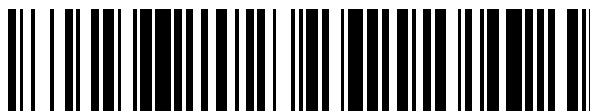


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 456**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2012 PCT/EP2012/073277**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013 WO13076169**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2012 E 12788225 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2782922**

54 Título: **Derivados de tilosina antibacterianos y métodos para su preparación**

30 Prioridad:

25.11.2011 EP 11190748

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2018

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(50.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE y
THE KITASATO INSTITUTE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SATOSHI, OMURA;
TOSHIAKI, SUNAZUKA;
TOMOYASU, HIROSE;
AKIHIRO, SUGAWARA;
KAZURO, SHIOMI;
KLEEFELD, GERD;
FROYMAN, ROBRECHT;
DÖRNER, JULIA, CHARLOTTE y
LUDWIG, CAROLIN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 661 456 T3

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

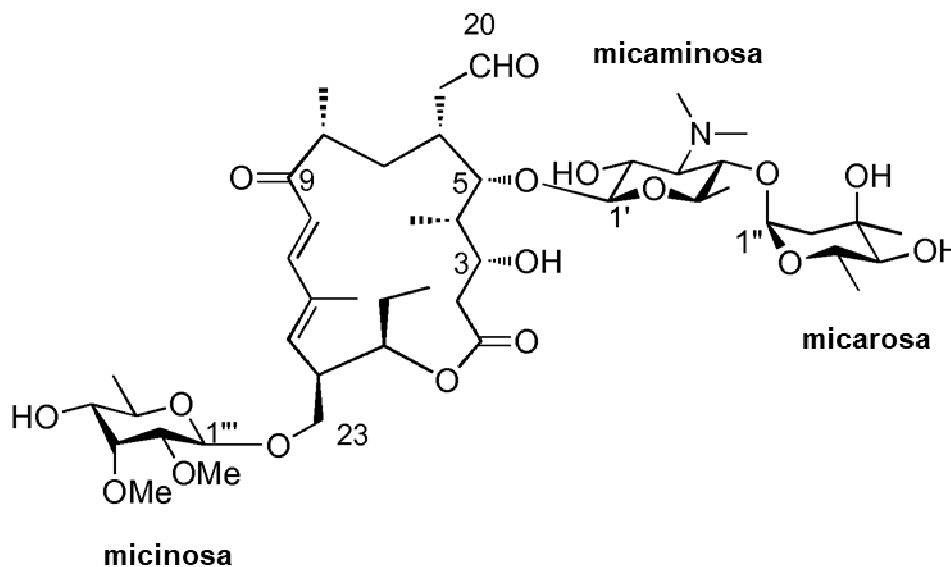
DESCRIPCIÓN

Derivados de tilosina antibacterianos y métodos para su preparación

5 Antecedentes de la invención

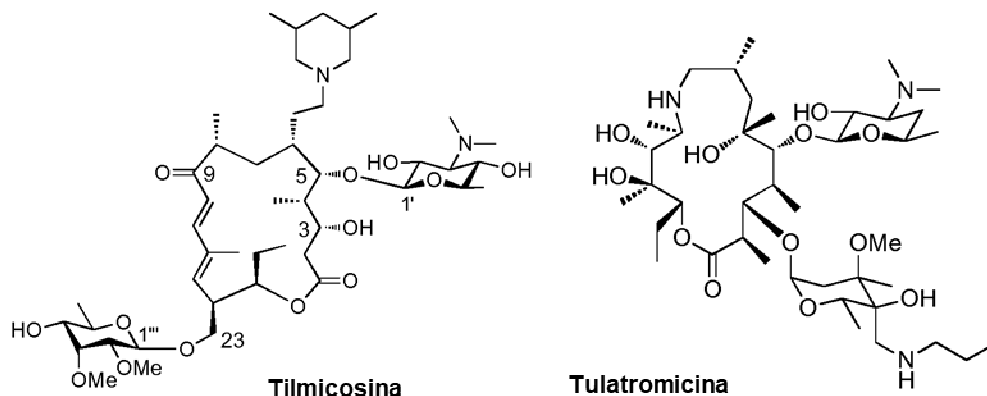
La presente invención se refiere a nuevos derivados de macrólidos, en concreto, nuevos derivados de tilosina; una composición farmacéutica o veterinaria que comprende cualquiera de los derivados; un método para su preparación; un método para tratar y/o prevenir infecciones bacterianas en un animal, en el que el método comprende administrar cualquiera de los derivados o la composición; y un uso de los derivados en la fabricación de medicamentos para tratar y/o prevenir las infecciones bacterianas en un animal.

Los macrólidos tienen generalmente una estructura química de grupo macrocíclico de 12, 14 o 16 miembros (aglicona) sustituido con 1 a 3 sustituyentes tales como azúcares neutros, desoxiazúcares o aminoazúcares. Los macrólidos tienen un amplio espectro de actividades antibacterianas frente a, por ejemplo, *Pneumococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Actinobacillus* spp, *Pasteurella* spp y patógenos atípicos tales como *Mycoplasma*, *Legionella* o *Chlamydia*, que es resistente a otros fármacos. Por consiguiente, se han utilizado macrólidos para el tratamiento, entre otras, de varias infecciones del tracto respiratorio. Se han descubierto o sintetizado hasta la fecha varios macrólidos, incluyendo normalmente la tilosina representada por la siguiente fórmula:



Se ha usado la tilosina para el tratamiento de bacterias Gram positivas y *Mycoplasma* en animales de granja.

A fin de ampliar el espectro de la tilosina y aumentar su biodisponibilidad oral, se han ensayado numerosos derivados de tilosina. Los ejemplos de dichos derivados de tilosina incluyen entre otros tilmicosina y tulatromicina (tulatromicina pertenece a una clase diferente de compuestos) representada por las siguientes fórmulas, respectivamente:



Tilmicosina y tulatromicina son útiles para el tratamiento de la pasteurelisis producida por bacilos Gram negativos tales como *Pasteurella* o *Mannheimia*. Son los antibióticos más comúnmente utilizados e importantes en animales de granja.

- 5 Sin embargo, los nuevos antibióticos están inextricablemente asociados con la emergencia de bacterias resistentes. Por consiguiente, sigue existiendo necesidad de proporcionar nuevos antibióticos.

Los antecedentes pueden reflejarse en las siguientes referencias de patentes y no de patentes:

10 **Referencias de patentes:**

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

25

Referencias no de patentes:

- Woodward, R. B. *Angew. Chem.* 1957, 69, 50-58.
 Brockmann, H.; Henkel, W. *Naturwissenschaften.* 1950, 37, 138.
 30 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.
 35 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)
 40 Cattle death loss: the National Statistics Service (NASS). United State department of Agriculture, May, 5 (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.
 45 Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 2596-2599. a)
 Huisgen, R. *Pure Appl. 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.* Edited by Omura, S. Academic Press, Inc., Orlando, FL 32887. 1984.
 50 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.
 55 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.; Fokin, 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.
 60 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.
 65 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.

5 a) Omura, S.; Ootoguro, 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.; Ootoguro, 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.

10 Tsuzuki, K.; Yan, F.; Ootoguro, 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.

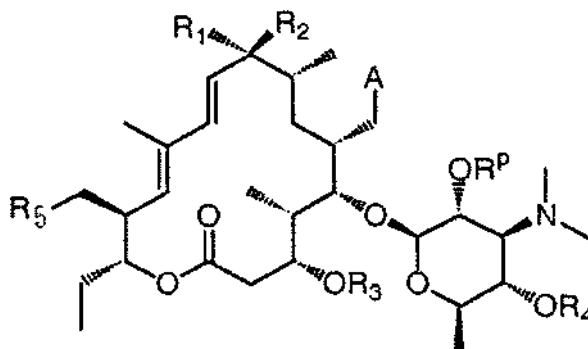
15 Thakkalapally, A.; Benin, V. *Tetrahedron*. 2005, 61, 4939-4948.

Sumario de la invención

20 El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevas entidades químicas eficaces en el tratamiento o la prevención de infecciones en animales producidas por bacterias tales como: *Staphylococcus* 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, *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, *Propionibacterium* spp, *Eubacterium* spp, *Lactobacillus* spp, *Bifidobacterium* spp.

Más específicamente, los presentes compuestos pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas producidas por bacterias gram positivas tales como estafilococos, estreptococos, *Lactobacillus acidophilus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Propionibacterium acnés*, *Actinomyces bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Bacillus* o *Clostridium* y bacterias gram negativas tales como *Pasteurella*, *Mannheimia* o *Mycoplasma* en animales.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I):



(I)

40

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables;

45 en la que, A se selecciona entre halógeno, $\text{CH}_2\text{-N}_3$, hidroxilo, CHO, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $\text{CH}_2\text{-halógeno}$ y $\text{CH}_2\text{-R}'$:R7 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, alqueno C2-C6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, alquino C2-C6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido

50

R1 y R2 tomados juntos son oxo;

R3 es hidrógeno;

R4 es hidrógeno,

R5 se selecciona entre hidroxilo, N₃, halógeno, 6-desoxi-2,3-di-O-metil-b-d-alo-hexapiranosiloxi y R'

R^P es hidrógeno;

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

(1) alquilo C1-C9, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, -OR7 donde R7 es como se ha definido anteriormente;

10 (2) alqueno C2-C9, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, -OR7 donde R7 es como se ha definido anteriormente;

15 (3) alquino C2-C9, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, -OR7 donde R7 es como se ha definido anteriormente;

(4) cicloalquilo C3-C14;

(5) cicloalquilo C3-C14 sustituido;

20 (6) arilo;

(7) arilo sustituido;

(8) heterocíclico;

(9) heterocíclico sustituido; y

(10) -COOR7, donde R7 es como se ha definido anteriormente;

25 con la condición de que al menos uno de A y R5 se defina como A = CH₂-R' y/o R5 = R'.

En una realización preferida adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de dicha fórmula (I), en la que;

A es CH₂-R';

30 R1 y R2 tomados juntos son oxo;

R3 es H;

R4 es H; y

R5 es 6-desoxi-2,3-di-O-metil-b-d-alo-hexapiranosiloxi.

35 En otra realización preferida de la presente invención, se proporcionan compuestos de dicha fórmula (I), en la que;

A es CHO;

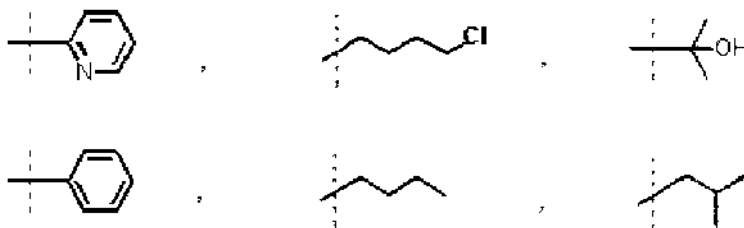
R1 y R2 tomados juntos son oxo;

R3 es H;

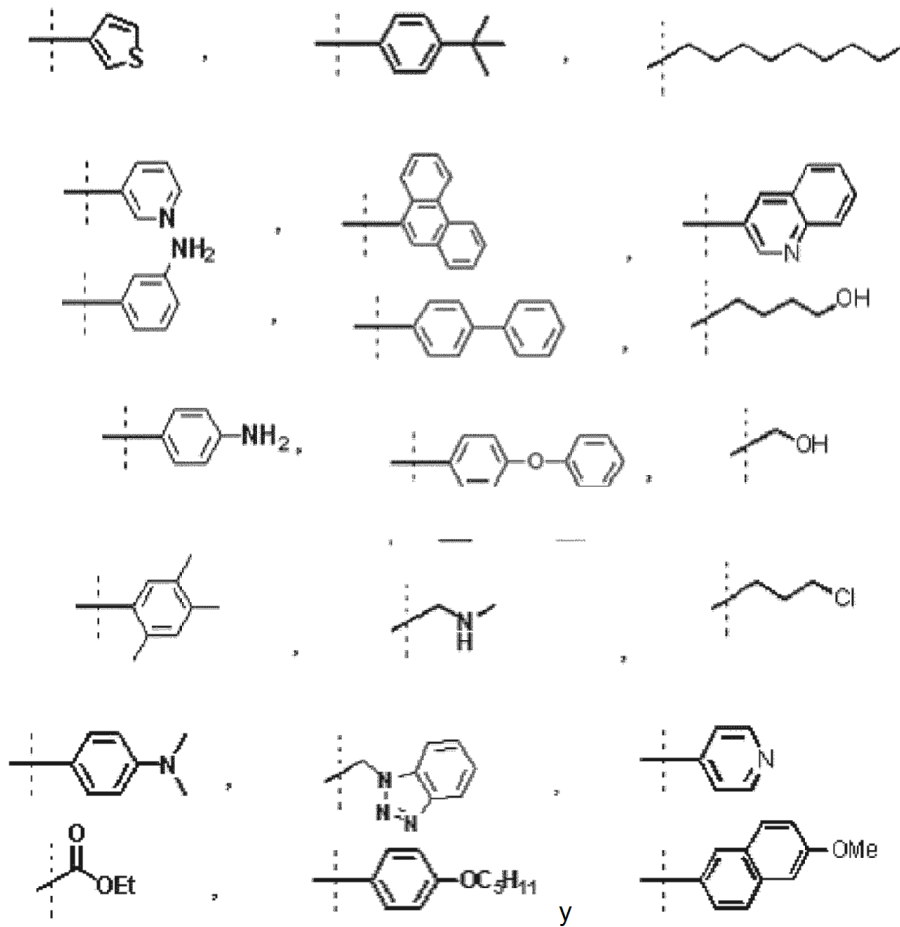
R4 es H; y

40 R5 es R'.

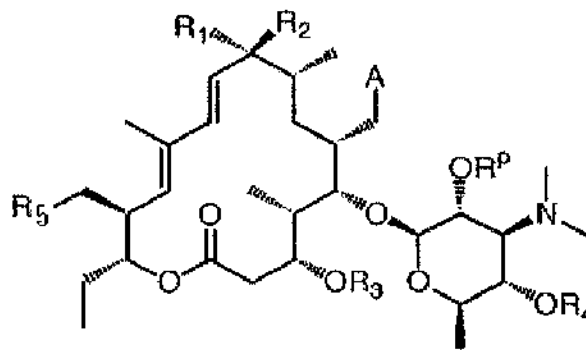
En la presente invención, R se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en



45



En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula (I):



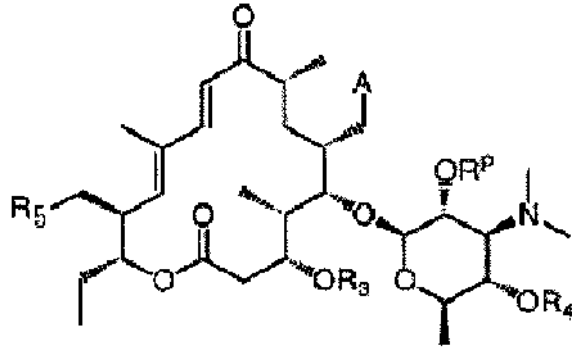
(I)

5

en la que 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 han definido anteriormente; método que comprende las siguientes etapas:

10

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



(II)

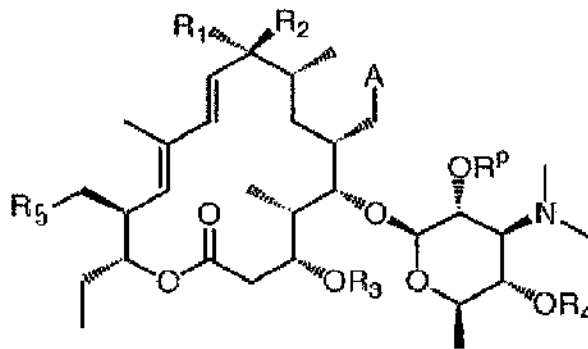
5 en la que,

A es CH₂-hidroxi; y
 y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I), con una azida seleccionada entre
 10 difenilfosforil azida (DPPA) o azida sódica (NaN₃) para formar un compuesto de dicha fórmula (II) en la que A
 es CH₂-N₃ y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I); y

(ii) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (II) en la que A es CH₂-N₃ y los otros grupos de
 variables son como se han definido en la fórmula (I) con un R-C=CH, en el que R es como se ha definido en la
 15 fórmula (I) anterior, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (II),

en la que A es CH₂-R' y R₃, R₄, R₅, R' y R^P son como se han definido anteriormente.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula (I):



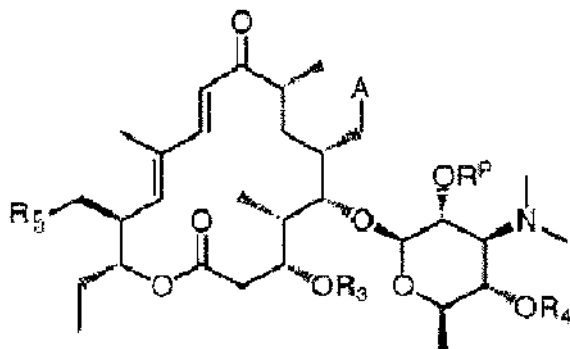
(I)

20

en la que R₅ es R' y A, R₁, R₂, R₃, R₄, R' y R^P son como se han definido anteriormente;
 método que comprende las siguientes etapas:

25

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



(II)

5 en la que,

R5 es hidroxilo; y

y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I), con una azida seleccionada entre difenilfosforil azida (DPPA) o azida sódica (NaN₃) para formar un compuesto de dicha fórmula (II) en la que

10

R5 es -N₃ y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I); y

(ii) haciendo reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (II) en la que R5 es -N₃ y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I) con un R-C≡CH, en el que R es como se ha definido en la

15

fórmula (I) anterior, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (II), en la que R5 es R' y A, R3, R4, R' y R^p son como se han definido anteriormente.

En una realización adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica o veterinaria que comprende el compuesto de la presente invención. Dicha composición puede utilizarse para el tratamiento o la

20

prevención de infecciones o trastornos bacterianos asociados con infecciones bacterianas en animales, que incluyen entre otros, mamíferos, peces o aves. La composición farmacéutica o veterinaria puede incluir o se puede usar de forma simultánea, secuencial o contigua con uno o más antibióticos.

En una realización adicional, la presente invención proporciona el uso del compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones o trastornos bacterianos

25

asociados con infecciones bacterianas en animales.

Los compuestos de la presente invención tienen una estructura química diferente de la de la tilosina o tilmicosina, aunque los presentes compuestos pueden tener actividades similares a o mayores que las de la tilosina o tilmicosina. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como sustituto de tilosina o tilmicosina, particularmente para tratar infecciones o trastornos relacionados producidos por bacterias resistentes a

30

tilosina o tilmicosina. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento o la prevención de infecciones o trastornos bacterianos asociados con infecciones animales en animales.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

35

Los términos según se usan en el presente documento tienen el significado que se define más adelante o según se entiende por un técnico con una habilidad habitual en los campos de la química orgánica, bioquímica, ciencias médicas, ciencias farmacéuticas, bacteriología y similares.

40

Las expresiones "alquilo C1-C3", "alquilo C1-C6", "alquilo C1-C12" o similares, como se usan en el presente documento, se refieren a radicales de hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contienen entre uno y tres, uno y seis o uno y doce átomos de carbono, respectivamente. La expresión "alquilo C0-C3" significa un enlace o alquilo C1-C3. Los ejemplos de radicales alquilo C1-C3 incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo, y los ejemplos de radicales alquilo C1-C6 incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, neopentilo y n-hexilo, y los ejemplos de radicales alquilo C1-C12 incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, neopentilo, n-hexilo, n-octilo, n-decilo y n-dodecilo.

45

La expresión "alqueno C2-C6" o similar, como se usan en el presente documento, se refiere a radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen entre dos y seis átomos de carbono con uno o más dobles enlaces en la cadena. Los ejemplos de alqueno C2-C6 incluyen, pero sin limitación, propenilo, isobutenilo, 1,3-hexadienilo, n-hexenilo y 3-pentenilo.

50

La expresión "alquinilo C2-C6" o similares, como se usan en el presente documento, se refiere a radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen entre dos y seis átomos de carbono con uno o más triples enlaces en la cadena que contiene opcionalmente uno o más triples enlaces. Los ejemplos de alquinilo C2-C6 incluyen, pero sin limitación, propinilo, isopentinilo, 1,3-hexadiinilo, n-hexinilo, 3-pentinilo y 1-hexen-3-inilo.

5 El término "arilo", como se usan en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos carbocíclico no sustituidos mono, di o tricíclicos, incluyendo, pero sin limitación, fenilo, 1- o 2-naftilo, antraceno, fenantreno y similares.

10 La expresión "cicloalquilo C3-C14", como se usa en el presente documento se refiere a grupos carbocíclicos no sustituidos mono, di o tricíclicos donde cada anillo carbocíclico que consiste en cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos de carbono, respectivamente, tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

15 Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heteroarilo", como se usan en el presente documento, se refiere a un radical aromático mono, di o tricíclico que tiene de cinco a 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 independientemente entre S, O y N; y los átomos en el anillo restantes son carbono, estando el radical unido al resto de la molécula mediante cualquiera de los átomos en el anillo, tales como, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y similares.

25 El término "heterocicloalquilo", como se usan en el presente documento, se refiere a un anillo no aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un grupo bi o tricíclico que comprende anillos de seis miembros condensados que tienen entre uno y tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en el que (i) cada anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces y cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, (ii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iii) el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado y (iv) cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores puede estar condensado a uno o dos anillos benceno. Los heterociclos representativos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo y tetrahidrofurilo.

35 El término "heterocíclico", como se usan en el presente documento, se refiere a heterocicloalquilo y heteroarilo.

La expresión "heterocíclico sustituido", como se usan en el presente documento, se refiere a heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido.

40 La expresión "arilo sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, sustituido mediante el reemplazo independiente de uno o más de los átomos de hidrógeno del mismo con, por ejemplo, pero sin limitación, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-alquilo C1-C6, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂-alquilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CONH₂, alquilo CONH-C1-C6, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, OC(O)-alquilo C1-C6, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OCO₂-alquilo, OCO₂-arilo, OCO₂-heteroarilo, OCONH₂, alquilo OCONH-C1-C6, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)-alquilo C1-C6, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, alquilo NHCONH-C1-C6, NHCONH-arilo, NHCONH-heteroarilo, SO₂-alquilo C1-C6, SO₂-arilo, SO₂-heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo C1-C6, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi C1-C6, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, alquil C1-C3-amino, tio, aril-tio, heteroariltio, benciltio, alquil C1-C6-tio o metiltio.

55 La expresión "heteroarilo sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo como se define en el presente documento sustituido mediante el reemplazo independiente de uno o más de los átomos de hidrógeno del mismo con, por ejemplo, pero sin limitación, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-alquilo C1-C6, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂-alquilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CONH₂, alquilo CONH-C1-C6, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, OC(O)-alquilo C1-C6, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OCO₂-alquilo, OCO₂-arilo, OCO₂-heteroarilo, OCONH₂, alquilo OCONH-C1-C6, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)-alquilo C1-C6, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, alquilo NHCONH-C1-C6, NHCONH-arilo, NHCONH-heteroarilo, SO₂-alquilo C1-C6, SO₂-arilo, SO₂-heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo C1-C6, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, arilo, heteroarilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi C1-C6, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, alquil C1-C3-amino, tio, aril-tio, heteroariltio, bencil-tio, alquiltio C1-C6 o metiltio.

La expresión "heterocicloalquilo sustituido", como se usan en el presente documento, se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido mediante un reemplazo independiente de uno o más de los átomos de hidrógeno del mismo con, por ejemplo, pero sin limitación, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-alquilo C1-C6, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂-alquilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CONH₂, alquilo CONH-C1-C6, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, OC(O)-alquilo C1-C6, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OCO₂-alquilo, OCO₂-arilo, OCO₂-heteroarilo, OCONH₂, alquilo OCONH-C1-C6, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)-alquilo C1-C6, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, alquilo NHCONH-C1-C6, NHCONH-arilo, NHCONH-heteroarilo, SO₂-alquilo C1-C6, SO₂-arilo, SO₂-heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo C1-C6, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, arilo, heteroarilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi C1-C6, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, alquil C1-C3-amino, tio, aril-tio, heteroariltio, bencil-tio, alquil C1-C6-tio o metiltiometilo.

La expresión "cicloalquilo sustituido", como se usan en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido mediante un reemplazo independiente de uno o más de los átomos de hidrógeno del mismo con, por ejemplo, pero sin limitación, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-alquilo C1-C6, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO₂-alquilo, CO₂-arilo, CO₂-heteroarilo, CONH₂, alquilo CONH-C1-C6, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, OC(O)-alquilo C1-C6, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OCO₂-alquilo, OCO₂-arilo, OCO₂-heteroarilo, OCONH₂, alquilo OCONH-C1-C6, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)-alquilo C1-C6, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, alquilo NHCONH-C1-C6, NHCONH-arilo, NHCONH-heteroarilo, SO₂-alquilo C1-C6, SO₂-arilo, SO₂-heteroarilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo C1-C6, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, arilo, heteroarilo, bencilo, benciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxi C1-C6, metoximetoxi, metoxietoxi, amino, bencilamino, arilamino, heteroarilamino, alquil C1-C3-amino, tio, aril-tio, heteroariltio, bencil-tio, alquiltio C1-C6 o metiltiometilo.

El término "amino" incluye un grupo representado por -NH₂. La expresión "amino sustituido" indica grupos amino que tienen uno o dos sustituyentes en lugar de uno o dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno del grupo amino. El término "azida" significa un grupo representado por -N₃, que puede comprender -N-N=N o -N=N=N.

"Grupo protector de hidroxilo", como se usan en el presente documento, se refiere a un grupo fácilmente retirable que es conocido en la técnica para proteger un grupo hidroxilo frente a una reacción indeseable durante procedimientos sintéticos y que puede retirarse selectivamente. El uso de grupos protectores de hidroxilo es bien conocido en la técnica para grupos protectores frente a reacciones indeseables durante un procedimiento sintético y muchos de tales grupos protectores son conocidos. Véase, por ejemplo, T. H. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen, pero sin limitación, metiltiometilo, terc-dimetilsililo, terc-butildifenilsililo, acilo sustituido con un grupo aromático y similares.

