bacterias, por ejemplo seleccionadas de *Moraxella*, *Haemophilus*, *Legionella*, *Neisseriaceae*;

- enfermedades mediadas por *Helicobacter*;

50 - enfermedades mediadas por *Mycobacterium tuberculosis*;

- por ejemplo enfermedades mediadas por micoplasmas, *Chlamydia* y anaerobios obligatorios; y para el tratamiento del acné.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento de

enfermedades mediadas por microbios.

5 También se describe en el presente documento un método de tratamiento del acné, método que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención por ejemplo en forma de una composición farmacéutica. El tratamiento incluye tratamiento y profilaxis (prevención), preferiblemente tratamiento. Para el tratamiento antimicrobiano y del acné, la dosificación apropiada variará, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza química y los datos farmacocinéticos de un compuesto de la presente invención empleado, el huésped individual, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de los estados que están tratándose. Sin embargo, en general, para lograr resultados satisfactorios en mamíferos más grandes, por ejemplo seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de desde aproximadamente 0,5 mg hasta 3 g de un compuesto de la presente invención administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

10 Un compuesto de la presente invención puede administrarse por cualquier vía convencional, por ejemplo por vía enteral, por ejemplo incluyendo administración nasal, bucal, rectal, oral; por vía parenteral, por ejemplo incluyendo administración intravenosa, intramuscular, subcutánea; o por vía tópica, por ejemplo incluyendo administración epicutánea, intranasal, intratraqueal, por ejemplo en forma de comprimidos recubiertos o no recubiertos, cápsulas, disoluciones o suspensiones inyectables, por ejemplo en forma de ampollas, viales, en forma de cremas, geles, pastas, polvo de inhalador, espumas, tinturas, barras de labios, gotas, pulverizaciones, o en forma de supositorios, por ejemplo de manera análoga a macrólidos, tales como eritromicinas, por ejemplo claritromicina o azitromicina.

15 Un compuesto de la presente invención puede administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si está presente un grupo formador de sal, por ejemplo una sal de adición de ácido o una sal de adición de base, por ejemplo una sal de metal, o en forma libre, opcionalmente en forma de un solvato. Un compuesto de la presente invención en forma de una sal presenta el mismo orden de actividad que el compuesto en forma libre, opcionalmente en forma de un solvato.

20 Un compuesto de la presente invención puede usarse para tratamiento farmacéutico según la presente invención solo o en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos. Tales otros agentes farmacéuticamente activos incluyen por ejemplo otros antibióticos y agentes antiinflamatorios y, si se usa un compuesto de la presente invención en el tratamiento del acné, otros agentes farmacéuticamente activos incluyen además agentes que son activos contra el acné.

25 Las combinaciones incluyen combinaciones fijas, en las que dos o más agentes farmacéuticamente activos están en la misma formulación; kits, en las que dos o más agentes farmacéuticamente activos en formulaciones separadas se comercializan en el mismo envase, por ejemplo con instrucciones para su coadministración; y combinaciones libres en las que los agentes farmacéuticamente activos se envasan por separado, pero se facilitan instrucciones para la administración simultánea o secuencial.

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

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

40 Tales composiciones farmacéuticas pueden fabricarse según, por ejemplo de manera análoga, a un método convencional, por ejemplo procedimientos de mezclado, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. La forma de dosificación unitaria puede contener, por ejemplo, desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 2000 mg, tal como de 10 mg a aproximadamente 1000 mg.

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

50 También se describe en el presente documento un compuesto de la presente invención para su uso como agente veterinario.

También se describe en el presente documento un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición veterinaria que es útil como agente veterinario.

55 También se describe en el presente documento un método veterinario para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades microbianas, por ejemplo bacterianas que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, por ejemplo en forma de una

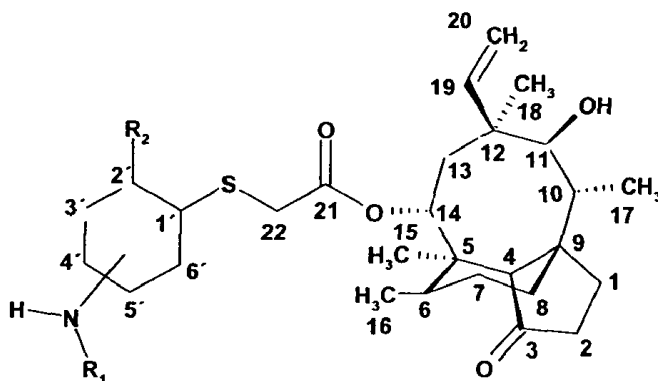
composición veterinaria.

Los compuestos de los ejemplos 4 a 42 tal como se describen en el presente documento presentan MIC de ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ contra *Staphylococcus aureus* ATCC49951 y *Streptococcus pneumoniae* ATCC49619.

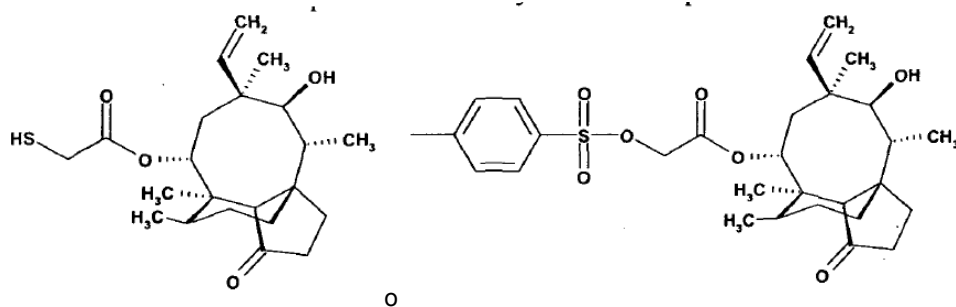
- 5 La estabilidad metabólica de los compuestos de la presente invención se determina usando hepatocitos humanos primarios criopreservados. Se incuban 1×10^6 células/ml durante 4 horas con 5 $\mu\text{g/ml}$ de los compuestos de prueba a 37°C, el 5% de CO_2 . Se toman muestras a $t = 0$ horas y $t = 4$ horas. Se detiene la incubación mediante dilución con acetonitrilo y congelación de la mezcla. Tras la centrifugación, se analizan las muestras para determinar la pérdida de compuesto original entre $t = 0$ horas y $t = 4$ horas usando CL/EM de fase inversa y el valor de estabilidad metabólica corresponde al compuesto original detectado en % tras la incubación.
- 10 Se encontró sorprendentemente que los compuestos de la presente invención revelan mejoras inesperadas en la estabilidad metabólica en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Se encontró que los compuestos de la presente invención que tienen el grupo R_2 especificado, preferiblemente un grupo hidroxilo, en la posición vecina al sustituyente azufre unido al anillo de ciclohexilo, son más estables tras la incubación con hepatocitos primarios humanos en comparación con compuestos en los que falta tal grupo R_2 .
- 15 Por ejemplo tras 4 horas incubación con hepatocitos humanos a una concentración de compuesto de 5 $\mu\text{g/ml}$, para clorhidrato de 14-O-[[[(1S*,2S*,5R*)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y clorhidrato de 14-O-[[[(1R*,2R*,5S*)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (ejemplo 11 de la presente invención) se encontraron el 91 % y el 90% de compuestos originales, mientras que para una mezcla de clorhidrato de 14-O-[[[(1R,3R)-3-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el clorhidrato del diastereómero (1S,3S) del mismo (el derivado análogo en el que falta R_2 , por ejemplo el grupo hidroxilo) sólo pudo detectarse el 73% de compuestos originales.
- 20

Ejemplos

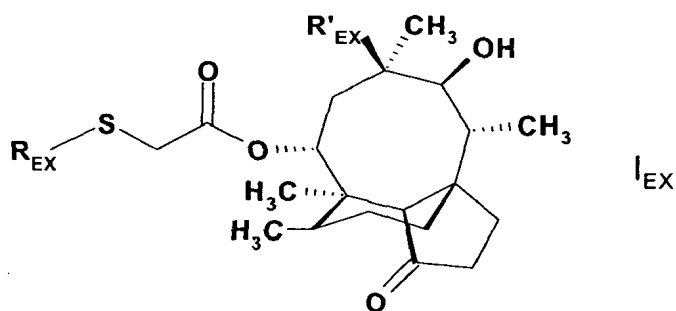
- 25 El nombre común "mutilina" se refiere al nombre sistemático de la IUPAC (1S,2R,3S,4S,6R,7R,8R,14R)-3,6-dihidroxi-2,4,7,14-tetrametil-4-vinil-triciclo[5.4.3.0^{1,8}]tetradecan-9-ona. En los ejemplos, los derivados de pleuromutilina se numeran en analogía al sistema de numeración de mutilinas descrito por H. Berner (Berner, H.; Schulz, G.; Schneider H. Tetrahedron 1980, 36, 1807-1811.):



Pleuromutilina tiol y tosilato de pleuromutilina son compuestos de fórmulas:



- 30 Según, por ejemplo de manera análoga, a un método tal como se describe en los siguientes ejemplos 1 a 42, se obtienen compuestos de fórmula



en la que R_{EX} es tal como se define en los correspondientes ejemplos.

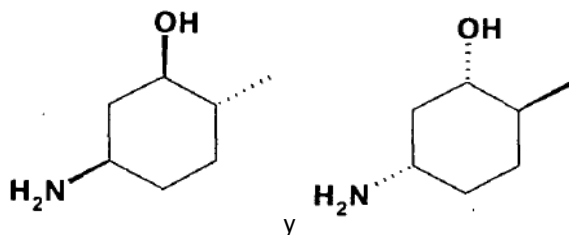
En los compuestos de los ejemplos 1 a 12, 14 a 16, 18 y 20 a 42 R'_{EX} es vinilo, en los compuestos de los ejemplos 13, 17 y 19 R'_{EX} es etilo. Los ejemplos 1 a 3 son ejemplos de referencia para la preparación de materiales de partida.

5 Se usan las siguientes abreviaturas:

	°C	grados Celsius, no corregido
	% de la teo.	porcentaje de la teoría
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	CH_2Cl_2	diclorometano
10	cHex	ciclohexano
	DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
	DMF	N,N-dimetilformamida
	EDC	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
15	h	hora(s)
	1H	protón
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	M	Molaridad
	MeOH	metanol
20	min	minuto(s)
	mol	mole(s)
	EM-ESI	espectroscopia de masas de ionización por electrospray
	NH_4OH	disolución acuosa de hidróxido de amonio (amoníaco al 25 - 35% en disolución acuosa)
	RMN	resonancia magnética nuclear
25	ml	mililitro
	Na_2SO_4	sulfato de sodio
	R_f	factor de retardo / factor de retención de CCF
	TA	temperatura ambiente
	TFA	ácido trifluoroacético
30	THF	tetrahidrofurano
	CCFq	cromatografía en capa fina

Ejemplo 1 - 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



5 Etapa A1. 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-terc-Butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) y 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) y 14-O-[[[(1R,2R,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,4R)

10 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 3,4-epoxiciclohexil-carbámico (Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles J. Tetrahedron 2005, 61, 1207-1219.) (4,27 g, 20 mmol) y pleuromutilina tiol (Nagarajan, R. Eli Lilly and Company 1978, documento US 4.130.709) (7,10 g, 18 mmol) en 200 ml de THF se le añade óxido de aluminio (40 g, actividad Brockmann I, neutra) y se agita la mezcla resultante durante 40 h a TA. Se filtra la suspensión y se concentra a presión reducida. Se somete el residuo a cromatografía (sílice, cHex / EtOAc = 1/1) para dar 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (a) (R_f = 0,38; rendimiento: 1,34 g, 12% de la teo.) así como una mezcla de 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) y 14-O-[[[(1R,2R,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,4R) (b) (R_f = 0,26; rendimiento: 2,81 g, 25% de la teo.) como sólidos incoloros.

20 (a): ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 6,74 (d, 1H, NH, J = 7 Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,90 (d, 1H, 2'-OH, J = 5 Hz), 4,48 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,55 - 3,20 (m, 6H, 1'-H, 2'-H, 4'-H, 11-H, 22-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,35 (s, 9H, terc-butilo), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 630 (MNa⁺), 1237 (2MNa⁺).

25 (b): ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 6,70 (d, 1H, NH, J = 7 Hz), 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,34 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,82,4,78 (2d, 1H, 2'-OH, J = 4 Hz), 4,48 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,55 - 3,20 (m, 5H, 2'-H, 4'/5'-H, 11-H, 22-H), 2,97 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 12H, 15-CH₃, terc-butilo), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 630 (MNa⁺), 1237 (2MNa⁺).

30 O etapa A2. 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-terc-Butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) y 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) y 14-O-[[[(1R,2R,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,4R)

35 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 3,4-epoxiciclohexil-carbámico (10 g, 47 mmol) y pleuromutilina tiol (90%, 18,5 g, 42 mmol) en 150 ml de MeOH y 30 ml de dioxano se le añade NaOH 2 M (21 ml, 42 mmol) y se agita la mezcla resultante durante 16 h a TA. Tras la finalización de la reacción el pH se ajusta a 7 con HCl diluido y la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. Se diluye el residuo con agua y salmuera y se extrae tres veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ y se filtran. Se concentra el filtrado a presión reducida y tras la cromatografía (sílice, cHex / EtOAc = 1/1) se obtienen 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (R_f = 0,40; rendimiento: 3,1 g, 12% de la teo.) así como una mezcla de 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) y 14-O-[[[(1R,2R,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,4R) (R_f = 0,25; rendimiento: 6,35 g, 25% de la teo.) como sólidos incoloros.

40 O Etapa A3. 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-terc-Butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) y 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R)

45 A una disolución de pleuromutilina tiol (9,25 g, 23,5 mmol) en 100 ml de CH₃C (secado sobre tamiz molecular de 4 Å) se le añade DBN (2,9 µl, 23,5 mmol) y tras 1 h de agitación a TA en atmósfera de argón la mezcla se carga con éster terc-butílico del ácido syn-3,4-epoxiciclohexil-carbámico (4,17 g, 19,5 mmol) y se agita durante 16 h adicionales a TA. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se carga el residuo con salmuera y se extrae con CH₂Cl₂. Se secan las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ y se filtran. Se concentra el filtrado a presión reducida y se somete a cromatografía (sílice, cHex / EtOAc = 1/1) para dar 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-

50

hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) ($R_f = 0,38$; rendimiento: 5,07g, 43% de la teo.) así como 14-O- $\{[(1R,2R,5S)-5$ -terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) ($R_f = 0,25$; rendimiento: 2,95 g, 16,5% de la teo.) como sólidos incoloros.

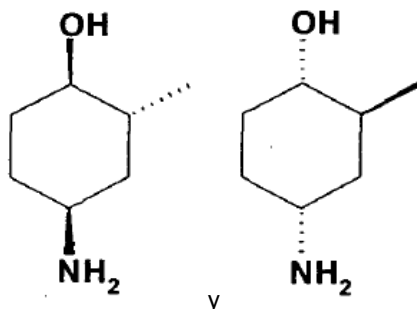
Etapa B. 14-O- $\{[(1R,2R,4R)-4$ -Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S)

- 5 A una disolución de 14-O- $\{[(1R,2R,4R)-4$ -terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (1,34 g, 2,20 mmol) en 75 ml de CH_2Cl_2 se le añade TFA (4 ml) y se agita durante 5 h a TA. Se diluye la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 y se vierte en una disolución de $NaHCO_3$ saturada. Se separan las fases y se lava la fase acuosa dos veces con CH_2Cl_2 . Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se filtran. Tras la cromatografía (sílice, EtOAc/MeOH/ $NH_4OH = 50/50/1$) se obtiene 14-O- $\{[(1R,2R,4R)-4$ -amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (rendimiento: 745 mg, 67% de la teo.) como un sólido incoloro.

