

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 615**

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: **23.05.2014 PCT/EP2014/060665**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014 WO14187957**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2014 E 14725726 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2999707**

54 Título: **Derivados de tilosina y método para la preparación de los mismos**

30 Prioridad:

23.05.2013 EP 13169009

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

28.05.2018

73 Titular/es:

**BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (50.0%)
51368 Leverkusen, DE y
KITASATO INSTITUTE (50.0%)**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 669 615 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).

tales como *Pasteurella* o *Mannheimia*. Son los antibióticos más habitualmente usados e importantes en animales de granja.

5 Sin embargo, los nuevos antibióticos están inextricablemente asociados con la aparición de bacterias resistentes. Por consiguiente, aún hay una necesidad de proporcionar nuevos antibióticos.

Los antecedentes pueden reflejarse en las siguientes referencias de patente y que no son de patente:

Referencias de patente:

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

10

Referencias que no son patente:

- Woodward, R. B., *Angew. Chem.* **1957**, 69, 50-58.
 Brockmann, H.; Henkel, W. *Naturwissenschaften.* **1950**, 37, 138.
 15 Pinnert-Sindico, S.; Ninet, L.; Preud'homme, J.; Cosar, C. Rhone-Poulenc Research Labs., París, *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.
 20 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, Tokio (2000), Cattle death loss: the
 25 National Statistics Service (NASS). Departamento de agricultura de Estados Unidos, 5 de mayo (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.
 30 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. en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, Padwa, Ed.; Wiley: Nueva 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.
 35
 Macrolide antibiotics. Chemistry, biology, and practice. Editado por Omura, S. Academic Press, Inc., Orlando, FL 32887. 1984.
 Hirose, T.; Sunazuka, T.; Noguchi, Y.; Yamaguchi, Y.; Hanaki, H.; Sharpless, K. B.; Omura, S. *Heterocycles*, 2006, 69, 55-61.
 40 Kirst, H. A.; Toth, J. E.; Debono, M.; Willard, K. E.; Truedell, B. A.; Ott, J. L.; Counter, F. T.; Felty-Duckworth, A. M.; Pekarek, R. S. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 1631-1641.
 Mereu, A.; Moriggi, E.; Napoletano, M.; Regazzoni, C.; Manfredini, S.; Mercurio, T. P.; Pellacini, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 5801-5804.
 Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 2597.
 45 Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* 2004, 6, 2853-2855.
 Noboru Kagei: *Journal of preventive medicine*, 1985, 199, 32-33.
 Yoshio Ueno, Satoshi Omura: "Microbial Chemistry, 2.^a edición", Nankodo (1986).
 Tsuyoshi Yamada: "Fight between bacterium and human", Ishiyaku Publishers, Inc.
 Satoshi Omura, Ruiko Oiwa: *Chemistry and Biology*, 1982, 20, 10-12.
 50 Cassinelli, G.; Cotta, G.; D'Amico, G.; Della, B. C.; Grein, A.; Mazzoleni, R.; Ricciardi, M. L.; Tintinelli, R. *Arch. Mikrobiol.* 1970, 70, 197-210.
 Bruna, D. C.; Ricciardi, M. L.; Sanfilippo, A. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1973, 3, 708-710.
 Hamill, R. L.; Hoehn, M. M. *J. Antibiot.* 1964, 17, 100-103.
 Probst, G. W.; Hoehn, M. M.; Woods, B. L. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1966, 789-795.

Haneisi, T.; Arai, M.; Kitano, N.; Yamamoto, S. J. Antibiot. 1974, 27, 339-342.
 Masatoshi Inukai, Hiroshi Mishima: Current Chemistry special 9 "Advanced antibiotics", Tokyo Kagakudojin, 1987, 37-43.

- 5 a) Omura, S.; Otaguro, 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.; Otaguro, K.; Tanaka, H.; Omura, S. J. Antibio. 1989, 42, 156-158.
 Giencke, W.; Ort, O.; Stark, H. Liebigs. Ann. Chem. 1989. 671-676.
 10 Moss, R. A.; Landon, M. J.; Luchter, K. M.; Mamantov, A. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 4392-4394.
 Tsuzuki, K.; Yan, F.; Otaguro, 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.
 15 Naora, H.; Ohnuki, T.; Nakamura, A. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1988, 61, 993-994.
 Thakkalapally, A.; Benin, V. Tetrahedron. 2005, 61, 4939-4948.

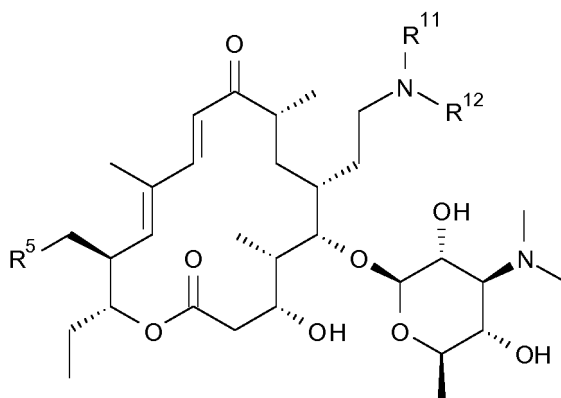
Sumario de la invención

20 El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevas entidades químicas eficaces en el tratamiento o la prevención de infecciones en animales, causadas por bacterias tales como:

25 *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.*, *Capnytophaga 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.*

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

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



(IIa)

45 o una de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables; en la que,

R⁵ es hidroxilo
 cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre
 50 hidrógeno;
 CHO;

C₁-C₆-X, en el que X se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno y N₃, CN;

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;

5 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;

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

cicloalquilo C3-C14;

10 cicloalquilo C3-C14 sustituido;

arilo;

arilo sustituido;

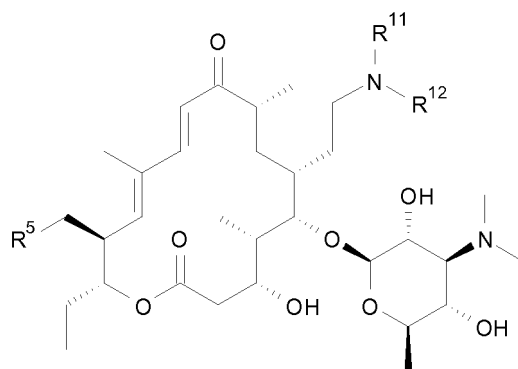
heterocíclico;

heterocíclico sustituido;

15 en el que al menos R¹¹ o R¹² es alquilo C1-C3, sustituido con un 1,2,3-triazol sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterocíclico y heterocíclico sustituido.

En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos de dicha fórmula (IIa), en la que: uno de R¹¹ y R¹² es alquilo C1-C2, sustituido con un 1,2,3-triazol sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterocíclico y heterocíclico sustituido, y el otro de R¹¹ y R¹² es hidrógeno o

20 alquilo C1-C2, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilo y arilo sustituido. También se describe un método para preparar un compuesto de la fórmula (IIa):



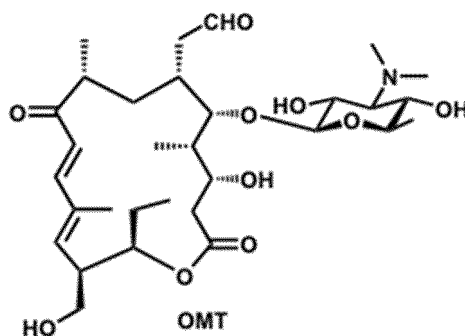
25

(IIa)

en la que R⁵, R¹¹ y R¹² son como se ha definido anteriormente;

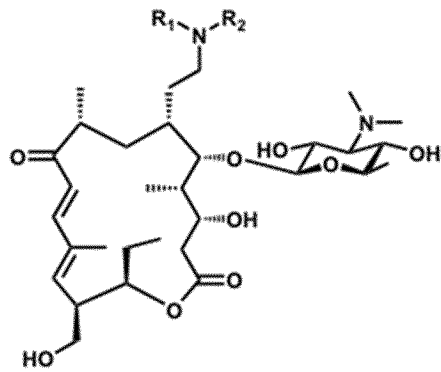
método que comprende al menos una de las siguientes etapas (i), (ii), (iii) y/o (iv):

30 (i) haciendo reaccionar O-micaminosiltilonolida (OMT):



35

con una amina de fórmula general NR¹R² para formar un compuesto de la siguiente fórmula (IIb)



(IIb)

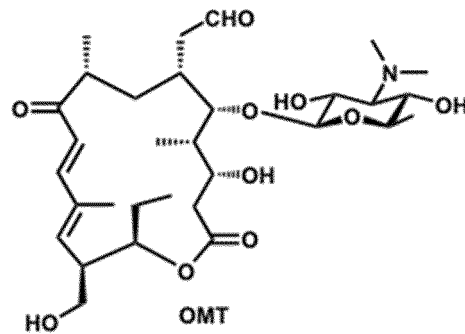
en la que

5 R^1 es como se ha definido para R^{11} y R^{12} en la fórmula (IIa) anterior, y
 R^2 es alquilo C2-C6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido; o

10 (ii) haciendo reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IIb), en la que

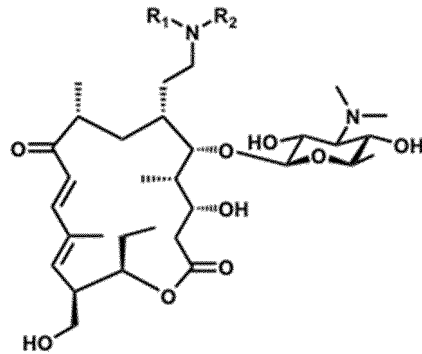
R^1 es como se ha definido para R^{11} y R^{12} en la fórmula (IIa) anterior, y
 R^2 es alquilo C2-C6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido con un $R-N_3$, en el que
15 R es como se ha definido para R^{11} o R^{12} en la fórmula (IIa) anterior, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (IIa); o

(iii) haciendo reaccionar O-micaminosiltionolida (OMT):



20

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



(IIb)

25 en la que

R^1 es como se ha definido para R^{11} y R^{12} en la fórmula (IIa) anterior, y
 R^2 es alquilo C1-C6, que porta un sustituyente de N_3 y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y

heterocíclico sustituido; o

(iv) haciendo reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IIb), en la que

R¹ es como se ha definido para R¹¹ y R¹² en la fórmula (IIa) anterior, y

R² es alquilo C1-C6, que porta un sustituyente de N₃ y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido

con un R-C=CH, en el que R es como se ha definido para R¹¹ o R¹² en la fórmula (IIa) anterior, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (IIa).

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

En este contexto, se prefieren composiciones farmacéuticas o veterinarias que comprenden el compuesto de fórmula (IIa) como se menciona anteriormente. Estas composiciones, así como los compuestos de fórmula (IIa) como se menciona anteriormente, pueden usarse preferiblemente para el tratamiento de mastitis en mamíferos no humanos, tales como ganado bovino, camellos, búfalos, cabras u ovejas, más preferiblemente en rumiantes que se usan para la producción de leche para consumo humano, tales como ganado bovino, búfalos, ovejas y cabras.

En otras realizaciones adicionales, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (IIa) para su uso como un medicamento.

En realizaciones adicionales, la presente invención describe compuestos de acuerdo con la fórmula (IIa) como se describe anteriormente para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en un animal.

En realizaciones adicionales, la presente invención describe una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (IIa) como se describe anteriormente y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En este contexto se prefieren composiciones farmacéuticas o veterinarias para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en un animal.

Los compuestos de la presente invención tienen diferente estructura química de la tilosina o tilmicosina, aunque los presentes compuestos pueden tener actividades antibacterianas similares o superiores a las de tilosina o tilmicosina. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse como sustitutos para tilosina o tilmicosina, particularmente para tratar infecciones o trastornos relacionados causados por bacterias resistentes a tilosina o tilmicosina. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en animales.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

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

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.

La expresión "alqueno C2-C6" o similar, como se usa en el presente documento, se refiere a radicales 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, propeno, isobuteno, 1,3-hexadieno, n-hexeno y 3-penteno.

La expresión "alquino C2-C6" o similar, como se usa 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 dobles enlaces. Los ejemplos de alquino C2-C6 incluyen, pero sin limitación, propino, isopentino, 1,3-hexadieno, n-hexino, 3-pentino y 1-hexen-3-ino.

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

5 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.

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

15 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, tal como, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y similares.

20 El término "heterocicloalquilo", como se usan en el presente documento, se refiere a un grupo no aromático bi o tricíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que comprende anillos condensados de seis miembros que tiene 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.

25

30 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.

35 El término "arilo sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, 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, OCONH-alquilo C1-C6, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)-alquilo C1-C6, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, NHCONH-alquilo 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, bencil-tio, alquil C1-C6-tio o metiltiométilo.

40

45

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, OCONH-alquilo C1-C6, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)-alquilo C1-C6, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO₂-alquilo, NHCO₂-arilo, NHCO₂-heteroarilo, NHCONH₂, NHCONH-alquilo 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 metiltiométilo.

50

55

60 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, OCONH-alquilo C1-C6, OCONH-arilo, OCONH-heteroarilo, NHC(O)-alquilo C1-C6,

65

NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO_2 -alquilo, NHCO_2 -arilo, NHCO_2 -heteroarilo, NHCONH_2 , NHCONH -alquilo C1-C6, NHCONH -arilo, NHCONH -heteroarilo, SO_2 -alquilo C1-C6, SO_2 -arilo, SO_2 -heteroarilo, SO_2NH_2 , SO_2NH -alquilo C1-C6, SO_2NH -arilo, SO_2NH -heteroarilo, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2Cl_2 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, 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, NO_2 , CN, C(O)-alquilo C1-C6, C(O)-arilo, C(O)-heteroarilo, CO_2 -alquilo, CO_2 -arilo, CO_2 -heteroarilo, CONH_2 , alquilo CONH -C1-C6, CONH -arilo, CONH -heteroarilo, OC(O)-alquilo C1-C6, OC(O)-arilo, OC(O)-heteroarilo, OCO_2 -alquilo, OCO_2 -arilo, OCO_2 -heteroarilo, OCONH_2 , OCONH -alquilo C1-C6, OCONH -arilo, OCONH -heteroarilo, NHC(O)-alquilo C1-C6, NHC(O)-arilo, NHC(O)-heteroarilo, NHCO_2 -alquilo, NHCO_2 -arilo, NHCO_2 -heteroarilo, NHCONH_2 , NHCONH -alquilo C1-C6, NHCONH -arilo, NHCONH -heteroarilo, SO_2 -alquilo C1-C6, SO_2 -arilo, SO_2 -heteroarilo, SO_2NH_2 , SO_2NH -alquilo C1-C6, SO_2NH -arilo, SO_2NH -heteroarilo, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2Cl_2 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, 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 $-\text{NH}_2$. 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 $-\text{N}_3$, que puede comprender $-\text{N}-\text{N}=\text{N}$ o $-\text{N}=\text{N}=\text{N}$.

"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 de síntesis 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 de síntesis 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.

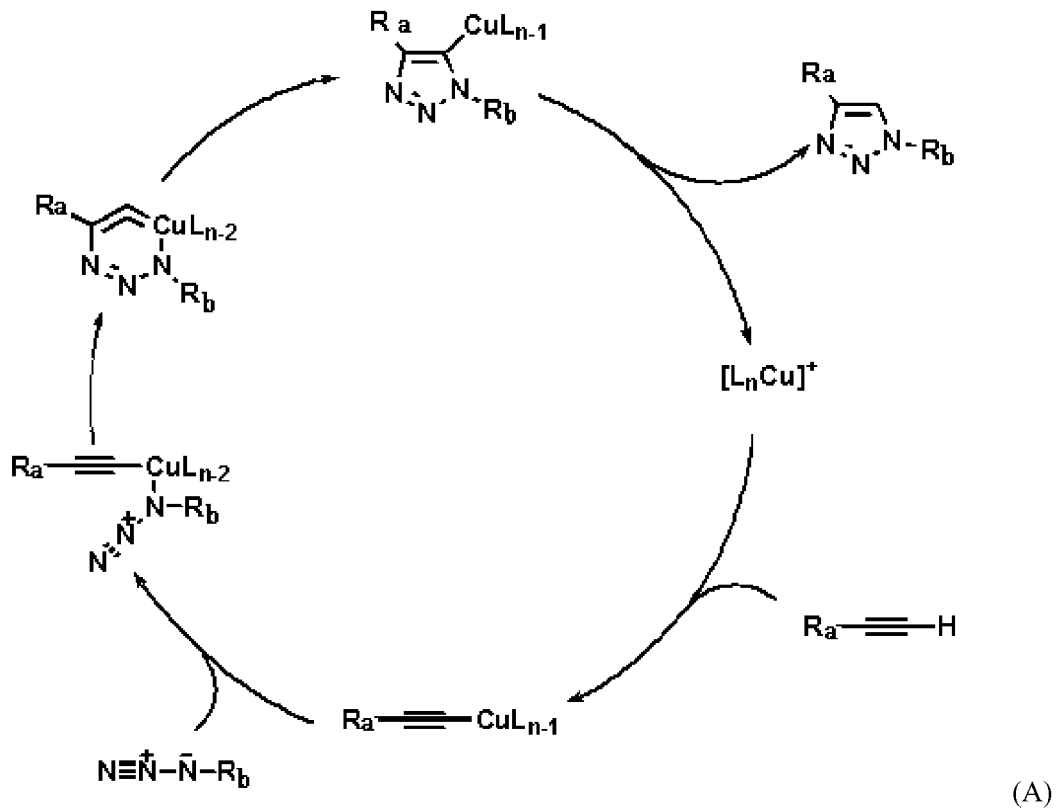
La expresión "hidroxilo protegido", se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se ha definido anteriormente, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, grupos benzoílo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo.

"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 de síntesis 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 de síntesis 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.

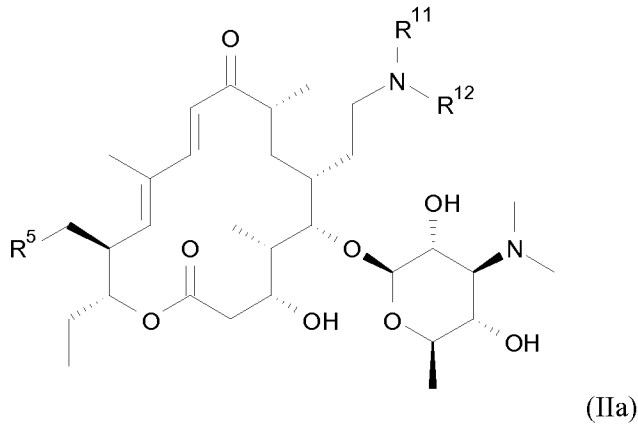
El compuesto de la presente invención puede prepararse, pero sin limitación, por cualquier método convencional conocido para un técnico con una habilidad habitual, por ejemplo de acuerdo con uno cualquiera de los métodos descritos más adelante, normalmente análogos al método detallado en los Ejemplos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



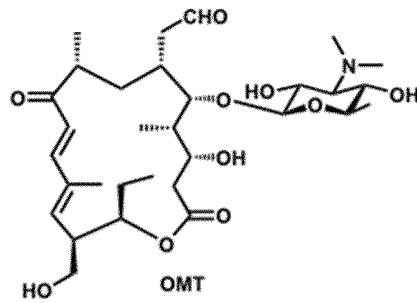
5 en el que Ra y Rb indica cualquiera de los grupos funcionales y LnCu indica catalizador de cobre. La química de click puede caracterizarse normalmente mediante regioselectividad y selectividad de grupo funcional sofisticada, condición de reacción leve, alto rendimiento y aplicabilidad para una gran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

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

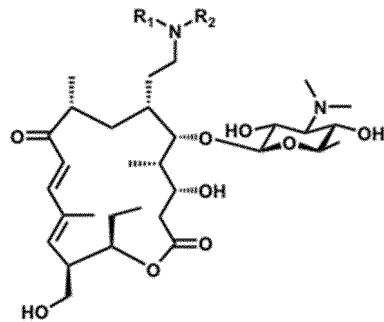


10 en la que R⁵, R¹¹ y R¹² son como se ha definido anteriormente; método que comprende las siguientes etapas:

15 (i) haciendo reaccionar O-micaminosiltionolida (OMT):



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



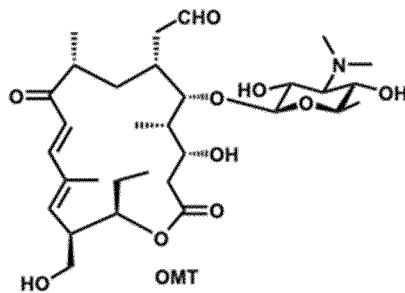
5

en la que

10 R^1 es como se ha definido para R^{11} y R^{12} en la fórmula (IIa) anterior, y
 R^2 es alquínilo C2-C6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido; y

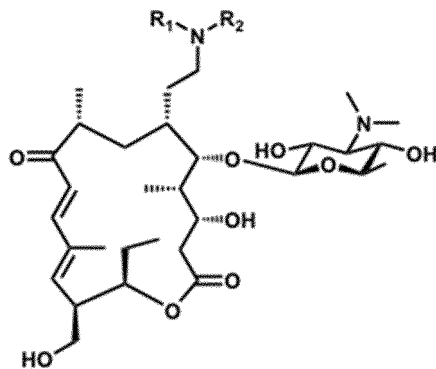
15 (ii) haciendo reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IIb) con un $R-N_3$, en el que R es como se ha definido para R^{11} o R^{12} en la fórmula (IIa) anterior, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (IIa); o

(iii) haciendo reaccionar O-micaminosiltionolida (OMT):



20

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



(IIb)

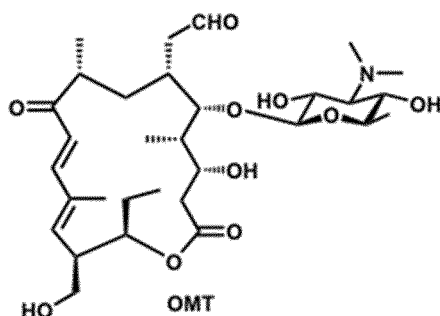
en la que

R^1 es como se ha definido para R^{11} y R^{12} en la fórmula (IIa) anterior, y

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

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

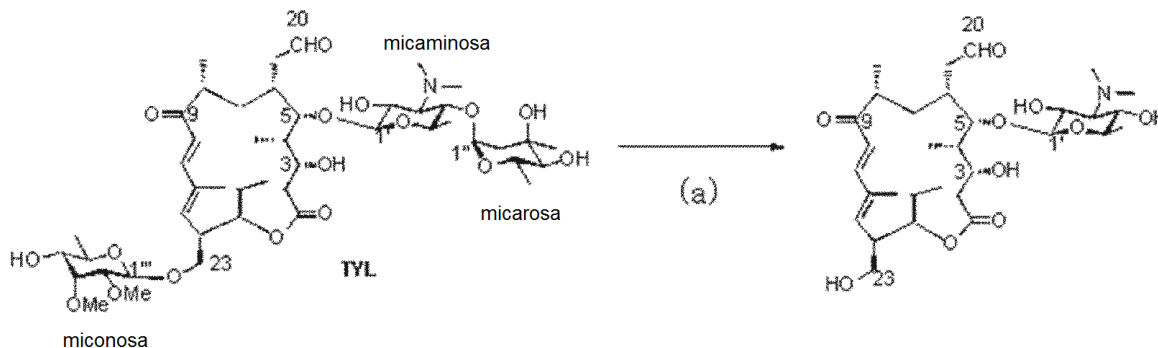
El compuesto de partida de la fórmula:



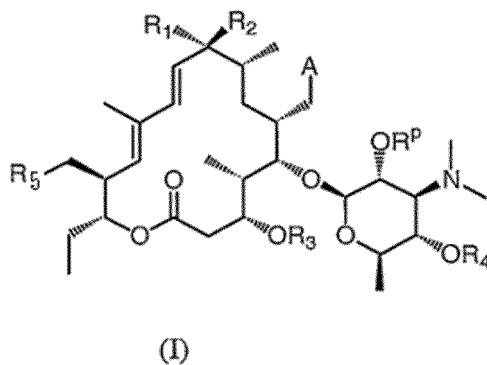
pueden prepararse realizando, por ejemplo, las siguientes subetapas:

(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.

