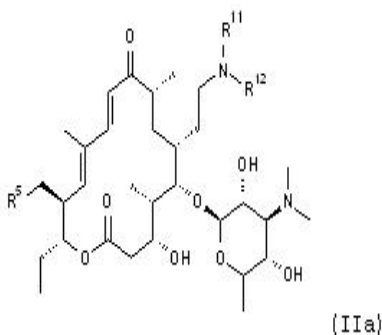


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS DE TILOSINA Y MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN			
2	Datos del Solicitante / Titular		
Nombre:		BAYER ANIMAL HEALTH GMBH	Dirección Electrónica:
			clientes@cavelier.com
Dirección:		51368 Leverkusen, Alemania	Domicilio/País de constitución:
			ALEMANIA - NORDRHEIN-WESTFALEN - LEVERKUSEN
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	
Número:		965643-	
3	Solicitantes		

Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	BAYER ANIMAL HEALTH GMBH	EE	965643
2.	KITASATO INSTITUTE	EE	1037341
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Gerd KLEEFELD	Dirección Electrónica: clientes@cavelier.com
Dirección:		Franziskusstr. 27 41468 Neuss, Alemania	Domicilio/País de constitución: ALEMANIA - NORDRHEIN- WESTFALEN - NEUSS
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica			
Número:		-	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	KLEEFELD Gerd	ALEMANIA	
2.	FROYMAN Robrecht	BELGICA	
3.	LUDWIG Carolin	ALEMANIA	
4.	OMURA Satoshi	JAPON	
5.	SUNAZUKA Toshiaki	JAPON	
6.	TOMOYASU Hirose	JAPON	
7.	AKIHIRO Sugawara	JAPON	
8.	KAZURO Shiomi	JAPON	
6	Datos Inventor(es)		

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ALEMANIA	NORDRHEIN-WESTFALEN	NEUSS	Franziskusstr. 27 41468 Neuss, Alemania
2.	BELGICA	LIMBURG	HEUSDEN-ZOLDER	Averbodeshof 24 3550 Heusden-Zolder, Belgica
3.	ALEMANIA	NORDRHEIN-WESTFALEN	MEERBUSCH	Fischelner Str. 67 40668 Meerbusch, Alemania
4.	JAPON	KANTO	TOKIO	3-12, Okamoto 3-chome Setagaya-ku, Tokyo 157-0076, Japón
5.	JAPON	CHIBA	FUNABASHI	353-6-405, Gyoda-cho, Funabashi-shi Chiba, Tokyo 273-0043, Japón
6.	JAPON	KANAGAWA	KAWASAKI-SHI	44-12-2, Takaishi 2- Chome, Asao-ku Kawasaki-shi, Kanagawa 215-0003, Japón
7.	JAPON	KANTO	TOKIO	4-20-303, Kamishakujii 2- Chome Nerima-ku, Tokyo 177-0044, Japón
8.	JAPON	TOKYO	SHIBUYAKU	23-7-202, Ebisu 1-Chome Shibuya-ku, Tokyo 150-0013, Japón
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com
Dirección:		CARRERA. 4 No. 72-35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación:				

☒ CEDULA DE CIUDADANIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

79780910-

Presentación de Poder

Año de Radicación

Número de Radicación

8

Datos Solicitud: PCT / WO

Número Solicitud:

PCT/EP2014/060665

Fecha Solicitud:

23/05/2014

Número Publicacion:

WO 2014/187957 A1

Fecha Publicacion:

27/11/2014

9

Declaraciones de prioridad

☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	13169009.1	23/05/2013

10

Reivindicaciones

Número reivindicaciones:

11

Pago Reivindicaciones:

No

11

Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

- ☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
- ☐ Universidades públicas o privadas
- ☐ Entidades sin ánimo de lucro

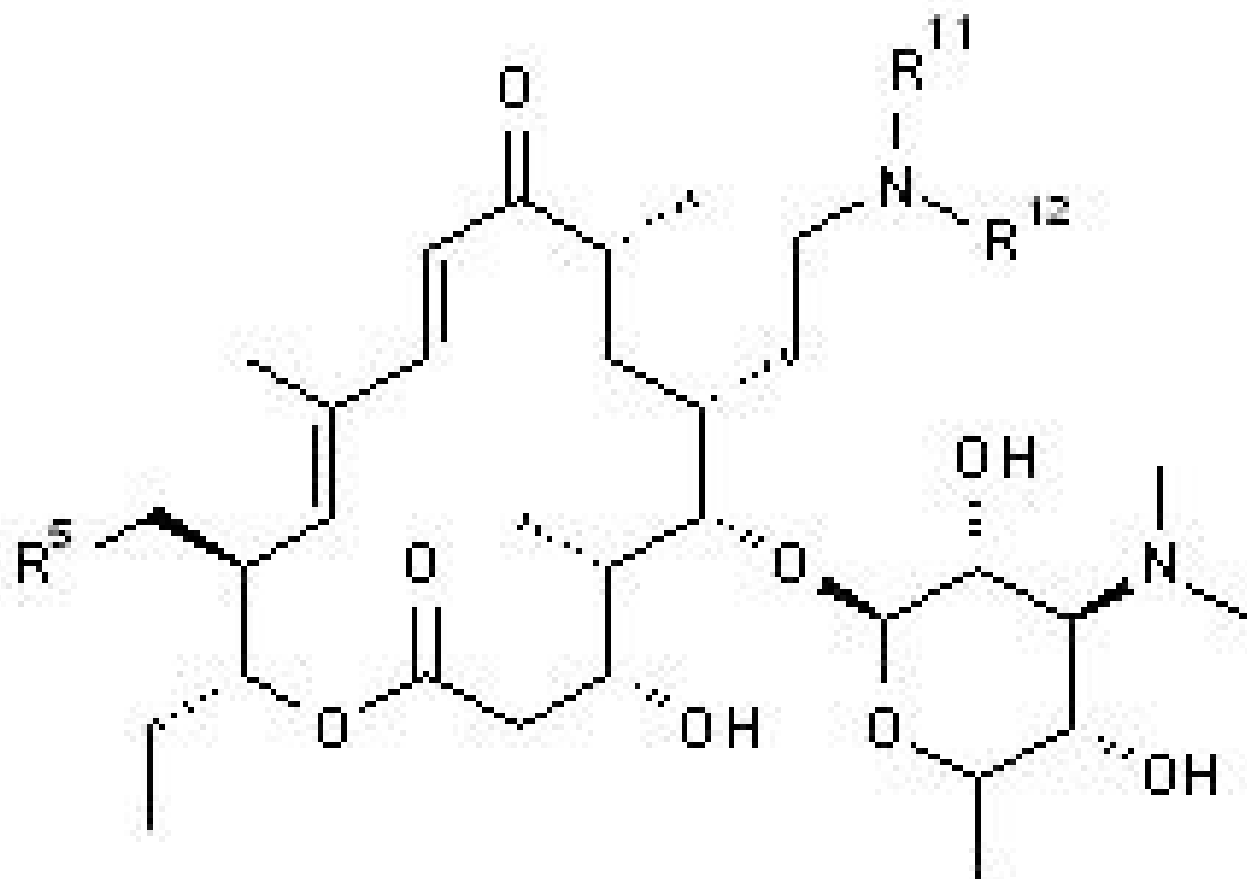
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12

Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
- ☒ Descripción
- ☐ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional

- ☐ Listado de secuencias
- ☒ Artes finales 12 x 12 cm
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos



(IIa)

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BIP PATENTS
Bayer Intellectual Property GmbH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein
ALLEMAGNE

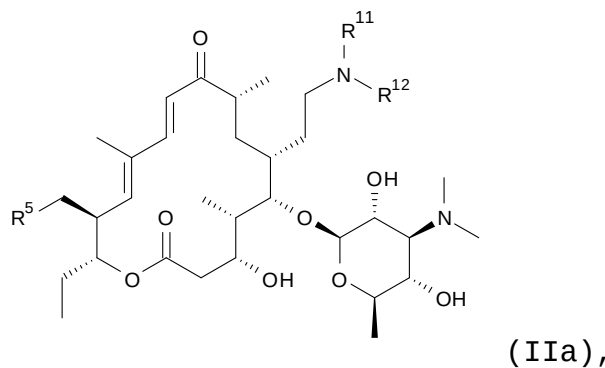
Date of mailing (day/month/year) 10 November 2015 (10.11.2015)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference BHC138004-WO	
International application No. PCT/EP2014/060665	International filing date (day/month/year) 23 May 2014 (23.05.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address FROYMAN, Robrecht Heerweg 112 40789 Monheim Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address FROYMAN, Robrecht Averbodeshof 24 3550 Heusden-Zolder Belgium	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Wimmer Peter e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
Facsimile No. +41 22 338 89 70	

DERIVADOS DE TILOSINA Y MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN**RESUMEN**

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de macrólidos, en particular nuevos derivados de tilosina de la fórmula (IIa),



una composición farmacéutica o veterinaria que comprende los derivados; un método para su preparación; un método de tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas en un animal, que comprende administrar los derivados o la composición; y un uso de los derivados para la elaboración de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas en un animal.

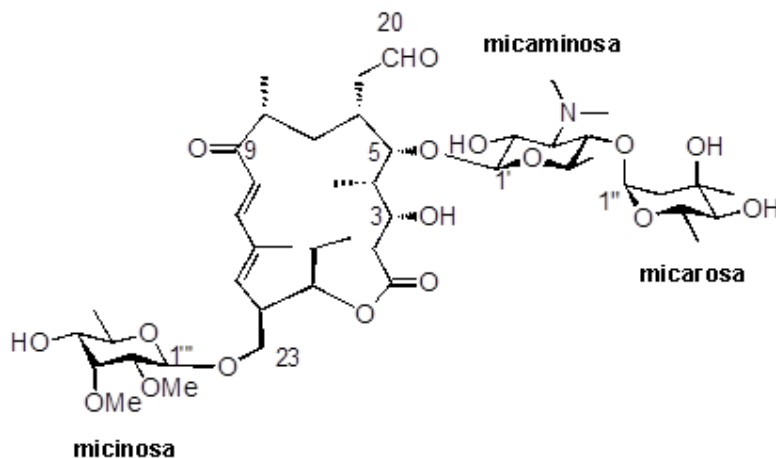
DERIVADOS DE TILOSINA Y MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de macrólido, en particular nuevos derivados de tilosina; una composición farmacéutica o veterinaria que comprende cualquiera de los derivados; un método para su preparación; un método de tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas en un animal, donde el método comprende administrar cualquiera de los derivados o la composición; y el uso de los derivados para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas en un animal.

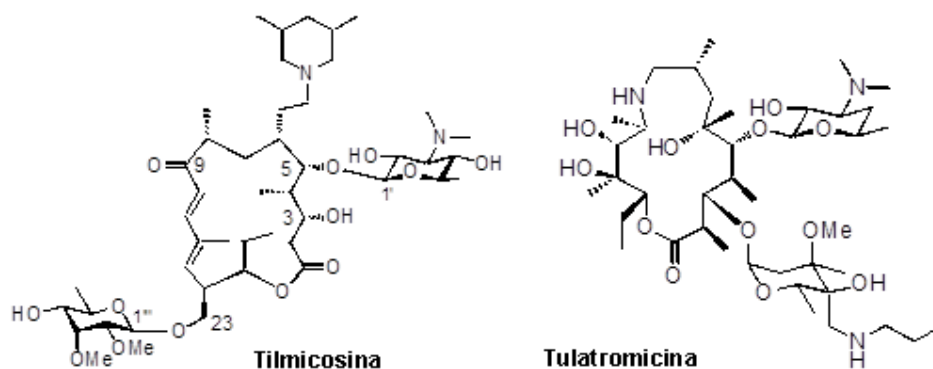
Los macrólidos generalmente tienen una estructura química de grupo macrocíclico de 12, 14 o 16 miembros (aglicona) sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes como por ejemplo azúcares neutros, desoxiazúcares o aminoazúcares. Los macrólidos tienen un amplio espectro de actividad antibacterial por ejemplo contra *Pneumococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Actinobacillus* spp, *Pasteurella* spp y patógenos atípicos como por ejemplo *Mycoplasma*, *Legionella* o *Chlamydia* que son resistentes a otros fármacos. En consecuencia, se ha utilizado a los macrólidos para el tratamiento de diversas infecciones del tracto respiratorio, entre otras. Hasta la actualidad se han

descubierto o sintetizado diversos macrólidos, incluyendo típicamente la tilosina representada por la siguiente fórmula:



Se ha utilizado la tilosina para el tratamiento de infecciones por bacterias gran-positivas y *Mycoplasma* en animales de corral.

Con el fin de expandir aun más el espectro de la tilosina y mejorar su biodisponibilidad oral, se han evaluado diversos derivados de tilosina. Los ejemplos de dichos derivados de tilosina típicamente incluyen, entre otros, tilmicosina y tulatromicina (la tulatromicina pertenece a otra clase de compuestos) representados por las siguientes fórmulas, respectivamente:



La tilmicosina y la tulatromicina son útiles para el tratamiento de pasteurelosis causada por bacilos gram-negativos como por ejemplo *Pasteurella* o *Mannheimia*. Son los antibióticos más importantes y comúnmente usados en animales de corral.

Sin embargo, la aparición de bacterias resistentes está inextrincablemente relacionada con la necesidad de nuevos antibióticos. Por lo tanto, aún existe la necesidad de proveer nuevos antibióticos.

Los antecedentes pueden encontrarse en las siguientes referencias de patente y no patente:

Referencias de patente:

EP 124216	WO 2003-089446
EP 240264	WO 2003-089447
EP 606747	WO 2005-118610
WO 1996-009312	WO 2005-118610
WO 2003-039558	WO 2007-071370
WO 2003-039558	WO 2009-064953
WO 2003-043642	

Referencias no patente:

Woodward, R. B., *Angew. Chem.* **1957**, 69, 50-58.

Brockmann, H.; Henkel, W. *Naturwissenschaften.* **1950**, 37, 138.

Pinnert-Sindico, S.; Ninet, L.; Preud'homme, J.; Cosar, C. Rhone-Poulenc Research Labs., Paris, *Antibiotics Ann.* **1955**, 2, 1954-1955.

Hansen, J. L.; Ippolito, J.A.; Ban, N.; Nissen, P.; Moore, P. B.; Steitz, T. A. *Molecular Cell.* **2002**, 10, 117.

Ducruix, A.; Pascard, C.; Nakagawa, A.; Omura, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 947.

Morin, R. B.; Gorman, M.; Hamill, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 4737-4740.

Omura, S.; Nakagawa, A.; Neszmelyi, A.; Gero, S. D.; Sepulcre, A. M.; Piriou, F.; Lukacs, G. J. *Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4001-4009.

McGuire, J. M. *Antibiot. Chemother.* **1961**, 11, 320-327.

Debono, M.; Kirst, H. A.; Omura, S. J. *Antibiot.* **1989**, 42, 1253-1267.

Shokichi Nakajima: Resistant to the drugs - fight against infections-, Maruzen, Tokyo (2000), Cattle death loss: the National Statistics Service (NASS). *United State department of Agriculture*, 5 de mayo de

2006

Rogert A. Smith: Impact of disease on feedlot performance: A review. *J. Anim. Sci.* **1998**, 76, 276-274.

Maina, H.; John, D. B.; Ben A. *FEMS Microbiol. Lett.* **2006**, 256, 1-10.

Yasutomo Arashima: Misunderstanding of "pasteurellosis" in Japan.

Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.

Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-2599.

a) Huisgen, R. *Pure Applied Chem.* **1989**, 61, 613-628. b) Huisgen, R. *In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, **1984**, 1, 1-176.

a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-2599.

Macrolide antibiotics. Chemistry, biology, and practice. editado por Omura, S. Academical Press, Inc., Orlando, FL 32887. 1984.

Hirose, T.; Sunazuka, T.; Noguchi, Y.; Yamaguchi, Y.; Hanaki, H.; Sharpless, K. B.; Omura, S. *Heterocycles*, **2006**, 69, 55-61.

Kirst, H. A.; Toth, J. E.; Debono, M.; Willard, K. E.;

Truedell, B. A.; Ott, J. L.; Counter, F. T.; Felty-Duckworth, A. M.; Pekarek, R. S. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1631-1641.

Mereu, A.; Moriggi, E.; Napoletano, M.; Regazzoni, C.; Manfredini, S.; Mercurio, T. P.; Pellacini, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5801-5804.

Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Forkin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2597.

Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.

Noboru Kagei: *Journal of preventive medicine*, 1985, **199**, 32-33.

Yoshio Ueno, Satoshi Omura: "Microbial Chemistry, 2nd. edition", Nankodo (1986).

Tsuyoshi Yamada: "Fight between bacterium and human", Ishiyaku Publishers, Inc.

Satoshi Omura, Ruiko Oiwa: *Chemistry and Biology*, **1982**, *20*, 10-12.

Cassinelli, G.; Cotta, G.; D'Amico, G.; Della, B. C.; Grein, A.; Mazzoleni, R.; Ricciardi, M. L.; Tintinelli, R. *Arch. Mikrobiol.* **1970**, *70*, 197-210.

Bruna, D. C.; Ricciardi, M. L.; Sanfilippo, A. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1973**, *3*, 708-710.

Hamill, R. L.; Hoehn, M. M. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 100-103.

Probst, G. W.; Hoehn, M. M.; Woods, B. L. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1966**, 789-795.

Haneisi, T.; Arai, M.; Kitano, N.; Yamamoto, S. *J. Antibiot.* **1974**, 27, 339-342.

Masatoshi Inukai, Hiroshi Mishima: Current Chemistry special 9 "Advanced antibiotics", Tokyo Kagakudojin, **1987**, 37-43.

a) Omura, S.; Otoguro, K.; Imamura, N.; Huga, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R., Tanaka, Y.; Tanaka, H.; Xue-hui, S.; En-tai, Y. *J. Antibio*, **1987**, 40, 623-629. b) Imamura, N.; Kuga, H.; Otoguro, K.; Tanaka, H.; Omura, S. *J. Antibio*. **1989**, 42, 156-158.

Giencke, W.; Ort, O.; Stark, H. *Liebigs. Ann. Chem.* **1989**. 671-676.

Moss, R. A.; Landon, M. J.; Luchter, K. M.; Mamantov, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4392-4394.

Tsuzuki, K.; Yan, F.; Otoguro, K.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1991**, 44, 774-784.

Kar, A.; Argade, N. P. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 2991.

Nam, N. H.; Kim, Y.; You, Y. J.; Hong, D. H.; Kim, H. M.; Ahn, B. Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1955-1958.

Naora, H.; Ohnuki, T.; Nakamura, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 993-994.

Thakkalapally, A.; Benin, V. *Tetrahedron*. **2005**, 61,

4939-4948.

RESUMEN DE LA INVENCION

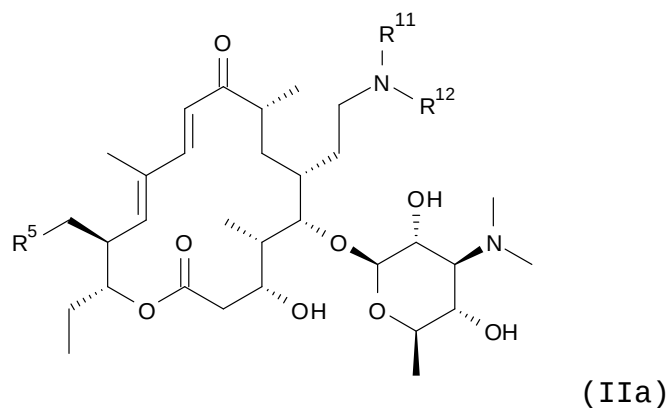
El objeto de la presente invención es obtener nuevas entidades químicas eficaces en el tratamiento o prevención de infecciones en animales causadas por bacterias tales como:

Staphilococcus spp, Streptococcus spp, Enterococcus spp, Neisseria spp, Moraxella spp, Corynebacterium spp, Lactobacillus spp, Bacillus spp, Listeria spp, Erysipelothrix spp, Arcanobacterium spp, Vibrio spp Aeromonas spp, Escherichia spp, Klebsiella spp, Proteus spp, Salmonella spp, Shigella spp, Morganelia spp, Citrobacter spp, Enterobacter spp, Serratia spp, Erwinia spp, Yersinia spp, Pseudomonas spp, Alcaligenes spp, Burkholderia spp, Phyllobacterium spp, Acinetobacter spp, Stenotrophomonas spp, Haemophilus spp, Actinobacillus spp, Bordetella spp, Pasteurella spp, Brucella spp, Campylobacter spp, Capnocytophaga spp, Francisella spp, Helicobacter spp, Legionella spp, Mycoplasma spp, Ureaplasma spp, Bartonella spp, Chlamydia spp, Coxiella spp, Ehrlichia spp, Rickettsia spp, Borrelia spp, Leptospira spp, Treponema spp, Brachyspira spp, Veillonella spp, Peptostreptococcus spp, Peptococcus spp, Bacteroides spp, Porphyromonas spp, Prevotella spp, Fusobacterium spp, Clostridium spp, Actinomyces spp, Propionibacte-

rium spp, Eubacterium spp, Lactobacillus spp, Bifidobacterium spp.

Más específicamente los presentes compuestos se pueden usar en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas causadas por bacterias gram positivas como por ejemplo infecciones por estafilococos, estreptococos, Lactobacillus acidophilus, Corynebacterium diphtheriae, Propionibacterium acnes, Actinomyces bovis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Bacilos o Clostridia y bacterias gram-negativas como por ejemplo Pasteurella, Mannheimia o Mycoplasma en animales.

En una forma de realización, la presente invención provee compuestos representados por la fórmula (IIa):



o una sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco o solvato de los mismos;

donde, R^{11} y R^{12} se seleccionan en forma independiente entre sí entre

hidrógeno;

CHO;

C₁-C₆-X, donde X se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo o hidroxilo protegido, halógeno, y N₃,

CN;

C1-C6-alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido;

C2-C6-alqueno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido;

C2-C6-alquino, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido;

C3-C14-cicloalquilo;

C3-C14-cicloalquilo sustituido;

arilo;

arilo sustituido;

heterociclo;

heterociclo sustituido;

o R¹¹ y R¹² tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están conectados forman N₃ o un anillo de 3 a 7

miembros que puede contener opcionalmente una función hetero seleccionada entre el grupo que consiste en -O-, -NH-, -N(C1-C6-alquilo)-, -N(arilo)-, -N (heteroarilo)-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂-; C3-C14 cicloalquilo; y

donde R⁵ es

hidrógeno;
 hidroxilo;
 hidroxilo protegido;
 halógeno;
 -N₃; o

N-Y₂, donde cada Y se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C1-C6-alquilo, o los dos Y tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están conectados forman un anillo de 3 a 7 miembros.

En una forma de realización adicional, la presente invención provee compuestos de dicha fórmula (IIa), donde:

R⁵ es hidroxil.

En otra forma de realización, la presente invención provee compuestos de dicha fórmula (IIa), donde:

al menos R¹¹ o R¹² es C1-C6-alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido, y donde

preferiblemente

al menos R^{11} o R^{12} es C1-C6-alquilo, sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterociclo y heterociclo sustituido, y donde más preferiblemente

al menos R^{11} o R^{12} es C1-C3-alquilo, sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterociclo y heterociclo sustituido, y donde aún más preferiblemente

al menos R^{11} o R^{12} es C1-C3-alquilo, sustituido con un 1,2,3-triazol sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterociclo y heterociclo sustituido.

En aun otra forma de realización la presente invención provee compuestos de dicha fórmula (IIa), donde:

uno de R^{11} y R^{12} es C1-C6-alquilo, sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterociclo y heterociclo sustituido, y el otro de R^{11} y R^{12} es

hidrógeno o

C1-C6-alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido; donde preferiblemente

uno de R^{11} o R^{12} es C1-C3-alquilo, sustituido con un

sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterociclo y heterociclo sustituido, y el otro de R^{11} y R^{12} es

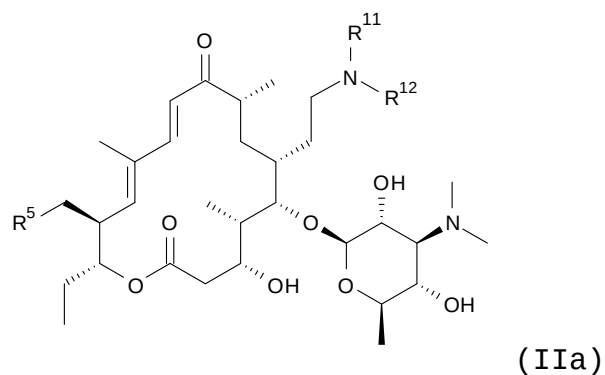
hidrógeno o

C1-C3-alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido, donde aún más preferiblemente uno de R^{11} y R^{12} es C1-C2-alquilo, sustituido con un 1,2,3-triazol sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterociclo y heterociclo sustituido, y el otro de R^{11} y R^{12} es

hidrógeno o

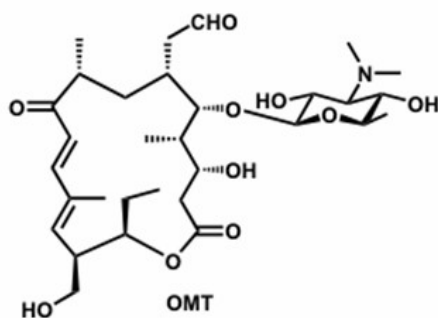
C1-C2-alquilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo y arilo sustituido.

En otra forma de realización, la presente invención provee un método para preparar un compuesto de la fórmula (IIa):

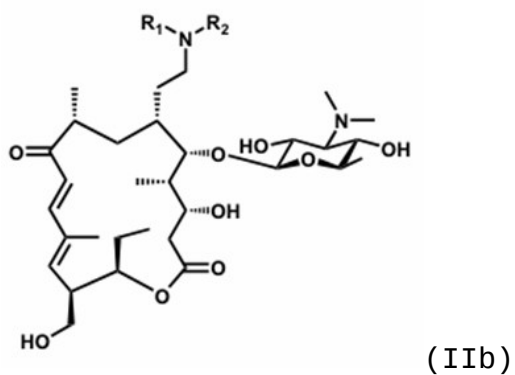


donde R^5 , R^{11} y R^{12} son como se definen precedentemente;
donde el método comprende al menos uno de los pasos si-
guientes (i), (ii), (iii) y/o (iv):

(i) hacer reaccionar O-micaminosiltilonolida (OMT):



con una amina de la fórmula general NR^1R^2 para formar
un compuesto de la siguiente fórmula (IIb)



donde

R^1 es como se define para R^{11} y R^{12} en la fórmula (IIa) precedente, y

R^2 es C2-C6-alquinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido; o

(ii) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IIb),

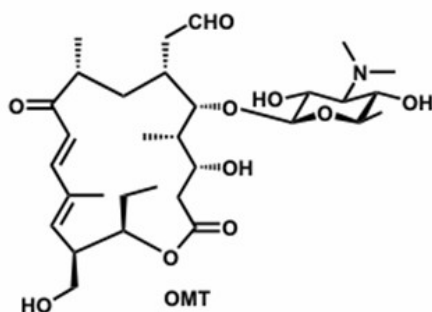
donde

R^1 es como se define para R^{11} y R^{12} en la fórmula (IIa) precedente, y

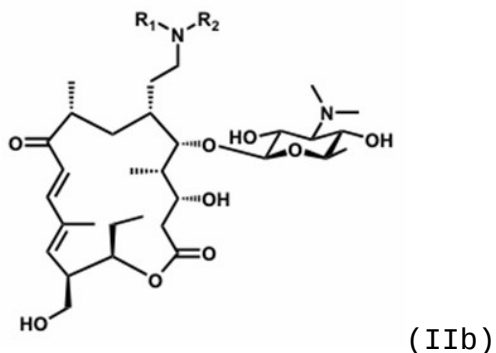
R^2 es C2-C6-alquinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido

con un $R-N_3$, donde R es como se define para R^{11} o R^{12} en la fórmula (IIa) precedente, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (IIa); o

(iii) hacer reaccionar O-micaminosiltilonolida (OMT):



con una amina de la fórmula general NR^1R^2 para formar un compuesto de la siguiente fórmula (IIb)



donde

R^1 es como se define para R^{11} y R^{12} en la fórmula (IIa) precedente, y

R^2 es C1-C6-alquilo, que tiene un sustituyente N_3 y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido; o

(iv) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IIb), donde

R^1 es como se define para R^{11} y R^{12} en la fórmula

(IIa) precedente, y

R^2 es C1-C6-alquilo, que tiene un sustituyente N_3 y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido

con un $R-C=CH$, donde R es como se define para R^{11} o R^{12} en la fórmula (IIa) precedente, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (IIa).

En una forma de realización adicional, la presente invención provee una composición farmacéutica o veterinaria que comprende el compuesto de la presente invención. Dicha composición puede utilizarse para el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en animales que incluyen, entre otros, mamíferos, peces o aves. La composición farmacéutica o veterinaria puede incluir o puede usarse simultáneamente, en forma secuencial o contigua con uno o más antibióticos adicionales.

En el presente contexto se prefieren las composiciones farmacéuticas o veterinarias que comprenden el compuesto de fórmula (IIa) como se menciona precedentemente. Estas composiciones, así como también los compuestos de

fórmula (IIa) mencionados precedentemente, pueden usarse preferiblemente para el tratamiento de mastitis en animales no humanos, como por ejemplo bovinos, camellos, búfalos, cabras o ovejas, más preferiblemente en rumiantes que se utilizan para la producción de leche para consumo humano, como por ejemplo vacas, búfalos, ovejas y cabras.