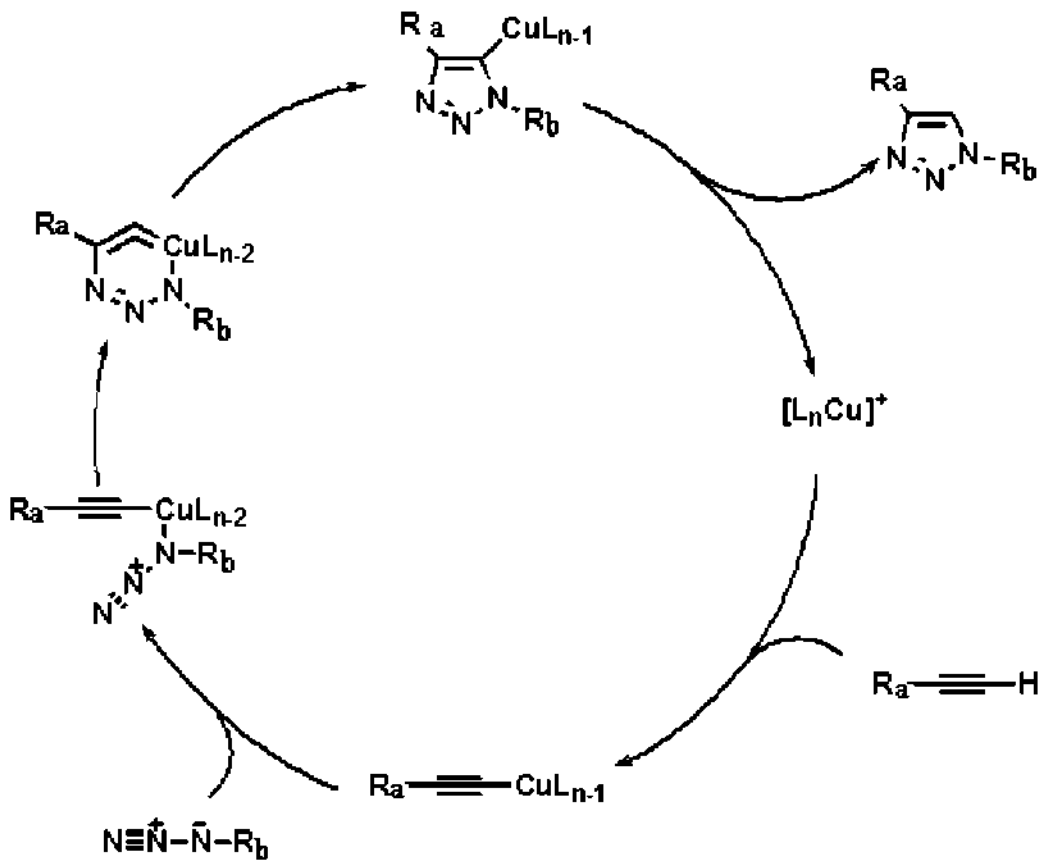
La expresión "hidroxilo protegido", se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se ha definido anteriormente, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, grupos benzoílo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo.

"Grupo protector de aldehído", como se usan en el presente documento, se refiere a un grupo fácilmente retirable que es conocido en la técnica para proteger un grupo aldehído frente a una reacción indeseable durante procedimientos sintéticos y que puede retirarse selectivamente. El uso de grupos protectores de aldehído es bien conocido en la técnica para proteger grupos aldehído frente a reacciones indeseables durante un procedimiento sintético y muchos de tales 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 grupos protectores de aldehído incluyen, pero sin limitación, acetales, cetales, cianhidrinas sustituidas con O, hidrazonas sustituidas, iminas y similares.

La expresión "aldehído protegido" se refiere a un grupo aldehído protegido con un grupo protector de aldehído, como se ha definido anteriormente, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, dimetil acetilo, dimetoxi metilo, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano y similares.

El compuesto de la presente invención puede prepararse, pero sin limitación, por cualquier método convencional conocido para un técnico con una habilidad habitual, por ejemplo de acuerdo con uno cualquiera de los métodos descritos más adelante, normalmente análogos al método detallado en los Ejemplos de la presente memoria descriptiva.

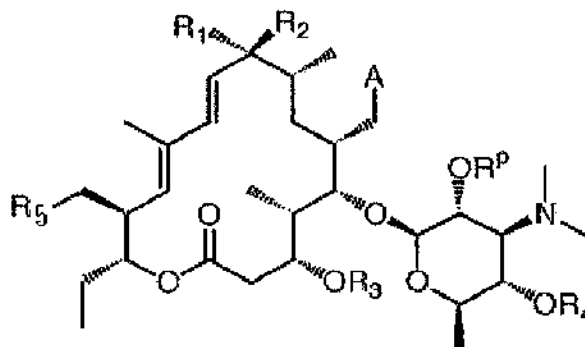
La preparación del presente compuesto puede realizarse normalmente usando una reacción de cicloadición entre una azida y un derivado de acetileno, lo que se llama química de click (véase, por ejemplo Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 2004-2021 y Rostovtsev, 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 mediante el siguiente esquema A:



(A)

5 en el que Ra y Rb indica cualquiera de los grupos funcionales y LnCu indica catalizador de cobre. La química de click puede caracterizarse normalmente mediante regioselectividad y selectividad de grupo funcional sofisticada, condición de reacción leve, alto rendimiento y aplicabilidad para una gran diversidad de sustituyentes.

En una realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula (I):

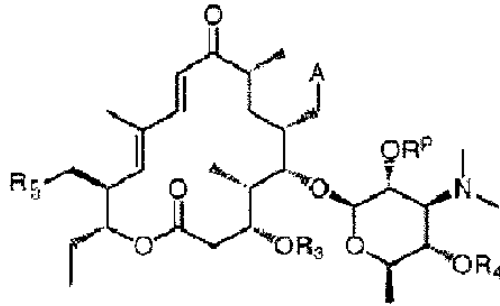


(I)

10

en la que A es CH₂-R' y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R' y R^p son como se han definido anteriormente; método que comprende las siguientes etapas:

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



(II)

5 en la que,

A es CH₂-hidroxi; y

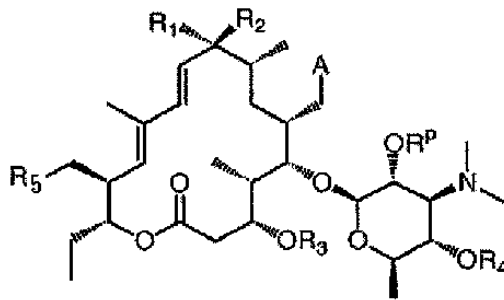
y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I), con una azida seleccionada entre difenilfosforil azida (DPPA) o azida sódica (NaN₃) para formar un compuesto de dicha fórmula (II) en la que A es CH₂-N₃ y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I);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

10

(ii) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (II) en la que A es CH₂-N₃ y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I) con un R-C=CH, en el que R es como se ha definido en la fórmula (I) anterior, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (II), en la que A es CH₂-R' y R₃, R₄, R₅, R' y R^P son como se han definido anteriormente.

15

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula (I):



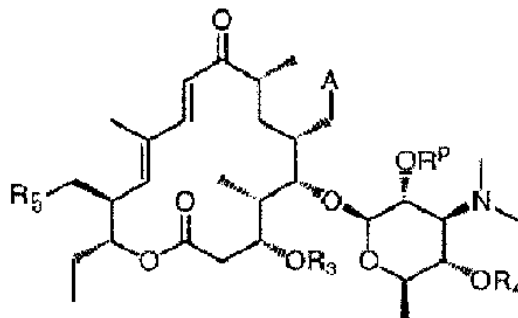
(I)

20

en la que R₅ es R' y A, R₁, R₂, R₃, R₄, R' y R^P son como se han definido anteriormente; método que comprende las siguientes etapas:

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

25



(II)

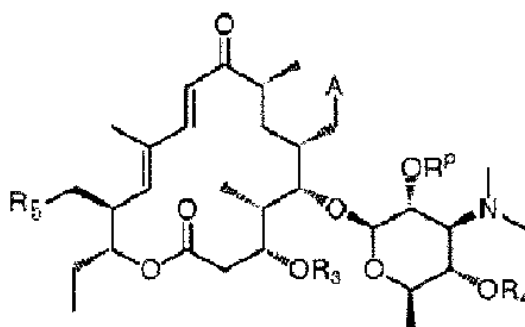
en la que,

R5 es hidroxilo; y

y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I), con una azida seleccionada entre difenilfosforil azida (DPPA) o azida sódica (NaN₃) para formar un compuesto de dicha fórmula (II) en la que R5 es -N₃ y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I); y

(ii) haciendo reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (II) en la que R5 es -N₃ y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I) con un R-C≡CH, en el que R es como se ha definido en la fórmula (I) anterior, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (II), en la que R5 es R' y A, R3, R4, R' y R^p son como se han definido anteriormente.

En la etapa (i) de esos métodos para preparar el presente compuesto de fórmula (I), los materiales de partida están disponibles en el mercado pueden un compuesto disponible en el mercado fácilmente preparado de acuerdo con cualquier método conocido. Por ejemplo, el compuesto de partida de la fórmula:



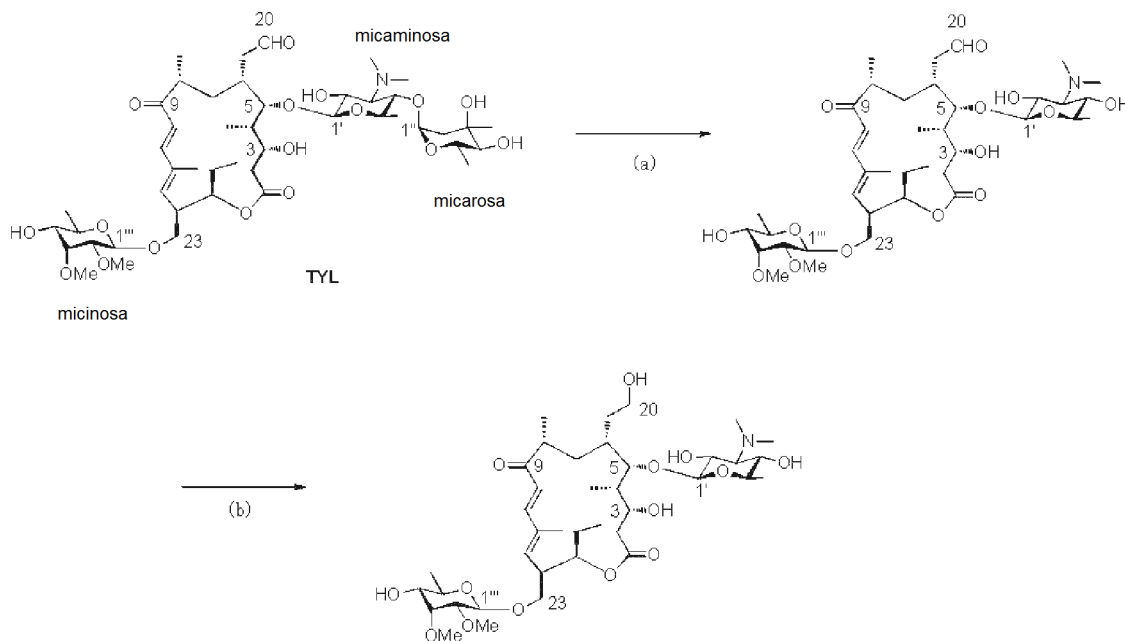
(II)

en la que,

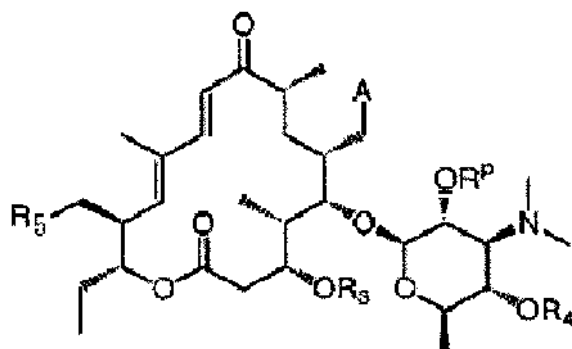
A es CH₂-hidroxilo; y

los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I), puede prepararse realizando las siguientes subetapas:

- (a) desglucosilación de tilosina en condición ácida, por ejemplo en presencia de HCl ac.;
- (b) reducir el grupo aldehído en la posición 20 en presencia de un agente reductor, tal como NaBH₄; y
- (c) convertir opcionalmente los grupos funcionales restantes en los sustituyentes deseados de acuerdo con cualquiera de los procesos convencionales.



El compuesto de partida de la fórmula:



(II)

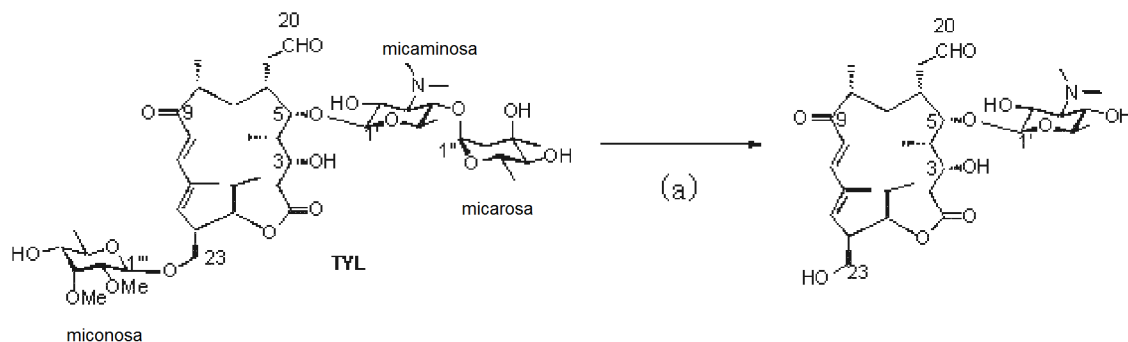
5 en la que,

R5 es hidroxilo; y

y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I), pueden prepararse realizando, por ejemplo, las siguientes subetapas:

10

- (a) desglucosilación de tilosina en condición ácida, por ejemplo en presencia de TFA ac. o HBr; y
 (b) convertir opcionalmente los grupos funcionales restantes en los sustituyentes deseados de acuerdo con cualquiera de los procesos convencionales.



15

Para potenciar la reactividad del grupo funcional 20- o 23-hidroxilo, los compuestos de partida de fórmula (II) pueden, si se desea, halogenarse, por ejemplo con un agente de halogenación, tal como I_2 o CCl_4 en presencia de PPh_3 en un disolvente, tal como piridina y/o diclorometilo a de -27 a 40 °C, preferiblemente de 0 °C a ta, de manera que se forma un compuesto de fórmula (II) en la que A es CH_2 -halo o R5 es halógeno.

20

Usando un compuesto de fórmula (II) en la que A es CH_2 -R' o R5 es R', compuesto que puede obtenerse a partir de cualquier a los métodos de preparación descritos anteriormente como un material de partida, puede prepararse un derivado de 20,23-bistriazol tilosina, que es un compuesto de la fórmula (I) en la que A es CH_2 -R' y R5 es R', realizando el otro método de preparación como se ha descrito anteriormente.

25

En una realización detallada, la azidación de la etapa (i) en los métodos de preparación anteriores puede realizarse haciendo reaccionar una azida, tal como difenilfosforil azida (DPPA) o azida sódica (NaN_3) con el material de partida en presencia de un disolvente, tal como THF o DMSO de -27 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 80 °C.

30

La reacción de la etapa (ii) en los métodos de preparación anteriores puede realizarse en un disolvente, por ejemplo agua, alcohol terc-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 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, $CuOTf \cdot C_6H_6$, $[Cu(NCCH_3)_4][PF_6]$ o CuI , preferiblemente CuI de 0 a 100 °C, preferiblemente de 10 a 40 °C, más preferiblemente ta.

35

Los compuestos representados por $R-N_3$ y $R-C \equiv CH$ están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente por cualquier procedimiento convencional conocido para un experto.

Las etapas de proceso para sintetizar los compuestos de la invención pueden realizarse en condiciones de reacción que son *per se* conocidas, incluyendo las que se mencionan específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o r diluyentes que son inertes hacia los reactivos usados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo, en la forma H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactantes a una temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperaturas de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190 °C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo de -80 a -60 °C, a temperatura ambiente, de -20 a 40 °C o la temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea adecuado a presión y/o un atmósfera inerte, por ejemplo en una atmósfera de argón o una atmósfera de nitrógeno.

Los disolventes entre los que pueden seleccionarse aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanolatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferiores, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de esos disolventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción de los procesos. Tales mezclas de disolventes también pueden usarse en un tratamiento, por ejemplo por cromatografía o reparto.

Dentro del ámbito de este texto, solo un grupo fácilmente retirable que no es un constituyente del producto final deseado de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismo y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales, tales como por ejemplo, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Versión electrónica, 48 Volúmenes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Síntesis Orgánica, Houben Weilo, 4ª edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden retirarse fácilmente (es decir, sin la aparición de reacciones secundarias indeseadas) por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis o como alternativa en condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

Pueden prepararse sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal de una manera *per se* conocida. Por ejemplo, pueden formarse sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, *por ejemplo*, la sal de sodio de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tales como los hidróxidos correspondientes, carbonatos o hidrógeno carbonatos, tales como hidróxido de sodio o potásico, carbonato o carbonato de hidrógeno, con compuestos de calcio correspondientes o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, usándose preferiblemente cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de sal. Se obtienen sales de adición de ácidos de compuestos de la presente invención de la manera habitual, por ejemplo, tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Pueden formarse sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sal ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, *por ejemplo*, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácidos, al punto isoeléctrico, *por ejemplo*, con bases débiles o por tratamiento con intercambiadores iónicos.

Los intermedios y productos finales pueden tratarse y/o purificarse de acuerdo con métodos convencionales, *por ejemplo*, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares. Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de solvatos, en particular hidratos. En el contexto de la invención, solvatos se refiere a aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que, en el estado sólido o líquido, forman un complejo mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de los en la que la coordinación es con agua. Los cristales de los presentes compuestos pueden, por ejemplo, incluir el disolvente usado para cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

La invención se refiere también a aquellas formas de los procesos en las que un compuesto obtenible como un intermedio en cualquier etapa del proceso se usa como material de partida y se realizan las etapas de proceso restantes, o en las que se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se usa en forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en forma de una sal, o se produce un compuesto obtenible por los procesos de acuerdo con la invención en las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente in situ.

El compuesto de la presente invención tiene valiosas propiedades farmacológicas y por tanto, se puede usar para el tratamiento de enfermedades. En una realización, el compuesto de la presente invención puede utilizarse en el tratamiento o la prevención de infecciones o trastornos bacterianos asociados con infecciones bacterianas en animales, por ejemplo, mamíferos, peces o aves.

El término "animal", "paciente" o "sujeto" como se usa en el presente documento, se utiliza de forma indistinta. El término animal incluye normalmente, aunque no de forma limitativa, animales que padecen, están en riesgo de padecer, o son potencialmente capaces de padecer una infección bacteriana, por ejemplo seres humanos, ganado vacuno, caballos, pollos, cerdos, ovejas, cabras, perros, simios, gatos, ratones, conejos, ratas, etc.; especialmente animales de granja tales como ganado, cerdos y aves de corral.

Como se usa en el presente documento, el término "infección(ones) bacteriana(s)" incluye, aunque no de forma limitativa, infecciones bacterianas que se producen en mamíferos, peces y pájaros, así como trastornos relacionados con infecciones bacterianas que se pueden tratar o prevenir administrando antibióticos tales como los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar infecciones producidas por bacterias tales como:

Staphylococcus 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, 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, Propionibacterium spp, Eubacterium spp, Lactobacillus spp, Bifidobacterium spp.

Más específicamente, los presentes compuestos pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas producidas por bacterias gram positivas tales como estafilococos, estreptococos, Lactobacillus acidophilus, Corynebacterium diphtheriae, Propionibacterium acné, Actinomyces bovis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Bacillus o Clostridium o bacterias gram negativas tales como infecciones de Pasteurella, Mannheimia o Mycoplasma en animales.

Dichas infecciones y trastornos bacterianos relacionados con dichas infecciones incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes: acné, rosácea, infecciones de la piel, neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, tonsilitis y mastoiditis relacionadas con infección por Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Peptostreptococcus spp. o Pseudomonas spp.; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionada con infección por Streptococcus pyogenes, Grupos C y G de estreptococos, Clostridium diphtheriae, o Actinobacillus haemolyticum; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con infección por Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, o Chlamydia pneumoniae; infecciones de la piel y del tejido blando sin complicaciones, abscesos y osteomielitis, y fiebre puerperal relacionada con infección por Staphylococcus aureus, estafilococos coagulasa positivos (es decir, S. epidermidis, S. hemolyticus, etc.), S. pyogenes, S. agalactiae, Grupos estreptocócicos C-F (estreptococos de colonias diminutas), estreptococos del grupo viridans, Corynebacterium spp., Clostridium spp., o Bartonella henselae; infecciones agudas del tracto urinario sin complicaciones relacionadas con infección por S. saprophyticus o Enterococcus spp.; uretritis y cervicitis; enfermedades transmitidas sexualmente relacionadas con infección por Chlamydia trachomatis, Haemophilus ducreyi, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum, o Neisseria gonorrhoeae; enfermedades debidas a toxinas relacionadas con infección por S. aureus (envenenamiento de alimentos y síndrome de choque tóxico), o Grupos A, S y C de estreptococos; úlceras relacionadas con infección por Helicobacter pylori; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección por Borrelia recurrentis; enfermedad de Lyme relacionada con infección por Borrelia burgdorferi; conjuntivitis, queratitis y dacrocistitis relacionada con infección por C. trachomatis, N. gonorrhoeae, S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes, H. influenzae, o Listeria spp.; enfermedad del complejo de Mycobacterium avium diseminado (MAC) relacionada con infección por Mycobacterium avium, o Mycobacterium intracellulare; gastroenteritis relacionada con infección por Campylobacter jejuni; protozoos intestinales relacionados con infección por Cryptosporidium spp., infección odontogénica relacionada con infección por estreptococos del grupo viridans; tos persistente relacionada con infección por Bordetella pertussis; gangrena gaseosa relacionada con infección por Clostridium perfringens o Bacteroides spp.; Infección de la piel por S. aureus, Propionibacterium acné; aterosclerosis relacionada con infección por Helicobacter pylori o Chlamydia pneumoniae; o

similares.

Las infecciones y trastornos bacterianos adicionales relacionados con dichas infecciones que se pueden tratar o prevenir en animales incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes: enfermedad respiratoria bovina relacionada con infección por *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, o *Bordetella* spp.; enfermedad entérica de la vaca relacionada con infección por *E. coli* o protozoos (es decir, coccidia, criptosporidia, etc.), mastitis de la vaca lechera relacionada con infección por *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium*, o *Enterococcus* spp.; enfermedad respiratoria porcina relacionada con infección por *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, o *Mycoplasma* spp.; enfermedad entérica porcina relacionada con infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* spp., o *Serpulina hyodysenteriae*; pie de vaca relacionado con infección por *Fusobacterium* spp.; metritis de la vaca relacionada con infección por *E. coli*; verrugas peludas de la vaca relacionadas con infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; ojo rosado de la vaca relacionado con infección por *Moraxella bovis*, aborto prematuro de la vaca relacionado con infección por protozoos (es decir, neosporium); infección del tracto urinario en perros y gatos relacionada con infección por *E. coli*; infecciones en la piel y el tejido blando en perros y gatos relacionadas con infección por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *Staphylococcus coagulasa negativo* o *P. multocida*; infecciones dentales o de la boca en perros y cabras relacionadas con infección por *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Campylobacter* 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 y trastornos bacterianos relacionados con dichas infecciones que se pueden tratar o prevenir de acuerdo con el método de la presente invención se citan en J. P. Sanford y col., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26ª Edición, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996). Los compuestos de la presente invención son especialmente eficaces en las enfermedades respiratorias tales como la pasteurelosis producida por bacilos Gram negativos tales como *Pasteurella* o *Mannheimia* en animales de granja tales como vacas.

Por consiguiente, en una determinada realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica 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 farmacéuticamente aceptables.

La expresión "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 dolencia descrita en el presente documento. 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 el peso del sujeto, el tipo de enfermedad, o el compuesto concreto de la invención. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede influir sobre lo que constituye una "cantidad eficaz". Una persona normalmente experta en la técnica podría estudiar los factores contenidos en el presente documento y realizar la determinación con respecto a la cantidad eficaz de los compuestos de la invención sin experimentación innecesaria.

El régimen de administración puede afectar a lo que constituye una cantidad eficaz. El compuesto de la invención puede administrarse al sujeto tanto antes como después del inicio de una infección bacteriana. Adicionalmente, algunas dosificaciones divididas, así como dosificaciones escalonadas, se pueden administrar tanto de forma diaria como secuencial, o la dosis se puede infundir continuamente, o puede ser una inyección en bolo. Adicionalmente, las dosificaciones del(de los) compuesto(s) de la invención puede(n) aumentarse o disminuirse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en el tratamiento de patologías, trastornos o enfermedades como se describe en el presente documento, o en la fabricación de composiciones farmacéuticas o veterinarias para su uso en el tratamiento de estas enfermedades. En las realizaciones de la presente invención se incluyen también métodos de uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de estas enfermedades, o preparaciones farmacéuticas o veterinarias que comprende compuestos de la presente invención para el tratamiento de estas enfermedades.

La expresión "composición farmacéutica o veterinaria" incluye preparaciones adecuadas para la administración a mamíferos, por ejemplo, animales de granja tales como vacas. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como composiciones farmacéuticas a mamíferos, por ejemplo, vacas, pueden administrarse per se o como una composición farmacéutica o veterinaria que contiene, por ejemplo, 0,1 a 99,5 % (más preferentemente, 0,5 a 90 %) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" se reconoce en la técnica e incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para administrar compuestos de la presente invención a mamíferos. Los vehículos incluyen una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido, implicado en el arrastre o transporte de los agentes sujeto desde un órgano, o parte del cuerpo, hasta otro órgano o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con el resto de

ingredientes de la formulación, sin ser perjudicial para el paciente.

5 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas conocidas en la técnica. Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la farmacopea. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material vehículo para producir una forma farmacéutica unitaria variará generalmente con la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Se conocen también en la técnica los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones.

10 Los términos "tratar", "tratado", "tratando" o "tratamiento" incluyen la disminución o el alivio de al menos un síntoma asociado o producido por la patología, trastorno o enfermedad que se está tratando. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende la inducción de una infección bacteriana, seguido por la activación del compuesto de la invención, que a su vez disminuiría o aliviaría al menos un síntoma asociado o producido por la infección bacteriana que se está tratando. Por ejemplo, el tratamiento puede disminuir uno o varios síntomas de un trastorno o puede dar lugar a la completa erradicación de un trastorno.

Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y otros animales para su tratamiento mediante cualquier ruta adecuada de administración.

20 Independientemente de la ruta de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas o veterinarias de la presente invención, se formulan en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por las personas expertas en la materia.

25 Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas o veterinarias de la presente invención se pueden variar con el fin de obtener una cantidad del(de los) principio(s) activo(s) que es eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada en un paciente, composición, y modo de administración concretos, sin ser tóxico para el paciente.

30 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de varios factores, incluyendo la actividad del compuesto concreto de la presente invención utilizado, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el momento de administración, la tasa de excreción del compuesto concreto que se está empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto concreto utilizado, la edad, sexo, peso, dolencia, estado de salud general y antecedentes médicos del paciente que se va a tratar, y factores similares bien conocidos en las prácticas médicas.

35 Un médico o un veterinario con una experiencia normal en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica o veterinaria requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar las dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica o veterinaria a niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado, e incrementar la dosificación gradualmente hasta lograr el efecto deseado.

40 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que es la dosis eficaz más baja para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz dependerá generalmente de los factores anteriormente descritos. Generalmente, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de la presente invención para un paciente, cuando se usan para los efectos analgésicos indicados, variarán de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por kg por día, y aún más preferentemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 100 mg por kg por día. Una cantidad eficaz es la cantidad que trata una infección bacteriana.

