

## Supporting Information

### Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship Studies of Novel Thioether Pleuromutilin Derivatives as Potent Antibacterial Agents

Chenyu Ling,<sup>†</sup> Liqiang Fu,<sup>†</sup> Suo Gao,<sup>†</sup> Wenjing Chu,<sup>†</sup> Hui Wang,<sup>‡</sup> Yanqin Huang,<sup>§</sup>  
Xiaoyan Chen,<sup>†</sup> and Yushe Yang<sup>\*,†</sup>

<sup>†</sup>State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese  
Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

<sup>‡</sup>Department of Microbiology, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu  
Province 210009, China

<sup>§</sup>MicRx Pharmaceuticals, Inc., Shanghai 201203, China

### Table of Contents

Table S1. Individual MIC Data of Pleuromutilin Derivatives **17-24, 43-45, 52-60, 68-73,**  
**75-78 and 83-86** S2

Table S2. Individual MIC Data of Pleuromutilin Derivatives **87-93, 95-97 and 105-111**  
S7

**Table S1. Individual MIC Data of Pleuromutilin Derivatives 17-24, 43-45, 52-60, 68-73, 75-78 and 83-86<sup>a</sup>**

Bacterial Strains	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )								
	17	18	19	20	21	22	23	24	43
MSSA-01	0.5	0.5	0.5	0.125	0.25	0.25	0.063	0.063	2
MSSA-02	0.5	0.5	0.125	0.125	0.25	0.125	0.063	0.063	1
MSSA-03	0.5	0.5	0.25	0.125	0.25	0.125	0.031	0.063	1
MSSA-04	0.5	0.5	0.25	0.125	0.125	0.5	0.031	0.063	1
MSSA-05	0.5	0.5	0.25	0.125	0.125	0.125	0.031	0.063	1
MRSA-01	0.5	0.5	0.25	0.063	0.25	0.125	0.063	0.063	0.5
MRSA-02	0.5	0.5	0.25	0.063	0.25	0.5	0.063	0.063	1
MRSA-03	0.5	0.5	0.25	0.125	0.25	0.25	0.031	0.063	0.125
MRSA-04	0.5	0.5	0.125	0.125	0.25	1	0.063	0.063	1
MRSA-05	0.5	0.5	0.25	0.125	0.25	2	0.063	0.125	2
MSSE-01	0.25	0.25	0.125	0.125	0.063	0.125	0.031	0.125	1
MSSE-02	0.5	0.5	0.25	0.125	0.125	0.25	0.031	0.25	2
MSSE-03	0.25	0.25	0.125	0.125	0.063	0.125	0.031	0.063	4
MSSE-04	0.5	0.5	0.125	0.125	0.063	0.125	0.031	0.063	2
MSSE-05	1	2	1	0.125	0.125	0.5	0.031	0.125	2
MRSE-01	1	2	0.5	0.063	16	2	0.031	0.5	0.5
MRSE-02	0.25	0.25	0.125	0.063	0.063	0.25	0.031	0.063	2
MRSE-03	0.5	0.5	0.25	0.063	0.125	0.25	0.031	0.25	0.25
MRSE-04	0.25	0.5	0.125	0.063	0.125	0.5	0.031	0.25	2
MRSE-05	0.25	0.25	0.25	0.063	0.125	0.25	0.031	0.25	1
PRSP-01	0.5	0.5	0.125	0.125	0.25	2	0.031	0.063	2

PRSP-02	0.5	0.5	0.125	0.125	0.125	0.125	0.031	0.063	2
PRSP-03	0.5	2	0.125	0.125	0.25	0.5	0.063	0.063	0.25
PRSP-04	0.25	2	0.5	0.125	0.25	0.5	0.063	0.063	0.5
PRSP-05	0.125	2	0.25	0.125	0.25	1	0.063	0.063	0.5
Bacterial	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )								
Strain	<b>44</b>	<b>45</b>	<b>52</b>	<b>53</b>	<b>54</b>	<b>55</b>	<b>56</b>	<b>57</b>	<b>58</b>
MSSA-01	0.125	0.25	0.063	0.063	0.25	0.063	0.125	0.063	0.25
MSSA-02	4	0.5	0.063	0.5	0.25	0.063	1	0.063	0.25
MSSA-03	2	0.25	0.063	0.5	0.063	0.063	1	0.063	0.5
MSSA-04	2	0.5	0.063	0.25	0.063	0.063	0.25	0.063	0.5
MSSA-05	1	0.25	0.063	0.5	0.125	0.063	1	0.125	0.25
MRSA-01	1	0.5	0.031	0.063	0.25	0.031	0.063	0.063	0.25
MRSA-02	0.5	0.5	0.063	0.5	0.063	0.063	0.5	0.063	0.25
MRSA-03	4	0.5	0.063	2	0.25	0.063	2	0.063	0.5
MRSA-04	0.125	0.25	0.031	0.031	0.063	0.031	0.125	0.063	0.25
MRSA-05	1	0.25	0.031	0.5	0.063	0.031	1	0.25	0.25
MSSE-01	2	0.125	0.031	1	0.063	0.031	1	0.063	0.25
MSSE-02	2	0.25	0.031	0.5	0.063	0.031	2	0.063	0.5
MSSE-03	2	0.125	0.031	0.25	0.063	0.031	0.5	0.063	0.25
MSSE-04	2	0.5	0.031	2	0.25	0.031	2	0.063	0.25
MSSE-05	2	1	0.031	1	0.25	0.031	1	0.063	0.25
MRSE-01	1	1	0.063	1	0.125	0.031	2	0.25	0.5
MRSE-02	4	0.25	0.063	4	0.063	0.031	4	0.063	0.25
MRSE-03	0.125	0.25	0.063	0.031	0.063	0.031	0.063	0.25	0.5
MRSE-04	2	0.25	0.063	1	0.5	0.031	2	0.125	0.25

