



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2137143 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07C 323/52 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

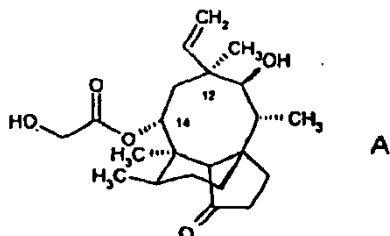
Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.01.23
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.09.07
(86)	Europeisk søknadsnr:	08714294.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.03.19
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.12.30
(30)	Prioritet	2007.03.20 EP 07450053
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(62)	Avdelt fra	11005863.3
(73)	Innehaver	Nabriva Therapeutics AG, Leberstrasse 201112 Wien, Østerrike
(72)	Oppfinner	MANG, Rosemarie, Reglergasse 3/204A-1220 Wien, Østerrike HEILMAYER, Werner, Obere Weideäcker 19A-7034 Zillingtal, Østerrike BADEGRUBER, Rudolf, Zeillergasse 1/431A-1160 Wien, Østerrike STRICKMANN, Dirk, Lerchenfelderstrasse 49/2A-1070 Wien, Østerrike NOVAK, Rodger, Zentagasse 32/6A-1050 Wien, Østerrike FERENCIC, Mathias, Riglergasse 4/6A-1180 Wien, Østerrike BULUSU, Atchyuta, Rama, Chandra, Murty, Hochbergstrasse 38A-2380 Perchtoldsdorf, Østerrike
(74)	Fullmektig	Curo AS, Industriveien 53, 7080 HEIMDAL, Norge

(54)	Benevnelse	Pleuromutilin-derivater for behandling av sykdommer mediert av mikrober
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-02/04414 B1, WO-A-2007/014409 B1, WO-A-2007/000004 B1

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen angår organiske forbindelser, nemlig pleuromutiliner.

[0002] Pleuromutilin, en forbindelse av formel A

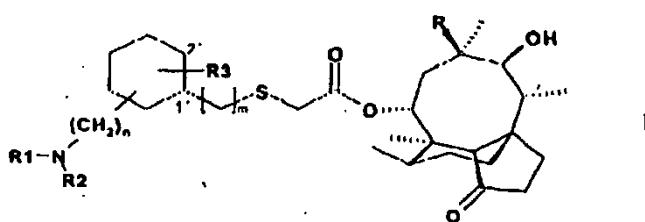


5 er et naturlig forekommende antibiotikum, f.eks. produsert av basidiomycetene *Pleurotus mutilus* og *P. passeckerianus*, se f.eks. The Merck Index, 13th edition, item 7617. Det er utviklet et antall ytterligere pleuromutiliner med hoved-ringstrukturen for pleuromutilin, som er substituert ved hydroksygruppen, f.eks. som antimikrobielle midler.

10 [0003] Fra WO 02/04414 A1 er det kjent pleuromutilin-derivater, f.eks. 14-O-[(Aminosykloheksan-2-yl (and - 3-yl)-sulfanyl)-acetyl]-mutiliner; fra WO 07/014409 A1 er det kjent f.eks. 14-O-[(Mono- eller dialkylamino)-sykloalkylsulfanyl)-acetyl]-mutiliner og fra WO 07/000004 A1 er det kjent f.eks. [((Acyl-hydroksy-amino)-sykloalkylsulfanyl)-acetyl]-mutiliner.

15 [0004] Det er nå funnet pleuromutiliner med interessant aktivitet kombinert med en uventet, bemerkelsesverdig metabolsk stabilitet.

[0005] Pleuromutilin-derivatene i henhold til oppfinnelsen er forbindelser av formel (I)



20 hvor
n er 0 til 4;
m er 0 eller 1 med den forutsetning at svovelatomet og R₃ er i tilstøtende posisjoner (dersom m = 0 så er R₃ i posisjon 2', og dersom m = 1 så er R₃ i posisjon 1');
R er etyl eller vinyl;

25 R₁ er hydrogen eller (C₁₋₆)alkyl,
R₂ er hydrogen eller
- (C₃₋₆)sykloalkyl, eller

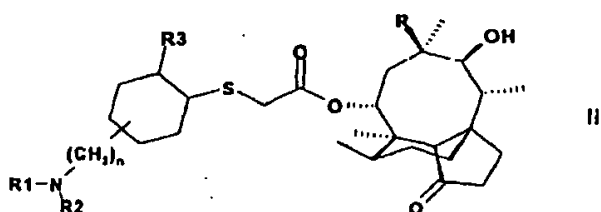
- usubstituert (C_{1-6})alkyl, eller
- (C_{1-6})alkyl substituert med en eller flere av
 - hydroksy; fortrinnsvis en eller to,
 - metoksy,
 - halogen,
- (C_{3-6})sykloalkyl, eller

R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenatomet som de er festet til, en 5 til 7 leddet heterosyklisk ring inneholdende i det minste 1 nitrogenatom eller 1 nitrogen og 1 ytterligere heteroatom f.eks. valgt fra N eller O, eller

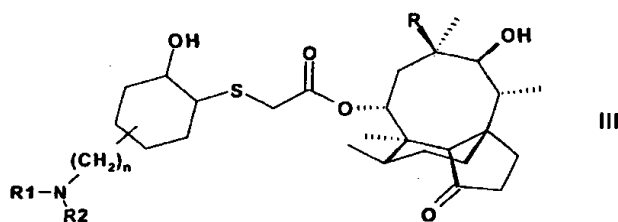
10 R_1 er hydroksy og R_2 er formyl;

R_3 er OH, OR_4 , et halogenatom, eller under forutsetning av at R_3 er bundet til 2', representerer R_3 -O-(CH_2)_p-O- hvor p er 2 eller 3;

R_4 er usubstituert (C_{1-6})alkyl eller (C_{3-6})sykloalkyl,



15 **[0006]** Foretrukne forbindelser av den foreliggende oppfinnelsen er forbindelser av formel (II) hvor n, R, R_1 , R_2 og R_3 er definert som ovenfor.



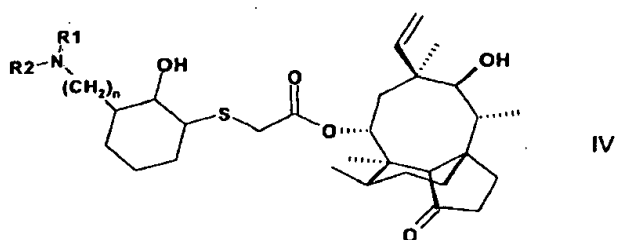
[0007] Mer foretrukne forbindelser av den foreliggende oppfinnelsen er forbindelser av formel (III) hvor n, R, R_1 og R_2 er som definert ovenfor.

20

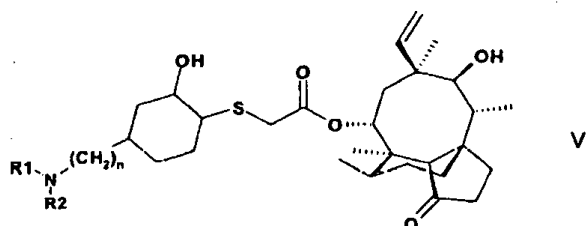
[0008] Mest foretrukne forbindelser av den foreliggende oppfinnelsen er

- en forbindelse av formel (IV)

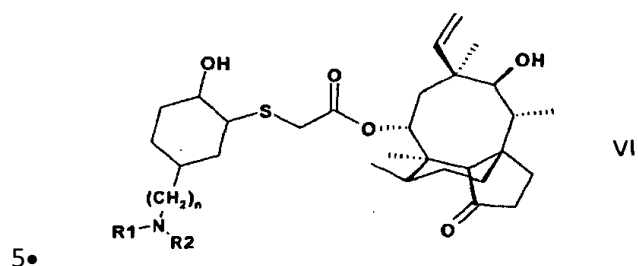
3



en forbindelse av formel (V)



og en forbindelse av formel (VI)



5•

hvor n, R₁ og R₂ er som definert ovenfor.

[0009] Særlig foretrukket er en forbindelse valgt fra gruppen omfattende

- 14-O- {[(1R, 2R, 4R)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin
- 10 14-O- {[(1S, 2S, 4S)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin
- 14-O- {[(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin
- 14-O- {[(1S, 2S, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin
- 14-O- {[(1R, 2R, 4S)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4R)
- diastereomeren av denne
- 15 14-O- {[(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin
- 14-O- {[(1S, 2S, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin
- 14-O- {[(1R, 2R, 3R)-3-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 3S)
- diastereomer av denne
- 14-O- {[(1R, 2R, 4R)-4-Dietyl-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4S)
- 20 diastereomer av denne
- 14-O- {[(1R, 2R, 4R)-4-Etyl-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4S)
- diastereomeren av denne

- 14-O-{{(1R, 2R, 5S)-5-Etylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1 S, 2S, 5R) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(1R, 2R, 5S)-5-Dietylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5R) diastereomeren av denne
- 5 14-O-{{(1R, 2R, 4S)-4-Dietylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4R) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(1R, 2R, 5R)-5-Dietylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5S) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(1R, 2R, 3R)-3-Etylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 3S) diastereomeren av denne
- 10 14-O-{{(1R, 2R, 3R)-3-Dietylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 3S) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(1R, 2R, 4S)-4-(Formyl-hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4R) diastereomeren av denne
- 15 14-O-{{(1R, 2R; 5S)-5-(Formyl-hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5R) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(1R, 2R, 3R/S)-3-(Formyl-hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 3R/S) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(1R, 2R, 5S)-2-Hydroksy-5-metylamino-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5R) diastereomeren av denne
- 20 14-O-{{(1R, 2R, 5S)-5-Allylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5R) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(1R, 2R, 5S)-2-Hydroksy-5-(2-metoksy-etylamino)-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5R) diastereomeren av denne
- 25 14-O-{{(1R, 2R, 4R*)-2-Hydroksy-4-(2-hydroksy-etylamino)-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4S*) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(1R, 2R, 4R*)-4-Sykloheksylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4S*) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(1R, 2R, 4R*)-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1 S, 2S, 4S*) diastereomeren av denne
- 30 14-O-{{(1R, 2R, 5S*)-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5R*) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(1R, 2R, 4S*)-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4R*) diastereomeren av denne

- 14-O-{{(1R, 2R, 5R*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5S*) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(1R, 2R, 5S*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5R*) diastereomeren av denne
- 5 14-O-{{(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin og (1S, 2S, 5R) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(1R, 2R, 5S)-5-Etylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin og (1S, 2S, 5R) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin og (1S, 2S, 5S) diastereomeren av denne
- 10 14-O-{{(1R, 2R)-4-Aminometyl-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S) diastereomerene av denne
- 14-O-{{5-Amino-2-klor-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin
- 14-O-{{4-Amino-2-klor-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin
- 15 14-O-{{4-Amino-1-hydroksy-sykloheksylmetylsulfanyl}-acetyl}-mutilin
- 14-O-{{(1R, 2R)-2-Hydroksy-5-(3-metylamino-propyl)-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S) diastereomerene av denne
- 14-O-{{(1R, 2R)-2-Hydroksy-4-(3-metylamino-propyl)-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1 S, 2S) diastereomerene av denne
- 20 14-O-{{(1R, 2R)-5-(3-Amino-propyl)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S) diastereomerene av denne
- 14-O-{{(1R, 2R)-4-(3-Amino-propyl)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (1S, 2S) diastereomeren av denne
- 14-O-{{(6R, 8R)-8-Amino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-6-ylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og (6S, 8S) diastereomeren av denne
- 25 14-O-{{4-Amino-2-metoksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin og
- 14-O-{{5-Amino-2-metoksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin.
- 30 **[0010]** En forbindelse framskaffet med den foreliggende oppfinnelsen er her også omtalt som "forbindelse(r) av (i henhold til/i samsvar med) den foreliggende oppfinnelsen". En forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen inkluderer en forbindelse i enhver form, f.eks. i fri form, i form av et salt, i form av en oppløsning og i form av et salt og en oppløsning.

[0011] I samsvar med et annet aspekt, framskaffer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen i form av et salt og/eller oppløsning.

[0012] Saltene inkluderer fortrinnsvis farmasøytisk akseptable salter, selv om farmasøytisk uakseptable salter er inkludert, f.eks. for framstillings/ isolerings/ rensings formål.

[0013] Et salt av en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen inkluderer et basesalt eller et surt suppleringsalt. Farmasøytisk akseptable basesalter inkluderer ammoniumsalter så som trimetylammonium-salt, alkalimetall-salter så som de av natrium og kalium, alkalinske jordmetall-salter så som de av kalsium og magnesium, og salter med organiske baser, inkludert salter av primære, sekundære og teritære aminer, så som isopropylamin, dietylamin, etanolamin, trimetylamin, disykloheksyl-amin og N-metyl-D-glukamin, fortrinnsvis natriumsalter. Sure suppleringsalter inkluderer salter av en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen med en syre, f.eks. hydrogen-fumarsyre, fumarsyre, vinsyre, etan-1,2-disulfonsyre, maleinsyre, naftalin-1,5-sulfonsyre, eddiksyre, maleinsyre, ravsyre, salisylsyre, azelain-syre, 2-[(2,6-diklorfenyl)amino]benzen-eddiksyre, saltsyre, saltsyre med deuterium, fortrinnsvis saltsyre.

[0014] En forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen i fri form, kan konverteres til en tilsvarende forbindelse i form av et salt, og vice versa. En forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen i fri form, eller i form av et salt og/eller i form av en oppløsning kan konverteres til en tilsvarende forbindelse i fri form eller i form av et salt i ikke-oppløst form, og vice versa.

[0015] En forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen kan være i form av isomere og blandinger av disse, f.eks. optiske isomere, diastereoisomere, cis/trans konformere. En forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen kan f.eks. inneholde asymmetriske karbonatomer og kan derfor eksistere i form av enantiomere eller diastereoisomere og blandinger av disse, f.eks. racemater eller diastereomeriske blandinger. Ethvert asymmetrisk karbonatom kan være tilstede i (R)-, (S)- eller (R,S)-konfigurasjon, fortrinnsvis i (R)- eller (S)-konfigurasjon.

[0016] For eksempel, i en forbindelse av formel I er karbonatomet av sykloalkyl-ringen som festet til $(CH_2)_m$ S gruppen, karbonatomet av sykloalkyl-ringen som er festet til R_3 gruppen, og karbonatomet av sykloalkyl-ringen hvor $(CH_2)_n N(R_1 R_2)$ gruppen er festet, alle asymmetriske karbonatomer. Substituenten festet til slike asymmetrisk karbonatomer kan derfor foreligge i (R) og (S) konfigurasjon, inkludert blandinger av disse. For eksempel, dersom R_2 i en forbindelse av formel I, er substituert alkyl og substituenten er festet til et karbonatom på sidekjeden av et slikt

alkyl, er karbonatomet som substituenten er festet til, et asymmetrisk karbonatom og en slik substituent kan være i (R)- og (S)-konfigurasjon, inkludert blandinger av disse.

[0017] Konfigurasjonen av substituentene festet til asymmetriske karbonatomer av mutilin-
5 trisyklus er fortrinnsvis de samme som i naturlig pleuromutilin.

[0018] Isomeriske blandinger kan hensiktsmessig deles opp, f.eks. i henhold til, f.eks. analogt, til en
sedvanlig framgangsmåte, for å oppnå rene isomere. Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer en
forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen i enhver isomerisk form, og i enhver isomerisk
10 blanding. Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer også tautomere av en forbindelse av den
foreliggende oppfinnelsen, hvor tautomere kan foreligge.

[0019] Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelsen oppviser farmakologisk aktivitet og er
derfor nyttige som legemidler.

15

[0020] For eksempel, oppviser forbindelsene av den foreliggende oppfinnelsen antimikrobiell
aktivitet, f.eks. antibakteriell aktivitet mot gram-positive bakterier, så som koagulase positiv
Staphylococci, f.eks. Staphylococcus aureus, koagulase negativ Staphylococci, f.eks.
Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, og Streptococci, f.eks. Streptococcus
20 pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Enterococci, f.eks. Enterococcus faecium og Listeria
monocytogenes og mot gram-negative bakterier så som Moraxella, f.eks. Moraxella catarrhalis, og
Haemophilus, f.eks. Haemophilus influenzae, og Legionella, f.eks. Legionella pneumophila,
Neisseriaceae, f.eks. Neisseria gonorrhoeae, samt mot Mycoplasmer, Chlamydia og obligatoriske
anaerobes, f.eks. Bacteroides fragilis, Clostridium difficile, Fusobacterium spp., og
25 Propionibacterium spp.

[0021] In vitro aktiviteten mot aerobe bakterier ble bestemt med Agar Dilution Test eller
Microdilution Test i samsvar med the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, tidligere
NCCLS) Document M7-A7 Vol, 26, No. 2: "Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for
30 Bacteria that Grow Aerobically - Approved Standard; sjuende utgave (2006)"; og testen mot
anaerobe bakterier ble utført i samsvar med the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI,
tidligere NCCLS), Document, M11-A6, Vol. 24, No. 2: "Methods for Antimicrobial Susceptibility
Testing of Anaerobic Bacteria - Approved Standard; sjette utgave (2004)" og in vivo aktiviteten ble
testet med septicaemia musemodellen mot Staphylococcus aureus.

35

[0022] Forbindelser i samsvar med den foreliggende oppfinnelsen er derfor egnet for behandling og forebygging av sykdommer som er mediert av mikrober, f.eks. av bakterier. Sykdommer som kan behandles inkluderer også f.eks. sykdommer mediert av *Helicobacter*, så som *Helicobacter pylori*, og sykdommer mediert av *Mycobacterium tuberculosis*. Sykdommer som også kan

5 behandles omfatter vanlige betennelses-sykdommer, hvor mikrober medierer betennelsen, f.eks. inkludert akne.

[0023] I et annet aspekt framskaffer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen for bruk som et legemiddel, fortrinnsvis som et antimikrobielt middel,

10 så som et antibiotisk middel, f.eks. og et anti-anaerobisk middel.

[0024] I et annet aspekt framskaffer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen for bruk i behandling av akner.

15 **[0025]** I et ytterligere aspekt framskaffer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen for bruk i framstillingen av et medikament for behandling av sykdommer, mediert av mikrober, så som bakterier, for eksempel

- sykdommer mediert av bakterier, f.eks. valgt fra *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*;
- sykdommer mediert av bakterier, f.eks. valgt fra *Moraxella*, *Haemophilus*, *Legionella*,

20 *Neisseriaceae*;

- sykdommer mediert av *Helicobacter*;
- sykdommer mediert av *Mycobacterium tuberculosis*;
- f.eks. sykdommer mediert av *Mycoplasmas*, *Chlamydia* og obligatoriske anaerober;

og for behandlingen av akne.

25 **[0026]** I et ytterligere aspekt muliggjør den foreliggende oppfinnelsen en framgangsmåte for behandling av sykdommer mediert av mikrober som omfatter administrasjon til et subjekt som har behov for slik behandling, av en effektiv mengde av en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen f.eks. i form av en legemiddel-blanding.

30 **[0027]** I et ytterligere aspekt muliggjør den foreliggende oppfinnelsen en framgangsmåte for behandling av akne som omfatter administrasjon til et subjekt som har behov for slik behandling, av en effektiv mengde av en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen f.eks. i form av en legemiddel-blanding.

[0028] Behandling inkluderer behandling og forebygging.

[0029] For antimikrobiell og akne behandling, vil den egnete dosen, selvfølgelig variere avhengig av den kjemiske karakteren og de farmakokinetiske dataene for den forbindelsen av den

5 foreliggende oppfinnelsen som blir benyttet, den individuelle verten, administrasjons-måten og karakteren og graden av forholdet som behandles. Det er imidlertid vanlig, for å oppnå tilfredsstillende resultater i større pattedyr, for eksempel mennesker, at en antydnet daglig dose er i området fra omtrent 0,5 mg til 3 g av en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen hensiktsmessig administrert, for eksempel i oppdelte doser på opptil fire ganger per dag.

10

[0030] En forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen kan administreres ved enhver vanlig rute, for eksempel enteralt, f.eks. inkludert nasal, bukkal, rektal, oral administrasjon; parenteralt, f.eks. inkludert intravenøs, intramuskulær, subkutan administrasjon; eller topisk f.eks. inkludert epikutan, intranasal, intratrakeal administrasjon, f.eks. i form av belagte eller ubelagte tabletter, kapsler, injiserbare løsninger eller suspensions, f.eks. i form av ampuller, vialer, i form av kremer, 15 geler, pastaer, inhalasjons-pulver, skum, tinkturer, leppestifter, drops, sprayer, eller i form av stikkpiller, f.eks. på lignende måte som makrolider, så som erytromyciner, f.eks. clarithromycin eller azithromycin.

20 **[0031]** En forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen kan administreres i form av et farmasøytisk akseptabelt salt, f.eks. et surt supplerings salt eller et basisk supplerings salt, f.eks. et metall-salt, eller i fri form, eventuelt i form av en oppløsning. En forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen i form av et salt oppviser aktivitet i den samme størrelsesorden som forbindelsen i fri form, eventuelt i form av en oppløsning.

25

[0032] En forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen kan benyttes for legemiddel-behandling i samsvar med den foreliggende oppfinnelsen alene eller i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk aktive forbindelser. Slike andre farmasøytisk aktive forbindelser inkluderer f.eks. andre antibiotikum og anti-inflammatoriske forbindelser, og dersom en forbindelse av den 30 foreliggende oppfinnelsen blir benyttet i behandlingen av anke, inkluderer andre farmasøytiske forbindelser ytterligere forbindelser som er aktive mot akne.

[0033] Kombinasjoner inkluderer faste kombinasjoner, hvor to eller flere farmasøytisk aktive forbindelser er i den samme utførelsen, sett, hvor to eller flere farmasøytisk aktive forbindelser er 35 i forskjellige utforminger solgt i den samme pakningen, f.eks. med instruksjoner for sam-

administrasjon; og frie kombinasjoner hvor de farmasøytisk aktive forbindelsene er pakket separat, men det gis instruksjoner for simultan eller sekvensiell administrasjon.

[0034] I et annet aspekt framskaffer den foreliggende oppfinnelsen en legemiddel-blanding
5 omfattende en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen i fri form eller i form av et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller i form av en oppløsning, i forbindelse med i det minste ett legemiddel, bindemiddel, f.eks. bærer eller tynner, f.eks. inkludert fyllere, bindemidler, disintegratorer, strømnings-kondisjoner, smøremidler, sukkere og søtnere, dufter, konserveringsmidler, stabilisatorer, fuktemidler og/eller emulgeringsmiddel, oppløsningsmiddel,
10 salter, for å regulere osmotisk trykk og/eller buffere.

[0035] I et annet aspekt framskaffer den foreliggende oppfinnelsen en legemiddel-blanding i samsvar med den foreliggende oppfinnelsen, ytterligere omfattende en annen farmasøytisk aktiv forbindelse.

15 **[0036]** Slike legemiddel-blandinger kan framstilles i samsvar med, f.eks. analogt, en vanlig framgangsmåte, f.eks. ved blandings, granulerings-, beleggings-, oppløsnings- eller lyofiliseringsprosesser. Enhets-dosen kan inneholde, for eksempel, fra omtrent 0,5 mg til omtrent 2000 mg, så som 10 mg til omtrent 500 mg.

20 **[0037]** Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelsen er i tillegg egnet som veterinærmedisinske forbindelser, f.eks. veterinærmedisinske aktive forbindelser, f.eks. ved forebygging og behandling av mikrobielle, f.eks. bakterielle sykdommer, hos dyr, så som høns, svin og kalver, f.eks., og som fortynnings-fluider for kunstig inseminasjon og for egg-dyppende teknikker.

25 **[0038]** I et annet aspekt framskaffer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen for bruk som en veterinærmedisinsk forbindelse.

[0039] I et ytterligere aspekt framskaffer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse av den
30 foreliggende oppfinnelsen for framstilling av en veterinærmedisinsk blanding som er nyttig som en veterinærmedisinsk forbindelse.

[0040] I et annet aspekt framskaffer den foreliggende oppfinnelsen en veterinærmedisinsk framgangsmåte for forebygging og behandling av mikrobielle, f.eks. bakterielle sykdommer som

omfatter administrasjon til et subjekt som har behov for slik behandling, av en effektiv mengde av en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen, f.eks. i form av en veterinærmedisinsk blanding.

[0041] Eksempel 1 til 37 som følger heretter, oppviser MICs $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ mot *Staphylococcus aureus* ATCC49951 og *Streptococcus pneumoniae* ATCC49619.