45 Si se desea, la dosis diaria eficaz del principio activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado en intervalos de tiempo adecuados durante el día, opcionalmente, en formas farmacéuticas unitarias.

50 Aunque es posible que un compuesto de la presente invención se administre de manera individual, es preferible administrar el compuesto en forma de composición farmacéutica o veterinaria.

55 La actividad antibacteriana de los compuestos de la presente invención puede medirse utilizando numerosos ensayos disponibles en la materia. Un ejemplo de dicho ensayo es el ensayo normalizado de la concentración inhibidora mínima (MIC) de acuerdo con las directrices CSLI o el ensayo del disco de papel realizado de acuerdo con los siguientes Ejemplos.

60 La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no deben considerarse como una limitación adicional. La práctica de la presente invención utilizará, salvo que se indique de otra forma, técnicas convencionales de biología celular, cultivos celulares, biología molecular, biología transgénica, microbiología e inmunología, que

están comprendidas en los conocimientos del experto en la materia.

Ejemplos

5 Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, disolventes y catalizadores, etc. utilizados en la síntesis de los compuestos de la presente invención están disponibles en el mercado o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica (Houben-Weyl 4ª Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

10 Métodos analíticos

Se determinaron los espectros de absorción infrarrojos (IR) usando un espectrómetro Horiba FT-210. Se determinaron los espectros de RMN ¹H usando un sistema de RMN JEOL JNM-EX270 (270 MHz), VALIAN-400 (400 MHz). Se determinaron los espectros de RMN ¹³C se determinaron usando un sistema de RMN JEOL JNM-EX270 (67,5 MHz), VARIAN-400 (100 MHz). Los desplazamientos químicos se indican en δ (ppm) y los patrones de acoplamiento se indican usando las siguientes abreviaturas: s: singlete; d: doble; dd: doblete doble; t: triplete; c: cuadruplete; m: multiplete; d a: doblete ancho; dd a: doblete doble ancho; dt a: triplete doble ancho.

20 Se determinaron espectros de masas de baja resolución (CL-EM) usando un espectrómetro de masas JEOL JMS-DX300. Se determinaron espectros de masas de alta resolución (HRMS) usando un espectrómetro de masas JEOL JMS-700 V.

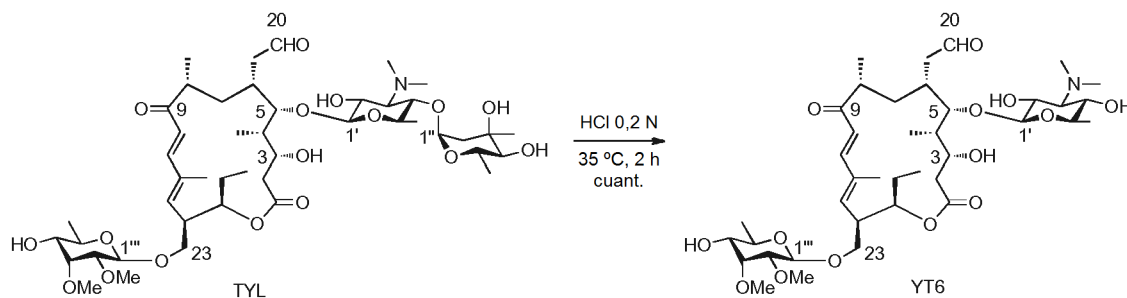
Se realizó una cromatografía de capa fina (TLC) usando gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck) y se detectaron los compuestos usando irradiación de UV (254 nm) o desarrollo de color de fosfomolibdeno.

25 Se realizó cromatografía en columna mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice 60 (Art. 1,09385) (Mark).

El 30 % del amonio adquirido de Kanto Chemical Co. Ltd. se usó como NH₄OH

30 Preparación de 20-triazol-20-desoxodesmicosinas

(1) Preparación de desmicosina (YT6)



Se disolvió tilosina (20,0 g, 21,8 mmol) en HCl ac. 0,2N (340 ml) y después la mezcla se agitó a 35 °C durante 2 horas. Después de confirmar el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se neutralizó añadiendo NaOH ac. 1 N, se extrajo con CHCl₃ y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener una cantidad cuantitativa de desmicosina (YT6).

Fr: 0,53 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 5:1:0,005).

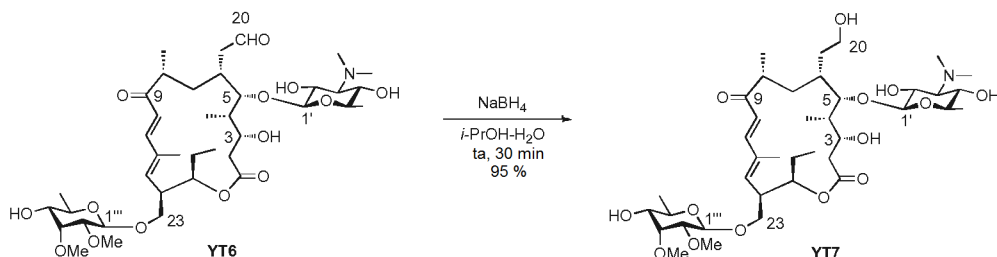
HRFABMS: calc. para C₃₉H₆₆O₁₄N: 772,4483 [M+H], m/z encontrado: 772,4424 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3450 (-OH), 2933 (C-H), 1720 (C=O).

45 **RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 9,67 (s, 1H, H-20), 7,27 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,23 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,87 (d, J = 10,2 Hz, 1H, H-13), 4,94 (dt a, J = 9,4 Hz, 1H, H-15), 4,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-1''), 4,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-1'), 3,96 (dd, J = 9,4, 3,5 Hz, 1H, H-23), 3,80 (d, J = 10,3 Hz, 1H, H-3), 3,71-3,67 (m, 2H, H-5, H-3''), 3,58 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,53-3,48 (m, 3H, H-23, H-2', H-5''), 3,45 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,24 (m, 1H, H-5'), 3,14 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H, H-4''), 3,07-2,85 (m, 4H, H-14, H-19, H-4', H-2''), 2,50 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,41-2,33 (m, 4H, H-2, H-19, H-3'), 2,13 (m, 1H, H-6), 1,94-1,80 (m, 2H, H-2, H-16), 1,76 (s, 3H, H-22), 1,60-1,40 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,23-1,21 (m, 6H, H-6', H-6''), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H, H-21), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,90 (t, J = 6,7 Hz, 3H, H-17). **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203,1 (C-9), 202,9 (C-20), 173,8 (C-1), 148,0 (C-11), 142,2 (C-13), 134,8 (C-12), 118,5 (C-10), 104,0 (C-1'), 101,0 (C-1''), 81,9 (C-2''), 81,2 (C-5), 79,8 (C-3''), 75,1 (C-15), 73,3 (C-5'), 72,6 (C-4''), 71,0 (C-5''), 70,7 (C-4'), 70,6 (C-2'), 70,1 (C-3'), 69,2 (C-23), 67,4 (C-3), 61,7 (C-8''), 59,7 (C-7''), 45,0 (C-14), 44,6 (C-8), 43,8 (C-19), 41,7 (2C, C-7', 8'), 40,3 (C-4), 39,4 (C-2), 32,8 (C-7), 31,9 (C-6), 25,4 (C-16), 17,8 (C-6''), 17,7 (C-6'), 17,4 (C-21), 12,9 (C-22), 9,6 (C-17), 8,9 (C-18).

55

(2) Preparación de 20-dihidrodesmicosina (YT7)



5 A una solución de desmicosina (16,8 g, 21,8 mmol) en *i*-PrOH: H₂O = 3:2 (300 ml) se añadió NaBH₄ (0,206 g, 5,45 mmol) y después la mezcla se agitó a ta durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se neutralizó añadiendo NaHCO₃ ac. sat., se extrajo con CHCl₃ y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener YT7 (Rendimiento: 95 %).

Fr: 0,50 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 5:1:0,005)

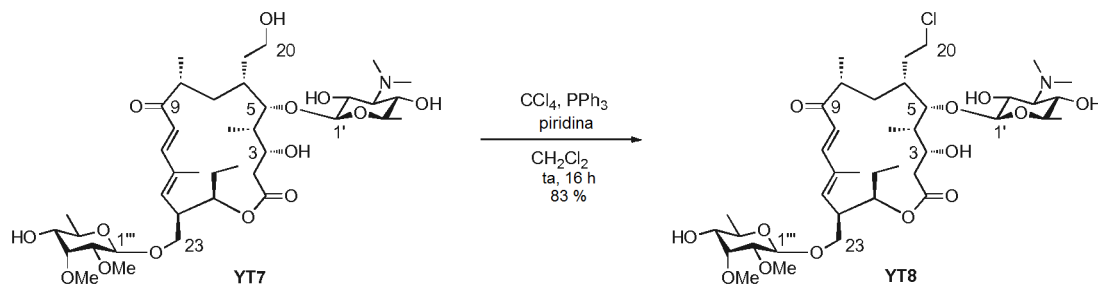
10 **HRFABMS**: calc. para C₃₉H₆₈O₁₄N: 774,4640 [M+H], m/z encontrado: 774,4657 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3446 (-OH), 2935 (C-H), 1724 (C=O)

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,27 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,23 (d a, 1H, H-10), 5,85 (d a, 1H, H-13), 4,97 (dt a, *J* = 9,7 Hz, 1H, H-15), 4,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-1''), 4,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-1'), 3,97 (dd, *J* = 9,6, 3,6 Hz, 1H, H-23), 3,78-3,73 (m, 5H, H-3, H-5, H-20, H-3''), 3,60 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,55-3,49 (m, 3H, H-23, H-2', H-5''), 3,47 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,33 (m, 1H, H-5'), 3,17 (dd, *J* = 9,5, 3,1 Hz, 1H, H-4''), 3,08-2,99 (m, 2H, H-4', H-2''), 2,95 (m, 1H, H-14), 2,74 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,47-2,33 (m, 2H, H-2, H-3'), 1,95 (d, 1H, H-2), 1,89-1,80 (m, 2H, H-6, H-16), 1,77 (s, 3H, H-22), 1,65-1,54 (m, 5H, H-4, H-7, H-19, H-16), 1,25-1,23 (m, 6H, H-6', H-6''), 1,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-21), 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, H-18), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, H-17).

15 **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 204,2 (C-9), 174,2 (C-1), 148,0 (C-11), 142,6 (C-13), 135,4 (C-12), 118,5 (C-10), 104,4 (C-1'), 101,0 (C-1'''), 82,1 (C-2'''), 80,5 (C-5), 80,1 (C-3'''), 75,5 (C-15), 73,3 (C-5'), 72,6 (C-4'''), 70,3 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,3 (C-23), 67,4 (C-3), 62,1 (C-20), 60,6 (C-8'''), 59,8 (C-7'''), 45,0 (2C, C-8, C-14), 42,0 (2C, C-7', 8'), 41,0 (C-4), 39,4 (C-2), 32,8 (C-7), 32,4 (C-6), 31,5 (C-19), 25,4 (C-16), 17,5 (3C, C-21, C-6', C-6''), 13,1 (C-22), 10,0 (2C, C-17, C-18).

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



30 A una solución de YT7 (16,9 g, 21,8 mmol) en CH₂Cl₂: piridina = 1:1 (330 ml) se añadieron PPh₃ (17,2 g, 65,4 mmol) y CCl₄ (3,2 g, 32,7 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó durante 16 horas a ta. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃, se lavó secuencialmente con NaHCO₃ ac. sat., salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después el disolvente se retiró a presión reducida. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener YT8 (Rendimiento: 83 %).

Fr: 0,51 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 5:1:0,005)

35 **HRFABMS**: calc. para C₃₉H₆₇O₁₃NCl: 792,4301 [M+H], m/z encontrado: 792,4300 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3460 (-OH), 2933 (C-H), 1718 (C=O)

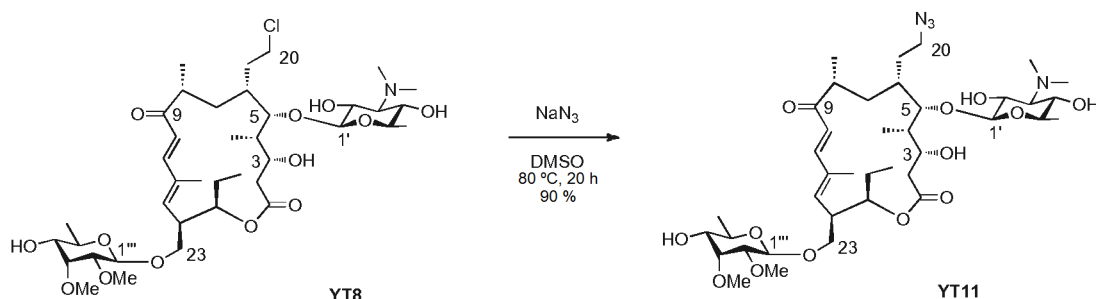
40 **RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 7,30 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-11), 6,24 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-10), 5,87 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H, H-13), 4,95 (dt a, *J* = 8,7 Hz, 1H, H-15), 4,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-1''), 4,29 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-1'), 3,98 (dd, *J* = 9,4, 3,5 Hz, 1H, H-23), 3,74-3,67 (m, 3H, H-3, H-5, H-3''), 3,60 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,60-3,47 (m, 5H, H-20, H-23, H-2', H-5''), 3,47 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,29 (m, 1H, H-5'), 3,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-4''), 3,07 (d, *J* = 9,5, H-4'), 3,01 (dd, *J* = 6,9, 2,6, 1H, H-2''), 2,94 (m, 1H, H-14), 2,73 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,40 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H, H-2), 2,34 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H-3'), 2,14 (m, 1H, H-6), 1,96-1,83 (m, 2H, H-2, H-16), 1,77 (s, 3H, H-22), 1,62-1,51 (m, 5H, H-4, H-7, H-16, H-19), 1,30 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, H-6'), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-6''), (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-21), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H-17).

45 **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 203,5 (C-9), 174,2 (C-1), 147,7 (C-11), 141,9 (C-13), 134,9 (C-12), 118,5 (C-10), 103,9 (C-1'), 101,0 (C-1'''), 81,8 (C-2'''), 79,7 (C-5), 77,2 (C-3'''), 75,2 (C-15), 73,3 (C-5'), 72,6 (C-4'''), 70,7 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 70,1 (C-23), 68,8 (C-3), 61,7 (C-8'''), 59,6 (C-7'''), 44,9 (2C, C-8, C-14), 43,1 (C-20), 41,7 (2C,

C-7', 8'), 41,0 (C-4), 39,4 (C-2), 32,8 (C-7), 31,8 (C-6), 27,6 (C-19), 25,4 (C-16), 17,8 (3C, C-21, C-6', C-6'''), 12,9 (C-22), 9,6 (C-17), 9,4 (C-18).

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

5



A una solución de **YT8** (12,4 g, 15,7 mmol) en DMSO (160 ml, 0,100 M) se añadió NaN_3 (5,10 g, 78,3 mmol) y después la mezcla se agitó durante 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 después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener YT11 (Rendimiento: 90 %).

Fr: 0,51 (CHCl_3 : MeOH: NH_4OH = 5:1:0,005)

HRFABMS: calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{67}\text{O}_{13}\text{N}_4$: 799,4705 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z encontrado: 799,4684 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

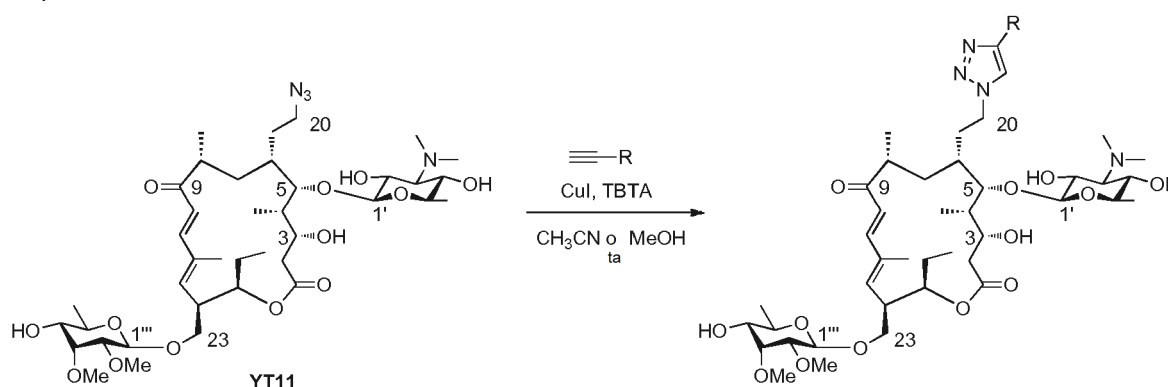
IR (KBr)vcm⁻¹: 3458 (-OH), 2933 (C-H), 2096 (-N₃), 1716 (C=O)

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,30 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H-11), 6,24 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H-10), 5,87 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H, H-13), 4,95 (dt a, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-15), 4,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-1'''), 4,29 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-1'), 3,98 (dd, $J = 9,6, 3,6$ Hz, 1H, H-23), 3,74-3,66 (m, 3H, H-3, H-5, H-3'''), 3,60 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,56-3,49 (m, 3H, H-23, H-2', H-5'''), 3,47 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,32-3,20 (m, 3H, H-20, H-5'), 3,16 (dd, $J = 9,2, 3,0$ Hz, 1H, H-4'''), 3,07 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H, H-4'), 3,01 (dd, $J = 7,7, 2,8$ Hz, 1H, H-2'''), 2,94 (m, 1H, H-14), 2,73 (m, 1H, H-8), 2,48 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,42 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, H-2), 2,34 (d, $J = 9,9$ Hz, H-3'), 1,96-1,83 (m, 3H, H-2, H-6, H-16), 1,77 (s, 3H, H-22), 1,63-1,49 (m, 5H, H-4, H-7, H-9, H-16), 1,29 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-6'), 1,24 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H, H-6'''), 1,18 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, H-21), 1,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, H-18), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,3 (C-9), 174,1 (C-1), 147,8 (C-11), 141,9 (C-13), 134,7 (C-12), 118,5 (C-10), 103,8 (C-1'), 100,8 (C-1'''), 81,6 (C-2'''), 79,7 (C-5), 77,3 (C-3'''), 75,1 (C-15), 73,1 (C-5'), 72,5 (C-4'''), 70,7 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 70,0 (C-23), 68,8 (C-3), 61,5 (C-8'''), 59,4 (C-7'''), 49,3 (C-20), 44,7 (2C, C-8, C-14), 41,5 (2C, C-7', 8'), 41,5 (C-4), 39,2 (C-2), 32,8 (C-7), 32,4 (C-6), 27,6 (C-19), 25,1 (C-16), 17,6 (3C, C-21, C-6', C-6'''), 12,8 (C-22), 9,4 (C-17), 9,2 (C-18).

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

30



A una solución de YT11 (0,24 g, 0,30 mmol) en CH_3CN o MeOH (3,0 ml) se añadieron catalizador de cobre (2,9 mg, 0,015 mmol), TBTA (1,6 mg, 3,0 μmol) o 2,6-lutidina (0,01 equiv.) y el compuesto de acetileno en el que R es p-*et*nil(pentiloxi)benzeno o fenilo (0,33 mmol) y la mezcla se agitó a ta hasta que se completó la reacción. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 , se lavó con NH_3 ac. al 10 %. Después de retirar el catalizador de cobre, el filtrado se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener los compuestos de triazol.

40

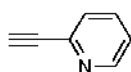
Los resultados de la etapa (5) se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Entrada	Condiciones	Disolventes (0,1 M)	Tiempos de reacción*	
			R = p-etinil(pentiloxi)benceno	R = Ph
1	CuI (0,05 equiv.) 2,6-lutidina (0,01 equiv.), ta	CH ₃ CN	2 días	2 días
2	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (0,05 equiv.) TBTA (0,01 equiv.), ta	MeOH	2 días	2 días
3	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (0,05 equiv.) TBTA (0,01 equiv.), ta	CH ₃ CN	30 min	30min
4	CuI (0,05 equiv.) TBTA (0,01 equiv.), ta	MeOH	50 min	120 min
5	CuI (0,05 equiv.) TBTA (0,01 equiv.), ta	CH ₃ CN	90 min	120 min

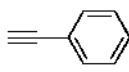
* Tiempo para consumo del material de partida.

En las condiciones de la Entrada 4 o 5 anterior, con los siguientes diecinueve compuestos:

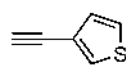
5



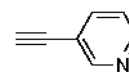
yt12



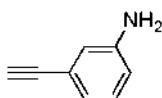
yt13



yt14



yt16



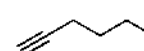
yt17



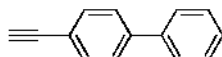
yt18



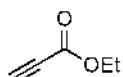
yt19



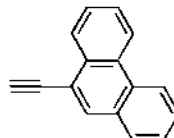
yt20



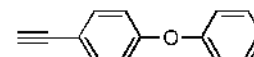
yt21



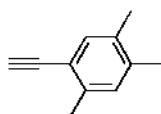
yt22



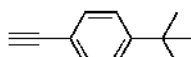
yt23



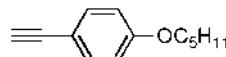
yt24



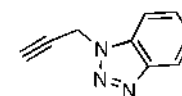
yt25



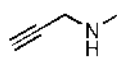
yt26



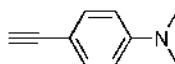
yt27



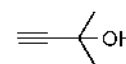
yt28



yt29



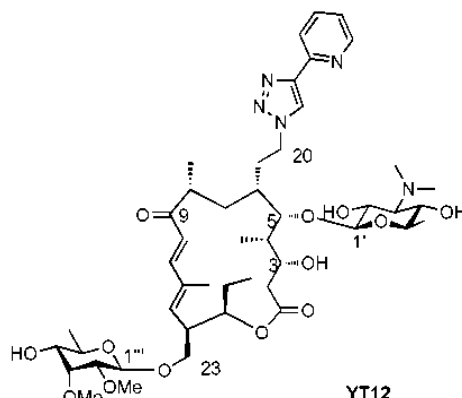
yt30



yt32

10 como el compuesto de acetileno, se repitió la etapa (5) anterior para obtener las 20-triazol-20-desoxodesmicosinas, que se muestran a continuación.

20-(4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT12)



5 Rendimiento: 85 %

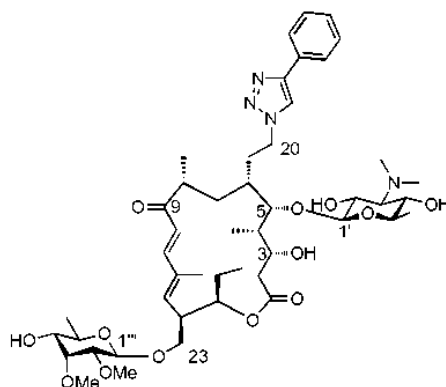
HRFABMS: calc. para $C_{46}H_{72}O_{13}N_5$: 902,5127 [M+H], m/z encontrado: 902,5132 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3436 (-OH), 2933 (C-H), 1722 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, H-20-triazol-piridina), 8,23 (m, 2H, H-20-triazol-2-piridina), 7,79 (dt, *J* = 5,5, 2,0 Hz, 1H, H-20-triazol-2-piridina), 7,23 (dd, *J* = 5,9, 5,0 Hz, 1H, H-20-triazol-2-piridina), 7,12 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,19 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,62 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-13), 4,89 (dt a, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-15), 4,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-1'''), 4,48 (m, 2H, H-20), 4,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-1'), 3,97 (dd, *J* = 9,2, 4,0 Hz, 1H, H-23), 3,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-5), 3,76 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H, H-3'''), 3,64 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,61-3,48 (m, 4H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), 3,46 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,35 (m, 1H, H-5'), 3,18 (dd, *J* = 9,4, 3,1 Hz, 1H, H-4'''), 3,09 (d, *J* = 9,6, 1H, H-4'), 3,01 (dd, *J* = 7,9, 3,0, 1H, H-2'''), 2,94 (m, 1H, H-14), 2,67 (m, 1H, H-8), 2,51 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,46-2,36 (m, 3H, H-2, H-6, H-3'), 2,04 (m, 1H, H-19), 1,90-1,85 (m, 2H, H-2, H-16), 1,61 (s, 3H, H-22), 1,62-1,51 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, H-6'), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, H-6'''), 1,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-21), 1,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,4 (C-9), 174,2 (C-1), 150,8 (C-20-triazol-2-piridina), 149,7 (C-20-triazol-2-piridina), 148,2 (C-11), 142,5 (C-13), 137,1 (C-20-triazol-2-piridina), 135,2 (C-12), 122,9 (C-20-triazol-2-piridina), 122,5 (2C, C-20-triazol-2-piridina), 120,7 (C-20-triazol-2-piridina), 118,6 (C-10), 104,2 (C-1'), 101,4 (C-1'''), 82,0 (C-2'''), 80,3 (C-5), 78,1 (C-3'''), 75,4 (C-15), 73,6 (C-5'), 73,1 (C-4'''), 70,7 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,5 (C-23), 67,1 (C-3), 62,0 (C-8'''), 59,8 (C-7'''), 48,8 (C-20), 45,2 (2C, C-8, C-14), 39,7 (2C, C-7', 8'), 41,5 (C-4), 39,7 (C-2), 32,8 (C-7), 32,4 (C-6), 27,6 (C-19), 25,6 (C-16), 18,1 (2C, C-6', C-6'''), 17,6 (C-21), 13,2 (C-22), 9,9 (C-17), 9,5 (C-18).

25 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT13)



Rendimiento: 98 %

HRFABMS: calc. para $C_{47}H_{73}O_{13}N_4$: 901,5174 [M+H], m/z encontrado: 902,5157 [M+H]⁺.