- 15 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 6,14 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,50 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,50 - 3,20 (m, 5H, 2'-H, 4'-H, 11-H, 22-H), 2,55 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 1,06 (s, 3H, 18- CH_3), 0,82 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz). EM-ESI (m/z): 508 (MH^+), 530 (MNa^+), 1015 ($2MH^+$), 1037 ($2MNa^+$).

Ejemplo 2 - 14-O- $\{[(1R,2R,5S)-5$ -Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R)

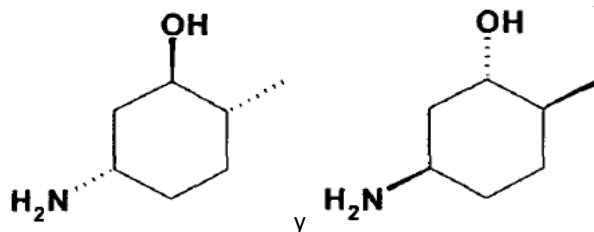
Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



y

- 20 14-O- $\{[(1R,2R,4S)-4$ -amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1S,2S,4R)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



- 25 Se trata una mezcla de 14-O- $\{[(1R,2R,5S)-5$ -terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) y 14-O- $\{[(1R,2R,4S)-4$ -terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1S,2S,4R) (1,12 g, 1,84 mmol) de la etapa A del ejemplo 1 según el método de la etapa B del ejemplo 1. Tras el tratamiento final y la cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, EtOAc/MeOH/ $NH_4OH = 50/50/1$) se obtienen 14-O- $\{[(1R,2R,5S)-5$ -amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (a) ($R_f = 0,33$; rendimiento: 524 mg, 56% de la teo.) y 14-O- $\{[(1R,2R,4S)-4$ -amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1S,2S,4R) (b) ($R_f = 0,22$; rendimiento: 160 mg, 17% de la teo.) como sólidos incoloros.

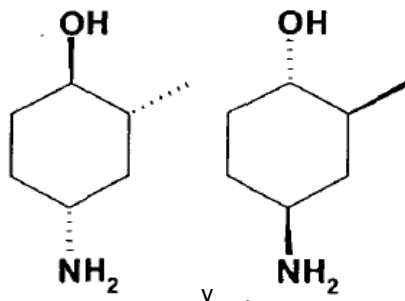
- 30 (a): 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,51 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,48 (m, 1H, 2'-H), 3,42 (m, 1H, 11-H), sistema AB ($v_A = 3,37$, $v_B = 3,23$, 22-H, $J = 19$ Hz), 2,98 (m, 1H, 1'-H), 2,82 (m, 1H, 5'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,06 (s, 3H, 18- CH_3), 0,82 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz).

- 35 (b): 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 6,14 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 4,51 (sa, 1H, 11-OH), 3,79 (m, 1H, 2'-H), 3,42 (m, 1H, 11-H), sistema AB ($v_A = 3,33$, $v_B = 3,23$, 22-H, $J = 15$ Hz), 3,04 (m, 1H, 4'-H), 2,82 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15- CH_3), 1,06 (s, 3H,

18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz).

Ejemplo 3 - 14-O-[[[(1R,2R,5R)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5S)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



5 Etapa A. terc-Butil-dimetil-(cis-3,4-epoxiciclohexiloxi)-silano

A una disolución de 3-ciclohexen-1-ol (Amburgey, J.C.; Shuey, S. W.; Pedersen, L. G.; Hiskey R., Bioorganic Chemistry 1994, 22, 172-197.) (10 g, 102 mmol) en CH₂Cl₂ se le añade acetilacetato de vanadilo (0,5 g, cat.) e hidropéroxido de terc-butilo (20,4 ml, 5,5 M en decano, 112 mmol) y se agita durante la noche a TA. Se trata la mezcla de reacción resultante con cloruro de terc-butildimetilsililo (16,9 g, 112 mmol), imidazol (9,02 g, 132 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2,49 g, 20 mmol) a 4°C y se agita durante la noche a TA. Se diluye la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ y posteriormente se extrae con disolución de NaHSO₃ al 10%, disolución de NaHCO₃ saturada y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se filtra. Se concentra el filtrado a presión reducida y se somete a cromatografía (sílice, cHex / EtOAc = 15/1) para producir terc-butil-dimetil-(cis-3,4-epoxiciclohexiloxi)-silano (R_f = 0,35; rendimiento: 18,3 g, 79% de la teo.) como un aceite incoloro.

15 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 3,55 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 0,83 (s, 9H, terc-butilo), 0,0 (s, 9H, Si(CH₃)₂).

Etapa B. 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-(terc-Butil-dimetil-sililoxi)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R)

20 Se trata terc-butil-dimetil-(cis-3,4-epoxiciclohexiloxi)-silano (6,41 g, 28 mmol) con pleuromutilina tiol según el método de la etapa A2 del ejemplo 1. Se obtiene 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) en bruto como un sólido incoloro que se usa directamente en la siguiente etapa.

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,52 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,78 (dd, 1H, 2'-OH, J = 5 Hz y 6 Hz), 4,48 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,88 (m, 1H, 5'-H), 3,15 - 3,45 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-CH₂), 2,92 (m, 1H, 1'-H), 2,38 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,86 (s, 9H, terc-butilo), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz), 0,0 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

Etapa C. 14-O-[[[(1R,2R,5S)-2,5-Dihidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R)

30 A una disolución de 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (9,46 g, 15,2 mmol) en 25 ml de THF se le añade una mezcla de ácido acético y agua (3:1, 100 ml) y se agita durante 2 días a 40°C. Se concentra la mezcla de reacción casi hasta sequedad a presión reducida y se disuelve el residuo en EtOAc y se somete a cromatografía (sílice, cHex / EtOAc = 1/3) para dar 14-O-[[[(1R,2R,5S)-2,5-dihidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (R_f = 0,27; rendimiento: 7,07 g, 92% de la teo.) como un sólido incoloro.

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,72 (dd, 1H, 2'-OH, J = 2 Hz y 5 Hz), 4,48 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 4,43 (t, 1H, 5'-OH), 3,68 (m, 1H, 5'-H), 3,45 - 3,20 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-H), 2,94 (m, 1H, 1'-H), 2,38 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 531 (MNa⁺), 1039 (2MNa⁺).

40 Etapa D. 14-O-[[[(1R,2R,5S)-2-Hidroxi-5-metanosulfoniloxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R)

A una disolución de 14-O-[[[(1R,2R,5S)-2,5-dihidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (6,07 g, 11,9 mmol) en 36 ml de piridina se le añade cloruro de metanosulfonilo (1,1 ml, 14,3 mmol) y se agita la mezcla resultante durante la noche a TA. Posteriormente se evapora el disolvente a presión reducida; se diluye el residuo con HCl 1 M y se extrae tres veces con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se

secan sobre Na_2SO_4 y se filtran. Se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía en columna (sílice, $\text{cHex} / \text{EtOAc} = 1/1$) para dar 14-O-[[[(1R,2R,5S)-2-hidroxi-5-metanosulfoniloxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) ($R_f = 0,15$; rendimiento: 2,55 g, 36% de la teo.) como un sólido incoloro.

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, entre otros): 6,12 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,07 (m, 2H, 20-H), 5,00 (t, 1H, 2'-OH, $J = 5$ Hz), 4,78 (m, 1H, 5'-H), 4,50 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,55 - 3,25 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-H), 2,91 (m, 1H, 1'-H), 2,38 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,80 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz).

Etapla E. 14-O-[[[(1R,2R,5R)-5-Azido-2-hidroxi-5-metanosulfoniloxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5S)

- 10 Se calienta una disolución de 14-O-[[[(1R,2R,5S)-2-hidroxi-5-metanosulfoniloxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (2,55 g, 4,35 mmol) y azida de sodio (0,85 g, 13 mmol) en 30 ml de DMF a 80°C durante 6 h. Se diluye la mezcla de reacción con agua y salmuera y se extrae tres veces con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se filtran. Se elimina el disolvente a presión reducida y se obtiene 14-O-[[[(1R,2R,5R)-5-azido-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5S) en bruto (rendimiento cuantitativo, $\text{cHex} / \text{EtOAc} = 1/1$, $R_f = 0,35$) como un sólido que se usa directamente en la siguiente etapa.

- 20 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, entre otros): 6,15, 6,13 (2dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,56, 5,54 (2d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,90 (d, 1H, 2'-OH, $J = 5$ Hz), 4,50, 4,49 (2d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,50 - 3,25 (m, 5H, 2'-H, 5'-H, 11-H, 22-H), 2,64 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,06 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz).

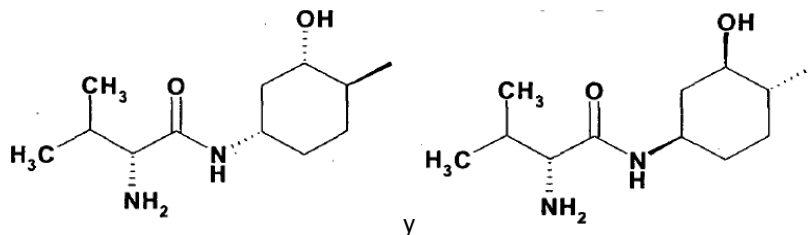
Etapla F. 14-O-[[[(1R,2R,5R)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5S)

- 25 Se añade trifenilfosfina (1,18 g, 4,50 mmol) a una disolución de 14-O-[[[(1R,2R,5R)-5-azido-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5S) (2,4 g, no corregido) en 30 ml de THF y se agita durante la noche a TA. Posteriormente se añade agua (aproximadamente 3 ml) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h. Tras la evaporación del disolvente se diluye el residuo con agua y salmuera y se extrae tres veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtran y se someten a cromatografía (sílice, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 100/100/1$) para dar 14-O-[[[(1R,2R,5R)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5S) ($R_f = 0,3$; rendimiento: 1,74 g, 79% de la teo.) como un sólido incoloro.

- 30 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,25, 6,65 (2sa, 1H, NH), 6,14 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,04 (m, 2H, 20-H), 4,50 (sa, 1H, 11-OH), 3,55 - 3,10 (m, 5H, 2'-H, 5'-H, 11-H, 22-H), 2,58 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz). EM-ESI (m/z): 508 (MH^+), 530 (MNa^+), 1037 (2MNa^+).

- 35 Ejemplo 4 - Clorhidrato de 14-O-[[[(1S*,2S*,4S*)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y clorhidrato de 14-O-[[[(1R*,2R*,4R*)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



Etapla A. 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-((R)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,4R)

- 40 A una disolución de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (Boc-D-valina, 385 mg, 1,77 mmol) en 15 ml de CH_2Cl_2 se le añade HOBT (266 mg, 1,97 mmol) y EDC (378 mg, 1,97 mmol) y se agita durante 30 min a TA. Entonces se añade 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (1 g, 1,97 mmol) de la etapa B del ejemplo 1 y se agita la mezcla resultante a TA hasta la finalización de la reacción (normalmente durante la noche). Se carga la mezcla de reacción con salmuera y se extrae con EtOAc.
- 45 Se secan las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 y se filtran. Se concentra el filtrado a presión reducida y se somete a cromatografía (sílice, $\text{cHex} / \text{EtOAc} = 1/3$) produciendo 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-((R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,4R) ($R_f = 0,6$; rendimiento: 1,11 g, 89% de la teo.) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 7,73 (m, 1H, NHCO), 6,50 (m, 1H, NHCO), 6,14 (dd, 1H, -19-H, J = 11 Hz y 17 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,10 - 4,90 (m, 3H, 20-H, 2'-OH), 4,48 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,67 (t, 1H, Val-CHNH, J = 8 Hz), 3,62 - 3,25 (m, 5H, 4'-H, 11-H, 22-H, 2'-H), 2,53 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (sa, 12H, terc-butilo, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,85 - 0,75 (m, 9H, 17-CH₃, 2xVal-CH₃), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 6 Hz). EM-ESI (m/z): 707 (MH⁺), 729 (MNa⁺).

Etapa B. 14-O-~~[[[(1S*,2S*,4S*)-4-((R)-2-Amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina~~ y 14-O-~~[[[(1R*,2R*,4R*)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina~~

A una disolución de 14-O-~~[[[(1S,2S,4S)-4-((R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina~~ + diastereómero (1R,2R,4R) (1,11 g, 1,57 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añade TFA (1,57 ml) y se agita durante 5 h a TA. Se diluye la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ y se vierte en una disolución de NaHCO₃ saturada. Se separan las fases y se lava la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se filtran. Tras la cromatografía (sílice, EtOAc/MeOH/NH₄OH = 90/9/1) se obtienen 14-O-~~[[[(1S*,2S*,4S*)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina~~ (a) (sílice, EtOAc/MeOH/NH₄OH = 50/50/1, R_f = 0,3; 356 mg, 37% rendimiento) y 14-O-~~[[[(1R*,2R*,4R*)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina~~ (b) (sílice, EtOAc/MeOH/NH₄OH = 50/50/1, R_f = 0,25; rendimiento: 136 mg, 14% de la teo.) como sólidos incoloros.

(a): ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 7,70 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H) 4,96 (d, 1H, 2'-OH, J = 5 Hz), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,58 (m, 1H, 4'-H), 3,53 - 3,25 (m, 4H, 11-H, 22-H, 2'-H), 2,82 (d, 1H, Val-CHNH, J = 5 Hz), 2,54 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,84 - 0,79 (m, 6H, 17-CH₃, Val-CH₃), 0,75 (d, 3H, Val-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 607 (MH⁺), 629 (MNa⁺), 641 (MCl⁻).

(b): ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 7,68 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H) 4,96 (d, 1H, 2'-OH, J = 5 Hz), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,58 (m, 1H, 4'-H), 3,48 - 3,25 (m, 4H, 11-H, 22-H, 2'-H), 2,83 (d, 1H, Val-CHNH, J = 5 Hz), 2,52 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,84 - 0,79 (m, 6H, 17-CH₃, Val-CH₃), 0,75 (d, 3H, Val-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 607 (MH⁺), 629 (MNa⁺), 641 (MCl⁻).

Etapa C. Clorhidrato de 14-O-~~[[[(1S*,2S*,4S*)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina~~ y clorhidrato de 14-O-~~[[[(1R*,2R*,4R*)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina~~

Se trata una disolución de 14-O-~~[[[(1S*,2S*,4S*)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina~~ (356 mg, 0,59 mmol) en 3 ml de dioxano con HCl 1 M (0,9 ml) y agua (0,5 ml). Tras la agitación a TA durante 10 min se liofiliza la disolución para obtener clorhidrato de 14-O-~~[[[(1S*,2S*,4S*)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina~~ (a) (rendimiento: 300 mg, 79% de la teo.) como un sólido incoloro.

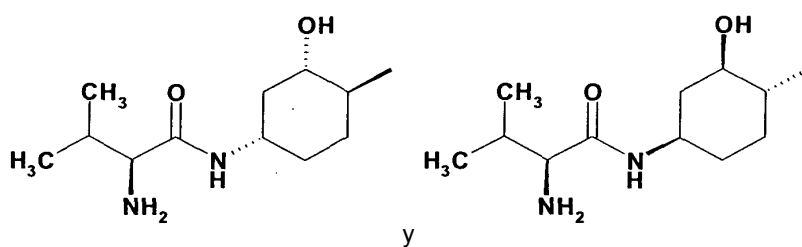
Se trata 14-O-~~[[[(1R*,2R*,4R*)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina~~ (136 mg, 0,22 mmol) de forma análoga al otro diastereómero descrito anteriormente para obtener clorhidrato de 14-O-~~[[[(1R*,2R*,4R*)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina~~ (b) (rendimiento: 120 mg, 85% de la teo.) como un sólido incoloro.

