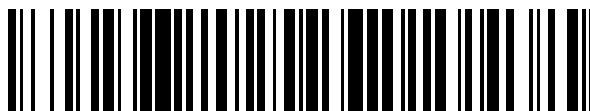


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 459**

51 Int. Cl.:

**C07C 323/52** (2006.01)

**A61K 31/215** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2008 E 11005863 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2380874**

54 Título: **Derivados de pleuromutilina para el tratamiento de enfermedades mediadas por microbios**

30 Prioridad:

**20.03.2007 EP 07450053**

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

**28.06.2017**

73 Titular/es:

**NABRIVA THERAPEUTICS AG (100.0%)  
Leberstrasse 20  
1110 Wien, AT**

72 Inventor/es:

**RIEDL, ROSEMARIE;  
HEILMAYER, WERNER;  
BADEGRUBER, RUDOLF;  
STRICKMANN, DIRK;  
NOVAK, RODGER;  
FERENCIC, MATTHIAS y  
BULUSU, ATCHYUTA RAMA CHANDRA MURTY**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 620 459 T3**

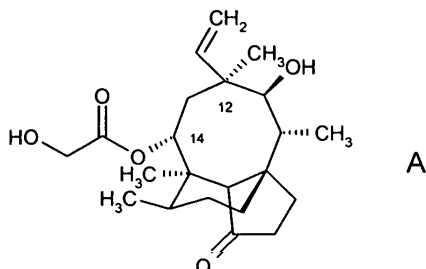
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de pleuromutilina para el tratamiento de enfermedades mediadas por microbios

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos, denominados pleuromutilinas.

La pleuromutilina, un compuesto de fórmula A



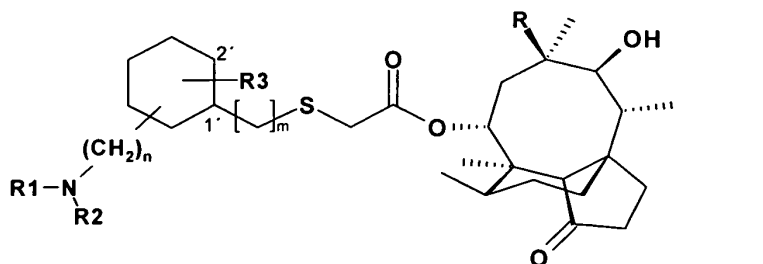
5

es un antibiótico de origen 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 una serie de 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 Por el documento WO 02/04414 A1 se conocen derivados de pleuromutilina, por ejemplo, 14-O-[(aminociclohexan-2-il (y -3-il)-sulfanil)-acetil]-mutilinas; por el documento WO 07/014409 A1, por ejemplo, se conocen 14-O-[(mono- o dialquilamino)-cicloalquilsulfanil)-acetil]-mutilinas y por el documento WO 07/000004 A1, por ejemplo, se conocen [((acil-hidroxi-amino)-cicloalquilsulfanil)-acetil]-mutilinas.

15 Los autores de la presente invención han encontrado nuevas pleuromutilinas con una interesante actividad combinada con una estabilidad metabólica inesperadamente notable.

Los derivados de pleuromutilina de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I)



en la que

n es 0 a 4;

20 m es 0 o 1 con la condición de que el átomo de azufre y R<sub>3</sub> estén en una posición vecinal (si m = 0 entonces R<sub>3</sub> está en la posición 2', y si m = 1 entonces R<sub>3</sub> está en la posición 1');

R es etilo o vinilo;

R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1-6</sub>),

R<sub>2</sub> es hidrógeno o

- 25
- cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), o
  - alquilo (C<sub>1-6</sub>) no sustituido, o
  - alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido con uno o más de
    - hidroxilo; preferentemente uno o dos,
    - metoxi,

- halógeno,
- cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), o

5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, juntos en el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene al menos 1 átomo de nitrógeno o 1 nitrógeno y 1 heteroátomo adicional, por ejemplo, seleccionado de N u O, o

R<sub>1</sub> es hidroxilo y R<sub>2</sub> es formilo;

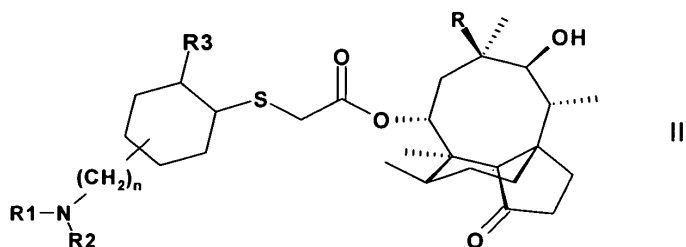
R<sub>3</sub> es OH, OR<sub>4</sub>, un átomo de halógeno, o

- con la condición de que R<sub>3</sub> esté unido a 2' R<sub>3</sub> representa -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, siendo p 2 o 3;

R<sub>4</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>) no sustituido o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>),

10 en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

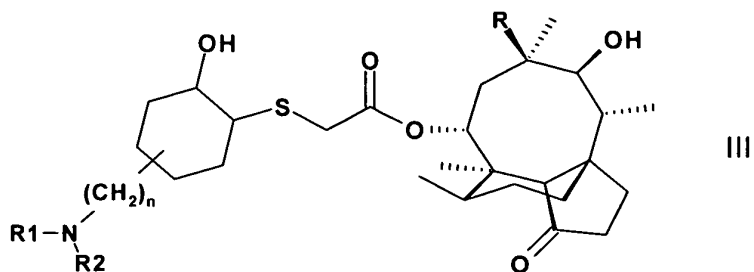
Compuestos preferentes de la presente invención son compuestos de fórmula (II)



en la que n, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido antes, ,

en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

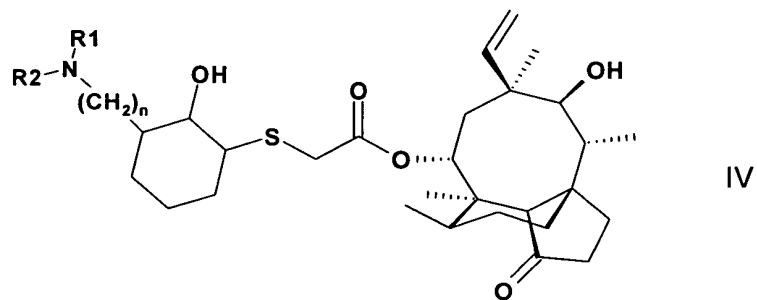
15 Compuestos más preferentes de la presente invención son compuestos de fórmula (III)



en la que n, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido antes,

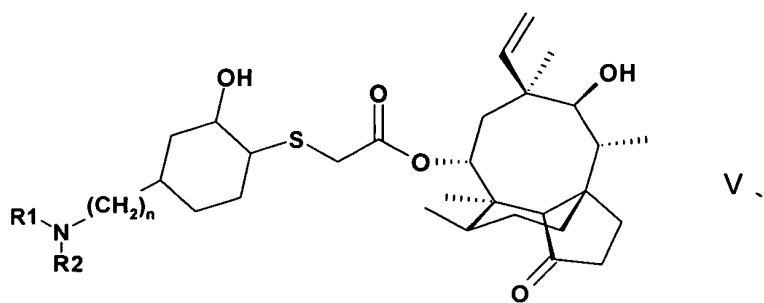
en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los compuestos más preferentes de la presente invención son

- un compuesto de fórmula (IV)



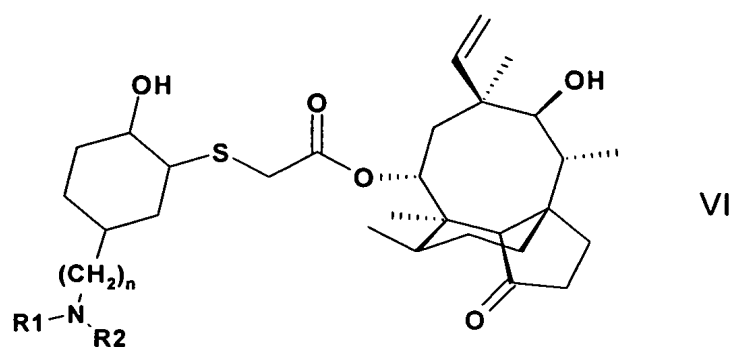
20

- un compuesto de fórmula (V)



y

- un compuesto de fórmula (VI)



5 en las que n, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido antes,  
en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Se prefiere de forma particular un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

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

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

10 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina

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

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

14-O-[[[(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina

14-O-[[[(1S, 2S, 5S)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina

15 14-O-[[[(1R, 2R, 3R)-3-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 3S)

14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4S)

14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-Etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4S)

14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)

14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)

20 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4R)

14-O-[[[(1R, 2R, 5R)-5-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5S)

14-O-[[[(1R, 2R, 3R)-3-Etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 3S)

14-O-[[[(1R, 2R, 3R)-3-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 3S)

14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-(Formil-hidroxi-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero

- (1S, 2S, 4R)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-(Formil-hidroxi-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 5 14-O-[[[(1R, 2R, 3R/S)-3-(Formil-hidroxi-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 3R/S)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-Hidroxi-5-metilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Alilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-Hidroxi-5-(2-metoxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 10 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-2-Hidroxi-4-(2-hidroxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4S\*)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-4-Ciclohexilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4S\*)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-4-Ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4S\*)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S\*)-4-Ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R\*)
- 15 14-O-[[[(1R, 2R, 4S\*)-4-Ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4R\*)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5R\*)-2-Hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5S\*)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S\*)-2-Hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R\*)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 20 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5S)
- 14-O-[[[(1R, 2R)-4-Aminometil-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y sus diastereómeros (1S, 2S)
- 25 14-O-[[5-Amino-2-cloro-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina
- 14-O-[[4-Amino-2-cloro-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina
- 14-O-[[4-Amino-1-hidroxi-ciclohexilmetilsulfanil]-acetil]-mutilina
- 14-O-[[[(1R, 2R)-2-Hidroxi-5-(3-metilamino-propil)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y sus diastereómeros (1S, 2S)
- 14-O-[[[(1R, 2R)-2-Hidroxi-4-(3-metilamino-propil)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y sus diastereómeros (1S, 2S)
- 30 14-O-[[[(1R, 2R)-5-(3-Amino-propil)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y sus diastereómeros (1S, 2S)
- 14-O-[[[(1R, 2R)-4-(3-Amino-propil)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y sus diastereómeros (1S, 2S)
- 14-O-[[[(6R, 8R)-8-Amino-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-ilsulfanil]-acetil]-mutilina y sus diastereómeros (6S, 8S)
- 14-O-[[4-Amino-2-metoxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y
- 14-O-[[5-Amino-2-metoxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina,
- 35 en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
- Un compuesto proporcionado por la presente invención se designa también en el presente documento como "compuesto(s) (de acuerdo con) la presente invención". Un compuesto de la presente invención incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo, en la forma de un solvato. De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención en la forma de un solvato
- 40 Las sales incluyen preferentemente sales farmacéuticamente aceptables, aunque se incluyen sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo, con fines de preparación/aislamiento/purificación.

- Una sal de un compuesto de la presente invención incluye una sal de base o una sal de adición de ácidos. Sales de bases 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 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, dicitlohexil amina y N-metil-D-glucamina, preferentemente sales de sodio.
- 5 Las sales de adición de ácidos incluyen sales de un compuesto de la presente invención con un ácido, por ejemplo, ácido hidrógeno fumárico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido maleico, ácido naftalín-1,5-sulfónico, ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido azelaico, ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]benceno acético, ácido clorhídrico, ácido deuteroclorhídrico, preferentemente ácido clorhídrico.
- 10 Un compuesto de la presente invención puede existir en forma de isómeros y sus mezclas, por ejemplo, isómeros ópticos, diastereoisómeros, isómeros conformacionales cis/trans. Un compuesto de la presente invención puede, por ejemplo, contener átomos de carbono asimétricos y así puede existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros 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), preferentemente en la configuración (R) o (S).
- 15 Por ejemplo, en un compuesto de fórmula I el átomo de carbono del anillo cicloalquilo que está unido al grupo  $(CH_2)_mS$ , el átomo de carbono del anillo cicloalquilo que está unido al grupo  $R_3$ , y el átomo de carbono del anillo cicloalquilo al que está unido el grupo  $(CH_2)_nN(R_1R_2)$ , son todos átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes unidos a tales átomos de carbono asimétricos pueden estar en configuración (R) y (S), incluyendo sus mezclas. Por ejemplo, si en un compuesto de fórmula I  $R_2$  es alquilo sustituido y dicho sustituyente está unido a un átomo de
- 20 carbono en la cadena lateral de dicho alquilo, el átomo de carbono al que dicho sustituyente está unido es un átomo de carbono asimétrico y dicho sustituyente puede estar en la configuración (R) y (S), incluyendo sus mezclas.
- La configuración de sustituyentes unidos a átomos de carbono asimétricos del triciclo de mutilina es preferentemente el mismo que en la pleuromutilina natural.
- Se pueden separar mezclas isoméricas según sea apropiado, por ejemplo, de acuerdo con, por ejemplo de forma similar, a un procedimiento como los convencionales, obteniendo 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, cuando puedan existir tautómeros.
- Los compuestos de la presente invención presentan actividad farmacológica y, por tanto, son útiles como productos farmacéuticos.
- 30 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención muestran actividad antimicrobiana, por ejemplo actividad antibacteriana contra bacterias gram positivas, tales como estafilococos coagulasa positivos, por ejemplo *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus haemolyticus*, y estreptococos, por ejemplo *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, enterococos, por ejemplo *Enterococcus faecium* y monocitógenos de *Listeria* 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 obligados, por ejemplo *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Fusobacterium spp.*, y *Propionibacterium spp.*
- 35 La actividad *in vitro* contra bacterias aerobias se determinó por la Prueba de dilución en agar o Prueba de microdilución según el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, el antiguo National Committee for Clinical Laboratory Standards (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 en la prueba *in vitro* contra bacterias anaerobias según el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, el antiguo 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 determinó por el modelo de ratón septicémico contra *Staphylococcus aureus*.
- 40 Los compuestos de la presente invención son por tanto adecuados para el tratamiento y la prevención de enfermedades que están mediadas por microbios, por ejemplo por bacterias. Enfermedades que también se pueden tratar incluyen por ejemplo enfermedades mediadas por *Helicobacter*, tal como *Helicobacter pylori*, y enfermedades mediadas por *Mycobacterium tuberculosis*. Enfermedades que también se pueden tratar incluyen en general enfermedades inflamatorias, en las que los microbios están mediando dicha inflamación, por ejemplo incluyendo el acné.
- 50 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso como producto farmacéutico, preferiblemente como antimicrobiano, tal como un antibiótico, por ejemplo, y un antianaeróbico.
- 55 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento del acné.

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

- enfermedades mediadas por bacterias, por ejemplo seleccionadas de estafilococos, estreptococos, enterococos;
- 5 - enfermedades mediadas por bacterias, por ejemplo seleccionadas de Moraxella, Haemophilus, Legionella, Neisseriaceae;
- enfermedades mediadas por Helicobacter;
- enfermedades mediadas por Mycobacterium tuberculosis;
- por ejemplo, enfermedades mediadas por Micoplasmas, Chlamydia y anaerobios obligados;

10 y para el tratamiento del acné.

Tratamiento incluye tratamiento y profilaxis.

15 Para un tratamiento antimicrobiano y del acné, la dosificación apropiada, naturalmente, variará dependiendo de, por ejemplo, la naturaleza química y los datos farmacocinéticos de un compuesto de la presente invención empleado, el hospedador particular, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de los estados patológicos que se estén tratando. Sin embargo, en general, para obtener resultados satisfactorios en grandes mamíferos, por ejemplo seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de desde aproximadamente 0,5 hasta 3 g de un compuesto de la presente invención administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta en cuatro veces por día.

20 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; soluciones o suspensiones inyectables, por ejemplo en forma de ampollas, viales, en forma de cremas, geles, pastas, en forma de polvo para inhalador, espumas, tinturas, lápices de labios, barras correctoras, gotas, pulverizaciones, o en forma de supositorios, por ejemplo de manera análoga a los macrólidos, tales como eritromicinas, por ejemplo claritromicina o azitromicina.

25 Un compuesto de la presente invención se puede administrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, 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 como el compuesto en forma libre, opcionalmente en forma de un solvato.

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

35 Las combinaciones incluyen combinaciones fijas, en las que dos o más agentes farmacéuticamente activos están en la misma formulación; kits, en los que dos o más agentes farmacéuticamente activos en formulaciones separadas se venden en el mismo paquete, por ejemplo con instrucciones para la administración conjunta; y combinaciones libres en las que los agentes farmacéuticamente activos se empaquetan por separado, pero se proporcionan instrucciones para su administración simultánea o secuencial.

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

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

45 Tales composiciones farmacéuticas se pueden preparar de acuerdo con, por ejemplo análogamente a, un procedimiento convencional, por ejemplo mediante procesos de mezclado, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. Una forma farmacéutica unitaria puede contener, por ejemplo, desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 2000 mg, tal como de 10 mg a aproximadamente 500 mg.

Los compuestos de la presente invención son además adecuados como agentes veterinarios, por ejemplo

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

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

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

10 Los Ejemplos 1 a 37 presentados a continuación muestran  $CIM \leq 2 \mu/ml$  contra *Staphylococcus aureus* ATCC49951 y *Streptococcus pneumoniae* ATCC49619.

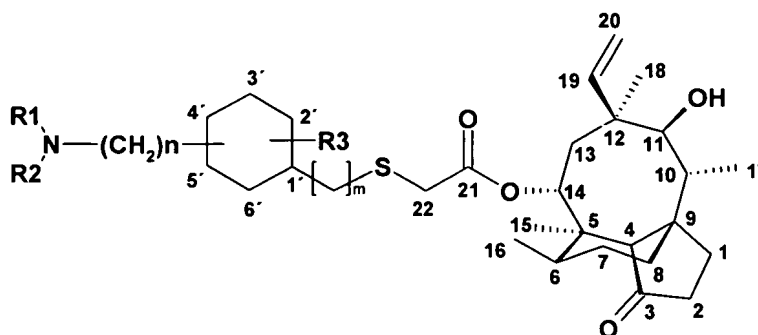
15 La estabilidad metabólica para compuestos de la presente invención se determinó usando hepatocitos humanos primarios conservados criogénicamente. Se incubaron  $1 \times 10^6$  células/ml en ausencia y en presencia de 5 y 25  $\mu g/ml$  de los compuestos de prueba a 37 °C,  $CO_2$  al 5% durante 4 horas. Para evaluar la degradación *in vitro* bajo las condiciones de ensayo, se incubó una muestra de cada compuesto de prueba también en ausencia de hepatocitos. La incubación de detuvo congelando la mezcla de reacción. Después de ultrafiltración y lavado del filtro con acetonitrilo, se analizó la solución de muestra para determinar la desaparición del compuesto principal o la aparición de metabolito usando CL/EM (Cromatografía de Líquidos/Espectro de Masas) (trampa de iones). El valor de estabilidad metabólica corresponde al compuesto principal detectado en valor porcentual después de la incubación.

20 En los compuestos de la presente invención, la introducción del grupo  $R_3$ , preferentemente un grupo hidroxilo, en posición de vecindad al sustituyente azufre unido al anillo de ciclohexilo revela mejoras inesperadas en la estabilidad metabólica de los componentes microbiológicamente activos. El compuesto principal o el metabolito activo fueron más estables después de la incubación con hepatocitos primarios humanos en comparación con derivados sin el grupo  $R_3$ , preferentemente el grupo hidroxilo, unido al resto ciclohexilo de la cadena lateral de pleuromutilina.

25 Por ejemplo, después de incubación de 4 horas con hepatocitos humanos a una concentración de compuesto de 5  $\mu g/ml$ , para una mezcla de clorhidrato de 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R) del mismo -Ejemplo 2 de la presente invención - se encontró el 66% de compuestos principales, mientras que para la mezcla de clorhidrato de 14-O-[[[(1R, 3R)-3-amino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y el clorhidrato del diastereómero (1S, 3S) del mismo - derivado análogo sin grupo hidroxilo - solo se pudo detectar el 24% de compuestos principales.

### 30 Ejemplos

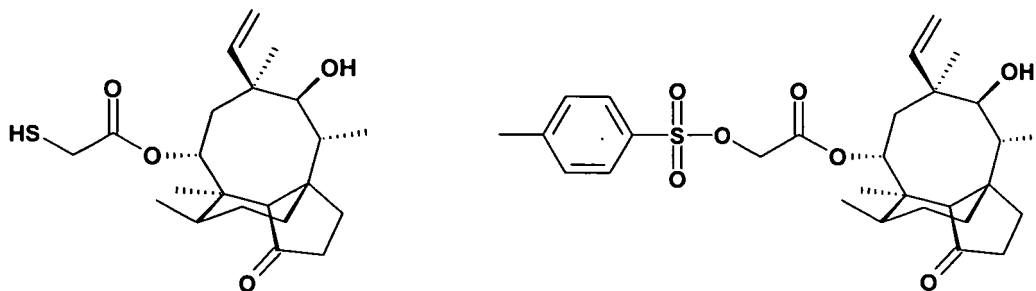
El nombre trivial mutilina se refiere al nombre sistemático IUPAC (1S, 2R, 3S, 4S, 6R, 7R, 8R, 14R)-3,6-dihidroxi-2,4,7,14-tetrametil-4-vinil-triciclo[5.4.3.0<sup>1,8</sup>]tetradecan-9-ona. En los ejemplos, los derivados de pleuromutilina se numeran de forma análoga al sistema de numeración de mutilina descrito por H. Berner (Berner, H.; Schulz, G.; Schneider H. *Tetrahedron* **1980**, 36, 1807-1811.):



35

Pleuromutilina tiol y tosilato de pleuromutilina son compuestos de fórmulas:





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

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-ciclohexil-sulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R)**

10 A una solución 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 tetrahidrofurano se añadió óxido de aluminio (40 g, actividad Brockmann I, neutra) y la mezcla resultante se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1) proporcionando 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S) (a) ( $R_f = 0,38$ , 1,34 g, 12%) así como una mezcla de 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-*terc*-butoxi-carbonilamino-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) ( $R_f = 0,26$ , 2,81 g, 25%) como espumas amorfas incoloras.

20 (a): RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,74 (d, 1H, NH, J = 7Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,90 (d, 1H, 2'-OH, J = 5Hz), 4,48 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,55 - 3,20 (m, 6H, 1'-H, 2'-H, 4'-H, 11-H, 22-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH $_3$ ), 1,35 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,06 (s, 3H, 18-CH $_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17-CH $_3$  J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH $_3$  J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 630 (MNa $^+$ ), 1237 (2MNa $^+$ ).

25 (b): RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,70 (d, 1H, NH, J = 7Hz), 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18Hz), 5,34 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,82, 4,78 (d, 1H, 2'-OH, J = 4Hz), 4,48 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,55 - 3,20 (m, 5H, 2'-H, 4'/5'-H, 11-H, 22-H), 2,97 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 12H, 15-CH $_3$ , *terc*-butilo), 1,05 (s, 3H, 18-CH $_3$ ), 0,82 (d, 3H, 17-CH $_3$  J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH $_3$  J = 7Hz). EM-IEP (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 solución de éster *terc*-butílico del ácido 3,4-epoxiciclohexil-carbámico (10 g, 47 mmol) y pleuromutilina tiol (16,6 g, 42 mmol) en 200 ml de metanol y 20 ml de dioxano se añadió NaOH 2N (21 ml, 42 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción se ajustó el pH a 7 con HCl diluido y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y salmuera y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se secaron. El filtrado se concentró a presión reducida y, después de cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1) se obtuvieron 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S) ( $R_f = 0,40$ , 3,1 g, 12% de rendimiento) 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) ( $R_f = 0,25$ , 6,35 g, 25%) como espumas blancas amorfas.