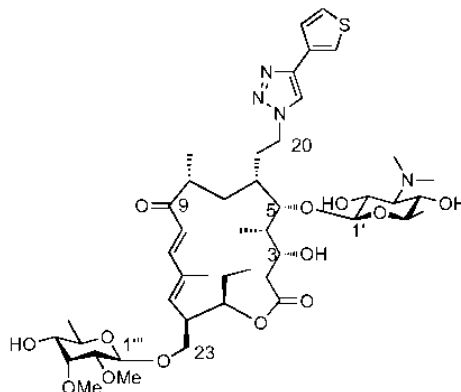
IR (KBr)vcm⁻¹: 3442 (-OH), 2933 (C-H), 1720 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,00 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, H-20-triazol-fenilo), 7,90 (s, 1H, H-20-triazol-fenilo), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H-20-triazol-fenilo), 7,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H, H-20-triazol-fenilo), 6,92 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,14 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-10), 5,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-13), 4,80 (dt a, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-15), 4,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-1'''), 4,48 (m, 2H, H-20), 4,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-1'), 3,92 (dd, *J* = 9,2, 4,3 Hz, 1H, H-23), 3,81 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H-5), 3,76 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-3'''), 3,64 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,60-3,36 (m, 5H, H-3, H-23, H-2', H-5''', H-5'), 3,40 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,16 (dd, *J* = 9,4, 3,1 Hz, 1H, H-4'''), 3,08 (d, *J* = 9,6, H-4'), 2,98 (dd, *J* = 7,8, 2,4, 1H, H-2'''), 2,86 (m, 1H, H-14), 2,67 (m, 1H, H-8), 2,50 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,44-2,37 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,20 (m, 1H, H-6), 2,02 (m, 1H, H-19), 1,90-1,75 (m, 2H, H-2, H-16), 1,66 (s, 3H, H-22), 1,62-1,51 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, H-6'), 1,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, H-6'''), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-21), 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,90 (t, *J*

= 7,3 Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,8 (C-9), 173,7 (C-1), 148,1 (C-11), 147,7 (C-20-triazol-fenilo), 142,7 (C-13), 134,9 (C-12), 131,1 (C-20-triazol-fenilo), 129,2 (C-20-triazol-fenilo), 128,9 (C-20-triazol-fenilo), 128,1 (C-20-triazol-fenilo), 126,1 (2C, C-20-triazol-fenilo), 119,7 (C-20-triazol-fenilo), 118,2 (C-10), 103,8 (C-1'), 101,3 (C-1'''), 81,9 (C-2'''), 80,1 (C-5), 78,0 (C-3'''), 75,1 (C-15), 73,4 (C-5'), 73,0 (C-4'''), 70,5 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,6 (C-23), 66,9 (C-3), 61,8 (C-8'''), 59,7 (C-7'''), 48,1 (C-20), 45,0 (2C, C-8, C-14), 41,9 (2C, C-7', 8'), 41,5 (C-4), 39,5 (C-2), 32,8 (C-7), 32,4 (C-6), 27,7 (C-19), 25,6 (C-16), 18,0 (2C, C-6', C-6'''), 17,5 (C-21), 13,1 (C-22), 9,8 (C-17), 9,3 (C-18).

10 **20-(4-(tiofeno-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT14)**



Rendimiento: 81 %

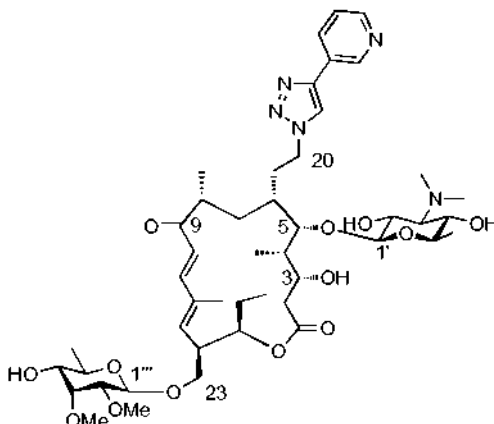
15 **HRFABMS:** calc. para C₄₅H₇₁O₁₃N₄S: 907,4738 [M+H], m/z encontrado: 907,4730 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3437 (-OH), 2933 (C-H), 1720 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,84 (s, 1H, H-20-triazol-tiofeno), 7,81 (s, 1H, H-20-triazol-tiofeno), 7,65 (d, J = 4,6 Hz, 1H, H-20-triazol-tiofeno), 7,42 (m, 1H, H-20-triazol-tiofeno), 6,91 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,15 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,31 (d, J = 11,2 Hz, 1H, H-13), 4,84 (dt, J = 9,2, 7,0 Hz, 1H, H-15), 4,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-1'''), 4,48 (m, 2H, H-20), 4,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-1'), 3,95 (dd, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H, H-23), 3,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H, H-5), 3,75 (t, J = 3,0 Hz, 1H, H-3'''), 3,64 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,60-3,35 (m, 5H, H-3, H-23, H-2', H-5''', H-5'), 3,43 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,17 (dd, J = 9,2, 3,1 Hz, 1H, H-4'''), 3,10 (dd a, J = 9,4, H-4'), 3,01 (dd, J = 7,9, 2,8, 1H, H-2''), 2,89 (m, 1H, H-14), 2,65 (m, 1H, H-8), 2,53 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,49-2,39 (m, H-2, H-3'), 2,25 (m, 1H, H-6), 2,08 (m, 1H, H-19), 1,85-1,75 (m, 2H, H-2, H-16), 1,68 (s, 3H, H-22), 1,56-1,54 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 3H, H-6'), 1,27 (d, J = 6,2 Hz, 3H, H-6'''), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H, H-21), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 204,0 (C-9), 174,0 (C-1), 148,3 (C-11), 144,4 (C-20-triazol-tiofeno), 143,1 (C-13), 135,1 (C-12), 132,5 (C-20-triazol-tiofeno), 126,6 (C-20-triazol-tiofeno), 121,4 (C-20-triazol-tiofeno), 119,7 (C-20-triazol-tiofeno), 118,5 (C-10), 104,0 (C-1'), 101,5 (C-1'''), 82,2 (C-2'''), 80,2 (C-5), 78,0 (C-3'''), 75,1 (C-15), 73,6 (C-5'), 73,1 (C-4'''), 70,8 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,8 (C-23), 66,9 (C-3), 62,1 (C-8'''), 59,9 (C-7'''), 48,3 (C-20), 45,3 (2C, C-8, C-14), 42,1 (2C, C-7', 8'), 41,5 (C-4), 39,8 (C-2), 32,8 (C-7), 32,4 (C-6), 26,7 (C-19), 25,6 (C-16), 18,2 (2C, C-6', C-6'''), 17,5 (C-21), 13,3 (C-22), 10,0 (C-17), 9,5 (C-18).

35 **20-(4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT16)**



Rendimiento: 82 %

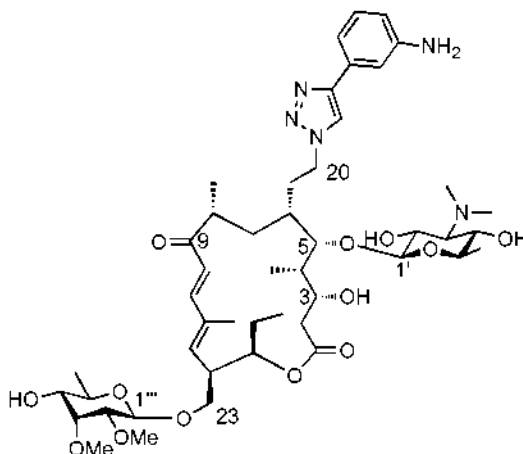
HRFABMS: calc. para $C_{46}H_{72}O_{13}N_5$: 902,5127 [M+H], m/z encontrado: 902,5106 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3438 (-OH), 2931 (C-H), 1722 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,22 (s, 1H, H-20-triazol-3-piridina), 8,59 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, H-20-triazol-3-piridina), 8,34 (d, 1H, H-20-triazol-3-piridina), 8,02 (s, 1H, H-20-triazol-3-piridina), 7,43 (dd, *J* = 7,9, 5,1 Hz, 1H, H-20-triazol-3-piridina), 6,88 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-11), 6,16 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-10), 5,30 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-13), 4,87 (dt a, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-15), 4,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-1''), 4,48 (m, 2H, H-20), 4,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-1'), 3,97 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 1H, H-23), 3,83 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H-5), 3,76 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H, H-3'''), 3,65 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,61-3,35 (m, 4H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), 3,41 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,35 (m, 1H, H-5'), 3,18 (dd, *J* = 9,3, 3,2 Hz, 1H, H-4'''), 3,11 (t, *J* = 9,4, H-4'), 3,01 (dd, *J* = 7,9, 2,7, 1H, H-2'''), 2,91 (m, 1H, H-14), 2,65 (m, 1H, H-8), 2,53 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,46-2,39 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,28 (m, 1H, H-6), 2,05 (m, 1H, H-19), 1,85-1,79 (m, 2H, H-2, H-16), 1,69 (s, 3H, H-22), 1,60-1,55 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, H-6'), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, H-6'''), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-21), 1,03 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,7 (C-9), 174,1 (C-1), 149,0 (C-20-triazol-3-piridina), 148,1 (C-20-triazol-3-piridina), 147,4 (C-11), 144,8 (C-20-triazol-3-piridina), 143,0 (C-13), 135,0 (C-12), 133,6 (C-20-triazol-3-piridina), 127,5 (C-20-triazol-3-piridina), 124,0 (C-20-triazol-3-piridina), 120,4 (C-20-triazol-3-piridina), 118,3 (C-10), 104,0 (C-1'), 101,5 (C-1'''), 82,0 (C-2'''), 80,3 (C-5), 77,7 (C-3'''), 75,3 (C-15), 73,6 (C-5'), 73,1 (C-4'''), 70,5 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,7 (C-23), 67,0 (C-3), 62,0 (C-8'''), 59,8 (C-7'''), 48,4 (C-20), 45,2 (2C, C-8, C-14), 42,0 (2C, C-7', 8'), 40,7 (C-4), 39,7 (C-2), 32,8 (C-7), 31,8 (C-6), 25,8 (C-19), 25,8 (C-16), 18,1 (2C, C-6', C-6'''), 17,6 (C-21), 13,2 (C-22), 9,9 (C-17), 9,5 (C-18).

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



25 Rendimiento: 91 %

HRFABMS: calc. para $C_{47}H_{74}O_{13}N_5$: 916,5283 [M+H], m/z encontrado: 916,5309 [M+H]⁺.

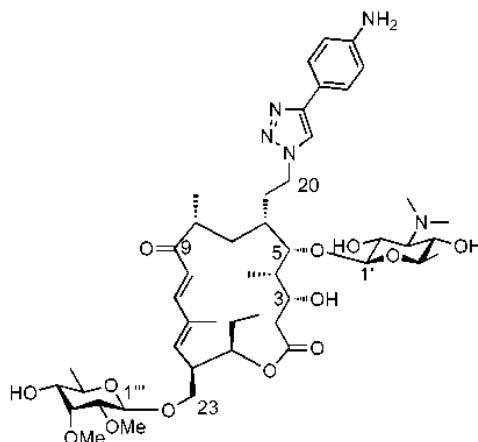
IR (KBr)vcm⁻¹: 3463 (-OH), 2933 (C-H), 1720 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,84 (s, 1H, H-20-triazol-3-anilina), 7,33-7,29 (m, 2H, H-20-triazol-3-anilina), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-20-triazol-3-anilina), 6,84 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-11), 6,61 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-20-triazol-3-anilina), 6,08 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,17 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-13), 4,76 (dt a, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-15), 4,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-1''), 4,48 (m, 2H, H-20), 4,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-1'), 3,90 (dd, *J* = 9,6, 4,3 Hz, 1H, H-23), 3,75 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H-5), 3,71 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H, H-3'''), 3,58 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,55-3,23 (m, 5H, H-3, H-23, H-2', H-5', H-5'''), 3,34 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,14 (dd, *J* = 9,6, 3,0 Hz, 1H, H-4'''), 3,06 (d, *J* = 9,6, H-4'), 2,94 (dd, *J* = 7,9, 2,7, 1H, H-2'''), 2,86 (m, 1H, H-14), 2,67 (m, 1H, H-8), 2,47 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,39-2,34 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,18 (m, 1H, H-6), 1,99 (m, 1H, H-19), 1,77-1,71 (m, 2H, H-2, H-16), 1,61 (s, 3H, H-22), 1,57-1,44 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, H-6'), 1,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, H-6'''), 1,11 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-21), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, Cl₃) δ (ppm): 203,9 (C-9), 173,9 (C-1), 148,4 (C-11), 148,0 (C-20-triazol-3-anilina), 147,3 (C-20-triazol-3-anilina), 142,9 (C-13), 135,2 (C-12), 132,0 (C-20-triazol-3-anilina), 130,0 (C-20-triazol-3-anilina), 120,0 (C-20-triazol-3-anilina), 118,3 (C-10), 116,3 (C-20-triazol-3-anilina), 115,0 (C-20-triazol-3-anilina), 112,8 (C-20-triazol-3-anilina), 104,0 (C-1'), 101,4 (C-1'''), 81,9 (C-2'''), 80,3 (C-5), 77,7 (C-3'''), 75,3 (C-15), 73,5 (C-5'), 73,0 (C-4'''), 70,5 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,9 (C-23), 67,1 (C-3), 62,0 (C-8'''), 59,8 (C-7'''), 47,9 (C-20), 45,1 (2C, C-8, C-14), 41,9 (2C, C-7', 8'), 40,9 (C-4), 39,7 (C-2), 33,2 (C-7), 32,8 (C-6), 27,8 (C-19), 25,9 (C-16), 18,1 (2C, C-6', C-6'''), 17,7 (C-21), 13,2 (C-22), 9,9 (C-17), 9,4 (C-18).

45

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



5 Rendimiento: 67 %

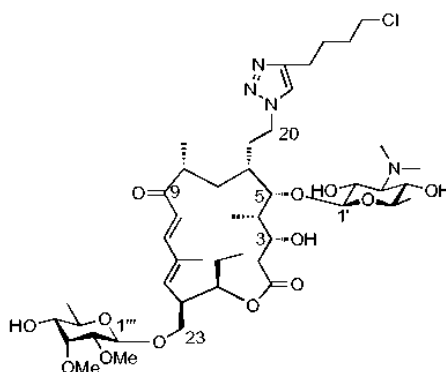
HRFABMS: calc. para $C_{47}H_{74}O_{13}N_5$: 916,5283 [M+H], m/z encontrado: 916,5266 [M+H]⁺.

IR (KBr)v_{cm}⁻¹: 3448 (-OH), 2933 (C-H), 1720 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-20-triazol-4-anilina), 7,77 (s, 1H, H-20-triazol-4-anilina), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H-20-triazol-4-anilina), 6,90 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,80-6,77 (m, 2H, H-20-triazol-4-anilina), 6,11 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,12 (d a, 1H, H-13), 4,75 (dt a, J = 8,9 Hz, 1H, H-15), 4,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-1''), 4,53 (m, 2H, H-20), 4,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-1'), 3,96 (dd, J = 9,0, 3,5 Hz, 1H, H-23), 3,79-3,72 (m, 2H, H-5, H-3'''), 3,64 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,50-3,45 (m, 5H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), 3,42 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,32 (m, 1H, H-5'), 3,20-3,12 (m, 2H, H-4', H-4'''), 3,00 (dd, J = 7,9, 2,6, 1H, H-2'''), 2,86 (m, 1H, H-14), 2,60 (m, 1H, H-8), 2,59 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,45-2,35 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,18-1,14 (m, 2H, H-6, H-19), 1,74-1,64 (m, 2H, H-2, H-16), 1,61 (s, 3H, H-22), 1,56-1,45 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 3H, H-6'), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H, H-6'''), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H, H-21), 0,98 (d, J = 6,9 Hz, 3H, H-18), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,9 (C-9), 173,1 (C-1), 148,2 (2C, C-11, C-20-triazol-4-anilina), 146,6 (C-20-triazol-4-anilina), 142,9 (C-13), 134,9 (C-12), 127,2 (2C, C-20-triazol-4-anilina), 121,0 (C-20-triazol-4-anilina), 118,0 (2C, C-10, C-20-triazol-4-anilina), 115,2 (2C, C-20-triazol-4-anilina, C-20-triazol-4-anilina), 103,5 (C-1'), 101,2 (C-1'''), 81,5 (C-2'''), 80,3 (C-5), 77,3 (C-3'''), 74,5 (C-15), 73,2 (C-5'), 73,1 (C-4'''), 70,2 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,8 (C-23), 66,5 (C-3), 61,9 (C-8'''), 60,0 (C-7'''), 47,5 (C-20), 44,7 (2C, C-8, C-14), 41,7 (2C, C-7', 8'), 40,6 (C-4), 39,5 (C-2), 33,2 (C-7), 32,8 (C-6), 27,1 (C-19), 25,5 (C-16), 17,8 (2C, C-6', C-6'''), 17,7 (C-21), 12,8 (C-22), 9,6 (C-17), 9,0 (C-18).

25 20-(4-(4-clorobutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT19)



Rendimiento: 54 %

HRFABMS: calc. para $C_{45}H_{76}O_{13}N_4Cl$: 915,5097 [M+H], m/z encontrado: 915,5129 [M+H]⁺.

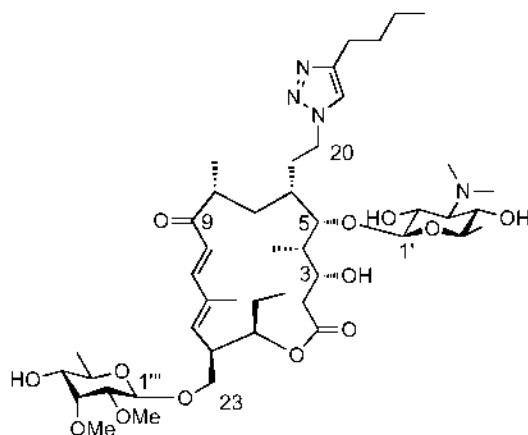
IR (KBr)v_{cm}⁻¹: 3433 (-OH), 2933 (C-H), 1722 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,35 (s, 1H, H-20-triazol-1-clorobutilo), 7,14 (d, J = 15,2 Hz, 1H, H-11), 6,19 (d, J = 15,2 Hz, 1H, H-10), 5,83 (d, J = 10,2 Hz, 1H, H-13), 4,94 (dt a, J = 8,6 Hz, 1H, H-15), 4,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-1''), 4,33-4,31 (m, 3H, H-20, H-1'), 3,97 (dd, J = 9,4, 3,7 Hz, 1H, H-23), 3,77-3,67 (m, 2H, H-5, H-3'''), 3,59 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,57-3,49 (m, 6H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), H-20-triazol-1-clorobutilo), 3,45 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,32 (m, 1H, H-5'), 3,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H-4'''), 3,08 (t, J = 9,4 Hz, 1H, H-4'), 3,00 (dd, J = 7,9, 2,6, 1H, H-2'''), 2,93 (m, 1H, H-14), 2,76 (m, 2H, H-20-triazol-1-clorobutilo), 2,60 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,43-2,35 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,26-2,15 (m, 2H, H-6, H-19), 1,83-1,88 (m, 2H, H-2, H-16), 1,73 (s, 3H, H-22), 1,65-1,45 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 3H, H-6'), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3H, H-6'''), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H, H-21), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 3H,

H-18), 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, H-17).

RMN ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 203,3 (C-9), 173,7 (C-1), 148,0 (C-11), 147,3 (C-20-triazol-1-clorobutilo), 141,9 (C-13), 134,5 (C-12), 120,5 (C-20-triazol-1-clorobutilo), 118,0 (C-10), 103,8 (C-1'), 100,9 (C-1'''), 81,7 (C-2'''), 79,7 (C-5), 77,2 (C-3'''), 75,0 (C-15), 73,2 (C-5'), 72,6 (C-4'''), 70,7 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 70,0 (C-23), 66,0 (C-3), 61,6 (C-8'''), 59,5 (C-7'''), 48,0 (C-20), 45,0 (C-14), 44,7 (C-8), 41,6 (2C, C-7', 8'), 40,6 (C-4), 39,4 (C-2), 33,8 (C-7), 33,0 (C-6), 31,9 (2C, C-20-triazol-1-clorobutilo), 28,7 (C-19), 26,5 (C-20-triazol-1-clorobutilo), 25,2 (C-16), 24,7 (C-20-triazol-1-clorobutilo), 17,6 (2C, C-6', C-6'''), 17,3 (C-21), 12,8 (C-22), 9,5 (C-17), 9,2 (C-18).

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



Rendimiento: 83 %

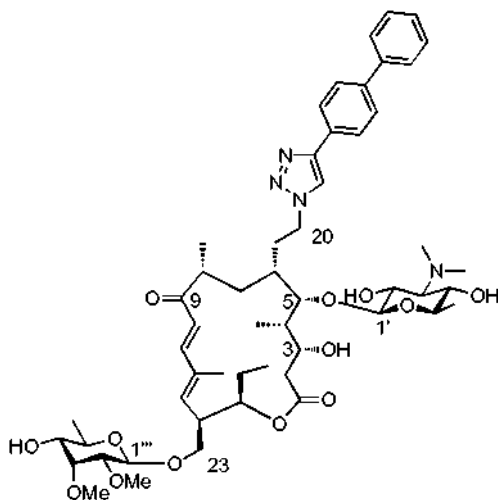
HRFABMS: calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{O}_{13}\text{N}_4$: 881,5487 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z encontrado: 881,5443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (KBr) vcm^{-1} : 3440 (-OH), 2933 (C-H), 1722 (C=O).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,33 (s, 1H, H-20-triazol-butilo), 7,18 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H-11), 6,20 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H-10), 5,86 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H, H-13), 4,96 (dt a, $J = 9,2$ Hz, 1H, H-15), 4,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-1'''), 4,38-4,33 (m, 3H, H-20, H-1'), 4,01-3,93 (m, 4H, H-23, H-20-triazol-butilo), 3,78-3,73 (m, 2H, H-5, H-3'''), 3,61 (s, 3H, 3'''- OCH_3), 3,56-3,50 (m, 4H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), 3,47 (s, 3H, 2'''- OCH_3), 3,38 (m, 1H, H-5'), 3,24 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H, H-4'''), 3,17 (dd, $J = 9,6, 3,1$ Hz, 1H, H-4'), 3,01 (dd, $J = 7,7, 2,8$, 1H, H-2'''), 2,94 (m, 1H, H-14), 2,76-2,70 (m, 9H, H-8, 3'- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, H-20-triazol-butilo), 2,50-2,33 (m, 3H, H-2, H-3'), 2,23 (m, 1H, H-6), 2,02 (m, 3H, H-19, H-20-triazol-butilo), 1,91-1,85 (m, 2H, H-2, H-16), 1,76 (s, 3H, H-22), 1,73-1,54 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,40 (m, 2H, H-20-triazol-butilo), 1,26-1,24 (m, 6H, H-6', H-6'''), 1,17 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, H-21), 1,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, H-18), 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, H-17).

RMN ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 203,3 (C-9), 173,6 (C-1), 148,1 (C-20-triazol-butilo), 147,8 (C-11), 142,4 (C-13), 134,6 (C-12), 120,3 (C-20-triazol-butilo), 118,1 (C-10), 103,8 (C-1'), 100,9 (C-1'''), 81,6 (C-2'''), 79,7 (C-5), 77,2 (C-3'''), 74,9 (C-15), 73,2 (C-5'), 72,6 (C-4'''), 70,7 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,0 (C-23), 66,5 (C-3), 61,5 (C-8'''), 59,4 (C-7'''), 47,9 (C-20), 44,9 (C-14), 44,7 (C-8), 41,5 (2C, C-7', 8'), 39,4 (2C, C-2, C-4), 33,8 (C-7), 33,0 (C-6), 31,4 (C-20-triazol-butilo), 28,9 (C-19), 25,1 (C-20-triazol-butilo), 22,2 (3C, C-16, C-20-triazol-butilo), 17,6 (2C, C-6', C-6'''), 17,2 (C-21), 13,7 (C-20-triazol-butilo), 12,8 (C-22), 9,5 (C-17), 9,1 (C-18).

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



Rendimiento: 86 %

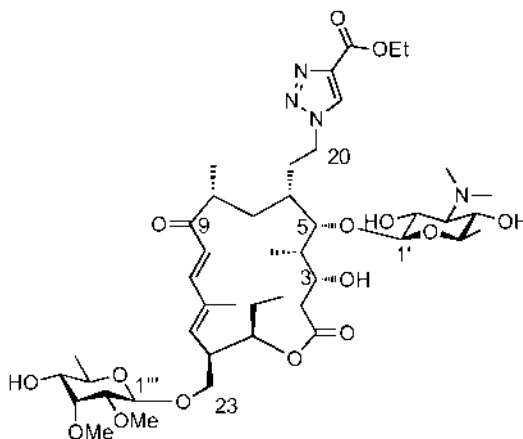
HRFABMS: calc. para $C_{53}H_{77}O_{13}N_4$: 977,5487 [M+H], m/z encontrado: 977,5464 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3440 (-OH), 2931 (C-H), 1718 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,06 (m, 2H, H-20-triazol-bifenilo), 7,94 (s, 1H, H-20-triazol-bifenilo), 7,72-7,63 (m, 4H, H-20-triazol-bifenilo), 7,48-7,42 (m, 2H, H-20-triazol-bifenilo), 7,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-20-triazol-bifenilo), 6,99 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,17 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-10), 5,36 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-13), 4,80 (dt a, *J* = 8,7 Hz, 1H, H-15), 4,47 (m, 2H, H-20), 4,38-4,35 (m, 2H, H-1', H-1'''), 3,84-3,81 (m, 2H, H-5, H-23), 3,67 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H, H-3'''), 3,59 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,53-3,47 (m, 4H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), 3,38 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,27 (m, 1H, H-5'), 3,13-3,07 (m, 2H, H-4', H-4'''), 2,92-2,89 (m, 2H, H-14, H-2''), 2,70 (m, 1H, H-8), 2,51 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,45-2,37 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,28 (m, 1H, H-6), 2,10 (m, 1H, H-19), 1,83-1,75 (m, 2H, H-2, H-16), 1,68 (s, 3H, H-22), 1,59-1,54 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, H-6'), 1,24-1,18 (m, 6H, H-6''', H-21), 1,02 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-18), 0,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,9 (C-9), 174,0 (C-1), 148,2 (C-20-triazol-bifenilo), 147,4 (C-11), 142,8 (C-13), 140,8 (C-20-triazol-bifenilo), 135,1 (C-12), 130,1 (C-20-triazol-bifenilo), 129,1 (4C, C-20-triazol-bifenilo), 127,6 (2C, C-20-triazol-bifenilo), 127,2 (2C, C-20-triazol-bifenilo), 126,6 (2C, C-20-triazol-bifenilo), 120,0 (C-20-triazol-bifenilo), 118,4 (C-10), 103,8 (C-1'), 101,2 (C-1'''), 82,1 (C-2'''), 80,1 (C-5), 78,0 (C-3'''), 75,6 (C-15), 73,5 (C-5'), 72,9 (C-4'''), 70,5 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,4 (C-23), 67,0 (C-3), 61,9 (C-8'''), 59,8 (C-7'''), 48,3 (C-20), 45,2 (2C, C-8, C-14), 42,0 (2C, C-7', 8'), 41,5 (C-4), 39,6 (C-2), 32,8 (C-7), 32,4 (C-6), 28,1 (C-19), 25,8 (C-16), 18,2 (2C, C-6', C-6'''), 17,7 (C-21), 13,2 (C-22), 9,8 (C-17), 9,3 (C-18).