En una forma de realización adicional, la presente invención provee el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en animales.

En aun otras formas de realización, la presente invención provee compuestos de acuerdo con las formas de realización mencionadas precedentemente para su uso como un medicamento, preferiblemente los compuestos de fórmula (IIa) mencionados precedentemente.

En aun otras formas de realización, la presente invención provee compuestos o composiciones farmacéuticas o veterinarias de acuerdo con las formas de realización mencionadas precedentemente para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en un animal, preferiblemente los compuestos de fórmula (IIa)

mencionados precedentemente.

Los compuestos de la presente invención tienen una estructura química diferente de la tilosina o la tilmicosina, mientras que los presentes compuestos pueden tener una actividad antibacterial similar o mayor a la de la tilosina o la tilmicosina. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse como sustitutos de la tilosina o la tilmicosina, particularmente para tratar infecciones o trastornos relacionados causados por bacterias resistentes a la tilosina o la tilmicosina. De manera acorde, el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en animales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

Los términos que se utilizan en la presente tienen los significados que se definen a continuación o los que utilizan los expertos en la materia de química orgánica, bioquímica, ciencias médicas, ciencias farmacéuticas, bacteriológicas y similares.

Los términos "C1-C3-alquilo", "C1-C6-alquilo", "C1-C12-alquilo" o similares, como se utilizan en la presente, se refieren a radicales de hidrocarburos saturados, li-

neales o ramificados que contienen entre uno y tres, uno y seis o uno y doce átomos de carbono, respectivamente. El término "C0-C3-alquilo" significa una unión o C1-C3-alquilo. Los ejemplos de C1-C3-alquilo incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo, y los ejemplos de radicales C1-C6-alquilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, tert-butilo, neopentilo y n-hexilo, y los ejemplos de radicales C1-C12-alquilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, tert-butilo, neopentilo, n-hexilo, n-octilo, n-decilo y n-dodecilo.

El término "C2-C6-alquenilo" o similares, como se utilizan en la presente, se refiere a radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen entre dos y seis átomos de carbono con una o más uniones dobles en la cadena. Los ejemplos de C2-C6-alquenilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, propenilo, isobutenilo, 1,3-hexadienilo, n-hexenilo y 3-pentenilo.

El término "C2-C6-alquinilo" o similares, como se utilizan en la presente, se refiere a radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contienen entre dos y seis átomos de carbono con una o más uniones triples en la cadena que contienen opcionalmente

una o más uniones dobles. Los ejemplos de C2-C6- alquilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, propinilo, isopentinilo, 1,3-hexadiinilo, n-hexinilo, 3- pentinilo, y l-hexen-3-inilo.

El término "arilo", como se utiliza en la presente, se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos mono-, di- o tri-cíclicos no sustituidos que incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, fenilo, 1-o 2-naftilo, antraceno, fenantreno y similares.

El término, "C3-C14-cicloalquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a grupos mono-, di- o tri-cíclicos no sustituidos donde cada anillo carbocíclico que consiste en cicloalquilo comprende entre 3 y 7 átomos de carbono, respectivamente, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

Los términos "halo" y "halógeno", como se utilizan en la presente, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heteroarilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un radical aromático mono-, di- o tri-cíclico que tiene entre cinco y catorce átomos en el anillo de los cuales un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N; cero, uno o más átomos en el anillo son heteroátomos adicionales seleccionados en forma inde-

pendiente entre S, O y N; y los restantes átomos del anillo son carbono, estando el radical unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos del anillo, como por ejemplo piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolínilo, isoquinolinilo, y similares.

El término "heterocicloalquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo no aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o a un grupo bi- o tricíclico que comprende anillos de seis miembros fusionados que tienen entre uno y tres heteroátomos seleccionados en forma independiente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, donde (i) cada anillo de 5 miembros tiene entre 0 y 1 unión doble y cada anillo de 6 miembros tiene entre 0 y 2 uniones dobles, (ii) los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iii) el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y (iv) cualquiera de los anillos heterociclilo precedentes pueden estar fusionados a uno o dos anillos benceno. Algunos heterociclos representativos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo,

CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, C1-C6-alcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, C1-C3-alquil-amino, tio, aril-tio, heteroariltio, bencil-tio, C1-C6-alquil-tio, o metiltiometilo.

El término "heteroarilo sustituido", como se utiliza en la presente se refiere a un grupo heteroarilo como se define aquí sustituido por el reemplazo independiente de uno o más de los átomos de hidrógeno del mismo, por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, con F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C1-C6-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂-alquilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CONH₂, CONH-C1-C6-alquilo, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, OC(O)-C1-C6-alquilo, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OCO₂-alquilo, OCO₂-arilo, OCO₂-heteroarilo, OCONH₂, OCONH-C1-C6-alquilo, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)-C1-C6-alquilo, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, NHCONH-C1-C6-alquilo, NHCONH-arilo, NHCONH-heteroarilo, SO₂-C1-C6-alquilo, SO₂-arilo, SO₂-heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH-C1-C6-alquilo, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, C1-C6-alquilo, C3-C7-cicloalquilo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH,

CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, arilo, heteroarilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, C1-C6-alcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, C1-C3-alquil-amino, tio, aril-tio, heteroariltio, bencil-tio, C1-C6-alquil-tio, o metiltiometilo.

El término "heterocicloalquilo sustituido", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se define precedentemente, sustituido por el reemplazo independiente de uno o más de los átomos de hidrógeno del mismo, por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, con F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C1-C6-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂-alquilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CONH₂, CONH-C1-C6-alquilo, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, OC(O)-C1-C6-alquilo, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OCO₂-alquilo, OCO₂-arilo, OCO₂-heteroarilo, OCONH₂, OCONH-C1-C6-alquilo, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)-C1-C6-alquilo, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, NHCONH-C1-C6-alquilo, NHCONH-arilo, NHCONH-heteroarilo, SO₂-C1-C6-alquilo, SO₂-arilo, SO₂-heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH-C1-C6-alquilo, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, C1-C6-alquilo, C3-C7-cicloalquilo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH,

CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, arilo, heteroarilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, C1-C6-alcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, C1-C3-alquil-amino, tio, aril-tio, heteroariltio, bencil-tio, C1-C6-alquil-tio, o metiltiometilo.

El término "cicloalquilo sustituido", como se utilizan en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define precedentemente, sustituido por el reemplazo independiente de uno o más de los átomos de hidrógeno del mismo, por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, con F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C1-C6-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂-alquilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CONH₂, CONH-C1-C6-alquilo, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, OC(O)-C1-C6-alquilo, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OCO₂-alquilo, OCO₂-arilo, OCO₂-heteroarilo, OCONH₂, OCONH-C1-C6-alquilo, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)-C1-C6-alquilo, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, NHCONH-C1-C6-alquilo, NHCONH-arilo, NHCONH-heteroarilo, SO₂-C1-C6-alquilo, SO₂-arilo, SO₂-heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH-C1-C6-alquilo, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, C1-C6-alquilo, C3-C7-cicloalquilo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, arilo, heteroarilo,

bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, C1-C6-alcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, C1-C3-alquil-amino, tio, aril-tio, heteroariltio, bencil-tio, C1-C6-alquil-tio, o metiltiometilo.

El término "amino" incluye un grupo representado por -NH_2 . El término "amino sustituido" indica grupos amino que tienen uno o dos sustituyentes en lugar de uno o dos átomos de hidrógeno unidos al átomo de nitrógeno del grupo amino. El término "azida" significa un grupo representado por -N_3 , que puede comprender -N=N=N o -N=N=N .

"Grupo protector de hidroxilo", como se utilizan en la presente, se refiere a un grupo fácilmente removible que es conocido en el arte para proteger un grupo hidroxilo contra reacciones indeseables durante el procedimiento de síntesis y que se puede eliminar selectivamente. El uso de los grupos protectores de hidroxilo es bien conocido en el arte para la protección de grupos contra reacciones indeseables durante un procedimiento de síntesis y muchos de dichos grupos protectores son conocidos. Véase, por ejemplo, T. H. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra edición, John Wiley & Sons, New York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen,

sin que esto constituya limitación alguna, metiltiometilo, tert-dimetilsililo, tert-butildifenilsililo, acilo sustituido con un grupo aromático y similares.

El término "hidroxilo protegido", se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se define precedentemente, que incluye, por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, grupos benzoilo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo.

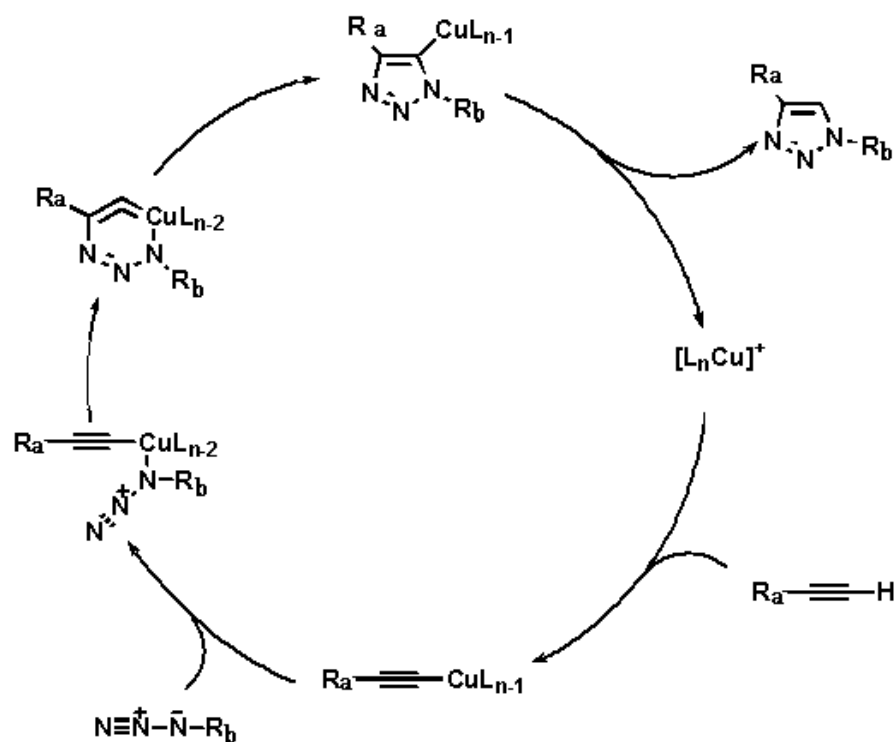
"Grupo protector de aldehído", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo fácilmente removible conocido para proteger un grupo aldehído contra reacciones indeseables durante el procedimiento de síntesis y que se puede eliminar selectivamente. El uso de grupos protectores de aldehído es bien conocido en el arte para proteger grupos aldehído contra reacciones indeseables durante un procedimiento de síntesis y muchos de dichos grupos protectores son conocidos. Véase, por ejemplo, T. H. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, op. cit. Los ejemplos de grupo protector de aldehído incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, acetales, cetales, cianohidrinas O-sustituidas, hidrazonas sustituidas, iminas y similares.

El término "aldehído protegido" se refiere a un grupo

aldehído protegido con un grupo protector de aldehído, como se define precedentemente, que incluye, por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, dimetilacetilo, dimetoximetilo, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano y similares.

El compuesto de la presente invención se puede preparar, sin que esto constituya limitación alguna, por cualquier método convencional conocido para un experto en la materia, por ejemplo de acuerdo con cualquiera de los métodos que se describen a continuación, típicamente análogos al método descrito en los ejemplos de la presente memoria descriptiva.

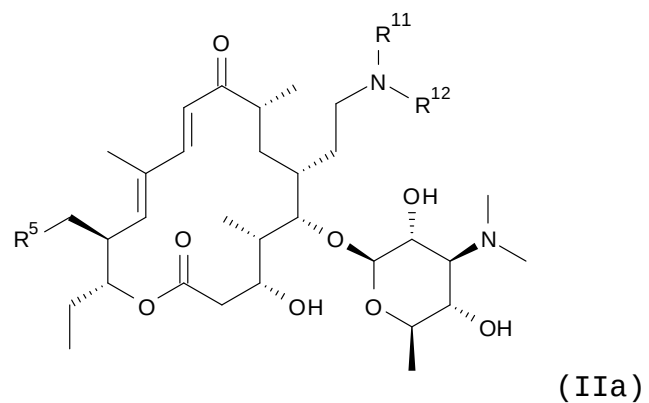
La preparación del presente compuesto se puede realizar típicamente usando la reacción cicloaditiva entre azida y derivado de acetileno, lo que se denomina química "click" (véase, por ejemplo Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 2004-2021 y Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 2596-2599). El mecanismo de la reacción se representa por el siguiente esquema A:



(A)

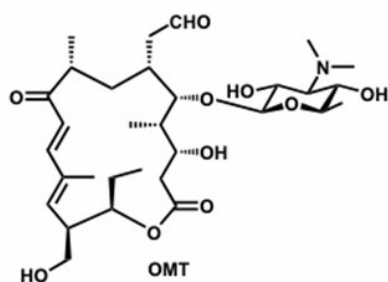
donde R_a y R_b indican cualquier grupo funcional y $LnCu$ indica catalizador de cobre. La química click típicamente se caracteriza por una selectividad y regioselectividad sofisticada de grupos funcionales, condiciones de reacción poco severas, alto rendimiento, y aplicabilidad a una amplia variedad de sustituyentes.

Una forma de realización de un método para preparar un compuesto de la fórmula (IIa):

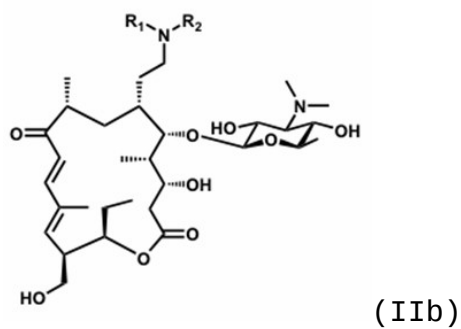


donde R^5 , R^{11} y R^{12} son como se definen precedentemente;
comprende los pasos siguientes:

(i) hacer reaccionar O-micaminosiltilonolida (OMT):



con una amina de la fórmula general NR^1R^2 para formar
un compuesto de la siguiente fórmula (IIb)



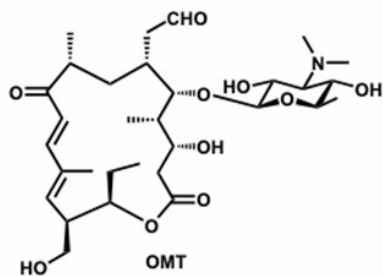
donde

R^1 es como se define para R^{11} y R^{12} en la fórmula (IIa) precedente, y

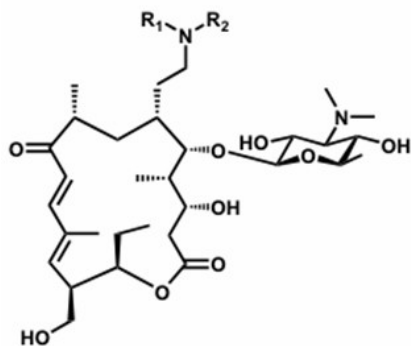
R^2 es C2-C6-alquinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido; y

(ii) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IIb) con un $R-N_3$, donde R es como se define para R^{11} o R^{12} en la fórmula (IIa) precedente, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (IIa); o

(iii) hacer reaccionar O-micaminosiltilonolida (OMT):



con una amina de la fórmula general NR^1R^2 para formar un compuesto de la siguiente fórmula (IIb)



(IIb)

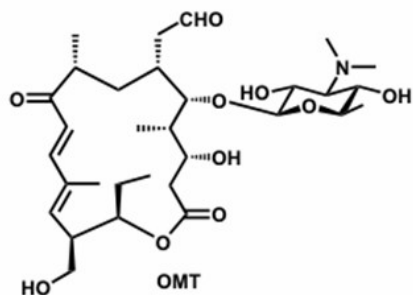
donde

R^1 es como se define para R^{11} y R^{12} en la fórmula (IIa) precedente, y

R^2 es C1-C6-alquilo, que tiene un sustituyente N_3 y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido; y

(iv) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IIb) con un $R-C=CH$, donde R es como se define para R^{11} o R^{12} en la fórmula (IIa) precedente, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (IIa).

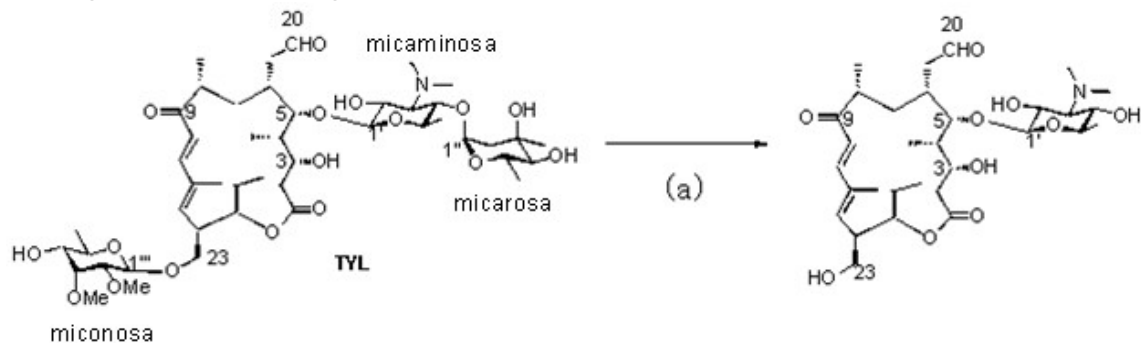
El compuesto de partida de la fórmula:



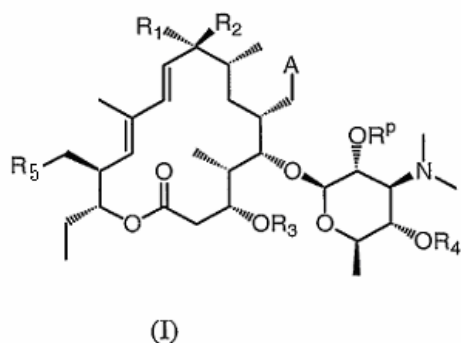
se puede preparar mediante la ejecución, por ejemplo de los siguientes subpasos:

- (a) desglicolización de tilosina bajo condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de TFA ac. o HBr; y
- (b) opcionalmente conversión de los grupos funcionales restantes a los sustituyentes deseados de acuerdo con

cualquiera de los procesos convencionales

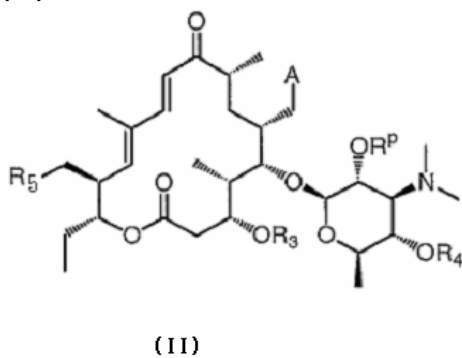


Un ejemplo para un método para preparar un compuesto de la fórmula (I):



donde A es $\text{CH}_2\text{-R}'$ y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R' y R^p son como se definen precedentemente;
comprende los pasos siguientes:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



donde,

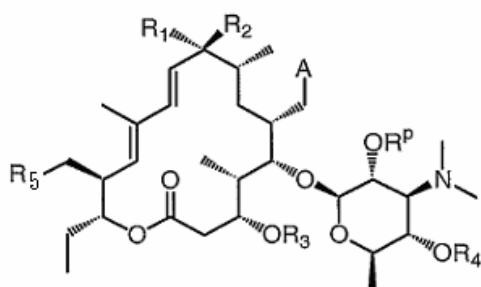
A es CH_2 -hidroxi; y

los otros grupos variables son como se definen en la fórmula (I), con una azida seleccionada entre azida de difenilfosforilo (DPPA) o azida de sodio (NaN_3) para formar un compuesto de dicha fórmula (II) donde A es $\text{CH}_2\text{-N}_3$ y los otros grupos variables son como se definen en la fórmula (I); y

(ii) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (II) donde A es $\text{CH}_2\text{-N}_3$ y los otros grupos variables son como se definen en la fórmula (I) con un R-C=CH , donde R es como se define en la fórmula (I) precedente, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (II),

donde A es $\text{CH}_2\text{-R}'$ y R_3 , R_4 , R_5 , R' y R^p son como se definen precedentemente.

En otro ejemplo, un método para preparar un compuesto de la fórmula (I):

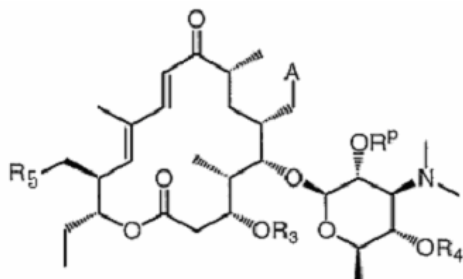


(I)

donde R_5 es R' y A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R' y R^p son como se definen precedentemente;

comprende los pasos siguientes:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

donde,

R₅ es hidroxilo; y

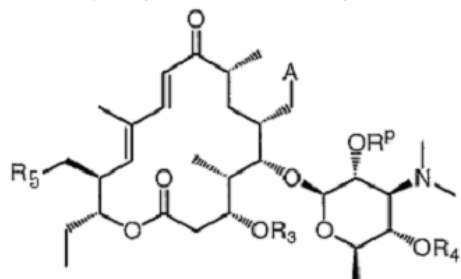
los otros grupos variables son como se definen en la fórmula (I), con una azida seleccionada entre azida de difenilfosforilo (DPPA) o azida de sodio (NaN₃) para formar un compuesto de dicha fórmula (II) donde R₅ es -N₃ y los otros grupos variables son como se definen en la fórmula (I); y

(ii) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (II) donde R₅ es -N₃ y los otros grupos variables son como se definen en la fórmula (I) con un R-C=CH, donde R es como se define en la fórmula (I) precedente, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (II),

donde R₅ es R' y A, R₃, R₄, R' y R^P son como se definen precedentemente.

En el paso (i) de dichos métodos para preparar el presente compuesto de fórmula (I), los materiales de par-

tida están disponibles comercialmente o se pueden preparar fácilmente a partir de un compuesto disponible en el comercio de acuerdo con cualquier método conocido. Por ejemplo, el compuesto de partida de la fórmula:



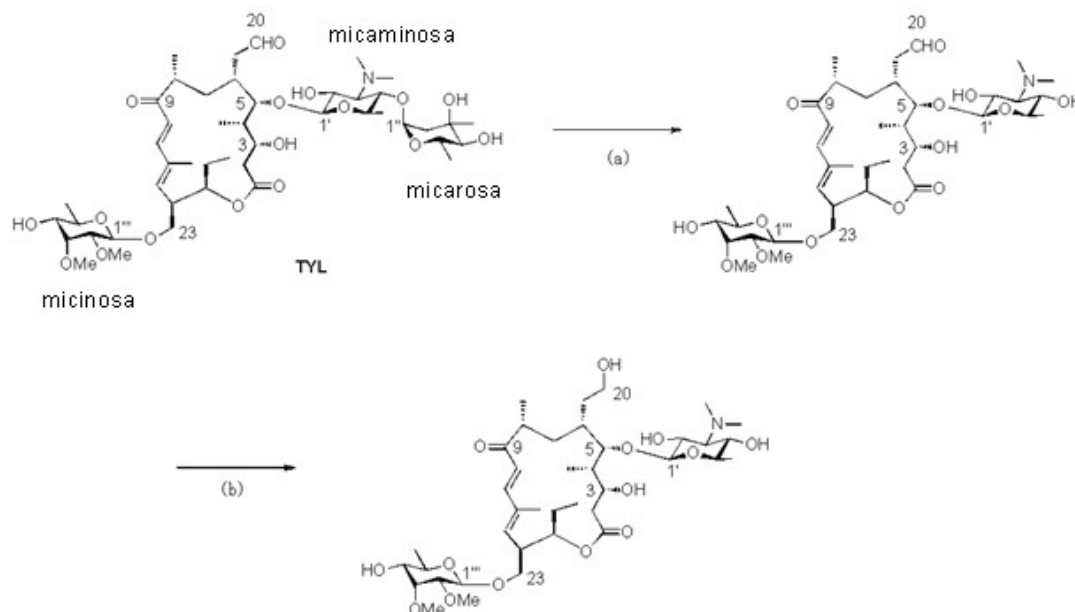
(II)

donde,

A es CH₂-hidroxi; y

los otros grupos variables son como se definen en la fórmula (I), se puede preparar mediante la realización de los siguientes subpasos:

- (a) desglicolización de tilosina bajo condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de HCl ac.;
- (b) reducción del grupo aldehído en la posición 20 en presencia de un agente reductor, como por ejemplo NaBH₄; y
- (c) opcionalmente conversión de los grupos funcionales restantes a los sustituyentes deseados de acuerdo con cualquiera de los procesos convencionales



Para aumentar la reactividad del grupo funcional de 20- o 23-hidroxilos, los compuestos de partida de fórmula (II), si se desea, pueden halogenarse, por ejemplo con un agente halogenante como por ejemplo I_2 o CCl_4 en presencia de PPh_3 en un solvente como por ejemplo piridina y/o diclorometilo a entre -27 y $40^\circ C$, preferiblemente entre $0^\circ C$ y temperatura ambiente, de modo tal de formar un compuesto de fórmula (II) donde A es CH_2 -halo o R5 es halógeno.

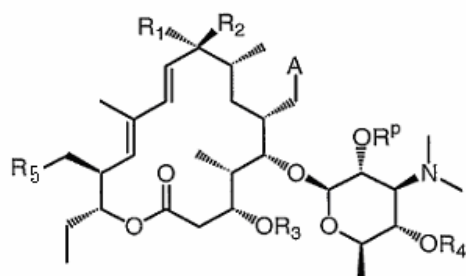
Usando un compuesto de fórmula (II) donde o bien A es CH_2-R' o R5 es R' , que puede obtenerse mediante cualquiera de los métodos de preparación descritos precedentemente como material de partida, puede prepararse un derivado de 20,23-bistriazol tilosina, que es un

compuesto de la fórmula (I) donde A es $\text{CH}_2\text{-R}'$ y R5 es R' mediante otro método de preparación como se describe precedentemente.

En un ejemplo detallado para la fórmula (I), el paso de azidación (i) en los métodos de preparación precedentes se puede realizar haciendo reaccionar azida como por ejemplo azida de difenilfosforilo (DPPA) o azida de sodio (NaN_3) con el material de partida en presencia del solvente como por ejemplo THF o DMSO a entre -27 y 100°C , preferiblemente entre 0 y 80°C .

La reacción del paso (ii) y (iv) en los métodos de preparación para la fórmula (I) y (IIb) precedentes se puede realizar en un solvente por ejemplo agua, alcohol tert-butílico, metanol o acetonitrilo o una combinación de los mismos, preferiblemente en acetonitrilo, preferiblemente en presencia de tris[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (TBTA), en presencia de un catalizador de cobre por ejemplo $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{PF}_6]$ o CuI , preferiblemente CuI a entre 0 y 100°C , preferiblemente entre 10 y 40°C , más preferiblemente temperatura ambiente.

Otro ejemplo de un método para preparar un compuesto de la fórmula (I):

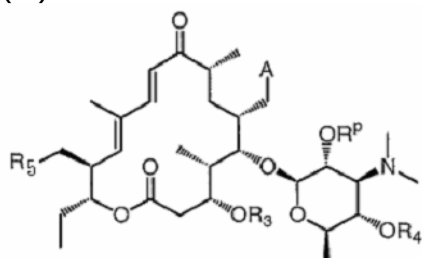


(I)

donde R₁ y R₂ tomados juntos son =N-O-CO-C₃-alquil-R' y A, R₃, R₄, R₅, R' y R^p son como se definen precedentemente;

comprende los pasos siguientes:

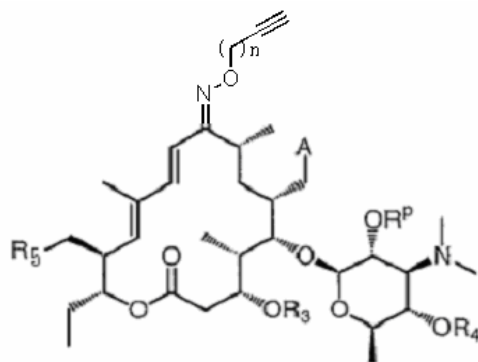
(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

donde,

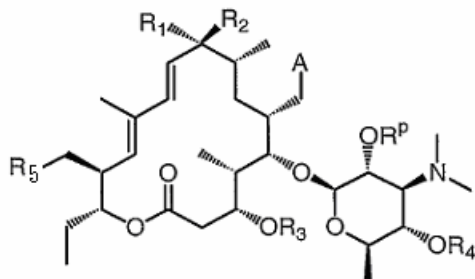
los grupos variables son como se definen en la fórmula (I), pero A no es -CHO, con un CH=C-(CH₂)_n-O-NH₂·HCl donde n es un entero de 1 a 3, para formar un compuesto de la fórmula (III):



(III)

donde n es un entero de 1 a 3 y A , R_3 , R_4 , R_5 y R^p son como se definen en fórmula (I), con la salvedad de que A no es $-CHO$; y

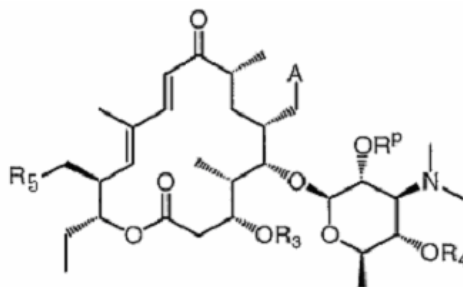
(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) resultante del paso (i) o (ii) con un $R-N_3$, donde R es como se define en fórmula (I) precedente, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (I):



(I)

donde R_1 y R_2 tomados juntos son $=N-O-CO-C_3$ -alquil- R' y A , R_3 , R_4 , R_5 , R' y R^p son como se definen precedentemente.