45 **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)**

A una solución de pleuromutilina tiol (9,25 g, 23,5 mmol) en 100 ml de acetonitrilo (secado sobre tamices

moleculares de 4Å) se añadió 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN, 2,9 µl, 23,5 mmol) y, después de 1 hora agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón se cargó la mezcla con éster *terc*-butílico del ácido syn-3,4-epoxiciclohexil-carbámico (4,17 g, 19,5 mmol) y se agitó durante otras 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se cargó con agua y salmuera y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se secaron. El filtrado se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1) proporcionando 14-O- $\{[(1R, 2R, 4R)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S) ( $R_f = 0,38, 5,07$  g, 43%) así como 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) ( $R_f = 0,25, 2,95$  g, 16,5%) como espumas amorfas incoloras.

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

A una solución 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 diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) a 4 °C y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se vertió cuidadosamente en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se filtran. Después de cromatografía (sílice, acetato de etilo/metanol/solución de amoniaco al 35% = 50/50/1) se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R, 4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexil-sulfanil]-acetil\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S) (745 mg, 67% de rendimiento) como una espuma amorfa incolora.

20 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,50 - 3,20 (m, 5H, 2'-H, 4'-H, 11-H, 22-H), 2,55 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,82 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 508 (MH<sup>+</sup>), 530 (MNa<sup>+</sup>), 1015 (2MH<sup>+</sup>), 1037 (2MNa<sup>+</sup>).

25 **Etapa C. Clorhidrato de 14-O- $\{[(1R, 2R, 4R)-O-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil\}$ -mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 4S)**

Se trató una solución de 14-O- $\{[(1R, 2R, 4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S) (325 mg, 0,64 mmol) en 20 ml de dioxano con HCl 1N (0,64 ml, 0,64 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución se liofilizó obteniendo clorhidrato de 14-O- $\{[(1R, 2R, 4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexil-sulfanil]-acetil\}$ -mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 4S) (rendimiento cuantitativo) como sólido amorfo incoloro.

35 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 7,6 (s ancho, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,52 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,50 - 3,20 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-H), 3,03 (m, 1H, 4'-H), 2,53 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,82 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 508 (MH<sup>+</sup>), 530 (MNa<sup>+</sup>), 1015 (2MH<sup>+</sup>), 1037 (2MNa<sup>+</sup>), 542 (MCl).

**Ejemplo 1A - 14-O- $\{[(1S, 2S, 4S)-4-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil\}$ -mutilina y 14-O- $\{[(1R, 2R, 4R)-4-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil\}$ -mutilina**

Se separó la mezcla de 14-O- $\{[(1R, 2R, 4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S) (12 g, 23,6 mmol) del Ejemplo 1 Etapa B en una columna quiral (CHIRALCEL OD-H de 250 x 20 mm, n-heptano/ etanol / dietilamina = 80/20/0,1) proporcionando 14-O- $\{[(1S^*, 2S^*, 4S^*)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil\}$ -mutilina (a) (compuesto que eluye primero, 4,76 g, 37% de rendimiento, sin corregir) y 14-O- $\{[(1R^*, 2R^*, 4R^*)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil\}$ -mutilina (b) (compuesto que eluye el último, 3,63 g, 30% de rendimiento, sin corregir) como espumas amorfas incoloras.

45 (a): RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,50-3,20 (m, 5H, 2'-H, 4'-H, 11-H, 22-H), 2,55 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,82 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 508 (MH<sup>+</sup>), 530 (MNa<sup>+</sup>), 1015 (2MH<sup>+</sup>), 1037 (2MNa<sup>+</sup>), 506 (M-H), 542 (MCl).

50 (b): RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,50-3,20 (m, 5H, 2'-H, 4'-H, 11-H, 22-H), 2,55 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,82 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 508 (MH<sup>+</sup>), 530 (MNa<sup>+</sup>), 1015 (2MH<sup>+</sup>), 1037 (2MNa<sup>+</sup>), 506 (M-H), 542 (MCl).

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

55 **Etapa A. 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil\}$ -mutilina+ diastereómero (1S, 2S, 5R) y 14-O- $\{[(1R, 2R, 4S)-4-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R)**

Se trató una mezcla de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}tert\text{-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) y 14-O- $\{[(1R, 2R, 4S)-4\text{-}tert\text{-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R) (1,12 g, 1,84 mmol) del Ejemplo 1 Etapa A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa B. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, acetato de etilo/metanol/solución de amoníaco al 35% = 50/50/1) se obtuvieron 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (a) ( $R_f = 0,33$ , 524 mg, 56% de rendimiento) y 14-O- $\{[(1R, 2R, 4S)-4\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R) (b) ( $R_f = 0,22$ , 160 mg, 17%) como espumas amorfas incoloras.

(a): RMN de  $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,51 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 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 = 19Hz), 2,98 (m, 1H, 1'-H), 2,82 (m, 1H, 5'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,82 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

(b): RMN de  $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 4,51 (s ancho, 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 = 15Hz), 3,04 (m, 1H, 4'-H), 2,82 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

#### **Etapa B. Clorhidrato de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

Se trató 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (516 mg, 1,02 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo clorhidrato de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R) (533 mg, 96% de rendimiento) como sólido amorfo incoloro.

RMN de  $^1H$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 7,7 (s ancho, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,13, 6,12 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,53 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,70 (m, 1H, 2'-H), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,35 (m, 2H, 22-H), 3,09 (m, 2H, 1'-H, 5'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,82 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 508 (MH<sup>+</sup>), 530 (MNa<sup>+</sup>), 1015 (2MH<sup>+</sup>), 1037 (2MNa<sup>+</sup>), 542 (MCl<sup>-</sup>).

#### **Ejemplo 2A - 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina y 14-O- $\{[(1S, 2S, 5R)-5\text{-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina**

La mezcla de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (4,91 g, 9,67 mmol) del Ejemplo 2 Etapa A se separó en una columna quiral (CHIRALCEL OD-H de 250 x 20 mm, n-heptano/ isopropanol / dietilamina = 80/20/0,1) proporcionando 14-O- $\{[(1R^*, 2R^*, 5S^*)-5\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina (a) (compuesto que eluye primero, 2,07 g, 42% de rendimiento, sin corregir) y 14-O- $\{[(1S^*, 2S^*, 5R^*)-5\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina (b) (compuesto que eluye el último, 2,36 g, 48% de rendimiento, sin corregir) como espumas amorfas incoloras.

(a): RMN de  $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,72 (d, 1H, 2'-OH, J = 4Hz), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,47 (m, 1H, 2'-H), 3,45 - 3,20 (m, 3H, 11-H, 22-H), 2,98 (m, 1H, 1'-H), 2,80 (m, 1H, 5'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 508 (MH<sup>+</sup>), 530 (MNa<sup>+</sup>), 1015 (2MH<sup>+</sup>), 1037 (2MNa<sup>+</sup>), 506 (M-H<sup>-</sup>), 542 (MCl<sup>-</sup>).

(b): RMN de  $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,72 (d, 1H, 2'-OH, J = 4Hz), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,47 (m, 1H, 2'-H), 3,45 - 3,20 (m, 3H, 11-H, 22-H), 2,98 (m, 1H, 1'-H), 2,80 (m, 1H, 5'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 508 (MH<sup>+</sup>), 530 (MNa<sup>+</sup>), 1015 (2MH<sup>+</sup>), 1037 (2MNa<sup>+</sup>), 506 (M-H<sup>-</sup>), 542 (MCl<sup>-</sup>).

#### **Ejemplo 3 - Clorhidrato de 14-O- $\{[(1R, 2R, 4S)-4\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 4R)**

Se trató 14-O- $\{[(1R, 2R, 4S)-4\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R) (152 mg, 0,30 mmol) del Ejemplo 2 Etapa A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo clorhidrato de 14-O- $\{[(1R, 2R, 4S)-4\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 4R) (148 mg, 91% de rendimiento) como sólido amorfo incoloro.

RMN de  $^1H$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 7,8 (s ancho, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,14, 6,13 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,20 (d, 1H, 2'-OH), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,53 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,88 (m, 1H, 2'-H), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,32 (m, 2H, 22-H), 3,22 (m, 1H, 4'-H), 2,92 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 508 (MH<sup>+</sup>), 530 (MNa<sup>+</sup>), 1015 (2MH<sup>+</sup>), 1037 (2MNa<sup>+</sup>), 542 (MCl<sup>-</sup>).

**Ejemplo 4 - 14-O-[[1R, 2R, 5R]-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S)****Etapa A. *terc*-Butil-dimetil-(cis-3,4-epoxiciclohexiloxi)-silano**

5 A una solución 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 200 ml de diclorometano se añadió acetilacetato de vanadilo (0,5 g, cat.) e hidroperóxido de *terc*-butilo (20,4 ml 5,5M en decano, 112 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se trató 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 agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y, seguidamente, se extrajo con solución al 10% de NaHSO<sub>3</sub>, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 15/1) proporcionando *terc*-butil-dimetil-(cis-3,4-epoxiciclohexiloxi)-silano (R<sub>f</sub> = 0,35, 18,3 g, 79% de rendimiento) como aceite incoloro.

15 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

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

20 Se trató *terc*-butil-dimetil-(cis-3,4-epoxiciclohexiloxi)-silano (6,41 g, 28 mmol) con pleuromutilina tiol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A2. Se obtuvo 14-O-[[1R, 2R, 5S)-5-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) brutos como una espuma amorfa incolora que se usó directamente para la etapa siguiente.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,52 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,78 (dd, 1H, 2'-OH, J = 5Hz y 6Hz), 4,48 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,88 (m, 1H, 5'-H), 3,15 - 3,45 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-CH<sub>2</sub>), 2,92 (m, 1H, 1'-H), 2,38 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,86 (s, 9H, *terc*-butilo), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,0 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

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

30 A una solución de 14-O-[[1R, 2R, 5S)-5-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (9,46 g, 15,1 mmol) en 25 ml de tetrahidrofurano se añadió una mezcla de ácido acético y agua (3: 1, 100 ml) y se agitó durante 2 días a 40 °C. La mezcla de reacción se concentró casi hasta sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se sometió a cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/3) proporcionando 14-O-[[1R, 2R, 5S)-2,5-dihidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (R<sub>f</sub> = 0,27, 7,07 g, 92% de rendimiento) como espuma amorfa incolora.

35 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm, *inter alia*): 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,72 (dd, 1H, 2'-OH, J = 2Hz y 5Hz), 4,48 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 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 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,82 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 531 (MNa<sup>+</sup>), 1039 (2MNa<sup>+</sup>).

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

40 A una solución 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 añadió cloruro de metanosulfonilo (1,1 ml, 14,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida; el residuo se diluyó con HCl 1N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1) proporcionando 14-O-[[1R, 2R, 5S)-2-hidroxi-5-metano- sulfoniloxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (R<sub>f</sub> = 0,15, 2,55 g, 36% de rendimiento) como espuma amorfa incolora.

50 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,07 (m, 2H, 20-H), 5,00 (t, 1H, 2'-OH, J = 5Hz), 4,78 (m, 1H, 5'-H), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,55 - 3,25 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-H), 2,91 (m, 1H, 1'-H), 2,38 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,80 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

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

Se calentó durante 6 horas a 80 °C una solución de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-2\text{-hidroxi-5-metanosfoniloxi-ciclohexil-sulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (2,55 g, 4,35 mmol) y azida de sodio (0,85 g, 13 mmol) en 30 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y salmuera y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida y se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R, 5R)-5\text{-azido-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S) brutos (rendimiento cuantitativo, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1,  $R_f = 0,35$ ) como espuma amorfa que se usó directamente para la etapa siguiente.

RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,15, 6,13 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,56, 5,54 (2d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,90 (d, 1H, 2'-OH, J = 5Hz), 4,50, 4,49 (2d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,50 - 3,25 (m, 5H, 2'-H, 5'-H, 11-H, 22-H), 2,64 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 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 = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH $_3$ , J = 7Hz).

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

Se añadió trifenilfosfina (1,18 g, 4,50 mmol) a una solución de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5R)-5\text{-azido-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S) (2,4 g, 4,50 mmol) en 30 ml de tetrahydrofurano y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Seguidamente se añadió agua (aprox. 3 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a reflujo. Después de evaporar el disolvente el residuo se diluyó con agua y salmuera y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se sometieron a cromatografía (sílice, acetato de etilo/metanol/solución de amoníaco al 35% = 100/100/1) proporcionando 14-O- $\{[(1R, 2R, 5R)-5\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S) ( $R_f = 0,3$ , 1,74 g, 79% de rendimiento) como espuma amorfa incolora.

RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 7,25, 6,65 (2 s ancho, 1H, NH), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,04 (m, 2H, 20-H), 4,50 (s ancho, 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 (s ancho, 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 = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH $_3$ , J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 508 (MH $^+$ ), 530 (MNa $^+$ ), 1037 (2MNa $^+$ ).

#### Ejemplo 4A - 14-O- $\{[(1R, 2R, 5R)-5\text{-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina y 14-O- $\{[(1S, 2S, 5S)-5\text{-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina

Se separó la mezcla de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5R)-5\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S) (4 g, 7,87 mmol) del Ejemplo 4 Etapa F en una columna quiral (CHIRALPAK IC de 250 x 20 mm, n-heptano/ tetrahydrofurano / dietilamina = 70/30/0,1) proporcionando 14-O- $\{[(1S^*, 2S^*, 5S^*)-5\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina (compuesto que eluye el último, 1,1 g, 28% de rendimiento, sin corregir) como espuma amorfa incolora.

RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 5,76 (d, 1H, 2'-OH, J = 7Hz), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 7Hz), 3,55 - 3,15 (m, 5H, 2'-H, 11-H, 5'-H, 22-H), 2,48 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 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 = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH $_3$ , J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 508 (MH $^+$ ), 1037 (2MNa $^+$ ), 506 (M-H $^-$ ), 542 (MCl $^-$ ).

#### Ejemplo 5 - Clorhidrato de 14-O- $\{[(1R, 2R, 3R)-3\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 3S)

##### Etapa A. 14-O- $\{[(1R, 2R, 3R)-3\text{-terc-Butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S)

Se trató éster *terc*-butílico del ácido (cis)-2,3-epoxiciclohexil-carbámico (O'Brien, P.; Childs, A., C.; Ensor, G. *Organic Letters* **2003**, 5(26), 4955 - 4957.) (1 g, 4,69 mmol) con pleuromutilina tiol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A1. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1) se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R, 3R)-3\text{-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S) ( $R_f = 0,5$ , 1,32 g, 46%) como una espuma amorfa incolora.

RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,12 (m, 2H, NH, 19-Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,96 (d, 1H, 2'-OH, J = 4Hz), 4,50, 4,99 (2d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,65 (m, 1H, 2'-H), 3,57 (m, 1H, 3'-H), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), sistema AB ( $\nu_A = 3,30, 3,29$ ,  $\nu_B = 3,23, 3,22$ , 22-H, J = 15Hz), 3,06 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 12H, *terc*-butilo, 15-CH $_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18-CH $_3$ ), 0,82 (d, 3H, 17-CH $_3$ , J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH $_3$ , J = 6Hz).

##### Etapa B. 14-O- $\{[(1R, 2R, 3R)-3\text{-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S)

Se trató 14-O- $\{[(1R, 2R, 3R)-3\text{-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S) (400 mg, 0,658 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa B. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, acetato de etilo / metanol = 1/5) se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R, 3R)-3\text{-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S) ( $R_f = 0,1$ , 249 mg, 75%) como una

espuma amorfa incolora. EM-IEP (m/z): 508 (MH<sup>+</sup>), 530 (MNa<sup>+</sup>), 1015 (2MH<sup>+</sup>), 1037 (2MNa<sup>+</sup>).

**Etapas C. Clorhidrato de 14-O-[[[(1R, 2R, 3R)-3-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 4S)**

5 Se trató 14-O-[[[(1R, 2R, 3R)-3-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S) (249 mg, 0,49 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo clorhidrato de 14-O-[[[(1R, 2R, 3R)-3-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 3S) (247 mg, 93% de rendimiento) como sólido amorfo incoloro.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 7,8 (s ancho, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,13 (d, 2H, 19-Hz, J = 11Hz y 18Hz), 5,80 (d, 1H, 2'-OH, J = 4Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,55, 4,54 (2d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,87 (m, 1H, 2'-H), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), sistema AB (ν<sub>A</sub> = 3,35, ν<sub>B</sub> = 3,24, 22-H, J = 15Hz), 3,20, 3,13 (2m, 1H, 3'-H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 508 (MH<sup>+</sup>), 1015 (2MH<sup>+</sup>), 542 (MCl<sup>+</sup>).

15 **Ejemplo 6 - 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S) y 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S)**

20 A una solución de 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S) (900 mg, 1,77 mmol) del Ejemplo 1 Etapa B en 10 ml diclorometano se añadió acetaldehído (2,77 ml, 1M en diclorometano) y ácido acético (77 μl, 1,77 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se trató con triacetoxiborohidruro sódico (750 mg, 3,54 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y, seguidamente, se extrajo con solución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo-metanol/solución de amoníaco al 35% = 5015011) proporcionando 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S) (a) (92 mg, 9% de rendimiento) y 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S) (b) (163 mg, 17% de rendimiento) como espumas amorfas incoloras.

25 (a): RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,83 (d, 1H, 2'-OH, J = 4Hz), 4,47 (d, 1H, 1-OH, J = 6Hz), 3,42 (m, 1H, 11-H), sistema AB (ν<sub>A</sub> = 3,50, 3,42, ν<sub>B</sub> = 3,30, 3,27, 22-H, J = 15Hz), 3,25 (m, 1H, 2'-H), 2,50 (m, 2H, 1'-H, 4'-H), 2,40 (m, 5H, NCH<sub>2</sub>, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,92 (t, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 564 (MH<sup>+</sup>), 586 (MNa<sup>+</sup>), 562 (M-H)-.

30 (b): RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,48 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,42 (m, 1H, 11-H), sistema AB (ν<sub>A</sub> = 3,48, ν<sub>B</sub> = 3,25, 22-H, J = 15Hz), 2,55 (m, 2H, 1'-H, 4'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,95 (t, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 6Hz). EM-IEP (m/z): 536 (MH<sup>+</sup>), 558 (MNa<sup>+</sup>), 534 (M-H)-.

**Ejemplo 7 - Clorhidrato de 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

**Etapas A. Éster *terc*-butílico del ácido N-etil-N-(ciclohex-3-enil)-carbámico**

40 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido ciclohex-3-enil-carbámico (Kapferer, P.; Vasella, A. *Helvetica Chimica Acta* **2004**, *87*, 2764-2789) (4,34 g, 22 mmol) en 20 ml de DMSO se añadió hidruro sódico (880 mg, dispersión al 60%, 22 mmol) y, después de agitar durante una hora, yoduro de etilo (1,78 ml, 22 mol). Después de agitar otras 2 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y salmuera y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se secaron. El filtrado se concentró a presión reducida y, después de cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 12/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe (R<sub>f</sub> = 0,30, 2,88 g, 58% de rendimiento) como un sólido incoloro.

45 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 5,61 (m, 2H, doble enlace), 4,08 (s ancho, 1H, NCH), 3,15 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,15, 1,75 (2m, 6H), 1,47 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,13 (t, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

**Etapas B. Éster *terc*-butílico del ácido N-etil-N-(cis-3,4-epoxiciclohexil)-carbámico**

50 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido N-etil-N-(ciclohex-3-enil)-carbámico (2,87 g, 12,7 mmol) en 75 ml de diclorometano y se trató con ácido 3-cloroperbenzoico (4,50 g, 70%, 19 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y, seguidamente, se extrajo con solución al 10% de NaHSO<sub>3</sub>, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y, después de cromatografía (sílice, ciclohexano / dioxano = 5/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe (R<sub>f</sub> = 0,2, 1,50 g, 49% de rendimiento).

55

RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 4,0 (s ancho, 1H, NCH), 3,14 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,06 (s ancho, 2H, epóxido), 2,13, 2,08, 1,88, 1,60, 1,36 (4m, 6H), 1,47 (s, 9H, *terc*-butilo), 0,08 (t, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Etapa C. 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-(*terc*-Butoxicarbonil-etil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

5 Se trató éster *terc*-butílico del ácido N-etil-N-(cis-3,4-epoxiciclohexil)-carbámico (1,5 g, 6,2 mmol) con pleuromutilina tiol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A1. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / dioxano = 3/1) se obtuvo 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-(*terc*-butoxicarbonil-etil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) ( $R_f = 0,4$ , 2,57 g, 65% de rendimiento) como una espuma amorfa incolora.

10 EM-IEP (m/z): 536 ( $\text{MH}^+$ ), 558 ( $\text{MNa}^+$ ), 534 ( $\text{M-H}^-$ ).

**Etapa D. 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

15 Se trató 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-(*terc*-butoxicarbonil-etil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (2,57 g, 4,04 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa B. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, acetato de etilo/metanol/solución de amoniaco al 35% = 100/100/1) se obtuvo 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) ( $R_f = 0,3$ , 1,08 g, 50%) como una espuma amorfa incolora.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,48 (dd, 1H, 19-H, J = 10Hz y 18Hz), 5,77 (m, 1H, 14-H), 5,36 (m, 1H, 20-H), 5,22 (d, 1H, 20-H, J = 17Hz), 3,45 (d, 1H, 2'-H), 3,37 (d, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,25 (m, 1H, 22-H), 2,97 (m, 1H, 1'-H), 2,91 (m, 1H, 5'-H), 2,63 (q, 2H,  $\text{NCH}_2$ , J = 7Hz), 2,10 (s ancho, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,18 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,12 (t, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,98 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,73 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz).

**Etapa E. Clorhidrato de 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

25 Se trató 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (86 mg, 0,16 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo clorhidrato de 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R) (83 mg, 90% de rendimiento) como sólido amorfo incoloro.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 9,3 (s ancho, 2H,  $\text{NH}_2^+$ ), 6,45 (m, 1H, 19-H), 5,73 (d, 1H, 14-H, J = 10Hz), 5,35 (m, 1H, 20-H), 5,22 (d, 1H, 22-H, J = 18Hz), 3,85 (m, 1H, 2'-H), 3,33 (m, 3H, 11-H, 22-H), 3,07 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,10 (s ancho, 1H, 4-H), 1,50 (t, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 1,45 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,18 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,90 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,73 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 536 ( $\text{MH}^+$ ), 570 ( $\text{MCl}^-$ ).

**Ejemplo 8 – Clorhidrato de 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

35 **Etapa A. 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

40 Se trató 14-O- [[[(1R, 2R, 5S)-5-etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (250 mg, 0,47 mmol) del Ejemplo 7 Etapa D se trató con acetaldehído (53  $\mu\text{l}$ , 0,93 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, acetato de etilo / metanol = 1/1) se obtuvo 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) ( $R_f = 0,2$ , 230 mg, 87%) como una espuma amorfa incolora.

RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,48 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 17Hz), 5,77 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,36 (m, 1H, 20-H), 5,22 (d, 1H, 20-H, J = 17Hz), 3,57, 3,36, 3,21, 3,03, 2,72 (5m, 6H, 1'-H, 2'-H, 5'-H, 11-H, 22-H), 2,59 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,11 (s ancho, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,18 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,98 (t, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,88 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,73 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz).

45 **Etapa B. Clorhidrato de 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

50 Se trató 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (230 mg, 0,41 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo clorhidrato de 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R) (223 mg, 91% de rendimiento) como sólido amorfo incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 11,5 (s ancho, 3H,  $\text{NH}^+$ ), 6,46 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 17Hz), 5,74 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,34 (m, 1H, 20-H), 5,22 (d, 1H, 22-H, J = 17Hz), 3,98 (m, 1H, 2'-H), 3,60 - 2,90 (m, 9H, 1'-H, 5'-H, 11-H, 22-H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,10 (s ancho, 1H, 4-H), 1,48 (m, 9H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ , 15- $\text{CH}_3$ ), 1,18 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,89 (d, 3H,

17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,73 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 564 (MH<sup>+</sup>), 586 (MNa<sup>+</sup>), 1149 (2MNa<sup>+</sup>, 598 (MCl<sup>-</sup>).