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



Rendimiento: 86 %

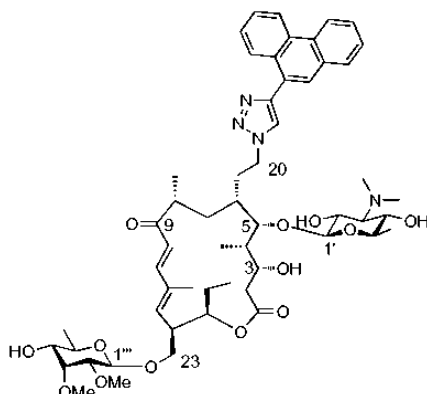
HRFABMS: calc. para $C_{44}H_{72}O_{15}N_4Na$: 919,4892 [M+Na], m/z encontrado: 919,4877 [M+Na]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3452 (-OH), 2933 (C-H), 1726 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,15 (s, 1H, H-20-triazol-COOEt), 7,23 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,21 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,87 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H-13), 4,95 (dt a, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-15), 4,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-1'''), 4,46-4,38 (m, 4H, H-20, H-20-triazol-COOEt), 4,32 (m, 1H, H-1'), 3,98 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-23), 3,55-3,65 (m, 2H, H-5, H-3'''), 3,59 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,59-3,46 (m, 4H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), 3,45 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,30 (m, 1H, H-5'), 3,15 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-4'''), 3,09-2,94 (m, 3H, H-14, H-4', H-2''), 2,59 (m, 1H, H-8), 2,48 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,40-2,33 (m, 4H, H-2, H-6, H-19, H-3'), 2,02-1,85 (m, 2H, H-2, H-16), 1,75 (s, 3H, H-22), 1,63-1,54 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,39 (dt, *J* = 7,3, 3,0 Hz, 2H, H-20-triazol-COOEt), 1,24 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H, H-6'''), 1,19-1,17 (m, 6H, H-21, H-6'), 1,01 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, H-18), 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,7 (C-9), 174,4 (C-1), 161,1 (C-20-triazol-COOEt), 148,3 (C-11), 142,8 (C-13), 140,3 (C-20-triazol-COOEt), 135,2 (C-12), 127,6 (C-20-triazol-COOEt), 118,3 (C-10), 103,8 (C-1'), 101,8 (C-1'''), 82,1 (C-2'''), 80,1 (C-5), 77,3 (C-3'''), 75,6 (C-15), 73,7 (C-5'), 73,0 (C-4'''), 70,7 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,4 (C-23), 67,2 (C-3), 62,0 (C-20-triazol-COOEt), 61,3 (C-8'''), 59,9 (C-7'''), 49,1 (C-20), 45,3 (2C, C-8, C-14), 42,0 (2C, C-7', 8'), 39,5 (2C, C-2, C-4), 33,8 (C-7), 33,0 (C-6), 28,9 (C-19), 25,7 (C-16), 18,1 (2C, C-6', C-6'''), 17,6 (C-21), 14,6 (C-20-triazol-COOEt), 13,2 (C-22), 10,0 (C-17), 9,6 (C-18).

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



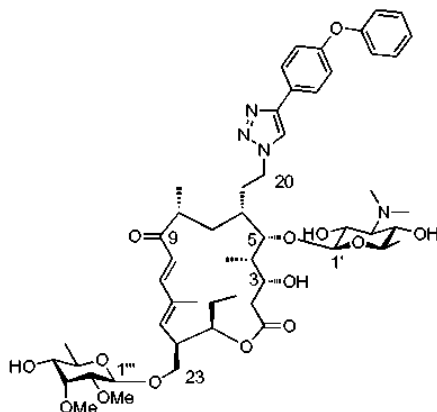
5 Rendimiento: 93 %

HRFABMS: calc. para $C_{55}H_{77}O_{13}N_4$: 1001,5487 [M+H], m/z encontrado: 1001,5475 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3444 (-OH), 2929 (C-H), 1720 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,80-8,64 (m, 3H, H-20-triazol-fenantreno), 8,18 (s, 1H, H-20-triazol-fenantreno), 8,02 (s, 1H, H-20-triazol-fenantreno), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-20-triazol-fenantreno), 7,72-7,59 (m, 4H, H-20-triazol-fenantreno), 6,95 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-11), 6,16 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,18 (d a, 1H, H-13), 4,67 (m, 1H, H-15), 4,56 (m, 2H, H-20), 4,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-1''), 4,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-1'), 3,90 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-23), 3,74 (m, 1H, H-5), 3,76 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H, H-3'''), 3,63 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,58-3,48 (m, 4H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), 3,37 (m, 1H, H-5'), 3,26 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,16-3,06 (m, 2H, H-4', H-4'''), 2,88 (dd, *J* = 7,4, 2,2, 1H, H-2''), 2,86 (m, 1H, H-14), 2,67 (m, 1H, H-8), 2,50 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,44-2,37 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,20-2,00 (m, 2H, H-6, H-19), 1,88-1,77 (m, 2H, H-2, H-16), 1,66 (s, 3H, H-22), 1,60-1,58 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,30-1,25 (m, 6H, H-6', H-6''), 1,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-21), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-18), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H-17).

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



20

Rendimiento: 85 %

HRFABMS: calc. para $C_{53}H_{77}O_{14}N_4$: 993,5436 [M+H], m/z encontrado: 993,5455 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3444 (-OH), 2931 (C-H), 1720 (C=O).

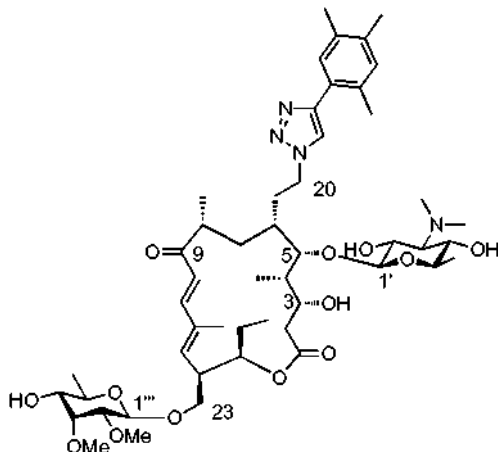
RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-20-triazol-Ph-O-Ph), 7,85 (s, 1H, H-20-triazol-Ph-O-Ph), 7,37-7,31 (m, 2H, H-20-triazol-Ph-O-Ph), 7,13-7,03 (m, 5H, H-20-triazol-Ph-O-Ph), 6,99 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,17 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H, H-10), 5,45 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-13), 4,86 (dt a, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-15), 4,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-1''), 4,46 (m, 2H, H-20), 4,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-1'), 3,95 (dd, *J* = 9,5, 4,2 Hz, 1H, H-23), 3,82 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H-5), 3,72 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-3'''), 3,59 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,53-3,45 (m, 5H, H-3, H-23, H-2', H-5', H-5'''), 3,43 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,14 (dd, *J* = 9,5, 3,1 Hz, 1H, H-4'''), 3,08 (t, *J* = 9,0, H-4'), 3,00 (dd, *J* = 7,7, 2,8, 1H, H-2''), 2,91 (m, 1H, H-14), 2,62 (m, 1H, H-8), 2,50 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,47-2,37 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,26 (m, 1H, H-6), 2,08 (m, 1H, H-19), 1,86-1,76 (m, 2H, H-2, H-16), 1,71 (s, 3H, H-22), 1,57-1,42 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,27 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, H-6'), 1,23 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, H-6''), 1,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-21), 1,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, H-17). **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203,2 (C-9), 173,6 (C-1), 156,9 (C-20-triazol-Ph-O-Ph), 156,7 (C-20-triazol-Ph-O-Ph), 147,7 (C-11), 146,9 (C-20-triazol-Ph-O-Ph), 142,3 (C-13), 134,6 (C-12), 134,6 (3C, C-20-triazol-Ph-O-Ph), 127,3 (C-20-triazol-Ph-O-Ph), 126,1 (C-20-triazol-Ph-O-Ph), 123,1 (C-20-triazol-Ph-O-Ph), 119,0 (2C, C-20-triazol-Ph-O-Ph), 119,0 (3C, C-20-triazol-Ph-O-Ph, C-20-triazol-Ph-O-Ph), 118,6 (C-10), 103,8 (C-1'), 101,0 (C-1''), 81,6 (C-2'''), 79,6 (C-5), 77,2 (C-3'''), 75,1 (C-15), 73,1 (C-5'), 72,5 (C-4'''), 70,5 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,0 (C-23), 66,8 (C-3), 61,5 (C-8'''), 59,3 (C-7'''), 47,8 (C-20), 44,7 (2C, C-8, C-14), 41,5 (2C, C-7', 8), 40,5

35

(C-4), 39,2 (C-2), 32,8 (C-7), 32,4 (C-6), 27,8 (C-19), 25,1 (C-16), 17,7 (2C, C-6', C-6'''), 17,6 (C-21), 12,8 (C-22), 9,4 (C-17), 9,2 (C-18).

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

5



Rendimiento: 73 %

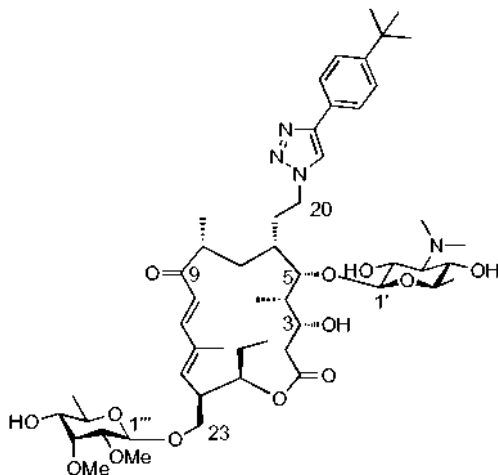
HRFABMS: calc. para $C_{50}H_{79}O_{13}N_4$: 943,5644 [M+H], m/z encontrado: 943,5643 [M+H]⁺.

10 **IR (KBr)v cm^{-1} :** 3442 (-OH), 2931 (C-H), 1716 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,67 (s, 1H, H-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 7,62 (s, 1H, H-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 6,99 (s, 1H, H-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 6,96 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,14 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-10), 5,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-13), 4,81 (dt a, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-15), 4,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-1'''), 4,40 (m, 2H, H-20), 4,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-1'), 3,88 (dd, *J* = 9,3, 4,1 Hz, 1H, H-23), 3,76 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-5), 3,69 (s, 1H, H-3'''), 3,56 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,52-3,27 (m, 5H, H-3, H-23, H-2', H-5', H-5'''), 3,37 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,10 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H, H-4'''), 3,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-4'), 2,93 (dd, *J* = 8,0, 2,5, 1H, H-2'''), 2,85 (m, 1H, H-14), 2,59 (m, 1H, H-8), 2,45-2,43 (m, 9H, 3'-N(CH₃)₂, H-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 2,37-2,33 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,24-2,22 (m, 7H, H-6, H-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 2,01 (m, 1H, H-19), 1,85-1,78 (m, 2H, H-2, H-16), 1,66 (s, 3H, H-22), 1,56-1,51 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, H-6'), 1,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H, H-6'''), 1,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-21), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H-17).

20 **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203,7 (C-9), 173,7 (C-1), 147,7 (C-11), 146,7 (C-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 142,0 (C-13), 135,8 (C-12), 134,7 (C-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 133,5 (C-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 132,5 (C-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 132,0 (C-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 130,0 (C-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 127,3 (C-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 121,0 (C-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 118,1 (C-10), 103,5 (C-1'), 100,9 (C-1'''), 81,6 (C-2'''), 79,7 (C-5), 77,2 (C-3'''), 75,1 (C-15), 73,1 (C-5'), 72,5 (C-4'''), 70,3 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,0 (C-23), 66,8 (C-3), 61,5 (C-8'''), 59,4 (C-7'''), 47,9 (C-20), 44,7 (2C, C-8, C-14), 41,5 (2C, C-7', 8'), 40,5 (C-4), 39,2 (C-2), 33,2 (C-7), 32,8 (C-6), 27,9 (C-19), 25,2 (C-16), 20,6 (C-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 19,1 (2C, C-6', C-6'''), 19,0 (C-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 17,6 (C-20-triazol-Ph(CH₃)₃), 17,5 (C-21), 12,8 (C-22), 9,4 (C-17), 9,3 (C-18).

30 **20-(4-(4-*t*-butilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT26)**



Rendimiento: 88 %

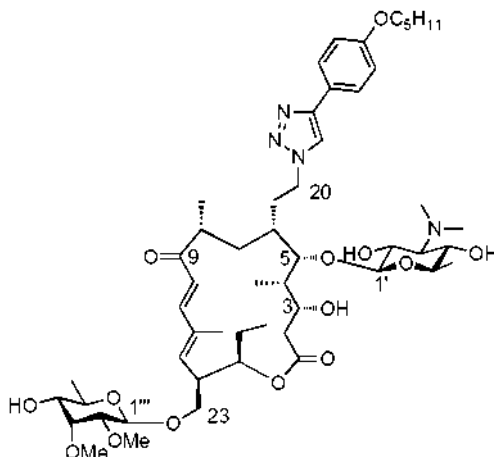
HRFABMS: calc. para C₅₁H₈₁O₁₃N₄: 957,5800 [M+H], m/z encontrado: 957,5789 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3446 (-OH), 2967 (C-H), 1724 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,84-7,82 (m, 3H, H-20-triazol-Ph-C(CH₃)₃), H-20-triazol-Ph-C(CH₃)₃, 7,42 (d, 2H, H-20-triazol-Ph-C(CH₃)₃), 6,97 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,15 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,50 (d, J = 10,2 Hz, 1H, H-13), 4,84 (dt a, J = 8,5 Hz, 1H, H-15), 4,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-1''), 4,39 (m, 2H, H-20), 4,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-1'), 3,89 (dd, J = 9,4, 4,5 Hz, 1H, H-23), 3,76 (d, J = 9,6 Hz, 1H, H-5), 3,69 (s, 1H, H-3'''), 3,56 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,51-3,29 (m, 5H, H-3, H-23, H-2', H-5', H-5'''), 3,40 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,15-3,08 (m, 2H, H-4', H-4'''), 2,95 (dd, J = 7,9, 2,7, 1H, H-2''), 2,89 (m, 1H, H-14), 2,64 (m, 1H, H-8), 2,47 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,43-2,37 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,22 (m, 1H, H-6), 1,98 (m, 1H, H-19), 1,84-1,78 (m, 2H, H-2, H-16), 1,67 (s, 3H, H-22), 1,53-1,56 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,31 (s, 9H, H-20-triazol-Ph-C(CH₃)₃), 1,23-1,21 (m, 6H, H-6', H-6'''), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H, H-21), 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 3H, H-18), 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,5 (C-9), 173,6 (C-1), 150,6 (C-20-triazol-Ph-C(CH₃)₃), 147,8 (C-11), 147,4 (C-20-triazol-Ph-C(CH₃)₃), 142,0 (C-13), 134,6 (C-12), 127,9 (C-20-triazol-Ph-C(CH₃)₃), 125,4 (4C, C-20-triazol-Ph-C(CH₃)₃), 119,1 (C-20-triazol-Ph-C(CH₃)₃), 118,1 (C-10), 103,5 (C-1'), 100,9 (C-1'''), 81,7 (C-2'''), 79,6 (C-5), 77,2 (C-3'''), 75,2 (C-15), 73,2 (C-5'), 72,5 (C-4'''), 70,3 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,3 (C-23), 66,7 (C-3), 61,5 (C-8'''), 59,4 (C-7'''), 47,9 (C-20), 44,8 (2C, C-8, C-14), 41,5 (2C, C-7', 8'), 40,5 (C-4), 39,2 (C-2), 34,4 (C-20-triazol-Ph-C(CH₃)₃), 33,2 (C-7), 32,8 (C-6), 31,2 (3C, C-20-triazol-Ph-C(CH₃)₃), 28,1 (C-19), 25,3 (C-16), 17,7 (2C, C-6', C-6'''), 17,5 (C-21), 12,8 (C-22), 9,4 (C-17), 9,3 (C-18).

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



Rendimiento: 86 %

25 **HRFABMS:** calc. para C₅₂H₈₃O₁₄N₄: 987,5906 [M+H], m/z encontrado: 987,5934 [M+H]⁺.

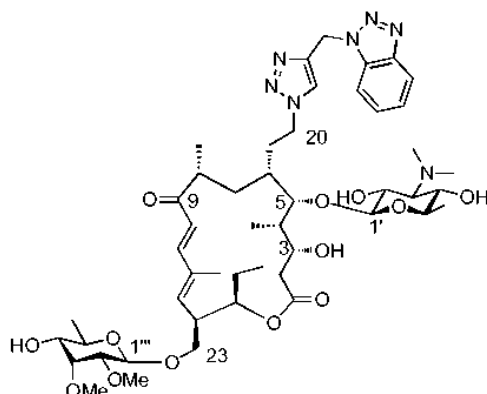
IR (KBr)vcm⁻¹: 3455 (-OH), 2933 (C-H), 1720 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H, H-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 7,76 (s, 1H, H-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 7,00-6,92 (m, 3H, H-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁, H-11), 6,13 (d, J = 15,2 Hz, 1H, H-10), 5,39 (d, J = 9,9 Hz, 1H, H-13), 4,83 (dt a, J = 9,4 Hz, 1H, H-15), 4,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-1''), 4,40 (m, 2H, H-20), 4,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-1'), 3,98-3,88 (m, 3H, H-23, H-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 3,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-5), 3,70 (t, J = 2,8 Hz, 1H, H-3'''), 3,58 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,52-3,31 (m, 5H, H-3, H-23, H-2', H-5', H-5'''), 3,40 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,14 (dd, J = 9,3, 3,2 Hz, 1H, H-4'''), 3,07 (t, J = 9,3, H-4'), 2,96 (dd, J = 8,0, 2,7, 1H, H-2''), 2,86 (m, 1H, H-14), 2,61 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,41-2,36 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,24 (m, 1H, H-6), 2,00 (m, 1H, H-19), 1,82-1,71 (m, 4H, H-2, H-16, H-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 1,66 (s, 3H, H-22), 1,53-1,56 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,45-1,32 (m, 4H, H-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 1,24-1,22 (m, 6H, H-6', H-6'''), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H, H-21), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H, H-18), 0,92-0,85 (m, 6H, H-17, H-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁);

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,8 (C-9), 174,0 (C-1), 159,1 (C-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 148,0 (C-11), 147,8 (C-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 142,7 (C-13), 135,1 (C-12), 127,4 (2C, C-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 123,6 (C-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 118,9 (C-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 118,4 (C-10), 114,9 (2C, C-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 103,8 (C-1'), 101,2 (C-1'''), 81,9 (C-2'''), 80,0 (C-5), 77,6 (C-3'''), 75,4 (C-15), 73,5 (C-5'), 72,9 (C-4'''), 70,3 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 68,2 (C-23), 67,3 (C-3), 61,9 (C-8'''), 59,7 (C-7'''), 48,2 (C-20), 45,1 (2C, C-8, C-14), 41,9 (2C, C-7', 8'), 40,8 (C-4), 39,6 (C-2), 33,2 (C-7), 32,8 (C-6), 29,1 (C-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 28,3 (2C, C-19, C-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 25,7 (C-16), 22,6 (C-20-triazol-Ph-O-C₅H₁₁), 18,0 (2C, C-6', C-6'''), 17,5 (C-21), 14,2 (C-20-triazol-Ph), 13,1 (C-22), 9,8 (C-17), 9,3 (C-18).

45

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



5 Rendimiento: 96 %

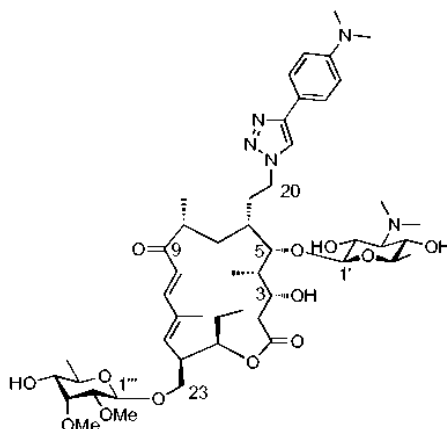
HRFABMS: calc. para $C_{48}H_{73}O_{13}N_7Na$: 978,5164 [M+Na], m/z encontrado: 978,5139 [M+Na]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3438 (-OH), 2931 (C-H), 1720 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, H-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 7,58 (s, 1H, H-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 7,44 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 7,14 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,16 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,99 (s, 2H, H-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 5,88 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H-13), 4,96 (dt a, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-15), 4,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-1''), 4,29-4,26 (m, 3H, H-20, H-1'), 3,97 (dd, *J* = 9,3, 3,3 Hz, 1H, H-23), 3,70-3,66 (m, 2H, H-5, H-3''), 3,56 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3,51-3,38 (m, 4H, H-3, H-23, H-2', H-5''), 3,43 (s, 3H, 2''-OCH₃), 3,22 (m, 1H, H-5'), 3,09 (dd, *J* = 9,4, 2,8 Hz, 1H, H-4''), 3,03 (t, *J* = 9,6, H-4'), 2,95 (dd, *J* = 7,9, 3,0, 1H, H-2''), 2,86 (m, 1H, H-14), 2,50 (m, 1H, H-8), 2,48 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,42-2,32 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,23 (m, 1H, H-6), 1,89-1,83 (m, 2H, H-2, H-16, H-19), 1,72 (s, 3H, H-22), 1,60-1,52 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,22 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, H-6'), 1,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-6''), 1,00-0,97 (m, 6H, H-18, H-21), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,5 (C-9), 174,1 (C-1), 148,2 (C-11), 146,1 (C-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 142,8 (C-13), 141,9 (C-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 134,9 (C-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 132,9 (2C, C-12, C-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 127,8 (C-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 124,3 (C-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 122,9 (C-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 119,7 (C-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 118,1 (C-10), 110,6 (C-20-triazol-CH₂-benzotriazol), 103,5 (C-1'), 101,2 (C-1''), 81,9 (C-2''), 80,1 (C-5), 77,7 (C-3''), 75,4 (C-15), 73,4 (C-5'), 72,9 (C-4''), 70,3 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5''), 69,1 (C-23), 66,8 (C-3), 61,9 (C-8''), 59,7 (C-7''), 48,8 (C-20), 45,2 (C-14), 44,0 (C-8), 41,9 (2C, C-7', 8'), 40,5 (C-4), 39,6 (C-2), 33,2 (C-7), 32,8 (C-6), 28,9 (C-19), 25,4 (C-16), 17,9 (2C, C-6', C-6''), 17,5 (C-21), 13,1 (C-22), 9,8 (C-17), 9,3 (C-18).

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



30

Rendimiento: 89 %

HRFABMS: calc. para $C_{49}H_{77}O_{13}N_5Na$: 966,5416 [M+Na], m/z encontrado: 966,5406 [M+Na]⁺.

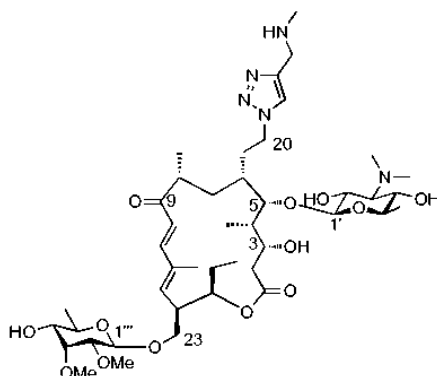
IR (KBr)vcm⁻¹: 3442 (-OH), 2931 (C-H), 1722 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-20-triazol-Ph-N(CH₃)₂), 7,74 (s, 1H, H-20-triazol-Ph-N(CH₃)₂), 6,98 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-20-triazol-Ph-N(CH₃)₂), 6,15 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-10), 5,28 (d a, 1H, H-13), 4,82 (dt a, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-15), 4,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-1''), 4,42 (m, 2H, H-20), 4,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-1'), 3,91 (dd, *J* = 9,3, 4,1 Hz, 1H, H-23), 3,79 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H, H-5), 3,71 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H, H-3''), 3,60 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3,53-3,44 (m, 4H, H-3, H-23, H-2', H-5''), 3,40 (s, 3H, 2''-OCH₃), 3,34 (m, 1H, H-5'), 3,15

(dd, $J = 9,5, 3,1$ Hz, 1H, H-4'''), 3,08 (t, $J = 9,4$, H-4'), 2,98-2,95 (m, 7H, H-2''', H-20-triazol-Ph-N(CH₃)₂), 2,86 (m, 1H, H-14), 2,65 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,44-2,36 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,24 (m, 1H, H-6), 2,02 (m, 1H, H-19), 1,85-1,76 (m, 2H, H-2, H-16), 1,68 (s, 3H, H-22), 1,58-1,53 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,26 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H, H-6'), 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-6'''), 1,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, H-21), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, H-18), 0,90 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,5 (C-9), 173,2 (C-1), 150,0 (2C, C-11, C-20-triazol-Ph-N(CH₃)₂), 147,8 (C-20-triazol-Ph-N(CH₃)₂), 142,4 (C-13), 134,6 (C-12), 126,7 (C-20-triazol-Ph-N(CH₃)₂), 119,0 (C-20-triazol-Ph-N(CH₃)₂), 118,1 (C-10), 117,7 (C-20-triazol-Ph-N(CH₃)₂), 112,2 (3C, C-20-triazol-Ph-N(CH₃)₂), 103,5 (C-1'), 100,8 (C-1'''), 81,5 (C-2''), 79,7 (C-5), 77,2 (C-3'''), 76,5 (C-15), 73,1 (C-5'), 72,5 (C-4'''), 70,3 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,1 (C-23), 66,5 (C-3), 61,5 (C-8'''), 59,3 (C-7'''), 47,7 (C-20), 44,7 (2C, C-14, C-8), 41,5 (2C, C-20-triazol-Ph-N(CH₃)₂), 40,3 (3C, C-4, C-7', 8'), 39,3 (C-2), 33,2 (C-7), 32,8 (C-6), 27,9 (C-19), 25,3 (C-16), 17,6 (2C, C-6', C-6'''), 17,2 (C-21), 12,7 (C-22), 9,4 (C-17), 9,0 (C-18).

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



Rendimiento: 80 %

HRFABMS: calc. para C₄₃H₇₄O₁₃N₅: 868,5283 [M+H], m/z encontrado:

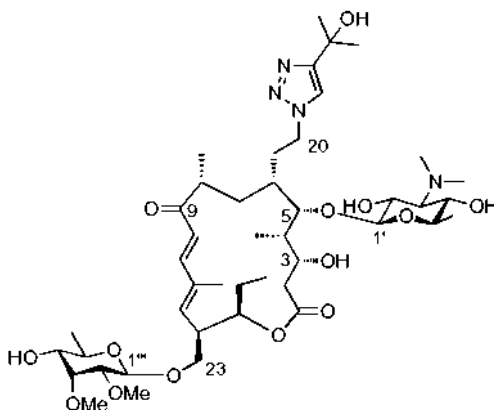
968,5269 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3430 (-OH), 2933 (C-H), 1724 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,58 (s, 1H, H-20-triazol-CH₂NHCH₃), 7,15 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H, H-11), 6,18 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H-10), 5,85 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H, H-13), 4,93 (dt a, $J = 9,9$ Hz, 1H, H-15), 4,53 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-1''), 4,36 (m, 2H, H-20), 4,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, H-1'), 3,97 (dd, $J = 9,6, 3,8$ Hz, 1H, H-23), 3,92 (s, 1H, H-5), 3,73 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H, H-3'''), 3,59 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,55-3,49 (m, 4H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), 3,45 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,31 (m, 1H, H-5'), 3,15 (dd, $J = 9,4, 3,1$ Hz, 1H, H-4'''), 3,10-2,85 (m, 5H, H-14, H-4', H-2''', H-20-triazol-CH₂NHCH₃), 2,50 (m, 1H, H-8), 2,48 (s, 9H, 3'-N(CH₃)₂, H-20-triazol-CH₂NHCH₃), 2,41-2,33 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,24 (m, 1H, H-6), 1,88-1,83 (m, 3H, H-2, H-16, H-19), 1,73 (s, 3H, H-22), 1,60-1,54 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-6'), 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-6'''), 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, H-21), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, H-18), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,3 (C-9), 173,5 (C-1), 148,0 (C-11), 145,8 (C-20-triazol-CH₂NHCH₃), 142,4 (C-13), 134,6 (C-12), 121,7 (C-20-triazol-CH₂NHCH₃), 118,1 (C-10), 103,8 (C-1'), 101,0 (C-1'''), 81,7 (C-2''), 79,8 (C-5), 77,2 (2C, C-3''', C-20-triazol-Ph-CH₂NHCH₃), 75,0 (C-15), 73,2 (C-5'), 72,6 (C-4'''), 70,3 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 69,0 (C-23), 66,3 (C-3), 61,7 (C-8'''), 59,5 (C-7'''), 48,1 (C-20), 46,2 (C-14), 45,0 (C-8), 42,3 (2C, C-7', 8'), 41,0 (C-4), 39,6 (C-2), 35,6 (C-20-triazol-Ph-CH₂NHCH₃), 33,2 (C-7), 32,8 (C-6), 27,9 (C-19), 25,2 (C-16), 17,7 (2C, C-6', C-6'''), 17,3 (C-21), 12,8 (C-22), 9,6 (C-17), 9,2 (C-18).