[0042] Den metabolske stabiliteten for forbindelser av den foreliggende oppfinnelsen ble bestemt ved å bruke cryopreserverte primære humane hepatocytter. 1×10^6 celler/ml ble inkubert i fravær og nærvær av 5 og 25 $\mu\text{g/ml}$ av test-forbindelser ved 37°C, 5 % CO₂ i 4 timer. For å vurdere in vitro nedbrytningene under analyse-forhold, ble en prøve av hver test- forbindelse også inkubert i fravær av hepatocytene. Inkuberingen ble stoppet ved å fryse reaksjons-blandingen. Etter ultrafiltrering og vasking av filteret med acetonitril, ble prøve-løsningen analysert for forsvinning av parent-forbindelse eller metabolitt-framtredelse ved å bruke LC/MS (ion trap). Den metabolske stabilitets-verdien samsvarer med den påviste parent-forbindelsen i % etter inkubasjon.

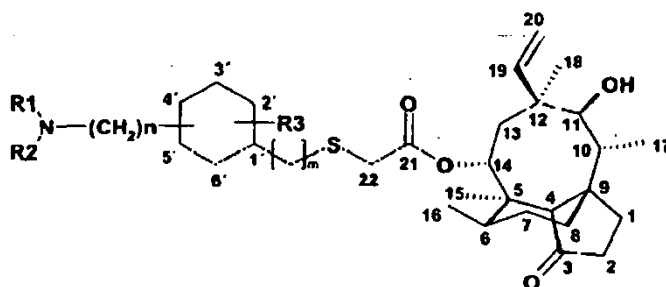
[0043] I forbindelsene av den foreliggende oppfinnelsen, ga innføringen av R₃ gruppen, fortrinnsvis en hydroksygruppe, i en tilstøtende posisjon til svovel-substituenten festet til sykloheksyl-ringen uventete forbedringer i metabolsk stabilitet i de mikrobiologisk aktive forbindelsene. Parent-forbindelse eller aktiv metabolitt ble mer stabil etter inkubasjon med primære humane hepatocytter, sammenlignet med derivater uten R₃ gruppen, fortrinnsvis hydroksygruppen, festet til sykloheksyl-delen av pleuromutilin-sidekjeden.

[0044] For eksempel, etter 4 t inkubasjon med humane hepatocytter ved en konsentrasjon av forbindelsen på 5 $\mu\text{g/ml}$, for en blanding av 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin-hydroklorid og (1 S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid av den - Eksempel 2 av den foreliggende oppfinnelsen- ble 66 % av parent-forbindelsene funnet, mens det for en blanding av 14-O-{[(1R, 3R)-3-Amino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin-hydroklorid og (1S, 3 S) diastereomer-hydroklorid av den - analoge derivater uten hydroksylgruppe - bare kunne detekteres 24 % av parent-forbindelsene.

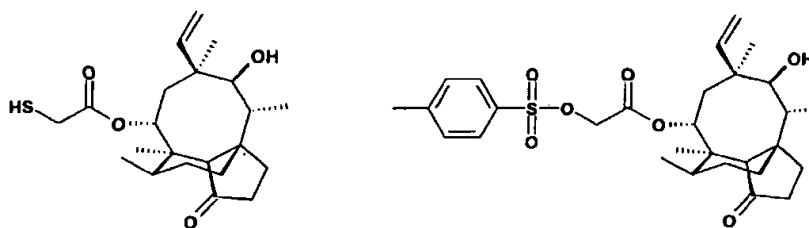
Eksempler

[0045] Det trivielle navnet mutilin viser til det IUPAC systematiske navnet (1S, 2R, 3S, 4S, 6R, 7R, 8R, 14R)-3,6-dihydroksy-2,4,7,14-tetrametyl-4-vinyl-trisyklo[5,4,3,0^{1,R}]tetradecan-9-one. I

eksemplene er pleuromutilin-derivater nummerert i samsvar med mutilin-nummererings-systemet beskrevet av H. Berner (Berner, H.; Schulz, G.; Schneider H. Tetrahedron 1980, 36, 1807-1811.):



[0046] Pleuromutilin-thiol og pleuromutilin-tosylat er forbindelser av formelen:



5

Eksempel 1 - 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 4S) diastereomer-hydroklorid

Trinn A1. 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer og 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer og 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer

[0047] Til en løsning av 3,4-epoksysykloheksyl-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester (Gómez-Sánchez, E.; Marco-Contelles J. Tetrahedron 2005, 61, 1207-1219.) (4,27g, 20 mmol) og pleuromutilin-thiol (Nagarajan, R. Eli Lilly and Company **1978**, US4,130,709) (7,10 g, 18 mmol) i 200 ml tetrahydrofuran, ble det satt aluminumoksid (40 g, Brockmann activity I, nøytral) og den resulterende blandingen ble rørt i 40 timer ved romtemperatur. Suspensjonen ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble underkastet kromatografi (silika, sykloheksan/etylacetat = 1/1) for å gi 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer (a) (R_f = 0,38, 1,34g, 12 %) samt en blanding av 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-*tert*-butoksykarboylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin+(1S, 2S, 5R) diastereomer og 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-*tert*-butoksykarbonylamino-2-

20

hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer (b) (R_f = 0,26, 2,81 g, 25 %) som fargeløse amorfe skum.

(a): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,74 (d, 1H, NH, J = 7Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,35 (s, 9H, *tert*-butyl), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz), MS-ESI (m/z): 630 (MNa^+), 1237 (2MNa^+).

(b): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,70 (d, 1H, NH, J = 7Hz), 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 12H, 15-CH₃, *tert*-butyl), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz), MS-ESI (m/z): 630(MNa^+), 1237 (2MNa^+).

eller trinn A2. 14-O-{{{(1R,2R, 4R)-4-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer og 14-O-{{{(1R, 2R, 5S)-5-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer og 14-O-{{{(1R, 2R, 4S)-4-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer

[0048] Til en løsning av 3,4-epoksysykloheksyl-karbaminsyre-*tert*-butylester (10 g, 47 mmol) og pleuromutilin-thiol (16,6 g, 42 mmol) i 200 ml metanol og 20 ml dioksan, ble det satt 2N NaOH (21 ml, 42 mmol) og den resulterende blandingen ble rørt i 16 timer ved romtemperatur. Etter at reaksjonen var ferdig, ble pH satt til 7 med fortynnet HCl og reaksjonsblandingene ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble fortynnet med vann og saltlake og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og etter kromatografi (silika, sykloheksan/ etylacetat = 1/1) ble 14-O-{{{(1R, 2R, 4R)-4-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer (R_f = 0,40, 3,1 g, 12 % utbytte) samt en blanding av 14-O-{{{(1R, 2R, 5S)-5-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer og 14-O-{{{(1R, 2R, 4S)-4-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer (R_f = 0,25, 6,35 g, 25 %) oppnådd som fargeløse, amorfe skum.

eller trinn A3. 14-O-{{{(1R, 2R, 4R)-4-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-bydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer og 14-O-{{{(1R, 2R, 5S)-5-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

- [0049]** Til en løsning av Pleuromutilin-thiol (9,25 g, 23,5 mmol) i 100 ml acetonitril (tørket over 4Å molekyllær sil) ble det satt 1,5-diazabisyklo[4,3,0]non-5-ene (DBN, 2,9 µl, 23,5 mmol) og etter 1 time røring ved romtemperatur under argon-atmosfære ble blandingen tilført syn-3,4-
- 5 epoksysykloheksyl-karbaminsyre-tert-butylester (4,17 g, 19,5 mmol) og rørt i ytterligere 16 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble tilført vann og saltoppløsning og ekstrahert tre ganger med diklormetan. De organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og underkastet kromatografi (silika, sykloheksan/etylacetat = 1/1) for å gi 14-O-{[(1R, 2R, 4R)-4-*tert*-butoksy-
- 10 karbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer (R_f = 0,38, 5,07g, 43 %) samt 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (R_f = 0,25, 2,95 g, 16,5 %) som fargeløse amorfe skum.
- 15 **Trinn B. 14-O-{[(1R, 2R, 4R)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer**
- [0050]** Til en løsning av 14-O-{[(1R, 2R, 4R)-4-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer (1,34 g, 2,20 mmol) i 75 ml diklormetan ble det satt trifluoreddiksyre (4 ml) ved 4°C og rørt i 5 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble
- 20 fortynnet med diklormetan og forsiktig tømt over i en mettet NaHCO₃ løsning. Fasene ble adskilt og det vandige laget ble vasket to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Etter kromatografi (silika, etylacetat/metanol/35 % ammoniakk-løsning = 50/50/1) ble 14-O-{[(1R, 2R, 4R)-4-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer (745 mg, 67 % utbytte) oppnådd som fargeløst amorft
- 25 skum.
- ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 508 (MH⁺), 530 (MNa⁺), 1015
- 30 (2MH⁺), 1037 (2MNa⁺).

Trinn C. 14-O-([(1R, 2R, 4R)-O-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 4S) diastereomer-hydroklorid

[0051] En løsning av 14-O-([(1R, 2R, 4R)-4-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer (325 mg, 0,64 mmol) i 20 ml dioksan ble behandlet med 1N HCl (0,64 ml, 0,64 mmol). Etter røring ved romtemperatur i 30 minutter ble løsningen lyofilisert for å oppnå 14-O-([(1R, 2R, 4R)-4-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 4S) diastereomer-hydroklorid (kvantitativt utbytte) som fargeløst amorft fast stoff.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 7,6 (bs, 3H, NH₃⁺), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 508 (MH⁺), 530 (MNa⁺), 1015 (2MH⁺), 1037 (2MNa⁺), 542 (MCl).

Eksempel 1A - 14-O-([(1S, 2S, 4S)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin og 14-O-([(1R, 2R, 4R)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin

[0052] Blandingen av 14-O-([(1R, 2R, 4R)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer (12 g, 23,6 mmol) fra eksempel 1 trinn B ble separert på en kiral kolonne (250 x 20 mm CHIRALCEL OD-H, n-heptan/ etanol/ dietylamin = 80/20/0,1) for å gi 14-O-([(1S*, 2S*, 4S*)-4-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin (a) (tidlig eluert forbindelse, 4,76 g, 37 % utbytte, ukorrigert) og 14-O-([(1R*, 2R*, 4R*)-4-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin (b) (sent eluert forbindelse, 3,63 g, 30 % utbytte, ukorrigert) som fargeløse amorfe skum.

(a): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 508 (MH⁺), 530 (MNa⁺), 1015 (2MH⁺), 1037 (2MNa⁺), 506 (M-H), 542 (MCl⁻).

(b): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 508 (MH⁺), 530 (MNa⁺), 1015 (2MH⁺), 1037 (2MNa⁺), 506 (M-H), 542 (MCl⁻).

Eksempel 2 - 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

Trinn A. 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin+ (1S, 2S, 5R) diastereomer og 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer

[0053] En blanding av 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer og 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer (1,12 g, 1,84 mmol) fra eksempel 1 trinn A ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn B. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, etylacetat/metanol/35 % ammoniakk-løsning = 50/50/1) ble 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (a) ($R_f = 0,33$, 524 mg, 56 % utbytte) og 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer (b) ($R_f = 0,22$, 160 mg, 17 %) oppnådd som fargeløse amorfe skum.

(a): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 11\text{Hz}$ og 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, $J = 8\text{Hz}$), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,51 (d, 1H, 11-OH, $J = 6\text{Hz}$), 3,48 (m, 1H, 2'-H), 3,42 (m, 1H, 11-H), AB-system ($\nu_A = 3,37$, $\nu_B = 3,23$, 22-H, $J = 19\text{Hz}$), 2,98 (m, 1H, 1'-H), 2,82 (m, 1H, 5'-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, $J = 7\text{Hz}$), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, $J = 7\text{Hz}$).

(b): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, $J = 11\text{Hz}$ og 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8\text{Hz}$), 5,06 (m, 2H, 20-H), 4,51 (bs, 1H, 11-OH), 3,79 (m, 1H, 2'-H), 3,42 (m, 1H, 11-H), AB-system ($\nu_A = 3,33$, $\nu_B = 3,23$, 22-H, $J = 15\text{Hz}$), 3,04 (m, 1H, 4'-H), 2,82 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-NCH₃, $J = 7\text{Hz}$), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, $J = 7\text{Hz}$).

Trinn B. 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

30

[0054] 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (516 mg, 1,02 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomerhydroklorid (533 mg, 96 % utbytte) som fargeløst fast stoff.

- ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 7,7 (bs, 3H, NH₃⁺), 6,13, 6,12 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).
- 5 MS-ESI (m/z): 508 (MH⁺), 530 (MNa⁺), 1015 (2MH⁺), 1037 (2MNa⁺), 542 (MCl⁻).

Eksempel 2A - 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin og 14-O-[[[(1S, 2S, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin

- 10 **[0055]** Blandingen av 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (4,91 g, 9,67 mmol) fra eksempel 2 trinn A ble separert på en kiral kolonne (250 x 20 mm CHIRALCEL OD-H, n-heptan/ isopropanol/ dietylamin = 80/20/0,1) for å gi 14-O-[[[(1R*, 2R*, 5S*)-5-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin (a) (tidlig eluert forbindelse, 2,07 g, 42 % utbytte, ukorrigert) og 14-O-[[[(1S*, 2S*, 5R*)-5-amino-2-hydroksy-
- 15 sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin(b) (sent eluert forbindelse, 2,36 g, 48 % utbytte, ukorrigert) som fargeløse amorfe skum.

- (a): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 508 (MH⁺), 530 (MNa⁺), 1015 (2MH⁺), 1037 (2MNa⁺), 506 (M-H)⁻, 542 (MCl⁻).
- 20

- (b): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 508 (MH⁺), 530 (MNa⁺), 1015 (2MH⁺), 1037 (2MNa⁺), 506 (M-H)⁻, 542 (MCl⁻).
- 25

- 30 **Eksempel 3 - 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 4R) diastereomer-hydroklorid**

- [0056]** 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer (152 mg, 0,30 mmol) fra eksempel 2 trinn A ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-amino-2-hydroksy-sykloheksyl-
- 35

sulfanyl]-acetyl}-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 4R) diastereomer-hydroklorid (148 mg, 91 % utbytte) som fargeløst fast stoff.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 7,8 (bs, 3H, NH₃⁺), 6,14, 6,13 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 508 (MH⁺), 530 (MNa⁺), 1015 (2MH⁺), 1037 (2MNa⁺), 542 (MCl⁻).

10 **Eksempel 4 - 14-O-{[(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer**

Trinn A. *tert*-Butyl-dimetyl-(cis-3,4-epoksysykloheksyloksy)-silan

15 **[0057]** Til en løsning av 3-sykloheksen-1-ol (Amburgey, J.C.; Shuey, S. W.; Pedersen, L. G.; Hiskey R., *Bioorganic Chemistry* **1994**, 22, 172-197.) (10 g, 102 mmol) i 200 ml diklormetan ble det satt vanadyl-acetylacetonat (0,5 g, cat.) og *tert*-butyl hydroperoksid (20,4 ml 5,5M i dekan, 112 mmol) og rørt over natta ved romtemperatur. Den resulterende reaksjonsblandingen ble behandlet med *tert*-butyldimetylsilyl-klorid (16,9 g, 112 mmol), imidazol (9,02 g; 132 mmol) og 4-dimetylamino-
20 pyridin (2,49 g, 20 mmol) ved 4°C og rørt i 5 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan og deretter ekstrahert med 10 % NaHSO₃ løsning, mettet NaHCO₃ løsning og saltoppløsning. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og underkastet kromatografi (silika, sykloheksan/etylacetat = 15/1) for å gi *tert*-butyl-dimetyl-(cis-3,4-epoksysykloheksyloksy)-silane (R_f = 0,35, 18,3 g, 79 %
25 utbytte) som en fargeløs olje.

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

30 **Trinn B. 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-Butyl-dimetyl-silyloksy)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer**

[0058] *tert*-Butyl-dimetyl-(cis-3,4-epoksysykloheksyloksy)-silan (6,41 g, 28 mmol) ble behandlet med Pleuromutilin-thiol i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A2. Ubehandlet 14-O-
35 {[(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-butyl-dimetyl-silyloksy)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S,

2S, 5R) diastereomer ble oppnådd som fargeløst amorft skum som ble brukt direkte i det neste trinn.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,52 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,78 (dd, 1H, 2'-OH, J = 5Hz og 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-CH₂), 2,92 (m, 1H, 1'-H), 2,38 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,86 (s, 9H, *tert*-butyl), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz), 0,0 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

Trinn C. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2,5-Dihydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0059] Til en løsning av 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-butyl-dimetyl-silyloksy)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (9,46g, 15,1 mmol) i 25 ml tetrahydrofuran ble det satt en blanding av eddiksyre og vann (3:1, 100m) og rørt i 2 dager ved 40°C. Reaksjonsblandingens ble konsentrert nesten tørr under redusert trykk og resten ble løst i etylacetat og underkastet kromatografi (silika, sykloheksan/ etylacetat = 1/3) for å gi 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2,5-dihydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomeren (R_f = 0,27, 7,07 g, 92 % utbytte) som fargeløst amorft skum.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm, *inter alia*): 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,72 (dd, 1H, 2'-OH, J = 2Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 531 (MNa⁺), 1039 (2MNa⁺).

Trinn D. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-Hydroksy-5-metansulfonyloksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0060] Til en løsning av 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2,5-dihydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (6,07 g, 11,9 mmol) i 36 ml pyridin ble det satt metansulfonyl-klorid (1,1 ml, 14,3 mmol) og den resulterende blandingen ble rørt over natta ved romtemperatur. Deretter ble løsningsmidlet fordampet under redusert trykk; resten ble fortynnet med 1N HCl og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert og rensset ved kolonne-kromatografi (silika, sykloheksan/ etylacetat = 1/1) for å gi 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-hydroksy-5-metansulfonyloksy-

sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (R_f = 0,15, 2,55 g, 36 % utbytte) som fargeløst amorft skum.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,80 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).

Trinn E. 14-O-{[(1R, 2R, 5R)-5-Azido-2-hydroksy-5-metansulfonyloksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer

10

[0061] En løsning av 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-2-hydroksy-5-metansulfonyloksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (2,55 g, 4,35 mmol) og natrium-azide (0,85 g, 13 mmol) i 30 ml dimetylformamid ble varmet i 6 timer ved 80°C. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og saltoppløsning og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og filtrert. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og ubehandlet 14-O-{[(1R, 2R, 5R)-5-azido-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer (kvantitativt utbytte, sykloheksan/ etylacetat = 1/1, R_f = 0,35) ble oppdnådd som amorft skum som ble benyttet direkte i det neste trinnet.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,15, 6,13 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 182Hz), 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 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).

25 Trinn F. 14-O-{[(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer

[0062] Trifenylfosfin (1,18 g, 4,50 mmol) ble satt til en løsning av 14-O-{[(1R, 2R, 5R)-5-azido-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer (2,4 g, 4,50 mmol) i 30 ml tetrahydrofuran og rørt over natta ved romtemperatur. Deretter ble vann (omtrent 3 ml) satt til og reaksjonsblandingen ble varmet i 1 time ved reflux. Etter fordamping av løsningsmidlet ble resten fortynnet med vann og saltoppløsning og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og underkastet kromatografi (silika, etylacetat/metanol/35 % ammoniakk-løsning = 100/100/1) for å gi 14-O-{[(1R, 2R, 5R)-5-amino-2-

hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer ($R_f = 0,3$, 1,74 g, 79 % utbytte) som fargeløst amorft skum.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ , ppm, *inter alia*): 7,25, 6,65 (2bs, 1H, NH), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz og 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,04 (m, 2H, 20-H), 4,50 (bs, 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 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 508 (MH⁺), 530 (MNa⁺), 1037 (2MNa⁺).

Eksempel 4A - 14-O-([(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin og 14-O-([(1S, 2S, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin

[0063] Blandingen av 14-O-([(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer (4 g, 7,87 mmol) fra eksempel 4 trinn F ble separert på en kiral kolonne (250 x 20 mm CHIRALPAK IC, n-heptan/ tetrahydrofuran/ dietylamin = 70/30/0,1) for å gi 14-O-([(1S*, 2S*, 5S*)-5-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin (sent eluert forbindelse, 1,1 g, 28 % utbytte, ukorrigert) som fargeløst amorft skum.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 508 (MH⁺), 1037 (2MNa⁺), 506 (M-H)⁻, 542 (MCl⁻).

Eksempel 5 - 14-O-([(1R, 2R, 3R)-3-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 3S) diastereomer-hydroklorid

25

Trinn A. 14-O-([(1R, 2R, 3R)-3-tert-Butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer

[0064] (cis)-2,3-Epoksylsykloheksyl-karbaminsyre-tert-butylester (O'Brien, P.; Childs, A., C.; Ensor, G. Organic Letters 2003, 5(26), 4955 - 4957.) (1 g, 4,69 mmol) ble behandlet med Pleuromutilin-thiol i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A1. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 1/1) ble 14-O-([(1R, 2R, 3R)-3-tert-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer ($R_f = 0,5$, 1,32 g, 46 %) oppnådd som fargeløst amorft skum.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, 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). AB-system (v_A = 3,30, 3,29, v_R = 3,23, 3,22, 22-H, J = 15Hz), 3,06 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 12H, *tert*-butyl, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 6Hz).

Trinn B. 14-O-([(1R, 2R, 3R)-3-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer

[0065] 14-O-([(1R, 2R, 3R)-3-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer (400 mg, 0,658 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn B. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, etylacetat/ metanol = 1/5) ble 14-O-([(1R, 2R, 3R)-3-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer (R_f = 0,1, 249 mg, 75 %) oppnådd som fargeløst amorft skum.

MS-ESI (m/z): 508 (MH⁺), 530 (MNa⁺), 1015 (2MH⁺), 1037 (2MNa⁺).

Trinn C. 14-O-([(1R, 2R, 3R)-3-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 4S) diastereomer-hydroklorid

20

[0066] 14-O-([(1R, 2R, 3R)-3-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin+(1S, 2S, 3S) diastereomer (249 mg, 0,49 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå 14-O-([(1R, 2R, 3R)-3-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 3S) diastereomer-hydroklorid (247 mg, 93 % utbytte) som fargeløst fast stoff.

25

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 7,8 (bs, 3H, NH₃⁺), 6,13 (d, 2H, 19-Hz, J = 11Hz og 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), AB-system (v_A = 3,35, v_B = 3,24, 22-H, J = 152Hz), 3,20, 3,13 (2m, 1H, 3'-H, 1'-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 508 (MH⁺), 1015

30

(2MH⁺), 542 (MCl⁻).

Eksempel 6 - 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-Diethylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin (its, 2S, 4S) diastereomer og 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-Etylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer

- 5 **[0067]** Til en løsning av 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer (900 mg, 1,77 mmol) fra eksempel 1 trinn B i 10 ml diklormetan ble det satt acetaldehyd (2,77 ml, 1M i diklormetan) og eddiksyre (77 µl, 1,77 mmol) og rørt i 30 minutter ved romtemperatur. Den resulterende reaksjonsblandingen ble behandlet med natrium-triacetoksyborhydride (750 mg, 3,54 mmol) og rørt over natta ved romtemperatur, fortynnet med
- 10 diklormetan og deretter ekstrahert med NaHCO₃ løsning og saltoppløsning. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble underkastet kromatografi (silika, etylacetat-metanol/35 % ammoniakk-løsning = 5015011) for å gi 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-diethylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer (a) (92 mg, 9 % utbytte) og 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-4-etylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4S)
- 15 diastereomer (b) (163 mg, 17 % utbytte) som fargeløse amorfe skum.

(a): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 8, ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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), AB-system (v_A = 3,50, 3,42, v_B = 3,30, 3,27, 22-H, J = 152Hz), 3,25 (m, 1H, 2'-H), 2,50 (m, 2H, 1'-H, 4'-H), 2,40 (m, 5H, NCH₂, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,92 (t, 20 6H, NCH₂CH₃, J = 7Hz), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 564 (MH⁺), 586 (MNa⁺), 562 (M-H)⁻.

(b): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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), AB-system (v_A = 3,48, v_B = 3,25, 22-H, J = 15Hz), 2,55 (m, 2H, 1'-H, 4'-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 25 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,95 (t, 3H, NCH₂CH₃, J = 7Hz), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 6Hz). MS-ESI (m/z): 536 (MH⁺), 558 (MNa⁺), 534 (M-H)⁻.

