

AZÁLIDOS INMUNOMODULADORES

En la presente, se definen compuestos antiinflamatorios e inmunomoduladores; compuestos no antibacterianos, antiinflamatorios e inmunomoduladores; estereoisómeros de estos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. La invención incluye los respectivos compuestos de anillos macrólidos de 13 miembros que están en equilibrio con los compuestos de anillos macrólidos de 15 miembros. La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y métodos para tratar una enfermedad o trastorno inflamatorio y/o inmunológico en un animal. Los compuestos de la invención son azálidos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los macrólidos son compuestos antibacterianos formados por un gran anillo de lactona macrocíclico que contiene entre 12 y 16 átomos, que están unidos, mediante enlaces glucosídicos, a al menos uno o dos azúcares desoxi. Los azálidos son una clase de macrólidos en donde el anillo de lactona contiene un átomo de nitrógeno. Draxxin® es un antibiótico macrólido (azálido) semisintético que se comercializa como preparado parenteral estéril listo para usar que contiene tulatromicina. El preparado consiste en una mezcla equilibrada de dos formas isoméricas de tulatromicina en una relación de 9:1 (Tula-A:Tula-B). Tula-A es una estructura de anillos de lactona de 15 miembros, mientras que Tula-B es una estructura de anillos de lactona de 13 miembros. El equilibrio depende del pH y del tiempo. La tulatromicina se comercializa para la enfermedad respiratoria bovina (BRD) y la enfermedad respiratoria porcina (SRD) con el nombre comercial de Draxxin®.

Los macrólidos son conocidos por inhibir la síntesis de proteínas en bacterias (grampositivas y gramnegativas) al unirse de forma reversible al sitio P de la unidad 50S del ribosoma. Los macrólidos tienden a ser bacteriostáticos y pueden ser bactericidas contra algunos patógenos. Su actividad contra los patógenos gramnegativos de la BRD y su capacidad para concentrarse en el tejido pulmonar los convierten en un excelente agente terapéutico. Son el tratamiento de primera línea contra la BRD y también se utilizan para tratar infecciones respiratorias en humanos.

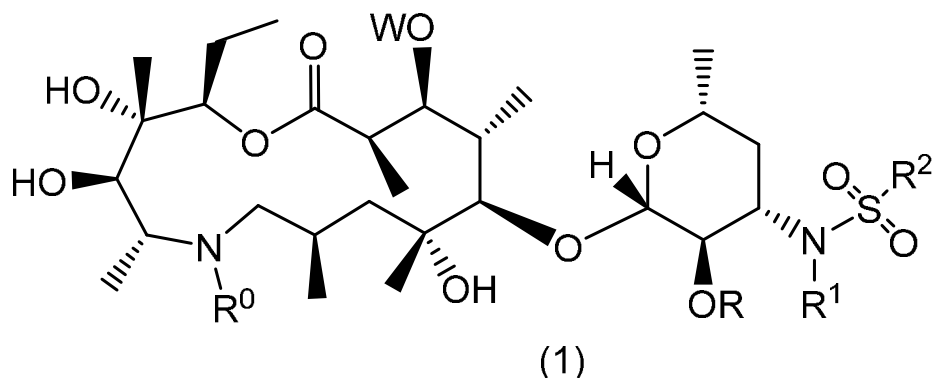
Los antibióticos macrólidos conocidos incluyen, por ejemplo, eritromicina, tilmicosina, azitromicina, claritromicina, gamitromicina, fidaxomicina, roxitromicina, tulatromicina y otros. Además, se demostró que algunos macrólidos tienen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Por ejemplo, la azitromicina, un antibiótico de amplio espectro, suprime la expresión de interleucina 12p40 en macrófagos estimulados por lipopolisacárido (LPS) e interferón-gamma y atenúa la inducción inducida por LPS de CXCL8 (IL-8) y GM-CSF a partir de células epiteliales bronquiales primarias; y en las células epiteliales, las interacciones con los fosfolípidos y Erk1/2 van seguidas de una regulación de forma descendente de los factores de transcripción AP-1, NFkB, citocinas inflamatorias y liberación de mucina después de la estimulación con LPS. US2016-0031925 describe ciertos análogos de la azitromicina que son inmunomoduladores, pero que se modificaron para reducir o eliminar el efecto antibiótico. La claritromicina tiene un efecto inmunomodulador sobre la inflamación mediada por la ERJ inducida por la flagelina de *Pseudomonas aeruginosa*. La eritromicina inhibe la expresión de interleucina-6 e interleucina-8 y promueve la apoptosis de neutrófilos humanos

activados *in vitro*. La tilmicosina modula la expresión de los genes COX-2 e iNOS y la producción de citocinas en macrófagos y monocitos estimulados por LPS. La roxitromicina regula de forma descendente la producción de quimiocinas Th2 por los queratinocitos y la expresión de receptores de quimiocinas en las células Th2. La tulatromicina promueve la apoptosis y regula de forma descendente los mediadores proinflamatorios como el leucotrieno B4 y el CXCL8; e induce la producción del lípido antiinflamatorio y proresolutivo lipoxina A4. Los resultados de las investigaciones demuestran que estos macrólidos antibacterianos modulan ciertas respuestas inmunitarias excesivas que, a su vez, generan ciertos beneficios antiinflamatorios.

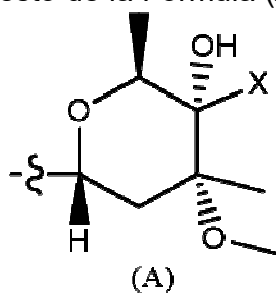
La inflamación y los mediadores proinflamatorios afectan negativamente la producción en la industria de los animales destinados a la alimentación, ya que reducen el crecimiento, la ingesta de pienso y agua, la reproducción, la producción de leche y la salud metabólica. El aumento del uso clínico de antibióticos macrólidos está relacionado con un aumento de la resistencia neumocócica a los macrólidos y de la resistencia en patógenos BRD. Se cree que la reciente preocupación de los organismos gubernamentales mundiales y del público en general en relación con el uso de antibióticos en animales destinados a la producción de alimentos (por ejemplo, ganado vacuno y porcino) ha provocado una resistencia cruzada a los patógenos humanos. La enfermedad respiratoria bovina (BRD) sigue siendo uno de los principales problemas de la producción ganadera actual, por lo que una gestión adecuada es de vital importancia tanto para el bienestar animal como para la seguridad alimentaria humana. De hecho, la *Mannheimia haemolytica* es una de las principales bacterias aisladas de enfermedades respiratorias en el ganado de corral de engorde y es un componente importante de la neumonía enzoótica en terneros recién nacidos. Uno de los rasgos distintivos de la BRD es una respuesta inflamatoria exacerbada en el huésped que favorece la progresión al complejo completo de BRD. Inhibir o revertir la inflamación en el huésped tiene la capacidad de prevenir o controlar el desarrollo de la BRD en el ganado y otras enfermedades o trastornos inflamatorios en los animales. Por lo tanto, existe un deseo insatisfecho de desarrollar un nuevo agente antiinflamatorio e inmunomodulador que carezca de los efectos antibacterianos de los macrólidos conocidos. Se demostró que los compuestos de la invención no son antibacterianos en múltiples especies bacterianas y poseen una actividad inmunomoduladora 5-20 veces mayor a dosis más bajas que los macrólidos actuales (por ejemplo, azitromicina, eritromicina y tulatromicina). Por lo tanto, los compuestos pueden usarse para controlar o prevenir la aparición de una infección bacteriana o viral provocada por una respuesta inflamatoria y/o inmunitaria debido a un acontecimiento estresante u otro factor ambiental, lo que impide o mitiga que la cascada patobiológica avance hasta el complejo de enfermedades completo. Se han desarrollado una serie de otros análogos de azálidos inmunomoduladores no antibióticos, y se publicaron recientemente como WO2021/183758, WO2021/183754, WO2021/183759 y WO2021/183762. Los compuestos de la invención presentados aquí son macrólidos no antibióticos, antiinflamatorios e inmunomoduladores para la reducción de un estado inflamatorio en animales con el potencial de reducir el uso de antibióticos en animales.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

En un aspecto de la invención, es un compuesto antiinflamatorio e inmunomodulador de la Fórmula (1); o un compuesto no antibacteriano, antiinflamatorio e inmunomodulador de la Fórmula (1);



en donde W es H o un compuesto de la Fórmula (A)



en donde X es R^a , $-(CH_2)_mNR^5R^6$, $-(CH_2)_mOR^7$, $-(CH_2)_mSR^7$, $-(CH_2)_mN_3$, $-(CH_2)_mCN$ o $-(CH_2)_mX'$;

X' es F, Cl, I o Br;

R es H, fenilo, naftilo, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo de heteroarilo fusionado de 9 u 11 miembros, y en donde cada uno de los anillos de heteroarilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S; y en donde el fenilo

$(R^9)_n$; y en donde cada uno de los anillos de heteroarilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S; y en donde cada uno de los anillos de fenilo, naftilo y heteroarilo está sustituido con $(R^9)_n$;

cada uno de R^a , R^0 y R^1 es independientemente H o C_1 - C_6 alquilo;

o R^1 es bencilo sustituido con $(R^9)_n$;

o R^1 es $-CH_2Het$ en donde Het es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S; y en donde el anillo heteroarilo está sustituido con $(R^9)_n$;

o R^1 es C_3 - C_6 cicloalquilo sustituido con $(R^9)_n$;

R^b es H, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, C_0 - C_3 alquilfenilo, C_0 - C_3 alquil C_3 - C_6 cicloalquilo, C_0 - C_3 alquilheterociclo, C_0 - C_3 alquilheteroarilo; en donde el heterociclo es un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros; el heteroarilo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros; y en donde cada uno de los anillos de heterociclo y heteroarilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S; y en donde cada uno de los anillos de cicloalquilo, fenilo, heterociclo y heteroarilo está sustituido con $(R^9)_n$;

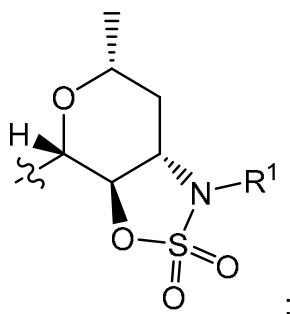
R^c es C_1 - C_4 alquilo;

R^2 es H, C_1 - C_6 alquilo, $-R^cOR^b$, C_1 - C_6 haloalquilo, C_0 - C_3 alquil C_3 - C_6 cicloalquilo, $-R^cNR^aR^b$,

$-NR^aR^cS(O)_pR^8$, $-NR^aR^cC(O)NR^aR^c$, R^cCN , $-R^cS(O)_pR^8$, $-NR^aR^b$, $-NR^bR^b$, C_0 -

C₃alquilarilo, C₀-C₃alquilheterociclo que es un anillo de heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros; C₀-C₃alquilheteroarilo, en donde el heteroarilo es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros; y en donde cada uno de los anillos de heterociclo y heteroarilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S; y en donde cada uno de los anillos de cicloalquilo, arilo, heterocíclico y anillos de heteroarilo está sustituido con (R⁹)_n y en donde cada anillo está opcionalmente fusionado con Y;

o R y R² se unen para formar un enlace para formar el anillo de di-oxo-oxatiazol fusionado que es



cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de H; C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; C₁-C₆alcoxi, ciano, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆haloalcoxi, -C(O)R⁸, -C(O)NR^aR⁸, -C(O)R^cNR^aR^b, -C(O)OR^cR⁸, -C(O)ONR^aR^b, -R^cNR^aC(O)R⁸, -R^cC(O)R^b, -R^cC(O)OH, -R^cC(O)NR^aR^b, -R^cNR^aC(O)H, -R^cS(O)_pR⁸, -R^cNR^aR^b, -R^cOR^b, -S(O)_pR⁸, -S(O)_pR⁸NR^aR^b, -R^cS(O)_pNR^aR^b o -R^cNR^aS(O)_pR⁸; o C₀-C₄alquilarilo, C₀-C₄alquilC₃-C₆cicloalquilo, C₀-C₄alquilheterociclo y C₀-C₄alquilheteroarilo; en donde los anillos de heterociclo y heteroarilo son un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo fusionado de 9 o 10 miembros, en donde cada uno contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S; y en donde cada uno de los anillos de arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo está sustituido con (R⁹)_n;

o R⁵ y R⁶ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman el Anillo B, un anillo heterocíclico de 4-8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros, cada uno de los cuales contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S; y en el que cada anillo está sustituido con (R⁹)_n; y en donde cada anillo está además opcionalmente fusionado con Y;

R⁷ es H, C₁-C₆alquilo, fenilo, -R^cNR^aR^b, -R^cOR^b, -R^cS(O)_pR^a, -R^cNR^aC(O)R^b, -R^cC(O)NR^aR^b, -R^cNR^aC(O)NR^aR^b o -R^cNR^aC(O)OR^b;

R⁸ es C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₀-C₄alquilC₃-C₆cicloalquilo, -NR^aR^b, fenilo, un anillo heterocíclico o anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde cada uno contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S; y en donde cada uno de los anillos cicloalquilo, fenilo, heterociclo y heteroarilo está sustituido con (R⁹)_n, seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂ y -OCHF₂;

R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; C₁-C₆alcoxi, C₀-C₄alquilC₃-C₆cicloalquilo, halo, oxo, nitro, hidroxilo, -R^cOR^b, ciano, -NR^aR^b, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆haloalcoxi, -S(O)_pR⁸, -SF₅, fenilo; un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde cada uno contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y

S; y en donde los anillos de fenilo, heterocíclico y heteroarilo también están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o $-CF_3$;

Y es ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridinilo, pirimidilo, pirazolilo, tiofenilo, tiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, furanilo o tetrahidrotiofenilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo, F, Cl, ciano, oxo o $-CF_3$;

m es el número entero 1, 2 o 3;

n es el número entero 0, 1, 2 o 3; y cuando n es 2 o 3, entonces cada sustituto de R^9 pueden ser iguales o diferentes;

p es el número entero 0, 1 o 2;

estereoisómeros de estos, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (1), un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, la composición comprende además un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (1), un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto del método, la respuesta inflamatoria se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del método, el método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal previene o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio. En otro aspecto del método, el animal es ganado. En otro aspecto del método, la enfermedad o trastorno respiratorio es la enfermedad respiratoria bovina o la enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del método, el método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal regula de forma descendente $TNF\alpha$ e IL-6 en el animal.

En otro aspecto, es el uso de un compuesto de la Fórmula (1), un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal, en donde la respuesta inflamatoria se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del uso, el uso del medicamento para tratar y/o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal previene o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio. En otro aspecto del uso, el animal es ganado. En otro aspecto del uso, la enfermedad o trastorno respiratorio es la enfermedad respiratoria bovina o la enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del uso, el uso de administrar el medicamento al animal para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal regula de forma descendente $TNF\alpha$ e IL-6 en el animal.

En otro aspecto de la invención, cada uno de R^a y R^b son independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo o t-butilo. En otro aspecto, cada uno de R^a y R^b son independientemente H, metilo, etilo, propilo o isopropilo. En otro aspecto, cada uno de R^a y R^b son independientemente H, metilo, etilo o propilo. En otro aspecto, cada uno de R^a y R^b son independientemente H o metilo.

En otro aspecto de la invención, R^c es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo. En otro aspecto de la invención, R^c es metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo.

En otro aspecto de la invención, R^c es metilo, etilo, propilo, o isopropilo. En otro aspecto de la invención, R^c es metilo, etilo o propilo. En otro aspecto, R^c es metilo. En otro aspecto, R^c es etilo. En otro aspecto, R^c es propilo.

En otro aspecto, X' es F, Cl o Br. En otro aspecto, X' es F o Cl. En otro aspecto, X' es F. En otro aspecto, X' es Cl.

En otro aspecto de la invención, cada uno de R^0 y R^1 son independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo o t-butilo; o R^1 es bencilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$ piridinilo, $-CH_2$ pirimidinilo, $-CH_2$ piridazinilo, $-CH_2$ pirazinilo, $-CH_2$ pirrolilo, $-CH_2$ furanilo, $-CH_2$ tiofenilo, $-CH_2$ pirazolilo, $-CH_2$ imidazolilo, $-CH_2$ -triazolilo, $-CH_2$ tetrazolilo, $-CH_2$ oxazolilo, $-CH_2$ isoxazolilo, $-CH_2$ tiazolilo, $-CH_2$ isotiazolilo o $-CH_2$ oxadiazolilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$ seleccionado independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$. En otro aspecto, cada uno de R^0 y R^1 son independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo o isobutilo; o R^1 es bencilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$ piridinilo, $-CH_2$ pirimidinilo, $-CH_2$ pirazolilo, $-CH_2$ imidazolilo, $-CH_2$ -triazolilo, $-CH_2$ tetrazolilo, $-CH_2$ oxazolilo, $-CH_2$ isoxazolilo, $-CH_2$ tiazolilo, $-CH_2$ iso-tiazolilo o $-CH_2$ oxadiazolilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$ seleccionado independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$. En otro aspecto, R^0 es H, metilo, etilo o propilo; y R^1 es metilo, etilo, propilo o isobutilo; o R^1 es bencilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$ piridinilo, $-CH_2$ pirimidinilo, $-CH_2$ pirazolilo, $-CH_2$ tiazolilo o $-CH_2$ imidazolilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$ seleccionado independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$. En otro aspecto, R^0 es H, metilo, etilo o propilo; y R^1 es metilo, etilo, propilo o isobutilo; o R^1 es ciclohexilo, bencilo, $-CH_2$ piridinilo o $-CH_2$ tiazolilo; cada uno sustituido con $(R^9)_n$ seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$. En otro aspecto, R^0 es H o metilo; y R^1 es metilo, propilo o isobutilo. En otro aspecto, R^0 es H o metilo y R^1 es metilo.

En otro aspecto de la invención, R es H; o fenilo, naftilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, bencimidazolilo o indazolilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$. En otro aspecto, R es H; o fenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, indolilo, bencimidazolilo o indazolilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$. En otro aspecto, R es H; o fenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo o indazolilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$ seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$. En otro aspecto, R es H; o fenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$ seleccionado independientemente del grupo que consiste

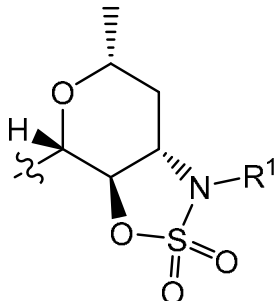
en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. En otro aspecto, R es H; o fenilo sustituido con $(\text{R}^9)_n$ seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. En otro aspecto, R es H; o fenilo sustituido con $(\text{R}^9)_n$ seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

En otro aspecto de la invención, R^2 es H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{R}^c\text{OR}^b$, $-\text{R}^c\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_0\text{-C}_3$ alquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, $-\text{R}^c\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, pirrolilo, $-\text{CH}_2$ pirrolilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ pirrolilo, tetrahydrofuranilo, $-\text{CH}_2$ tetrahydrofuranilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, $-\text{CH}_2$ tetrahydrotiofenilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ tetrahydrotiofenilo, tetrahydropiranilo, $-\text{CH}_2$ tetrahydropiranilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, $-\text{CH}_2$ tetrahydrotiopiranilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ tetrahydrotiopiranilo, pirrolidinilo, $-\text{CH}_2$ pirrolidinilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ pirrolidinilo, piperidinilo, $-\text{CH}_2$ piperidinilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ piperidinilo, piperazinilo, $-\text{CH}_2$ piperazinilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ piperazinilo, morfolinilo, $-\text{CH}_2$ morfolinilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ morfolinilo, furanilo, $-\text{CH}_2$ furanilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ furanilo, tiofenilo, $-\text{CH}_2$ tiofenilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ tiofenilo, pirazolilo, $-\text{CH}_2$ pirazolilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ pirazolilo, imidazolilo, $-\text{CH}_2$ imidazolilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ imidazolilo, isoxazolilo, $-\text{CH}_2$ isoxazolilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ isoxazolilo, oxazolilo, $-\text{CH}_2$ oxazolilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ oxazolilo, isotiazolilo, $-\text{CH}_2$ isotiazolilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ isotiazolilo, tiazolilo, $-\text{CH}_2$ tiazolilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ tiazolilo, triazolilo, $-\text{CH}_2$ triazolilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ triazolilo, oxadiazolilo, $-\text{CH}_2$ oxadiazolilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ oxadiazolilo, tiadiazolilo, $-\text{CH}_2$ tiadiazolilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ tiadiazolilo, tetrazolilo, $-\text{CH}_2$ tetrazolilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ tetrazolilo, fenilo, $-\text{CH}_2$ fenilo(bencilo), $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ fenilo, piridinilo, $-\text{CH}_2$ piridinilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ piridinilo, pirimidinilo, $-\text{CH}_2$ pirimidinilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ pirimidinilo, piridazinilo, $-\text{CH}_2$ piridazinilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ piridazinilo, pirazinilo, $-\text{CH}_2$ pirazinilo o $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ pirazinilo; y en donde cada uno de los anillos cicloalquilo, fenilo, heterocíclico y heteroarilo están sustituidos con $(\text{R}^9)_n$ y en donde cada anillo está opcionalmente fusionado con Y. En otro aspecto, R^2 es H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, ciclopropilo, $-\text{CH}_2$ ciclopropilo, ciclobutilo, $-\text{CH}_2$ ciclobutilo, ciclopentilo, $-\text{CH}_2$ ciclopentilo, ciclohexilo, $-\text{CH}_2$ ciclohexilo, $-\text{R}^c\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, pirrolilo, $-\text{CH}_2$ pirrolilo, tetrahydrofuranilo, $-\text{CH}_2$ tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, $-\text{CH}_2$ tetrahydrotiofenilo, tetrahydropiranilo, $-\text{CH}_2$ tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, $-\text{CH}_2$ tetrahydrotiopiranilo, pirrolidinilo, $-\text{CH}_2$ pirrolidinilo, piperidinilo, $-\text{CH}_2$ piperidinilo, piperazinilo, $-\text{CH}_2$ piperazinilo, morfolinilo, $-\text{CH}_2$ morfolinilo, furanilo, $-\text{CH}_2$ furanilo, tiofenilo, $-\text{CH}_2$ tiofenilo, pirazolilo, $-\text{CH}_2$ pirazolilo, imidazolilo, $-\text{CH}_2$ imidazolilo, isoxazolilo, $-\text{CH}_2$ isoxazolilo, oxazolilo, $-\text{CH}_2$ oxazolilo, isotiazolilo, $-\text{CH}_2$ isotiazolilo, tiazolilo, $-\text{CH}_2$ tiazolilo, triazolilo, $-\text{CH}_2$ triazolilo, oxadiazolilo, $-\text{CH}_2$ oxadiazolilo, tiadiazolilo, $-\text{CH}_2$ tiadiazolilo, tetrazolilo, $-\text{CH}_2$ tetrazolilo, fenilo, $-\text{CH}_2$ fenilo(bencilo), piridinilo, $-\text{CH}_2$ piridinilo, pirimidinilo, $-\text{CH}_2$ pirimidinilo, piridazinilo, $-\text{CH}_2$ piridazinilo, pirazinilo o $-\text{CH}_2$ pirazinilo; y en donde cada uno de los anillos cicloalquilo, fenilo, heterocíclico y heteroarilo están sustituidos con $(\text{R}^9)_n$ y en donde cada anillo está opcionalmente fusionado con Y que es ciclopentilo, ciclohexilo, tiofenilo o fenilo. En otro aspecto, R^2 es H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, ciclopropilo, $-\text{CH}_2$ ciclopropilo, ciclobutilo, $-\text{CH}_2$ ciclobutilo, ciclopentilo, $-\text{CH}_2$ ciclopentilo, ciclohexilo, $-\text{CH}_2$ ciclohexilo, $-\text{R}^c\text{NR}^a\text{R}^b$,

-NR^aR^b, pirrolilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranoilo, tetrahidrotiopiranoilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo; y en donde cada uno de los anillos cicloalquilo, fenilo, heterocíclico y heteroarilo están sustituidos con (R⁹)_n y en donde cada anillo está opcionalmente fusionado con Y que es ciclopentilo, ciclohexilo, tiofenilo o fenilo. En otro aspecto, R² es H, C₁-C₆alquilo, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CF₃, -CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CN, -NHR^b, -NCH₂R^b, ciclopropilo, -CH₂ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranoilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo; y en donde cada uno de los anillos cicloalquilo, fenilo, heterocíclico y heteroarilo están sustituidos con (R⁹)_n y en donde cada anillo está opcionalmente fusionado con Y que es ciclopentilo, ciclohexilo, tiofenilo o fenilo. En otro aspecto, R² es H, C₁-C₆alquilo, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CN, -CH₂CF₃, -CF₃, -CH₂S(O)₂CH₃, -NHR^b o -NCH₂R^b en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos de fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o -CF₃; o R² es ciclopropilo, -CH₂ciclopropilo, ciclohexilo, furanilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo; y cuando se fusiona con Y es benzofuranilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazolilo, benzo[b]tiofenilo, dihidroimidazo[1,2-a]piridinilo, tetrahidroisoquinolinilo o isoindolinilo; y en donde cada uno de los anillos cicloalquilo, fenilo, heterocíclico y heteroarilo están sustituidos con (R⁹)_n seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃; o R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina. En otro aspecto, R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-butilo, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CF₃, -CH₂S(O)₂CH₃, -NHR^b o -NCH₂R^b en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos de fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o -CF₃; o R² es ciclopropilo, -CH₂ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo; y en donde cada uno de los anillos cicloalquilo, fenilo, heterocíclico y heteroarilo están sustituidos con (R⁹)_n seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃; o R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina. En otro aspecto, R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-butilo, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CF₃, -CH₂S(O)₂CH₃, -NHR^b o -NCH₂R^b en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos de fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o -CF₃; o R² es ciclopropilo, -CH₂ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo; y en donde cada uno de los anillos cicloalquilo, fenilo, heterocíclico y heteroarilo están sustituidos con (R⁹)_n seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃; o R² es fenilo o piridinilo,

cada uno sustituido con morfolina.

En otro aspecto de la invención, R y R² se unen para formar un enlace para formar el anillo di-oxo-oxatiazolilo,



en donde R¹ es como se define en la presente. En otro aspecto, R y R² se unen para formar un enlace para formar el anillo de di-oxo-oxatiazolilo en donde R¹ es H, metilo, fenilo o bencilo en donde la porción de fenilo está sustituida con (R⁹)_n. En otro aspecto, R y R² se unen para formar un enlace para formar el anillo de di-oxo-oxatiazolilo en donde R¹ es H, metilo, fenilo o bencilo en donde la porción de fenilo está sustituida con (R⁹)_n seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃. En otro aspecto, R y R² se unen para formar un enlace para formar el anillo de di-oxo-oxatiazolilo en donde R¹ es H, metilo, fenilo o bencilo en donde la porción de fenilo está sustituida con (R⁹)_n seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃. En otro aspecto, R y R² se unen para formar un enlace para formar el anillo di-oxo-oxatiazolilo en donde R¹ es H, metilo, fenilo o bencilo en donde la porción fenilo está sustituida con (R⁹)_n seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃.

En otro aspecto de la invención, cada uno de R⁵ y R⁶ son independientemente H; C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; C₁-C₆alcoxi, ciano, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆haloalcoxi, -C(O)R⁸, -C(O)NR^aR⁸, -C(O)R^cNR^aR^b, -C(O)OR^cR⁸, -C(O)ONR^aR^b, -R^cNR^aC(O)R⁸, -R^cC(O)OH, -R^cC(O)NR^aR^b, -R^cNR^aC(O)H, -R^cS(O)_pR⁸, -R^cNR^aR^b, -R^cOR^b, -S(O)_pR⁸, -S(O)_pR⁸NR^aR^b, -R^cS(O)_pNR^aR^b, -R^cNR^aS(O)_pR⁸; C₀-C₄alquilfenilo, C₀-C₄alquiloC₃-C₆cicloalquilo, C₀-C₄alquilheterociclo, C₀-C₄alquilheteroarilo, en donde cada uno de los anillos heterociclo y heteroarilo son anillos monocíclicos de 5-6 miembros y en donde cada anillo heterociclo y heteroarilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S; y en donde cada uno del anillo fenilo, el anillo cicloalquilo, el anillo heterociclo y el anillo heteroarilo están sustituidos con (R⁹)_n. En otro aspecto, cada uno de R⁵ y R⁶ son independientemente H; C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; C₁-C₆alcoxi, ciano, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆haloalcoxi, -C(O)R⁸, -C(O)NR^aR⁸, -C(O)R^cNR^aR^b, -C(O)OR^cR⁸, -C(O)ONR^aR^b, -R^cNR^aC(O)R⁸, -R^cC(O)OH, -R^cC(O)NR^aR^b, -R^cNR^aC(O)H, -R^cS(O)_pR⁸, -R^cNR^aR^b, -R^cOR^b, -S(O)_pR⁸, -S(O)_pR⁸NR^aR^b, -R^cS(O)_pNR^aR^b, -R^cNR^aS(O)_pR⁸; fenilo, C₁alquilfenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, C₁-C₂alquilciclopropilo, C₁-C₂alquilciclobutilo, C₁-C₂alquilciclopentilo, C₁-C₂alquilciclohexilo, tetrahidrofurano,

tetrahidropirano, oxazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, C₁-C₂alquiltetrahidrofuranilo, C₁-C₂alquiloxazolidinilo, C₁-C₂alquiltetrahidropirano, C₁-C₂alquilpirrolidinilo, C₁-C₂alquilpiperidinilo, C₁-C₂alquilpiperazinilo, C₁-C₂morfolinilo; pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, C₁-C₂alquilpirazolilo, C₁-C₂alquilimidazolilo, C₁-C₂alquiltriazolilo, C₁-C₂alquiltetrazolilo, C₁-C₂alquiloxazolilo, C₁-C₂alquilpiridinilo, C₁-C₂alquilpiridazinilo, C₁-C₂alquilpirimidinilo o C₁-C₂alquilpirazinilo; y en donde cada uno de el anillo de fenilo, el anillo de cicloalquilo, el anillo de heterociclo y el anillo de heteroarilo están sustituidos con (R⁹)_n. En otro aspecto, cada uno de R⁵ y R⁶ son independientemente H; C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; C₁-C₆alcoxi, ciano, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆haloalcoxi, -C(O)R⁸, -C(O)NR^aR⁸, -C(O)R^cNR^aR^b, -C(O)ONR^aR^b, -R^cNR^aC(O)R⁸, -R^cC(O)NR^aR^b, -R^cNR^aC(O)H, -R^cS(O)_pR⁸, -R^cNR^aR^b, S(O)_pR⁸, -S(O)_pR⁸NR^aR^b, -R^cS(O)_pNR^aR^b; fenilo, C₁alquilfenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, C₁-C₂alquilciclopropilo, C₁-C₂alquilciclobutilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, C₁-C₂alquiloxazolidinilo, C₁-C₂alquilpirrolidinilo, C₁-C₂alquilpiperidinilo, C₁-C₂alquilpiperazinilo, C₁-C₂morfolinilo, C₁-C₂tetrahidrofuranilo, C₁-C₂tetrahidropirano, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, C₁-C₂alquilpirazolilo, C₁-C₂alquilimidazolilo, C₁-C₂alquilpiridinilo, C₁-C₂alquilpirimidinilo o C₁-C₂alquilpirazinilo; y en donde cada uno del anillo fenilo, el anillo cicloalquilo, el anillo heterociclo y el anillo heteroarilo están sustituidos con (R⁹)_n seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃. En otro aspecto, cada uno de R⁵ y R⁶ son independientemente H; C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆haloalcoxi, -C(O)R⁸, -C(O)NR^aR⁸, -C(O)R^cNR^aR^b, -R^cS(O)_pR⁸, -R^cNR^aR^b, -R^cOR^b, -S(O)_pR⁸; fenilo, C₁alquilfenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, C₁-C₂alquilciclopropilo, C₁-C₂alquilciclobutilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, C₁-C₂alquiloxazolidinilo, C₁-C₂alquilpirrolidinilo, C₁-C₂alquilpiperidinilo, C₁-C₂alquilpiperazinilo, C₁-C₂morfolinilo, C₁-C₂morfolinilo, C₁-C₂piperidinilo, C₁-C₂tetrahidropirano, C₁-C₂tetrahidrofuranilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, C₁-C₂alquilpirazolilo, C₁-C₂alquilimidazolilo, C₁-C₂alquilpiridinilo, C₁-C₂alquilpirimidinilo o C₁-C₂alquilpirazinilo; y en donde cada uno del anillo fenilo, el anillo cicloalquilo, el heterociclo y el anillo heteroarilo están sustituidos con (R⁹)_n seleccionados independientemente del grupo de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃. En otro aspecto, cada uno de R⁵ y R⁶ son independientemente H; C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆haloalquilo, -OCF₃, -C(O)NR^aR⁸, -R^cS(O)_pR⁸, -R^cNR^aR^b, -R^cOR^b, -S(O)_pR⁸; fenilo, C₁alquilfenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, C₁-C₂alquilciclopropilo, C₁-C₂alquilciclobutilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, C₁-C₂alquiloxazolidinilo, C₁-C₂alquilpirrolidinilo, C₁-C₂alquilpiperidinilo, C₁-C₂alquilpiperazinilo, C₁-C₂morfolinilo, C₁-C₂tetrahidropirano, C₁-C₂tetrahidrofuranilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, C₁-C₂alquilpirazolilo, C₁-C₂alquilimidazolilo, C₁-C₂alquilpiridinilo, C₁-C₂alquilpirimidinilo o C₁-C₂alquilpirazinilo; y en donde cada uno del anillo de fenilo, el anillo de cicloalquilo, el anillo de heterociclo y el anillo de heteroarilo están sustituidos

con $(R^9)_n$ seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, I, oxo, hidroxilo, ciano, nitro, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$. En otro aspecto, R^5 es H, C_1 - C_6 alquilo, morfolinilo, piperadinilo, $-CH_2$ morfolinilo, $-CH_2$ piperadinilo, $-(CH_2)_2$ morfolinilo o $(CH_2)_2$ piperadinilo. En otro aspecto, R^5 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CH_2$ morfolinilo, $-CH_2$ piperadinilo, $-(CH_2)_2$ morfolinilo o $(CH_2)_2$ piperadinilo. En otro aspecto, R^5 es H, metilo, etilo, propilo o isopropilo. En otro aspecto, R^6 es H; C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 haloalquilo, $-OCF_3$, $-C(O)NR^aR^8$, $-R^cS(O)_pR^8$, $-R^cNR^aR^b$, $-R^cOR^b$, $-S(O)_pR^8$; fenilo, C_1 alquilfenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, C_1 - C_2 alquilciclopropilo, C_1 - C_2 alquilciclobutilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, C_1 - C_2 alquinoxazolidinilo, C_1 - C_2 alquilpirrolidinilo, C_1 - C_2 alquilpiperidinilo, C_1 - C_2 alquilpiperazinilo, C_1 - C_2 morfolinilo, C_1 - C_2 tetrahidropiranilo, C_1 - C_2 tetrahidrofuranilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, C_1 - C_2 alquilpirazolilo, C_1 - C_2 alquilimidazolilo, C_1 - C_2 alquilpiridinilo, C_1 - C_2 alquilpirimidinilo o C_1 - C_2 alquilpirazinilo; y en donde cada uno del anillo de fenilo, el anillo de cicloalquilo, el anillo de heterociclo y el anillo de heteroarilo están sustituidos con $(R^9)_n$ seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$. En otro aspecto, R^6 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, metoxi, etoxi, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$; $-C(O)NR^aR^8$ en donde R^a es H o metilo y R^8 es H, metilo, ciclopropilo, fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl o $-CF_3$; $-(CH_2)_2S(O)_2R^8$ en donde R^8 es metilo o fenilo; $-CH_2NR^aR^b$ o $-(CH_2)_2NR^aR^b$ en donde cada uno de R^a y R^b son independientemente H o metilo; $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_3OCH_3$; fenilo, C_1 alquilfenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, C_1 - C_2 alquilciclopropilo, C_1 - C_2 alquilciclobutilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, C_1 - C_2 alquilpirrolidinilo, C_1 - C_2 alquilpiperidinilo, C_1 - C_2 alquilpiperazinilo, C_1 - C_2 morfolinilo, C_1 - C_2 tetrahidropiranilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, C_1 - C_2 alquilpirazolilo, C_1 - C_2 alquilimidazolilo, C_1 - C_2 alquilpiridinilo, C_1 - C_2 alquilpirimidinilo o C_1 - C_2 alquilpirazinilo; y en donde cada uno del anillo de fenilo, el anillo de cicloalquilo, el anillo de heterociclo y el anillo de heteroarilo están sustituidos con $(R^9)_n$ seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$.

En otro aspecto de la invención, R^5 y R^6 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman el Anillo B, un anillo heterocíclico de 4-8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros, cada uno de los cuales contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S; y en el que cada anillo está sustituido con $(R^9)_n$; y en donde cada anillo está además opcionalmente fusionado con Y que es fenilo, piridinilo, pirimidilo, pirazolilo, tiofenilo, tiazolilo o triazolilo. En otro aspecto, R^5 y R^6 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman el Anillo B, un anillo heterocíclico de 4-8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros, cada uno de los cuales contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S; y en el que cada anillo está sustituido con $(R^9)_n$; y en donde cada anillo está además opcionalmente fusionado con Y que es fenilo, piridinilo o pirimidilo. En otro aspecto, R^5 y R^6 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman el Anillo B que es azetidino, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo,

triazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con $(R^9)_n$ seleccionado independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$; y en donde cada anillo está además opcionalmente fusionado con Y que es fenilo o piridinilo. En otro aspecto, R^5 y R^6 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman el Anillo B que es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con $(R^9)_n$ seleccionado independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$; y en donde cada anillo está además opcionalmente fusionado con Y que es fenilo. En otro aspecto, R^5 y R^6 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman el Anillo B que es pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con $(R^9)_n$ seleccionado independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$; y en donde cada anillo está además opcionalmente fusionado con Y que es fenilo. En otro aspecto, R^5 y R^6 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman el Anillo B que es pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno está sustituido con $(R^9)_n$ seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$; o cuando se fusiona con Y que es fenilo, el Anillo B es indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo o dihidrobenzooxazinilo. En otro aspecto, R^5 y R^6 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman el Anillo B que es pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno está sustituido con $(R^9)_n$ seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$. En otro aspecto de la invención, R^7 es H, C_1 - C_6 alquilo, fenilo, $-(CH_2)_mNH_2$, $-(CH_2)_mNHCH_3$, $-(CH_2)_mN(CH_3)_2$, $-(CH_2)_mC(O)H$, $-(CH_2)_mC(O)CH_3$, $-(CH_2)_mS(O)_pCH_3$, $-(CH_2)_mNHC(O)CH_3$, $-(CH_2)_mNHC(O)NHCH_3$, $-(CH_2)_mNHC(O)N(CH_3)_2$ o $-(CH_2)_mNHC(O)CH_3$; en donde m es el número entero 1, 2 o 3. En otro aspecto, R^7 es H, C_1 - C_6 alquilo, fenilo, $-(CH_2)_mNH_2$, $-(CH_2)_mNHCH_3$, $-(CH_2)_mN(CH_3)_2$, $-(CH_2)_mC(O)CH_3$, $-(CH_2)_mS(O)_pCH_3$ o $-(CH_2)_mNHC(O)CH_3$; en donde m es el número entero 1 o 2. En otro aspecto de la invención, R^7 es H, C_1 - C_6 alquilo, fenilo, $-(CH_2)NH_2$, $-(CH_2)NHCH_3$, $-(CH_2)N(CH_3)_2$, $-(CH_2)C(O)CH_3$, $-(CH_2)S(O)_pCH_3$ o $-(CH_2)NHC(O)CH_3$. En otro aspecto, R^7 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, $-(CH_2)_mNH_2$, $-(CH_2)NHCH_3$, $-(CH_2)N(CH_3)_2$, $-(CH_2)C(O)CH_3$, $-(CH_2)S(O)_pCH_3$ o $-(CH_2)NHC(O)CH_3$. En otro aspecto, R^7 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$. En otro aspecto, R^7 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo o $-CH_2N(CH_3)_2$. En otro aspecto, R^7 es H, metilo, etilo o propilo.

En otro aspecto de la invención, R^8 es C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, $-NR^aR^b$; o C_0 - C_4 alquilo- C_3 - C_6 cicloalquilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$ seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$ y $-OCHF_2$. En otro aspecto, R^8 es metilo, etilo, propilo; o ciclopropilo, C_1 alquilciclopropilo, fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$ seleccionado independientemente del grupo que

consiste en metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ y $-\text{OCHF}_2$. En otro aspecto, R^8 es metilo, etilo; o ciclopropilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, F, Cl, Br, oxo, ciano y $-\text{CF}_3$.

En otro aspecto de la invención, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, halo, oxo, hidroxilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, nitro, ciano, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcoxi, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$; o fenilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales está además opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, ciano o $-\text{CF}_3$. En aun otro aspecto, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, halo, oxo, hidroxilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, nitro, ciano, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcoxi, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$; o fenilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, ciano o $-\text{CF}_3$. En aun otro aspecto, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, halo, oxo, hidroxilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, nitro, ciano, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcoxi, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$; o fenilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, ciano o $-\text{CF}_3$. En aun otro aspecto, R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, halo, oxo, hidroxilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, ciano, nitro, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; o fenilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, ciano o $-\text{CF}_3$. En aun otro aspecto, R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; o fenilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, ciano o $-\text{CF}_3$. En aun otro aspecto, R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. En aun otro aspecto, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. En aun otro aspecto, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{CF}_3$.

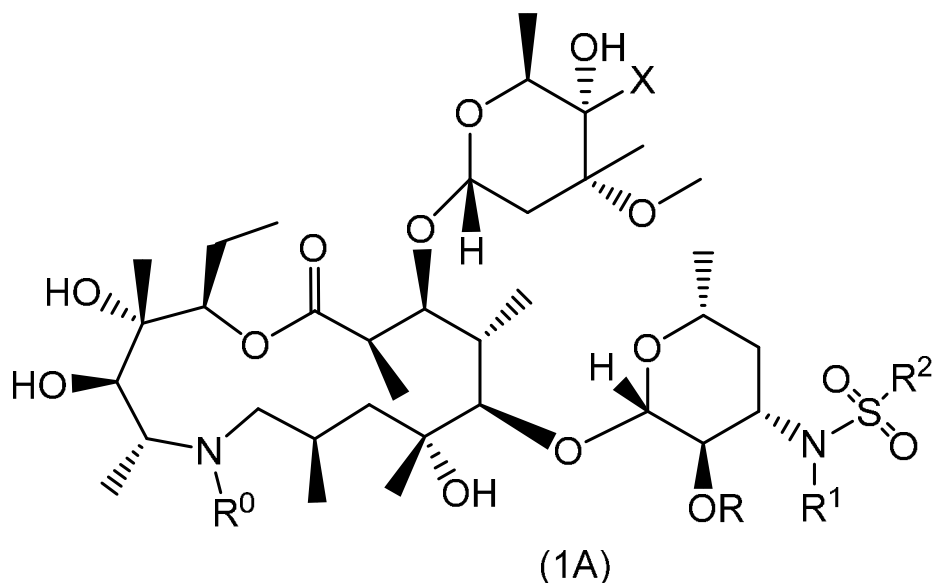
En otro aspecto de la invención, X es R^a , $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SR}^7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$ o $-(\text{CH}_2)_m\text{X}'$; en donde m es el número entero 1 o 2. En otro aspecto, X es R^a . En otro aspecto, X es $-\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$. En otro aspecto, X es $-\text{CH}_2\text{OR}^7$. En otro aspecto, X es $-\text{CH}_2\text{SR}^7$. En otro aspecto, X es $-\text{CH}_2\text{N}_3$. En otro aspecto, X es $-\text{CH}_2\text{CN}$. En otro aspecto, X es $-\text{CH}_2\text{X}'$.

En otro aspecto de la invención, Y es ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridinilo, pirimidilo, pirazolilo, tiofenilo, tiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo o tetrahydrotiofeno, cada uno opcionalmente sustituido con metilo, F, Cl, ciano, oxo o -

CF₃. En otro aspecto, Y es ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridinilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo o tetrahidrotiofeno, cada uno opcionalmente sustituido con metilo, F, Cl, ciano, oxo o -CF₃. En otro aspecto, Y es ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridinilo, tiofenilo, tiazolilo o tetrahidrotiofeno, cada uno opcionalmente sustituido con metilo, F, Cl, ciano, oxo o -CF₃. En otro aspecto, Y es ciclopentilo, fenilo o tiofenilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo, F, Cl, ciano, oxo o -CF₃. En otro aspecto, Y es ciclopentilo, fenilo o tiofenilo. En otro aspecto, cuando Y se fusiona con un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros, la porción fusionada se selecciona de benzofuranilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazolilo, tieno[3,2 b]piridinilo, 3,4-dihidroisoquinolinilo, isoindolinilo e imidazo[1,2 a]piridinilo.

En otro aspecto de la invención, p es el número entero 0. En otro aspecto, p es el número entero 1. En otro aspecto, p es el número entero 2. En otro aspecto de la invención, n es el número entero 0, 1 o 2. En aun otro aspecto, n es el número entero 0 o 1. En aun otro aspecto, n es el número entero 0. En aun otro aspecto, n es el número entero 1. En aun otro aspecto, n es el número entero 2.