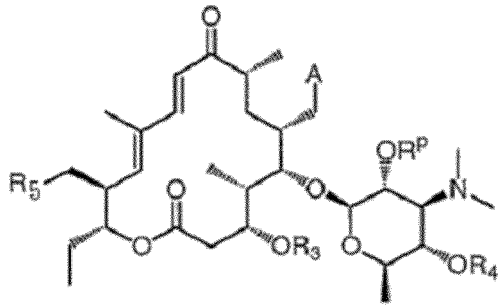


Un ejemplo para un método para preparar un compuesto de la fórmula (I) (no de acuerdo con la invención):



en la que A es CH_2-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:

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



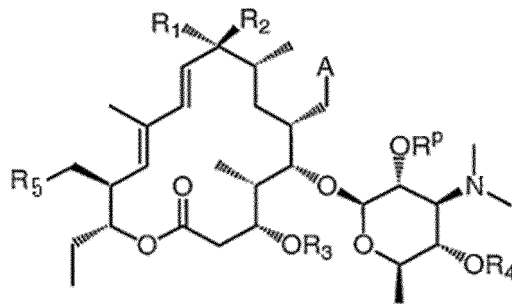
(II)

en la que,

- 5 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.

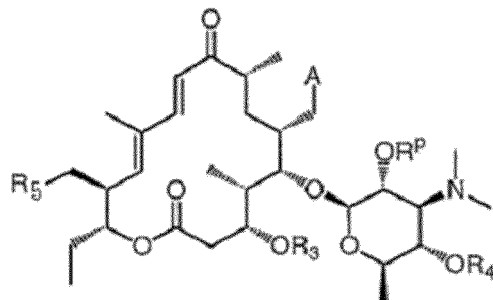
- 15 Un ejemplo adicional, para un método para preparar un compuesto de la fórmula (I) (no de acuerdo con la invención):



(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)

en la que,

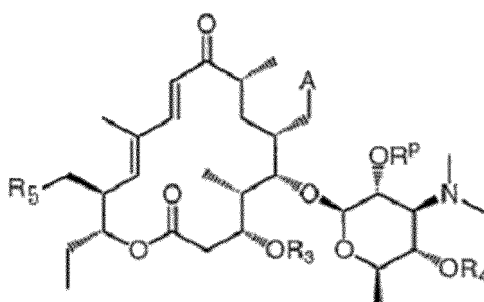
R5 es hidroxilo; y

5 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 (NaN_3) para formar un compuesto de dicha fórmula (II) en la que R5 es $-\text{N}_3$ y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I); y

10 (ii) haciendo reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (II) en la que R5 es $-\text{N}_3$ y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I) con un $\text{R}-\text{C}=\text{CH}$, 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.

15 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)

20 en la que,

A es CH_2 -hidroxilo; y

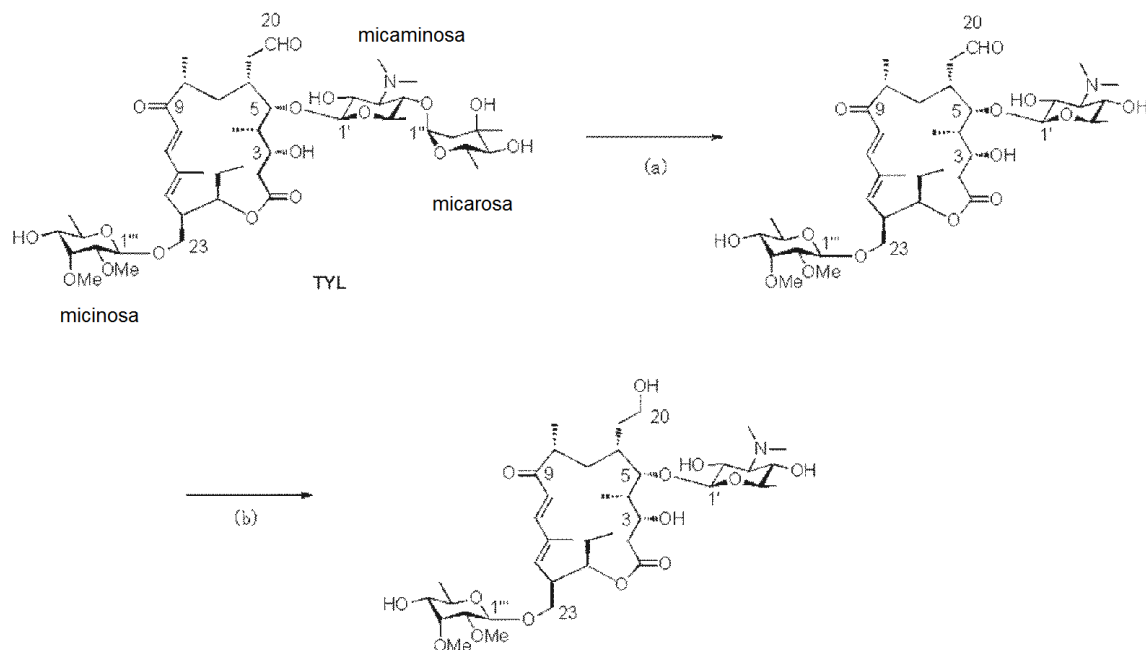
25 y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I), puede prepararse realizando las siguientes subetapas:

(a) desglicosilación 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 NaBH_4 ; y

(c) convertir opcionalmente los grupos funcionales restantes en los sustituyentes deseados de acuerdo con cualquiera de los procesos convencionales.

30



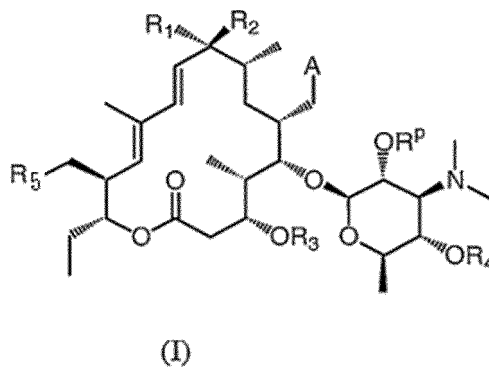
Para potenciar la reactividad del grupo funcional 20- o 23-hidroxilo, los compuestos de partida de fórmula (II) pueden, si se desea, halogenarse, por ejemplo con un agente de halogenación, tal como I_2 o CCl_4 en presencia de PPh_3 en un disolvente, tal como piridina y/o diclorometilo a de -27 a 40 °C, 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.

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.

En un ejemplo detallado para la fórmula (I), 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.

La reacción de la etapa (ii) y (iv) en los métodos de preparación para la fórmula (I) y (IIb) 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.

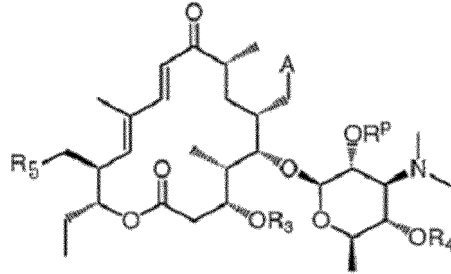
Un ejemplo adicional más para un método para preparar un compuesto de la fórmula (I) (no de acuerdo con la invención):



en la que R_1 y R_2 tomados juntos son are =N-O-alquil C0-C3-R' y A, R_3 , R_4 , R_5 , R' y R^P son como se han definido anteriormente;

método que comprende las siguientes etapas:

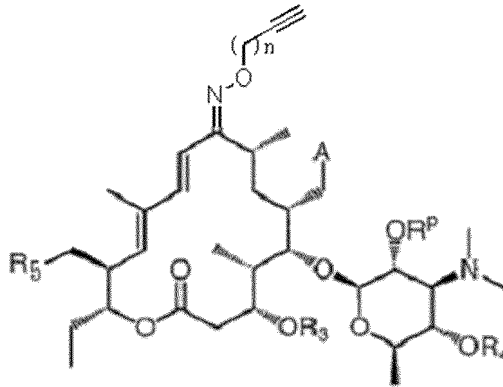
(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en la que,

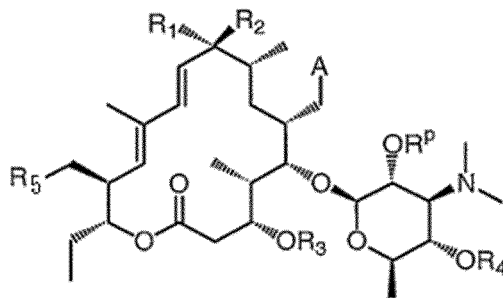
los grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I), pero A no es -CHO, con un $\text{CH}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ en el que n es un número entero de 1 a 3 para formar un compuesto de la fórmula (III):



(III)

en la que n es un número entero de 1 a 3 y A, R₃, R₄, R₅ y R^P son como se definen en la fórmula (I), con la condición de que A no sea -CHO; y

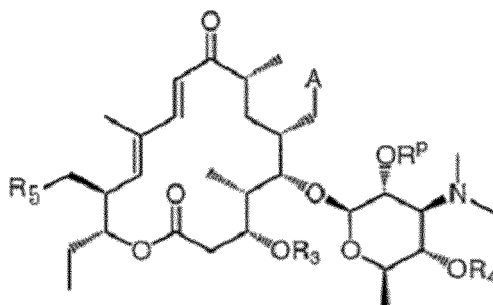
(ii) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (III) resultante de la etapa (i) o (ii) con un R-N₃, en el que R es como se ha definido en la fórmula (I) anterior, en presencia de un catalizador de cobre para formar un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en la que R₁ y R₂ tomados juntos son $\text{are}=\text{N}-\text{O}-\text{alquil C0-C3-R}'$ y A, R₃, R₄, R₅, R' y R^P son como se han definido anteriormente.

El compuesto de partida de la fórmula (II):



(II)

5 en la que,
 los grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I), pero A no es -CHO puede estar fácilmente
 disponible o prepararse de acuerdo con cualquier proceso convencional conocido para el experto.

10 En una realización detallada, la introducción de un resto acetileno de la etapa (i) puede realizarse haciendo
 reaccionar un $\text{CH}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ (en el que n es como se ha definido anteriormente) con el material de partida
 en un disolvente, tal como piridina o metanol o una combinación de los mismos, preferiblemente en la combinación
 de piridina y metanol, de 0 a 80 °C. preferiblemente de ta a 65 °C. Si se desea, un grupo oxo o hidroxilo que se
 desee que no participe en la introducción de un resto acetileno puede protegerse por cualquier proceso
 convencional.

15 En un ejemplo detallado, la reacción de la etapa (ii) y (iv) para la fórmula (I) y (IIb) 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 $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$, $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{PF}_6]$ o CuI , preferiblemente CuI de 0
 20 a 100 °C, preferiblemente de 10 a 40 °C, más preferiblemente ta.

Los compuestos representados por $\text{R}-\text{N}_3$ y $\text{R}-\text{C}=\text{CH}$ están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente
 por cualquier procedimiento convencional conocido para un experto.

25 Las etapas de proceso para sintetizar los compuestos de la invención pueden realizarse en condiciones de reacción
 que son *per se* conocidas, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia
 de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos
 utilizados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por
 ejemplo, intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma H^+ ,
 30 dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por
 ejemplo, en un intervalo de temperatura 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 °C a 40 °C o a la temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando
 sea apropiado a presión y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo en una atmósfera de argón o una atmósfera de
 35 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
 40 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
 45 acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de
 estos 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, mediante
 cromatografía o reparto.

50 Dentro del ámbito de este texto, solamente un grupo fácilmente eliminable que no es un constituyente del producto
 final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como "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, 5 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/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y 10 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 solvólisis, reducción, fotólisis o como alternativa, en condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

15 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 20 compuestos de metal alcalino orgánico o de metal alcalinotérreo, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos, tales como hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potásico, con compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco 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. Las sales internas de compuestos de la presente invención 25 que contienen grupos de formación de ácidos y sales básicas, *por ejemplo*, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, pueden formarse, *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 30 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 35 ejemplo, el disolvente utilizado para la 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 40 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.

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y, por tanto, pueden usarse para el tratamiento de enfermedades. En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse 45 para el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas o trastornos asociados con infecciones bacterianas en animales, por ejemplo, mamíferos, peces o aves.

El término "animal", "paciente" o "sujeto", como se usa en este documento se usa indistintamente. El término animal normalmente incluye, aunque sin limitación, animales que padecen, están en riesgo de padecer o pueden padecer 50 potencialmente una infección bacteriana, por ejemplo, seres humanos, seres bovino, ganado bovino, pollos, cerdos, ovejas, cabras, perros, simios, gatos, ratones, conejos, ratas, etc.; especialmente animales de granja tales como ganado bovino, cerdos y aves de corral. Como se usa en el presente documento, la expresión "una o más infecciones bacterianas" incluye, aunque sin limitación, infecciones bacterianas que se producen en mamíferos, peces y aves, así como trastornos relacionados con infecciones bacterianas que pueden tratarse o prevenirse administrando antibióticos tales como los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente 55 invención son útiles para tratar infecciones causadas por bacterias tales como:

60 *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.*, 65 *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 usarse en el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas causadas por bacterias Gram positivas tales como estafilococos, estreptococos, *Lactobacillus acidophilus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Bacillus* o *Clostridium* o infecciones por bacterias gram negativas tales como *Pasteurella*, *Mannheimia* o *Mycoplasma* en animales.
- Dichas infecciones bacterianas y trastornos relacionados con dichas infecciones incluyen, aunque sin limitación, las siguientes: acné, rosácea, infección 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 relacionadas con infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los grupos C y G, *Clostridium diphtheriae* o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones de las vías respiratorias relacionadas con infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones no complicadas de la piel y del tejido blando, abscesos y osteomielitis, y fiebre puerperal relacionadas con infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos positivos a coagulasa (es decir, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, etc.), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, estreptococos de los grupos C-F (estreptococos de colonias diminutas), *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium spp.*, *Clostridium spp.* o *Bartonella henselae*; infecciones no complicadas agudas de las vías urinarias relacionadas con infección por *S. saprophyticus* o *Enterococcus spp.*; uretritis y cervicitis; enfermedades transmitidas por vía sexual relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urea-lyticum* o *Nisseria gonorrhoeae*; enfermedades por toxinas relacionadas con infección por *S. aureus* (envenenamiento por alimentos y síndrome de choque tóxico), o estreptococos de los grupos A, S y C; 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 relacionadas con infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria spp.*; enfermedad diseminada por el complejo de *Mycobacterium avium* (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 *Streptococcus 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 acnes*; aterosclerosis relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*; o similares.
- Las infecciones bacterianas y enfermedades relacionadas con dichas infecciones adicionales que pueden tratarse o prevenirse en animales incluyen, aunque sin limitación, las siguientes: enfermedad respiratoria bovina relacionada con infección por *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* o *Bordetella spp.*; enfermedad entérica de las vacas relacionada con infección por *E. coli* o protozoos (es decir, coccidios, criptosporidios, etc.), mastitis de las vacas lecheras 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 hyodysinteriae*; penadizo en las vacas relacionada con infección por *Fusobacterium spp.*; metritis de las vacas relacionada con infección por *E. coli*; verrugas pilosas de las vacas relacionadas con infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; conjuntivitis aguda en las vacas relacionada con infección por *Moraxella bovis*, aborto prematuro de las vacas relacionado con infección por protozoos (es decir, *Neosporium*); infección del sistema urinario en perros y gatos relacionada con infección por *E. coli*; infecciones de piel y tejidos blandos en perros y gatos relacionadas con infección por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, estafilococos negativos a coagulasa o *P. multocida*; infecciones de los dientes o la boca en perros y cabras relacionadas con infección por *Alcaligenes spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphiryromonas 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 bacterianas y trastornos relacionados con dichas infecciones que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con el método de la presente invención se mencionan en J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy", 26.ª Edición, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996). Los compuestos de la presente invención son especialmente eficaces para enfermedades respiratorias tales como pasteurelosis causada por bacilos Gram negativos tales como *Pasteurella* o *Mannheimia* en animales de granja tales como vacas.
- Otras infecciones bacterianas y adicionales y trastornos adicionales con dichas infecciones que pueden tratarse o prevenirse en animales especialmente por compuestos de fórmula (IIa) como se menciona anteriormente incluyen, aunque sin limitación, mastitis en todos los mamíferos productores de leche no humanos, tales como ganado bovino, camellos, búfalos, cabras u ovejas, y que puede estar asociada con varios patógenos incluyendo *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Shigella spp.*, *Edwardsiella spp.*, *Hafnia spp.*, *Morganella spp.*, *Providencia spp.*, *Yersinia spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus spp.*, *Enterococci*, *Corynebacterium spp.*,

Arcanobacterium spp., *Actinomyces spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Prototheca spp.*, *Mycoplasma spp.* y *Erwinia spp.*, entre otros y adicionalmente a los patógenos mencionados anteriormente relacionados con mastitis. De los mamíferos productores de leche no humanos mencionados, los rumiantes que se usan para la producción de leche para consumo humano, tales como ganado bovino, búfalos, ovejas y cabras, son especialmente importantes.

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 aquella 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 afección descrita en este 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 particular de la invención. Por ejemplo, la elección de los compuestos de la invención puede afectar a lo que constituye una "cantidad eficaz". Un experto en la materia sería capaz de estudiar los factores contenidos en este documento y hacer la determinación respecto a la cantidad eficaz de los compuestos de la invención sin experimentación excesiva.

El régimen de administración puede afectar a lo que constituye una cantidad eficaz. El compuesto de la invención puede administrarse al sujeto antes o después de la aparición de una infección bacteriana. Además, pueden administrarse varias dosificaciones divididas, así como dosificaciones graduales, diariamente o secuencialmente, o la dosis puede infundirse de forma continua o puede ser una inyección en bolo. Además, las dosificaciones del compuesto o compuestos de la invención pueden aumentarse o disminuirse proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de patologías, trastornos o enfermedades como se describe en este documento. Las composiciones farmacéuticas o veterinarias que comprenden compuestos de la presente invención para el tratamiento de estas enfermedades también se incluyen en realizaciones de la presente invención.

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 agentes farmacéuticos a los mamíferos, por ejemplo, vacas, pueden administrarse tal cual o como una composición farmacéutica o veterinaria que contiene, por ejemplo, de un 0,1 a un 99,5 % (más preferiblemente, de un 0,5 a un 90 %) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" está reconocido en la técnica e incluye un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo, adecuado para la administración de compuestos de la presente invención a mamíferos. Los vehículos incluyen cargas líquidas o sólidas, diluyentes, excipientes, disolventes o material de encapsulación, implicados en portar o transportar el agente objeto de un órgano, o parte del organismo, a otro órgano o parte del organismo. Cada vehículo "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas conocidas en la técnica. Las formulaciones pueden estar presentes convenientemente en forma monodosis y pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma monodosis será generalmente aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones también son conocidos en la técnica.

El término "tratar", "tratado", "tratando" o "tratamiento" incluye la disminución o alivio de al menos un síntoma asociado o causado por la patología, trastorno o enfermedad que se está tratando. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende la inducción de una infección bacteriana, seguida por la activación del compuesto de la invención, que a su vez disminuiría o aliviaría al menos un síntoma asociado o causado por la infección bacteriana que se está tratando. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno o la erradicación completa de un trastorno.

Especialmente, el tratamiento de mastitis cura o mejora a un animal que ha contraído mastitis, es decir, reduce al menos un síntoma de la mastitis. La mastitis se refiere a inflamación de la glándula mamaria. Cambios físicos, químicos y habitualmente bacteriológicos en la leche y cambios patológicos en el tejido glandular la caracterizan. Los cambios glandulares a menudo provocan varias condiciones sintomáticas tales como, decoloración de la leche, la presencia de coágulos y la presencia de grandes cantidades de leucocitos. Clínicamente, la mastitis se observa como inflamación, calor, dolor e induración en la glándula mamaria a menudo produciendo deformación de la ubre. Una ubre inflamada puede observarse visiblemente o determinarse a través de palpación de la ubre. En muchos

casos, el diagnóstico de infecciones subclínicas ha resultado depender en gran medida de ensayos indirectos que dependen del recuento de leucocitos de la leche (escamas, grumos o leche serosa), al menos 1 bacteria se detecta en al menos 100 µl de leche de la ubre, recuento elevado de células somáticas (SCC) habitualmente mayor de 300 000 células/ml y/o la conductividad eléctrica de la leche se aumenta respecto a la normal. La prevención de la mastitis significa prevenir la aparición de la infección. La prevención también incluye el tratamiento de las vacas que no muestran ningún signo de mastitis, pero están en presencia de otras vacas que tienen al menos un signo de mastitis, para minimizar o prevenir la transmisión o la transmisión potencial de mastitis de una vaca a otra.

Estos compuestos pueden administrarse a seres humanos y otros animales para tratamiento por cualquier vía adecuada de administración.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas o veterinarias de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos para los expertos en la materia.

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

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto particular que se está empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el género, peso, estado, el estado de salud general e historial médico previo del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario que tenga experiencia en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica o veterinaria requerida. Por ejemplo, el médico o el veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica o veterinaria a niveles inferiores que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

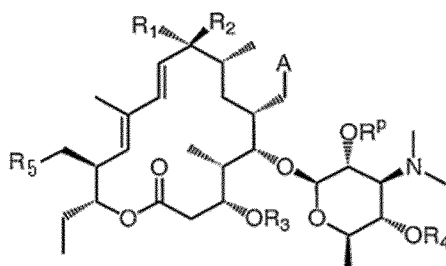
En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis eficaz más baja para producir un efecto terapéutico. Tal dosis eficaz generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuesto de la 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 preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por kg por día y aún más preferiblemente de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 100 mg por kg por día. Una cantidad eficaz es aquella cantidad que trata infección bacteriana.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados durante todo el día, opcionalmente, en formas monodosis.

Aunque es posible que un compuesto de la presente invención se administre en solitario, es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica o veterinaria.

La actividad antibacteriana de los compuestos de la presente invención puede medirse usando varios ensayos disponibles en la técnica. Un ejemplo de dicho ensayo es el ensayo convencional de la concentración inhibidora mínima (MIC) realizado de acuerdo con las directrices CSLI o ensayo en disco de papel realizado de acuerdo con los siguientes ejemplos.