Eksempel 7 - 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Etylamino-2hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

30

Trinn A. N-Etyl-N-(sykloheks-3-enyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester

- [0068]** Til en løsning av sykloheks-3-enyl-karbaminsyre-tert-butylester (Kapferer, P.; Vasella, A. Helvetica Chimica Acta 2004, 87, 2764-2789) (4,34 g, 22 mmol) i 20 ml DMSO ble det satt natrium-
- 35 hydrid (880 mg, 60 % dispersjon, 22 mmol) og etter en time røring etyljod (1,78 ml, 22 mol). Etter

ytterligere røring i 2 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Resten ble fortynnet med vann og saltoppløsning og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og etter kromatografi (silika, sykloheksan/ etylacetat = 12/1) ble tittel-

5 forbindelsen ($R_f = 0,30$, 2,88g, 58 % utbytte) oppnådd som et fargeløst fast stoff.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 5,61 (m, 2H, double bond), 4,08 (bs, 1H, NCH), 3,15 (m, 2H, NCH_2), 2,15, 1,75 (2m, 6H), 1,47 (s, 9H, *tert*-butyl), 1,13 (t, 3H, NCH_2CH_3 , $J = 7\text{Hz}$).

Trinn B. N-etyl-N-(cis-3,4-epoksysykloheksyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester

10

[0069] N-Etyl-N-(sykloheks-3-enyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester (2,87 g, 12,7 mmol) ble løst i 75 ml diklormetan og behandlet med 3-klorperbenzosyre (4,50 g, 70 %, 19 mmol). Etter røring ved romtemperatur i 20 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Resten ble fortynnet med etylacetat og deretter ekstrahert med 10 % NaHSO_3 løsning, mettet NaHCO_3 løsning

15 og saltoppløsning. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og etter kromatografi (silika, sykloheksan/ dioksan = 5/1) ble tittel-forbindelsen ($R_f = 0,2$, 1,50 g, 49 % utbytte) oppnådd.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 4,0 (bs, 1H, NCH), 3,14 (m, 2H, NCH_2), 3,06 (bs, 2H, epoxide), 2,13, 2,08, 1,88, 1,60, 1,36 (4m, 6H), 1,47 (s, 9H, *tert*-butyl), 0,08 (t, 3H, NCH_2CH_3).

20

Trinn C. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-Butoksykarbonyl-etyl-amino)-2-hydroksy-sykloheksyl-sulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0070] N-Etyl-N-(cis-3,4-epoksysykloheksyl)-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester (1,5 g, 6,2 mmol) ble

25 behandlet med Pleuromutilin-thiol i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A1. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ dioksan = 3/1) ble 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-butoksykarbonyl-etyl-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer ($R_f = 0,4$, 2,57 g, 65 % utbytte) oppnådd som fargeløst amorft skum.

30 MS-ESI (m/z): 536 (MH^+), 558 (NINa^+), 534 (M-H^-).

Trinn D. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-Etylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0071] 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5-(tert\text{-}Butoksykarbonyl\text{-}etyl\text{-}amino)-2\text{-}hydroksy\text{-}sykloheksylsulfanyl]\text{-}acetyl\}$ -mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (2,57 g, 4,04 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn B. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblanding (silika, etylacetate/metanol/35 % ammoniakk-løsning = 100/100/1) ble 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}etyl\text{-}amino\text{-}2\text{-}hydroksy\text{-}sykloheksylsulfanyl]\text{-}acetyl\}$ -mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (R_f = 0,3, 1,08 g, 50 %) oppnådd som fargeløst amorft skum.

1H NMR (500MHz, $CDCl_3$, δ , ppm, *inter alia*): 6,48 (dd, 1H, 19-H, J = 10Hz og 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, NCH_2 , J = 7Hz), 2,10 (bs, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15- CH_3), 1,18 (s, 3H, 18- CH_3), 1,12 (t, 3H, NCH_2CH_3 , J = 7Hz), 0,98 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7Hz), 0,73 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 7Hz).

Trinn E. 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}Etylamino\text{-}2\text{-}hydroksy\text{-}sykloheksylsulfanyl]\text{-}acetyl\}$ -mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

15

[0072] 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}Etylamino\text{-}2\text{-}hydroksy\text{-}sykloheksylsulfanyl]\text{-}acetyl\}$ -mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (86 mg, 0,16 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}etyl\text{-}amino\text{-}2\text{-}hydroksy\text{-}sykloheksylsulfanyl]\text{-}acetyl\}$ -mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid (83 mg, 90 % utbytte) som fargeløst fast stoff.

20

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, δ , ppm, *inter alia*): 9,3 (bs, 2H, 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, NCH_2), 2,10 (bs, 1H, 4-H), 1,50 (t, 3H, NCH_2CH_3 , J = 7Hz), 1,45 (s, 3H, 15- CH_3), 1,18 (s, 3H, 18- CH_3), 0,90 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7Hz), 0,7₃ (d, 3H, 16- CH_3 , J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 536 (MH^+), 570 (MCl^-).

25

Eksempel 8 - 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}Dietyl\text{-}amino\text{-}2\text{-}hydroksy\text{-}sykloheksylsulfanyl]\text{-}acetyl\}$ -mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

Trinn A. 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}Dietyl\text{-}amino\text{-}2\text{-}hydroksy\text{-}syklobexylsulfanyl]\text{-}acetyl\}$ -mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

30

[0073] 14-O- $\{[(1R, 2R, 5S)-5\text{-}Etylamino\text{-}2\text{-}hydroksy\text{-}sykloheksylsulfanyl]\text{-}acetyl\}$ -mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (250 mg, 0,47 mmol) fra eksempel 7 trinn D ble behandlet med acetaldehyd (53 μ l, 0,93 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 6. Etter opparbeidelse og kromatografi

35

av reaksjonsblandingen (silika, etylacetat/ metanol = 1/1) ble 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-dietylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin+(1S, 2S, 5R) diastereomer (R_f = 0,2, 230 mg, 87 %) oppnådd som fargeløst amorft skum.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ , ppm, *inter alia*): 6,48 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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, NCH₂), 2,11 (bs, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15-CH₃), 1,18 (s, 3H, 18-CH₃), 0,98 (t, 6H, NCH₂CH₃, J = 7Hz), 0,88 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,73 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).

Trinn B. 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Dietylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin- 10 hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

[0074] 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-Dietylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (230 mg, 0,41 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-dietylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-
15 mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid (223 mg, 91 % utbytte) som fargeløst fast stoff.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ , ppm, *inter alia*): 11,5 (bs, 3H, NH⁺), 6,46 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 17Hz), 5,74 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,34 (m, 1H, 20-H), 5,22 (d, 1H, 22-H, J = 17H), 3,98 (m, 1H, 2'-H), 3,60 - 2,90 (m, 9H, 1'-H, 5'-H, 11-H, 22-H, NCH₂), 2,10 (bs, 1H, 4-H), 1,48 (m, 9H, NCH₂CH₃, 15-CH₃),
20 1,18 (s, 3H, 18-CH₃), 0,89 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,73 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 564 (MH⁺), 586 (MNa⁺), 1149 (2MNa⁺), 598 (MCl⁻).

Eksempel 9 - 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-Dietylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + 25 (1S, 2S, 4R) diastereomer

[0075] 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer (680 mg, 1,34 mmol) fra eksempel 2 trinn A ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 6. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblanding (silika, etylacetat/ metanol = 1/1) ble 14-O- [[[(1R, 2R, 4S)-4-dietylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-
30 acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer (R_f = 0,2, 129 mg, 17 %) oppnådd som fargeløst amorft skum.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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), AB-system (ν_A = 3,36, ν_B = 3,22, 22-H, J = 15Hz), 2,72 (m, 2H, 1'-H, 4'-H), 2,47 (m, 2H, NCH₂), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,04 (s, 3H, 18-CH₃), 0,95 (t, 3H,
35

NCH_2CH_3 , $J = 7\text{Hz}$), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7\text{Hz}$), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7\text{Hz}$). MS-ESI (m/z): 536 (MH^+), 558 (MNa^+), 534 (M-H^-).

Eksempel 10 - 14-O-{[(1R, 2R, 5R)-5-Dietylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer

[0076] 14-O-{[(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer (420 mg, 0,827 mmol) fra eksempel 4 trinn F ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 6. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, etylacetate/metanol/35 % ammoniakk-løsning = 50/50/1) ble 14-O-{[(1R, 2R, 5R)-5-dietylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer ($R_f = 0,2$, 95 mg, 20 %) oppnådd som fargeløst amorft skum.

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 11\text{Hz}$ og 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, $J = 8\text{Hz}$), 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_2 , 4-H), 1,37 (s, 3H, 15- CH_3), 1,06 (s, 3H, 18- CH_3), 0,92 (t, 3H, NCH_2CH_3 , $J = 7\text{Hz}$), 0,83 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7\text{Hz}$), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7\text{Hz}$). MS-ESI (m/z): 564 (MH^+), 586 (MNa^+), 562 (M-H^-), 598 (MCl^-).

Eksempel 11 - 14-O-{[(1R, 2R, 3R)-3-Etylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer

Trinn A. [(1R, 2R; 3R)-2-Hydroksy-3-(2,4,6-trimetyl-benzylsulfanyl)-sykloheksyl]-karbaminsyre-tert-butyl-ester + (1S, 2S, 3S) diastereomer

[0077] Til en løsning av (cis)-2,3-epoksysykloheksyl-karbaminsyre-tert-butyl-eter (O'Brien, P.; Childs, A., C.; Ensor, G. Organic Letters 2003, 5(26), 4955 - 4957.) (14,9 g, 68,9 mmol) og 2,4,6-trimetylbenzyl-merkaptan (11,5 g, 68,9 mmol) i 50 ml metanol ble det satt 10N NaOH (5 ml, 50 mmol) og den resulterende blandingen ble rørt i 16 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og saltoppløsning og ekstrahert med etylacetat tre ganger. De organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble underkastet kromatografi (silika, sykloheksan/ etylacetat = 5/1) for å gi [(1R, 2R, 3R)-2-hydroksy-3-(2,4,6-trimetylbenzylsulfanyl)-sykloheksyl]-karbaminsyre-tert-butyl-ester + (1S, 2S, 3S) diastereomer ($R_f = 0,25$; 5,92g, 23 % utbytte) som fargeløst amorft skum.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 6,78 (s, 2H, aromat.-H), 6,15 (bd, OH), 4,95 (bd, NH), 3,75 (d, 1H, SCH₂), 3,68 (m, 2H), 3,02 (m, 1H, SCH), 2,30 (s, 9H, CH₃), 2,30, 1,90, 1,40 (3m, 6H), 1,35 (s, 9H, *tert*-butyl).

5 **Trinn B. [(1R, 2R, 3R)-2-(*tert*-Butyl-dimetyl-silanyloksy)-3-(2,4,6-trimetyl-benzylsulfanyl)-sykloheksyl]-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester + (1S, 2S, 3S) diastereomer**

[0078] En løsning av [(1R, 2R, 3R)-2-hydroksy-3-(2,4,6-trimetyl-benzylsulfanyl)-sykloheksyl]-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester + (1S, 2S, 3S) diastereomer (2,46 g, 6,49 mmol) i 50 ml dimetyl-
 10 formamid ble behandlet med *tert*-butyldimetylsilyl-klorid (978 mg, 6,49 mmol) og imidazol (552 mg, 8,11 mmol) og rørt ved 80 °C i 5 dager. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble fortynnet med 0,1 N HCl og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og filtrert. Etter kromatografi (silika, sykloheksan/ etylacetat = 10/1) ble [(1R, 2R, 3R)-2-(*tert*-butyl-dimetyl-
 15 silanyloksy)-3-(2,4,6-trimetyl-benzylsulfanyl)-syklo-heksyl]-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester + (1S, 2S, 3S) diastereomer (R_f = 0,25, 3,0 g, 94 % utbytte) oppnådd.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 6,80 (s, 2H, aromat-H), 6,20 (bd, NH), 3,90, 3,75, 3,63 (3m, 4H, NCH, OCH, SCH₂), 2,98 (m, 1H, SCH), 2,30 (s, 9H, CH₃), 1,90, 1,50, 1,33 (3m, 6H), 1,35 (s, 9H, *C-tert*-butyl), 0,85 (s, 9H, Si-*tert*-butyl), 0,0 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

20

Trinn C. [(1R, 2R, 3R)-2-(*tert*-Butyl-dimetyl-silanyloksy)-3-(2,4,6-trimetyl-benzylsulfanyl)-sykloheksyl]-etyl-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester + (1S, 2S, 3S) diastereomer

[0079] En løsning av [(1R, 2R, 3R)-2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-3-(2,4,6-trimetyl-benzyl-
 25 sulfanyl)-sykloheksyl]-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester + (1S, 2S, 3S) diastereomer (3,0 g, 6,08 mmol) ble behandlet med etyljod i samsvar med framgangsmåten i eksempel 7 trinn A. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 3/1) ble [(1 R, 2R, 3R)-2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-3-(2,4,6-trimetyl-benzylsulfanyl)-sykloheksyl]-etyl-
 karbaminsyre-*tert*-butyl-ester + (1S, 2S, 3S) diastereomer (1,20 g, 38 %) oppnådd.

30 MS-ESI (m/z): 544 (MNa^+), 1065 (2MNa^+).

Trinn D. [(1R, 2R, 3R)-2-(*tert*-Butyl-dimetyl-silanyloksy)-3-mercapto-sykloheksyl]-etyl-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester + (1S, 2S, 3S) diastereomer

[0080] En løsning av [(1R, 2R, 3R)-2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-3-(2,4,6-trimetyl-benzyl-sulfanyl)-sykloheksyl]-etyl-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester + (1S, 2S, 3S) diastereomer (1,20 g, 2,30 mmol) i 10 ml tetrahydrofuran og 20 ml flytende ammoniakk ble behandlet ved -78°C under argon-atmosfære med natrium (106 mg, 4,60 mmol) og rørt ved -78°C i en time. Deretter ble fast ammoniakk-klorid satt til og reaksjonsblandingen ble varmet til romtemperatur, fortynnet med tetrahydrofuran og skylt med nitrogen. Den resterende blandingen ble filtrert og konsentrert under redusert trykk for å gi ubehandlet [(1R, 2R, 3R)-2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-3-merkapto-sykloheksyl]-etyl-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester + (1S, 2S, 3S) diastereomer (kvantitativt utbytte) som ble benyttet direkte i det neste trinnet. MS-ESI (m/z): 412 (MNa⁺), 801 (2MNa⁺).

Trinn E. 1,4-O-([(1R, 2R, 3R)-3-(*tert*-Butoksykarbonyl-etyl-amino)-2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer

[0081] Ubehandlet [(1R, 2R, 3R)-2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-3-merkapto-sykloheksyl]-etyl-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester + (1S, 2S, 3S) diastereomer (895 mg, 2,30 mmol) ble løst i 30 ml tetrahydrofuran og deretter behandlet med pleuromutilin-tosylat (979 mg, 1,84 mmol) og kalium-*tert*-butoksid (206 mg, 1,84 mmol) og den resulterende blandingen ble rørt i 16 timer ved romtemperatur. Etter fordamping av løsningsmidlet ble resten fortynnet med 1N HCl og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med NaHCO₃ løsning og saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og filtrert. Etter kromatografi (silika, sykloheksan/etylacetat = 10/1) ble 14-O-([(1R, 2R, 3R)-3-(*tert*-butoksykarbonyl-etyl-amino)-2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer (R_f = 0,5, 468 mg, 27 % utbytte) oppnådd.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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, NCH₂), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,40 (s, 9H, *tert*-butyl), 1,36, 1,35 (2s, 3H, 15-NCH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,87 (s; 9H, Si-*tert*-butyl), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,64, 0,62 (2d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz) 0,05, -0,05 (2s, 6H, Si(CH₃)₂).

Trinn F. 14-O-(((1R, 2R, 3R)-3-Etylamino-2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-syklohexylsulfanyl)-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer og 14-O-(((1R, 2R, 3R)-3-Etylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl)-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer

5 **[0082]** 14-O-(((1R, 2R, 3R)-3-(tert-Butoksykarbonyl-etyl-amino)-2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-sykloheksylsulfanyl)-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer (468 mg, 0,624 mmol) ble behandlet med trifluoreddiksyre over natta i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn B. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, etylacetat/ metanol = 1/2) ble 14-O-(((1R, 2R, 3R)-3-etylamin-2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-sykloheksylsulfanyl)-acetyl)-
10 mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer (a) ($R_f = 0,6$, 144 mg, 36 % utbytte) og 14-O-(((1R, 2R, 3R)-3-etylamin-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl)-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer (b) ($R_f = 0,25$, 177 mg, 53 % utbytte) oppnådd som fargeløse faste stoff.

(a): MS-ESI (m/z): 672 (MNa^+), 1321 ($2MNa^+$).

(b): 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz og 18Hz), 5,54
15 (d, 1H, 14-H, $J = 8$ Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,76 (m, 1H, 2'-OH), 4,49, 4,48 (2d, 1H, 11-OH, $J = 6$ Hz), 3,55 (m, 1H, 2'-H), 3,42 (t, 1H, 11-H, $J = 6$ Hz), AB-system ($v_A = 3,37$, $v_B = 3,18$, 22-H, $J = 15$ Hz), 3,05 (m, 1H, 3'-H), 2,66 (m, 1H, 1'-H), 2,50 (m, 2H, NCH_2), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,98 (t, 3H, NCH_2CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7$ Hz). MS-ESI (m/z): 536 (MH^+), 558 (MNa^+), 1071 ($2MH^+$), 1093 ($2MNa^+$), 534 ($M-H$).

20

Eksempel 12-14-O-(((1R, 2R; 3R)-3-Dietylamin-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl)-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer

Trinn A. 14-O-(((1R, 2R, 3R)-3-Dietylamin-2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-sykloheksyl-sulfanyl)-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer
25

[0083] 14-O-(((1R, 2R, 3R)-3-Etylamino-2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-sykloheksylsulfanyl)-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer (144 mg, 0,222 mmol) fra eksempel 11 trinn F ble behandlet med acetaldehyd (25 μ l, 0,444 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 6.
30 Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, etylacetat/ metanol = 2/1) ble 14-O-(((1R, 2R, 3R)-3-dietylamin-2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-sykloheksylsulfanyl)-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer ($R_f = 0,5$, 110 mg, 73 %) oppnådd som fargeløst amorft skum.
 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz og 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, $J = 7$ 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, $J =$
35 6Hz), 3,24 (m, 2H, H-22), 3,00 (m, 1H, 1'-H), 2,70 (m, 1H, 3'-H), 2,55 (m, 4H, NCH_2), 2,40 (bs, 1H, 4-

H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,87 (m, 15H, NCH₂CH₃, Si-*tert*-butyl), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62, 0,60 (2d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz), 0,07 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

Trinn B. 14-O-([(1R, 2R, 3R)-3-Diethylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer

[0084] Til en løsning av 14-O-([(1R, 2R, 3R)-3-diethylamino-2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloksy)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer (101 mg, 0,149 mmol) i 5 ml tetrahydrofuran ble det satt tetrabutylammonium-fluorid (0,44 ml, 1 M i tetrahydrofuran, 0,447 mmol). Etter røring ved romtemperatur i 2 dager ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk, fortynnet med NaHCO₃-løsning og ekstrahert to ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble underkastet kromatografi (silika, etylacetat/ metanol = 1/2) for å oppnå 14-O-([(1R, 2R, 3R)-3-diethylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3S) diastereomer (R_f = 0,2, 8 mg, 10 % utbytte) som fargeløst amorft skum.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,15, 6,14 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 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-6Hz), 3,25 (m, 2H, H-22), 3,05-(m, 1H, 1'-H), 2,60 (m, 3H, 3'-H, NCH₂), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,90 (m, 6H, NCH₂CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62, 0,61 (2d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ES1 (m/z): 564 (MH⁺), 586 (MNa⁺), 1149 (2MNa⁺), 562 (M-H)⁻.

Eksempel 13 - 14-O-([(1R, 2R, 4S)-4-(Formyl-hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer

25

Trinn A1. 14-O-([(7R, 8R)-7-Hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-ylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (7S, 8S) diastereomer

[0085] 7,8-Epoksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dekan (Zhang, L.; Koreeda, M. Organic Letters 2002, 4(21), 3755-3758.) (6,25 g, 40 mmol) og Pleuromutilin-thiol (8 g, 20 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A2. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 1/1) ble 14-O-([(7R, 8R)-7-hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-ylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (7S, 8S) diastereomer (R_f = 0,3, 8,40 g, 76 % utbytte) oppnådd som fargeløst amorft skum.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,95 (d, 1H, 2'-OH, J = 6Hz), 4,50 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,82 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 3,55 - 3,25 (m, 4H, 2'-H, 11-H, H-22), 2,58, (m, 1H, 1'-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,35, 1,34 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 573 (MNa⁺), 549 (M-H)⁻.

eller trinn A2. 14-O-{[(7R, 8R)-7-Hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-ylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (7S, 8S) diastereomer og 14-O-{[(7R, 8R)-8-Hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-7-ylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (7S, 8S) diastereomer

10

[0086] 7,8-Epoksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dekan (6,24 g, 39,95 mmol) og Pleuromutilin-thiol (16,4 g, 41,7 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A3. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonen (silika, etylacetat/ toluen = 1/1) ble en blanding av 14-O-{[(7R, 8R)-7-hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-ylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (7S, 8S) diastereomer samt 14-O-{[(7R, 8R)-8-hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-7-ylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (7S, 8S) diastereomer (R_f = 0,24, 4,40 g, 20 % utbytte) oppnådd som fargeløst fast stoff.

15

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,14, 6,12 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,55, 5,53 (2d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,95, 4,87 (d+dd, 1H, 2'-OH, J = 6Hz), 4,50, 4,49 (2d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,83 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 3,55 - 3,25 (m, 4H, 2'-H, 11-H, H-22), 2,77, 2,57 (2m, 1H, 1'-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,36, 1,36 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-NCH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 573 (MNa⁺), 549 (M-H)⁻.

20

Trinn B. 14-O-{[(7R, 8R)-7-(tert-Butyl-difenyl-silanyloksy)-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-ylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (7S, 8S) diastereomer

25

[0087] En løsning av 14-O-{[(7R, 8R)-7-hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-ylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (7S, 8S) diastereomer (8,4 g, 15,3 mmol) fra trinn A1 i 50 ml dimetylformamid ble behandlet med *tert*-butyldifenylsilyl-klorid (5,16 ml, 19,8 mmol) og imidazol (1,66 g, 24,4 mmol) og rørt over natta at 80 °C. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble fortynnet med vann og saltoppløsning og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og filtrert. Etter kromatografi (silika, sykloheksan/ etylacetat = 1/1) ble 14-O-{[(7R, 8R)-7-(tert-butyl-difenyl-silanyloksy)-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-ylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (7S, 8S) diastereomer (R_f = 0,7, 8,03 g, 67 % utbytte) oppnådd.

30

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 7,7 - 7,35 (m, 10H, aromat.-H), 6,15, 6,13 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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, OCH₂CH₂O, 1'-H, 11-H, 22-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,39, 1,36 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 1,00 (s, 9H, Si-*tert*-butyl), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62, 0,60 (2d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 811 (MNa⁺).

Trinn C. 14-O-([(1R, 2R)-2-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-4-oxo-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer

10 **[0088]** 14-O-([(7R, 8R)-7-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-ylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (7S, 8S) diastereomer (8,03 g, 10,2 mmol) ble løst i 100 ml diklormetan og behandlet med montmorillonite K10 (10 g) i 3 dager ved romtemperatur. Etter filtrasjon over celite ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk og underkastet kromatografi (silika, sykloheksan/ etylacetat = 2/1) for å gi 14-I-([(1R, 2R)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-4-oxo-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1 S, 2S) diastereomer (R_f = 0,38, 5,24 g, 69 % utbytte).

15 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 7,65 - 7,40 (m, 10H, aromat.-H), 6,15, 6,13 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,35, 1,33 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,97 (s, 9H, Si-*tert*-butyl), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,58 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).

Trinn D. 14-O-([(1R, 2R)-2-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-4-hydroksyimino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer

25 **[0089]** Til en løsning av 14-O-([(1R, 2R)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-4-oxo-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (2,50 g, 3,36 mmol) i 10 ml dimetylformamid ble det satt hydroksylamin-hydroklorid (233 mg, 3,36 mmol) og trietylamin (0,47 ml, 3,36 mmol) og rørt ved romtemperatur over natta. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, fortynnet med vann og saltoppløsning og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket to ganger med vann og tørket over natriumsulfat og filtrert. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og ubehandlet 14-O-([(1R, 2R)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-4-hydroksyimino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (kvantitativt utbytte, sykloheksan/ etylacetat = 2/1, R_f = 0,25, 0,35) ble oppnådd, og ble brukt i neste trinn uten ytterligere rensing.