**Ejemplo 9 - 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R)**

5 Se trató 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R) (680 mg, 1,34 mmol) del Ejemplo 2 Etapa A se trató de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, acetato de etilo / metanol = 1/1) se obtuvo 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R) (R<sub>f</sub> = 0,2, 129 mg, 17%) como una espuma amorfa incolora.

10 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,70 (d, 1H, 2'-OH), 4,49 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,70 (m, 1H, 2'-H), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), sistema AB (ν<sub>A</sub> = 3,36, ν<sub>B</sub> = 3,22, 22-H, J = 15Hz), 2,72 (m, 2H, 1'-H, 4'-H), 2,47 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,04 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,95 (t, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 536 (MH<sup>+</sup>), 558 (MNa<sup>+</sup>), 534 (M-H<sup>-</sup>).

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

20 Se trató 14-O-[[[(1R, 2R, 5R)-5-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S) (420 mg, 0,827 mmol) del Ejemplo 4 Etapa F de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, acetato de etilo/metanol/solución de amoníaco al 35% = 50/50/1) se obtuvo 14-O-[[[(1R, 2R, 5R)-5-dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S) (R<sub>f</sub> = 0,2, 95 mg, 20%) como una espuma amorfa incolora.

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,79 (m, 1H, 2'-OH), 3,55 - 3,15 (m, 2'-H, 5'-H, 11-H, 22-H), 2,58 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (m, 5H, NCH<sub>2</sub>, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,92 (t, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,83 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 564 (MH<sup>+</sup>), 586 (MNa<sup>+</sup>), 562 (M-H<sup>-</sup>), 598 (MCl<sup>-</sup>).

25 **Ejemplo 11 - 14-O-[[[(1R, 2R, 3R)-3-Etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S)**

**Etapa A. Éster *terc*-butílico del ácido [[(1R, 2R, 3R)-2-hidroxi-3-(2,4,6-trimetil-bencilsulfanil)-ciclohexil]-carbámico + diastereómero (1S, 2S, 3S)**

30 A una solución de éter *terc*-butílico del ácido (cis)-2,3-epoxiciclohexil-carbámico (O'Brien, P.; Childs, A., C.; Ensor, G. *Organic Letters* **2003**, 5(26), 4955 - 4957.) (14,9 g, 68,9 mmol) y 2,4,6-trimetilbencil mercaptano (11,5 g, 68,9 mmol) en 50 ml de metanol se añadió NaOH 10N (5 ml, 50 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y salmuera y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se secaron. El filtrado se sometió a cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 5/1) proporcionando éster *terc*-butílico del ácido [[(1R, 2R, 3R)-2-hidroxi-3-(2,4,6-trimetil-bencilsulfanil)-ciclohexil]-carbámico + diastereómero (1S, 2S, 3S) (R<sub>f</sub> = 0,25; 5,92 g, 23% de rendimiento) como espuma amorfa incolora. RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm): 6,78 (s, 2H, H-aromático), 6,15 (d ancho, OH), 4,95 (d ancho, NH), 3,75 (d, 1H, SCH<sub>2</sub>), 3,68 (m, 2H), 3,02 (m, 1H, SCH), 2,30 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 2,30, 1,90, 1,40 (3m, 6H), 1,35 (s, 9H, *terc*-butilo).

40 **Etapa B. Éster *terc*-butílico del ácido [[(1R, 2R, 3R)-2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-3-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexil]-carbámico + diastereómero (1S, 2S, 3S)**

45 Se trató una solución de éster *terc*-butílico del ácido [[(1R, 2R, 3R)-2-hidroxi-3-(2,4,6-trimetil-bencilsulfanil)-ciclohexil]-carbámico + diastereómero (1S, 2S, 3S) (2,46 g, 6,49 mmol) en 50 ml de dimetilformamida con cloruro de *terc*-butildimetilsililo (978 mg, 6,49 mmol) y imidazol (552 mg, 8,11 mmol) y se agitó a 80 °C durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con HCl 0,1N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Después de cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 10/1) se obtuvo éster *terc*-butílico del ácido [[(1R, 2R, 3R)-2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-3-(2,4,6-trimetil-bencilsulfanil)-ciclohexil]-carbámico + diastereómero (1S, 2S, 3S) (R<sub>f</sub> = 0,25, 3,0 g, 94% de rendimiento).

50 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm): 6,80 (s, 2H, H-aromático), 6,20 (d ancho, NH), 3,90, 3,75, 3,63 (3m, 4H, NCH, OCH, SCH<sub>2</sub>), 2,98 (m, 1H, SCH), 2,30 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1,90, 1,50, 1,33 (3m, 6H), 1,35 (s, 9H, C -*terc*-butilo), 0,85 (s, 9H, Si-*terc*-butilo), 0,0 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**Etapa C. Éster *terc*-butílico del ácido [[(1R, 2R, 3R)-2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-3-(2,4,6-trimetil-bencil-sulfanil)-ciclohexil]-etil-carbámico + diastereómero (1S, 2S, 3S)**

Se trató una solución de éster *terc*-butílico del ácido [[(1R, 2R, 3R)-2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-3-(2,4,6-trimetil-



bencilsulfanil]-ciclohexil]-carbámico + diastereómero (1S, 2S, 3S) (3,0 g, 6,08 mmol) con yoduro de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7 Etapa A. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 3/1) se obtuvo éster *terc*-butílico del ácido [(1R, 2R, 3R)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(2,4,6-trimetil-bencilsulfanil)-ciclohexil]-etil-carbámico + diastereómero (1S, 2S, 3S) (1,20 g, 38%). EM-IEP (m/z): 544 (MNa<sup>+</sup>), 1065 (2MNa<sup>+</sup>).

**Etapa D. Éster *terc*-butílico del ácido[(1R, 2R, 3R)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-mercapto-ciclohexil]-etil-carbámico + diastereómero (1S, 2S, 3S)**

Se trató una solución de éster *terc*-butílico del ácido [(1R, 2R, 3R)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-(2,4,6-trimetil-bencilsulfanil)-ciclohexil]-etil-carbámico + diastereómero (1S, 2S, 3S) (1,20 g, 2,30 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de amoniaco líquido a -78 °C bajo una atmósfera de argón con sodio (106 mg, 4,60 mmol) y se agitó a -78 °C durante una hora. Se añadió entonces cloruro amónico sólido y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con tetrahidrofurano y se cubrió con nitrógeno. La mezcla residual se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando éster *terc*-butílico del ácido [(1R, 2R, 3R)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-mercapto- ciclohexil]-etil-carbámico bruto + diastereómero (1S, 2S, 3S) (rendimiento cuantitativo) que se usó directamente para la etapa siguiente. EM-IEP (m/z): 412 (MNa<sup>+</sup>), 801 (2MNa<sup>+</sup>).

**Etapa E. 1,4-O-[(1R, 2R, 3R)-3-(*terc*-Butoxicarbonil-etil-amino)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil-sulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S)**

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido[(1R, 2R, 3R)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-mercapto-ciclohexil]-etil-carbámico + diastereómero (1S, 2S, 3S) bruto (895 mg, 2,30 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano y se trató seguidamente con tosílato de pleuomutilina (979 mg, 1,84 mmol) y *terc*-butóxido potásico (206 mg, 1,84 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente el residuo se diluyó con HCl 1N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Después de cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 10/1) se obtuvo 14-O-[(1R, 2R, 3R)-3-(*terc*-butoxicarbonil-etil-amino)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S) (R<sub>f</sub> = 0,5, 468 mg, 27% de rendimiento).

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,49 (m, 1H, 11-OH), 3,94 (m, 1H, 2'-H), 3,43 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,28, 3,04 (2m, 5H, 1'-H, 22-H, NCH<sub>2</sub>), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,40 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15-NCH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,87 (s; 9H, Si-*terc*-butilo), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,64, 0,62 (2d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz) 0,05, -0,05 (2s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**Etapa F. 14-O-[(1R, 2R, 3R)-3-Etilamino-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclobexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S) y 14-O-[(1R, 2R, 3R)-3-Etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S)**

Se trató 14-O-[(1R, 2R, 3R)-3-(*terc*-butoxicarbonil-etil-amino)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexilsulfanil]- acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S) (468 mg, 0,624 mmol) con ácido trifluoroacético durante la noche de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa B. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, acetato de etilo / metanol = 1/2) se obtuvieron 14-O-[(1R, 2R, 3R)-3-etilamino-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S) (a) (R<sub>f</sub> = 0,6, 144 mg, 36% de rendimiento) y 14-O-[(1R, 2R, 3R)-3-etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S) (b) (R<sub>f</sub> = 0,25, 177 mg, 53% de rendimiento) como sólidos incoloros.

(a): EM-IEP (m/z): 672 (MNa<sup>+</sup>), 1321 (2MNa<sup>+</sup>).

(b): RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,76 (m, 1H, 2'-OH), 4,49, 4,48 (2d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,55 (m, 1H, 2'-H), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), sistema AB (v<sub>A</sub> = 3,37, v<sub>B</sub> = 3,18, 22-H, J = 15Hz), 3,05 (m, 1H, 3'-H), 2,66 (m, 1H, 1'-H), 2,50 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,98 (t, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 536 (MH<sup>+</sup>), 558 (MNa<sup>+</sup>), 1071 (2MH<sup>+</sup>), 1093 (2MNa<sup>+</sup>), 534 (M-H)-.

**Ejemplo 12 - 14-O-[(1R, 2R; 3R)-3-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S)**

**Etapa A. 14-O-[(1R, 2R, 3R)-3-Dietilamino-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S)**

Se trató 14-O-[(1R, 2R, 3R)-3-etilamino-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S) (144 mg, 0,222 mmol) del Ejemplo 11 Etapa F con acetaldehído (25 µl, 0,444 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, acetato de etilo / metanol = 2/1) se obtuvo 14-O-[(1R, 2R, 3R)-3-dietilamino)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-

ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S) ( $R_f = 0,5$ , 110 mg, 73%) como una espuma amorfa incolora. RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y  $18\text{Hz}$ ), 5,53 (d, 1H, 14-H,  $J = 7\text{Hz}$ ), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,98 (m, 1H, 11-OH), 3,97 (m, 1H, 2'-H), 3,42 (t, 1H, 11-H,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3,24 (m, 2H, H-22), 3,00 (m, 1H, 1'-H), 2,70 (m, 1H, 3'-H), 2,55 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,87 (m, 15H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ , Si-*terc*-butilo), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,62, 0,60 (2d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,07 (s, 6H, Si ( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ).

**Etapa B. 14-O-[[[(1R, 2R, 3R)-3-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S)**

A una solución de 14-O-[[[(1R, 2R, 3R)-3-dietilamino-2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S) (101 mg, 0,149 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,44 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 0,447 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con solución de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se secaron. El filtrado se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo / metanol = 1/2) obteniendo 14-O-[[[(1R, 2R, 3R)-3-dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3S) ( $R_f = 0,2$ , 8 mg, 10% de rendimiento) como espuma amorfa incolora. RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,15, 6,14 (2dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y  $18\text{Hz}$ ), 5,54 (d, 1H, 14-H,  $J = 8\text{Hz}$ ), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,99, 4,42 (2m, 2H, 11-OH, 2'-OH), 3-87-(m,-1-H, 2'-H), 3,42 (t, 1H, 11H,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3,25 (m, 2H, H-22), 3,05-(m, 1H, 1'-H), 2,60 (m, 3H, 3'-H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,90 (m, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,62, 0,61 (2d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ). EM-IEP (m/z): 564 ( $\text{MH}^+$ ), 586 ( $\text{MNa}^+$ ), 1149 ( $2\text{MNa}^+$ ), 562 ( $\text{M-H}^-$ ).

**Ejemplo 13 - 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-(Formil-hidroxi-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R)**

**Etapa A1. 14-O-[[[(7R, 8R)-7-Hidroxi-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S)**

Se trató 7,8-epoxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (Zhang, L.; Koreeda, M. *Organic Letters* **2002**, 4(21), 3755-3758.) (6,25 g, 40 mmol) y pleuromutilina tiol (8 g, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A2. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1) se obtuvo 14-O-[[[(7R, 8R)-7-hidroxi-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S) ( $R_f = 0,3$ , 8,40 g, 76% de rendimiento) como una espuma amorfa incolora.

RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y  $18\text{Hz}$ ), 5,55 (d, 1H, 14-H,  $J = 8\text{Hz}$ ), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,95 (d, 1H, 2'-OH,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4,50 (d, 1H, 11-OH,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3,82 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,55 - 3,25 (m, 4H, 2'-H, 11-H, H-22), 2,58, (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35, 1,34 (2s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,62 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ). EM-IEP (m/z): 573 ( $\text{MNa}^+$ ), 549 ( $\text{M-H}^-$ ).

**o Etapa A2. 14-O-[[[(7R, 8R)-7-Hidroxi-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S) y 14-O-[[[(7R, 8R)-8-Hidroxi-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S)**

Se trataron 7,8-epoxi-1,4-dioxa-spiro[4.5]decano (6,24 g, 39,95 mmol) y pleuromutilina tiol (16,4 g, 41,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A3. Después de procesado y cromatografía de la reacción (sílice, acetato de etilo / tolueno = 1/1) se obtuvo una mezcla de 14-O-[[[(7R, 8R)-7-hidroxi-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S) así como 14-O-[[[(7R, 8R)-8-hidroxi-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S) ( $R_f = 0,24$ , 4,40 g, 20% de rendimiento) como un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,14, 6,12 (2dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y  $18\text{Hz}$ ), 5,55, 5,53 (2d, 1H, 14-H,  $J = 8\text{Hz}$ ), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,95, 4,87 (d+dd, 1H, 2'-OH,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4,50, 4,49 (2d, 1H, 11-OH,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3,83 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,55 - 3,25 (m, 4H, 2'-H, 11-H, H-22), 2,77, 2,57 (2m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36, 1,36 (2s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,62 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ). EM-IEP (m/z): 573 ( $\text{MNa}^+$ ), 549 ( $\text{M-H}^-$ ).

**Etapa B. 14-O-[[[(7R, 8R)-7-(*terc*-Butil-difenil-silanilo)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S)**

Se trató una solución de 14-O-[[[(7R, 8R)-7-hidroxi-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S) (8,4 g, 15,3 mmol) de la Etapa A1 en 50 ml de dimetilformamida con cloruro de *terc*-butildifenilsililo (5,16 ml, 19,8 mmol) e imidazol (1,66 g, 24,4 mmol) y se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y salmuera y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Después de cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1) se obtuvo 14-O-[[[(7R, 8R)-7-(*terc*-butil-difenil-silanilo)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S) ( $R_f = 0,7$ , 8,03 g, 67% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 7,7 - 7,35 (m, 10H, H-aromático), 6,15, 6,13 (2dd, 1H, 19-H,

J = 11Hz y 18Hz), 5,57, 5,53 (2d, 1H, 14-H, J = 7Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,50 (m, 1H, 11-OH), 3,30 (m, 1H, 2'-H), 3,70 - 2,80 (m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, 1'-H, 11-H, 22-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,39, 1,36 (2s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,00 (s, 9H, Si-*terc*-butilo), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,62, 0,60 (2d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 811 (MN<sup>+</sup>).

**5 Etapa C. 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*terc*-Butil-difenil-silaniloxi)-4-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S)**

10 Se disolvió 14-O-[[[(7R, 8R)-7-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-1,4-dioxa-spiro [4.5]dec-8-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S) (8,03 g, 10,2 mmol) en 100 ml de diclorometano y se trató con montmorillonita K10 (10 g) durante 3 días a temperatura ambiente. Después de filtrar sobre Celite, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 2/1) proporcionando 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-4-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) (R<sub>f</sub> = 0,38, 5,24 g, 69% de rendimiento).

15 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 7,65 - 7,40 (m, 10H, H-aromático), 6,15, 6,13 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 7Hz), 5,00 (m, 2H, 20-H), 4,47 (m, 1H, 11-OH), 4,24 (m, 1H, 2'-H), 3,41 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,20 - 3,00 (m, 2H, 22-H), 2,60 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35, 1,33 (2s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,97 (s, 9H, Si-*terc*-butilo), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,58 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

**Etapa D. 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*terc*-Butil-difenil-silaniloxi)-4-hidroxiimino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S)**

20 A una solución de 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-4-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) (2,50 g, 3,36 mmol) en 10 ml de dimetilformamida se añadió clorhidrato de hidroxilamina (233 mg, 3,36 mmol) y trietilamina (0,47 ml, 3,36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y salmuera y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con agua y se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida y se obtuvo 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-4-hidroxiimino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) (rendimiento cuantitativo, ciclohexano / acetato de etilo = 2/1, R<sub>f</sub> = 0,25, 0,35), que se usó para la Etapa siguiente sin purificación posterior.

**Etapa E. 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-2-(*terc*-Butil-difenil-silaniloxi)-4-hidroxiamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R) y 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-4-hidroxiamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S)**

30 Se disolvió 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-4-hidroxiimino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) (2,55 g, 3,36 mmol) en 10 ml de ácido acético y se trató con cianoborohidruro sódico (210 mg, 3,36 mmol) durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se secaron. El filtrado se sometió a cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 2/3) proporcionando 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-4-hidroxiamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R) (a) (R<sub>f</sub> = 0,5, 590 mg, 23% de rendimiento) y 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-4-hidroxiamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S) (b) (R<sub>f</sub> = 0,3, 670 mg, 26% de rendimiento).

40 (a): RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 7,6 - 7,35 (m, 10H, H-aromático), 6,93 (s ancho, 1H, NH/OH), 6,12, 6,08 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,50 (m, 2H, 14-H, NH/OH), 5,00 (m, 2H, 20-H), 4,47 (m, 1H, 11-OH), 3,95 (m, 1H, 2'-H), 3,40 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,10 - 2,60 (m, 4H, 1'-H, 4'-H, 22-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,31, 1,30 (2s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,00 (s, 12H, 18-CH<sub>3</sub> Si-*terc*-butilo), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,55 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

45 (b): RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 7,7 - 7,35 (m, 10H, H-aromático), 6,85 (s, 1H, NH/OH), 6,16, 6,04 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,55 (m, 2H, 14-H, NH/OH), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,49 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,55 (m, 1H, 2'-H), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), sistema AB (ν<sub>A</sub> = 3,37, ν<sub>B</sub> = 3,18, 22-H, J = 14Hz), 2,88 (m, 1H, 1'-H), 2,54 (m, 1H, 4'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,39, 1,37 (2s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,00 (s, 9H, Si-*terc*-butilo), 0,83 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,64, 0,62 (2d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

**50 Etapa F. 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-2-(*terc*-Butil-difenil-silaniloxi)-4-(formil-hidroxi-amino-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R)**

55 A una solución de 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-4-hidroxiamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R) (474 mg, 0,622 mmol) en 15 ml de éter *terc*-butil metílico se añadió formiato de 2,2,2-trifluoroetilo (594 μl, 6,22 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió gota a gota a 150 ml de heptano. El precipitado resultante se aisló por filtración dando 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-4-(formil-hidroxi-amino-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R) (307 mg, 62% de rendimiento, ciclohexano / acetato de etilo = 1/3, R<sub>f</sub> = 0,5) como sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 9,6, 9,2 (2 s ancho, 1H, NOH), 8,2, 7,9 (2s, 1H, CHO), 7,65 - 7,35 (m, 10H, H-aromático), 6,12, 6,08 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,50 (d, 1H, 14-H, J = 7Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,47 (m, 1H, 11-OH), 3,40 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 2,37 (s ancho, 1H, 4-H), 1,31, 1,30 (2s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,03 (s, 12H, 18- $\text{CH}_3$  Si-*terc*-butilo), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$  J = 7Hz), 0,55 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ , J = 6Hz).

5 **Etapa G. 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-(Formil-hidroxi-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R)**

10 Se trató 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-4-(formil-hidroxi-aminociclohexil-sulfanil)-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R) (215 mg, 0,272 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano con fluoruro de tetrabutilamonio (1,36 ml, 1M en THF, 1,36 mmol) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con una mezcla de agua, solución de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera (1:1:1) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se añadió gota a gota has 250 ml de heptano. El precipitado resultante se aisló por filtración proporcionando 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-(formil-hidroxi-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R) (97 mg, 65% de rendimiento, diclorometano / metanol = 9/1,  $R_f$  = 0,4) como sólido incoloro.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 9,65, 9,25 (2 s ancho, 1H, NOH), 8,2, 7,9 (2s, 1H, CHO), 6,13 (m, 1H, 19-H), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,49 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,06 (s, 12H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ , J = 6Hz). EM-IEP (m/z): 574 ( $\text{MNa}^+$ ), 550 (M-H), 1101 (2M-H).

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

**Etapa A. (7R, 8R)-8-(2,4,6-Trimetilbencilsufanil)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-ol + diastereómero (7S, 8S)**

25 Se trató 7,8-epoxi-1,4-dioxa-spiro[4.5]decano (Zhang, L.; Koreeda, M. *Organic Letters* **2002**, 4(21), 3755-3758.) (22 g, 120 mmol) con 2,4,6-trimetilbencil mercaptano (20 g, 120 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A2. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 2/1) se obtuvo (7R, 8R)-8-(2,4,6-trimetilbencilsufanil)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-ol + diastereómero (7S, 8S) ( $R_f$  = 0,4, 33 g, 85% de rendimiento) como aceite. EM-IEP (m/z): 345 ( $\text{MNa}^+$ ), 667 ( $2\text{MNa}^+$ ).

**Etapa B. Éster (7R, 8R)-7-(2,4,6-trimetilbencilsufanil)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ílico del ácido acético + diastereómero (7S, 8S)**

30 A una solución de trifenilfosfina (26,5 g, 101 mmol) en 500 ml de tetrahidrofurano bajo atmósfera de argon se añadió azodicarboxilato de isopropilo (19,6 ml, 101 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadieron (7R, 8R)-8-(2,4,6-trimetilbencilsulfanil)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-ol + diastereómero (7S, 8S) (27,7 g, 86 mmol) en 150 ml de tetrahidrofurano y ácido acético (7,7 ml, 135 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo/metanol = 3/1) proporcionando éster (7R, 8R)-7-(2,4,6-trimetilbencilsulfanil)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ílico del ácido acético + diastereómero (7S, 8S) ( $R_f$  = 0,4, 7,0 g, 22% de rendimiento).

35 RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 6,81 (s, 2H, H-aromático), 4,85 (m, 1H, CHO), 3,96 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), sistema AB ( $\nu_A$  = 3,83,  $\nu_B$  = 3,79, J = 11Hz,  $\text{SCH}_2$ ), 2,99 (m, 1H, CHS), 2,36 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,18 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,11 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1,90-1,58 (m, 4H). EM-IEP (m/z): 387 ( $\text{MNa}^+$ ).

**Etapa C. (7R, 8R)-7-Mercapto-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol + diastereómero (7S, 8S)**

40 Se trató éster (7R, 8R)-7-(2,4,6-trimetilbencilsulfanil)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ílico del ácido acético + diastereómero (7S, 8S) (6,33 g, 17,4 mmol) con sodio (1,6 g, 69,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 Etapa D. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1) se obtuvo (7R, 8R)-7-mercapto-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol + diastereómero (7S, 8S) ( $R_f$  = 0,4, 1,36 g, 38%).

45 RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm): 4,89 (d, 1H, OH), 3,83 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,17 (m, 1H, CHO), 2,76 (m, 1H, CHS), 2,43 (s, 1H, SH), 1,90 - 1,30, 6H). EM-IEP (m/z): 189 (M-H).