El compuesto de partida de la fórmula (II):



(II)

donde,

los grupos variables son como se definen en la fórmula (I), pero A no es -CHO, se pueden obtener o preparar de acuerdo con cualquiera de los procesos convencionales conocidos por los especialistas.

En una forma de realización, la introducción de una unidad acetileno del paso (i) se puede realizar haciendo reaccionar un $\text{CH}=\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (donde n es como se define precedentemente) con el material de partida en un solvente como por ejemplo piridina o metanol o una combinación de los mismos, preferiblemente en una combinación de piridina y metanol, a entre 0 y 80°C, preferiblemente entre temperatura ambiente y 65°C. Si se desea, un grupo oxo o hidroxilo que se desea que no participe en la introducción de una unidad acetileno se puede proteger por cualquier proceso convencional.

En una forma de realización, la reacción de los pasos (ii) y (iv) para la fórmula (I) y (IIb) se puede realizar en solvente, por ejemplo agua, alcohol tert-

butílico, metanol o acetonitrilo o una combinación de los mismos, preferiblemente en acetonitrilo, preferiblemente en presencia de tris[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (TBTA), en presencia de un catalizador de cobre, por ejemplo $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{PF}_6]$ o CuI , preferiblemente CuI a entre 0 y 100°C , preferiblemente entre 10 y 40°C , más preferiblemente temperatura ambiente.

Los compuestos representados por R-N_3 y $\text{R-C}\equiv\text{CH}$ están disponibles comercialmente o se pueden preparar fácilmente por cualquier procedimiento convencional conocido por una persona versada en la materia.

Los pasos del proceso para sintetizar los compuestos de la invención se pueden realizar bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, típicamente, en presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos usados y que los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo de intercambio iónico, como por ejemplo de intercambio catiónico, por ejemplo en la forma H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperaturas de en-

tre aproximadamente -100°C y aproximadamente 190°C , incluyendo, por ejemplo, entre aproximadamente -80°C y aproximadamente 150°C , por ejemplo a entre -80 y -60°C , a temperatura ambiente, a entre -20 y 40°C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

Los solventes entre los cuales se pueden seleccionar los solventes adecuados para una reacción en particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, como por ejemplo alquilo inferior-alcanoatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, como por ejemplo éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, como por ejemplo benceno o tolueno, alcoholes, como por ejemplo metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, como por ejemplo acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, como por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, como por ejemplo bases heterocíclicas nitrogenadas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, como por ejemplo anhídridos de ácido alcanoico infe-

rior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados como por ejemplo ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de dichos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, salvo que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de solventes también se pueden usar en la purificación, por ejemplo mediante cromatografía o particionamiento.

Dentro del alcance de la presente, solamente se designa como "grupo protector" a un grupo fácilmente removible que no es parte constitutiva del producto final deseado de los compuestos de la presente invención salvo que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales por dichos grupos protectores, los grupos protectores propiamente dichos, y sus reacciones de separación se describen por ejemplo en obras de referencia estándar, como por ejemplo Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (version electronic, , 48 volúmenes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3

(editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de química orgánica*), Houben Weyl, 4ta edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides y Derivates*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden retirar fácilmente (por ejemplo, sin que se produzcan reacciones secundarias indeseadas) por ejemplo por solvólisis, reducción, fotólisis o de manera alternativa bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, por separación enzimática).

Las sales de compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida per se. Por ejemplo, se pueden formar sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, como por ejemplo sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metal

alcalino o de metal alcalinotérreo, como por ejemplo los correspondientes hidróxidos, carbonatos o carbonatos ácidos, como por ejemplo hidróxido, carbonato o carbonato ácido de sodio o potasio, con los compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, usando preferiblemente cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención se obtienen en la forma convencional, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de sales, como por ejemplo sales de adición ácida, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores iónicos. Los intermediarios y productos finales se pueden separar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-) cristalización, y similares. Los compuestos, incluidas sus sales, también se obtienen en forma de solvatos, en particular, de hidratos. En el

contexto de la invención, los solvatos son las formas de los compuestos de acuerdo con la invención que, en el estado sólido o líquido, forman un complejo de coordinación con las moléculas del solvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en los cuales la coordinación es con agua. Los cristales de los presentes compuestos pueden incluir, por ejemplo, el solvente usado para cristalización. Pueden estar presentes distintas formas cristalinas.

La invención también se relaciona con las formas de los procesos en las cuales un compuesto que puede obtenerse como un intermediario en cualquier etapa del proceso se usa como material de partida y se llevan a cabo los pasos del proceso restantes, o en las cuales se forma un material de partida bajo las condiciones de la reacción o se usa en forma de derivado, por ejemplo en una forma protegida o en forma de sal, o un compuesto que puede obtenerse mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

Esta invención también comprende composiciones farmacéuticas o veterinarias que contienen profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención y métodos de tratamiento de infecciones bacterianas mediante su administración. Por ejemplo, los

compuestos de la invención que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos donde un residuo aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos aminoácido se une de manera covalente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de los compuestos de la invención. Los residuos aminoácido incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demoscina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioninsulfona. También están incluidos otros tipos de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres pueden derivatizarse como amidas o alquilésteres. Los grupos hidroxilo libres pueden derivatizarse usando grupos incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxycarbonilos, como se describe en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. También están incluidos los profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino, como también los profármacos de carbonato, éster-

res de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxil. También se incluye la derivatización de los grupos hidroxil como (aciloxi)metil- y (aciloxi)etil-éteres donde el grupo acilo puede ser un alquiléster, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describe precedentemente. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem. 1996, 39, 10.

Las aminas libres también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todas estas unidades de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y por lo tanto pueden usarse para el tratamiento de enfermedades. En una forma de realización, el compuesto de la presente invención puede usarse para el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en animales, por ejemplo mamíferos, peces o aves.

Los términos "animal", "paciente" o "sujeto" como se utilizan en la presente se usan en forma intercambia-

ble. El término animal típicamente incluye, de manera no taxativa, animales que sufren o están en riesgo de sufrir o son potencialmente susceptibles de sufrir una infección bacteriana, por ejemplo seres humanos, ganado bovino, caballos, pollos, cerdos, ovejas, cabras, perros, monos, gatos, ratones, conejos, ratas, etc.; especialmente animales de granja tales como ganado bovino, cerdos y aves de corral.

Como se utilizan en la presente, el término "infección bacteriana (o infecciones bacterianas)" incluye, de manera no taxativa, infecciones bacterianas que ocurren en mamíferos, peces y aves, así como también trastornos relacionados con infecciones bacterianas que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración de antibióticos tales como los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar infecciones causadas por bacterias tales como:

Staphilococcus spp, Streptococcus spp, Enterococcus spp, Neisseria spp, Moraxella spp, Corynebacterium spp, Lactobacillus spp, Bacillus spp, Listeria spp, Erysipelothrix spp, Arcanobacterium spp, Vibrio spp Aeromonas spp, Escherichia spp, Klebsiella spp, Proteus spp, Salmonella spp, Shigella spp, Morganella spp, Citrobacter spp, Enterobacter spp, Serratia spp, Erwinia spp, Yer-

sinia spp, Pseudomonas spp, Alcaligenes spp, Burkholderia spp, Phyllobacterium spp, Acinetobacter spp, Stenotrophomonas spp, Haemophilus spp, Actinobacillus spp, Bordetella spp, Pasteurella spp, Brucella spp, Campylobacter spp, Capnocytophaga spp, Francisella spp, Helicobacter spp, Legionella spp, Mycoplasma spp, Ureaplasma spp, Bartonella spp, Chlamydia spp, Coxiella spp, Ehrlichia spp, Rickettsia spp, Borrelia spp, Leptospira spp, Treponema spp, Brachyspira spp, Veillonella spp, Peptostreptococcus spp, Peptococcus spp, Bacteroides spp, Porphyromonas spp, Prevotella spp, Fusobacterium spp, Clostridium spp, Actinomyces spp, Propionibacterium spp, Eubacterium spp, Lactobacillus spp, Bifidobacterium spp.

Más específicamente los presentes compuestos se pueden usar en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas causadas por bacterias gram positivas tales como infecciones en animales por estafilococos, estreptococos, Lactobacillus acidophilus, Corynebacterium diphtheriae, Propionibacterium acnes, Actinomyces bovis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Bacilos o Clostridia o bacterias gram-negativas tales como infecciones por Pasteurella, Mannheimia o Mycoplasma.

Dichas infecciones bacterianas y los trastornos rela-

cionados con dichas infecciones incluyen, de manera no limitativa, los siguientes: acné, rosácea, infección de la piel, neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis, y mastoiditis relacionadas con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus* spp. o *Pseudomonas* spp.; faringitis, fiebre reumatoidea, y glomerulonefritis relacionadas con la infección por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* Grupos C y G, *Clostridium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones no complicadas de la piel y los tejidos blandos, abscesos y osteomielitis, y fiebre puerperal relacionados con la infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-positivos (por ejemplo, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, etc.), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, Grupos de estreptococos C-F (estreptococos de colonias diminutas), estreptococos viridans, *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*; viridans agudas no complicadas del tracto urinario relacionadas con la infección por *S. saprophyticus* o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; enfermedades de transmi-

sión sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o gonorrea *Nisseria gonorrhoeae*; enfermedades basadas en toxinas relacionadas con la infección por *S. aureus* (intoxicación por alimentos y síndrome de shock tóxico), o estreptococos Grupos A, S. y C; úlceras relacionadas con la infección por *Helicobacter pilori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con la infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, keratitis, y dacrocistitis relacionadas con la infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria spp.*; enfermedad diseminada del complejo *Mycobacterium avium* (MAC) relacionada con la infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis relacionada con la infección por *Campilobacter jejuni*; protozoa intestinal relacionada con la infección por *Cryptosporidium spp.*, infección odontogénica relacionadas con la infección por estreptococos viridans; tos persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con la infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides spp.*; infección de la piel por *S. aureus*, *Propionibacterium acne*; aterosclerosis rela-

cionada con la infección por *Helicobacter pilori* o *Chlamydia pneumoniae*; o similares.

Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con dichas infecciones que se pueden tratar o prevenir en animales incluyen, de manera no limitativa, los siguientes: enfermedad respiratoria bovina relacionada con la infección por *P. haemolytica.*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, o *Bordetella* spp.; enfermedad entérica vacuna relacionada con la infección por *E. coli* o protozoa (por ejemplo, coccidia, cryptosporidia, etc.), mastitis de la vaca lechera relacionada con la infección por *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium*, o *Enterococcus* spp.; enfermedad respiratoria porcina relacionada con la infección por *A. pleuropneumoniae.*, *P. multocida*, o *Mycoplasma* spp.; enfermedad entérica porcina relacionada con la infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* spp., o *Serpulina hyodysenteriae*; podredumbre del pie vacuno relacionada con la infección por *Fusobacterium* spp.; metritis vacuna relacionada con la infección por *E. coli*; dermatitis digital relacionada con la infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; queratoconjuntivitis infecciosa (ojo rosado) relacionada con la infección por *Moraxella bovis*, aborto vacuno prematuro relaciona-

do con la infección por protozoa (por ejemplo, neosporium); enfermedad del tracto urinario en perros y gatos relacionada con la infección por *E. coli*; infecciones de la piel y de tejidos blandos en perros y gatos relacionadas con la infección por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *Estafilococos* o *P. multocida* coagulasa-negativos; infecciones dentales o bucales en perros y goats relacionadas con la infección por *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Campilobacter* spp., *Actinomyces* spp., *Erysipelothrix* spp., *Rhodococcus* spp., *Trypanosoma* spp., *Plasmodium* spp., *Babesia* spp., *Toxoplasma* spp., *Pneumocystis* spp., *Leishmania* spp., *Trichomonas* spp. o *Prevotella* spp. Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con dichas infecciones que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con el método de la presente invención se mencionan en J. P. Sanford a al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26th Edition, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996). Los compuestos de la presente invención son especialmente eficaces contra las enfermedades respiratorias tales como pasteurelosis causadas por bacilos Gram-negativos tales como *Pasteurella* o *Mannheimia* en animales de granja tales como ganado vacuno.

Otras infecciones bacterianas y trastornos adicionales relacionados con dichas infecciones que pueden tratarse o prevenirse en animales especialmente mediante compuestos de fórmula (IIa) como se mencionó precedentemente incluyen, de manera no limitativa, mastitis en todos los mamíferos no humanos productores de leche, tal como ganado vacuno, camellos, búfalos, cabras u ovejas, y que pueden asociarse con diversos patógenos que incluyen *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Shigella* spp., *Edwardsiella* spp., *Hafnia* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Yersinia* spp., *Estafilococcus aureus*, *Estafilococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus* spp., *Enterococci*, *Corynebacterium* spp., *Arcanobacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Mycobacterium* spp., *Prototheca* spp., *Mycoplasma* spp., y *Erwinia* spp., entre otros y además de los patógenos mencionados precedentemente relacionados con mastitis. De los mamíferos no humanos productores de leche, los rumiantes de que utilizan para la producción de leche para el consumo humano, tal como vacas, búfalos, ovejas y cabras, son especialmente importantes.

De manera acorde, en una determinada forma de realización, la presente invención provee una composición far-

macéutica o veterinaria que comprende cualquiera de los compuestos de la presente invención. La composición puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, y si se desea uno o más excipientes o vehículos aceptables para uso farmacéutico.

La frase "una cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto es la cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir una infección bacteriana, por ejemplo prevenir los diversos síntomas morfológicos y somáticos de una infección bacteriana, y/o una enfermedad o condición que se describe en la presente invención. En un ejemplo, una cantidad eficaz del compuesto de la invención es la cantidad suficiente para tratar una infección bacteriana en un sujeto. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y peso del sujeto, el tipo de enfermedad o el compuesto particular de la invención. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede afectar lo que se considera una "cantidad eficaz". Una persona de aptitud habitual en el arte podría estudiar los factores contenidos en la presente y determinar la cantidad eficaz de los compuestos de la invención, sin experimentación innecesaria

El régimen de administración puede afectar lo que se

considera una cantidad eficaz. El compuesto de la invención puede administrarse al sujeto ya sea antes o después del inicio de una infección bacteriana. Además, se pueden administrar varias dosis fraccionadas o dosis desplazadas, se puede administrar en forma diaria o en forma secuencial, o bien la dosis puede infundirse en forma continua, o puede ser en forma de una inyección unitaria. Además, las dosis del(de los) compuesto(s) de la invención pueden aumentarse o disminuirse en forma proporcional en función de las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en el tratamiento de condiciones, trastornos o enfermedades como se describe en la presente, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas o veterinarias para uso en el tratamiento de estas enfermedades. Los métodos de uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de estas enfermedades, o preparaciones farmacéuticas o veterinarias que comprenden compuestos de la presente invención para el tratamiento de estas enfermedades también quedan incluidas dentro de las formas de realización de la presente invención.

La frase "composición farmacéutica o veterinaria" incluye preparaciones apropiadas para administrar a mamíferos, por ejemplo, animales de granja tal como vacas.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a mamíferos, por ejemplo, vacas, pueden darse como tales o como una composición farmacéutica o veterinaria que contiene, por ejemplo, 0,1 to 99,5% (más preferentemente, 0,5 to 90%) de ingrediente activo en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

La frase "vehículo aceptable para uso farmacéutico" es reconocida en el arte e incluye un material, composición o vehículo aceptable para uso farmacéutico, apropiado para administrar los compuestos de la presente invención a mamíferos. Los vehículos incluyen un relleno diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante sólido o líquido, involucrado en llevar o transportar el agente objetivo de un órgano o porción del cuerpo a otro órgano o porción del cuerpo. Cada uno de los vehículos debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicar al paciente.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas conocidas en el arte. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de unidades de dosificación y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte farmacéutico. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con

un material de vehículo para producir una unidad de dosificación única generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones son también conocidos en el arte.

Los términos "trata," "tratado(a)," "tratar" o "tratamiento" incluyen la disminución o alivio de al menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno, o enfermedad que se trata. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende la inducción de una infección bacteriana, seguido por la activación del compuesto de la invención, que puede a su vez disminuir o aliviar al menos un síntoma asociado o causado por la infección bacteriana que se trata. Por ejemplo, el tratamiento puede disminuir uno o varios síntomas de un trastorno o erradicar completamente el trastorno.

Especialmente el tratamiento de mastitis consiste en curar o mejorar un animal que ha contraído mastitis, por ejemplo reduciendo al menos un síntoma de mastitis. La mastitis se refiere a la inflamación de la glándula mamaria. Está caracterizada por cambios físicos, químicos y usualmente bacteriológicos en la leche y cambios patológicos en el tejido glandular. Los cambios glandulares frecuentemente dan como resultado una cantidad de estados sintomáticos tales como, decoloración de la le-

che, la presencia de grumos y la presencia de grandes cantidades de leucocitos. Clínicamente, la mastitis se manifiesta como hinchazón, calor, dolor y endurecimiento de la glándula mamaria, que frecuentemente conllevan la deformación de la ubre. En muchos casos el diagnóstico de las infecciones subclínicas depende en gran medida de los tests indirectos que dependen del contenido de leucocitos de la leche (leche con escamas, grumos o serosa), se detecta al menos 1 bacteria en al menos 100 μ L de milk de la ubre, conteo celular somático (SCC) elevado, usualmente mayor que 300,000 cells/mL y/o un aumento de la conductividad eléctrica de la leche por encima de su valor normal. La prevención de la mastitis significa prevenir la ocurrencia de la infección. La prevención también incluye el tratamiento de vacas que no presentan ningún signo de mastitis pero que están en contacto con otras vacas que sí tienen por lo menos un signo de mastitis, de manera de minimizar o prevenir la transmisión o transmisión potencial de la mastitis de una vaca a otra.

Estos compuestos pueden administrarse a seres humanos y otros animales bajo terapia por cualquier ruta de administración apropiada.

Independientemente de la ruta de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que

pueden utilizarse en una forma hidratada apropiada, y/o las composiciones farmacéuticas o veterinarias de la presente invención, se formulan como formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en el arte.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas o veterinarias de esta invención pueden variarse de manera de obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para obtener la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración en particular, sin que resulte tóxico para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o del éster, sal o amida del mismo, de la ruta de administración, del tiempo de administración, de la tasa de excreción del compuesto particular empleado, de la duración del tratamiento, de otras drogas, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, de la edad, sexo, peso corporal, estado general de salud e histórica médica previa del paciente bajo tratamiento, y de otros factores similares que son bien conocidos en el arte médico.

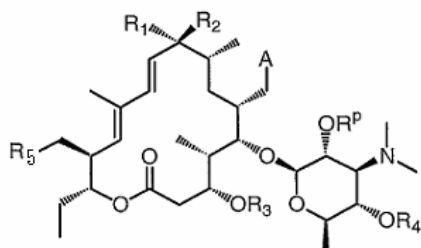
Un médico o veterinario con habilidad ordinaria en el arte puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica o veterinaria requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar el tratamiento con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica o veterinaria, de niveles menores que los que se requieren para lograr el efecto terapéutico deseado, e incrementar gradualmente la dosis hasta que se consiga dicho efecto.

En general, una dosis diaria apropiada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que es la dosis eficaz más baja para dar un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz generalmente dependerá de los factores mencionados precedentemente. Generalmente, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utilizan para los efectos analgésicos indicados, estarán dentro del rango entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg por kg por día, y aún más preferentemente entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 100 mg por kg por día. Una cantidad eficaz es la cantidad que trata una infección bacteriana.

Si se desea, la dosis eficaz diaria del compuesto activo puede administrarse en dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis separadas a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias.

Si bien es posible que un compuesto de la presente invención se administre sólo, es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica o veterinaria.

La actividad antibacteriana de los compuestos de la presente invención puede medirse utilizando una cantidad de ensayos disponibles en el arte. Un ejemplo de tales ensayos es el ensayo de la concentración inhibitoria mínima estándar (MIC) test realizado de acuerdo con los procedimientos de CSLI o el ensayo de disco de papel realizado de acuerdo con los Ejemplos que siguen. También se divulgan formas de realización de compuestos representados por la fórmula (I):



(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco o solvato del mismo;

donde, A se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) $-\text{CHO}$ o un aldehído protegido ;
- (2) $\text{CH}_2\text{-X}$, donde X se selecciona entre el grupo que consiste en:
 - a. hidroxí o hidroxí protegido;
 - b. halógeno; y
 - c. $-\text{N}_3$
- (3) $-\text{CN}$;
- (4) $-\text{CH}=\text{N-NR}_7\text{R}_8$, donde R_7 y R_8 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, C1-C6- alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido, C2-C6-alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido, C2-C6-alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido o R_7 y R_8 tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están conectados forman un anillo de 3 a 7 miembros que puede contener opcionalmente una función

hetero seleccionada entre el grupo que consiste en -O-, -NH-, -N(C1-C6-alquilo)-, -N(arilo)-, -N (heteroarilo)-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂-;

(5) -CH=N-OR₇, donde R₇ tiene los valores definidos precedentemente;

(6) C₃-C₁₄-cicloalquilo;

(7) C₃-C₁₄-cicloalquilo sustituido;

(8) arilo;

(9) arilo sustituido;

(10) heterociclo;

(11) heterociclo sustituido;

(12) CH₂-R'; y

(13) -CH₂-NR₇R₈, donde R₇ y R₈ tienen los valores que se han definido;

R₁ y R₂ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno;

(2) hidroxí;

(3) hidroxí protegido;

(4) -OC(O)-C₁-C₁₂-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, -O-R₇ y -NR₇R₈ donde R₇ y R₈ tienen los valores que se han definido;

(5) -O-R₇, donde R₇ tiene los valores definidos prece-

dentemente;

(6) halógeno;

(7) -NR₇R₈, donde R₇ y R₈ tienen los valores que se han definido;

(8) R₁ y R₂ tomados juntos son oxo; y

(9) R₁ y R₂ tomados juntos son =N-O-C₀-C₃-alquil-R';

R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno;

(2) un grupo protector de hidroxilo;

(3) -C(=O)-C₁-C₁₂-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, -O-R₇ y -NR₇R₈ donde R₇ y R₈ tienen los valores que se han definido;

(4) C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, -O-R₇ y -NR₇R₈ donde R₇ y R₈ tienen los valores que se han definido;

(5) C₂-C₆-alqueno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, -O-R₇ y -NR₇R₈ donde R₇ y R₈ tienen los valores que se han definido; y

(6) C₂-C₆-alquino opcionalmente sustituido con uno o

más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, -O-R7 y -NR7R8 donde R7 y R8 tienen los valores que se han definido;

R4 es -M-Y, donde M:

- (1) está ausente,
- (2) es -C(0)-,
- (3) es -C(0)N(R7)-, donde R7 tiene los valores definidos precedentemente,
- (4) es -C1-C6-alkyl-N(R7) -, donde R7 tiene los valores definidos precedentemente,
- (5) es -C2-C6-alkenyl-N(R7) -, donde R7 tiene los valores definidos precedentemente, o
- (6) es -C2-C6-alkinyl-N(R7) -, donde R7 tiene los valores definidos precedentemente;

y donde Y:

- (1) es hidrógeno,
- (2) es un grupo protector de hidroxilo,
- (3) es C1-C6-alkyl opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido, -OR7 donde R7 tiene los valores definidos precedentemente,
- (4) es C2-C6-alkenyl, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo

que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y substituted hetreocíclico, -OR₇ donde R₇ tiene los valores definidos precedentemente,

(5) es C₂-C₆-alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido, -OR₇ donde R₇ tiene los valores definidos precedentemente,

(6) es arilo,

(7) es arilo sustituido,

(8) es heterociclo, o

(9) es heterociclo sustituido;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno;

(2) hidroxí;

(3) hidroxí protegido;

(4) halógeno;

(5) -O-R₇, donde R₇ tiene los valores definidos precedentemente;

(6) -N₃ o R';

R^P es hidrógeno o un grupo protector de hidroxí;

y cada R' es en forma independiente [1,4]-epi-[1,2,3]-triazoro-R; y donde cada R se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en:

(1) C₁-C₉-alquilo opcionalmente sustituido con uno o

más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido, -OR₇ donde R₇ tiene los valores definidos precedentemente;

(2) C₂-C₉-alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido, -OR₇ donde R₇ tiene los valores definidos precedentemente;

(3) C₂-C₉-alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido, -OR₇ donde R₇ tiene los valores definidos precedentemente;

(4) C₃-C₁₄-cicloalquilo;

(5) C₃-C₁₄-cicloalquilo sustituido;

(6) arilo;

(7) arilo sustituido;

(8) heterociclo;

(9) heterociclo sustituido; y

(10) -COOR₇, donde R₇ tiene los valores definidos precedentemente;

con la salvedad de que al menos uno de A, R₁ y R₂ y R₅ comprenda R'.

Además, se divulgan compuestos de dicha fórmula (I),

donde;

A se selecciona entre halógeno, $\text{CH}_2\text{-N}_3$, hidroxil, CHO , hidroxil C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alquilo, metil(3,5-di($\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquil)-piperidino), $\text{CH}_2\text{-R}'$, y $\text{-CH}_2\text{-NR}_7\text{R}_8$;

R_1 y R_2 tomados juntos son oxo o $=\text{N-O-C}_0\text{-C}_3\text{-alquil-R}'$;

R_3 es H;

R_4 es H;

R_5 se selecciona entre hidroxil, N_3 , halógeno, 6-desoxi-2,3-di-O-metil-b-d-alo-hexapiranosiloxil y R' ; y

R' es como se define precedentemente;

con la salvedad de que al menos uno de A, R_1 y R_2 y R_5 comprende R' ;

o una sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco o solvato del mismo.

Además, se divulgan compuestos de dicha fórmula (I), donde;

A es $\text{CH}_2\text{-R}'$ o $\text{-CH}_2\text{-NR}_7\text{R}_8$;

R_1 y R_2 tomados juntos son oxo;

R_3 es H;

R_4 es H; y

R_5 es 6-desoxi-2,3-di-O-metil-b-d-alo-hexapiranosiloxil.

Además, se divulgan compuestos de dicha fórmula (I), donde;

A es CHO o metil(3,5-dimetilpiperidino) o $\text{-CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$;

R_1 y R_2 tomados juntos son oxo;

R3 es H;

R4 es H; y

R5 es R'.

Además, se divulgan compuestos de dicha fórmula (I),
donde;

A es $-\text{CH}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$;

R1 y R2 tomados juntos son oxo;

R3 es H;

R4 es H; y

R5 es hidroxil.

Además, se divulgan compuestos de dicha fórmula (I),
donde;

A es CHO, metil(3,5-dimetilpiperidino), o $-\text{CH}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$;

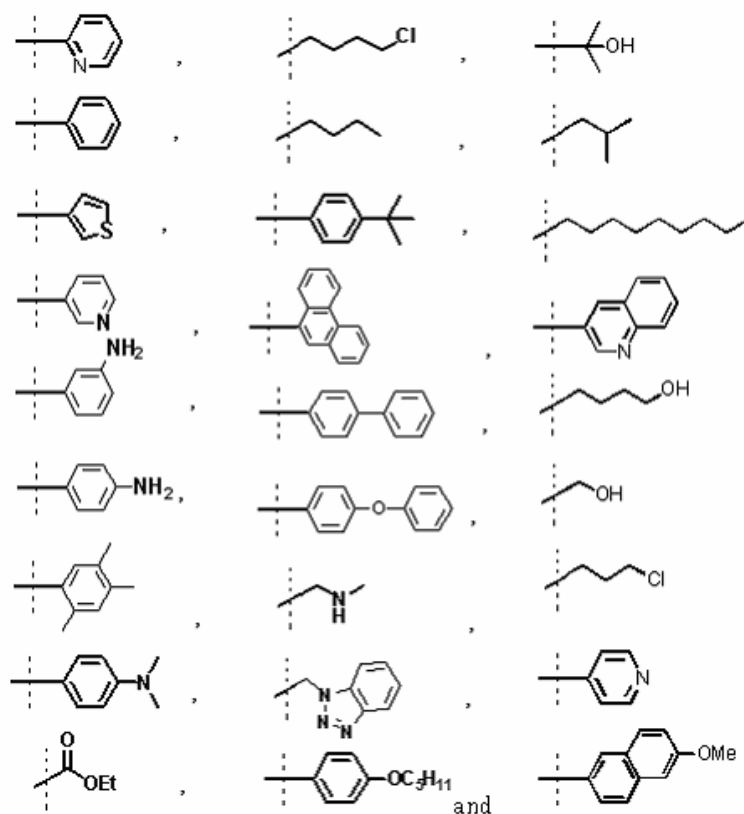
R1 y R2 tomados juntos son $=\text{N}-\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_3\text{-alquil}-\text{R}'$; y

R3 es H;

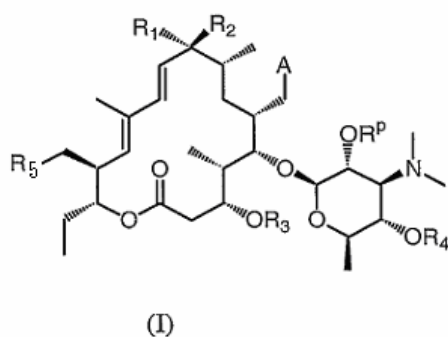
R4 es H; y

R5 es 6-desoxi-2,3-di-O-metil- β -D-alo-hexapiranosiloxil.