Trinn E. 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-2-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-4-hydroksyamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer og 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-4-hydroksyamino-syklobexylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer

- 5 **[0090]** 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-4-hydroksyimino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (2,55 g, 3,36 mmol) ble løst i 10 ml eddiksyre og behandlet med natrium-cyanoborhydrid (210 mg, 3,36 mmol) i 90 minutter ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble fortynnet med NaHCO₃ løsning og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble tørket over natrium-
- 10 sulfat og filtrert. Filtratet ble underkastet kromatografi (silika, sykloheksan/ etylacetat = 2/3) for å gi 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-4-hydroksyamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer (a) (R_f = 0,5, 590 mg, 23 % utbytte) og 14-O-[[[(1R, 2R, 4R)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-4-hydroksyamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4S) diastereomer (b) (R_f = 0,3, 670 mg, 26 % utbytte).
- 15 (a): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ , ppm, *inter alia*): 7,6 - 7,35 (m, 10H, aromat.-H), 6,93 (bs, 1H, NH/OH), 6,12, 6,08 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,31, 1,30 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,00 (s, 12H, 18-CH₃, Si-*tert*-butyl), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,55 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).
- 20 (b): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ , ppm, *inter alia*): 7,7 - 7,35 (m, 10H, aromat.-H), 6,85 (s, 1H, NH/OH), 6,16, 6,04 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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), AB-system (ν_A = 3,37, ν_B = 3,18, 22-H, J = 14Hz), 2,88 (m, 1H, 1'-H), 2,54 (m, 1H, 4'-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,39, 1,37 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 1,00 (s, 9H, Si-*tert*-butyl), 0,83 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,64, 0,62
- 25 (2d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).

Trinn F. 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-2-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloksy)-4-(formyl-hydroksy-amino-sykloheksylsulfanyl)-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer

- 30 **[0091]** Til en løsning av 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-4-hydroksyamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer (474 mg, 0,622 mmol) i 15 ml *tert*-butylmety-eter ble det satt 2,2,2-trifluoretyl-format (594 μ l, 6,22 mmol) og varmet til reflux i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og dråpevis tilsatt 150 ml heptan. Det resulterende bunnfallet ble isolert ved filtrasjon for å gi 14-O-[[[(1R, 2R, 4S)-2-(*tert*-butyl-difenyl-
- 35 silanyloksy)-4-(formyl-hydroksy-amino-sykloheksylsulfanyl)-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R)

diastereomer (307 mg, 62 % utbytte, sykloheksan/ etylacetat = 1/3, R_f = 0,5) som et fargeløst fast stoff.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 9,6, 9,2 (2bs, 1H, NOH), 8,2, 7,9 (2s, 1H, CHO), 7,65 - 7,35 (m, 10H, aromat.-H), 6,12, 6,08 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,31, 1,30 (2s, 3H, 15- CH_3), 1,03 (s, 12H, 18- CH_3 , Si-*tert*-butyl), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7Hz), 0,55 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 6Hz).

Trinn G. 14-O-([(1R, 2R, 4S)-4-(Formyl-hydroksy-amino)-2-6hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2, 4R) diastereomer

[0092] 14-O-([(1R, 2R, 4S)-2-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-4-(formyl-hydroksy-aminosykloheksylsulfanyl)-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer (215 mg, 0,272 mmol) i 10 ml tetrahydrofuran ble behandlet med tetrabutylammonium fluorid (1,36 ml, 1M i THF, 1,36 mmol) og rørt i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonen ble fortynnet med en blanding av vann, NaHCO_3 løsning og saltoppløsning (1:1:1) og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble dråpevis satt til 250 ml heptan. Det resulterende bunnfallet ble isolert ved filtrering for å gi 14-O-([(1R, 2R, 4S)-4-(formyl-hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 4R) diastereomer (97 mg, 65 % utbytte, diklormetan/ metanol = 9/1, R_f = 0,4) som et fargeløst fast stoff.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 9,65, 9,25 (2bs, 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 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15- CH_3), 1,06 (s, 12H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 6Hz). MS-ESI (m/z): 574 (MNa^+), 550 (M-H^-), 1101 (2M-H^-).

Eksempel 14 - 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-(Formyl-hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

30

Trinn A. (7R, 8R)-8-(2,4,6-Trimetylbenzylsulfanyl)-1,4-dioksa-spiro[4,5]decan-7-ol + (7S, 8S) diastereomer

[0093] 7,8-Epoksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dekan (Zhang, L.; Koreeda, M. *Organic Letters* **2002**, 4(21), 3755-3758.) (22 g, 120 mmol) ble behandlet med 2,4,6-trimetylbenzyl-merkaptan (20 g, 120

35

mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A2. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 2/1) ble (7R, 8R)-8-(2,4,6-trimetylbenzylsufanyl)-1,4-dioksa-spiro[4,5]decan-7-ol + (7S, 8S) diastereomer ($R_f = 0,4$, 33 g, 85 % utbytte) oppnådd som en olje.

5 MS-ESI (m/z): 345 (MNa^+), 667 ($2MNa^+$).

Trinn B. Eddiksyre (7R, 8R)-7-(2,4,6-trimetylbenzylsufanyl)-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-yl-ester + (7S, 8S) diastereomer

10 **[0094]** Til en løsning av trifenyfosfin (26,5 g, 101 mmol) i 500 ml tetrahydrofuran under argon atmosfære ble det satt isopropyl-azodikarboksylat (19,6 ml, 101 mmol) og rørt i 30 minutter. Deretter ble (7R, 8R)-8-(2,4,6-trimetylbenzylsufanyl)-1,4-dioksa-spiro[4,5]decan-7-ol + (7S, 8S) diastereomer (27,7 g, 86 mmol) i 150 ml tetrahydrofuran og eddiksyre (7,7 ml, 135 mmol) satt til, og reaksjonsblandingen ble varmet til 80°C for 24 timer. Den resulterende reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og underkastet kromatografi (silika, sykloheksan/ etylacetat/metanol = 3/1) for å gi eddiksyre-(7R, 8R)-7-(2,4,6-trimetylbenzylsufanyl)-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-yl-ester + (7S, 8S) diastereomer ($R_f = 0,4$, 7,0 g, 22 % utbytte).

¹H NMR (500MHz, CDCl₃, δ, ppm): 6,81 (s, 2H, aromat.-H), 4,85 (m, 1H, CHO), 3,96 (m, 4H, OCH₂CH₂O), AB-system ($\nu_A = 3,83$, $\nu_B = 3,79$, $J = 11\text{Hz}$, SCH₂), 2,99 (m, 1H, CHS), 2,36 (s, 6H, CH₃), 2,23 (s, 3H, CH₃), 2,18 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,11 (s, 3H, COCH₃), 1,90-1,58 (m, 4H). MS-ESI (m/z): 387 (MNa^+).

Trinn C. (7R, 8R)-7-Mercapto-1,4-dioksa-spiro[4,5]decan-8-ol + (7S, 8S) diastereomer

25 **[0095]** Eddiksyre-(7R, 8R)-7-(2,4,6-trimetylbenzylsufanyl)-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-yl-ester + (7S, 8S) diastereomer (6,33 g, 17,4 mmol) ble behandlet med natrium (1,6 g, 69,5 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 11 trinn D. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 1/1) ble (7R, 8R)-7-merkapto-1,4-dioksa-spiro[4,5]decan-8-ol + (7S, 8S) diastereomer ($R_f = 0,4$, 1,36 g, 38 %) oppnådd.

30 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 4,89 (d, 1H, OH), 3,83 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 3,17 (m, 1H, CHO), 2,76 (m, 1H, CHS), 2,43 (s, 1H, SH), 1,90 - 1,30, 6H). MS-ESI (m/z): 189 (M-H)⁻.

Trinn D, 14-O-[[[(7R, 8R)-8-Hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-7-ylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (7S, 8S) diastereomer

[0096] (7R, 8R)-7-Merkapto-1,4-dioksa-spiro[4,5]decan-8-ol + (7S, 8S) diastereomer (1,36 g, 7,15 mmol) ble behandlet med pleuromutilin-tosylat (3,8 g, 7,15 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 11 trinn E. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/etylacetat = 1/1) ble 14-O-[[[(7R, 8R)-8-hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-7-ylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (7S, 8S) diastereomer (R_f = 0,25, 1,90 g, 48 %) oppnådd som et fargeløst amorft skum.

MS-ESI (m/z): 573 (MNa^+), 1123 ($2MNa^+$), 549 ($(M-H)^+$), 585 ($(MCl)^+$).

Trinn E. 14-O-[[[(7R, 8R)-8-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-7-ylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (7S, 8S) diastereomer

[0097] 14-O-[[[(7R, 8R)-8-Hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-7-ylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (7S, 8S) diastereomer (1,90 g, 3,45 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 13 trinn B. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/etylacetat = 3/2) ble 14-O-[[[(7R, 8R)-8-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-7-ylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (7S, 8S) diastereomer (R_f = 0,6, 1,65 g, 61 %) oppnådd som fargeløst amorft skum.

1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 7,7 - 7,35 (m, 10H, aromat.-H), 6,13, 6,12 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 7Hz), 5,05 (m, 2H, 20-H), 4,50 (m, 1H, 11-OH), 3,78 (m, 4H, OCH_2CH_2O), 3,70 (m, 1H, 1'-H), 3,42 (m, 1H, 11-H), 3,05 (m, 3H, 2'-H, 22-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,36, 1,34 (2s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 1,00 (s, 9H, Si-*tert*-butyl), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7Hz), 0,60, 0,58 (2d, 3H, 16- NCH_3 , J = 7Hz).

Trinn F. 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-5-oxo-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S) diastereomer

[0098] 14-O-[[[(7R, 8R)-8-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-7-ylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (7S, 8S) diastereomer (1,65 g, 2,09 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 13 trinn C. Ubehandlet 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-5-oxo-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (1,34 g, 86 % utbytte, sykloheksan/etylacetat = 2/1, R_f = 0,3) ble oppnådd som fargeløst amorft skum som ble brukt direkte i neste trinn.

- ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 7,7 - 7,35 (m, 10H, aromat.-H), 6,11, 6,09 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,48 (d, 1H, 14-H, J = 7Hz), 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 (bs, 1H, 4-H), 1,31, 1,29 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,02 (s, 12H, 18-CH₃, Si-*tert*-butyl), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,53 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).
- 5 MS-ESI (m/z): 767 (MNa⁺), 779 (MCl⁻).

Trinn G. 14-O-([(1R, 2R)-2-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-5-hydroksyimino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer

- 10 **[0099]** 14-O-([(1R,2R)-2-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-5-oxo-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (1,34 g, 1,80 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 13 trinn D. Ubehandlet 14-O-([(1R,2R)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-5-hydroksy-imino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (kvantitativt utbytte, sykloheksan/ etylacetat = 1/1, R_f = 0,6) ble oppnådd som fargeløst amorft skum som ble brukt
- 15 direkte i det neste trinnet.

Trinn H. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-5-hydroksyamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer og 14-O-([(1R, 2R, 5R)-2-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-5-hydroksyamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer

- 20 **[0100]** 14-O-([(1R, 2R)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-5-hydroksyimino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (2,55 g, 3,36 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 13 trinn E. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 1/3) ble 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-5-hydroksyamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (a) (R_f = 0,4, 220 mg, 16 % utbytte) og 14-O-([(1R, 2R, 5R)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-5-hydroksyamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer (b) (R_f = 0,25, 560 mg, 41 % utbytte) oppnådd.

- (a): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 7,65 - 7,35 (m, 10H, aromat.-H), 7,00 (bs, 1H, NH/OH), 6,11, 6,09 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,50 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 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 = 6Hz), 3,00 (m, 1H, 1'-H), AB-system (ν_A = 3,93, ν_B = 3,80, 22-H, J = 15Hz), 2,68 (m, 1H, 5'-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,31, 1,29 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,00 (s, 12H, 18-CH₃, Si-*tert*-butyl), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,55 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).
- 30

(b): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 7,7 - 7,35 (m, 10H, aromat.-H), 6,97 (s, 1H, NH/OH), 6,16, 6,14 (2dd, 1H, 19-H, $J = 11\text{Hz}$ og 18Hz), 5,56 (m, 2H, 14-H), 5,40 (bs, 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 (bs, 1H, 4-H), 2,33 (m, 1H, 5'-H), 1,38, 1,35 (2s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,98 (s, 9H, Si-*tert*-butyl), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7\text{Hz}$), 0,63, 0,61 (2d, 3H, 16- CH_3 , $J = 6\text{Hz}$).

Trinn I. 14-O-{{{(1R, 2R, 5S)-2-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-5-(formyl-hydroksy-amino-sykloheksylsulfanyl)-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

10

[0101] 14-O-{{{(1R, 2R, 5S)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-5-hydroksyamino-sykloheksylsulfanyl)-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (215 mg, 0,282 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 13 trinn F. Isolasjon av bunnfallet ved filtrasjon resulterte i 14-O-{{{(1R, 2R, 5S)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-5-(formyl-hydroksy-amino-sykloheksylsulfanyl)-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (135 mg, 61 % utbytte, sykloheksan/ etylacetat = 1/3, $R_f = 0,65$) som et fargeløst fast stoff.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 9,8, 9,3 (2bs, 1H, NOH), 8,2, 7,9 (2bs, 1H, CHO), 7,60 - 7,35 (m, 10H, aromat.-H), 6,11, 6,09 (2dd, 1H, 19-H, $J = 11\text{Hz}$ og 18Hz), 5,50 (d, 1H, 14-H, $J = 8\text{Hz}$), 5,00 (m, 2H, 20-H), 4,47 (d, 1H, 11-OH, $J = 6\text{Hz}$), 3,40 (t, 1H, 11-H, $J = 6\text{Hz}$), 2,37 (bs, 1H, 4-H), 1,32, 1,30 (2s, 3H, 15- CH_3), 1,03 (s, 12H, 18- CH_3 , Si-*tert*-butyl), 0,82, 0,80 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7\text{Hz}$), 0,55 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 6\text{Hz}$).

Trinn J. 14-O-{{{(1R, 2R, 5S)-5-(Formyl-hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl)-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

25

[0102] 14-O-{{{(1R, 2R, 5S)-2-(*tert*-Butyl-difenyl-silanyloksy)-5-(formyl-hydroksy-aminosykloheksylsulfanyl)-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (130 mg, 0,164 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 13 trinn G. Isolasjon av bunnfallet ved filtrasjon resulterte i 14-O-{{{(1R, 2R, 5S)-5-(formyl-hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl)-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (77 mg, 85 % utbytte, diklormetan/ metanol = 9/1, $R_f = 0,4$) som et fargeløst fast stoff.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 9,7, 9,3 (2bs, 1H, NOH), 8,2, 7,9 (2s, 1H, CHO), 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 11\text{Hz}$ og 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, $J = 8\text{Hz}$), 5,06 (m, 2H, 20-H), 4,91 (d, 1H, 2'-OH), 4,49 (d, 1H, 11-OH, $J = 6\text{Hz}$), 4,2, 3,7 (2m, 2H, 2'-H, 5'-H), 3,41 (t, 1H, 11-H, $J = 6\text{Hz}$), 3,28 (m, 2H, 22-H), 3,13 (m, 1H, 1'-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 1,06 (s, 12H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7\text{Hz}$), 0,55 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 6\text{Hz}$).

3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 6Hz). MS-ESI (m/z): 574 (MNa⁺), 1125 (MNa⁺), 550 (M-H)⁻, 1101 (2M-H)⁻.

Eksempel 15 - 14-O-{{{(1R, 2R, 3R/S)-3-(Formyl-hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 3R/S) diastereomer

Trinn A. 14-O-{{{(6R, 7R)-6-Hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-7-ylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (6S, 7S)-diastereomer

- 10 **[0103]** 6,7-Epoksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dekan (Vankar, Y.D.; Reddy M. V.; Chaudhuri, N. C. *Tetrahedron* **1994**, 50(37), 11057-11078.) (16,24 g, 104 mmol) og Pleuromutilin-thiol (20,5 g, 52 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A1. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ dioksan = 2/1) ble 14-O-{{{(6R, 7R)-6-hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-7-ylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (6S, 7S) diastereomer (R_f = 0,5, 15,6 g, 55 % utbytte) oppnådd som fargeløst amorft skum.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,35, 1,34 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 6Hz).

20

Trinn B. 14-O-{{{(1R, 2R)-2-Hydroksy-3-oxo-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S) diastereomer

- 25 **[0104]** 14-O-{{{(6R, 7R)-6-Hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-7-ylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (6S, 7S) diastereomer (15,6 g, 28,4 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 13 trinn C. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 1/1) ble 14-O-{{{(1R, 2R)-2-hydroksy-3-oxo-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (R_f = 0,4, 3,14 g, 22 % utbytte) oppnådd som fargeløst amorft skum.

- 30 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,80 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,61 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 529 (MNa⁺), 1035 (2MNa⁺).

Trinn C. 14-O-([(1R, 2R)-2-Hydroksy-3-hydroksyimino-syklobexylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer

[0105] 14-O-([(1R, 2R)-2-Hydroksy-3-oxo-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S)

- 5 diastereomer (3,14 g, 6,19 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 13 trinn D. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/etylacetat = 1/1) ble 14-O-([(1R, 2R)-2-hydroksy-3-hydroksyimino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (R_f = 0,2, 1,75 g; 54 %-yield) oppnådd som fargeløst amorft skum.

- ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 10,5 (s, 1H, NOH), 6,13, 6,12 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).

- 15 **Trinn D. 14-O-([(1R, 2R, 3R/S)-2-Hydroksy-3-hydroksyamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3R/S) diastereomer**

[0106] 14-O-([(1R, 2R)-2-Hydroksy-3-hydroksyimino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (1,75 g, 3,35 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 13

- 20 trinn E. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, etylacetat/ metanol = 10/1) ble 14-O-([(1R, 2R, 3R/S)-2-hydroksy-3-hydroksyamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3R/S) diastereomer (R_f = 0,2, 1,34 g, 65 % utbytte) oppnådd som fargeløst amorft skum.

- ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 7,1 (bs, 1H, NH/OH), 6,12, 6,11 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 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 = 6Hz), 3,73, 3,53, 3,30, 3,14, 3,01, 2,87 (6m, 5H, 1'-H, 2'-H, 3'-H, 22-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).

- 30 **Trinn E. 14-O-([(1R, 2R, 3R/S)-3-(Formyl-hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3R/S) diastereomer**

[0107] 14-O-([(1R, 2R, 3R/S)-2-hydroksy-3-hydroksyamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 3R/S) diastereomer (899 mg, 1,72 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 13 trinn F. Etter isolasjon av bunnfallet ved filtrasjon ble 14-O-([(1R, 2R, 3R/S)-3-(formyl-

hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 3R/S) diastereomer (724 mg, 76 % utbytte, diklormetan/ metanol = 9/1, $R_f = 0,5$) oppnådd som et fargeløst fast stoff.

- ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ , ppm, *inter alia*): 9,6, 9,9,4, 9,1 (3bs, 1H, NOH), 8,2, 7,9 (2s, 1H, CHO), 6,13, 6,11 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,24 (m, 1H, 2'-OH),
 5 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 = 6Hz), 3,28, 3,13, 2,64 (3m, 4H, 1'-H, 3'-H, 22-H), 2,38 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 12H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 574 (MNa⁺), 1125 (2MNa⁺), 550 (M-H)⁻, 1101 (2M-H)⁻.

- 10 **Eksempel 16 - 14-O-([(1R, 2R, 5S)- 2-Hydroksy-5-metylamino-syklobexylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid**

Trinn A. N-Metyl-N-(sykloheks-3-enyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester

- 15 **[0108]** Sykloheks-3-enyl-karbaminsyre-tert-butyl-ester (Kapferer, P.; Vasella, A. Helvetica Chimica Acta 2004, 87, 2764-2789) (3 g, 15,2 mmol) og metyljod (0,95 ml, 15,2 mmol) ble behandlet i 1 time i samsvar med framgangsmåten i eksempel 7 trinn A. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 10/1) ble tittel-forbindelsen ($R_f = 0,22$, 2,04g, 64 % utbytte) oppnådd som et fargeløst fast stoff.
- 20 ¹H NMR (200MHz, CDCl₃, δ , ppm): 5,64 (bs, 2H, double bond), 4,17 (bs, 1H, NCH), 2,74 (s, 3H, NCH₃), 2,13, 1,70 (2m, 6H), 1,47 (s, 9H, tert-butyl).

Trinn B. N-Metyl-N-(cis-3,4-epoksysykloheksyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester

- 25 **[0109]** N-Metyl-N-(sykloheks-3-enyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester (2 g, 9,5 mmol) og 3-klorperbenzosyre (2,2 g, 70 %, 8,9 mmol) ble behandlet i 1 time i samsvar med framgangsmåten i eksempel 7 trinn B. Etter opparbeidelse ble den ubehandlede tittel-forbindelsen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 3/1, $R_f = 0,25$, 1,70 g, 79 % utbytte) oppnådd.
- 30 ¹H NMR (200MHz, CDCl₃, δ , ppm): 4,0 (bs, 1H, NCH), 3,15 (bs, 2H, epoksid), 2,67 (s, 3H, NCH₃), 2,30 -1,10 (m, 6H), 1,45 (s, 9H, tert-butyl).

Trinn C. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-(tert-Butoksykarbonyl-metyl-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsul(anyl)-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0110] N-Metyl-N-(cis-3,4-epoksysykloheksyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester (1,7 g, 7,5 mmol) ble behandlet med Pleuromutilin-thiol (2,95 g, 7,5 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A3, etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/etylacetat = 2/1) ble 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-(tert-Butoksykarbonyl-metyl-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer ($R_f = 0,23$, 1,3 g, 28 % utbytte) oppnådd som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ , ppm, *inter alia*): 6,12 (dd, 1H, 19-H, $J = 11\text{Hz}$ og 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 (bs, 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, NCH₃), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,37 (s, 9H, *tert*-butyl), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,04 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, $J = 7\text{Hz}$), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, $J = 7\text{Hz}$).

Trinn D. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-Hydroksy-5-metylamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0111] 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-(tert-Butoksykarbonyl-metyl-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (1,3 g, 2,1 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn B. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, diklormetan/metanol/i-propanol/vann/eddiksyre = 80/20/6/3/2) med påfølgende basisk ekstraksjon ble 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-hydroksy-5-metylamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer ($R_f = 0,4$, 690 mg, 63 %) oppnådd som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ , ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, $J = 11\text{Hz}$ og 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, $J = 8\text{Hz}$), 5,06 (m, 2H, 20-H), 4,81 (bs, 1H, 2'-OH), 4,52 (d, 1H, 11-OH, $J = 6\text{Hz}$), 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 (bs, 1H, 4-H), 2,29 (s, 3H, NCH₃), 1,37 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, $J = 7\text{Hz}$), 0,64 (d, 3H, 16-CH₃, $J = 7\text{Hz}$).

Trinn E. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-Hydroksy-5-metylamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

[0112] 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-Hydroksy-5-metylamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (690 mg, 1,32 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-hydroksy-5-metylamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid (731 mg, kvantitativt utbytte) som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 8,65 (bs, 2H, NH₂⁺), 6,14 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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, NCH₃), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 522 (MH⁺, 556 (MCl⁺).

Eksempel 17 - 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-Allylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

Trinn A. N-Allyl-N-(sykloheks-3-enyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester

[0113] Sykloheks-3-enyl-karbaminsyre-tert-butyl-ester (Kapferer, P.; Vasella, A. Helvetica Chimica Acta 2004, 87, 2764-2789) (3 g, 15,2 mmol) og allyljod (1,4 ml, 15,2 mmol) ble behandlet over natta i samsvar med framgangsmåten i eksempel 7 trinn A. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 10/1) ble tittel-forbindelsen (R_f = 0,55, 2,0g, 55 % utbytte) oppnådd som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃, δ, ppm): 5,60 (m, 2H, dobbelbinding), 5,80, 5,10, 3,64 (3m, 5H, allyl), 4,18 (bs, 1H, NCH), 2,14, 1,74 (2m, 6H), 1,45 (s, 9H, *tert*-butyl).

Trinn B. N-Allyl-N-(cis-3,4-epoksysykloheksyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester

[0114] N-Allyl-N-(sykloheks-3-enyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester (2 g, 8,4 mmol) og 3-klorperbenzosyre (2,2 g, 70 %, 8,9 mmol) ble behandlet over natta i samsvar med framgangsmåten i eksempel 7 trinn B. Etter opparbeidelse ble den ubehandlede tittel-forbindelsen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 3/1, R_f = 0,31, 1,90 g, 89 % utbytte) oppnådd.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃, δ, ppm): 5,76, 5,10, 3,66 (3m, 5H, allyl), 4,04 (bs, 1H, NCH), 3,12 (bs, 2H, epoxid), 2,30 - 1,20 (m, 6H), 1,47 (s, 9H, *tert*-butyl).