(a): ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, entre otros): 8,10 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,95 (sa, 3H, NH₃⁺), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,99 (d, 1H, 2'-OH, J = 5 Hz), 4,52 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,61 (m, 1H, 4'-H), 3,53 - 3,25 (m, 4H, 11-H, 22-H, 2'-H), 3,17 (d, 1H, Val-CHNH, J = 6 Hz), 2,53 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,04 (s, 3H, 18-CH₃), 0,90 - 0,78 (3d, 9H, 17-CH₃, 2xVal-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 607 (M⁺), 629 (MNa⁺), 641 (MCl⁻).

(b): ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 8,01 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,45 (sa, 3H, NH₃⁺), 5,04 (m, 2H, 20-H), 5,00 (d, 1H, 2'-OH, J = 5 Hz), 4,51 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,60 (m, 1H, 4'-H), 3,51 - 3,25 (m, 4H, 11-H, 22-H, 2'-H), 3,12 (d, 1H, Val-CHNH, J = 6 Hz), 2,51 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,04 (s, 3H, 18-CH₃), 0,88 - 0,78 (3d, 9H, 17-CH₃, 2xVal-CH₃), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 607 (M⁺), 629 (MNa⁺), 641 (MCl⁻).

Ejemplo 5 - Clorhidrato de 14-O-~~[[[(1S*,2S*,4S*)-4-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina~~ y clorhidrato de 14-O-~~[[[(1R*,2R*,4R*)-4-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina~~

Compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



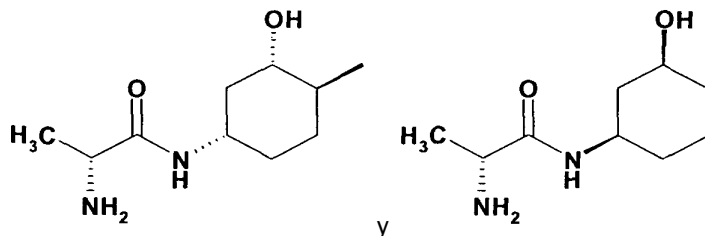
5 Se trata 14-O- $\{[(1R,2R,4R)\text{-}4\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (1,5 g, 2,95 mmol) de la etapa B del ejemplo 1 con ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (Boc-L-valina, 577 mg, 2,66 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,4S^*)\text{-}4\text{-}((S)\text{-}2\text{-amino-3-metil-butirilamino})\text{-}2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina (a) (rendimiento: 458 mg) y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,4R^*)\text{-}4\text{-}((S)\text{-}2\text{-amino-3-metil-butirilamino})\text{-}2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina (b) (rendimiento: 386 mg) como sólidos incoloros.

10 (a) $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,35 (d, 1H, NHCO, $J = 8$ Hz), 8,07 (sa, 3H, NH_3^+), 6,14 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,99 (d, 1H, 2'-OH, $J = 5$ Hz), 4,50 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,64 (m, 1H, 4'-H), 3,50 - 3,25 (m, 5H, 22-H, 11-H, Val-CHNH, 2'-H), 2,52 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,93 - 0,87 (2d, 6H, 2xVal- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz). EM-ESI (m/z): 607 (M^+).

15 (b) $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,35 (d, 1H, NHCO, $J = 8$ Hz), 8,08 (sa, 3H, NH_3^+), 6,14 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,10 - 5,00 (m, 3H, 20-H, 2'-OH), 4,51 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,64 (m, 1H, 4'-H), 3,52 (d, 1H, 22a-H, $J = 15$ Hz), 3,45 - 3,25 (m, 4H, 11-H, Val-CHNH, 2'-H, 22b-H), 2,53 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,93 - 0,87 (2d, 6H, 2xVal- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz). EM-ESI (m/z): 607 (M^+).

20 Ejemplo 6 - Clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,4S^*)\text{-}4\text{-}((R)\text{-}2\text{-amino-propionilamino})\text{-}2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,4R^*)\text{-}4\text{-}((R)\text{-}2\text{-amino-propionilamino})\text{-}2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



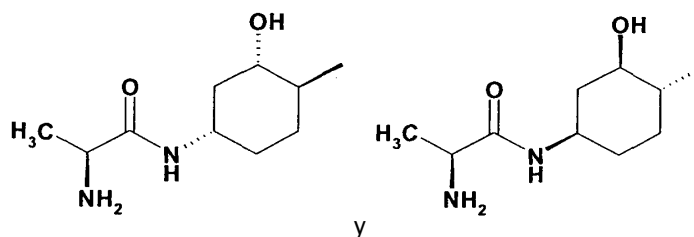
25 Se trata 14-O- $\{[(1R,2R,4R)\text{-}4\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (1 g, 1,97 mmol) de la etapa B del ejemplo 1 con ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (Boc-D-alanina, 335 mg, 1,77 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,4S^*)\text{-}4\text{-}((R)\text{-}2\text{-amino-propionilamino})\text{-}2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina (a) (rendimiento: 200 mg) y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,4R^*)\text{-}4\text{-}((R)\text{-}2\text{-amino-propionilamino})\text{-}2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina (b) (rendimiento: 222 mg) como sólidos incoloros.

30 (a) $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,92 (d, 1H, NHCO, $J = 7$ Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,99 (sa, 1H, 2'-OH), 4,51 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,57 (m, 1H, 4'-H), 3,53 - 3,25 (m, 5H, 11-H, 22-H, Ala-CHNH, 2'-H), 2,53 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,15 (d, 3H, Ala- CH_3 , $J = 7$ Hz), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz). EM-ESI (m/z): 579 (M^+), 601 (MNa^+), 613 (MCl).

35 (b) $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,96 (d, 1H, NHCO, $J = 8$ Hz), 6,14 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,40 (sa, 3H, NH_3^+), 5,04 (m, 2H, 20-H), 4,99 (d, 1H, 2'-OH, $J = 5$ Hz), 4,50 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,57 (m, 1H, 4'-H), 3,48 - 3,25 (m, 5H, 11-H, 22-H, Ala-CHNH, 2'-H), 2,52 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 1,17 (d, 3H, Ala- CH_3 , $J = 7$ Hz), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz). EM-ESI (m/z): 579 (M^+), 601 (MNa^+), 613 (MCl).

40 Ejemplo 7 - Clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,4S^*)\text{-}4\text{-}((S)\text{-}2\text{-amino-propionilamino})\text{-}2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,4R^*)\text{-}4\text{-}((R)\text{-}2\text{-amino-propionilamino})\text{-}2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



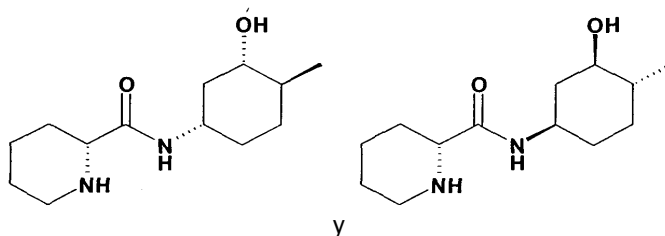
Se trata 14-O- $\{[(1R,2R,4R)-4\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (1,5 g, 2,95 mmol) de la etapa B del ejemplo 1 con ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (Boc-L-alanina, 502 mg, 2,66 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,4S^*)-4\text{-}((S)\text{-2-amino-propionilamino})\text{-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina (a) (rendimiento: 556 mg) y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,4R^*)-4\text{-}((S)\text{-2-aminopropionilamino})\text{-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina (b) (rendimiento: 730 mg) como sólidos incoloros.

(a): $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,34 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 8,13 (sa, 3H, NH_3^+), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 3,71 (m, 1H, Ala-CHNH), 3,58 (m, 1H, 4'-H), 3,46 (d, 1H, 22a-H, J = 15 Hz), 3,42 (d, 1H, 11-H, J = 6 Hz), 3,35 - 3,25 (m, 2H, 22b-H, 2'-H), 2,52 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 1,31 (d, 3H, Ala- CH_3 , J = 7 Hz), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 579 (M^+).

(b): $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,30 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 8,08 (sa, 3H, NH_3^+), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 5,01 (d, 1H, 2'-OH, J = 5 Hz), 4,51 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,71 (m, 1H, Ala-CHNH), 3,59 (m, 1H, 4'-H), 3,52 (d, 1H, 22a-H, J = 15 Hz), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6 Hz), 3,36 - 3,25 (m, 2H, 22b-H, 2'-H), 2,53 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,30 (d, 3H, Ala- CH_3 , J = 7 Hz), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 579 (M^+).

Ejemplo 8 - Clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,4S^*)\text{-2-hidroxi-4-}[(R)\text{-piperidin-2-carbonil}]\text{-amino}]\text{-ciclohexilsulfanil}\}$ -acetil-mutilina y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,4R^*)\text{-2-hidroxi-4-}[(R)\text{-piperidin-2-carbonil}]\text{-amino}]\text{-ciclohexilsulfanil}\}$ -acetil-mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



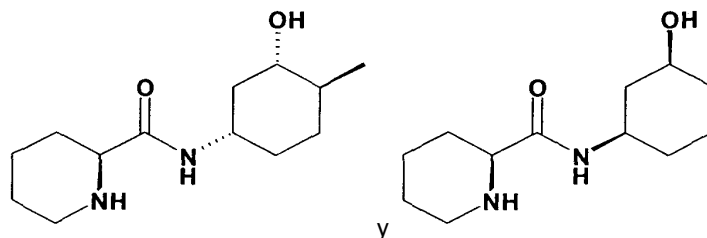
Se trata 14-O- $\{[(1R,2R,4R)-4\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (1 g, 1,97 mmol) de la etapa B del ejemplo 1 con ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-piperidincarboxílico (ácido Boc-D-pipecolínico, Boc-D-homoprolina, 407 mg, 1,77 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,4S^*)\text{-2-hidroxi-4-}[(R)\text{-piperidin-2-carbonil}]\text{-amino}]\text{-ciclohexilsulfanil}\}$ -acetil-mutilina (a) (rendimiento: 280 mg) y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,4R^*)\text{-2-hidroxi-4-}[(R)\text{-piperidin-2-carbonil}]\text{-amino}]\text{-ciclohexilsulfanil}\}$ -acetil-mutilina (b) (rendimiento: 290 mg) como sólidos incoloros.

(a): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,28 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 5,00 (d, 1H, 2'-OH, J = 5 Hz), 4,51 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,60 (m, 1H, 4'-H), 3,57 - 3,25 (m, 5H, Pip-CHNH, 22-H, 11-H, 2'-H), 3,13, 2,80 (2m, 2H, Pip-H), 2,53 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 619 (M^+), 653 (MCl^-).

(b): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,04 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,10 - 4,95 (m, 3H, 20-H, 2'-OH), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,58 (m, 1H, 4'-H), 3,50 - 3,20 (m, 5H, Pip-CHNH, 22-H, 11-H, 2'-H), 3,15, 2,70 (2m, 2H, Pip-H), 2,53 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 619 (M^+), 653 (MCl^-).

Ejemplo 9 - Clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,4S^*)\text{-2-hidroxi-4-}[(S)\text{-piperidin-2-carbonil}]\text{-amino}]\text{-ciclohexilsulfanil}\}$ -acetil-mutilina y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,4R^*)\text{-2-hidroxi-4-}[(S)\text{-piperidin-2-carbonil}]\text{-amino}]\text{-ciclohexilsulfanil}\}$ -acetil-mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



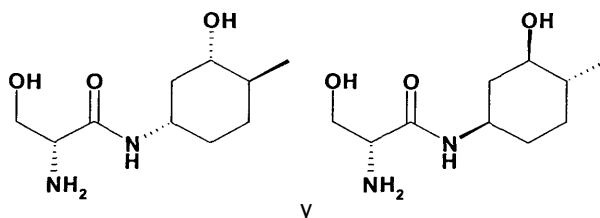
Se trata 14-O-[(1R,2R,4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (1,5 g, 2,95 mmol) de la etapa B del ejemplo 1 con ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-piperidincarboxílico (ácido Boc-L-pipecolínico, Boc-L-homoprolina, 609 mg, 2,66 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O-[(1S*,2S*,4S*)-2-hidroxi-4-[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil-mutilina (a) (rendimiento: 397 mg) y clorhidrato de 14-O-[(1R*,2R*,4R*)-2-hidroxi-4-[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil-mutilina (b) (rendimiento: 238 mg) como sólidos incoloros.

(a): ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 9,05, 8,6 (2m, 2H, NH₂⁺), 8,4 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 3,65 - 3,55 (m, 2H, Pip-CHNH, 4'-H), 3,47 (d, 1H, 22a-H, J = 15 Hz), 3,42 (d, 1H, 11-H, J = 6 Hz), 3,35 - 3,25 (m, 2H, 22b-H, 2'-H), 3,17, 2,86 (2m, 2H, Pip-H), 2,52 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 619 (M⁺).

(b): ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 9,0, 8,6 (2m, 2H, NH₂⁺), 8,36 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 3,70 - 3,55 (m, 6H, Pip-CHNH, 4'-H, 22-H, 11-H, 2'-H), 3,18, 2,87 (2m, 2H, Pip-H), 2,53 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 619 (M⁺).

Ejemplo 10 - Clorhidrato de 14-O-[(1S,2S,4S)-4-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato de diastereómero (1R,2R,4R)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

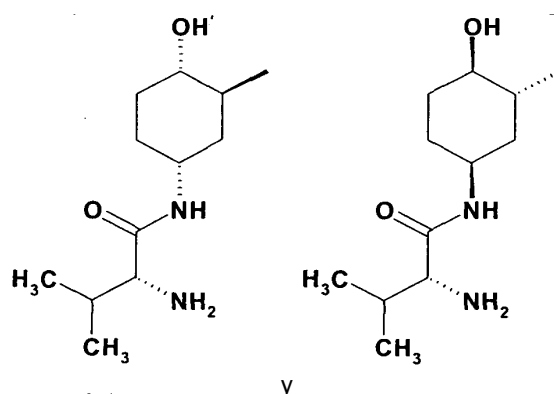


Se trata 14-O-[(1R,2R,4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (1g, 1,97 mmol) de la etapa B del ejemplo 1 con ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico (Boc-D-serina, 364 mg, 1,77 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar una mezcla de clorhidrato de 14-O-[(1S,2S,4S)-4-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato de diastereómero (1R,2R,4R) (rendimiento: 200 mg) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 7,83 (m, 1H, NHCO), 6,13 (m, 1H, 19-H), 5,53 (m, 1H, 14-H), 5,04 (m, 2H, 20-H), 3,56 (m, 1H, 4'-H), 3,53 - 3,23 (m, 6H, Ser-CH₂OH, 22-H, 11-H, 2'-H), 3,13 (m, 1H, Ser-CHNH), 2,54 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,04 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (m, 3H, 17-CH₃), 0,62 (m, 3H, 16-CH₃). EM-ESI (m/z): 617 (MNa⁺), 629 (MCl⁺).