En los compuestos divulgados de acuerdo con la fórmula
(I), R preferiblemente se selecciona entre el grupo
formado por



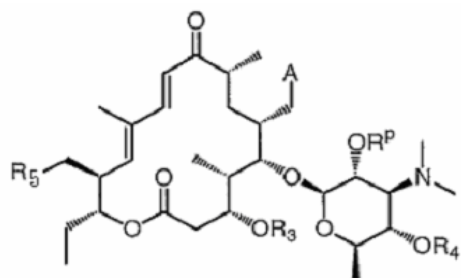
También se divulga un método para preparar un compuesto de la fórmula (I):



donde A es $\text{CH}_2\text{-R}'$ y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R' y R^p son como se definen precedentemente;

que comprende los pasos siguientes:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

donde,

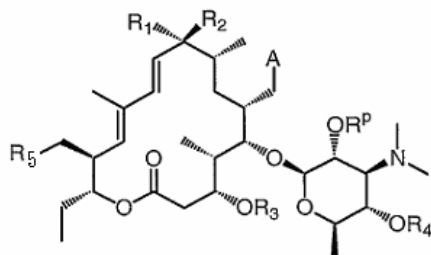
A es CH₂-hidroxi; y

los otros grupos variables son como se definen en la fórmula (I), con una azida seleccionada entre azida de difenilfosforilo (DPPA) o azida de sodio (NaN₃) para formar un compuesto de dicha fórmula (II) donde A es CH₂-N₃ y los otros grupos variables son como se definen en la fórmula (I); y

(ii) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (II) donde A es CH₂-N₃ y los otros grupos variables son como se definen en la fórmula (I) con un R-C=CH, donde R es como se define en la fórmula (I) precedente, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (II),

donde A es CH₂-R' y R₃, R₄, R₅, R' y R^P son como se definen precedentemente.

Además, se divulga un método para preparar un compuesto de la fórmula (I):

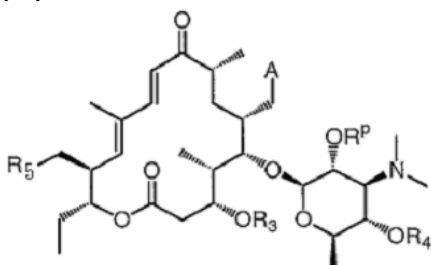


(I)

donde R₅ es R' y A, R₁, R₂, R₃, R₄, R' y R^P son como se definen precedentemente;

que comprende los pasos siguientes:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

donde,

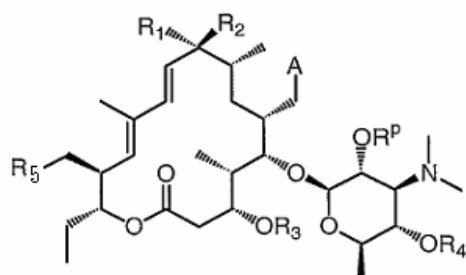
R₅ es hidroxilo; y

los otros grupos variables son como se definen en la fórmula (I), con una azida seleccionada entre azida de difenilfosforilo (DPPA) o azida de sodio (NaN₃) para formar un compuesto de dicha fórmula (II) donde R₅ es -N₃ y los otros grupos variables son como se definen en la fórmula (I); y

(ii) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (II) donde R₅ es -N₃ y los otros grupos variables son como se definen en la fórmula (I) con un R-

C=CH, donde R es como se define en la fórmula (I) precedente, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (II), donde R⁵ es R' y A, R₃, R₄, R' y R^p son como se definen precedentemente.

Además, se divulga un método para preparar un compuesto de la fórmula (I):

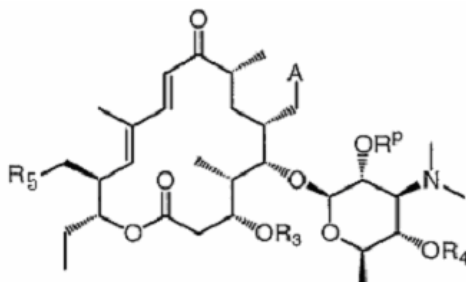


(I)

donde R₁ y R₂ tomados juntos son =N-O-C(=O)-C(=O)-alquil-R' y A, R₃, R₄, R₅, R' y R^p son como se definen precedentemente;

donde el método comprende los pasos siguientes:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

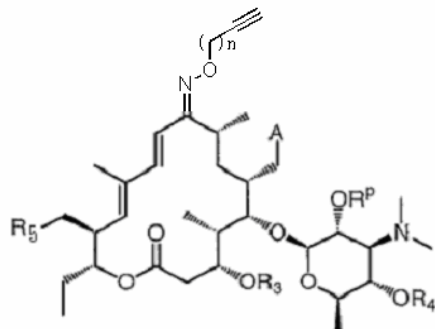


(II)

donde,

los grupos variables son como se definen en la fórmula

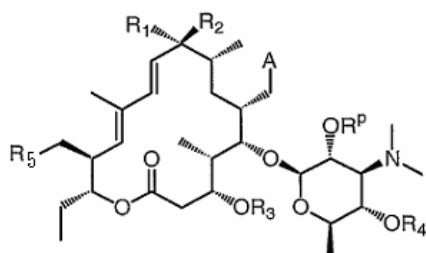
(I), pero A no es $-\text{CHO}$, con un $\text{CH}=\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ donde n es un entero entre 1 y 3 para formar un compuesto de la fórmula (III):



(III)

donde n es un entero entre 1 y 3 y A, R_3 , R_4 , R_5 y R^P son como se definen en fórmula (I), pero A no es $-\text{CHO}$; y

(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) resultante del paso (i) o (ii) con un $\text{R}-\text{N}_3$, donde R es como se define en fórmula (I) precedente, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (I):



(I)

donde R_1 y R_2 tomados juntos son $=\text{N}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3\text{-alquil}-\text{R}'$ y A, R_3 , R_4 , R_5 , R' y R^P son como se definen precedentemente.

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no deben ser interpretados como una limitación adicional. En la práctica de la presente invención se emplearán, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología celular, biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología e inmunología, que se encuentren dentro de los conocimientos del arte.

EJEMPLOS

Todos el materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, solventes, y catalizadores, etc. utilizados en la síntesis de los compuestos de la presente invención se encuentran disponibles comercialmente o bien pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por los especialistas en el arte (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods o Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

Métodos analíticos

Los espectros de absorción de infrarrojo (IR) se determinaron usando un espectrómetro Horiba FT-210.

Los espectros de RMN ^1H se determinaron usando JEOL JNM-EX270 (270 MHz), VALIAN-400 NMR System (400 MHz).

Los espectros de RMN ^{13}C se determinaron usando JEOL JNM-EX270 (67,5 MHz), Sistema VARIAN-400 NMR (100 MHz).

Los desplazamientos químicos se indicaron en δ (ppm) y

los patrones de acoplamiento se indicaron usando las siguientes abreviaturas: s : singulete; d : doblete; dd : doble doblete; t : triplete; q : cuarteto; m : multiplete; br.d : doblete ancho; br.dd : doblete doble ancho; br.dt : triplete doble ancho.

Los espectros de masa de baja resolución (LC-MS) se determinaron usando un Espectrómetro de Masa JEOL JMS-DX300. Los espectros de masa de alta resolución (HRMS) se determinaron usando un espectrómetro de masa JEOL JMS-700 V.

La cromatografía en capa delgada (TLC) se llevó a cabo usando gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck) y los compuestos se detectaron usando irradiación UV (254nm) o revelación de color de fosfomolibdeno.

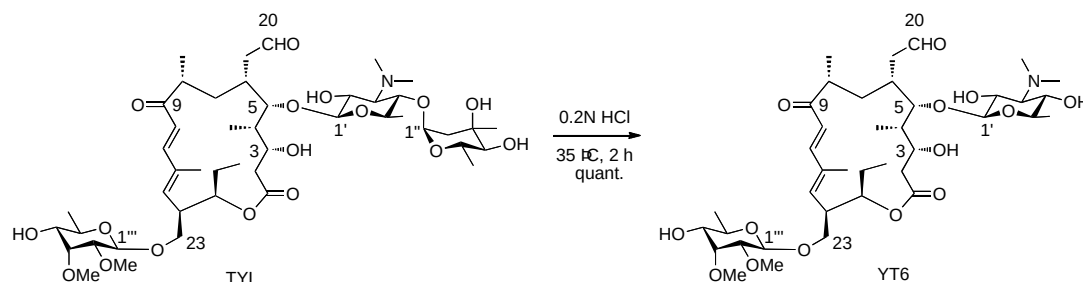
La cromatografía de columna se llevó a cabo mediante cromatografía flash sobre gel de sílice 60 (Art. 1,09385) (Mark).

Se usó treinta % de amonio adquirido de Kanto Chemical Co. Ltd. como NH₄OH

Preparación de Compuestos de fórmula (I)

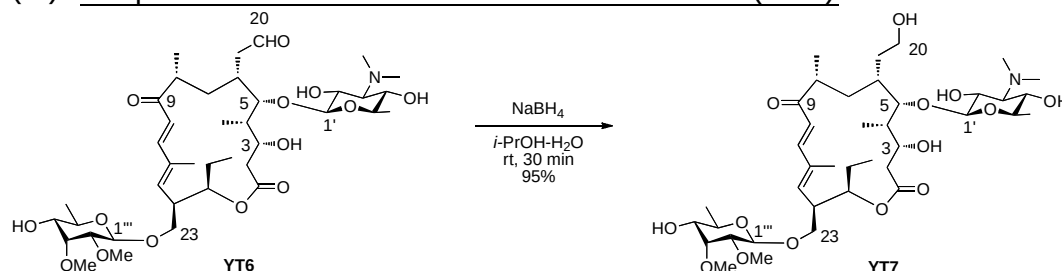
Preparación de 20-triazol-20-desoxodesmicosinas

(1) Preparación de desmicosina (YT6)



Se disolvió tilosina (20,0g, 21,8 mmol) en 0, HCl 2N ac. (340 mL) y luego la mezcla se agitó a 35°C por 2 horas. después de confirmar el consumo total del material de partida, la mezcla de reacción se neutralizó por la adición de NaOH 1N ac., se extrajo con CHCl₃ y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener una cantidad apropiada de desmicosina (YT6).

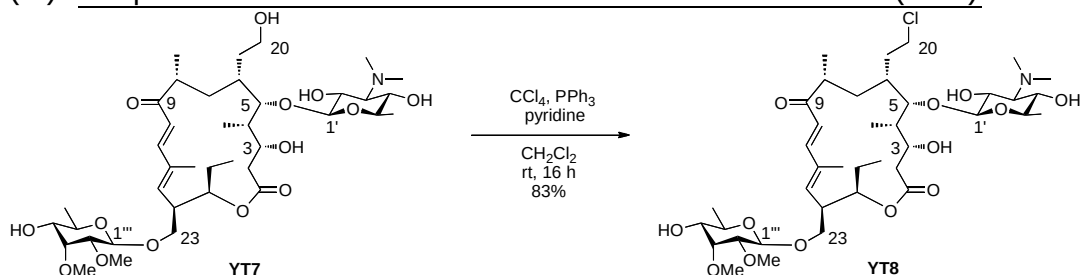
(2) Preparación de 20-dihidrodесmicosina (YT7)



A una solución de Desmicosina (16,8 g, 21,8 mmol) en *i*-PrOH : H₂O = 3 : 2 (300 mL) se agregó NaBH₄ (0,206 g, 5,45 mmol) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se neutralizó mediante el agregado de NaHCO₃ saturado ac., se extrajo con CHCl₃ y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se eliminó bajo presión reducida para obte-

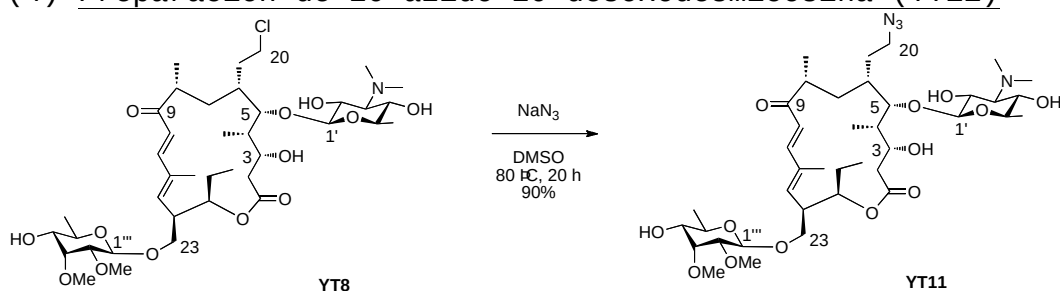
ner YT7 (Rendimiento: 95%).

(3) Preparación de 20-cloro-20-desoxodesmicosina (YT8)



A una solución de **YT7** (16,9 g, 21,8 mmol) en CH_2Cl_2 : piridina = 1 : 1 (330 mL) se agregaron PPh_3 (17,2 g, 65,4 mmol) y CCl_4 (3,2 g, 32,7 mmol) bajo atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 , se lavó en forma secuencial con NaHCO_3 saturado ac., salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego el solvente se eliminó bajo presión reducida. Los productos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash de columna para obtener YT8 (Rendimiento: 83%).

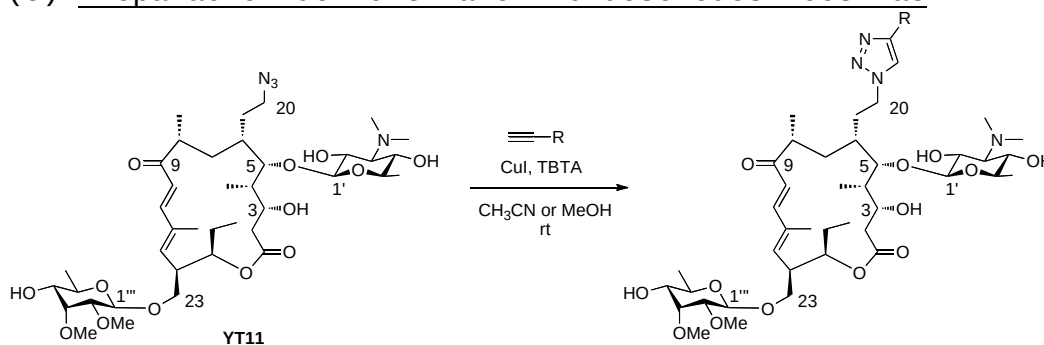
(4) Preparación de 20-azido-20-desoxodesmicosina (YT11)



A una solución de **YT8** (12,4 g, 15,7 mmol) en DMSO (160 mL, 0,100 M) se agregó NaN_3 (5,10 g, 78,3 mmol) y luego la mezcla se agitó por 20 horas a 80°C . La mezcla de

reacción se diluyó con AcOEt y agua. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con AcOEt y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, y luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Los productos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash de columna para obtener YT11 (Rendimiento: 90%).

(5) Preparación de 20-triazol-20-desoxodesmicosinas



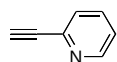
A una solución de YT11 (0,24 g, 0,30 mmol) en CH_3CN o MeOH (3,0 mL) se agregaron catalizador de cobre (2,9 mg, 0,015 mmol), TBTA (1,6 mg, 3,0 μmol) o 2,6-lutidina (0,01 eq.) y acetileno compuesto donde R es p-etinilo (pentiloxi)benceno o fenilo (0,33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado. Una vez finalizada, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 , se lavó con 10% NH_3 ac.. Una vez eliminado el catalizador de cobre, el material filtrado se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Los productos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash de columna para obtener los compuestos de triazol.

En la siguiente Tabla 1 se presentan los resultados del paso (5).

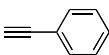
Tabla 1		Tiempo de reacción*		
item	Condiciones	solventes (0,1 M)	R = <i>p</i> -etinil (pen-tiloxi)benceno	R = Ph
1	CuI (0,05 eq.) 2,6-lutidina (0,01 eq.), rt Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (0,05 eq.)	CH ₃ CN	2días	2 días
2	TBTA (0,01 eq.), tempe- ratura am- biente Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (0,05 eq.)	MeOH	2días	2días
3	TBTA (0,01 eq.), rt CuI (0,05 eq.)	CH ₃ CN	30 min	30min
4	TBTA (0,01 eq.), rt	MeOH	50 min	120min

	CuI	(0,05			
	eq.)				
5		CH ₃ CN	90 min		120min
	TBTA	(0,01			
	eq.), rt				

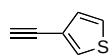
* Tiempo en el que se consumió el material de partida.
 Bajo las condiciones de los items 4 o 5, con los siguientes diecinueve compuestos:



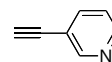
yt12



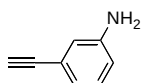
yt13



yt14



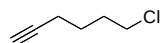
yt16



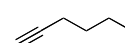
yt17



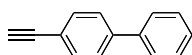
yt18



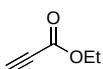
yt19



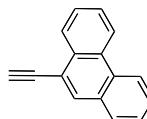
yt20



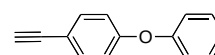
yt21



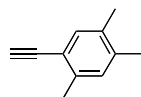
yt22



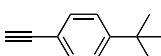
yt23



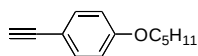
yt24



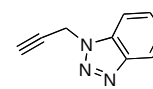
yt25



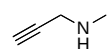
yt26



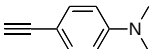
yt27



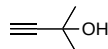
yt28



yt29



yt30



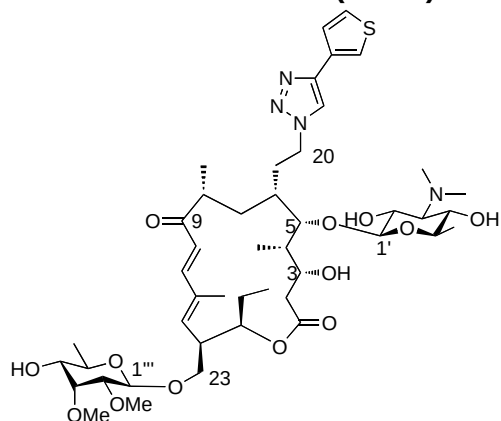
yt32

como el compuesto de acetileno, el paso (5) precedente

20-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-

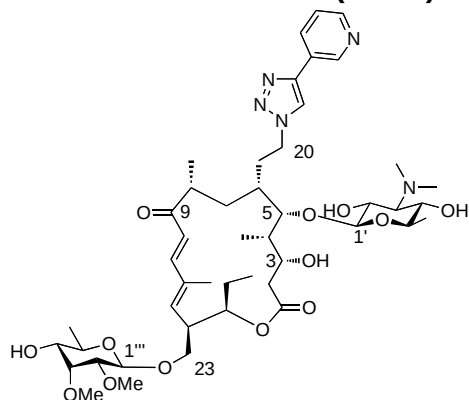


20-(4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT14)



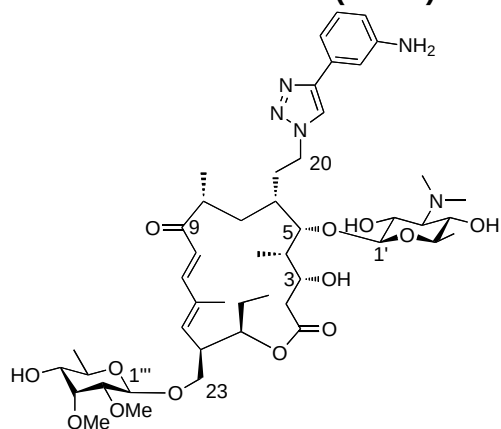
Rendimiento:81%

20-(4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT16)



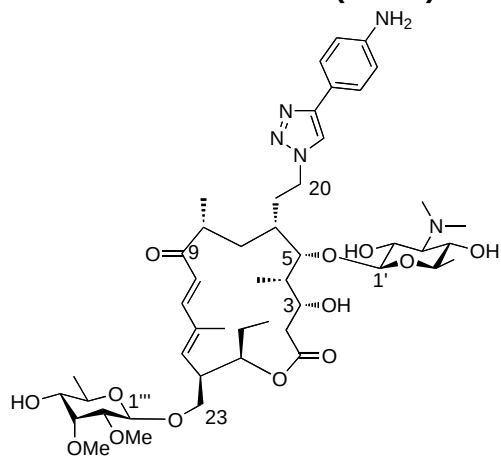
Rendimiento:82%

20-(4-(3-aminofenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT17)



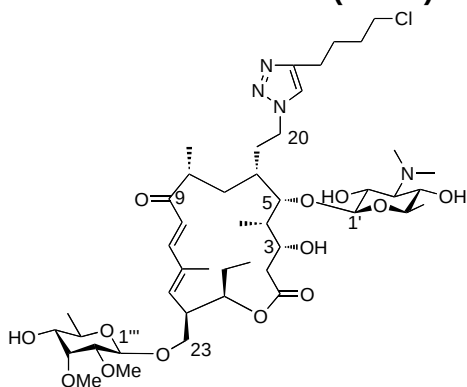
Rendimiento: 91%

20-(4-(3-aminofenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT18)



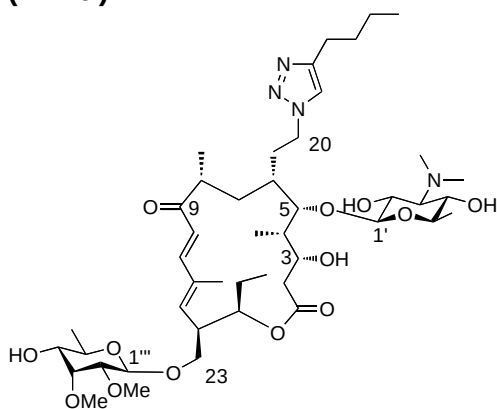
Rendimiento: 67%

20-(4-(4-clorobutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT19)



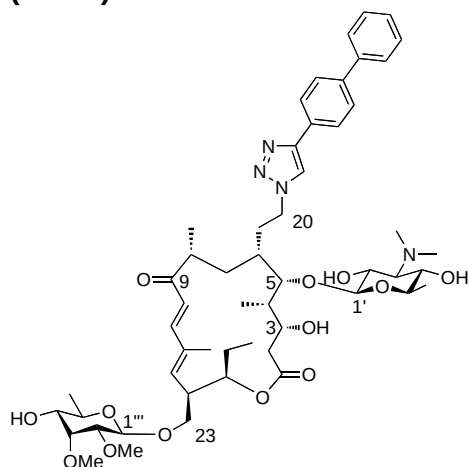
Rendimiento: 54%

20-(4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT20)



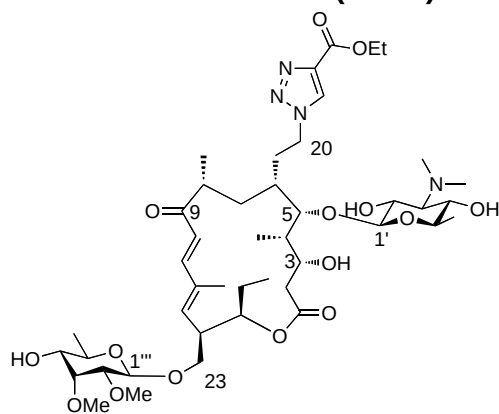
Rendimiento: 83%

**20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina
(YT21)**



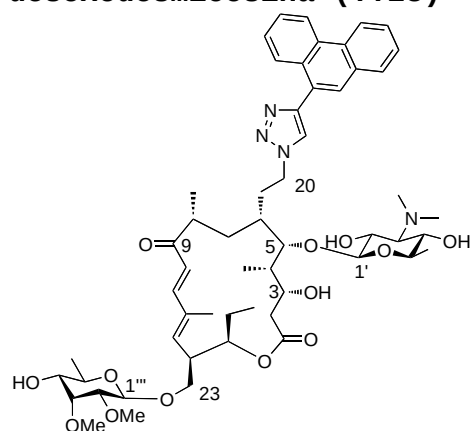
Rendimiento:86%

20-(4-etoxycarbonil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT22)



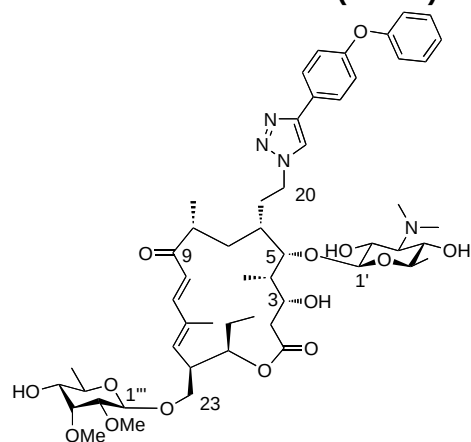
Rendimiento:86%

20-(4-(fenantren-8-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT23)



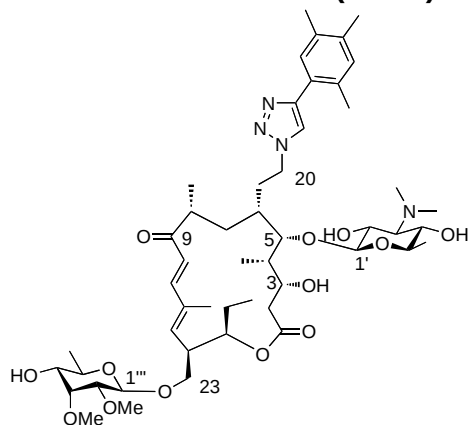
Rendimiento:93%

20-(4-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT24)



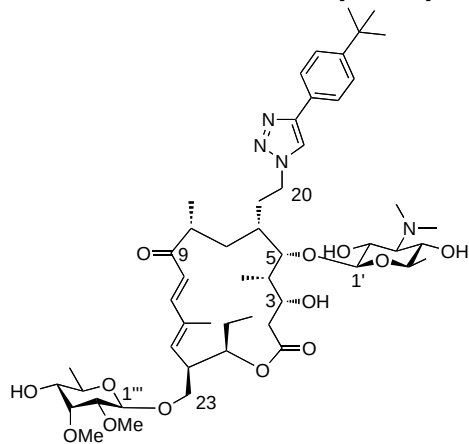
Rendimiento:85%

20-(4-(2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT25)



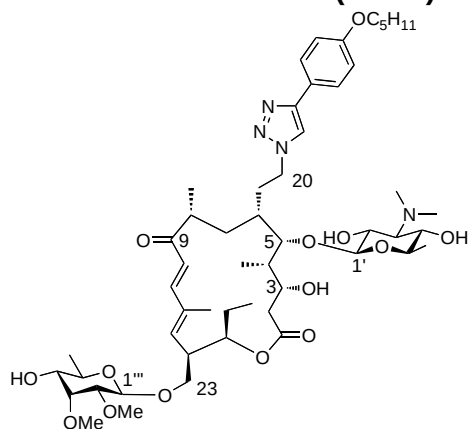
Rendimiento: 73%

20-(4-(4-*t*-butilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT26)



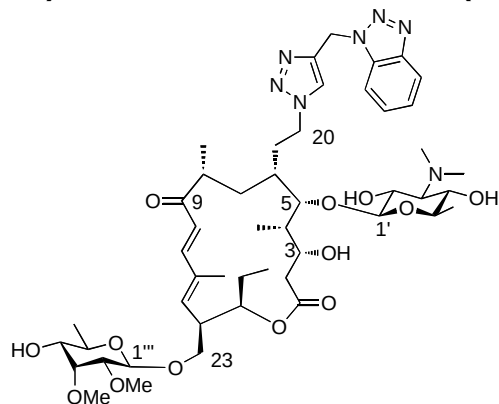
Rendimiento: 88%

20-(4-(4-pentiloxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT27)



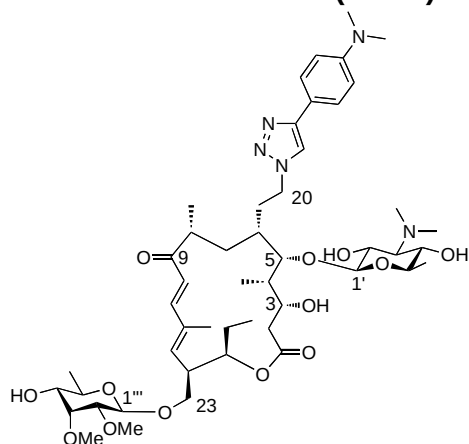
Rendimiento: 86%

20-(4-(1-metil-1H-benzotriazole)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT28)



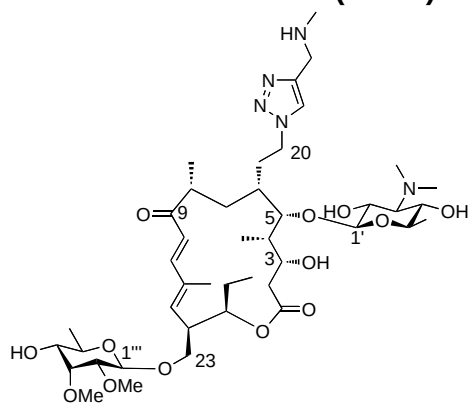
Rendimiento: 96%

20-(4-(4-dimetilaminofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT29)