Trinn C, 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-Butoksykarbonyl-allyl-amino)-2-hydroksy-sykloheksyl-sulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

- 5 **[0115]** N-Allyl-N-(cis-3,4-epoksysykloheksyl)-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester (1,9 g, 7,5 mmol) ble behandlet med Pleuromutilin-thiol (2,95 g, 7,5 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A-2. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonen (silika, sykloheksan/etylacetat = 3/1 -> 1/1) ble en blanding av 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-Butoksykarbonyl-allyl-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin+(1S, 2S, 5R) diastereomer og Pleuromutilin-disulfid
- 10 (sykloheksan/etylacetat = 1/1, R_f = 0,21, 2,49 g) oppnådd.
- ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,74 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 4H, 20-H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 4,87 (d, 1H, 2'-OH, J = 3Hz), 4,49 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,95 (m, 1H, 5'-H), 3,68 (bs, 3H, 2'-H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,26 (m, 2H, 22-H), 3,09 (m, 1H, 1'-H), 2,39 (bs, 1H, 4-H), 1,3,7 (s, 9H, *tert*-butyl),
- 15 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). MS-ESI (m/z): 670 (MNa^+), 1317 (2MNa^+), 646 (M-H^-).

Trinn D. 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-Allylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

- 20 **[0116]** Blandingen av 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-Butoksykarbonyl-allyl-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer og Pleuromutilin-disulfid (2,4 g) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn B. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, diklormetan/metanol/*i*-propanol/vann/eddiksyre =
- 25 80/20/6/3/2) med påfølgende basisk ekstraksjon, ble 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-allylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (R_f = 0,5, 250 mg) oppnådd som et fargeløst fast stoff.
- ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,82 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,10 (m, 4H, 20-H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 4,77 (m, 1H, 2'-OH),
- 30 4,51 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,50 - 3,10 (m, 6H, 2'-H, 11-H, 22-H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 2,99 (m, 1H, 1'-H), 2,68 (m, 1H, 5'-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,37 (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). MS-ESI (m/z): 548 (MH^+), 546 (M-H^-), 582 (MCl^-).

Trinn E. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-Allylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

[0117] 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-Allylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (250 mg, 0,46 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-hydroksy-5-etyl-amino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid (273 mg, kvantitativt utbytte ukorrigert) som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 8,85 (bs, 2H, NH₂⁺), 6,13 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,87 (m, 1H, NCH₂CHCH₂), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,47, 5,37 (2d, 2H, NCH₂CHCH₂, J = 17Hz og 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, NCH₂CHCH₂, 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 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃), J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 548 (MH⁺), 582 (MCl⁻).

Eksempel 18 - 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-Hydroksy-5-(2-metboksy-etyl-amino)-syklobexylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

Trinn A. N-(2-metoksy-etyl)-N-(sykloheks-3-enyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester

20

[0118] Sykloheks-3-enyl-karbaminsyre-tert-butyl-ester (Kapferer, P.; Vasella, A. Helvetica Chimica Acta 2004, 87, 2764-2789) (3 g, 15,2 mmol) og 2-brometyl-metyl-eter (1,43 ml, 15,2 mmol) ble behandlet over natta i samsvar med framgangsmåten i eksempel 7 trinn A. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 7/1) ble tittel-forbindelsen (R_f = 0,33, 1,2 g, 31 % utbytte) oppnådd som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃, δ, ppm): 5,61 (m, 2H, dobbelbinding), 4,10 (bs, 1H, NCH), 3,50-3,15 (m, 7H, NCH₂CH₂OCH₃), 2,15, 1,72 (2m, 6H), 1,47 (s, 9H, *tert*-butyl).

Trinn B. N-(2-Metoksy-etyl)-N-(cis-3,4-epoksysyklobexyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester.

30

[0119] N-(2-Metoksy-etyl)-N-(sykloheks-3-enyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester (1,2 g, 4,7 mmol) og 3-klorperbenzosyre (1,2 g, 70 %, 4,87 mmol) ble behandlet over helga i samsvar med framgangsmåten i eksempel 7 trinn B. Etter opparbeidelse ble den ubehandlede tittel-forbindelsen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 3/1, R_f = 0,33, 1,08 g, 85 % utbytte) oppnådd.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃, δ, ppm): 3,94 (bs, 1H, NCH), 3,50 - 3,05 (m, 9H, NCH₂CH₂OCH₃, epoksid), 2,30- 1,20 (m, 6H), 1,45 (s, 9H, *tert*-butyl).

Trinn C. 14-O-([(1R,2R,5S)-5-(*tert*-Butoksykarbonyl-(2-metoksy-etyl)-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0120] N-(2-Metoksy-etyl)-N-(cis-3,4-epoksysykloheksyl)-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester (1,08 g, 4,0 mmol) ble behandlet med Pleuromutilin-thiol (1,57 g, 4,0 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A2. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 1/2) ble 14-O-1{[(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-Butoksykarbonyl-(2-metoksy-etyl)-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (R_f = 0,5, 500 mg, 19 % utbytte) oppnådd som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,13 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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 (bs, 1H, 2'-H), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,35 - 3,05 (m, 10H, 22-H, NCH₂CH₂OCH₃, 1'-H), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,38 (s, 9H, *tert*-butyl), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-NCH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).

Trinn D. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-Hydroksy-5-(2-metoksy-etyl-amino)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0121] 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-Butoksykarbonyl-(2-metoksyetyl)-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (500 mg, 0,75 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn B. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, diklormetan/ metanol/ i-propanol/ vann/ eddiksyre = 80/20/6/3/2) med påfølgende basis ekstraksjon ble 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-hydroksy-5-(2-metoksy-etyl-amino)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (R_f = 0,6, 330 mg, 78 %) oppnådd som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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, NCH₂CH₂OCH₃), 2,97 (m, 1H, 1'-H), 2,63 (m, 3H, 5'-H, NCH₂CH₂OCH₃), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).

Trinn E. 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-Hydroksy-5-(2-metoksy-etyl-amino)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

[0122] 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-Hydroksy-5-(2-metoksy-etyl-amino)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-

5 mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (330 mg, 0,58 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-hydroksy-5-(2-metoksy-etyl-amino)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid (355 mg, kvantitativt utbytte, ukorrigert) som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 8,65 (bs, 2H, NH₂⁺), 6,13 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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, NCH₂CH₂OCH₃), 3,42 (t, 1H, 11-H, J = 6Hz), 3,33 (m, 2H, 22-H), 3,20 - 3,00 (m, 4H, 1'-H, 5'-H, NCH₂CH₂OCH₃), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (2d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 566 (MH⁺), 600 (MCl⁻).

15 Eksempel 19 - 14-O-[[[(1R, 2R, 4R*)-2-Hydroksy-4-(2-hydroksy-etyl-amino)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 4S*) diastereomer-hydroklorid

Trinn A. 14-O-[[[(1R, 2R, 4R/S)-2-(tert-Butyl-difenyl-silanyloksy)-4-(2-hydroksy-etyl-amino)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R/S) diastereomer

20

[0123] Til en løsning av 14-O-[[[(1R, 2R)-2-(tert-butyl-difenyl-silanyloksy)-4-oxo-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (1,50 g, 2,01 mmol) fra eksempel 13 trinn C i 20 ml diklormetan ble det satt etanolamin (0,12 ml, 2,01 mmol) og titanium(IV)isopropoksid (0,7 ml, 2,52 mmol) og rørt i 2 timer ved romtemperatur. Den resulterende reaksjonsblandingen ble behandlet med natriumcyanoborhydrid (126 mg, 2 mmol) over natta ved romtemperatur, fortynnet med ytterligere diklormetan og ekstrahert med NaHCO₃ løsning. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble underkastet kromatografi (silika, diklormetan/ metanol = 30/1) for å gi 14-O-[[[(1R, 2R, 4R/S)-2-(tert-butyl-difenyl-silanyloksy)-4-(2-hydroksy-etyl-amino)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 4R/S) diastereomer (R_f = 0,3, 230 mg, 14 % utbytte).

30 ¹H NMR (500MHz, CDCl₃, δ, ppm, *inter alia*): 7,8 - 7,30 (m, 10H, aromat.-H), 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, NCH₂CH₂OH), 3,36 (m, 1H, 11-H), 2,74, 2,54 (2m, 2H, NCH₂CH₂OH), 2,11 (bs, 1H, 4-H), 1,44, 1,45 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,17, 1,16 (s, 3H, 18-CH₃), 1,08 (s, 9H, Si-tert-butyl), 0,88 (2d, 3H, 17-CH₃), 0,75 - 0,65 (m, 3H, 16-CH₃). MS-ESI (m/z): 790 (MH⁺), 824 (MCl⁻).

35

Trinn B. 14-O-([(1R, 2R, 4R*)-2-Hydroksy-4-(2-hydroksy-etylamin)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 4S*) diastereomer

[0124] Til en løsning av 14-O-([(1R, 2R, 4R/S)-2-(*tert*-butyl-difenyl-silanyloksy)-4-(2-hydroksy-etylamin)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 4R/S) diastereomer (230 mg, 0,29 mmol) i 15 ml acetonitril ble det satt HF (40 % vandig, 2 dråper) og rørt over natta ved romtemperatur. Reaksjonen ble tilsatt NaHCO₃ løsning og ekstrahert med diklormetan. De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Etter kromatografi (silika, diklormetan/ metanol = 6/1) ble tittel-forbindelsen (R_f = 0,4, 50,mg, 31 % utbytte) oppnådd.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ, ppm, *inter alia*): 6,48 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 17Hz), 5,76, 5,68 (2d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,40 - 5,15 (m, 1H, 20-H), 3,66 (t, 2H, NCH₂CH₂OH, J = 5Hz), 3,50 - 3,15 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22H), 2,80 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 2,63 (m, 2H, 1'-H, 4'-H), 2,11 (bs, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15-CH₃), 1,18 (s, 3H, 18-CH₃), 0,89 (d, 3H, 17-CH₃), 0,73 (2d, 3H, 16-CH₃). MS-ESI (m/z): 552 (MH⁺).

Trinn C. 14-O-([(1R, 2R, 4R*)-2-Hydroksy-4-(2-hydroksy-etylamin)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 4S*) diastereomer-hydroklorid

[0125] 14-O-([(1R, 2R, 4R*)-2-Hydroksy-4-(2-hydroksy-etylamin)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 4S*) diastereomer (50 mg, 0,091 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå 14-O-([(1R, 2R, 4R*)-2-Hydroksy-4-(2-hydroksy-etylamin)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 4S*) diastereomer-hydroklorid (43 mg, 80 % utbytte) som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃, δ, ppm, *inter alia*): 6,46 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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, NCH₂CH₂OH, J = 5Hz), 3,58 (m, 1H, 2'-H), 3,40 - 3,10 (m, 5H, 11-H, 22H, NCH₂CH₂OH), 2,72 (m, 1H, 1'-H), 2,11 (bs, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15-NCH₃), 1,18 (s, 3H, 18-CH₃), 0,89 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,73 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 552 (MH⁺), 586 (MCl⁻).

Eksempel 20 - 14-O-([(1R, 2R, 4R*)-4-Sykloheksylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 4S*) diastereomer-hydroklorid.

Trinn A. 14-O-([(1R, 2R, 4R*)-2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloksy)-4-(2-hydroksy-etyl-amino)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 4S*) diastereomer

[0126] 14-O-([(1R, 2R)-2-(tert-butyl-diphenyl-silanyloksy)-4-oxo-cyanoheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (1,50 g, 2,01 mmol) fra eksempel 13 trinn C ble reagert med sykloheksylamin (0,23 ml, 1,01 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 19 trinn A. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, diklormetan/ metanol = 30/1) ble 14-O-([(1R, 2R, 4R*)-2-(tert-butyl-diphenyl-silanyloksy)-4-sykloheksylamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 4S*) diastereomer ($R_f = 0,13$, 150 mg, 9 % utbytte) oppnådd.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3 , δ , ppm, *inter alia*): 7,8 - 7,3 (m, 10H, aromat.-H), 6,48 (dd, 1H, 19-H, $J = 11\text{Hz}$ og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15- CH_3), 1,16 (s, 3H, 18- CH_3), 1,07 (s, 9H, Si-*tert*-butyl), 0,88 (2d, 3H, 17- CH_3), 0,74, 0,73 (2d, 3H, 16- CH_3), MS-ESI (m/z): 828 (MH^+), 862 (MCl^-).

Trinn B. 14-O-([(1R, 2R, 4R*)-4-Sykloheksyl-2-hydroksy-syklobexylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 4S*) diastereomer

[0127] 14-O-([(1R, 2R, 4R*)-2-(tert-butyl-diphenyl-silanyloksy)-4-sykloheksylamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 4S*) diastereomer (100 mg, 0,121 mmol) ble behandlet med HF (40 % vandig, 30 dråper) i 5 timer i samsvar med framgangsmåten i eksempel 19 trinn B. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, diklormetan metanol = 10/1) ble tittel-forbindelsen ($R_f = 0,13$, 23 mg, 32 % utbytte) oppnådd.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3 , δ , ppm, *inter alia*): 6,46 (dd, 1H, 19-H, $J = 11\text{Hz}$ og 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), AB-system ($\nu_A = 3,30$, $\nu_B = 3,20$, 22-H, $J = 15\text{Hz}$), 3,01 (m, 1H, 4'-H), 2,67 (m, 1H, 1'-H), 2,09 (bs, 1H, 4-H), 1,45 (s, 3H, 15- CH_3), 1,16 (s, 3H, 18- CH_3), 0,87 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7\text{Hz}$), 0,72 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7\text{Hz}$). MS-ESI (m/z): 591 (MH^+).

Trinn C. 14-O-([(1R, 2R, 4R*)-4-Sykloheksyl-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 4S*) diastereomer-hydroklorid

[0128] 14-O-([(1R, 2R, 4R*)-4-Sykloheksyl-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 4S*) diastereomer (23 mg, 0,039 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå 14-O-([(1R, 2R, 4R*)-4-Sykloheksyl-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-

mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 4S*) diastereomer-hydroklorid (26 mg, kvantitativt utbytte, ukorrigert) som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃, δ, ppm, *inter alia*): 9,3 (bs, 2H, NH₂⁺), 6,46 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 17Hz), 5,75 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,38 (d, 1H, 20-H, J = 12Hz), 5,22 (d, 1H, 20-H, J = 17Hz), 3,50 -
 5 3,00 (m, 6H, 2'-H, 11-H, 22H, NcHex), 2,65 (m, 2H, 1'-H, 3a'-H), 2,10 (bs, 1H, 4-H), 1,45 (s, 3H, 15-CH₃), 1,18 (s, 3H, 18-CH₃), 0,88 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,73 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 591 (MH⁺), 624 (MCl⁻).

Eksempel 21 - 14-O-{{{(1R, 2R, 4R*)-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-
 10 **mutilin + (1S, 2S, 4S*) diastereomer**

Trinn A. 14-O-{{{(1R, 2R, 4R*)-2-(tert-Butyl-difenyl-silanyloksy)-4-syklopropylamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4S*) diastereomer

15 **[0129]** 14-O-{{{(1R, 2R)-2-(tert-butyl-difenyl-silanyloksy)-4-oxo-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (750 mg, 1,01 mmol) fra eksempel 13 trinn C ble reagert med syklopropylamin (0,07 ml, 1,01 mmol) i 40 ml diklormetan i samsvar med framgangsmåten i eksempel 19 trinn A. Etter behandlingen med natrium-cyanoborhydrid ble etanol satt til (0,7 ml) og blandingen ble
 20 rørt over natta ved romtemperatur. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, diklormetan/ metanol = 30/1) ble 14-O-{{{(1R, 2R, 4R*)-2-(tert-butyl-difenyl-silanyloksy)-4-syklopropylamino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4S*) diastereomer (R_f = 0,35, 283 mg, 36 % utbytte) oppnådd.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 7,65 - 7,35 (m, 10H, aromat.-H), 6,12 (m, 1H, 19-H), 5,5,2, 5,51 (2d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,00 (m, 1H, 20-H), 4,50 (t, 1H, 11-OH, J = 5,52Hz), 3,94
 25 (m, 1H, 2'-H), 3,41 (m, 1H, 11-H), 3,05 - 2,80 (m, 4H, 22-H, 1'-H, 4'-H), 2,39 (bs, 1H, 4-H), 1,86 (m, 1H, cPr), 1,33 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,12 (s, 12H, 18-CH₃, Si-tert-butyl), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,57, 0,56 (2d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz), 0,25, 0,06 (2m, 4H, cPr). MS-ESI (m/z): 786 (MH⁺), 784 (M-H)⁻.

Trinn B. 14-O-{{{(1R, 2R, 4R*)-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-
 30 **mutilin + (1S, 2S, 4S*) diastereomer**

[0130] 14-O-{{{(1R, 2R, 4R*)-2-(tert-butyl-difenyl-silanyloksy)-4-syklopropyl-amino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4S*) diastereomer (223 mg, 0,284 mmol) ble behandlet over natta med tetrabutylammonium-fluorid i samsvar med framgangsmåten i eksempel 13 trinn G.

Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, diklormetan/ metanol = 10/1) ble tittel-forbindelsen ($R_f = 0,2$, 10 mg, 6 % utbytte) oppnådd.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 11$ Hz og 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 (bs, 1H, 4-H), 2,01 (m, 1H, cPr), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,04 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, $J = 7$ Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, $J = 6$ Hz), 0,32, 0,15 (2m, 4H, cPr). MS-ESI (m/z): 548 (MH^+), 1095 (2MH^+), 1117 (2MNa^+), 582 (MCl^-).

Eksempel 22 - 14-O-{{{(1R, 2R, 5S*)-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin-hydroklorid+ (1S, 2S, 5R*) diastereomer-hydroklorid

Trinn A. 14-O-{{{(1R, 2R)-2-Hydroksy-4-oxo-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S) diastereomer og 14-O-{{{(1R, 2R)-2-Hydroksy-5-oxo-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S) diastereomer

[0131] 14-O-{{{(7R, 8R)-7-hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-ylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (7S, 8S) diastereomer samt 14-O-{{{(7R, 8R)-8-hydroksy-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-7-ylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (7S, 8S) diastereomer (3,96 g, 7,19 mmol) ble løst i 50 ml dioksan og behandlet med 4N HCl (5 ml, 20 mmol) i 6 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, tilført NaHCO_3 løsning og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og underkastet kromatografi (silika, sykloheksan/ dioksan = 2/1) for å gi en blanding av tittel-forbindelsene ($R_f = 0,30$, 860 mg, 24 % utbytte).

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ , 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 (bs, 1H, 4-H), 1,35, 1,33 (2s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, $J = 7$ Hz), 0,63, 0,62 (2d, 3H, 16-CH₃). 529 (MNa^+), 505 (M-H^-).

Trinn B. 14-O-{{{(1R, 2R, 5S*)-5-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4R*) diastereomer og 14-O-{{{(1R, 2R, 4S*)-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4R*) diastereomer

[0132] 14-O-{{{(1R, 2R)-2-Hydroksy-4-oxo-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S) diastereomer og 14-O-{{{(1R, 2R)-2-hydroksy-5-oxo-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S)

diastereomer (250 mg, 0,493 mmol) ble reagert med syklopropylamin (0,03 ml, 0,493 mmol) i 15 ml diklormetan i samsvar med framgangsmåten i eksempel 19 trinn A. Etter behandlingen med natrium-cyanoborhydrid, ble etanol satt til (0,7 ml) og blandingen ble rørt over natta ved romtemperatur. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblanding (silika, diklormetan/ metanol = 20/1) ble 14-O-{{{1R, 2R, 5S*}-4-syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R*) diastereomer (a) (diklormetan/ metanol = 10/1, R_f = 0,22, 34 mg, 13 % utbytte) og 14-O-{{{1R, 2R, 4S*}-4-syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4R*) diastereomer (b) (diklormetan/ metanol = 10/1, R_f = 0,13, 26 mg, 4 % utbytte) oppnådd.

10 (a): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,13 (m, 1H, 19-H, J = 11 og 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,06 (m, 1H, 20-H), 4,67 (t, 1H, 2'-OH), 4,47 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 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 (bs, 1H, 4-H), 1,96 (m, 1H, cPr), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz), 0,32, 0,16 (2m, 4H, cPr). MS-ESI (m/z): 548 (MH^+), 546 (M-H^-).

15 (b): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,13 (m, 1H, 19-H, J = 11 og 18Hz), 5,54 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 1H, 20-H), 4,70 (d, 1H, 2'-OH; J = 5Hz), 4,47 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 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 (bs, 1H, 4-H), 1,96 (m, 1H, cPr), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz), 0,32, 0,15 (2m, 4H, cPr). MS-ESI (m/z): 548 (MH^+), 546 (M-H^-).

20

Trinn C. 14-O-{{{1R, 2R, 5S*}-5-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin-hydroklorid+ (1S, 2S, 5R*) diastereomer-hydroklorid

25 **[0133]** 14-O-{{{1R, 2R, 5S*}-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R*) diastereomer (34 mg, 0,062 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå 14-O-{{{1R, 2R, 5R*}-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5S*) diastereomer-hydroklorid (24 mg, 66 % utbytte) som et fargeløst fast stoff.

30 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,13 (m, 1H, 19-H, J = 11 og 18Hz), 5,55 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,05 (m, 1H, 20-H), 5,00 (m, 1H, 2'-OH), 4,54 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,66 (m, 1H, 2'-H), 3,45 - 3,05 (m, 5H, 11-H, 22-H, 1'-H, 5'-H), 2,41 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (m, 7H, 16-CH₃, cPr). MS-ESI (m/z): 548 (MH^+), 582 (MCl^-).

Eksempel 23 - 14-O-{[(1R, 2R, 4S*)-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin-hydroklorid+ (1S, 2S, 4R*) diastereomer-hydroklorid

[0134] 14-O-{[(1R, 2R, 4S*)-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 4R*) diastereomer (10 mg, 0,018 mmol) fra eksempel 21 trinn B ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå tittel-forbindelsen (20 mg, kvantitativt utbytte, ukorrigert) som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 8,6 (bs, 2H, NH₂⁺), 6,13 (m, 1H, 19-H, J = 11 og 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 (bs, 1H, 4-H), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,74 (m, 4H, cPr), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 548 (MH⁺), 582 (MCl⁻).

Eksempel 24 - 14-O-{[(1R, 2R, 5R*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin-hydroklorid+ (1S, 2S, 5S*) diastereomer-hydroklorid

Trinn A. 14-O-{[(1R, 2R, 5R*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5S*) diastereomer og 14-O-{[(1R, 2R, 5S*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R*) diastereomer

[0135] 14-O-{[(1R, 2R)-2-Hydroksy-4-oxo-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S) diastereomer og 14-O-{[(1R, 2R)-2-hydroksy-5-oxo-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (270 mg, 0,533 mmol) fra eksempel 22 trinn A ble reagert med morfolin (0,05 ml, 0,533 mmol) i 10 ml diklormetan i samsvar med framgangsmåten i

[0136] eksempel 19 trinn A. Etter tilsats av natrium-cyanoborhydrid, ble etanol satt til (0,6 ml) og blandingen ble rørt over natta ved romtemperatur. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, diklormetan/ metanol = 20/1) ble 14-O-{[(1R, 2R, 5R*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5S*) diastereomer (a) (diklormetan/ metanol = 10/1, R_f = 0,32, 23 mg, 7 % utbytte) og 14-O-{[(1R, 2R, 5S*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 2S, 5R*) diastereomer (b) (diklormetan/ metanol = 10/1, R_f = 0,27, 40 mg, 13 % utbytte) oppnådd.

(a): ¹H NMR (500MHz, CDCl₃, 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 og 11Hz), 5,21 (d, 1H, 20-H, J = 17Hz), 3,70 (s, 4H, morfolin), 3,40 - 3,15 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22H), 2,53 (m, 5H, 1'-H, morfolin), 2,10 (bs, 1H, 4-H), 1,45 (s, 3H, 15-CH₃),

1,17 (s, 3H, 18-CH₃), 0,87 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,73, 0,72 (2d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 578 (MH⁺), 600 (MNa⁺), 576 (M-H)⁻, 612 (MCl⁻).