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



40

Rendimiento: 92 %

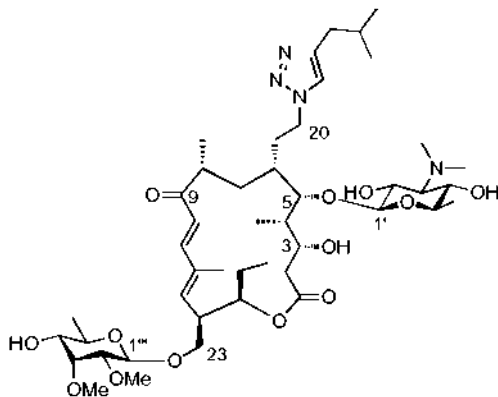
HRFABMS: calc. para $C_{44}H_{75}O_{14}N_4$: 883,5280 [M+H], m/z encontrado: 883,5311 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3438 (-OH), 2931 (C-H), 1722 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,57 (s, 1H, H-20-triazol-C(CH₃)₂OH), 7,21 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-11), 6,16 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,90 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H-13), 4,94 (dt a, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-15), 4,58-4,45 (m, 2H, H-20, H-1''), 4,36-4,28 (m, 2H, H-20, H-1'), 3,99 (dd, *J* = 9,7, 3,8 Hz, H-23), 3,79 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, H-5), 3,76 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H, H-3'''), 3,62 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,56-3,44 (m, 4H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), 3,47 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,35 (m, 1H, H-5'), 3,19 (dd, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 1H, H-4'), 3,10 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H, H-4'''), 3,02 (dd, *J* = 7,6, 2,7, 1H, H-2'''), 2,92 (m, 1H, H-14), 2,58 (m, 1H, H-8), 2,51 (s, 6H, H-3'-N(CH₃)₂), 2,44 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H-2), 2,40 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-3'), 2,23 (m, 1H, H-6), 2,00 (m, 1H, H-19), 1,87-1,81 (m, 2H, H-2, H-16), 1,73 (s, 6H, H-20-triazol-C(CH₃)₂OH), 1,70 (s, 3H, H-22), 1,65-1,50 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,28-1,26 (m, 6H, H-6', H-6'''), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-21), 1,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-18), 0,92 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H, H-17).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,2 (C-9), 173,3 (C-1), 155,8 (C-20-triazol-C(CH₃)₂OH), 148,1 (C-11), 143,1 (C-13), 134,3 (C-12), 119,0 (C-20-triazol-C(CH₃)₂OH), 117,3 (C-10), 103,5 (C-1'), 100,9 (C-1'''), 81,6 (C-2'''), 79,7 (C-5), 77,2 (C-3'''), 74,9 (C-15), 73,0 (C-5'), 72,5 (C-4'''), 70,7 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 68,7 (C-23), 67,8 (C-20-triazol-C(CH₃)₂OH), 66,1 (C-3), 61,5 (C-8'''), 59,5 (C-7'''), 47,4 (C-20), 45,0 (C-14), 44,7 (C-8), 41,5 (2C, C-7', 8'), 40,7 (C-4), 39,4 (C-2), 32,8 (C-7), 32,6 (C-6), 30,0 (2C, C-20-triazol-C(CH₃)₂OH), 28,2 (C-19), 25,1 (C-16), 17,6 (2C, C-6', C-6'''), 17,2 (C-21), 12,8 (C-22), 9,5 (C-17), 9,0 (C-18).

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



Rendimiento: 89 %

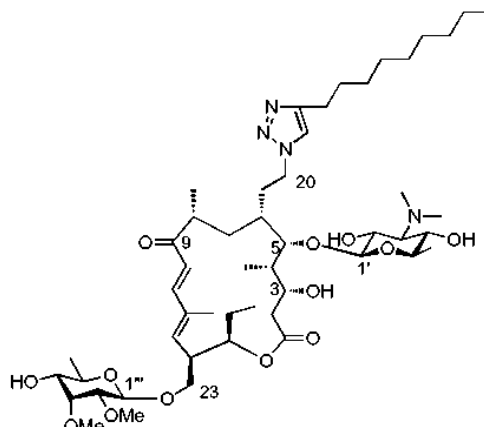
HRFABMS: calc. para $C_{45}H_{77}O_{13}N_4$: 881,5487 [M+H], m/z encontrado: 881,5516 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3438 (-OH), 2931 (C-H), 1722 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,31 (s, 1H, H-20-triazol-CH₂CH(CH₃)₂), 7,16 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-11), 6,19 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,983 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H-13), 4,94 (dt a, *J* = 9,3 Hz, 1H, H-15), 4,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-1''), 4,37 (m, 2H, H-20), 4,31 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-1'), 3,95 (dd, *J* = 10,1,4,0 Hz, H-23), 3,76-3,71 (m, 2H, H-5, H-3'''), 3,57 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,54-3,42 (m, 4H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), 3,44 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,30 (m, 1H, H-5'), 3,13 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H, H-4'), 3,13 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H, H-4'''), 2,97 (dd, *J* = 7,9, 2,8, 1H, H-2'''), 2,91 (m, 1H, H-14), 2,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, H-20-triazol-CH₂CH(CH₃)₂), 2,54 (m, 1H, H-8), 2,46 (s, 6H, H-3'-N(CH₃)₂), (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H-2), 2,40 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-3'), 2,23 (m, 1H, H-6), 1,97-1,83 (m, 3H, H-2, H-16, H-19), 1,72 (s, 3H, H-22), 1,59-1,56 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,22 (d, *J* = 6,2 Hz, H-6'), 1,16-1,14 (m, 7H, H-21, H-6''', H-20-triazol-CH₂CH(CH₃)₂), 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,93-0,86 (m, 12H, H-17, H-18, H-20-triazol-CH₂CH(CH₃)₂).

RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,3 (C-9), 173,7 (C-1), 147,7 (C-11), 146,7 (C-20-triazol-CH₂CH(CH₃)₂), 142,2 (C-13), 134,6 (C-12), 120,8 (C-20-triazol-CH₂CH(CH₃)₂), 118,0 (C-10), 103,5 (C-1'), 100,9 (C-1'''), 81,6 (C-2'''), 79,7 (C-5), 77,2 (C-3'''), 74,9 (C-15), 73,2 (C-5'), 72,6 (C-4'''), 70,7 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 68,8 (C-23), 66,1 (C-3), 61,6 (C-8'''), 59,5 (C-7'''), 47,9 (C-20), 44,8 (C-14), 44,7 (C-8), 41,5 (2C, C-7', 8'), 40,7 (C-4), 39,2 (C-2), 34,6 (C-20-triazol-CH₂CH(CH₃)₂), 32,8 (C-7), 32,6 (C-6), 28,5 (2C, C-19, C-20-triazol-CH₂CH(CH₃)₂), 25,0 (C-16), 22,3 (C-20-triazol-CH₂CH(CH₃)₂), 22,2 (C-20-triazol-CH₂CH(CH₃)₂), 17,6 (2C, C-6', C-6'''), 17,2 (C-21), 12,8 (C-22), 9,5 (C-17), 9,0 (C-18).

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



5 Rendimiento: 97 %

HRFABMS: calc. para $C_{50}H_{87}O_{13}N_4$: 951,6270 [M+H], m/z encontrado: 951,6309 [M+H]⁺.

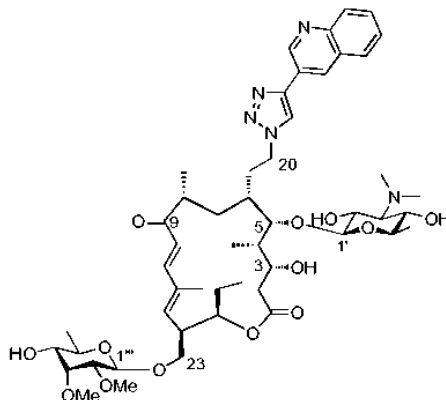
IR (KBr) $\nu_{cm^{-1}}$: 3440 (-OH), 2933 (C-H), 1722 (C=O).

RMN 1H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,25 (s, 1H, H-20-triazol-nonilo), 7,12 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H, H-11), 6,15 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, H-10), 5,78 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H, H-13), 4,88 (dt a, $J = 9,7$ Hz, 1H, H-15), 4,48 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-1''), 4,20-4,40 (m, 3H, H-20, H-1'), 3,91 (dd, $J = 9,2, 3,4$ Hz, H-23), 3,67-3,63 (m, 2H, H-5, H-3'''), 3,52 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,45-3,43 (m, 4H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), 3,40 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,26 (m, 1H, H-5'), 3,11-3,06 (m, 2H, H-4', H-4'''), 2,93 (dd, $J = 7,6, 2,6$, 1H, H-2''), 2,85 (m, 1H, H-14), 2,66-2,61 (m, 3H, H-8, H-20-triazol-nonilo), 2,42 (s, 6H, H-3'-N(CH₃)₂), 2,40-2,29 (m, 3H, H-2, H-3'), 2,22 (m, 1H, H-19), 2,08 (m, 1H, H-6), 1,84-1,78 (m, 2H, H-2, H-16), 1,68 (s, 3H, H-22), 1,58-1,52 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,18-1,09 (m, 20H, H-6', H-6''', H-20-triazol-nonilo), 0,96 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-21), 0,85 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, H-18), 0,79 (m, 6H, H-17, H-20-triazol-nonilo).

RMN ^{13}C (67,5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 203,2 (C-9), 173,7 (C-1), 148,0 (C-20-triazol-nonilo), 147,7 (C-11), 142,2 (C-13), 134,5 (C-12), 120,1 (C-20-triazol-nonilo), 118,0 (C-10), 103,5 (C-1'), 100,8 (C-1''), 81,6 (C-2'''), 79,7 (C-5), 77,5 (C-3'''), 76,5 (C-15), 74,9 (C-5'), 73,2 (C-4'''), 70,7 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 68,8 (C-23), 67,9 (C-3), 61,5 (C-8'''), 59,4 (C-7'''), 47,9 (C-20), 44,8 (C-14), 44,7 (C-8), 41,4 (2C, C-7', 8'), 39,2 (2C, C-2, C-4), 33,8 (C-7), 33,0 (C-6), 31,6 (C-20-triazol-nonilo), 29,3 (C-20-triazol-nonilo), 29,1 (2C, C-20-triazol-nonilo), 29,0 (2C, C-20-triazol-nonilo), 28,9 (C-19), 25,4 (C-20-triazol-nonilo), 25,2 (C-16), 22,4 (C-20-triazol-nonilo), 17,6 (2C, C-6', C-6'''), 17,5 (C-21), 13,9 (C-20-triazol-nonilo), 12,7 (C-22), 9,4 (C-17), 8,9 (C-18).

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

25



Rendimiento: 93 %

HRFABMS: calc. para $C_{50}H_{74}O_{13}N_5$: 952,5283 [M+H], m/z encontrado: 952,5281 [M+H]⁺.

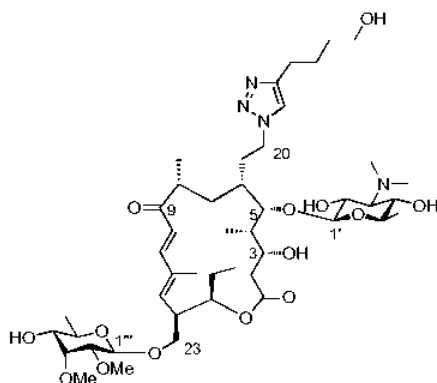
30 **IR (KBr) $\nu_{cm^{-1}}$:** 3436 (-OH), 2933 (C-H), 1722 (C=O).

RMN 1H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,55 (s, 1H, H-triazol-quinolina), 8,83 (s, 1H, H-triazol-quinolina), 8,19 (s, 1H, H-triazol-quinolina), 8,16 (s, 1H, H-triazol-quinolina), 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-triazol-quinolina), 7,72 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H, H-triazol-quinolina), 7,59 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H, H-triazol-quinolina), 6,87 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H-11), 6,14 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H, H-10), 4,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, H-13), 4,69 (dt a, $J = 8,9$ Hz, 1H, H-15), 4,55 (m, 2H, H-20), 4,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-1''), 4,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-1'), 3,82 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H, H-5), 3,71 (m, 2H, H-23, H-3'''), 3,64 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,60-3,37 (m, 4H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), 3,33 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,25 (m, 1H, H-5'), 3,17-3,09 (m, 2H, H-4', H-4'''), 2,90 (dd, $J = 7,5, 2,3$, 1H, H-2''), 2,81 (m, 1H, H-14), 2,68 (m, 1H, H-8), 2,53 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,47-2,39 (m, 3H, H-2, H-3'), 2,30 (m, 1H, H-6), 2,15 (m, 1H, H-19), 1,82-1,76 (m, 2H, H-2, H-16), 1,64 (s, 3H, H-22), 1,62-1,51 (m,

4H, H-4, H-7, H-16), 1,32 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H, H-6'), 1,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-6''), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, H-21), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, H-18), 0,89 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-17).

RMN ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 203,3 (C-9), 173,5 (C-1), 150,8 (C-20-triazol-quinolina), 147,6 (C-11), 147,2 (C-20-triazol-quinolina), 144,5 (C-20-triazol-quinolina), 142,4 (C-13), 134,5 (C-12), 131,9 (C-20-triazol-quinolina), 129,2 (C-20-triazol-quinolina), 129,0 (C-20-triazol-quinolina), 128,0 (C-20-triazol-quinolina), 127,8 (C-20-triazol-quinolina), 126,9 (C-20-triazol-quinolina), 124,1 (C-20-triazol-quinolina), 120,2 (C-20-triazol-quinolina), 117,6 (C-10), 103,5 (C-1'), 100,8 (C-1''), 81,4 (C-2''), 79,7 (C-5), 77,5 (C-3''), 75,0 (C-15), 73,1 (C-5'), 72,5 (C-4''), 70,2 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5''), 68,8 (C-23), 66,6 (C-3), 61,5 (C-8''), 59,2 (C-7''), 47,8 (C-20), 44,7 (2C, C-8, C-14), 41,5 (2C, C-7', 8'), 40,3 (C-4), 39,1 (C-2), 32,8 (C-7), 32,4 (C-6), 27,4 (C-19), 25,2 (C-16), 17,7 (2C, C-6', C-6''), 17,1 (C-21), 12,7 (C-22), 9,4 (C-17), 9,0 (C-18).

20-(4-(4-butanol)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT36)



15

Rendimiento: 97 %

HRFABMS: calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{O}_{14}\text{N}_4$: 897,5436 [M+H], m/z encontrado: 897,5445 [M+H]⁺.

IR (KBr)vcm⁻¹: 3433 (-OH), 2933 (C-H), 1722 (C=O).

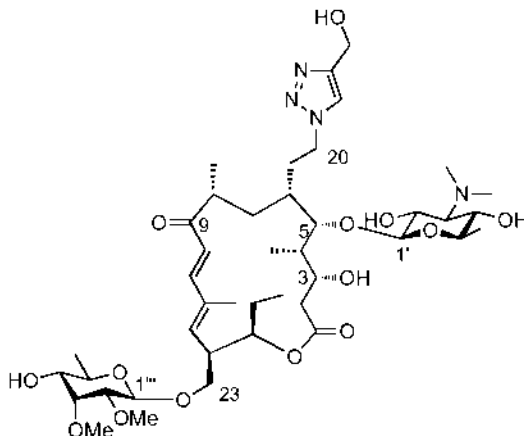
RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,37 (s, 1H, H-20-triazol-4-butanol), 7,12 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H-11), 6,16 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H-10), 5,88 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H, H-13), 4,91 (dt a, $J = 10,5$ Hz, 1H, H-15), 4,53 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-1''), 4,40 (m, 2H, H-20), 4,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-1'), 3,98 (dd, $J = 9,4, 3,5$ Hz, 1H, H-23), 3,78 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, H-5), 3,73 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H, H-3''), 3,68 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, H-20-triazol-4-butanol), 3,58 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3,56-3,39 (m, 6H, H-3, H-23, H-2', H-5''), 3,44 (s, 3H, 2''-OCH₃), 3,30 (m, 1H, H-5'), 3,15 (dd, $J = 9,6, 3,0$ Hz, 1H, H-4''), 3,08 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H, H-4'), 3,00 (dd, $J = 7,9, 2,6$ Hz, 1H, H-2''), 2,99 (m, 3H, H-14, H-20-triazol-4-butanol), 2,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, H-20-triazol-4-butanol), 2,60 (m, 1H, H-8), 2,48 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,44-2,35 (m, 2H, H-2, H-3'), 2,19-2,01 (m, 2H, H-6, H-19), 1,86-1,81 (m, 2H, H-2, H-16), 1,71 (s, 3H, H-22), 1,68-1,54 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-6'), 1,22 (t, $J = 5,3$ Hz, 3H, H-6''), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, H-21), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, H-18), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H-17).

25

RMN ^{13}C (67,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 203,2 (C-9), 173,5 (C-1), 147,9 (C-11), 147,8 (C-20-triazol-4-butanol), 142,7 (C-13), 134,4 (C-12), 120,3 (C-20-triazol-4-butanol), 18,0 (C-10), 103,5 (C-1'), 100,9 (C-1''), 81,5 (C-2''), 79,7 (C-5), 77,5 (C-3''), 74,8 (C-15), 73,1 (C-5'), 72,6 (C-4''), 70,7 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5''), 69,0 (C-23), 66,0 (C-3), 61,9 (C-20-triazol-4-butanol), 61,6 (C-8''), 59,4 (C-7''), 47,6 (C-20), 44,9 (C-14), 44,9 (C-8), 41,5 (2C, C-7', 8'), 40,6 (C-4), 39,3 (C-2), 33,8 (C-7), 33,0 (C-6), 32,0 (C-20-triazol-4-butanol), 28,2 (C-19), 25,6 (C-20-triazol-4-butanol), 25,1 (C-20-triazol-4-butanol), 25,0 (C-16), 17,5 (2C, C-6', C-6''), 17,3 (C-21), 12,7 (C-22), 9,5 (C-17), 9,0 (C-18).

35

20-(4-(metanol)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT37)



Rendimiento: 100 %

HRFABMS: calc. para $C_{42}H_{71}O_{14}N_4$: 855,4967 [M+H], m/z encontrado: 855,4972 [M+H]⁺.

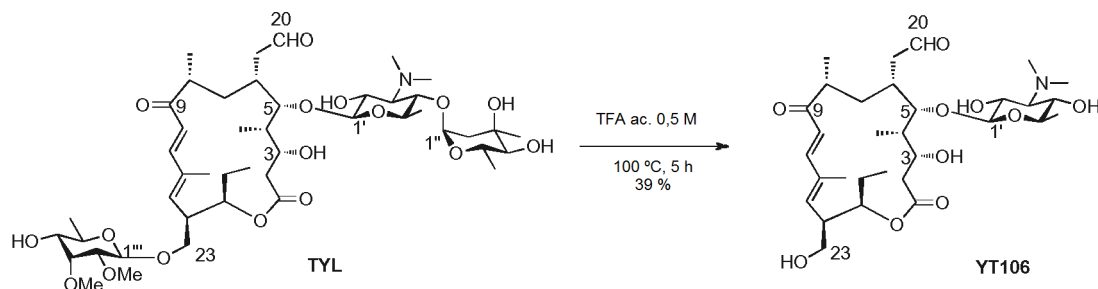
IR (KBr)vcm⁻¹: 3433 (-OH), 2933 (C-H), 1722 (C=O).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,60 (s, 1H, H-20-triazol-metanol), 7,16 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-11), 6,12 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,89 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H, H-13), 4,89 (dt a, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-15), 4,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-20-triazol-metanol), 4,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, H-20, H-1''), 4,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, H-20, H-1'), 3,94 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 1H, H-23), 3,72-3,69 (m, 2H, H-5, H-3'''), 3,57 (s, 3H, 3'''-OCH₃), 3,52-3,38 (m, 6H, H-3, H-23, H-2', H-5'''), 3,43 (s, 3H, 2'''-OCH₃), 3,31 (m, 1H, H-5'), 3,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-4'''), 3,06 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H, H-4'), 2,99 (dd, *J* = 7,7, 2,8 Hz, 1H, H-2''), 2,89 (m, 1H, H-14), 2,55 (m, 1H, H-8), 2,46 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,39 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-2), 2,35 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-3'), 2,18 (m, 1H, H-19), 1,96 (m, 1H, H-6), 1,81-1,75 (m, 2H, H-2, H-16), 1,68 (s, 3H, H-22), 1,45-1,55 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,23 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H, H-6'), 1,21 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H, H-6''), 1,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-21), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H-17). **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203,6 (C-9), 173,7 (C-1), 148,3 (C-11), 148,2 (C-20-triazol-metanol), 143,3 (C-13), 134,4 (C-12), 121,8 (C-20-triazol-metanol), 117,5 (C-10), 103,5 (C-1'), 100,9 (C-1'''), 79,7 (C-5), 77,5 (C-3'''), 75,2 (C-15), 73,2 (C-5'), 72,6 (C-4'''), 70,9 (4C, C-2', C-3', C-4', C-5'''), 70,0 (C-23), 66,0 (C-3), 61,6 (C-8'''), 59,5 (C-7'''), 56,3 (C-20-triazol-metanol), 47,6 (C-20), 45,1 (C-14), 45,0 (C-8), 41,6 (2C, C-7', 8'), 40,6 (C-4), 39,8 (C-2), 32,8 (C-7), 32,7 (C-6), 28,1 (C-19), 25,3 (C-16), 17,8 (2C, C-6', C-6'''), 17,7 (C-21), 12,8 (C-22), 9,6 (C-17), 9,1 (C-18).

Preparación de 23-triazol-23-desoxo-5-O-micaminosiltionolidas

20

(1) Preparación de 5-O-micaminosiltionolida (YT106)



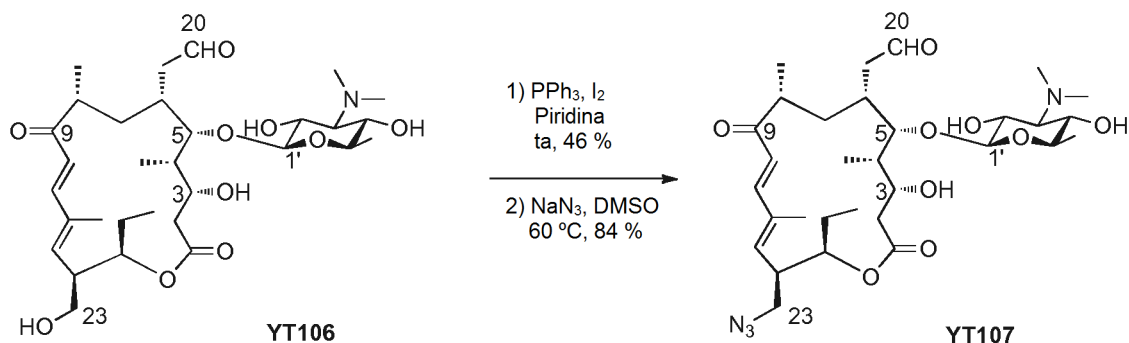
25 Se disolvió tilosina (9,16 g, 10,0 mmol) en una solución 0,5 M de TFA (300 ml) y después la mezcla se agitó durante 5 horas a 100 °C. Después de confirmar el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se neutralizó añadiendo NaHCO₃ ac. sat., se extrajo con CHCl₃ y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener YT106 (Rendimiento: 39 %).

30 **Fr:** 0,3 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 5:1:0,005). **HRFABMS:** calc. para $C_{31}H_{52}O_{10}N$: 598,3591 [M+H], m/z encontrado: 598,3610 [M+H]⁺.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,69 (s, 1H, H-20), 7,32 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,29 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,88 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-13), 4,96 (dt a, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-15), 4,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-1'), 3,84 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H, H-3), 3,73 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H, H-23), 3,48 (dd, *J* = 10,0, 9,0 Hz, 1H, H-2'), 3,27 (m, 1H, H-5'), 3,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-4'), 3,09-3,02 (m, 3H, H-14, H-19), 2,55 (m, 1H, H-8), 2,50 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,40-2,32 (m, 4H, H-2, H-19, H-3'), 2,13 (m, 1H, H-6), 1,95 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H, H-2), 1,87 (m, 1H, H-16), 1,83 (s, 3H, H-22), 1,68-1,48 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, H-6'), 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-21), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H-17).

40 **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203,8 (C-9), 203,2 (C-20), 173,7 (C-1), 148,2 (C-11), 142,3 (C-13), 135,3 (C-12), 118,5 (C-10), 103,0 (C-1'), 81,0 (C-5), 74,9 (C-15), 73,0 (C-5'), 70,7 (C-4'), 70,6 (C-2'), 69,9 (C-3'), 67,4 (C-3), 61,9 (C-23), 46,9 (C-14), 44,6 (C-8), 43,5 (C-19), 41,5 (2C, C-7', 8'), 40,3 (C-4), 39,3 (C-2), 32,8 (C-7), 31,9 (C-6), 25,2 (C-16), 17,6 (C-6'), 17,2 (C-21), 12,9 (C-22), 9,5 (C-17), 8,8 (C-18).

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



5 A una solución de PPh₃ (787 mg, 3,0 mmol) y I₂ (381 mg, 3,0 mmol) en piridina (4,0 ml) se añadió YT106 (300 mg, 0,50 mmol) en una atmósfera de N₂ y después se agitó durante 4 horas a ta. Después de confirmar el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃. La capa orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ ac. sat. y se secó sobre Na₂SO₄. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener 23-I-23-desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (Rendimiento: 46 %).

15 A una solución de 23-I-23-desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (155 mg, 0,22 mmol) en DMSO (2,0 ml) se añadió NaN₃ (50 mg, 0,77 mmol) y después la mezcla se agitó durante 90 minutos a 60 °C. Después de confirmar el consumo completo del material de partida mediante espectrometría de masas, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener YT107 (Rendimiento: 84 %).

Fr: 0,5 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 5:1:0,005).

HRFABMS: calc. para C₃₁H₅₁O₉N₄: 623,3656 [M+H], m/z encontrado: 623,3603 [M+H]⁺.