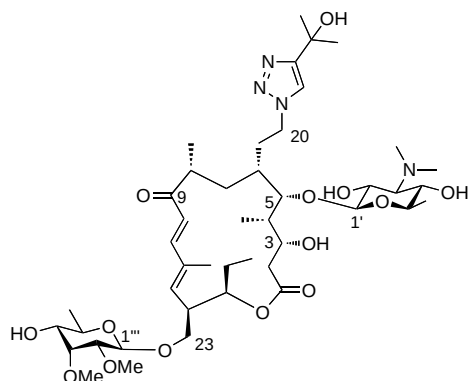
Rendimiento: 89%

20-(4-(*N*-metil-metilamina)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT30)



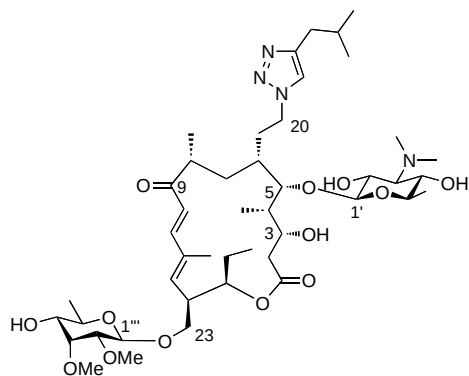
Rendimiento: 80%

**20-(4-(1-metil-1-hidroxiletíl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-
20-desoxodesmicosina (YT32)**



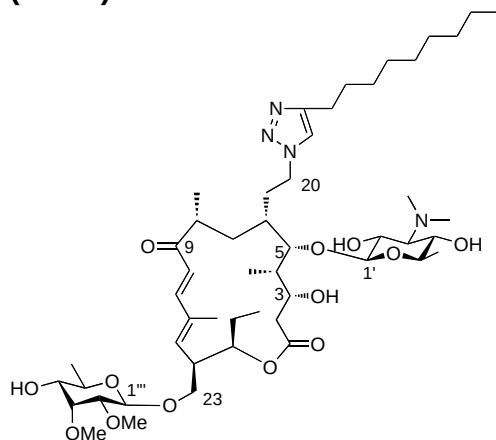
Rendimiento: 92%

**20-(4-(2- metil-propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-
desoxodesmicosina (YT33)**



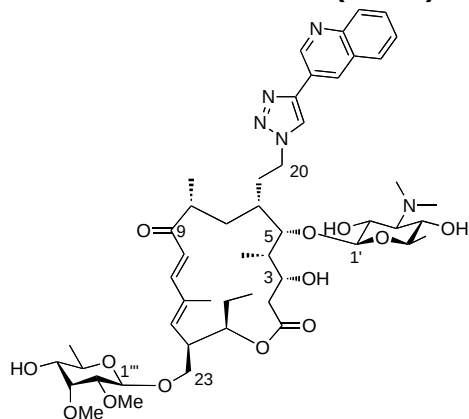
Rendimiento: 89%

**20-(4-nonil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-desoxodesmicosina
(YT34)**

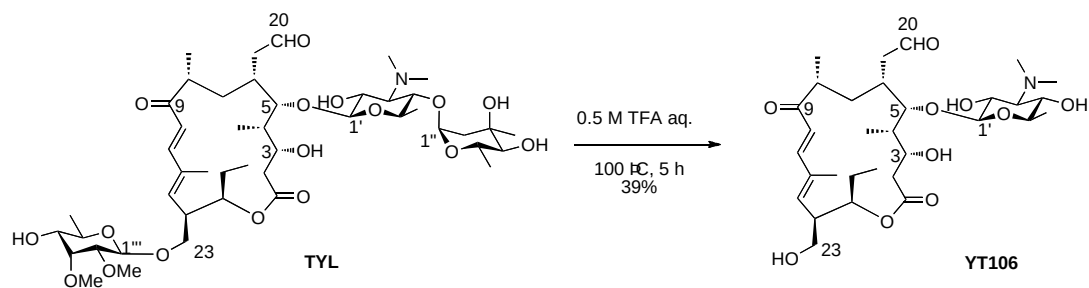


Rendimiento:97%

**20-(4-(3-quinolin)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-
desoxodesmicosina (YT35)**

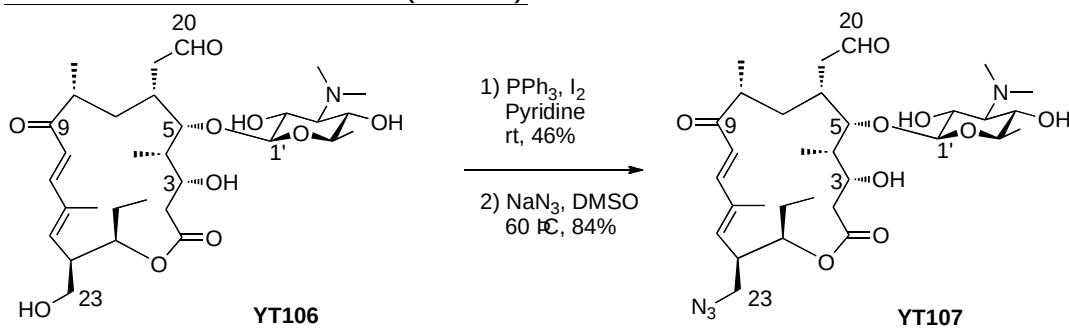


Rendimiento:93%



Se disolvió tilosina (9,16 g, 10,0 mmol) en 0,5 M TFA solución (300 mL) y luego la mezcla se agitó por 5 horas a 100°C. después de confirmar el consumo total del material de partida, la mezcla de reacción se neutralizó por la adición de NaHCO_3 sat. ac., se extrajo con CHCl_3 y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se eliminó bajo presión reducida. Los productos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash de columna para obtener YT106 (Rendimiento: 39%).

(2) Preparación de 23-azido-23-desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (YT107)



A una solución de PPh_3 (787 mg, 3,0 mmol) y I_2 (381 mg, 3,0 mmol) en piridina (4,0 mL) se agregó **YT106** (300 mg, 0,50 mmol) bajo atmósfera de N_2 y luego se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. después de confirmar el

consumo total del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 . La capa orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat. ac. y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente luego se eliminó bajo presión reducida. Los productos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash de columna para obtener 23-I-23-desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (Rendimiento: 46%).

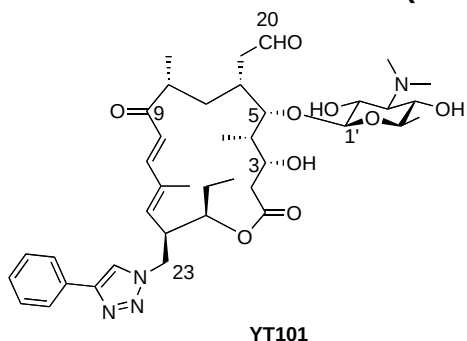
A una solución de 23-I-23-desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (155 mg, 0,22 mmol) en DMSO (2,0 mL) se agregó NaN_3 (50 mg, 0,77 mmol) y luego la mezcla se agitó por 90 minutos a 60°C . después de confirmar el consumo total del material de partida por espectrometría de masa, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 . La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se eliminó bajo presión reducida. Los productos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash de columna para obtener YT107 (Rendimiento: 84%).

(3) Preparación de 23-triazol-23-desoxi-5-O- micaminosiltilonolidas

A una solución de YT107 (0,24 g, 0,30 mmol) en CH_3CN o MeOH (3,0 mL) se agregaron CuI (2,9 mg, 0,015 mmol), TBTA (1,6 mg, 3,0 μmol) y un compuesto de acetileno adecuado, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado. Una

vez finalizada, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 , y se lavó con 10% NH_3 ac.. Después de eliminar el CuI , el material filtrado se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Los productos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash de columna para obtener los siguientes compuestos de triazol:

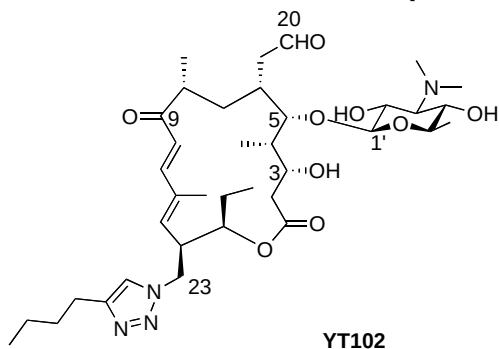
23-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-23-Desoxi-5-O-micaminosiltilonolida (YT101)



Rendimiento: 64%

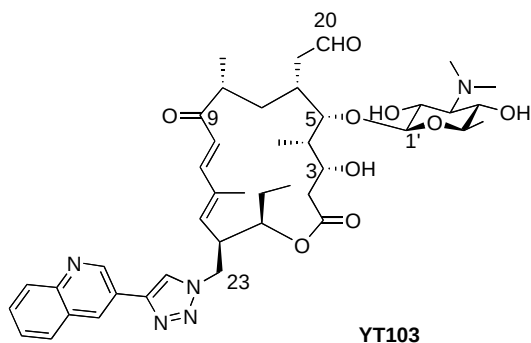
Rf : 0,5 (CHCl_3 : MeOH : NH_4OH = 8 : 1 : 0,008).

23-(4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-23-Desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (YT102)



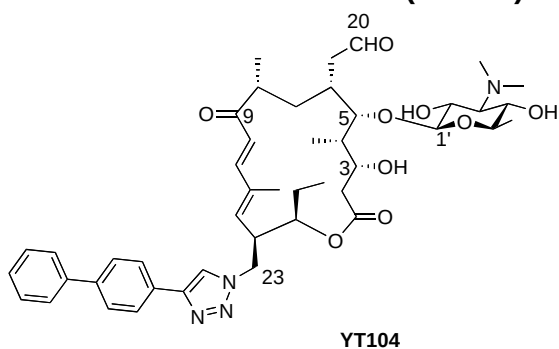
Rendimiento: 77%

23-(4-(3-quinolin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-23-Desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (YT103)



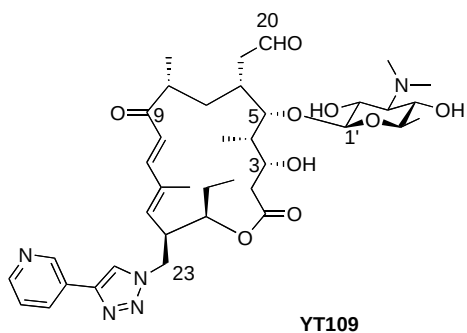
Rendimiento: 100%

23-(4-bifenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-23-Desoxi-5-O-micaminosiltilonolida (YT104)



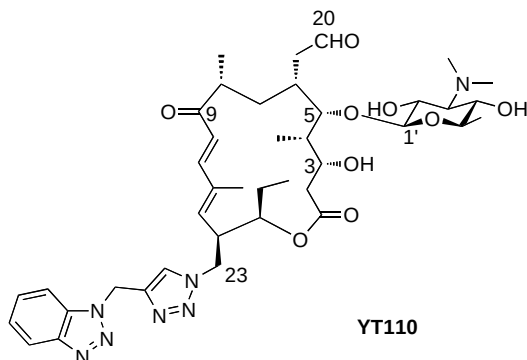
Rendimiento: 100%

23-(4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-23-Desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (YT109)



Rendimiento: 94%

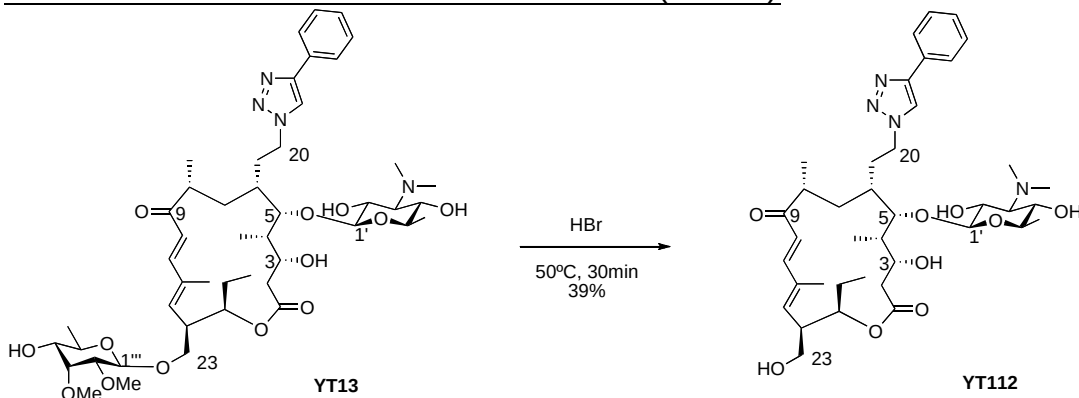
**23-(4-(metil-1H-benzotriazolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-
23-desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (YT110)**



Rendimiento: 94%

Preparación de 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxo-23-triazol-23-desoxi-5-O-micaminosiltilonolidas

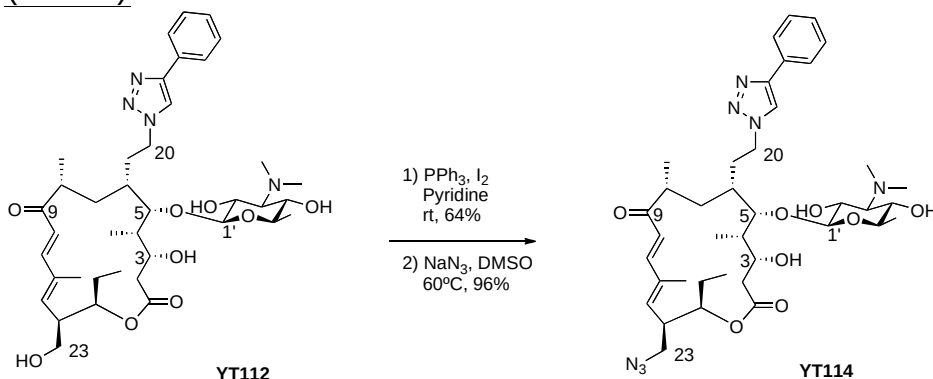
(1) Preparación de 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-
20-desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (YT112)



Se disolvió YT13 (0,5 g, 0,56 mmol) en HBr (3,0 mL) y luego la mezcla se agitó por 30 minutos a 50°C. Después de confirmar el consumo total del material de partida, la mezcla de reacción se neutralizó por la adición de NaHCO₃ sat. ac., se extrajo con CHCl₃ y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se eliminó bajo presión reducida.

Los productos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash de columna para obtener YT112 (Rendimiento: 39%).

(2) Preparación de 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxo-23-azido-23-desoxi-5-O-micaminosiltilonolida (YT114)



A una solución de PPh_3 (144 mg, 0,55 mmol) y I_2 (70 mg, 0,55 mmol) en piridina (1,0 mL) se agregó **YT112** (80 mg, 0,11 mmol) bajo Atmósfera de N_2 y luego la mezcla se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. después de confirmar el consumo total del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 . La capa orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat. ac. y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se eliminó bajo presión reducida. Los productos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash de columna para obtener 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxo-23-I-23-desoxi-5-O-micaminosiltilonolida (Rendimiento: 64%).

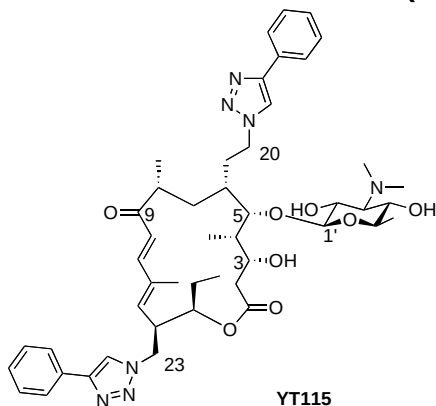
A una solución de 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-

20-desoxo-23-I-23-desoxi-5-O-micaminosiltilonolida (57 mg, 0,068 mmol) en DMSO (0,6 mL) se agregó NaN_3 (13 mg, 0,20 mmol) y luego la mezcla se agitó por 30 minutos a 60 °C. después de confirmar el consumo total del material de partida por LC de masa , la mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 . La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se eliminó bajo presión reducida. Los productos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash de columna para obtener YT114 (Rendimiento: 96%).

(3) Preparación de 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxo-23-triazol-23-desoxi-5-O-micaminosiltilonolidas

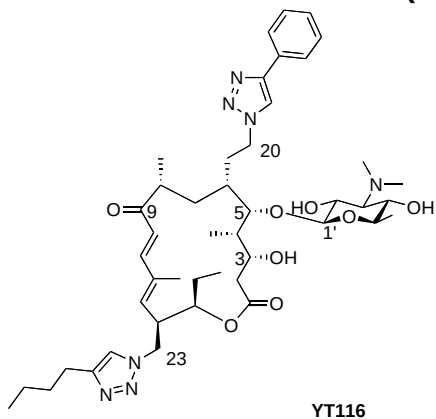
A una solución de YT114 (0,24 g, 0,30 mmol) en CH_3CN o MeOH (3,0 mL) se agregaron CuI (2,9 mg, 0,015 mmol), TBTA (1,6 mg, 3,0 μmol) y un compuesto de acetileno adecuado, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado. Una vez finalizada, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 , se lavó con 10% NH_3 ac.. Después de eliminar el CuI, el material filtrado se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Los productos resultantes se purificaron mediante cromatografía flash de columna para obtener los siguientes compuestos de triazol:

20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxo-23-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-23-desoxi-5-O-micaminosiltilonolida (YT115)



Rendimiento: 85%

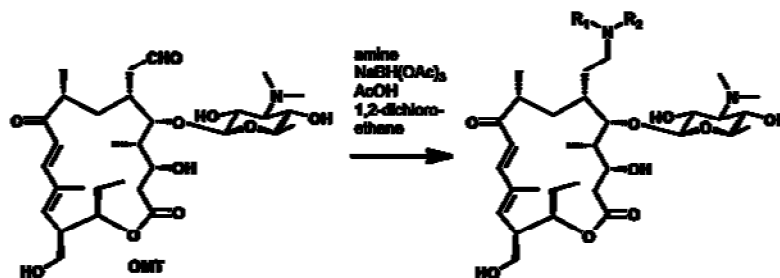
20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxo-23-(4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo)-23-desoxi-5-O-micaminosiltilonolida (YT116)



Rendimiento: 92%

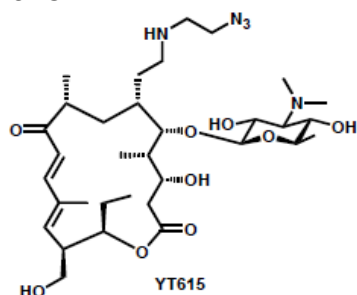
Preparación de Compuestos de fórmula (IIa)

Procedimiento general de aminación reductiva a partir de O-micaminosiltilonolida (OMT)



A una solución de *O*-micaminosiltilonolida (OMT) en 1,2-dicloroetano (0,1 M) a temperatura ambiente se agregaron aminas (1,5 to 2,0 equiv.), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,5 equiv.), y AcOH (3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el consumo total del OMT. Una vez que la reacción se detuvo con NH_4Cl ac. sat., la mezcla resultante se extrajo con CHCl_3 (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=100/1/0,1$ a $10/1/0,1$) para dar los compuestos deseados.

YT615

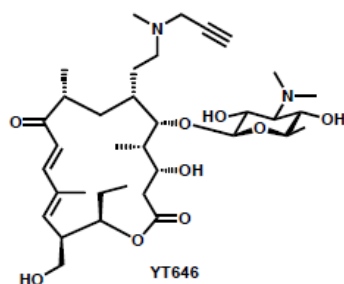


De acuerdo al procedimiento general para aminación reductiva con OMT, se convirtió **OMT** (200,0 mg, 0,335 mmol) con 2-azidoetilamina en solución 1, 0M de H_2O

(669,0 mL, 0,669 mmol) was converted en **YT615** (124,3 mg, 56%) en forma de sólido incoloro.

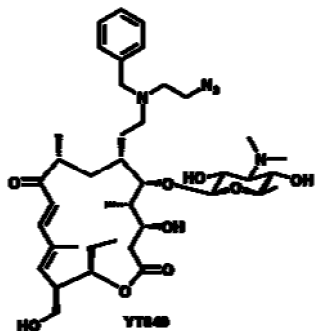
HRMS (ESI) m/z :690,4041 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{33}H_{57}N_5O_9Na$: 690,4054.

YT646



De acuerdo al procedimiento general para aminación reductiva con OMT, se convirtió **OMT** (1,0 g, 1,67 mmol) con *N*-metilpropargilo amina (209,0 mL, 2,51 mmol) en **YT646** (1,01 g, 93%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :651,4202 $[M+H]^+$, calculado para $C_{35}H_{59}N_2O_9$: 651,4221.

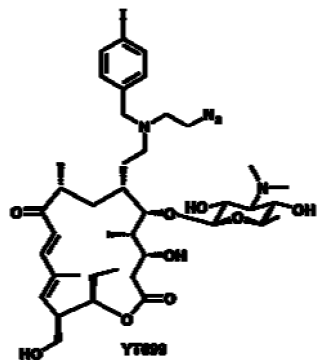
YT649



De acuerdo al procedimiento general para aminación reductiva con OMT, se convirtió **OMT** (100 mg, 0,167 mmol) con *N*-(2-azidoetil)bencilamina (32,6 μ L, 0,251 mmol) en

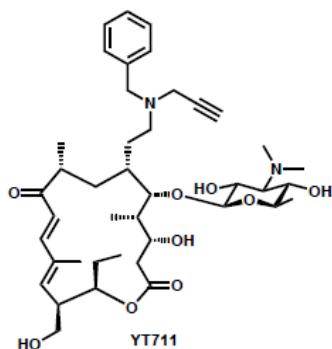
YT649 (98,7 mg, 82%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :758,4700 $[M+H]^+$, calculado para $C_{40}H_{64}N_5O_9$: 758,4704.

YT699



De acuerdo al procedimiento general para aminación reductiva con OMT, se convirtió **OMT** (1,99 g, 3,33 mmol) con *N*-(2-azidoetil)-4-yodobencilamina (1,51 g, 5,00 mmol) en **YT699** (2,44 g, 83 %) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :884,3669 $[M+H]^+$, calculado para $C_{40}H_{63}IN_5O_9$: 884,3670.

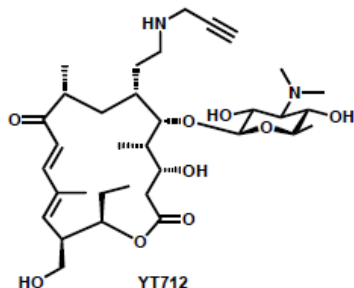
YT711



De acuerdo al procedimiento general para aminación reductiva con OMT, **OMT** (1,63 g, 2,72 mmol) con *N*-bencilpropargilo amina (1,66 g, 4,08 mmol) se convirtió

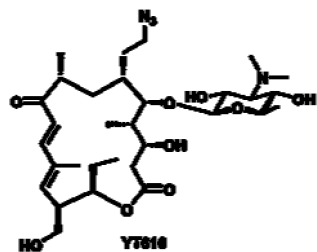
en **YT711** (1,49 g, 75%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :727,4532 $[M+H]^+$, calculado para $C_{41}H_{63}N_2O_9$: 727,4534.

YT712



De acuerdo al procedimiento general para aminación reductiva con OMT, se convirtió **OMT** (100,0 mg, 0,167 mmol) con *N*-propargilo amina (16,1 mL, 0,251 mmol) en **YT712** (50,4 mg, 47%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :637,4073 $[M+H]^+$, calculado para $C_{34}H_{57}N_2O_9$: 637,4064.

Síntesis de YT616



A una solución de OMT (500,0 mg, 0,836 mmol) en piridina (5 mL) se agregó AcOH (2,4 mL, 41,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1h. Después se agregó agua a la mezcla de reacción, y el solvente se evaporó con tolueno. El residuo se disolvió en $CHCl_3$

(10 mL), la capa orgánica se lavó con agua (5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. A una solución del producto crudo en MeOH (6,2 mL) se agregó NaBH_4 (15,8 mg, 0,418 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Luego de la adición de agua (3 mL), la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL, x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. A una solución del producto crudo en tolueno (10 mL) was DPPA (215,0 mL, 1,00 mmol) y DBU (140,9 mL, 1,00 mmol). La reacción se agitó a 0 °C por 1 h 15 min. Luego de la adición de salmuera (3 mL), la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL, x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. a una solución del producto crudo en DMF (6,8 mL) se agregó NaN_3 (108,7 mg, 1,672 mmol). La reacción se agitó a 80 °C for 19 h. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, la mezcla de reacción se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. A

una solución del producto crudo en MeOH (5,0 mL) se agregó una solución de 10 % K_2CO_3 en agua (3,0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (10 mL, x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH=100/1/0,1$ a $10/1/0,1$) para dar **YT616** (91,7 mg, 18% a lo largo de 6 pasos) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :625,3803 $[M+H]^+$, calculado para $C_{31}H_{53}N_4O_9$: 625,3813.

Procedimiento general para la reacción de triazol.

Método A) a una solución de análogos de azida- o acetileno-tilosina en MeOH (0,1 M) a temperatura ambiente se agregaron bloques de construcción de acetileno o azida (1,0-2,0 equiv.), hexafluorofosfato de tetrakis(acetonitrilo)copper(I) ($Cu(MeCN)_4PF_6$, 0,1-0,5 mol%), y tris[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (TBTA, 0,1-0,5 mol%). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida. A continuación se agregó a la reacción NH_4Cl ac. sat., la mezcla resultante se extrajo con $CHCl_3$ (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía

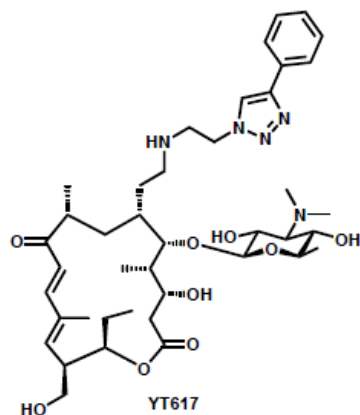
sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=100/1/0,1$ to $10/1/0,1$) para dar desired compuestos.

Método B) a una solución de análogos de azida- o acetileno-tilosina en MeOH (0,1 M) a temperatura ambiente se agregaron bloques de construcción de acetileno o azida (1,0-2,0 equiv.), tetrakis(acetonitrilo)copper(I) hexafluorofosfato ($\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$, 0,1-0,5 mol%), y tris[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (TBTA, 0,1-0,5 mol%). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante entre 15 y 30 min bajo irradiación de microondas hasta que se consumió el material de partida. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó NH_4Cl ac. sat., la mezcla resultante se extrajo con CHCl_3 (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=100/1/0,1$ to $10/1/0,1$) para dar el compuesto deseado.

Método C) **a una solución** de análogos de azida- o acetileno-tilosina en *t*-BuOH/ H_2O (0,03 M) a temperatura ambiente se agregaron bloques de construcción de acetileno o azida (1,0-2,0 equiv.), CuSO_4 (0,1 mol%), y ascorbato de sodio (0,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida. Luego se agregó a la reacción sat.

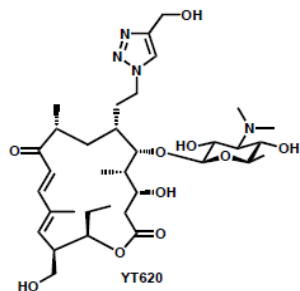
Rochelle salt ac., la mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/NH₄OH=100/1/0,1 to 10/1/0,1) para dar desired compuestos.

YT617



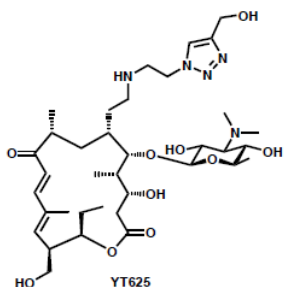
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (67,5 mg, 0,101mmol) con etinilbenceno (25,0 μ L, 0,228 mmol) se convirtió en **YT617** (41,8 mg, 53%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :770,4676 [M+H]⁺, calculado para C₄₁H₆₄N₅O₉: 770,4704.

YT620



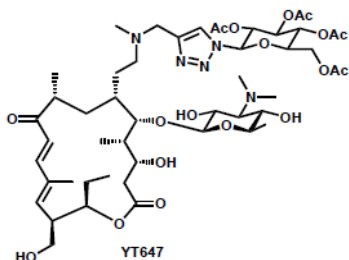
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT616** (47,0 mg, 0,0752 mmol) con 2-propin-1-ol (9,0 μ L, 0,155 mmol) se convirtió en **YT620** (30,5 mg, 61%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :703,3891 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{34}H_{56}N_4O_{10}Na$: 703,3894.

YT625



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (121,3 mg, 0,182 mmol) con 2-propin-1-ol (21,0 μ L, 0,361 mmol) se convirtió en **YT625** (62,9 mg, 48%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :724,4486 $[M+H]^+$, calculado para $C_{36}H_{62}N_5O_{10}$: 724,4497.

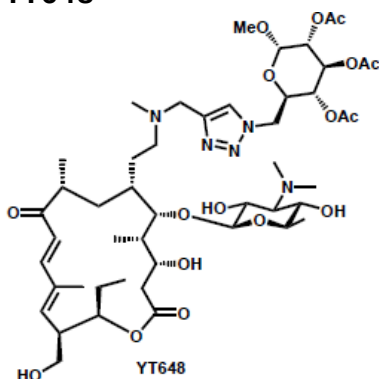
YT647



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (100,0 mg,

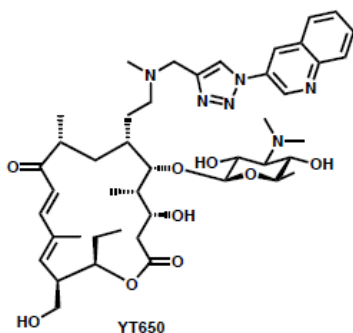
0,154 mmol) con tetra-OAc- β -D-glucopiranosilo azida (86,0 mg, 0,230 mmol) se convirtió en **YT647** (92 mg, 58%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z : 1024,5336 $[M+H]^+$, calculado para $C_{49}H_{78}N_5O_{18}$: 1024,5342.