**Etapa D. 14-O-[[[(7R,8R)-8-Hidroxi-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S)**

50 Se trató (7R, 8R)-7-mercapto-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol + diastereómero (7S, 8S) (1,36 g, 7,15 mmol) con tosilato de pleuomutilina (3,8 g, 7,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 Etapa E. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1) se obtuvo 14-O-[[[(7R, 8R)-8-hidroxi-1,4-dioxa-spiro [4.5]dec-7-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S) ( $R_f$  = 0,25, 1,90 g, 48%) como espuma amorfa incolora. EM-IEP (m/z): 573 ( $\text{MNa}^+$ ), 1123 ( $2\text{MNa}^+$ ), 549 (M-H), 585 ( $\text{MCl}^-$ ).

**Etapa E. 14-O-[[[(7R, 8R)-8-(*terc*-Butil-difenil-silaniloxi)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S)**

Se trató 14-O-[[[(7R, 8R)-8-hidroxi-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-7-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S) (1,90 g, 3,45 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Etapa B. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 3/2) se obtuvo 14-O-[[[(7R, 8R)-8-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-7-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S) ( $R_f = 0,6$ , 1,65 g, 61%) como una espuma amorfa incolora.

RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 7,7 - 7,35 (m, 10H, H-aromático), 6,13, 6,12 (2dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y  $18\text{Hz}$ ), 5,53 (d, 1H, 14-H,  $J = 7\text{Hz}$ ), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,50 (m, 1H, 11-OH), 3,78 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,70 (m, 1H, 1'-H), 3,42 (m, 1H, 11-H), 3,05 (m, 3H, 2'-H, 22-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36, 1,34 (2s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,00 (s, 9H, Si-*terc*-butilo), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,60, 0,58 (2d, 3H, 16- $\text{NCH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ).

**Etapa F. 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*terc*-Butil-difenil-silaniloxi)-5-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S)**

Se trató 14-O-[[[(7R, 8R)-8-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-7-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S) (1,65 g, 2,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Etapa C. Se obtuvo 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-5-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) bruto (1,34 g, 86% de rendimiento, ciclohexano / acetato de etilo = 2/1,  $R_f = 0,3$ ) como una espuma amorfa incolora que se usó directamente para la etapa siguiente.

RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 7,7 - 7,35 (m, 10H, H-aromático), 6,11, 6,09 (2dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y  $18\text{Hz}$ ), 5,48 (d, 1H, 14-H,  $J = 7\text{Hz}$ ), 4,98 (m, 2H, 20-H), 4,47 (m, 1H, 11-OH), 4,03 (m, 1H, 1'-H), 3,45 - 2,95 (m, 4H, 11-H, 2'-H, 22-H), 2,37 (s ancho, 1H, 4-H), 1,31, 1,29 (2s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,02 (s, 12H, 18- $\text{CH}_3$ , Si-*terc*-butilo), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,53 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ). EM-IEP (m/z): 767 ( $\text{MNa}^+$ ), 779 ( $\text{MCl}^-$ ).

**Etapa G. 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*terc*-Butil-difenil-silaniloxi)-5-hidroxiimino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S)**

Se trató 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-5-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) (1,34 g, 1,80 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Etapa D. Se obtuvo 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-5-hidroxiimino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) bruto (rendimiento cuantitativo, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1,  $R_f = 0,6$ ) como una espuma amorfa incolora que se usó directamente para la etapa siguiente.

**Etapa H. 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-(*terc*-Butil-difenil-silaniloxi)-5-hidroxi-amino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) y 14-O-[[[(1R, 2R, 5R)-2-(*terc*-Butil-difenil-silaniloxi)-5-hidroxi-amino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S)**

Se trató 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-5-hidroxiimino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) (2,55 g, 3,36 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Etapa E. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/3) se obtuvieron 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-5-hidroxi-amino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (a) ( $R_f = 0,4$ , 220 mg, 16% de rendimiento) y 14-O-[[[(1R, 2R, 5R)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-5-hidroxi-amino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S) (b) ( $R_f = 0,25$ , 560 mg, 41% de rendimiento).

(a): RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 7,65 - 7,35 (m, 10H, H aromático), 7,00 (s ancho, 1H, NH/OH), 6,11, 6,09 (2dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y  $18\text{Hz}$ ), 5,50 (d, 1H, 14-H,  $J = 8\text{Hz}$ ), 5,00 (m, 2H, 20-H), 4,47 (m, 1H, 11-OH), 3,80 (m, 1H, 2'-H), 3,40 (t, 1H, 11-H,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3,00 (m, 1H, 1'-H), sistema AB ( $\nu_A = 3,93$ ,  $\nu_B = 3,80$ , 22-H,  $J = 15\text{Hz}$ ), 2,68 (m, 1H, 5'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,31, 1,29 (2s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,00 (s, 12H, 18- $\text{CH}_3$ , Si-*terc*-butilo), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,55 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ).

(b): RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 7,7 - 7,35 (m, 10H, H-aromático), 6,97 (s, 1H, NH/OH), 6,16, 6,14 (2dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y  $18\text{Hz}$ ), 5,56 (m, 2H, 14-H), 5,40 (s ancho, 1H, NH/OH), 5,07 (m, 2H, 20-H), 4,49, 4,48 (2d, 1H, 11-OH,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3,48 (m, 1H, 2'-H), 3,43 (t, 1H, 11-H,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3,24 (m, 2H, 22-H), 2,79 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 2,33 (m, 1H, 5'-H), 1,38, 1,35 (2s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,98 (s, 9H, Si-*terc*-butilo), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,63, 0,61 (2d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6\text{Hz}$ ).

**Etapa I. 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-(*terc*-Butil-difenil-silaniloxi)-5-(formil-hidroxi-amino-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

Se trató 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-5-hidroxi-amino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (215 mg, 0,282 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Etapa F. El aislamiento del precipitado por filtración proporcionó 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-5-(formil-hidroxi-amino-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (135 mg, 61% de rendimiento, ciclohexano / acetato de etilo = 1/3,  $R_f = 0,65$ ) como sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 9,8, 9,3 (2 s ancho, 1H, NOH), 8,2, 7,9 (2 s ancho, 1H, CHO), 7,60 - 7,35 (m, 10H, H-aromático), 6,11, 6,09 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,50 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,00 (m, 2H, 20-H), 4,47 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,40 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 2,37 (s ancho, 1H, 4-H), 1,32, 1,30 (2s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,03 (s, 12H, 18- $\text{CH}_3$ , Si-*terc*-butilo), 0,82, 0,80 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,55 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ , J = 6Hz).

5 **Etapa J. 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5-(\text{Formil-hidroxi-amino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

Se trató 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-2-(\text{terc-butil-difenil-silanilo})-5-(\text{formil-hidroxi-aminociclohexil-sulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (130 mg, 0,164 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Etapa G. El aislamiento del precipitado por filtración proporcionó 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5-(\text{formil-hidroxi-amino})-2\text{-hidroxi-ciclohexil-sulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (77 mg, 85% de rendimiento, diclorometano / metanol = 9/1,  $R_f$  = 0,4) como sólido incoloro.

10  
15  
RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 9,7, 9,3 (2 s ancho, 1H, NOH), 8,2, 7,9 (2s, 1H, CHO), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 4,91 (d, 1H, 2'-OH), 4,49 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 4,2, 3,7 (2m, 2H, 2'-H, 5'-H), 3,41 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,28 (m, 2H, 22-H), 3,13 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,06 (s, 12H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ , J = 6Hz). EM-IEP (m/z): 574 ( $\text{MNa}^+$ ), 1125 ( $\text{MNa}^+$ ), 550 (M-H), 1101 (2M-H).

**Ejemplo 15 - 14-O- $\{[(1R, 2R, 3R/S)-3-(\text{Formil-hidroxi-amino})-2\text{-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3R/S)**

20 **Etapa A. 14-O- $\{[(6R, 7R)-6\text{-Hidroxi-1,4-dioxa-spiro}[4.5]\text{dec-7-ilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (6S, 7S)**

Se trataron 6,7-epoxi-1,4-dioxa-spiro[4.5]decano (Vankar, Y.D.; Reddy M. V.; Chaudhuri, N. C. *Tetrahedron* **1994**, 50 (37), 11057-11078.) (16,24 g, 104 mmol) y pleuromutilina tiol (20,5 g, 52 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A1. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / dioxano = 2/1) se obtuvo 14-O- $\{[(6R, 7R)-6\text{-hidroxi-1,4-dioxa-spiro}[4.5]\text{dec-7-ilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (6S, 7S) ( $R_f$  = 0,5, 15,6 g, 55% de rendimiento) como una espuma amorfa incolora.

25  
RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 7Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,90 (m, 1H, 2'-OH), 4,47 (m, 1H, 11-OH), 3,97 (m, 1H, 2'-H), 3,32 (m, 1H, 11-H), 3,50 - 3,20 (m, 2H, 22-H), 2,80 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35, 1,34 (2s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ , J = 6Hz).

30 **Etapa B. 14-O- $\{[(1R, 2R)-2\text{-Hidroxi-3-oxo-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S)**

Se trató 14-O- $\{[(6R, 7R)-6\text{-hidroxi-1,4-dioxa-spiro}[4.5]\text{dec-7-ilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (6S, 7S) (15,6 g, 28,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Etapa C. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1) se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R)-2\text{-hidroxi-3-oxo-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S) ( $R_f$  = 0,4, 3,14 g, 22% de rendimiento) se obtuvo como una espuma amorfa incolora.

35  
RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,23 (m, 1H, 2'-OH), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,49 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 4,00 (m, 1H, 2'-H), 3,50 - 3,30 (m, 3H, 11-H, 22-H), 2,86 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,06 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,80 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,61 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 529 ( $\text{MNa}^+$ ), 1035 (2 $\text{MNa}^+$ ).

40 **Etapa C. 14-O- $\{[(1R, 2R)-2\text{-Hidroxi-3-hidroxiimino-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S)**

Se trató 14-O- $\{[(1R, 2R)-2\text{-hidroxi-3-oxo-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S) (3,14 g, 6,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Etapa D. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1) se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R)-2\text{-hidroxi-3-hidroxiimino-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S) ( $R_f$  = 0,2, 1,75 g; 54% de rendimiento) como una espuma amorfa incolora.

45  
RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 10,5 (s, 1H, NOH), 6,13, 6,12 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,33 (d, 1H, 2'-OH, J = 4Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,50 (m, 1H, 11-OH), 3,96 (m, 1H, 2'-H), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,25 (m, 2H, 22-H), 3,14 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz).

50 **Etapa D. 14-O- $\{[(1R, 2R, 3R/S)-2\text{-Hidroxi-3-hidroxiimino-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3R/S)**

Se trató 14-O- $\{[(1R, 2R)-2\text{-hidroxi-3-hidroxiimino-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S) (1,75 g, 3,35 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Etapa E. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, acetato de etilo / metanol = 10/1) se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R, 3R/S)-2\text{-hidroxi-3-}$

hidroxiamino-ciclohexil-sulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3R/S) ( $R_f = 0,2$ , 1,34 g, 65% de rendimiento) como una espuma amorfa incolora.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 7,1 (s ancho, 1H, NH/OH), 6,12, 6,11 (2dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H,  $J = 8\text{Hz}$ ), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,90 (m, 1H, 2'-OH), 4,5 (m, 1H, 11-OH), 3,41 (t, 1H, 11-H,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3,73, 3,53, 3,30, 3,14, 3,01, 2,87 (6m, 5H, 1'-H, 2'-H, 3'-H, 22-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (2s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>,  $J = 7\text{Hz}$ ).

**Etapa E. 14-O-[[[(1R, 2R, 3R/S)-3-(Formil-hidroxi-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3R/S)**

10 Se trató 14-O-[[[(1R, 2R, 3R/S)-2-hidroxi-3-hidroxiamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3R/S) (899 mg, 1,72 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Etapa F. Después de aislar el precipitado por filtración se obtuvo 14-O-[[[(1R, 2R, 3R/S)-3-(formil-hidroxi-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 3R/S) (724 mg, 76% de rendimiento, diclorometano / metanol = 9/1,  $R_f = 0,5$ ) como un sólido incoloro.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 9,6, 9,9,4, 9,1 (3 s ancho, 1H, NOH), 8,2, 7,9 (2s, 1H, CHO), 6,13, 6,11 (2dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H,  $J = 8\text{Hz}$ ), 5,24 (m, 1H, 2'-OH), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,49 (m, 1H, 11-OH), 3,86, 3,60 (2m, 1H, 2'-H), 3,39 (t, 1H, 11-H,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3,28, 3,13, 2,64 (3m, 4H, 1'-H, 3'-H, 22-H), 2,38 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 12H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>,  $J = 7\text{Hz}$ ). EM-IEP (m/z): 574 (MNa<sup>+</sup>), 1125 (2MNa<sup>+</sup>), 550 (M-H)<sup>-</sup>, 1101 (2M-H)<sup>-</sup>.

20 **Ejemplo 16 – Clorhidrato de 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-hidroxi-5-metilamino-ciclobexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

**Etapa A. Éster *terc*-butílico del ácido N-metil-N-(ciclohex-3-enil)-carbámico**

25 Se trataron éster *terc*-butílico del ácido ciclohex-3-enil-carbámico (Kapferer, P.; Vasella, A. *Helvetica Chimica Acta* **2004**, *87*, 2764-2789) (3 g, 15,2 mmol) y yoduro de metilo (0,95 ml, 15,2 mmol) durante 1 hora de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7 Etapa A. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 10/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe ( $R_f = 0,22$ , 2,04 g, 64% de rendimiento) como un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (200MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 5,64 (s ancho, 2H, doble enlace), 4,17 (s ancho, 1H, NCH), 2,74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2,13, 1,70 (2m, 6H), 1,47 (s, 9H, *terc*-butilo).

**Etapa B. Éster *terc*-butílico del ácido N-metil-N-(cis-3,4-epoxiciclohexil)-carbámico**

30 Se trataron éster *terc*-butílico del ácido N-metil-N-(ciclohex-3-enil)-carbámico (2 g, 9,5 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (2,2 g, 70%, 8,9 mmol) durante 1 hora de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7 Etapa B. Después del procesado se obtuvo el compuesto del epígrafe (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 3/1,  $R_f = 0,25$ , 1,70 g, 79% de rendimiento).

35 RMN de  $^1\text{H}$  (200MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 4,0 (s ancho, 1H, NCH), 3,15 (s ancho, 2H, epóxido), 2,67 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2,30 -1,10 (m, 6H), 1,45 (s, 9H, *terc*-butilo).

**Etapa C. 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-(*terc*-Butoxicarbonil-metil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

40 Se trató éster *terc*-butílico del ácido N-metil-N-(cis-3,4-epoxiciclohexil)-carbámico (1,7 g, 7,5 mmol) con pleuromutilina tiol (2,95 g, 7,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A3. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 2/1) se obtuvo 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) ( $R_f = 0,23$ , 1,3 g, 28% de rendimiento) como un sólido incoloro.

45 RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,12 (2dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H,  $J = 8\text{Hz}$ ), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,9 (d, 1H, 2'-OH,  $J = 4\text{Hz}$ ), 4,47 (d, 1H, 11-OH,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3,97 (m, 1H, 5'-H), 3,70 (s ancho, 1H, 2'-H), 3,42 (m, 1H, 11-H), 3,28 (m, 2H, 22-H), 3,11 (m, 1H, 1'-H), 2,62 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,37 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,04 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>,  $J = 7\text{Hz}$ ).

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

50 Se trató 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (1,3 g, 2,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa B. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, diclorometano/metanol/*i*-propanol/agua/ácido acético = 80/20/6/3/2) con posterior extracción básica se obtuvo 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-hidroxi-5-metilamino-

ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) ( $R_f$  = 0,4, 690 mg, 63%) como un sólido incoloro.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H,  $J$  = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H,  $J$  = 8Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 4,81 (s ancho, 1H, 2'-OH), 4,52 (d, 1H, 11-OH,  $J$  = 6Hz), 3,51 (m, 1H, 2'-H), 3,43 (m, 1H, 11-H), 3,30 (m, 2H, 22-H), 3,00 (m, 1H, 1'-H), 2,63 (m, 1H, 5'-H), 2,41 (s ancho, 1H, 4-H), 2,29 (s, 3H, NCH $_3$ ), 1,37 (s, 3H, 15-CH $_3$ ), 1,06 (s, 3H, 18-CH $_3$ ), 0,82 (d, 3H, 17-CH $_3$ ,  $J$  = 7Hz), 0,64 (d, 3H, 16-CH $_3$ ,  $J$  = 7Hz).

**Etapa E. Clorhidrato de 14-O-[(1R, 2R, 5S)-2-hidroxi-5-metilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

10 Se trató 14-O-[(1R, 2R, 5S)-2-hidroxi-5-metilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (690 mg, 1,32 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo clorhidrato de 14-O-[(1R, 2R, 5S)-2-hidroxi-5-metilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R) (731 mg, rendimiento cuantitativo) como sólido incoloro.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 8,65 (s ancho, 2H, NH $_2^+$ ), 6,14 (2dd, 1H, 19-H,  $J$  = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H,  $J$  = 8Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 4,51 (d, 1H, 11-OH,  $J$  = 6Hz), 3:72 (m, 1H, 2'-H), 3,43 (m, 1H, 11-H), 3,37 - 3,00 (m, 4H, 22-H, 1'-H, 5'-H), 2,50 (s, 3H, NCH $_3$ ), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH $_3$ ), 1,06 (s, 3H, 18-CH $_3$ ), 0,82 (d, 3H, 17-CH $_3$ ,  $J$  = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH $_3$ ,  $J$  = 7Hz). EM-IEP (m/z): 522 (MH $^+$ ), 556 (MCl).

**Ejemplo 17 - Clorhidrato de 14-O-[(1R, 2R, 5S)-5-alilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

**Etapa A. Éster *terc*-butílico del ácido N-alil-N-(ciclohex-3-enil)-carbámico**

20 Se trataron durante la noche éster *terc*-butílico del ácido ciclohex-3-enil-carbámico (Kapferer, P.; Vasella, A. *Helvetica Chimica Acta* **2004**, *87*, 2764-2789) (3 g, 15,2 mmol) y yoduro de alilo (1,4 ml, 15,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7 Etapa A. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 10/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe ( $R_f$  = 0,55, 2,0 g, 55% de rendimiento) como un sólido incoloro.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (200MHz, CDCl $_3$ ,  $\delta$ , ppm): 5,60 (m, 2H, doble enlace), 5,80, 5,10, 3,64 (3m, 5H, alilo), 4,18 (s ancho, 1H, NCH), 2,14, 1,74 (2m, 6H), 1,45 (s, 9H, *terc*-butilo).

**Etapa B. Éster *terc*-butílico del ácido N-alil-N-(cis-3,4-epoxiciclohexil)-carbámico**

30 Se trataron durante la noche éster *terc*-butílico del ácido N-alil-N-(ciclohex-3-enil)-carbámico (2 g, 8,4 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (2,2 g, 70%, 8,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7 Etapa B. Después del procesado se obtuvo el compuesto del epígrafe bruto (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 3/1,  $R_f$  = 0,31, 1,90 g, 89% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (200MHz, CDCl $_3$ ,  $\delta$ , ppm): 5,76, 5,10, 3,66 (3m, 5H, alilo), 4,04 (s ancho, 1H, NCH), 3,12 (s ancho, 2H, epóxido), 2,30 -1,20 (m, 6H), 1,47 (s, 9H, *terc*-butilo).

**Etapa C. 14-O-[(1R, 2R, 5S)-5-(*terc*-Butoxicarbonil-alil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

35 Se trató éster *terc*-butílico del ácido N-alil-N-(cis-3,4-epoxiciclohexil)-carbámico (1,9 g, 7,5 mmol) con pleuromutilina tiol (2,95 g, 7,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A-2. Después de procesado y cromatografía de la reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 3/1  $\rightarrow$  1/1) se obtuvo una mezcla de 14-O-[(1R, 2R, 5S)-5-(*terc*-butoxicarbonil-alil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) y disulfuro de pleuromutilina (ciclohexano / acetato de etilo = 1/1,  $R_f$  = 0,21, 2,49 g).

40 RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,12 (2dd, 1H, 19-H,  $J$  = 11Hz y 18Hz), 5,74 (m, 1H, NCH $_2$ CHCH $_2$ ), 5,54 (d, 1H, 14-H,  $J$  = 8Hz), 5,05 (m, 4H, 20-H, NCH $_2$ CHCH $_2$ ), 4,87 (d, 1H, 2'-OH,  $J$  = 3Hz), 4,49 (d, 1H, 11-OH,  $J$  = 6Hz), 3,95 (m, 1H, 5'-H), 3,68 (s ancho, 3H, 2'-H, NCH $_2$ CHCH $_2$ ), 3,42 (t, 1H, 11-H,  $J$  = 6Hz), 3,26 (m, 2H, 22-H), 3,09 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (s ancho, 1H, 4-H), 1,3,7 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,35 (s, 3H, 15-CH $_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18-CH $_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17-CH $_3$ ,  $J$  = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-NCH $_3$ ,  $J$  = 7Hz). EM-IEP (m/z): 670 (MNa $^+$ ), 1317 (2MNa $^+$ ), 646 (M-H).

**Etapa D. 14-O-[(1R, 2R, 5S)-5-Alilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

50 Se trató la mezcla de 14-O-[(1R, 2R, 5S)-5-(*terc*-butoxicarbonil-alil-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) y disulfuro de pleuromutilina (2,4 g) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa B. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, diclorometano/metanol/i-propanol/agua/ácido acético = 80/20/6/3/2) con posterior extracción básica se obtuvo 14-O-[(1R, 2R, 5S)-5-alilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) ( $R_f$  = 0,5, 250 mg) como un sólido incoloro.



5 RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,82 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,10 (m, 4H, 20-H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 4,77 (m, 1H, 2'-OH), 4,51 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,50 - 3,10 (m, 6H, 2'-H, 11-H, 22-H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 2,99 (m, 1H, 1'-H), 2,68 (m, 1H, 5'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,82 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 548 (MH<sup>+</sup>), 546 (M-H)<sup>-</sup>, 582 (MCl<sup>-</sup>).

**Etapa E. Clorhidrato de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-alilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

10 Se trató 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-Alilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (250 mg, 0,46 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo clorhidrato de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-2\text{-hidroxi-5-etilamino-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R) (273 mg, rendimiento cuantitativo, sin corregir) como sólido incoloro.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 8,85 (s ancho, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 6,13 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,87 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,47, 5,37 (2d, 2H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, J = 17Hz y 10Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 4,51 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,72 (m, 1H, 2'-H), 3,56 (d, 2H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, J = 6Hz), 3,43 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,34 (m, 2H, 22-H), 3,13 (m, 2H, 1'-H, 5'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 548 (MH<sup>+</sup>), 582 (MCl<sup>-</sup>).

**Ejemplo 18 – Clorhidrato de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-2\text{-hidroxi-5-(2-metoxi-etilamino)-ciclobexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

**Etapa A. Éster *terc*-butílico del ácido N-(2-metoxi-etil)-N-(ciclohex-3-enil)-carbámico**

20 Se trataron durante la noche éster *terc*-butílico del ácido ciclohex-3-enil-carbámico (Kapferer, P.; Vasella, A. *Helvetica Chimica Acta* **2004**, *87*, 2764-2789) (3 g, 15,2 mmol) y éter 2-bromoetil metílico (1,43 ml, 15,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7 Etapa A. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 7/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe (R<sub>f</sub> = 0,33, 1,2 g, 31% de rendimiento) como un sólido incoloro.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (200MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 5,61 (m, 2H, doble enlace), 4,10 (s ancho, 1H, NCH), 3,50-3,15 (m, 7H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2,15, 1,72 (2m, 6H), 1,47 (s, 9H, *terc*-butilo).