Ejemplo 11 - Clorhidrato de 14-O-[(1S*,2S*,SR*)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y clorhidrato de 14-O-[(1R*,2R*,5S*)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



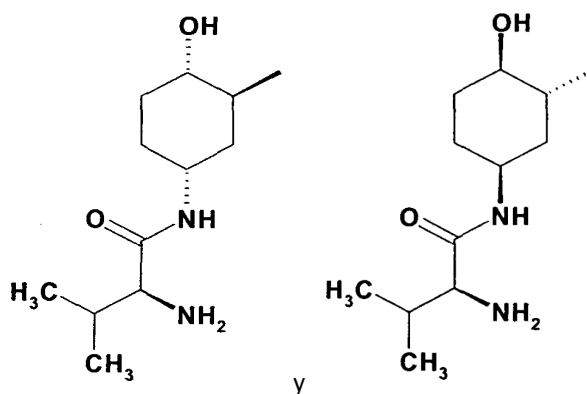
5 Se trata 14-O-[(1R,2R,5S)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (2,95 g, 5,81 mmol) del ejemplo 2 con ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (Boc-D-valina, 1,14 g mg, 5,23 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O-[(1S*,2S*,5R*)-5-((R)-2-amino-3-metilbutirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (a) (rendimiento: 900 mg) y clorhidrato de 14-O-[(1R*,2R*,5S*)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (b) (rendimiento: 1,04 g) como sólidos incoloros.

10 (a): ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, entre otros): 7,9 (d, 1H, NHCO, J = 7 Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,91 (d, 1H, 2'-OH, J = 4 Hz), 4,52 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,79 (m, 1H, 5'-H), 3,60 - 3,20 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-H), 3,08, 2,97 (2m, 2H, Val-CHNH, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,04 (s, 3H, 18-CH₃), 0,88 - 0,77 (3d, 9H, 17-CH₃, 2xVal-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 607 (M⁺), 629 (MNa⁺), 641 (MCl⁺).

15 (b): ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, entre otros): 7,9 (d, 1H, NHCO, J = 7 Hz), 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,04 (m, 2H, 20-H), 4,93 (d, 1H, 2'-OH, J = 3 Hz), 4,51 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,78 (m, 1H, 5'-H), 3,60 - 3,20 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-H), 3,14, 2,96 (2m, 2H, Val-CHNH, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,34 (s, 3H, 15-CH₃), 1,04 (s, 3H, 18-CH₃), 0,90 - 0,77 (3d, 9H, 17-CH₃, 2xVal-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 607 (M⁺), 629 (MNa⁺), 641 (MCl⁺).

20 Ejemplo 12 - Clorhidrato de 14-O-[(1S*,2S*,5R*)-5-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y clorhidrato de 14-O-[(1R*,2R*,5S*)-5-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



Etapa A. 14-O-[(1S,2S,5R)-5-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S)

25 A una disolución de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (Boc-L-valina, 856 mg, 3,94 mmol) en 15 ml de DMF se añade HOBT (532 mg, 3,94 mmol) y EDC (755 mg, 3,94 mmol) y se agita durante 30 min a TA. Entonces se añade una disolución de 14-O-[(1R,2R,5S)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (2 g, 3,94 mmol) del ejemplo 2 en DMF y se agita la mezcla resultante a TA hasta la finalización de la reacción (normalmente durante la noche). Se carga la mezcla de reacción con salmuera y se extrae con CH₂Cl₂. Se secan las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ y se filtran. Se concentra el filtrado a presión reducida y se somete a cromatografía (sílice, cHex / EtOAc = 1/2) produciendo 14-O-[(1S,2S,5R)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S) (rendimiento: 2,016 g, 72% rendimiento) como espuma incolora.

30

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, entre otros): 7,7 (m, 1H, NHCO), 6,5 (m, 1H, NHCO), 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 17 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 7 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,92 (d, 2H, 2'-OH, J = 3 Hz), 4,53 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,85 - 3,20 (m, 6H, Val-CHNH, 5'-H, 11-H, 22-H, 2'-H), 2,99 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (sa, 12H, terc-butilo, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,90 - 0,70 (m, 9H, 17-CH₃, 2xVal-CH₃), 0,63 (m, 3H, 16-CH₃).

- 5 Etapa B y C. Clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,5R^*)-5-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,5S^*)-5-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina

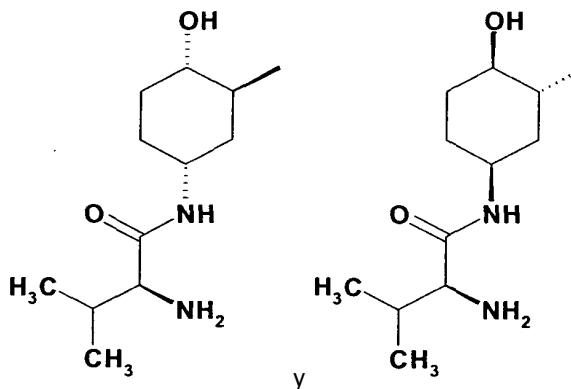
Se trata 14-O- $\{[(1S,2S,5R)-5-((S)-2\text{-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1R,2R,5S) (1 g, 1,41 mmol) según el método de la etapa B y C del ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,5R^*)-5-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina (a) (rendimiento: 270 mg) y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,5S^*)-5-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina (b) (rendimiento: 230 mg) como sólidos incoloros.

15 (a): ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, entre otros): 8,4 (d, 1H, NHCO, J = 7 Hz), 8,15 (m, 3H, NH₃⁺), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 3,80 (m, 1H, 5'-H), 3,70 - 3,00 (m, 6H, 2'-H, 11-H, 22-H, Val-CHNH, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,98 - 0,87 (2d, 6H, 2xVal-CH₃, J = 7 Hz), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 6 Hz). EM-ESI (m/z): 607 (M⁺), 651 (Mformato).

20 (b): ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, entre otros): 8,4 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 8,2 (m, 3H, NH₃⁺), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 3,83 (m, 1H, 5'-H), 3,65 - 2,90 (m, 6H, 2'-H, 11-H, 22-H, Val-CHNH, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,93 (d, 6H, 2xVal-CH₃, J = 7 Hz), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 6 Hz). EM-ESI (m/z): 607 (M⁺), 651 (Mformato).

25 Ejemplo 13 - Clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,5R^*)-5-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,5S^*)-5-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



Etapa A. 14-O- $\{[(1S,2S,5R)-5-((S)-2\text{-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S)

30 Se hidrogena una disolución de 14-O- $\{[(1S,2S,5R)-5-((S)-2\text{-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1R,2R,5S) (1 g, 1,41 mmol) de la etapa A del ejemplo 12 en 30 ml de etanol sobre paladio al 10% sobre carbón (H-Cube, 50°C, 50 bar) para dar 14-O- $\{[(1S,2S,5R)-5-((S)-2\text{-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S) (rendimiento: 879 mg, 88% de la teo.) como una espuma incolora.

35 ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, entre otros): 7,7 (m, 1H, NHCO), 6,5 (m, 1H, NHCO), 5,52 (m, 1H, 14-H), 4,93 (d, 2H, 2'-OH, J = 3 Hz), 3,85 - 3,20 (m, 6H, Val-CHNH, 5'-H, 11-H, 22-H, 2'-H), 3,03 (m, 1H, 1'-H), 2,37 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (m, 12H, terc-butilo, 15-CH₃), 0,90 - 0,80 (m, 12H, 18-CH₃, 17-CH₃, 2xVal-CH₃), 0,80 - 0,55 (m, 6H, 20-H, 16-CH₃).

40 Etapa B y C. Clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,5R^*)-5-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina y una mezcla de clorhidrato de 14-O- $\{[(1R,2R,5S)-5-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + clorhidrato de diastereómero (1S,2S,5R)

Se trata 14-O- $\{[(1S,2S,5R)-5-((S)-2\text{-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S) (879 mg, 1,24 mmol) según el método de la etapa B y C del

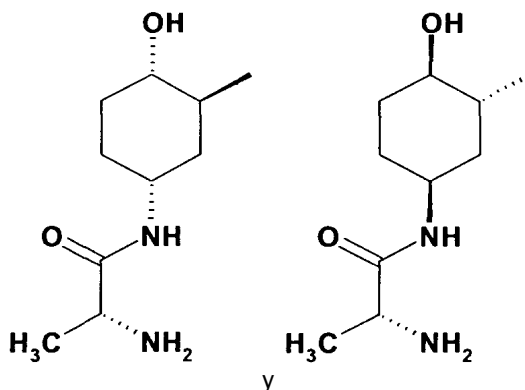
ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,SR^*)-5-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina (a) (rendimiento: 190 mg) así como una mezcla de clorhidrato de 14-O- $\{[(1R,2R,5S)-5-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + clorhidrato de diastereómero (1S,2S,5R) (b) (rendimiento: 328 mg) como espumas incoloras.

5 (a): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,3 (d, 1H, NHCO, J = 7 Hz), 7,95 (m, 3H, NH_3^+), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 4,95 (d, 1H, 2'-OH, J = 3 Hz), 4,41 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,90 - 3,25 (m, 6H, 5'-H, 2'-H, 11-H, 22-H, Val-CHNH), 3,07 (m, 1H, 1'-H), 2,38 (sa, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15- CH_3), 0,93 (d, 6H, 2xVal- CH_3 , J = 7 Hz), 0,87 (s, 3H, 18- CH_3), 0,83 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7 Hz), 0,70 - 0,60 (m, 6H, 20-H, 16- CH_3). EM-ESI (m/z): 609 (M^+).

10 (b): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,0 (d, 1H, NHCO, J = 7 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 4,95 (m, 1H, 2'-OH), 4,40 (m, 1H, 11-OH), 3,90 - 3,25 (m, 6H, 5'-H, 2'-H, 11-H, 22-H, Val-CHNH), 3,06, 3,00 (2m, 1H, 1'-H), 2,37 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 0,95 - 0,80 (m, 12H, 2xVal- CH_3 , 18- CH_3 , 17- CH_3), 0,70 - 0,60 (m, 6H, 20-H, 16- CH_3). EM-ESI (m/z): 609 (M^+).

15 Ejemplo 14 - Clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,5R^*)-5-((R)-2\text{-amino-propionilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,5S^*)-5-((R)-2\text{-amino-propionilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



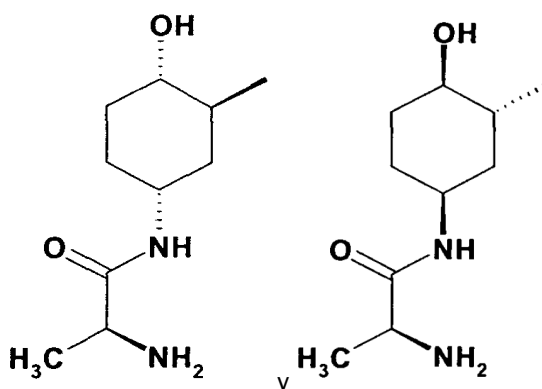
20 Se trata 14-O- $\{[(1R,2R,5S)-5\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (1,55 g, 3,05 mmol) del ejemplo 2 con ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (Boc-D-alanina, 578 mg, 3,05 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,SR^*)-5-((R)-2\text{-amino-propionilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina (a) (rendimiento: 416 mg) y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,5S^*)-5-((R)-2\text{-amino-propionilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina (b) (rendimiento: 490 mg) como sólidos incoloros.

25 (a): $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,96 (d, 1H, NHCO, J = 7 Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 4,93 (d, 1H, 2'-OH, J = 3 Hz), 4,52 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,76 (m, 1H, 5'-H), 3,60 - 3,20 (m, 5H, 2'-H, Ala-CHNH, 11-H, 22-H), 2,97 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 1,19 (d, 3H, Ala- CH_3 , J = 7 Hz), 1,04 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 579 (M^+), 601 (MNa^+), 613 (MCl^-).

30 (b): $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,9 (d, 1H, NHCO, J = 7 Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,04 (m, 2H, 20-H), 4,92 (d, 1H, 2'-OH, J = 4 Hz), 4,51 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,76 (m, 1H, 5'-H), 3,60 - 3,20 (m, 5H, 2'-H, Ala-CHNH, 11-H, 22-H), 2,98 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 1,19 (d, 3H, Ala- CH_3 , J = 7 Hz), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7 Hz), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 579 (M^+), 601 (MNa^+), 613 (MCl^-).

35 Ejemplo 15 - Clorhidrato de 14-O- $\{[(1S,2S,SR)-5-((S)-2\text{-amino-propionilamino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + clorhidrato de diastereómero (1R,2R,5S)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

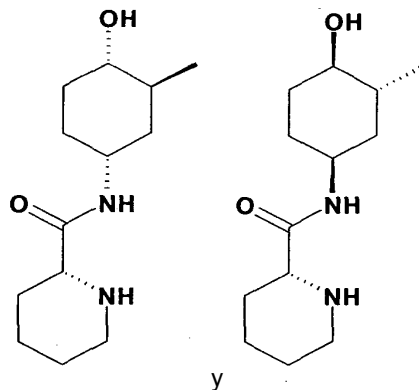


5 Se trata 14-O-((1R,2R,5S)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (1 g, 1,97 mmol) del ejemplo 2 con ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (Boc-L-alanina, 373 mg, 1,97 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar una mezcla de clorhidrato de 14-O-((1S,2S,SR)-5-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato de diastereómero (1R,2R,5S) (rendimiento: 507 mg) como un sólido incoloro.

10 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, entre otros): 8,35 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 8,2 (sa, 3H, NH_3^+), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 17 Hz), 5,55 (m, 1H, 14-H), 5,05 (m, 2H, 20-H), 3,90 - 3,25 (m, 5H, Ala-CHNH, 5'-H, 11-H, 22-H), 3,02 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,06 (s, 3H, 18- CH_3), 0,82 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7 Hz), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 6 Hz). EM-ESI (m/z): 579 (M^+), 623 (Mformato $^-$).

Ejemplo 16 - Clorhidrato de 14-O-((1S*,2S*,5R*)-2-hidroxi-5-(((R)-piperidin-2-carbonil)-amino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y clorhidrato de 14-O-((1R*,2R*,5S*)-2-hidroxi-5-(((R)-piperidin-2-carbonil)-amino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



15 Etapa A. 14-O-((1S,2S,5R)-5-(((R)-N-terc-Butoxicarbonil-piperidin-2-carbonil)-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S)

20 A una disolución de ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-piperidincarboxílico (ácido Boc-D-pipecolínico, Boc-D-homoprolina, 860 mg, 3,74 mmol) en 40 ml de CH_2Cl_2 se le añade HOBt (506 mg, 3,74 mmol) y EDC (717 mg, 3,74 mmol) y se agita durante 30 min a TA. Entonces se añade 14-O-((1R,2R,5S)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (1,90 g, 3,74 mmol) del ejemplo 2 y se agita la mezcla resultante a TA hasta la finalización de la reacción (normalmente durante la noche). Se carga la mezcla de reacción con salmuera y se extrae con CH_2Cl_2 . Se secan las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 y se filtran. Se concentra el filtrado a presión reducida y se somete a cromatografía (sílice, cHex / EtOAc = 1/4) produciendo 14-O-((1S,2S,5R)-5-(((R)-N-terc-butoxicarbonil-piperidin-2-carbonil)-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S) (rendimiento: 2,28 g, 98% de la teo.) como una espuma incolora.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,6 (m, 1H, NHCO), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,88 (m, 2H, 2'-OH), 4,49 (m, 1H, 11-OH), 4,40 (sa, 1H, Pip-CHNH), 3,80-2,90 (m, 8H, Pip-H, 5'-H, 2'-H, 11-H, 22-H, Pip-H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (sa, 12H, terc-butilo, 15- CH_3), 1,06 (s, 3H, 18- CH_3), 0,82 (m, 3H, 17- CH_3 , J = 6 Hz), 0,63 (m, 3H, 16- CH_3). EM-ESI (m/z): 741 (MNa^+), 753 (MCl^-).