(b): ¹H NMR (500MHz, CDCl₃, 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, morfolin), 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, morfolin), 2,10 (bs, 1H, 4-H), 1,45 (s, 3H, 15-CH₃), 1,17 (s, 3H, 18-CH₃), 0,88 (d, 3H, 17-CH₃, J = 6Hz), 0,72 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 578 (MH⁺), 600 (MNa⁺), 576 (M-H)⁻, 612 (MCl⁻).

Trinn B. 14-O-([(1R, 2R, 5R*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid+ (1S, 2S, 5S*) diastereomer-hydroklorid

[0137] 14-O-([(1R, 2R, 5R*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5S*) diastereomer (10 mg, 0,017 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel I trinn C for å oppnå 14-O-([(1R, 2R, 5R*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5S*) diastereomer-hydroklorid (20 mg, kvantitativt utbytte, ukorrigert) som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃, δ, ppm, *inter alia*): 13 (bs, 1H, NH⁺), 6,47 (m, 1H, 19-H), 5,78, 5,76 (2d, 1H, 14-H, J = 9Hz); 5,36 (dd, 1H, 20-H, J = 4 og 11Hz), 5,23 (d, 1H, 20-H; J = 172Hz), 4,40, 3,98 (2bs, 4H, morfolin), 3,45 - 3,20 (m, 4H, 2'-H, 11-H, 22-H), 2,91, 2,56 (2m, 5H, morfolin, 1'-H), 2,11 (bs, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15-CH₃), 1,20, 1,19 (2s, 3H, 18-CH₃), 0,89 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,74, 0,73 (2d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 578 (MH⁺), 600 (MNa⁺), 612 (MCl⁻).

Eksempel 25 - 14-O-([(1R, 2R, 5S*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin-hydroklorid+ (1S, 2S, 5R*) diastereomer-hydroklorid

[0138] 14-O-([(1R, 2R, 5S*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R*) diastereomer (26 mg, 0,045 mmol) fra eksempel 24 trinn A ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å gi tittel-forbindelsen (15 mg, 54 % utbytte) som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃, δ, ppm, *inter alia*): 12,8 (bs, 1H, NH⁺), 6,47 (m, 1H, 19-H), 5,75 (m, 1H, 14-H), 5,40 - 5,15 (m, 2H, 20-H), 4,40, 3,98 (2bs, 4H, morfolin, 2'-H), 3,50 - 3,15 (m, 6H, 5'-H, 11-H, 22-H, morfolin), 2,98 (m, 2H, morfolin), 2,11 (bs, 1H, 4-H), 1,46 (s, 3H, 15-CH₃), 1,19 (s, 3H, 18-CH₃), 0,89 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,74 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 578 (MH⁺), 600 (MNa⁺), 612 (MCl⁻).

Eksempel 26-14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2'-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-19,20-dihydro-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

Trinn A. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0139] Til en løsning av 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (1 g, 1,65 mmol) fra eksempel 1 trinn A i 20 ml etanol ble det satt palladium på trekull (10 %, 515 mg, 0,48 mmol) og hydrogenert over natta ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble behandlet diklormetan, filtrert og filtratet ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk for å oppnå 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (1 g, kvantitativt utbytte) som et fargeløst fast stoff.

MS-ESI (m/z): 632 (MNa⁺).

15

Trinn B. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0140] 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (1g, 1,64 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn B. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, etylacetat/metanol/35 % ammoniakk-løsning = 33/66/1) ble 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (R_f = 0,35, 590 mg, 71 % utbytte) oppnådd som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 5,51 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 4,74 (bs, 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 (bs, 1H, 4-H), 1,34 (s, 3H, 15-CH₃), 0,85 (s, 3H, 18-CH₃), 0,80 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH₃, 20-H).

Trinn C. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-19,20-dihydro-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

[0141] 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (590 mg, 1,16 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-

35

acetyl}-19,20-dihydro-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid (566 mg, 89 % utbytte) som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 7,9 (bs, 3H, NH₃⁺), 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 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 0,85 (s, 3H, 18-CH₃), 0,80 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH₃, 20-H). MS-ESI (m/z): 510 (MH⁺), 544 (MCl⁻).

Eksempel 27 - 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-Etylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

10

Trinn A. 19,20-Dihydro-Pleuromutilin-thiol

[0142] En løsning av 19,20-dihydro-pleuromutilin-tosylat (Egger, H.; Reinshagen, H. Journal of Antibiotics 1976, 29, 915-927.) (11,5 g, 22,2 mmol) i 50 ml aceton ble behandlet med thiourea (1,69 g, 22,2 mmol) under reflux i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet til tørrhet under redusert trykk og løst i etanol. Løsningen ble tilført natrium-metabisulfitt (4,57 g, 24,0 mmol) løst i 20 ml vann, og 100 ml etylacetat. Den tofasete blandingen ble refluksert i 1,5 timer under kraftig røring. Etter avkjøling til romtemperatur ble fasene separert og den vandige fasen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble dampet av under redusert trykk. Etter kromatografi (silika, sykloheksan/etylacetat = 2/1) ble 19,20-dihydro-Pleuromutilin-thiol (sykloheksan/etylacetat = 4/3, R_f = 0,24, 3 g, 34 % utbytte) oppnådd.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, 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 (bs, 1H, 4-H), 1,37 (s, 3H, 15-CH₃), 0,87 (s, 3H, 18-CH₃), 0,83 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,65 (m, 6H, 16-CH₃, 20-H).

Trinn B. 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-(tert-Butoksykarbonyl-etyl-amino)-2-hydroksy-syklobexylsulfanyl]-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0143] N-Etyl-N-(cis-3,4-epoksysykloheksyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester (2,8 g, 11,6 mmol) fra eksempel 7 trinn B ble behandlet med 19,20-dihydro-Pleuromutilin-thiol (4,60 g, 11,6 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A3 over helga ved romtemperatur. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/etylacetat = 1/1) ble 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-(tert-Butoksykarbonyl-etyl-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (R_f = 0,35, 1,98 g, 27 % utbytte) oppnådd.

Trinn C. 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-Etylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-19,20--dihydro-mutilin + (1S, 2S, SR) diastereomer

5 **[0144]** 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-Butoksykarbonyl-etyl-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (1,98 g, 3,10 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn B. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, etylacetat/metanol/35 % ammoniakk-løsning = 100/10/1) ble 14-O-
10 {[(1R, 2R, 5S)-5-etylamin-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (etylacetat/metanol/35 % ammoniakk-løsning = 100/100/1, $R_f = 0,7$, 150 mg, 9 % utbytte) oppnådd som et fargeløst fast stoff.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 5,52 (d, 1H, 14-H, $J = 7\text{Hz}$), 4,72 (m, 1H, 2'-OH), 4,36 (d, 1H, 11-OH, $J = 6\text{Hz}$), 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_2), 2,35 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 0,98 (m, 3H, NCH_2CH_3), 0,85 (s, 3H, 18- CH_3), 0,80 (d, 3H, 7- CH_3 , $J = 7\text{Hz}$), 0,63 (m, 6H, 16- CH_3 , 20-H). MS-ESI (m/z): 538 (MH^+), 560 (MNa^+), 536 (M-H^-), 572 (MCl^-).

Trinn D. 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-Etylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin-hydroklorid + (1S, 2S, 5R) diastereomer-hydroklorid

20

[0145] 14-O-{[(1R, 2R, 5S)-5-Etylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin + (1 S, 2S, 5R) diastereomer (38 mg, 0,071 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C for å oppnå tittel-forbindelsene (40 mg, kvantitativt utbytte) som et fargeløst fast stoff.

25 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 5,53 (d, 1H, 14-H, $J = 8\text{Hz}$), 4,97 (m, 1H, 2'-OH), 4,40 (d, 1H, 11-OH, $J = 6\text{Hz}$), 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_2), 2,37 (bs, 1H, 4-H), 1,34 (s, 3H, 15- CH_3), 0,98 (t, 3H, NCH_2CH_3 , $J = 7\text{Hz}$), 0,85 (s, 3H, 18- CH_3), 0,80 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7\text{Hz}$), 0,63 (m, 6H, 16- CH_3 , 20-H). MS-ESI (m/z): 538 (MH^+).

30

Eksempel 28 - 14-O-{[(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer

Trinn A. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-Butyl-dimetyl-silyloksy)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0146] *tert*-Butyl-dimetyl-(*cis*-3,4-epoksysykloheksyloksy)-silan (864 mg, 3,78 mmol) fra eksempel 4 trinn A ble behandlet med 19,20-dihydro-Pleuromutilin-thiol (1,5 g, 3,78 mmol) fra eksempel 27 trinn A i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A3. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 3:1) ble 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-butyl-dimetyl-silyloksy)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (sykloheksan/ etylacetat = 1/1, R_f = 0,45, 1,2 g, 51 % utbytte) oppnådd som et fargeløst fast stoff.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 5,50 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 4,81 (m, 1H, 2'-OH), 4,38 (d, 1H, 11-ON, J = 6Hz), 3,88 (m, 1H, 5'-H), 3,50 - 3,20 (m, 4H, 2'-H, 11H, 22-H), 2,95 (m, 1H, 1'-H), 2,34 (bs, 1H, 4-H), 1,34 (s, 3H, 15-CH₃), 0,84 (m, 12H, 18-CH₃, *tert*-butyl), 0,80 (d, 3H, 17-NCH₃, J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH₃, 20-H), 0,02 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

Trinn B, 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2,5-Dihydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0147] 14-O-([(1R, 2R, 5S)-5-(*tert*-butyl-dimetyl-silyloksy)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (1,2 g, 1,92 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 4 trinn C. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 1/4) ble 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2,5-dihydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (sykloheksan/ etylacetat = 1:1, R_f = 0,2, 720 mg, 73 % utbytte) oppnådd som et fargeløst fast stoff.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , 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'-N, 11-H, 22-H), 2,96 (m, 1H, 1'-H), 2,34 (bs, 1H, 4-H), 1,34 (s, 3H, 15-CH₃), 0,84 (s, 3H, 18-CH₃), 0,80 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH₃, 20-H).

Trinn C. 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2-Hydroksy-5-metansulfonyloksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer

[0148] 14-O-([(1R, 2R, 5S)-2,5-dihydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (720 mg, 1,41 mmol) ble behandlet i samsvar med framgangsmåten i eksempel 4 trinn D. Etter opparbeidelse og kromatografi av reaksjonsblandingen (silika, syklo-

heksan/ etylacetat = 1/1) ble 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-hydroksy-5-metansulfonyloksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1S,2S, 5R) diastereomer (sykloheksan/ etylacetat = 1/2, R_f = 0,4, 640 g, 77 % utbytte) oppnådd som et fargeløst fast stoff.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ , ppm, *inter alia*): 5,51 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 4,79 (m, 1H, 5'-H),
 5 4,38 (bs, 1H, 11-OH), 3,60 - 3,20 (m, 7H, 2'-H, 11-H, 22-H, SO₂CH₃), 2,93 (m, 1H, 1'-H), 2,35 (bs, 1H, 4-H), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 0,84 (s, 3H, 18-CH₃), 0,80 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH₃, 20-H).

Trinn D. 14-O-[[[(1R, 2R, 5R)-5-Azido-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer

[0149] 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-2-hydroksy-5-metansulfonyloksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1 S, 2S, 5R) diastereomer (640 mg, 1,09 mmol) ble behandlet med natriumazide i samsvar med framgangsmåten i eksempel 4 trinn E. Etter opparbeidelse ble ubehandlet 14-O-
 15 [[[(1R, 2R, 5R)-5-azido-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer (kvantitativt utbytte, sykloheksan/ etylacetat = 1/2, R_f = 0,7) oppnådd, som ble brukt direkte i det neste trinnet.

Trinn E. 14-O-[[[(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer

[0150] 14-O-[[[(1R, 2R, SR)-5-Azido-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer (584 mg, 1,09 mmol) ble behandlet med trifenyfosfin (342 mg, 1,30 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 4 trinn F. Etter opparbeidelse og kromatografi
 25 (silika, diklormetan/ metanol/ i-propanol/ vann/ eddiksyre = 80/20/6/3/2) med påfølgende basisk ekstraksjon ble 14-O-[[[(1R, 2R, SR)-5-amino-2-hydroksy-eycloheksylsulfanyl]-acetyl]-19,20-dihydro-mutilin + (1S, 2S, 5S) diastereomer (silika, diklormetan/ metanol/ 35 % ammoniakk-løsning = 100/10/1, R_f = 0,3, 50,5 mg, 9 % utbytte) oppnådd som et fargeløst skum.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ , ppm, *inter alia*): 5,51 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 4,77 (m, 1H, 2'-OH),
 30 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 (bs, 1H, 4-H), 1,34 (s, 3H, 15-CH₃), 0,84 (s, 3H, 18-CH₃), 0,80 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (m, 6H, 16-CH₃, 20-H). MS-ESI (m/z): 510 (MH⁺).

Eksempel 29 - 14-O-[[[(1R, 2R)-4-Aminometyl-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin diastereomers + (1S, 2S) diastereomere

Trinn A. Sykloheks-3-enylmetyl-karbaminsyre-tert-butyl-ester

5

[0151] Til en løsning av C-Sykloheks-3-enyl-metylamin (3,28 g, 29,5 mmol) og N-metylmorfolin (2,98 g, 29,5mmol) i 70 ml i vannfritt diklormetan ble det satt di-*tert*-butyldikarbonat (6,44 g, 29,5 mmol) under kjøling. Den resulterende blandingen ble rørt i 20 timer ved romtemperatur og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble tynnet med etylacetat og vasket med 10 1N HCl. Den vandige fasen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat og de kombinerte organiske fasene ble vasket med vann og saltoppløsning. Den resulterende organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi 6,57 g av en brun olje. Kolonne-kromatografi (silika, petrol-eter/ etylacetat = 12/1 to 8/1) resulterte i sykloheks-3-enylmetyl-karbaminsyre-tert-butyl-ester (petrol-eter/ etylacetat = 10/1, R_f = 0,62, 3,06 15 g, 49 % utbytte) som et fargeløst fast stoff.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,90 - 6,83 (m, 1H, NH), 5,66 - 5,63 (m, 2H, olef. H), 2,86 (t, 2H, CH_2N , J = 6Hz), 2,21 - 1,50 (m, 6H, 2 x CH_2), 2,21 - 0,95 (m, 16H, *tert*-butyl, 3 x CH_2 og CH).

20 **Trinn B. (7-Oxa-bisyklo[4,1,0]hept-3-ylmetyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester**

[0152] Til en løsning av sykloheks-3-enylmetyl-karbaminsyre-tert-butyl-ester (1,5 g, 7,10 mmol) i 20 ml vannfritt diklormetan ble det satt 3-klorperoksybenzoylsyre (2,45 g, 14,2 mmol) under kjøling. Den resulterende blandingen ble rørt i 19 timer ved romtemperatur og vasket med mettet 25 natriumbikarbonat og 0,5 M vandig løsning av natriumthiosulfat. Den vandige fasen ble ekstrahert tre ganger med diklormetan og de kombinerte organiske fasene ble vasket med saltoppløsning. Den resulterende organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi 1,48 g ubehandlet produkt. Kolonnekromatografi av 3,17 g ubehandlet produkt (silika, petrol-eter/ etylacetat = 3/1) resulterte i (7-oxa-bisyklo[4,1,0]hept-3-ylmetyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester (R_f = 0,19, 2,68 g, 81 % utbytte) som et fargeløst fast stoff. 30

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,84 - 6,78 (m, 1H, NH), 3,09 - 3,03 (m, 2H, CHO), 2,71 - 2,70 (m, 2H, CH_2N), 1,37 (s, 9H, *tert*-butyl). MS-ESI (m/z): 250 (MNa^+), 477 (2MNa^+).

Trinn C. 14-O-[[[(1R,2R)-4-(*tert*-Butoksykarbonylamino-metyl)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-diasteromers + (1S, 2S) diastereomere

[0153] Til en løsning av (7-oxa-bisyklo[4,1,0]hept-3-ylmetyl)-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester (1,34 g, 5,90 mmol) og Pleuromutilin-thiol (2,32 g, 5,90 mmol) i 25 ml metanol, ble det satt 2M NaOH (2,95 ml, 5,90 mmol) dråpevis under avkjøling. Den resulterende blandingen ble rørt ved romtemperatur over natta og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble fortynnet med etylacetat og vasket med saltoppløsning. Den vandige fasen ble ekstrahert tre ganger med etylacetat og de kombinerte organiske fasene ble vasket med saltoppløsning. Den resulterende organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi 3,86 g av et råprodukt. Kolonne-kromatografi (silika, petrol-eter/ etylacetat = 1/1) resulterte i 14-O-[[[(1R,2R)-4-(*tert*-butoksykarbonylamino-metyl)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin diasteromers + (1S, 2S) diastereomere (R_f = 0,24, 2,11 g, 58 % utbytte) som et fargeløst fast stoff.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3 , δ , 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 (2bs, 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_2N), 2,89 - 2,77, 2,74 - 2,64 (2m, 1H, 1'-H), 1,45 (s, 3H, 15- CH_3), 1,43 (s, 9H, *tert*-butyl), 1,17 (s, 3H, 18- CH_3), 0,78 - 0,66 (m, 3H, 16- CH_3). MS-ESI (m/z): 644 (MNa^+).

Trinn D. 14-O-[[[(1R, 2R)-4-Aminometyl-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin diasteromers + (1S, 2S) diastereomere

[0154] Til en løsning av 14-O-[[[(1R, 2R)-4-(*tert*-butoksykarbonylamino-metyl)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin diastereomere + (1S, 2S) diastereomere (1,14 g, 1,83 mmol) i 20 ml vannfritt diklormetan ble det satt 20 ml 1M HCl i dietyl-eter dråpevis under kjøling. Den resulterende blandingen ble rørt ved romtemperatur i to dager, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble fortynnet med diklormetan og vasket med en mettet løsning av natriumbikarbonat. Den vandige fasen ble ekstrahert tre ganger med diklormetan. De resulterende organiske fasene ble kombinert og tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Kolonne-kromatografi (silika, diklormetan/ metanol = 5/1 to 1/1) resulterte i 14-O-[[[(1R, 2R)-4-aminometyl-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin diasteromers + (1S, 2S) diastereomere (39 mg, 8 % utbytte) som et fargeløst fast stoff.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 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_2N), 1,46(s, 3H, 15- CH_3),

1,19(s, 3H, 18-CH₃), 0,89 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,74 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 544 (MNa⁺).

Eksempel 30 - 14-O-[[5-Amino-2-klor-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-acetat og 14-O-[[4-Amino-2-klor-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-acetat

Trinn A. (1R, 3S, 6S)-(7-thia-bisyklo[4,1,0]hept-3-yl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester + (1S, 3R, 6R) diastereomer

- 10 **[0155]** Til en løsning av syn-3,4-epoksysykloheksyl-karbaminsyre-tert-butyl-ester (3,55 g, 16,6 mmol) og tetrabutylammonium klorid (500 mg, 1,80 mmol) i 50 ml *tert*-butyl-metyl-eter ble det satt en løsning av kalium -thiocyanat (8,07 g, 83,0 mmol) i 50 ml vann. Den resulterende blandingen ble rørt i 7 dager ved romtemperatur og fasene ble adskilt. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med etylacetat og de kombinerte organiske fasene ble vasket med
- 15 saltoppløsning. Den resulterende organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi 4,33 g av et ubehandlet prodkt som et fargeløst fast stoff. Kolonne-kromatografi (silika, petrol-eter/ etylacetat = 7/1 til 3/1) resulterte i (1R, 3S, 6S)-(7-thia-bisyklo[4,1,0]hept-3-yl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester + (1 S, 3R, 6R) diastereomer (petrol-eter/ etylacetat = 5/1, R_f = 0,54, 1,88 g, 49 % utbytte basert på gjenvunnet
- 20 utgangsmateriale) som fargeløse krystaller. Fp = 105-108°C.
- ¹H NMR (500MHz, CDCl₃, δ, ppm, *inter alia*): 4,40 (bs, 1H, NH), 3,78 (bs, 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 og 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, *tert*-butyl), 1,34 - 1,20 (m, 1H, 6b-H). MS-ESI (m/z): 252 (MNa⁺).

25

Trinn B. 14-O-[[(1R, 5R, 8R)-3-oxo-2-oxa-4-aza-bisyklo[3,3,1]non-8-ylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 5S, 8S) diastereomer

- [0156]** Til en løsning av (1R, 3S, 6S)-(7-thia-bisyklo[4,1,0]hept-3-yl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester +
- 30 (1S, 3R, 6R) diastereomer (2,95 g, 12,9 mmol) i 160 ml diklormetan ble det satt p-toluen-sulfonsyre (1,21 g, 6,50 mmol) under avkjøling. Den resulterende blandingen ble rørt ved romtemperatur over natta, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi 3,26 g som et fargeløst fast stoff. Råproduktet ble deretter løst i 150 ml vannfritt tetrahydrofuran, og pleuromutilin-tosylat (13,1) g, 24,6 mmol) etterfulgt av 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undec-7-ene (DBU, 4,2 ml, 28,2 mmol) ble
- 35 satt til under kjøling. Den resulterende blandingen ble rørt ved romtemperatur over natta og vann

ble satt til. Blandingen ble ekstrahert fire ganger med etylacetat og de kombinerte organiske fasene ble vasket med vann og saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi 9,32 g av et fargeløst fast stoff. Kromatografi (silika, diklormetan metanol = 1,9/1) ga 14-O-{[(1R, 5R, 8R)-3-oxo-2-oxa-4-aza-bisyklo[3,3,1]non-8-ylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 5S, 8S) diastereomer (diklormetan/ metanol = 20/1, R_f = 0,45, 4,36 g, 63 % utbytte) som et fargeløst fast stoff.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3 , δ , ppm, *inter alia*): 6,46 (dd, 1H, 19-H, J = 7Hz og J = 11Hz), 5,77 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,52 (bs, 1H, NH), 5,40 - 5,17 (m, 2H, 20-H), 4,68 - 4,55 (m, 1H, 2'-H), 3,63 (bs, 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-CH₃), 1,18 (s, 3H, 18-CH₃), 0,89 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,73 (dd, 3H, 16-CH₃, J = 2Hz og J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 556 (MNa^+).

Trinn C. 14-O-[[5-Amino-2-klor-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-acetat og 14-O-[[4-Amino-2-klor-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-acetat

15

[0157] Til en løsning av 14-O-{[(1R, 5R, 8R)-3-oxo-2-oxa-4-aza-bisyklo[3,3,1]non-8-ylsulfanyl]-acetyl}-mutilin + (1S, 5S, 8S) diastereomer (500 mg, 0,94 mmol) i 2,5 ml dioksan ble det satt 6M HCl (7ml) under avkjøling. Den resulterende blandingen ble rørt i 23 timer og satt til en mettet løsning av natriumbikarbonat. Den resulterende løsningen ble ekstrahert to ganger med etylacetat og de kombinerte organiske fasene ble vasket med saltoppløsning. Den resulterende organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi 473 mg råprodukt. Kolonne-kromatografi (silika, diklormetan/ metanol = 10/1 inneholdende 1 % eddiksyre og diklormetan/ metanol/ diisopropyleter/ vann/ eddiksyre = 80/ 20/ 6/ 3/ 2) ga 14-O-[[5-Amino-2-klor-sykloheksylsulfanyl]acetyl]-mutilin-acetat (a) (diklormetan/ metanol/ diisopropyleter/ vann/ eddiksyre = 80/20/6/3/2, R_f = 0,5, 178 mg, 36 % utbytte) og 14-O-[[4-Amino-2-klor-sykloheksylsulfanyl]acetyl]-mutilin-acetat (b) (diklormetan/ metanol/ diisopropyleter/ vann/ eddiksyre = 80/20/6/3/2, R_f = 0,43, 91 mg, 18 % utbytte) som fargeløse faste stoff.

(a): ^1H NMR (500MHz, CDCl_3 , δ , ppm, *inter alia*): 6,46 (dd, 1H, 19-H, J = 11 Hz og J = 17 Hz), 5,78 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 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, CH₃ av acetat), 1,46 (s, 3H, 15-CH₃), 1,19 (s, 3H, 18-CH₃), 0,89 (d, 3H, 17-NCH₃, J = 7Hz), 0,73 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 526 (MH^+).

(b): ^1H NMR (500MHz, CDCl_3 , δ , ppm, *inter alia*): 6,49 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og J = 17Hz), 5,77 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 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, CH₃ av acetat), 1,46 (s, 3H, 15-CH₃), 1,18 (s, 3H, 18-CH₃), 0,88 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,74 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 526 (MH⁺).