YT648



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con tri-OAc-6-N₃- β -D-metilglucopiranoside (79,0 mg, 0,229 mmol) se convirtió en **YT647** (51,8 mg, 50%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z : 996,5378 $[M+H]^+$, calculado para $C_{48}H_{78}N_5O_{17}$: 996,5393.

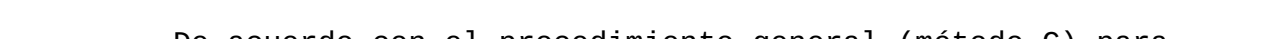
YT650



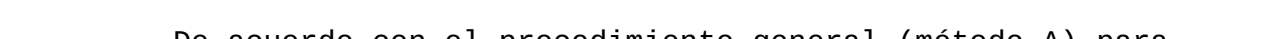
De acuerdo con el procedimiento general (método B) para

la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (1,0 g, 1,54 mmol) con 3-azidoquinolina (392,0 mg, 2,30 mmol) using método B) se convirtió en **YT650** (1,21 g, 95%) en forma de sólido incoloro. $[\alpha]^{31}_D$ -114,1 (c 1,0, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) d (ppm) : 9,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (app t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (app t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,51 (app t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 1,7, 9,7 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 4,0, 10,9 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 8,0, 10,9 Hz, 1H), 3,26-3,19 (complejo m, 2H), 3,13 (app t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,45-2,29 (complejo m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 1,88-1,73 (complejo m, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,72-1,63 (complejo m, 2H), 1,59-1,42 (complejo m, 3H), 1,24 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) d (ppm) : 206,5, 174,3, 149,6, 148,4, 146,8, 145,2, 144,9, 136,5, 132,2, 132,0, 129,9, 129,7, 129,4, 129,1, 128,9, 124,3, 119,4, 105,7, 80,6, 76,1, 74,3, 72,6, 71,73, 71,66, 68,4, 62,4, 56,0 52,7, 48,3, 46,7, 43,1,

YT651

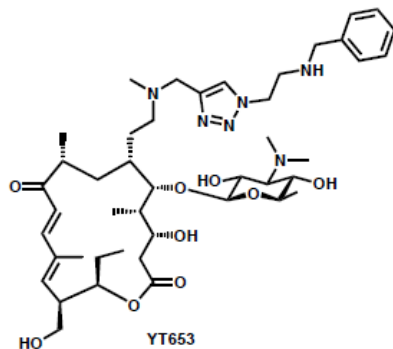


YT652



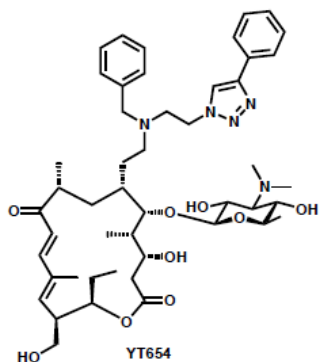
tió en **YT652** (117,8 mg, 78%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :985,5477 $[M+H]^+$, calculado para $C_{50}H_{77}N_6O_{14}$: 985,5498.

YT653



De acuerdo con el procedimiento general (método C) para la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con *N*-(2-azidoetil)-bencilamina (40,6 mg, 0,230 mmol) se convirtió en **YT653** (103,9 mg, 82%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :827,5277 $[M+H]^+$, calculado para $C_{44}H_{71}N_6O_9$: 827,5283.

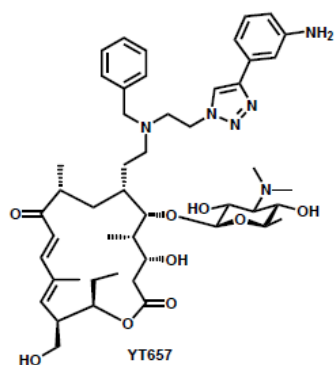
YT654



De acuerdo con el procedimiento general (método C) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100,0 mg,

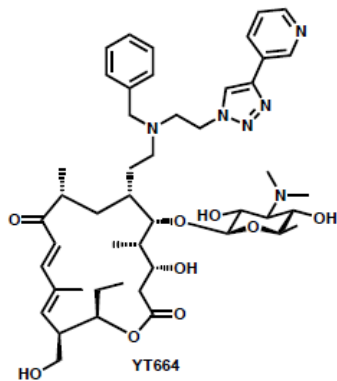
0,132 mmol) con etinilbenceno (21,7 μL , 0,198 mmol) se convirtió en **YT654** (106,6 mg, 94%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :860,5157 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{70}\text{N}_5\text{O}_9$: 860,5174.

YT657



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100,0 mg, 0,132 mmol) con *m*-etinilanilina (30,0 μL , 0,264 mmol) se convirtió en **YT657** (71,4 mg, 62%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :875,5262 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{71}\text{N}_6\text{O}_9$: 875,5283.

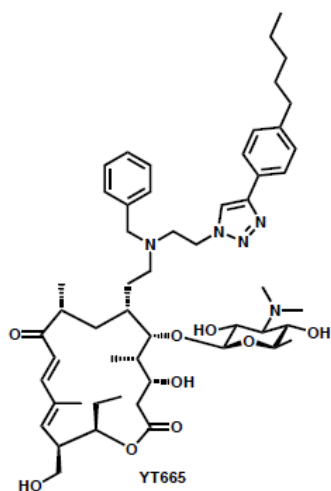
YT664



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para

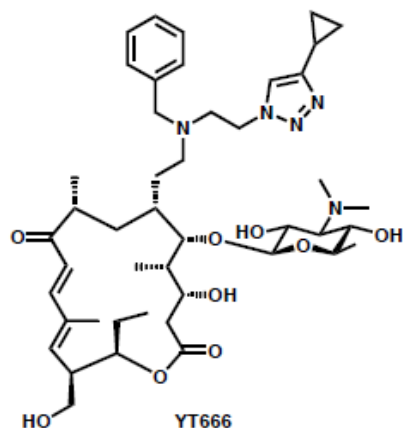
la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100,0 mg, 0,132 mmol) con 3-etinilpiridina (27,0 mg, 0,262 mmol) se convirtió en **YT664** (46,9 mg, 41%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :861,5110 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{45}H_{70}N_6O_9Na$: 861,5102.

YT665



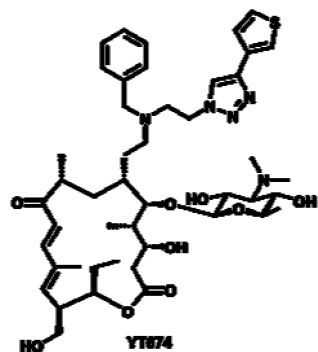
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100,0 mg, 0,132 mmol) con 1-etinil-4-pentilbenceno (51,0 μ L, 0,263 mmol) se convirtió en **YT665** (46,6 mg, 38%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :952,5767 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{53}H_{79}N_5O_9Na$: 952,5776.

YT666

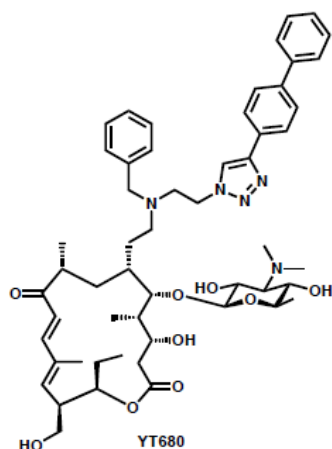


De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100,0 mg, 0,132 mmol) con ciclopropilacetileno (22,0 μ L, 0,260 mmol) se convirtió en **YT666** (30,4 mg, 28%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :846,4986 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{45}H_{69}N_5O_9Na$: 846,4993.

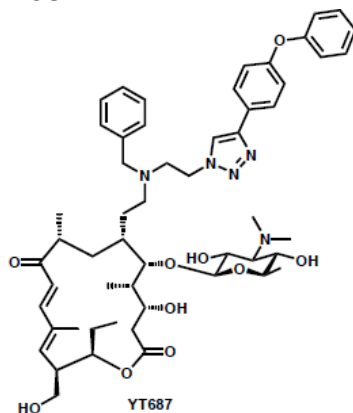
YT674



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100 mg, 0,132 mmol) con 3-etiniltiofeno (19,5 μ L, 0,198 mmol) se convirtió en **YT674** (49,2 mg, 43%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :866,4738 $[M+H]^+$, calculado para $C_{46}H_{68}N_5O_9S$: 866,4738.

YT680

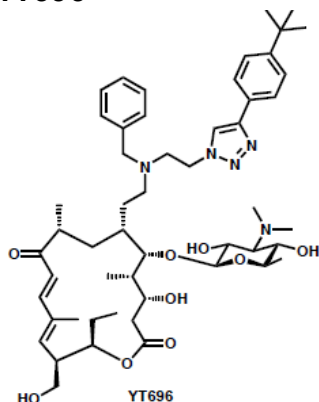
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100 mg, 0,132 mmol) con 4-etinilbifenilo (35,3 mg, 0,198 mmol) se convirtió en **YT680** (48,2 mg, 39%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :936,5478 $[M+H]^+$, calculado para $C_{54}H_{74}N_5O_9$: 936,5487.

YT687

De acuerdo con el procedimiento general (método C) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT649** (100 mg, 0,132 mmol) con 1-etinil-4-fenoxibenceno (35,9

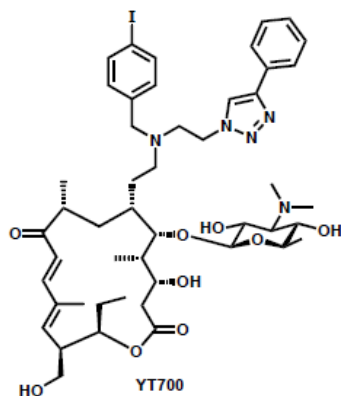
μL , 0,198 mmol) en **YT687** (57,6 mg, 46%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :952,5444 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{54}\text{H}_{74}\text{N}_5\text{O}_{10}$: 952,5434.

YT696



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100 mg, 0,132 mmol) con *p*-*t*-butilfenilacetileno (47,0 μL , 0,264 mmol) se convirtió en **YT696** (55,7 mg, 46%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :916,5784 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{52}\text{H}_{78}\text{N}_5\text{O}_9$: 916,5800.

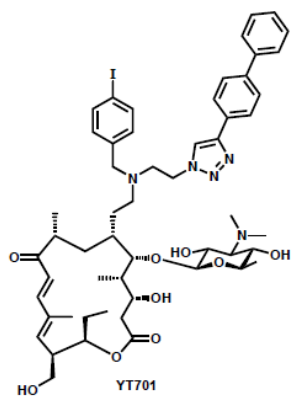
YT700



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para

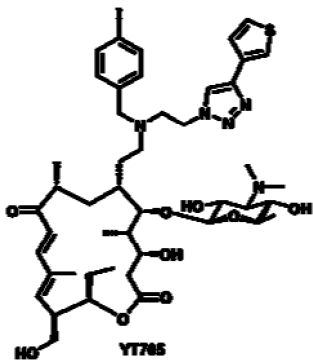
la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,133 mmol) con etinilo benceno (18,7 μ L, 0,170 mmol) se convirtió en **YT700** (92,7 mg, 83%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :986,4143 $[M+H]^+$, calculado para $C_{48}H_{69}IN_5O_9$: 986,4140.

YT701



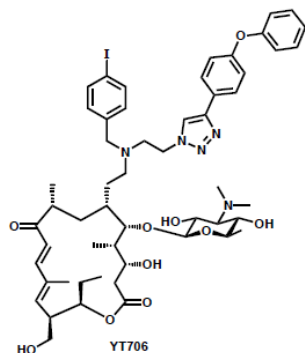
De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,133 mmol) con 4-etinilo bifenilo (30,3 mg, 0,170 mmol) se convirtió en **YT701** (102,9 mg, 86%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :1062,4446 $[M+H]^+$, calculado para $C_{54}H_{73}IN_5O_9$: 1062,4453.

YT705



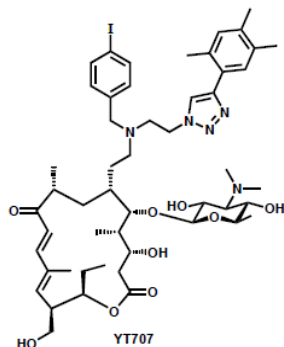
De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,133 mmol) con 3-etiniltiofeno (17,4 μ L, 0,170 mmol) se convirtió en **YT705** (100,5 mg, 71%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :992,3687 $[M+H]^+$, calculado para $C_{46}H_{67}IN_5O_9S$: 992,3704.

YT706



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,133 mmol) con 1-etinil-4-fenoxibenceno (31,8 μ L, 0,170 mmol) se convirtió en **YT706** (97,2 mg, 68%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :1078,4388 $[M+H]^+$, calculado para $C_{54}H_{73}IN_5O_{10}$: 1078,4402.

YT707

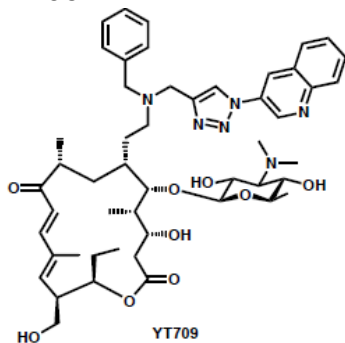


De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,133 mmol) con 1-etinil-2,4,5-trimetilo benceno (25,3 mg, 0,170 mmol) se convirtió en **YT707** (99,8 mg, 73%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z : 1028,4588 $[M+H]^+$, calculado para $C_{51}H_{75}IN_5O_9$: 1028,4609.

YT708

HRMS (ESI) m/z : 694,4379 $[M+H]^+$, calculado para $C_{35}H_{60}N_5O_9$: 694,4391.

YT709

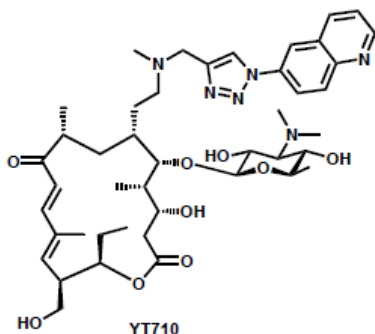


De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT711** (100,0 mg, 0,138 mmol) con 3-azidoquinolina (30,4 mg, 0,179 mmol)

se convirtió en **YT709** (113,9 mg, 92%) en forma de sólido incoloro. $[\alpha]^{31}_D$ -124,7 (*c* 1,0, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 9,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (app t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (app t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (app t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,01-3,67 (complejo m, 3H), 3,94 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,57-3,43 (complejo m, 4H), 3,26 (dd, *J* = 10,3, 8,0 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,02 (t, 9,7 Hz, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,87-2,78 (complejo m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,54 (dd, *J* = 17,2, 10,3 Hz, 1H), 2,45 (s, 6H), 2,22-2,15 (complejo m, 2H), 2,08 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,83-1,46 (complejo m, 7H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 206,7, 174,6, 149,5, 148,4, 147,7, 144,7, 144,5, 139,6, 136,6, 132,2, 131,9, 130,8 (2C), 129,8, 129,6, 129,5 (2C), 129,4, 129,0, 128,4, 128,2, 124,2, 119,6, 105,6, 80,5, 76,3, 74,2, 72,5, 71,7, 71,6, 68,6, 62,5, 59,8, 52,4, 50,4, 48,3, 46,5, 42,9, 42,1 (2C), 40,5, 34,9, 34,2, 26,2 (2C), 18,1, 17,9, 13,3, 10,0, 9,8. HRMS (ESI) *m/z* : 897,5111 [M+H]⁺,

calculado para $C_{50}H_{69}N_6O_9$: 897,5126.

YT710

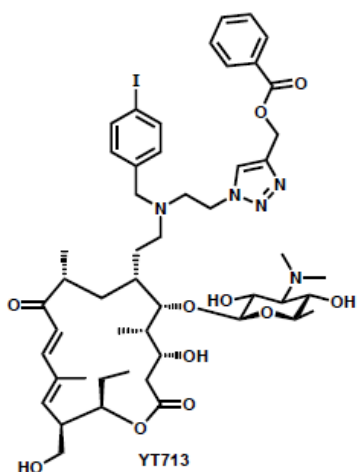


De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT650** (100,0 mg, 0,154 mmol) con 6-azidoquinolina (39,1 mg, 0,230 mmol) se convirtió en **YT710** (115,3 mg, 91%) en forma de sólido amarillo pálido.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 8,96 (dd, J = 1,7, 4,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 8,42 (dd, J = 2,3, 9,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 4,3, 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,59-3,53 (complejo m, 2H), 3,47 (dd, J = 3,4, 10,9 Hz, 1H), 3,36-3,30 (complejo m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,12 (app t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,87-2,76 (complejo m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,47-2,26 (complejo m, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 2,06 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,82-1,67 (complejo m, 5H), 1,58-1,50 (complejo m, 3H), 1,22 (app d,

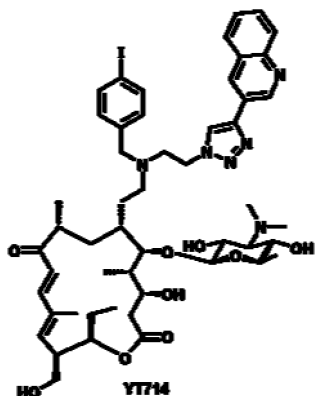
$J = 6,3$ Hz, 6H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 206,6, 174,3, 152,4, 149,6, 148,2, 146,5, 144,7, 138,8, 136,5, 136,4, 131,3, 129,9, 124,6, 123,9, 123,8, 120,4, 119,5, 105,7, 80,6, 76,1, 74,3, 72,6, 71,7 (2C), 68,4, 62,4, 55,8, 52,9, 48,2, 46,6, 43,1, 42,5, 42,2 (2C), 40,5, 35,0, 34,2, 26,2, 26,0, 18,2, 17,9, 13,2, 10,0, 9,7. HRMS (ESI) m/z : 821,4815 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_9$: 821,4813.

YT713



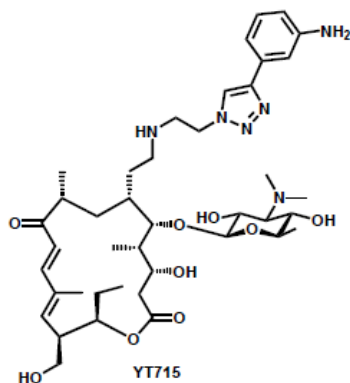
De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,133 mmol) con benzoato de propargilo (24,6 μL , 0,170 mmol) se convirtió en **YT713** (93,3 mg, 67%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z : 1044,4190 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{71}\text{N}_5\text{O}_{11}$: 1044,4195.

YT714



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,113 mmol) con 3-etinillquinolina (26,0 mg, 0,170 mmol) se convirtió en **YT714** (64,8 mg, 56%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :1037,4252 $[M+H]^+$, calculado para $C_{51}H_{70}IN_6O_9$: 1037,4249.

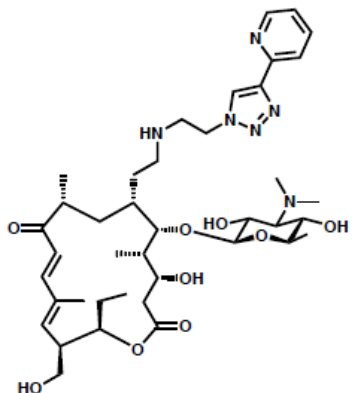
YT715



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (100,0 mg, 0,150 mmol) con *m*-etinil anilina (35,1 mg, 0,299 mmol) se convirtió en **YT715** (33,0 mg, 28%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (FAB, Matriz de NBA) m/z

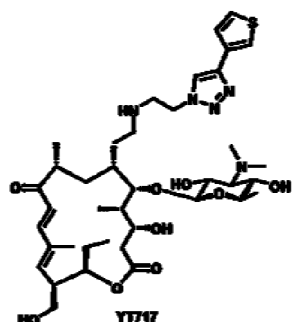
:785,4808 $[M+H]^+$, calculado para $C_{41}H_{65}N_6O_9$: 785,4813.

YT716



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (100,0 mg, 0,150 mmol) con 2-etinilpiridina (30,8 mg, 0,299 mmol) se convirtió en **YT716** (50,9 mg, 44%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (FAB, Matriz de NBA) m/z :771,4676 $[M+H]^+$, calculado para $C_{40}H_{63}N_6O_9$: 771,4657.

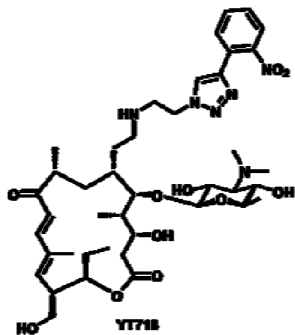
YT717



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (100,0 mg, 0,150 mmol) con 3-etiniltiofeno (29,5 μ L, 0,299 mmol) se convirtió en **YT717** (65,9 mg, 57%) en forma de sólido incoloro. HRMS (FAB, Matriz de NBA) m/z :776,4270

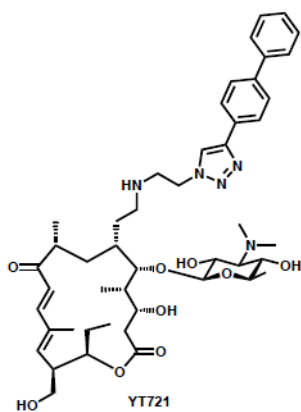
$[M+H]^+$, calculado para $C_{39}H_{62}N_5O_9S$: 776,4268.

YT718



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (100,0 mg, 0,150 mmol) con 1-etinil-2-nitrobenceno (44,0 mg, 0,299 mmol) se convirtió en **YT718** (55,4 mg, 45%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (FAB, Matriz de NBA) m/z : 815,4567 $[M+H]^+$, calculado para $C_{41}H_{63}N_6O_{11}$: 815,4555.

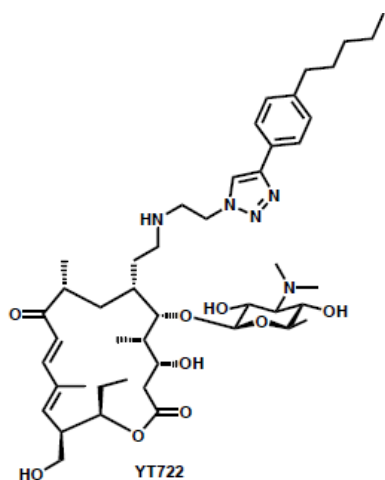
YT721



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (100,0 mg, 0,150 mmol) con 4-etinilbifenilo (53,5 mg, 0,30 mmol) se convirtió en **YT721** (79,6 mg, 63%) en forma de sólido

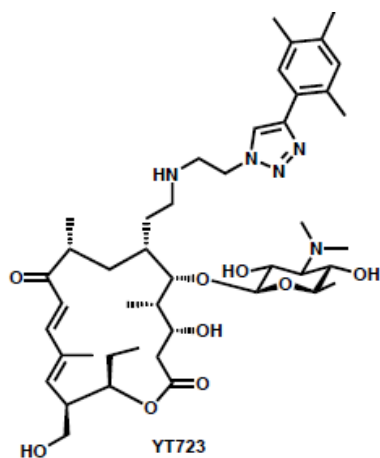
incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 8,51 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,32 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,67 (complejo m, 2H), 3,62 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,20-3,06 (complejo m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,74-2,62 (complejo m, 3H), 2,49 (s, 6H), 2,47 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,07 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,93-1,42 (complejo m, 8H), 1,86 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z : 846,5011 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{N}_5\text{O}_9$: 846,5017.

YT722



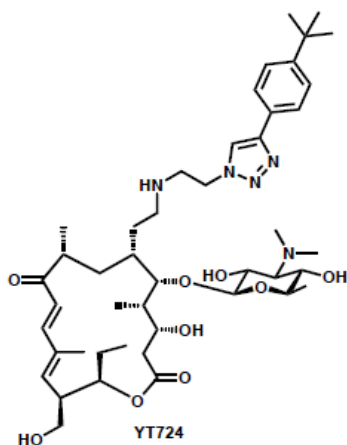
De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (100,0 mg, 0,150 mmol) con 1-etinil-4-pentilbenceno (51,5 mg, 0,299 mmol) se convirtió en **YT722** (57,6 mg, 46%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :840,5508 $[M+H]^+$, calculado para $C_{46}H_{74}N_5O_9$: 840,5487.

YT723



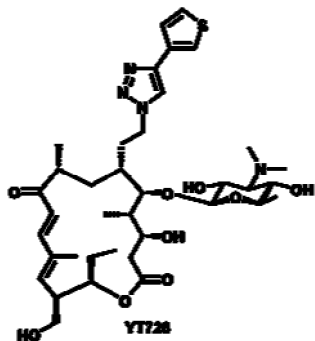
De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (36,0 mg, 0,054 mmol) con 1-etinil-2,4,5-trimetilbenceno (15,5 mg, 0,108 mmol) se convirtió en **YT723** (31 mg, 71%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :834,4984 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{44}H_{69}N_5O_9Na$: 834,4993.

YT724

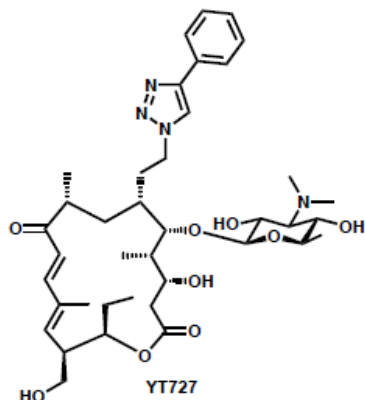


De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (100,0 mg, 0,150 mmol) con *p-t*-butilfenilacetileno (53,4 μ L, 0,299 mmol) se convirtió en **YT724** (70,5 mg, 57%) en forma de sólido incoloro. HRMS (FAB, Matriz de NBA) m/z :826,5333 $[M+H]^+$, calculado para $C_{45}H_{72}N_5O_9$: 826,5330.

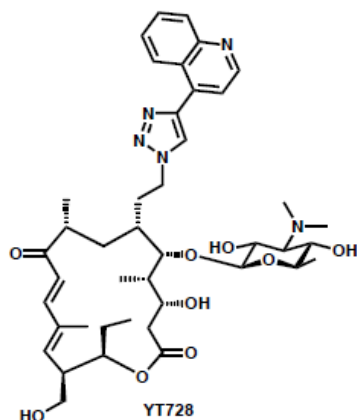
YT726



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT616** (20,0 mg, 0,0321 mmol) con 3-etiniltiofeno (4,7 μ L, 0,0481 mmol) se convirtió en **YT726** (18,8 mg, 80%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :733,3838 $[M+H]^+$, calculado para $C_{37}H_{57}N_4O_9S$: 733,3846.

YT727

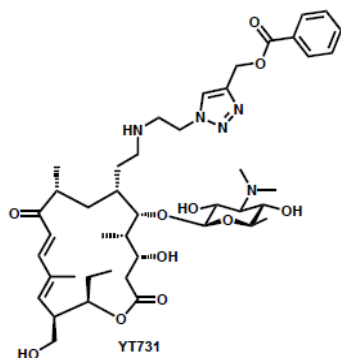
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT616** (70,0 mg, 0,112 mmol) con etinilbenceno (18,5 μ L, 0,168 mmol) se convirtió en **YT727** (54,6 mg, 67%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :749,4109 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{39}H_{58}N_4O_9Na$: 749,4102.

YT728

De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT616** (70,0 mg, 0,112 mmol) con 4-ethynylquinolina (25,8 mg, 0,168

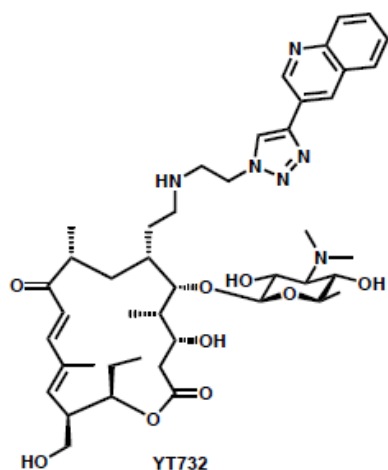
mmol) se convirtió en **YT728** (67,7 mg, 73%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :800,4222 $[M+H]^+$, calculado para $C_{42}H_{59}N_5O_9Na$: 800,4211.

YT731



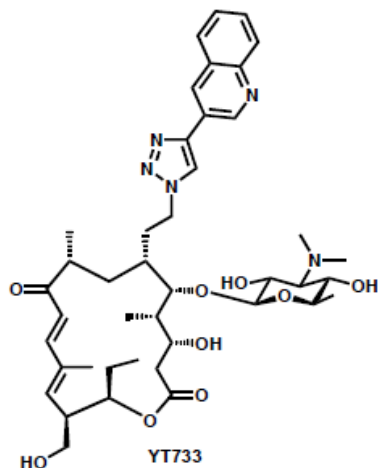
De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,150 mmol) con benzoato de propargilo (47,9 mg, 0,299 mmol) se convirtió en **YT731** (64,0 mg, 52%) en forma de sólido incoloro. HRMS (FAB, Matriz de NBA) m/z :828,4774 $[M+H]^+$, calculado para $C_{43}H_{66}N_5O_{11}$: 828,4779.