MRSE-05	1	0.25	0.031	0.031	0.25	0.031	0.125	0.125	0.5
PRSP-01	0.5	0.25	0.063	0.25	0.063	0.063	0.5	0.063	0.25
PRSP-02	0.125	0.25	0.063	0.063	0.125	0.063	0.063	0.063	0.25
PRSP-03	1	1	0.063	0.5	0.125	0.063	0.125	0.063	0.25
PRSP-04	2	1	0.063	0.5	0.25	0.063	1	0.125	0.5
PRSP-05	4	2	0.063	2	0.25	0.063	2	0.125	1
Bacterial	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )								
Strains	<b>59</b>	<b>60</b>	<b>68</b>	<b>69</b>	<b>70</b>	<b>71</b>	<b>72</b>	<b>73</b>	<b>75</b>
MSSA-01	0.25	1	0.5	0.125	0.125	0.125	0.5	0.063	0.063
MSSA-02	0.25	1	0.25	0.125	0.125	0.125	0.5	0.063	0.063
MSSA-03	0.25	1	2	0.125	0.125	0.125	1	0.125	0.063
MSSA-04	0.25	1	4	0.125	0.125	0.25	1	0.125	0.063
MSSA-05	0.125	1	2	0.5	0.25	0.5	2	0.25	0.125
MRSA-01	0.25	1	1	0.125	0.125	0.125	0.5	0.125	0.063
MRSA-02	0.25	1	0.5	0.125	0.125	0.125	0.5	0.063	0.063
MRSA-03	0.25	1	0.5	0.125	0.125	0.125	0.5	0.063	0.063
MRSA-04	0.25	1	0.5	0.063	0.125	0.125	0.5	0.063	0.063
MRSA-05	0.25	1	2	0.25	0.5	1	2	0.125	0.125
MSSE-01	0.5	2	0.25	0.25	0.125	0.25	4	0.5	0.063
MSSE-02	0.5	1	0.5	0.5	0.125	0.125	4	0.25	0.125
MSSE-03	0.25	1	1	0.125	0.125	0.125	2	0.25	0.063
MSSE-04	0.25	1	0.25	0.125	0.125	0.063	0.5	0.063	0.063
MSSE-05	0.25	1	0.5	0.25	0.125	0.25	1	0.25	0.063
MRSE-01	0.25	2	1	1	1	1	4	0.5	0.25
MRSE-02	0.5	1	0.5	0.063	0.125	0.125	0.5	0.063	0.063