En otro aspecto, es un compuesto de Fórmula (1) en donde W es la Fórmula (A) que es un



compuesto de la Fórmula (1A), en donde R, R⁰, R¹, R² y X son como se definen en la presente, los estereoisómeros de estos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1A) en donde R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; y R es H, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S; y en el que el anillo fenilo y heteroarilo está sustituido con (R⁹)_n; R¹ es C₁-C₆alquilo o ciclohexilo; o R¹ es bencilo, -CH₂piridinilo o -CH₂tiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con (R⁹)_n seleccionada independientemente de metilo, fluoro, cloro, metoxi, ciano y -CF₃; R², n y X son como se definen en la presente; o R y R² se unen para formar un enlace para formar el anillo di-oxo-oxatiazolilo; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1A) en donde R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; y R es H o fenilo, piridinilo o tiofenilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; R¹ es C₁-C₆alquilo o ciclohexilo; o R¹ es bencilo,

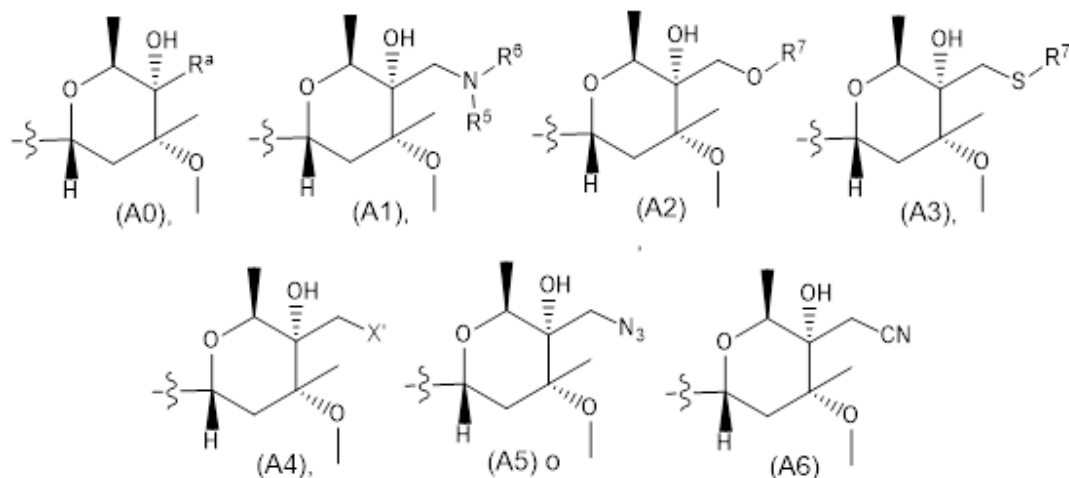
-CH₂piridinilo o -CH₂tiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con (R⁹)_n seleccionado independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃; R², n y X son como se definen en la presente; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (1A), un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, la composición comprende además un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (1A), un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto del método, la respuesta inflamatoria se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del método, el método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal previene o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio. En otro aspecto del método, el animal es ganado. En otro aspecto del método, la enfermedad o trastorno respiratorio es la enfermedad respiratoria bovina o la enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del método, el método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal regula de forma descendente TNF α e IL-6 en el animal.

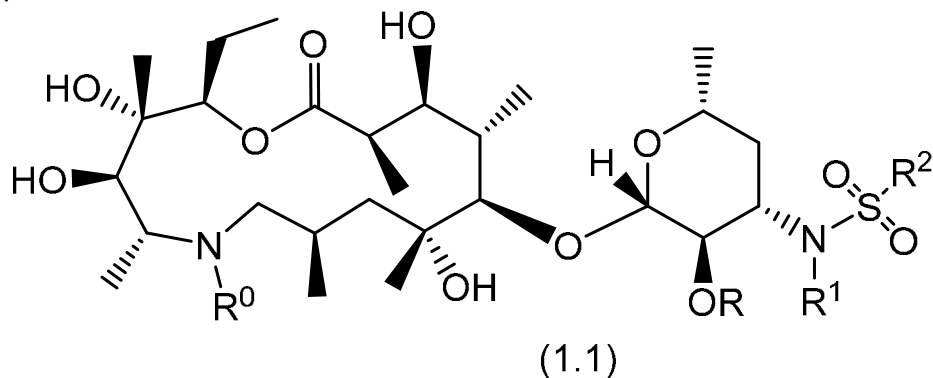
En otro aspecto, es el uso de un compuesto de la Fórmula (1A); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal, en donde la respuesta inflamatoria se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del uso, el uso del medicamento para tratar y/o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal previene o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio. En otro aspecto del uso, el animal es ganado. En otro aspecto del uso, la enfermedad o trastorno respiratorio es la enfermedad respiratoria bovina o la enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del uso, el uso de administrar el medicamento al animal para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal regula de forma descendente TNF α e IL-6 en el animal.

En otro aspecto de la invención, la Fórmula (A) se selecciona del grupo que consiste en: La Fórmula (A0), Fórmula (A1), Fórmula (A2), Fórmula (A3), Fórmula (A4), Fórmula (A5) o la Fórmula (A6)



los estereoisómeros de estas y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estas. En otro aspecto, el compuesto de la Fórmula (A) es la Fórmula (A0). En otro aspecto, la Fórmula (A) es la Fórmula (A1). En otro aspecto, la Fórmula (A) es la Fórmula (A2). En otro aspecto, la Fórmula (A) es un compuesto de la Fórmula (A3). En otro aspecto, la Fórmula (A) es la Fórmula (A4). En otro aspecto, la Fórmula (A) es la Fórmula (A5). En otro aspecto, la Fórmula (A) es la Fórmula (A6). En otro aspecto, la Fórmula (A) preferida es la Fórmula (A1).

En otro aspecto de la invención, es un compuesto de la Fórmula (1) en donde W es H que es un compuesto de la Fórmula (1.1), en donde R^0 , R, R^1 y R^2 son como se definen en la presente,



los estereoisómeros de estas y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estas. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1.1) en donde R^0 es H, metilo, etilo o propilo; y R, R^1 y R^2 son como se definen en la presente; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1.1), en donde R es H o fenilo sustituido con $(R^9)_n$; R^0 es H, metilo, etilo o propilo; R^1 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo o ciclohexilo; o R^1 es bencilo, $-\text{CH}_2\text{piridinilo}$ o $-\text{CH}_2\text{tiazolilo}$, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; R^2 y n son como se definen en la presente, los estereoisómeros de estos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es

un compuesto de la Fórmula (1.1), en donde R es H o fenilo sustituido con $(R^9)_n$; R^0 es H, metilo, etilo o propilo; R^1 es metilo, etilo, propilo, o ciclohexilo; o R^1 es bencilo, $-\text{CH}_2\text{piridinilo}$ o $-\text{CH}_2\text{tiazolilo}$, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; R^2 es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazolilo; o R^2 es fenilo, tiofenilo, benzofuranoilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo o $-\text{NHfenilo}$, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; o R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ y morfolina; y en donde n es como se define en la presente, los estereoisómeros de este, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1.1), en donde R es H o fenilo sustituido con $(R^9)_n$; R^0 es H o metilo; R^1 es metilo; R^2 es ciclopropilo, ciclohexilo, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazolilo; o R^2 es fenilo, tiofenilo, benzofuranilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo o $-\text{NHfenilo}$, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; o R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; y en donde n es como se define en la presente; estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1.1), en donde R es H o fenilo sustituido con $(R^9)_n$; R^0 es H o metilo; R^1 es metilo; R^2 es ciclopropilo, ciclohexilo o 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazolilo; o R^2 es fenilo, tiofenilo, benzofuranilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo o $-\text{NHfenilo}$, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, NO_2 , ciano, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; o R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; y en donde n es el número entero 0, 1 o 2, estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1.1), en donde R es H o fenilo sustituido con $(R^9)_n$; R^0 es H o metilo; R^1 es metilo; R^2 es fenilo sustituido con $(R^9)_n$; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, metoxi, F, Cl, Br, ciano y $-\text{CF}_3$; y en donde n es el número entero 0, 1 o 2, estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1.1) que es un compuesto de la Tabla A, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1.1) de la Tabla A, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1) que es un compuesto de la Fórmula (1.1) que es el Ejemplo A-9, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (1.1); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1.1); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (1.1) de la Tabla A, un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de

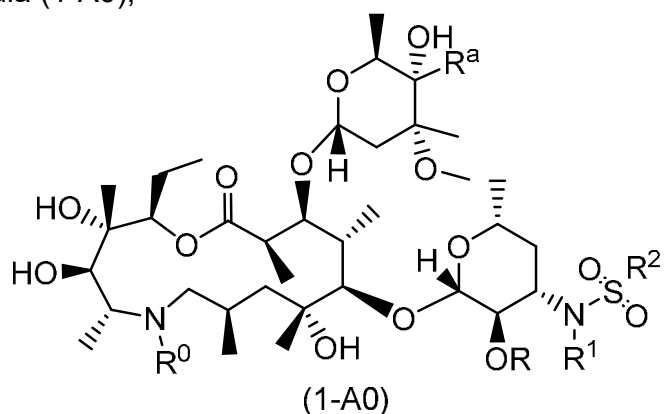
este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1.1) de la Tabla A, un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1.1) de la Tabla A, que es el Ejemplo A-9, un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, la composición comprende además un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (1.1); un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1.1); un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1.1) de la Tabla A; un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1.1) de la Tabla A que es el Ejemplo A-9, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto del método, la respuesta inflamatoria en el animal se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del método, el tratamiento o la prevención de la respuesta inflamatoria en el animal evita o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio en el animal. En otro aspecto del método, el animal es ganado; y en donde la enfermedad o trastorno respiratorio es una enfermedad respiratoria bovina o una enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del método, IL-6 y TNF- α se regulan de forma descendente en el animal.

En otro aspecto, es el uso de un compuesto de la Fórmula (1.1); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1.1); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1.1) de la Tabla A; un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto del uso, la respuesta inflamatoria se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del uso, el uso del medicamento para tratar o prevenir una respuesta

inflamatoria en el animal previene o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio. En otro aspecto del uso, el animal es ganado. En otro aspecto del uso, la enfermedad o trastorno respiratorio es la enfermedad respiratoria bovina o la enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del uso, el uso de administrar el medicamento al animal para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal regula de forma descendente TNF- α e IL-6 en el animal.

En otro aspecto de la invención, es un compuesto de la Fórmula (1) en donde W es la Fórmula (A) y la Fórmula (A) es la Fórmula (A0) en donde R^a es H que es un compuesto de la Fórmula (1-A0),



en donde R, R^a, R⁰, R¹ y R² son como se definen en la presente, los estereoisómeros de estos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A0) en donde R^a es H, metilo o etilo; R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; y R, R¹ y R² son como se definen en la presente, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A0) en donde R^a es H o metilo; R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; y R, R¹ y R² son como se definen en la presente, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A0) en donde R^a es H; R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; y R, R¹ y R² son como se definen en la presente, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A0) en donde R^a es H; R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; R¹ es C₁-C₆alquilo o ciclohexilo; o R¹ es bencilo, -CH₂piridinilo o -CH₂tiazolilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; R es H, o R es fenilo, tionfenilo o piridinilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; y en donde R², R⁹ y n son como se definen en la presente; o R y R² se unen para formar un enlace para formar el anillo di-oxo-oxatiazolilo; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A0) en donde R^a es H; R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; R¹ es C₁-C₆alquilo o ciclohexilo; o R¹ es bencilo, -CH₂piridinilo o -CH₂tiazolilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; R es H, o R es fenilo, tiofenilo o piridinilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; y en donde R² es como se define en la presente; y en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de halo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, -CF₃, ciano, nitro, oxo, amino, -N(CH₃)₂, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -SCH₃ y -S(O)₂NH₂; y n es el número entero 0, 1 o 2; o R y R² se unen para formar un enlace para formar el anillo di-oxo-oxatiazolilo; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es

un compuesto de la Fórmula (1-A0) en donde R^a es H; R^0 es metilo, etilo o propilo; R^1 es C_1 - C_6 alquilo o ciclohexilo; o R^1 es bencilo, $-CH_2$ piridinilo o $-CH_2$ tiazolilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; R es H, o R es fenilo, tiofenilo o piridinilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; R^2 es fenilo, tiofenilo, benzofuranoilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo o $-NH$ fenilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; o R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$; y n es el número entero 0, 1 o 2, estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A0) en donde ambos R^a y R^0 son H; R^1 es metilo; R es H, o R es fenilo, tiofenilo o piridinilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; R^2 es fenilo, tiofenilo, benzofuranoilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo o $-NH$ fenilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; o R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente de halo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, $-CF_3$, ciano, nitro, oxo, amino, $-N(CH_3)_2$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-SCH_3$ y $-S(O)_2NH_2$; y n es el número entero 0, 1 o 2, estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

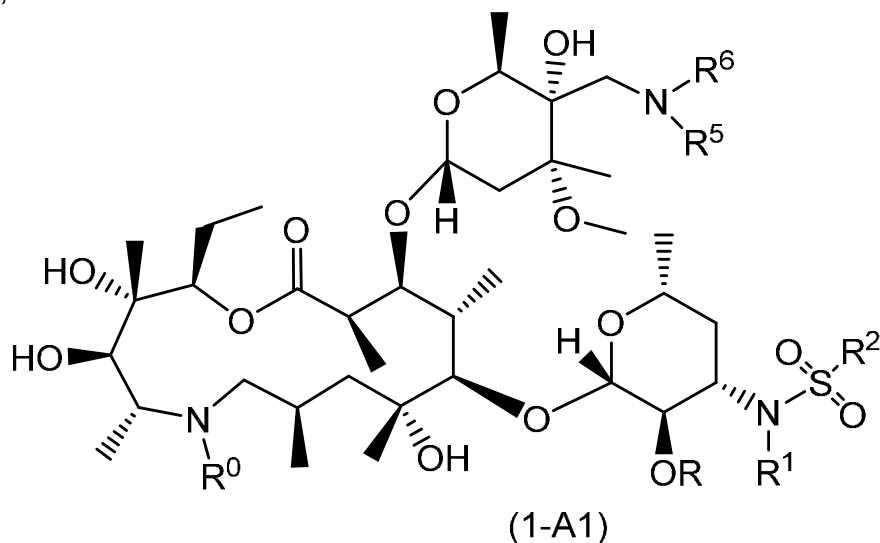
En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (1-A0); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A0); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, la composición comprende además un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (1-A0); un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A0); un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto del método, la respuesta inflamatoria en el animal se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del método, el tratamiento o la prevención de la respuesta inflamatoria en el animal evita o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio en el animal. En otro aspecto del método, el animal es ganado; y en donde la enfermedad o trastorno respiratorio es una enfermedad respiratoria bovina o una enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del método, IL-6 y TNF- α se regulan de forma descendente en el animal.

En otro aspecto, es el uso de un compuesto de la Fórmula (1-A0); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A0); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto del uso, la respuesta inflamatoria se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental.

En otro aspecto del uso, el uso del medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal previene o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio. En otro aspecto del uso, el animal es ganado. En otro aspecto del uso, la enfermedad o trastorno respiratorio es la enfermedad respiratoria bovina o la enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del uso, el uso de administrar el medicamento al animal para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal regula de forma descendente TNF- α e IL-6 en el animal.

En otro aspecto de la invención, es un compuesto de la Fórmula (1) en donde W es la Fórmula (A) y la Fórmula (A) es la Fórmula (A1) que es un compuesto de la Fórmula (1-A1),



en donde R, R⁰, R¹, R², R⁵ y R⁶ son como se definen en la presente, los estereoisómeros de estos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A1) en donde R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; y R, R¹, R², R⁵ y R⁶ son como se definen en la presente; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A1) en donde R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; R es H, o fenilo, piridinilo o tiofenilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; R¹ es C₁-C₆alquilo, ciclohexilo; o R¹ es o bencilo, -CH₂piridinilo o -CH₂tiazolilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-butilo,

-CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CF₃, -NHR^b, -NCH₂R^b en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o -CF₃; o R² es ciclopropilo, -CH₂ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; o R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; cada uno de R⁵ y R⁶ son independientemente H; C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆haloalquilo, -OCF₃, -C(O)NR^aR⁸, -R^cS(O)_pR⁸, -R^cNR^aR^b, -R^cOR^b o -S(O)_pR⁸; o C₀-C₃alquilfenilo, C₀-C₃alquilo-C₃-C₆cicloalquilo, C₀-C₃alquilo-oxazolidinilo, C₀-C₃alquilpirrolidinilo, C₀-C₃alquil-piperidinilo, C₀-C₃alquilpiperazinilo, C₀-C₃alquilmorfolinilo, C₀-C₃alquil-tetrahidropirano, C₀-C₃alquiltetrahidrofuranilo, C₀-

C₃alquilpirazolilo, C₀-C₃alquilimidazolilo, C₀-C₃alquilpiridinilo, C₀-C₃alquilpirimidinilo, C₀-C₃alquilpiridazinilo, C₀-C₃alquiltiazolilo o C₀-C₃alquilpirazinilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; o R⁵ y R⁶ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman el Anillo B que es azetidino, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolilo, azatiano, tetrazolilo, triazolilo, 3,4-dihidroisoquinolinilo o tiomorfolinilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n o el Anillo B es indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroquinolinilo, dihydrobenzooxazinilo o dihydrobenzotiazinilo opcionalmente sustituido con al menos un oxo; y en donde cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂,

-OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃; y n es como se define en la presente; los estereoisómeros de este, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A1a) en donde R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; R es H, o fenilo, piridinilo o tiofenilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; R¹ es metilo; o R¹ es bencilo, -CH₂piridinilo o -CH₂tiazolilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-butilo, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CF₃,

-NHR^b, -NCH₂R^b en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o -CF₃; o R² es ciclopropilo, -CH₂ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; o R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; R⁵ es H o C₁-C₆alquilo; y R⁶ es H; C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆haloalquilo, -OCF₃, -C(O)NR^aR⁸, -R^cS(O)_pR⁸, -R^cNR^aR^b, -R^cOR^b o -S(O)_pR⁸; o C₀-C₃alquilfenilo, C₀-C₃alquilC₃-C₆cicloalquilo, C₀-C₃alquilpirrolidinilo, C₀-C₃alquilpiperidinilo, C₀-C₃alquil-piperazinilo, C₀-C₃alquilmorfolinilo, C₀-C₃alquiltetrahidropirano, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, C₀-C₃alquilpiridinilo o C₀-C₃alquiltiazolilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; o R⁵ y R⁶, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman el Anillo B, que es azetidino, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolilo, azatiano o tetrazolilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; y en donde cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃,

-CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃; y n es el número entero 0, 1 o 2; los estereoisómeros de estos, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A1) en donde R⁰ es H; R es H, fenilo, piridinilo o tiofenilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; R¹ es metilo; R² H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-butilo, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CF₃, -NHR^b,

-NCH₂R^b en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o -CF₃; o R² es ciclopropilo, -CH₂ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; o R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; R⁵ es H o C₁-C₆alquilo; y R⁶ es H; C₁-C₆alquilo, metoxi, etoxi, C₁-C₆haloalquilo, -OCF₃,

-CH₂OCF₃, -(CH₂)₂OCF₃, -CH₂CN, -R^cS(O)_pCH₃; -R^cS(O)_pNR^aR^b; -R^cS(O)_pfenilo, -R^cNR^aR^b, R^cOR^b, -R^cNHC(O)CH₃; en donde cada uno de R^a y R^b es

independientemente H, metilo y etilo; o R^6 es C_0 - C_3 alquilfenilo, C_0 - C_3 alquil C_3 - C_6 cicloalquilo, C_0 - C_3 alquilpirrolidinilo, C_0 - C_3 alquilpiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, C_0 - C_3 alquiltetrahidropiranilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, C_0 - C_3 alquilpiridinilo o C_0 - C_3 alquiltiazolilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$; y n es el número entero 0, 1 o 2; estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A1), en donde R^0 es H; R es H, fenilo sustituido con $(R^9)_n$; R^1 es metilo; R^2 es imidazol opcionalmente sustituido con metilo; fenilo, $-NHR^b$, $-NCH_2R^b$ en donde R^b es ciclohexilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con F, Cl, ciano o $-CF_3$; o R^2 es fenilo sustituido con $(R^9)_n$ o R^2 es imidazolilo opcionalmente sustituido con metilo; R^5 es H; y R^6 es propilo; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, F, Cl, ciano y $-CF_3$; y n es el número entero 0, 1 o 2; estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A1) de la Tabla B, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1) de la Tabla B, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A1) de la Tabla B que se selecciona del grupo que consiste en el Ejemplo B-26, B-41, B-48, B-49, B-50, B-58, B-60, B-107, B-113 o B-148, los estereoisómeros de este o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

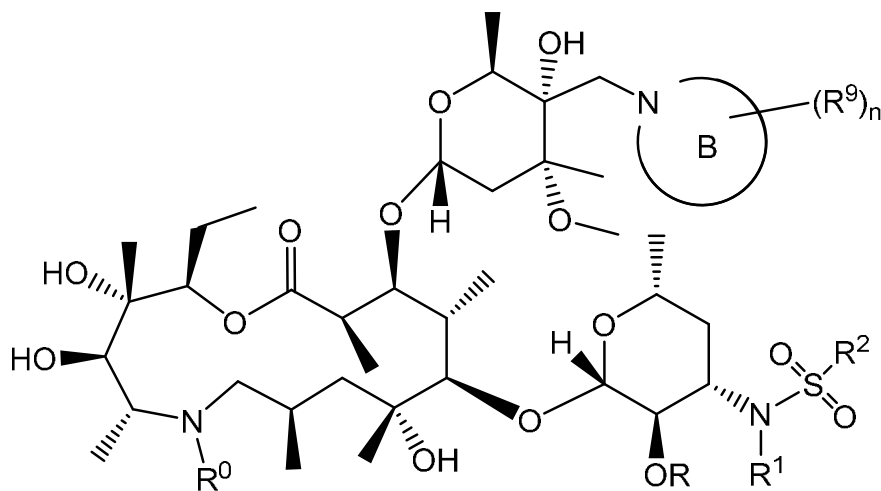
En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (1-A1); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (1-A1) de la Tabla B, un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1) de la Tabla B, un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1) de la Tabla B que se selecciona del grupo que consiste en B-26, B-41, B-48, B-49, B-50, B-58, B-60, B-107, B-113 o B-148, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, la composición comprende además un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (1-A1); un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1); un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método

para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1) de la Tabla B; un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1) de la Tabla B seleccionado del grupo que consiste en B-26, B-41, B-48, B-49, B-50, B-58, B-60, B-107, B-113 o B-148, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto del método, la respuesta inflamatoria en el animal se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del método, el tratamiento o la prevención de la respuesta inflamatoria en el animal evita o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio en el animal. En otro aspecto del método, el animal es ganado; y en donde la enfermedad o trastorno respiratorio es una enfermedad respiratoria bovina o una enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del método, IL-6 y TNF- α se regulan de forma descendente en el animal.

En otro aspecto, es el uso de un compuesto de la Fórmula (1-A1); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1) de la Tabla B; un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1) de la Tabla B seleccionado del grupo que consiste en B-26, B-41, B-48, B-49, B-50, B-58, B-60, B-107, B-113 o B-148, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto del uso, la respuesta inflamatoria se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del uso, el uso del medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal previene o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio. En otro aspecto del uso, el animal es ganado. En otro aspecto del uso, la enfermedad o trastorno respiratorio es la enfermedad respiratoria bovina o la enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del uso, el uso de administrar el medicamento al animal para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal regula de forma descendente TNF- α e IL-6 en el animal.

En otro aspecto de la invención, es un compuesto de la Fórmula (1-A1) en donde R⁵ y R⁶ con el átomo de nitrógeno que comparten se unen para formar el Anillo B que está sustituido con (R⁹)_n, que es un compuesto de la Fórmula (1-A1a),



(1-A1a)

en donde R, R⁰, R¹, R², R⁹, el Anillo B y n son como se definen en la presente, estereoisómeros de estos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A1a) en donde R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; y R, R¹, R², el Anillo B, R⁹ y n son como se definen en la presente, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A1a) en donde R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; R es H, o fenilo, piridinilo o tiofenilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; R¹ es C₁-C₆alquilo o ciclohexilo; o R¹ es bencilo, -CH₂piridinilo o -CH₂tiazolilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-butilo,

-CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CF₃, -NHR^b, -NCH₂R^b en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o -CF₃; o R² es ciclopropilo, -CH₂ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; o R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; El Anillo B que es azetidino, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolilo, azatiano, tetrazolilo, triazolilo, 3,4-dihidroisoquinolinilo o tiomorfolinilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; o el Anillo B, cuando se fusiona con Y, es indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroquinolinilo, dihydrobenzooxazinilo o dihydrobenzotiazinilo; y en donde cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃; y es como se define en la presente; los estereoisómeros de estos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A1a) en donde R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; R es H, o fenilo, piridinilo o tiofenilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; R¹ es metilo; o R¹ es bencilo, -CH₂piridinilo o -CH₂tiazolilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-butilo, -CH₂OCH₃,

-(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CF₃, -NHR^b, -NCH₂R^b en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos fenilo y piridinilo están opcionalmente

sustituídos con F, Cl, ciano o $-CF_3$; o R^2 es ciclopropilo, $-CH_2$ ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; o R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; El Anillo B es azetidínilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolilo, azatíanilo o tetrazolilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$; y n es el número entero 0, 1 o 2; los estereoisómeros de este, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A1a) en donde R^0 es H; R es H o fenilo, piridinilo o tiofenilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; R^1 es metilo; R^2 H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-butilo, $-CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-NHR^b$, $-NCH_2R^b$ en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o $-CF_3$; o R^2 es ciclopropilo, $-CH_2$ ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; o R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; El Anillo B es azetidínilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolilo, azatíanilo o tetrazolilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$,

$-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$; y n es el número entero 0, 1 o 2; los estereoisómeros de estos, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A1a), en donde R^0 es H; R es H, fenilo o piperidinilo cada uno sustituido con $(R^9)_n$; R^1 es metilo; R^2 es $-NH$ fenilo o fenilo cada uno sustituido $(R^9)_n$; el Anillo B es piperidina; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, F, Cl, Br, ciano, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-CF_3$; y n es el número entero 0, 1 o 2; estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1.1) de la Tabla C, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1.1) de la Tabla C, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1.1) de la Tabla C que es el Ejemplo C-4 o C-11, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (1-A1a); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1a); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (1-A1a) de la Tabla C, un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1a) de la Tabla C, un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una

composición que comprende un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1a) de la Tabla C que es el Ejemplo C-4 o C-11, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, la composición comprende además un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (1-A1a); un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1a); un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1a) de la Tabla C; un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1a) de la Tabla C que es el Ejemplo C-4 o C-11; un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto del método, la respuesta inflamatoria en el animal se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del método, el tratamiento o la prevención de la respuesta inflamatoria en el animal evita o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio en el animal. En otro aspecto del método, el animal es ganado; y en donde la enfermedad o trastorno respiratorio es una enfermedad respiratoria bovina o una enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del método, IL-6 y TNF- α se regulan de forma descendente en el animal.

En otro aspecto, es el uso de un compuesto de la Fórmula (1-A1a); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1a); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1a) de la Tabla C; un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A1a) de la Tabla C que es el Ejemplo C-4 o C-11; un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto del uso, la respuesta inflamatoria se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del uso, el uso del medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal previene o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio. En otro aspecto del uso, el animal es ganado. En otro aspecto del uso, la enfermedad o trastorno respiratorio es la enfermedad respiratoria bovina o la

enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del uso, el uso de administrar el medicamento al animal para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal regula de forma descendente TNF- α e IL-6 en el animal.

En otro aspecto de la invención, es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-aciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencenosulfonamida (A-9);

N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamida (B-26);

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[(4-clorofenil)metil-metilsulfamoil]-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (B-41);

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(fenilsulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano (B-48);

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[[ciclohexil(metil)sulfamoil]-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (B-49);

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano (B-50);

4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(((3-(piperidin-1-il)propil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencenosulfonamida (B-58);

4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencenosulfonamida (B-60);

N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida (B-107);

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[metil-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-

azaciclopentadecan-15-ona (B-113);

N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(4-metoxibencil)bencensulfonamida (B-148);

4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida (C-4); y

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano (C-11), los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto de la invención, es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano (B-50);

N-((2S,3R,4S,6R)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiloxan-4-il)-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida (B-107);

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[metil-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (B-113); y

4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencenosulfonamida (C-4), los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, es el compuesto (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano (B-50), los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto, es el compuesto N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-

15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida (B-107), los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto, es el compuesto (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoyl]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (B-113), los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto, es el compuesto 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R, 4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-N-metilbencenosulfonamida (C-4), los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

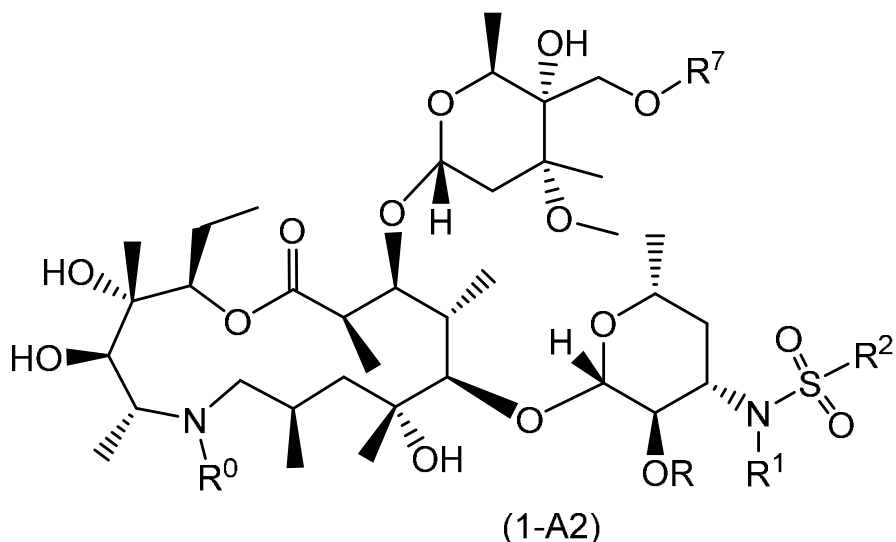
En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto ejemplificado seleccionado del grupo que consiste en A-9, B-26, B-41, B-48, B-49, B-50, B-58, B-60, B-107, B-113, B-148, C-4 y C-11, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto ejemplificado seleccionado del grupo que consiste en B-50, B-107, B-113 y C-4, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende el Ejemplo B-50, un estereoisómero de esta, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta. En otro aspecto, es una composición que comprende el Ejemplo B-107, un estereoisómero de esta, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta. En otro aspecto, es una composición que comprende el Ejemplo B-113, un estereoisómero de esta, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta. En otro aspecto, es una composición que comprende el Ejemplo C-4, un estereoisómero de esta, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta. En otro aspecto, la composición comprende además un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto ejemplificado seleccionado del grupo que consiste en A-9, B-26, B-41, B-48, B-49, B-50, B-58, B-60, B-107, B-113, B-148, C-4 y C-11, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto ejemplificado seleccionado del grupo que consiste en B-50, B-107, B-113, y C-4, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del Ejemplo B-50, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del Ejemplo B-107, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el

punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del Ejemplo B-113, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del Ejemplo C-4, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto del método, el tratamiento o la prevención de la respuesta inflamatoria en el animal evita o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio en el animal. En otro aspecto del método, el animal es ganado; y en donde la enfermedad o trastorno respiratorio es una enfermedad respiratoria bovina o una enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del método, IL-6 y TNF- α se regulan de forma descendente en el animal.

En otro aspecto, es el uso de un compuesto ejemplificado seleccionado del grupo que consiste en A-9, B-26, B-41, B-48, B-49, B-50, B-58, B-60, B-107, B-113, B-148, C-4 y C-11, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso de un compuesto ejemplificado seleccionado del grupo que consiste en B-50, B-107, B-113 y C-4, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso del Ejemplo B-50, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso del Ejemplo B-107, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso del Ejemplo B-113, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso del Ejemplo C-4, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto del método, el uso del medicamento para su uso en el tratamiento o la prevención de una respuesta inflamatoria en el animal evita o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio en el animal. En otro aspecto del uso, el animal es ganado; y en donde la enfermedad o trastorno respiratorio es enfermedad respiratoria bovina o enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del uso, IL-6 y TNF- α se regulan de forma descendente en el animal.

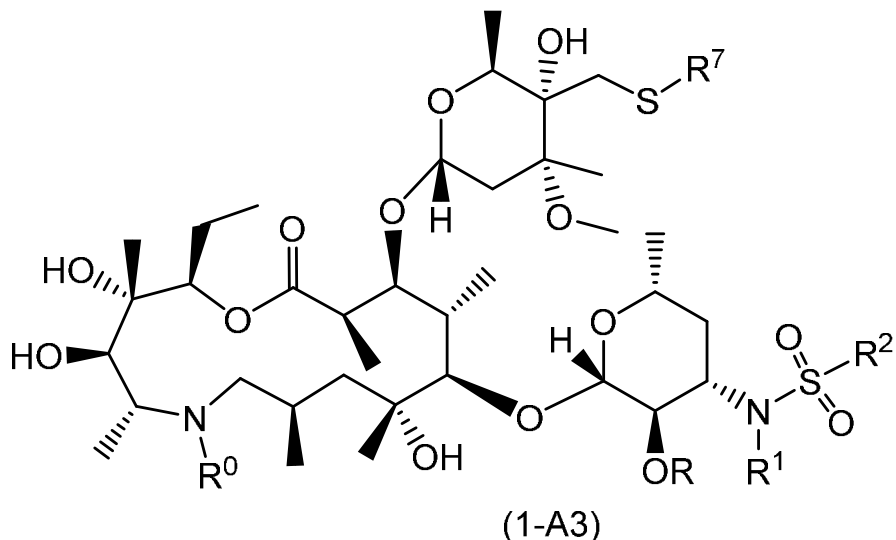
En otro aspecto de la invención, es un compuesto de la Fórmula (1) en donde W es la Fórmula (A) y la Fórmula (A) es la Fórmula (A2) que es un compuesto de la Fórmula (1-A2),



en donde R, R⁰, R¹, R² y R⁷ son como se definen en la presente, los estereoisómeros de estos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A2) en donde R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; y R, R¹, R² y R⁷ son como se definen en la presente; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A2) en donde R⁰ es H o metilo; R¹ es metilo; R es H o fenilo opcionalmente sustituido con (R⁹)_n; R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-butilo, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CF₃, -NHR^b o

-NCH₂R^b en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o -CF₃; o R² es ciclopropilo, -CH₂ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; o R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; y en donde cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃; y n es el número entero 0, 1 o 2; estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

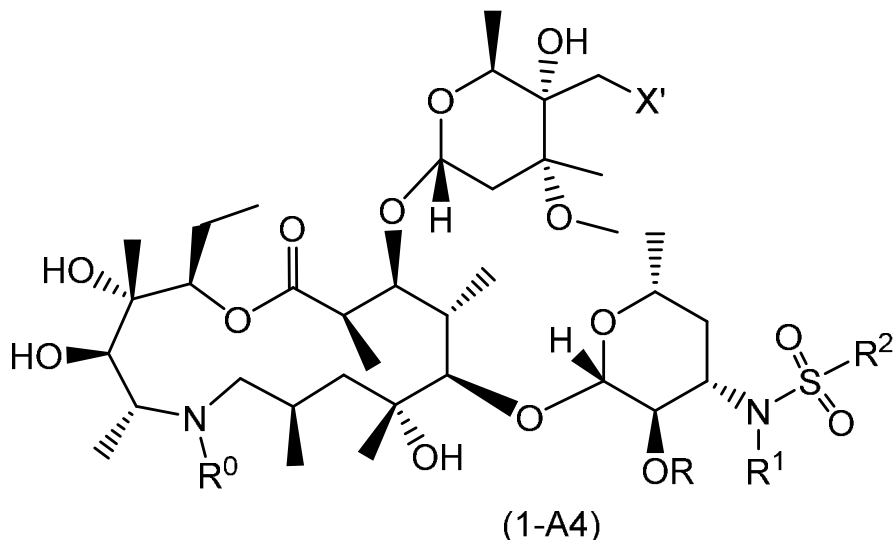
En otro aspecto de la invención, es un compuesto de la Fórmula (1) en donde W es la Fórmula (A) y la Fórmula (A) es la Fórmula (A3) que es un compuesto de la Fórmula (1-A3),



en donde R , R^0 , R^1 , R^2 y R^7 son como se definen en la presente, los estereoisómeros de estos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A3) en donde R^0 es H, metilo, etilo o propilo; y R , R^1 , R^2 y R^7 son como se definen en la presente; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A3) en donde R^0 es H o metilo; R^1 es metilo; R es H o fenilo opcionalmente sustituido con $(R^9)_n$; R^2 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NHR}^b$ o

$-\text{NCH}_2\text{R}^b$ en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o $-\text{CF}_3$; o R^2 es ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{ciclopropilo}$, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; o R^2 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; n es el número entero 0, 1 o 2; y R^7 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A3) que es 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((feniltio)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencenosulfonamida (Ejemplo N.º A3-1; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1018$; es decir, R^0 es H, R^1 es metilo, R^2 es 4-clorofeniloa y R^7 es fenilo); estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto de la invención, es un compuesto de la Fórmula (1) en donde W es la Fórmula (A) y la Fórmula (A) es la Fórmula (A4) que es un compuesto de la Fórmula (1-A4),

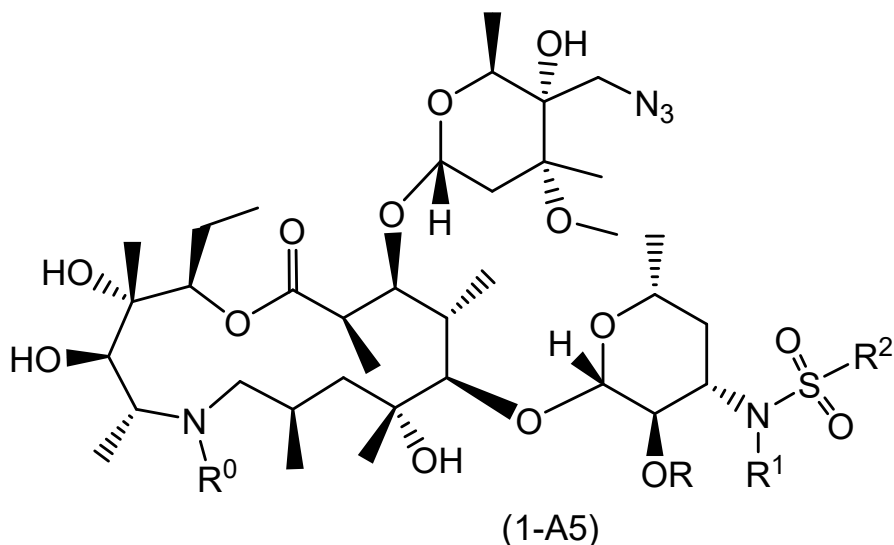


en donde R, R⁰, R¹, R² y X' son como se definen en la presente, los estereoisómeros de estos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A4) en donde R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; y R, R¹, R² y X' son como se definen en la presente; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A4) en donde R⁰ es H o metilo; R¹ es metilo; R es H o fenilo opcionalmente sustituido con (R⁹)_n; X' es F o Cl; y R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-butilo, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CF₃,

-NHR^b o -NCH₂R^b en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos de fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o -CF₃; o R² es

ciclopropilo, -CH₂ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; o R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; y en donde cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃; y n es el número entero 0, 1 o 2; estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A4) que es 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-(clorometil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencenosulfonamida (Ejemplo N.º A4-1; [M+H]⁺ = 944; es decir, R⁰ es H, R¹ es metilo, R² es 4-clorofenilo y X' es cloro), estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

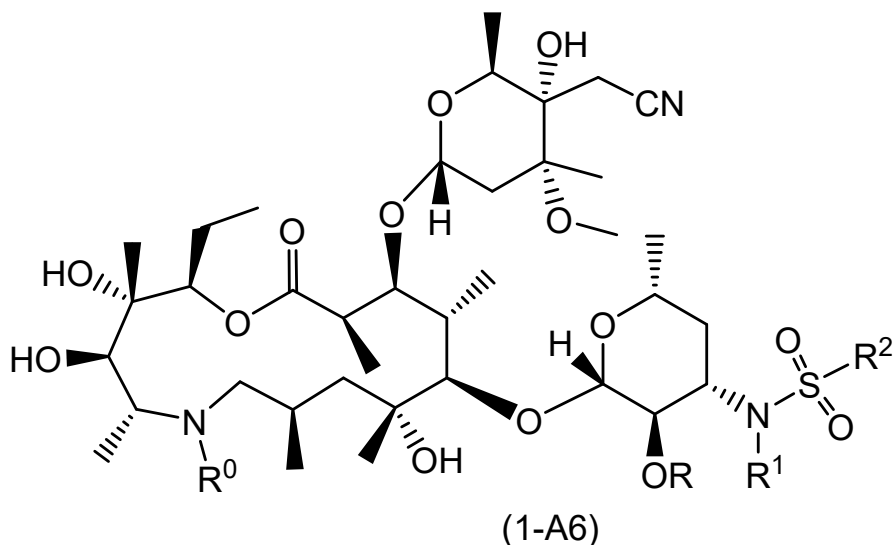
En otro aspecto de la invención, es un compuesto de la Fórmula (1) en donde W es la Fórmula (A) y la Fórmula (A) es la Fórmula (A5) que es un compuesto de la Fórmula (1-A5),



en donde R, R⁰, R¹ y R² son como se definen en la presente, los estereoisómeros de estos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A5) en donde R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; y R, R¹ y R² son como se definen en la presente; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A5) en donde R⁰ es H o metilo; R¹ es metilo; R es H o fenilo opcionalmente sustituido con (R⁹)_n, y R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-butilo, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CF₃, -NHR^b o

-NCH₂R^b en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o -CF₃; o R² es ciclopropilo, -CH₂ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; o R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; y en donde cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃; y n es el número entero 0, 1 o 2, estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

En otro aspecto de la invención, es un compuesto de la Fórmula (1) en donde W es la Fórmula (A) y la Fórmula (A) es la Fórmula (A6) que es un compuesto de la Fórmula (1-A6),



En donde R, R⁰, R¹ y R² son como se definen en la presente, los estereoisómeros de estos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A6) en donde R⁰ es H, metilo, etilo o propilo; y R, R¹ y R² son como se definen en la presente; o R y R² se unen para formar un enlace para formar el anillo di-oxo-oxatiazolilo; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (1-A6) en donde R⁰ es H o metilo; R¹ es metilo; R es H o fenilo opcionalmente sustituido con (R⁹)_n, y R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-butilo, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CF₃, -NHR^b o -NCH₂R^b en donde R^b es metilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo y en donde los anillos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, ciano o -CF₃; o R² es ciclopropilo, -CH₂ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con (R⁹)_n; o R² es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con morfolina; y en donde cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, NH₂, -N(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃; y n es el número entero 0, 1 o 2, estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A6) que es 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-(cianometil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3, 4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencenosulfonamida (Ejemplo N.º A6-1; [M+H]⁺ 935; es decir, R⁰ es H, R¹ es metilo y R² es 4-clorofenilo); estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (1-A0), (1-A2), (1-A3), (1-A4), (1-A5) o (1-A6); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A0), (1-A2), (1-A3), (1-A4), (1-A5) o (1-A6); un estereoisómero de este, o una sal aceptable

desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A3) que es el Ejemplo A3-1; un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A4) que es el Ejemplo (A4-1) o un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A6) que es el Ejemplo (A6-1), un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, la composición comprende además un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

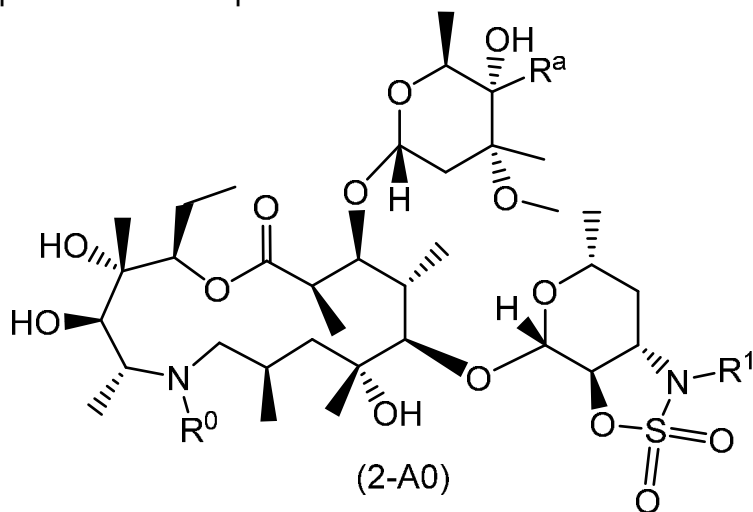
En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (1-A0), (1-A2), (1-A3), (1-A4), (1-A5) o (1-A6); un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A0), (1-A2), (1-A3), (1-A4), (1-A5) o (1-A6); un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A3) que es el Ejemplo A3-1; o un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A4) que es el Ejemplo (A4-1) o un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A6) que es el Ejemplo (A6-1), un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto del método, la respuesta inflamatoria en el animal se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del método, el tratamiento o la prevención de la respuesta inflamatoria en el animal evita o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio en el animal. En otro aspecto del método, el animal es ganado; y en donde la enfermedad o trastorno respiratorio es una enfermedad respiratoria bovina o una enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del método, IL-6 y TNF- α se regulan de forma descendente en el animal.

En otro aspecto, es el uso de un compuesto de la Fórmula (1-A0), (1-A2), (1-A3), (1-A4), (1-A5) o (1-A6); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A0), (1-A2), (1-A3), (1-A4), (1-A5) o (1-A6); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto, es el uso de un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A3) que es el Ejemplo A3-1; un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A4) que es el Ejemplo (A4-1) o un compuesto no antibacteriano de la Fórmula (1-A6) que es el Ejemplo (A6-1), un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto del uso, la respuesta inflamatoria se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del uso, el uso del medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal previene o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio. En otro aspecto del uso, el animal es ganado. En otro aspecto del uso, la enfermedad o trastorno respiratorio es la enfermedad respiratoria bovina o la

En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (2.1), en donde R^0 es H o

metilo; R^1 es C_1 - C_6 alquilo; o R^1 es bencilo, $-\text{CH}_2\text{piridinilo}$ o $-\text{CH}_2\text{tiazolilo}$, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, NH_2 , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; y n es el número entero 0, 1 o 2; estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

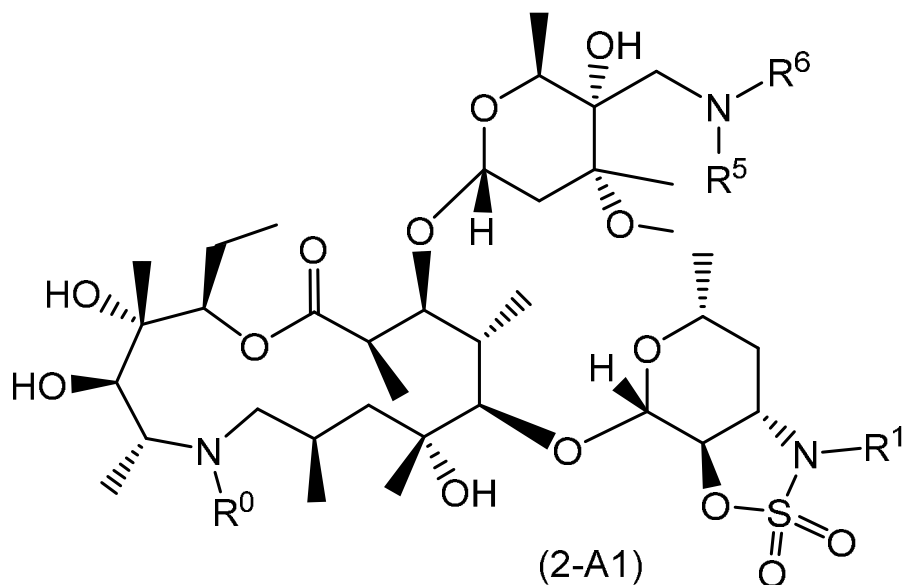
En otro aspecto de la invención, es un compuesto de la Fórmula (2) en donde W es la Fórmula (A) en donde X es R^a y R^a es H que es un compuesto de la Fórmula (2-A0) en donde R^0 y R^1 son como se describen en la presente, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.