YT732



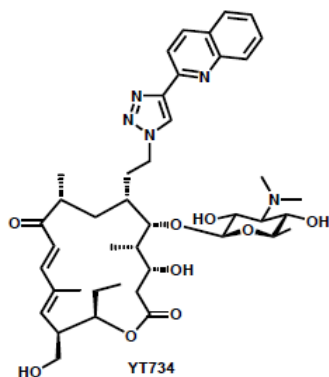
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (100,0 mg, 0,149 mmol) con 1-etinil-3-quinolina (45,8 mg, 0,299 mmol) se convirtió en **YT732** (66,0 mg, 54%) en forma de sólido incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 9,39 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,65 (app. t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,65-3,61 (complejo m, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,23-3,08 (complejo m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,69-2,63 (complejo m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,48-2,35 (complejo m, 2H), 2,06 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 1,91-1,43 (complejo m, 8H), 1,85 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z : 821,4808 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_9$: 821,4813.

YT733



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT616** (70,0 mg, 0,112 mmol) con 3-ethynylquinolina (25,8 mg, 0,168 mmol) en **YT733** (55,1 mg, 58%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :800,4220 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{42}H_{59}N_5O_9Na$: 800,4211.

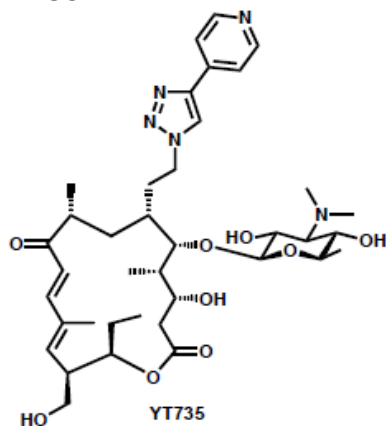
YT734



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT616** (77,0 mg, 0,123 mmol) con 2-ethynylquinolina (28,4 mg, 0,185 mmol) se convirtió en **YT734** (90,2 mg, 94%) en forma de

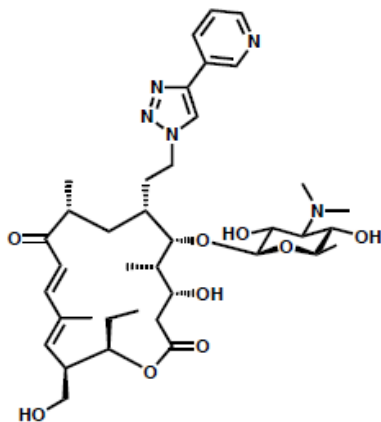
sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :800,4221 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{42}H_{59}N_5O_9Na$: 800,4211.

YT735



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT616** (66,6 mg, 0,107 mmol) con 4-etinilpiridina (16,5 mg, 0,160 mmol) en **YT735** (52,4 mg, 68%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :750,4058 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{38}H_{57}N_5O_9Na$: 750,4054.

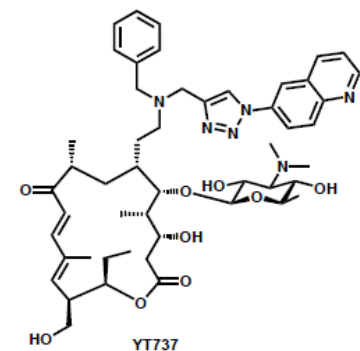
YT736



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para

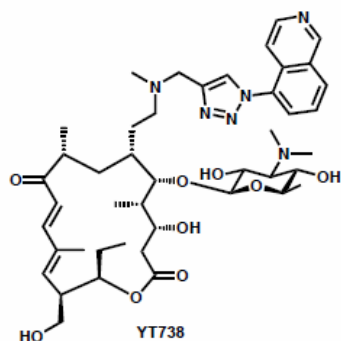
la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT616** (70 mg, 0,112 mmol) con 3-etinilpiridina (17,4 mg, 0,168 mmol) en **YT736** (61,2 mg, 69%) en forma de sólido incoloro. ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 206,4, 175,6, 150,2, 150,0, 148,4, 146,0, 144,8, 137,3, 136,1, 129,6, 126,5, 123,7, 120,3, 105,8, 80,2, 79,3, 77,1, 75,1, 73,3, 72,5, 72,4, 68,8, 63,4, 50,0, 49,0, 47,0, 43,0 (2C), 41,5, 35,4, 34,3, 30,0, 27,0, 19,0, 18,4, 14,0, 10,8, 10,2.

YT737



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT711** (100,0 mg, 0,138 mmol) con 6-azidoquinolina (35,1 mg, 0,206 mmol) se convirtió en **YT737** (92,5 mg, 75%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z : 897,5116 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{69}\text{N}_6\text{O}_9$: 897,5126.

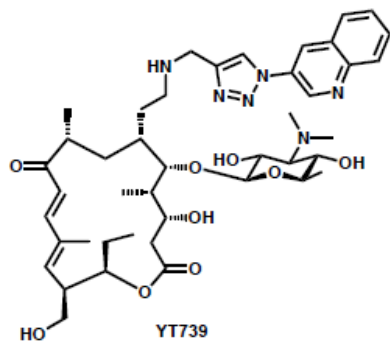
YT738



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con 5-azidoisoquinolina (39,1 mg, 0,230 mmol) se convirtió en **YT738** (89,2 mg, 71%) en forma de sólido amarillo pálido. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 9,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 1,7, 9,7 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 4,0, 10,9 Hz, 1H), 3,38-3,23 (complejo m, 2H), 3,14 (app t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,74-2,63 (complejo m, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,42-2,28 (complejo m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 1,91-1,42 (complejo m, 8H), 1,76 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,74 (t, J = 7,2 Hz,

3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 206,5, 173,9, 153,7, 149,6, 145,8, 145,0, 144,8, 136,2, 134,3, 132,7, 131,4, 130,5, 129,9, 128,6, 128,1, 119,2, 117,6, 105,7, 80,7, 76,1, 74,3, 72,6, 71,7 (2C), 68,3, 62,4, 56,1, 52,5, 48,3, 46,7, 43,0, 42,7, 42,2 (2C), 40,1, 35,0, 34,1, 26,2, 25,9, 18,3, 17,9, 13,1, 9,9, 9,6. HRMS (ESI) m/z : 821,4813 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_9$: 821,4813.

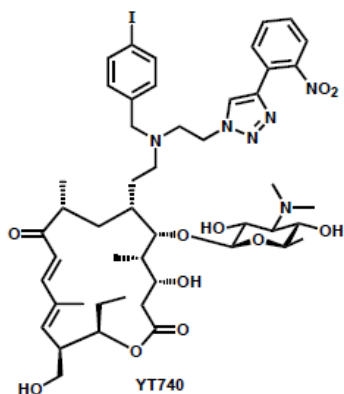
YT739



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT712** (100,0 mg, 0,157 mmol) con 3-azidoquinolina (40,1 mg, 0,236 mmol) en **YT739** (97,9 mg, 77%) en forma de sólido incoloro. $[\alpha]^{26}_D$ -111,2 (c 1,0, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 9,48 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (dt, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,63 (app t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 7,5

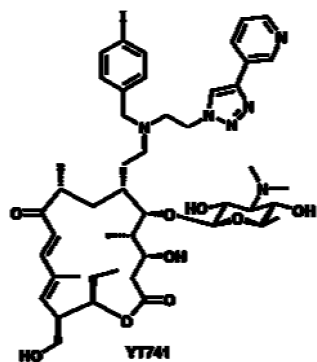
Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,51 (dd, $J = 3,4$, 11,2 Hz, 1H), 3,41-3,22 (complejo m, 3H), 3,14 (t, $J = 9,2$, 9,7 Hz, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,83-2,73 (complejo m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,51 (s, 6H), 2,45-2,38 (complejo m, 2H), 2,04 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 1,89-1,66 (complejo m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,60-1,45 (complejo m, 3H), 1,24 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) d (ppm) : 206,7, 174,6, 149,7, 148,4, 148,3, 144,8 (2C), 136,6, 132,2, 131,9, 129,8, 129,6, 129,4, 129,0, 128,4, 123,2, 119,6, 105,7, 80,6, 76,2, 74,3, 72,6, 71,73, 71,69, 68,3, 62,5, 48,3, 47,1, 46,6, 44,5, 42,8, 42,2 (2C), 40,4, 34,7, 34,1, 27,8, 26,1, 18,2, 17,9, 13,2, 10,0, 9,7. HRMS (ESI) m/z : 829,4478 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_9\text{Na}$: 829,4476.

YT740



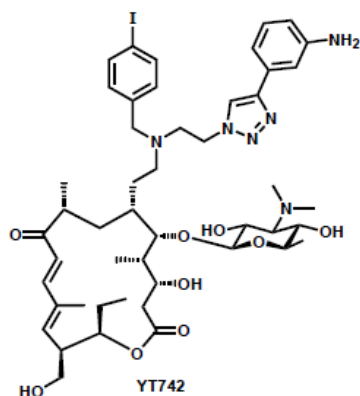
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,113 mmol) con 1-etinil-2-nitrobenceno (33,3 mg, 0,226 mmol) se convirtió en **YT740** (62,2 mg, 53%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :1053,3832 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{48}H_{67}IN_6O_{11}Na$: 1053,3810.

YT741



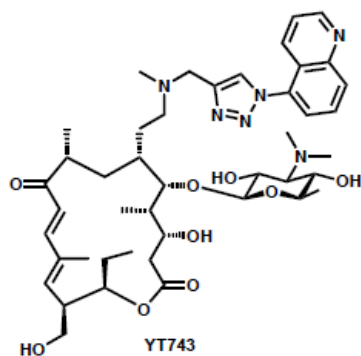
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT699** (100,0 mg, 0,113 mmol) con 3-etinilpiridina (23,3 mg, 0,226 mmol) en **YT741** (71,7 mg, 64%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :1009,3934 $[M+H]^+$, calculado para $C_{49}H_{66}IN_6O_9$: 1009,3936.

YT742



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT699** (100,0 mg, 0,113 mmol) con *m*-etinilanilina (25,5 mL, 0,226 mmol) en **YT742** (75,6 mg, 67%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :1023,4071 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{48}H_{69}IN_6O_9Na$: 1023,4068.

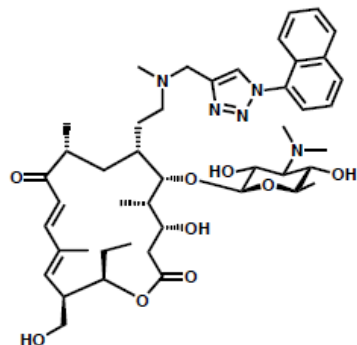
YT743



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con 5-azidoquinolina (39,1 mg,

0,230 mmol) en **YT743** (113,2 mg, 90%) en forma de sólido amarillo pálido. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 9,00 (dd, $J = 1,7, 4,0$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,02 (app t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 4,0, 8,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,95 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,79 (dd, $J = 1,2, 9,7$ Hz, 1H), 3,58-3,47 (complejo m, 3H), 3,36 (dd, $J = 7,5, 10,9$ Hz, 1H), 3,30-3,23 (complejo m, 2H), 3,14 (app t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,72-2,62 (complejo m, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,41-2,26 (complejo m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 1,92-1,40 (complejo m, 8H), 1,75 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,76 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 206,4, 173,8, 152,5, 149,6, 148,9, 145,7, 136,2, 135,2, 133,9, 131,7, 130,4, 128,2, 125,8, 125,5, 124,1, 119,1, 105,7, 80,7, 76,0, 74,3, 72,3, 72,6, 71,72, 71,65, 68,2, 62,3, 56,0, 52,4, 48,4, 46,7, 42,9, 42,8, 42,2 (2C), 40,1, 35,0, 34,0, 26,1, 28,9, 18,3, 17,9, 13,1, 10,0, 9,6. HRMS (ESI) m/z : 821,4814 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_9$: 821,4813.

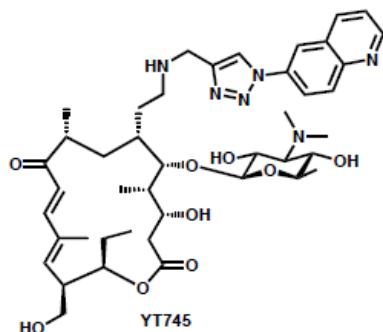
YT744



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con 1-azidonaftaleno (39,1 mg, 0,230 mmol) en **YT744** (110 mg, 87%) en forma de sólido amarillo pálido. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,66-7,58 (complejo m, 3H), 7,09 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (app t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 1,2, 9,7 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 4,6, 10,9 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 7,5, 10,3 Hz, 1H), 3,28-3,20 (complejo m, 2H), 3,14 (app t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,72-2,63 (complejo m, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,41-2,26 (complejo m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 1,91-1,38 (complejo m, 8H), 1,74 (s, 3H), 1,26 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,76 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (125

MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 206,4, 173,7, 149,7, 145,4, 145,2, 136,2, 135,5, 135,3, 131,6, 130,1, 129,4, 129,0, 128,4, 128,3, 126,3, 125,4, 123,7, 119,0, 105,7, 80,7, 76,0, 74,3, 72,6, 71,74, 71,65, 68,3, 62,4, 56,0, 52,5, 48,4, 46,7, 42,9, 42,8, 42,2 (2C), 40,1, 35,0, 34,0, 26,2, 26,0, 18,3, 17,9, 13,1, 10,0, 9,6. HRMS (ESI) m/z : 820,4868 [M+H]⁺, calculado para C₄₄H₆₆N₅O₉: 820,4861.

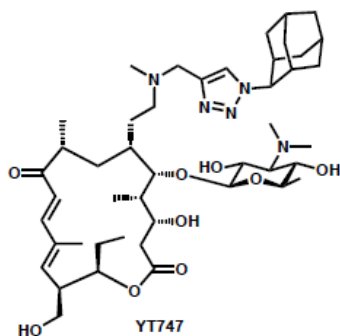
YT745



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT712** (100,0 mg, 0,157 mmol) con 6-azidonaftaleno (40,1 mg, 0,236 mmol) en **YT745** (100,2 mg, 79%) en forma de sólido incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 8,95 (dd, J = 1,7, 8,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,42 (dd, J = 2,3, 9,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,2, 1H), 7,65 (dd, J = 4,3, 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 10,3 Hz, 1H), 3,53 (dd, J =

3,4 , 11,5 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,35 (dd, $J = 8,0$, 10,9 Hz, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (app t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,84-2,74 (complejo m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,51 (s, 6H), 2,47-2,36 (complejo m, 2H), 2,06 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 1,88-1,68 (complejo m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,60-1,51 (complejo m, 3H), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) d (ppm) : 206,4, 173,7, 149,7, 145,4, 145,2, 136,2, 135,5, 135,3, 131,6, 130,1, 129,4, 129,0, 128,4, 128,3, 126,3, 125,4, 123,7, 119,0, 105,7, 80,7, 76,0, 74,3, 72,6, 71,74, 71,65, 68,3, 62,4, 56,0, 52,5, 48,4, 46,7, 42,9, 42,8, 42,2 (2C), 40,1, 35,0, 34,0, 26,2, 26,0, 18,3, 17,9, 13,1, 10,0, 9,6. HRMS (ESI) m/z : 829,4480 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_9\text{Na}$: 829,4476.

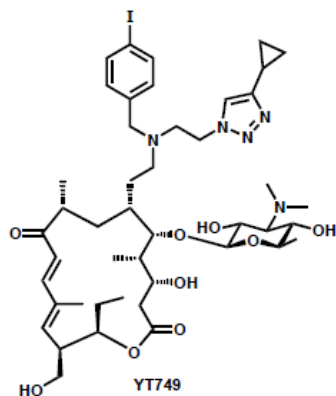
YT747



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con 1-azidoadamantane (40,9 mg, 0,230 mmol) en **YT747** (110,6 mg, 87%) en forma de sólido

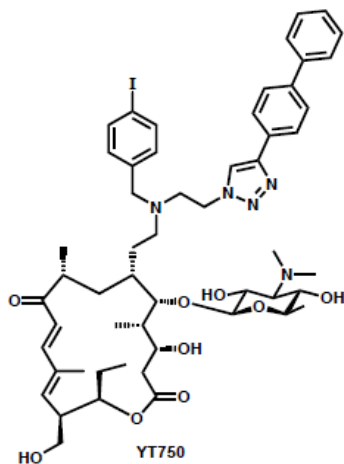
incoloro. HRMS (ESI) m/z :828,5474 $[M+H]^+$, calculado para $C_{45}H_{74}N_5O_9$: 828,5487.

YT749



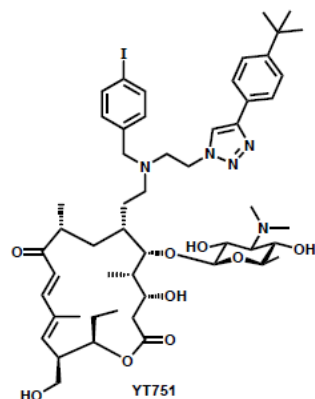
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT699** (80,0 mg, 0,0905 mmol) con ciclopropilacetileno (30,4 mg, 0,181 mmol) en **YT749** (54,4 mg, 63%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :972,3968 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{45}H_{68}IN_5O_9Na$: 972,3959.

YT750



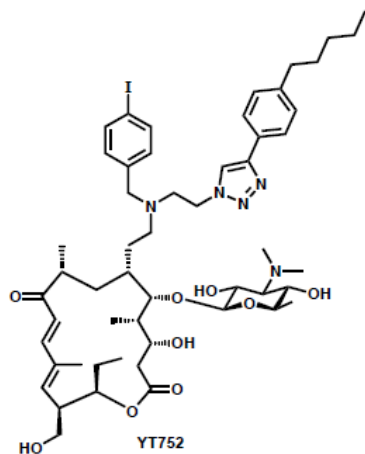
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT699** (80,0 mg, 0,0905 mmol) con 4-etinilbifenilo (32,3 mg, 0,181 mmol) en **YT750** (53,5 mg, 56%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :1084,4274 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{54}H_{72}IN_5O_9Na$: 1084,4272.

YT751



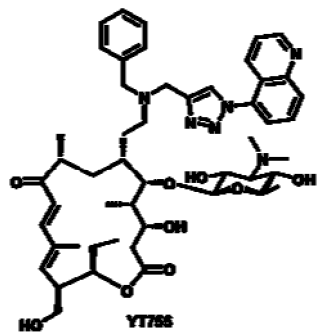
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT699** (100,0 mg, 0,113 mmol) con *p-t*-butilacetileno (40,0 μ L, 0,225 mmol) en **YT751** (60,8 mg, 65%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :1042,4772 $[M+H]^+$, calculado para $C_{52}H_{77}IN_5O_9$: 1042,4766.

YT752

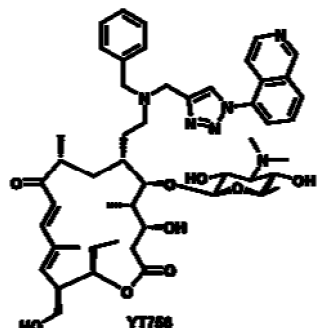


De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT699** (100,0 mg, 0,113 mmol) con 1-etinil-4-*n*-pentilbenceno (44 μ L, 0,227 mmol) en **YT752** (60,7 mg, 64%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :1056,4936 $[M+H]^+$, calculado para $C_{53}H_{79}IN_5O_9$: 1056,4922.

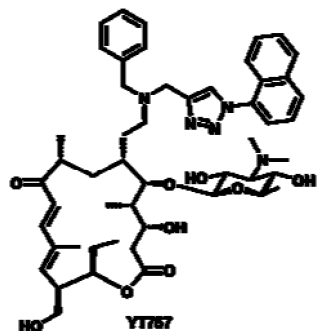
YT755



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT711** (100,0 mg, 0,138 mmol) con 5-azidoquinolina (30,4 mg, 0,179 mmol) en **YT755** (96,5 mg, 78%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :897,5115 $[M+H]^+$, calculado para $C_{50}H_{69}N_6O_9$: 897,5126

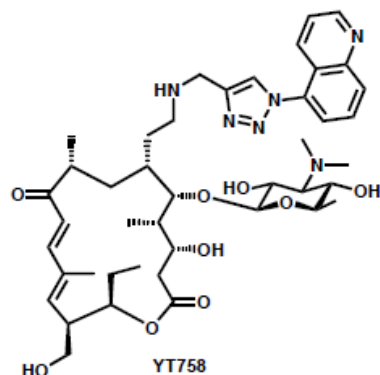
YT756

De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT711** (100,0 mg, 0,138 mmol) con 5-azidoisoquinolina (30,4 mg, 0,179 mmol) en **YT756** (75,1 mg, 61%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :897,5121 $[M+H]^+$, calculado para $C_{50}H_{69}N_6O_9$: 897,5126.

YT757

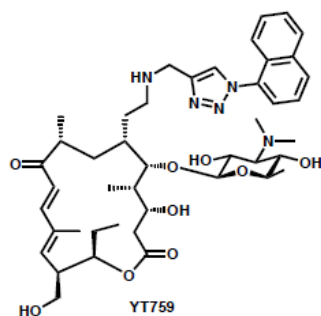
De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT711** (100,0 mg, 0,138 mmol) con 1-azidonaftaleno (30,4 mg, 0,179 mmol) en **YT757** (110,2 mg, 89%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :896,5176 $[M+H]^+$, calculado para $C_{51}H_{70}N_5O_9Na$: 896,5174.

YT758



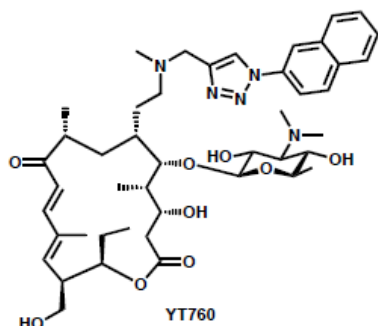
De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT712** (100,0 mg, 0,157 mmol) con 5-azidoquinolina (40,1 mg, 0,236 mmol) en **YT758** (88,2 mg, 70%) en forma de sólido marrón pálido. HRMS (ESI) m/z :829,4479 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{43}H_{62}N_6O_9Na$: 829,4476.

YT759



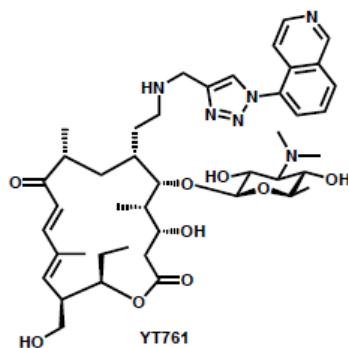
De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT712** (100,0 mg, 0,157 mmol) con 1-azidonaftaleno (40,1 mg, 0,236 mmol) en **YT759** (97,3 mg, 77%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :828,4515 $[M+Na]^+$, calculado para $C_{44}H_{63}N_5O_9Na$: 828,4524.

YT760



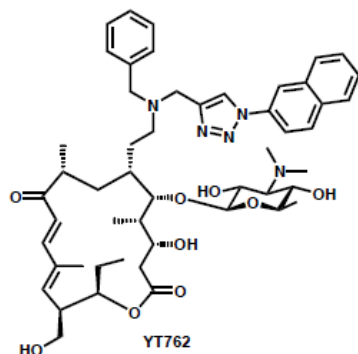
De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con 2-azidonaftaleno (34,5 mg, 0,204 mmol) en **YT760** (95,0 mg, 76%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z :820,4858 $[M+H]^+$, calculado para $C_{45}H_{66}N_5O_9$: 820,4861.

YT761



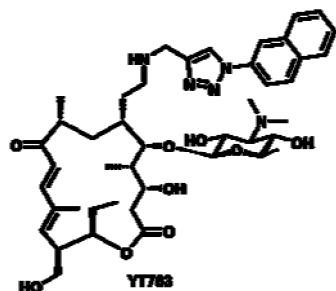
De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT712** (100,0 mg, 0,157 mmol) con 5-azidoisoquinolina (40,1 mg, 0,236 mmol) en **YT761** (87,8 mg, 69%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (ESI) m/z :807,4652 $[M+H]^+$, calculado para $C_{43}H_{63}N_6O_9$: 807,4657.

YT762



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT711** (100,0 mg, 0,138 mmol) con 2-azidonaftaleno (30,4 mg, 0,179 mmol) en **YT762** (120,0 mg, 97%) en forma de sólido marrón pálido. ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 206,7, 174,6, 149,4, 147,2, 147,2, 144,3, 139,7, 135,8, 134,6, 134,3, 131,0, 130,7 (2C), 129,6, (2C), 129,5, 129,0, 128,4, 128,15, 128,06, 123,7, 120,1, 119,6 (2C), 105,5, 80,2, 76,2, 74,1, 72,5, 71,6 (2C), 68,6, 62,5, 59,7, 52,1, 50,6, 48,2, 46,5, 42,8, 42,1 (2C), 40,5, 34,8, 34,0, 26,3, 26,1, 18,1, 17,9, 13,4, 10,1, 9,9. HRMS (ESI) m/z : 896,5177 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{51}\text{H}_{70}\text{N}_5\text{O}_9$: 896,5174

YT763

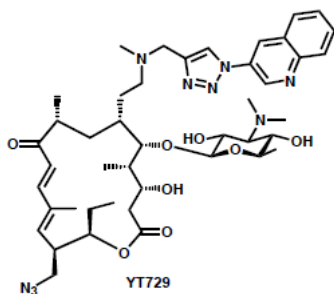


De acuerdo con el procedimiento general (método B) para

la síntesis de análogos de triazol, se convirtió **YT712** (100,0 mg, 0,157 mmol) con 2-azidonaftaleno (34,5 mg, 0,204 mmol) en **YT763** (92,1 mg, 73%) en forma de sólido marrón pálido. HRMS (ESI) m/z : 806,4704 $[M+H]^+$, calculado para $C_{44}H_{64}N_5O_9$: 806,4704

Síntesis de análogos de amina en la posición C23

YT729

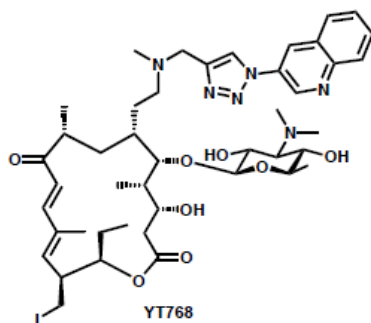


A una solución de **YT650** (300 mg, 0,365 mmol) en piridina anhidra (5,3 mL) se agregó DPPA (94,3 μ L, 0,438 mmol) y DBU (65,5 μ L, 0,438 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 2 hr. Luego se agregaron nuevamente DPPA (175 μ L, 0,814 mmol) y DBU (109 μ L, 0,718 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se repitió a 80°C por 4 hr. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado ac. (2 mL), la mezcla for de la reac-

ción se concentró bajo presión reducida. El residuo se agregó CHCl_3 (8 mL) y se lavó con NaHCO_3 saturado ac. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El producto crudo se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. A la solución del producto crudo (182 mg, 0,173 mmol) en DMF anhidro (1,9 mL) se agregó NaN_3 (33,7 mg, 0,519 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C for 22 hr. La solución se extrajo

con Hexano/EtOAc (v/v 1/1, 5 mL $\times$ 2), y se lavó con H_2O (15 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 60/1/0,15) para dar **YT729** (115mg, 79%) en forma de sólido incoloro. HRMS (ESI) m/z : 846,4877 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{N}_9\text{O}_8$: 846,4878.

YT768



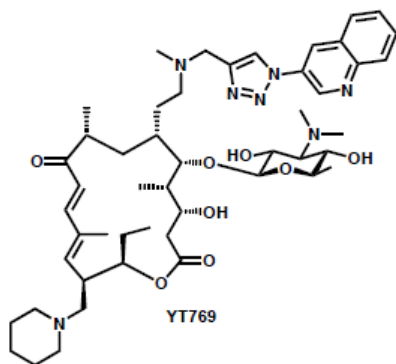
A una solución de **YT650** (300 mg, 0,365 mmol) y PPh_3 (288 mg, 1,10 mmol) en piridina anhidra (5,3 mL) se

agregó yodo (186 mg, 0,731 mmol) en piridina anhidra (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 2 hr.

La reacción se detuvo con MeOH (0,2 mL), se agregó tolueno (15 mL) y se concentró al vacío. El residuo se agregó CHCl_3 (8 mL) y se lavó con saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 70/1/0,15) para dar compuesto **YT768** (290 mg, 85%) en forma de sólido incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 9,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 1,2, 9,7 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 7,5, 10,3 Hz, 1H), 3,29-3,22 (complejo m, 2H), 3,14 (t, J = 9,5, 1H), 3,09 (dd, J = 3,2, 10,0 Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,44-2,30 (complejo m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,90-1,77 (complejo m, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,70-1,62 (complejo m, 2H), 1,58-1,41 (complejo m, 3H), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,22

(d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 206,3, 174,1, 148,9, 148,4, 147,2, 146,9, 145,4, 145,3, 136,7, 132,3, 132,1, 129,9, 129,8, 129,5, 129,3, 129,0, 124,3, 120,0, 105,7, 80,7, 77,8, 74,3, 72,6, 71,72, 71,66, 68,3, 56,0, 47,2, 46,6, 43,0, 42,9, 42,2 (2C), 40,3, 34,9, 34,1, 26,2, 25,4, 18,3, 17,8, 13,2, 9,8, 9,7, 5,1. HRMS (ESI) m/z : 931,3828 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{IN}_6\text{O}_8$: 931,3830.