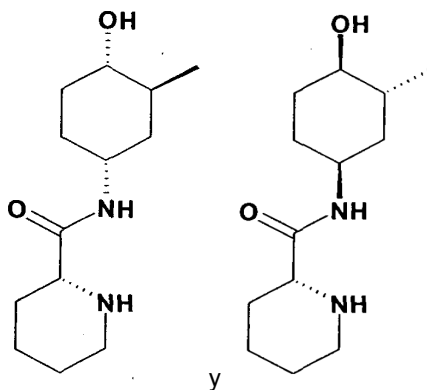
Etapa B y C. Clorhidrato de 14-O-((1S*,2S*,5R*)-2-hidroxi-5-(((R)-piperidin-2-carbonil)-amino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y clorhidrato de 14-O-((1R*,2R*,5S*)-2-hidroxi-5-(((R)-piperidin-2-carbonil)-amino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina

Se trata 14-O- $\{[(1S,2S,5R)-5-[(R)\text{-}N\text{-}terc\text{-}Butoxicarbonil\text{-}piperidin\text{-}2\text{-}carbonil\text{-}amino]\text{-}2\text{-}hidroxi\text{-}ciclohexilsulfanil\text{-}acetil\text{-}mutilina + diastereómero (1R,2R,5S)$ (1,28 g, 1,78 mmol) según el método de la etapa B y C del ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,5R^*)\text{-}2\text{-}hidroxi\text{-}5-[(R)\text{-}piperidin\text{-}2\text{-}carbonil\text{-}amino]\text{-}ciclohexilsulfanil\text{-}acetil\text{-}mutilina$ (a) (rendimiento: 152 mg) y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,5S^*)\text{-}2\text{-}hidroxi\text{-}5-[(R)\text{-}piperidin\text{-}2\text{-}carbonil\text{-}amino]\text{-}ciclohexilsulfanil\text{-}acetil\text{-}mutilina$ (b) (rendimiento: 119 mg) como sólidos incoloros.

(a): $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,82 (d, 1H, NHCO, $J = 7$ Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,92 (d, 1H, 2'-OH, $J = 4$ Hz), 4,52 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,77 (m, 1H, 5'-H), 3,60 - 3,20 (m, 5H, 2'-H, 11-H, Pip-CHNH, 22-H), 3,03 (m, 1H, Pip-H), 2,97 (m, 1H, 1'-H), 2,65 (m, 1H, Pip-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz). EM-ESI (m/z): 619 (M^+), 653 (MCl). (b): $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,75 (d, 1H, NHCO, $J = 8$ Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,04 (m, 2H, 20-H), 4,92 (d, 1H, 2'-OH, $J = 4$ Hz), 4,52 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,77 (m, 1H, 5'-H), 3,60 - 3,20 (m, 5H, 2'-H, 11-H, Pip-CHNH, 22-H), 2,97 (m, 2H, Pip-H, 1'-H), 2,62 (m, 1H, Pip-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz). EM-ESI (m/z): 619 (M^+), 653 (MCl).

Ejemplo 17 – Clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,5R^*)\text{-}2\text{-}hidroxi\text{-}5-[(R)\text{-}piperidin\text{-}2\text{-}carbonil\text{-}amino]\text{-}ciclohexilsulfanil\text{-}acetil\text{-}19,20\text{-}dihidro\text{-}mutilina y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,5S^*)\text{-}2\text{-}hidroxi\text{-}5-[(R)\text{-}piperidin\text{-}2\text{-}carbonil\text{-}amino]\text{-}ciclohexilsulfanil\text{-}acetil\text{-}19,20\text{-}dihidro\text{-}mutilina$$

Compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

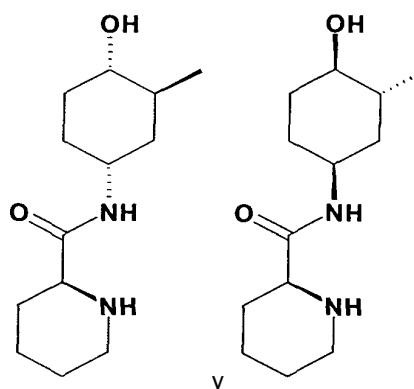


Se trata 14-O- $\{[(1S,2S,5R)-5-[(R)\text{-}N\text{-}terc\text{-}butoxicarbonil\text{-}piperidin\text{-}2\text{-}carbonil\text{-}amino]\text{-}2\text{-}hidroxi\text{-}ciclohexilsulfanil\text{-}acetil\text{-}mutilina + diastereómero (1R,2R,5S)$ (1 g, 1,39 mmol) del ejemplo 16 Etapa A según el método de la etapa A a C del ejemplo 13 para dar clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,5R^*)\text{-}2\text{-}hidroxi\text{-}5-[(R)\text{-}piperidin\text{-}2\text{-}carbonil\text{-}amino]\text{-}ciclohexilsulfanil\text{-}acetil\text{-}19,20\text{-}dihidro\text{-}mutilina$ (a) (rendimiento: 217 mg) y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,5S^*)\text{-}2\text{-}hidroxi\text{-}5-[(R)\text{-}piperidin\text{-}2\text{-}carbonil\text{-}amino]\text{-}ciclohexilsulfanil\text{-}acetil\text{-}19,20\text{-}dihidro\text{-}mutilina$ (b) (rendimiento: 180 mg) como sólidos incoloros.

(a): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,7 (m, 2H, NH_2^+), 8,3 (d, 1H, NHCO, $J = 7$ Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 4,96 (d, 1H, 2'-OH, $J = 4$ Hz), 4,41 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,90 - 3,25 (m, 6H, 5'-H, 2'-H, 11-H, Pip-CHNH, 22-H), 3,20, 3,02, 2,88 (3m, 3H, 2xPip-H, 1'-H), 2,38 (sa, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15- CH_3), 0,88 (s, 3H, 18- CH_3), 0,83 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,70 - 0,60 (m, 6H, 20-H, 16- CH_3). EM-ESI (m/z): 621 (M^+). (b): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,7 (m, 2H, NH_2^+), 8,3 (d, 1H, NHCO, $J = 7$ Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 4,99 (d, 1H, 2'-OH, $J = 4$ Hz), 4,42 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,90 - 3,25 (m, 6H, 5'-H, 2'-H, 11-H, Pip-CHNH, 22-H), 3,20, 3,06, 2,88 (3m, 3H, 2xPip-H, 1'-H), 2,37 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 0,87 (s, 3H, 18- CH_3), 0,83 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,70 - 0,60 (m, 6H, 20-H, 16- CH_3). EM-ESI (m/z): 621 (M^+).

Ejemplo 18 - Clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,5R^*)\text{-}2\text{-}hidroxi\text{-}5-[(S)\text{-}piperidin\text{-}2\text{-}carbonil\text{-}amino]\text{-}ciclohexilsulfanil\text{-}acetil\text{-}mutilina y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,5S^*)\text{-}2\text{-}hidroxi\text{-}5-[(S)\text{-}piperidin\text{-}2\text{-}carbonil\text{-}amino]\text{-}ciclohexilsulfanil\text{-}acetil\text{-}mutilina$$

Compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



Etapa A. 14-O- $\{[(1S,2S,5R)-5-[(S)-N$ -terc-Butoxicarbonil-piperidin-2-carbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S)

- 5 A una disolución de ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-piperidincarboxílico (ácido Boc-L-pipecolínico, Boc-L-homoprolina, 903 mg, 3,94 mmol) en 20 ml de DMF se le añade HOBT (532 mg, 3,94 mmol) y EDC (755 mg, 3,94 mmol) y se agita durante 30 min a TA. Entonces se añade 14-O- $\{[(1R,2R,5S)-5$ -amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (2 g, 3,94 mmol) del ejemplo 2 y se agita la mezcla resultante a TA hasta la finalización de la reacción (normalmente durante la noche). Se carga la mezcla de reacción con salmuera y se extrae con CH_2Cl_2 . Se secan las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 y se filtran. Se concentra el filtrado a presión reducida y se somete a cromatografía (sílice, cHex / EtOAc = 1/4) produciendo 14-O- $\{[(1S,2S,5R)-5-[(S)-N$ -terc-butoxicarbonil-piperidin-2-carbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S) (rendimiento: 2,29 g, 81 % de la teo.) como una espuma incolora.

- 15 1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,6 (m, 1H, NHCO), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 7 Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 4,90 (m, 2H, 2'-OH), 4,52 (m, 1H, 11-OH), 4,4 (sa, 1H, Pip-CHNH), 3,85 - 2,90 (m, 8H, Pip-H, 5'-H, 2'-H, 11-H, 22-H, Pip-H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (sa, 12H, terc-butilo, 15- CH_3), 1,06 (s, 3H, 18- CH_3), 0,82 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7 Hz), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 6 Hz).

Etapa B y C. Clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,5R^*)-2$ -hidroxi-5- $\{[(S)$ -piperidin-2-carbonil)-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,5S^*)-2$ -hidroxi-5- $\{[(S)$ -piperidin-2-carbonil)-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina

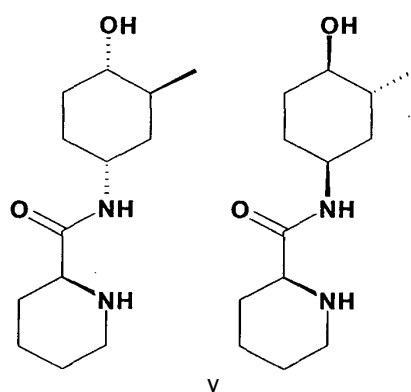
- 20 Se trata 14-O- $\{[(1S,2S,5R)-5-[(S)-N$ -terc-Butoxicarbonil-piperidin-2-carbonil)-amino]-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S) (1,28 g, 1,78 mmol) según el método de la etapa B y C del ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,5R^*)-2$ -hidroxi-5- $\{[(S)$ -piperidin-2-carbonil)-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina (a) (rendimiento: 427 mg) y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,5S^*)-2$ -hidroxi-5- $\{[(S)$ -piperidin-2-carbonil)-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil}-mutilina (b) (rendimiento: 342 mg) como sólidos incoloros.

- 25 (a): 1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 9,2, 8,6 (2m, 2H, NH_2^+), 8,45 (d, 1H, NHCO, J = 7 Hz), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 3,90 - 2,75 (m, 9H, 5'-H, 2'-H, 11-H, Pip-CHNH, 22-H, 2xPip-H, 1'-H), 2,41 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,06 (s, 3H, 18- CH_3), 0,82 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7 Hz), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 6 Hz). EM-ESI (m/z): 619 (M^+), 663 (Mformato $^-$).

- 30 (b): 1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 9,2, 8,6 (2m, 2H, NH_2^+), 8,45 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 3,90 - 2,75 (m, 9H, 5'-H, 2'-H, 11-H, Pip-CHNH, 22-H, 2xPip-H, 1'-H), 2,41 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,82 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7 Hz), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 6 Hz). EM-ESI (m/z): 619 (M^+), 663 (Mformato $^-$).

- 35 Ejemplo 19 - Clorhidrato de 14-O- $\{[(1S^*,2S^*,5R^*)-2$ -hidroxi-5- $\{[(S)$ -piperidin-2-carbonil)-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil}-19,20-dihidro-mutilina y clorhidrato de 14-O- $\{[(1R^*,2R^*,5S^*)-2$ -hidroxi-5- $\{[(S)$ -piperidin-2-carbonil)-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil}-19,20-dihidro-mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



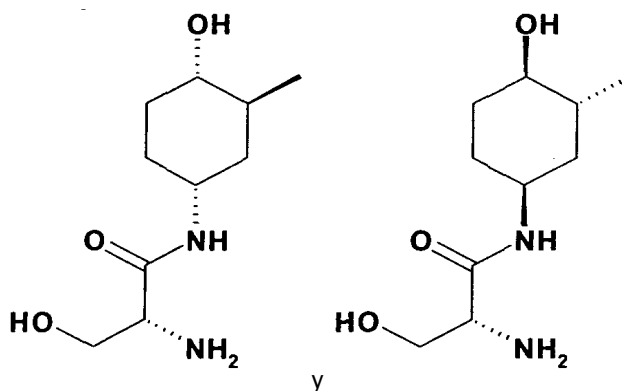
Se trata 14-O-[[[(1S,2S,5R)-5-[[[(S)-N-terc-Butoxicarbonil-piperidin-2-carbonil]-amino]-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S) (1 g, 1,39 mmol) de la etapa A del ejemplo 18 según el método de la etapa A a C del ejemplo 13 para dar clorhidrato de 14-O-[[[(1S*,2S*,5R*)-2-hidroxi-5-[[[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina (a) (rendimiento: 236 mg) y clorhidrato de 14-O-[[[(1R*,2R*,5S*)-2-hidroxi-5-[[[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina (b) (rendimiento: 197 mg) como sólidos incoloros.

(a): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,7 (m, 2H, NH_2^+), 8,3 (d, 1H, NHCO , $J = 7$ Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 4,96 (d, 1H, 2'-OH, $J = 4$ Hz), 4,42 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,90 - 3,25 (m, 6H, 5'-H, 2'-H, 11-H, Pip-CHNH, 22-H), 3,20, 3,05, 2,89 (3m, 3H, 2xPip-H, 1'-H), 2,38 (sa, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15- CH_3), 0,87 (s, 3H, 18- CH_3), 0,83 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,70 - 0,60 (m, 6H, 20-H, 16- CH_3). EM-ESI (m/z): 621 (M^+).

(b): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,7 (m, 2H, NH_2^+), 8,3 (d, 1H, NHCO , $J = 7$ Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 4,97 (d, 1H, 2'-OH, $J = 4$ Hz), 4,41 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,90 - 3,25 (m, 6H, 5'-H, 2'-H, 11-H, Pip-CHNH, 22-H), 3,20, 3,02, 2,88 (3m, 3H, 2xPip-H, 1'-H), 2,37 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 0,87 (s, 3H, 18- CH_3), 0,83 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,70 - 0,60 (m, 6H, 20-H, 16- CH_3). EM-ESI (m/z): 621 (M^+).

Ejemplo 20 - Clorhidrato de 14-O-[[[(1S*,2S*,5R*)-5-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y clorhidrato de 14-O-[[[(1R*,2R*,5S*)-5-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



Se trata 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (1 g, 1,97 mmol) del ejemplo 2 con ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico (Boc-D-serina, 404 mg, 1,97 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O-[[[(1S*,2S*,5R*)-5-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (a) (rendimiento: 21 mg) y clorhidrato de 14-O-[[[(1R*,2R*,5S*)-5-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (b) (rendimiento: 52 mg) como sólidos incoloros.

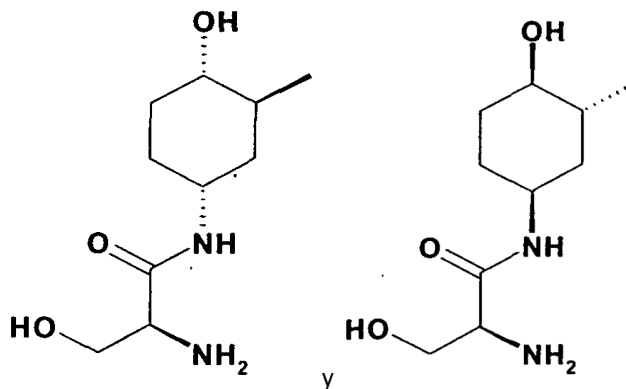
(a): $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,35 (d, 1H, NHCO , $J = 7$ Hz), 8,15 (sa, 3H, NH_3^+), 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 3,9 - 3,1 (m, 8H, Ser- CH_2OH , 22-H, 11-H, 5'-H, 2'-H, Ser-CHNH), 3,00 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,82 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 6$ Hz). EM-ESI (m/z): 595 (M^+), 640 (Mformato $^+$).