En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (2-A0), en donde R^a es H; R^0 es H, metilo, etilo o propilo; y R^1 es como se describe en la presente, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (2-A0), en donde R^a es H; R^0 es H o metilo; R^1 es C_1 - C_6 alquilo; o R^1 es bencilo, $-\text{CH}_2\text{piridinilo}$ o $-\text{CH}_2\text{tiazolilo}$, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, NH_2 , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$,

$-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; y n es el número entero 0, 1 o 2; los estereoisómeros de estos, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

En otro aspecto de la invención, es un compuesto de la Fórmula (2), en donde W es la Fórmula (A) en donde X es $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^5\text{R}^6$ y m es el número entero 1 que es un compuesto de la Fórmula (2-A1),



en donde R^0 , R^1 , R^5 y R^6 son como se describen en la presente, los estereoisómeros de estos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (2-A1) en donde R^0 es H, metilo, etilo o propilo; y R^1 , R^5 y R^6 son como se describen en la presente; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (2-A1), en donde R^0 es H o propilo; R^5 es H y R^6 es propilo; y R^1 es C_1 - C_6 alquilo o ciclohexilo; o R^1 es bencilo, $-CH_2$ piridinilo o $-CH_2$ tiazolilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; o R^5 y R^6 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman el Anillo B, que es piperidinilo o piperazinilo cada uno de los cuales está sustituido con $(R^9)_n$; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$; y n es el número entero 0, 1 o 2; estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (2-A1), en donde R^0 es H o propilo; R^5 es H y R^6 es propilo; y R^1 es metilo o bencilo opcionalmente sustituido con $(R^9)_n$; o R^5 y R^6 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidina; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, F, Cl, ciano, y $-CF_3$; y n es el número entero 0, 1 o 2; estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (2-A1) de la Tabla D, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

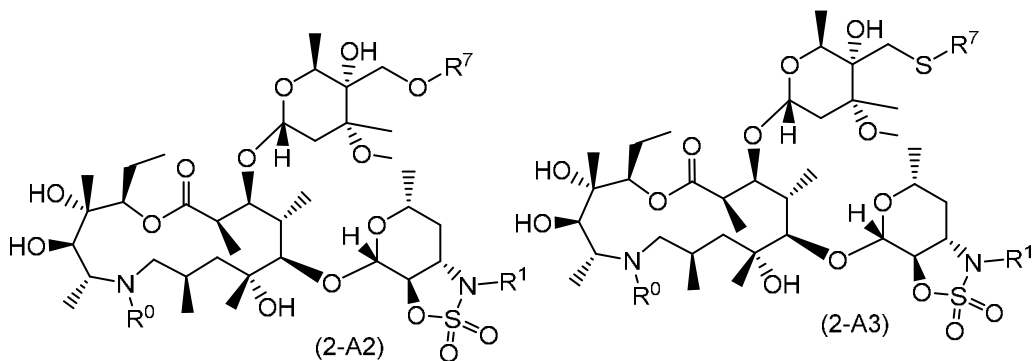
En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (2-A1) o un compuesto de la Fórmula (2-A1) de la Tabla D, un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, la composición comprende además un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (2-A1) o un compuesto de la

Fórmula (2-A1) de la Tabla D, un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto del método, la respuesta inflamatoria en el animal se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del método, el tratamiento o la prevención de la respuesta inflamatoria en el animal evita o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio en el animal. En otro aspecto del método, el animal es ganado; y en donde la enfermedad o trastorno respiratorio es una enfermedad respiratoria bovina o una enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del método, IL-6 y TNF- α se regulan de forma descendente en el animal.

En otro aspecto, es el uso de un compuesto de la Fórmula (2-A1) o un compuesto de la Fórmula (2-A1) de la Tabla D, un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto del uso, la respuesta inflamatoria se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del uso, el uso del medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal previene o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio. En otro aspecto del uso, el animal es ganado. En otro aspecto del uso, la enfermedad o trastorno respiratorio es la enfermedad respiratoria bovina o la enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del uso, el uso de administrar el medicamento al animal para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal regula de forma descendente TNF- α e IL-6 en el animal.

En otro aspecto de la invención, es un compuesto de la Fórmula (2), en donde W es la Fórmula (A) en donde X es $-(CH_2)_mOR^7$ o X es $-(CH_2)_mSR^7$; y m es el número entero 1 que es un compuesto de la Fórmula (2-A2) o de la Fórmula (2-A3), en donde R^0 , R^1 y R^7 son como

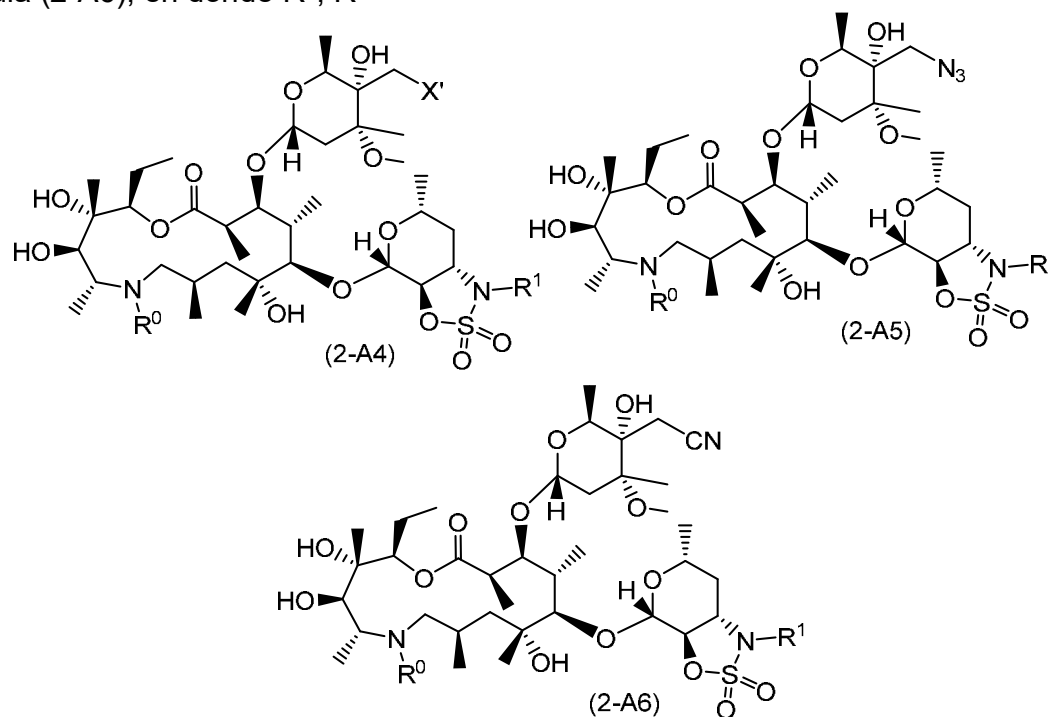


se describen en la presente, los estereoisómeros de estos, o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, respectivamente. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (2-A2) o la Fórmula (2-A3) en donde R^0 es H, metilo, etilo o propilo; y R^1 y R^7 son como se describen en la presente; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (2-A2) o la Fórmula (2-A3), en donde R^0 es H, metilo, etilo o propilo; R^1 es C_1 - C_6 alquilo o ciclohexilo; o R^1 es bencilo, $-CH_2$ piridinilo o $-CH_2$ tiazolilo, cada uno sustituido con $(R^9)_n$; R^7 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo,

$-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$ o $-CH_2N(CH_3)_2$; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-

butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, NH_2 , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; y n es el número entero 0, 1 o 2, los estereoisómeros de estos, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (2-A2) o la Fórmula (2-A3) en donde R^0 es H; R^1 es metilo; y R^7 es H, metilo, etilo o propilo, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto de la invención, es un compuesto de la Fórmula (2), en donde W es la Fórmula (A) en donde X es $-(\text{CH}_2)_m\text{X}'$ o X es $-(\text{CH}_2)_m\text{N}_3$, o X es $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$; y m es el número entero 1 que es un compuesto de la Fórmula (2-A4), la Fórmula (2-A5) o la Fórmula (2-A6), en donde R^0 , R^1



y X'

son como se describen en la presente, los estereoisómeros de estos, o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, respectivamente. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (2-A4), la Fórmula (2-A5) o la Fórmula (2-A6), en donde R^0 es H, metilo, etilo o propilo; X' es fluoro o cloro; y R^1 es como se describe en la presente, los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (2-A4), la Fórmula (2-A5) o la Fórmula (2-A6), en donde R^0 es H, metilo, etilo o propilo; X' es fluoro o cloro; y R^1 es C_1 - C_6 alquilo o ciclohexilo; o R^1 es bencilo, $-\text{CH}_2\text{piridinilo}$ o $-\text{CH}_2\text{tiazolilo}$, cada uno sustituido con $(\text{R}^9)_n$; y en donde cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, F, Cl, Br, I, oxo, ciano, NH_2 , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; y n es el número entero 0, 1 o 2, estereoisómeros de estos, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En otro aspecto, es un compuesto de la Fórmula (2-A4), la Fórmula (2-A5) o la Fórmula (2-A6), en donde R^0 es H, metilo, etilo o propilo; R^1 es metilo; los estereoisómeros de este y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de

este.

En otro aspecto, es una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (2.1), la Fórmula (2-A0), la Fórmula (2-A2), la Fórmula (2-A3), la Fórmula (2-A4), la Fórmula (2-A5) o la Fórmula (2-A6), un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto, la composición comprende además un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, es un método para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal al administrar a dicho animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (2.1), Fórmula (2-A0), Fórmula (2-A2), Fórmula (2-A3), Fórmula (2-A4), Fórmula (2-A5) o Fórmula (2-A6), un estereoisómero de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En otro aspecto del método, la respuesta inflamatoria en el animal se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del método, el tratamiento o la prevención de la respuesta inflamatoria en el animal evita o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio en el animal. En otro aspecto del método, el animal es ganado; y en donde la enfermedad o trastorno respiratorio es una enfermedad respiratoria bovina o una enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del método, IL-6 y TNF- α se regulan de forma descendente en el animal.

En otro aspecto, es el uso de un compuesto de la Fórmula (2.1), Fórmula (2-A0), Fórmula (2-A2), Fórmula (2-A3), Fórmula (2-A4), Fórmula (2-A5) o Fórmula (2-A6); un estereoisómero de este, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para preparar un medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en un animal. En otro aspecto del uso, la respuesta inflamatoria se debe a una infección bacteriana, viral o fúngica, al estrés y/o a un factor ambiental. En otro aspecto del uso, el uso del medicamento para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal previene o mitiga la progresión de una enfermedad o trastorno respiratorio. En otro aspecto del uso, el animal es ganado. En otro aspecto del uso, la enfermedad o trastorno respiratorio es la enfermedad respiratoria bovina o la enfermedad respiratoria porcina. En otro aspecto del uso, el uso de administrar el medicamento al animal para tratar o prevenir una respuesta inflamatoria en el animal regula de forma descendente TNF- α e IL-6 en el animal.

ANÁLISIS

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Mecanismo de un inmunomodulador en el contexto de la progresión de la BRD

Figura 2. Resumen temporal de datos clínicos y genómicos

Figura 3. Niveles plasmáticos de citocinas (IL-6, IL-8, IL-10 e IFN- γ) en terneros con riesgo de BRD tras llegar al corral de engorde

Figura 4. Evaluación de biomarcadores para la exposición pulmonar intratraqueal M9; resultados de biomarcadores IL-6 (A) y CD163 (B)

Debe entenderse que esta invención no se limita a la metodología, los protocolos y los reactivos, etc., particulares, definidos en la presente y, como tales, pueden variar. La terminología utilizada en la presente tiene el propósito de solamente describir formas de realización, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones.

A menos que se defina lo contrario, los términos científicos y técnicos utilizados

en relación con los compuestos de la invención definidos en la presente tendrán los significados que entienden comúnmente las personas del oficio de nivel medio. Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos singulares incluirán pluralidades y los términos plurales incluirán el singular. Por lo general, las nomenclaturas utilizadas en relación con la síntesis química, los macrólidos y la inmunomodulación definidos en la presente, así como las técnicas correspondientes, son aquellas que son conocidas y se usan habitualmente en la técnica.

DEFINICIONES

A efectos de la presente invención, como se describe y reivindica en la presente, los siguientes términos y frases se definen de la siguiente manera:

"Agentes farmacéuticos adicionales", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a otros compuestos o productos farmacéuticos que proporcionan una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos agentes que son útiles para el tratamiento de una infección bacteriana o parasitaria en un animal y/o para modular una respuesta inmunitaria, como se define en la presente.

"Alcoxi", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a una porción de oxígeno que tiene un sustituyente alquilo adicional. La porción alquilo (es decir, la porción alquilo) de un grupo alcoxi tiene la misma definición que a continuación. Ejemplos no limitativos incluyen: $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$ y similares.

"Alquilo", como se usa en la presente, salvo que se indique lo contrario, se refiere a radicales alcanos hidrocarbonados monovalentes saturados de la Fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser lineal o ramificado y puede estar sustituido o no sustituido. Por ejemplo, la expresión "(C₁-C₆)alquilo" se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; del mismo modo, C₁-C₃ alquilo se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, etc. Los ejemplos no excluyentes de grupos (C₁-C₆) alquilo incluyen, entre otros metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, t-butilo, n-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-metilpropilo, 2-metilpentilo, hexilo y similares. La porción alquilo puede estar unida a la fracción química por cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos como se define en la presente. Además, cuando se usan en palabras compuestas como alquilfenilo, dicha porción de alquilo tiene el mismo significado que se define en la presente y pueden estar unidas a la porción química por cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Ejemplos no limitativos de la palabra compuesta, C₀-C₄alquilfenilo incluyen: C₀fenilo (fenilo), C₁alquilfenilo ($-CH_2$ fenilo; bencilo), C₂alquilfenilo ($-CH_2CH_2$ fenilo), y similares.

"Animal(es)", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un animal individual que es un mamífero. Específicamente, mamífero se refiere a un animal vertebrado humano y no humano, miembro de la clase taxonómica Mammalia. Los ejemplos no limitativos de mamíferos no humanos incluyen animales de compañía y ganado. Los ejemplos no limitativos de animales de compañía incluyen: perro, gato y caballo. Los ejemplos no limitativos de ganado incluyen: cerdos, camellos, conejos, cabras, ovejas, ciervos, alces, ganado bovino (vacas y bisontes). Se prefiere el ganado bovino.

"Antibacteriano", como se usa en la presente, a menos que se indique lo

contrario, se refiere a un compuesto con una concentración inhibitoria mínima (MIC) $\leq$ 64 μ g/ml para cualquiera de las cepas de los patógenos BRD, *M. haemolytica* y *P. multocida*. El término "no antibacteriano" como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto con una MIC $>$ 64 μ g/ml para los patógenos BRD (todas las cepas probadas), *M. haemolytica* y *P. multocida*.

"Ariilo", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un anillo monocíclico aromático insaturado de 6 carbonos o a un anillo policíclico aromático insaturado de 10 a 14 carbonos. Los ejemplos de tales anillos de ariilo incluyen, entre otros, fenilo, naftalenilo o antracenilo. Además, cuando se usan en palabras compuestas como alquilarilo (por ejemplo, alquilfenilo), dichas porciones de alquilo y ariilo tienen el mismo significado que se define en la presente y pueden estar unidas a la porción química por cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática o del anillo de carbono. Ejemplos de C₀-C₃alquilfenilo, por ejemplo: C₀alquilfenilo es fenilo; C₁-alquilfenilo es -CH₂fenilo (bencilo); y C₂-alquilfenilo es

-CH₂CH₂fenilo. El anillo de fenilo está opcionalmente sustituido como se define en la presente.

"Azalida", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a una clase de macrólidos que contienen un átomo de nitrógeno en el anillo macrólido que imparte diferentes propiedades farmacocinéticas y se asocia con una mayor estabilidad de la molécula.

"Quiral", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible superponerla a su imagen especular, (por ejemplo, enantiómeros "R" y "S").

"Composición", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto de la invención que se formula con al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico para su administración de dosis.

"Compuestos de la invención" y "compuestos", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, un compuesto azalida de Fórmula (1), (1A), (1.1), (1-A0), (1-A1), (1-A1a), (1-A2), (1-A3), (1-A4), (1-A5), (1-A6), (2), (2A), (2.1), (2-A0), (2-A1), (2-A2), (2-A3), (2-A4), (2-A5) y (2-A6), los estereoisómeros de estas y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estas. El término o términos también incluyen los respectivos macrólidos de 13 miembros que están en equilibrio con el anillo de macrólido de 15 miembros. Además, siempre que en la especificación se presente un número de ejemplo, por ejemplo, como un compuesto, una composición que comprenda dicho compuesto, un método de uso de dicho compuesto y un uso de dicho compuesto como medicamento, dicho número de ejemplo equivaldrá al nombre químico del compuesto, como se describe más adelante en la presente. Por ejemplo,

B-113 es equivalente a (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[metil-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoi]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona, como se define en la Tabla B.

"Cicloalquilo", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, incluye las moléculas alquílicas carbocíclicas totalmente saturadas o parcialmente saturadas, es decir, un anillo de 3 a 6 miembros que contiene solo átomos de carbono y puede ser monocíclico o formar parte de un anillo fusionado o de una porción de anillo con puente. Los ejemplos de anillos carbocíclicos (de cicloalquilo) saturados incluyen,

entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilo parcialmente saturados incluyen: ciclopropeno, ciclobuteno y similares. Los cicloalquilo preferidos son anillos monocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo puede estar unido a la porción química a través de cualquiera de los átomos de carbono dentro del anillo carbocíclico. Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente. Además, cuando se usan en palabras compuestas como alquilcicloalquilo, dichas porciones de alquilo y cicloalquilo tienen el mismo significado que se define en la presente y pueden estar unidas a la porción química por cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Los ejemplos de C₀-C₄alquilC₃-C₆cicloalquilo incluyen, por ejemplo: C₀alquilC₃-C₆cicloalquilo es C₃-C₆cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo); C₁-alquilC₃-C₆cicloalquilo es -CH₂C₃-C₆cicloalquilo (por ejemplo, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclohexilo, y similares); C₂-alquilC₃-C₆cicloalquilo es -CH₂CH₂C₃-C₆cicloalquilo (por ejemplo, -CH₂CH₂-ciclopropilo, -CH₂CH₂-ciclopentilo) y similares. Las moléculas de cicloalquilo está opcionalmente sustituidas como se define en la presente.

"Citocina", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a una clase general de moléculas biológicas que afectan a todos los tipos de células e influyen en las respuestas inmunológicas y en los procesos biológicos no inmunológicos. La definición pretende incluir, entre otras, aquellas moléculas biológicas que actúan local o sistémicamente y que, cuando se usan en las composiciones o métodos de la presente invención, sirven para regular o modular la respuesta inmunitaria de un animal. Las citocinas de ejemplo para su uso en la puesta en práctica de la invención incluyen, entre otras, interleucinas (por ejemplo, entre IL-1 y IL-29, en particular IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-9, IL-10 e IL-12), quimiocinas (por ejemplo, CCL2-5, CCL10, CCL11, CXCL8 (IL-8) y CXCL10), factores de necrosis tumoral (por ejemplo, TNF- α y TNF- β) y, en particular, NFK-B, que media la inducción de las citocinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-1 e IL-6, en monocitos y macrófagos.

"Halógeno" o "halo", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Además, cuando se usan en compuestos palabras como "haloalquilo" o "haloalcoxi", tales alquilo y alcoxi pueden estar parcial o totalmente sustituidos con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, y dicha fracción de alquilo y alcoxi tiene el mismo significado que antes y puede estar unida a la fracción química por cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen F₃C-, ClCH₂-, CF₃CH₂- y CF₃CH₂CH₂- y similares. El término "haloalcoxi" se define de forma análoga al término "haloalquilo". Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF₃O-, CCl₃CH₂O-, HCF₂CH₂CH₂O- y CF₃CH₂O- y similares.

"Heteroarilo" o "Het", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un anillo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros o a un anillo aromático fusionado de 8 a 10 miembros donde dicha fracción de anillo monocíclico y fusionado contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente de N, O y S, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos. Los ejemplos no limitativos de heteroarilos monocíclicos incluyen pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y similares. Los ejemplos no limitativos de heteroarilos fusionados incluyen: benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo,

bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, benzo[1,2,5]tiadiazolilo y similares. El grupo heteroarilo puede estar unido a la fracción química por cualquiera de los átomos de carbono o heteroátomos de nitrógeno del anillo monocíclico o fusionado. Además, cuando se usan palabras compuestas como alquilheteroarilo (por ejemplo, C₀-C₄alquilheteroarilo), dicha porción de alquilo y heteroarilo tienen el mismo significado que se define en la presente y pueden estar unidas a la porción química por cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Por ejemplo, C₀alquilheterociclo es heterociclo (por ejemplo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piperazinilo y similares), C₁alquilheteroarilo es -CH₂heteroarilo (por ejemplo, -CH₂imidazolilo, -CH₂piridinilo y similares), C₂alquilheteroarilo es -CH₂CH₂heteroarilo (por ejemplo, -CH₂CH₂pirazolilo, -CH₂CH₂oxazolilo, -CH₂CH₂pirimidinilo y similares) y similares. Los heteroarilos están opcionalmente sustituidos como se define en la presente.

"Heterociclo", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un anillo monocíclico parcialmente saturado o saturado de 3 a 10 miembros, un anillo fusionado o una estructura de anillo en puente que contiene uno o más heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos. Los ejemplos no limitativos de heterociclo incluyen oxiranilo, tianilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tianilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxatiano, tetrahidropiridinilo, 2H-azirino, 2,3-dihidroacetil, 3,4-dihidro-2H-pirrolilo y similares. El grupo heterociclo puede estar unido a la porción química por cualquiera de los átomos de carbono o heteroátomos de nitrógeno del anillo. Además, cuando se usan palabras compuestas como alquilheterociclo (por ejemplo, C₀-C₄alquilheterociclo), dichas porciones de alquilo y heterociclo tienen el mismo significado que se define en la presente y pueden estar unidas a la porción química por cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Por ejemplo, C₀heterociclo es heterociclo (por ejemplo, piperidinilo, morfolinilo, azetidino y similares), C₁alquilheterociclo es -CH₂heterociclo (por ejemplo, -CH₂morfolinilo y similares), C₂alquilheterociclo es -CH₂CH₂heterociclo (por ejemplo, -CH₂CH₂pirrolidinilo, -CH₂CH₂tiomorfolinilo y similares) y similares. Los heterociclos están opcionalmente sustituidos como se define en la presente.

"Macrólico(s)", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a compuestos caracterizados por un gran anillo de lactona que contiene de 12 a 16 átomos de carbono al que están unidos, mediante enlaces glucosídicos, uno o más azúcares desoxi; e incluye la clase de las azalidas.

"Opcionalmente sustituido" se usa de manera intercambiable en la presente con la frase sustituido o no sustituido. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra. Un grupo opcionalmente sustituido también puede no tener sustituyentes. Por lo tanto, la frase "opcionalmente sustituido con (R⁹)_n" significa que el número de sustituyentes puede variar entre cero, uno, dos o tres sustituciones posibles, ya que n se define en la presente como el número entero 0, 1, 2 ó 3.

"Aceptable desde el punto de vista farmacéutico", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, indica que la sustancia o composición debe ser compatible desde el punto de vista químico y/o toxicológico, con los demás ingredientes

que componen una formulación, composición y/o el animal tratado con ella.

"Grupo protector" o "Pg", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger un alcohol en el compuesto y así proteger su funcionalidad al tiempo que permite la reacción de otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos no limitativos de un grupo protector de alcohol incluyen: carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), éter de 2-metoxietoximetilo (MEM), éter de 2-naftilmetilo (Nap), éter de 4-metoxibencilo (PMB), acetato (Ac), benzoato (Bz), éter de bencilo (Bn), acetal benziloximetilo (BOM), acetal etoxietilo (EE), acetal metoximetilo (MOM), acetal metoxipropilo (MOP), éter metílico, acetal de tetrahidropirano (THP), éter de trietilsililo (TES), benciloxycarbonilo (Cbz), éter de triisopropilsililo (TIPS), éter de trimetilsililo (TMS), éter de ter-butildimetilsililo (TBS, TBDMS) y éter de terc-butildifenilsililo (TBDPS).

"Saturado" o "parcialmente saturado", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a anillos cicloalquílicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono y anillos heterocíclicos que comprenden de 2 a 5 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; y en donde cada anillo saturado contiene enlaces simples entre átomos de carbono o heteroátomos de carbono mutuamente adyacentes; por ejemplo: ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, oxirano, oxetano, tetrahidrofurano, piperadina y similares. Los anillos parcialmente saturados contienen al menos un doble enlace entre átomos de carbono mutuamente adyacentes o heteroátomos de carbono; por ejemplo: ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexa-1,3-dieno, 2,3-dihidroazete, 2,5-dihidrofurano, 2H-tiopirano y similares.

"Estereoisómeros", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a los compuestos de la invención que tienen más de un átomo de carbono asimétrico. En las fórmulas generales representadas en la presente, el enlace sólido en forma de cuña indica que el enlace está por encima del plano del papel y el enlace de cuña rota indica que el enlace está por debajo del plano del papel. Los compuestos de la invención pueden presentarse como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas de estos, incluidas las mezclas racémicas. Todas estas formas isoméricas están incluidas en la presente invención.

"Estres" o "estresante", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, es una respuesta específica o no específica que varía en grado. Los estresores son eventos particulares, experiencias o estímulos ambientales que afectan la salud de un animal, que pueden ser agudos, crónicos, disruptivos o percibidos como incontrolables. Entre los ejemplos no limitativos de factores estresantes para la salud de los animales se incluyen: catástrofes naturales (por ejemplo, inundaciones, incendios y terremotos), acontecimientos vitales importantes (por ejemplo, reubicación/transporte, destete, separación de la madre y del rebaño, mezcla de animales de distintas procedencias, corte de colas, extracción de dientes con agujas, dolor, privación de alimentos y agua y enfermedades agudas o crónicas), y trastornos agudos/crónicos (por ejemplo, variación de la temperatura y la humedad, confinamiento, transporte, nutrición e hidratación inadecuadas y tormentas), ruidos fuertes (por ejemplo, truenos, ladridos, fuegos artificiales y similares), cambios medioambientales, contaminantes y similares.

"Cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención que (i) trata o previene la enfermedad o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o

más síntomas de la enfermedad o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno particular.

"Tratamiento", "tratar" y similares, como se usan en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere al control, medidas preventivas, reversión, alivio, mitigación o inhibición de la inflamación provocada por una infección ambiental, bacteriana, viral, fúngica o parasitaria, y/o enfermedad interna mediante la moderación de una respuesta inmunológica. Como se usan en la presente, estos términos también abarcan, en función del estado del animal, la prevención de la aparición de un trastorno o afección, o de los síntomas asociados a un trastorno o afección, incluida la reducción de la gravedad de un trastorno o afección o de los síntomas asociados a estos. El tratamiento también puede referirse a la administración de un compuesto de la invención a un animal que en el momento de la administración no está afectado por la infección, episodio inmunológico o trastorno o complejo de enfermedades. Como se apreciará, no siempre es posible distinguir entre "prevenir" y "suprimir" una enfermedad o trastorno, ya que el evento o eventos inductivos finales pueden ser desconocidos o latentes.

Aparte de los ejemplos operativos, o cuando se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes o condiciones de reacción utilizados en la presente deben entenderse modificados en todos los casos por el término "alrededor de". "Alrededor de", como se usa en la presente, se refiere al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que están dentro del error experimental del valor indicado (por ejemplo, dentro del intervalo de confianza de 95 % para la media) o dentro del 10 % del valor indicado, el que sea mayor.

Los compuestos de la presente invención tienen varios centros asimétricos. Los compuestos con centros asimétricos dan lugar a enantiómeros (isómeros ópticos), diastereómeros (isómeros configuracionales) o ambos, y se pretende que todos los enantiómeros y diastereómeros posibles en mezclas, así como los compuestos puros o parcialmente purificados, estén incluidos dentro del alcance de esta invención. La presente invención pretende abarcar todas las formas estéricas de los compuestos de la invención. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención.

Las síntesis independientes de los compuestos estereoméricamente enriquecidos, o sus separaciones cromatográficas, pueden lograrse como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología divulgada en la presente. Su estereoquímica absoluta puede ser determinada mediante la cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermediarios cristalinos que sean derivatizados, si es necesario, con un reactivo que contenga un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse para aislar los enantiómeros o diastereómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo mediante métodos bien conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos, seguido de la separación de los estereoisómeros individuales mediante métodos estándar, tal como la cristalización fraccionada o la cromatografía. La reacción de acoplamiento suele consistir en la formación de sales mediante el uso de un ácido o base enantioméricamente puro.

Los derivados pueden entonces ser convertidos en los estereoisómeros puros mediante la ruptura del residuo quiral agregado. La mezcla racémica de los compuestos también puede ser separada directamente por métodos cromatográficos mediante el

uso de fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica. Alternativamente, cualquier estereoisómero de un compuesto puede obtenerse mediante síntesis estereoselectiva mediante el uso de materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida, mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede lograrse mediante el uso de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, editorial J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una etapa posterior conveniente mediante el uso de métodos conocidos en la técnica.

Química de los macrólidos

Se conoce que los macrólidos tienen una fuerte afinidad de unión al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y que inhiben la síntesis de proteínas. La modificación del grupo desosamina del macrólido bloquea esta interacción mediante la modificación del grupo dimetilamino para bloquear el puente salino y/o la modificación del grupo hidroxilo cercano que afecta al enlace de hidrógeno formado, con lo que se elimina la actividad antibacteriana de dichos compuestos de la invención. Aunque las modificaciones de la cladinosa tienen un efecto comparativamente menor en la unión al ribosoma bacteriano, tienen el potencial de afectar a las propiedades fisicoquímicas, la farmacocinética y la permeabilidad celular del compuesto. Al modificar la estructura del macrólido, se puede secuestrar la molécula para evitar su entrada en la bacteria o aumentar su expulsión de la bacteria, lo que reduce o elimina la actividad antibacteriana incluso con la capacidad de unirse al ribosoma bacteriano.

Lipofilicidad

La lipofilicidad de un compuesto orgánico puede describirse mediante un coeficiente de partición, $\log P$, que puede definirse como la razón de la concentración del compuesto no ionizado en equilibrio entre las fases orgánica y acuosa. En general, los compuestos más lipófilos son menos solubles en medios acuosos. Un valor negativo para $\log P$ significa que el compuesto tiene una mayor afinidad por la fase acuosa (hidrofílico); cuando $\log P = 0$, el compuesto se reparte por igual entre las fases lipídica y acuosa; un valor positivo para $\log P$ denota una mayor concentración en la fase lipídica (lipofílico). La lipofilicidad es un factor determinante importante en la absorción de un compuesto, su distribución en el cuerpo, la penetración a través de membranas vitales y barreras biológicas, el metabolismo y la excreción. Los compuestos de la invención son lipófilos ($\log P \sim 1$ a $5,758$), lo que ayuda en su transporte y absorción en los tejidos respiratorios, por ejemplo, los pulmones.

Composición/Formulación

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse mediante procesos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, dragado, levigado, emulsificación, encapsulación, atrapamiento, liofilización o secado por pulverización. Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional mediante uno o más portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que facilitan la transformación del compuesto activo en

preparados para su administración al animal que los necesite. Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para ser de acción corta, de liberación rápida, de acción prolongada y de liberación sostenida. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas también pueden formularse para liberación controlada o para liberación lenta; y dependen de la vía de administración elegida.

Los excipientes y portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico son generalmente conocidos por las personas del oficio de nivel medio y, por lo tanto, se incluyen en la presente invención. Tales excipientes y soportes (incluida el agua) se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991).

Para la BRD y la SRD, las composiciones farmacéuticas suelen formularse para la administración parenteral, por ejemplo, en un vehículo líquido o adecuado para su reconstitución en solución líquida o suspensión para administración parenteral. En general, tales composiciones comprenden típicamente un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los portadores farmacéuticos de acuerdo con la invención pueden ser líquidos estériles, tales como, entre otros, agua, soluciones salinas, soluciones acuosas de dextrosa, soluciones acuosas de glicerol; y/o aceites, incluidos los de petróleo, animales, vegetales o de origen sintético, tales como aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin, 18.^a edición. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención pueden administrarse por vía oral, tópica o parenteral (es decir, mediante inyección intramuscular, subcutánea, intravenosa e intradérmica). Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención también pueden administrarse mediante inyección intramamaria e intrauterina.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas, como se definen en la presente, pueden prepararse al mezclar un compuesto de la invención con el grado de pureza deseado con uno o más portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas. El término "portador" se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se administra el compuesto de la invención. Los portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico son generalmente no tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen, entre otras: amortiguadores (por ejemplo, NaOH, KOH, HCl, fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido acético, ácido benzoico, ácido málico, entre otros); antioxidantes (por ejemplo, butilhidroxitolueno (BHA), butilhidroxianisol (BHT), metabisulfito de sodio, monotioglicerol, galato de propilo, entre otros); conservantes (por ejemplo, cloruro de amonio octadecildimetilbencilo, cloruro de hexametonio, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, fenol, alcohol bencílico o butílico, clorobutanol, tiosulfato, parabenos alquílicos como metilparabeno o propilparabeno, catecol, resorcinol, ciclohexanol, 3-pentanol, m-cresol, entre otros); polímeros hidrofílicos (por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), ácido poliacrílico, poliacrilamidas, goma xantana, entre otros); aminoácidos (por ejemplo, glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, lisina, entre otros); agentes quelantes como EDTA; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluidos azúcares tal como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol, glucosa, manosa o dextrinas; y contraiones formadores de sal como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos proteicos

de Zn). El portador puede ser un solvente o medio de reconstitución o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, entre otros) y mezclas adecuadas de estos. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática o solución salina amortiguada con fosfato (PBS). La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr al incluir en la composición un agente que retarde la absorción, por ejemplo, monostearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación parenteral típicamente incluyen uno o más de los siguientes componentes: un portador estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico, BHA, BHT, monotioglicerol o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos; y agentes para el ajuste de tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico, ácido cítrico o hidróxido de sodio. Tales preparados pueden estar envasados en ampollas, jeringas desechables o recipientes de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. Las formulaciones a ser utilizadas para la administración *in vivo* son generalmente estériles. La esterilidad puede lograrse fácilmente, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estériles y radiación. Las composiciones inyectables pueden contener el componente activo (fármaco) en cantidades que van desde alrededor de 1 hasta 250 mg/ml, y más preferiblemente, en concentraciones que van desde alrededor de 1 hasta 100 mg/ml. Sin limitar el alcance de los componentes de la composición, se puede preparar una composición inyectable que comprenda un compuesto de la Fórmula (1), una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (por ejemplo, acetato) al disolver el compuesto (por ejemplo, de 1 a 25 mg/ml) en una composición que comprende ácido cítrico, propilenglicol, agua y opcionalmente un antioxidante (por ejemplo, monotioglicerol). Como se describe en la presente, la composición puede contener alrededor de 90 % ($\pm$ ~6 %) de lactona A y 10 % de lactona B ($\pm$ ~6 %) de un compuesto de la Fórmula (1). El pH de la composición se puede ajustar, según sea necesario, con NaOH y/o HCl. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio y pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente estadounidense US6514945.

Para uso oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, polvos, gránulos dispersables o cápsulas blandas, o como soluciones acuosas o suspensiones. Las composiciones orales generalmente incluyen un portador inerte o un portador comestible. Pueden estar encapsulados en cápsulas de gelatina o comprimidos. Para la administración oral, los agentes terapéuticos pueden combinarse con portadores y utilizarse en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas. Agentes aglutinantes aceptables desde el punto de vista farmacéuticos y/o materiales adyuvantes pueden ser incluidos como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como la celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa; un agente desintegrante tal como

ácido algínico, primogel, glicolato de almidón sódico o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o estearatos; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente endulzante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante.

Dosis

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en donde los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el propósito previsto. Más específicamente, una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico significa una cantidad de un compuesto de la invención que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas/signos de enfermedad o prolongar la supervivencia del animal tratado. La cantidad de componente activo, que es un compuesto de la invención, en la composición farmacéutica y la forma de dosis unitaria de esta, se puede variar o ajustar ampliamente en función de la forma de administración, la potencia del compuesto particular y la concentración deseada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de las capacidades de las personas del oficio de nivel medio. Generalmente, la cantidad de componente activo variará de 0,01 % a 99 % en peso de la composición.

Generalmente, una cantidad de dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico del componente activo estará en el rango de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal, preferentemente alrededor de 0,02 mg/kg a alrededor de 1 mg/kg de peso corporal, más preferentemente alrededor de 0,04 mg/kg a alrededor de 0,8 mg/kg de peso corporal, incluso con mayor preferencia alrededor de 0,06 mg/kg a alrededor de 0,6 mg/kg de peso corporal. Un régimen de dosis preferido es la administración parenteral de alrededor de 0,05 mg/kg a alrededor de 0,8 mg/kg de peso corporal mediante inyección subcutánea. Se entiende que las dosis pueden variar en función de las necesidades de cada animal y de la gravedad de los trastornos o enfermedades que se traten. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados durante el curso del tratamiento. La vía de administración preferida es la parenteral. La administración parenteral incluye la inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea. La vía de administración preferida es la inyección subcutánea. Los compuestos de la invención se pueden administrar al animal a los primeros signos de estrés o infección bacteriana, antes del envío desde una granja o estancia, o a la llegada al corral de engorde.

Un compuesto de la invención puede ser administrado en una forma aceptable desde el punto de vista farmacéutico solo o en combinación con uno o más agentes adicionales que modulan el sistema inmunitario de los mamíferos o con agentes antiinflamatorios o con uno o más agentes antibacterianos. Además, los compuestos de la invención también pueden coadministrarse con vitaminas y/o minerales. Ejemplos no limitativos de agentes antiinflamatorios incluyen: ketoprofeno, ciclosporina A, rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, desoxispergualina, micofenolato, azatioprina, daclizumab, aspirina, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y esteroides antiinflamatorios (por ejemplo, prednisolona o dexametasona). Ejemplos no limitativos de agentes antibacterianos incluyen: novobiocina, aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina, neomicina, dihidroestreptomicina, espectinomicina, etc.), florfenicol, ceftiofur, cefapirina, ormetoprim, danofloxacin, enrofloxacin, bambemicinas, ionóforos (por ejemplo, laidlomycin, lasalocida, monensina, narasina,

salinomicina, lincomicina, pirlimicina, macrólidos (por ejemplo, eritromicina, gamitromicina, tildipirosina, tilmosina, tulatroimicina, el metabolito M9 de tulatroimicina, tilosina, tilvalosina, etc.), avilamicina, penicilinas (por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, cloxacilina, penicilina, etc.), tiamulina, polimixina B, bacitracina, carbadox, virginiamicina, sulfadimetoxina, sulfametazina, clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina. Ejemplos no limitativos de minerales incluyen: calcio, magnesio, fósforo, potasio, sodio, azufre, cobalto, cobre, yodo, hierro, manganeso, selenio, cromo y zinc. Ejemplos no limitativos de vitaminas incluyen: Vitaminas A, D, E, K y vitaminas del grupo B: tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6), biotina (B7), folato (B9) y B12. Estos agentes combinados adicionales pueden administrarse como parte de la misma forma farmacéutica o de formas farmacéuticas separadas, a través de la misma vía de administración o de vías de administración diferentes, y con la misma pauta de administración o con pautas diferentes, de acuerdo con la práctica médica o veterinaria habitual conocida por las personas del oficio de nivel medio.

Usos médicos y veterinarios

Los métodos definidos en la presente se realizan generalmente en un animal que los necesite. Un animal que lo necesite puede ser un animal que padezca, se le haya diagnosticado, se sospeche que padece o corra el riesgo de padecer una enfermedad, un trastorno o una afección asociada a una infección bacteriana, una infección viral, una infección parasitaria, una inflamación o una respuesta inmunitaria. La enfermedad o trastorno puede incluir enfermedades respiratorias, enfermedades reproductivas como mastitis o metritis, enfermedad inflamatoria intestinal, virus de la diarrea viral bovina (BVDV), rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR), virus respiratorio sincitial bovino (BRSV), virus de la parainfluenza, coronavirus bovino, psoriasis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad autoinflamatoria alérgica o una enfermedad autoinmune. Generalmente, una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención es, por ejemplo, aquella cantidad que causaría el efecto terapéutico deseado en un animal al tiempo que minimizaría los efectos secundarios no deseados. En diversas formas de realización, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención puede mitigar sustancialmente la inflamación o una respuesta inmunitaria, ralentizar el progreso de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la inflamación o una respuesta inmunitaria, o limitar el desarrollo de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la inflamación o una respuesta inmunitaria.

Los compuestos de la invención son análogos de macrólidos (azalida) que carecen de actividad antibacteriana contra los patógenos de la BRD y demostraron tener propiedades inmunomoduladoras que pueden prevenir y/o controlar los síntomas de la BRD en el ganado. En consecuencia, estos macrólidos son agentes terapéuticos útiles para tratar y/o controlar enfermedades respiratorias que pueden ser provocadas por estímulos ambientales, estrés e infección bacteriana. Algunos macrólidos no limitativos usados para tratar la BRD incluyen: Draxxin® (tulatroimicina), Zuprevo® (tildipirosina) y Zactran® (gamitromicina), y similares.

Draxxin®, solución inyectable, está indicado para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina asociada a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, y *Mycoplasma bovis*; y para el control de la enfermedad respiratoria en bovinos con alto riesgo de desarrollar BRD asociada a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, y *Mycoplasma bovis*. El ganado recibe una

dosis subcutánea de 2,5 mg/kg de Draxxin®. En el ganado porcino, Draxxin® está indicado para el tratamiento de la enfermedad respiratoria porcina (SRD) asociada con *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, y *Mycoplasma hyopneumoniae*; y para el control de la SRD asociada a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, y *Mycoplasma hyopneumoniae* en grupos de cerdos en los que se haya diagnosticado SRD. Los cerdos reciben una inyección intramuscular de 2,5 mg/kg de Draxxin®.

Un compuesto de la invención puede tratar, reducir o prevenir una enfermedad, trastorno o afección asociada a la inflamación o a una respuesta inmunitaria. La inflamación es una respuesta crítica a posibles señales de peligro y daños en los órganos del cuerpo. Comúnmente denominada cascada inflamatoria, la respuesta inflamatoria puede ser aguda o crónica. La inflamación aguda, que forma parte de la respuesta inmunitaria, es la respuesta inmediata del organismo a una lesión o agresión provocada por un traumatismo físico, una infección, el estrés o una combinación de los tres. La inflamación aguda ayuda a prevenir nuevas lesiones y facilita el proceso de curación y recuperación. Sin embargo, cuando la inflamación se autoperpetúa, puede dar lugar a una inflamación crónica o de larga duración.

Un traumatismo, una inflamación o una infección provocan la activación de la cascada inflamatoria. Inicialmente, se produce una activación proinflamatoria, pero casi inmediatamente después se produce una respuesta antiinflamatoria supresora reactiva. Esta respuesta inflamatoria sistémica (SIR) suele manifestarse como un aumento de la expresión sistémica de especies tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. La respuesta inflamatoria sistémica comienza con la inflamación como respuesta a agentes exógenos (microbianos, físicos o químicos) o a factores endógenos (inmunológicos o neurológicos). La respuesta se inicia cuando las células inflamatorias del lugar de la inflamación, tales como los macrófagos, se activan y producen rápidamente TNF- α e IL-1. A su vez, estas citocinas activan la cascada de citocinas que da lugar a la generación de citocinas proinflamatorias, IL-6 e IL-8, así como otras quimiocinas. Los estímulos inflamatorios también desencadenan la síntesis de citocinas antiinflamatorias e inhibidores específicos de citocinas para controlar el alcance de la respuesta inflamatoria. Las citocinas antiinflamatorias tales como IL-4, IL-10, IL-11 e IL-13 inhiben la síntesis de citocinas proinflamatorias, mientras que los inhibidores naturales de

citocinas proinflamatorias neutralizan la actividad de las citocinas proinflamatorias al unirse a

receptores de citocinas proinflamatorias, antagonistas de receptores señuelo y proteínas de unión a citocinas. La interacción entre estas citocinas proinflamatorias, las citocinas antiinflamatorias

y los inhibidores naturales de citocinas determina la

respuesta inflamatoria y su eficacia para contener la respuesta inflamatoria

y lograr la resolución del proceso desencadenante. Los principales mediadores conocidos que intervienen en la evolución del SIRS son las citocinas, el óxido nítrico, el factor activador de las plaquetas (PAF) y los eicosanoides. La respuesta sistémica a la infección está mediada por citocinas derivadas de macrófagos que se dirigen a receptores de órganos finales en respuesta a lesiones o infecciones. Sin embargo, también tendrá lugar la producción de moléculas proteicas y lipídicas antiinflamatorias para atenuar y detener la respuesta inflamatoria. Estos mediadores inician procesos superpuestos que influyen directamente en el endotelio y en los mecanismos

cardiovasculares, hemodinámicos y de coagulación. Si no se establece un equilibrio entre las sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias y se restablece la homeostasis, se puede producir una reacción proinflamatoria masiva (es decir, SIRS) y disfunción orgánica múltiple (MODS). Así, tras la liberación de los primeros mediadores proinflamatorios, el organismo monta una reacción antiinflamatoria compensatoria de la respuesta inflamatoria inicial. La reacción antiinflamatoria puede ser tan robusta como la respuesta proinflamatoria, y a veces incluso más robusta. Además de las citocinas proinflamatorias, también se producen otros mediadores como NO, PAF, prostaglandinas y leucotrienos. Estas moléculas también son responsables de activar las cascadas del complemento, la coagulación y la cinina.