Adicionalmente, se desvelan realizaciones adicionales de compuestos representados por la fórmula (I) (no de acuerdo con la invención):



(I)

o una de sus sales, ésteres, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables;

5 en la que, A se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) -CHO o un aldehído protegido;

(2) CH₂-X, en el que X se selecciona entre el grupo que consiste en:

10 a. hidroxilo o hidroxilo protegido;

b. halógeno; y

c. -N₃

(3) -CN;

15 (4) -CH=N-NR₇R₈, en el que cada uno de R₇ y R₈ se selecciona independientemente 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 o R₇ y R₈ tomados con el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un anillo de 3 a 7 miembros que puede contener opcionalmente una función hetero seleccionada entre el grupo que consiste en -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₆-), -N(arilo)-, -N(heteroarilo)-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂-;

25 (5) -CH=N-OR₇, en el que R₇ es como se ha definido anteriormente;

(6) cicloalquilo C₃-C₁₄;

(7) cicloalquilo C₃-C₁₄ sustituido;

(8) arilo;

(9) arilo sustituido;

30 (10) heterocíclico;

(11) heterocíclico sustituido;

(12) CH₂-R; y

(13) -CH₂-NR₇R₈, donde R₇ y R₈ son como se han definido anteriormente;

35 cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno;

(2) hidroxilo;

(3) hidroxilo protegido;

40 (4) -OC(O)-alquilo C₁-C₁₂, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -O-R₇ y -NR₇R₈ donde R₇ y R₈ son como se han definido anteriormente;

(5) -O-R₇, donde R₇ es como se ha definido anteriormente;

(6) halógeno;

45 (7) -NR₇R₈, donde R₇ y R₈ son como se han definido anteriormente;

(8) R₁ y R₂ tomados juntos son oxo; y

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

R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en:

50

(1) hidrógeno;

(2) un grupo protector de hidroxilo;

(3) -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -O-R₇ y -NR₇R₈ donde R₇ y R₈ son como se han definido anteriormente;

55

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

5 (5) alquenilo C2-C6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -O-R7 y -NR7R8 donde R7 y R8 son como se han definido anteriormente; y

(6) alquinilo C2-C6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo, arilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -O-R7 y -NR7R8 donde R7 y R8 son como se han definido anteriormente;

10

R4 es -M-Y, donde M:

(1) está ausente,

(2) es -C(O)-,

15

(3) -C(O)N(R7)-, donde R7 es como se ha definido anteriormente,

(4) -alquil C1-C6-N(R7)-, donde R7 es como se ha definido anteriormente,

(5) -alquencil C2-C6-N(R7)-, donde R7 es como se ha definido anteriormente, o

(6) -alquinil C2-C6-N(R7)-, donde R7 es como se ha definido anteriormente;

20

y donde Y es:

(1) hidrógeno,

(2) grupo protector de hidroxil,

25

(3) 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, -OR7 donde R7 es como se ha definido anteriormente,

(4) alquenilo C2-C6, 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

(5) alquinilo C2-C6, 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,

(6) arilo,

35

(7) arilo sustituido,

(8) heterocíclico, o

(9) heterocíclico sustituido;

R5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

40

(1) hidrógeno;

(2) hidroxil;

(3) hidroxil protegido;

(4) halógeno;

45

(5) -O-R7, donde R7 es como se ha definido anteriormente;

(6) -N₃ o R';

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

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:

50

(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;

55

(2) alquenilo 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;

(3) alquinilo 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;

60

(4) cicloalquilo C3-C14;

(5) cicloalquilo C3-C14 sustituido;

(6) arilo;

(7) arilo sustituido;

65

(8) heterocíclico;

(9) heterocíclico sustituido; y

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

ES 2 669 615 T3

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

Además, se desvelan compuestos de dicha fórmula (I) (no de acuerdo con la invención), en la que;

- 5 A se selecciona entre halógeno, CH₂-N₃, hidroxilo, CHO, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, metil(3,5-di(alquilo C₁₋₃)-piperidino), CH₂-R' y -CH₂-NR_{7R8};
R1 y R2 tomados juntos son oxo o =N-O-alquilo C₀-C₃-R';
R3 es H;
R4 es H;
10 R5 se selecciona entre hidroxilo, N₃, halógeno, 6-desoxi-2,3-di-O-metil-b-d-alo-hexapiranosiloxi y R'; y
R' es como se ha definido anteriormente;
con la condición de que al menos uno de A, R1 y R2 y R5 comprende R';
o una de sus sales, ésteres, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Además, se desvelan compuestos de dicha fórmula (I) (no de acuerdo con la invención), en la que;

- 15 A es CH₂-R' o -CH₂-NR_{7R8};
R1 y R2 tomados juntos son oxo;
R3 es H;
R4 es H; y
20 R5 es 6-desoxi-2,3-di-O-metil-b-d-alo-hexapiranosiloxi.

Además, se desvelan compuestos de dicha fórmula (I) (no de acuerdo con la invención), en la que;

- A es CHO o metil(3,5-dimetilpiperidino) o -CH₂NR_{7R8};
R1 y R2 tomados juntos son oxo;
R3 es H;
25 R4 es H; y
R5 es R'.

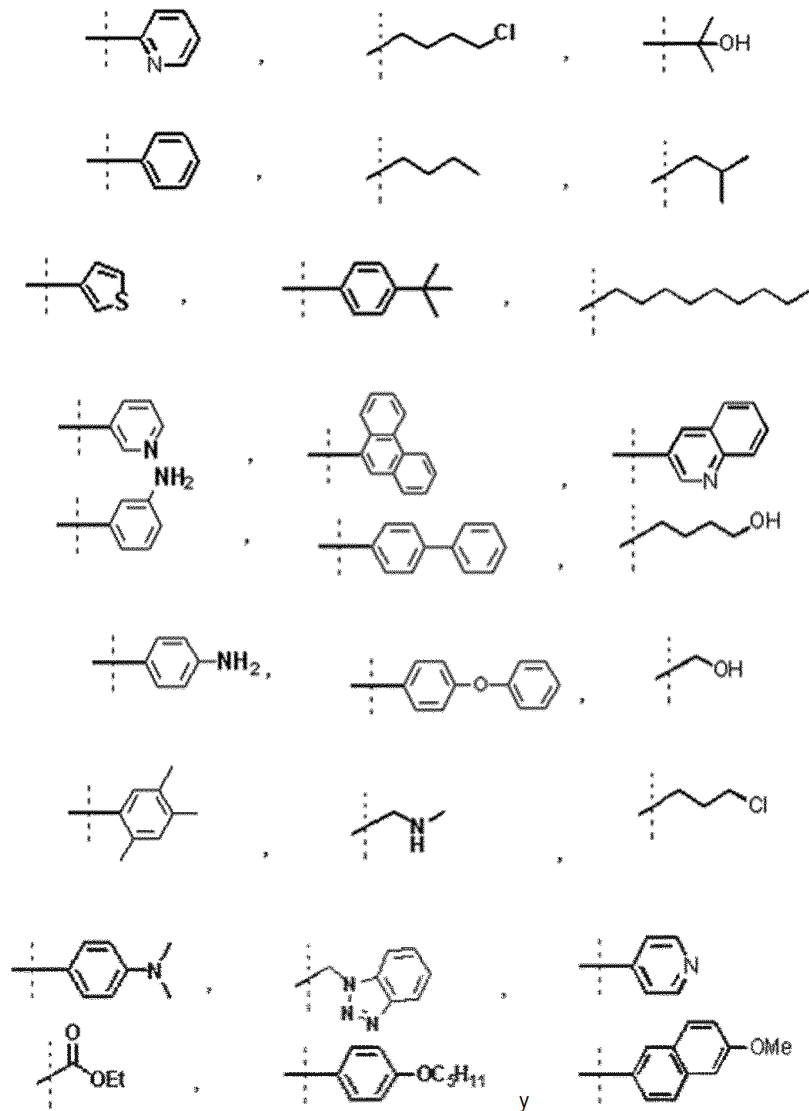
Además, se desvelan compuestos de dicha fórmula (I) (no de acuerdo con la invención), en la que;

- 30 A es -CH₂-NR_{7R8};
R1 y R2 tomados juntos son oxo;
R3 es H;
R4 es H; y
R5 es hidroxilo.

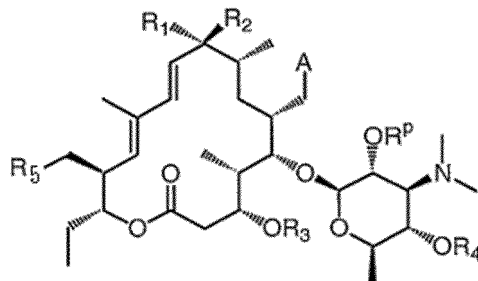
Además, se desvelan compuestos de dicha fórmula (I) (no de acuerdo con la invención), en la que;

- 35 A es CHO, metil(3,5-dimetilpiperidino) o -CH₂-NR_{7R8};
R1 y R2 tomados juntos son =N-O-alquilo C₀-C₃-R'; y
R3 es H;
R4 es H; y
40 R5 es 6-desoxi-2,3-di-O-metil-b-d-alo-hexapiranosiloxi.

En la divulgación mencionadas de compuestos de acuerdo con la fórmula (I), R se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en



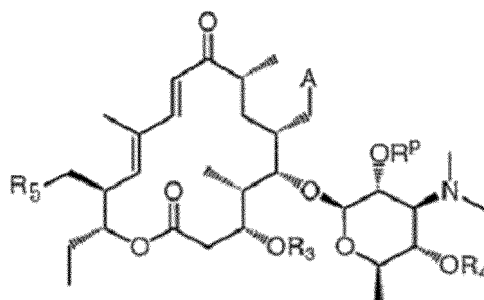
5 Se desvela adicionalmente un método para preparar un compuesto de la fórmula (I) (no de acuerdo con la invención):



(I)

10 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:

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



(II)

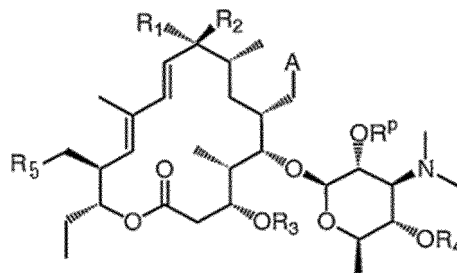
en la que,

- 5 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

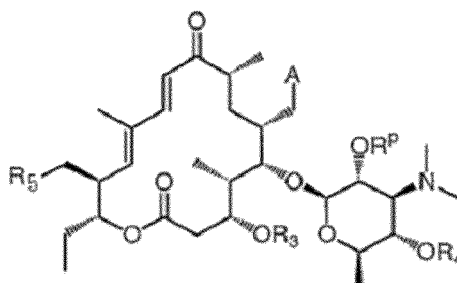
Además, se desvela un método para preparar un compuesto de la fórmula (I) (no de acuerdo con la invención):



(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):



(II)

25

en la que,

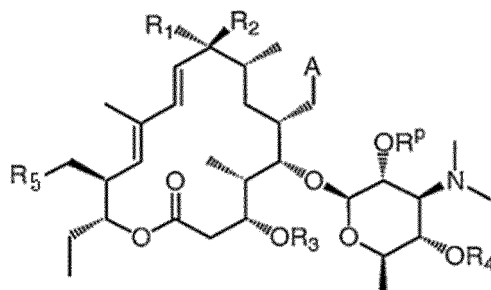
- 30 R₅ es hidroxi; y
y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I), con una azida seleccionada entre

difenilfosforil azida (DPPA) o azida sódica (NaN_3) para formar un compuesto de dicha fórmula (II) en la que R_5 es $-\text{N}_3$ y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I); y

5 (ii) haciendo reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (II) en la que R_5 es $-\text{N}_3$ y los otros grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I) con un $\text{R}-\text{C}=\text{CH}$, 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 R_5 es R' y A , R_3 , R_4 , R' y R^p son como se han definido anteriormente.

10 Además, se desvela un método para preparar un compuesto de la fórmula (I) (no de acuerdo con la invención):

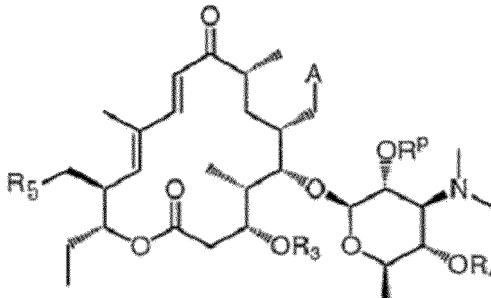


(I)

15 en la que R_1 y R_2 tomados juntos son $\text{are}=\text{N}-\text{O}$ -alquil $\text{C}_0-\text{C}_3-\text{R}'$ y A , R_3 , R_4 , R_5 , 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):



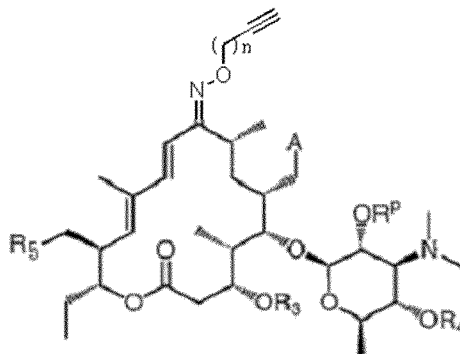
(II)

20

en la que,

los grupos de variables son como se han definido en la fórmula (I), pero A no es $-\text{CHO}$, con un $\text{CH}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ en el que n es un número entero de 1 a 3 para formar un compuesto de la fórmula (III):

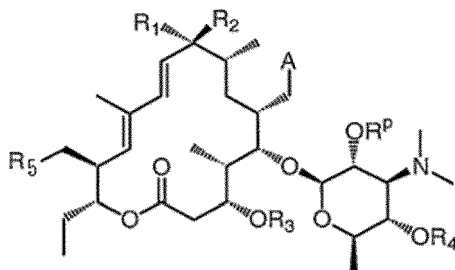
25



(III)

en la que n es un número entero de 1 a 3 y A, R₃, R₄, R₅ y R^p son como se definen en la fórmula (I), pero A no es -CHO; y

(ii) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (III) resultante de la etapa (i) o (ii) con un R-N₃, 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 (I):



(I)

en la que R₁ y R₂ tomados juntos son are =N-O-alkil C₀-C₃-R' y A, R₃, R₄, R₅, R' y R^p son como se han definido anteriormente.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como una limitación adicional. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique otra cosa, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología e inmunología, que están dentro de las habilidades en la técnica.

Ejemplos

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 4^a Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

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 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.

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.

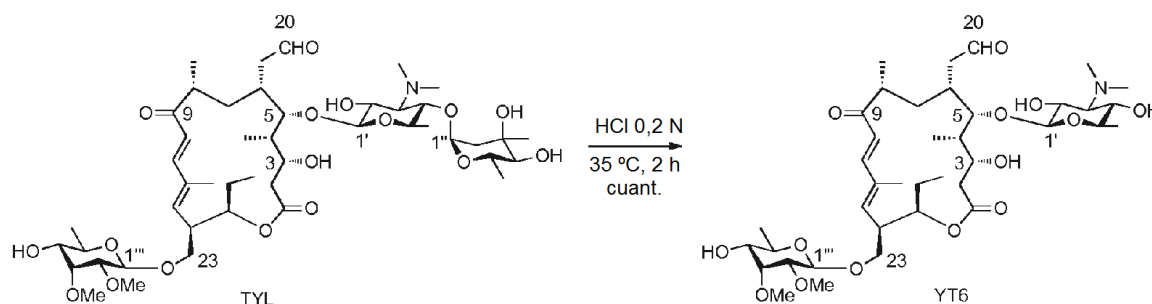
Se realizó cromatografía en columna mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice 60 (Art. 1.09385) (Mark).

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

Preparación de Compuestos de Fórmula (I) (no de acuerdo con la invención)

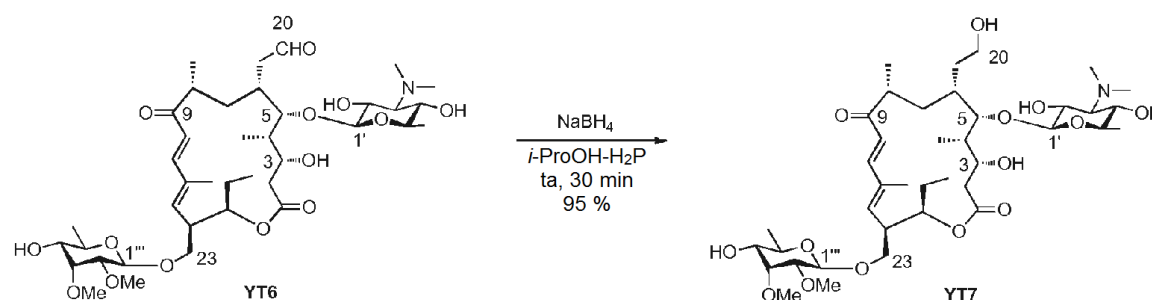
Preparación de 20-triazol-20-desoxodesmicosinas

(1) Preparación de desmicosina (YT6)



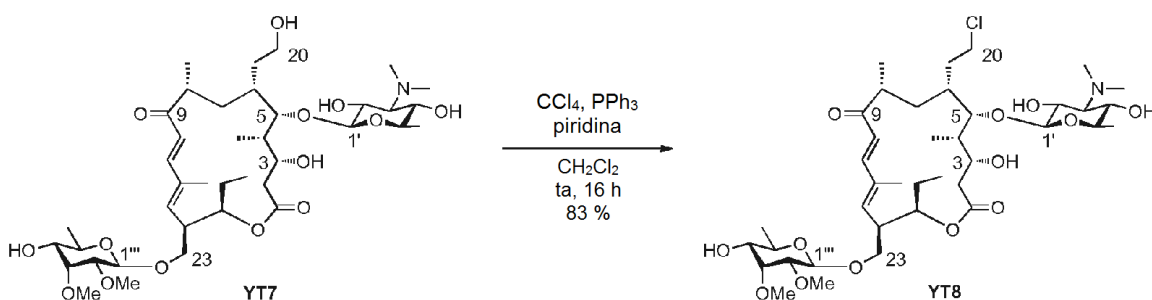
- 5 Se disolvió tilosina (20,0 g, 21,8 mmol) en HCl ac. 0,2N (340 ml) y después la mezcla se agitó a 35 °C durante 2 horas. Después de confirmar el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se neutralizó añadiendo NaOH ac. 1 N, se extrajo con CHCl_3 y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida para obtener una cantidad cuantitativa de desmicosina (YT6).

10 (2) Preparación de 20-dihidrodesmicosina (YT7)



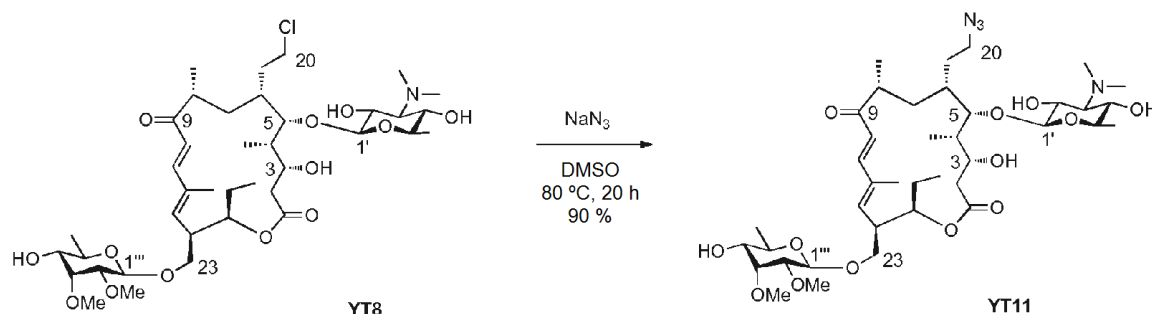
- 15 A una solución de desmicosina (16,8 g, 21,8 mmol) en $i\text{-PrOH}:\text{H}_2\text{O} = 3:2$ (300 ml) se añadió NaBH_4 (0,206 g, 5,45 mmol) y después la mezcla se agitó a ta durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se neutralizó añadiendo NaHCO_3 ac. sat., se extrajo con CHCl_3 y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida para obtener YT7 (Rendimiento: 95 %).

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



- 25 A una solución de YT7 (16,9 g, 21,8 mmol) en CH_2Cl_2 : piridina = 1:1 (330 ml) se añadieron PPh_3 (17,2 g, 65,4 mmol) y CCl_4 (3,2 g, 32,7 mmol) en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó durante 16 horas a ta. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 , se lavó secuencialmente con NaHCO_3 ac. sat., salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después el disolvente se retiró a presión reducida. Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener YT8 (Rendimiento: 83 %).

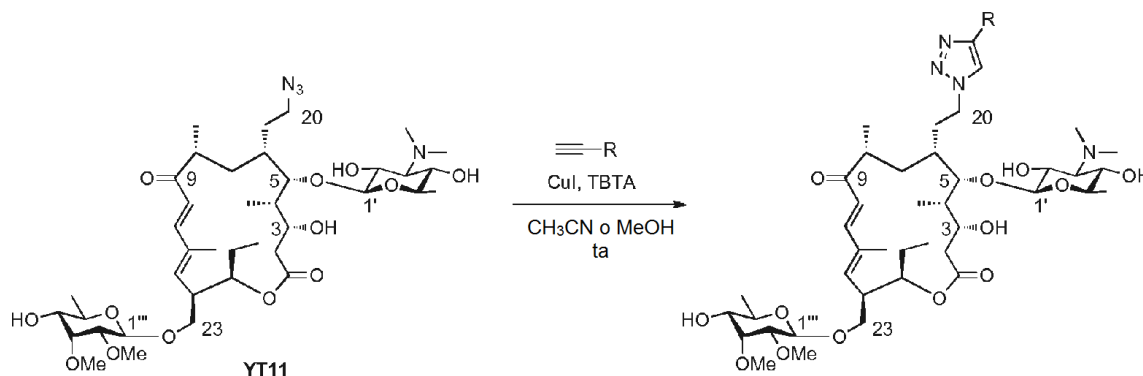
(4) Preparación de 20-azido-20-desoxodesmicosina (YT11)



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%).

10

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



15 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*-etnil(pentiloxi)benceno o fenilo (0,33 mmol) y la mezcla se agitó a ta hasta que se completó la reacción. Tras completarse, 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.

20

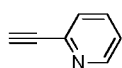
Los resultados de la etapa (5) se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1		Tiempos de retención*		
Registro	Condiciones	Disolventes (0,1 M)	R = <i>p</i> -etnil (pentiloxi)benceno	R = Ph
1	CuI (0,05 equiv.) 2,6-lutidina (0,01 equiv.), ta	CH_3CN	2 días	2 días
2	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (0,05 equiv.) TBTA (0,01 equiv.), ta	MeOH	2 días	2 días
3	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (0,05 equiv.) TBTA (0,01 equiv.), ta	CH_3CN	30 min	30min
4	CuI (0,05 equiv.) TBTA (0,01 equiv.), ta	MeOH	50 min	120min
5	CuI (0,05 equiv.) TBTA (0,01 equiv.), ta	CH_3CN	90 min	120min

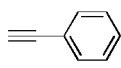
* Tiempo para consumo del material de partida.