**Etapa B. Éster *terc*-butílico del ácido N-(2-Metoxi-etil)-N-(cis-3,4-epoxiciclohexil)-carbámico**

30 Se trataron durante el fin de semana éster *terc*-butílico del ácido N-(2-metoxi-etil)-N-(ciclohex-3-enil)-carbámico (1,2 g, 4,7 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (1,2 g, 70%, 4,87 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7 Etapa B. Después de procesar se obtuvo el compuesto del epígrafe bruto (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 3/1, R<sub>f</sub> = 0,33, 1,08 g, 85% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (200MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 3,94 (s ancho, 1H, NCH), 3,50 - 3,05 (m, 9H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, epóxido), 2,30-1,20 (m, 6H), 1,45 (s, 9H, *terc*-butilo).

35 **Etapa C. 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-(terc-Butoxicarbonil-(2-metoxi-etil)-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

40 Se trató éster *terc*-butílico del ácido N-(2-metoxi-etil)-N-(cis-3,4-epoxiciclohexil)-carbámico (1,08 g, 4,0 mmol) con pleuomutilina tiol (1,57 g, 4,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A2. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/2) se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-(terc-butoxicarbonil-(2-metoxi-etil)-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (R<sub>f</sub> = 0,5, 500 mg, 19% de rendimiento) como un sólido incoloro.

45 RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,88 (d, 1H, 2'-OH, J = 4Hz), 4,48 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,85 (m, 1H, 5'-H), 3,68 (s ancho, 1H, 2'-H), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,35 - 3,05 (m, 10H, 22-H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,38 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

**Etapa D. 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-2\text{-Hidroxi-5-(2-metoxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

50 Se trató 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-(terc-butoxicarbonil-(2-metoxietil)-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (500 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa B. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, diclorometano / metanol / i-propanol / agua / ácido acético = 80/20/6/3/2) con extracción posterior básica se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-2\text{-hidroxi-5-(2-metoxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (R<sub>f</sub> = 0,6, 330 mg, 78%) como un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H,

J = 8Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 4,74 (m, 1H, 2'-OH), 4,51 (2d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,50 - 3,20 (m, 9H, 11-H, 2'-H, 22-H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2,97 (m, 1H, 1'-H), 2,63 (m, 3H, 5'-H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,82 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

**5 Etapa E. Clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 5S)-2-hidroxi-5-(2-metoxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

Se trató 14-O-[[1R, 2R, 5S)-2-hidroxi-5-(2-metoxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (330 mg, 0,58 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 5S)-2-hidroxi-5-(2-metoxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R) (355 mg, rendimiento cuantitativo, sin corregir) como sólido incoloro.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 8,65 (s ancho, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 6,13 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,06 (m, 2H, 20-H), 4,51 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,7 (m, 1H, 2'-H), 3,57 (m, 5H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,33 (m, 2H, 22-H), 3,20 - 3,00 (m, 4H, 1'-H, 5'-H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (2d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 566 (MH<sup>+</sup>), 600 (MCl<sup>-</sup>).

**15 Ejemplo 19 – Clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 4R\*)-2-hidroxi-4-(2-hidroxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 4S\*)**

**Etapa A. 14-O-[[1R, 2R, 4R/S)-2-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-4-(2-hidroxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R/S)**

20 A una solución de 14-O-[[1R, 2R)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-4-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) (1,50 g, 2,01 mmol) del Ejemplo 13 Etapa C en 20 ml de diclorometano se añadió etanolamina (0,12 ml, 2,01 mmol) e isopropóxido de titanio(IV)(0,7 ml, 2,52 mmol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se trató con cianoborohidruro sódico (126 mg, 2 mmol) durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con más diclorometano y se extrajo con solución de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se sometió a cromatografía (sílice, diclorometano / metanol = 30/1) proporcionando 14-O-[[1R, 2R, 4R/S)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-4-(2-hidroxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R/S) (R<sub>f</sub> = 0,3, 230 mg, 14% de rendimiento).

25 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 7,8 - 7,30 (m, 10H, H-aromático), 6,47 (m, 1H, 19-H), 5,75, 5,69 (2d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,40 - 5,15 (m, 1H, 20-H), 4,04, 3,65 (2m, 1H, 2'-H), 3,64, 3,51 (2m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3,36 (m, 1H, 11-H), 2,74, 2,54 (2m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2,11 (s ancho, 1H, 4-H), 1,44, 1,45 (2s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,17, 1,16 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,08 (s, 9H, Si-terc-butilo), 0,88 (2d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 0,75 - 0,65 (m, 3H, 16-CH<sub>3</sub>). EM-IEP (m/z): 790 (MH<sup>+</sup>), 824 (MCl<sup>-</sup>).

**30 Etapa B. 14-O-[[1R, 2R, 4R\*)-2-Hidroxi-4-(2-hidroxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S\*)**

35 Se trató una solución de 14-O-[[1R, 2R, 4R/S)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-4-(2-hidroxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R/S) (230 mg, 0,29 mmol) en 15 ml de acetonitrilo con HF (40% acuoso, 2 gotas) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se cargó con solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron a presión reducida. Después de cromatografía (sílice, diclorometano / metanol = 6/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe (R<sub>f</sub> = 0,4, 50 mg, 31% de rendimiento).

40 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,48 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 17Hz), 5,76, 5,68 (2d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,40 - 5,15 (m, 1H, 20-H), 3,66 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, J = 5Hz), 3,50 - 3,15 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22H), 2,80 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2,63 (m, 2H, 1'-H, 4'-H), 2,11 (s ancho, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,18 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,89 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 0,73 (2d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>). EM-IEP (m/z): 552 (MH<sup>+</sup>).

**45 Etapa C. Clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 4R\*)-hidroxi-4-(2-hidroxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 4S\*)**

Se trató 14-O-[[1R, 2R, 4R\*)-2-hidroxi-4-(2-hidroxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S\*) (50 mg, 0,091 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 4R\*)-2-hidroxi-4-(2-hidroxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 4S\*) (43 mg, 80% de rendimiento) como sólido incoloro.

50 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,46 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 17Hz), 5,76 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,37 (d, 1H, 20-H, J = 11Hz), 5,23 (d, 1H, 20-H, J = 17Hz), 3,95 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, J = 5Hz), 3,58 (m, 1H, 2'-H), 3,40 - 3,10 (m, 5H, 11-H, 22H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2,72 (m, 1H, 1'-H), 2,11 (s ancho, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15-NCH<sub>3</sub>), 1,18 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,89 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,73 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 552 (MH<sup>+</sup>), 586 (MCl<sup>-</sup>).

**Ejemplo 20 - Clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 4R\*)-4-ciclohexilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-**

**mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 4S\*).****Etapas A. 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-2-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-4-(2-hidroxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S\*)**

5 Se hizo reaccionar 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-4-oxo-cianohehexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) (1,50 g, 2,01 mmol) del Ejemplo 13 Etapa C con ciclohexilamina (0,23 ml, 1,01 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19 Etapa A. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, diclorometano / metanol = 30/1) se obtuvo 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-4-ciclohexilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S\*) ( $R_f = 0,13$ , 150 mg, 9% de rendimiento).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 7,8 - 7,3 (m, 10H, H-aromático), 6,48 (dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y 17Hz), 5,76 (d, 1H, 14-H,  $J = 8\text{Hz}$ ), 5,40 - 5,15 (m, 1H, 20-H), 3,62 (m, 1H, 2'-H), 3,40 - 3,10 (m, 3H, 11-H, 22-H), 2,77 (m, 1H, 1'-H), 2,11 (s ancho, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,16 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,07 (s, 9H, Si-terc-butilo), 0,88 (2d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ), 0,74, 0,73 (2d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ), EM-IEP (m/z): 828 ( $\text{MH}^+$ ), 862 ( $\text{MCl}^-$ ).

**15 Etapas B. 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-4-Ciclohexil-2-hidroxi-ciclobexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S\*)**

Se trató 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-4-ciclohexilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S\*) (100 mg, 0,121 mmol) con HF (acuoso al 40%, 30 gotas) durante 5 horas de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19 Etapa B. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, diclorometano metanol = 10/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe ( $R_f = 0,13$ , 23 mg, 32% de rendimiento).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,46 (dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y 17Hz), 5,75 (m, 1H, 14-H), 5,40 - 5,15 S (m, 1H, 20-H), 3,49 (m, 1H, 2'-H), 3,35 (m, 1H, 11-H), sistema AB ( $\nu_A = 3,30$ ,  $\nu_B = 3,20$ , 22-H,  $J = 15\text{Hz}$ ), 3,01 (m, 1H, 4'-H), 2,67 (m, 1H, 1'-H), 2,09 (s ancho, 1H, 4-H), 1,45 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,16 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,87 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,72 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ). EM-IEP (m/z): 591 ( $\text{MH}^+$ ).

**25 Etapas C. Clorhidrato de 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-4-Ciclohexil-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 4S\*)**

Se trató 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-4-Ciclohexil-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S\*) (23 mg, 0,039 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo clorhidrato de 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-4-Ciclohexil-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 4S\*) (26 mg, rendimiento cuantitativo, sin corregir) como sólido incoloro.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 9,3 (s ancho, 2H,  $\text{NH}_2^+$ ), 6,46 (dd, 1H, 19-H,  $J = 11\text{Hz}$  y 17Hz), 5,75 (d, 1H, 14-H,  $J = 8\text{Hz}$ ), 5,38 (d, 1H, 20-H,  $J = 12\text{Hz}$ ), 5,22 (d, 1H, 20-H,  $J = 17\text{Hz}$ ), 3,50 - 3,00 (m, 6H, 2'-H, 11-H, 22H, NcHex), 2,65 (m, 2H, 1'-H, 3a'-H), 2,10 (s ancho, 1H, 4-H), 1,45 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,18 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,88 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,73 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ). EM-IEP (m/z): 591 ( $\text{MH}^+$ ), 624 ( $\text{MCl}^-$ ).

**35 Ejemplo 21 - 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-4-Ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S\*)****Etapas A. 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-2-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-4-ciclopropilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S\*)**

40 Se hizo reaccionar 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-4-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) (750 mg, 1,01 mmol) del Ejemplo 13 Etapa C con ciclopropilamina (0,07 ml, 1,01 mmol) en 40 ml de diclorometano de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19 Etapa A. Después de tratamiento con cianoborohidruro sódico se añadió etanol (0,7 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, diclorometano / metanol = 30/1) se obtuvo 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-4-ciclopropilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S\*) ( $R_f = 0,35$ , 283 mg, 36% de rendimiento).

45 RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 7,65 - 7,35 (m, 10H, H-aromático), 6,12 (m, 1H, 19-H), 5,5,2, 5,51 (2d, 1H, 14-H,  $J = 8\text{Hz}$ ), 5,00 (m, 1H, 20-H), 4,50 (t, 1H, 11-OH,  $J = 5,5\text{Hz}$ ), 3,94 (m, 1H, 2'-H), 3,41 (m, 1H, 11-H), 3,05 - 2,80 (m, 4H, 22-H, 1'-H, 4'-H), 2,39 (s ancho, 1H, 4-H), 1,86 (m, 1H, cPr), 1,33 (2s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,12 (s, 12H, 18- $\text{CH}_3$ , Si-terc-butilo), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,57, 0,56 (2d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 0,25, 0,06 (2m, 4H, cPr). EM-IEP (m/z): 786 ( $\text{MH}^+$ ), 784 ( $\text{M-H}^-$ ).

**50 Etapas B. 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-4-Ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S\*)**

Se trató 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-4-ciclopropil-amino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4S\*) (223 mg, 0,284 mmol) durante la noche con fluoruro de tetrabutilamonio de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13 Etapa G. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice,

diclorometano / metanol = 10/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe ( $R_f = 0,2$ , 10 mg, 6% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H,  $J = 11$  Hz y 17Hz), 5,50 (d, 1H, 14-H,  $J = 7$ Hz), 5,05 (m, 1H, 20-H), 4,87 (m, 1H, 2'-OH), 4,50 (d, 1H, 11-OH,  $J = 6$ Hz), 3,55 - 3,20 (m, 4H, 22-H, 2'-H, 11-H), 2,50 (m, 2H, 1'-H, 4'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 2,01 (m, 1H, cPr), 1,35 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,04 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6$ Hz), 0,32, 0,15 (2m, 4H, cPr). EM-IEP (m/z): 548 ( $\text{MH}^+$ ), 1095 ( $2\text{MH}^+$ ), 1117 ( $2\text{MNa}^+$ ), 582 (MCl).

**Ejemplo 22 - Clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 5S\*]-4-Ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R\*)**

**Etapas A. 14-O-[[1R, 2R]-2-Hidroxi-4-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) y 14-O-[[1R, 2R]-2-Hidroxi-5-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S)**

Se disolvieron 14-O-[[7R, 8R]-7-hidroxi-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S) así como 14-O-[[7R, 8R]-8-hidroxi-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-7-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (7S, 8S) (3,96 g, 7,19 mmol) en 50 ml de dioxano y se trató con HCl 4N (5 ml, 20 mmol) durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se cargó con solución de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se secaron. El filtrado se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía (sílice, ciclohexano / dioxano = 2/1) proporcionando una mezcla de los compuestos del epígrafe ( $R_f = 0,30$ , 860 mg, 24% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (m, 1H, 19-H), 5,56, 5,54 (2d, 1H, 14-H,  $J = 8$ Hz), 5,38, 5,32 (2m, 1H, 2'-OH), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,50 (d, 1H, 11-OH,  $J = 5$ Hz), 3,95, 3,83 (2m, 1H, 2'-H), 3,50 - 3,20 (m, 3H, 11-H, 22-H), 3,17, 3,07 (2m, 1H, 1'-H), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35, 1,33 (2s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz), 0,63, 0,62 (2d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ). 529 ( $\text{MNa}^+$ ), 505 (M-H).

**Etapas B. 14-O-[[1R, 2R, 5S\*]-5-Ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R\*) y 14-O-[[1R, 2R, 4S\*]-4-Ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R\*)**

Se hicieron reaccionar 14-O-[[1R, 2R]-2-Hidroxi-4-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) y 14-O-[[1R, 2R]-2-hidroxi-5-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) (250 mg, 0,493 mmol) con ciclopropilamina (0,03 ml, 0,493 mmol) en 15 ml de diclorometano de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A. Después del tratamiento con cianoborohidruro sódico se añadió etanol (0,7 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, diclorometano / metanol = 20/1) se obtuvieron 14-O-[[1R, 2R, 5S\*]-4-ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R\*) (a) (diclorometano / metanol = 10/1,  $R_f = 0,22$ , 34 mg, 13% de rendimiento) y 14-O-[[1R, 2R, 4S\*]-4-ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R\*) (b) (diclorometano / metanol = 10/1,  $R_f = 0,13$ , 26 mg, 4% de rendimiento).

(a): RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (m, 1H, 19-H,  $J = 11$  y 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H,  $J = 8$ Hz), 5,06 (m, 1H, 20-H), 4,67 (t, 1H, 2'-OH), 4,47 (d, 1H, 11-OH,  $J = 6$ Hz), 3,50 - 3,20 (m, 4H, 11-H, 2'-H, 22-H), 2,92 (m, 1H, 1'-H), 2,71 (m, 1H, 5'-H), 2,39 (s ancho, 1H, 4-H), 1,96 (m, 1H, cPr), 1,36 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz), 0,32, 0,16 (2m, 4H, cPr). EM-IEP (m/z): 548 ( $\text{MH}^+$ ), 546 (M-H).

(b): RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (m, 1H, 19-H,  $J = 11$  y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H,  $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 1H, 20-H), 4,70 (d, 1H, 2'-OH;  $J = 5$ Hz), 4,47 (d, 1H, 11-OH,  $J = 6$ Hz), 3,68 (m, 1H, 2'-H), 3,45 - 3,15 (m, 3H, 11-H, 22-H), 2,86 (m, 1H, 4'-H), 2,71 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (s ancho, 1H, 4-H), 1,96 (m, 1H, cPr), 1,35 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz), 0,32, 0,15 (2m, 4H, cPr). EM-IEP (m/z): 548 ( $\text{MH}^+$ ), 546 (M-H).

**Etapas C. Clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 5S\*]-5-Ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R\*)**

Se trató 14-O-[[1R, 2R, 5S\*]-4-ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R\*) (34 mg, 0,062 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 5R\*]-4-ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5S\*) (24 mg, 66% de rendimiento) como sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (m, 1H, 19-H,  $J = 11$  y 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H,  $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 1H, 20-H), 5,00 (m, 1H, 2'-OH), 4,54 (d, 1H, 11-OH,  $J = 6$ Hz), 3,66 (m, 1H, 2'-H), 3,45 - 3,05 (m, 5H, 11-H, 22-H, 1'-H, 5'-H), 2,41 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,06 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,82 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz), 0,63 (m, 7H, 16- $\text{CH}_3$ , cPr). EM-IEP (m/z): 548 ( $\text{MH}^+$ ), 582 (MCl).

**Ejemplo 23 - Clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 4S\*]-4-ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 4R\*)**

Se trató 14-O-[[1R, 2R, 4S\*]-4-ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 4R\*) (10 mg, 0,018 mmol) del Ejemplo 21 Etapa B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo el compuesto del epígrafe (20 mg, rendimiento cuantitativo, sin corregir) como sólido incoloro.

5 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 8,6 (s ancho, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 6,13 (m, 1H, 19-H, J = 11 y 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,26 (m, 1H, 2'-OH), 5,05 (m, 1H, 20-H), 4,52 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,93 (m, 1H, 2'-H), 3,45 - 3,20 (m, 4H, 11-H, 22-H, 4'-H), 2,95 (m, 1H, 1'-H), 2,64 (m, 1H, cPr), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,74 (m, 4H, cPr), 0,62 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 548 (MH<sup>+</sup>), 582 (MCl<sup>+</sup>).

10 **Ejemplo 24 - Clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 5R\*]-2-hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5S\*)**

**Etapas A. 14-O-[[1R, 2R, 5R\*]-2-Hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S\*) y 14-O-[[1R, 2R, 5S\*]-2-Hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R\*)**

15 Se hizo reaccionar 14-O-[[1R, 2R]-2-hidroxi-4-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) y 14-O-[[1R, 2R]-2-hidroxi-5-oxo-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) (270 mg, 0,533 mmol) del Ejemplo 22 Etapa A con morfolina (0,05 ml, 0,533 mmol) en 10 ml de diclorometano de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19 Etapa A. Después del tratamiento con cianoborohidruro sódico se añadió etanol (0,6 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, diclorometano / metanol = 20/1) se obtuvieron 14-O-[[1R, 2R, 5R\*]-2-hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S\*) (a) (diclorometano / metanol = 10/1, R<sub>f</sub> = 0,32, 23 mg, 7% de rendimiento) y 14-O-[[1R, 2R, 5S\*]-2-hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R\*) (b) (diclorometano / metanol = 10/1, R<sub>f</sub> = 0,27, 40 mg, 13% de rendimiento).

20 (a): RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,47 (m, 1H, 19-H), 5,77, 5,75 (2d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,35 (dd, 1H, 20-H, J = 3 y 11Hz), 5,21 (d, 1H, 20-H, J = 17Hz), 3,70 (s, 4H, morfolina), 3,40 - 3,15 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22H), 2,53 (m, 5H, 1'-H, morfolina), 2,10 (s ancho, 1H, 4-H), 1,45 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,17 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,87 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,73, 0,72 (2d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 578 (MH<sup>+</sup>), 600 (MNa<sup>+</sup>), 576 (M-H)<sup>-</sup>, 612 (MCl<sup>+</sup>).

25 (b): RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,47 (m, 1H, 19-H), 5,77, 5,75 (2d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,40 - 1,15 (m, 2H, 20-H), 3,70 (s, 4H, morfolina), 3,47 (m, 1H, 2'-H), 3,35 (m, 1H, 11-H), 3,22 (m, 2H, 22-H), 2,98 (m, 1H, 1'-H), 2,54, 2,45 (2m, 4H, morfolina), 2,10 (s ancho, 1H, 4-H), 1,45 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,17 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,88 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 6Hz), 0,72 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 578 (MH<sup>+</sup>), 600 (MNa<sup>+</sup>), 576 (M-H)<sup>-</sup>, 612 (MCl<sup>+</sup>).

30 **Etapas B. Clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 5R\*]-2-Hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5S\*)**

35 Se trató 14-O-[[1R, 2R, 5R\*]-2-hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S\*) (10 mg, 0,017 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 5R\*]-2-hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5S\*) (20 mg, rendimiento cuantitativo, sin corregir) como sólido incoloro.

40 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 13 (s ancho, 1H, NH<sup>+</sup>), 6,47 (m, 1H, 19-H), 5,78, 5,76 (2d, 1H, 14-H, J = 9Hz); 5,36 (dd, 1H, 20-H, J = 4 y 11Hz), 5,23 (d, 1H, 20-H; J = 17Hz), 4,40, 3,98 (2 s ancho, 4H, morfolina), 3,45 - 3,20 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-H), 2,91, 2,56 (2m, 5H, morfolina, 1'-H), 2,11 (s ancho, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,20, 1,19 (2s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,89 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,74, 0,73 (2d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 578 (MH<sup>+</sup>), 600 (MNa<sup>+</sup>), 612 (MCl<sup>+</sup>).

**Ejemplo 25 - Clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 5S\*]-2-hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R\*)**

45 Se trató 14-O-[[1R, 2R, 5S\*]-2-hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R\*) (26 mg, 0,045 mmol) del Ejemplo 24 Etapa A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo el compuesto del epígrafe (15 mg, 54% de rendimiento) como sólido incoloro.

50 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 12,8 (s ancho, 1H, NH<sup>+</sup>), 6,47 (m, 1H, 19-H), 5,75 (m, 1H, 14-H), 5,40 - 5,15 (m, 2H, 20-H), 4,40, 3,98 (2 s ancho, 4H, morfolina, 2'-H), 3,50 - 3,15 (m, 6H, 5'-H, 11-H, 22-H, morfolina), 2,98 (m, 2H, morfolina), 2,11 (s ancho, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,19 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,89 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,74 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 578 (MH<sup>+</sup>), 600 (MNa<sup>+</sup>), 612 (MCl<sup>+</sup>).

**Ejemplo 26 - Clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 5S)-5-Amino-2'-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

**Etapas A. 14-O-[[1R, 2R, 5S)-5-terc-Butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

A una solución de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}tert\text{-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (1 g, 1,65 mmol) del Ejemplo 1 Etapa A en 20 ml de etanol se añadió paladio sobre carbón (10%, 515 mg, 0,48 mmol) y se sometió a hidrogenación durante la noche temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con diclorometano, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida obteniendo 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}tert\text{-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (1 g, rendimiento cuantitativo) como sólido incoloro. EM-IEP (m/z): 632 (MNa<sup>+</sup>).

**Etapa B. 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

Se trató 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}tert\text{-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (1 g, 1,64 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa B. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, acetato de etilo/metanol/solución de amoníaco al 35% = 33/66/1) se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (R<sub>f</sub> = 0,35, 590 mg, 71% de rendimiento) como un sólido incoloro.

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 5,51 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 4,74 (s ancho, 1H, 2'-OH), 4,37 (m, 1H, 11-OH), 3,49 (m, 1H, 2'-H), 3,45 - 3,15 (m, 3H, 11-H, 22-H), 3,00 (m, 1H, 1'-H), 2,82 (m, 1H, 5'-H), 2,35 (s ancho, 1H, 4-H), 1,34 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 0,85 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,80 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH<sub>3</sub>, 20-H).

**Etapa C. Clorhidrato de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

Se trató 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (590 mg, 1,16 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo clorhidrato de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R) (566 mg, 89% de rendimiento) como sólido incoloro.

RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 7,9 (s ancho, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 5,52 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 3,80 - 3,00 (m, 6H, 2'-H, 11-H, 22-H, 1'-H, 5'-H), 2,35 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 0,85 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,80 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH<sub>3</sub>, 20-H). EM-IEP (m/z): 510 (MH<sup>+</sup>), 544 (MCl<sup>+</sup>).

**Ejemplo 27 - Clorhidrato de 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}Etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

**Etapa A. 19,20-Dihidro-pleuromutilina tiol**

Se trató con tiourea (1,69 g, 22,2 mmol) bajo reflujo durante 1,5 horas una solución de tosilato de 19,20-dihidro-pleuromutilina (Egger, H.; Reinshagen, H. *Journal of Antibiotics* **1976**, 29, 915-927.) (11,5 g, 22,2 mmol) en 50 ml de acetona. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida y se disolvió en etanol. La solución se cargó con metabisulfito sódico (4,57 g, 24,0 mmol) disuelto en 20 ml de agua, y 100 ml de acetato de etilo. La mezcla bifásica se llevó a reflujo durante 1,5 horas bajo agitación intensa. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Después de cromatografía (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 2/1) se obtuvo 19,20-dihidro-pleuromutilina tiol (ciclohexano / acetato de etilo = 4/3, R<sub>f</sub> = 0,24, 3 g, 34% de rendimiento).

RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 4,40 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,36 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,25 (m, 2H, 22-H), 2,85 (t, 1H, SH, J = 8Hz), 2,38 (s ancho, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 0,87 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,83 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,65 (m, 6H, 16-CH<sub>3</sub>, 20-H).

**Etapa B. 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}(tert\text{-Butoxicarbonil-etil-amino})-2-hidroxi-ciclobexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

Se trató éster *tert*-butílico del ácido N-etil-N-(cis-3,4-epoxiciclohexil)-carbámico (2,8 g, 11,6 mmol) del Ejemplo 7 Etapa B con 19,20-dihidro-pleuromutilina tiol (4,60 g, 11,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A3 durante el fin de semana a temperatura ambiente. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1) se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}(tert\text{-Butoxicarbonil-etil-amino})-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (R<sub>f</sub> = 0,35, 1,98 g, 27% de rendimiento).

**Etapa C. 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}Etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

Se trató 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}(tert\text{-butoxicarbonil-etil-amino})-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (1,98 g, 3,10 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa B. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, acetato de etilo/metanol/solución de amoníaco al 35% = 100/10/1) se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]}\text{-acetil}\}$ -19,20-

dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (acetato de etilo /metanol/solución de amoniaco al 35% = 100/100/1, R<sub>f</sub> = 0,7, 150 mg, 9% de rendimiento) como un sólido incoloro.

5 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 5,52 (d, 1H, 14-H, J = 7Hz), 4,72 (m, 1H, 2'-OH), 4,36 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,50 - 3,15 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-H), 2,97 (m, 1H, 1'-H), 2,62 (m, 1H, 5'-H), 2,47 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,35 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 0,98 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,85 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,80 (d, 3H, 7-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH<sub>3</sub>, 20-H). EM-IEP (m/z): 538 (MH<sup>+</sup>), 560 (MNa<sup>+</sup>), 536 (M-H), 572 (MCl).

**Etapas D. Clorhidrato de 14-O-[[1R, 2R, 5S)-5-etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + clorhidrato del diastereómero (1S, 2S, 5R)**

10 Se trató 14-O-[[1R, 2R, 5S)-5-etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (38 mg, 0,071 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C obteniendo los compuestos del epígrafe (40 mg, rendimiento cuantitativo) como sólido incoloro.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 4,97 (m, 1H, 2'-OH), 4,40 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,64 (m, 1H, 2'-H), 3,45 - 3,20 (m, 3H, 11-H, 22-H), 2,98 (m, 1H, 1'-H), 2,94 (m, 1H, 5'-H), 2,88 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,37 (s ancho, 1H, 4-H), 1,34 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 0,98 (t, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,85 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,80 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH<sub>3</sub>, 20-H). EM-IEP (m/z): 538 (MH<sup>+</sup>),

**Ejemplo 28 - 14-O-[[1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S)**

**Etapas A. 14-O-[[1R, 2R, 5S)-5-(terc-Butil-dimetil-sililoxi)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

20 Se trató *terc*-butil-dimetil-(cis-3,4-epoxiciclohexiloxi)-silano (864 mg, 3,78 mmol) del Ejemplo 4 Etapa A con 19,20-dihidropleuromutilina tiol (1,5 g, 3,78 mmol) del Ejemplo 27 Etapa A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A3. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 3:1) se obtuvo 14-O-[[1R, 2R, 5S)-5-(terc-butyl-dimetil-sililoxi)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (ciclohexano / acetato de etilo = 1/1, R<sub>f</sub> = 0,45, 1,2 g, 51% de rendimiento) como un sólido incoloro.

25 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 5,50 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 4,81 (m, 1H, 2'-OH), 4,38 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,88 (m, 1H, 5'-H), 3,50 - 3,20 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-H), 2,95 (m, 1H, 1'-H), 2,34 (s ancho, 1H, 4-H), 1,34 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 0,84 (m, 12H, 18-CH<sub>3</sub>, *terc*-butilo), 0,80 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH<sub>3</sub>, 20-H), 0,02 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

30 **Etapas B. 14-O-[[1R, 2R, 5S)-2,5-Dihidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

35 Se trató 14-O-[[1R, 2R, 5S)-5-(terc-butyl-dimetil-sililoxi)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (1,2 g, 1,92 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 Etapa C. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/4) se obtuvo 14-O-[[1R, 2R, 5S)-2,5-dihidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (ciclohexano / acetato de etilo = 1:1, R<sub>f</sub> = 0,2, 720 mg, 73% de rendimiento) como un sólido incoloro.

40 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 5,50 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 4,74 (d, 1H, 2'-OH, J = 3Hz), 4,42 (m, 1H, 5'-OH), 4,38 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,67 (m, 1H, 5'-H), 3,50 - 3,20 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-H), 2,96 (m, 1H, 1'-H), 2,34 (s ancho, 1H, 4-H), 1,34 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 0,84 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,80 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH<sub>3</sub>, 20-H).

**Etapas C. 14-O-[[1R, 2R, 5S)-2-Hidroxi-5-metanosulfoniloxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

45 Se trató 14-O-[[1R, 2R, 5S)-2,5-dihidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (720 mg, 1,41 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 Etapa D. Después de procesado y cromatografía de la mezcla de reacción (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1/1) se obtuvo 14-O-[[1R, 2R, 5S)-2-hidroxi-5-metanosulfoniloxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (ciclohexano / acetato de etilo = 1/2, R<sub>f</sub> = 0,4, 640 g, 77% de rendimiento) como un sólido incoloro.

50 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 5,51 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 4,79 (m, 1H, 5'-H), 4,38 (s ancho, 1H, 11-OH), 3,60 - 3,20 (m, 7H, 2'-H, 11-H, 22-H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,93 (m, 1H, 1'-H), 2,35 (s ancho, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 0,84 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,80 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH<sub>3</sub>, 20-H).

**Etapas D. 14-O-[[1R, 2R, 5R)-5-Azido-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S)**

Se trató 14-O-[[1R, 2R, 5S)-2-hidroxi-5-metanosulfoniloxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina +

diastereómero (1S, 2S, 5R) (640 mg, 1,09 mmol) con azida de sodio de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 Etapa E. Después de procesado se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R, 5R)-5\text{-azido-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S) bruto (rendimiento cuantitativo, ciclohexano / acetato de etilo = 1/2,  $R_f = 0,7$ ) y se usó directamente en la etapa siguiente.

**5 Etapa E. 14-O- $\{[(1R, 2R, 5R)-5\text{-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S)**

10 Se trató 14-O- $\{[(1R, 2R, 5R)-5\text{-azido-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S) (584 mg, 1,09 mmol) con trifenilfosfina (342 mg, 1,30 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 Etapa F. Después de procesado y cromatografía (sílice, diclorometano / metanol / i-propanol / agua / ácido acético = 80/20/6/3/2) con posterior extracción básica se obtuvo 14-O- $\{[(1R, 2R, 5R)-5\text{-amino-2-hidroxiciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -19,20-dihidro-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5S) (sílice, diclorometano / metanol / solución de amoníaco al 35% = 100/10/1,  $R_f = 0,3$ , 50,5 mg, 9% de rendimiento) como espuma incolora.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 5,51 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 4,77 (m, 1H, 2'-OH), 4,38 (d, 1H, 11-OH, J = 8Hz), 3,60 - 3,15 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-H), 2,60 (m, 1H, 1'-H), 2,50 (m, 1H, 5'-H), 2,35 (s ancho, 1H, 4-H), 1,34 (s, 3H, 15-CH $_3$ ), 0,84 (s, 3H, 18-CH $_3$ ), 0,80 (d, 3H, 17-CH $_3$ , J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH $_3$ , 20-H). EM-IEP (m/z): 510 (MH $^+$ ).

**Ejemplo 29 - Diastereómeros de 14-O- $\{[(1R, 2R)-4\text{-aminometil-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómeros (1S, 2S)**

**Etapa A. Éster *terc*-butílico del ácido ciclohex-3-enilmetil-carbámico**

20 A una solución de C-Ciclohex-3-enil-metilamina (3,28 g, 29,5 mmol) y N-metilmorfolina (2,98 g, 29,5 mmol) en 70 ml de diclorometano anhidro se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (6,44 g, 29,5 mmol) bajo enfriamiento. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 6,57 g de un aceite marrón. La cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 12/1 hasta 8/1) dio el éster *terc*-butílico del ácido ciclohex-3-enilmetil-carbámico (éter de petróleo / acetato de etilo = 10/1,  $R_f = 0,62$ , 3,06 g, 49% de rendimiento) como sólido incoloro.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,90 - 6,83 (m, 1H, NH), 5,66 - 5,63 (m, 2H, H olefínico), 2,86 (t, 2H, CH $_2$ N, J = 6Hz), 2,21 - 1,50 (m, 6H, 2 x CH $_2$ ), 2,21 - 0,95 (m, 16H, *terc*-butilo, 3 x CH $_2$  y CH).

**Etapa B. Éster *terc*-butílico del ácido (7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-ilmetil)-carbámico**

35 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido ciclohex-3-enilmetil-carbámico (1,5 g, 7,10 mmol) en 20 ml de diclorometano anhidro se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,45 g, 14,2 mmol) bajo enfriamiento. La mezcla resultante se agitó durante 19 horas a temperatura ambiente y se lavó con bicarbonato sódico saturado y solución acuosa 0,5M de tiosulfato sódico. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 1,48 g de producto bruto. La cromatografía en columna de 3,17 g de producto bruto (sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 3/1) proporcionó éster *terc*-butílico del ácido (7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-ilmetil)-carbámico ( $R_f = 0,19$ , 2,68 g, 81% de rendimiento) como sólido incoloro.

40 RMN de  $^1\text{H}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,84 - 6,78 (m, 1H, NH), 3,09 - 3,03 (m, 2H, CHO), 2,71 - 2,70 (m, 2H, CH $_2$ N), 1,37 (s, 9H, *terc*-butilo). EM-IEP (m/z): 250 (MNa $^+$ ), 477 (2MNa $^+$ ).

**Etapa C. Diastereómeros de 14-O- $\{[(1R, 2R)-4\text{-}(terc\text{-butoxicarbonilamino-metil})\text{-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómeros (1S, 2S)**

45 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-ilmetil)-carbámico (1,34 g, 5,90 mmol) y pleuromutilina tiol (2,32 g, 5,90 mmol) en 25 ml de metanol se añadió NaOH 2M (2,95 ml, 5,90 mmol) gota a gota bajo enfriamiento. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 3,86 g de un producto bruto. La cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 1/1) proporcionó diastereómeros de 14-O- $\{[(1R, 2R)-4\text{-}(terc\text{-butoxicarbonilamino-metil})\text{-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil}]\text{-acetil}\}$ -mutilina + diastereómeros (1S, 2S) ( $R_f = 0,24$ , 2,11 g, 58% de rendimiento) como sólido incoloro.

55 RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, CDCl $_3$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,32 - 6,40 (m, 1H, 19-H), 5,80 - 5,71 (m, 1H, 14-H), 5,40 - 5,15 (m, 2H, 20-H), 4,64, 4,55 (2 s ancho, 1H, NH), 3,79 - 3,67, 3,58 - 3,45 (2m, 1H, 2'-H), 3,40 - 3,31 (m, 1H, 11-H), 3,29 - 3,11 (m, 2H, 22-H), 3,10 - 2,92 (m, 2H, CH $_2$ N), 2,89 - 2,77, 2,74 - 2,64 (2m, 1H, 1'-H), 1,45 (s, 3H, 15-CH $_3$ ), 1,43 (s,



9H, *terc*-butilo), 1,17 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,78 -0,66 (m, 3H, 16-CH<sub>3</sub>). EM-IEP (m/z): 644 (MNa<sup>+</sup>).

**Etapas D. Diastereómeros de 14-O-[[1R, 2R]-4-aminometil-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómeros (1S, 2S)**

5 A una solución de diastereómeros de 14-O-[[1R, 2R]-4-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómeros (1S, 2S) (1,14 g, 1,83 mmol) en 20 ml de diclorometano anhidro se añadieron 20 ml de HCl 1M en éter dietílico gota a gota bajo enfriamiento. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos días y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas resultantes se reunieron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, diclorometano / metanol = 5/1 hasta 1/1) proporcionó diastereómeros de 14-O-[[1R, 2R]-4-aminometil-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómeros (1S, 2S) (39 mg, 8% de rendimiento) como sólido incoloro.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,58 - 6,38 (m, 1H, 19-H), 5,87 - 5,68 (m, 1H, 14-H); 5,44 - 5,12 (m, 2H, 20-H), 4,52 - 4,34 (m, 1H, 1'-H), 2,68 - 2,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1,46(s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,19(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,89 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,74 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 544 (MNa<sup>+</sup>).

**Ejemplo 30 - Acetato de 14-O-[[5-amino-2-cloro-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y acetato de 14-O-[[4-amino-2-cloro-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina**

**Etapas A. Éster *terc*-butílico del ácido (1R, 3S, 6S)-(7-tiabicciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbámico + diastereómero (1S, 3R, 6R)**

20 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido syn-3,4-epoxiciclohexil-carbámico (3,55 g, 16,6 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (500 mg, 1,80 mmol) en 50 ml de éster *terc*-butil metílico se añadió una solución de tiocianato potásico (8,07 g, 83,0 mmol) en 50 ml de agua. La mezcla resultante se agitó durante 7 días a temperatura ambiente y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 4,33 g de un producto bruto como sólido incoloro. La cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 7/1 hasta 3/1) proporcionó éster *terc*-butílico del ácido (1R, 3S, 6S)-(7-tiabicciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbámico + diastereómero (1S, 3R, 6R) (éter de petróleo / acetato de etilo = 5/1, R<sub>f</sub> = 0,54, 1,88 g, 49% de rendimiento en base al material de partida recuperado) como cristales incoloros. PF = 105-108 °C.

30 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 4,40 (s ancho, 1H, NH), 3,78 (s ancho, 1H, 1-H), 3,28 - 3,20 (m, 1H, 3-H), 3,18 - 3,09 (m, 1H, 4-H), 2,54 (dd, 1H, 2a-H, J = 5Hz y J = 15Hz), 2,40 - 2,18 (m, 2H, 5-H), 1,98 - 1,87 (m, 1H, 2b-H), 1,86 - 1,72 (m, 1H, 6a-H), 1,58 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,34 - 1,20 (m, 1H, 6b-H). EM-IEP (m/z): 252 (MNa<sup>+</sup>).

**Etapas B. 14-O-[[1R, 5R, 8R]-3-oxo-2-oxa-4-aza-bicciclo[3.3.1]non-8-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 5S, 8S)**

35 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (1R, 3S, 6S)-(7-tiabicciclo[4.1.0]hept-3-il)-carbámico + diastereómero (1S, 3R, 6R) (2,95 g, 12,9 mmol) en 160 ml de diclorometano se añadió ácido p-toluenosulfónico (1,21 g, 6,50 mmol) bajo enfriamiento. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 3,26 g de un sólido incoloro. El producto bruto se disolvió a continuación en 150 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadió tosilato de pleuromutilina (13,1) g, 24,6 mmol) seguido por 1,8-diazabicciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 4,2 ml, 28,2 mmol) bajo enfriamiento. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadió agua. La mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 9,32 g de un sólido incoloro. La cromatografía (sílice, diclorometano / metanol = 1,9/1) proporcionó 14-O-[[1R, 5R, 8R]-3-oxo-2-oxa-4-aza-bicciclo[3.3.1]non-8-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 5S, 8S) (diclorometano / metanol = 20/1, R<sub>f</sub> = 0,45, 4,36 g, 63% de rendimiento) como sólido incoloro.

50 RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,46 (dd, 1H, 19-H, J = 7Hz y J = 11Hz), 5,77 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,52 (s ancho, 1H, NH), 5,40 - 5,17 (m, 2H, 20-H), 4,68 - 4,55 (m, 1H, 2'-H), 3,63 (s ancho, 1H, 4'-H), 3,41 - 3,30 (m, 2H, 1'-H, 11-H), 3,27 - 3,12 (m, 2H, 22-H), 1,45 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,18 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,89 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,73 (dd, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 2Hz y J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 556 (MNa<sup>+</sup>).

**Etapas C. Acetato de 14-O-[[5-amino-2-cloro-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y acetato de 14-O-[[4-amino-2-cloro-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina**

55 A una solución de 14-O-[[1R, 5R, 8R]-3-oxo-2-oxa-4-aza-bicciclo[3.3.1]non-8-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 5S, 8S) (500 mg, 0,94 mmol) en 2,5 ml de dioxano se añadió HCl 6M (7 ml) bajo enfriamiento. La mezcla resultante se agitó durante 23 horas y se añadió a una solución saturada de bicarbonato sódico. La solución resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera. La fase

orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 473 mg de producto bruto. La cromatografía en columna (sílice, diclorometano / metanol = 10/1 que contenía ácido acético al 1% y diclorometano / metanol / éter diisopropílico / agua / ácido acético = 80 / 20 / 6 / 3 / 2) proporcionó acetato de 14-O-[[5-amino-2-cloro-ciclohexilsulfanil]acetil]-mutilina (a) (diclorometano / metanol / éter diisopropílico / agua / ácido acético = 80/20/6/3/2,  $R_f = 0,5$ , 178 mg, 36% de rendimiento) y acetato de 14-O-[[4-amino-2-cloro-ciclohexilsulfanil]- acetil]-mutilina (b) (diclorometano / metanol / éter diisopropílico / agua / ácido acético = 80/20/6/3/2,  $R_f = 0,43$ , 91 mg, 18% de rendimiento) como sólidos incoloros.

5 (a): RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,46 (dd, 1H, 19-H,  $J = 11$  Hz y  $J = 17$  Hz), 5,78 (d, 1H, 14-H,  $J = -8$ Hz), 5,45 - 5,15 (m, 2H, 20-H), 4,32 (m, 1H, 2'-H), 3,41 - 3,30 (m, 2H, 11-H, 1'-H), 3,28 - 3,14 (m, 2H, 22-H), 3,13 - 3,00 (m, 1H, 5'-H), 2,02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  de acetato), 1,46 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,19 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,89 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz), 0,73 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz). EM-IEP (m/z): 526 ( $\text{MH}^+$ ).

10 (b): RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,49 (dd, 1H, 19-H,  $J = 11$ Hz y  $J = 17$ Hz), 5,77 (d, 1H, 14-H,  $J = 8$ Hz), 5,40 - 5,15 (m, 2H, 20-H), 3,88 - 3,73 (m, 1H, 2'-H), 3,50 - 3,15 (m, 3H, 11-H, 22-H), 3,00 - 2,70 (m, 2H, 1'-H, 4'-H), 2,03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  de acetato), 1,46 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,18 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,88 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz), 0,74 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz). EM-IEP (m/z): 526 ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 31 – Clorhidrato de 14-O-[[4-amino-1-hidroxi-ciclohexilmetilsulfanil]-acetil]-mutilina

#### Etapa A. Éster *terc*-butílico del ácido (1-oxa-spiro[2.5]oct-6-il)-carbámico

20 Se trató éster *terc*-butílico del ácido (4-metilen-ciclohexil)-carbámico (Raju, B. et al, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2004**,14(12), 3103-3107) (2,3 g, 10,9 mmol) con ácido 3-cloroperbenzoico (70% de pureza, 3,76 g, 21,8 mmol, sin corregir) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7 Etapa B. Después del procesado, se obtuvo el compuesto del epígrafe (2,3 g, 93% de rendimiento) como un sólido amarillo.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz,  $\delta$ , ppm): 6,77 (d ancho, 1H, NH,  $J = 7$ Hz), 3,35 (m, 1H), 2,55, 2,51 (2s, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,73 - 1,67 (m, 2H), 1,47 - 1,28 (m, 2H), 1,36 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,22 - 1,13 (m, 2H).

#### Etapa B. 14-O-(4-*terc*-Butoxicarbonilamino-1-hidroxi-ciclohexilmetilsulfanil)-acetil]-mutilina

25 Se trató pleuromutilina tiol (2,6 g, 6,59 mmol) con éster *terc*-butílico del ácido (1-oxa-spiro[2.5]oct-6-il)-carbámico (1 g, 4,40 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A3. Después de procesado y cromatografía de la mezcla (sílice, tolueno / acetato de etilo = 5/1  $\rightarrow$  3/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe (tolueno / acetato de etilo = 1/1,  $R_f = 0,44$ , 0,41 g, 15% de rendimiento, sin corregir) como una espuma incolora.

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,66 (d, 1H, NH,  $J = 8$ Hz), 6,14 (dd, 1H, 19-H,  $J = 18$ Hz y 11Hz), 5,54 (d, 1H, 14 H,  $J = 8$ Hz), 5,10 - 5,02 (m, 2H, 20-H), 4,49 (s ancho, 1H, 11-OH), 4,23 (s ancho, 1H), 3,46 - 3,28 (m, 3H), 3,08 (s ancho, 3H, 4'-H), 2,60 (s, 2H,  $\text{COHCH}_2\text{S}$ ), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 2,18 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 3H), 1,69 - 1,54 (m, 3H), 1,52 - 1,43 (m, 3H), 1,35 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,35 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,32 - 1,21 (m, 4H), 1,08 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,14 - 0,98 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz). EM- IEP (m/z): 644 ( $\text{MNa}^+$ ).

#### 35 Etapa C. 14-O-[[4-Amino-1-hidroxi-ciclohexilmetilsulfanil]-acetil]-mutilina

Se trató 14-O-[[4-*terc*-butoxicarbonilamino-1-hidroxi-ciclohexilmetilsulfanil]-acetil]-mutilina (0,36 g, 0,58 mmol) con ácido trifluoroacético (0,72 ml) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa B. Después de procesado y cromatografía de la mezcla (sílice, acetato de etilo / metanol /  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25%) = 50/50/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe ( $R_f = 0,04$ , 0,13 g, 43% de rendimiento) como una espuma incolora.

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H,  $J = 18$ Hz y 11Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H,  $J = 8$ Hz), 5,10 (d, 1H, 20-H,  $J = 2$ Hz), 5,02 (d, 1H, 20-H,  $J = 2$ Hz), 4,49 (s ancho, 1H), 4,21 (s ancho, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,23 (q, 2H, H-22,  $J = 14$ Hz), 2,60 (s, 2H,  $\text{COHCH}_2\text{S}$ ), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 3H), 1,68 - 1,54 (m, 3H), 1,41 - 1,20 (m, 5H), 1,35 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,03 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz). EM-IEP (m/z) = 522 ( $\text{MH}^+$ ), 544 ( $\text{MNa}^+$ ).