Las enfermedades asociadas con la inflamación o una respuesta inmune pueden incluir, por ejemplo, entre otros, infección bacteriana, infección viral, infección fúngica, infección parasitaria, asma, alergia, degeneración macular relacionada con la edad, dermatitis, dolor, mastitis, metritis, enfermedad autoinflamatoria, enfermedad autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, osteoartritis, osteoporosis, psoriasis, artritis reumatoide y osteoartritis, sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, enfermedades de las vías respiratorias (por ejemplo, enfermedad de las vías respiratorias equinas y enfermedad respiratoria infecciosa canina), complejo de enfermedades respiratorias (bovina y porcina), isquemia-reperfusión, enfermedad renal crónica felina, enfermedad degenerativa de la válvula mitral felina y canina (complejo inflamatorio; por ejemplo, citocinas proinflamatorias en la insuficiencia cardíaca a través de la regulación al alza de la expresión valvular y miocárdica de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión), psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad autoinflamatoria de la artritis reumatoide, úlceras pépticas, tuberculosis, periodontitis, otitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus, sinusitis, hepatitis, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria pélvica, glomerulonefritis, rechazo de trasplantes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, gota, espondilitis anquilosante, miositis, laminitis, gingivitis, esclerodermia, vasculitis, malaria, enfermedad de Lyme, babesiosis, ehrlichiosis, anaplasmosis, tularemia, amebiasis, giardiasis, fascioliasis, fasciolopsiasis, elefantiasis, criptosporidiosis, leishmaniasis, microsporidiosis, tripanosomiasis, toxoplasmosis, y similares; así como otras enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunes. Un compuesto de la invención puede tratar una enfermedad, trastorno o afección asociado con inflamación al modular las citocinas, quimiocinas y marcadores inflamatorios, por ejemplo, IL6, IL-1 β , NF κ B, CSP136, LCN, CXCL8 (IL-8), TNF α , e inducir la señalización de TLR4.

Inmunomodulación con macrólidos

La química de los macrólidos proporciona la base para comprender sus efectos inmunomoduladores. Los macrólidos se definen como fármacos anfifílicos catiónicos; la penetración celular viene determinada principalmente por su lipofilia y su naturaleza catiónica a pH fisiológico. La penetración de los macrólidos en la membrana celular conduce a la despolarización de los fosfolípidos, lo que da lugar a la disposición tanto del fármaco como del fosfolípido en el citosol y los lisosomas, lo que finalmente da lugar a un estado celular de fosfolipidosis. La asociación polar con los fosfolípidos, principalmente la fosfatidilcolina, dentro de las células inhibe la degradación natural por las enzimas fosfolipasas; lo que resulta en una reducción de los componentes primarios de señalización celular, como el ácido araquidónico, entre otros. Se postula que la disminución de ácido araquidónico impide la producción normal de los metabolitos

eicosanoides que incluyen prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y lipoxinas. Además, se observa una inhibición indirecta de la familia COX de mediadores inflamatorios, NFkB y AP-1 y su consiguiente producción de citocinas proinflamatorias. La menor capacidad de las células para señalizar, tanto intra como extracelularmente, depende del contexto del huésped. En animales sanos, se demostró que el tratamiento con macrólidos estimula la respuesta de neutrófilos y macrófagos ante el estímulo de la enfermedad. Sin embargo, en presencia de un estado de inflamación aguda o crónica, se observa una inhibición o inversión de la inflamación.

La modulación de la defensa del huésped por la azitromicina y otros antibióticos macrólidos se produce mediante la interacción con células estructurales, tales como células epiteliales o endoteliales, células musculares lisas o fibroblastos, así como con leucocitos (macrófagos, leucocitos polimorfonucleares o neutrófilos, leucocitos mononucleares o monocitos, linfocitos T y células dendríticas). La acumulación celular de macrólidos es un mecanismo de transporte pasivo al interior de las células que no requiere energía celular, proteínas transportadoras y es insaturable. El mecanismo es distinto de la unión al ribosoma asociada a la actividad antibiótica y, por tanto, no está relacionado. Como ejemplo, la aglicona de azitromicina que no demuestra actividad antibiótica demuestra un alto nivel de fosfolipidosis inducida (J. Parnham et al. / *Pharmacology & Therapeutics* 143 (2014) 225-245). La azitromicina penetra en la bicapa de la membrana celular y estabiliza la membrana, lo que reduce la fluidez y neutraliza la carga de fosfolípidos en la membrana foliar interna. Esto provoca una menor liberación de ácidos grasos y la liberación de enzimas unidas por carga electrostática a la membrana, lo que resulta en la modulación de las vías de señalización y la inhibición de la activación de factores de transcripción, incluidos AP-1 y NFkB. Es probable que la vía de señalización más afectada dependa de la célula particular, su estado de activación y el estímulo que la activa. Las moléculas dependientes de fosfolípidos con carga negativa también se ven afectadas. La azitromicina se acumula en los lisosomas, lo que modula el transporte MPR de enzimas y lípidos y mediante de la remodelación lipídica en las membranas de los lisosomas. Uno de los aspectos bien documentados es su capacidad para moderar las respuestas inflamatorias, como lo demuestra la regulación a la baja de la producción exacerbada de citocinas (IL-1 β , TNF- α , IL-6) mediante la vía NFkB y los efectos sobre los granulocitos y/o la expresión génica.

La actividad inmunológica también puede evaluarse al analizar CD163. El CD163 es un receptor de tipo fagocítico que se une a la hemoglobina/haptoglobina y se expresa en los macrófagos. Se cree que está implicado en la detección inmunitaria innata que contribuye a la eliminación de los macrófagos activados, lo que previene el daño oxidativo de los tejidos.

CD163 también funciona como sensor inmunitario innato de bacterias grampositivas y gramnegativas. En consecuencia, una expresión elevada de CD163 en los macrófagos es una característica de los tejidos que responden a la inflamación, considerada un biomarcador altamente correlativo de la inflamación. La eliminación de la hemoglobina oxidativa y proinflamatoria que conduce a la estimulación de la hemo-oxigenasa-1 y a la producción de metabolitos hemo antiinflamatorios indica que CD163 contribuye indirectamente a la respuesta antiinflamatoria (Antioxid Redox Signal., Etzerodt et.al., 2013, 18(17), páginas 2352 a 2363). CD163 puede participar en el proceso que conduce a las lesiones pulmonares en la BRD. La expresión de CD163

también puede estar correlacionada con niveles elevados de IL-6 como se ha observado en la BRD, la expresión superficial de CD163 se indujo experimentalmente en un 253 $\pm$ 4,9 % en monocitos y macrófagos tras la incubación con IL-6 (Journal of Leukocyte Biology; Buechler et al. vol. 67 enero de 2020; páginas 97 a 103). De forma alternativa, la reticulación de CD163 en macrófagos alveolares con un anticuerpo monoclonal indujo una señal dependiente de la proteína tirosina quinasa que dio lugar a la movilización de calcio de tipo lento, la producción de inositol trifosfato y la secreción de IL-6 y GM-CSF (Journal of Leukocyte Biology; Van de Heuvel et al. vol. 66 noviembre de 1999; páginas 858 a 866). Se demostró que el fármaco inmunomodulador antiinflamatorio tacrolimus aumenta ligeramente la expresión de CD163 (PLOS ONE; Kannegeleter, et.al., enero de 2017; páginas 1 a 19); en donde un estudio posterior (HHS Public Access; Motta, et.al., Oral Dis. 2018, 24(4) páginas 580 a 590) informó de que la terapia no produjo cambios en la expresión de CD163. De manera similar, la azitromicina (British Journal of Pharmacology, Vrancic, et al.; 2012, 165; páginas 1348 a 1360) produjo una mayor expresión de CD163. La expresión de CD163 aumenta los glucocorticoides, IL-6, IL-10 y la hemoglobina; y disminuye IL-4, IFN- γ , TNF- α , CXCL4 y GM-CSF. Por el contrario, la expresión de CD163 fue suprimida en el ganado tratado con M9, lo que correlaciona con el mecanismo propuesto de reducción del estado inflamatorio.

Las citocinas se consideran estar en una categoría amplia y no estricta de proteínas pequeñas (5-20 kDa) que son importantes en la señalización celular. Su liberación tiene un efecto en el comportamiento de las células que las rodean. Se puede decir que las citocinas están implicadas en la señalización autocrina, la señalización paracrina y la señalización endocrina como agentes inmunomoduladores. Por lo general, se sabe que las citocinas incluyen quimiocinas, interferones, interleucinas, linfocinas y factores de necrosis tumoral (TNF), pero no hormonas ni factores de crecimiento. Las citocinas pueden ser producidas por una amplia gama de células, incluidas células inmunitarias como macrófagos, neutrófilos, linfocitos B, linfocitos T y mastocitos, así como células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos y diversas células estromales; una citocina determinada puede ser producida por más de un tipo de célula. Las citocinas pueden actuar a través de receptores y son especialmente importantes en el sistema inmunitario. Las citocinas pueden modular el equilibrio entre las respuestas inmunitarias humores y celulares, y pueden regular la maduración, el crecimiento o la capacidad de respuesta de determinadas poblaciones celulares. Algunas citocinas pueden potenciar o inhibir la acción de otras citocinas de formas complejas. Las citocinas pueden ser importantes en la salud y la enfermedad, concretamente en las respuestas del huésped a las infecciones, las respuestas inmunitarias, la inflamación, el estrés, los traumatismos, la sepsis, el cáncer y la reproducción.

La interleucina 6 (IL-6) es una citocina pleiotrópica que actúa como citocina proinflamatoria y como miocina antiinflamatoria. La IL-6 es producida y secretada por diversas células, como los linfocitos B, los linfocitos T, las células endoteliales y los macrófagos, para estimular una respuesta inmunitaria a través de la vía de señalización clásica cuando se une al receptor transmembrana de la IL-6 (IL-6R) o a través de la vía de transseñalización cuando se une a la forma soluble de IL-6R (sIL-6R); durante una infección y tras un traumatismo tisular que provoca inflamación. La transeñalización es responsable de las acciones proinflamatorias y la mayoría de los efectos patológicos de

IL-6. Se ha observado que la desregulación de la vía de la IL-6 está asociada al desarrollo de varias enfermedades, entre ellas diversos trastornos inflamatorios. Según los informes, la IL-6 induce la producción del factor de crecimiento endotelial vascular, que potencia la angiogénesis y aumenta la permeabilidad vascular, una característica de varios trastornos inflamatorios. La IL-6 también está implicada en el aumento del reclutamiento de neutrófilos, monocitos/macrófagos y en el bloqueo de los linfocitos T reguladores antiinflamatorios. En la inflamación crónica, la IL-6 tiene una función perjudicial y conduce a la acumulación de células mononucleares en el sitio de la lesión. Esto puede conducir a un aumento de los niveles séricos de IL-6 y sIL-6R, lo que proporciona una base para la etapa de amplificación de las respuestas inflamatorias crónicas. Se ha implicado a la IL-6 en el desarrollo de la neutrofilia pulmonar al potenciar tanto el reclutamiento de neutrófilos desde la sangre y la médula ósea como la supervivencia de los neutrófilos. La función de la IL-6 como citocina antiinflamatoria está mediada por sus efectos inhibidores sobre el TNF- α y la IL-1, y la activación de la IL-1ra y la IL-10.

Se ha demostrado que la IL-6, al igual que otras citocinas inflamatorias, está elevada en diferentes enfermedades pulmonares en humanos y ratones. La IL-6 se elevó en la exposición de BRD bovina (*M. hemolytica*) y se correlacionó con una mayor temperatura rectal, lesiones pulmonares y mortalidad. Los compuestos de la invención, M9 y tulatromicina redujeron significativamente los niveles de IL-6, lo que también se correlacionó con la supervivencia general de los animales. Por lo tanto, los compuestos inmunomoduladores de la invención mitigan el aumento patológico de IL-6 de manera consistente con la dosis y el resultado clínico.

La IL-36 es un miembro de la superfamilia de citocinas IL-1 e incluye tres agonistas (IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ) y un antagonista (IL-36RA). Los agonistas de la IL-36 se unen a complejos heterodiméricos de receptores de IL-36 (IL-36R) para producir una respuesta proinflamatoria. El antagonista se une al IL-36R, lo que impide la señalización de IL-36. La señalización de la IL-36 se produce mediante la formación de un complejo heterotrimérico IL-36, el IL-36R y la IL-1AcP (proteína accesoria de la IL-1) y activa la proteína adaptadora proteína mielóide diferenciada 88 (MyD88), la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y las vías de señalización del factor nuclear kappa B (NF- κ B) e induce respuestas inflamatorias. La IL-36RA impide la interacción entre la IL-1AcP y el complejo ligando receptor. Las proteínas IL-36 se expresan ampliamente en los linfocitos T, los queratinocitos y las células de la piel, los pulmones y los intestinos. Los agonistas de la IL-36 se unen a los receptores [IL-36R y proteína accesoria del receptor de la IL-1 (IL-1RAcP)] y luego se activan. Por último, estas vías inician la regulación de los genes diana. Pruebas recientes sugieren que la IL-36 regula la función tanto de las células no inmunitarias como de las inmunitarias, y participa en la activación de las células inmunitarias, la presentación de antígenos y la producción de factores proinflamatorios. La IL-36 ha suscitado un gran interés debido a su desregulación en las enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, la expresión sérica y tisular de la IL-36 aumentó en enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunitarios como la psoriasis, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Quimiocinas

Las quimiocinas son una familia de pequeñas citocinas o proteínas de señalización secretadas por las células. Su nombre deriva de su capacidad para inducir la quimiotaxis dirigida en las células sensibles cercanas (es decir, citocinas

quimiotácticas); que estimulan el reclutamiento de leucocitos. La principal función de las quimiocinas es gestionar la migración de los leucocitos (homing) en las respectivas localizaciones anatómicas en los procesos inflamatorios y homeostáticos. Son mediadores proinflamatorios secundarios que son inducidos por mediadores proinflamatorios primarios como la IL-1 o el TNF. Existen dos subfamilias principales de quimiocinas basadas en la posición de los residuos de cisteína: CXC y CC. Todos los miembros de la subfamilia de quimiocinas CXC tienen un aminoácido intermediario entre las dos primeras cisteínas; los miembros de la subfamilia de quimiocinas CC tienen dos cisteínas adyacentes. Por regla general, los miembros de las quimiocinas CXC son quimiotácticos para los neutrófilos, y las quimiocinas CC son quimiotácticas para los monocitos y un pequeño subconjunto de linfocitos. Algunas quimiocinas se consideran proinflamatorias y pueden inducirse durante una respuesta inmunitaria para reclutar células del sistema inmunitario en un foco de infección o daño tisular, mientras que otras se consideran homeostáticas y participan en el control de la migración de células durante procesos normales de mantenimiento o desarrollo tisular (por ejemplo, la angiogénesis).

Las quimiocinas inflamatorias se forman en condiciones patológicas (ante estímulos proinflamatorios, tales como IL-1, TNF- α , LPS o virus) y participan activamente en la respuesta inflamatoria al atraer células inmunitarias al lugar de la inflamación e incluyen: CXCL8 (IL-8), CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL10. Estas quimiocinas inflamatorias se producen en altas concentraciones durante una infección o lesión y determinan la migración de los leucocitos inflamatorios al área dañada. Un ejemplo típico es el CXCL8, que actúa como quimioatrayente para los neutrófilos. A diferencia de los receptores homeostáticos de quimiocinas, existe una promiscuidad (redundancia) significativa asociada al receptor de unión y a las quimiocinas inflamatorias.

La interleucina 8 (IL-8) es una de las quimiocinas proinflamatorias que atraen y activan las células inmunitarias e inflamatorias. La IL-8 actúa como mediadora de una serie de efectos biológicos, entre ellos varios relacionados con los neutrófilos: activa las células inflamatorias y favorece la quimiotaxis, produce especies reactivas de oxígeno, aumenta la expresión de la integrina CD11b-CD18, potencia la adhesión celular a las células endoteliales, promueve la angiogénesis y modula la liberación de histamina. La IL-8 es producida por muchas células, incluidos neutrófilos, monocitos, macrófagos, mastocitos, células endoteliales vasculares, células estromales y células epiteliales en respuesta a un estímulo innato exógeno/endógeno. En las células diana, IL-8 induce una serie de respuestas fisiológicas necesarias para la migración y la fagocitosis, como aumentos en el Ca^{2+} intracelular y la exocitosis (por ejemplo, la liberación de histamina).

El reclutamiento de células inflamatorias, tales como los neutrófilos, en respuesta a una lesión tisular, tal como una infección, es una respuesta fisiológica normal para eliminar el agente infeccioso, eliminar las células dañadas o muertas e iniciar el proceso de cicatrización. Sin embargo, el reclutamiento excesivo de estas células, el tiempo de residencia prolongado y la muerte de las células provocan daños en los tejidos. Por lo tanto, se cree que el influjo excesivo de células inflamatorias desempeña una función decisiva en la fisiopatología de las enfermedades pulmonares, por ejemplo en afecciones inflamatorias humanas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), el asma, la fibrosis

pulmonar y la neumonía bacteriana. Esto también se observó en la enfermedad respiratoria bovina (BRD) y la neumonía bacteriana. Controlar el reclutamiento y activar estas células en el pulmón sería una estrategia atractiva para la intervención terapéutica. En todas estas condiciones, la IL-8 parece ser importante para reclutar y activar neutrófilos y linfocitos T en el tracto respiratorio.

En una exposición experimental de desafío al ganado con *M. hemolytica*, uno de los principales agentes causantes de la BRD, los niveles de IL-8 aumentaron en suero y tejidos. Se demostró que los compuestos de la invención reducían la producción de IL-8 en este modelo de exposición, lo que se correlacionaba con una respuesta antiinflamatoria atenuada y con la enfermedad.

Biología de la BRD

Durante mucho tiempo se creyó que la patobiología de la BRD se originaba en una inmunodepresión inducida por el estrés que dejaba a los terneros vulnerables a una miríada de microorganismos con los que se encontraban durante la transición de la explotación ganadera al corral de engorde. El dogma sugiere que la estimulación del sistema inmunitario innato tendría un impacto positivo en el resultado clínico. Sin embargo, hasta la fecha, las intervenciones coherentes con este dogma, incluido el uso de un inmunoestimulante del ADN (Zelnate®), han tenido poco éxito. Con el objetivo de comprender mejor la progresión de la enfermedad respiratoria bovina (BRD), estudios previos sugieren que es el estado inflamatorio elevado no resuelto temprano, en lugar de la inmunosupresión, lo que conduce a la progresión hacia la BRD.

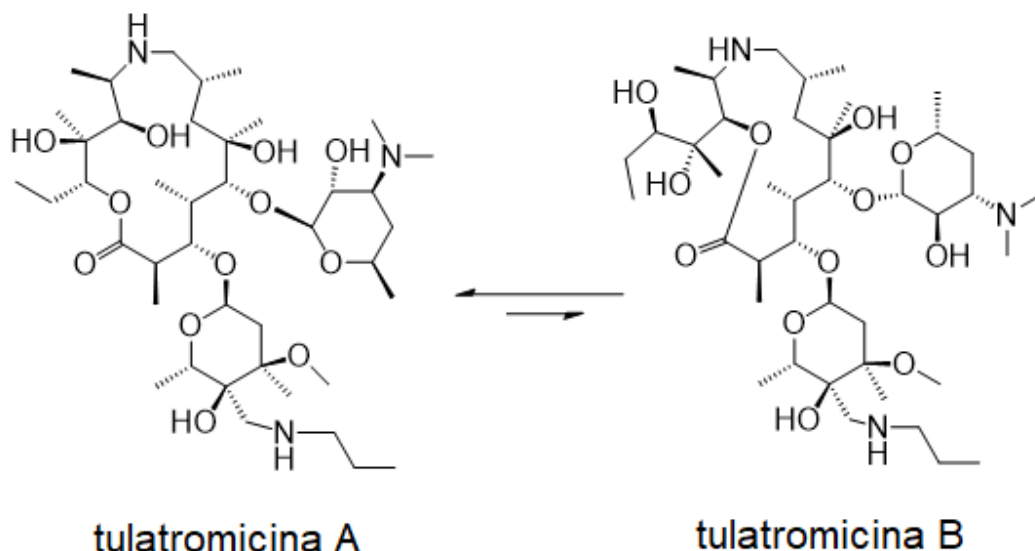
De acuerdo con la investigación actual sobre la etiología de la enfermedad respiratoria bovina (BRD), un nuevo entendimiento del estado inmunológico demostró que si bien un estado proinflamatorio elevado es común en el ganado en riesgo, la perpetuación o falta de resolución/mitigación de este estado coincide con el resultado de la enfermedad. Después del transporte a la llegada a un corral de engorde, el estado proinflamatorio se caracteriza especialmente por componentes del sistema inmunológico innato, como el daño en la barrera de células epiteliales mucosas nasales y la liberación de mediadores preformados, como miembros de la familia de citocinas IL-1. La activación de patrones de moléculas asociadas al peligro (DAMPs), incluido el receptor de reconocimiento de patrones (PRR) TLR-4 y la señalización del inflamasoma, demuestran una respuesta por parte de las células epiteliales y mieloides residentes a los microbios co-localizados en las vías respiratorias superiores. A medida que los componentes bacterianos tales como los lipopolisacáridos (LPS; lipoglicanos y endotoxinas) inducen la señalización TLR4, factores de transcripción tales como NF- κ B inducen la expresión de citocinas clave implicadas en la perpetuación del proceso inflamatorio tales como IL-1 β , IL-6 y TNF- α y se reclutan y activan granulocitos derivados de mieloides que incluyen macrófagos y neutrófilos. Estas cascadas conducen a un entorno en donde las bacterias normalmente limitadas a las vías respiratorias superiores pueden transgredir hacia el pulmón y causar enfermedad. Asociados con la enfermedad clínica están los biomarcadores de procesos inflamatorios como niveles elevados de citocinas secretadas como IL-6 y proteínas de fase aguda. También asociados con la enfermedad clínica están los marcadores de activación celular, por ejemplo, la expresión del receptor de tipo fagocítico de CD163 en macrófagos y mediadores asociados a neutrófilos tales como LCN y CXCL8. Los compuestos de la invención mitigan de manera efectiva el estado proinflamatorio elevado en el ganado en riesgo al equilibrar la respuesta inmunológica y reducir la

cascada inflamatoria patológica. Este mecanismo de un inmunomodulador en el contexto de la progresión de la enfermedad respiratoria bovina se representa en la Figura 1.

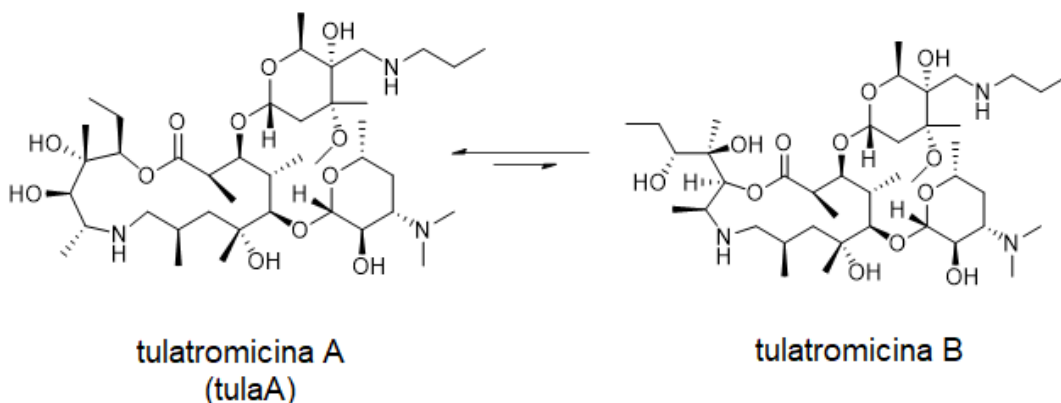
Los compuestos de la invención representan un nuevo enfoque para una enfermedad altamente compleja y tienen el potencial de reducir significativamente la incidencia de la enfermedad respiratoria bovina y la necesidad de tratamiento con antibióticos. Moderan eficazmente la inflamación innata patológica que ocurre durante el período de transporte, lo que permite al animal restaurar la homeostasis en un período de tiempo consistente con la protección contra la enfermedad clínica.

Esquemas y experimentos

Tulatromicina A es un macrólido antibacteriano de anillo cerrado de 15 miembros (lactona A) (azálido). El azálido se convierte en un anillo cerrado de 13 miembros (lactona B), tulatromicina B. Esta conversión se encuentra en una relación de equilibrio de alrededor de 9:1 (A:B), y se representa a continuación.



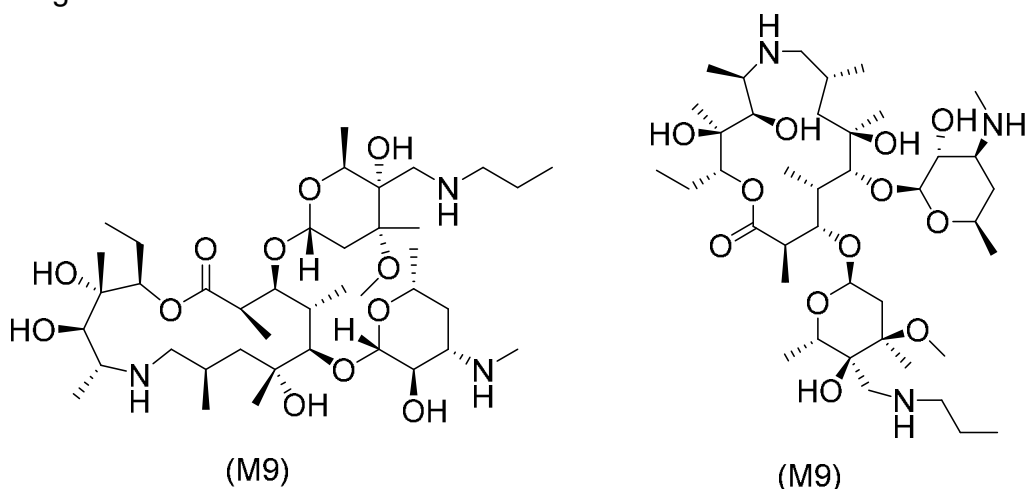
Los azálidos de tulatromicina también pueden representarse con las siguientes estructuras:



La tulatromicina es (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-

((propilamino)metil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona; y un precursor de la tulatromicina, el epóxido de tulatromicina (tula-epx), es (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((3S,4S,6R,8R)-8-metoxi-4,8-dimetil-1,5-dioxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona.

Uno de los metabolitos de la tulatromicina A es el azálido desmetilado, (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)-tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)-11-(((2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metilamino)tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (M9), representado en los siguientes diagramas a continuación:



Tulatromicina B también se metaboliza en el azálido B-des-metilado.

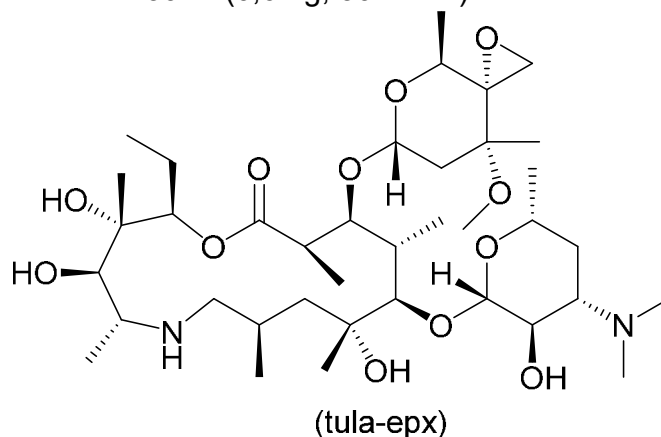
El análogo M9 puede ser utilizado como material de partida para preparar compuestos de la invención. El proceso para fabricar des-metil tulatromicina (M9) es un proceso de dos etapas a partir de la tulatromicina A y el intermediario no suele aislarse, pero puede hacerse. La primera etapa es una oxidación de la amina terciaria al óxido de N con el uso de cualquiera de los agentes oxidantes que se sabe que oxidan las aminas terciarias. La segunda etapa es una desmetilación tipo Polonovski, que puede emplear cualquier metal conocido para efectuar ese tipo de transformación. Generalmente se utiliza hierro, pero también se puede utilizar una sal de cobre (Cu(II)).

A una solución fría (<0 °C) de tulatromicina A (4,0 g, 5,0 mmol) en n-butanol (20 ml), se agregó 1,22 g (5,1 mmol) de una solución comercial de ácido peracético al 32 %. Después de 30 minutos, el producto se extrajo en una solución acuosa 0,25 M de ácido etilendiamino tetraacético disódico (EDTA, 15 ml). La solución acuosa se basificó hasta un pH de 9,5 con amoníaco acuoso concentrado y se extrajo con ter-butil metiléter (20 ml). El producto de óxido de N se concentró hasta obtener un aceite espeso pero no se aisló, $[M+H]^+ = 822$. El aceite se disolvió en metanol (16 ml). Se agregaron sulfato de cobre(II) pentahidrato (1,5 g, 6,1 mmol) y ácido acético (0,28 ml), y la reacción se calentó hasta 60 °C durante 1-2 horas. La solución se enfrió hasta 25 °C y se agregó clorhidrato de hidroxilamina (0,75 g, 10 mmol) en agua (8 ml). Después de 2 horas, el producto se dividió en agua (28 ml, ajustada a pH 9,5 con amoníaco acuoso) y cloruro de metileno (20 ml). Los compuestos orgánicos se concentraron hasta obtener un aceite

y el producto se cristalizó a partir de acetonitrilo caliente (40 ml). Se secó el polvo cristalino blanco resultante para obtener 3,2 g de M9. LCMS $[M+H]^+ = 792,5$. Pureza según HPLC >98 %. ^1H NMR (600 MHz, d_6 -DMSO): N-Me (3H, 2,42 ppm, S) en comparación con tulatromicina NMe_2 (6H, 2,26 ppm).

Alternativamente, el M9 puede prepararse mediante la mezcla de una solución de tulatromicina A (4,0 g, 5,0 mmol) en *n*-butanol (10 ml) a 20 °C y luego agregar trihidrato de hexafluoroacetona (0,27 g, 1,2 mmol), seguido por peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (0,62 g, 5,5 mmol). Después de 4 horas, se agregó ácido acético (0,31 g, 5,5 mmol), seguido de *ter*-butil metiléter (6 ml) y agua (25 ml). Se desechó la capa orgánica superior. Se agregó *ter*-butil metiléter (8 ml) y se ajustó el pH de la capa acuosa a 9,8 con amoníaco acuoso. Se desechó la capa acuosa inferior. El producto de óxido de N se concentró hasta obtener un aceite espeso pero no se aisló. $[M+H]^+ = 822$. El aceite se disolvió en metanol (12 ml). Se agregaron sulfato de cobre(II) anhidro (0,97 g, 6,1 mmol) y ácido acético (0,28 ml), y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La solución se enfrió hasta 25 °C y se agregó clorhidrato de hidroxilamina (0,75 g, 10 mmol) en agua (8 ml). Después de 2 horas, el producto se dividió en agua (28 ml, ajustada a pH 9,5 con amoníaco acuoso) y cloruro de metileno (20 ml). Los compuestos orgánicos se concentraron hasta obtener un aceite y el producto se cristalizó a partir de acetonitrilo caliente (40 ml). Se secó el polvo cristalino blanco resultante para obtener 3,2 g de producto; LCMS $[M+H]^+ = 792,5$. Pureza según HPLC >98 %. ^1H NMR (600 MHz, d_6 -DMSO): N-Me (3H, 2,42 ppm, S) en comparación con tulatromicina NMe_2 (6H, 2,26 ppm).

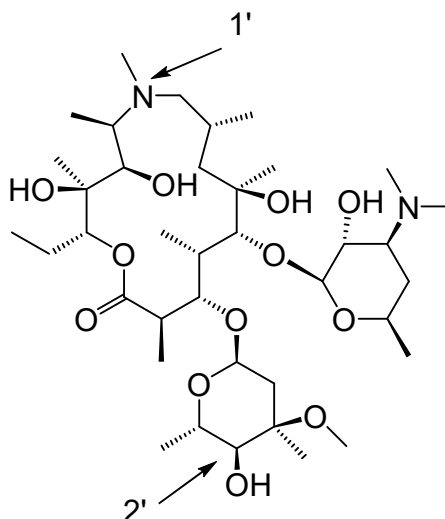
Alternativamente, el M9 puede prepararse mediante la mezcla de una solución de epóxido de tulatromicina (20,0 g, 27 mmol) en metanol (40 ml) y luego agregar ácido acético (1,6 ml, 30 mmol), trihidrato de hexafluoroacetona (0,38 ml, 3 mmol) y luego peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (0,62 g, 30 mmol).



Después de 4 horas a 35 °C, la reacción se enfrió a 20 °C y se agregó sulfato de cobre(II) anhidro (4,5 g, 29 mmol), luego se calentó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta 20 °C, se agregaron 60 ml de cloruro de metileno y 80 ml de agua. La mezcla se basificó hasta aproximadamente pH 9,8 con amoníaco acuoso concentrado. Se concentraron los compuestos orgánicos al vacío hasta obtener un sólido y luego se agregaron 2-propanol (40 ml) y *n*-propilamina (40 ml). Se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 15 horas. Se concentró al vacío para eliminar los solventes. Se agregó acetonitrilo (120 ml) y se calentó a 78 °C. Se enfrió a 10 °C y se aisló el producto por

filtración. Se secó el polvo cristalino blanco resultante para obtener 12 g de producto; LCMS $[M+H]^+ = 792,5$. Pureza según HPLC $>98\%$. 1H NMR (600 MHz, d_6 -DMSO): N-Me (3H, 2,42 ppm, S) en comparación con tulatromicina NMe_2 (6H, 2,26 ppm).

Azitromicina (representada a continuación), una azalida similar a la tulatromicina, excepto que el anillo central N está sustituido con un grupo metilo (1') y el azúcar cladinosa no está sustituido adicionalmente con N-metilpropan-1-amina (2'); se muestra a continuación.



La azitromicina puede ser derivatizada para preparar un análogo desmetilado, similar al M9. Se pueden llevar a cabo derivatizaciones adicionales de acuerdo con los esquemas y experimentos definidos en la presente para preparar derivados de azitromicina inmunomoduladores que no son activos (es decir, no antibacterianos) contra patógenos bacterianos de la BRD. Además de la azitromicina, otros macrólidos, por ejemplo, eritromicina, tilmicosina, claritromicina, gamitromicina, fidaxomicina, roxitromicina, telitromicina, diritromicina, josamicina, midecamicina, oleandomicina, roxitromicina, y otros, pueden modificarse de manera similar a M9 para preparar análogos inmunomoduladores que carecen de propiedades antibacterianas contra la BRD y otros patógenos bacterianos en animales, incluidos los humanos.

Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados a continuación muestran rutas potenciales para la síntesis de intermediarios clave y compuestos de la invención. Para obtener una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, ver la sección de Ejemplos a continuación. Las personas del oficio de nivel medio apreciarán que se pueden utilizar otros materiales de partida, reactivos y rutas sintéticas adecuados para sintetizar los intermediarios y compuestos de la invención y una variedad de derivados de estos. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos a continuación pueden ser preparados y/o modificados mediante química convencional.

Los compuestos de la invención pueden ser utilizados en su forma nativa o como una sal. En casos donde se desee formar una sal ácida estable y no tóxica, la administración del compuesto como una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico puede ser apropiada. Para los fines de la presente invención, el término "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance de una evaluación médica sólida, son adecuadas para su uso en

contacto con los tejidos y órganos de animales sin mostrar toxicidad, irritación o respuesta alérgica. y similares, y sean proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Además, los compuestos de la invención tienen un grupo de amina secundaria o terciaria, que tiene carácter básico y, por lo tanto, puede formar sales de adición de ácido, que pueden ser ácidos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Por lo tanto, las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con la presente invención incluyen aquellas sales de adición de ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos, y aquellas sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico formadas con ácidos ópticamente activos. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, entre otras, acetato, adipato, algínico, ascorbato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, butirato, camforato, camsulfonato, camfosulfonato, citrato, digluconato, edisilato, etogluutarato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexafluorofosfato, hexanoato, hibenzato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yoduro, 2-hidroxietansulfonato, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-naptilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmatato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, picrato, pivalato, propionato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y trifluoroacetato.

En los esquemas siguientes, la desmetilación o reacción de Polonovski ocurre cuando un óxido de amina reacciona con un agente acilante. El mecanismo aceptado implica eliminar un protón para obtener un ylide de nitrógeno que pierde acetato (mediante anhídrido acético), que ataca al carbono adyacente al átomo de nitrógeno y obtener como resultado una α -acetoxiamina.

La característica central de la reacción de Polonovski es la transformación de un N-óxido a un intermediario de ion iminio. Según la estructura del sustrato y del anhídrido de ácido u otro agente activador utilizado, la formación del ion iminio puede ocurrir mediante la pérdida de un hidrógeno α , o mediante la fragmentación de un enlace C α -carbono. Nuevamente, según las condiciones, la reacción se detendrá en esta etapa y los iones de iminio se convertirán en productos de Polonovski, o procederá a obtener enaminas o amidas terciarias y/o aminas secundarias y aldehídos.

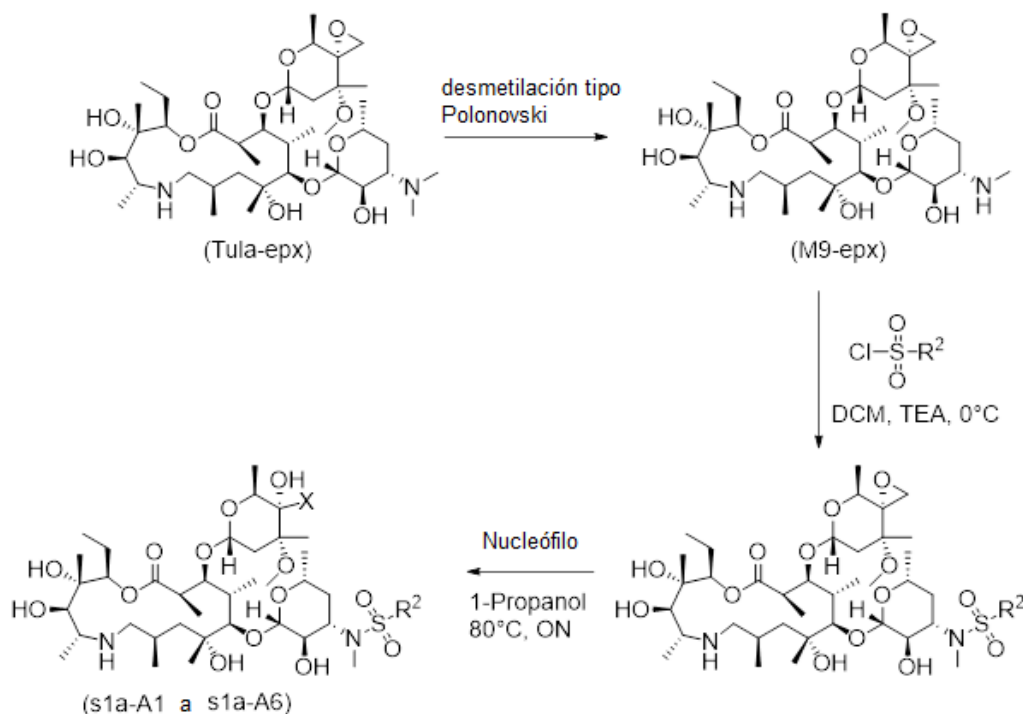
En principio, cualquier reactivo capaz de activar el N-óxido de oxígeno podría promover la reacción de Polonovski. Sin embargo, normalmente se emplean tres tipos principales de agentes activadores: anhídridos y cloruros de ácido (incluidos ésteres de cloroformiato), sales y complejos de hierro y dióxido de azufre.

En los siguientes esquemas y preparaciones experimentales, los siguientes acrónimos incluyen: metanol (MeOH), etanol (EtOH), diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE); sulfamato de hexafluoroisopropilo (HFIPS); ácido trifluoroacético (TFA), peróxido de hidrógeno (H₂O₂), cianuro de potasio (KCN), trietilamina (TEA), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido acético (AcOH), hidróxido de amonio (NH₄OH), acetonitrilo (MeCN o Acn), acetato de etilo (EtOAc), alcohol terbutilo (t-BuOH o TBA); metóxido de sodio (MeONa); N-metil-2-pirrolidina (NMP); cloruro de cerio(III) (CeCl₃), azida de sodio (NaN₃), bicarbonato de sodio (NaHCO₃), cloruro de amonio (NH₄Cl), N-yodosuccinimida (NIS), sulfato de magnesio (MgSO₄); sulfato de sodio (Na₂SO₄), sulfato de amonio ((NH₄)₂SO₄), sulfato de cobre (CuSO₄), triacetoxiborohidruro de sodio (STAB); clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-

etilcarbodiimida (EDC.HCl); cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN); N,N-diisopropiletilamina (DIPEA); dimetilformamida (DMF); 1-butanol (N-BuOH); hexafluoroacetona ($(\text{CF}_3)_2\text{CO} \cdot \text{H}_2\text{O}$), ácido clorhídrico (HCl); agua (H_2O), metoxi (OMe); fluoro (F); cloro (Cl); metilo (Me); trifluorometilo (CF_3); temperatura ambiente (RT); y durante la noche (ON).

En los siguientes esquemas, por ejemplo, el esquema 1a, las fórmulas se representan como s1a-A1 a s1a-A6; haciendo referencia al Esquema 1a (s1a) y -A1 se refiere a la Fórmula A1 como se describe en la presente; y posteriormente s1a-A2, s1a-A3, s1a-A4, s1a-A5 y s1a-A6 se refieren a las respectivas fórmulas A2, A3, A4, A5 y A6 como se describe en la presente.

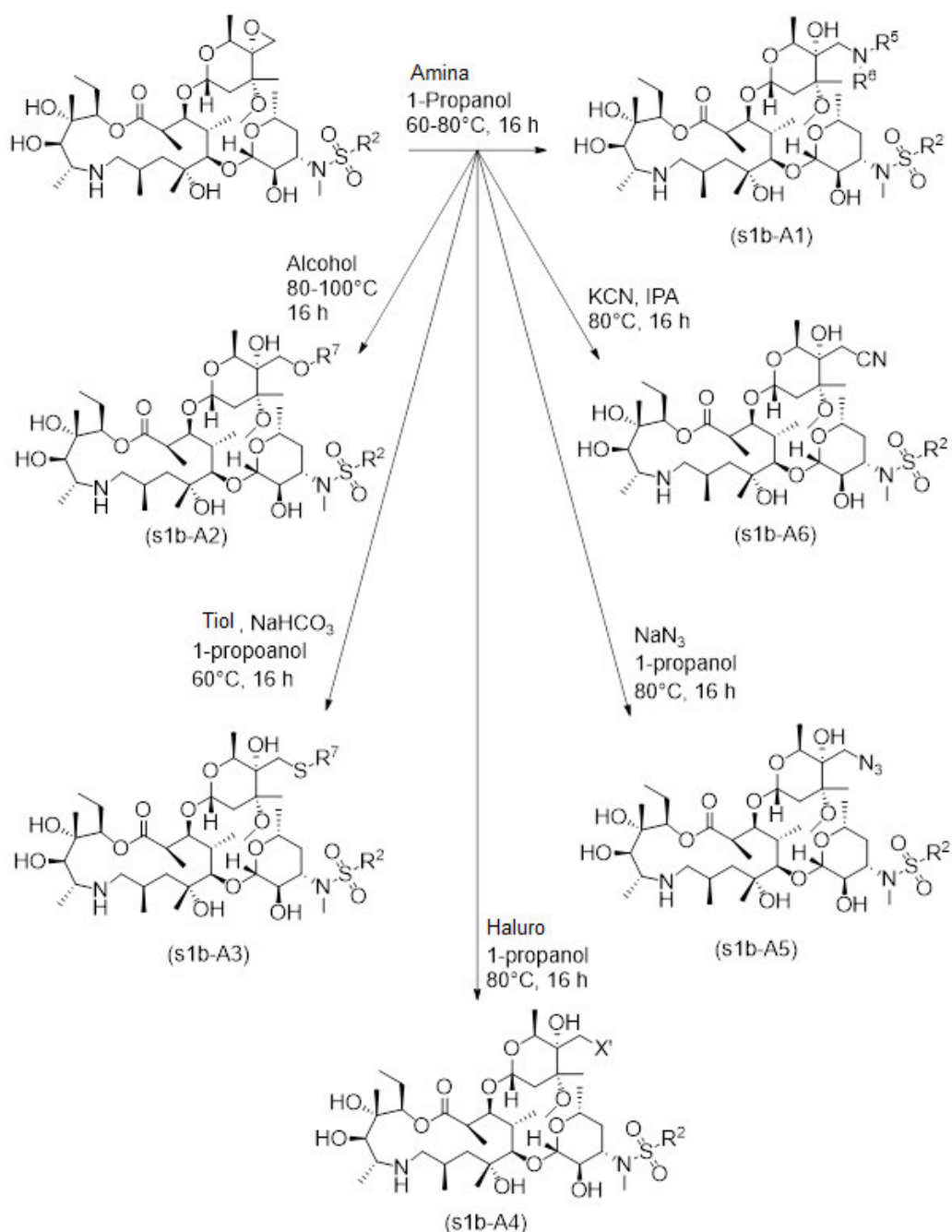
Esquema 1a. Preparación de los compuestos de sulfonamida de la Fórmula (1) 1-A1 a 1-A6.