25

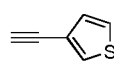
En las condiciones de la Entrada 4 o 5 anterior, con los siguientes diecinueve compuestos:



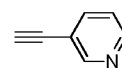
yt12



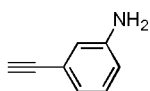
yt13



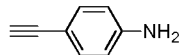
yt14



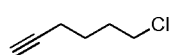
yt16



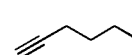
yt17



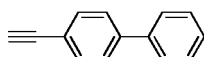
yt18



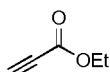
yt19



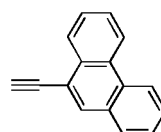
yt20



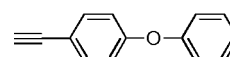
yt21



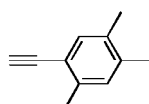
yt22



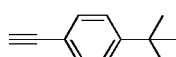
yt23



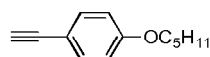
yt24



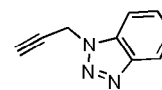
yt25



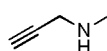
yt26



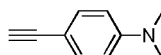
yt27



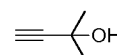
yt28



yt29



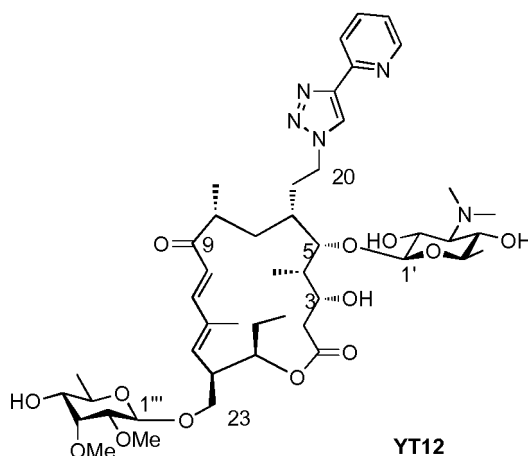
yt30



yt32

- 5 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) (no de acuerdo con la invención)

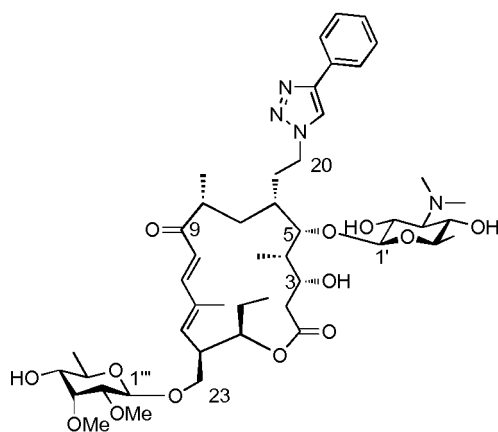


10

Rendimiento: 85 %

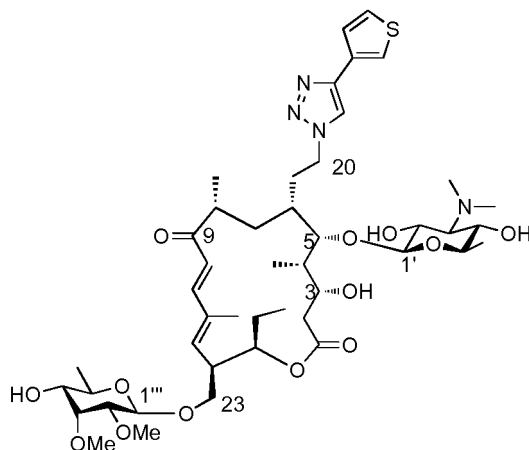
20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT13) (no de acuerdo con la invención)

15



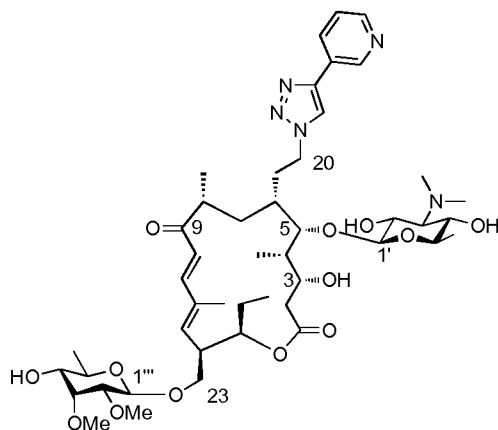
Rendimiento: 98 %

- 5 **20-(4-(tiofeno-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT14)** (no de acuerdo con la invención)



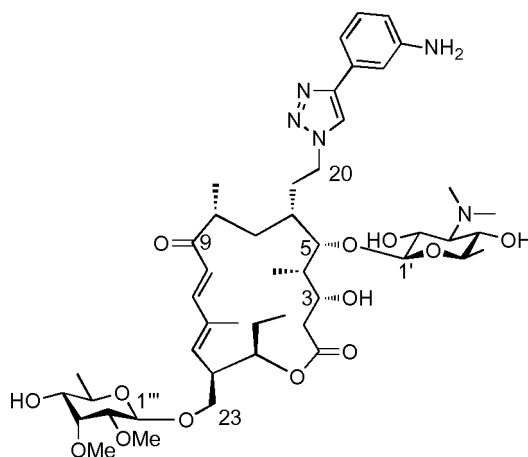
Rendimiento: 81 %

- 10 **20-(4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT16)** (no de acuerdo con la invención)



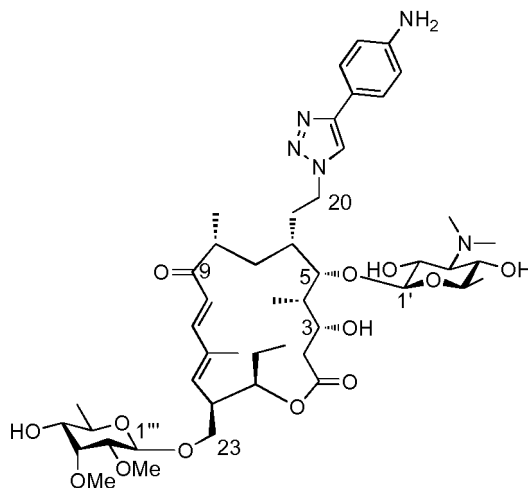
15 Rendimiento: 82%

- 20-(4-(3-aminofenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT17)** (no de acuerdo con la invención)



Rendimiento: 91%

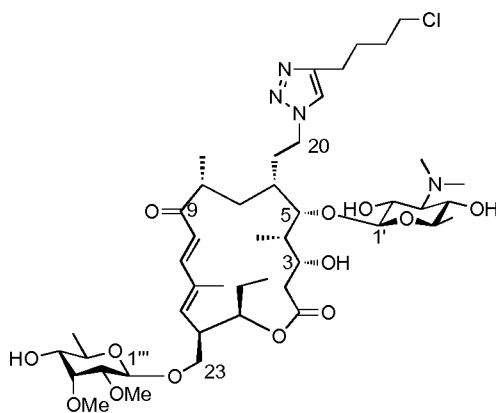
- 5 **20-(4-(3-aminofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-desoxodesmicosina (YT18)** (no de acuerdo con la invención)



Rendimiento: 67%

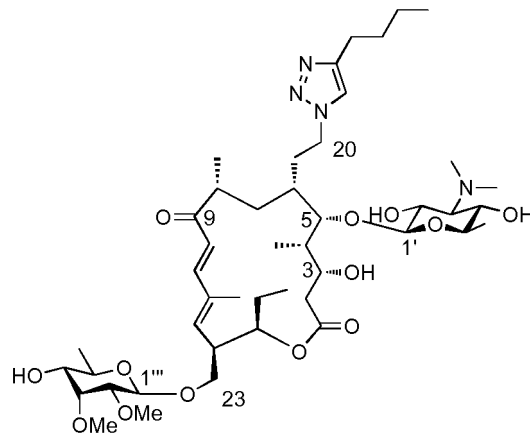
10

- 20-(4-(4-clorobutil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-desoxodesmicosina (YT19)** (no de acuerdo con la invención)



Rendimiento: 54%

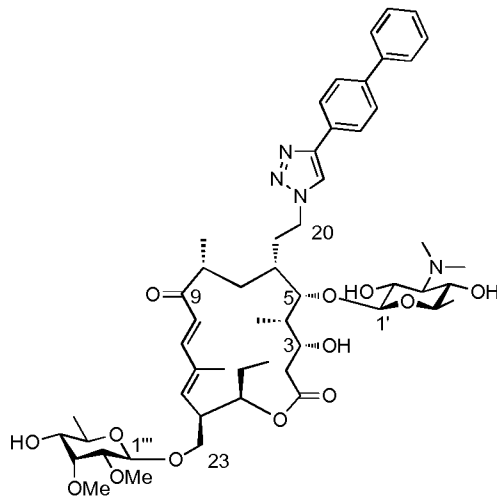
20-(4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-desoxodesmicosina (YT20) (no de acuerdo con la invención)



Rendimiento: 83%

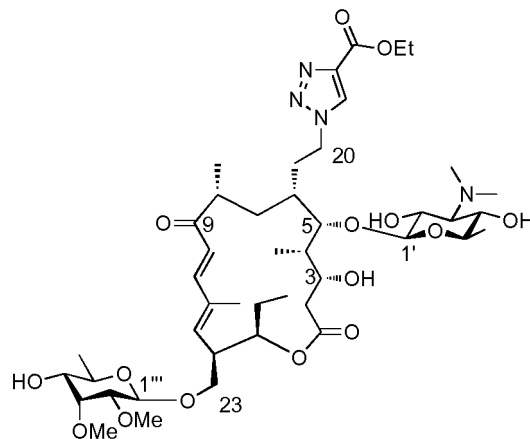
20-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-desoxodesmicosina (YT21) (no de acuerdo con la invención)

10



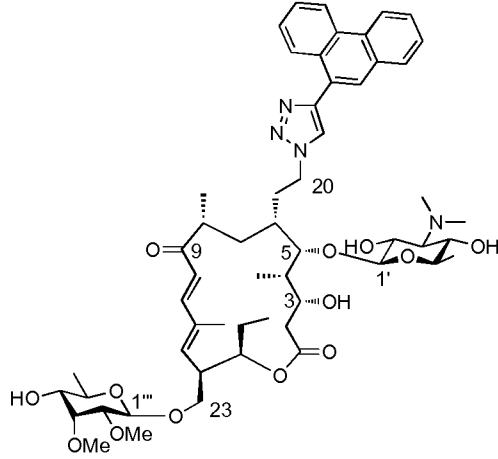
Rendimiento: 86%

15 **20-(4-etoxicarbonil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-desoxodesmicosina (YT22)** (no de acuerdo con la invención)



Rendimiento: 86%

20-(4-(fenantreno-8-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT23) (no de acuerdo con la invención)

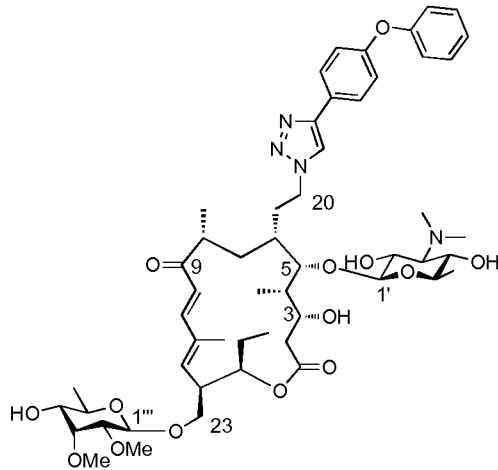


5

Rendimiento: 93%

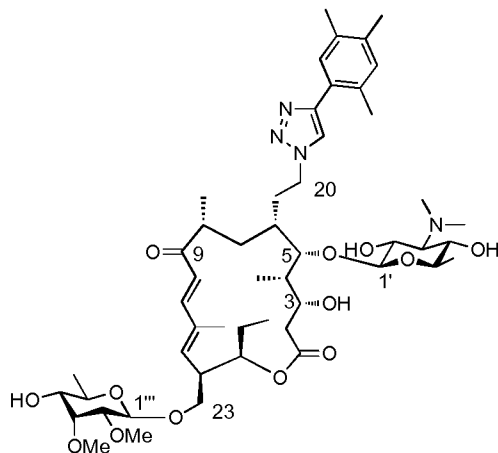
20-(4-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT24) (no de acuerdo con la invención)

10



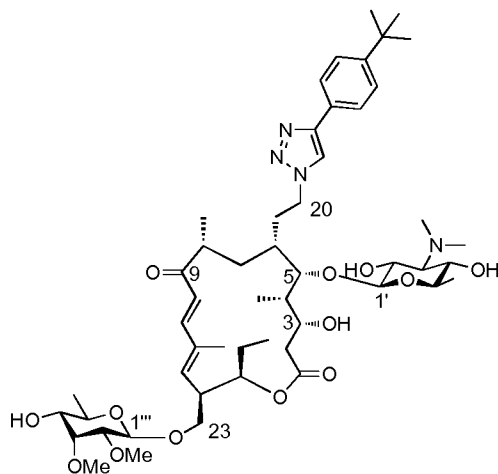
Rendimiento: 85%

15 **20-(4-(2,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT25)** (no de acuerdo con la invención)



Rendimiento: 73%

20-(4-(4-t-butilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT26) (no de acuerdo con la invención)

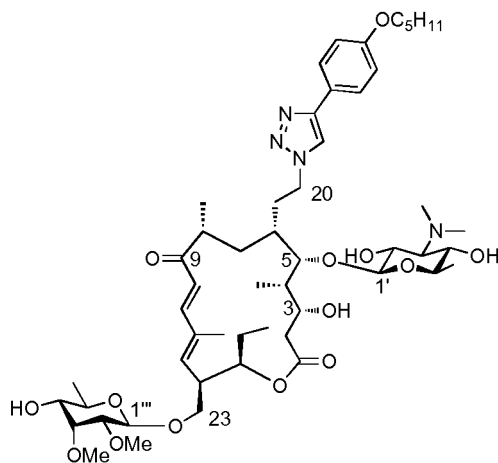


5

Rendimiento: 88%

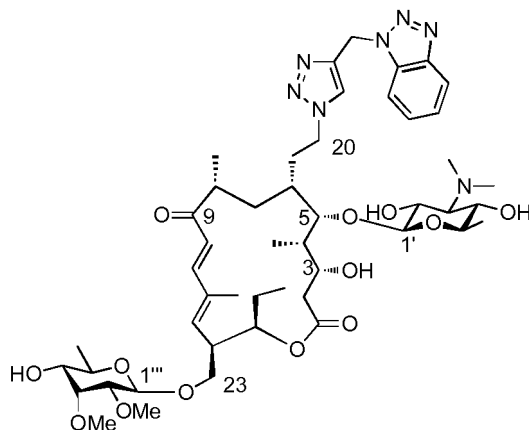
20-(4-(4-pentiloxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT27) (no de acuerdo con la invención)

10



Rendimiento: 86%

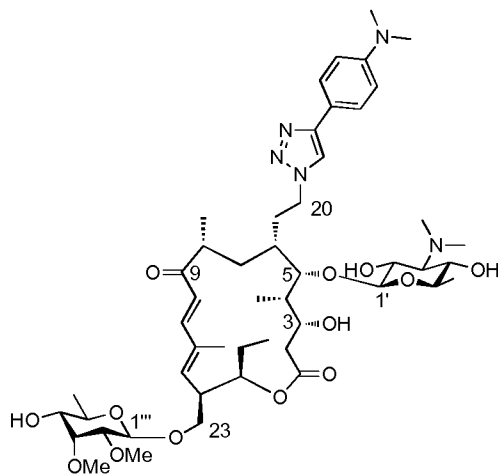
15 **20-(4-(1-metil-1H-benzotriazol)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT28)** (no de acuerdo con la invención)



20

Rendimiento: 96%

20-(4-(4-dimetilaminofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT29) (no de acuerdo con la invención)

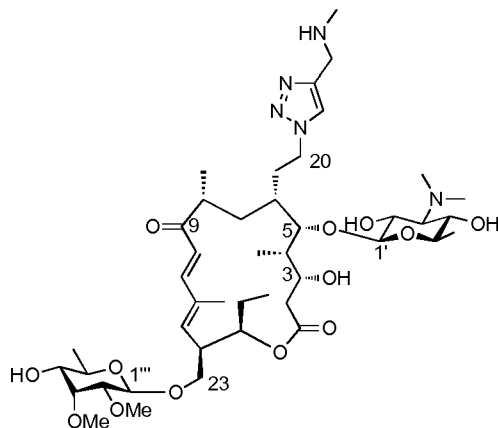


5

Rendimiento: 89%

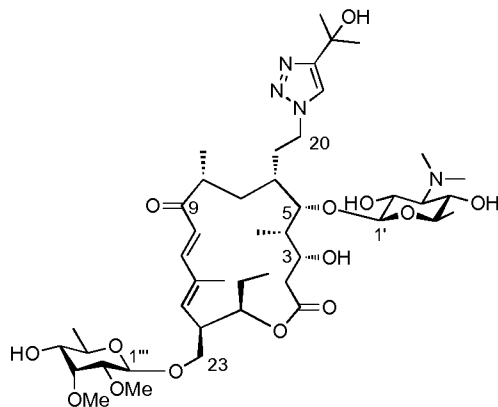
20-(4-(*N*-metil-metilamina)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT30) (no de acuerdo con la invención)

10



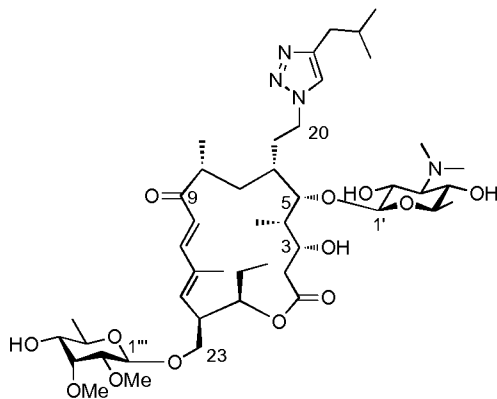
Rendimiento: 80%

15 **20-(4-(1-metil-1-hidroxiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT32)** (no de acuerdo con la invención)



Rendimiento: 92%

20-(4-(2-metil-propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT33) (no de acuerdo con la invención)

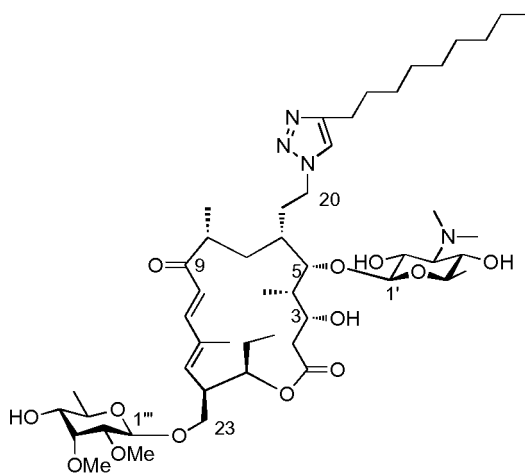


5

Rendimiento: 89%

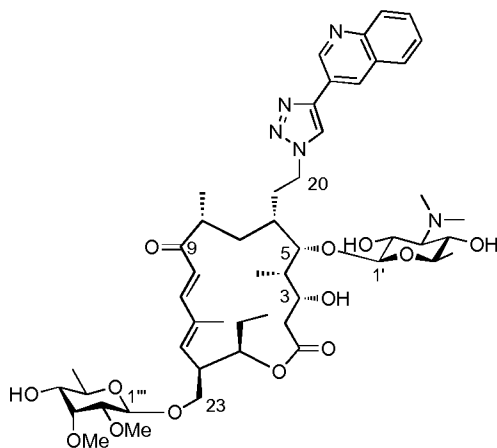
20-(4-nonil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT34) (no de acuerdo con la invención)

10



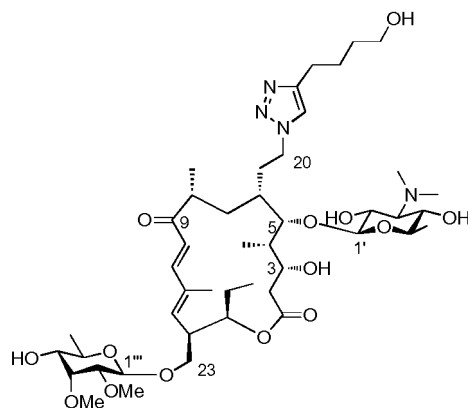
Rendimiento: 97%

20-(4-(3-quinolina)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT35) (no de acuerdo con la invención)



Rendimiento: 93%

20-(4-(4-butanol)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT36) (no de acuerdo con la invención)

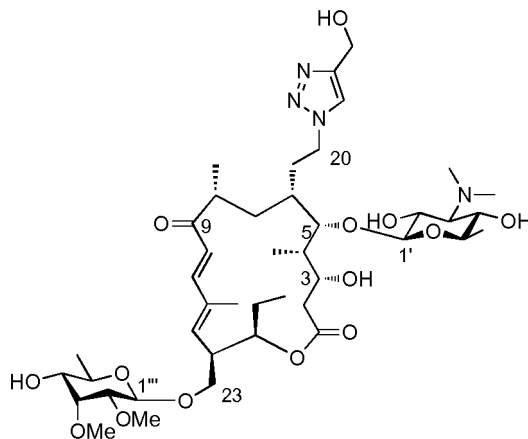


5

Rendimiento: 97%

20-(4-(metanol)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxodesmicosina (YT37) (no de acuerdo con la invención)

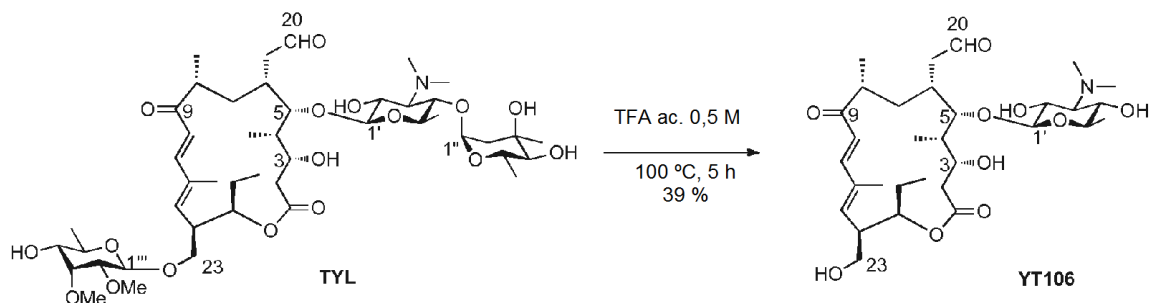
10



Rendimiento: 100 %

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

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

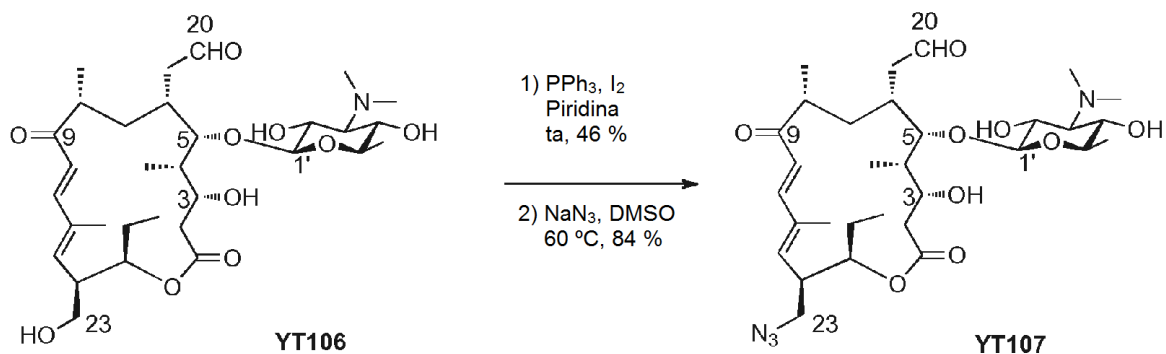


20

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%).

25

(2) Preparación de 23-azido-23-desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (YT107) (no de acuerdo con la invención)

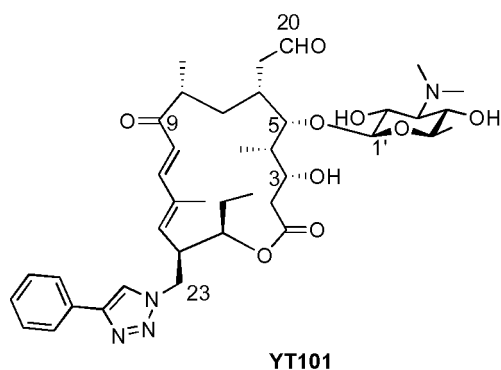


5 A una solución de PPh₃ (787 mg, 3,0 mmol) y I₂ (381 mg, 3,0 mmol) en piridina (4,0 ml) se añadió **YT106** (300 mg, 0,50 mmol) en una atmósfera de N₂ y después se agitó durante 4 horas a ta. Después de confirmar el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃. 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%).