(b): $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,35 (d, 1H, NHCO , $J = 7$ Hz), 8,15 (sa, 3H, NH_3^+), 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 3,9 - 3,1 (m, 8H, Ser- CH_2OH , 22-H,

11-H, 5'-H, 2'-H, Ser-CHNH), 3,00 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 6 Hz). EM-ESI (m/z): 595 (M⁺), 639 (Mformato⁻).

Ejemplo 21 - Clorhidrato de 14-O-1[(1S,2S,5R)-5-((S)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato de diastereómero (1R,2R,5S)

5 Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

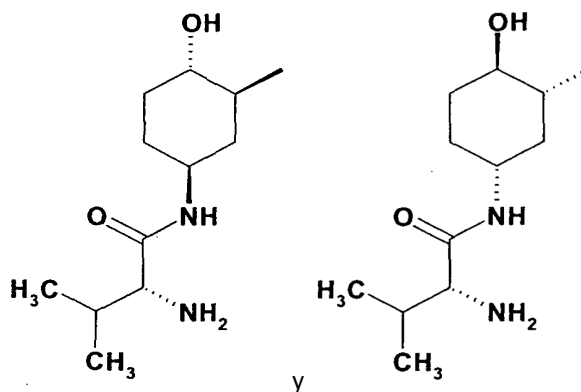


10 Se trata 14-O-1[(1R,2R,5S)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (1 g, 1,97 mmol) del ejemplo 2 con ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico (Boc-L-serina, 404 mg, 1,97 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar una mezcla de clorhidrato de 14-O-1[(1S,2S,5R)-5-((S)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato de diastereómero (1R,2R,5S) (rendimiento: 520 mg) como un sólido incoloro.

15 ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 8,38 (d, 1H, NHCO, J = 7 Hz), 8,15 (sa, 3H, NH₃⁺), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 7 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,1 - 3,2 (m, 8H, Ser-CH₂OH, 22-H, 11-H, 5'-H, 2'-H, Ser-CHNH), 3,00 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 595 (M⁺), 639 (Mformato⁻).

Ejemplo 22 - Clorhidrato de 14-O-1[(1S*,2S*,5S*)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y clorhidrato de 14-O-1[(1R*,2R*,5R*)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



20 Se trata 14-O-1[(1R,2R,5R)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5S) (400 mg, 0,79 mmol) de la etapa F del ejemplo 3 con ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (Boc-D-valina, 171 mg, 0,79 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O-1[(1S*,2S*,5S*)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (a) (rendimiento: 197 mg) y clorhidrato de 14-O-1[(1R*,2R*,5R*)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (b) (rendimiento: 159 mg) como sólidos incoloros.

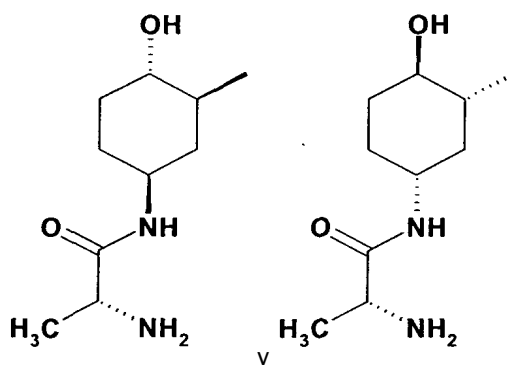
25 (a): ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 8,38 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 8,12 (sa, 3H, NH₃⁺), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 3,65 - 3,20 (m, 6H, 5'-H, 11-H, 22-H, Val-CHNH, 2'-H), 2,66 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,04 (s, 3H, 18-CH₃), 0,90 (m, 6H, 2xVal-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 607 (M⁺), 641 (MCl⁻).

30 (b): ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 8,38 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 8,13 (sa, 3H, NH₃⁺), 6,13 (dd,

1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 3,70 - 3,20 (m, 6H, 5'-H, 11-H, 22-H, Val-CHNH, 2'-H), 2,65 (m, 1H, 1'-H), 2,38 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,03 (s, 3H, 18-CH₃), 0,90 (m, 6H, 2xVal-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 607 (M⁺), 641 (MCl⁻).

5 Ejemplo 23 - Clorhidrato de 14-O-[[[(1S*,2S*,5S*)-5-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y clorhidrato de 14-O-[[[(1R*,2R*,5R*)-5-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



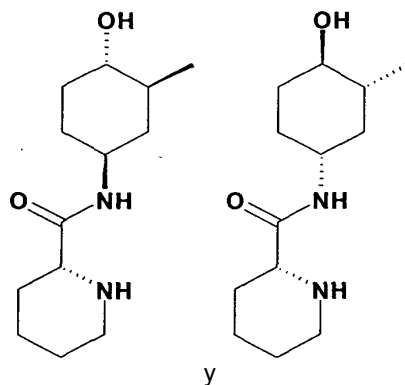
10 Se trata 14-O-[[[(1R,2R,5R)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5S) (400 mg, 0,79 mmol) de la etapa F del ejemplo 3 con ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (Boc-D-alanina, 149 mg, 0,79 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar clorhidrato de 14-O-[[[(1S*,2S*,5S*)-5-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (a) (rendimiento: 116 mg) y clorhidrato de 14-O-[[[(1R*,2R*,5R*)-5-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (b) (rendimiento: 18 mg) como sólidos incoloros.

15 (a): ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 8,3 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 8,1 (sa, 3H, NH₃⁺), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 3,70 (m, 1H, Ala-CHNH), 3,60 - 3,20 (m, 5H, 5'-H, 11-H, 22-H, 2'-H), 2,66 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,29 (d, 3H, Ala-CH₃, J = 7 Hz), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 579 (M⁺), 613 (MCl⁻).

20 (b): ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 8,24 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 8,03 (sa, 3H, NH₃⁺), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 3,69 (m, 1H, Ala-CHNH), 3,60 - 3,20 (m, 5H, 5'-H, 11-H, 22-H, 2'-H), 2,64 (m, 1H, 1'-H), 2,38 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,29 (d, 3H, Ala-CH₃, J = 7 Hz), 1,04 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 579 (M⁺), 613 (MCl⁻).

25 Ejemplo 24 - Clorhidrato de 14-O-[[[(1S*,2S*,5S*)-2-hidroxi-5-[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y clorhidrato de 14-O-[[[(1R*,2R*,5R*)-2-hidroxi-5-[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina

Compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



30 Se trata 14-O-[[[(1R,2R,5R)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5S) (400 mg, 0,79 mmol) de la etapa F del ejemplo 3 con ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-piperidincarboxílico (ácido Boc-D-pipecolínico, Boc-D-homoprolina, 181 mg, 0,79 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar

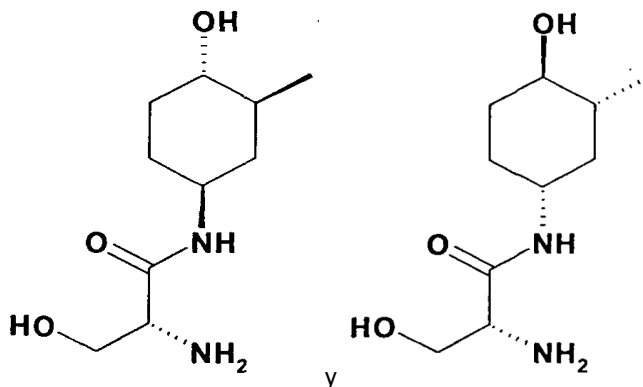
clorhidrato de 14-O-[[$(1S^*,2S^*,5S^*)$ -2-hidroxi-5-[[(R) -piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (a) (rendimiento: 185 mg) y clorhidrato de 14-O-[[$(1R^*,2R^*,5R^*)$ -2-hidroxi-5-[[(R) -piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (b) (rendimiento: 162 mg) como sólidos incoloros.

5 (a): $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,95, 8,6 (2m, 2H, NH_2^+), 8,35 (d, 1H, NHCO , $J = 8$ Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,9 (sa, 1H, 2'-OH), 4,5 (sa, 1H, 11-OH), 3,65 - 3,20 (m, 6H, Pip-CHNH, 5'-H, 22-H, 11-H, 2'-H), 3,18, 2,87 (2m, 2H, Pip-H), 2,67 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz). EM-ESI (m/z): 619 (M^+), 653 (MCl^-).

10 (b): $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 9,0, 8,6 (2m, 2H, NH_2^+), 8,37 (d, 1H, NHCO , $J = 8$ Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 3,75 - 3,20 (m, 6H, Pip-CHNH, 5'-H, 22-H, 11-H, 2'-H), 3,17, 2,86 (2m, 2H, Pip-H), 2,63 (m, 1H, 1'-H), 2,38 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 1,04 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,61 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz). EM-ESI (m/z): 619 (M^+), 653 (MCl^-).

Ejemplo 25 - Clorhidrato de 14-O-[[$(1S,2S,5S)$ -5-[[(R) -2-amino-3-hidroxi-propionilamino]-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato de diastereómero ($1R,2R,5R$)

15 Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

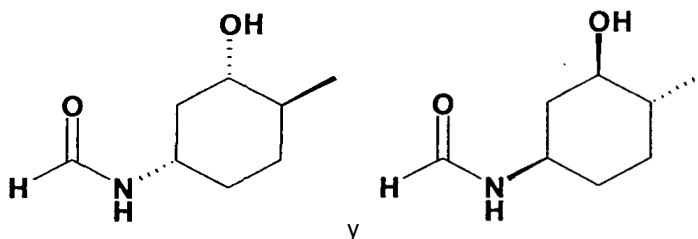


20 Se trata 14-O-[[$(1R,2R,5R)$ -5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero ($1S,2S,5S$) (400 mg, 0,79 mmol) de la etapa F del ejemplo 3 con ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico (Boc-D-serina, 161 mg, 0,79 mmol) según el método de la etapa A a C del ejemplo 4 para dar una mezcla de clorhidrato de 14-O-[[$(1S,2S,5S)$ -5-[[(R) -2-amino-3-hidroxi-propionilamino]-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y clorhidrato de diastereómero ($1R,2R,5R$) (rendimiento: 229 mg) como un sólido incoloro.

25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,28 (m, 1H, NHCO), 8,04 (sa, 3H, NH_3^+), 6,13 (m, 1H, 19-H), 5,55 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,42 (m, 1H, 5,05, Ser- CH_2OH), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,91 (m, 1H, 2'-OH), 4,50 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,75 - 3,20 (m, 8H, Ser-CHNH, Ser- CH_2OH , 5'-H, 22-H, 11-H, 2'-H), 2,64 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,62 (m, 3H, 16- CH_3). EM-ESI (m/z): 595 (M^+), 629 (MCl^-).

Ejemplo 26 - 14-O-[[$(1S,2S,4S)$ -4-Formilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero ($1R,2R,4R$)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



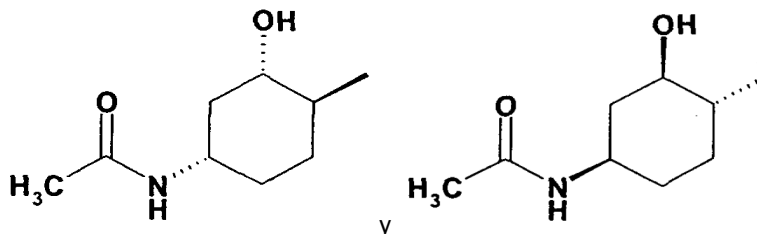
30 Se trata 14-O-[[$(1R,2R,4R)$ -4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero ($1S,2S,4S$) (1 g, 1,97 mmol) de la etapa B del ejemplo 1 con ácido fórmico (0,07 ml, 1,77 mmol) según el método de la etapa A del ejemplo 4 para obtener 14-O-[[$(1S,2S,4S)$ -4-formilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero ($1R,2R,4R$) (rendimiento: 100 mg, 11% de la teo.) como un sólido incoloro.

35 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,96 (m, 1H, NHCO), 7,89 (s, 1H, CHO), 6,13 (m, 1H, 19-H), 5,55

(d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,97 (d, 1H, 2'-OH, J = 5 Hz), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,62 (m, 1H, 4'-H), 3,55 - 3,25 (m, 4H, 22-H, 11-H, 2'-H), 2,51 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (m, 3H, 16-CH₃). EM-ESI (m/z): 558 (MNa⁺), 534 (M-H)⁻, 570 (MCl⁻).

5 Ejemplo 27 - 14-O-(((1S,2S,4S)-4-Acetilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina + diastereómero (1R,2R,4R)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

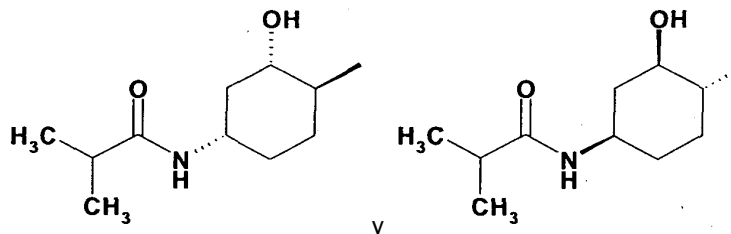


10 Se trata 14-O-(((1R,2R,4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (1 g, 1,97 mmol) de la etapa B del ejemplo 1 con ácido acético (0,10 ml, 1,77 mmol) según el método de la etapa A del ejemplo 4 para obtener 14-O-(((1S,2S,4S)-4-acetilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina + diastereómero (1R,2R,4R) (rendimiento: 842 mg, 86% de la teo.) como un sólido incoloro.

15 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 7,72 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 6,13 (m, 1H, 19-H), 5,54 (m, 1H, 14-H), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,94 (d, 1H, 2'-OH, J = 5 Hz), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,60 - 3,20 (m, 5H, 4'-H, 22-H, 11-H, 2'-H), 2,51 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,74 (s, 3H, COCH₃), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (m, 3H, 16-CH₃). EM-ESI (m/z): 572 (MNa⁺), 584 (MCl⁻).

Ejemplo 28 - 14-O-(((1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-isobutirilamino-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina + diastereómero (1R,2R,4R)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

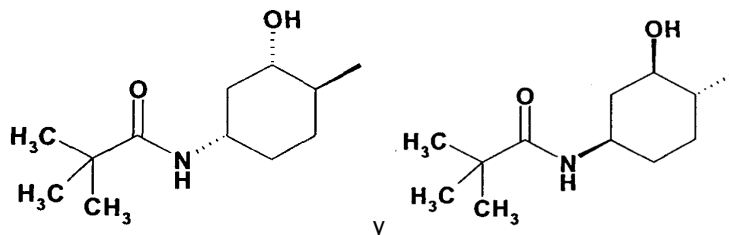


20 Se trata 14-O-(((1R,2R,4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (1 g, 1,97 mmol) de la etapa B del ejemplo 1 con ácido isobutírico (0,16 ml, 1,77 mmol) según el método de la etapa A del ejemplo 4 para obtener 14-O-(((1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-isobutirilamino-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina + diastereómero (1R,2R,4R) (rendimiento: 766 mg, 75% de la teo.) como un sólido incoloro.

25 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 7,58 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 6,13 (m, 1H, 19-H), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,94 (da, 1H, 2'-OH), 4,50 (m, 1H, 11-OH), 3,60 - 3,20 (m, 5H, 4'-H, 22-H, 11-H, 2'-H), 2,51 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,95 (m, 6H, iPr-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (m, 3H, 16-CH₃). EM-ESI (m/z): 600 (MNa⁺).