Los análogos de sulfonamida se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento de 3 etapas descrito en el Esquema 1a anterior. Primero, el epóxido de tulatromicina (tula-epx) disponible en el comercio puede desmetilarse mediante la reacción de Polonovski, entre otras, para obtener el epóxido M9 (M9-epx). El óxido de N puede formarse con el uso de diferentes agentes oxidantes, tales como yodo, N-yodosuccinimida, ácido peracético o peróxido de hidrógeno. La desmetilación del óxido de N puede desencadenarse con sales de hierro o cobre. La amina secundaria así formada se puede transformar en diversas sulfonamidas mediante el uso de reactivos de sulfonilación tales como cloruros y fluoruros de sulfonilo y otros. A veces se pueden utilizar bases suaves como TEA o DIPEA para facilitar la reacción de formación de sulfonamida. En la última etapa, el grupo funcional epóxido se puede abrir para obtener los análogos de sulfonamida finales mediante el uso de diferentes nucleófilos tales como aminas primarias y secundarias, alcoholes, tioles, cianuro, azida o aniones halógenos y otros a temperatura más alta en solventes alcohólicos tales como, entre

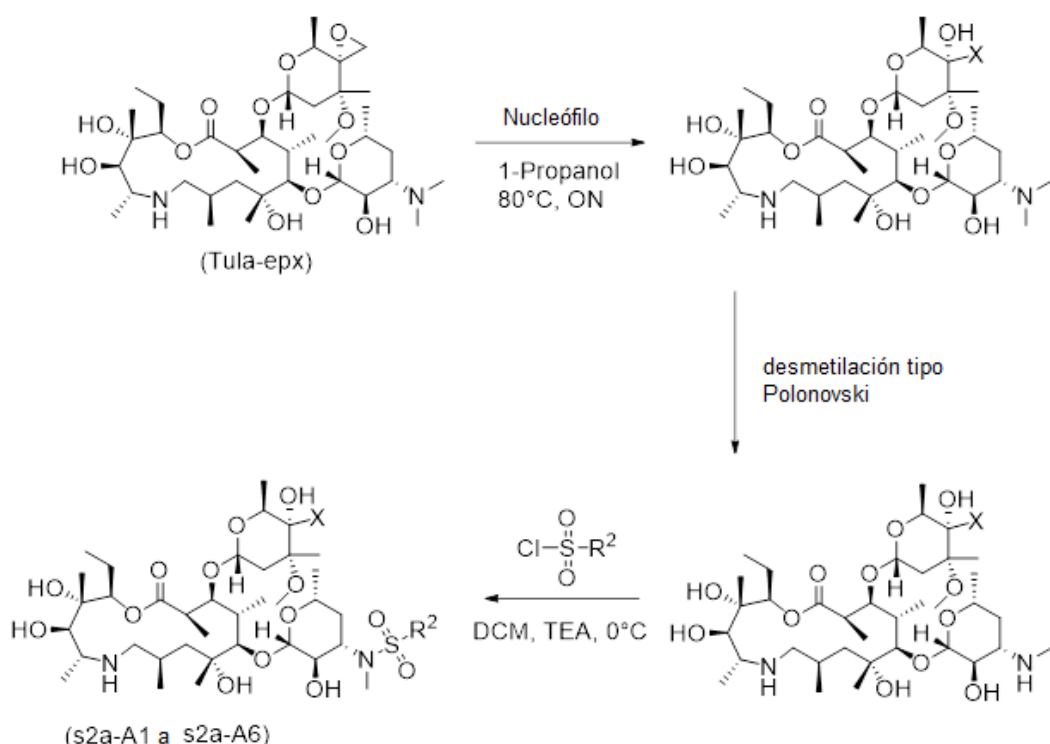
otros, 1-propanol, 1-butanol o 2-propanol. Esta reacción se puede completar durante la noche. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para cualquiera de los Esquemas presentados en la presente, el "nucleófilo" de la etapa de apertura del epóxido en el anillo de cladinosa puede ser, entre otros, lo siguiente: HNR^5R^6 , HOR^7 , $\text{HS}(\text{O})_p\text{R}^7$, NaN_3 , CeCl_3 , $\text{TEA} \cdot 3\text{HF}$, y KCN , en donde R^5 , R^6 , R^7 y p son como se definen en la presente.

Esquema 1b: Detalles para la Etapa 3 del Esquema 1a (Apertura de epóxido nucleofílico):



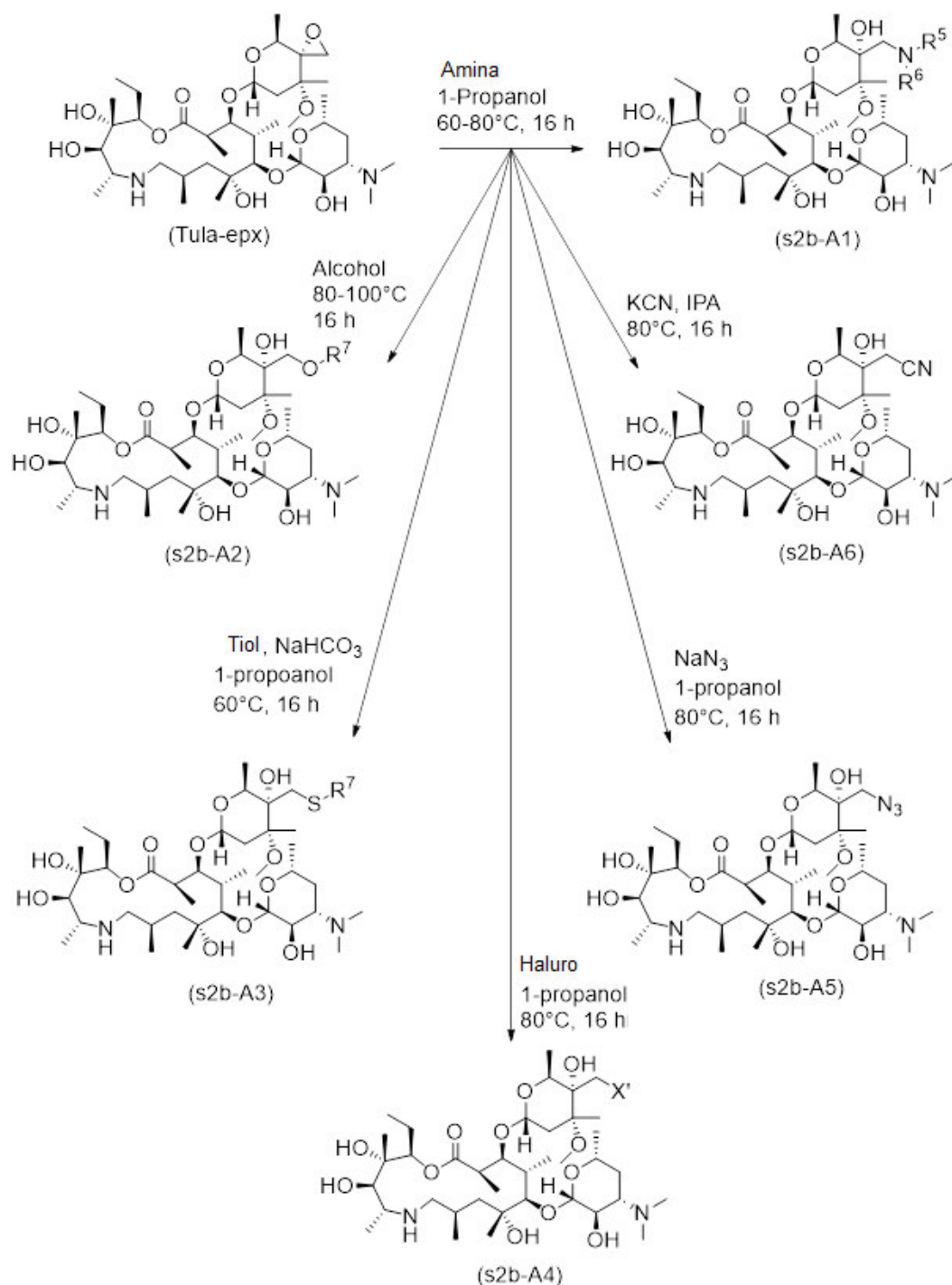
Para los análogos (s1b-A1), el grupo funcional epóxido se puede abrir para obtener los análogos de sulfonamida mediante el uso de diferentes aminas primarias o secundarias en solventes alcohólicos tales como, entre otros, metanol, etanol, 1-propanol y otros. Para los análogos (s1b-A2), el grupo funcional epóxido se puede abrir para obtener los análogos de sulfonamida mediante el uso de diferentes alcoholes utilizados como solventes tales como, entre otros, metanol, etanol, 1-propanol y otros. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los análogos (s1b-A3), el grupo funcional epóxido se puede abrir para obtener los análogos de sulfonamida mediante el uso de diferentes tiolos tales como, entre otros, etanotiol, propanotiol, mercaptano de isopropilo y otros, en solventes alcohólicos, tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Se usan bases suaves como NaHCO_3 , entre otras, para acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los análogos (s1b-A4), el grupo funcional epóxido se puede abrir para obtener los análogos de sulfonamida finales mediante el uso de diferentes haluros de reactivos tales como, entre otros, CeCl_3 o Br_2 en solventes alcohólicos, tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los análogos (s1b-A5), el grupo funcional epóxido se puede abrir para obtener los análogos de sulfonamida finales mediante el uso de diferentes fuentes del anión azida tales como, entre otros, NaN_3 en solventes alcohólicos, tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los análogos (s1b-A6), el grupo funcional epóxido se puede abrir para obtener los análogos de sulfonamida finales mediante el uso de diferentes fuentes del anión cianuro tales como, entre otros, KCN en solventes alcohólicos, tales como, entre otros, IPA o 1-propanol. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido.

Esquema 2a. Preparación de los compuestos de sulfonamida de la Fórmula (1) 1-A1 a 1-A6.



Alternativamente, los análogos de sulfonamida se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2a. En la primera etapa, el intermediario de epóxido de tulatromicina disponible en el comercio se trata con varios nucleófilos, tales como, entre otros, aminas primarias y secundarias, alcoholes, tioles, cianida, azida o aiones de halógeno y otros a temperatura más alta en solventes de alcohol tales como, entre otros, 1-propanol, 1-butanol o 2-propanol. Esta reacción puede ocurrir durante la noche. Las bases suaves como NaHCO₃ o las sales como NH₄Cl o (NH₄)₂SO₄ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. En la segunda etapa, la amina terciaria dimetil en el azúcar desosamina se puede desmetilar mediante el uso de condiciones de tipo Polonovski como se describió anteriormente. Los análogos de sulfonamida finales se pueden preparar haciendo reaccionar la porción de metilamina secundaria con reactivos de sulfonilación tales como cloruros o fluoruros de sulfonilo y similares.

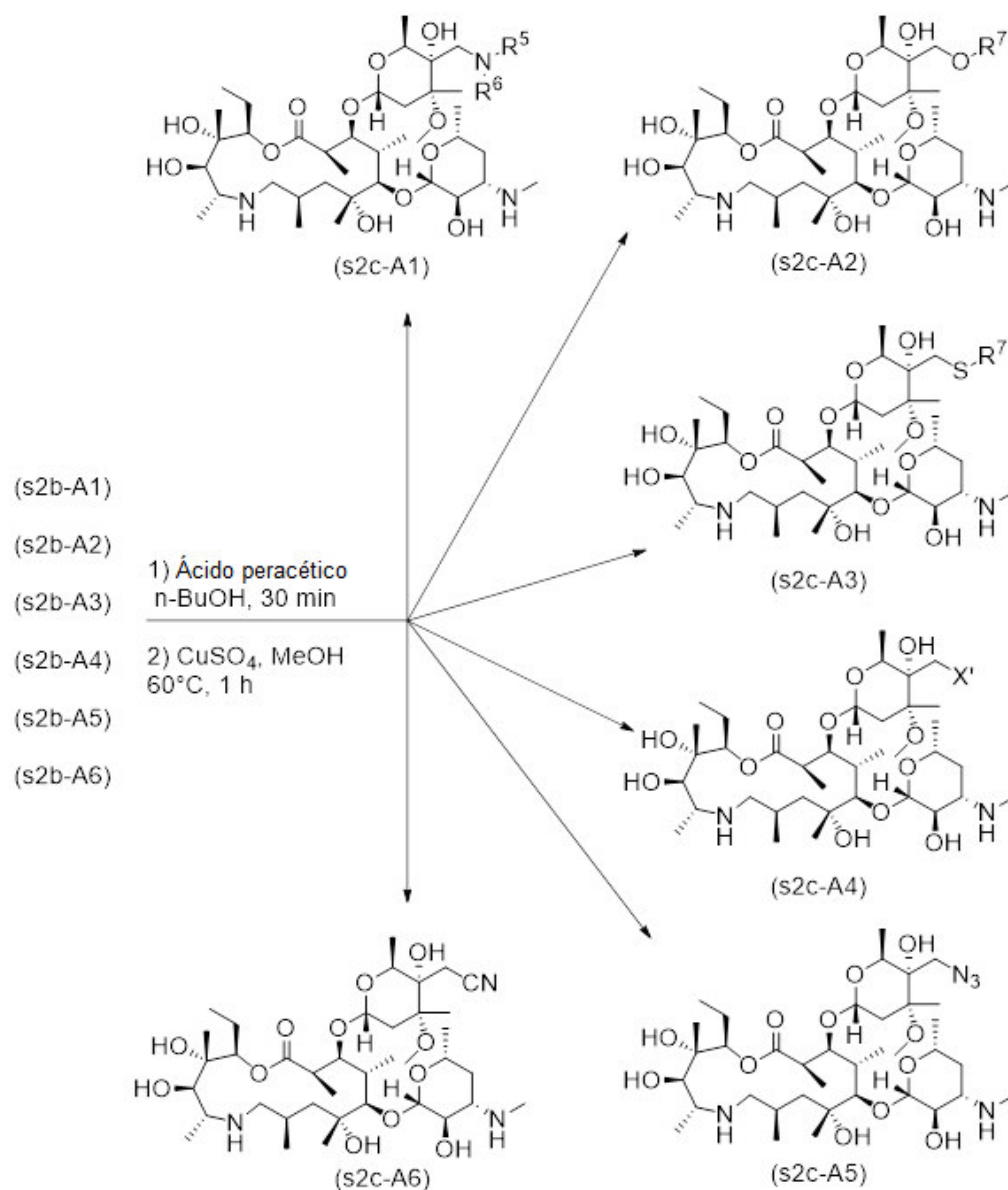
Esquema 2b: Detalles para la Etapa 1 del Esquema 2a (Apertura de epóxido nucleofílico):



Para los compuestos (s2b-A1), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el uso de diferentes aminas primarias o secundarias en solventes alcohólicos tales como, entre otros, metanol, etanol, 1-propanol y otros. Para los compuestos (s2b-A2), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el uso de diferentes alcoholes como solventes, tales como, entre otros, metanol, etanol, 1-propanol y otros. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la

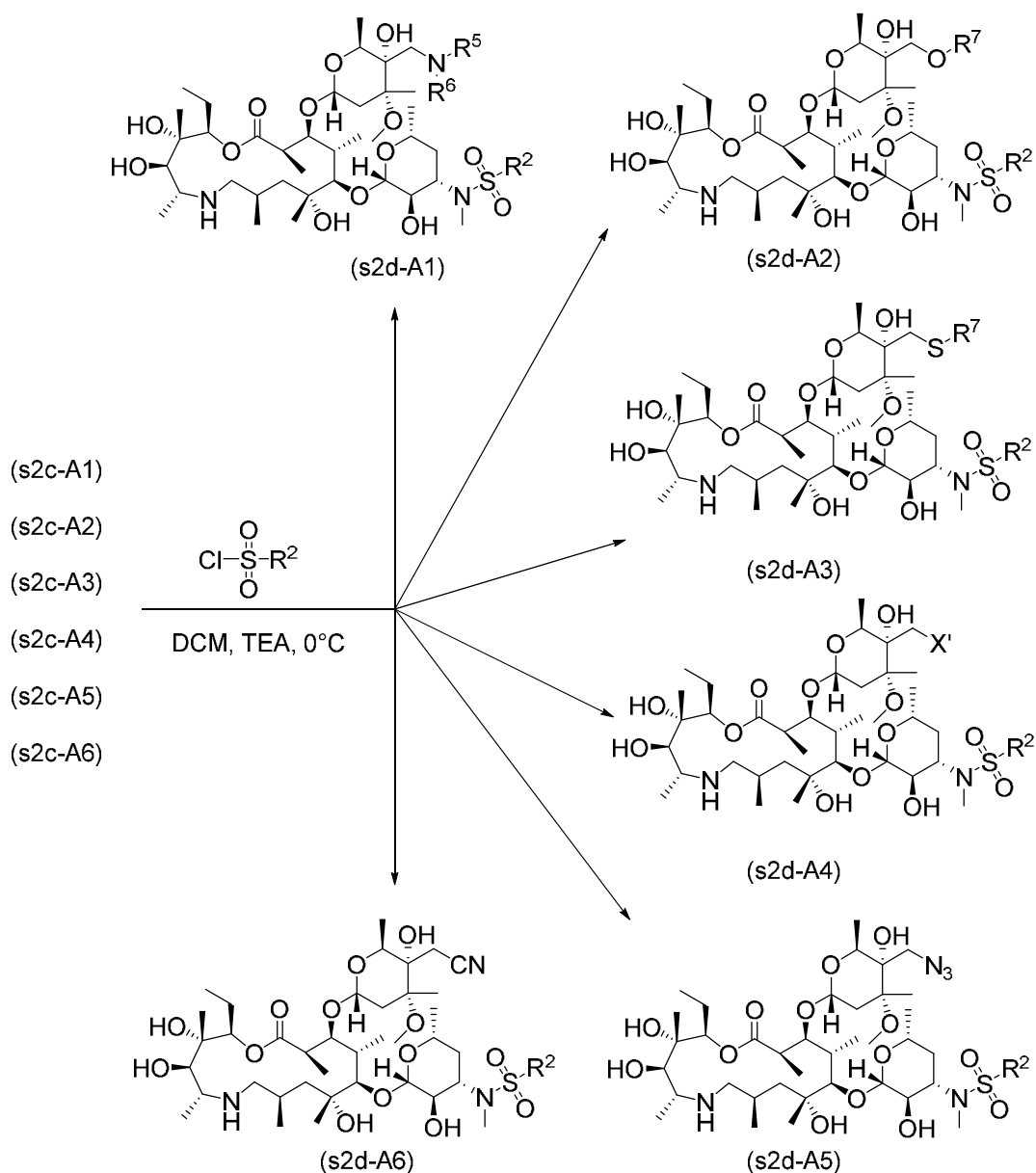
reacción de apertura del epóxido. Para los compuestos (s2b-A3), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el uso de diferentes tioles tales como, entre otros, etanotiol, propanotiol, isopropilmercaptano y otros en solventes alcohólicos tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Se usan bases suaves como NaHCO_3 , entre otras, para acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los compuestos (s2b-A4), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el uso de diferentes haluros de reactivos tales como, entre otros, CeCl_3 o Br_2 en solventes alcohólicos tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los compuestos (s2b-A5), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el ion azida mediante el uso de diferentes fuentes del anión azida tales como, entre otros, NaN_3 en solventes alcohólicos, tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los compuestos (s2b-A6), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el ion cianuro mediante el uso de diferentes fuentes del anión cianuro, tales como, entre otros, KCN en solventes alcohólicos, tales como, entre otros, IPA o 1-propanol. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido.

Esquema 2c: Detalles para la Etapa 2 del Esquema 2a (Desmetilación):



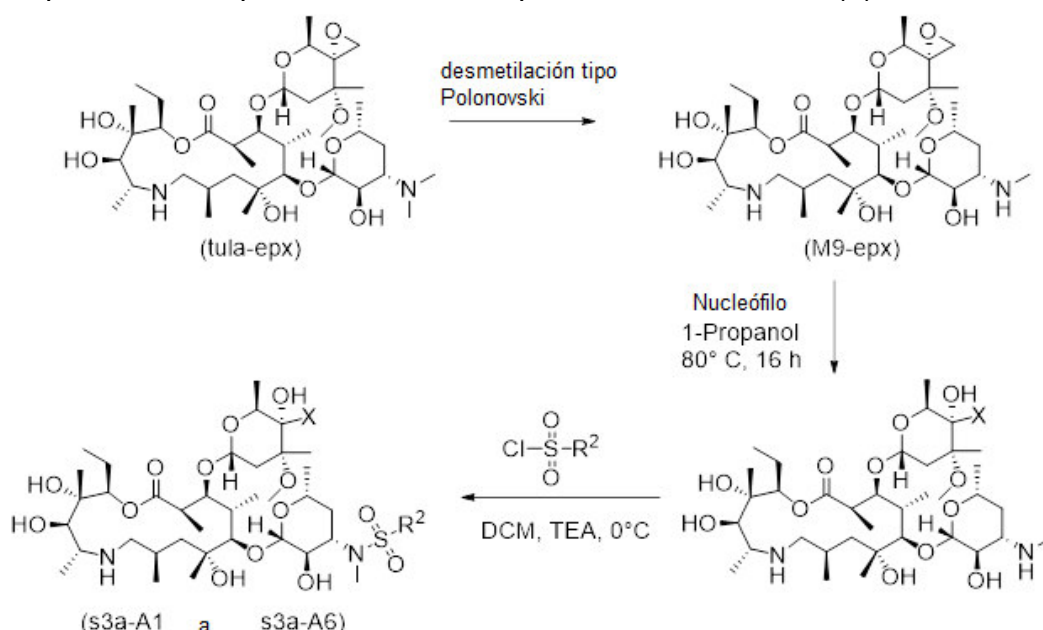
Todos los compuestos (s2b-A1) a (s2b-A6) pueden someterse a una desmetilación tipo Polonovski como se describió anteriormente, para obtener los compuestos correspondientes (s2c-A1) a (s2c-A6). El óxido de N puede formarse con el uso de diferentes agentes oxidantes, tales como yodo, NIS, ácido peracético o peróxido de hidrógeno. La desmetilación del óxido de N puede ser desencadenada por reactivos tales como sales de hierro o cobre.

Esquema 2d: Detalles de la Etapa 3 del Esquema 2a: (Formación de sulfonamidas)



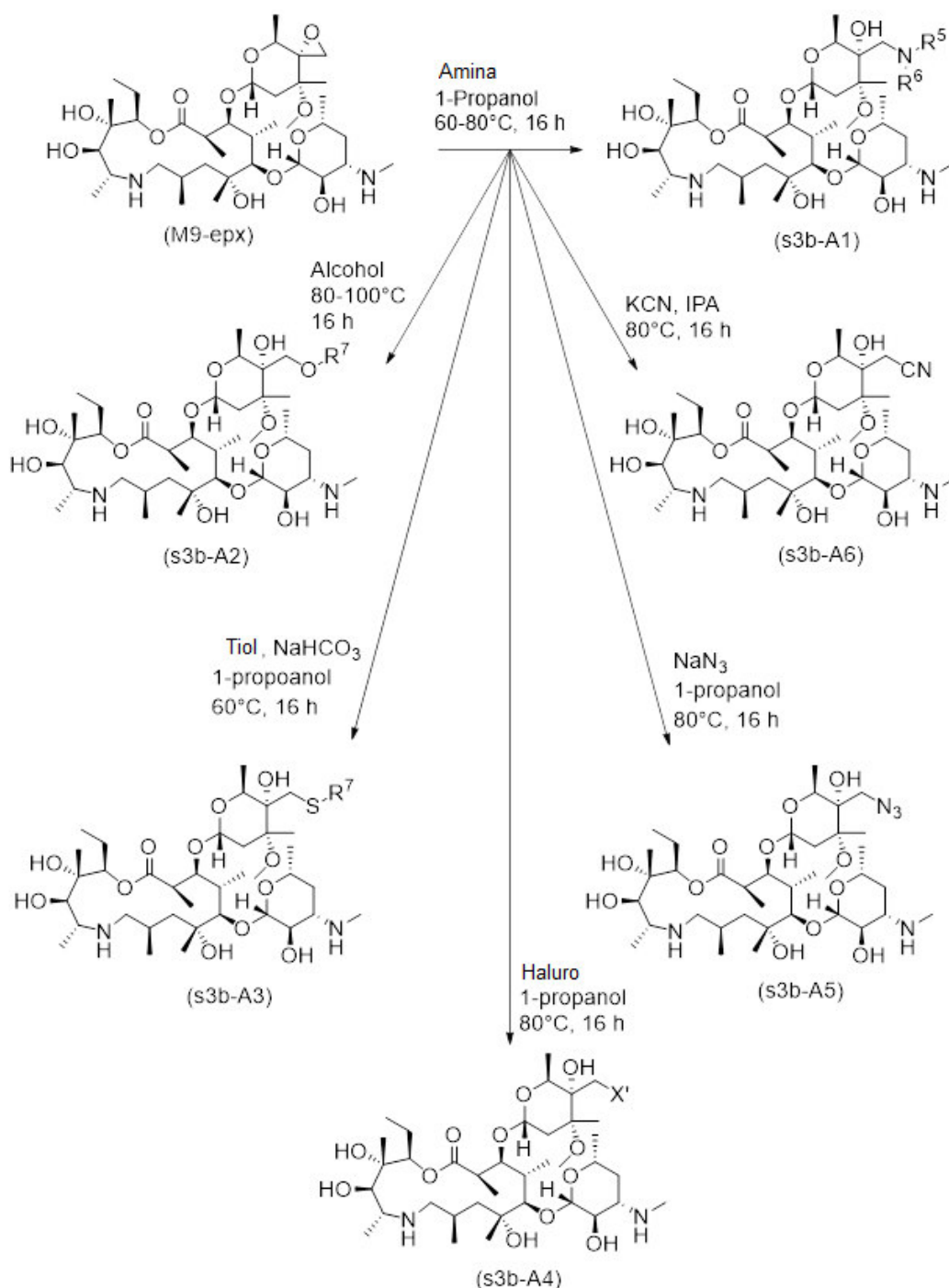
En la última etapa de la secuencia, los análogos finales se pueden preparar mediante la reacción del producto de la reacción de Polonovski (s2c-A1/A6) con reactivos sulforilantes tales como, entre otros, cloruros y fluoruros sulforilantes y similares. Los detalles de esta última transformación se muestran en el Esquema 2d anterior.

Esquema 3a. Preparación de los compuestos de la Fórmula (1) 1-A1 a 1-A6:



Alternativamente, los análogos se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3a. En la primera etapa, el epóxido de tulatromicina disponible en el comercio se puede desmetilar mediante, entre otras, la reacción de Polonovski como se describió anteriormente. El M9-epóxido así formado puede reaccionar con diversos nucleófilos tales como, entre otros, aminas primarias y secundarias, alcoholes, tioles, cianida, azida o aiones de halógeno y otros a temperatura más alta en solventes de alcohol tales como, entre otros, 1-propanol, 1-butanol o 2-propanol para abrir el grupo epóxido. Las bases suaves como NaHCO₃ o las sales como NH₄Cl o (NH₄)₂SO₄ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Los detalles de esta segunda etapa se muestran a continuación en el Esquema 3b. En la última etapa, los análogos de sulfonamida finales se pueden preparar haciendo reaccionar el resto de metilamina secundaria con reactivos de sulfonylantes tales como, entre otros, cloruros o fluoruros de sulfonilo y similares. Los detalles de esta última transformación se muestran en el Esquema 3c anterior.

Esquema 3b: Detalles para la Etapa 2 del Esquema 3a (Apertura de epóxido nucleofílico)

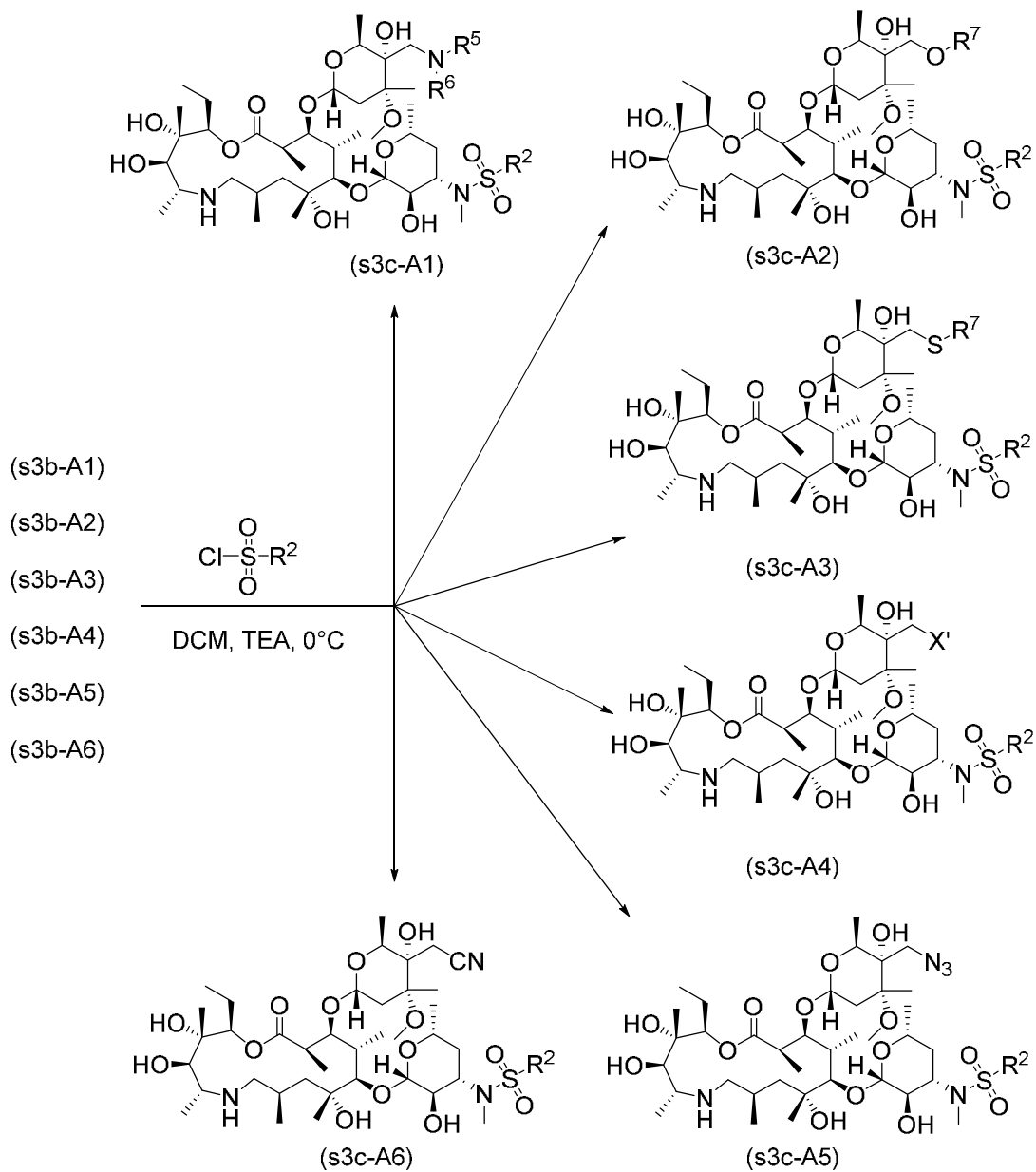


El epóxido M9 formado a partir de la desmetilación del epóxido de tulatromicina disponible en el comercio (Esquema 3a) se puede hacer reaccionar para obtener los siguientes compuestos con la Fórmula:

(s3b-A1) – con varios aminas primarias o secundarias en solventes alcohólicos tales como, entre otros, metanol, etanol o 1-propanol; (s3b-A2) - con varios alcoholes que se usan como solventes tal como, entre otros, metanol, etanol o 1-propanol. Las bases suaves tales como NaHCO_3 o sales tales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces

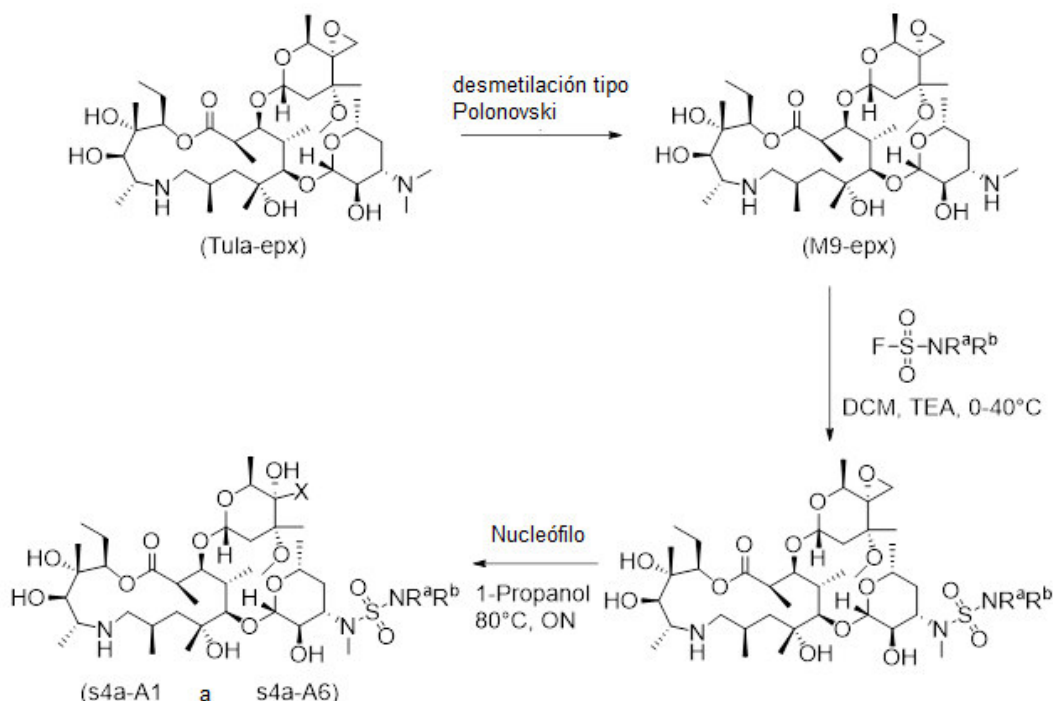
pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido; (s3b-A3) - con varios tioles tales como, entre otros, etanotiol, propanotiol, mercaptano de isopropilo y otros en solventes alcohólicos tales como, entre otros a, etanol o 1-propanol. Se utilizan bases suaves tales como, entre otros, NaHCO_3 para acelerar la reacción de apertura del epóxido; (s3b-A4) - con haluros provenientes de reactivos tales como, entre otros, CeCl_3 o Br_2 en solventes alcohólicos tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Las bases suaves tales como NaHCO_3 o sales tales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido; (s3b-A5) - con el anión azida de fuentes tales como, entre otros, NaN_3 en solventes alcohólicos tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Las bases suaves tales como NaHCO_3 o sales tales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido; y (s3b-A6) - con el anión cianuro de fuentes tales como, entre otros, KCN en solventes alcohólicos tales como, entre otros, IPA o 1-propanol. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido.

Esquema 3c: Detalles para la Etapa 3 del Esquema 3a (Formación de sulfonamida):



En la última etapa de la secuencia, los análogos finales de la Fórmula (s3c-A1), (s3c-A2), (s3c-A3), (s3c-A4), (s3c-A5) y (s3c-A6) se puede preparar haciendo reaccionar los respectivos análogos (s3b-A1/A6) con reactivos de sulfonilación tales como, entre otros, cloruros o fluoruros de sulfonilo y similares en solventes apróticos como DCM y bases suaves tales como, entre otros, TEA o DIPEA.

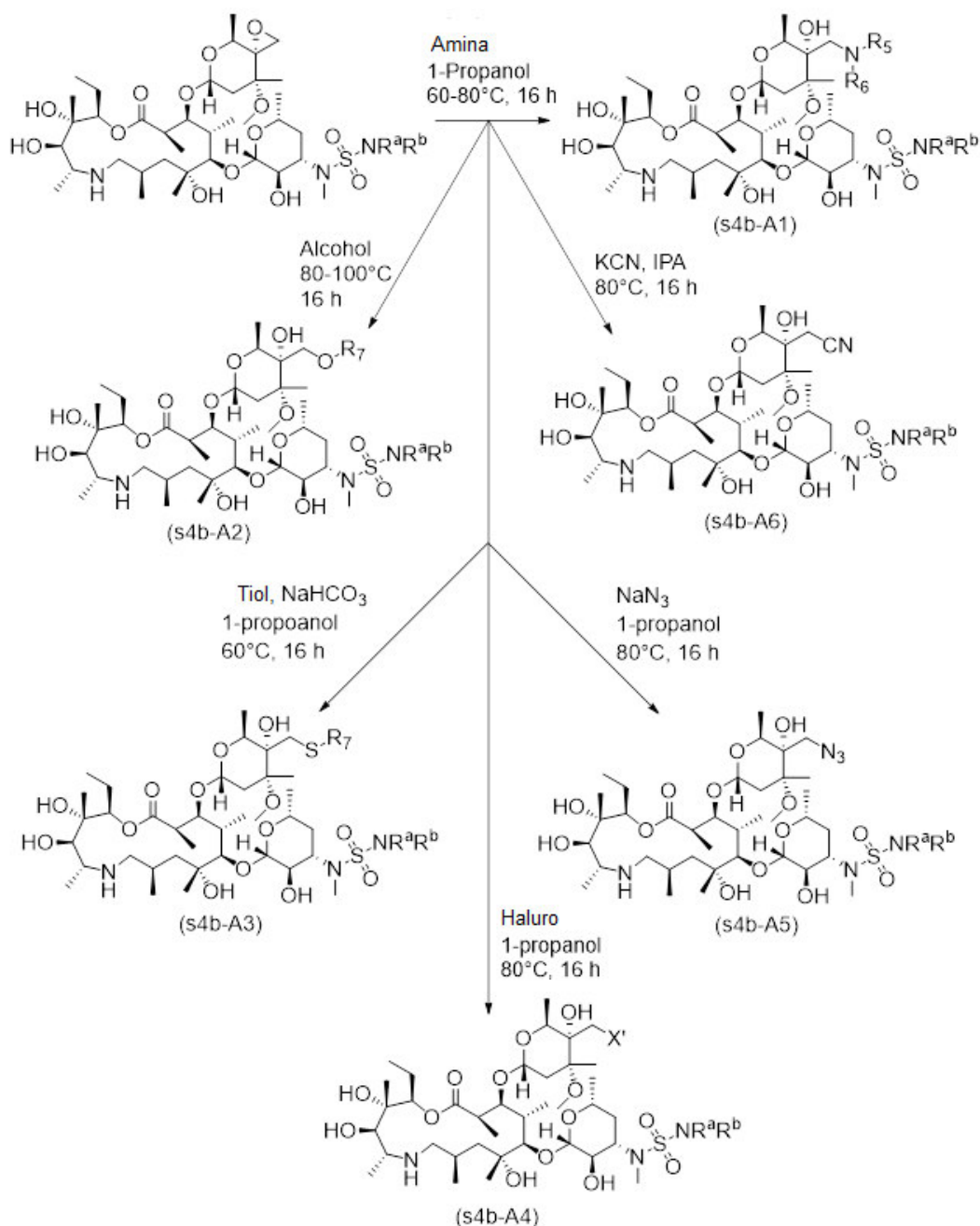
Esquema 4a. Preparación de los compuestos de sulfamida de la Fórmula (1) 1-A1 a 1-A6



Los análogos de sulfonamida se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento de 3 etapas descrito en el Esquema 4a anterior. Primero, el epóxido de tulatromicina (tula-epx) disponible en el comercio puede desmetilarse mediante la reacción de Polonovski, entre otras, para obtener el epóxido M9 (M9-epx). El óxido de N puede formarse con el uso de diferentes agentes oxidantes, tales como yodo, N-yodosuccinimida, ácido peracético o peróxido de hidrógeno. La desmetilación del óxido de N puede desencadenarse con sales de hierro o cobre. La amina secundaria así formada se puede transformar en diversas sulfamidas mediante el uso de fluoruros o cloruros de sulfamoilo y otros. A veces se pueden utilizar bases suaves como TEA o DIPEA para facilitar la reacción de formación de sulfonamida. Muchos fluoruros o cloruros de sulfamoilo están disponibles en el comercio o pueden ser fácilmente preparados a partir de las aminas correspondientes mediante procedimientos como los descritos en *Angew Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 2605-2610. En la última etapa, el grupo funcional epóxido se puede abrir para obtener los análogos de sulfonamida finales mediante el uso de diferentes nucleófilos tales como aminas primarias y secundarias, alcoholes, tioles, cianuro, azida o aniones halógenos y otros a temperatura más alta en solventes alcohólicos tales como, entre otros, 1-propanol, 1-butanol o 2-propanol. Esta reacción se puede completar durante la noche. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para cualquiera de los Esquemas presentados en la presente, el "nucleófilo" de la etapa de apertura del epóxido en el anillo de cladinosa puede ser, entre otros, lo siguiente: HNR^5R^6 , HOR^7 , $\text{HS(O)}_p\text{R}^7$, NaN_3 , CeCl_3 , $\text{TEA} \cdot 3\text{HF}$, y KCN , en donde R^5 , R^6 , R^7 y p son como se definen en la presente.

Esquema 4b: Detalles de la Etapa 3 del Esquema 4a (Apertura de epóxido)

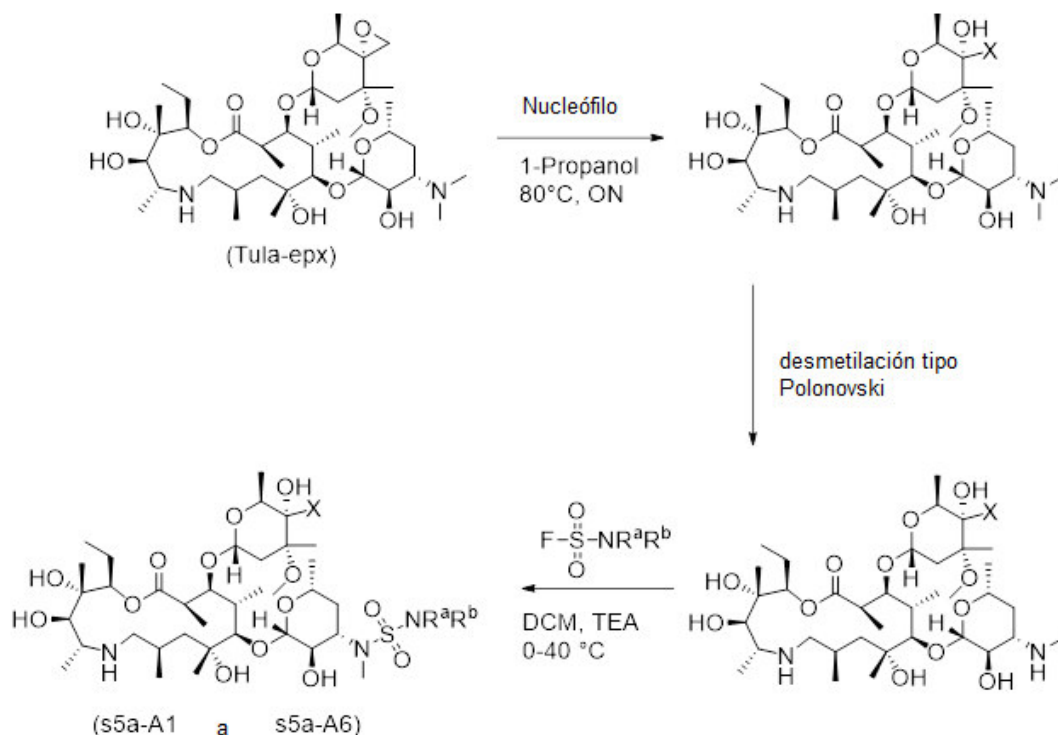
nucleofílico):



Para los análogos (s4b-A1), el grupo funcional epóxido se puede abrir para obtener los análogos de sulfonamida mediante el uso de diferentes aminas primarias o secundarias en solventes alcohólicos tales como, entre otros, metanol, etanol, 1-propanol y otros. Para los análogos (s4b-A2), el grupo funcional epóxido se puede abrir para obtener los análogos de sulfonamida finales mediante el uso de diferentes alcoholes utilizados como solventes tales como, entre otros, metanol, etanol, 1-propanol y otros. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los análogos (s4b-A3), el

grupo funcional epóxido se puede abrir para obtener los análogos de sulfonamida final mediante el uso de diferentes tioles tales como, entre otros, etanotiol, propanotiol, mercaptano de isopropilo y otros, en solventes alcohólicos, tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Se usan bases suaves como NaHCO_3 , entre otras, para acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los compuestos (s4b-A4), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el uso de diferentes haluros de reactivos tales como, entre otros, CeCl_3 o Br_2 en solventes alcohólicos tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los análogos (s4b-A5), el grupo funcional epóxido se puede abrir para obtener los análogos de sulfonamida finales mediante el uso de diferentes fuentes del anión azida tales como, entre otros, NaN_3 en solventes alcohólicos, tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los análogos (s4b-A6), el grupo funcional epóxido se puede abrir para obtener los análogos de sulfonamida finales mediante el uso de diferentes fuentes del anión cianuro tales como, entre otros, KCN en solventes alcohólicos, tales como, entre otros, IPA o 1-propanol. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido.