(3) Preparación de 23-triazol-23-desoxi-5-O-micaminosiltilonolidas (no de acuerdo con la invención)

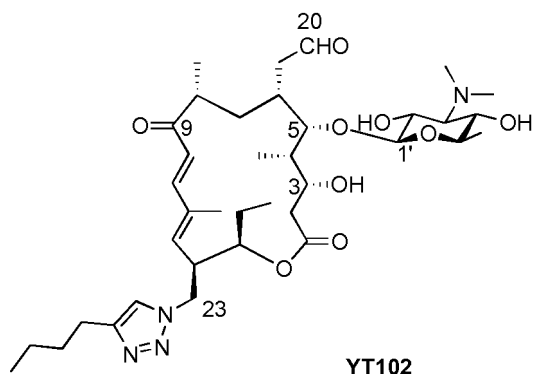
20 A una solución de YT107 (0,24 g, 0,30 mmol) en CH₃CN o MeOH (3,0 ml) se añadieron CuI (2,9 mg, 0,015 mmol), TBTA (1,6 mg, 3,0 μmol) y un compuesto de acetileno adecuado, y después la mezcla se agitó a ta hasta que se completó la reacción. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃, 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:

23-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-23-desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (YT101) (no de acuerdo con la invención)

30 Rendimiento: 64%
 Fr: 0,5 (CHCl₃: MeOH: NH₄OH = 8:1:0,008).

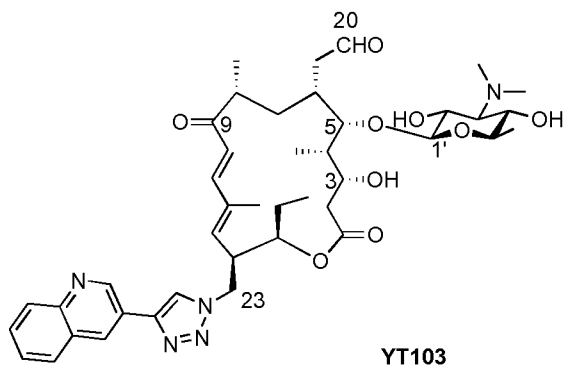
23-(4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-23-desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (YT102) (no de acuerdo con la invención)

35



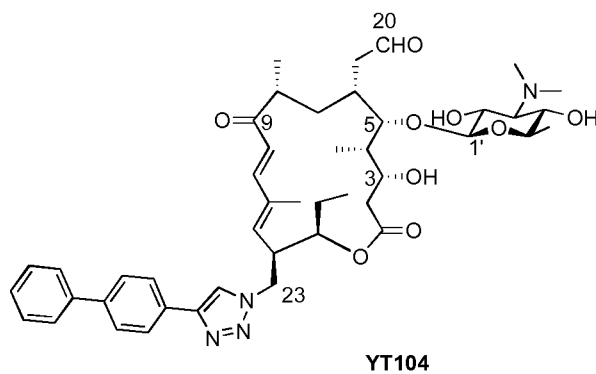
Rendimiento: 77 %

- 5 **23-(4-(3-quinolona-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-23-desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (YT103)** (no de acuerdo con la invención)



10 Rendimiento: 100 %

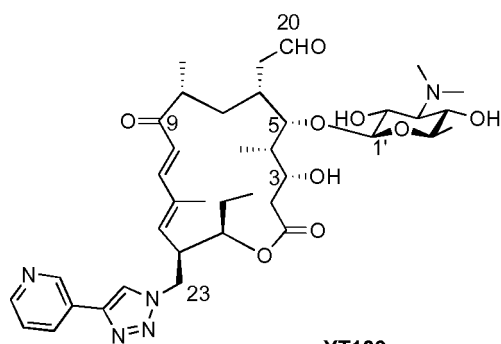
- 23-(4-(bifenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-23-desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (YT104)** (no de acuerdo con la invención)



15 Rendimiento: 100 %

- 23-(4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-23-desoxo-5-O-micaminosiltilonolida (YT109)** (no de acuerdo con la invención)

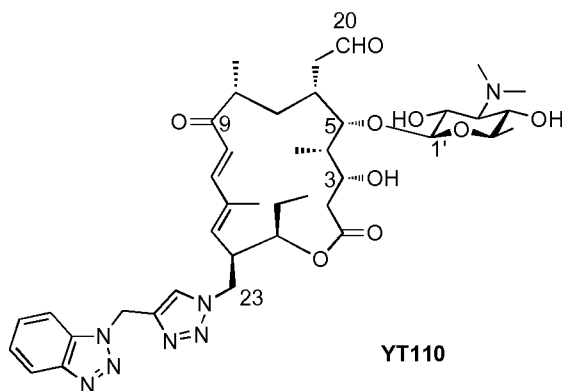
20



YT109

Rendimiento: 94%

- 5 **23-(4-(metil-1H-benzotriazolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-23-desoxo-5-O-micaminosiltionolida (YT110)** (no de acuerdo con la invención)

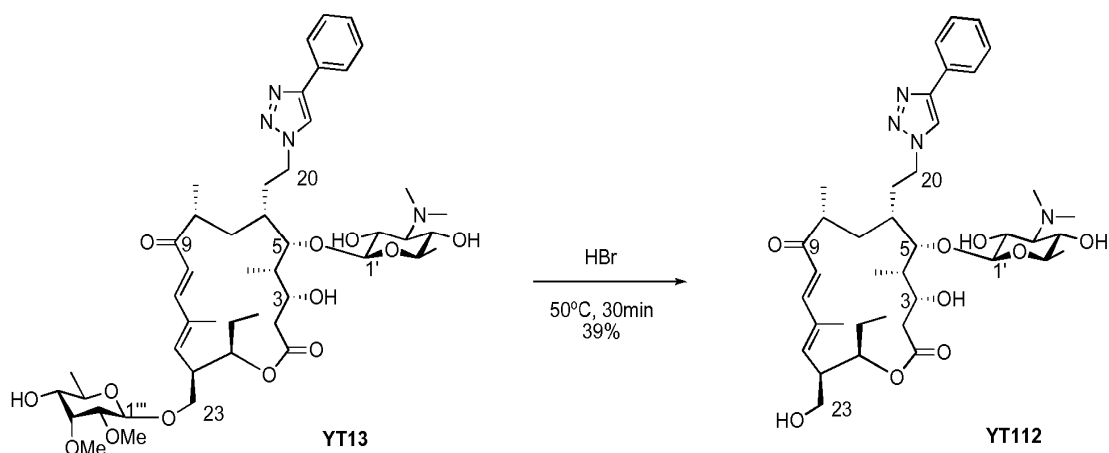


YT110

- 10 Rendimiento: 94%

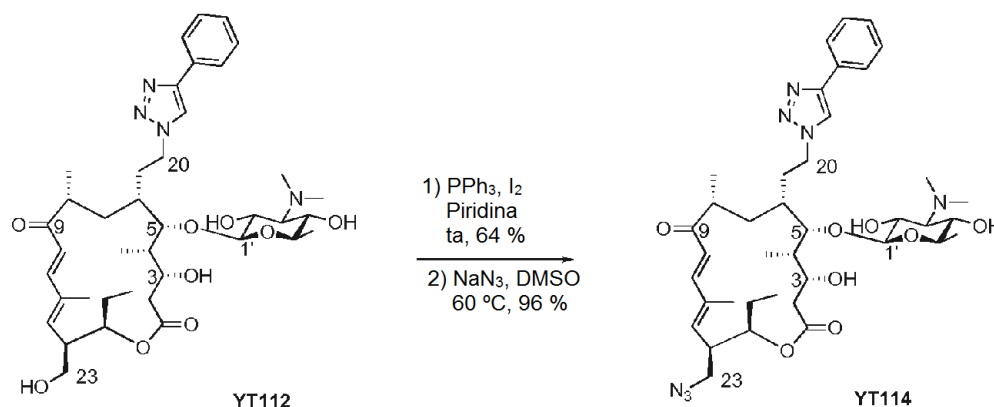
Preparación de 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxo-23-triazol-23-desoxi-5-O-micaminosiltionolidas

- 15 (1) Preparación de 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxo-5-O-micaminosiltionolida (YT112) (no de acuerdo con la invención)



- 20 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%).

(2) Preparación de 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxo-23-azido-23-desoxi-5-O-micaminosiltionolida (YT114) (no de acuerdo con la invención)



5

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 Na₂S₂O₃ ac. sat. y se secó sobre Na₂SO₄. 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-azido-23-desoxi-5-O-micaminosiltionolida (Rendimiento: 64%).

10

15

A una solución de 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxo-23-azido-23-desoxi-5-O-micaminosiltionolida (57 mg, 0,068 mmol) en DMSO (0,6 ml) se añadió NaN₃ (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 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 **YT114** (Rendimiento: 96%).

20

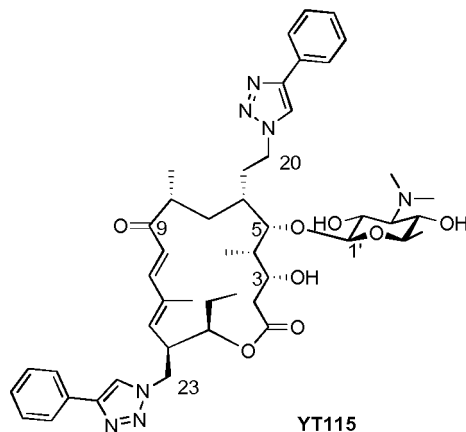
(3) Preparación de 20-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-20-desoxo-23-triazol-23-desoxi-5-O-micaminosiltionolidas (no de acuerdo con la invención)

25

A una solución de **YT114** (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. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃, 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:

30

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) (no de acuerdo con la invención)

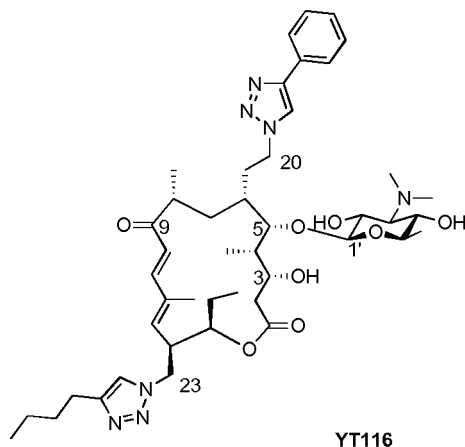


35

Rendimiento: 85%

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

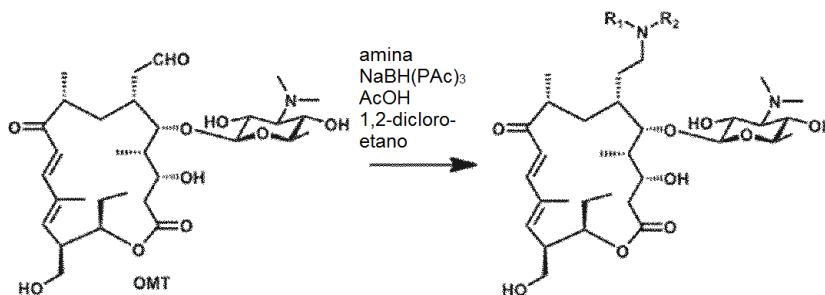
(YT116) (no de acuerdo con la invención)



5 Rendimiento: 92%

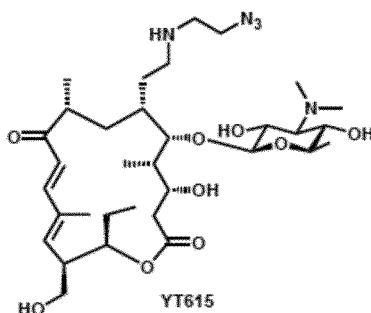
Preparación de Compuestos de Fórmula (IIa)

10 Procedimiento general para aminación reductora a partir de O-micaminosiltilonolida (OMT)



15 A una solución de O-micaminosiltilonolida (OMT) en 1,2-dicloroetano (0,1 M) a temperatura ambiente se añadió amina (de 1,5 a 2,0 equiv.), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,5 equiv.) y AcOH (3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió OMT. Después de interrumpirse la reacción con NH_4Cl ac. sat., la mezcla resultante se extrajo con CHCl_3 (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 100/1/0,1$ a $10/1/0,1$) para proporcionar los compuestos deseados.

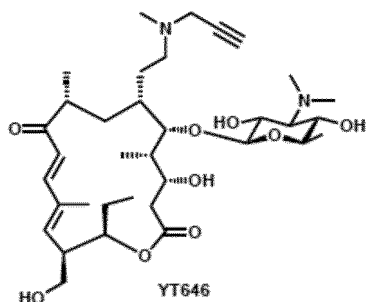
20 YT615



25 De acuerdo con el procedimiento general para aminación reductora con OMT, OMT (200,0 mg, 0,335 mmol) con 2-azidoetilamina en una solución 1,0 M de H_2O (669,0 ml, 0,669 mmol) se convirtió en YT615 (124,3 mg, 56 %) en forma de un sólido incoloro.

HRMS (IEN) m/z : 690,4041 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_9\text{Na}$: 690,4054.

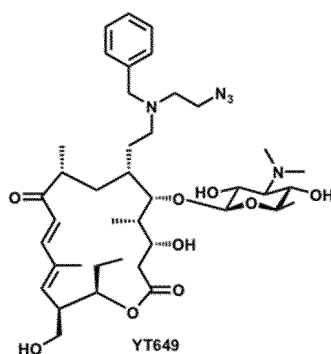
YT646



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

YT649

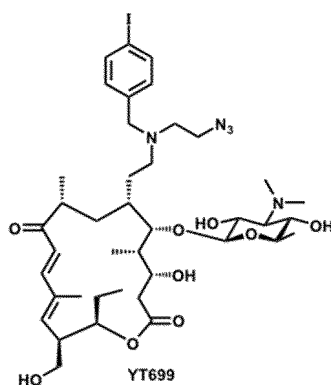
10



- 15 De acuerdo con el procedimiento general para aminación reductora con OMT, **OMT** (100 mg, 0,167 mmol) con *N*-(2-azidoetil)bencilamina (32,6 μ l, 0,251 mmol) se convirtió en **YT649** (98,7 mg, 82 %) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) m/z : 758,4700 $[M+H]^+$, calc. para $C_{40}H_{64}N_5O_9$: 758,4704.

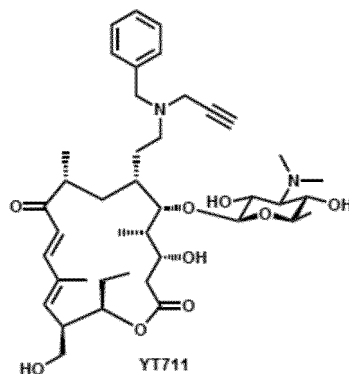
YT699

20



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

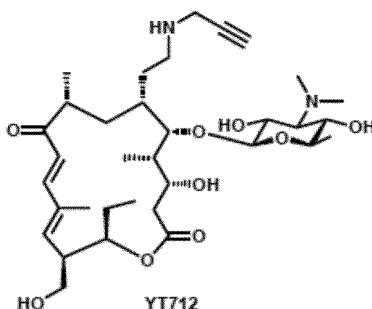
YT711



- 5 De acuerdo con el procedimiento general para aminación reductora con OMT, **OMT** (1,63 g, 2,72 mmol) con *N*-bencilpropargilamina (1,66 g, 4,08 mmol) se convirtió en **YT711** (1,49 g, 75 %) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) m/z 727,4532 $[M+H]^+$, calc. para $C_{41}H_{63}N_2O_9$: 727,4534.

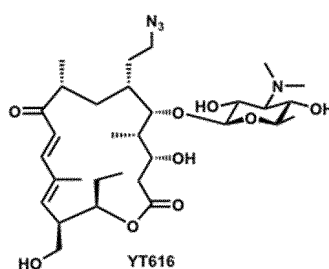
YT712

10



- 15 De acuerdo con el procedimiento general para aminación reductora con OMT, **OMT** (100,0 mg, 0,167 mmol) con *N*-propargilamina (16,1 ml, 0,251 mmol) se convirtió en **YT712** (50,4 mg, 47 %) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) m/z 637,4073 $[M+H]^+$, calc. para $C_{34}H_{57}N_2O_9$: 637,4064.

Síntesis de YT616 (no de acuerdo con la invención)



20

- A una solución de OMT (500,0 mg, 0,836 mmol) en piridina (5 ml) se añadió AcOH (2,4 ml, 41,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó con tolueno. El residuo se disolvió en $CHCl_3$ (10 ml), la capa orgánica se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del producto en bruto en MeOH (6,2 ml) se añadió $NaBH_4$ (15,8 mg, 0,418 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la adición de agua (3 ml), la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml, x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del producto en bruto en tolueno (10 ml) se añadió DPPA (215,0 ml, 1,00 mmol) y DBU (140,9 ml, 1,00 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h 15 min. Después de la adición de salmuera (3 ml), la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml, x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del producto en bruto en DMF (6,8 ml) se añadió NaN_3 (108,7 mg, 1,672 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 19 h. Después de enfriarse la reacción a temperatura ambiente y de diluirse con EtOAc, la mezcla de reacción se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin
- 25
- 30
- 35

purificación adicional. A una solución del producto en bruto en MeOH (5,0 ml) se añadió una solución de K_2CO_3 al 10 % en agua (3,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (10 ml, x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH = 100/1/0,1$ a $10/1/0,1$) para proporcionar **YT616** (91,7 mg, 18 % en 6 etapas) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) m/z : 625,3803 $[M+H]^+$, calc. para $C_{31}H_{53}N_7O_9$: 625,3813.

Procedimiento general para reacción de triazol.

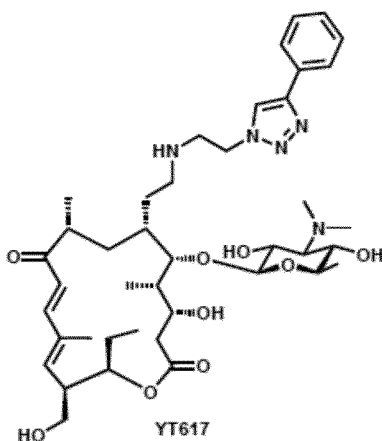
10 Método A) A una solución de análogos de azida- o acetileno-tilosina en MeOH (0,1 M) a temperatura ambiente se añadieron componentes básicos de acetilenos o azida (1,0-2,0 equiv.), hexafluorofosfato de tetraquis(acetonitrilo)cobre (I) ($Cu(MeCN)_4PF_6$, 0,1-0,5 %mol) y tris[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (TBTA, 0,1-0,5 %mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida. Después de la reacción se añadió NH_4Cl ac. sat., la mezcla resultante se extrajo con $CHCl_3$ (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH = 100/1/0,1$ a $10/1/0,1$) para proporcionar los compuestos deseados.

20 Método B) A una solución de análogos de azida- o acetileno-tilosina en MeOH (0,1 M) a temperatura ambiente se añadieron componentes básicos de acetilenos o azida (1,0-2,0 equiv.), hexafluorofosfato de tetraquis(acetonitrilo)cobre (I) ($Cu(MeCN)_4PF_6$, 0,1-0,5 %mol) y tris[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (TBTA, 0,1-0,5 %mol). La mezcla de reacción se agitó a $70^\circ C$ durante 15 a 30 min en irradiación de microondas hasta que se consumió el material de partida. Después de enfriarse la reacción a temperatura ambiente y de añadirse NH_4Cl ac. sat., la mezcla resultante se extrajo con $CHCl_3$ (3 veces).

25 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH = 100/1/0,1$ a $10/1/0,1$) para proporcionar los compuestos deseados.

30 Método C) A una solución de análogos de azida- o acetileno-tilosina en $t-BuOH/H_2O$ (0,03 M) a temperatura ambiente se añadió componentes básicos de acetilenos o azida (1,0-2,0 equiv.), $CuSO_4$ (0,1 %mol) y ascorbato sódico (0,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida. Después de añadir sal de Rochelle ac. sat. a la reacción, la mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH = 100/1/0,1$ a $10/1/0,1$) para proporcionar los compuestos deseados.

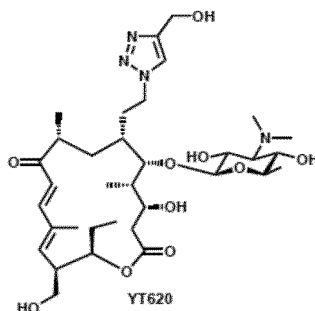
YT617 (no de acuerdo con la invención)



40 De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (67,5 mg, 0,101 mmol) con etinilbenceno (25,0 μl , 0,228 mmol) se convirtió en **YT617** (41,8 mg, 53 %) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) m/z : 770,4676 $[M+H]^+$, calc. para $C_{41}H_{64}N_5O_9$: 770,4704.

45

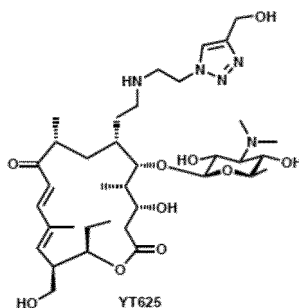
YT620 (no de acuerdo con la invención)



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

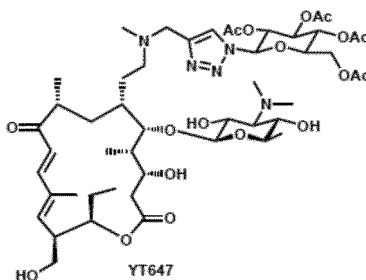
YT625 (no de acuerdo con la invención)

10



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

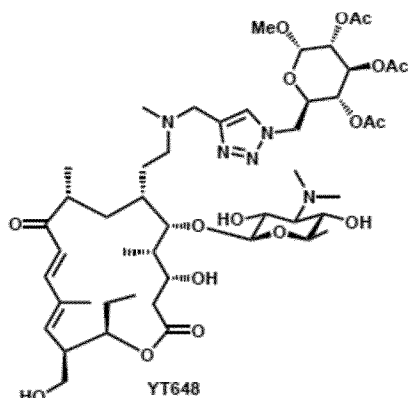
YT647



20

- De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con tetra-OAc- β -D-glucopiranosil azida (86,0 mg, 0,230 mmol) se convirtió en **YT647** (92 mg, 58 %) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) m/z : 1024,5336 $[M+H]^+$, calc. para $C_{49}H_{78}N_5O_{18}$: 1024,5342.

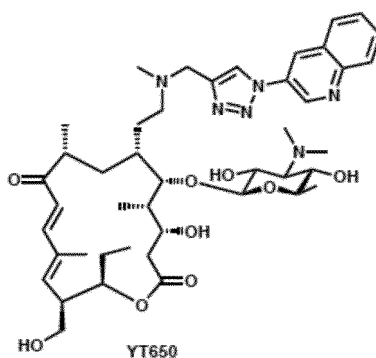
YT648



- 5 De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con tri-OAc-6-N₃-β-D-metilglucopiranosida (79,0 mg, 0,229 mmol) se convirtió en **YT647** (51,8 mg, 50 %) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) *m/z*: 996,5378 [M+H]⁺, calc. para C₄₈H₇₈N₅O₁₇: 996,5393.

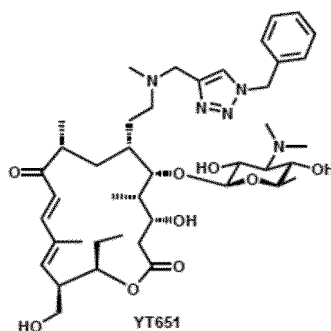
YT650

10



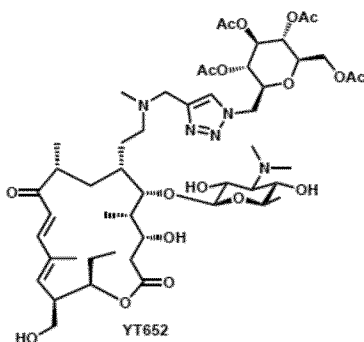
- De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (1,0 g, 1,54 mmol) con 3-azidoquinolina (392,0 mg, 2,30 mmol) usando el método B se convirtió en **YT650** (1,21 g, 95 %) en forma de un sólido incoloro. [α]_D²⁵ -114,1 (c 1,0, CHCl₃); RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (t app, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (t app, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,51 (t app, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 1,7, 9,7 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 4,0, 10,9 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 8,0, 10,9 Hz, 1H), 3,26-3,19 (m complejo, 2H), 3,13 (t app, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,45-2,29 (m complejo, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 1,88-1,73 (m complejo, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,72-1,63 (m complejo, 2H), 1,59-1,42 (m complejo, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 206,5, 174,3, 149,6, 148,4, 146,8, 145,2, 144,9, 136,5, 132,2, 132,0, 129,9, 129,7, 129,4, 129,1, 128,9, 124,3, 119,4, 105,7, 80,6, 76,1, 74,3, 72,6, 71,73, 71,66, 68,4, 62,4, 56,0 52,7, 48,3, 46,7, 43,1, 42,7, 42,2 (2C), 40,3, 34,9, 34,1, 26,2, 26,1, 18,3, 17,9, 13,2, 9,9, 9,7; HRMS (IEN) *m/z*: 821,4812 [M+H]⁺, calc. para C₄₄H₆₅N₆O₉: 821,4813.

YT651 (no de acuerdo con la invención)



30

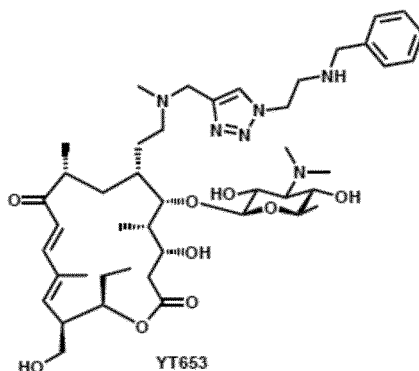
De acuerdo con el procedimiento general (método C) para la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con azidometil benceno (30,8 mg, 0,230 mmol) se convirtió en **YT651** (86,1 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 784,4851 $[M+H]^+$, calc. para $C_{42}H_{66}N_5O_9$: 784,4861.

5 **YT652**

De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con 2-acetamido-4,6-O-bencilideno-2-desoxi- β -D-glucopiranosilazida (62,0 mg, 0,185 mmol) se convirtió en **YT652** (117,8 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 985,5477 $[M+H]^+$, calc. para $C_{50}H_{77}N_6O_{14}$: 985,5498.

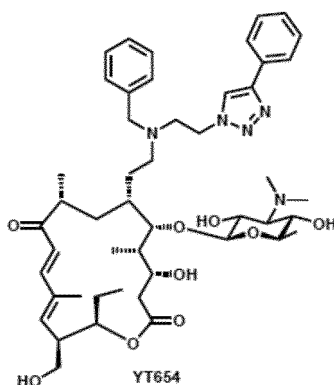
YT653 (no de acuerdo con la invención)

15



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

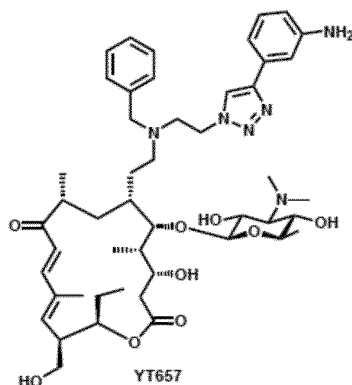
YT654 (no de acuerdo con la invención)



25

De acuerdo con el procedimiento general (método C) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100,0 mg, 0,132 mmol) con etinilbenceno (21,7 μ l, 0,198 mmol) se convirtió en **YT654** (106,6 mg, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 860,5157 $[M+H]^+$, calc. para $C_{48}H_{70}N_5O_9$: 860,5174.