Ejemplo 29 - 14-O-(((1S,2S,4S)-4-(2,2-Dimetil-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina + diastereómero (1R,2R,4R)

30 Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula



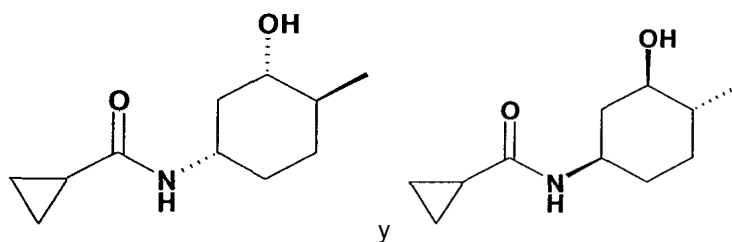
Se trata 14-O-(((1R,2R,4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (1 g, 1,97

mmol) de la etapa B del ejemplo 1 con ácido píválico (181 mg, 1,77 mmol) según el método de la etapa A del ejemplo 4 para obtener 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-(2,2-dimetil-propionil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,4R) (rendimiento: 820 mg, 78% de la teo.) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 7,2 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 6,13 (m, 1H, 19-H), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,99 (d, 1H, 2'-OH, J = 5 Hz), 4,52 (m, 1H, 11-OH), 3,58 (m, 1H, 4'-H), 3,55 - 3,25 (m, 4H, 22-H, 11-H, 2'-H), 2,52 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,04 (s, 12H, 18-CH₃, tBu-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (m, 3H, 16-CH₃). EM-ESI (m/z): 614 (MNa⁺), 590 (M-H)⁻.

Ejemplo 30 - 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-(Ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,4R)

10 Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

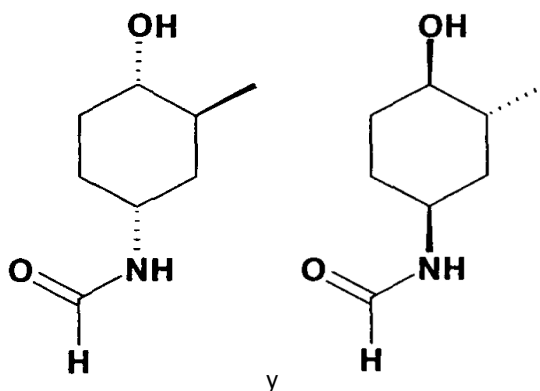


Se trata 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,4S) (1 g, 1,97 mmol) de la etapa B del ejemplo 1 con ácido ciclopropanocarboxílico (0,14 ml, 1,77 mmol) según el método de la etapa A del ejemplo 4 para obtener 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-(ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,4R) (rendimiento: 870 mg, 85% de la teo.) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 7,94 (d, 1H, NHCO), 6,13 (m, 1H, 19-H), 5,54 (m, 1H, 14-H), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,95 (d, 1H, 2'-OH, J = 5 Hz), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,55 (m, 1H, 4'-H), 3,54 - 3,20 (m, 4H, 22-H, 11-H, 2'-H), 2,52 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (sa, 1H, 4-H), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,65 - 0,55 (m, 7H, 16-CH₃, cPr-CH₂). EM-ESI (m/z): 598 (MNa⁺), 574 (M-H)⁻, 610 (MCl⁻).

20 Ejemplo 31 - 14-O-[[[(1S,2S,5R)-5-Formil-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

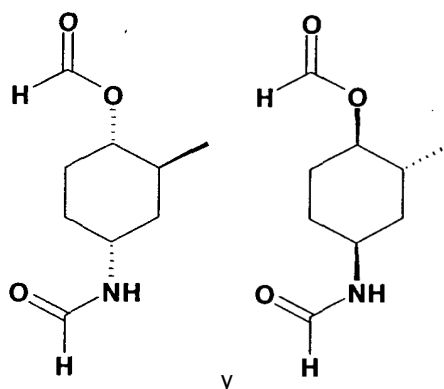


25 Se trata 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (2 g, 3,94 mmol) del ejemplo 2 con anhídrido acético-fórmico (0,50 ml, 3,55 mmol) según el método de la etapa A del ejemplo 4 para obtener 14-O-[[[(1S,2S,5R)-5-formil-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S) (rendimiento: 1,53 g, 81% de la teo.) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 7,99 (m, 1H, NHCO), 7,90 (s, 1H, CHO), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,04 (m, 2H, 20-H), 4,90 (m, 1H, 2'-OH), 4,49 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,83 (m, 1H, 5'-H), 3,54 (m, 1H, 2'-H), 3,45 - 3,20 (m, 3H, 22-H, 11-H), 2,94 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (m, 3H, 16-CH₃). EM-ESI (m/z): 558 (MNa⁺), 534 (M-H)⁻, 570 (MCl⁻).

Ejemplo 32 - 14-O-[[[(1S,2S,5R)-5-Formil-amino-2-formiloxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S)

35 Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

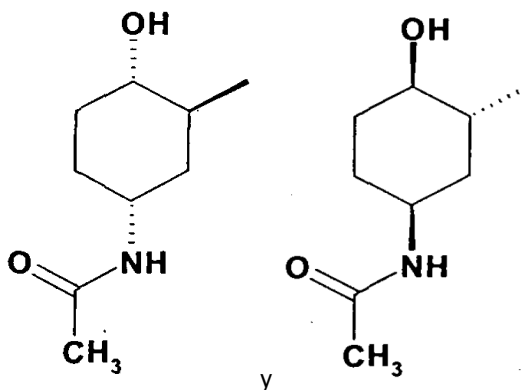


5 A una disolución de 14-O-[(1R,2R,5S)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (2 g, 3,94 mmol) del ejemplo 2 en 15 ml de CH_2Cl_2 se le añade anhídrido acético-fórmico (0,55 ml, 3,94 mmol), N-etildiisopropilamina (1,45 ml, 7,88 mmol), y 4-dimetilamino-piridina (96 mg, 0,79 mmol) y se agita a TA durante la noche. Se carga la mezcla de reacción con salmuera y se extrae con EtOAc. Se secan las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 y se filtran. Se concentra el filtrado a presión reducida y se somete a cromatografía (sílice, cHex / EtOAc = 1/5) para obtener 14-O-[(1S,2S,5R)-5-formilamino-2-formiloxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y diastereómero (1R,2R,5S) ($R_f = 0,24$; rendimiento: 510 mg, 46% de la teo.) como un sólido incoloro.

10 ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, entre otros): 8,25 (s, 1H, CHO), 8,12 (m, 1H, NHCO), 7,94 (s, 1H, CHO), 6,11 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ y 18 Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,04 (m, 2H, 20-H), 4,83 (m, 1H, 2'-H), 4,50 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,87 (m, 1H, 5'-H), 3,45 - 3,25 (m, 3H, 22-H, 11-H), 3,14 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,34 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,60 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz). EM-ESI (m/z): 586 (MNa^+), 562 (M-H^-).

Ejemplo 33 - 14-O-[(1S,2S,5R)-5-Acetilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S)

15 Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

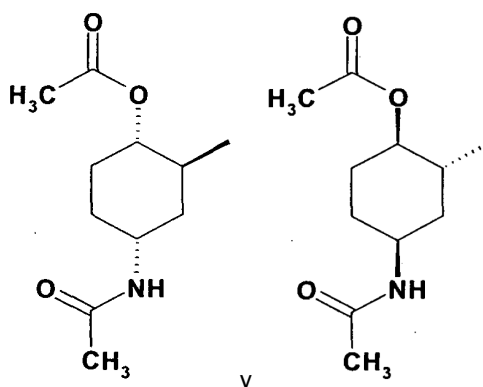


20 Se trata 14-O-[(1R,2R,5S)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (2 g, 3,94 mmol) del ejemplo 2 con anhídrido acético (0,34 ml, 3,55 mmol) según el método de la etapa A del ejemplo 4 para obtener 14-O-[(1S,2S,5R)-5-acetilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S) (rendimiento: 1,56 g, 80% de la teo.) como un sólido incoloro.

25 ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,69 (m, 1H, NHCO), 6,12 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ y 18 Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,87 (m, 1H, 2'-OH), 4,49 (d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,73 (m, 1H, 5'-H), 3,54 (m, 1H, 2'-H), 3,45 - 3,25 (m, 3H, 22-H, 11-H), 2,96 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,75 (s, 3H, COCH_3), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15- CH_3), 1,04 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,62 (m, 3H, 16- CH_3). EM-ESI (m/z): 572 (MNa^+), 548 (M-H^-), 584 (MCl^-).

Ejemplo 34 - 14-O-[(1S,2S,5R)-2-Acetoxi-5-acetilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

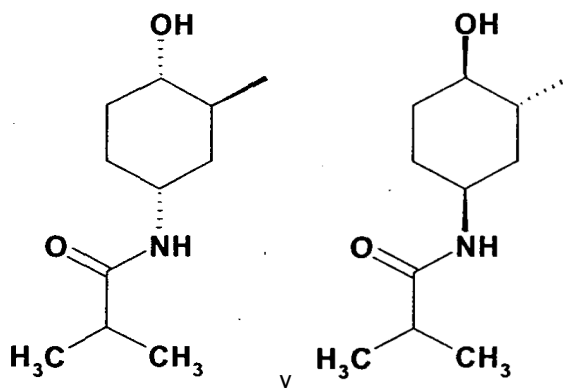


5 Se trata 14-O-[[**(1R,2R,5S)**]-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero **(1S,2S,5R)** (2 g, 3,94 mmol) del ejemplo 2 con anhídrido acético (0,38 ml, 3,94 mmol) según el método del ejemplo 32 para obtener 14-O-[[**(1S,2S,5R)**]-2-acetoxi-5-acetilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero **(1R,2R,5S)** (rendimiento: 918 mg, 79% de la teo.) como un sólido incoloro.

10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 7,77 (m, 1H, NHCO), 6,11 (dd, 1H, 19-H, J = 11 y 18 Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,03 (m, 2H, 20-H), 4,72 (m, 1H, 2'-H), 4,49 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,77 (m, 1H, 5'-H), 3,45 - 3,25 (m, 3H, 22-H, 11-H), 3,13 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 2,00 (s, 3H, COCH₃), 1,77 (s, 3H, COCH₃), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,61 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 614 (MNa⁺), 590 (M-H)⁻, 626 (MCl⁻).

Ejemplo 35 - 14-O-[[**(1S,2S,5R)**]-2-Hidroxi-5-isobutirilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero **(1R,2R,5S)**

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

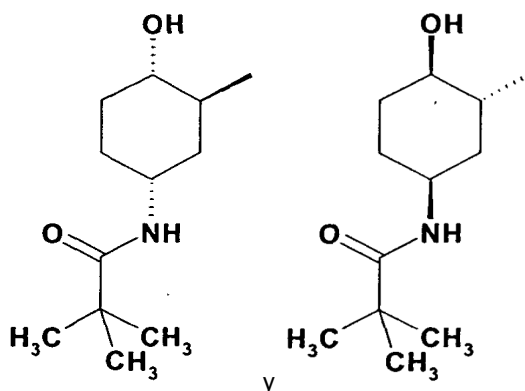


15 Se trata 14-O-[[**(1R,2R, 5S)**]-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero **(1S,2S,5R)** (2 g, 3,94 mmol) del ejemplo 2 con cloruro de isobutirilo (0,42 ml, 3,94 mmol) según el método del ejemplo 32 para obtener 14-O-[[**(1S,2S,5R)**]-2-hidroxi-5-isobutirilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero **(1R,2R,5S)** (rendimiento: 1,16 g, 51 % de la teo.) como un sólido incoloro.

20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 7,53 (m, 1H, NHCO), 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11 y 18 Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,04 (m, 2H, 20-H), 4,86 (m, 1H, 2'-OH), 4,49 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,71 (m, 1H, 5'-H), 3,55 (m, 1H, 2'-H), 3,45 - 3,25 (m, 3H, 22-H, 11-H), 2,99 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,04 (s, 3H, 18-CH₃), 0,95 (m, 6H, iPr-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,62 (m, 3H, 16-CH₃). EM-ESI (m/z): 600 (MNa⁺), 576 (M-H)⁻, 612 (MCl⁻).

25 Ejemplo 36 - 14-O-[[**(1S,2S,5R)**]-5-(2,2-Dimetil-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero **(1R,2R,5S)**

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

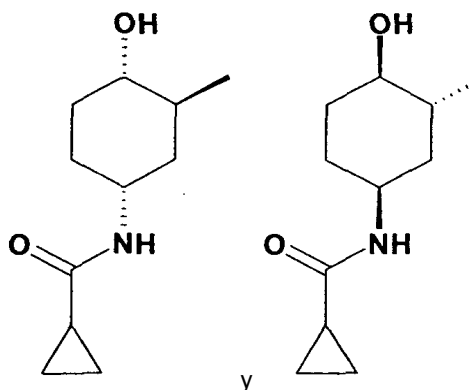


5 Se trata 14-O-((1R,2R,5S)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (2 g, 3,94 mmol) del ejemplo 2 con cloruro de pivaloilo (0,48 ml, 3,94 mmol) según el método del ejemplo 32 para obtener 14-O-((1S,2S,5R)-5-(2,2-dimetil-propionil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S) (rendimiento: 850 mg, 37% de la teo.) como un sólido incoloro.

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,03 (m, 1H, NHCO), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 y 18 Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,86 (m, 1H, 2'-OH), 4,49 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,74 (m, 1H, 5'-H), 3,63 (m, 1H, 2'-H), 3,45 - 3,20 (m, 3H, 22-H, 11-H), 3,03 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 1,04 (s, 12H, 18- CH_3 , tBu- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7 Hz), 0,62 (m, 3H, 16- CH_3). EM-ESI (m/z): 614 (MNa^+), 590 (MH^-), 626 (MCl^-).

Ejemplo 37 - 14-O-((1S,2S,5R)-5-(Ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

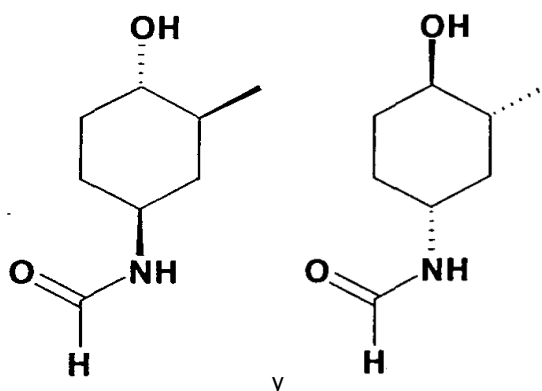


15 Se trata 14-O-((1R,2R,5S)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5R) (2 g, 3,94 mmol) del ejemplo 2 con cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,36 ml, 3,94 mmol) según el método del ejemplo 32 para obtener 14-O-((1S,2S,5R)-5-(ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5S) (rendimiento: 1,23 g, 54% de la teo.) como un sólido incoloro.

20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,90 (m, 1H, NHCO), 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11 y 18 Hz), 5,53 (m, 1H, 14-H), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,88 (m, 1H, 2'-OH), 4,49 (d, 1H, 11-OH, J = 6 Hz), 3,76 (m, 1H, 5'-H), 3,55 (m, 1H, 2'-H), 3,45 - 3,25 (m, 3H, 22-H, 11-H), 2,99 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,35, 1,34 (2s, 3H, 15- CH_3), 1,04 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7 Hz), 0,65 - 0,55 (m, 7H, 16- CH_3 , cPr- CH_2). EM-ESI (m/z): 598 (MNa^+), 574 (MH^-), 610 (MCl^-).