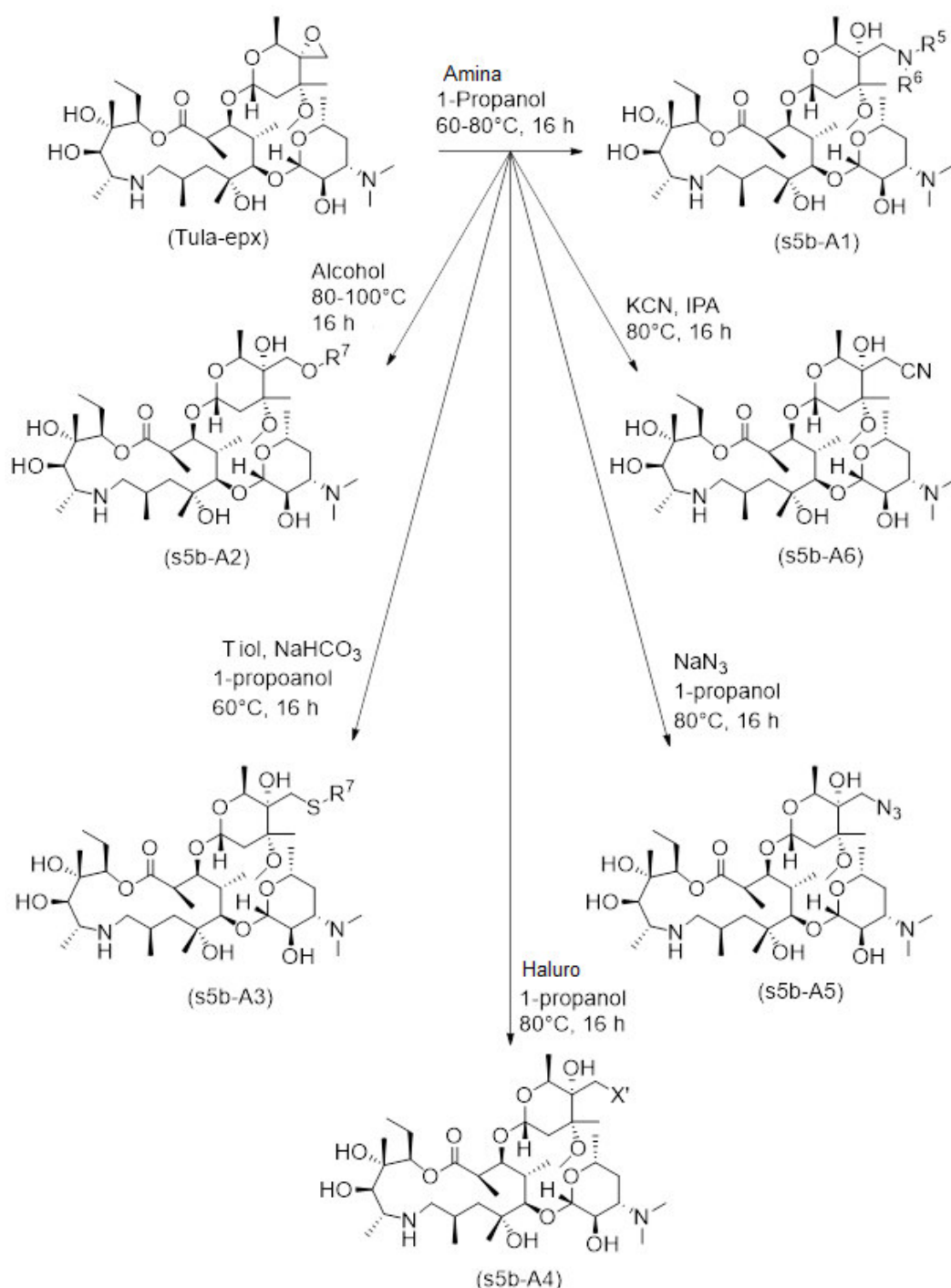
Esquema 5a. Preparación de los compuestos de sulfamida de la Fórmula (1) 1-A1 a 1-A6



Alternativamente, los análogos de sulfonamida se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 5a. En la primera etapa, el intermediario de epóxido de tulatromicina disponible en el comercio se trata con varios nucleófilos, tales como, entre otros, aminas primarias y secundarias, alcoholes, tioles, cianida, azida o aiones de halógeno y otros a temperatura más alta en solventes de alcohol tales como, entre otros, 1-

propanol, 1-butanol o 2-propanol. Esta reacción puede ocurrir durante la noche. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. En la segunda etapa, la amina terciaria dimetil en el azúcar desosamina se puede desmetilar mediante el uso de condiciones de tipo Polonovski como se describió anteriormente. Los análogos de sulfamida finales se pueden preparar haciendo reaccionar el resto de metilamina secundaria con fluoruros o cloruros de sulfamoilo y otros. A veces se pueden utilizar bases suaves como TEA o DIPEA para facilitar la reacción de formación de sulfonamida. Muchos fluoruros o cloruros de sulfamoilo están disponibles en el comercio o pueden ser fácilmente preparados a partir de las aminas correspondientes mediante procedimientos como los descritos en *Angew Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 2605-2610.

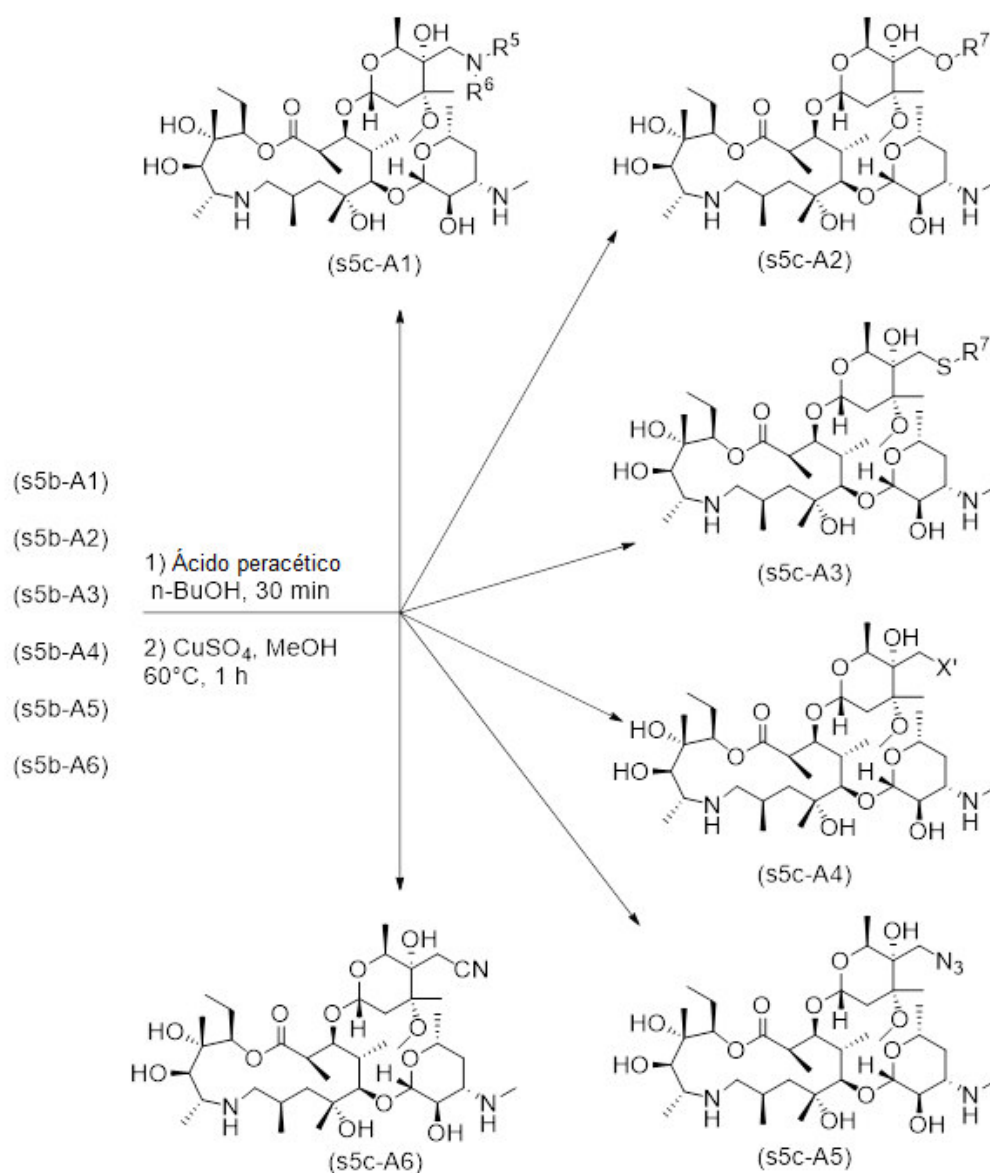
Esquema 5b: Detalles de la Etapa 1 del Esquema 5a (Apertura de epóxido nucleofílico):



Para los compuestos (s5b-A1), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el uso de diferentes aminas primarias o secundarias en solventes alcohólicos tales como, entre otros, metanol, etanol, 1-propanol y otros. Para los compuestos (s5b-A2), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante diferentes alcoholes usados como solventes tales como, entre otros, metanol, etanol, 1-propanol y otros. Las bases suaves como $NaHCO_3$ o las sales como NH_4Cl o $(NH_4)_2SO_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los compuestos (s5b-A3), el grupo funcional

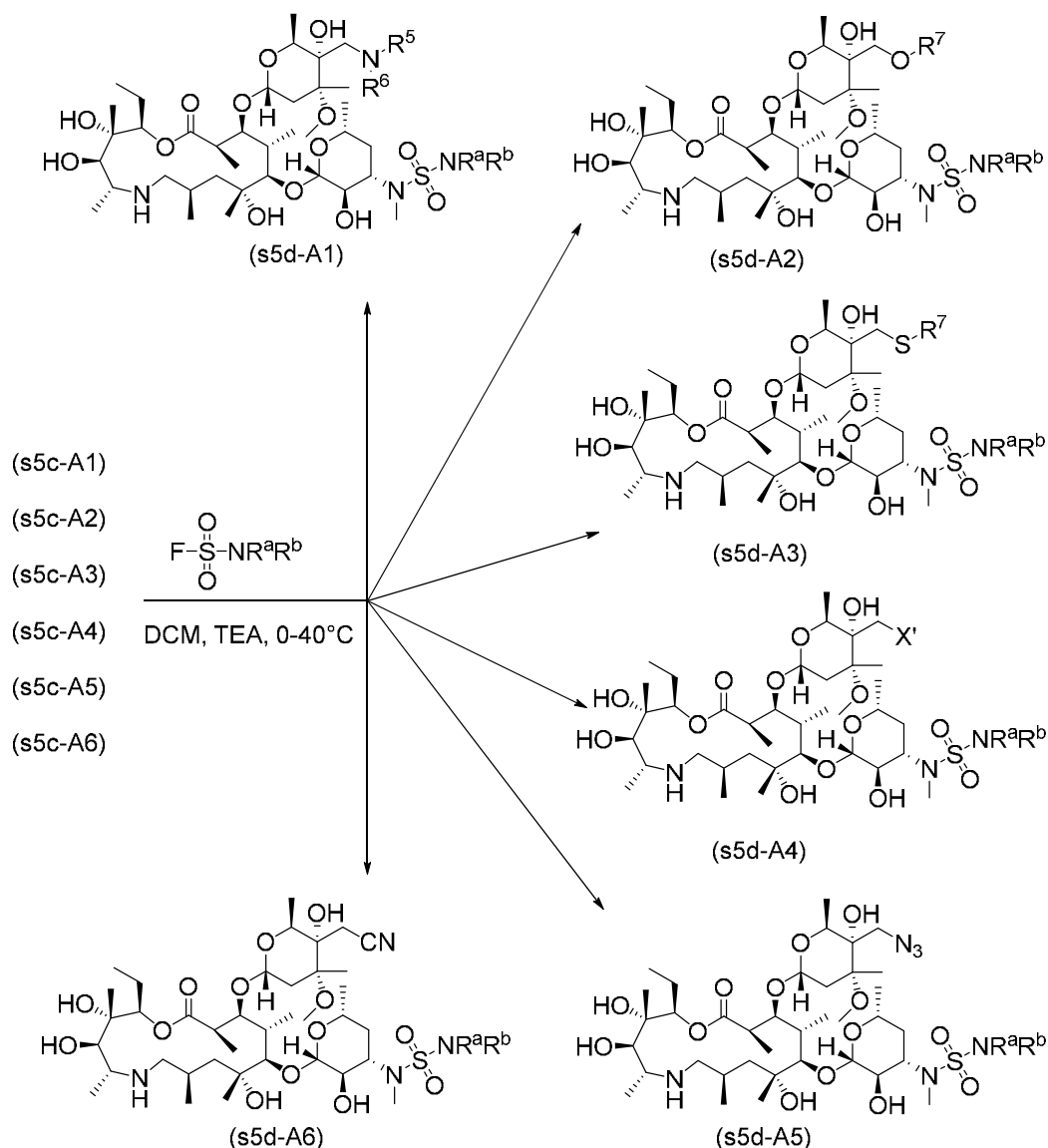
epóxido se puede abrir mediante el uso de diferentes tioles tales como, entre otros, etanotiol, propanotiol, isopropilmercaptano y otros en solventes alcohólicos tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Se usan bases suaves como NaHCO_3 , entre otras, para acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los compuestos (s5b-A4), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el uso de diferentes haluros de reactivos tales como, entre otros, CeCl_3 o Br_2 en solventes alcohólicos tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los compuestos (s5b-A5), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el ion azida mediante el uso de diferentes fuentes del anión azida tales como, entre otros, NaN_3 en solventes alcohólicos, tales como, entre otros, etanol o 1-propanol. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los compuestos (s5b-A6), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el ion cianuro mediante el uso de diferentes fuentes del anión cianuro, tales como, entre otros, KCN en solventes alcohólicos, tales como, entre otros, IPA o 1-propanol. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido.

Esquema 5c: Detalles para la Etapa 2 del Esquema 5a (Desmetilación):



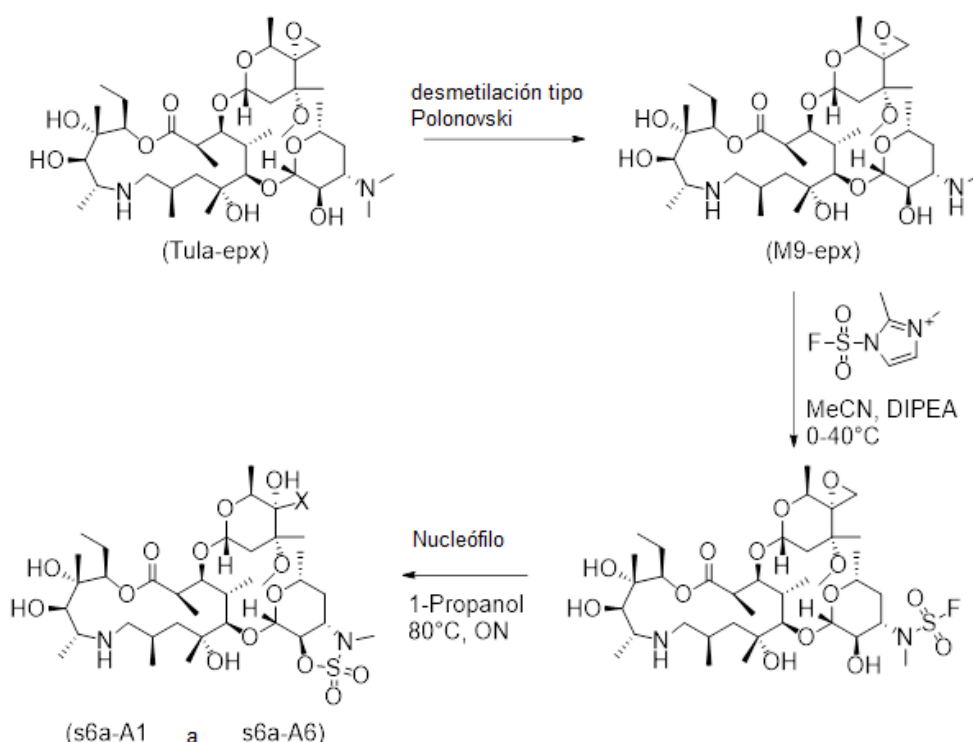
Todos los compuestos (s5b-A1) a (s5b-A6) pueden someterse a una desmetilación tipo Polonovski como se describió anteriormente, para obtener los compuestos correspondientes (s5c-A1) a (s5c-A6). El óxido de N puede formarse con el uso de diferentes agentes oxidantes, tales como yodo, NIS, ácido peracético o peróxido de hidrógeno. La desmetilación del óxido de N puede ser desencadenada por reactivos tales como sales de hierro o cobre.

Esquema 5d: Detalles de la Etapa 3 del Esquema 5a: (Formación de sulfonamidas)



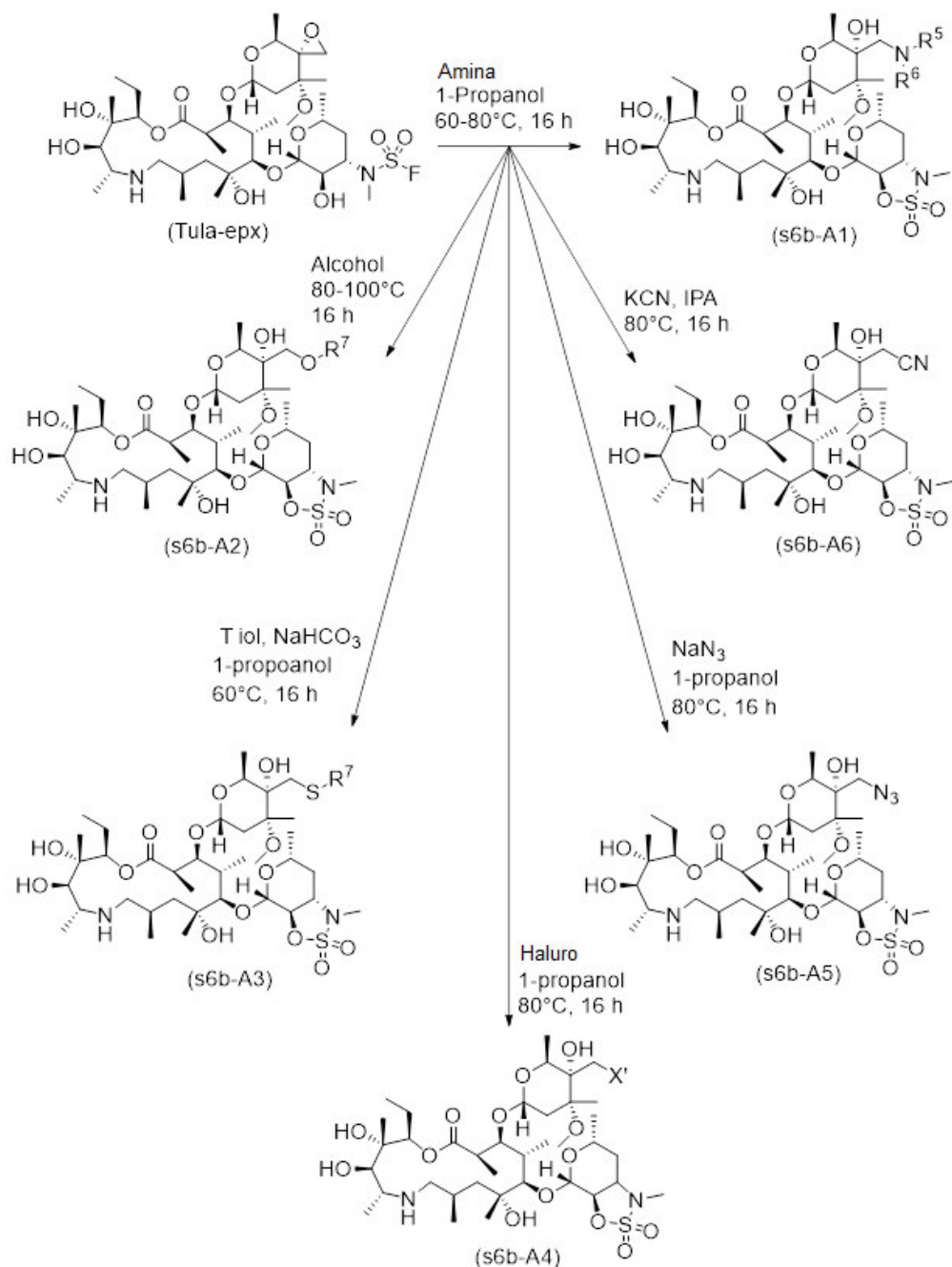
En la última etapa de la secuencia, los análogos finales se pueden preparar mediante la reacción del producto de la reacción de Polonovski (s5c-A1/A6) con fluoruros o cloruros de sulfamoilo, entre otros. A veces se pueden utilizar bases suaves como TEA o DIPEA para facilitar la reacción de formación de sulfonamida. Muchos fluoruros o cloruros de sulfamoilo están disponibles en el comercio o pueden ser fácilmente preparados a partir de las aminas correspondientes mediante procedimientos como los descritos en *Angew Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 2605-2610. Los detalles de esta última transformación se muestran en el Esquema 5d anterior.

Esquema 6a. Preparación de Compuestos de la Fórmula (1) de sulfamato cíclico mediante ciclización intramolecular de fluorosulfonamida.



Los análogos de sulfamato cíclico se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 6a. Primero, el epóxido de tulatromicina (tula-epx) disponible en el comercio puede desmetilarse mediante la reacción de Polonovski, entre otras, para obtener el epóxido M9 (M9-epx). El óxido de N puede formarse con el uso de diferentes agentes oxidantes, tales como yodo, N-yodosuccinimida, ácido peracético o peróxido de hidrógeno. La desmetilación del óxido de N puede desencadenarse con sales de hierro o cobre. La amina secundaria así formada se puede transformar en una fluorosulfonamida al reaccionar el epóxido M9 con trifluorometanosulfonato de 1-(fluorosulfonil)-2,3-dimetil-1H-imidazol-3-io disponible en el comercio. En la última etapa, dos transformaciones ocurren al calentar en solventes alcohólicos tales como 1-propanol. Primero, el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el uso de diferentes nucleófilos tales como aminas primarias y secundarias, alcoholes, tioles, cianuro, azida o aniones halógenos y otros a temperatura más alta en solventes alcohólicos tales como, entre otros, 1-propanol, 1-butanol o 2-propanol. Esta reacción se puede completar durante la noche. Segundo, el grupo funcional de fluoro sulfonamida experimenta una ciclización intramolecular para proporcionar la porción sulfamato cíclico en las mismas condiciones. Bases suaves como NaHCO_3 , TEA o DIPEA o sales tales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido y la ciclización del sulfamato. Para cualquiera de los Esquemas presentados en la presente, el "nucleófilo" de la etapa de apertura del epóxido en el anillo de cladinosa puede ser, entre otros, lo siguiente: HNR^5R^6 , HOR^7 , $\text{HS}(\text{O})_p\text{R}^7$, NaN_3 , CeCl_3 , TEA.3HF, y KCN , en donde R^5 , R^6 , R^7 y p son como se definen en la presente.

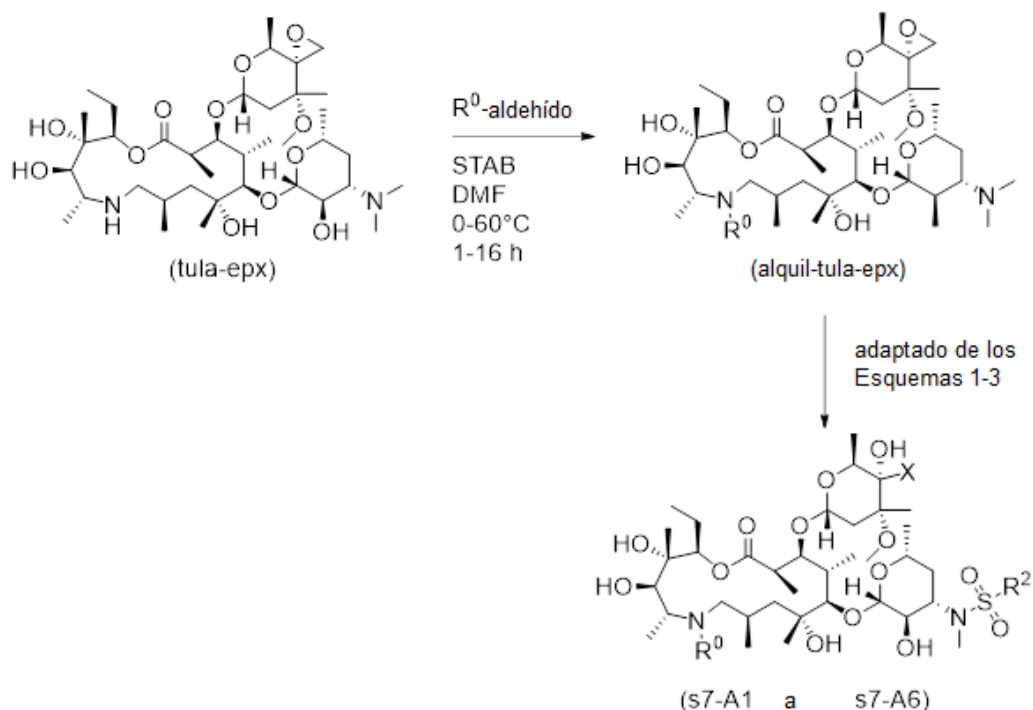
Esquema 6b: Detalles de la Etapa 3 del Esquema 6a (Apertura de epóxido nucleofílico):



Para los compuestos (s6b-A1), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el uso de diferentes aminas primarias o secundarias en solventes alcohólicos tales como, entre otros, metanol, etanol, 1-propanol y otros, mientras que la ciclización hacia el sulfamato cíclico ocurre simultáneamente. Para los compuestos (s6b-A2), el grupo funcional epóxido puede abrirse mediante el uso de diferentes alcoholes usados como solventes, tales como, entre otros, metanol, etanol, 1-propanol y otros, mientras que la ciclización hacia el sulfamato cíclico ocurre simultáneamente. Las bases suaves como NaHCO₃ o las sales como NH₄Cl o (NH₄)₂SO₄ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los compuestos (s6b-A3), el grupo funcional

epóxido se puede abrir mediante el uso de diferentes tioles tales como, entre otros, etanotiol, propanotiol, mercaptano de isopropilo y otros, en solventes alcohólicos tales como, entre otros, etanol o 1-propanol, mientras que la ciclización hacia el sulfamato cíclico ocurre simultáneamente. Se usan bases suaves como NaHCO_3 , entre otras, para acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los compuestos (s6b-A4), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el uso de diferentes haluros de reactivos tales como, entre otros, CeCl_3 o Br_2 en solventes alcohólicos tales como, entre otros, etanol o 1-propanol, mientras que la ciclización hacia el sulfamato cíclico ocurre simultáneamente. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los compuestos (s6b-A5), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el ion azida mediante el uso de diferentes fuentes del anión azida tales como, entre otros, NaN_3 en solventes alcohólicos, tales como, entre otros, etanol o 1-propanol mientras que la ciclización hacia el sulfamato cíclico ocurre simultáneamente. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para los compuestos (s6b-A6), el grupo funcional epóxido se puede abrir mediante el ion cianuro mediante el uso de diferentes fuentes del anión cianuro, tales como, entre otros, KCN en solventes alcohólicos, tales como, entre otros, IPA o 1-propanol mientras que la ciclización hacia el sulfamato cíclico ocurre simultáneamente. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido.

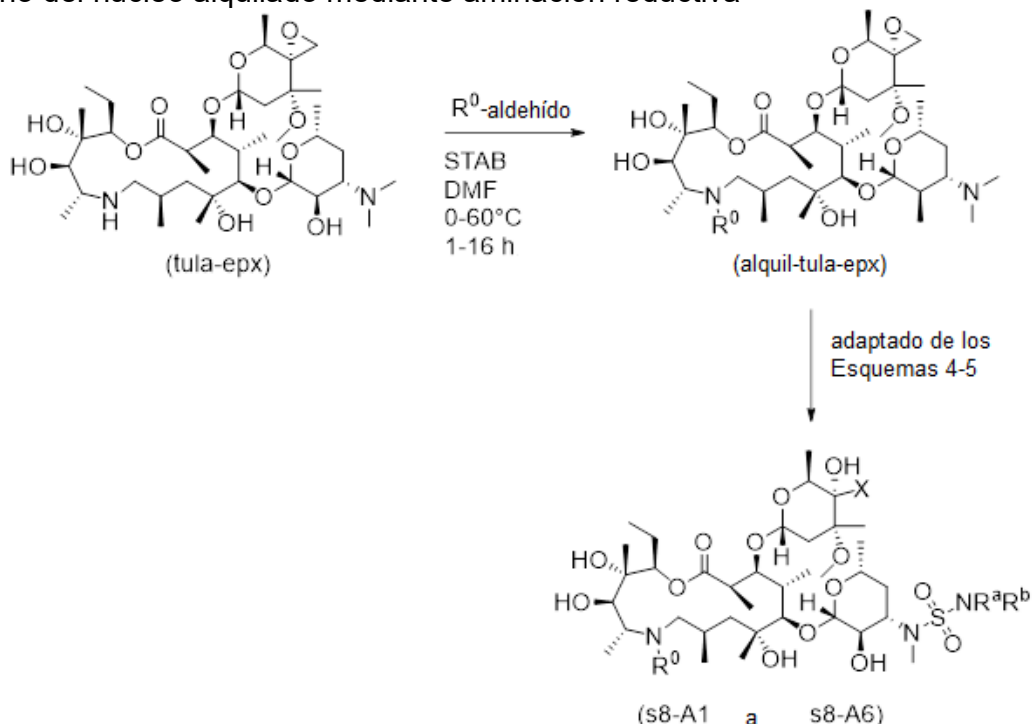
Esquema 7. Preparación de compuestos de la Fórmula (1) de sulfonamida de nitrógeno del núcleo alquilado mediante aminación reductiva



El intermediario alquil-tula-epx se puede sintetizar fácilmente a partir de tula epoxido (tula-epx) mediante una variedad de métodos tales como, entre otros, aminaciones reductivas con el aldehído correspondiente y una fuente de hidruro tales

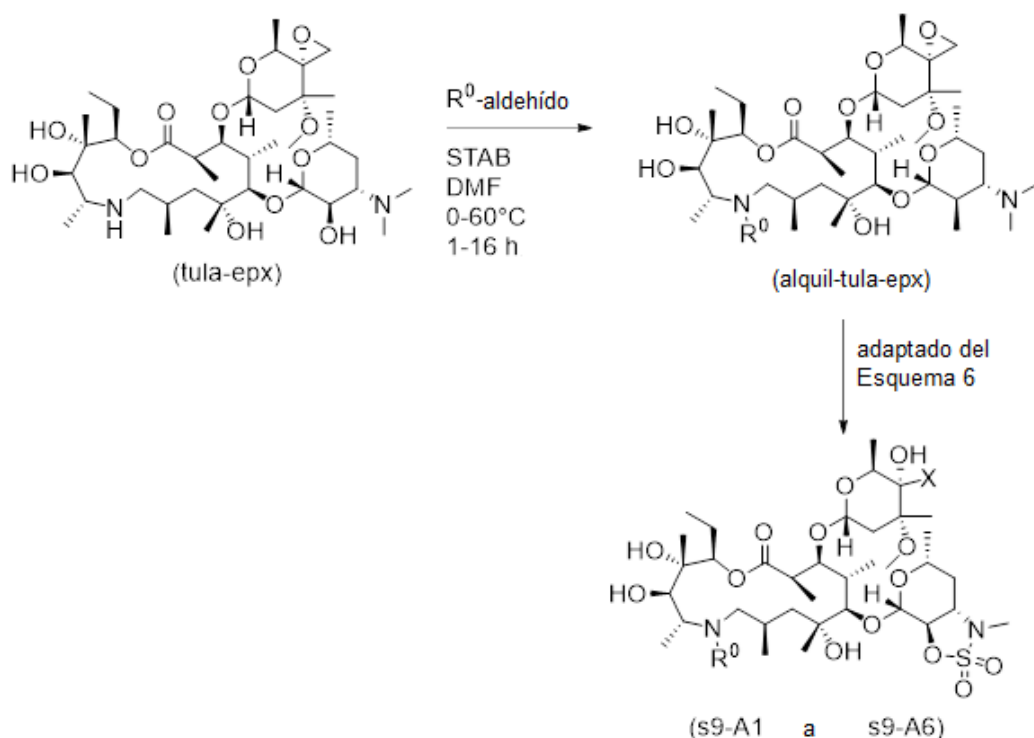
como, entre otros, STAB o NaBH_3CN en solventes tales como alcoholes o DMF y a temperaturas entre 0°C y 60°C . La química subsiguiente para hacer compuestos de la invención, en donde el nitrógeno del núcleo de la macrólido está alquilado con varios grupos R^0 , se puede lograr con los Esquemas 1 a 3, por ejemplo, una demetilación tipo Polonovski, apertura de epóxido y formación de sulfonamida, mediante el reemplazo del material de partida Tula-epoxide en los Esquemas 1 a 3 mediante el intermediario de tula epoxide alquilado con R^0 (alquil-tula-epx); por ejemplo, en donde R^0 es propilo.

Esquema 8. Preparación de compuestos de la Fórmula (1) de sulfonamida de nitrógeno del núcleo alquilado mediante aminación reductiva



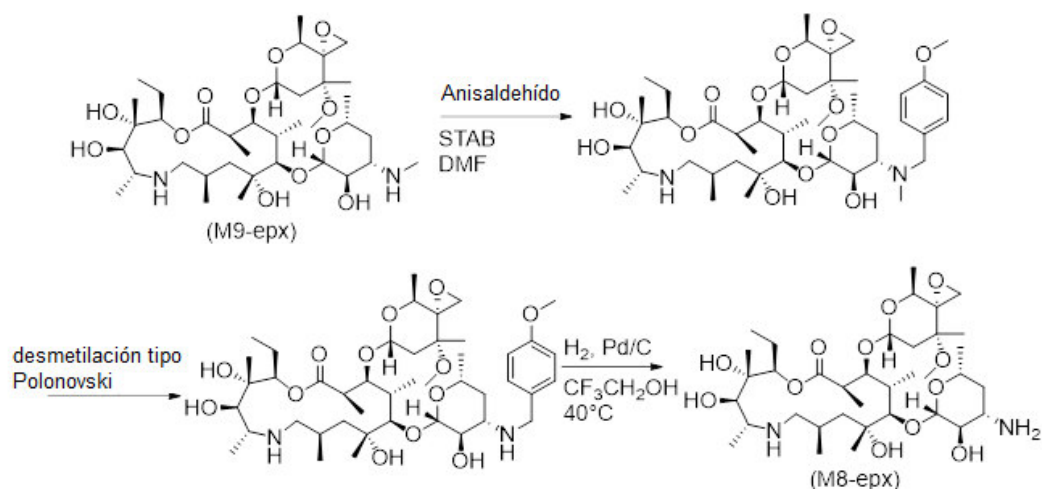
El intermediario alquil-tula-epx se puede sintetizar fácilmente a partir de tula epoxide (tula-epx) mediante una variedad de métodos tales como, entre otros, aminaciones reductivas con el aldehído correspondiente y una fuente de hidruro tales como, entre otros, STAB o NaBH_3CN en solventes tales como alcoholes o DMF y a temperaturas entre 0°C y 60°C . La química subsiguiente para hacer compuestos de la invención, en donde el nitrógeno del núcleo de la macrólido está alquilado con varios grupos R^0 , se puede lograr con los Esquemas 4 a 5, por ejemplo, una demetilación tipo Polonovski, apertura de epóxido y formación de sulfonamida, mediante el reemplazo del material de partida Tula-epoxide en los Esquemas 4 a 5 mediante el intermediario de tula epoxide alquilado con R^0 (alquil-tula-epx); por ejemplo, en donde R^0 es propilo.

Esquema 9. Preparación de compuestos de la Fórmula (1) de sulfamato cíclico de nitrógeno del núcleo alquilado por aminación reductiva



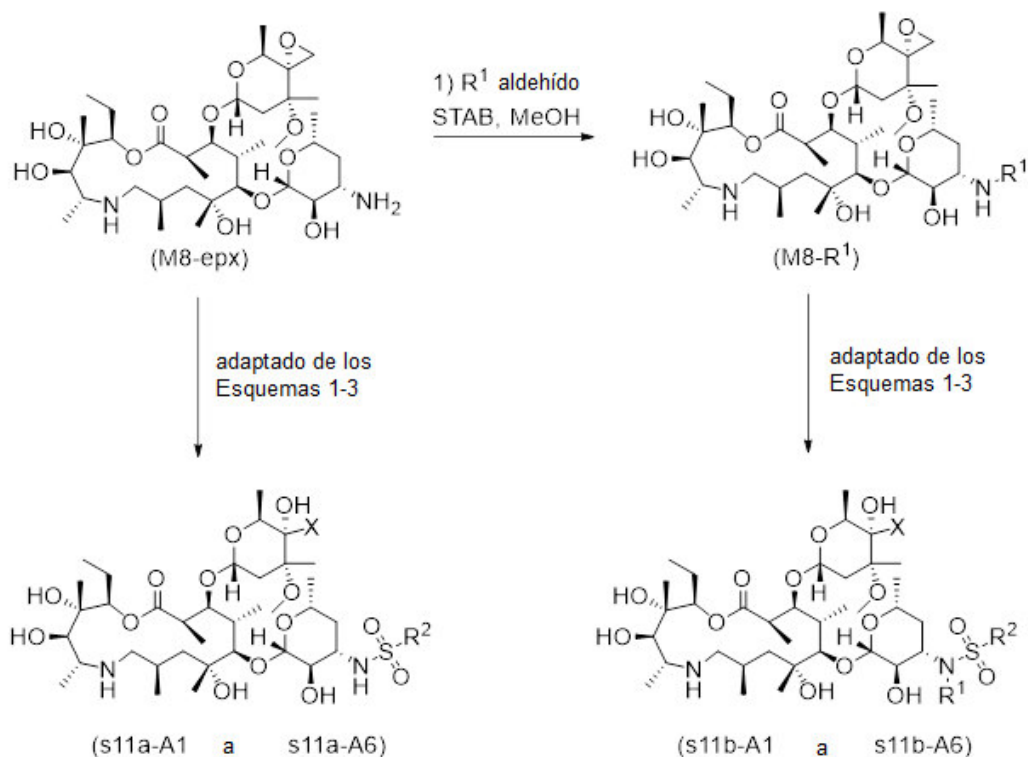
El intermediario alquil-tula-epx se puede sintetizar fácilmente a partir de tula epoxide (tula-epx) mediante una variedad de métodos tales como, entre otros, animaciones reductivas con el aldehído correspondiente y una fuente de hidruro tales como, entre otros, STAB o NaBH_3CN en solventes tales como alcoholes o DMF y a temperaturas entre 0 °C y 60 °C. La química subsiguiente para hacer compuestos de la invención, en donde el nitrógeno del núcleo de la macrólido está alquilado con varios grupos R^0 , se puede lograr con el Esquema 6, por ejemplo, una demetilación tipo Polonovski, formación de fluoro sulfonamida seguida de apertura de epóxido y ciclización simultánea al reemplazar el material de partida Tula-epóxido en el Esquema 6(a/b) por el intermediario de epóxido de tulatromicina alquilado con R^0 (epóxido alquil-tula); por ejemplo, donde R^0 es propilo.

Esquema 10. Preparación de compuestos de la Fórmula (1) sustituidos con diversos grupos R^1 : Preparación de un epóxido M8 intermediario común (M8-epx)



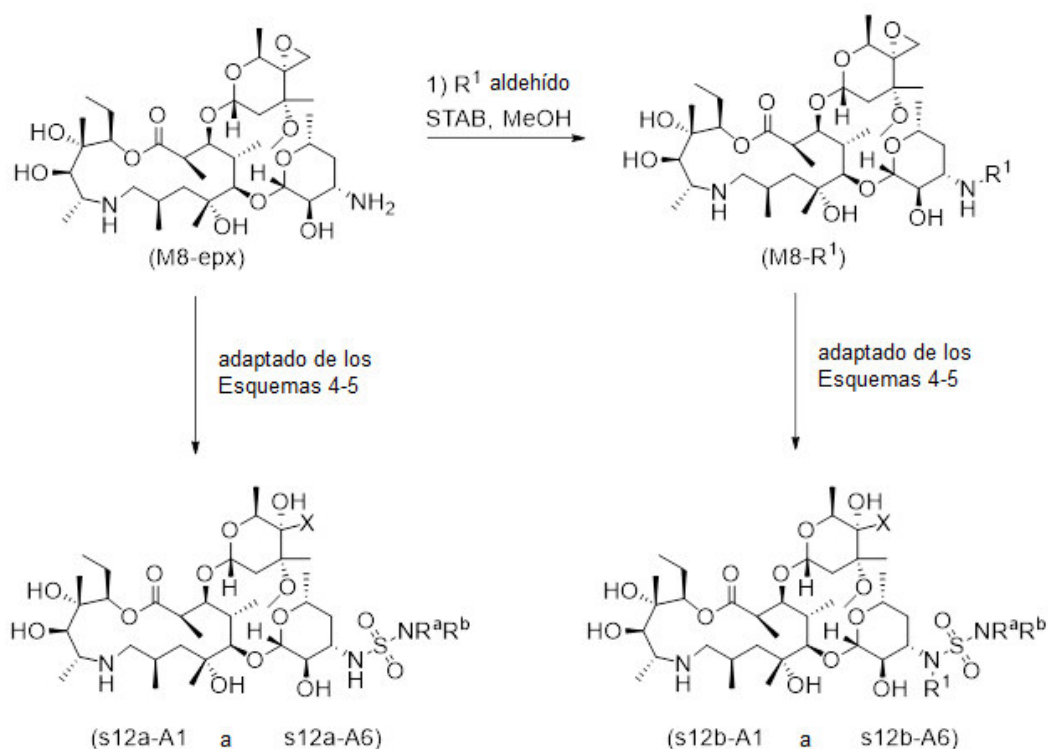
El intermediario (M8-epx) se puede sintetizar fácilmente a partir del epóxido M9 mediante una variedad de métodos tales como una segunda desmetilación con I_2 y NaOMe o una secuencia triple donde el epóxido M9 se protege primero con un grupo bencilo 4-OMe y luego se desmetila mediante el uso de una desmetilación de Polonovski. El epóxido M8 se revela al eliminar el grupo protector en condiciones de hidrogenólisis mediante Pd/C y gas H_2 en solventes alcohólicos tales como, entre otros, metanol, etanol o trifluoroetanol. El epóxido M8 se puede utilizar de diversas maneras para preparar compuestos de la invención tal como se muestra en los Esquemas 11, 12 y 14 a continuación.

Esquema 11. Preparación de compuestos de sulfonamida de la Fórmula (1) sustituidos con varios grupos R^1 a partir de epóxido M8 (M8-epx)



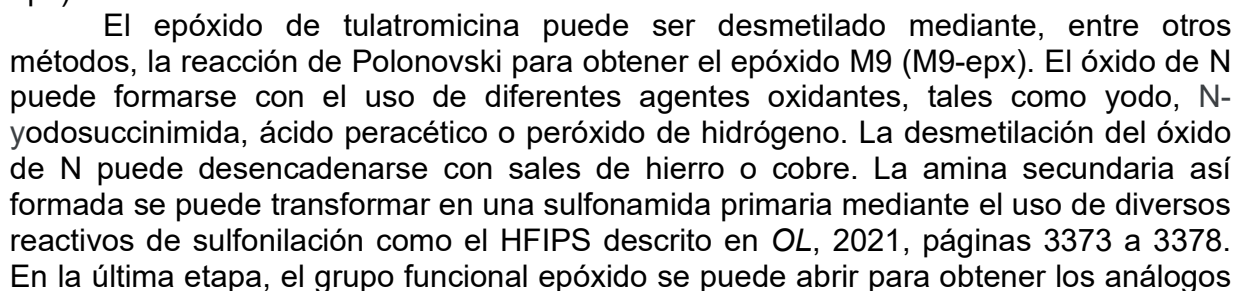
El epóxido M8 puede reaccionar con reactivos formadores de sulfonamida, tales como cloruros o fluoruros de sulfonilo, en solventes apróticos tales como DCM y bases suaves tales como TEA o DIPEA, como se muestra en el Esquema 11, para obtener compuestos de sulfonamida de la invención s11a-A1 a s11a-A6. El epóxido M8 también puede someterse a una aminación reductiva con el aldehído R^1 correspondiente y una fuente de hidruro tales como, entre otros, STAB o NaBH_3CN , en solventes tales como alcoholes, DMF, MeOH, DCM o DCE y a temperaturas entre 0°C y 60°C . La química subsiguiente para obtener compuestos de sulfonamida de la invención, en donde R^1 no es CH_3 como en los análogos derivados de la tulatromicina, puede llevarse a cabo con cloruros o fluoruros de sulfonilo en solventes apróticos como DCM y bases suaves tales como, entre otros, TEA o DIPEA, como se muestra en el Esquema 11, para obtener compuestos de la invención s11b-A1 a s11b-A6.

Esquema 12. Preparación de compuestos de sulfonamida de la Fórmula (1) sustituidos con varios grupos R^1 a partir de epóxido M8 (M8-epx)



El epóxido M8 puede reaccionar con reactivos formadores de sulfamida, tales como cloruros o fluoruros de sulfamoilo, en solventes apróticos tales como DCM y bases suaves tales como, entre otros, TEA o DIPEA, como se muestra en el Esquema 12, para obtener compuestos de sulfamida de la invención s12a-A1 a s12a-A6. El epóxido M8 también puede someterse a una aminación reductiva con el aldehído R^1 correspondiente y una fuente de hidruro tales como, entre otros, STAB o $NaBH_3CN$, en solventes tales como alcoholes, DMF, MeOH, DCM o DCE y a temperaturas entre 0 °C y 60 °C. La química subsiguiente para obtener compuestos de sulfamida de la invención, en donde R^1 no es CH_3 como en los análogos derivados de tulatromicina, puede llevarse a cabo con cloruros o fluoruros de sulfamoilo en solventes apróticos como DCM y bases suaves tales como, entre otros, TEA o DIPEA, como se muestra en el Esquema 12, para obtener compuestos de la invención s12b-A1 a s12b-A6.