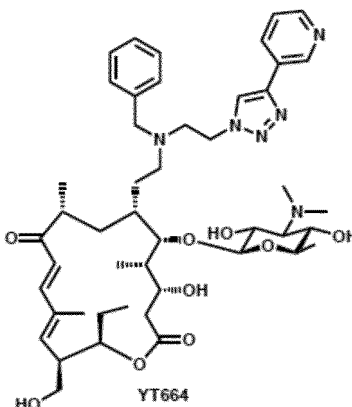
YT657 (no de acuerdo con la invención)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100,0 mg, 0,132 mmol) con *m*-etilanilina (30,0 μ l, 0,264 mmol) se convirtió en **YT657** (71,4 mg, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 875,5262 $[M+H]^+$, calc. para $C_{48}H_{71}N_6O_9$: 875,5283.

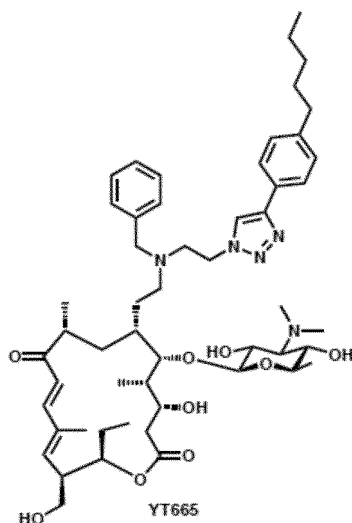
YT664

10



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

YT665 (no de acuerdo con la invención)



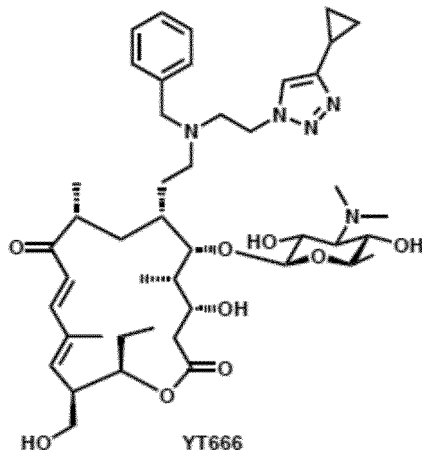
20

- De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100,0 mg, 0,132

mmol) con 1-etinil-4-pentilbenceno (51,0 μ l, 0,263 mmol) se convirtió en **YT665** (46,6 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 952,5767 $[M+Na]^+$, calc. para $C_{53}H_{79}N_5O_9Na$: 952,5776.

YT666 (no de acuerdo con la invención)

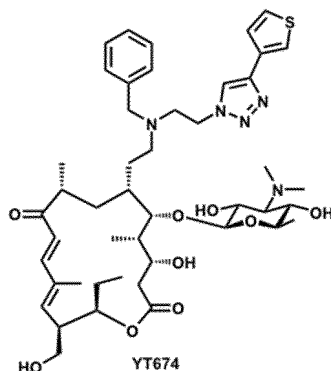
5



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

10

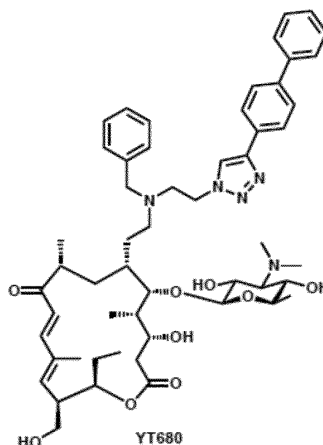
YT674



15

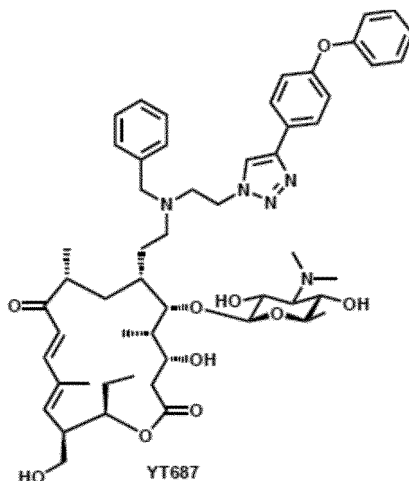
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100 mg, 0,132 mmol) con 3-etiniltiofeno (19,5 μ l, 0,198 mmol) se convirtió en **YT674** (49,2 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 866,4738 $[M+H]^+$, calc. para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

20 **YT680** (no de acuerdo con la invención)



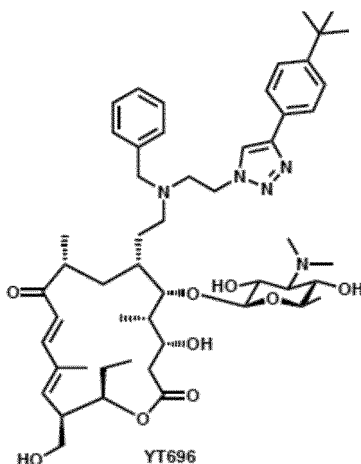
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100 mg, 0,132 mmol) con 4-etinilbifenilo (35,3 mg, 0,198 mmol) se convirtió en **YT680** (48,2 mg, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 936,5478 $[M+H]^+$, calc. para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

5 **YT687** (no de acuerdo con la invención)



10 De acuerdo con el procedimiento general (método C) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100 mg, 0,132 mmol) con 1-etinil-4-fenoxibenceno (35,9 μ l, 0,198 mmol) se convirtió en **YT687** (57,6 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 952,5444 $[M+H]^+$, calc. para $C_{54}H_{74}N_5O_{10}$: 952,5434.

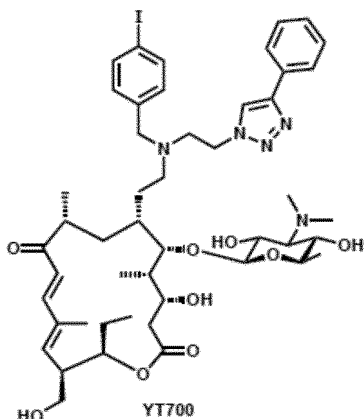
YT696 (no de acuerdo con la invención)



15 De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT649** (100 mg, 0,132 mmol) con *p*-t-butilfenilacetileno (47,0 μ l, 0,264 mmol) se convirtió en **YT696** (55,7 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 916,5784 $[M+H]^+$, calc. para $C_{52}H_{78}N_5O_9$: 916,5800.

20

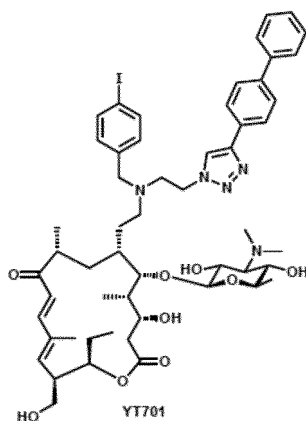
YT700 (no de acuerdo con la invención)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,133 mmol) con etinil benceno (18,7 μ l, 0,170 mmol) se convirtió en **YT700** (92,7 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 986,4143 $[M+H]^+$, calc. para $C_{45}H_{69}IN_5O_9$: 986,4140.

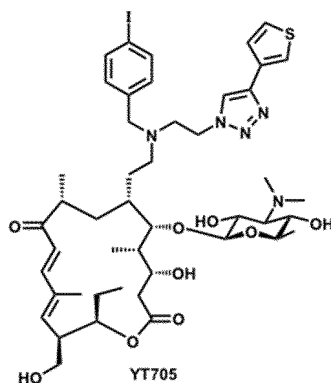
YT701 (no de acuerdo con la invención)

10



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

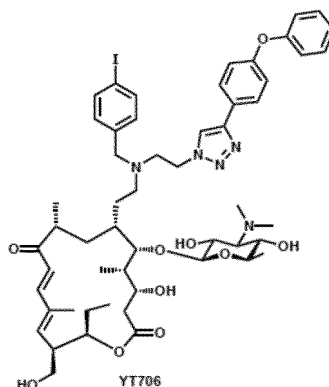
YT705 (no de acuerdo con la invención)



20

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

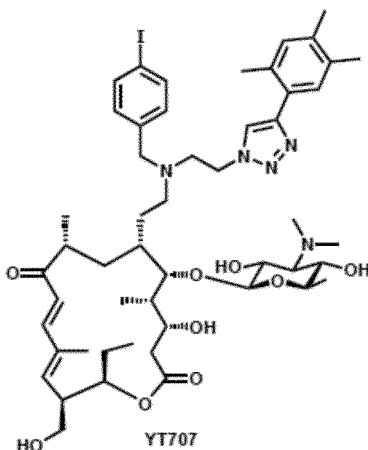
YT706 (no de acuerdo con la invención)



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

YT707 (no de acuerdo con la invención)

10



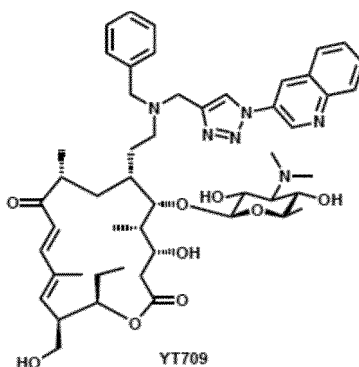
- 15 De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,133 mmol) con 1-etinil-2,4,5-trimetil benceno (25,3 mg, 0,170 mmol) se convirtió en **YT707** (99,8 mg, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 1028,4588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

YT708

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

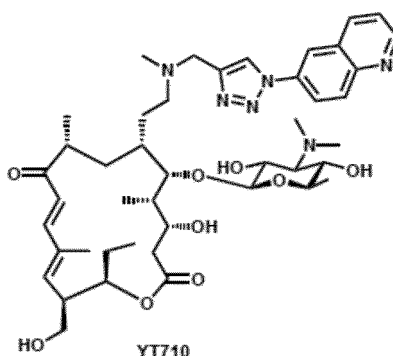
20

YT709



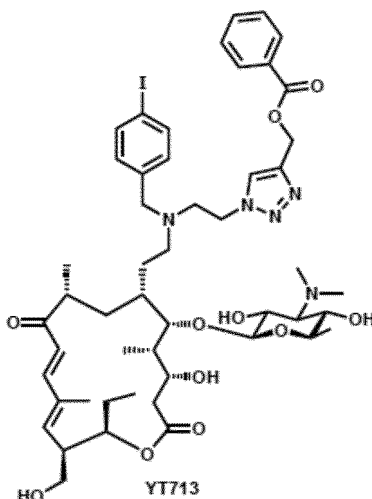
- 25 De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT711** (100,0 mg, 0,138

mmol) con 3-azidoquinolina (30,4 mg, 0,179 mmol) se convirtió en **YT709** (113,9 mg, 92 %) en forma de un sólido incoloro. $[\alpha]_D^{31} -124,7$ (c 1,0, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9,49 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,88 (t app, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (t app, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,38 (t app, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,01-3,67 (m complejo, 3H), 3,94 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,57-3,43 (m complejo, 4H), 3,26 (dd, $J = 10,3, 8,0$ Hz, 1H), 3,20 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,02 (t, 9,7 Hz, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,87-2,78 (m complejo, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,54 (dd, $J = 17,2, 10,3$ Hz, 1H), 2,45 (s, 6H), 2,22-2,15 (m complejo, 2H), 2,08 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,83-1,46 (m complejo, 7H), 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 206,7, 174,6, 149,5, 148,4, 147,7, 144,7, 144,5, 139,6, 136,6, 132,2, 131,9, 130,8 (2C), 129,8, 129,6, 129,5 (2C), 129,4, 129,0, 128,4, 128,2, 124,2, 119,6, 105,6, 80,5, 76,3, 74,2, 72,5, 71,7, 71,6, 68,6, 62,5, 59,8, 52,4, 50,4, 48,3, 46,5, 42,9, 42,1 (2C), 40,5, 34,9, 34,2, 26,2 (2C), 18,1, 17,9, 13,3, 10,0, 9,8. HRMS (IEN) m/z : 897,5111 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calc. para $\text{C}_{50}\text{H}_{69}\text{N}_6\text{O}_9$: 897,5126.

15 **YT710**

De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT650** (100,0 mg, 0,154 mmol) con 6-azidoquinolina (39,1 mg, 0,230 mmol) se convirtió en **YT710** (115,3 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,96 (dd, $J = 1,7, 4,0$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 8,42 (dd, $J = 2,3, 9,2$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 4,3, 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,59-3,53 (m complejo, 2H), 3,47 (dd, $J = 3,4, 10,9$ Hz, 1H), 3,36-3,30 (m complejo, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,12 (t app, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,87-2,76 (m complejo, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,47-2,26 (m complejo, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 2,06 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 1,82-1,67 (m complejo, 5H), 1,58-1,50 (m complejo, 3H), 1,22 (d app, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 206,6, 174,3, 152,4, 149,6, 148,2, 146,5, 144,7, 138,8, 136,5, 136,4, 131,3, 129,9, 124,6, 123,9, 123,8, 120,4, 119,5, 105,7, 80,6, 76,1, 74,3, 72,6, 71,7 (2C), 68,4, 62,4, 55,8, 52,9, 48,2, 46,6, 43,1, 42,5, 42,2 (2C), 40,5, 35,0, 34,2, 26,2, 26,0, 18,2, 17,9, 13,2, 10,0, 9,7. HRMS (IEN) m/z : 821,4815 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_9$: 821,4813.

YT713 (no de acuerdo con la invención)



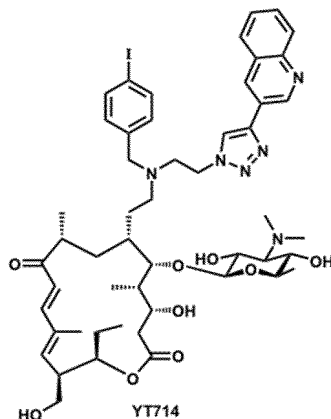
35

De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,133

mmol) con benzoato de propargilo (24,6 μ l, 0,170 mmol) se convirtió en **YT713** (93,3 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 1044,4190 $[M+H]^+$, calc. para $C_{50}H_{71}IN_5O_{11}$: 1044,4195.

YT714

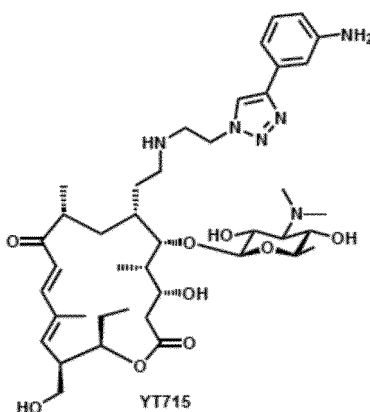
5



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

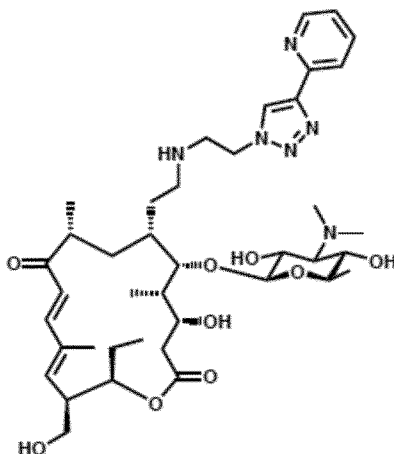
10

YT715 (no de acuerdo con la invención)

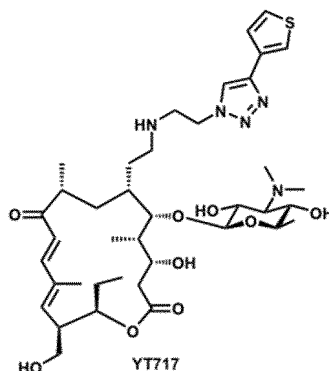


15

De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (100,0 mg, 0,150 mmol) con *m*-etilnil anilina (35,1 mg, 0,299 mmol) se convirtió en **YT715** (33,0 mg, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (FAB, matriz NBA) m/z : 785,4808 $[M+H]^+$, calc. para $C_{41}H_{65}N_6O_9$: 785,4813.

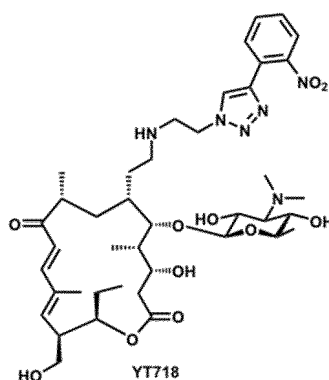
20 **YT716**

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

5 **YT717**

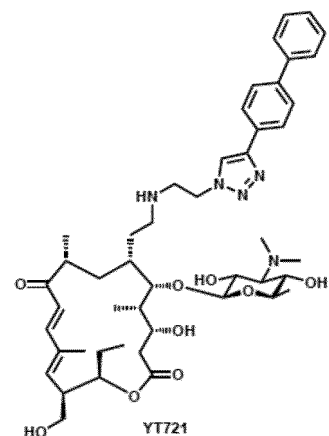
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (100,0 mg, 0,150 mmol) con 3-etiniltiofeno (29,5 μ l, 0,299 mmol) se convirtió en **YT717** (65,9 mg, 57 %) en forma de un sólido incoloro. HRMS (FAB, matriz NBA) m/z : 776,4270 $[M+H]^+$, calc. para $C_{39}H_{62}N_5O_9S$: 776,4268.

YT718 (no de acuerdo con la invención)



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

YT721 (no de acuerdo con la invención)

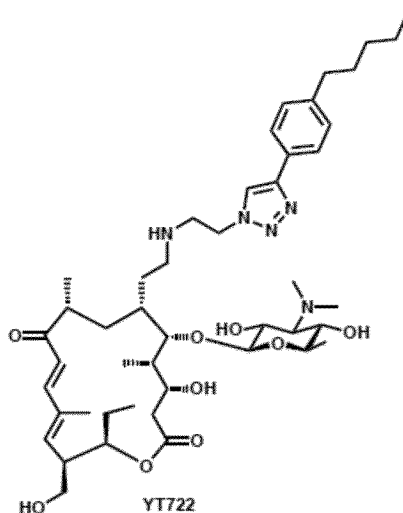


De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (100,0 mg, 0,150 mmol) con 4-etinilbifenilo (53,5 mg, 0,30 mmol) se convirtió en **YT721** (79,6 mg, 63 %) en forma de un sólido

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

YT722 (no de acuerdo con la invención)

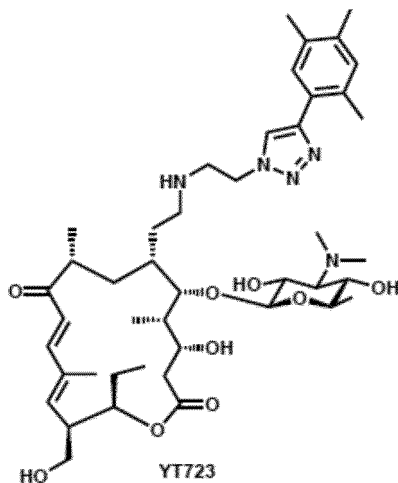
10



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (100,0 mg, 0,150 mmol) con 1-etinil-4-pentilbenceno (51,5 mg, 0,299 mmol) se convirtió en **YT722** (57,6 mg, 46 %) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) m/z : 840,5508 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calc. para $\text{C}_{46}\text{H}_{74}\text{N}_5\text{O}_9$: 840,5487.

15

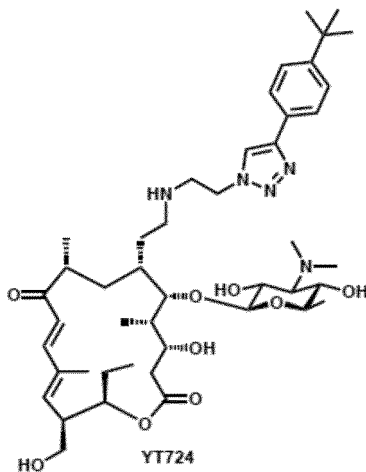
YT723 (no de acuerdo con la invención)



20

De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (36,0 mg, 0,054 mmol) con 1-etinil-2,4,5-trimetilbenceno (15,5 mg, 0,108 mmol) se convirtió en **YT723** (31 mg, 71 %) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) m/z : 834,4984 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calc. para $\text{C}_{44}\text{H}_{69}\text{N}_5\text{O}_9\text{Na}$: 834,4993.

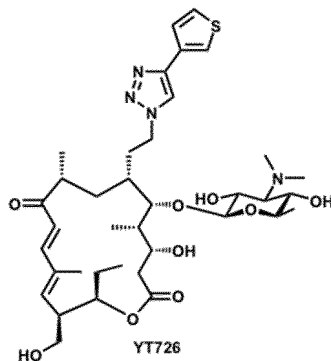
YT724 (no de acuerdo con la invención)



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

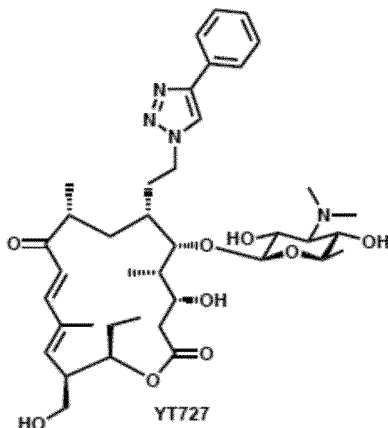
YT726 (no de acuerdo con la invención)

10



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

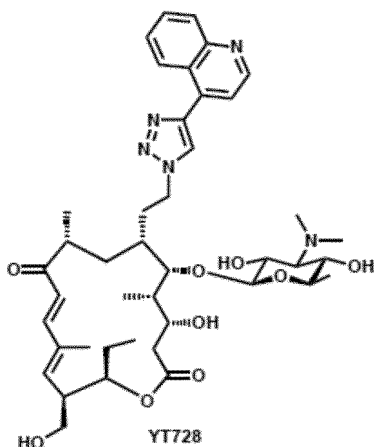
YT727 (no de acuerdo con la invención)



20

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

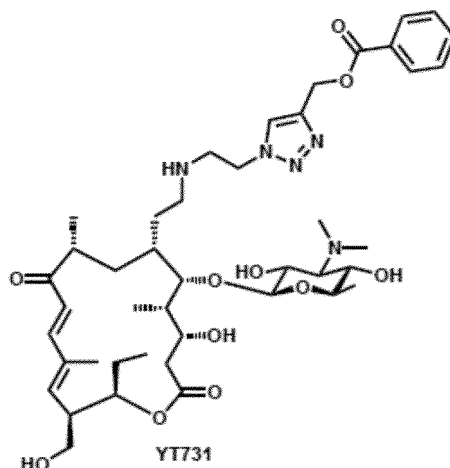
YT728 (no de acuerdo con la invención)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT616** (70,0 mg, 0,112 mmol) con 4-etinilquinolina (25,8 mg, 0,168 mmol) se convirtió en **YT728** (67,7 mg, 73 %) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) m/z : 800,4222 $[M+H]^+$, calc. para $C_{42}H_{59}N_5O_9Na$: 800,4211.