20 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,69 (s, 1H, H-20), 7,31 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,31 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,76 (d, J = 10,6 Hz, 1H, H-13), 4,90 (dt, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H, H-15), 4,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-1'), 3,84 (d, J = 10,9 Hz, 1H, H-3), 3,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H-5), 3,52-3,37 (m, 3H, H-23, H-2'), 3,27 (m, 1H, H-5'), 3,06 (t, J = 9,4 Hz, 1H, H-4'), 2,97-2,85 (m, 3H, H-14, H-19), 2,55 (m, 1H, H-8), 2,62 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,70-2,33 (m, 4H, H-2, H-19, H-3'), 2,13 (m, 1H, H-6), 1,94 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H-2), 1,83 (s, 3H, H-22), 1,80 (m, 1H, H-16), 1,79-1,49 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 3H, H-6'), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H, H-21), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H, H-17).

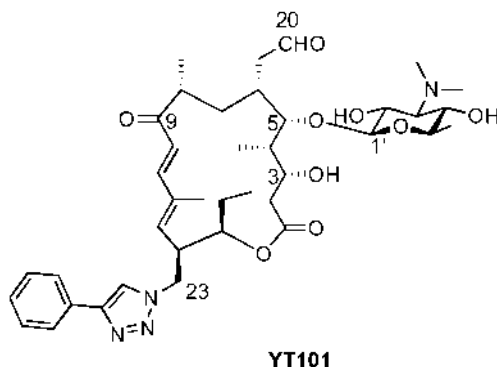
25 RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,2 (C-9), 203,1 (C-20), 173,5 (C-1), 147,3 (C-11), 142,3 (C-13), 135,9 (C-12), 118,5 (C-10), 104,0 (C-1'), 82,0 (C-5), 74,6 (C-15), 73,1 (C-5'), 70,7 (C-4'), 70,6 (C-2'), 70,0 (C-3'), 68,0 (C-3), 51,0 (C-23), 46,0 (C-14), 44,3 (C-8), 43,5 (C-19), 41,5 (2C, C-7', 8'), 40,6 (C-4), 39,3 (C-2), 32,8 (C-7), 31,9 (C-6), 25,1 (C-16), 17,6 (C-6'), 17,2 (C-21), 12,9 (C-22), 9,4 (C-17), 8,8 (C-18).

30

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

35 A una solución de YT107 (0,24 g, 0,30 mmol) en CH₃CN o MeOH (3,0 ml) se añadieron CuI (2,9 mg, 0,015 mmol), TBTA (1,6 mg, 3,0 μmol) y un compuesto de acetileno adecuado, y después la mezcla se agitó a ta hasta que se completó la reacción. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃, y se lavó con NH₃ ac. al 10 %. Después de retirar CuI, el filtrado se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener los siguientes compuestos de triazol:

40 23-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-23-desoxi-5-O-micaminosiltilonolida (YT101)



Rendimiento: 64 %

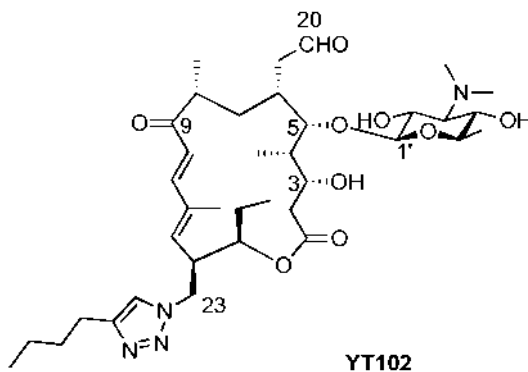
Fr: 0,5 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 8:1:0,008).

HRFABMS: calc. para C₃₉H₅₇O₉N₄: 725,4126 [M+H], m/z encontrado: 725,4158 [M+H]⁺.

5 **RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 9,68 (s, 1H, H-20), 7,80 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H, H-triazol-fenilo), 7,66 (s, 1H, H-triazol-fenilo), 7,40 (m, 2H, H-triazol-fenilo), 7,19 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,23 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,68 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H, H-13), 4,94 (dt a, *J* = 9,6, 1H, H-15), 4,66 (dd, *J* = 13,5, 3,6 Hz, 1H, H-23), 4,32 (dd, *J* = 13,5, 3,6 Hz, 1H, H-23), 4,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-1'), 3,83 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H-3), 3,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5), 3,43 (m, 1H, H-2'), 3,25 (m, 1H, H-5'), 3,04 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H, H-4'), 2,90 (m, 1H, H-19), 2,55 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,46-2,21 (m, 2H, H-14, H-3'), 2,10 (m, 1H, H-6), 1,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-2), 1,77 (m, 1H, H-16), 1,66 (s, 3H, H-22), 1,60-1,40 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,24 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, H-6'), 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-21), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-18), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H-17).

10 **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203,2 (C-9), 203,0 (C-20), 173,6 (C-1), 147,6 (C-23-triazol-fenilo), 146,9 (C-11), 138,4 (C-13), 137,8 (C-12), 128,9 (2C, C-23-triazol-fenilo), 128,4 (C-23-triazol-fenilo), 125,8 (3C, C-23-triazol-fenilo), 120,1 (C-23-triazol-fenilo), 118,5 (C-10), 104,0 (C-1'), 81,0 (C-5), 74,5 (C-15), 73,4 (C-5'), 70,9 (C-4'), 70,8 (C-2'), 70,1 (C-3'), 68,0 (C-3), 51,1 (C-23), 46,0 (C-14), 44,3 (C-8), 43,8 (C-19), 41,8 (2C, C-7', 8'), 40,2 (C-4), 39,5 (C-2), 32,8 (C-7), 31,9 (C-6), 25,5 (C-16), 18,0 (C-6'), 17,4 (C-21), 13,0 (C-22), 9,7 (C-17), 9,1 (C-18).

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



Rendimiento: 77 %

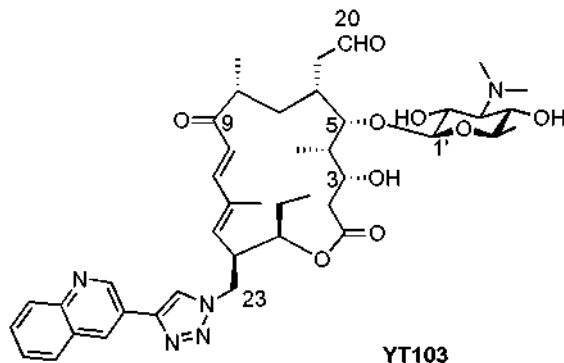
Fr: 0,5 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 8:1:0,008).

HRFABMS: calc. para C₃₇H₆₁O₉N₄: 705,4439 [M+H], m/z encontrado: 705,4457 [M+H]⁺.

25 **RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 9,70 (s, 1H, H-20), 7,21 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-11), 7,16 (s, 1H, H-triazol-butilo), 6,25 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,63 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-13), 4,91 (dt a, *J* = 9,6, 1H, H-15), 4,59 (dd, *J* = 13,9, 3,6 Hz, 1H, H-23), 4,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-1'), 4,19 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H-23), 3,83 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-3), 3,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-5), 3,49 (dd, *J* = 9,5, 7,2 Hz, 1H, H-2'), 3,25 (m, 1H, H-5'), 3,05 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-4'), 2,96 (m, 1H, H-19), 2,70-2,53 (m, 2H, H-8, H-19), 2,50 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,40-2,17 (m, 3H, H-8, H-14, H-3'), 2,10 (m, 1H, H-6), 1,93 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H, H-2), 1,86-1,39 (m, 8H, H-4, H-7, H-16, H-22), 1,36-1,10 (m, 12H, H-21, H-6', H-triazol-butilo), 1,02-0,97 (m, 6H, H-18, H-triazol-butilo), 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H-17).

30 **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203,1 (C-9), 203,0 (C-20), 173,6 (C-1), 146,6 (C-11), 148,6 (C-23-triazol-butilo), 138,0 (C-13), 137,6 (C-12), 121,3 (C-23-triazol-butilo), 118,5 (C-10), 104,0 (C-1'), 81,0 (C-5), 74,2 (C-15), 73,2 (C-5'), 70,7 (C-4'), 70,6 (C-2'), 70,2 (C-3'), 68,0 (C-3), 50,8 (C-23), 46,0 (C-14), 44,3 (C-8), 43,8 (C-19), 41,8 (2C, C-7', 8'), 40,2 (C-4), 39,5 (C-2), 32,8 (C-7), 31,9 (C-6), 31,6 (C-23-triazol-butilo), 31,0 (C-23-triazol-butilo), 25,3 (C-16), 22,3 (C-23-triazol-butilo), 17,9 (C-6'), 17,4 (C-21), 13,9 (C-23-triazol-butilo), 12,9 (C-22), 9,6 (C-17), 9,0 (C-18).

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



Rendimiento: 100 %

Fr: 0,4 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 8:1:0,008).

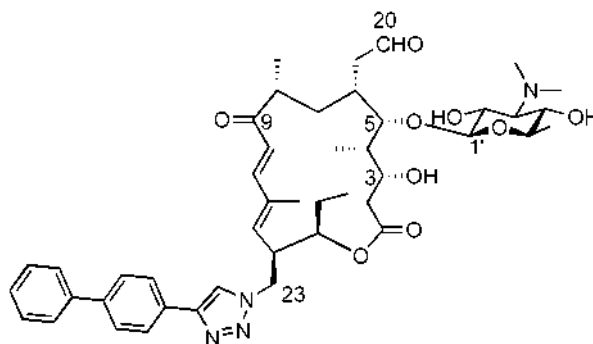
HRFABMS: calc. para C₄₂H₅₈O₉N₅: 726,4235 [M+H], m/z encontrado: 726,4196 [M+H]⁺.

5 **RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 9,67 (s, 1H, H-20), 9,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H-triazol-quinolina), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H-triazol-quinolina), 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-triazol-quinolina), 7,92 (s, 1H, H-triazol-quinolina), 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-triazol-quinolina), 7,70 (t, J = 6,9 Hz, 1H, H-triazol-quinolina), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-triazol-quinolina), 7,19 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,24 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,71 (d, J = 10,6 Hz, 1H, H-13), 4,97 (dt a, J = 9,6, 1H, H-15), 4,66 (dd, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H, H-23), 4,32 (dd, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H, H-23), 4,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-1'), 3,83 (d, J = 10,2 Hz, 1H, H-3), 3,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-5), 3,44 (m, 1H, H-2'), 3,25 (m, 1H, H-5'), 3,04 (t, J = 9,4 Hz, 1H, H-4'), 2,95 (m, 1H, H-19), 2,55 (m, 1H, H-8), 2,48 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,46-2,31 (m, 2H, H-14, H-3'), 2,10 (m, 1H, H-6), 1,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H, H-2), 1,76 (m, 1H, H-16), 1,67 (s, 3H, H-22), 1,58-1,41 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,23 (d, J = 5,9 Hz, 3H, H-6'), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H, H-21), 1,04-0,99 (m, 6H, H-17, H-18).

10 **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203,2 (C-9), 203,0 (C-20), 173,8 (C-1), 148,4 (C-23-triazol-quinolina), 147,8 (C-23-triazol-quinolina), 146,8 (C-11), 145,0 (C-23-triazol-quinolina), 138,4 (C-13), 137,8 (C-12), 132,2 (C-23-triazol-quinolina), 129,8 (C-23-triazol-quinolina), 129,4 (C-23-triazol-quinolina), 128,3 (C-23-triazol-quinolina), 128,0 (C-23-triazol-quinolina), 127,3 (C-23-triazol-quinolina), 123,6 (C-23-triazol-quinolina), 120,8 (C-23-triazol-quinolina), 118,5 (C-10), 104,0 (C-1'), 81,0 (C-5), 74,5 (C-15), 73,4 (C-5'), 70,9 (C-4'), 70,8 (C-2'), 70,2 (C-3'), 68,0 (C-3), 51,3 (C-23), 46,0 (C-14), 44,7 (C-8), 43,8 (C-19), 41,8 (2C, C-7', 8'), 40,2 (C-4), 39,6 (C-2), 32,8 (C-7), 31,9 (C-6), 25,6 (C-16), 18,0 (C-6'), 17,4 (C-21), 13,0 (C-22), 9,7 (C-17), 9,1 (C-18).

20

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



YT104

25 Rendimiento: 100 %

Fr: 0,4 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 8:1:0,008).

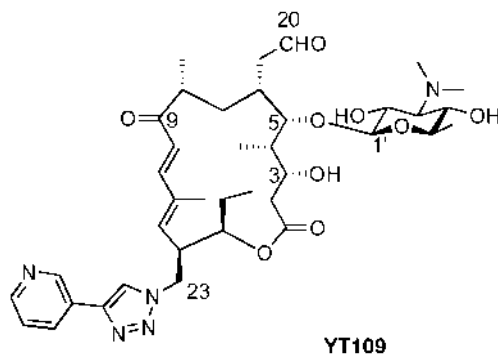
HRFABMS: calc. para C₄₅H₆₁O₉N₄: 801,4439 [M+H], m/z encontrado: 801,4435 [M+H]⁺.

30 **RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 9,67 (s, 1H, H-20), 7,86 (d, J = 6,9 Hz, 2H, H-triazol-bifenilo), 7,71 (s, 1H, H-triazol-bifenilo), 7,63 (t, J = 8,3 Hz, 4H, H-triazol-bifenilo), 7,41 (m, 3H, H-triazol-bifenilo), 7,20 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,24 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,69 (d, J = 10,5 Hz, 1H, H-13), 4,96 (dt a, J = 9,6, 1H, H-15), 4,66 (dd, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H, H-23), 4,33 (dd, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H, H-23), 4,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-1'), 3,84 (d, J = 10,2 Hz, 1H, H-3), 3,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H-5), 3,46 (m, 1H, H-2'), 3,25 (m, 1H, H-5'), 3,04 (t, J = 9,6 Hz, 1H, H-4'), 2,95 (m, 1H, H-19), 2,56 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,39-2,31 (m, 2H, H-14, H-3'), 2,10 (m, 1H, H-6), 1,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H, H-2), 1,78 (m, 1H, H-16), 1,66 (s, 3H, H-22), 1,59-1,42 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,25 (d, J = 5,9 Hz, 3H, H-6'), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H, H-21), 1,04-0,99 (m, 6H, H-17, H-18).

35 **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203,2 (C-9), 203,0 (C-20), 173,8 (C-1), 147,6 (C-23-triazol-bifenilo), 146,9 (C-11), 141,2 (C-23-triazol-bifenilo), 140,6 (C-23-triazol-bifenilo), 138,4 (C-13), 137,8 (C-12), 129,0 (C-23-triazol-bifenilo), 128,9 (3C, C-23-triazol-bifenilo), 127,6 (2C, C-23-triazol-bifenilo), 127,1 (2C, C-23-triazol-bifenilo), 126,2 (2C, C-23-triazol-bifenilo), 120,2 (C-23-triazol-bifenilo), 118,5 (C-10), 104,0 (C-1'), 81,0 (C-5), 74,5 (C-15), 73,4 (C-5'), 70,9 (C-4'), 70,8 (C-2'), 70,1 (C-3'), 68,0 (C-3), 51,1 (C-23), 46,0 (C-14), 44,3 (C-8), 43,8 (C-19), 41,8 (2C, C-7', 8'), 40,2 (C-4), 39,5 (C-2), 32,8 (C-7), 31,9 (C-6), 25,5 (C-16), 18,0 (C-6'), 17,4 (C-21), 13,0 (C-22), 9,7 (C-17), 9,1 (C-18).

45

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



5 Rendimiento: 94 %

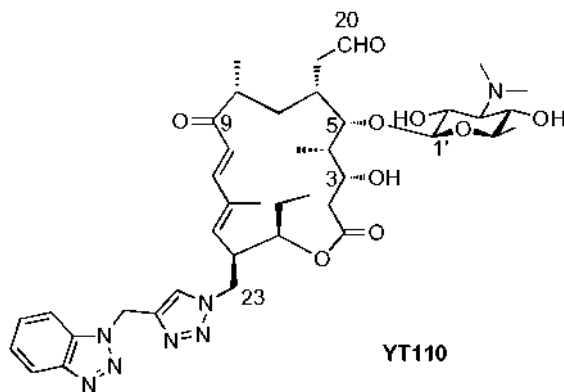
Fr: 0,5 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 8:1:0,008).

EM (IEN+): calc. para C₃₈H₅₆O₉N₅: 726,4097 [M+H], m/z encontrado: 726,4078 [M+H]⁺.

10 **RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 9,68 (s, 1H, H-20), 8,97 (s, 1H, H-triazol-3-piridina), 8,56 (s, 1H, H-triazol-3-piridina), 8,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-triazol-3-piridina), 7,79 (s, 1H, H-triazol-3-piridina), 7,35 (dd, *J* = 7,6, 4,7 Hz, 1H, H-triazol-3-piridina), 7,19 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,25 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,68 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H-13), 4,96 (dt a, *J* = 9,6, 1H, H-15), 4,68 (dd, *J* = 13,5, 3,8 Hz, 1H, H-23), 4,37 (dd, *J* = 12,6, 9,6 Hz, 1H, H-23), 4,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-1'), 3,83 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-3), 3,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-5), 3,50-3,39 (m, 2H, H-14, H-2'), 3,25 (m, 1H, H-5'), 3,04 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-4'), 2,95 (m, 1H, H-19), 2,56 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,43-2,31 (m, 2H, H-9, H-3'), 2,10 (m, 1H, H-6), 1,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, H-2), 1,75 (m, 1H, H-16), 1,67 (s, 3H, H-22), 1,60-1,45 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,24 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, H-6'), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-21), 1,04-0,99 (m, 6H, H-17, H-18).

15 **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203,2 (C-9), 203,0 (C-20), 173,6 (C-1), 149,4 (C-23-triazol-3-piridina), 147,1 (C-23-triazol-3-piridina), 146,8 (C-11), 144,8 (C-23-triazol-3-piridina), 138,4 (C-13), 137,9 (C-12), 133,2 (2C, C-23-triazol-3-piridina), 123,9 (C-23-triazol-3-piridina), 120,6 (C-23-triazol-3-piridina), 118,5 (C-10), 104,0 (C-1'), 81,0 (C-5), 74,4 (C-15), 73,4 (C-5'), 70,9 (C-4'), 70,8 (C-2'), 70,2 (C-3'), 68,0 (C-3), 51,2 (C-23), 45,9 (C-14), 44,3 (C-8), 43,8 (C-19), 41,8 (2C, C-7', 8'), 40,2 (C-4), 39,6 (C-2), 32,8 (C-7), 31,9 (C-6), 25,5 (C-16), 17,9 (C-6'), 17,4 (C-21), 13,0 (C-22), 9,7 (C-17), 9,1 (C-18).

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



25

Rendimiento: 94 %

Fr: 0,5 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 8:1:0,008).

EM (IEN+): calc. para C₄₀H₅₈O₉N₇: 780,4325 [M+H], m/z encontrado: 780,4296 [M+H]⁺.

30 **RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 9,67 (s, 1H, H-20), 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-triazol-CH₂-benzotriazol), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-triazol-CH₂-benzotriazol), 7,46 (s, 1H, H-triazol-CH₂-benzotriazol), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-triazol-CH₂-benzotriazol), 7,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-triazol-CH₂-benzotriazol), 7,05 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,16 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-10), 5,80 (s, 2H, H-triazol-CH₂-benzotriazol), 5,52 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H-13), 4,89 (dt a, *J* = 9,6, 1H, H-15), 4,52 (dd, *J* = 13,5, 3,6 Hz, 1H, H-23), 4,29 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H-23), 4,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-1'), 3,79 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-3), 3,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-5), 3,46 (m, 1H, H-2'), 3,24 (m, 1H, H-5'), 3,05 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-4'), 2,95 (m, 1H, H-19), 2,56 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,35 (m, 1H, H-3'), 2,10 (m, 1H, H-6), 1,88 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H, H-2), 1,75 (m, 1H, H-16), 1,81-1,57 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,49 (s, 3H, H-22), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, H-6'), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-21), 0,04-0,91 (m, 6H, H-17, H-18).

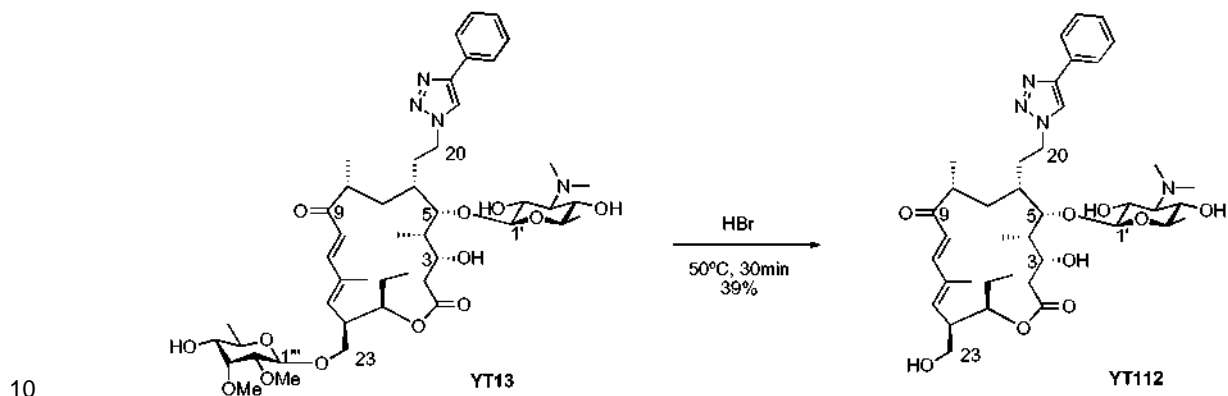
40 **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 203,1 (C-9), 203,0 (C-20), 173,6 (C-1), 146,6 (C-11), 146,2 (C-23-triazol-CH₂-benzotriazol), 142,3 (C-23-triazol-CH₂-benzotriazol), 138,0 (C-13), 137,6 (C-12), 132,7 (C-23-triazol-CH₂-benzotriazol), 127,9 (2C, C-23-triazol-CH₂-benzotriazol), 124,3 (C-23-triazol-CH₂-benzotriazol), 123,4 (C-23-triazol-

CH₂-benzotriazol), 120,0 (C-23-triazol-CH₂-benzotriazol), 118,5 (C-10), 110,0 (C-23-triazol-CH₂-benzotriazol), 104,0 (C-1'), 81,0 (C-5), 74,2 (C-15), 73,2 (C-5'), 70,7 (C-4'), 70,6 (C-2'), 70,2 (C-3'), 68,0 (C-3), 51,0 (C-23), 45,7 (C-14), 44,3 (C-8), 43,8 (C-19), 41,8 (2C, C-7', 8'), 40,2 (C-4), 39,5 (C-2), 32,8 (C-7), 31,9 (C-6), 25,5 (C-16), 17,9 (C-6'), 17,4 (C-21), 12,7 (C-22), 9,6 (C-17), 9,0 (C-18).

5

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

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



Se disolvió YT13 (0,5 g, 0,56 mmol) en HBr (3,0 ml) y después la mezcla se agitó durante 30 minutos a 50 °C. Después de confirmar el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se neutralizó añadiendo NaHCO₃ ac. sat., se extrajo con CHCl₃ y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener YT112 (Rendimiento: 39 %).

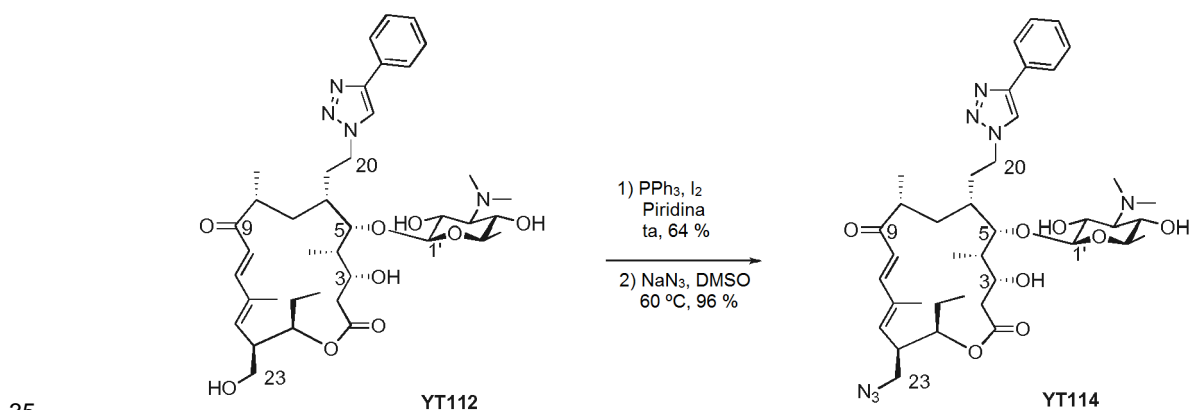
Fr: 0,5 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 7:1:0,007).

HRFABMS: calc. para C₃₉H₅₉O₉N₄: 724,4282 [M+H], m/z encontrado: 727,4307 [M+H]⁺.

20
 RMN ¹H (270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,00 (d, J = 7,3 Hz, 2H, H-20-triazol-fenilo), 7,90 (s, 1H, H-20-triazol-fenilo), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H-20-triazol-fenilo), 7,32 (t, J = 6,9 Hz, 1H, H-20-triazol-fenilo), 6,92 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,14 (d, J = 15,2 Hz, 1H, H-10), 5,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H, H-13), 4,82 (dt a, J = 9,6 Hz, 1H, H-15), 4,50 (m, 2H, H-20), 4,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-1'), 3,82 (d, J = 10,2 Hz, 1H, H-3), 3,58-3,68 (m, 3H, H-5, H-14, H-23), 3,46 (m, 1H, H-2'), 3,34 (m, 1H, H-5'), 3,09 (t, J = 9,6 Hz, 1H, H-4'), 2,72 (m, 1H, H-19), 2,56 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,35 (m, 1H, H-3'), 2,10 (m, 1H, H-6), 1,88 (d, J = 6,5 Hz, 1H, H-2), 1,75 (m, 1H, H-16), 1,81-1,57 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,49 (s, 3H, H-22), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 3H, H-6'), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H, H-21), 0,04-0,91 (m, 6H, H-17, H-18).

25
 RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,7 (C-9), 173,5 (C-1), 148,1 (C-11), 147,7 (C-20-triazol-fenilo), 140,7 (C-13), 136,0 (C-12), 131,0 (C-20-triazol-fenilo), 129,2 (C-20-triazol-fenilo), 128,9 (C-20-triazol-fenilo), 128,1 (C-20-triazol-fenilo), 126,1 (2C, C-20-triazol-fenilo), 119,9 (C-20-triazol-fenilo), 118,2 (C-10), 103,7 (C-1'), 80,1 (C-5), 75,1 (C-15), 73,4 (C-5'), 71,1 (C-4'), 71,0 (C-2'), 69,9 (C-3'), 66,9 (C-3), 62,7 (C-23), 48,0 (C-20), 47,9 (C-8), 47,0 (C-14), 45,0 (C-19), 41,8 (2C, C-7', 8'), 40,8 (C-4), 39,8 (C-2), 32,3 (C-7), 31,9 (C-6), 25,7 (C-16), 18,0 (C-6'), 17,7 (C-21), 13,4 (C-22), 9,8 (C-17), 9,4 (C-18).