Eksempel 31 - 14-O-[(4-Amino-1-hydroksy-sykloheksylmetylsulfanyl)-acetyl]-mutilin-hydroklorid

5

Trinn A. (1-Oxa-spiro[2,5]oct-6-yl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester

[0158] (4-Metylen-sykloheksyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester (Raju, B. et al, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2004**,14(12), 3103-3107) (2,3 g, 10,9 mmol) ble behandlet med 3-klorperbenzosyre (70 % renhet 3,76 g, 21,8 mmol, ukorrigert) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 7 trinn B. Etter opparbeidelse ble tittel-forbindelsen oppnådd (2,3 g, 93 % utbytte) som et fast gult stoff.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ, ppm): 6,77 (bd, 1H, NH, J = 7Hz), 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, *tert*-butyl), 1,22 - 1,13 (m, 2H).

15

Trinn B. 14-O-(4-*tert*-Butoksykarbonylamino-1-hydroksy-sykloheksylmetylsulfanyl)-acetyl]-mutilin

[0159] Pleuromutilin-thiol (2,6 g, 6,59 mmol) ble behandlet med (1-Oxa-spiro[2,5]oct-6-yl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester (1 g, 4,40 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A3. Etter opparbeidelse og kromatografi av blandingen (silika, toluen/ etylacetat = 5/1-> 3/1) ble tittel-forbindelsen (toluen/ etylacetat = 1/1, R_f = 0,44, 0,41 g, 15 % utbytte, ukorrigert) oppnådd som et fargeløst skum.

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 6,66 (d, 1H, NH, J = 8Hz), 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 18Hz og 11Hz), 5,54 (d, 1H, 14 H, J = 8Hz), 5,10 - 5,02 (m, 2H, 20H), 4,49 (bs, 1H, 11-OH), 4,23 (bs, 1H), 3,46 - 3,28 (m, 3H), 3,08 (bs, 3H, 4'-H), 2,60 (s, 2H, COHCH₂S), 2,40 (bs, 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-CH₃), 1,35 (s, 9H, *tert*-butyl), 1,32 - 1,21 (m, 4H), 1,08 (s, 3H, 18-CH₃), 1,14 - 0,98 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS- ESI (m/z): 644 (MNa⁺).

30

Trinn C. 14-O-[(4-Amino-1-hydroksy-sykloheksylmetylsulfanyl)-acetyl]-mutilin

14-O-[(4-*tert*-Butoksykarbonylamino-1-hydroksy-sykloheksylmetylsulfanyl)-acetyl]-mutilin (0,36 g, 0,58 mmol) ble behandlet med trifluoreddiksyre (0,72 ml) i samssvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn B. Etter opparbeidelse og kromatografi av blandingen (silika, etylacetat/

35

metanol/ NH₄OH (25 %) = 50/50/1) ble tittel-forbindelsen ($R_f = 0,04$, 0,13 g, 43 % utbytte) oppnådd som et fargeløst skum.

[0160] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ , ppm, *inter alia*): 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 18\text{Hz}$ og 11Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, $J = 8\text{Hz}$), 5,10 (d, 1H, 20-H, $J = 2\text{Hz}$), 5,02 (d, 1H, 20-H, $J = 2\text{Hz}$), 4,49 (bs, 1H), 4,21 (bs, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,23 (q, 2H, H-22, $J = 14\text{Hz}$), 2,60 (s, 2H, COHCH₂S), 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-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 1,03 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, $J = 7\text{Hz}$), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, $J = 7\text{Hz}$). MS-ESI (m/z) = 522 (MH⁺), 544 (MNa⁺).

10

Trinn D. 14-O-[(4-Amino-1-hydroksy-sykloheksylmetylsulfanyl)-acetyl]-mutilin-hydroklorid

[0161] En løsning av 14-O-[(4-amino-1-hydroksy-sykloheksylmetylsulfanyl)-acetyl]-mutilin (0,1 g, 0,19 mmol) i 1 ml dioksan ble behandlet med vandig saltsyre (0,05 M, 11,6 ml, 0,58 mmol) under røring i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn C. Etter 1 time ble blandingen lyofilisert over natta for å gi tittel-forbindelsen (107 mg, 99 % utbytte) som et fast hvitt stoff.

15

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ , ppm, *inter alia*): 7,88 (s, 3H, NH₃⁺), 6,13 (dd, 1H, 19-H, $J = 18\text{Hz}$ og 11Hz), 5,52 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 5,08 (dd, 1H, 20-H, $J = 5\text{Hz}$ og 18Hz), 5,03 (dd, 1H, 20-H, $J = 5\text{Hz}$ og 11Hz), 3,25 (q, 2H, 22-H, $J = 14\text{Hz}$), 2,85 (m, 1H, 4'-H), 2,62 (s, 2H, COHCH₂S), 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-CH₃), 1,41 - 1,19 (m, 4H), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 1,00 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, $J = 7\text{Hz}$), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, $J = 7\text{Hz}$).

20

Eksempel 32 -14-O-[(1R, 2R)-2-Hydroksy-5-(3-metylamino-propyl)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S) diastereomer og 14-O-[(1R, 2R)-2-Hydroksy-4-(3-metylamino-propyl)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S) diastereomer

25

Trinn A. 3-Sykloheks-3-enyl-N-metyl-propionamid

[0162] Metylamin (8 M i EtOH, 75 ml, 600 mmol) ble satt til en blanding av 3-sykloheks-3-enyl-propionsyremetyl-ester (tysk patent DE 4023848 A1 19920130) (20,0 g, 119 mmol) i 75 ml metanol. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i en dag. Ytterligere metylamin (8 M i EtOH, 40 ml, 320 mmol) ble satt til blandingen og rørt kontinuerlig i mer enn en dag. Blandingen ble konsentrert og resten ble tatt opp i etylacetat, vasket med 0,5 M vandig HCl, tørket og strippet av løsningsmidlet for å gi tittel-forbindelsen (19,50 g, 98 % utbytte, ukorrigert) som et blekt orange fast stoff.

35

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz, δ , ppm): 5,58 (s, 2H, olefin H), 5,57 (m, 1H, NH), 2,74 (d, 3H, NCH_3 , $J = 5\text{ Hz}$), 2,20 - 1,90 (m, 5H), 1,75 - 1,40 (m, 5H), 1,15 (m, 1H).

Trinn B. (3-Sykloheks-3-enyl-propyl)-metlyl-amin

5

[0163] En løsning av 3-sykloheks-3-enyl-N-metyl-propionamid (15,5 g, 92,7 mmol) i 55 ml tetrahydrofuran ble dråpevis over en periode på 25 min satt til en suspensjon av litium-aluminium hydrid (95 % renhet, 5,3 g, 139 mmol, korrigert) i 120 ml tetrahydrofuran ved 0 °C under røring. Blandingen ble refluksert i 4 timer, rørt over natta ved romtemperatur og bråkjølt med 2 M vandig NaOH, fortynnet med tetrahydrofuran, rørt og filtrert. Filtratet ble konsentrert og resten surgjort med 1 M vandig HCl og vasket med diklormetan. Den vandige fasen ble basifisert med 1 M vandig NaOH, og ekstrahert med etylacetat. Det organiske ekstraktet ble tørket og konsentrert for å oppnå tittelforbindelsen (9,38 g, 66 % utbytte) som en blek gul olje.

10

15

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz, δ , ppm): 5,58 (d, 2H, olefin H, $J = 2\text{ Hz}$), 2,50 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 2,36 (s, 3H, NCH_3), 2,15 - 1,90 (m, 3H), 1,75 - 1,05 (m, 9H).

Trinn C. (3-Sykloheks-3-enyl-propyl)-metyl-karbaminsyre-tert-butyl-ester

20

[0164] -Etyl-diisopropyl-amin (11,3-ml, 66,0 mmol) og di-*tert*-butyl-dikarbonat (14,4 g, 66,0 mmol) ble satt til en løsning av (3-sykloheks-3-enyl-propyl)-metyl-amin (7,50 g, 48,9 mmol) i 75 ml dioksan. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 3 dager, fortynnet med etylacetat og vasket med kald 0,1 M vandig HCl og mettet vandig natriumbikarbonat, tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi en blanding. Etter kromatografi av blandingen (silika, diklormetan) ble tittel-forbindelsen (14,24 g, kvantitativt utbytte, ukorrigert) oppnådd som en svakt gul olje.

25

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz, δ , ppm): 5,65 (d, 2H, olefin H, $J = 2\text{ Hz}$), 3,19 (t, 2H, CH_2N , $J = 7\text{ Hz}$), 2,84 (s, 3H, NCH_3), 2,15 - 1,90 (m, 3H), 1,75 - 1,30 (m, 5H), 1,45 (s, 9H, *tert*-butyl), 1,30-1,05 (m, 3H).

Trinn D. Metyl-[3-(7-oxa-bisyklo[4,1,0]hept-3-yl)-propyl]-karbaminsyre-tert-butyl-ester

30

[0165] (3-Sykloheks-3-enyl-propyl)-metyl-karbaminsyre-tert-butyl-ester (14,24 g, 56,2 mmol) ble behandlet med 3-klorperbenzosyre (70 % renhet, 14,8 g, 60 mmol, korrigert) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 7 trinn B og rørt i 3 timer ved romtemperatur. Etter opparbeidelse ble tittel-forbindelsen (14,6 g, 96 % utbytte, ukorrigert) oppnådd som en blek gul olje.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, δ, ppm): 3,15 - 3,00 (m, 4H), 2,75 (s, 3H, NCH₃), 2,15 - 0,70 (m, 11H), 1,38 (s, 9H, *tert*-butyl).

Trinn E. 14-O-{{{(1R, 2R)-5-[3-(*tert*-Butoksykarbonyl-metyl-amino)-propyl]-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S) diastereomer og 14-O-{{{(1R, 2R)-4-[3-(*tert*-Butoksykarbonyl-metyl-amino)-propyl]-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S) diastereomer

[0166] Metyl-[3-(7-oxa-bisyklo[4,1,0]hept-3-yl)-propyl]-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester (3,00 g, 11,1 mmol) ble behandlet med Pleuromutilin-thiol (6,57 g, 16,7 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A3 og rørt i 3 dager ved romtemperatur. Etter opparbeidelse og kromatografi av blandingen (silika, sykloheksan/ etylacetat = 1:1) ble en blanding av tittelforbindelsene (R_f = 0,29, 3,20 g, 43 % utbytte, ukorrigert) oppnådd som hvitt skum. Blandingen ble benyttet videre i neste trinn.

15

Trinn F. 14-O-{{{(1R, 2R)-2-Hydroksy-5-(3-metylamino-propyl)-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S) diastereomer og 14-O-{{{(1R, 2R)-2-Hydroksy-4-(3-metylamino-propyl)-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S) diastereomer

[0167] HCl (4 M i dioksan, 5,30 ml, 21,2 mmol) ble satt til blandingen av forbindelser fra eksempel 32 trinn E (5,63 g, 8,48 mmol, ukorrigert) i 50 ml dioksan. Blandingen ble rørt i 4 timer og strippet for løsningsmidlet. Resten ble delt mellom diklormetan og mettet vandig bikarbonat og det organiske laget ble utskilt, tørket og strippet for løsningsmiddel for å gi en blanding. Etter kromatografi (silika, diklormetan/ metanol/ 28 %-aq. NH₃ = 91/6/3) ble 14-O-{{{(1R, 2R)-2-Hydroksy-5-(3-metylamino-propyl)-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin + (1S, 2S) diastereomer (a) (diklormetan/ metanol/ 28 %-aq. NH₃ = 88/8/4, R_f = 0,18, 117 mg, 3 % utbytte, ukorrigert) og 14-O-{{{(1R, 2R)-2-Hydroksy-4-(3-metylamino-propyl)-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin (b) (diklormetan/ metanol/ 28 %-aq. NH₃ = 88/8/4, R_f = 0,10, 172 mg, 4 % utbytte, ukorrigert) oppnådd som hvite skum.

30

(a): ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, *inter alia*): 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz and. 18Hz), 5,53 (d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,1-5,0 (m, 2H, 20-H), 4,74 (bs, 1H, 2'-OH), 4,49 (bs, 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, CH₃-N), 2,21 - 2,01 (m), 1,72 - 1,56 (m), 1,55 - 1,10 (m), 1,36 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 1,00 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).

(b): ^1H NMR: (500 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, *inter alia*): 6,13 (m, 1H, 19-H), 5,54 (d, 1H, H-14, $J = 9\text{Hz}$), 5,10 - 5,00 (m, 2H, 20-H), 4,74 (bs, 1H, 2'-OH), 4,48 (bs, 1H, 11-OH), 3,70 (bs, 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, $\text{CH}_3\text{-N}$), 2,22 - 1,89 (m), 1,70 - 0,96 (m), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , $J = 7\text{Hz}$), 0,62 (d, 3H, 16- CH_3 , $J = 7\text{Hz}$).

Eksempel 33 -14-O-([(1R, 2R)-5-(3-Amino-propyl)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer og 14-O-([(1R, 2R)-4-(3-Amino-propyl)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer

10

Trinn A. N-tert-Butoksykarbonyl-(3-sykloheks-3-enyl-propyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester

[0168] Natriumhydrid (60 % i mineralolje, 2,5 g, 62,5 mmol, korrigert) ble i flere porsjoner over en periode på 15 min satt til en iskald blanding av di-tert-butyl-iminodikarboksylat (22,0 g, 100-mmol) i 60 ml dimetyl-formamid og 180 ml tetrahydrofuran under røring. En løsning av toluen-4-sulfonsyre-3-sykloheks-3-enyl-propyl-ester (Marvell, E.; Stummer, D.; Kunston, R. *Journal of Organic Chemistry* **1968**, *33*, 2991-2993) (14,8 g, 50,0 mmol) ble i en blanding av 15 ml dimetyl-formamid og 45 ml tetrahydrofuran dråpevis satt til i løpet av 30 minutter. Blandingen ble rørt i 7 timer ved 70°C og 16 timer ved romtemperatur, fortynnet med vann og ekstrahert med tert-butyl metyl-eter. Det organiske ekstraktet ble vasket med vann, saltoppløsning og strippet for løsningsmiddel for å gi en blanding. Etter kromatografi av blandingen (silika, toluen/ sykloheksan = 75/25) ble tittel-forbindelsen (etylacetat/ toluen = 15/85, $R_f = 0,19, 14,7$ g, 86 % utbytte, ukorrigert) oppnådd som en klar gul olje.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz, δ , ppm): 5,57 (d, 2H, olefin H, $J = 2\text{Hz}$), 3,46 (t, 2H, CH_2N , $J = 8\text{Hz}$), 2,15 - 1,90 (m, 3H), 1,75 - 1,30 (m, 5H), 1,43 (s, 18H, tert-butyl), 1,30 - 1,00 (m, 3H).

Trinn B. N-tert-Butoksykarbonyl-[3-(7-oxa-bisyklo[4,1,0]hept-3-yl)-propyl]-karbaminsyre-tert-butyl-ester

[0169] N-tert-Butoksykarbonyl-(3-sykloheks-3-enyl-propyl)-karbaminsyre-tert-butyl-ester (12,2 g, 29,4 mmol, korrigert) ble behandlet med 3-klorperbenzosyre (70 % renhet, 8,7 g, 35,3 mmol, korrigert) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 7 trinn B og rørt ved romtemperatur i 4,5 timer. Etter opparbeidelse ble tittel-forbindelsen (9,38 g, 90 % utbytte) oppnådd som en blek lysgul olje.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, δ, ppm): 3,43 (t, 2H, CH₂N, J = 8Hz), 3,06 (bs, 2H), 2,15 - 0,70 (m, 11H), 1,43 (s, 18H, *tert*-butyl).

**Trinn C. 14-O-([(1R, 2R)-5-(3-N,N-Bis-(*tert*-butoksykarbonyl)-amino-propyl)-2-hydroksy-syklo-
5 heksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer og 14-O-([(1R, 2R)-4-(3-N,N-Bis-(*tert*-
butoksykarbonyl)-amino-propyl)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin + (1S, 2S)
diastereomer**

[0170] N-*tert*-Butoksykarbonyl-[3-(7-oxa-bisyklo[4,1,0]hept-3-yl)-propyl]-karbaminsyre-*tert*-butyl-
10 ester (3,00 g, 8,44 mmol) ble behandlet med Pleuromutilin-thiol (5,00 g, 12,7 mmol) i samsvar med
framgangsmåten i eksempel I trinn A3 og rørt i 24 timer. Etter kromatografi av blandingen (silika,
petroleum benzen/ etylacetat = 7/3 → 1/1) ble en blanding av tittelforbindelsene (petroleum-
benzen/ etylacetat = 3/2, R_f = 0,30, 3,68 g, 58 % utbytte, ukorrigert) oppnådd som hvitt skum.

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 6,12 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,53 (d,
15 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,10-5,00 (m, 2H, 20-H), 4,75 (bs, 1H), 4,48 (bs, 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 (bs, 1H, 4-H), 2,18 (dd, 1H, 2-H, J = 11Hz og 19Hz), 2,12 - 2,01 (m, 3H),
1,92 (m, 1H), 1,70 - 0,96 (m), 1,41 (s, 18H, *tert*-butyl), 1,35 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃),
0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).

20

**Trinn D. 14-O-([(1R, 2R)-5-(3-Amino-propyl)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl)-mutilin +
(1S, 2S) diastereomer og 14-O-([(1R, 2R)-4-(3-Amino-propyl)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-
acetyl)-mutilin + (1S, 2S) diastereomer**

[0171] En blanding av blandingen fra eksempel 33 trinn C (250 mg, 0,33 mmol) ble behandlet med
25 trifluoreddiksyre (6 ml) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn B, og rørt ved
romtemperatur i 5 dager. Etter opparbeidelse og kromatografi (silika, diklormetan/ metanol/ 28 %
aq NH₄OH= 86:10:4) ble en blanding av tittel-forbindelsene (R_f= 0,08 og 0,12, 50 mg, 27 % utbytte,
ukorrigert) oppnådd som hvitt skum.

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 6,14 (dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,55 (d,
30 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,13 - 5,02 (m, 2H, 20-H), 4,75 (bs, 1H), 4,50 (bs, 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, CH₂N), 2,41 (bs, 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-CH₃), 1,06 (s,
3H, 18-CH₃), 0,82 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,63 (d, J = 7 Hz, 3H, 16-CH₃). MS-ESI (m/z): 550 (MH⁺),
35 572 (MNa⁺).

Eksempel 34. 14-O-[(4-Amino-2-oxo-sykloheksylsulfanyl)-acetyl]-mutilin

Trinn A. Thiobenzosyre S-((1R, 2R, 4R)-4-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-syklo heksyl)-ester + (1S, 2S, 4S) diasteromer og Thiobenzosyre S-((1R, 2R, 5S)-5-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-syklo heksyl)-ester + (1S, 2S, 5R) diasteromer

[0172] Til en løsning av syn-3,4-epoksysykloheksyl-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester (63,3 g, 0,29 mol) i 630 ml toluen ble det satt thiobenzosyre (105,13 ml, 0,90 mmol) etterfulgt av tetrabutyl-ammonium-klorid-monohydrat (2,66-g, 9,00-mmol). Blandingen ble rørt under argon i 3,5 timer og tilført mettet vandig natriumbikarbonat, rørt i 10 min og den organiske fasen ble utskilt. Den organiske fasen ble vasket med natriumbikarbonat, saltoppløsning, tørket og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum for å oppnå råblandingen av tittel-forbindelser. Blandingen ble krystallisert fra en en blanding av toluen/ heptan (1/1) for å gi thiobenzosyre S-((1R, 2R, 4R)-4-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksyl)-ester + (1S, 2S, 4S) diasteromer (a) (22,1 g, 21 % utbytte) som fast stoff. Morsvæsken ble kromatografert (silika, toluen/etylacetat = 8/1 → 7/1) for å gi thiobenzosyre-S-((1R, 2R, 4R)-4-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksyl)-ester + (1S, 2S, 4S) diasteromer (a) (toluen/ etylacetat = 3/1, R_f = 0,35, 4,09 g, 4 % utbytte) som et fast stoff og thiobenzosyre-S-((1R, 2R, 5S)-5-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksyl)-ester + (1 S, 2S, 5R) diasteromer (b) (toluen/ etylacetat = 3/1, R_f = 0,25, 16,57g, 16 % utbytte) som olje.

(a): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 7,88 (d, 2H, aromatisk H, J = 7Hz), 7,66 (t, 1H, aromatisk H, J = 7Hz), 7,53 (t, 2H, aromatisk H, 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 (bd, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,36 (s, 9H, *tert*-butyl), 1,49- 1,18 (m, 3H).

(b): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 7,91 (d, 2H, aromatisk H, J = 8Hz), 7,67 (t, 1H, aromatisk H, J = 7Hz), 7,53 (t, 2H, aromatisk H, J = 8Hz), 6,85 (d, 1H, NH, J = 7Hz), 5,12 (d, 1H, OH, J = 3Hz), 3,89 (d, 1H, J = 4Hz), 3,62 (bs, 1H), 3,41 (bs, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,69-1,48 (m, 5H), 1,35 (s, 9H, *tert*-butyl).

Trinn B. Thiobenzosyre-S-(4-*tert*-butoksykarbonylamino-2-oxo-sykloheksyl)-ester

[0173] En blanding av thiobenzosyre-S-((1R, 2R, 4R)-4-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksyl)-ester + (1S, 2S, 4S) diasteromer (5 g, 14,2 mmol), og 4Å-molekylær-sil (3 g) 1,1-dihydro-1,1,1-triacetoksy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one (6,33 g, 15 mmol) i 100 ml diklormetan ble rørt under argon ved 5 °C i 1 time og 1 time ved romtemperatur. Blandingen ble filtrert over celite,

tørket og konsentrert under vakuum for å gi råproduktet. Etter kromatografi av blandingen (silika, toluen/ etylacetat = 7/1) ble tittel-forbindelsen (toluen/ etylacetat = 3/1, R_f = 0,48, 4,18 g, 84 % utbytte) oppnådd som et fast hvitt stoff.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz, δ , ppm): 7,83 (d, 2H, aromatisk H, J = 7Hz), 7,71 (t, 1H, aromatisk H, J = 7Hz), 7,57 (t, 2H, aromatisk H, J = 7Hz), 7,16 (bd, 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, *tert*-butyl).

Trinn C. 14-O-[(2-Benzoyloksy-4-*tert*-butoksykarbonylamino-sykloheks-1-en-ylsulfanyl)-acetyl]-mutilin

10

[0174] En blanding av thiobenzosyre *S*-(4-*tert*-butoksykarbonylamino-2-oxo-sykloheksyl)-ester (2 g, 5,72 mmol), pleuromutilin-tosylat (3,96 g, 7,44 mmol), kaliumkarbonat (1,58 g, 11,44 mmol) og tetrabutyl-ammonium-klorid-monohydrat (0,2 g, 0,68 mmol) i 20 ml dimetylformamid og 2 ml vann ble rørt i 24 timer. Blanding ble tatt opp i etylacetat, vasket med vandig, mettet natrium-bikarbonat og saltoppløsning, tørket og konsentrert under vakuum. Etter kromatografi av blandingen (silika, toluen/ etylacetat = 5/1) ble tittel-forbindelsen (toluen/ etylacetat = 3/1, R_f = 0,24, 2,36 g, 58 % utbytte) oppnådd som et hvitt skum.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, δ , ppm, *inter alia*): 7,99 (d, 2H, aromatisk H, J = 7Hz), 7,70 (t, 1H, aromatisk H, J = 7Hz), 7,54 (t, 2H, aromatisk H, J = 8Hz), 6,91 (bd, 1H, NH, J = 5Hz), 6,13 (dd, 1H, 19-H, J = 18Hz og 11Hz), 5,53 (dd, 1H, 14-H, J = 3Hz og 8Hz), 5,10 (dd, 1H, 20-H, J = 2Hz og 17Hz), 5,04 (dd, 1H, 20-H, J = 2Hz og 11Hz), 4,49 (d, 1H, 11-OH, J = 6Hz), 3,64 (bs, 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, *tert*-butyl), 1,34 (s, 3H, 15-CH₃), 1,23 (m, 1H), 1,06 (s, 3H, 18-CH₃), 1,00 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,58 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz, 3H). MS-ESI (m/z): 732 (MNa⁺).