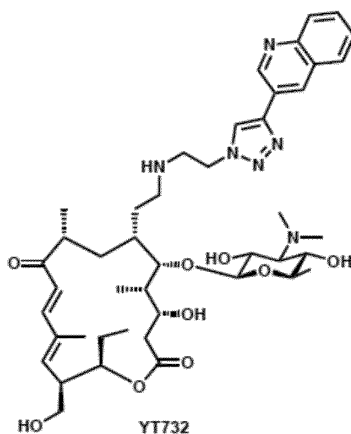
YT731 (no de acuerdo con la invención)

10



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

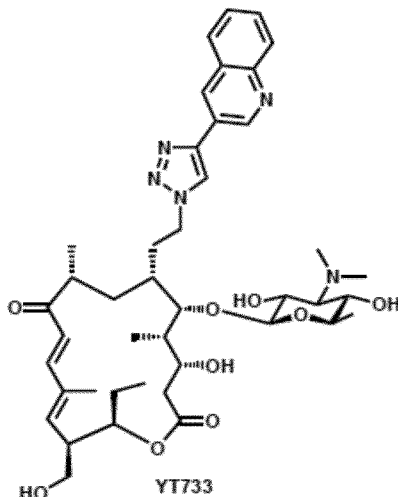
YT732



20

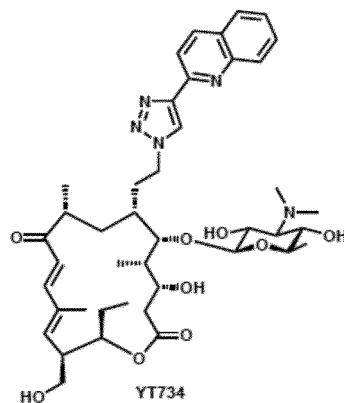
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT615** (100,0 mg, 0,149 mmol) con 1-etinil-3-quinolina (45,8 mg, 0,299 mmol) se convirtió en **YT732** (66,0 mg, 54 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9,39 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,65 (t app., *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,65-3,61 (m complejo, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,23-3,08 (m complejo, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,69-2,63 (m complejo, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,48-2,35 (m complejo, 2H), 2,06 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 1,91-1,43 (m complejo, 8H), 1,85 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); HRMS (IEN) *m/z*: 821,4808 [M+H]⁺, calc. para C₄₄H₆₅N₆O₉: 821,4813.

YT733 (no de acuerdo con la invención)



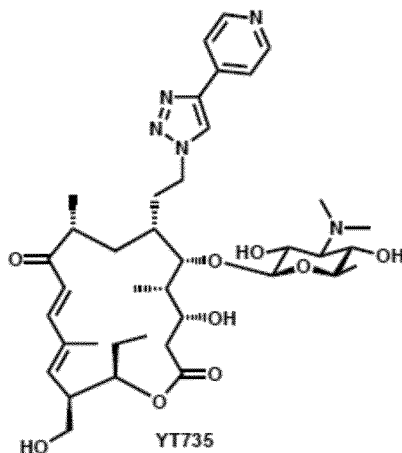
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT616** (70,0 mg, 0,112 mmol) con 3-etinilquinolina (25,8 mg, 0,168 mmol) se convirtió en **YT733** (55,1 mg, 58%) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) *m/z*: 800,4220 [M+Na]⁺, calc. para C₄₂H₅₉N₅O₉Na: 800,4211.

YT734 (no de acuerdo con la invención)



De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT616** (77,0 mg, 0,123 mmol) con 2-etinilquinolina (28,4 mg, 0,185 mmol) se convirtió en **YT734** (90,2 mg, 94%) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) *m/z*: 800,4221 [M+Na]⁺, calc. para C₄₂H₅₉N₅O₉Na: 800,4211.

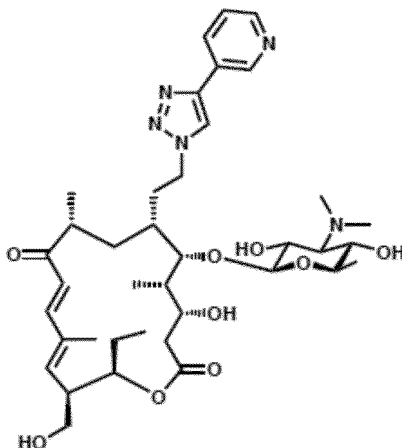
YT735 (no de acuerdo con la invención)



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

YT736 (no de acuerdo con la invención)

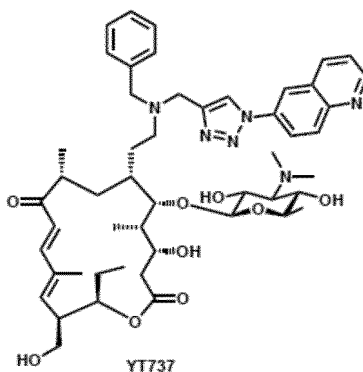
10



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

YT737

20

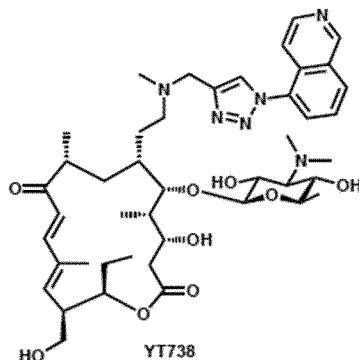


- De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT711** (100,0 mg, 0,138

mmol) con 6-azidoquinolina (35,1 mg, 0,206 mmol) se convirtió en **YT737** (92,5 mg, 75%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 897,5116 $[M+H]^+$, calc. para $C_{50}H_{69}N_6O_9$: 897,5126.

YT738

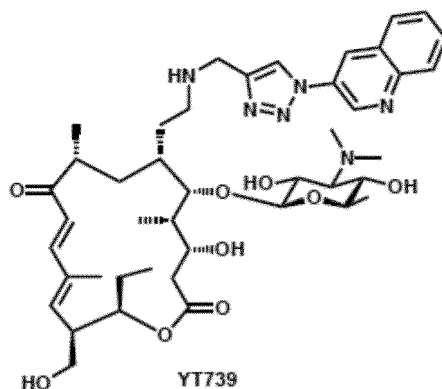
5



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con 5-azidoisquinolina (39,1 mg, 0,230 mmol) se convirtió en **YT738** (89,2 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN 1H (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9,44 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 1,2, 7,5$ Hz, 1H), 8,13 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,95 (dd, $J = 1,7, 9,7$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,49 (dd, $J = 4,0, 10,9$ Hz, 1H), 3,38-3,23 (m complejo, 2H), 3,14 (t app, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,74-2,63 (m complejo, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,42-2,28 (m complejo, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 1,91-1,42 (m complejo, 8H), 1,76 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 206,5, 173,9, 153,7, 149,6, 145,8, 145,0, 144,8, 136,2, 134,3, 132,7, 131,4, 130,5, 129,9, 128,6, 128,1, 119,2, 117,6, 105,7, 80,7, 76,1, 74,3, 72,6, 71,7 (2C), 68,3, 62,4, 56,1, 52,5, 48,3, 46,7, 43,0, 42,7, 42,2 (2C), 40,1, 35,0, 34,1, 26,2, 25,9, 18,3, 17,9, 13,1, 9,9, 9,6. HRMS (IEN) m/z : 821,4813 $[M+H]^+$, calc. para $C_{44}H_{65}N_6O_9$: 821,4813.

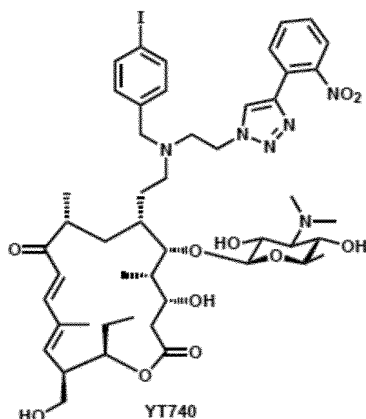
YT739

25



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT712** (100,0 mg, 0,157 mmol) con 3-azidoquinolina (40,1 mg, 0,236 mmol) se convirtió en **YT739** (97,9 mg, 77%) en forma de un sólido incoloro. $[a]_D^{26} -111,2$ (c 1,0, $CHCl_3$); RMN 1H (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9,48 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,89 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,88 (dt, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (dt, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,63 (t app, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,51 (dd, $J = 3,4, 11,2$ Hz, 1H), 3,41-3,22 (m complejo, 3H), 3,14 (t, $J = 9,2, 9,7$ Hz, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,83-2,73 (m complejo, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,51 (s, 6H), 2,45-2,38 (m complejo, 2H), 2,04 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 1,89-1,66 (m complejo, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,60-1,45 (m complejo, 3H), 1,24 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 206,7, 174,6, 149,7, 148,4, 148,3, 144,8 (2C), 136,6, 132,2, 131,9, 129,8, 129,6, 129,4, 129,0, 128,4, 123,2, 119,6, 105,7, 80,6, 76,2, 74,3, 72,6, 71,73, 71,69, 68,3, 62,5, 48,3, 47,1, 46,6, 44,5, 42,8, 42,2 (2C), 40,4, 34,7, 34,1, 27,8, 26,1, 18,2, 17,9, 13,2, 10,0, 9,7. HRMS (IEN) m/z : 829,4478 $[M+Na]^+$, calc. para $C_{43}H_{62}N_6O_9Na$: 829,4476.

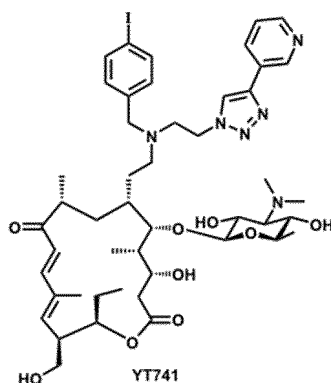
YT740 (no de acuerdo con la invención)



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

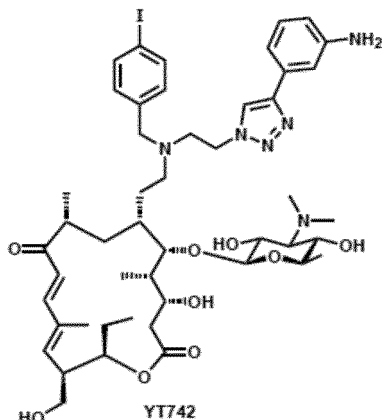
YT741

10



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

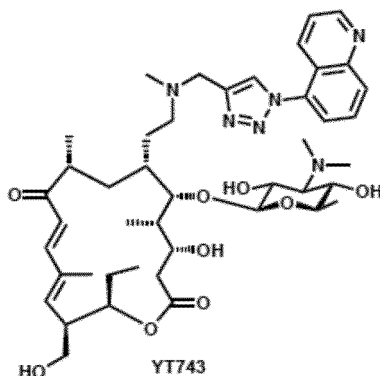
YT742 (no de acuerdo con la invención)



20

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

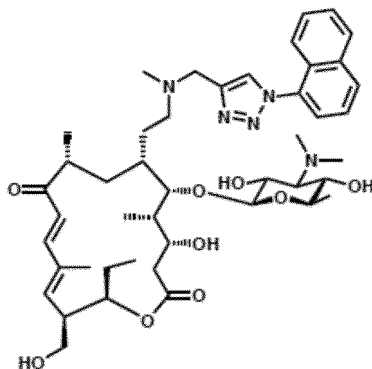
YT743



5 De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con 5-azidoquinolina (39,1 mg, 0,230 mmol) se convirtió en **YT743** (113,2 mg, 90%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9,00 (dd, *J* = 1,7, 4,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (t app, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 4,0, 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,95 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 1,2, 9,7 Hz, 1H), 3,58-3,47 (m complejo, 3H), 3,36 (dd, *J* = 7,5, 10,9 Hz, 1H), 3,30-3,23 (m complejo, 2H), 3,14 (t app, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,72-2,62 (m complejo, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,41-2,26 (m complejo, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 1,92-1,40 (m complejo, 8H), 1,75 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 206,4, 173,8, 152,5, 149,6, 148,9, 145,7, 136,2, 135,2, 133,9, 131,7, 130,4, 128,2, 125,8, 125,5, 124,1, 119,1, 105,7, 80,7, 76,0, 74,3, 72,3, 72,6, 71,72, 71,65, 68,2, 62,3, 56,0, 52,4, 48,4, 46,7, 42,9, 42,8, 42,2 (2C), 40,1, 35,0, 34,0, 26,1, 28,9, 18,3, 17,9, 13,1, 10,0, 9,6. HRMS (IEN) *m/z*: 821,4814 [M+H]⁺, calc. para C₄₄H₆₅N₆O₉: 821,4813.

YT744 (no de acuerdo con la invención)

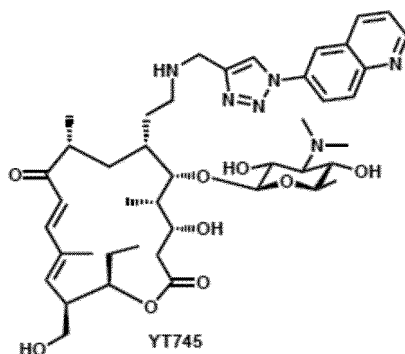
20



De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con 1-azidonaftaleno (39,1 mg, 0,230 mmol) se convirtió en **YT744** (110 mg, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,76 (dd, *J* = 1,2, 7,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,66-7,58 (m complejo, 3H), 7,09 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (t app, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 1,2, 9,7 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,45 (dd, *J* = 4,6, 10,9 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 7,5, 10,3 Hz, 1H), 3,28-3,20 (m complejo, 2H), 3,14 (t app, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,72-2,63 (m complejo, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,41-2,26 (m complejo, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 1,91-1,38 (m complejo, 8H), 1,74 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 206,4, 173,7, 149,7, 145,4, 145,2, 136,2, 135,5, 135,3, 131,6, 130,1, 129,4, 129,0, 128,4, 128,3, 126,3, 125,4, 123,7, 119,0, 105,7, 80,7, 76,0, 74,3, 72,6, 71,74, 71,65, 68,3, 62,4, 56,0, 52,5, 48,4, 46,7, 42,9, 42,8, 42,2 (2C), 40,1, 35,0, 34,0, 26,2, 26,0, 18,3, 17,9, 13,1, 10,0, 9,6. HRMS (IEN) *m/z*: 820,4868 [M+H]⁺, calc. para C₄₄H₆₆N₅O₉: 820,4861.

35

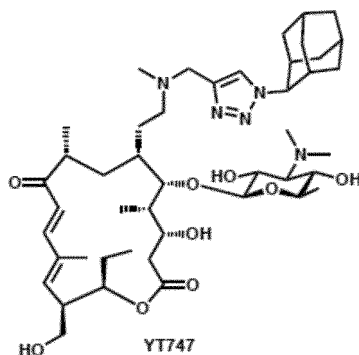
YT745



- 5 De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT712** (100,0 mg, 0,157 mmol) con 6-azidonaftaleno (40,1 mg, 0,236 mmol) se convirtió en **YT745** (100,2 mg, 79 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,95 (dd, *J* = 1,7, 8,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,42 (dd, *J* = 2,3, 9,2 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 9,2, 1H), 7,65 (dd, *J* = 4,3, 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 3,4, 11,5 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,35 (dd, *J* = 8,0, 10,9 Hz, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (t app, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,84-2,74 (m complejo, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,51 (s, 6H), 2,47-2,36 (m complejo, 2H), 2,06 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 1,88-1,68 (m complejo, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,60-1,51 (m complejo, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 206,4, 173,7, 149,7, 145,4, 145,2, 136,2, 135,5, 135,3, 131,6, 130,1, 129,4, 129,0, 128,4, 128,3, 126,3, 125,4, 123,7, 119,0, 105,7, 80,7, 76,0, 74,3, 72,6, 71,74, 71,65, 68,3, 62,4, 56,0, 52,5, 48,4, 46,7, 42,9, 42,8, 42,2 (2C), 40,1, 35,0, 34,0, 26,2, 26,0, 18,3, 17,9, 13,1, 10,0, 9,6. HRMS (IEN) *m/z*: 829,4480 [M+Na]⁺, calc. para C₄₃H₆₂N₆O₉Na: 829,4476.
- 10
- 15

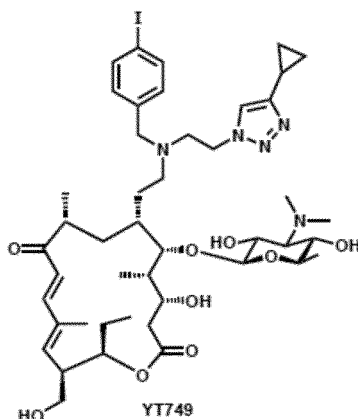
YT747 (no de acuerdo con la invención)

20



- De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT646** (100,0 mg, 0,154 mmol) con 1-azidoadamantano (40,9 mg, 0,230 mmol) se convirtió en **YT747** (110,6 mg, 87 %) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) *m/z*: 828,5474 [M+H]⁺, calc. para C₄₅H₇₄N₅O₉: 828,5487.
- 25

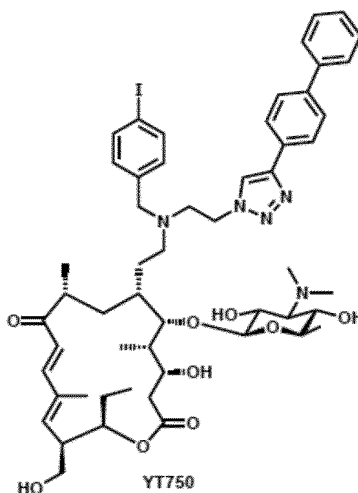
YT749 (no de acuerdo con la invención)



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

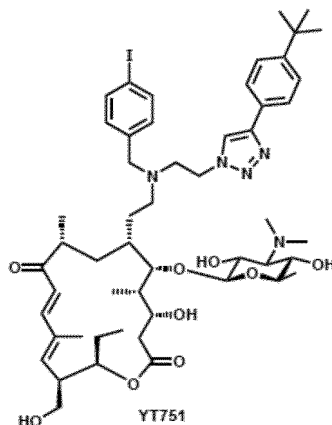
YT750 (no de acuerdo con la invención)

10



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

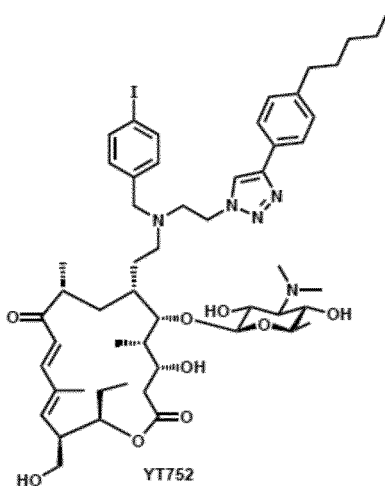
YT751 (no de acuerdo con la invención)



20

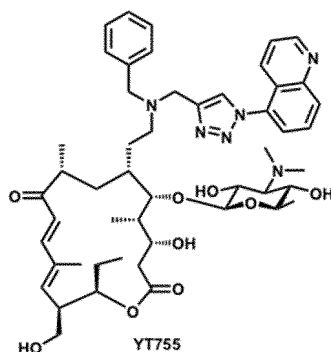
De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,113 mmol) con *p*-*t*-butilacetileno (40,0 μ l, 0,225 mmol) se convirtió en **YT751** (60,8 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) *m/z*: 1042,4772 [M+H]⁺, calc. para C₅₂H₇₇IN₅O₉: 1042,4766.

5 **YT752** (no de acuerdo con la invención)



10 De acuerdo con el procedimiento general (método A) para la síntesis de análogos de triazol, **YT699** (100,0 mg, 0,113 mmol) con 1-etinil-4-*n*-pentilbenceno (44 μ l, 0,227 mmol) se convirtió en **YT752** (60,7 mg, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (IEN) *m/z*: 1056,4936 [M+H]⁺, calc. para C₅₃H₇₉IN₅O₉: 1056,4922.

YT755

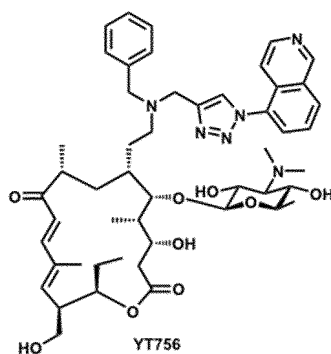


15

De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT711** (100,0 mg, 0,138 mmol) con 5-azidoquinolina (30,4 mg, 0,179 mmol) se convirtió en **YT755** (96,5 mg, 78%) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) *m/z*: 897,5115 [M+H]⁺, calc. para C₅₀H₆₉N₆O₉: 897,5126

20

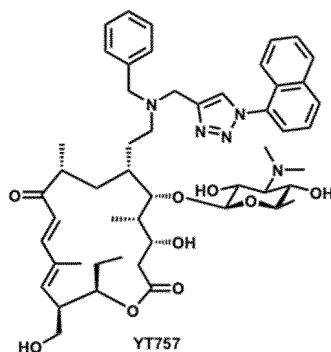
YT756



25 De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT711** (100,0 mg, 0,138 mmol) con 5-azidoisoquinolina (30,4 mg, 0,179 mmol) se convirtió en **YT756** (75,1 mg, 61%) en forma de un sólido

de color amarillo pálido. HRMS (IEN) m/z : 897,5121 $[M+H]^+$, calc. para $C_{50}H_{69}N_6O_9$: 897,5126.

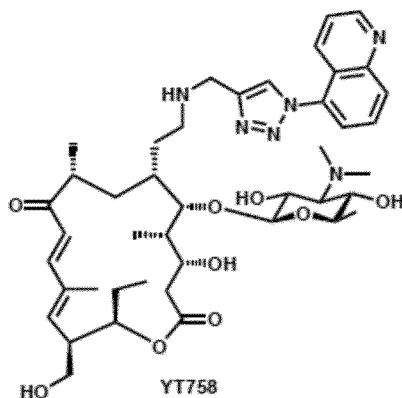
YT757 (no de acuerdo con la invención)



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

10

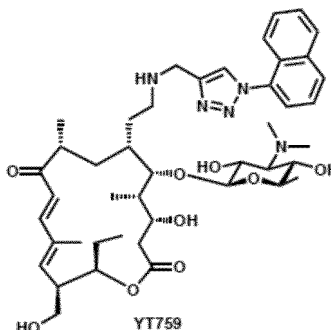
YT758



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

20

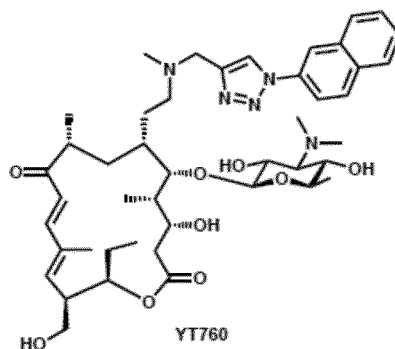
YT759 (no de acuerdo con la invención)



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

25

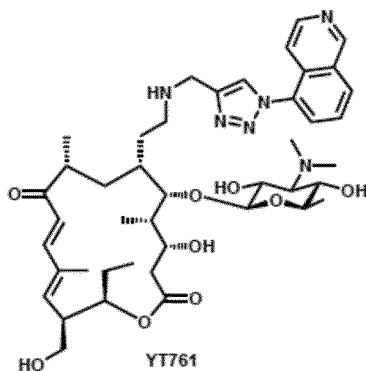
YT760 (no de acuerdo con la invención)



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

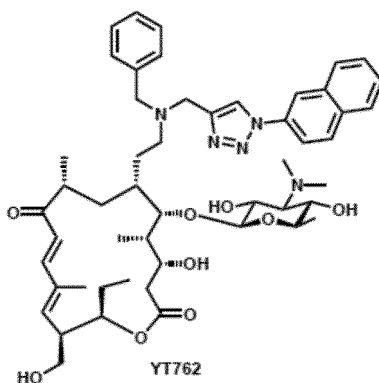
YT761

10



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

YT762 (no de acuerdo con la invención)

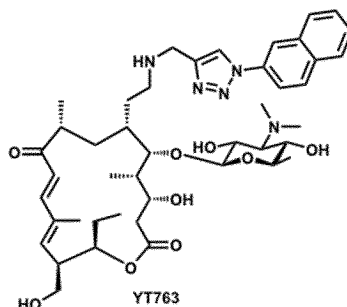


20

De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT711** (100,0 mg, 0,138 mmol) con 2-azidonaftaleno (30,4 mg, 0,179 mmol) se convirtió en **YT762** (120,0 mg, 97 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 206,7, 174,6, 149,4, 147,2, 147,2, 144,3, 139,7, 135,8, 134,6, 134,3, 131,0, 130,7 (2C), 129,6, (2C), 129,5, 129,0, 128,4, 128,15, 128,06, 123,7, 120,1, 119,6 (2C), 105,5, 80,2, 76,2, 74,1, 72,5, 71,6 (2C), 68,6, 62,5, 59,7, 52,1, 50,6, 48,2, 46,5, 42,8, 42,1 (2C), 40,5, 34,8, 34,0, 26,3, 26,1, 18,1, 17,9, 13,4, 10,1, 9,9. HRMS (IEN) m/z : 896,5177 $[M+H]^+$, calc. para $C_{51}H_{70}N_5O_9$: 896,5174