25 Ejemplo 38 - 14-O-((1S,2S,5S)-5-Formil-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5R)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

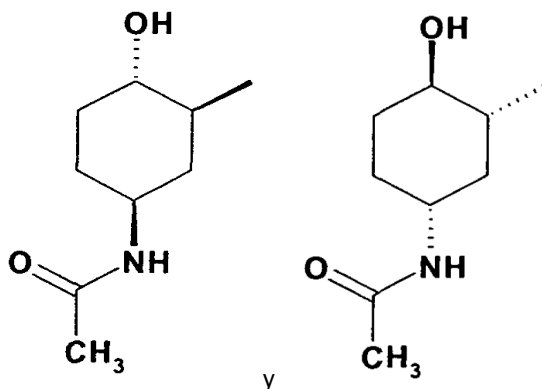


5 Se trata 14-O-[(1R,2R,5R)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5S) (400 mg, 0,79 mmol) de la etapa F del ejemplo 3 con fórmico ácido (0,03 ml, 0,79 mmol) según el método de la etapa A del ejemplo 4 para obtener 14-O-[(1S,2S,5S)-5-formilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5R) (rendimiento: 28 mg, 7% de la teo.) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, entre otros): 7,95 - 7,85 (m, 2H, NHCO, CHO), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,54 (m, 1H, 14-H), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,86 (m, 1H, 2'-OH), 4,47 (m, 1H, 11-OH), 3,65 - 3,15 (m, 5H, 5'-H, 22-H, 11-H, 2'-H), 2,63 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7 Hz). EM-ESI (m/z): 558 (MNa⁺), 570 (MCl⁻).

10 Ejemplo 39 - 14-O-[(1S,2S,5S)-5-Acetilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5R)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

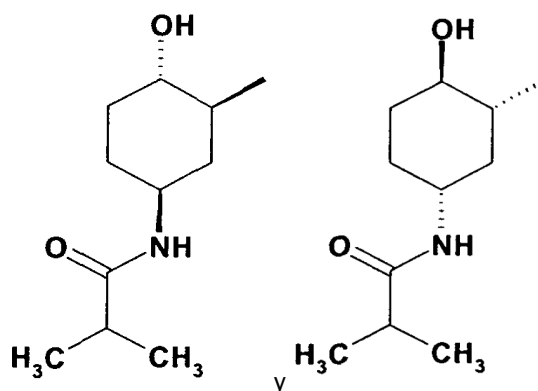


15 Se trata 14-O-[(1R,2R,5R)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S,2S,5S) (400 mg, 0,79 mmol) de la etapa F del ejemplo 3 con ácido acético (0,045 ml, 0,79 mmol) según el método de la etapa A del ejemplo 4 para obtener 14-O-[(1S,2S,5S)-5-acetilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5R) (rendimiento: 390 mg, 90% de la teo.) como un sólido incoloro.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, entre otros): 7,66 (d, 1H, NHCO, J = 8 Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8 Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,84 (m, 1H, 2'-OH), 4,47 (m, 1H, 11-OH), 3,55 - 3,15 (m, 5H, 5'-H, 22-H, 11-H, 2'-H), 2,63 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,74 (s, 3H, COCH₃), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7 Hz), 0,63 (m, 3H, 16-CH₃). EM-ESI (m/z): 572 (MNa⁺), 584 (MCl⁻).

Ejemplo 40 - 14-O-[(1S,2S,5S)-2-hidroxi-5-isobutirilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1R,2R,5R)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX}, en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

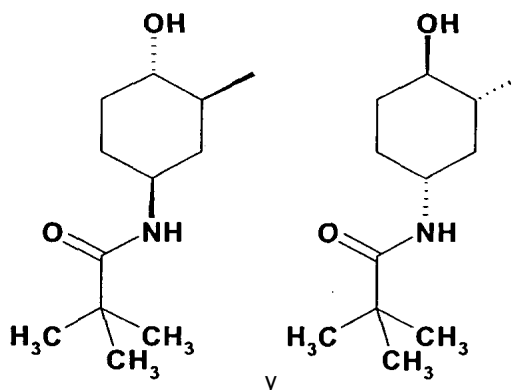


5 Se trata 14-O-[[**(1R,2R,5R)**-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (**1S,2S,5S**) (400 mg, 0,79 mmol) de la etapa F del ejemplo 3 con ácido isobutírico (0,073 ml, 0,79 mmol) según el método de la etapa A del ejemplo 4 para obtener 14-O-[[**(1S,2S,5S)**-2-hidroxi-5-isobutirilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (**1R,2R,5R**) (rendimiento: 339 mg, 74% de la teo.) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, entre otros): 7,51 (m, 1H, NHCO), 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz y 18 Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,84 (m, 1H, 2'-OH), 4,47 (m, 1H, 11-OH), 3,55-3,15 (m, 5H, 5'-H, 22-H, 11-H, 2'-H), 2,63 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,95 (m, 6H, iPr- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,62 (m, 3H, 16- CH_3). EM-ESI (m/z): 600 (MNa^+), 612 (MC1).

10 Ejemplo 41 - 14-O-[[**(1S,2S,5S)**-5-(2,2-Dimetil-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (**1R,2R,5R**)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

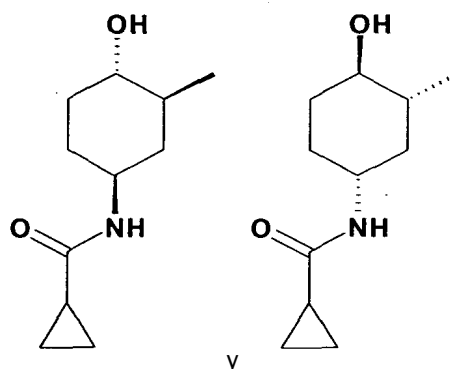


15 Se trata 14-O-[[**(1R,2R,5R)**-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (**1S,2S,5S**) (400 mg, 0,79 mmol) de la etapa F del ejemplo 3 con ácido pivalico (0,091 ml, 0,79 mmol) según el método de la etapa A del ejemplo 4 para obtener 14-O-[[**(1S,2S,5S)**-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (**1R,2R,5R**) (rendimiento: 245 mg, 52% de la teo.) como un sólido incoloro.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, entre otros): 7,07 (m, 1H, NHCO), 6,13 (m, 1H, 19-H), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,83 (m, 1H, 2'-OH), 4,47 (m, 1H, 11-OH), 3,60-3,15 (m, 5H, 5'-H, 22-H, 11-H, 2'-H), 2,63 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (sa, 1H, 4-H), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 12H, 18- CH_3 , tBu- CH_3), 0,82 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,63 (m, 3H, 16- CH_3). EM-ESI (m/z): 614 (MNa^+), 590 (M-H^-), 626 (MCl^-).

Ejemplo 42 - 14-O-[[**(1S,2S,5S)**-5-(Ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (**1R,2R,5R**)

Mezcla diastereoisomérica de compuestos de fórmula I_{EX} , en la que R_{EX} es un grupo de fórmula

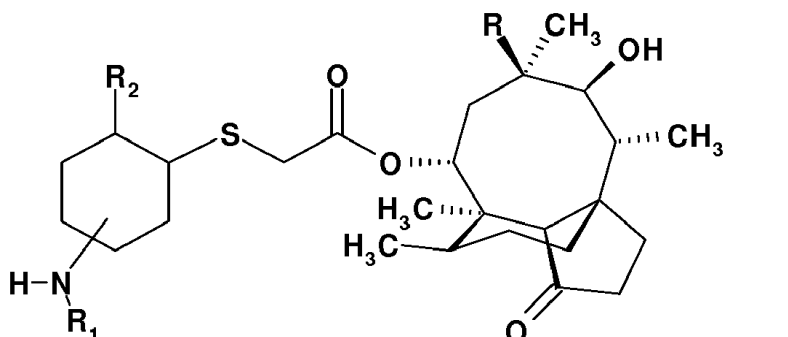


5 Se trata 14-O-[[*(1R,2R,5R)*-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (*(1S,2S,5S)*) (400 mg, 0,79 mmol) de la etapa F del ejemplo 3 con ácido ciclopropanocarboxílico (0,063 ml, 0,79 mmol) según el método de la etapa A del ejemplo 4 para obtener 14-O-[[*(1S,2S,5S)*-5-(ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (*(1R,2R,5R)*) (rendimiento: 386 mg, 85% de la teo.) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, entre otros): 7,87 (m, 1H, NHCO), 6,13 (m, 1H, 19-H), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,83 (m, 1H, 2'-OH), 4,47 (m, 1H, 11-OH), 3,60 - 3,15 (m, 5H, 5'-H, 22-H, 11-H, 2'-H), 2,62 (m, 1H, 1'-H), 2,38 (sa, 1H, 4-H), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,82 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,65 - 0,55 (m, 7H, 16- CH_3 , cPr- CH_2). EM-ESI (m/z): 598 (MNa^+), 574 (M-H^-), 610 (MCl^-).

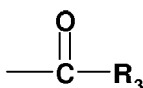
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



en la que

5 R es etilo o vinilo;
R₁ es un grupo de fórmula



R₂ es OH u OR₁; y

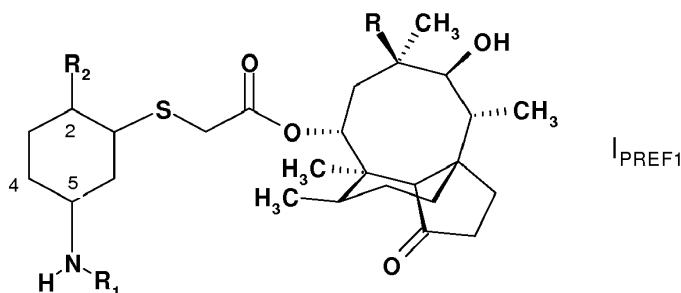
10 R₃ es hidrógeno, cicloalquilo (C₃₋₆), heterociclilo alifático o aromático que comprende de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, con la condición de que al menos un heteroátomo es N, o alquilo (C₁₋₆) ramificado o de cadena lineal, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con amino y opcionalmente sustituido adicionalmente con hidroxilo, guanidino, aminocarbonilo, carboxilo, mercapto, alquil (C₁₋₄)-mercapto, fenilo, hidroxifenilo, seleno, amino, amino que está opcionalmente sustituido con heterociclilcarbonilo, en el que heterociclilo incluye heterociclilo aromático y alifático de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S; o heterociclilo aromático o alifático, que comprende de 5 a 6 miembros de anillo y que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o S, heterociclilo que está opcionalmente condensado con fenilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es vinilo y los otros residuos son tal como se definieron en la reivindicación 1.

20 3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el grupo carbonilamino en el anillo de ciclohexilo está sustituido con la parte de un aminoácido natural en forma D o en L que queda si se separa el grupo ácido carboxílico.

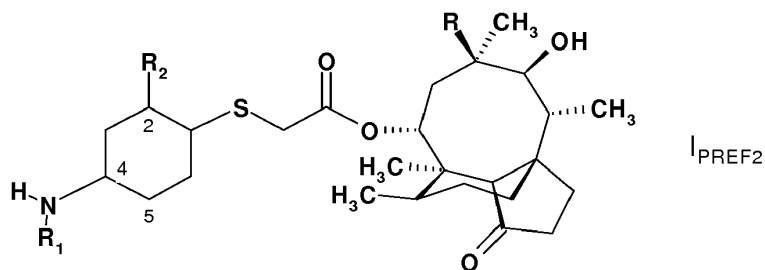
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R₃ es la parte de un aminoácido no natural en forma D o en L que queda si se separa el grupo ácido carboxílico.

25 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es de fórmula



en la que R₁ y R₂ son tal como se definieron en la reivindicación 1, y R es tal como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es de fórmula



en la que R_1 y R_2 son tal como se definieron en la reivindicación 1, y R es tal como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2.

- 5 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_2 es hidroxilo y los otros residuos son tal como se definieron en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_3 es hidrógeno, cicloalquilo (C_3-6), heterociclilo alifático que comprende 5 ó 6 miembros de anillo y al menos un átomo de nitrógeno, o alquilo (C_{1-6}) ramificado o de cadena lineal sustituido con amino y opcionalmente sustituido adicionalmente con hidroxilo.
- 10 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_2 es hidroxilo, formiloxilo o alquil (C_{1-4})-carboniloxilo.
10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R_2 es acetoxilo.
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, seleccionado del grupo que consiste en
- 15 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 20 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,4R)-4-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,4R)-2-hidroxi-4-[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 25 14-O-[[[(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,4R)-2-hidroxi-4-[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,4S)-4-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,4R) de la misma,
 14-O-[[[(1S,2S,5R)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 30 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,5R)-5-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
 14-O-[[[(1S,2S,5R)-5-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-
 mutilina,
 35 14-O-[[[(1R,2R,5S)-5-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-

- mutilina,
- 14-O-[[1S,2S,5R)-5-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 14-O-[[1R,2R,5S)-5-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 5 14-O-[[1S,2S,5R)-5-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 14-O-[[1S,2S,5R)-2-hidroxi-5-[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 14-O-[[1R,2R,5S)-2-hidroxi-5-[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 14-O-[[1S,2S,5R)-2-hidroxi-5-[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-
- 10 mutilina,
- 14-O-[[1R,2R,5S)-2-hidroxi-5-[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-
- mutilina,
- 14-O-[[1S,2S,5R)-2-hidroxi-5-[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 14-O-[[1R,2R,5S)-2-hidroxi-5-[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 15 14-O-[[1S,2S,5R)-2-hidroxi-5-[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-
- mutilina,
- 14-O-[[1R,2R,5S)-2-hidroxi-5-[(S)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-
- mutilina,
- 14-O-[[1S,2S,5R)-5-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 14-O-[[1R,2R,5S)-5-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 20 14-O-[[1S,2S,5R)-5-((S)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 14-O-[[1S,2S,5S)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 14-O-[[1R,2R,5R)-5-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 14-O-[[1S,2S,5S)-5-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 25 14-O-[[1R,2R,5R)-5-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 14-O-[[1S,2S,5S)-2-hidroxi-5-[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 14-O-[[1R,2R,5R)-2-hidroxi-5-[(R)-piperidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 14-O-[[1S,2S,5S)-5-((R)-2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5R) de la misma,
- 30 14-O-[[1S,2S,4S)-4-formilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,4R) de la misma,
- 14-O-[[1S,2S,4S)-4-acetilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,4R) de la misma,
- 14-O-[[1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-isobutirilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,4R) de la misma,
- 35 14-O-[[1S,2S,4S)-4-(2,2-dimetil-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,4R) de la misma,
- 14-O-[[1S,2S,4S)-4-(ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,4R) de la misma,
- 40 14-O-[[1S,2S,5R)-5-formilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 14-O-[[1S,2S,5R)-5-formilamino-2-formiloxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,

- 14-O-(((1S,2S,5R)-5-acetilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 14-O-(((1S,2S,5R)-2-acetoxi-5-acetilamino-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 5 14-O-(((1S,2S,5R)-2-hidroxi-5-isobutirilamino-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 14-O-([1S,2S,5R)-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil)-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 10 14-O-([1S,2S,5R)-5-(ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil)-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5S) de la misma,
- 14-O-(((1S,2S,5S)-5-formilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5R) de la misma,
- 14-O-(((1S,2S,5S)-5-acetilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5R) de la misma,
- 15 14-O-(((1S,2S,5S)-2-hidroxi-5-isobutirilamino-ciclohexilsulfanil)-acetil)-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5R) de la misma,
- 14-O-([1S,2S,5S)-5-(2,2-dimetil-propionilamino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil)-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5R) de la misma, y
- 20 14-O-([1S,2S,5S)-5-(ciclopropanocarbonil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil)-mutilina y el diastereómero (1R,2R,5R) de la misma.
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en forma de una sal y/o un solvato.
13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso como producto farmacéutico.
14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en asociación con al menos un excipiente farmacéutico, que comprende opcionalmente uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos.
- 25 15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, opcionalmente en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos, para el tratamiento de enfermedades mediadas por microbios.