25

Trinn D. 14-O-[(4-*tert*-Butoksykarbonylamino-1-oxo-sykloheksylsulfanyl)-acetyl]-mutilin

[0175] En løsning av 14-O-[(2-benzoyloksy-4-*tert*-butoksykarbonylamino-sykloheks-1-en-ylsulfanyl)-acetyl]-mutilin (0,8 g, 1,13 mmol) i 8 ml metanol og 1,25 ml vandig 1 M natriumhydroksid (1,25 mmol) ble rørt i 0,5 timer. Blanding ble fortynnet med vann og ekstrahert med diklormetan. Det organiske ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum for å gi en blanding. Etter kromatografi av blandingen (silika, toluen/ etylacetat = 5/1) ble tittel-forbindelsen (toluen/ etylacetat = 3/1, R_f = 0,13, 0,57 g, 83 % utbytte) oppnådd som hvitt skum.

30

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ , 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, *tert*-butyl), 1,34 (s, 3H, 15-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,60 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz). MS-ESI(m/z): 628 (MNa⁺).

5

Trinn E. 14-O-[(4-Amino-2-oxo-sykloheksylsulfanyl)-acetyl]-mutilin

[0176] 14-O-[(4-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-oxo-sykloheksylsulfanyl)-acetyl]-mutilin (0,55 g, 0,91 mmol) ble behandlet med 2,3 ml 4M HCl i dioksan (9,2 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 32 trinn F og rørt i 2 timer ved romtemperatur. Etter opparbeidelse ble tittel-

10 forbindelse (0,42 g, 91 % utbytte) oppnådd som hvitt skum.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ , 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 (bs, 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-CH₃), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,99 (m,

15 1H), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,61 (d, 3H, 16-CH₃).

Eksempel 35 -14-O-[(5-Amino-2-oxo-sykloheksylsulfanyl)-acetyl]-mutilin-ravsyre-salt

Trinn A. Thiobenzosyre S-(5-*tert*-butoksykarbonylamino-2-oxo-sykloheksyl)-ester

20

[0177] Thiobenzosyre S-((1R, 2R, 5S)-5-*tert*-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksyl)-ester + (1S, 2S, 5R) diasteromer (8,7 g, 24,8 mmol) fra eksempel 34 trinn A ble behandlet med 1,1-dihydro-1,1,1-triacetoksy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one (11,02 g, 26 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 34 trinn B. Etter opparbeidelse og kromatografi (silika, toluen/

25 etylacetat = 6/1) av blandingen ble tittel-forbindelsen (toluen/ etylacetat = 3/1, R_f = 0,43, 7,15 g, 83 % utbytte) oppnådd som et hvitt fast stoff.

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz, δ , ppm): 7,91 (d, 2H, aromatisk H, J = 7Hz), 7,71 (t, 1H, aromatisk H, J = 7Hz), 7,55 (t, 2H, aromatisk H, 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, *tert*-butyl).

30

Trinn B. 14-O-[(2-Benzoyloksy-5-*tert*-butoksykarbonylamino-sykloheks-1-en-ylsulfanyl)-acetyl]-mutilin

[0178] Thiobenzosyre S-(5-*tert*-butoksykarbonylamino-2-oxo-sykloheksyl)-ester (1g, 2,86 mmol) ble behandlet med pleuromutilin-tosylat (1,98 g, 3,72 mmol) i samsvar med framgangsmåten i

35

eksempel 34 trinn C. Etter opparbeidelse og kromatografi (silika, toluen/ etyl acetate = 5/1) av blandingen ble tittel-forbindelsen (toluen/ etylacetat = 3/1, R_f = 0,23, 1,33 g, 65 % utbytte) oppnådd som hvitt skum.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ , ppm, *inter alia*): 8,00 (d, 2H, aromatisk H, J = 8Hz), 7,70 (t, 1H, aromatisk H, J = 7Hz), 7,54 (t, 2H, aromatisk H, 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 og 11Hz), 5,52 (dd, 1H, 14-H, J = 3Hz og 82Hz), 5,08 (dd, 1H, H-20, J = 2Hz og 18Hz), 5,05 (dd, 1H, H-20, J = 2Hz og 11Hz), 4,51 (t eller 2d, 1H, J = 6Hz), 3,63 (bs, 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, *tert*-butyl), 1,34, 1,32 (2s, 3H, 15- CH_3), 1,29 - 1,18 (m, 3H), 1,05 (s, 3H, 18- CH_3), 0,98 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7Hz), 0,58 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 7Hz). MS-ESI (m/z): 732 (MNa^+).

Trinn C. 14-O-[(5-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-oxo-sykloheksylsulfanyl)-acetyl]-mutilin

[0179] 14-O-[(2-Benzoyloksy-5-*tert*-butoksykarbonylamino-sykloheks-1-en-ylsulfanyl)-acetyl]-mutilin (1g, 1,41 mmol) ble behandlet med 1,55 ml vandig 1M natriumhydroksid (1,55 mmol) i samsvar med eksempel 34 trinn D. Etter opparbeidelse og kromatografi av blandingen (silika, toluen/ etylacetat = 5/1) ble tittel-forbindelsen (toluen/ etylacetat = 3/1, R_f = 0,22, 0,6 g, 70 % utbytte) oppnådd som hvitt skum.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, δ , 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, *tert*-butyl), 1,35 (s, 3H, 15- CH_3), 1,04 (s, 3H, 18- CH_3), 0,99 (m, 1H), 0,80 (d, 3H, 17- CH_3 , J = 7Hz), 0,59 (d, 3H, 16- CH_3 , J = 6Hz).

Trinn D. 14-O-[(5-Amino-2-oxo-sykloheksylsulfanyl)-acetyl]-mutilin

[0180] 14-O-[(5-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-oxo-sykloheksylsulfanyl)-acetyl]-mutilin (0,3 g, 0,5 mmol) ble behandlet med 1,25 ml 4M HCl i dioksan (5 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 32 trinn F og rørt i 2 timer. Etter opparbeidelse ble tittel-forbindelsen (0,26 g, kvantitativt utbytte, ukorrigert) oppnådd som hvitt skum og ble tatt direkte til neste trinn.

MS-E-SI (m/z): 506,0 (MH^+).

Trinn E. 14-O-[(5-Amino-2-oxo-sykloheksylsulfanyl)-acetyl]-mutilin-ravsyre-salt

[0181] En løsning av ravsyre (59 mg, 0,5 mmol) i 5 ml *iso*-propanol ble satt til under røring over en periode på 5 min til en løsning av 14-O-[(5-Amino-2-oxo-sykloheksylsulfanyl)-acetyl]-mutilin (0,26 g, 0,5 mmol) i 10 ml metyl-*tert*-butyl-eter og 5 ml isopropanol. Blandingen ble rørt i 4 timer og strippet for løsningsmidlet. Resten ble løst i 2 ml isopropanol og 20 ml metyl-*tert*-butyl-eter ble satt til og rørt i 1 time. Bunnfallet ble filtrert, vasket med 5 ml metyl-*tert*-butyl-eter og tørket under vakuum for å gi tittel-forbindelsen (0,18 g, 58 % utbytte) som et hvitt fast stoff.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 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 (bs, 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-CH₃), 1,08 (s, 3H, 18-CH₃), 1,13- 0,93 (m), 0,80 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,59 (d, 3H, 16-CH₃, J = 6Hz).

Eksempel 36 -14-O-[(6R, 8R)-8-Amino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-6-ylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-ravsyre-salt + (6S, 8S) diastereomer-ravsyre-salt

Trinn A. Thiobenzosyre S-((6R, 8R)-8-*tert*-butoksykarbonylamino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-6-yl)-ester + (6S, 8S) diastereomer

[0182] En blanding av forbindelsen i eksempel 35 trinn A (2,00 g, 5,72 mmol), 1,2-etandiol (2,0 ml, 35,8 mmol), 25 ml diklormetan og BF₃ (48 % renhet, 0,60 ml, 4,25 mmol) ble rørt i 2 dager. Blandingen ble fortynnet med diklormetan og vasket med mettet vandig natriumbikarbonat og saltoppløsning, tørket og strippet for løsningsmidlet. Etter kromatografi (silika, etylacetat/ sykloheksan = 1/9 -> its/85) ble tittel-forbindelsen (toluen/ etylacetat = 9/1, R_f = 0,28, 632 mg, 28 % utbytte) oppnådd som skum.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ , ppm): 7,89 (m, 2H, aromatisk H), 7,66 (t, 1H, aromatisk H, J = 8Hz), 7,53 (t, 2H, aromatisk H, 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, *tert*-butyl).

Trinn B. ((6R, 8R)-6-Merkapto-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-yl)-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester + (6S, 8S) diastereomer

[0183] En blanding av thiobenzosyre S-((6R, 8R)-8-*tert*-butoksykarbonylamino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-6-yl)-ester + (6S, 8S) diastereomer (695 mg, 1,77 mmol) og hydrazin (80 % aq. løsning, 0,10 ml, 2,65 mmol) i 7 ml diklormetan ble rørt i 24 timer. Blandingen ble fortynnet med

diklormetan og vasket med 1 M vandig HCl, tørket og strippet for løsningsmiddel for å oppnå tittel-forbindelsen (490 mg, 95 % utbytte) som en gul-grå olje.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 4,34 (bs, 1H, NH), 4,13 - 4,05 (m, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,49 (bs, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,69 - 1,41 (m), 1,37 (s, 9H, *tert*-butyl).

Trinn C. 14-O-[[[(6R, 8R)-8-*tert*-Butoksykarbonylamino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-6-ylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (6S, 8S) diastereomer

10 **[0184]** ((6R, 8R)-6-Merkapto-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-8-yl)-karbaminsyre-*tert*-butyl-ester + (6S, 8S) diastereomer (410 mg, 1,42 mmol) ble behandlet med pleuromutilin-tosylat (910 mg, 1,71 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn A3 og rørt i 2,5 timer. Blandingen ble konsentrert under vakuum og resten ble tatt opp i etylacetat, vasket med vann, 0,1 M vandig HCl, vandig natriumbikarbonat og saltoppløsning, tørket og strippet for løsningsmidlet. Etter

15 kromatografi (silika, etylacetat/ toluen = 1/4) av blandingen ble tittel-forbindelsen (*R_f* = 0,18, 613 mg, 66 % utbytte) oppnådd som et blekt gult skum.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ, ppm, *inter alia*): 6,77 (bm, 1H, NH), 6,13 (dd, 1H, 19-H, *J* = 11Hz og 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 -

20 1,18 (m), 1,36 (2s, 12H, 15-CH₃, *tert*-butyl), 1,05 - 0,95 (m), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, *J* = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, *J* = 7Hz). MS-ESI (*m/z*): 672 (MNa⁺).

Trinn D. 14-O-[[[(6R, 8R)-8-Amino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-6-ylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (6S, 8S) diastereomer

25 **[0185]** 14-O-[[[(6R, 8R)-8-*tert*-Butoksykarbonylamino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-6-ylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (6S, 8S) diastereomer (250 mg, 0,39 mmol) ble behandlet med 1,5 ml trifluoreddiksyre i samsvar med framgangsmåten i eksempel 1 trinn B og rørt i 6 timer ved romtemperatur. Etter opparbeidelse og kromatografi (silika, diklormetan/ metanol = 19/1) ble tittel-forbindelsen

30 (diklormetan/ metanol = 9/1, *R_f* = 0,15-0,54, 160 mg, 76 % utbytte) oppnådd som hvitt skum, som ble tatt direkte til neste trinn.

Trinn E. 14-O-[[[(6R, 8R)-8-Amino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-6-ylsulfanyl]-acetyl]-mutilin-ravsyre salt + (6S, 8S) diastereomer-ravsyre-salt

[0186] 14-O-[[[(6R, 8R)-8-Amino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-6-ylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (6S, 8S)

5 diastereomer (120 mg, 0,22 mmol) ble behandlet med ravsyre (25,7 mg, 0,22 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 35 trinn E for å oppnå tittel-forbindelsen (100 mg, 69 % utbytte) som et blekt gult fast stoff.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ , ppm, *inter alia*): 6,16, 6,15 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 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
10 - 3,01 (m), 2,42 (bs, 1H, 4-H), 2,30 (s, 4H, ravsyre), 2,26 - 2,02 (m), 1,84 - 1,21 (m), 1,38 (s, 3H, 15-CH₃), 1,08 (s, 3H, 18-CH₃), 0,83 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,64 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).

Eksempel 37 - 14-O-[[[5-Amino-2-metoksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin og 14-O-[[[4-Amino-2-metoksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin

15

Trinn A. 14-O-[[[5-tert-Butoksykarbonylamino-2-metoksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin og 14-O-[[[4-tert-Butoksykarbonylamino-2-metoksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin

[0187] En iskald løsning av 14-O-[[[(1R, 2R, 5S)-5-tert-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin + (1S, 2S, 5R) diastereomer (4,00 g, 6,58 mmol) fra eksempel 1 trinn
20 A i 120 ml diklormetan ble behandlet med BF₃ (48 % renhet, 0,20 ml, 1,65 mmol) etterfulgt av trimetylsilyl-diazometan (2M i heksan, 0,82 ml, 1,64 mmol) under røring. Etter 20 minutter ble ytterligere 3 mengder BF₃ (48 % renhet, 0,20 ml, 1,65 mmol) etterfulgt av ytterligere 3 mengder trimetylsilyl-diazometan (2M i heksan, 0,82 ml, 1,64 mmol) satt til hver time i tidsintervall på 20
25 min. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 min, tilført 200 ml mettet vandig natriumbikarbonat og rørt. Den organiske fasen ble separert og vasket med mettet vandig natriumbikarbonat, tørket og strippet for løsningsmidlet for å gi en blanding. Etter kromatografi (silika, etylacetat/ sykloheksan = 1/4 -> 1/1) ble en blanding av tittel-forbindelsene (0,49 g, 12 % utbytte) oppnådd som en blanding av hvitt skum.

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ , ppm, *inter alia*): 6,72 (bm, 1H, NH), 6,17 - 6,09 (2dd, 1H, 19-H, J = 11Hz og 18Hz), 5,54 (2d, 1H, 14-H, J = 8Hz), 5,10 - 5,00 (m, 2H, 20-H), 4,49 (d, 1H-OH, J = 6Hz), 3,50 - 3,17 (m), 3,21 (2s, 3H, OMe), 2,40 (bs, 1H, 4-H), 2,26 - 2,01 (m), 1,73-1,56 (m), 1,53-0,96 (m), 1,35 (2s, 12H, 15-CH₃, *tert*-butyl), 1,05 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (d, 3H, 17-CH₃, J = 7Hz), 0,62 (d, 3H, 16-CH₃, J = 7Hz).

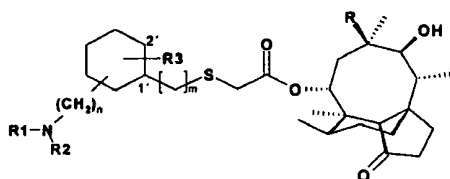
35

Trinn B. 14-O-[[5-Amino-2-metoksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin og 14-O-[[4-Amino-2-metoksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin

[0188] 14-O-[[5-*tert*-Butoksykarbonylainino-2-metoksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin og 14-

- 5 O-[[4-*tert*-Butoksykarbonylamino-2-metoksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl]-mutilin (80 mg, 0,13 mmol) ble behandlet med 0,32 ml 4M HCl i dioksan (1,28 mmol) i samsvar med framgangsmåten i eksempel 32 trinn F og rørt i 2 timer. Etter opparbeidelse og kromatografi (silika, etylacetat/ metanol/28 % aq NH₃ = 500/100/ 1) ble en blanding av tittel-forbindelsene (12 mg, 18 % utbytte, ukorrigert) oppnådd som hvitt skum.

- 10 ¹H NMR (DMSO-d₆, 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-CH₃), 1,03 (m, 1H), 0,81 (m, 3H, 17-CH₃), 0,62 (m, 3H, 18-CH₃). MS-ESI (m/z): 522 (MH⁺).

Patentkrav**1. Forbindelse av formel (I)**

hvor

5 n er 0 to 4;

m er 0 eller 1 under forutsetning av at svovelatomet og R_3 er i tilstøtende posisjon (dersom $m=0$ så er R_3 er i posisjon 2', og dersom $m = 1$ så er R_3 i posisjon 1');

R er etyl eller vinyl;

R_1 er hydrogen eller (C_{1-6}) alkyl,

10 R_2 er hydrogen eller

- (C_{3-4}) sykloalkyl, eller

- usubstituert (C_{1-6}) alkyl, eller

- (C_{1-6}) alkyl substituert med en eller flere av

- hydroksy; fortrinnsvis en eller to,

15 - metoksy,

- halogen,

- (C_{3-6}) sykloalkyl, eller

R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, en 5 til 7 leddet heterosyklisk ring inneholdende i det minste 1 nitrogenatom eller 1 nitrogen og 1 ytterligere heteroatom f.eks.

20 valgt fra N eller O, eller

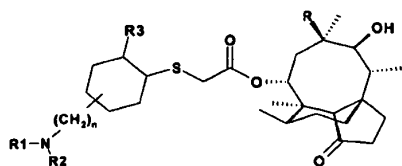
R_1 er hydroksy og R_2 er formyl;

R_3 er OH, OR₄, et halogenatom, eller

R_3 er bundet til 2' og representerer $-O-(CH_2)_p-O-$ med p lik 2 eller 3;

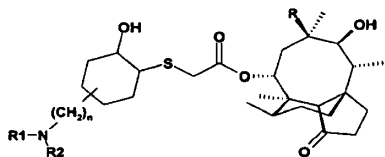
R_4 er usubstituert (C_{1-6}) alkyl eller (C_{3-6}) sykloalkyl.

25

2. Forbindelse i samsvar med krav 1, som er av formel (II)

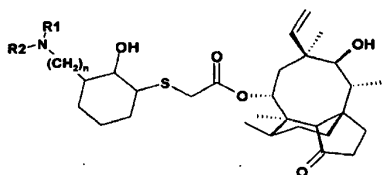
hvor n, R, R_1 , R_2 og R_3 er som definert i krav 1.

3. Forbindelse i samsvar med krav 1, som er av formel (III)



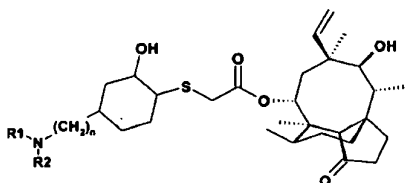
hvor n , R , R_1 og R_2 er som definert i krav 1.

5 4. Forbindelse i samsvar med krav 1, som er av formel (IV)



hvor n , R_1 og R_2 er som definert i krav 1.

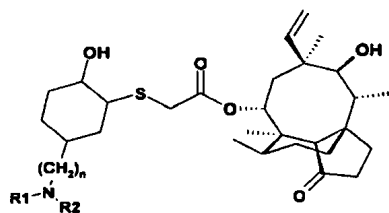
5. Forbindelse i samsvar med krav 1, som er av formel (V)



10

hvor n , R_1 og R_2 er som definert i 1.

6. Forbindelse i samsvar med krav 1, som er av formel (VI)



15

hvor n , R_1 og R_2 er som definert i krav 1.

7. Forbindelse i samsvar med et av kravene 1 til 6, valgt fra gruppen omfattende

14-O-[[{(1R, 2R, 4R)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin,

14-O-[[{(1S, 2S, 4S)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin,

20 14-O-[[{(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin,

14-O-[[{(1S, 2S, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin,

- 14-O-[(1R, 2R, 4S)-4-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4R)
diastereomeren av denne,
- 14-O-[(1R,2R, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin,
- 14-O-[(1S, 2S, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin,
- 5 14-O-[(1R, 2R, 3R)-3-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 3S)
diastereomeren av denne,
- 14-O-[(1R, 2R, 4R)-4-Dietyl amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4S)
diastereomeren av denne,
- 14-O-[(1R, 2R, 4R)-4-Etyl amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4S)
- 10 diastereomeren av denne,
- 14-O-[(1R,2R, 5S)-5-Etyl amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S,2S, 5R)
diastereomeren av denne,
- 14-O-[(1R, 2R, 5S)-5-Dietyl amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5R)
diastereomeren av denne,
- 15 14-O-[(1R, 2R, 4S)-4-Dietyl amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4R)
diastereomeren av denne,
- 14-O-[(1R, 2R, 5R)-5-Dietyl amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5S)
diastereomeren av denne,
- 14-O-[(1R, 2R, 3R)-3-Etyl amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 3S)
- 20 diastereomeren av denne,
- 14-O-[(1R, 2R, 3R)-3-Dietyl amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 3S)
diastereomeren av denne,
- 14-O-[(1R, 2R, 4S)-4-(Formyl-hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og
(1S, 2S, 4R) diastereomeren av denne,
- 25 14-O-[(1R, 2R, 5S)-5-(Formyl-hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og
(1S, 2S, 5R) diastereomeren av denne,
- 14-O-[(1R, 2R, 3R/S)-3-(Formyl-hydroksy-amino)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin
og (1S, 2S, 3R/S) diastereomeren av denne,
- 14-O-[(1R, 2R, 5S)- 2-Hydroksy-5-metyl amino-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5R)
- 30 diastereomeren av denne,
- 14-O-[(1R, 2R, 5S)-5-Allyl amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5R)
diastereomeren av denne,
- 14-O-[(1R, 2R, 5S)-2-Hydroksy-5-(2-metoksy-etyl amino)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og
(1S, 2S, 5R) diastereomeren av denne,

- 14-O-{{(1R, 2R, 4R*)-2-Hydroksy-4-(2-hydroksy-etyl-amino)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4S*) diastereomeren av denne,
- 14-O-{{(1R, 2R, 4R*)-4-Sykloheksylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4S*) diastereomeren av denne,
- 5 14-O-{{(1R, 2R, 4R*)-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4S*) diastereomeren av denne,
- 14-O-{{(1R, 2R, 5S*)-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5R*) diastereomeren av denne,
- 14-O-{{(1R, 2R, 4S*)-4-Syklopropylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 4R*) diastereomeren av denne,
- 10 14-O-{{(1R, 2R, 5R*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5S*) diastereomeren av denne,
- 14-O-{{(1R, 2R, 5S*)-2-Hydroksy-5-morfolin-4-yl-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S, 5R*) diastereomeren av denne,
- 15 14-O-{{(1R, 2R, 5S)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin og (1S, 2S, 5R) diastereomeren av denne,
- 14-O-{{(1R, 2R, 5S)-5-Etylamino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin og (1S, 2S, 5R) diastereomeren av denne,
- 14-O-{{(1R, 2R, 5R)-5-Amino-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-19,20-dihydro-mutilin og (1S, 2S, 5S) diastereomeren av denne,
- 20 14-O-{{(1R, 2R)-4-Aminometyl-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S) diastereomere av denne,
- 14-O-{{5-Amino-2-klor-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin,
- 14-O-{{4-Amino-2-klor-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin,
- 25 14-O-{{4-Amino-1-hydroksy-sykloheksylmetylsulfanyl]-acetyl}-mutilin,
- 14-O-{{(1R, 2R)-2-Hydroksy-5-(3-metylamino-propyl)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S) diastereomere av denne,
- 14-O-{{(1R, 2R)-2-Hydroksy-4-(3-metylamino-propyl)-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S) diastereomere av denne,
- 30 14-O-{{(1R, 2R)-5-(3-Amino-propyl)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S) diastereomere av denne,
- 14-O-{{(1R, 2R)-4-(3-Amino-propyl)-2-hydroksy-sykloheksylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (1S, 2S) diastereomeren av denne,
- 14-O-{{(6R, 8R)-8-Amino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dec-6-ylsulfanyl]-acetyl}-mutilin og (6S, 8S) diastereomeren av denne,
- 35

14-O-{{4-Amino-2-metoksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin,

og,

14-O-{{5-Amino-2-metoksy-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin,

- 5 8. Forbindelse i samsvar med krav 7, som er 14-O-{{(1R, 2R, 4R)-4-amino-2-hydroksey-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin.

9. Forbindelse i samsvar med krav 7, som er 14-O-{{(1S, 2S, 4S)-4-amino-2-hydroksey-sykloheksylsulfanyl}-acetyl}-mutilin.

10

10. Forbindelse i samsvar med et av kravene 1 til 9 i form av et salt og/eller oppløsning.

11. Forbindelse i samsvar med et av kravene 1 til 10 for bruk som en medikament-substans i et legemiddel.

15

12. Bruk av en forbindelse i samsvar med et av kravene 1 til 10 i framstillingen av et medikament for behandling av sykdommer mediert av mikrober.

13. Legemiddel-medikament blanding omfattende en forbindelse i samsvar med et av kravene 1 til

20

10, i forbindelse med i det minste ett legemiddel-bindemiddel.

14. Legemiddel-medikament blanding i samsvar med krav 13, ytterligere omfattende en annen farmasøytisk aktiv forbindelse.

25