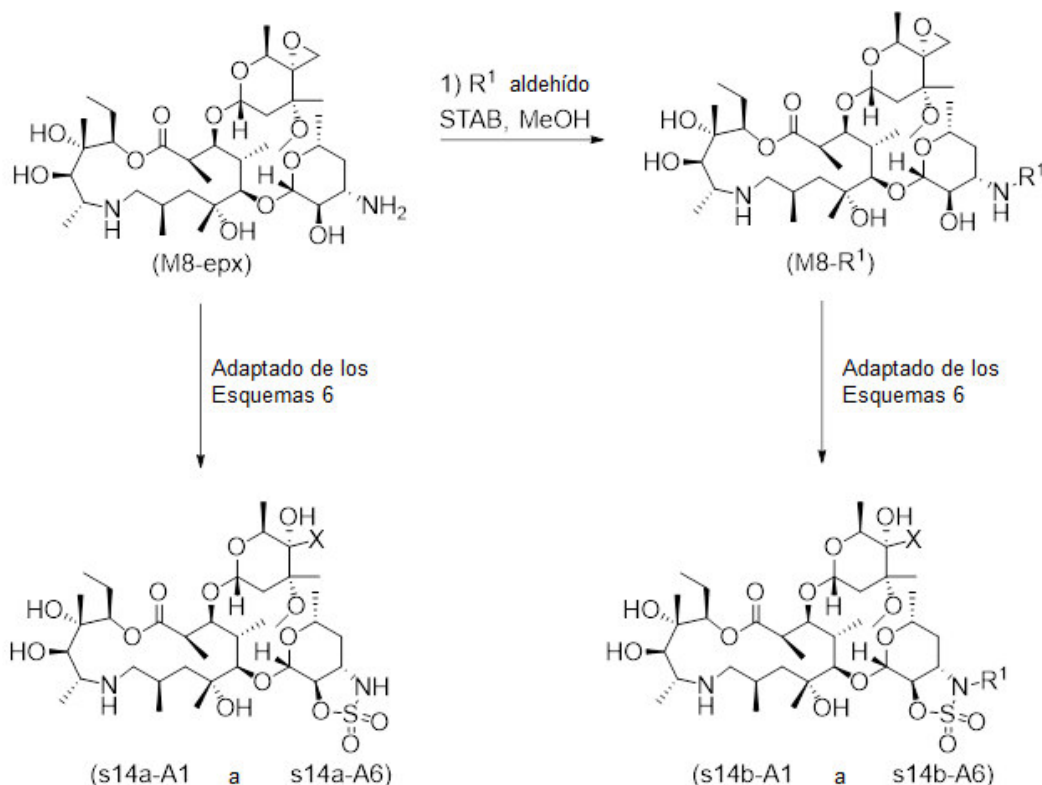
Esquema 13. Preparación de sulfonamidas primarias de compuestos de la Fórmula (1) sustituidos con varios grupos R^0 a partir del epóxido de tulatromicina (tula-



de sulfonamida finales mediante el uso de diferentes nucleófilos tales como aminas primarias y secundarias, alcoholes, tioles, cianuro, azida o aniones halógenos y otros a temperatura más alta en solventes alcohólicos tales como, entre otros, 1-propanol, 1-butanol o 2-propanol para formar los compuestos finales de la invención s13a-A1 a s13a-A6. Esta reacción se puede completar durante la noche. Las bases suaves como NaHCO_3 o las sales como NH_4Cl o $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a veces pueden acelerar la reacción de apertura del epóxido. Para cualquiera de los Esquemas presentados en la presente, el "nucleófilo" de la etapa de apertura del epóxido en el anillo de cladinosa puede ser, entre otros, lo siguiente: HNR^5R^6 , HOR^7 , $\text{HS}(\text{O})_p\text{R}^7$, NaN_3 , CeCl_3 , $\text{TEA} \cdot 3\text{HF}$, y KCN , en donde R^5 , R^6 , R^7 y p son como se definen en la presente.

De manera similar, el epóxido de tulatromicina puede alquilarse en el nitrógeno del núcleo para formar un intermediario de alquil-tula-epx mediante una variedad de métodos, tales como, entre otros, animaciones reductivas con el aldehído correspondiente y una fuente de hidruro como STAB o NaBH_3CN en solventes tales como alcoholes o DMF y temperaturas entre 0°C y 60°C . La química subsiguiente para obtener compuestos de la invención s13b-A1 a través de s13b-A6 en donde el nitrógeno del núcleo de la macrólida está alquilado con varios grupos R^0 , se puede lograr según las mismas etapas explicadas anteriormente, es decir, formación de sulfonamida primaria seguida por la apertura del epóxido.

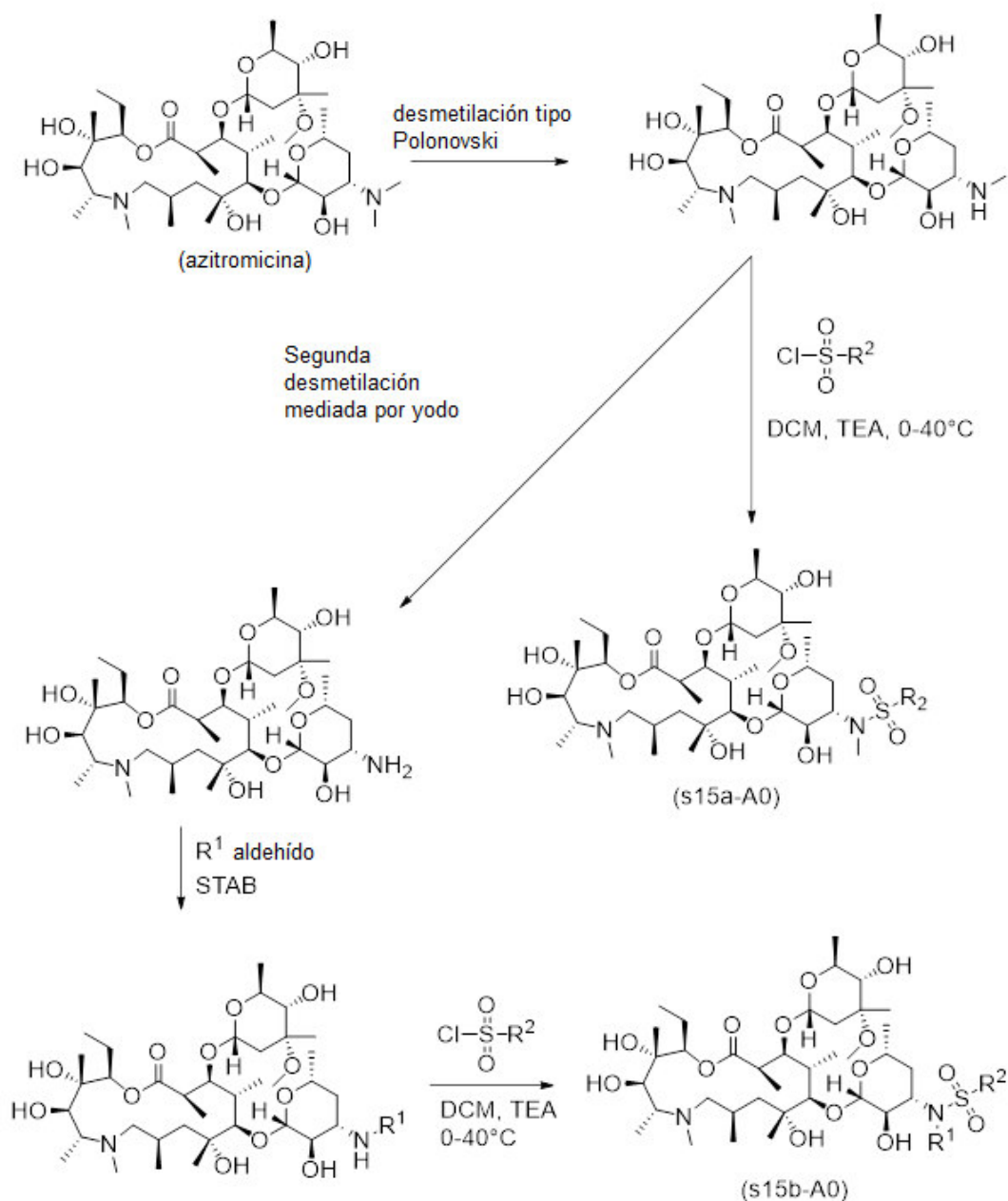
Esquema 14. Preparación de compuestos de sulfonamida de la Fórmula (1) sustituidos con varios grupos R^1 a partir de epóxido M8 (M8-epx)



El epóxido M8 puede reaccionar con 1-(fluorosulfonil)-2,3-dimetil-1H-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato para obtener el fluorosulfonamida que puede ciclarse hacia

el sulfamato cíclico mediante la reacción de apertura del epóxido, tal como se detalló anteriormente. El Esquema 14 (lado izquierdo) muestra la preparación del compuesto de sulfamato cíclico s14a-A1 a s14a-A6 donde $R^1=H$. El epóxido de M8 también puede someterse a una aminación reductiva con el aldehído correspondiente de R^1 y una fuente de hidruro tal como, entre otros, STAB o $NaBH_3CN$ en solventes tales como alcoholes, DMF, MeOH, DCM o DCE y temperaturas entre 0 °C y 60 °C. La química subsiguiente para hacer compuestos de sulfamato cíclico de la invención en donde R^1 no es CH_3 como en los análogos derivados de tulatromicina se puede lograr de la misma manera que se detalla en el Esquema 6. El Esquema 14 (lado derecho) muestra la preparación del compuesto de sulfamato cíclico s14b-A1 a s14b-A6 donde R^1 es diferente de H o metilo.

Esquema 15. Preparación de Compuestos de la Fórmula (1-A0) de sulfonamida de la Fórmula (1) por aminación reductiva a partir de Azitromicina.

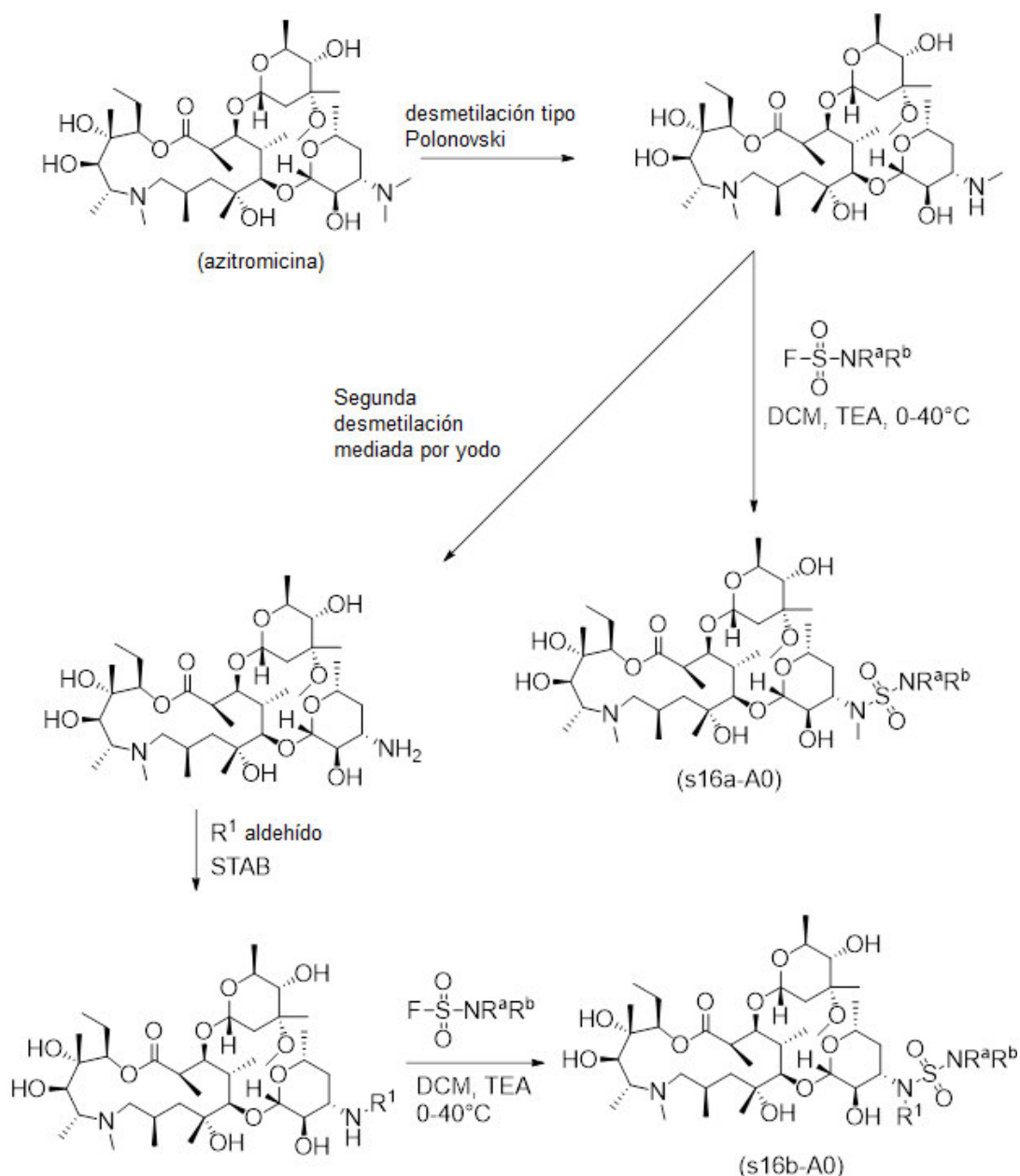


La azitromicina puede ser utilizada como material de partida para la síntesis de los compuestos de sulfonamida de la Fórmula (1) de la invención, como se muestra en el Esquema 15. La azitromicina puede someterse a una reacción de desmetilación similar a la tulatromicina en condiciones similares, tales como, entre otras, la reacción de Polonovski definida en la presente. La azitromicina desmetilada puede reaccionar con reactivos formadores de sulfonamida, tales como, entre otros, cloruros y fluoruros de sulfonilo, en solventes apróticos tales como DCM y bases suaves tales como, entre otras TEA o DIPEA, como se muestra en el Esquema 15, para obtener compuestos de la invención s15a-A0.

Además, la azitromicina desmetilada puede ser sometida a una segunda

desmetilación, tal como se describe anteriormente mediante el uso de I_2 y NaOMe, seguida de una aminación reductiva con aldehídos correspondientes a R^1 . Los compuestos de la invención s15b-A0 pueden sintetizarse al reaccionar la azitromicina sustituida R^1 con reactivos formadores de sulfonamida, tales como, entre otros cloruros de sulfonilo, fluoruros, en solventes apróticos tales como DCM y bases suaves tales como, por ejemplo, TEA o DIPEA, como se muestra en el Esquema 15.

Esquema 16. Preparación de Compuestos de la Fórmula sulfamida (1-A0) de la Fórmula (1) mediante aminación reductiva a partir de Azitromicina

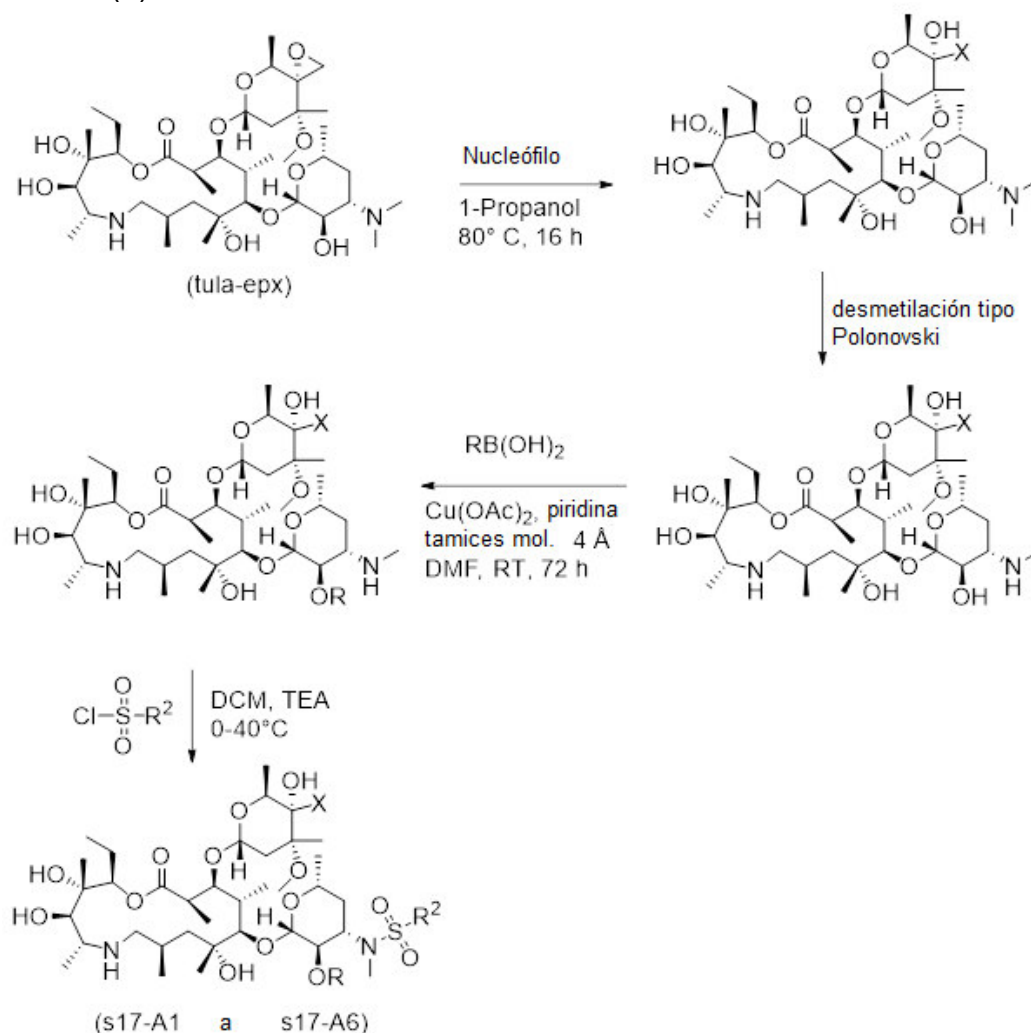


La azitromicina puede ser utilizada como material de partida para la síntesis de los compuestos de sulfamida de la Fórmula (1) de la invención, como se muestra en el Esquema 16. La azitromicina puede someterse a una reacción de desmetilación similar

a la tulatromicina en condiciones similares, tales como, entre otras, la reacción de Polonovski definida en la presente. La azitromicina desmetilada puede reaccionar con reactivos formadores de sulfamida tales como, entre otros, cloruros o fluoruros de sulfamoilo en solventes apróticos como DCM y bases suaves tales como, entre otros, TEA o DIPEA para obtener compuestos de la invención s16a-A0.

Además, la azitromicina desmetilada puede ser sometida a una segunda desmetilación, tal como se describe anteriormente mediante el uso de I_2 y NaOMe, seguida de una aminación reductiva con aldehídos correspondientes a R^1 . Los compuestos de la invención s16b-A0 pueden sintetizarse mediante la reacción de azitromicina sustituido con R^1 con reactivos formadores de sulfamida tales como, entre otros, cloruros o fluoruros de sulfamoilo en solventes apróticos tales como DCM y bases suaves tales como, entre otros, TEA o DIPEA.

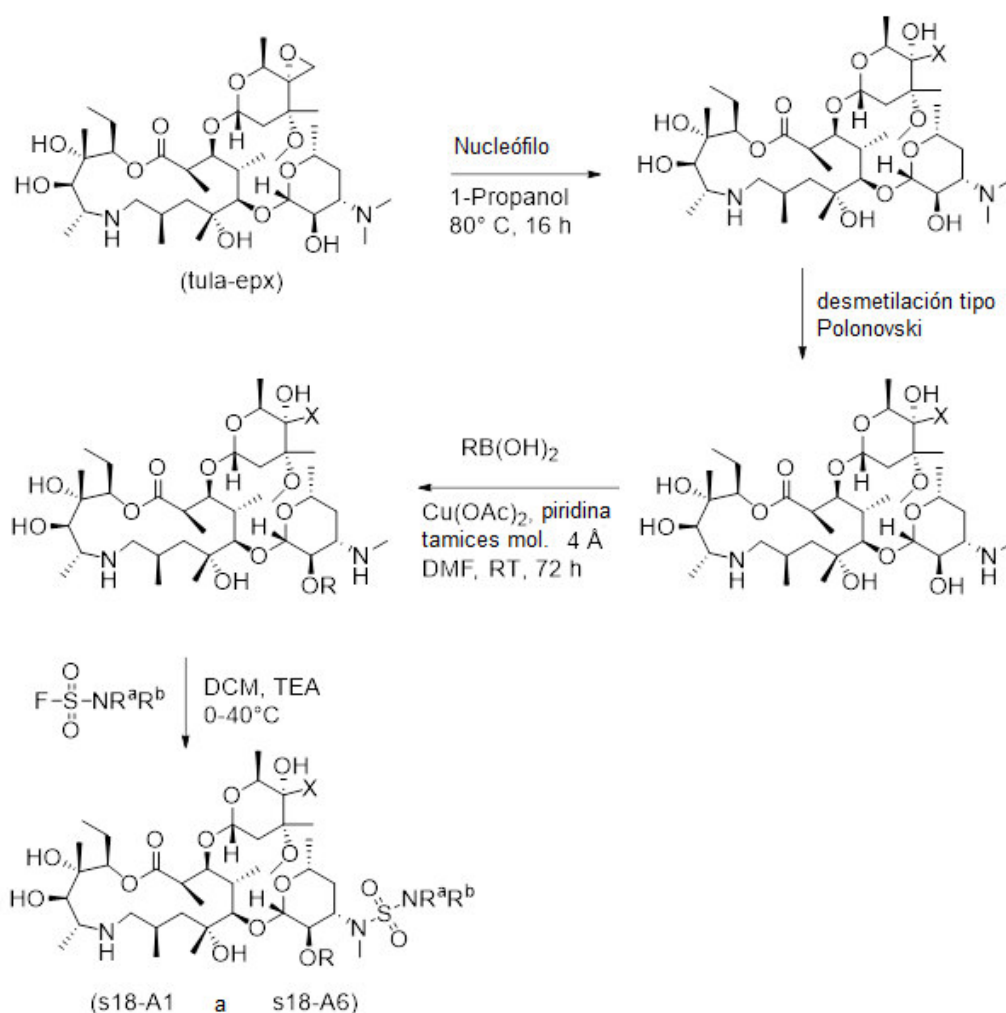
Esquema 17. Preparación de compuestos de O-arilo/heteroarilo de sulfonamida de la Fórmula (1)



Los compuestos de la Fórmula (1) adicionalmente sustituidos por un grupo R arilo/heteroarilo en el grupo hidroxilo del azúcar desosamina pueden ser sintetizados de acuerdo con la secuencia que se muestra en el Esquema 17. Las tres primeras etapas

de la secuencia se muestran en detalle en los Esquemas 2a, 2b y 2c y consisten en la apertura del grupo epóxido del epóxido de tula, seguido de una desmetilación de Polonovski. La tercera etapa es un acoplamiento tipo Chan-Lam con selectividad por el hidroxilo del azúcar desosamina. Los ácidos borónicos o ésteres borónicos arílicos o heteroarílicos pueden acoplarse selectivamente al hidroxilo de la desosamina cuando se agitan con sales de cobre tales como, entre otros, acetato de cobre (II) en presencia de bases débiles tales como la piridina, un agente secante tal como tamices moleculares, y oxígeno. La última etapa de la secuencia es una reacción de formación de sulfonamida que emplea reactivos tales como, entre otros, cloruros de sulfonilo, fluoruros y otros en solventes apróticos y bases suaves tales como, entre otras, TEA o DIPEA para obtener los compuestos deseados de combinación de sulfonamida O-arilo/heteroarilo s17-A1 a s17-A6.

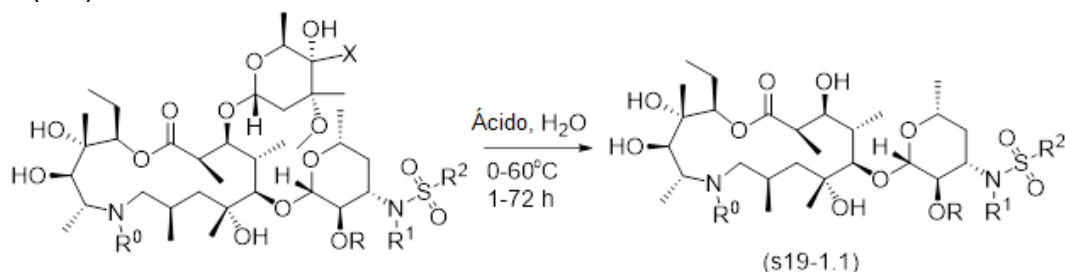
Esquema 18. Preparación de compuestos de O-arilo/heteroarilo de sulfamida de la Fórmula (1)



Los compuestos de la Fórmula (1) adicionales sustituidos por un grupo R arilo/heteroarilo en el grupo hidroxilo del azúcar desosamina pueden ser sintetizados de acuerdo con la secuencia que se muestra en el Esquema 18. Las primeras tres etapas de la secuencia se muestran en detalle en los Esquemas 5a, 5b y 5c y

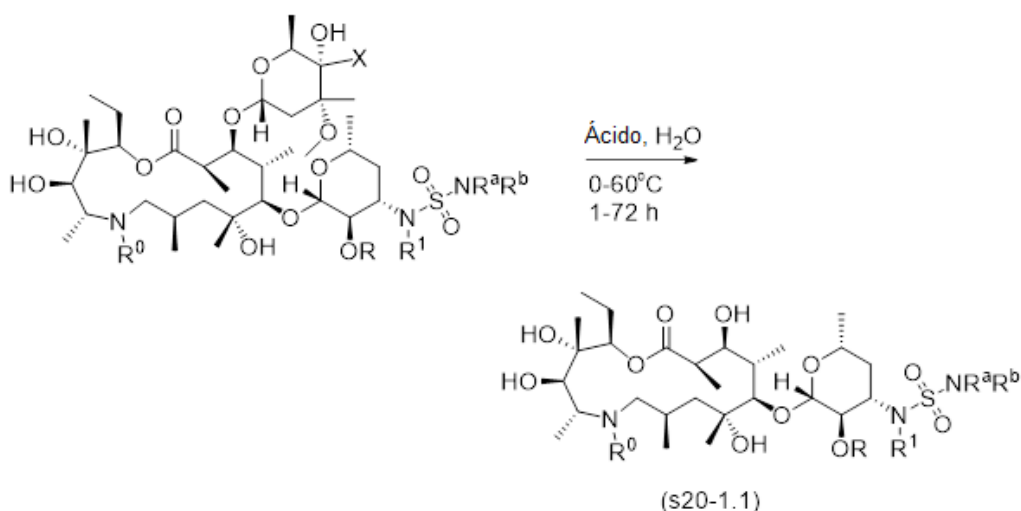
consisten en la apertura del grupo epóxido del epóxido de tula, seguido de una desmetilación de Polonovski. La tercera etapa es un acoplamiento tipo Chan-Lam con selectividad por el hidroxilo del azúcar desosamina. Los ácidos borónicos o ésteres borónicos arílicos o heteroarílicos pueden acoplarse selectivamente al hidroxilo de la desosamina cuando se agitan con sales de cobre tales como, entre otros, acetato de cobre (II) en presencia de bases débiles tales como la piridina, un agente secante tal como tamices moleculares, y oxígeno. La última etapa de la secuencia es una reacción de formación de sulfamida que emplea reactivos tales como, entre otros, cloruros de sulfamilo, fluoruros y otros en solventes apróticos y bases suaves tales como, entre otras, TEA o DIPEA para obtener los compuestos deseados de combinación de sulfamida O-arilo/heteroarilo s18-A1 a s18-A6.

Esquema 19. Preparación de compuestos de descladinosa sulfonamida de la Fórmula (1.1)



Los compuestos de descladinosa sulfonamida de la Fórmula (1.1) se pueden sintetizar fácilmente a partir de compuestos de la Fórmula (1A) al agitar dicho compuesto en ácido acético acuoso o ácido clorhídrico a temperaturas entre 0 °C y 60 °C en solventes tales como, entre otros, THF, MeCN o H₂O durante 1 a 72 horas como se muestra.

Esquema 20. Preparación de compuestos de descladinosa sulfamida de la Fórmula (1.1)

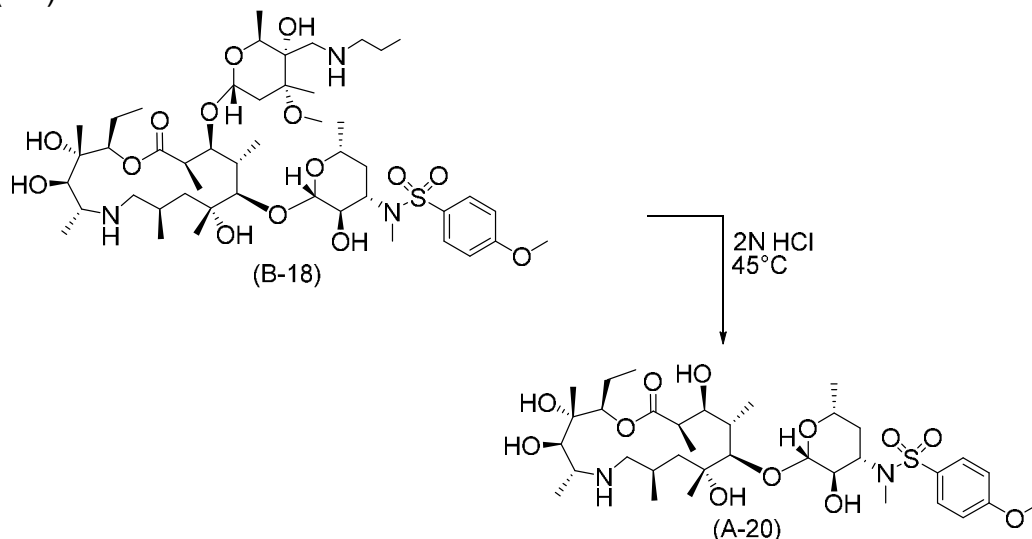


Los compuestos de descladinosa sulfamida de la Fórmula (1.1) se pueden sintetizar fácilmente a partir de compuestos de la Fórmula (1A) al agitar dicho compuesto en ácido acético acuoso o ácido clorhídrico a temperaturas entre 0 °C y

60 °C en solventes tales como, entre otros, THF, MeCN o H₂O durante 1 a 72 horas como se muestra.

Ejemplos

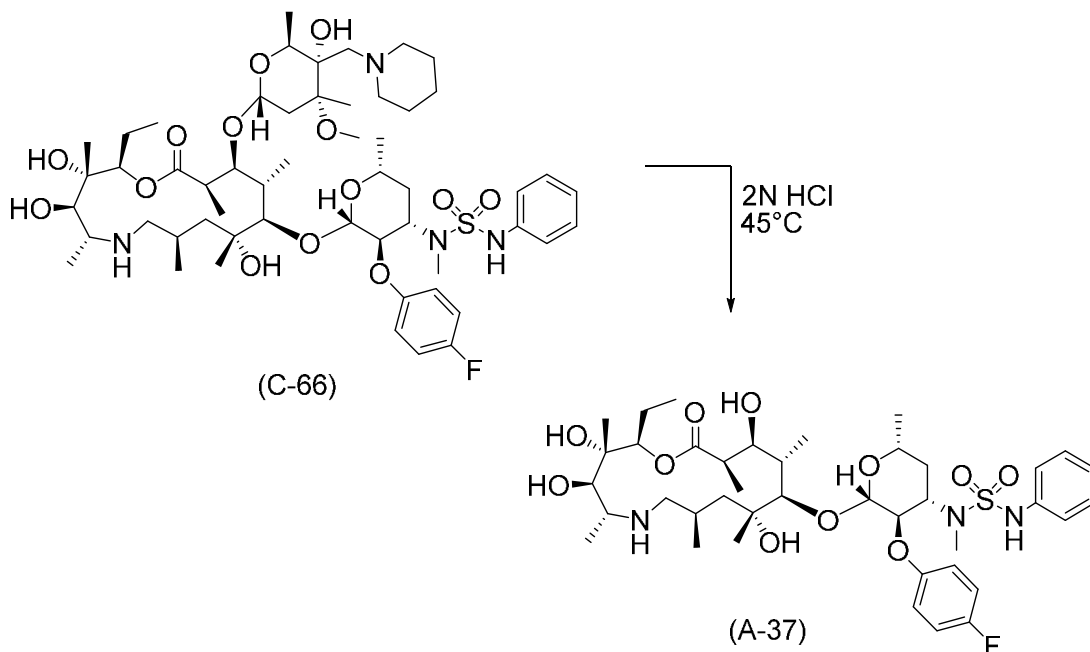
Preparación de un compuesto de descladinosa sulfonamida Ejemplo (A-20) de la Fórmula (1.1).



Al ejemplo crudo B-18 (300,0 mg) se agregó 2N HCl (5,0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 45 °C durante 2 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se vertió en una solución enfriada con hielo de NH₄OH (pH>7), se agitó durante 5 minutos, luego se concentró y se liofilizó. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con el uso de acetato de amonio como amortiguador y el material purificado se pasó a través de una columna SCX para obtener el compuesto del título como la base libre.

Los compuestos de la Fórmula (1.1) se pueden preparar de manera similar a los mostrados anteriormente, por ejemplo A-20, en condiciones similares, pero para los materiales de partida del compuesto de la Fórmula (1-A1), en lugar de los que se usan para el ejemplo B-18.

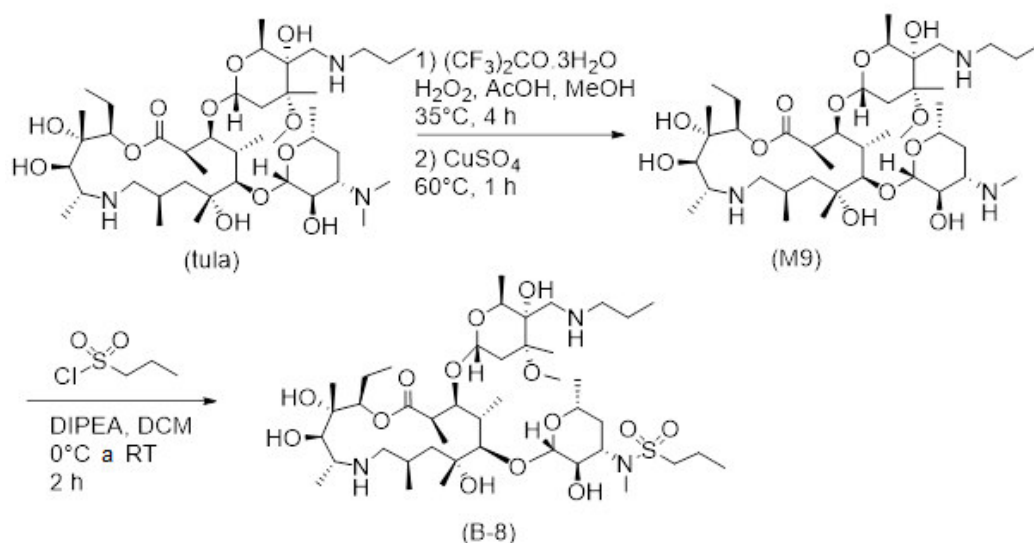
Preparación de un compuesto de descladinosa sulfonamida Ejemplo A-37 de la Fórmula (1.1).



Al ejemplo crudo C-66 (100,0 mg) se agregó 2N HCl (2,0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 45 °C durante 2 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se vertió en una solución enfriada con hielo de NH₄OH (pH>7), se agitó durante 5 minutos, luego se concentró y se liofilizó. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa con el uso de acetato de amonio como amortiguador y el material purificado se pasó a través de una columna SCX para obtener el compuesto del título como la base libre.

Los compuestos de la Fórmula (1.1) se pueden preparar de manera similar a los mostrados anteriormente, por ejemplo A-37, en condiciones similares, pero para los materiales de partida del compuesto de la Fórmula (1-A1a), en lugar de los que se usan para el ejemplo C-66.

Preparación de compuesto de sulfonamida del Ejemplo (B-8) de la Fórmula (1-A1):

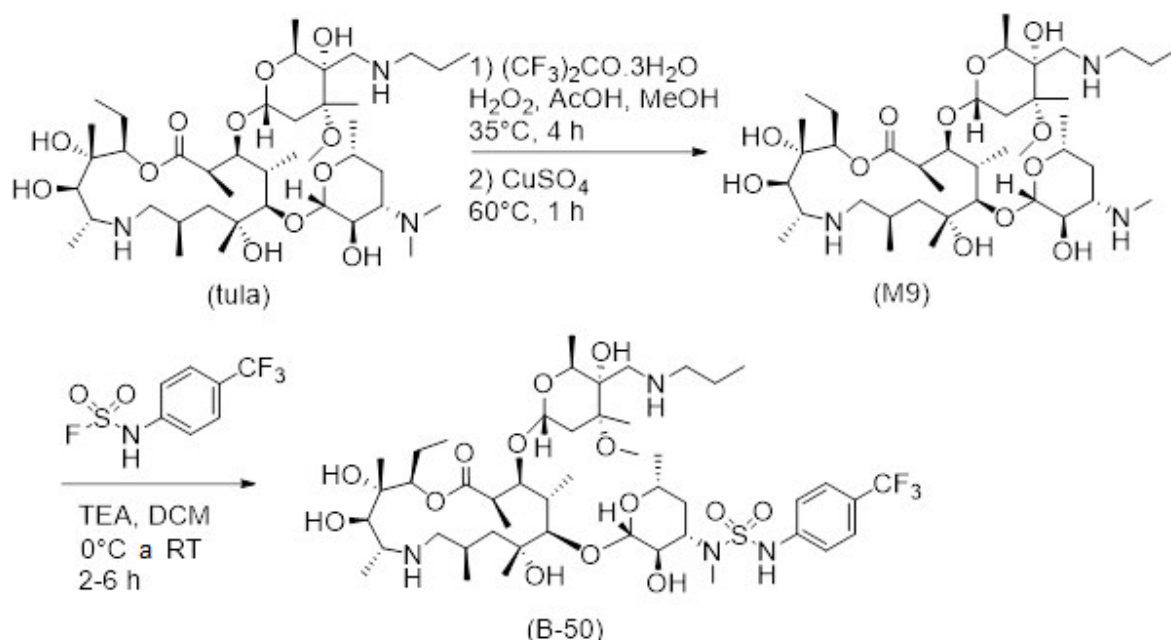


Etapa 1: A una solución de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (tula) (20,0 g, 24,8 mmol) en metanol (40 ml) y ácido acético (1,6 ml, 28 mmol), se agregó trihidrato de hexafluoroacetona (0,62 g, 2,8 mmol) y luego peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (2,88 ml, 28 mmol) y se agitó durante 4 horas a 35°C . Después de que se consumió el material de partida según LCMS, la reacción se enfrió a 20°C y se agregó sulfato de cobre(II) anhidro (4,35 g, 28 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción según LCMS, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C y se agregaron 60 ml de DCM y 80 ml de H_2O . La mezcla se basificó hasta aproximadamente pH 9,8 con amoníaco acuoso concentrado. La mezcla se concentró al vacío a una forma sólida y recristalizada de acetona/agua para obtener 14,2 g de n producto cristalino blanco (M9) que era >95 % puro mediante LCMS y se utilizó como era en la siguiente etapa.

Etapa 2: M9 de la etapa 1 (0,38 mmol, 300 mg, 1,0 eq) se disolvió en DCM (5 ml) y DIPEA (1,5 eq, 100 μl , 0,57 mmol) seguido por cloruro de propano-1-sulfonilo (1,1 eq, 59 mg, 0,42 mmol) se agregó a 0°C . La mezcla de reacción se agitó inicialmente a 0°C y luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción según el análisis de LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash inversa en C18 con 0,5 % de AcOH como modificador (de 0 a 100 % de MeCN en H_2O). Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron para obtener el compuesto deseado como la sal de acetato (16 mg).

Los compuestos de la Fórmula (1-A1) mostrados en la tabla B, en donde R^5 es H y R^6 es propilo, pueden ser sintetizados de manera similar a lo mostrado anteriormente para el Ejemplo B-8 en condiciones similares, ya sea variando el reactivo formador de sulfonamida o el material de partida y utilizando (alquil-tula-epx) como el material de partida en lugar del epóxido de tulatromicina, como se muestra en los esquemas que se muestran en la presente.

Preparación de un compuesto de sulfamida del Ejemplo (B-50) de la Fórmula (1-A1):



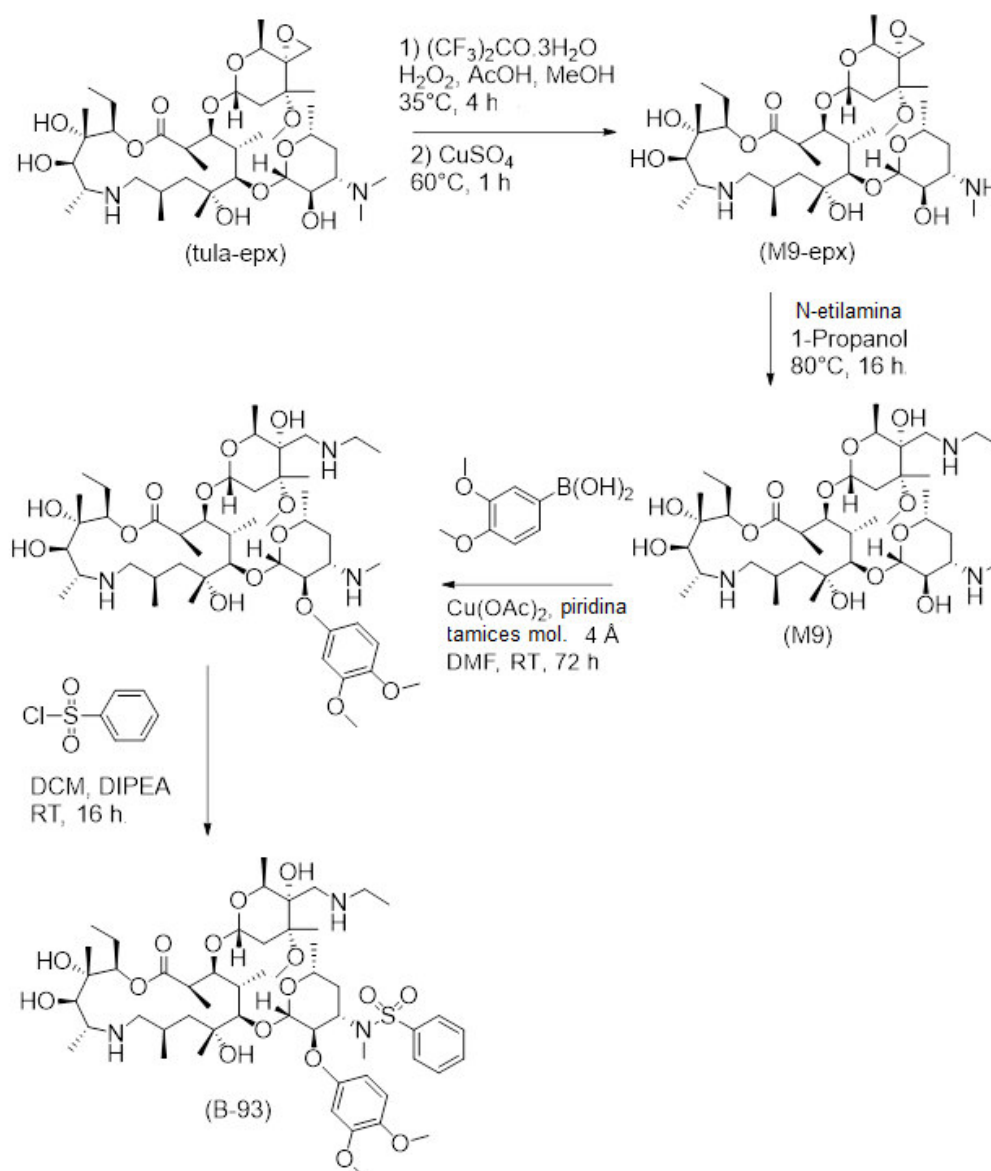
Etapas 1: A una solución de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (tula) (20,0 g, 24,8 mmol) en metanol (40 ml) y ácido acético (1,6 ml, 28 mmol), trihidrato de hexafluoroacetona (0,62 g, 2,8 mmol) y luego peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (2,88 ml, 28 mmol) se agregaron juntos y se agitaron durante 4 horas a 35°C . Después de consumido el material de partida según LCMS, la reacción se enfrió a 20°C y se agregó sulfato de cobre (II) anhidro (4,35 g, 28 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción según LCMS, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C y se agregaron 60 ml de DCM y 80 ml de H_2O . La mezcla se basificó hasta aproximadamente pH 9,8 con amoníaco acuoso concentrado. La mezcla se concentró al vacío hasta obtener un sólido y se recrystalizó a partir de acetona/agua para obtener 14,2 g de un producto cristalino blanco (M9) que era >95 % puro por LCMS y se utilizó tal como estaba en la etapa siguiente.

Etapas 2: Se disolvió M9 de la etapa 1 (0,51 mmol, 400 mg, 1,0 eq) en DCM (10 ml) y TEA (3,0 eq, 210 μl , 0,56 mmol) seguido de fluoruro de N-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoilo (1,1 eq, 135 mg, 0,42 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó inicialmente a 0°C durante 2 horas y luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción según el análisis de LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash inversa en C18 con 0,5 % de AcOH como modificador (de 0 a 100 % de MeCN en H_2O).

Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron para obtener el compuesto deseado (B-50) como la sal de acetato (194 mg).

Los compuestos de la Fórmula (1-A1) mostrados en la Tabla B donde R⁵ es H y R⁶ es propilo se pueden preparar de manera similar a la mostrada anteriormente para el Ejemplo B-50 en condiciones similares al variar el reactivo formador de sulfamida o el material de partida y mediante el uso de (alquilo -tula-epx) como material de partida en lugar de epóxido de tulatromicina, como se muestra en los esquemas de la presente.

Preparación de un compuesto de sulfonamida que es el Ejemplo B-93 de la Fórmula (1-A1):



Etapas 1: Una solución de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((3S,4S,6R,8R)-8-metoxi-4,8-dimetil-1,5-dioxaspiro[2.5]octan-6-

il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (tula-epx) (20,0g, 27 mmol) en metanol (40 ml) y ácido acético (1,6 ml, 30 mmol), hexafluoro-acetona trihidrato (0,38 ml, 3 mmol) y luego 30 % de peróxido de hidrógeno acuoso (0,62 g, 30 mmol) se mezclaron juntos y se agitaron durante 4 horas a 35 °C. Después del consumo del material de inicio según se indicó mediante LCMS, la reacción se enfrió hasta 20 °C y se agregó sulfato de cobre(II) anhidro (4,5 g, 29 mmol) y la reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción según LCMS, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y se agregaron 60 ml de DCM y 80 ml de H₂O. La mezcla se basificó hasta aproximadamente pH 9,8 con amoníaco acuoso concentrado. La mezcla se concentró al vacío hasta obtener un sólido y se recrystalizó a partir de acetona/agua para obtener 60 g de un producto cristalino blanco (M9-epx) que era 95 % puro mediante LCMS, y se lo usó tal como estaba en la siguiente etapa.