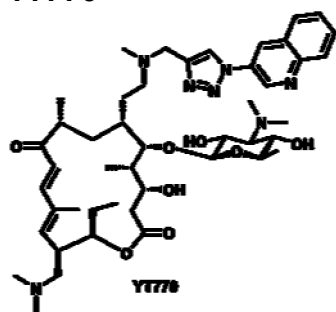
YT769



A una solución de **YT768** (20,0 mg, 21,5 μmol) en acetonitrilo anhidro (0,3 mL) se agregó piperidina (21,5 μL , 0,215 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 120°C por 1,5 horas. Luego se agregó piperidina (42,0 μL , 0,430 mmol) nuevamente a la mezcla de

reacción y la reacción se reinició en un reactor de microondas a 80°C por 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 60/1/0,15) para dar compuesto **YT769** (17,0 mg, 89%) en forma de sólido amarillo pálido. HRMS (FAB, Matriz de NBA) m/z : 888,5588 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{74}\text{N}_7\text{O}_8$: 888,5599.

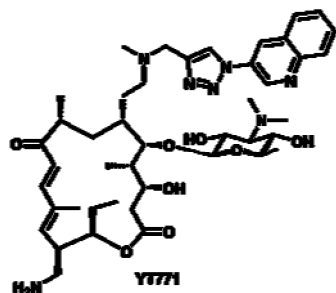
YT770



A una solución de **YT768** (80,0 mg, 85,9 μmol) en acetonitrilo anhidro (1,1 mL) se agregó dimetilamina (40 wt% en agua, 0,8 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 80°C por 1 hora. La mezcla de solventes se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 60/1/0,15) para dar **YT770** (69,2 mg, 95%) en forma de sólido amarillo pálido. ^1H NMR (500

MHz, CD₃OD) d (ppm) : 9,51(d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,91 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) , 7,91 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,97 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,60 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,43 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,36 (dd, $J = 7,5$, $10,3$ Hz, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,15 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,78-2,62 (complejo m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,45-2,39 (complejo m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 1H), 2,02(s, 6H), 1,94-1,74 (complejo m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,73-1,66 (complejo m, 2H), 1,63-1,40 (complejo m, 3H), 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) d (ppm) : 206,2, 174,3, 149,3, 148,6, 147,2, 146,1, 145,7, 135,9, 132,3, 132,1, 130,0, 129,9, 129,5 (2C), 129,0, 124,1, 119,3, 105,7, 80,5, 76,9, 74,3, 72,6, 71,73, 71,70, 68,4, 61,1, 56,1, 52,4, 46,7, 45,8 (2C), 44,0, 43,2, 43,0, 42,2 (2C), 40,2, 34,8, 33,8, 26,2, 26,1, 18,2, 17,8, 13,1, 9,8, 9,7. HRMS (FAB, Matriz de NBA) m/z : 848,5277 [M+H]⁺, Calculado para C₄₆H₇₀N₇O₈: 848,5286.

YT771



A una solución de **YT729** (90,0 mg, 0,106 mmol) en THF/H₂O (1,2/0,12 mL) se agregó PPh₃ (94,4 mg, 0,361 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 25 hr. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con CHCl₃ (5 mL × 2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (3 mL × 1), y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/NH₃, 60/1/0,15) para dar compuesto **YT771** (57,0 mg, 65%) en forma de sólido incoloro. HRMS (FAB, Matriz de NBA) *m/z*: 820,4973 [M+H]⁺, calculado para C₄₄H₆₆N₇O₈: 820,4973.

Ensayos en disco de papel

(1) La actividad antibacteriana contra *Mannheimia* y *Pasteurella* se determinó mediante los pasos siguientes:

1) Se suministraron *M.hemolytica* KB345 (cepa sensible a la Tilmicosina) y *M.hemolytica* KB346 (cepa de baja sensibilidad a la Tilmicosina). La cepa KB 345 almacenada a -80 °C se sembró en Medio agar BHIB (10 mL) usando esferas Microbank (Pro-Lab) y clavo de pla-

tino. Después de la incubación estática de la cepa KB 345 durante 24 horas a 37°C, se sembró en BHIB (7 mL) usando espirales de platino, y se incubó nuevamente en forma estática durante 24 horas a 37°C para obtener el agar inclinado. Los espirales de platino de la cepa KB 345 almacenados en el agar inclinado se inocularon en un tubo de ensayo grande cargado con medio líquido de BHIB (10 mL) y luego se incubó durante 24 horas a 37 °C con agitación.

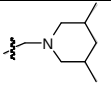
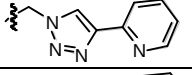
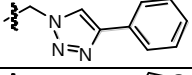
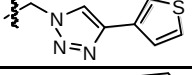
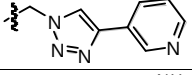
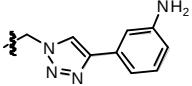
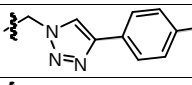
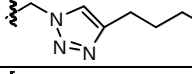
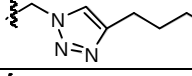
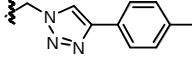
2) Se impregnó un disco de papel (ADVANTEC, F:6 mm) con una solución del compuesto de ensayo y se secó bajo presión reducida.

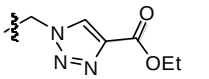
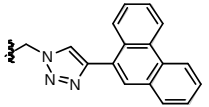
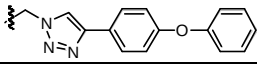
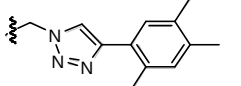
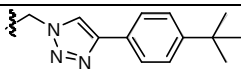
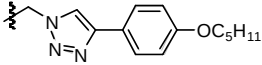
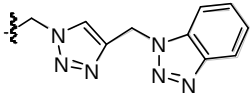
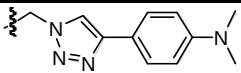
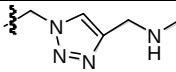
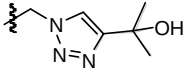
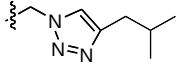
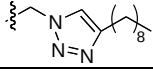
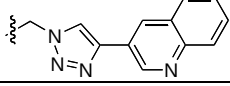
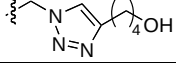
3) Un Medio agar BHIB fundido se inoculó con 1% del caldo obtenido en el paso 1) precedente para preparar una placa de prueba. Después de que el medio se asentó, el disco de papel preparado en el paso 2) precedente se colocó sobre la placa y se incubó a 37°C.

4) Después de un día, se determinaron el diámetro de la zona de inhibición y la claridad (de A a E). Para la cepa KB346 se repitieron los mismos procedimientos.

Los resultados de los ensayos se presentan en las Tablas siguientes:

Tabla 2. *Mannhemia hemolytica* KB345:

Muestra	sustituyente en posición 20	Zona de inhibición (mm) y claridad(de A a E)				
		100 mg/ disco de 6 mm	30 mg/ disco de 6 mm	10 mg/ disco de 6 mm	3 mg/ disco de 6 mm	1 mg/ disco de 6 mm
Tilosina	-	11,0A	10,5B	-	-	-
Tilmicosina		NT	NT	16,0A	13,5A	10,7A
Tulatromicina	-	NT	NT	18,0A	16,0A	12,5A
YT6		NT	10,5A	-	-	-
YT7		-	-	-	-	-
YT8		20,0A	18,0A	12,5A	-	-
YT11		18,0A	16,0A	13,0A	10,0A	-
YT12		22,0A	19,0A	17,0A	13,0A	9,0A
YT13		21,0A	18,0A	16,0A	15,0A	11,0A
YT14		22,0A	19,5A	16,5A	14,0A	11,0A
YT16		19,0A	16,5A	14,5A	11,5A	-
YT17		19,5A	18,0A	14,0A	12,0A	-
YT18		19,5A	17,0A	14,5A	11,0A	-
YT19		21,0A	18,0A	16,0A	14,0A	NT
YT20		20,0A	17,5A	16,0A	11,5A	9,0B
YT21		19,0A	18,0A	15,5A	13,5A	11,5A

Muestra	sustituyente en posición 20	Zona de inhibición (mm) y claridad(de A a E)				
		100 mg/ disco de 6 mm	30 mg/ disco de 6 mm	10 mg/ disco de 6 mm	3 mg/ disco de 6 mm	1 mg/ disco de 6 mm
YT22		21,0A	18,0A	14,5A	11,5A	7,5B
YT23		16,5A	14,5A	13,5A	10,0A	7,5B
YT24		18,0A	17,0A	14,5A	12,0A	8,5B
YT25		18,5A	17,0A	14,0A	12,0A	8,0A
YT26		16,0A	14,0A	11,5A	9,0A	-
YT27		16,0A	13,0A	11,0A	9,0A	-
YT28		19,0A	16,0A	13,0A	11,0A	-
YT29		20,0A	17,5A	16,0A	13,5A	-
YT30		10,0A	-	-	-	NT
YT32		16,0A	14,0A	9,0A	-	NT
YT33		20,0A	17,0A	16,0A	13,0A	NT
YT34		15,0A	14,0A	13,0A	11,0B	NT
YT35		21,0A	19,0A	17,0A	14,0A	NT
YT36		9,0A	-	-	-	NT

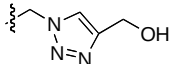
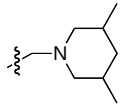
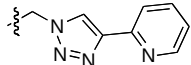
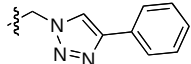
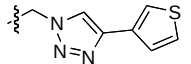
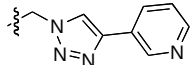
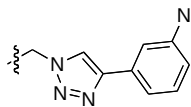
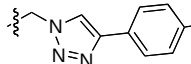
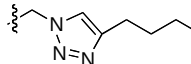
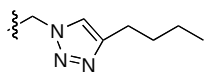
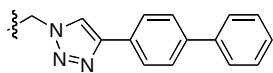
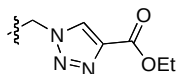
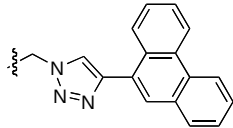
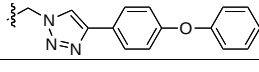
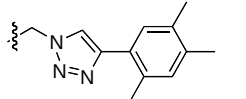
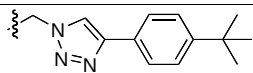
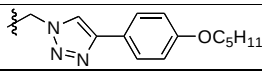
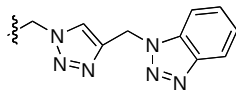
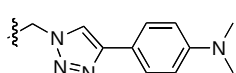
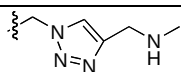
		Zona de inhibición (mm) y claridad(de A a E)				
Muestra	sustituyente en posición 20	100 mg/ disco de 6 mm	30 mg/ disco de 6 mm	10 mg/ disco de 6 mm	3 mg/ disco de 6 mm	1 mg/ disco de 6 mm
YT37		12,5A	9,0A	-	-	NT

Tabla 3. Mannhemia hemolytica KB346

		Zona de inhibición (mm) y claridad(De A a E)				
Muestra	sustituyente en posición 20	100 mg/ disco de 6 mm	30 mg/ disco de 6 mm	10 mg/ disco de 6 mm	3 mg/ disco de 6 mm	1 mg/ disco de 6 mm
Tilosina	-	9,5 B	-	-	-	-
Tilmicosina		NT	NT	11,0 A	-	-
Tulatromicina	-	NT	NT	14,0 A	12,0 A	9,5 A
YT6		21,0 A	17,5 A	13,5 A	8,5 A	-
YT7		-	-	-	-	-

Muestra	sustituyente en posición 20	Zona de inhibición (mm) y claridad(De A a E)				
		100 mg/ disco de 6 mm	30 mg/ disco de 6 mm	10 mg/ disco de 6 mm	3 mg/ disco de 6 mm	1 mg/ disco de 6 mm
YT8		14,5 A	11,0 A	-	-	-
YT11		11,0 A	-	-	-	-
YT12		16,0 A	12,0 A	9,0 B	-	-
YT13		15,0 A	12,0 A	8,0 B	-	-
YT14		17,0 A	12,0 A	9,0 B	-	-
YT16		14,0 A	11,0 A	7,0 B	-	-
YT17		13,0 A	9,0 A	-	-	-
YT18		12,5 A	8,5 A	-	-	-
YT19		16,5 A	14,0 A	11,0 A	7,0 A	-

Muestra	sustituyente en posición 20	Zona de inhibición (mm) y claridad(De A a E)				
		100 mg/ disco de 6 mm	30 mg/ disco de 6 mm	10 mg/ disco de 6 mm	3 mg/ disco de 6 mm	1 mg/ disco de 6 mm
YT20		17,5 A	14,0 A	10,5 A	-	-
YT21		17,0 A	14,0A	12,5A	9,0 A	-
YT22		16,0 A	11,0 A	9,0 B	-	-
YT23		11,0 A	9,0 A	-	-	-
YT24		9,0 B	-	-	-	-
YT25		12,5 A	8,5 A	-	-	-
YT26		-	-	-	-	-
YT27		-	-	-	-	-
YT28		15,0 A	10,0 A	-	-	-
YT29		11,0 A	-	-	-	-
YT30		10,0	8,0 B	-	-	-

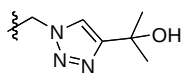
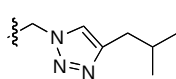
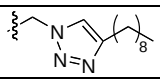
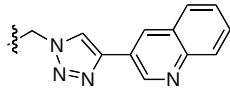
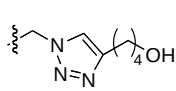
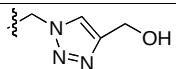
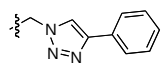
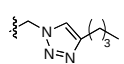
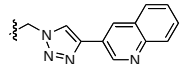
Muestra	sustituyente en posición 20	Zona de inhibición (mm) y claridad(De A a E)				
		100 mg/ disco de 6 mm	30 mg/ disco de 6 mm	10 mg/ disco de 6 mm	3 mg/ disco de 6 mm	1 mg/ disco de 6 mm
		A				
YT32		13,5 A	12,0 A	8,0 B	-	-
YT33		14,5 A	14,0 A	-	-	-
YT34		-	-	-	-	-
YT35		14,5 A	13,5 A	-	-	-
YT36		11,0 A	8,0 A	-	-	-
YT37		-	-	-	-	-

Tabla 4. Mannhemia hemolytica KB345

Muestra	sustituyente en posición 20	sustituyente en posición 23	Zona de inhibición (mm) y claridad(De A a E) mg/disco de 6 mm)				
			100 mg/disco de 6 mm	30 mg/disco de 6 mm	10 mg/disco de 6 mm	3 mg/disco de 6 mm	1 mg/disco de 6 mm
Tilmicosina	-	-	NT		18,0 A	16,0 A	12,0 A
Tilosina	-	-	11,0 A	10,5 B	-	-	-
YT106			15,0 A	12,5 A	8,5 A	-	-
YT111			25,0 A	20,0 A	15,5 A	11,5 A	NT
YT107			21,5 A	18,0 A	16,0 A	12,0 A	
YT101			17,0 A	14,0 A	11,0 A	-	-
YT102			15,0 A	11,5 A	9,0 A	-	-
YT103			16,0 A	14,0 A	12,0 A	-	-

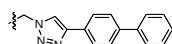
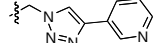
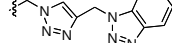
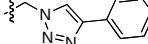
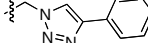
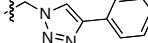
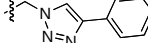
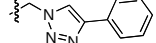
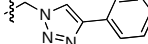
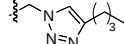
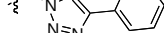
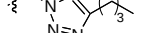
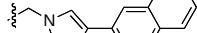
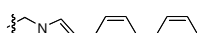
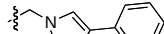
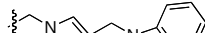
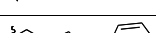
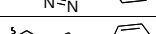
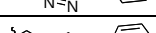
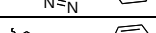
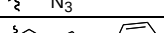
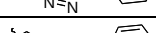
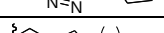
Muestra	sustituyente en posición 20	sustituyente en posición 23	Zona de inhibición (mm) y claridad(De A a E) mg/disco de 6 mm)				
			100 mg/disco de 6 mm	30 mg/disco de 6 mm	10 mg/disco de 6 mm	3 mg/disco de 6 mm	1 mg/disco de 6 mm
YT104			12,5 A	10,0 A	10,0 A	9,0 A	-
YT109			12,5 A	9,5 A	-	-	-
YT110			11,5 A	9,0 A	-	-	-
YT112			29,0 A	25,0 A	20,0 A	17,0 A	NT
YT113			19,5 A	18,0 A	11,0 A	-	NT
YT114			21,0 A	21,0 A	17,5 A	11,5 B	NT
YT115			16,0 A	14,0 A	12,0 A	-	NT
YT116			17,0 A	17,0 A	13,0 A	-	NT

Tabla 5. Mannhemia hemolytica KB346

Muestra	sustituyente en posición 20	sustituyente en posición 23	Zona de inhibición (mm) y c ridad(De A a E)				
			100 mg/ disco de 6 mm	30 mg/ disco de 6 mm	10 mg/ disco de 6 mm	3 mg/ disco de 6 mm	1 di de mm
Tilmicosina	-	-	NT		11,0A	-	-
Tilosina	-	-	11,0A	10,5B	-	-	-
YT106			17,0A	13,0A	9,0A	-	-
YT111			13,0A	8,5A	-	-	-
YT107			15,0A	10,5A	-	-	-
YT101			-	-	-	-	-
YT102			-	-	-	-	-
YT103			-	-	-	-	-
YT104			-	-	-	-	-
YT109			9,0A	-	-	-	-
YT110			8,0A	-	-	-	-
YT112			11,5A	-	-	-	-
YT113			-	-	-	-	-
YT114			-	-	-	-	-
YT115			-	-	-	-	-
YT116			-	-	-	-	-

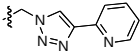
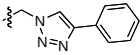
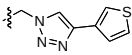
(2) Se determinó la actividad antibacteriana contra otras bacterias con *Micrococcus luteus* ATCC9341 (l), *Bacillus subtilis* ATCC663 (s), *Escherichia coli* NIHJ (c), *Xanthomonas campestris* KB88 (X), *Mucor racemosus* IFO 4581 (Mu) y *Candida albicans* ATCC 64548 (Ca).

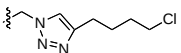
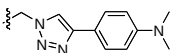
Se incubó *Bacillus subtilis* ATCC6633 en medio sintético de Davis y luego el caldo de cultivo se combinó con el medio en una relación de 1:99 para obtener una placa de ensayo. Se incubaron respectivamente *Micrococcus luteus* ATCC9341, *Escherichia coli* NIHJ y *Xanthomonas campestris* KB88 en medio de agar Nutriente y se inoculó a 0,2%, 0,5% y 1,0%. Se incubaron respectivamente *Mucor racemosus* IFO 4581 y *Candida albicans* ATCC 64548 en medio de agar GY y luego se inocularon a 0,3% y 0,2%.

Se impregnó un disco de papel (ADVANTEC, F:6 mm) con una solución de compuesto de ensayo y se secó bajo presión reducida. El disco de papel se colocó sobre la placa de ensayo y se incubó durante 24 horas a 37°C. Después de la incubación, se determinaron el diámetro de la zona de inhibición y de claridad (De A a E).

Los resultados de los ensayos se presentan en la Tabla 6 siguiente:

Tabla 6. Seis bacterias

			Zona de Inhibición (mm) y claridad					
Muestra	sustituyente en posición 20	mg/ disco de 6 mm	S	l	c	X	Ca	Mu
Tilmicosina		10	18 A	27,5 A	20 C	30 C	-	-
		1	11 A	19 A	13 C	20 C	-	-
		0,1	14 C	12 A	-	12 C	-	-
YT12		10	14 A	25 A	-	27 B	-	-
		1	12,5 A	18,5 A	-	12,5 B	-	-
		0,1	7 A	12 A	-	7 B	-	-
YT13		10	15,5 A	27,5 A	-	23,5 B	-	-
		1	12 A	21,5 A	-	17 B	-	-
		0,1	9,5 A	15 A	-	8 B	-	-
YT14		10	15 A	26,5 A	7 B	22 B	-	-
		1	11 A	20,5 A	-	16 B	-	-

			Zona de Inhibición (mm) y claridad					
Muestra	sustituyente en posición 20	mg/disco de 6 mm	S	l	c	X	Ca	Mu
		0,1	8 A	13,5 A	-	7 B	-	-
YT19		10	15 A	26 A	-	23 B	-	-
		1	10,5 A	19 A	-	14,5 B	-	-
		0,1	7 A	13 A	-	7 B	-	-
YT29		10	15 A	25,5 A	-	24 B	-	-
		1	10 A	19,5 A	-	15 B	-	-
		0,1	7 A	11 A	-	7 B	-	-

Se determinaron las concentraciones de inhibición mínimas (MICs) contra los patógenos más prevalentes en vacunos (*Mannheimia Haemolytica*, 3 muestras aisladas) y porcinos (*A. pleuropneumoniae*, 6 muestras aisladas). Los resultados se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. MICs (µg/ml)

	M.haemolytica aislada	Aislados de pleuropneumonia
--	-----------------------	-----------------------------

Compuesto	1	2	3	1	2	3	4	5	6
YT104	8	4	8	>16	>16	>16	>16	>16	>16
YT112	8	4	8	4	4	4	8	4	8

(3) Actividad contra patógenos bacterianos de la mastitis

Se ensayó la actividad de varios compuestos contra los patógenos de mastitis bacteriana en condiciones in vitro de acuerdo con un procedimiento reconocido (CLSI, documento M31-A3, 2008). En este ensayo entre 7 y 12 bacterias representativas pertenecientes a 7 especies bacterianas que típicamente causan mastitis en las vacas lecheras, por ejemplo *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-negativos (CNS), *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Arcanobacterium pyogenes* y *Escherichia coli*, se expusieron a diluciones al doble de los compuestos ensayados. Después de 24 horas de incubación se determinó la concentración que inhibió el crecimiento de esta bacteria. Los resultados se presentan en la tabla 8 siguiente. Se demostró que todos estos patógenos bacterianos de la mastitis eran altamente susceptibles a los compuestos ensayados.

Tabla 8. Concentración mínima inhibitoria (método de dilución del caldo de cultivo) que inhibe el 50 % de una población (MIC₅₀, µg/mL) de 7 a 12 muestras aisla-

das pertenecientes a 7 distintas especies bacterianas causantes de mastitis (*Staphylococcus aureus*, coagulase negative staphylococci [CNS], *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Arcanobacterium pyogenes* y *Escherichia coli*)

Compuesto	S. aureus	CNS	Str uberis	Str dysgalac- tiae	Str aga- lactiae	A. pyo- genes	
YT650	0,25	0,25	0,03	0,03	0,008	0,004	
YT709	=0,03	=0,03	0,06	0,06	0,06	0,008	
YT721	0,5	0,5	0,12	0,25	0,125	0,06	
YT732	0,5	0,25	0,03	0,12	0,03	0,008	
YT739	0,5	0,25	0,03	0,12	0,03	0,008	
YT762	1	0,25	0,03	0,12	0,03	0,015	
YT769	0,25	0,25	=0,015	=0,015	=0,015	=0,015	
YT770	0,25	0,25	0,03	0,03	=0,015	=0,015	
YT773	0,25	0,12	=0,015	=0,015	=0,015	=0,015	
YT794	0,25	0,25	0,12	0,06	0,12	=0,015	

Además se determinó la actividad de distintos compuestos contra dos especies bacterianas, por ejemplo *Mannheimia haemolytica* y *Actinobacillus pleuropneumoniae*,

que son considerados los patógenos respiratorios bacterianos más importantes en vacunos y porcinos respectivamente. Como se muestra en la tabla 9 siguiente estos compuestos fueron altamente activos contra estos patógenos respiratorios.

Tabla 9. Rango de concentraciones mínimas de inhibición (MIC, µg/mL, método de dilución del caldo de cultivo) contra 3 muestras aisladas de *Mannheimia haemolytica* y 6 muestras aisladas de *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Compuesto	M. haemolytica	A. pleuropneumoniae
YT617	2-8	4
YT653	1-8	4-8
YT657	2-4	2
YT664	4-8	2-8
YT674	2-4	2
YT679	4-8	2-4
YT700	4-8	8
YT705	8	8
YT709	2-4	2-4
YT710	2-4	4
YT717	2-8	4
YT718	2-8	8
YT721	1-4	8
YT723	2-8	8
YT726	8	8
YT732	1-4	2-4

Compuesto	M. haemolytica	A. pleuropneumoniae
YT733	2-4	4
YT734	2-4	2-4

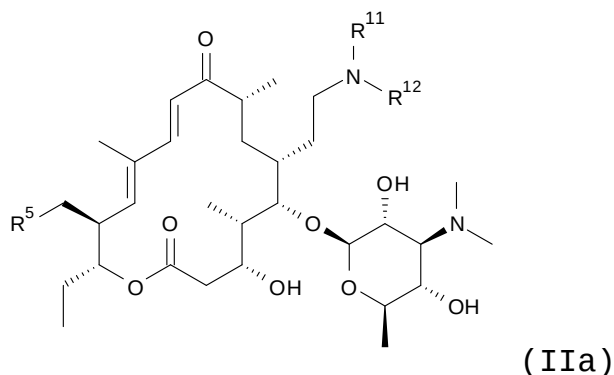
Se demostró la eficacia clínica del compuesto YT709 contra la mastitis causada por *S. aureus* en ratones lactantes de acuerdo con un procedimiento publicado y reconocido (E. Brouillette, G. Grondin, C. Lefebvre, B.G. Talbot, F. Malouin, *Mouse mastitis model of infection for antimicrobial compound efficacy studies against intracellular and extracellular forms of Staphylococcus aureus*, *Veterinary Microbiology*, 101, (2004), 253-262). Se introdujeron bacterias *S. aureus* (cepa Newbould) en las glándulas de ratones hembra en período de lactancia y se dejaron multiplicar. La bacteria *S. aureus* Newbould se aisló a partir de un caso clínico de mastitis bovina y que también provoca una infección de mastitis típica en las vacas lecheras en infecciones experimentales intramamarias. Cuatro horas después de la infección intramamaria de los ratones lactantes con *S. aureus* Newbould, se administró compuesto YT709 en las glándulas infectadas. Se ensayaron distintas dosis intramamarias de YT709 y se comparó su eficacia con la de un grupo de control infectado y no tratado. Catorce horas después de la aplicación intramamaria de YT709, las glándulas de los ratones tratados y no tratados se

extrajeran, se homogeneizaron y se contó la cantidad de *S. aureus* bacteria en diluciones por 10 de las glándulas homogeneizadas. El conteo medio de *S. aureus* de 8 glándulas no tratadas fue de $10^{8,64}$ (8,64 log10) bacterias. El conteo medio de *S. aureus* en 6 glándulas tratadas con 200 microgramos de YT709 fue de $10^{5,10}$ bacterias (5,10 log10). Por lo tanto, en las glándulas tratadas con 200 microgramos de YT709 la cantidad de bacterias se redujo aproximadamente 3500 veces. El conteo medio de *S. aureus* en las 5 glándulas que habían sido tratadas con 400 microgramos de YT709 fue de $10^{2,34}$ bacterias (2,34 log10). Por lo tanto, en las glándulas tratadas con 400 microgramos de YT-709 la cantidad de bacterias se redujo en aproximadamente dos millones de veces. En los ratones en los cuales las glándulas de lactancia habían sido tratadas con 400 microgramos de YT709, las bacterias *S. aureus* no pudieron ser contadas en cantidades mensurables y por lo tanto en 2 de las 5 glándulas la infección había sido eliminada.

Todas las referencias, solicitudes de patente y publicaciones que se citan en la presente se incorporan en su totalidad como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (IIa):



o una sal aceptable farmacéuticamente, éster, profármaco o solvato del mismo;

donde, R^{11} y R^{12} se seleccionan en forma independiente entre sí entre

hidrógeno;

-CHO;

C_1-C_6-X , donde X se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo o hidroxilo protegido, halógeno, y N_3 ;

CN;

C_1-C_6 -alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido;

C_2-C_6 -alquenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido;

C_2-C_6 -alquinilo, opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido;

C3-C14-ciclocíclico;

C3-C14-cicloalquilo sustituido;

arilo;

arilo sustituido;

heterociclo;

heterociclo sustituido;

o R^{11} y R^{12} tomados con el átomo de nitrógeno al cual están conectados forman N_3 o un anillo de 3 a 7 miembros que puede contener opcionalmente una función hetero seleccionada entre el grupo que consiste en -O-, -NH-, -N(C1-C6-alquil)-, -N(arilo) -, -N (heteroaril)-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂-; C3-C14 cicloalquilo; y

donde R^5 es

hidrógeno;

hidroxilo;

hidroxilo protegido;

halógeno;

-N₃; o

N-Y₂, donde cada Y se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C1-C6-alquilo, o los dos Y tomados con el átomo de nitrógeno al cual están conectados forman un anillo de 3 a 7 miembros.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

R⁵ es hidroxí.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde:
al menos R¹¹ o R¹² es C1-C6-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde:
al menos R¹¹ o R¹² es C1-C6-alquilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterociclo y heterociclo sustituido.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como un medicamento.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en un animal.

7. Uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la elaboración de una composición farmacéutica o veterinaria para el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en un animal.

8. Un método para el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en un animal, donde el método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

9. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos un vehículo aceptable farmacéuticamente.

10. La composición farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 9 para usar en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en un animal.

11. Un método para el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en un animal, donde el método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de acuerdo con la reivindicación 9.