#### 45 Etapa D. Clorhidrato de 14-O-[[4-amino-1-hidroxi-ciclohexilmetilsulfanil]-acetil]-mutilina

Se trató una solución de 14-O-[[4-amino-1-hidroxi-ciclohexilmetilsulfanil]-acetil]-mutilina (0,1 g, 0,19 mmol) en 1 ml dioxano con ácido clorhídrico acuoso (0,05 M, 11,6 ml, 0,58 mmol) bajo agitación de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa C. Después de 1 hora, se liofilizó la mezcla durante la noche dando el compuesto del epígrafe (107 mg, 99% de rendimiento) como sólido blanco.

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 7,88 (s, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 6,13 (dd, 1H, 19-H,  $J = 18$ Hz y 11Hz), 5,52 (d, 1H,  $J = 8$ Hz), 5,08 (dd, 1H, 20-H,  $J = 5$ Hz y 18Hz), 5,03 (dd, 1H, 20-H,  $J = 5$ Hz y 11Hz), 3,25 (q, 2H, 22-H,  $J = 14$ Hz), 2,85 (m, 1H, 4'-H), 2,62 (s, 2H,  $\text{COHCH}_2\text{S}$ ), 2,40 (s, 1H, 4-H), 2,23 - 2,03 (m, 4H), 1,71 - 1,56 (m, 6H), 1,47 (m, 1H), 1,36 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,41 - 1,19 (m, 4H), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,00 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ,  $J = 7$ Hz).

**Ejemplo 32 - 14-O-[[{(1R, 2R)-2-Hidroxi-5-(3-metilamino-propil)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) y 14-O-[[{(1R, 2R)-2-Hidroxi-4-(3-metilamino-propil)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S)**

**Etapa A. 3-Ciclohex-3-enil-N-metil-propionamida**

- 5 Se añadió metilamina (8 M en EtOH, 75 ml, 600 mmol) a una mezcla de éster metílico del ácido 3-ciclohex-3-enil-propiónico (patente alemana DE 4023848 A1 19920130) (20,0 g, 119 mmol) en 75 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió más metilamina (8 M en EtOH, 40 ml, 320 mmol) a la mezcla y se continuó agitando durante un día más. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con HCl acuoso 0,5 M, se secó y el disolvente se eliminó por destilación dando el compuesto del epígrafe (19,50 g, 98% de rendimiento, sin corregir) como sólido naranja pálido.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$ , ppm): 5,58 (s, 2H, H olefínico), 5,57 (m, 1H, NH), 2,74 (d, 3H,  $\text{NCH}_3$ ,  $J = 5\text{Hz}$ ), 2,20 - 1,90 (m, 5H), 1,75 - 1,40 (m, 5H), 1,15 (m, 1H).

**Etapa B. (3-Ciclohex-3-enil-propil)-metil-amina**

- 15 Se añadió una solución de 3-ciclohex-3-enil-N-metil-propionamida (15,5 g, 92,7 mmol) en 55 ml de tetrahidrofurano, gota a gota durante un periodo de 25 minutos a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (95% de pureza, 5,3 g, 139 mmol, corregido) en 120 ml de tetrahidrofurano a 0 °C bajo agitación. La mezcla se llevó a reflujo durante 4 horas, se agitó la noche a temperatura ambiente y se inactivó con NaOH acuoso 2 M, se diluyó con tetrahidrofurano, se agitó y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se acidificó con HCl acuoso 1 M y se lavó con diclorometano. La fase acuosa se basificó con NaOH acuoso 1M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó y se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe (9,38 g, 66% de rendimiento) como aceite amarillo pálido.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$ , ppm): 5,58 (d, 2H, H olefínico,  $J = 2\text{Hz}$ ), 2,50 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2,36 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2,15 - 1,90 (m, 3H), 1,75 - 1,05 (m, 9H).

**Etapa C. Éster *terc*-butílico del ácido (3-ciclohex-3-enil-propil)-metil-carbámico**

- 25 Se añadieron etil-diisopropil-amina (11,3 ml, 66,0 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (14,4 g, 66,0 mmol) a una solución de (3-ciclohex-3-enil-propil)-metil-amina (7,50 g, 48,9 mmol) en 75 ml de dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso 0,1 M frío y bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío dando una mezcla. Después de cromatografía de la mezcla (sílice, diclorometano) se obtuvo el compuesto del epígrafe (14,24 g, rendimiento cuantitativo, sin corregir) como aceite amarillo pálido.

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$ , ppm): 5,65 (d, 2H, H olefínico,  $J = 2\text{Hz}$ ), 3,19 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2,84 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2,15 - 1,90 (m, 3H), 1,75 - 1,30 (m, 5H), 1,45 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,30-1,05 (m, 3H).

**Etapa D. Éster *terc*-butílico del ácido metil-[3-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-propil]-carbámico**

- 35 Se trató éster *terc*-butílico del ácido (3-ciclohex-3-enil-propil)-metil-carbámico (14,24 g, 56,2 mmol) con ácido 3-cloroperbenzoico (70% de pureza, 14,8 g, 60 mmol, corregido) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7 Etapa B y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después del procesado, se obtuvo el compuesto del epígrafe (14,6 g, 96% de rendimiento, sin corregir) como aceite amarillo pálido.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$ , ppm): 3,15 - 3,00 (m, 4H), 2,75 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2,15 - 0,70 (m, 11H), 1,38 (s, 9H, *terc*-butilo).

- 40 **Etapa E. 14-O-[[{(1R, 2R)-5-[3-(*terc*-Butoxicarbonil-metil-amino)-propil]-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) y 14-O-[[{(1R, 2R)-4-[3-(*terc*-Butoxicarbonil-metil-amino)-propil]-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S)**

- 45 Se trató éster *terc*-butílico del ácido metil-[3-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-propil]-carbámico (3,00 g, 11,1 mmol) con pleuromutilina tiol (6,57 g, 16,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A3 y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Después de procesado y cromatografía de la mezcla (sílice, ciclohexano / acetato de etilo = 1:1) se obtuvo una mezcla de los compuestos del epígrafe ( $R_f = 0,29$ , 3,20 g, 43% de rendimiento, sin corregir) como espuma blanca. La mezcla se llevó a la etapa siguiente.

**Etapa F. 14-O-[[{(1R, 2R)-2-Hidroxi-5-(3-metilamino-propil)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) y 14-O-[[{(1R, 2R)-2-Hidroxi-4-(3-metilamino-propil)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S)**

- 50 Se añadió HCl (4 M en dioxano, 5,30 ml, 21,2 mmol) a la mezcla de compuestos del Ejemplo 32 Etapa E (5,63 g, 8,48 mmol, sin corregir) en 50 ml de dioxano. La mezcla se agitó durante 4 horas y se eliminó el disolvente por destilación. El residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato acuoso saturado y se separó la fase orgánica, se secó y se eliminó el disolvente por destilación dando una mezcla. Después de cromatografía (sílice,

diclorometano / metanol / NH<sub>3</sub> acuoso al 28% = 91/6/3) se obtuvieron 14-O-[[[(1R, 2R)-2-hidroxi-5-(3-metilamino-propil)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) (a) (diclorometano / metanol / NH<sub>3</sub> acuoso al 28% = 88/8/4, R<sub>f</sub> = 0,18, 117 mg, 3% de rendimiento, sin corregir) y 14-O-[[[(1R, 2R)-2-Hidroxi-4-(3-metilamino-propil)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (b) (diclorometano / metanol / NH<sub>3</sub> acuoso al 28% = 88/8/4, R<sub>f</sub> = 0,10, 172 mg, 4% de rendimiento, sin corregir) como espumas blancas.

(a): RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,1-5,0 (m, 2H, 20-H), 4,74 (s ancho, 1H, 2'-OH), 4,49 (s ancho, 1H, 11-OH), 3,59 (m, 1H), 3,42 (m, 1H, 11-H), 3,20 (m), 2,90 (m, 1H), 2,42 - 2,36 (m, 3H), 2,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N), 2,21 - 2,01 (m), 1,72 - 1,56 (m), 1,55 - 1,10 (m), 1,36 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,00 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

(b): RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (m, 1H, 19-H), 5,54 (d, 1H, H-14, J = 9Hz), 5,10 - 5,00 (m, 2H, 20-H), 4,74 (s ancho, 1H, 2'-OH), 4,48 (s ancho, 1H, 11-OH), 3,70 (s ancho, 1H, 2'-H), 3,41 (m, 1H, 11-H), 3,20 (m, 2H, H-22), 2,85 (m, 1H), 2,43 - 2,37 (m, 3H), 2,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N), 2,22 - 1,89 (m), 1,70 - 0,96 (m), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

**Ejemplo 33 - 14-O-[[[(1R, 2R)-5-(3-Amino-propil)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) y 14-O-[[[(1R, 2R)-4-(3-Amino-propil)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S)**

**Etapas A. Éster *terc*-butílico del ácido N-*terc*-butoxicarbonil-(3-ciclohex-3-enil-propil)-carbámico**

Se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 2,5 g, 62,5 mmol, corregido) en varias porciones durante un período de 15 min a una mezcla enfriada en hielo de iminodicarboxilato de di-*terc*-butilo (22,0 g, 100 mmol) en 60 ml de dimetilformamida y 180 ml de tetrahidrofurano bajo agitación. Se cargó en la mezcla, gota a gota durante 30 minutos, una solución de éster 3-ciclohex-3-enil-propílico del ácido tolueno-4-sulfónico (Marvell, E.; Stummer, D.; Kunston, R. *Journal of Organic Chemistry* **1968**, 33, 2991-2993) (14,8 g, 50,0 mmol) en una mezcla de 15 ml de dimetilformamida y 45 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 7 horas a 70 °C y 16 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con éter *terc*-butil metílico. El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera y se eliminó el disolvente por destilación dando una mezcla. Después de cromatografía de la mezcla (sílice, tolueno / ciclohexano = 75/25) se obtuvo el compuesto del epígrafe (acetato de etilo / tolueno = 15/85, R<sub>f</sub> = 0,19, 14,7 g, 86% de rendimiento, sin corregir) como aceite amarillo transparente.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ, ppm): 5,57 (d, 2H, H olefínico, J = 2Hz), 3,46 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N, J = 8Hz), 2,15 - 1,90 (m, 3H), 1,75 - 1,30 (m, 5H), 1,43 (s, 18H, *terc*-butilo), 1,30 - 1,00 (m, 3H).

**Etapas B. Éster *terc*-butílico del ácido N-*terc*-butoxicarbonil-[3-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-propil]-carbámico**

Se trató éster *terc*-butílico del ácido N-*terc*-butoxicarbonil-(3-ciclohex-3-enil-propil)-carbámico (12,2 g, 29,4 mmol, corregido) con ácido 3-cloroperbenzoico (70% de pureza, 8,7 g, 35,3 mmol, corregido) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7 Etapa B y se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después del procesado, se obtuvo el compuesto del epígrafe (9,38 g, 90% de rendimiento) como aceite amarillo claro.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ, ppm): 3,43 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N, J = 8Hz), 3,06 (s ancho, 2H), 2,15 - 0,70 (m, 11H), 1,43 (s, 18H, *terc*-butilo).

**Etapas C. 14-O-[[[(1R, 2R)-5-(3-N,N-Bis-(*terc*-butoxicarbonil)-amino-propil)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) y 14-O-[[[(1R, 2R)-4-(3-N,N-Bis-(*terc*-butoxicarbonil)-amino-propil)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S)**

Se trató éster *terc*-butílico del ácido N-*terc*-butoxicarbonil-[3-(7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-3-il)-propil]-carbámico (3,00 g, 8,44 mmol) se trató con pleuomutilina tiol (5,00 g, 12,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A3 y se agitó durante 24 h. Después de cromatografía de la mezcla (sílice, benceno procedente de petróleo / acetato de etilo = 7/3 → 1/1) se obtuvo una mezcla de los compuestos del epígrafe (benceno procedente de petróleo / acetato de etilo = 3/2, R<sub>f</sub> = 0,30, 3,68 g, 58% de rendimiento, sin corregir) como espuma blanca.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,10-5,00 (m, 2H, 20-H), 4,75 (s ancho, 1H), 4,48 (s ancho, 1H, 11-OH), 3,69 (m, 0,5H), 3,60 (m, 0,5H), 3,45 - 3,38 (m, 3H), 3,26 (d, 1H, 22-H, J = 12Hz), 3,21 (d, 1H, 22-H, J = 13Hz), 2,91 (m, 0,5H), 2,85 (m, 0,5H), 2,39 (s ancho, 1H, 4-H), 2,18 (dd, 1H, 2-H, J = 11Hz y 19Hz), 2,12 - 2,01 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,70 - 0,96 (m), 1,41 (s, 18H, *terc*-butilo), 1,35 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

**Etapas D. 14-O-[[[(1R, 2R)-5-(3-Amino-propil)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S) y 14-O-[[[(1R, 2R)-4-(3-Amino-propil)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S)**

Se trató una mezcla de la mezcla del Ejemplo 33 Etapa C (250 mg, 0,33 mmol) con ácido trifluoroacético (6 ml) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa B, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Después de procesado y cromatografía (sílice, diclorometano / metanol / NH<sub>4</sub>OH acuoso al 28% = 86:10:4) se obtuvo una mezcla de los compuestos del epígrafe (R<sub>f</sub>= 0,08 y 0,12, 50 mg, 27% de rendimiento, sin corregir) como espuma blanca.

5 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,13 - 5,02 (m, 2H, 20-H), 4,75 (s ancho, 1H), 4,50 (s ancho, 1H, 11-OH), 3,72 (m, 0,5H), 3,61 (m, 0,5H), 3,50 - 3,05 (m), 2,92 (m, 0,5H), 2,86 (m, 0,5H), 2,47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2,41 (s ancho, 1H, 4-H), 2,19 (dd, 1H, 2-H), 2,13 - 2,03 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,73 -0,82 (m), 1,37 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,82 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,63 (d, J = 7 Hz, 3H, 16-CH<sub>3</sub>). EM-IEP (m/z): 550 (MH<sup>+</sup>), 572 (MNa<sup>+</sup>),

#### 10 Ejemplo comparativo 34. 14-O-[(4-Amino-2-oxo-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilina

**Etapa A. Éster S-((1R, 2R, 4R)-4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexílico) del ácido tiobenzoico + diastereómero (1S, 2S, 4S) y éster S-((1R, 2R, 5S)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexílico) del ácido tiobenzoico + diastereómero (1S, 2S, 5R)**

15 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido syn-3,4-epoxiciclohexil-carbámico (63,3 g, 0,29 mol) en 630 ml de tolueno se añadió ácido tiobenzoico (105,13 ml, 0,90 mmol) seguido por cloruro de tetrabutilamonio monohidratado (2,66 g, 9,00 mmol). La mezcla se agitó bajo argón durante 3,5 horas y se cargó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se agitó durante 10 minutos y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secó y el disolvente se eliminó a vacío obteniendo la mezcla bruta de los compuestos del epígrafe. La mezcla se cristalizó en una mezcla de tolueno / heptano (1/1) dando éster S-((1R, 2R, 4R)-4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexílico) del ácido tiobenzoico + diastereómero (1S, 2S, 4S) (a) (22,1 g, 21 % de rendimiento) como un sólido. Las aguas madres se sometieron a cromatografía (sílice, tolueno/acetato de etilo = 8/1 → 7/1) obteniendo éster S-((1R, 2R, 4R)-4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexílico) del ácido tiobenzoico + diastereómero (1S, 2S, 4S) (a) (tolueno / acetato de etilo = 3/1, R<sub>f</sub>= 0,35, 4,09 g, 4% de rendimiento) como un sólido y éster S-((1R, 2R, 5S)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexílico) del ácido tiobenzoico + diastereómero (1S, 2S, 5R) (b) (tolueno / acetato de etilo =3/1, R<sub>f</sub>= 0,25, 16,57 g, 16% de rendimiento) como aceite.

(a): RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm): 7,88 (d, 2H, H aromático, J =7Hz), 7,66 (t, 1H, H aromático, J = 7Hz), 7,53 (t, 2H, H aromático, J = 8Hz), 6,82 (d, 1H, NH, J = 8Hz), 5,08 (d, 1H, OH, J = 6Hz), 3,41 (m, 1H), 3,33 - 3,28 (m, 2H), 2,08 (d ancho, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,36 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,49- 1,18 (m, 3H).

30 (b): RMN de <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm): 7,91 (d, 2H, H aromático, J = 8Hz), 7,67 (t, 1H, H aromático, J = 7Hz), 7,53 (t, 2H, H aromático, J = 8Hz), 6,85 (d, 1H, NH, J = 7Hz), 5,12 (d, 1H, OH, J = 3Hz), 3,89 (d, 1H, J = 4Hz), 3,62 (s ancho, 1H), 3,41 (s ancho, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,69-1,48 (m, 5H), 1,35 (s, 9H, *terc*-butilo).

**Etapa B. Éster S-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-oxo-ciclohexílico) del ácido tiobenzoico**

35 Una mezcla de éster S-((1R, 2R, 4R)-4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexílico) del ácido tiobenzoico + diastereómero (1S, 2S, 4S) (5 g, 14,2 mmol), tamices moleculares de 4Å (3 g) 1,1-dihidro-1,1,1-triacetoxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (6,33 g, 15 mmol) en 100 ml de diclorometano se agitó bajo argón a 5 °C durante 1 hora y 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Celite, se secó y se concentró a vacío dando el producto bruto. Después de cromatografía de la mezcla (sílice, tolueno / acetato de etilo = 7/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe (tolueno / acetato de etilo =3/1, R<sub>f</sub>= 0,48, 4,18 g, 84% de rendimiento) como sólido blanco.

40 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz, δ, ppm): 7,83 (d, 2H, H aromático, J = 7Hz), 7,71 (t, 1H, H aromático, J = 7Hz), 7,57 (t, 2H, H aromático, J = 7Hz), 7,16 (d ancho, 1H, NH, J = 8Hz), 4,48 (m, 1H), 3,98, 3,7 (2m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,31- 1,68 (m, 4H), 1,39 (s, 9H, *terc*-butilo).

**Etapa C. 14-O-[(2-Benzoiloxi-4-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclohex-1-en-ilsulfanil)-acetil]-mutilina**

45 Se agitó durante 24 horas una mezcla de éster S-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-oxo-ciclohexílico) del ácido tiobenzoico (2 g, 5,72 mmol), tosiloato de pleuromutilina (3,96 g, 7,44 mmol), carbonato potásico (1,58 g, 11,44 mmol) y cloruro de tetrabutil amonio monohidratado (0,2 g, 0,68 mmol) en 20 ml de dimetilformamida y 2 ml de agua. La mezcla se recogió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró a vacío. Después de cromatografía de la mezcla (sílice, tolueno / acetato de etilo = 5/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe (tolueno / acetato de etilo = 3/1, R<sub>f</sub>= 0,24, 2,36 g, 58% de rendimiento) como espuma blanca.

50 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 7,99 (d, 2H, H aromático, J = 7Hz), 7,70 (t, 1H, H aromático, J = 7Hz), 7,54 (t, 2H, H aromático, J = 8Hz), 6,91 (d ancho, 1H, NH, J = 5Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J= 18Hz y 11Hz), 5,53 (dd, 1H, 14-H, J = 3Hz y 8Hz), 5,10 (dd, 1H, 20-H, J = 2Hz y 17Hz), 5,04 (dd, 1H, 20-H, J = 2Hz y 11Hz), 4,49 (d, 1H, 11-OH, J= 6Hz), 3,64 (s ancho, 4'-H, 1H), 3,49 - 3,35 (m, 3H), 2,46 - 2,34 (m, 3H), 2,28 - 2,02 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,67 - 1,42 (m, 5H), 1,41- 1,36 (m, 1H), 1,37 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,34 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,23 (m, 1H), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,00 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,58 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz, 3H). EM-IEP (m/z): 732 (MNa<sup>+</sup>).

55

**Etapla D. 14-O-[(4-*terc*-Butoxicarbonilamino-1-oxo-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilin**

Se agitó durante 0,5 horas una solución de 14-O-[(2-benzoiloxi-4-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclohex-1-en-ilsulfanil)-acetil]-mutilina (0,8 g, 1,13 mmol) en 8 ml de metanol y 1,25 ml de hidróxido sódico acuoso 1 M (1,25 mmol). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando una mezcla. Después de cromatografía de la mezcla (sílice, tolueno / acetato de etilo = 5/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe (tolueno / acetato de etilo = 3/1,  $R_f=0,13$ , 0,57 g, 83% de rendimiento) como espuma blanca.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 7,04 (m, 1H, NH), 6,12 (m, 1H, 19-H), 5,53 (m, 1H, 14-H), 5,09 - 5,02 (m, 2H, 20-H), 4,49 (m, 1H, 11-OH), 3,65 (m, 1H, 4'-H), 3,40 (m, 1H), 3,32 - 3,14 (m, 2H), 2,39 (s, 1H, 4-H), 2,40 - 0,95 (m), 1,35 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,34 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,60 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz). EM-IEP(m/z): 628 ( $\text{MNa}^+$ ).

**Etapla E. 14-O-[(4-Amino-2-oxo-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilina**

Se trató 14-O-[(4-*terc*-butoxicarbonilamino-2-oxo-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilina (0,55 g, 0,91 mmol) con 2,3 ml de HCl 4M en dioxano (9,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 Etapa F y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después del procesado, se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,42 g, 91 % de rendimiento) como espuma blanca.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,13 (m, 1 H, 19-H), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 4Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,48 (s ancho, 1H, 11-OH), 3,55 - 3,10 (m), 2,41 - 2,30 (m), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 3H), 1,69 - 1,55 (m, 3H), 1,55 - 1,20 (m), 1,35 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,99 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,61 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ).

**Ejemplo comparativo 35 – Sal del ácido succínico de 14-O-[(5-amino-2-oxo-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilina****Etapla A. Éster S-(5-*terc*-butoxicarbonilamino-2-oxo-ciclohexílico) del ácido tiobenzoico**

Se trató éster S-((1R, 2R, 5S)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexílico) del ácido tiobenzoico + diastereómero (1S, 2S, 5R) (8,7 g, 24,8 mmol) del Ejemplo 34 Etapa A se trató con 1,1-dihidro-1,1,1-triacetoxi-1,2-benziodoxol-3 (1H)-ona (11,02 g, 26 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 34 Etapa B. Después de procesado y cromatografía (sílice, tolueno / acetato de etilo = 6/1) de la mezcla se obtuvo el compuesto del epígrafe (tolueno / acetato de etilo = 3/1,  $R_f= 0,43$ , 7,15 g, 83% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz,  $\delta$ , ppm): 7,91 (d, 2H, H aromático, J = 7Hz), 7,71 (t, 1H, H aromático, J = 7Hz), 7,55 (t, 2H, H aromático, J = 7Hz), 6,97 (d, 1H, NH, J = 7Hz), 4,70 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,46 - 2,22 (m, 2H), 2,18 - 1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,39 (s, 9H, *terc*-butilo).

**Etapla B. 14-O-[(2-Benzoiloxi-5-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclohex-1-enilsulfanil)-acetil]-mutilina**

Se trató éster S-(5-*terc*-butoxicarbonilamino-2-oxo-ciclohexílico) del ácido tiobenzoico (1 g, 2,86 mmol) con tosilato de pleuromutilina (1,98 g, 3,72 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 34 Etapa C. Después de procesado y cromatografía (sílice, tolueno / acetato de etilo = 5/1) de la mezcla, se obtuvo el compuesto del epígrafe (tolueno / acetato de etilo = 3/1,  $R_f= 0,23$ , 1,33 g, 65% de rendimiento) como espuma blanca.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 8,00 (d, 2H, H aromático, J = 8Hz), 7,70 (t, 1H, H aromático, J = 7Hz), 7,54 (t, 2H, H aromático, J = 8Hz), 6,96 (d, 0,5 H, J = 8Hz), 6,92 (d, 0,5H, J = 8Hz), 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 18Hz y 11Hz), 5,52 (dd, 1H, 14-H, J = 3Hz y 8Hz), 5,08 (dd, 1H, H-20, J = 2Hz y 18Hz), 5,05 (dd, 1H, H-20, J = 2Hz y 11Hz), 4,51 (t o 2d, 1H, J = 6Hz), 3,63 (s ancho, 1H), 3,47 - 3,33 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 2H), 2,29 - 2,14 (m, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,39 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,34, 1,32 (2s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,29 - 1,18 (m, 3H), 1,05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,98 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,58 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 732 ( $\text{MNa}^+$ ).