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



A una solución de PPh₃ (144 mg, 0,55 mmol) y I₂ (70 mg, 0,55 mmol) en piridina (1,0 ml) se añadió YT112 (80 mg, 0,11 mmol) en una atmósfera de N₂ y después la mezcla se agitó durante 4 horas a ta. Después de confirmar el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃. La capa orgánica se lavó con

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. sat. y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxo-23-I-23-desoxi-5-O-micaminosiltionolida (Rendimiento: 64 %).

5 A una solución de 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxo-23-I-23-desoxi-5-O-micaminosiltionolida (57 mg, 0,068 mmol) en DMSO (0,6 ml) se añadió NaN_3 (13 mg, 0,20 mmol) y después la mezcla se agitó durante 30 minutos a 60 °C. Después de confirmar el consumo completo del material de partida por CL de masas, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 . La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener YT114 (Rendimiento: 96 %).

Fr: 0,5 (CHCl_3 : MeOH: NH_4OH = 5:1:0,005).

HRFABMS: calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_8\text{N}_7$: 752,4347 [M+H], m/z encontrado: 752,4354 [M+H]⁺.

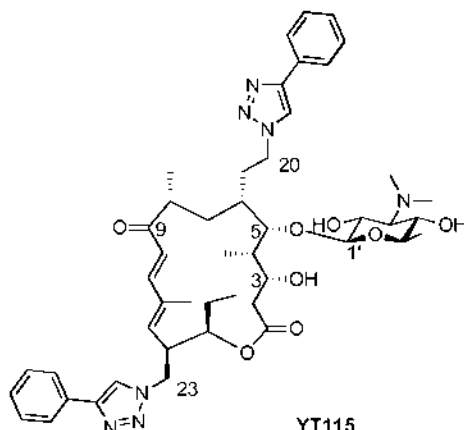
15 **RMN ¹H (270MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 8,00 (d, J = 7,3 Hz, 2H, H-20-triazol-fenilo), 7,90 (s, 1H, H-20-triazol-fenilo), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H-20-triazol-fenilo), 7,32 (t, J = 6,9 Hz, 1H, H-20-triazol-fenilo), 6,92 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,14 (d, J = 15,2 Hz, 1H, H-10), 4,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H, H-13), 4,72 (dt a, J = 9,6 Hz, 1H, H-15), 4,60 (m, 2H, H-20), 4,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-1'), 3,82 (d, J = 10,2 Hz, 1H, H-3), 3,50 (m, 1H, H-5), 3,42-3,35 (m, 4H, H-23, H-2', H-5'), 3,22 (m, 1H, H-14), 3,09 (t, J = 9,6 Hz, 1H, H-4'), 2,72 (m, 1H, H-19), 2,56 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,35 (m, 1H, H-3'), 2,10 (m, 1H, H-6), 1,88 (d, J = 6,5 Hz, 1H, H-2), 1,75 (m, 1H, H-16), 1,81-1,57 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,49 (s, 3H, H-22), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 3H, H-6'), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H, H-21), 0,04-0,91 (m, 6H, H-17, H-18).

20 **RMN ¹³C (67,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 203,7 (C-9), 173,5 (C-1), 148,1 (C-11), 147,6 (C-20-triazol-fenilo), 140,7 (C-13), 136,0 (C-12), 131,0 (C-20-triazol-fenilo), 129,2 (C-20-triazol-fenilo), 128,9 (C-20-triazol-fenilo), 128,1 (C-20-triazol-fenilo), 126,1 (2C, C-20-triazol-fenilo), 119,5 (C-20-triazol-fenilo), 118,2 (C-10), 103,7 (C-1'), 80,1 (C-5), 75,1 (C-15), 73,4 (C-5'), 71,1 (C-4'), 71,0 (C-2'), 69,9 (C-3'), 66,9 (C-3), 51,9 (C-23), 48,0 (C-20), 47,9 (C-8), 47,0 (C-14), 45,0 (C-19), 41,8 (2C, C-7', 8'), 40,8 (C-4), 39,6 (C-2), 32,3 (C-7), 31,5 (C-6), 25,5 (C-16), 18,0 (C-6'), 17,7 (C-21), 13,1 (C-22), 9,7 (C-17), 9,3 (C-18).

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

30 A una solución de YT114 (0,24 g, 0,30 mmol) en CH_3CN o MeOH (3,0 ml) se añadieron CuI (2,9 mg, 0,015 mmol), TBTA (1,6 mg, 3,0 μmol) y un compuesto de acetileno adecuado, y después la mezcla se agitó a ta hasta que se completó la reacción. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 , se lavó con NH_3 ac. al 10 %. Después de retirar CuI, el filtrado se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida 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-micaminosiltionolida (YT115)

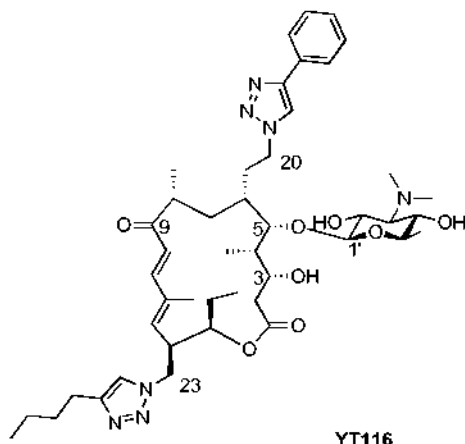


40 Rendimiento: 85 %

Fr: 0,6 (CHCl_3 : MeOH: NH_4OH = 6:1:0,006).

HRFABMS: calc. para $\text{C}_{47}\text{H}_{63}\text{O}_8\text{N}_7\text{Na}$: 876,4636 [M+Na], m/z encontrado: 876,4662 [M+Na]⁺.

45 **RMN ¹H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 8,10 (s, 2H, H-20-triazol-fenilo), 7,90 (s, 2H, H-20-triazol-fenilo), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 3H, H-20-triazol-fenilo), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 4H, H-20-triazol-fenilo), 7,32 (t, J = 6,9 Hz, 1H, H-20-triazol-fenilo), 6,65 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,09 (d, J = 15,2 Hz, 1H, H-10), 4,80 (d a, J = 9,6 Hz, 1H, H-13), 4,67 (dt a, J = 9,6 Hz, 1H, H-15), 4,60 (m, 2H, H-23), 4,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-1'), 4,01 (m, 2H, H-20), 3,84 (d, J = 10,2 Hz, 1H, H-3), 3,50 (m, 1H, H-5), 3,45-3,35 (m, 2H, H-2', H-5'), 3,18 (m, 1H, H-14), 3,09 (t, J = 9,6 Hz, 1H, H-4'), 2,64 (m, 1H, H-19), 2,63 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,45 (m, 1H, H-3'), 2,15 (m, 1H, H-19), 1,85 (m, 1H, H-6), 1,88 (d, J = 6,5 Hz, 1H, H-2), 1,75 (m, 1H, H-16), 1,81-1,57 (m, 4H, H-4, H-7, H-16), 1,49 (s, 3H, H-22), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 3H, H-6'), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H, H-21), 0,04-0,91 (m, 6H, H-17, H-18).

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

5

Rendimiento: 92 %

Fr: 0,6 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 6:1:0,006).**HRFABMS:** calc. para C₄₅H₆₇O₈N₇Na: 857,0588 [M+Na], m/z encontrado: 856,4954 [M+Na]⁺.

10 **RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 8,10 (s, 2H, H-20-triazol-fenilo), 7,90 (s, 2H, H-20-triazol-fenilo, H-23-triazol-butilo), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 3H, H-20-triazol-fenilo), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 4H, H-20-triazol-fenilo), 7,32 (t, J = 6,9 Hz, 1H, H-20-triazol-fenilo), 6,62 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-11), 6,09 (d, J = 15,2 Hz, 1H, H-10), 4,78 (d a, J = 9,6 Hz, 1H, H-13), 4,64 (dt a, J = 9,6 Hz, 1H, H-15), 4,60 (m, 2H, H-23), 4,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-1'), 3,90 (m, 2H, H-20), 3,84 (d, J = 10,2 Hz, 1H, H-3), 3,50 (m, 1H, H-5), 3,45-3,35 (m, 2H, H-2', H-5'), 3,09 (t, J = 9,6 Hz, 1H, H-4'), 3,07 (m, 1H, H-14), 2,64 (m, 1H, H-19), 2,63 (m, 1H, H-8), 2,49 (s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2,45 (m, 1H, H-3'), 2,15 (m, 1H, H-19), 1,85 (m, 1H, H-6), 1,65 (m, 1H, H-2), 1,86-1,39 (m, 8H, H-4, H-7, H-16, H-22), 1,36-1,10 (m, 12H, H-21, H-6', H-triazol-butilo), 1,02-0,97 (m, 6H, H-18, H-triazol-butilo), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H, H-17).

15

Ensayos de discos de papel

20 (1) Se determinaron las actividades bacterianas frente a Mannheimia y Pasteurella mediante las siguientes etapas:

1) Se proporcionaron *M. hemolytica* KB345 (cepa con sensibilidad a tilmicosina) y *M. hemolytica* KB346 (Cepa con baja sensibilidad a tilmicosina). La cepa KB 345 almacenada a -80°C se sembró en medio de agar BHIB (10 ml) utilizando Microbank (Pro-Lab) y clavos de platino. Tras incubar estáticamente la cepa KB 345 durante 24 horas a 37°C, se sembró para en medio de agar inclinado BHIB (7 ml) de mantenimiento utilizando un asa de platino, incubado estáticamente adicionalmente durante 24 horas a 37°C para obtener el agar inclinado. Un asa de platino de la cepa KB 345 almacenado en el agar inclinado se inoculó en un tubo de ensayo grande cargado con medio líquido BHIB (10 ml) y se incubó a continuación durante 24 horas a 37 °C con agitación.

25

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

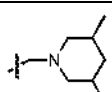
35 3) En un medio de agar fundido BHIB se inoculó un 1% del caldo obtenido en la etapa 1) anterior para preparar una placa de ensayo. Después de fraguar el medio, el disco de papel preparado en la etapa 2) anterior se colocó sobre la placa y se incubó a 37°C.

4) Después de un día, se determinaron el diámetro de la zona de inhibición y la claridad (A a E).





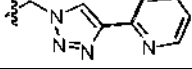
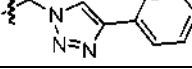
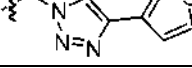
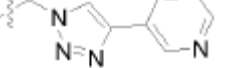
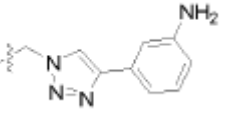
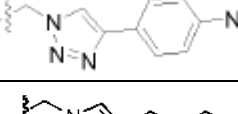
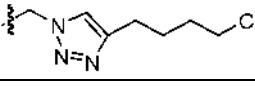
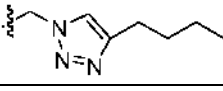
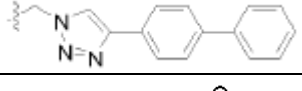
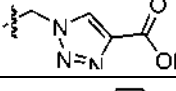
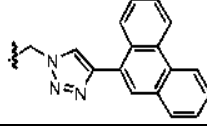
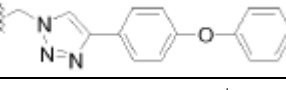
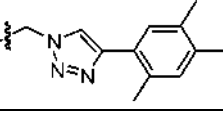
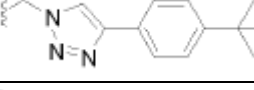
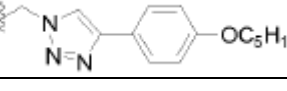
Para la cepa KB346, se repitieron los mismos procedimientos.

40 En las Tablas siguientes se muestran los resultados de los ensayos:

Tabla 2. Mannheimia hemolytica KB345:

Muestra	sustituyente en la posición 20	Zona de inhibición (mm) y claridad (A a E)				
		disco de 100 mg/ 6 mm	disco de 30 mg/ 6 mm	disco de 10 mg/ 6 mm	disco de 3 mg/6 mm	disco de 1 mg/6 mm
Tilosina	-	11,0A	10,5B	-	-	-
Tilmicosina		NT	NT	16,0A	13,5A	10,7A

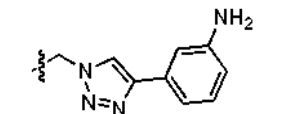
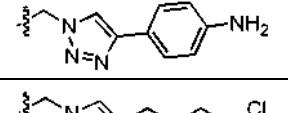
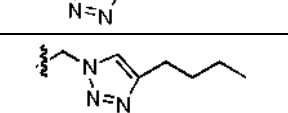
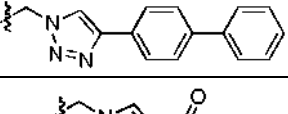
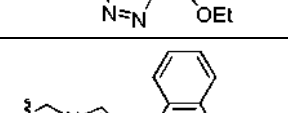
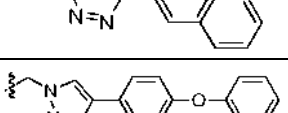
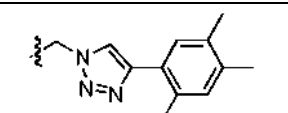
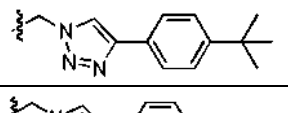
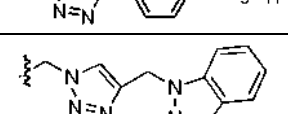
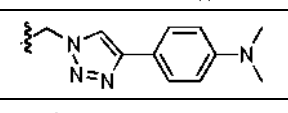
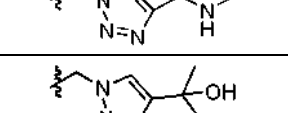
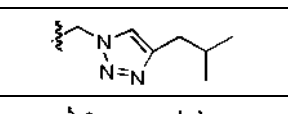
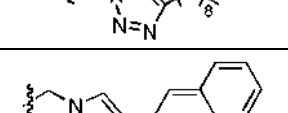
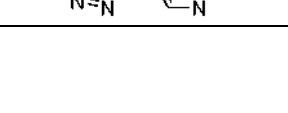

ES 2 661 456 T3

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
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
YT37		12,5A	9,0A	-	-	NT

Tabla 3. *Mannhemia hemolytica* KB346

Muestra	sustituyente en la posición 20	Zona de inhibición (mm) y claridad (A a E)				
		disco de 100 mg/ 6 mm	disco de 30 mg/6 mm	disco de 10 mg/6 mm	disco de 3 mg/6 mm	disco de 1 mg/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		-	-	-	-	-
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	-
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 A	8,0 B	-	-	-
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	-	-	-

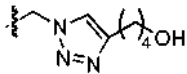
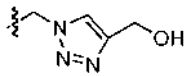
YT36		11,0 A	8,0 A	-	-	-
YT37		-	-	-	-	-

Tabla 4. *Mannhemia hemolytica* KB345

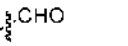

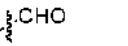

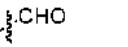

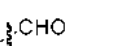
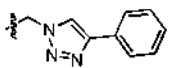
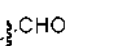
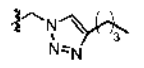
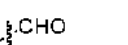
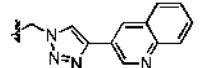
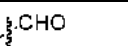
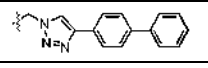
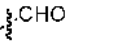
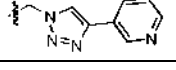
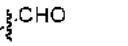
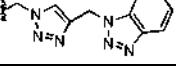
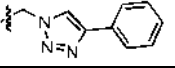

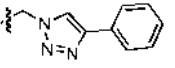

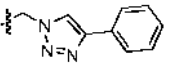

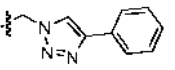
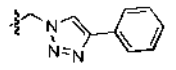
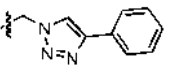
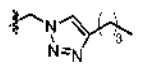
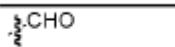
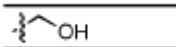
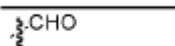

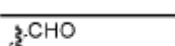

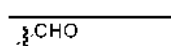
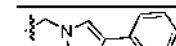
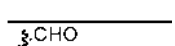
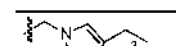
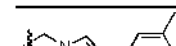




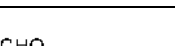

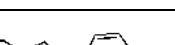
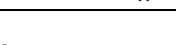
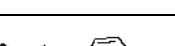
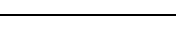
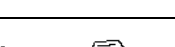
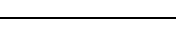
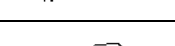
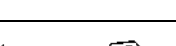
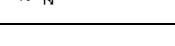
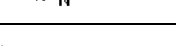
Muestra	sustituyente en la posición 20	sustituyente en la posición 23	Zona de inhibición (mm) y claridad (A a E) mg/6 mm				
			disco de 100 mg/ 6 mm	disco de 30 mg/ 6 mm	disco de 10 mg/ 6 mm	disco de 3 mg/6 mm	disco de 1 mg/6 mm
Tilmicosina	-	-	NT	-	18,0 A	16,0 A	12,0 A
Tilosina	-	-	11,0 A	10,5 B	-	-	-
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	-	-
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 la posición 20	sustituyente en la posición 23	Zona de inhibición (mm) y claridad (A a E)				
			disco de 100 mg/ 6 mm	disco de 30 mg/ 6 mm	disco de 10 mg/ 6 mm	disco de 3 mg/ 6 mm	disco de 1 mg/ 6 mm
Tilmicosina	-	-	NT		11,0A	-	-
Tilosina	-	-	11,0A	10,5B	-	-	-
YT106			17,0A	13,0A	9,0A	-	-
YT111			13,0A	8,5 A	-	-	-
YT107			15,0A	10,5A	-	-	-
YT101			-	-	-	-	-
YT102			-	-	-	-	-
YT103			-	-	-	-	-
YT104			-	-	-	-	-
YT109			9,0A	-	-	-	-
YT110			8,0A	-	-	-	-
YT1 12			11,5A	-	-	-	-
YT1 13			-	-	-	-	-
YT114			-	-	-	-	-
YT1 15			-	-	-	-	-
YT116			-	-	-	-	-

5 (2) Se determinaron las actividades antibacterianas frente a otras bacterias con *Micrococcus luteus* ATCC9341 (1), *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 a continuación el caldo de siembra se combinó con el medio en la relación de 1:99 para obtener una mezcla de ensayo. *Micrococcus luteus* ATCC9341, *Escherichia*

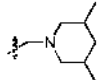
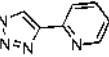
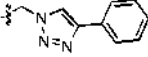
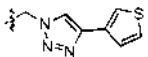
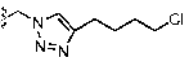
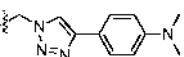
coli NIHJ y Xanthomonas campestris KB88 se incubaron respectivamente en medio agar nutriente y se inoculó al 0,2%, 0,5% y 1,0%. Mucor racemosus IFO 4581 y Candida albicans ATCC 64548 se incubaron respectivamente en medio agar GY y a continuación se inocularon a 0,3% y 0,2%.

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

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

10

Tabla 6. Seis bacterias

Muestra	sustituyente en la posición 20	disco de mg/ 6 mm	Zona de inhibición (mm) y claridad					
			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	-	-
		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 inhibitoras mínimas (MIC) frente a los patógenos más prevalentes en ganado (Mannheimia Haemolytica, 3 aislados) y cerdo (A. pleuropneumoniae, 6 aislados). En la Tabla 7 se resumen los resultados.

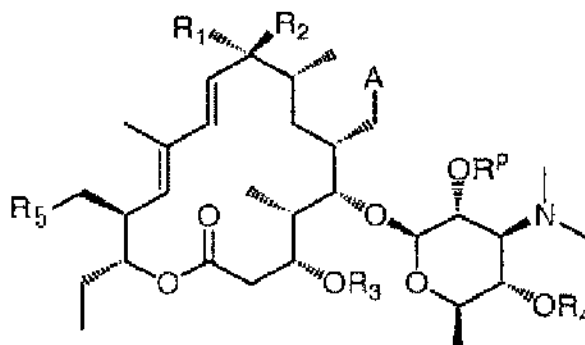
15

Tabla 7. MIC (µg/ml)

Compuesto	aislado de M. haemolytica			aislados de pleuropneumoniae					
	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

REIVINDICACIONES

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



(I)

5

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables;

10

en la que, A se selecciona entre halógeno, CH₂-N₃, hidroxilo, CHO, CH₂-OH, CH₂-halógeno y CH₂-R';

R1 y R2 tomados juntos son oxo;

R3 es hidrógeno;

R4 es hidrógeno;

R5 se selecciona entre hidroxilo, N₃, halógeno, 6-desoxi-2,3-di-O-metil-b-d-alo-hexapiranosiloxi y R';

15

R7 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, alqueno C2-C6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, alquino C2-C6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido;

20

R^P es hidrógeno;

y cada R' es independientemente 4-R-1,2,3-triazol-1-ilo; y donde cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

25

(1) alquilo C1-C9, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, -OR7 donde R7 es como se ha definido anteriormente;

30

(2) alqueno C2-C9, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, -OR7 donde R7 es como se ha definido anteriormente;

35

(3) alquino C2-C9, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, -OR7 donde R7 es como se ha definido anteriormente;

(4) cicloalquilo C3-C14;

(5) cicloalquilo C3-C14 sustituido;

(6) arilo;

(7) arilo sustituido;

(8) heterocíclico;

(9) heterocíclico sustituido; y

40

(10) -COOR7, donde R7 es como se ha definido anteriormente;

con la condición de que al menos uno de A y R5 se defina como A = CH₂-R' y/o R5 = R'.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que;

A es CH₂-R';

45

R1 y R2 tomados juntos son oxo;

R3 es H;

R4 es H; y

R5 es 6-desoxi-2,3-di-O-metil-b-d-alo-hexapiranosiloxi.

50

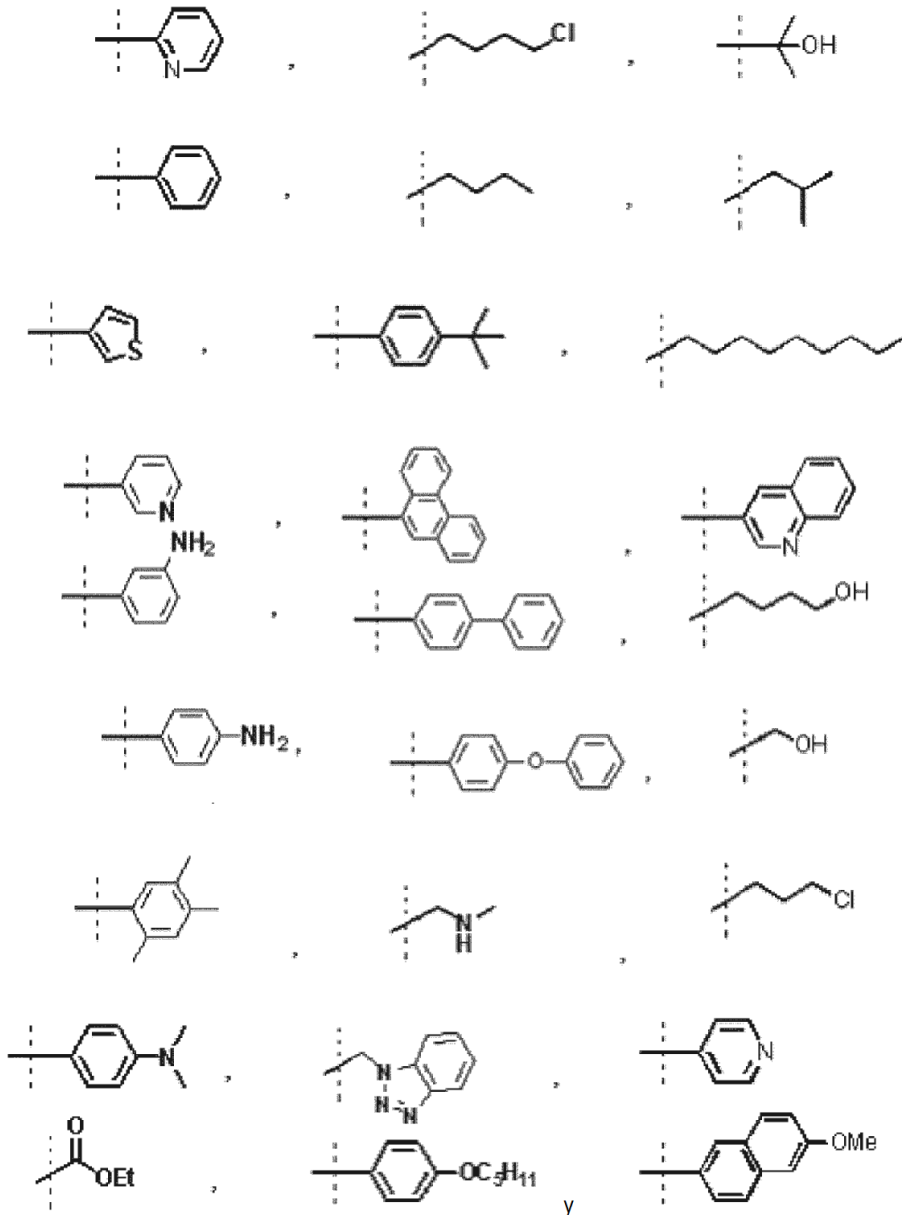
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que;

A es CHO;

R1 y R2 tomados juntos son oxo;
 R3 es H;
 R4 es H; y
 R5 es R'.

5

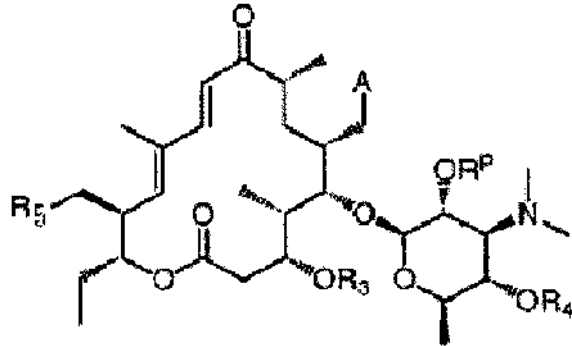
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que;
 R se selecciona entre el grupo que consiste en



10

método que comprende las siguientes etapas:

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



(II)

5

en la que,

10 R5 es hidroxilo; y los otros grupos de variables son como se definen en la reivindicación 1, con una azida seleccionada entre difenilfosforil azida (DPPA) o azida sódica (NaN₃) para formar un compuesto de dicha fórmula (II) en donde R5 es -N₃ y los otros grupos de variables son como se definen en la reivindicación 1; y

15 (ii) haciendo reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (II) en la que R5 es -N₃ y los otros grupos de variables son como se definen en la reivindicación 1 con un R-C≡CH, en donde R es como se ha definido en la reivindicación 1 anterior, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (II),

20 en la que R5 es R' y A, R3, R4, R' y R^p son como se han definido anteriormente.

7. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos uno de vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 8. La composición farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 7 para uso en el tratamiento o la prevención de infecciones o trastornos bacterianos asociados a infecciones bacterianas en animales.

9. Uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones o trastornos bacterianos asociados a infecciones bacterianas en un animal.

30 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento o la prevención de infecciones o trastornos bacterianos asociados a infecciones bacterianas en un animal.