MRSE-03	0.5	1	1	0.5	1	0.25	4	0.5	0.125
MRSE-04	1	2	2	1	0.5	0.5	8	0.5	0.5
MRSE-05	0.25	1	0.25	0.5	0.25	0.25	2	0.5	0.125
PRSP-01	0.5	1	0.5	0.125	0.125	0.125	0.5	0.063	0.063
PRSP-02	0.5	2	0.5	0.25	0.125	0.125	1	0.063	0.063
PRSP-03	0.5	2	2	0.5	0.125	0.5	0.5	0.125	0.125
PRSP-04	1	2	2	0.5	0.25	0.5	1	0.25	0.125
PRSP-05	1	4	4	0.5	0.25	0.5	2	0.25	0.125
Bacterial Strains	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )								
	<b>76</b>	<b>77</b>	<b>78</b>	<b>83</b>	<b>84</b>	<b>85</b>	<b>86</b>	<b>Retapa mulin</b>	<b>6</b>
MSSA-01	0.25	0.125	0.5	0.063	0.063	0.063	0.063	0.063	0.063
MSSA-02	0.25	0.125	0.5	0.125	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125
MSSA-03	0.5	0.125	0.5	0.063	0.063	0.063	0.063	0.125	0.063
MSSA-04	0.5	0.5	0.5	0.125	0.125	0.125	0.063	0.125	0.063
MSSA-05	1	0.063	0.5	0.125	0.063	0.063	0.063	0.063	0.063
MRSA-01	0.25	0.125	0.5	0.063	0.125	0.063	0.031	0.063	0.063
MRSA-02	0.25	0.125	0.5	0.125	0.063	0.063	0.063	0.063	0.063
MRSA-03	0.25	0.125	0.5	0.063	0.063	0.125	0.031	0.063	0.063
MRSA-04	0.25	0.125	0.5	0.063	0.063	0.25	0.063	0.063	0.063
MRSA-05	1	0.125	0.5	0.063	0.125	0.125	0.063	0.125	0.125
MSSE-01	0.5	0.5	0.5	0.063	0.063	0.063	0.031	0.125	0.125
MSSE-02	1	0.25	0.5	0.063	0.063	0.063	0.031	0.125	0.063
MSSE-03	0.25	0.125	0.5	0.063	0.125	0.063	0.031	0.063	0.063
MSSE-04	0.125	0.125	0.5	0.063	0.25	0.125	0.063	0.063	0.063
MSSE-05	0.5	0.063	0.5	0.125	0.25	0.25	0.063	0.063	0.063

MRSE-01	1	0.5	1	0.063	0.063	0.063	0.063	0.5	0.25
MRSE-02	0.125	0.125	0.5	0.063	0.063	0.063	0.063	0.063	0.063
MRSE-03	2	0.125	0.5	0.063	0.063	0.125	0.25	0.125	0.063
MRSE-04	1	0.25	1	0.063	0.063	0.125	0.031	0.125	0.063
MRSE-05	1	0.25	1	0.5	0.125	0.25	0.031	0.063	0.125
PRSP-01	0.25	0.25	0.5	0.125	0.25	0.25	0.063	0.063	0.063
PRSP-02	0.25	0.5	1	0.125	0.25	0.25	0.063	0.063	0.063
PRSP-03	0.5	0.5	1	0.125	0.063	0.125	0.063	0.125	0.063
PRSP-04	1	0.5	1	0.25	0.063	0.125	0.063	0.125	0.125
PRSP-05	1	0.25	1	0.25	0.125	0.125	0.063	0.125	0.125

<sup>a</sup>MIC, minimum inhibitory concentration; methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, 5 strains (MSSA-01~MSSA-05); methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 5 strains (MRSA-01~MRSA-05); methicillin-sensitive *Staphylococcus epidermidis*, 5 strains (MSSE-01~MSSE-05); methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, 5 strains (MRSE-01~MRSE-05); penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, 5 strains (PRSP-01~PRSP-05).

**Table 2. Individual MIC Data of Pleuromutilin Derivatives 87-93, 95-97 and 105-111<sup>a</sup>**

Bacterial Strains	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )									
	87	88	89	90	91	92	93	95	96	97
MSSA-01	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.25	0.25	0.5	0.125	2
MSSA-02	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.063	0.25	0.5	0.125	0.25
MSSA-03	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.063	0.25	0.5	0.125	2
MSSA-04	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.063	0.125	0.5	0.125	0.125
MSSA-05	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.063	0.031	0.5	0.125	0.125
MSSA-06	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.125	0.125	0.5	0.125	0.25
MSSA-07	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.25	0.125	0.5	0.125	0.25
MRSA-01	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.25	0.25	4	0.125	2
MRSA-02	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.25	0.25	0.5	0.125	2
MRSA-03	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.25	0.25	0.5	0.125	0.25
MRSA-04	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.125	0.25	0.5	0.125	0.25
MRSA-05	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.125	0.125	0.125	0.125	0.25
MRSA-06	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.25	0.125	0.5	0.125	0.25
MRSA-07	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.25	0.25	4	0.125	2
MSSE-01	0.125	0.125	0.125	0.25	0.063	0.125	0.063	0.125	0.063	0.125
MSSE-02	0.125	0.125	0.125	0.5	0.063	0.031	0.125	0.5	0.031	0.125
MSSE-03	0.125	0.125	0.125	0.25	0.063	0.125	0.063	0.125	0.125	0.125
MSSE-04	0.125	0.125	0.125	0.25	0.063	0.063	0.125	0.5	0.125	0.25
MSSE-05	0.125	0.125	0.125	1	0.063	0.25	0.125	0.5	0.25	0.25
MRSE-01	0.125	0.125	0.125	0.5	0.063	0.25	0.25	0.5	0.125	0.5
MRSE-02	0.125	0.25	0.125	0.25	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.25
MRSE-03	0.125	0.125	0.125	0.25	0.063	0.25	0.125	0.5	0.125	0.25
MRSE-04	0.125	0.125	0.125	1	0.063	0.25	0.125	0.125	0.125	0.125
MRSE-05	0.125	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25	0.125	0.5	0.125	0.125