**Etapla C. 14-O-[(5-*terc*-Butoxicarbonilamino-2-oxo-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilina**

Se trató 14-O-[(2-benzoiloxi-5-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclohex-1-en-ilsulfanil)-acetil]-mutilina (1 g, 1,41 mmol) con 1,55 ml de hidróxido sódico acuoso 1M (1,55 mmol) de acuerdo con el Ejemplo 34 Etapa D. Después de procesado y cromatografía de la mezcla (sílice, tolueno / acetato de etilo = 5/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe (tolueno / acetato de etilo = 3/1,  $R_f= 0,22$ , 0,6 g, 70% de rendimiento) como espuma blanca.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz,  $\delta$ , ppm, *inter alia*): 6,89 (d, 0,5H, NH, J = 6Hz), 6,86 (d, 0,5 H, J = 8Hz), 6,17-6,05 (m, 1H, 19-H), 5,51 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,09 - 4,99 (m, 2H, 20-H), 4,47 (m, 1H, 11-OH), 3,92, 3,55 (2m, 1H, 1'-H), 3,79 (m, 1H, 5'-H), 3,40 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,35 - 3,12 (m, 2H), 2,77, 2,50 (2m, 1H), 2,41 - 1,90 (m), 1,71 - 1,18 (m), 1,37 (s, 9H, *terc*-butilo), 1,35 (s, 3H, 15- $\text{CH}_3$ ), 1,04 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,99 (m, 1H), 0,80 (d, 3H, 17- $\text{CH}_3$ , J = 7Hz), 0,59 (d, 3H, 16- $\text{CH}_3$ , J = 6Hz).

**Etapla D. 14-O-[(5-Amino-2-oxo-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilina**

Se trató 14-O-[(5-*terc*-butoxicarbonilamino-2-oxo-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilina (0,3 g, 0,5 mmol) con 1,25 ml de HCl 4M en dioxano (5 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 Etapa F y se agitó durante 2 horas. Después del procesado, se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,26 g, rendimiento cuantitativo, sin corregir) como espuma blanca y se llevó directamente a la etapa siguiente. EM-IEP (m/z): 506,0 (MH<sup>+</sup>).

#### 5 Etapa E. Sal del ácido succínico de 14-O-[(5-amino-2-oxo-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilina

Se añadió una solución de ácido succínico (59 mg, 0,5 mmol) en 5 ml de *iso*-propanol durante un período de 5 min a una solución de 14-O-[(5-amino-2-oxo-ciclohexilsulfanil)-acetil]-mutilina (0,26 g, 0,5 mmol) en 10 ml de éter metil *terc*-butílico y 5 ml de isopropanol. La mezcla se agitó durante 4 h y se eliminó el disolvente por destilación. El residuo se disolvió en 2 ml de isopropanol y se añadieron 20 ml de éter metil *terc*-butílico y se agitó durante 1 hora. Se filtró el precipitado, se lavó con 5 ml de éter metil *terc*-butílico y se secó a vacío obteniendo el compuesto del epígrafe (0,18 g, 58% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 6,18-6,05 (m, 1H, H-19), 5,52 (d, 1H, 14-H, J = 7Hz), 5,12- 4,98 (m, 2H, 20-H), 4,50 (s ancho, 1H, 11-OH), 3,89, 3,53 (2m, 1H, 1'-H), 3,42 - 3,14 (m), 2,39 (s, 1H), 2,27 (s, 2H), 2,23 - 1,96 (m), 1,69 - 1,17 (m), 1,34 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,08 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,13-0,93 (m), 0,80 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,59 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 6Hz).

#### Ejemplo 36 – Sal del ácido succínico de 14-O-[(6R,8R)-8-amino-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + sal del ácido succínico del diastereómero (6S, 8S)

##### Etapa A. Éster S-((6R, 8R)-8-*terc*-butoxicarbonilamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-ílico) del ácido tiobenzoico + diastereómero (6S, 8S)

Se agitó durante 2 días una mezcla del compuesto del Ejemplo 35 Etapa A (2,00 g, 5,72 mmol), 1,2-etanodiol (2,0 ml, 35,8 mmol), 25 ml de diclorometano y BF<sub>3</sub> (48% de pureza, 0,60 ml, 4,25 mmol). La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó y se eliminó el disolvente por destilación. Después de cromatografía (sílice, acetato de etilo / ciclohexano = 1/9 → 15/85) se obtuvo el compuesto del epígrafe (tolueno / acetato de etilo = 9/1, R<sub>f</sub> = 0,28, 632 mg, 28% de rendimiento) como espuma.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ, ppm): 7,89 (m, 2H, H aromático), 7,66 (t, 1H, H aromático, J = 8Hz), 7,53 (t, 2H, H aromático, J = 8Hz), 6,86 (d, 1H, NH, J = 8Hz), 4,04 - 3,83 (m, 5H), 3,48 (m, 1H), 2,09 - 1,40 (m, 6H), 1,35 (s, 9H, *terc*-butilo).

##### Etapa B. Éster *terc*-butílico del ácido ((6R, 8R)-6-mercapto-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-il)-carbámico + diastereómero (6S, 8S)

Se agitó durante 24 horas una mezcla de éster S-((6R,8R)-8-*terc*-butoxicarbonilamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-ílico) del ácido tiobenzoico + diastereómero (6S, 8S) (695 mg, 1,77 mmol) e hidrazina (solución acuosa al 80%, 0,10 ml, 2,65 mmol) en 7 ml de diclorometano. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl acuoso 1 M, se secó y se eliminó el disolvente por destilación obteniendo el compuesto del epígrafe (490 mg, 95% de rendimiento) como un aceite amarillo-grisáceo.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 4,34 (s ancho, 1H, NH), 4,13 - 4,05 (m, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,49 (s ancho, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,69 - 1,41 (m), 1,37 (s, 9H, *terc*-butilo).

##### Etapa C. 14-O-[(6R, 8R)-8-*terc*-Butoxicarbonilamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (6S, 8S)

Se trató éster *terc*-butílico del ácido ((6R, 8R)-6-mercapto-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-il)-carbámico + diastereómero (6S, 8S) (410 mg, 1,42 mmol) con tosilato de pleuromutilina (910 mg, 1,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa A3 y se agitó durante 2,5 horas. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, HCl acuoso 0,1M, bicarbonato sódico acuoso y salmuera, se secó y se eliminó el disolvente por destilación. Después de cromatografía (sílice, acetato de etilo / tolueno = 1/4) de la mezcla, se obtuvo el compuesto del epígrafe (R<sub>f</sub> = 0,18, 613 mg, 66% de rendimiento) como espuma amarilla pálida.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 6,77 (m ancho, 1H, NH), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,11 - 5,02 (m, 2H, H-20), 4,47 (m, 1H, 11-OH), 4,04 - 3,81 (m, 4H), 3,39 (m, 1H, 11-H), 3,35 - 3,17 (m, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,39 (s, 1H, 4-H), 2,25- 1,93 (m), 1,75-1,18 (m), 1,36 (2s, 12H, 15-CH<sub>3</sub>, *terc*-butilo), 1,05 - 0,95 (m), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz). EM-IEP (m/z): 672 (MNa<sup>+</sup>).

##### 50 Etapa D. 14-O-[(6R, 8R)-8-Amino-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (6S, 8S)

Se trató 14-O-[(6R,8R)-8-*terc*-butoxicarbonilamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (6S, 8S) (250 mg, 0,39 mmol) con 1,5 ml de ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 Etapa B y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Después de procesado y cromatografía (sílice, diclorometano / metanol = 19/1) se obtuvo el compuesto del epígrafe (diclorometano / metanol = 9/1, R<sub>f</sub> = 0,15-

0,54, 160 mg, 76% de rendimiento) como espuma blanca, que se llevó directamente a la etapa siguiente.

**Etapa E. Sal del ácido succínico de 14-O-[[[(6R,8R)-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + sal del ácido succínico del diastereómero (6S, 8S)**

5 Se trató 14-O-[[[(6R, 8R)-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-ilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (6S, 8S) (120 mg, 0,22 mmol) se trató con ácido succínico (25,7 mg, 0,22 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35 Etapa E obteniendo el compuesto del epígrafe (100 mg, 69% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

10 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 6,16, 6,15 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,56 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,14 - 5,02 (m, 2H, 20-H), 4,53 (bs), 4,08 - 3,85 (m), 3,48 - 3,21 (m), 3,12 - 3,01 (m), 2,42 (s ancho, 1H, 4-H), 2,30 (s, 4H, ácido succínico), 2,26 - 2,02 (m), 1,84 - 1,21 (m), 1,38 (s, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1,08 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,83 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,64 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

**Ejemplo 37 - 14-O-[[5-Amino-2-metoxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y 14-O-[[4-Amino-2-metoxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina**

**Etapa A. 14-O-[[5-terc-Butoxicarbonilamino-2-metoxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y 14-O-[[4-terc-Butoxi-carbonilamino-2-metoxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina**

15 Se trató una solución enfriada en hielo de 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina + diastereómero (1S, 2S, 5R) (4,00 g, 6,58 mmol) del Ejemplo 1 Etapa A en 120 ml de diclorometano con BF<sub>3</sub> (48% de pureza, 0,20 ml, 1,65 mmol) seguido por trimetilsilil diazometano (2M en hexano, 0,82 ml, 1,64 mmol) bajo agitación. Después de 20 minutos, se añadieron cada vez, en intervalos de tiempo de 20 minutos, tres cantidades adicionales de BF<sub>3</sub> (48% de pureza, 0,20 ml, 1,65 mmol) seguido por tres cantidades adicionales de trimetilsilil diazometano (2M en hexano, 0,82 ml, 1,64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se cargó con 200 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y se agitó. La fase orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó y se eliminó el disolvente por destilación dando una mezcla. Después de cromatografía (sílice, acetato de etilo / ciclohexano = 1/4 → 1/1) se obtuvo una mezcla de los compuestos del epígrafe (0,49 g, 12% de rendimiento) como una mezcla como espuma blanca.

25 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 6,72 (m ancho, 1H, NH), 6,17 - 6,09 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz y 18Hz), 5,54 (2d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,10 - 5,00 (m, 2H, 20-H), 4,49 (d, 11-OH, J = 6Hz), 3,50 - 3,17 (m), 3,21 (2s, 3H, OMe), 2,40 (s ancho, 1H, 4-H), 2,26 - 2,01 (m), 1,73-1,56 (m), 1,53-0,96 (m), 1,35 (2s, 12H, 15-CH<sub>3</sub>, terc-butilo), 1,05 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,81 (d, 3H, 17-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz).

30 **Etapa B. 14-O-[[5-Amino-2-metoxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y 14-O-[[4-Amino-2-metoxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina**

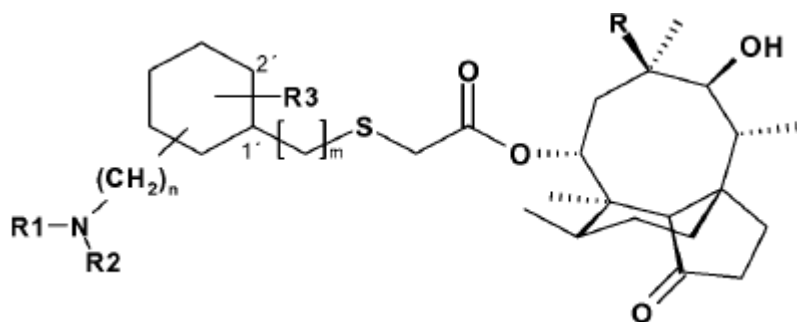
35 Se trató 14-O-[[5-terc-butoxicarbonilamino-2-metoxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y 14-O-[[4-terc-butoxi-carbonilamino-2-metoxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina (80 mg, 0,13 mmol) con 0,32 ml de HCl 4M en dioxano (1,28 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 Etapa F y se agitó durante 2 horas. Después de procesado y cromatografía (sílice, acetato de etilo / metanol /NH<sub>3</sub> acuoso al 28% = 500/100/ 1) se obtuvo una mezcla de los compuestos del epígrafe (12 mg, 18% de rendimiento, sin corregir) como espuma blanca.

40 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 6,18-6,05 (m, 1H, 19-H), 5,55 (m, 1H, 14-H), 5,10-5,00 (m, 2H, 20-H), 4,58, 4,50 (2m, 1H, 11-OH), 3,55 - 3,20 (m), 2,86-2,72 (m), 2,44, 2,40 (2s, 1H, 4-H), 2,22 - 1,99 (m), 1,78-1,20 (m), 1,06, 1,05 (2s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,03 (m, 1H), 0,81 (m, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 0,62 (m, 3H, 18-CH<sub>3</sub>). EM-IEP (m/z): 522 (MH<sup>+</sup>).



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

5 n es 0 a 4;

m es 0 o 1 con la condición de que el átomo de azufre y R<sub>3</sub> estén en una posición vecinal, si m = 0 entonces R<sub>3</sub> está en la posición 2', y si m = 1 entonces R<sub>3</sub> está en la posición 1';

R es etilo o vinilo;

R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1-6</sub>),

10 R<sub>2</sub> es hidrógeno o

- cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), o
- alquilo (C<sub>1-6</sub>) no sustituido, o
- alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido con uno o más de
  - hidroxilo; en particular uno o dos,

15

- metoxi,
- halógeno,
- cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), o

20

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto en el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene al menos 1 átomo de nitrógeno o 1 nitrógeno y 1 heteroátomo adicional, en particular seleccionado de N u O, o

R<sub>1</sub> es hidroxilo y R<sub>2</sub> es formilo;

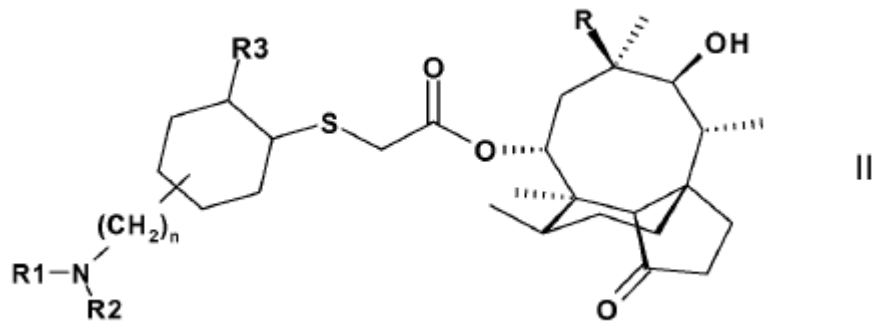
R<sub>3</sub> es OH, OR<sub>4</sub>, un átomo de halógeno, o, con la condición de que R<sub>3</sub> esté unido a 2', R<sub>3</sub> representa -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O- siendo p 2 ó 3;

R<sub>4</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>) no sustituido o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>),

25

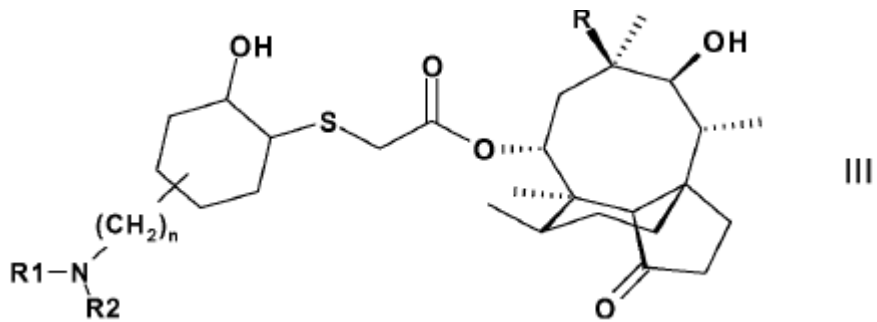
en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable

2. Un compuesto de la reivindicación 1, que es de fórmula (II)



en la que n, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se definen en la reivindicación 1,  
 en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable

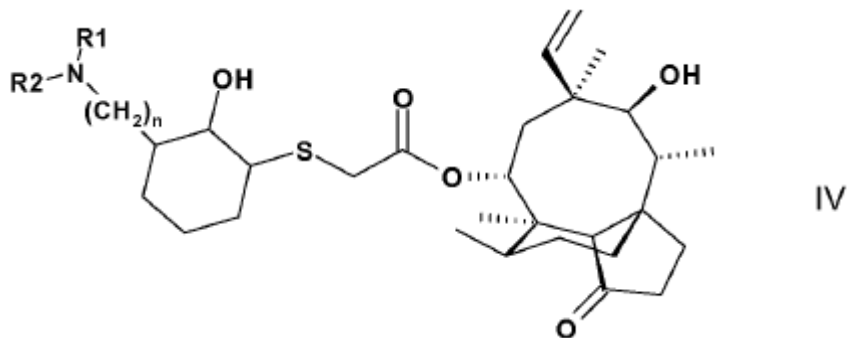
3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 que es un compuesto de fórmula (III)



5

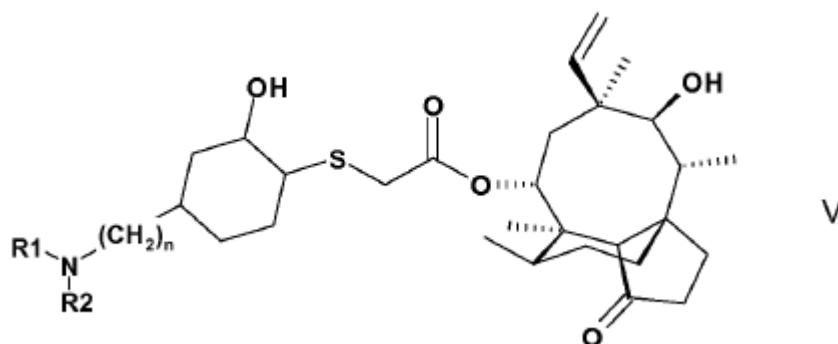
en la que n, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen en la reivindicación 1,  
 en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un compuesto de fórmula (IV)



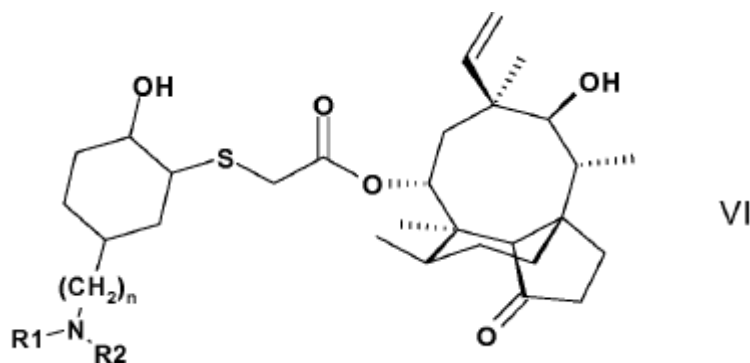
10 en la que n, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen en la reivindicación 1, en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un compuesto de fórmula (V)



en la que n, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen en la reivindicación 1, en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un compuesto de fórmula (VI)



5

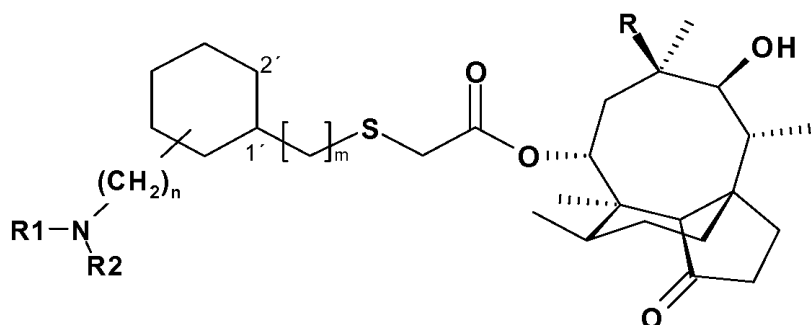
en la que n, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen en la reivindicación 1, en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado del grupo que consiste en

- 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina
- 10 14-O-[[[(1S, 2S, 4S)-4-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina
- 14-O-[[[(1S, 2S, 5R)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina
- 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4R)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina
- 15 14-O-[[[(1S, 2S, 5S)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina
- 14-O-[[[(1R, 2R, 3R)-3-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 3S)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4S)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-Etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4S)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 20 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4R)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5R)-5-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5S)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 3R)-3-Etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 3S)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 3R)-3-Dietilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 3S)

- 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-(Formil-hidroxi-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4R)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-(Formil-hidroxi-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 5 14-O-[[[(1R, 2R, 3R/S)-3-(Formil-hidroxi-amino)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 3R/S)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-Hidroxi-5-metilamino-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Alilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 10 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-Hidroxi-5-(2-metoxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-2-Hidroxi-4-(2-hidroxi-etilamino)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4S\*)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-4-Ciclohexilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4S\*)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 4R\*)-4-Ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4S\*)
- 15 14-O-[[[(1R, 2R, 5S\*)-4-Ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R\*)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 4S\*)-4-Ciclopropilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 4R\*)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5R\*)-2-Hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5S\*)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S\*)-2-Hidroxi-5-morfolin-4-il-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R\*)
- 20 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Etilamino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5R)
- 14-O-[[[(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-19,20-dihidro-mutilina y su diastereómero (1S, 2S, 5S)
- 25 14-O-[[[(1R, 2R)-4-Aminometil-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y sus diastereómeros (1S, 2S)
- 14-O-[[5-Amino-2-cloro-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina
- 14-O-[[4-Amino-2-cloro-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina
- 14-O-[[4-Amino-1-hidroxi-ciclohexilmetilsulfanil]-acetil]-mutilina
- 14-O-[[[(1R, 2R)-2-Hidroxi-5-(3-metilamino-propil)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y sus diastereómeros (1S, 2S)
- 30 14-O-[[[(1R, 2R)-2-Hidroxi-4-(3-metilamino-propil)-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y sus diastereómeros (1S, 2S)
- 14-O-[[[(1R, 2R)-5-(3-Amino-propil)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y sus diastereómeros (1S, 2S)
- 14-O-[[[(1R, 2R)-4-(3-Amino-propil)-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (1S, 2S)
- 14-O-[[[(6R, 8R)-8-Amino-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-ilsulfanil]-acetil]-mutilina y su diastereómero (6S, 8S)
- 14-O-[[4-Amino-2-metoxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina y
- 35 14-O-[[5-Amino-2-metoxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina, en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es
- 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina, en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es
- 40 14-O-[[[(1S, 2S, 4S)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexilsulfanil]-acetil]-mutilina, en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición antibacteriana, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable como un principio activo, junto con al menos un excipiente farmacéutico.
- 5 11. Una composición veterinaria, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable como un principio activo, junto con al menos un excipiente farmacéutico.
12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un antibiótico.
- 10 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para uso contra enfermedades mediadas por bacterias gram positivas.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento del acné.
- 15 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para administración entérica, parenteral o tópica en el tratamiento de enfermedades mediadas por microbios.
16. Un procedimiento para la mejora de la estabilidad metabólica de un compuesto de fórmula (VII)



VII

en la que m, n, R, R<sub>1</sub>, y R<sub>2</sub> son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende la introducción de un grupo R<sub>3</sub> que es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9

- 20 - en la posición 2' del anillo ciclohexilo, si m es cero, o
- en la posición 1' del anillo ciclohexilo, si m es 1