25

YT763 (no de acuerdo con la invención)

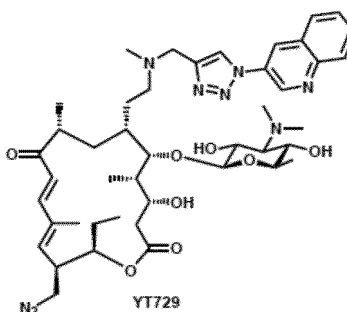


- 5 De acuerdo con el procedimiento general (método B) para la síntesis de análogos de triazol, **YT712** (100,0 mg, 0,157 mmol) con 2-azidonaftaleno (34,5 mg, 0,204 mmol) se convirtió en **YT763** (92,1 mg, 73 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. HRMS (IEN) m/z : 806,4704 $[M+H]^+$, calc. para $C_{44}H_{64}N_5O_9$: 806,4704

Síntesis de análogos de amina en la posición C23 (no de acuerdo con la invención)

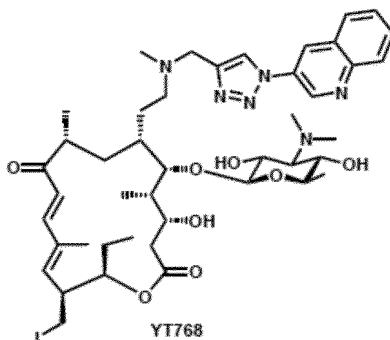
10

YT729



- 15 A una solución de **YT650** (300 mg, 0,365 mmol) en piridina anhidra (5,3 ml) se añadió DPPA (94,3 μ l, 0,438 mmol) y DBU (65,5 μ l, 0,438 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después, se añadieron de nuevo DPPA (175 μ l, 0,814 mmol) y DBU (109 μ l, 0,718 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se llevó a cabo adicionalmente a 80 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ ac. saturado (2 ml), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió $CHCl_3$ (8 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. A la solución del producto en bruto (182 mg, 0,173 mmol) en DMF anhidra (1,9 ml) se añadió NaN_3 (33,7 mg, 0,519 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 22 h. La solución se extrajo con Hexano/EtOAc (1/1 v/v, 5 ml x 2) y se lavó con H_2O (15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice ($CHCl_3/MeOH/NH_3$, 60/1/0,15) para dar **YT729** (115 mg, 79 %) en forma de un sólido incoloro. HRMS (IEN) m/z : 846,4877 $[M+H]^+$, calc. para $C_{44}H_{64}N_9O_8$: 846,4878.
- 20
- 25

YT768 (no de acuerdo con la invención)

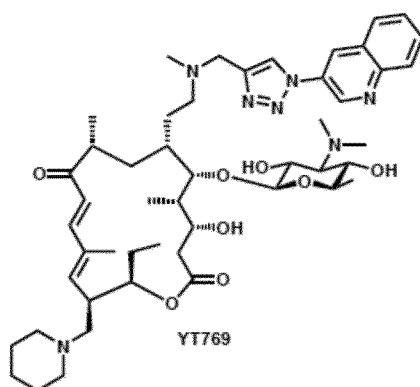


30

A una solución de **YT650** (300 mg, 0,365 mmol) y PPh_3 (288 mg, 1,10 mmol) en piridina anhidra (5,3 ml) se añadió yodo (186 mg, 0,731 mmol) en piridina anhidra (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con MeOH (0,2 ml), se añadió tolueno (15 ml) y se concentró al vacío. Al residuo se añadió

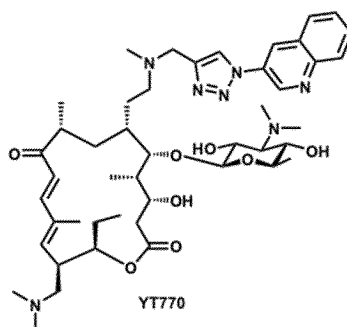
CHCl₃ (8 ml) y se lavó con Na₂O₃ac. saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/NH₃, 70/1/0,15) para dar el compuesto **YT768** (290 mg, 85 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) d (ppm): 9,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,91 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 1,2, 9,7 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 7,5, 10,3 Hz, 1H), 3,29-3,22 (m complejo, 2H), 3,14 (t, *J* = 9,5, 1H), 3,09 (dd, *J* = 3,2, 10,0 Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,44-2,30 (m complejo, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 1,90-1,77 (m complejo, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,70-1,62 (m complejo, 2H), 1,58-1,41 (m complejo, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) d (ppm): 206,3, 174,1, 148,9, 148,4, 147,2, 146,9, 145,4, 145,3, 136,7, 132,3, 132,1, 129,9, 129,8, 129,5, 129,3, 129,0, 124,3, 120,0, 105,7, 80,7, 77,8, 74,3, 72,6, 71,72, 71,66, 68,3, 56,0, 47,2, 46,6, 43,0, 42,9, 42,2 (2C), 40,3, 34,9, 34,1, 26,2, 25,4, 18,3, 17,8, 13,2, 9,8, 9,7, 5,1. HRMS (IEN) *m/z*: 931,3828 [M+H]⁺, calc. para C₄₄H₆₄N₆O₈: 931,3830.

YT769 (no de acuerdo con la invención)



A una solución de **YT768** (20,0 mg, 21,5 μmol) en acetonitrilo anhidro (0,3 ml) se añadió piperidina (21,5 μl, 0,215 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1,5 horas. Después, se añadió de nuevo piperidina (42,0 μl, 0,430 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se llevó a cabo adicionalmente en un reactor de microondas a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/NH₃, 60/1/0,15) para dar el compuesto **YT769** (17,0 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. HRMS (FAB, matriz NBA) *m/z*: 888,5588 [M+H]⁺, calc. para C₄₉H₇₄N₇O₈: 888,5599.

YT770 (no de acuerdo con la invención)

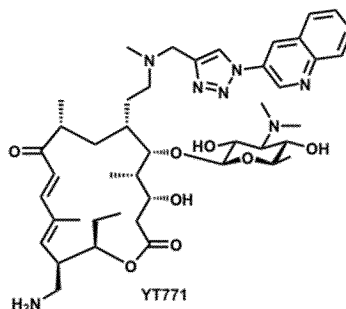


A una solución de **YT768** (80,0 mg, 85,9 μmol) en acetonitrilo anhidro (1,1 ml) se añadió dimetilamina (40 % en peso en agua, 0,8 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 80 °C durante 1 hora. El disolvente mixture se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/NH₃, 60/1/0,15) para dar **YT770** (69,2 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) d (ppm): 9,51 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,91 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,36 (dd, *J* = 7,5, 10,3 Hz, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,15 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,78-2,62 (m complejo, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,45-2,39 (m complejo, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,94-1,74 (m complejo, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,73-1,66 (m complejo, 2H), 1,63-1,40 (m complejo, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). RMN ¹³C (125 MHz,

CD₃OD) d (ppm): 206,2, 174,3, 149,3, 148,6, 147,2, 146,1, 145,7, 135,9, 132,3, 132,1, 130,0, 129,9, 129,5 (2C), 129,0, 124,1, 119,3, 105,7, 80,5, 76,9, 74,3, 72,6, 71,73, 71,70, 68,4, 61,1, 56,1, 52,4, 46,7, 45,8 (2C), 44,0, 43,2, 43,0, 42,2 (2C), 40,2, 34,8, 33,8, 26,2, 26,1, 18,2, 17,8, 13,1, 9,8, 9,7. HRMS (FAB, matriz NBA) *m/z*: 848,5277 [M+H]⁺, Calc. para C₄₆H₇₀N₇O₈: 848,5286.

5

YT771 (no de acuerdo con la invención)



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

Ensayos en disco de papel

(1) Las actividades antibacterianas contra *Mannheimia* y *Pasteurella* se determinaron por las siguientes etapas:

20

1) Se proporcionaron *M. hemolytica* KB345 (cepa sensible a tilmicosina) y *M. hemolytica* KB346 (cepa sensible a baja concentración de tilmicosina). La cepa KB 345 almacenada a -80 °C se sembró en medio de agar BHIB (10 ml) usando microesferas Microbank (Pro-Lab) y clavo de platino. Después de incubar de forma estática la cepa KB 345 durante 24 a 37 °C, se sembró en medio de agar BHIB inclinado de mantenimiento (7 ml) usando un asa de platino, se incubó de forma estática adicionalmente durante 24 horas a 37 °C para obtener cultivo inclinado. Se inoculó un asa de platino de la cepa KB 345 almacenada en el cultivo inclinado en un tubo de ensayo grande cargado con medio líquido BHIB (10 ml) y después se incubó durante 24 horas a 37 °C con agitación.

25

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

30

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

35

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

Para la cepa KB346, se repitieron los mismos procedimientos.




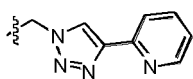
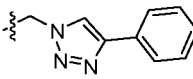
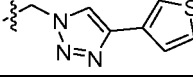
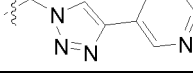
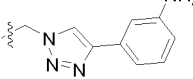
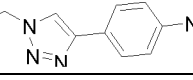
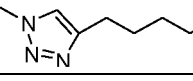
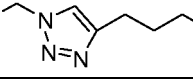
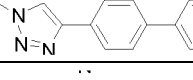
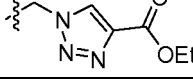
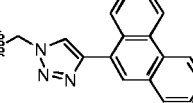
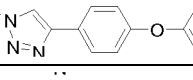
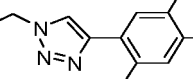
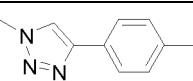
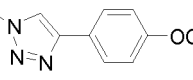
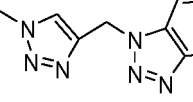
Los resultados de los ensayos se muestran en las siguientes tablas:

40

Tabla 2. *Mannhemia hemolytica* KB345: (Las muestras de la tabla 2 no son de acuerdo con la invención)

Muestra	sustituyente en la posición 20	Zona de inhibición (mm) y claridad (A a E)				
		100 mg/disc o de 6 mm	30 mg/disco de 6 mm	10 mg/disco de 6 mm	3 mg/disco de 6 mm	1 mg/disco de 6 mm
Tilosina	-	11,0A	10,5B	-	-	-
Tilmicosina		NT	NT	16,0A	13,5A	10,7A
Tulatromicina	-	NT	NT	18,0A	16,0A	12,5A
YT6		NT	10,5A	-	-	-

ES 2 669 615 T3

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	-

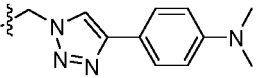
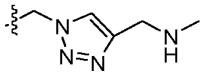
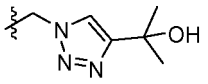
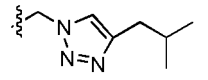
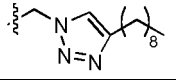
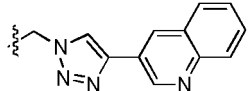
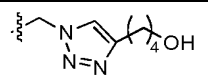
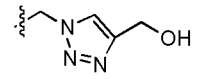
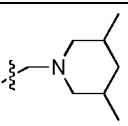




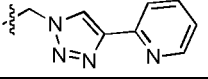
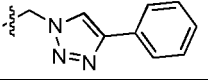
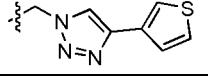
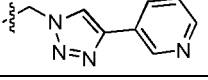
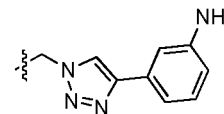
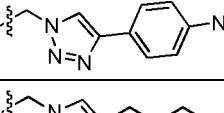
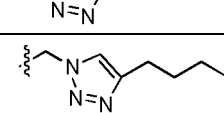
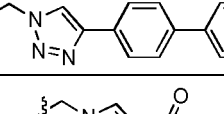
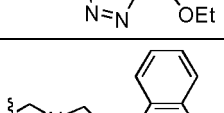
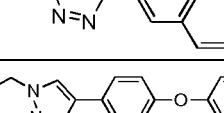
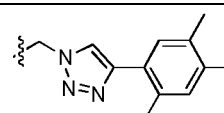
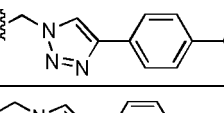
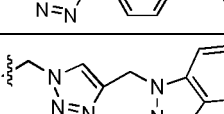
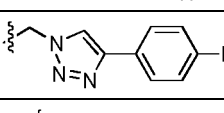
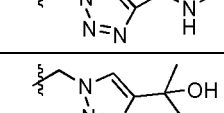
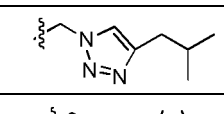
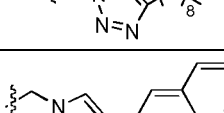
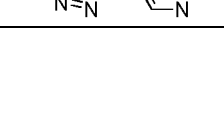

YT29		20,0A	17,5A	16,0A	13,5A	-
YT30		10,0A	-	-	-	NT
YT32		16,0A	14,0A	9,0A	-	NT
YT33		20,0A	17,0A	16,0A	13,0A	NT
YT34		15,0A	14,0A	13,0A	11,0B	NT
YT35		21,0A	19,0A	17,0A	14,0A	NT
YT36		9,0A	-	-	-	NT
YT37		12,5A	9,0A	-	-	NT

Tabla 3. *Mannhemia hemolytica* KB346 (Las muestras de la tabla 3 no son de acuerdo con la invención)

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

ES 2 669 615 T3

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	-	-	-

ES 2 669 615 T3

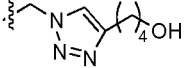
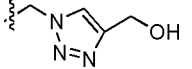
YT36		11,0 A	8,0 A	-	-	-
YT37		-	-	-	-	-

Tabla 4. *Mannhemia hemolytica* KB345 (Las muestras de la tabla 4 no son de acuerdo con la invención)








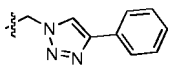

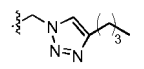

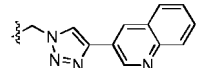

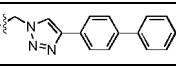

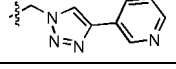

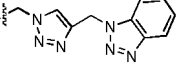
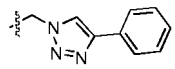

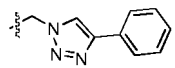

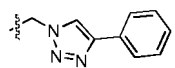

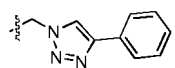
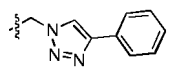
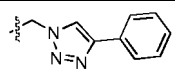
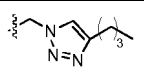
Muestra	sustituyente en la posición 20	sustituyente en la posición 23	Zona de inhibición (mm) y claridad (A a E) mg/disco de 6 mm				
			100 mg/disco de 6 mm	30 mg/disco de 6 mm	10 mg/disco de 6 mm	3 mg/disco de 6 mm	1 mg/disco de 6 mm
Tilmicosina	-	-	NT		18,0 A	16,0 A	12,0 A
Tilosina	-	-	11,0 A	10,5 B	-	-	-
YT106			15,0 A	12,5 A	8,5 A	-	-
YT111			25,0 A	20,0 A	15,5 A	11,5 A	NT
YT107			21,5 A	18,0 A	16,0 A	12,0 A	-
YT101			17,0 A	14,0 A	11,0 A	-	-
YT102			15,0 A	11,5 A	9,0 A	-	-
YT103			16,0 A	14,0 A	12,0 A	-	-
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 (Las muestras de la tabla 5 no son de acuerdo con la invención)

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

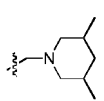
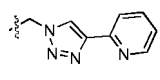
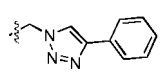
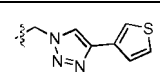
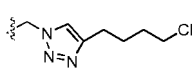
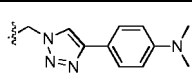
(2) Las actividades antibacterianas contra otras bacterias se determinaron con *Micrococcus luteus* ATCC9341 (1), *Bacillus subtilis* ATCC663 (s), *Escherichia coli* NIHJ (c), *Xanthomonas campestris* KB88 (X), *Mucor racemosus* IFO 4581 (Mu) y *Candida albicans* ATCC 64548 (Ca).

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

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

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

Tabla 6. Seis bacterias (Las muestras de la tabla 6 no son de acuerdo con la invención)

Muestra	sustituyente en la posición 20	mg/disco de 6 mm	Zona de inhibición (mm) y claridad					
			S	I	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	7B	22 B	-	-
		1	11A	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	-	-

20 Las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC) se determinaron frente a los patógenos más prevalentes en ganado bovino (*Mannheimia haemolytica*, 3 aislados) y cerdos (*A. pleuropneumoniae*, 6 aislados). Los resultados se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. MIC (µg/ml) (Las muestras de la tabla 7 no son de acuerdo con la invención)

Compuesto	Aislados de <i>M. haemolytica</i>			Aislados de <i>A. pleuropneumoniae</i>					
	1	2	3	1	2	3	4	5	6
YT104	8	4	8	>16	>16	>16	>16	>16	>16
YT112	8	4	8	4	4	4	8	4	8

(3) Actividad contra patógenos de mastitis bacteriana

La actividad de varios compuestos contra patógenos de mastitis bacteriana se ha ensayado en condiciones *in vitro* de acuerdo con un procedimiento reconocido (CLSI, documento M31-A3, 2008). En este ensayo, se expusieron de 7 a 12 bacterias representativas que pertenecen a 7 especies bacterianas que causan normalmente mastitis en ganado bovino lechero, es decir, *Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos a coagulasa (CNS), *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Arcanobacterium pyogenes* y *Escherichia coli*, a diluciones de factor dos de los compuestos de ensayo. Después de 24 horas de incubación, se determinó la concentración que inhibía el crecimiento de estas bacterias. Los resultados se muestran en la tabla 8 a continuación. Pudo observarse que todos estos patógenos de mastitis bacteriana eran muy susceptibles a los compuestos de ensayo.

Tabla 8. Concentración inhibitora mínima (método de dilución en caldo) que inhibe un 50 % de una población (MIC50, µg/ml) de 7 a 12 aislados que pertenecen a 7 especies bacterianas distintas que causan mastitis (*Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos a coagulasa [CNS], *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Arcanobacterium pyogenes* y *Escherichia coli*)

Compuesto	<i>S. aureus</i>	CNS	<i>Str uberis</i>	<i>Str dysgalactiae</i>	<i>Str agalactiae</i>	<i>A. pyogenes</i>	<i>E. coli</i>
YT650	0,25	0,25	0,03	0,03	0,008	0,004	8
YT709	≤ 0,03	≤ 0,03	0,06	0,06	0,06	0,008	16
YT721 *	0,5	0,5	0,12	0,25	0,125	0,06	8
YT732	0,5	0,25	0,03	0,12	0,03	0,008	8
YT739	0,5	0,25	0,03	0,12	0,03	0,008	8
YT762*	1	0,25	0,03	0,12	0,03	0,015	8
Yet769*	0,25	0,25	≤ 0,015	≤ 0,015	≤ 0,015	≤ 0,015	4
Yet770*	0,25	0,25	0,03	0,03	≤ 0,015	≤ 0,015	4
YT773	0,25	0,12	≤ 0,015	≤ 0,015	≤ 0,015	≤ 0,015	16
YT794	0,25	0,25	0,12	0,06	0,12	≤ 0,015	≥ 16
*: No de acuerdo con la invención							

Además, se ensayó la actividad de varios compuestos contra dos especies bacterianas, es decir, *Mannheimia haemolytica* y *Actinobacillus pleuropneumoniae*, que se consideran los patógenos respiratorios bacterianos más importantes en ganado bovino y cerdos, respectivamente. Como se muestra en la tabla 9 a continuación, estos compuestos fueron muy activos contra estos patógenos respiratorios.

Tabla 9. Intervalo de concentraciones inhibitoras mínimas (MIC, µg/ml, método de dilución en caldo) contra 3 aislados de *Mannheimia haemolytica* y 6 aislados de *Actinobacillus pleuropneumoniae*

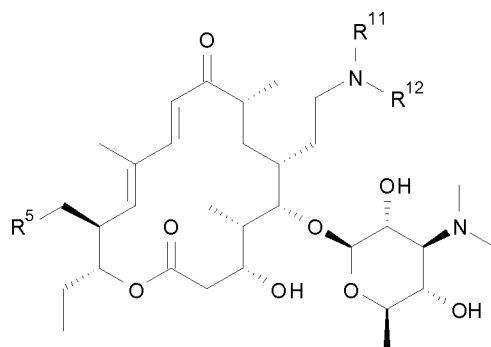
Compuesto	<i>M. haemolytica</i>	<i>A. pleuropneumoniae</i>
YT617*	2-8	4
YT653*	1-8	4-8
YT657*	2-4	2
YT664	4-8	2-8
YT674	2-4	2
YT679	4-8	2-4
YT700*	4-8	8
YT705	8	8
YT709	2-4	2-4
YT710	2-4	4
YT717	2-8	4

YT718*	2-8	8
YT721*	1-4	8
YT723*	2-8	8
Yet726*	8	8
YT732	1-4	2-4
YT733*	2-4	4
YT734*	2-4	2-4
*: No de acuerdo con la invención		

Se demostró la eficacia clínica del compuesto YT709 contra mastitis causada por *S. aureus* en ratones en periodo de secreción de leche de acuerdo con un procedimiento publicado reconocido (E. Brouillette, G. Grondin, C. Lefebvre, B.G. Talbot, F. Malouin, Mouse mastitis model of infection for antimicrobial compound efficacy studies against intracellular and extracellular forms of *Staphylococcus aureus*, *Veterinary Microbiology*, 101, (2004), 253-262). En las glándulas de ratones en periodo de secreción de leche, se instilaron bacterias de *S. aureus* (cepa Newbould) y se permitió que se multiplicaran. La bacteria *S. aureus* Newbould es un aislado que se aisló de un caso clínico de mastitis bovina y que también causa infección de mastitis típica en ganado bovino lechero tras infección intramamaria experimental. Cuatro horas después de la infección intramamaria de los ratones en periodo de secreción de leche con *S. aureus* Newbould, el compuesto YT709 se instiló en las glándulas infectadas. Se ensayaron diferentes dosificaciones intramamarias de YT709 y su eficacia se comparó con un grupo de control no tratado infectado. Catorce horas después de la aplicación intramamaria de YT709, se retiraron las glándulas de los ratones tratados y no tratados, se homogeneizaron y se contó la cantidad de bacterias de *S. aureus* en diluciones de factor 10 de las glándulas homogeneizadas. El recuento medio de *S. aureus* de 8 glándulas no tratadas fue $10^{8,64}$ (8,64 log10) bacterias. El recuento medio de *S. aureus* de 6 glándulas que se habían tratado con 200 microgramos de YT709 fue de $10^{5,10}$ bacterias (5,10 log10). Por tanto, en las glándulas tratadas con 200 microgramos de YT709, se redujo la cantidad de bacterias en aproximadamente 3500 veces. El recuento medio de *S. aureus* de 5 glándulas que se habían tratado con 400 microgramos de YT709 fue de $10^{2,34}$ bacterias (2,34 log10). Por tanto, en las glándulas tratadas con 400 microgramos de YT-709, se redujo la cantidad de bacterias en aproximadamente dos millones de veces. En los ratones de los que se habían tratado las glándulas mamarias con 400 microgramos de YT709, ya no se pudieron contar bacterias *S. aureus* en números medibles y, por tanto, se eliminó la infección en 2 de las 5 glándulas.

REIVINDICACIONES

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



(IIa)

5

o una de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables;
en la que,

- 10 R⁵ es hidroxilo, y
cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre
hidrógeno;
-CHO;
15 C₁-C₆-X, en donde X se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno y N₃;
CN;
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;
20 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;
cicloalquilo C3-C14;
cicloalquilo C3-C14 sustituido;
25 arilo;
arilo sustituido;
heterocíclico;
heterocíclico sustituido;
en donde al menos R¹¹ o R¹² son alquilo C1-C3, sustituido con un 1,2,3-triazol sustituido en la posición 4 con un
sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterocíclico y heterocíclico sustituido.

30

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno de R¹¹ y R¹² es alquilo C1-C2, sustituido con un 1,2,3-triazol
sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterocíclico y
heterocíclico sustituido, y el otro de R¹¹ y R¹² es

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

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, para su uso como un medicamento.

- 40 4. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones
bacterianas o trastornos asociados a infecciones bacterianas en un animal.

5. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1
o 2 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45

6. La composición farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento o la prevención de
infecciones bacterianas o trastornos asociados a infecciones bacterianas en un animal.