PRSP-01	0.125	0.125	0.125	0.25	0.063	0.125	0.031	0.125	0.031	0.125
PRSP-02	0.125	0.125	0.25	0.25	0.125	0.125	0.031	0.125	0.031	0.125
PRSP-03	0.125	0.125	0.125	0.5	0.063	0.125	0.125	0.5	0.125	0.125
PRSP-04	0.125	0.125	0.125	0.5	0.063	0.125	0.063	0.5	0.063	0.125
PRSP-05	0.125	0.25	0.125	0.25	0.063	0.125	0.125	0.5	0.063	0.125
PRSP-06	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	0.125	0.125	0.5	0.063	0.125
PRSP-07	0.063	0.25	0.125	0.5	0.063	0.125	0.031	0.5	0.031	0.125
MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )										
Bacterial Strains	<b>105</b>	<b>106</b>	<b>107</b>	<b>108</b>	<b>109</b>	<b>110</b>	<b>111</b>	<b>Retapamulin</b>	<b>6</b>	
MSSA-01	0.5	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	
MSSA-02	0.5	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	
MSSA-03	0.5	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	
MSSA-04	0.5	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	
MSSA-05	0.5	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	
MSSA-06	1	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	
MSSA-07	1	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	
MRSA-01	1	0.125	0.125	0.06	0.063	0.063	0.25	0.25	0.063	
MRSA-02	1	0.125	0.125	0.06	0.063	0.063	0.25	0.25	0.063	
MRSA-03	1	0.125	0.125	0.06	0.063	0.063	0.25	0.25	0.063	
MRSA-04	1	0.125	0.125	0.06	0.063	0.063	0.25	0.25	0.063	
MRSA-05	1	0.125	0.125	0.06	0.125	0.063	0.25	0.25	0.063	
MRSA-06	1	0.125	0.125	0.125	0.125	0.063	0.25	0.25	0.063	
MRSA-07	1	0.125	0.25	0.125	0.125	0.063	0.25	0.25	0.063	
MSSE-01	1	0.125	0.25	0.063	0.063	0.125	0.25	0.125	0.063	
MSSE-02	1	0.125	0.125	0.063	0.125	0.125	0.25	0.125	0.125	



MSSE-03	1	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125	0.5	0.125	0.063	
MSSE-04	0.5	0.125	0.125	0.063	0.25	0.125	0.25	0.125	0.125	
MSSE-05	1	0.125	0.5	0.5	0.063	0.5	0.125	0.25	0.063	
MRSE-01	0.5	0.125	0.125	0.063	0.125	0.063	1	0.25	0.125	
MRSE-02	0.5	0.125	0.25	0.125	0.25	0.063	0.25	0.25	0.063	
MRSE-03	1	0.125	0.5	0.5	0.125	0.5	0.25	0.5	0.25	
MRSE-04	1	0.125	0.25	0.063	0.063	0.063	0.25	0.25	0.063	
MRSE-05	1	0.125	0.125	0.063	0.25	0.063	0.5	0.25	0.063	
PRSP-01	0.125	0.125	0.125	0.5	0.063	0.063	0.063	0.063	0.063	
PRSP-02	0.125	0.125	0.125	0.063	0.063	0.063	0.125	0.063	0.063	
PRSP-03	0.125	0.125	0.125	0.063	0.063	0.063	0.063	0.063	0.063	
PRSP-04	0.125	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125	0.125	0.25	0.063	
PRSP-05	0.125	0.125	0.125	0.063	0.063	0.125	0.125	0.063	0.063	
PRSP-06	0.063	0.125	0.125	0.125	0.063	0.063	0.063	0.063	0.063	
PRSP-07	0.25	0.125	0.125	0.063	0.063	0.063	0.063	0.063	0.063	

<sup>a</sup>MIC, minimum inhibitory concentration; methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, 7 strains (MSSA-01~MSSA-07); methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 7 strains (MRSA-01~MRSA-07); methicillin-sensitive *Staphylococcus epidermidis*, 5 strains (MSSE-01~MSSE-05); methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, 5 strains (MRSE-01~MRSE-05); penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, 7 strains (PRSP-01~PRSP-07).