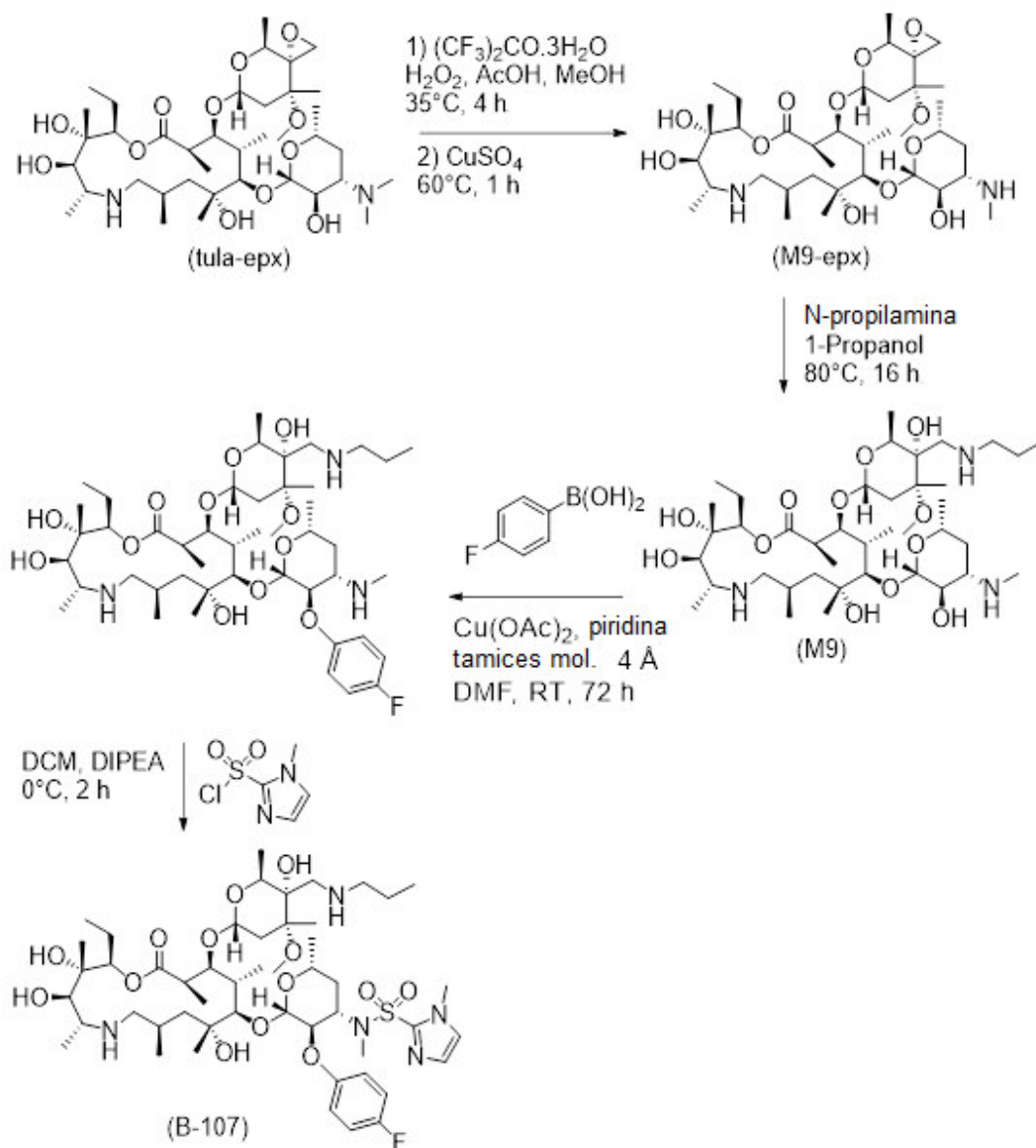
Etapa 2: Una solución de 10 g (13,14 mmol) de M9-epx de la etapa 1 y 10,9 ml de N-etilamina (10,0 eq., 131,4 mmol) en 100 ml de 1-propanol se calentó hasta 80 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, a juzgar por el análisis LCMS, los volátiles se eliminaron a presión reducida, luego se disolvieron en 100 ml de DCM y H₂O, y el pH se ajustó hasta ~9,8 con NH₄OH. La capa acuosa se extrajo 3 veces con DCM y las capas orgánicas se combinaron y se secaron en sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el material crudo que se purificó en sílice C18 mediante el uso de cromatografía flash inversa con 1,0 % de AcOH como el modificador (de 0 a 100 % de MeCN en H₂O). Las fracciones deseadas se combinaron, el pH se ajustó hasta ~9,8 con NH₄OH y se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el material deseado como un sólido amorfo blancuzco.

Etapa 3: Una mezcla del producto de la etapa 2 (250 mg, 0,32 mmol, 1,0 eq), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (88 mg, 0,47 mmol, 1,5 eq), acetato de cobre (II) (143 mg, 2,5 equiv., 0,79 mmol) tamices moleculares (4 Å, activados, 0,2 g) y piridina (51 ul, 2 eq, 0,63 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitaron a temperatura ambiente en aire seco durante 3 días. Una vez completada la reacción según el análisis de LCMS, la mezcla se filtró Celite y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó en sílice C18 mediante cromatografía ultrarrápida inversa con 1,0 % de AcOH como modificador (0 a 100 % de MeCN en H₂O). Las fracciones deseadas se combinaron, el pH se ajustó hasta ~9,8 con NH₄OH y se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el material deseado como un sólido amorfo blancuzco.

Etapa 4: El material de la etapa 3 (150 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DCM seco (3 ml) en un matraz de fondo redondo seco y se agregó DIPEA (69 ul, 2,5 eq.) seguido de cloruro de bencenosulfonilo (32 mg, 1,2 eq., 0,19 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, después de lo cual el análisis de LCMS indicó que se consumió todo el material de inicio. Los volátiles se eliminaron en una corriente de N₂ y el material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa mediante el uso de una columna C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H₂O. Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron para obtener producto deseado como una sal de acetato (99 mg, 55 % de rendimiento).

Preparación de compuesto de sulfonamida del Ejemplo B-107 de la Fórmula (1-

A1)



Etapa 1: Una solución de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((3S,4S,6R,8R)-8-metoxi-4,8-dimetil-1,5-dioxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (tula-epx) (20,0g, 27 mmol) en metanol (40 ml) y ácido acético (1,6 ml, 30 mmol), hexafluoro-acetona trihidrato (0,38 ml, 3 mmol) y luego 30 % de peróxido de hidrógeno acuoso (0,62 g, 30 mmol) se mezclaron juntos y se agitaron durante 4 horas a 35°C . Después del consumo del material de inicio según se indicó mediante LCMS, la reacción se enfrió hasta 20°C y se agregó sulfato de cobre(II) anhidro (4,5 g, 29 mmol) y la reacción se calentó hasta 60°C durante 1 hora. Una vez completada la reacción según LCMS, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C y se agregaron 60 ml de DCM y 80 ml de H_2O . La mezcla se basificó hasta aproximadamente pH 9,8 con amoníaco acuoso

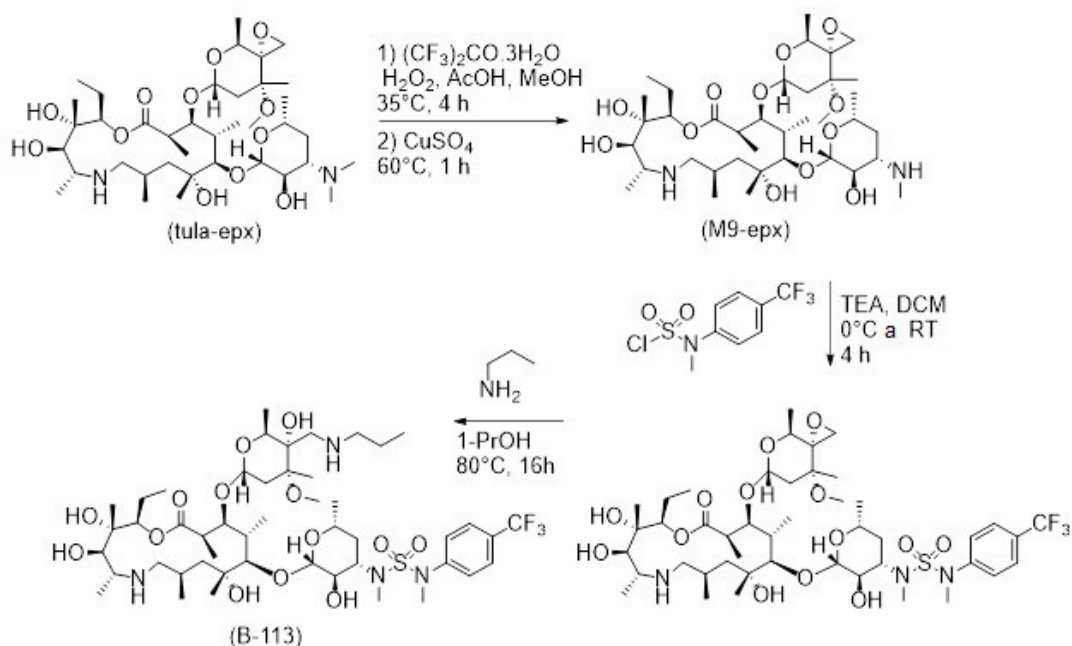
concentrado. La mezcla se concentró al vacío hasta obtener un sólido y se recrystalizó a partir de acetona/agua para obtener 16 g de un producto cristalino blanco (M9-epx) que era 95 % puro mediante LCMS, y se lo usó tal como estaba en la siguiente etapa.

Etapa 2: Una solución de 10 g (13,14 mmol) de M9-epx de la etapa 1 y 10,9 ml de n-propilamina (10,0 eq., 131,4 mmol) en 100 ml de 1-propanol se calentó hasta 80 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción según el análisis de LCMS, los volátiles se eliminaron a presión reducida, el sólido crudo restante se disolvió luego en 100 ml de DCM y H₂O, y el pH se ajustó a ~9,8 con NH₄OH. La capa acuosa se extrajo 3 veces con DCM y las capas orgánicas se combinaron y se secaron en sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el material crudo que se purificó en sílice C18 mediante el uso de cromatografía flash inversa con 1,0 % de AcOH como el modificador (de 0 a 100 % de MeCN en H₂O). Las fracciones deseadas se combinaron, el pH se ajustó hasta ~9,8 con NH₄OH y se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el material deseado como un sólido amorfo blancuzco.

Etapa 3: Una mezcla del producto de la etapa 2 (3,6 g, 4,5 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (2,5 g, 18,0 mmol, 4 eq.), acetato de cobre(II) (1,24 g, 1,5 eq., 6,8 mmol), tamices moleculares (4 Å, activados, 4,0g) y piridina (1,5 ml, 4 eq., 18,0 mmol) en DMF (35,0 ml) se agitó a temperatura ambiente en aire seco durante 3 días. Una vez completada la reacción según el análisis de LCMS, la mezcla se vertió en MTBE (70 ml) y 20 ml de 10 % de NH₃ antes de filtrarla a través de Celite. La mezcla luego se separó y se lavó con agua (50 ml), NaOH 2M (10 ml) y salmuera (10 ml) antes de evaporarla para obtener un sólido lila (5,0 g) como el material crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía flash inversa en una columna C18 con 0,5 % de AcOH como el modificador. Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron para obtener el compuesto deseado como la sal de acetato.

Etapa 4: El material de la etapa 3 (642 mg, 0,72 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DCM seco (20 ml) en un matraz de fondo redondo seco y se agregó TEA (203 µl, 2,0 eq.), seguido de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-2-sulfonilo (165 mg, 1,2 eq., 0,87 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche con una temperatura de reacción que alcanzó lentamente RT, después de lo cual el análisis de LCMS indicó que se consumió todo el material de inicio. Los volátiles se eliminaron en una corriente de N₂ y el material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa mediante el uso de una columna C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H₂O. Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron para obtener el producto deseado (B-107) como una sal de acetato (150 mg, 19 % de rendimiento).

Preparación del compuesto de sulfamida del Ejemplo (B-113) de la Fórmula (1-A1):



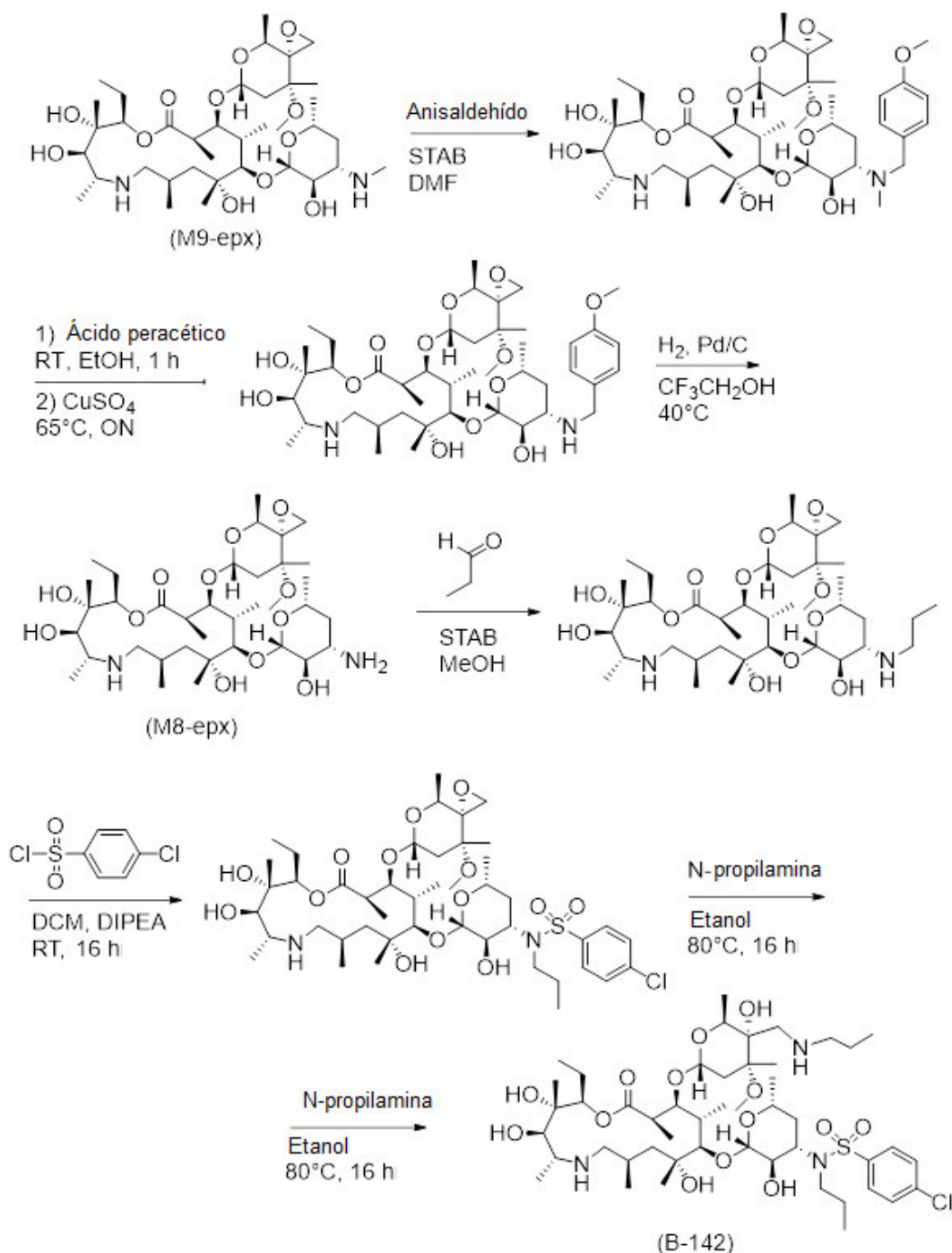
Etapa 1: Una solución de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((3S,4S,6R,8R)-8-metoxi-4,8-dimetil-1,5-dioxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (tula-epx) (20,0g, 27 mmol) en metanol (40 ml) y ácido acético (1,6 ml, 30 mmol), hexafluoroacetona trihidrato (0,38 ml, 3 mmol) y luego 30 % de peróxido de hidrógeno acuoso (0,62g, 30 mmol) se mezclaron y se agitaron durante 4 horas a 35°C . Después de consumirse el material de inicio según indicó LCMS, la reacción se enfrió hasta 20°C y se agregó sulfato de cobre(II) anhidro (4,5 g, 29 mmol) y la reacción se calentó hasta 60°C durante 1 hora. Una vez completada la reacción según LCMS, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C y se agregaron 60 ml de DCM y 80 ml de H_2O . La mezcla se basificó hasta aproximadamente pH 9,8 con amoníaco acuoso concentrado. La mezcla se concentró al vacío hasta obtener un sólido y se recrystalizó a partir de acetona/agua para obtener 16 g de un producto cristalino blanco (M9-epx) que era 95 % puro mediante LCMS, y se lo usó tal como estaba en la siguiente etapa.

Etapa 2: A una solución de 5,0 g (6,83 mmol) de M9-epx de la etapa 1 y 1,8 ml de TEA (1,5 eq., 10,2 mmol) en 50 ml de DCM seco a 0°C , se agregó una solución de cloruro de N-metil-4-(trifluorometil)fenilsulfamoilo (1,2 eq.) en DCM (5 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó inicialmente a 0°C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada la reacción según el análisis de LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, seguida de una solución de salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se concentró a presión reducida y se trituró el material resultante con 30 % de Et_2O en pentano para obtener un material sólido libre (~5,2 g) que se utilizó en la siguiente etapa.

Etapa 3: El producto de la etapa 2 (0,22 mmol, 200 mg, 1,00 eq.) se disolvió en n-PrOH (2,5 ml) y se agregó n-propilamina (5,0 eq., 0,11 ml, 1,10 mmol). La solución resultante se agitó a 70°C durante la noche. Una vez completada la reacción según el

análisis de LCMS, los volátiles se eliminaron en una corriente de N_2 y el crudo se purificó mediante cromatografía flash inversa de C18 con 0,5 % de AcOH como modificador (de 0 a 100 % de MeCN en H_2O). Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron para obtener el compuesto deseado (B-113) como la sal de acetato (48 mg, 25 %).

Se muestra a continuación la preparación de un compuesto de sulfonamida de la Fórmula (1-A1) que es el Ejemplo B-142 mediante el uso de una modificación del esquema 7 en donde el nucleófilo utilizado en la última etapa para abrir el epóxido es N-propilamina y de tal manera que R^1 es propilo de una reacción de aminación reductora con propionaldehído:



Etapa 1: 1,0 g (1,36 mmol, 1,00 eq.) de epóxido M9 se disolvió en 10 ml de DMF seco en un matraz de fondo redondo y 50 ml y se agregaron 2,0 eq. de *p*-anisaldehído (0,332 ml, 2,73 mmol), seguidos de 1,17 g de triacetoxiborohidruro de sodio (STAB, 4,0 eq., 5,5 mmol). La solución resultante se calentó a 40 °C durante 2 horas. Se agregaron 0,6 g adicionales (2,7 mmol, 2,0 eq.) de STAB y la solución resultante se calentó a 40 °C durante la noche, después de lo cual el análisis de LCMS mostró el consumo total del material de inicio. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta 0 °C y se agregaron

5 ml de una solución saturada de NH_4Cl , y la solución se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (30 ml y H_2O) y se transfirió a una ampolla de decantación. El pH se ajustó hasta $\text{pH} \sim 12$ con NH_4OH y se extrajo 3 veces con 20 ml de DCM. Los orgánicos se combinaron y se secaron en MgSO_4 y se eliminaron a presión reducida para obtener el material crudo que se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna de C18 que se eluyó con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H_2O . Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, el pH se ajustó hasta $\text{pH} \sim 12$ con NH_4OH y se extrajo 3 veces con 50 ml de DCM para obtener el producto deseado como una base libre (1008 mg, 87 %)

Etapas 2: 1008 mg de producto de la etapa 1 (1,18 mmol, 1,00 eq.) se disolvieron en 10 ml de EtOH seco y se agregó ácido peracético (32 % de solución diluida en ácido acético; 1,5 eq. 304 μl). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después de lo cual la LCMS mostró una conversión completa al óxido de N correspondiente. Después se agregó sulfato de cobre(II) anhidro (3,0 eq.; 566 mg) y la solución se agitó a 65 °C durante 4 horas, después de lo cual la LCMS mostró una reacción completa con 41 % de producto debencilado y 44 % de producto desmetilado. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de DCM y H_2O , y el pH se ajustó hasta ~ 12 con NH_4OH . El material crudo se extrajo 3 veces con DCM y los orgánicos se combinaron, se secaron en MgSO_4 , y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H_2O . Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, el pH se ajustó hasta $\text{pH} \sim 12$ con NH_4OH y se extrajo 3 veces con 50 ml de DCM para obtener el producto deseado como una base libre (250 mg, 25 % de rendimiento).

Etapas 3: El producto de la etapa 2 (250 mg, 0,30 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en 10 ml de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$. Se agregó 5 % de Pd/C (25 mg) y la lechada resultante se hidrogenó en H_2 a presión de globo a 40 °C durante la noche después de lo cual la LCMS mostró reacción completa. El Pd/C se filtró en Celite y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el producto deseado (epóxido M8; M8-epx) como un polvo blanco (195 mg, 91 %).

Etapas 4: El producto de la etapa 3 (M8-epx, 250 mg, 1,0 eq., 0,35 mmol) se disolvió en 5 ml de MeOH seco en un matraz de fondo redondo y 25 ml y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó propionaldehído (1,2 eq., 30 μl), seguido de una adición en porciones de triacetoxiborohidruro de sodio (5 eq., 369 mg). La solución se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual la LCMS mostró una conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta 0 °C y se agregó 1 ml de una solución saturada de NH_4Cl , y la solución se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (30 ml y H_2O) y se transfirió a una ampolla de decantación. El pH se ajustó hasta $\text{pH} \sim 12$ con NH_4OH y se extrajo 3 veces con 20 ml de DCM. Los orgánicos se combinaron y se secaron en MgSO_4 y se eliminaron a presión reducida para obtener el producto deseado (250 mg) como un material sólido blanco con ~ 80 % de pureza de LCMS que se utilizó de esta manera en una apertura de epóxido posterior.

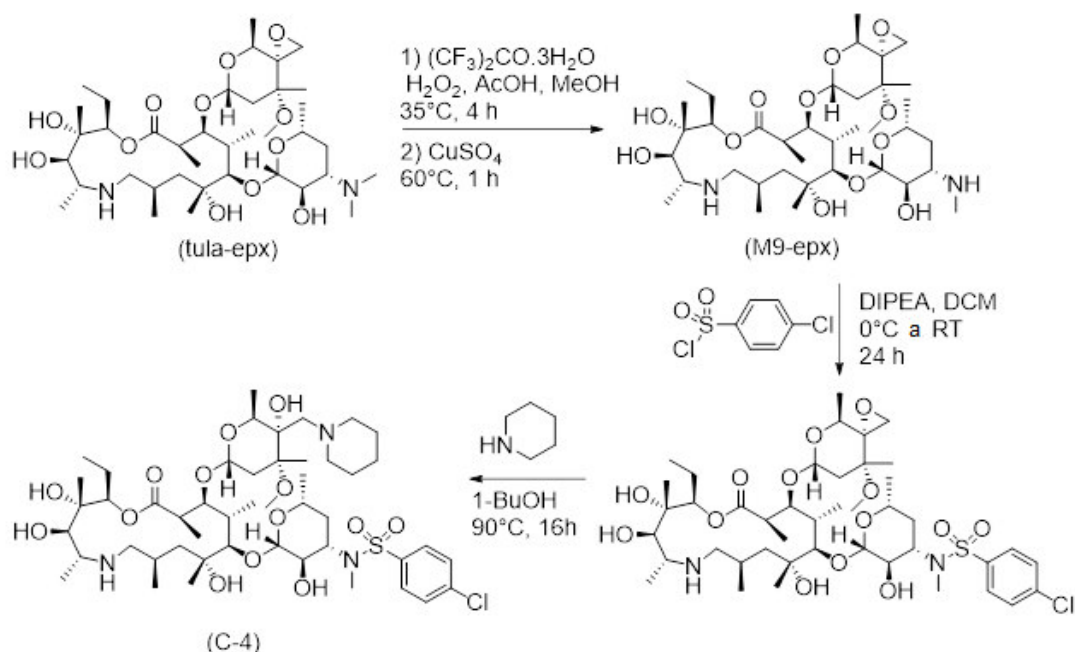
Etapas 5: El material de la etapa 4 (200 mg, 0,32 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DCM seco (5 ml) en un matraz de fondo redondo seco y se agregó DIPEA (0,141 ml, 2,5 eq.), seguido de cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (1,2 eq.) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó durante la noche, después de lo cual el análisis de LCMS indicó que se

consumió todo el material de inicio. Los volátiles se eliminaron en una corriente de N_2 y el material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H_2O . Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, el pH se ajustó hasta pH~12 con NH_4OH y se extrajo 3 veces con 50 ml de DCM para obtener el producto deseado como una base libre (93 mg, 32 % de rendimiento).

Etapa 6: A un vial de presión se agregaron el producto de la etapa 5 (93 mg, 0,10 mmol, 1 eq.) y EtOH (2 ml), seguidos de N-propilamina (103 μ l, 1,25 mmol, 12 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H_2O . Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron para obtener el producto deseado como la sal de acetato como un sólido blanco (35 mg, 33 % de rendimiento).

Siguiendo este ejemplo, el grupo alquilo R^1 en el nitrógeno de desosamina se puede variar al reemplazar el propionaldehído en la cuarta etapa de la secuencia por cualquier otro alquil aldehído tal como, entre otros, acetaldehído o isobutilaldehído o carbaldehídos tales como benzaldehído o 2-piridil carbaldehído y otros. De manera similar a otros ejemplos mostrados en la presente, el epóxido se puede abrir con diversos nucleófilos tales como, entre otros, aminas primarias y secundarias, alcoholes, tioles, cianida, azida o aniones de halógeno y otros a temperatura más alta en solventes de alcohol tales como, entre otros, 1-propanol, 1-butanol o 2-propanol en la última etapa.

Preparación de compuesto de sulfonamida del Ejemplo C-4 de la Fórmula (1-A1a):



Etapa 1: Una solución de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((3S,4S,6R,8R)-8-metoxi-4,8-dimetil-1,5-dioxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (tula-epx) (20,0g,

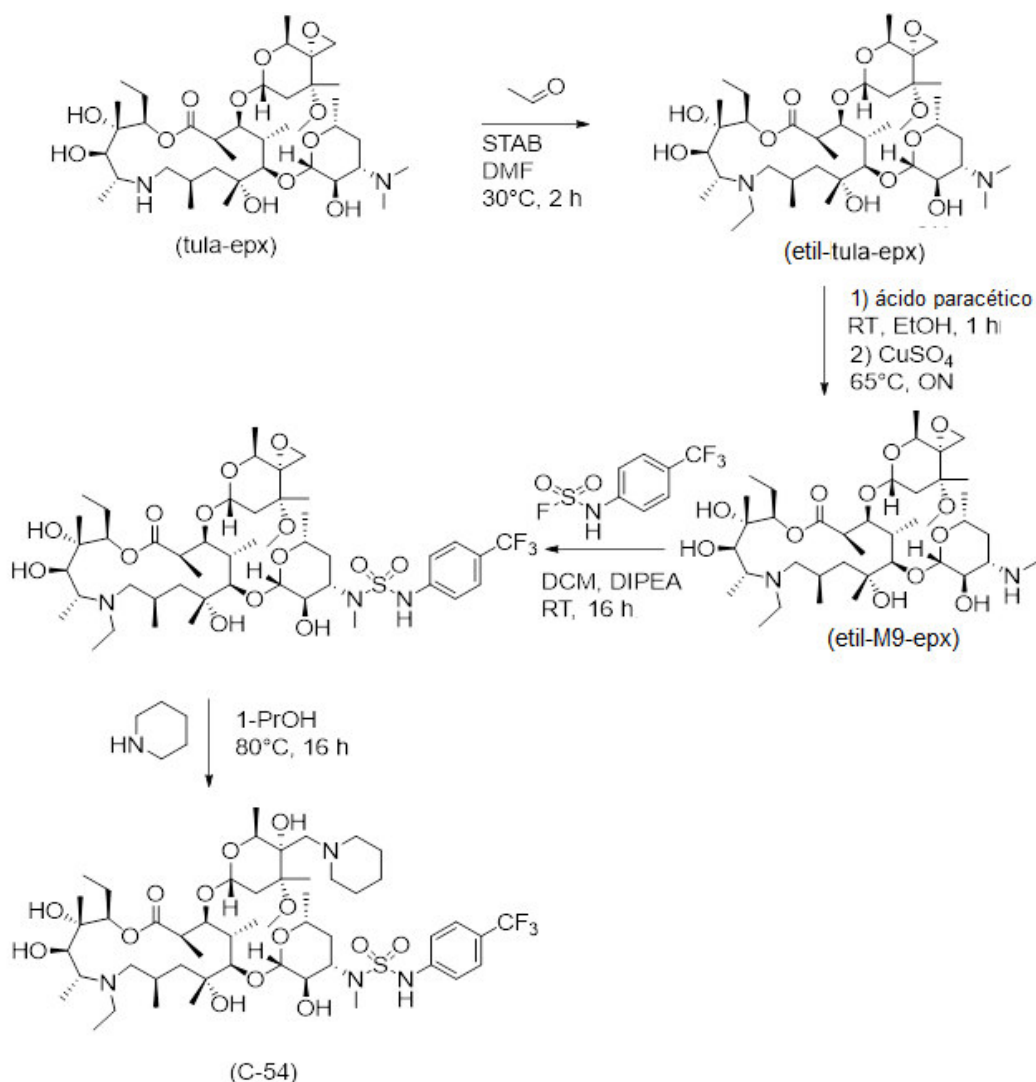
27 mmol) en metanol (40 ml) y ácido acético (1,6 ml, 30 mmol), hexafluoro-acetona trihidrato (0,38 ml, 3 mmol) y luego 30 % de peróxido de hidrógeno acuoso (0,62g, 30 mmol) se mezclaron y se agitaron durante 4 horas a 35 °C. Después de consumirse el material de inicio según indicó LCMS, la reacción se enfrió hasta 20 °C y se agregó sulfato de cobre(II) anhidro (4,5 g, 29 mmol) y la reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción según LCMS, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y se agregaron 60 ml de DCM y 80 ml de H₂O. La mezcla se basificó hasta aproximadamente pH 9,8 con amoníaco acuoso concentrado. La mezcla se concentró al vacío hasta obtener un sólido y se recrystalizó a partir de acetona/agua para obtener 60 g de un producto cristalino blanco (M9-epx) que era 95 % puro mediante LCMS, y se lo usó tal como estaba en la siguiente etapa.

Etapa 2: Una solución de 5,0 g (6,83 mmol) de M9-epx de la etapa 1 y 1,8 ml de DIPEA (1,5 eq., 10,2 mmol) en 50 ml de DCM a 0 °C se agregó lentamente a una solución de cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (1,2 eq.) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó inicialmente a 0 °C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada la reacción según el análisis de LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, seguida de una solución de salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida y se trituró el material resultante con 30 % de Et₂O en pentano para obtener un material sólido libre (~5,2 g) que se utilizó en la siguiente etapa.

Etapa 3: El producto de la etapa 2 (0,22 mmol, 200 mg, 1,00 eq.) en n-BuOH (1,5 ml) se agregó a piperidina (5,0 eq., 0,11 ml, 1,10 mmol) y la solución resultante se agitó a 90 °C durante la noche. Una vez completada la reacción según el análisis de LCMS, los volátiles se eliminaron en una corriente de N₂ y el crudo se purificó mediante cromatografía flash inversa de C18 con 0,5 % de AcOH como modificador (de 0 a 100 % de MeCN en H₂O). Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron para obtener el compuesto deseado como la sal de acetato (48 mg).

Los compuestos de la Fórmula (1-A1a) mostrados en la Tabla C pueden elaborarse de manera similar a la mostrada anteriormente para el Ejemplo C-4 en condiciones similares al variar la amina utilizada en la tercera etapa para abrir el grupo funcional epóxido o la sulfonamida que forma un reactivo o el material de inicio y utilizar (alquil-tula-epx) como el material de inicio en lugar de epóxido de tulatromicina como se muestra en los esquemas en la presente.

Preparación de un compuesto de sulfamida del Ejemplo (C-54) de la Fórmula (1-A1a):



Etapa 1: A una solución de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((3S,4S,6R,8R)-8-metoxi-4,8-dimetil-1,5-dioxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (tula-epx) (1,0 g, 1,34 mmol) y acetaldehído (3,0 eq.) en DMF seco (10 ml) se agregó STAB (6,0 eq.) y la solución resultante se agitó durante 2 horas a 30 °C. Después del consumo del material de inicio según indicó la LCMS, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 2 ml de una solución saturada de NH4Cl y la solución se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (30 ml y H2O) y se transfirió a una ampolla de decantación. El pH se ajustó hasta pH~12 con NH4OH y se extrajo 3 veces con 20 ml de DCM. Los orgánicos se combinaron y se secaron en MgSO4 y se eliminaron a presión reducida para obtener el material crudo que se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna de C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H2O. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, el pH se ajustó hasta pH~12 con NH4OH y se extrajo 3 veces con 50 ml de DCM para obtener el producto deseado como una base libre (590 mg, 53 % de rendimiento).

Etapa 2: Se disolvieron 590 mg de producto de la etapa 1 (0,76 mmol, 1,00 eq.) se disolvieron en 10 ml de EtOH seco y se agregó ácido peracético (solución diluida al 32 % en ácido acético; 1,2 eq., 192 μ l). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después de lo cual la LCMS mostró una conversión completa al óxido de N correspondiente. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (30 ml y H₂O) y se transfirió a una ampolla de decantación. El pH se ajustó hasta pH~12 con NH₄OH y se extrajo 3 veces con 20 ml de DCM. Los orgánicos se combinaron y se secaron en MgSO₄ y se eliminaron a presión reducida para obtener el óxido de N crudo. El óxido de N crudo (0,76 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en 10 ml de etanol seco y se agregó sulfato de cobre(II) pentahidrato (5,0 eq., 950 mg), y la solución se agitó a 65 °C durante 16 horas, después de lo cual la LCMS mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de DCM y H₂O, y el pH se ajustó hasta ~12 con NH₄OH. El material crudo se extrajo 3 veces con DCM y los orgánicos se combinaron, se secaron en MgSO₄, y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el producto deseado crudo con pureza de LCMS >90 % que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 3: El material de la etapa 2 (250 mg, 0,32 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DCM seco (5 ml) en un matraz de fondo redondo seco y se agregó DIPEA (0,141 ml, 2,5 eq.), y luego fluoruro de N-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoilo (1,3 eq., 135 mg, 0,42 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, después de lo cual el análisis de LCMS indicó que se consumió todo el material de inicio. Los volátiles se eliminaron en una corriente de N₂ y el material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H₂O. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, el pH se ajustó hasta pH~12 con NH₄OH y se extrajo 3 veces con 50 ml de DCM para obtener el producto deseado como una base libre (150 mg, 51 % de rendimiento).

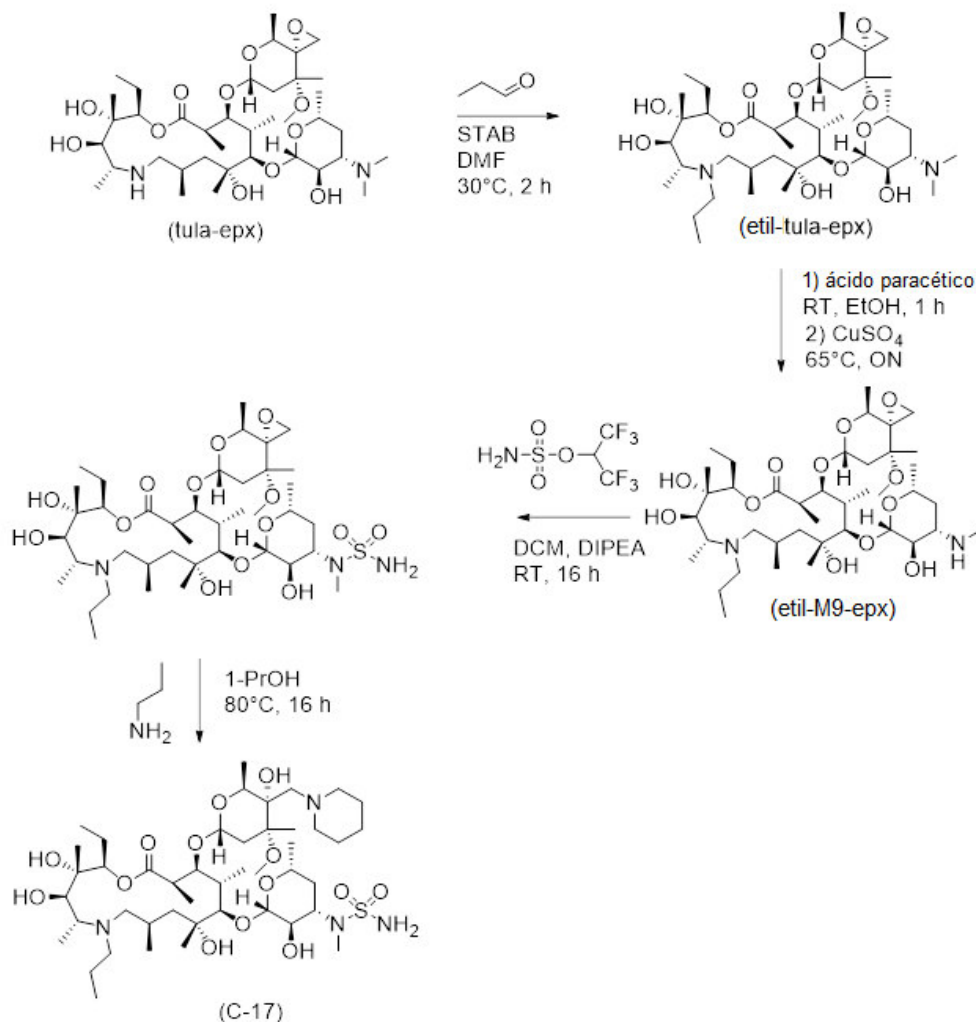
Etapa 4: A un vial de presión se agregaron el producto de la etapa 3 (150 mg, 0,17 mmol, 1 eq.) y N-propanol (5 ml), seguido de la adición de piperidina (117 μ l, 2,0 mmol, 12 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa mediante el uso de una columna C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H₂O. Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron para obtener el producto deseado (C-54) como una sal de acetato (90 mg, 53 % de rendimiento).

Siguiendo este ejemplo, el grupo alquilo R⁰ en el nitrógeno de núcleo se puede variar al reemplazar el acetaldehído en la primera etapa de la secuencia por cualquier otro alquil aldehído tal como, entre otros, formaldehído o propionaldehído y otros. De manera similar a otros ejemplos mostrados en la presente, el epóxido se puede abrir con diversos nucleófilos tales como, entre otros, aminas primarias y secundarias, alcoholes, tioles, cianida, azida o aniones de halógeno y otros a temperatura más alta en solventes de alcohol tales como, entre otros, 1-propanol, 1-butanol o 2-propanol en la última etapa.

Los compuestos de la Fórmula (1-A1a) mostrados en la Tabla C pueden elaborarse de manera similar a la mostrada anteriormente para el Ejemplo C-54 en condiciones similares al variar la amina utilizada en la cuarta etapa para abrir el grupo funcional epóxido o la sulfonamida o sulfamida que forma un reactivo o el material de inicio y utilizar (alquil-tula-epx) como el material de inicio en lugar de epóxido de

tulatromicina como se muestra en los esquemas en la presente.

Preparación de un compuesto de sulfamato cíclico del Ejemplo (C-17) de la Fórmula (1-A1a):



Etapa 1: A una solución de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((3S,4S,6R,8R)-8-metoxi-4,8-dimetil-1,5-dioxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (tula-epx) (1,0g, 1,34 mmol) y propionaldehído (2,0 eq., 2,68 mmol) en DMF seco (10 ml) se agregó STAB (4,0 eq., 5,36 mmol) y la solución resultante se calentó durante 4 horas a 45 °C. Después del consumo del material de inicio según indico LCMS, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 2 ml de una solución saturada de NH₄Cl y la solución se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (30 ml y H₂O) y se transfirió a una ampolla de decantación. El pH se ajustó hasta pH~12 con NH₄OH y se extrajo 3 veces con 20 ml de DCM. Los orgánicos se combinaron y se secaron en MgSO₄ y se eliminaron a presión reducida para obtener el material crudo que se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna de C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H₂O. Las fracciones que contenían el producto deseado se

combinaron, el pH se ajustó hasta pH~12 con NH_4OH y se extrajo 3 veces con 50 ml de DCM para obtener el producto deseado como una base libre (600 mg, 57 % de rendimiento).

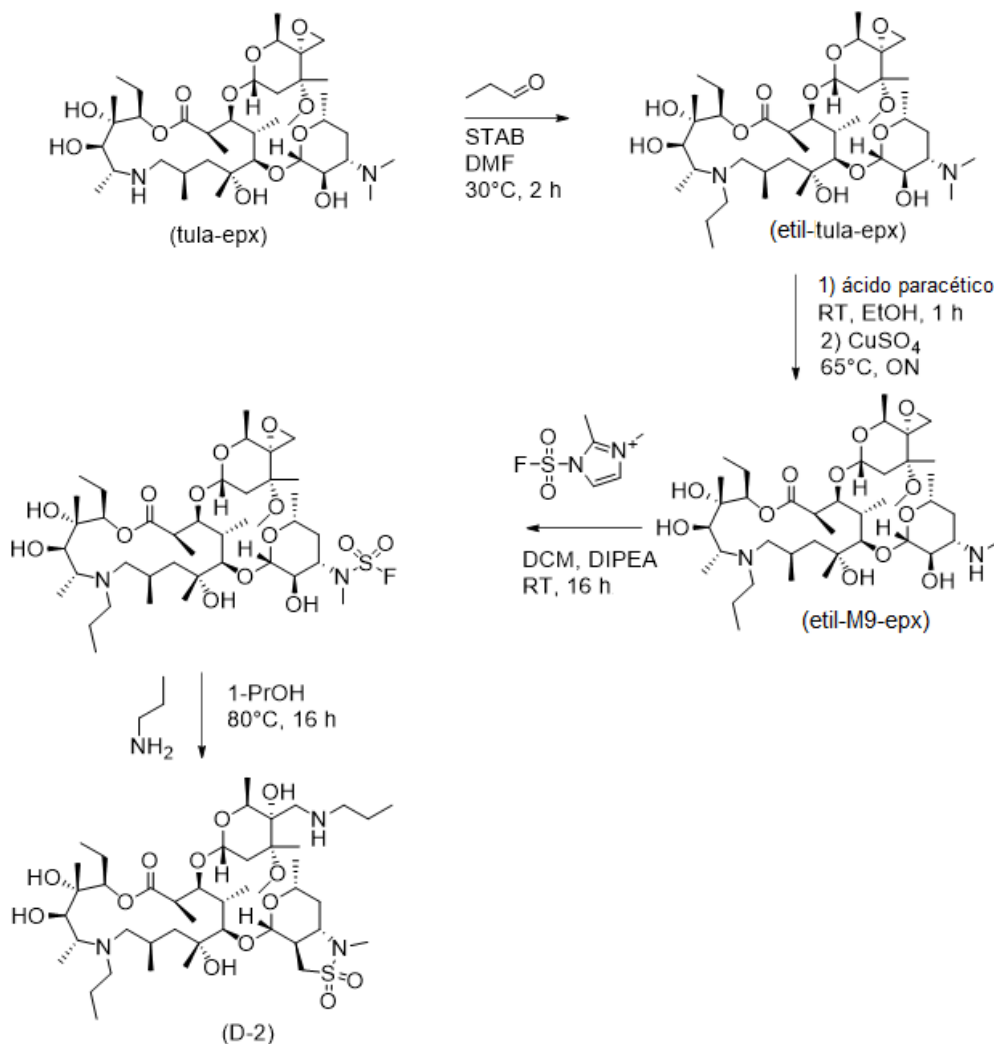
Etapa 2: Se disolvieron 590 mg de producto de la etapa 1 (0,76 mmol, 1,00 eq.) se disolvieron en 10 ml de EtOH seco y se agregó ácido peracético (solución diluida al 32 % en ácido acético; 1,2 eq., 192 μl). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después de lo cual la LCMS mostró una conversión completa al óxido de N correspondiente. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (30 ml y H_2O) y se transfirió a una ampolla de decantación. El pH se ajustó hasta pH~12 con NH_4OH y se extrajo 3 veces con 20 ml de DCM. Los orgánicos se combinaron y se secaron en MgSO_4 y se eliminaron a presión reducida para obtener el óxido de N crudo. El óxido de N crudo (0,76 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en 10 ml de etanol seco y se agregó sulfato de cobre(II) pentahidrato (5,0 eq., 950 mg), y la solución se agitó a 65 °C durante 16 horas, después de lo cual la LCMS mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de DCM y H_2O , y el pH se ajustó hasta ~12 con NH_4OH . El material crudo se extrajo 3 veces con DCM y los orgánicos se combinaron, se secaron en MgSO_4 y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el producto crudo deseado con LCMS pureza >85 % que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 3: El material de la etapa 2 (150 mg, 0,19 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DCM seco (1,4 ml) en un matraz de fondo redondo seco y se agregó piridina (0,6 ml, 40,0 eq.), seguida de [2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etil] sulfamato (Organic Letters, Vol. 23, 2021, páginas 3373–3378) (1,2 eq., 0,57 mg, 0,23 mmol), tras lo cual la solución se agitó a 40 °C durante 24 horas, después de lo cual el análisis de LCMS indicó que se consumió todo el material de inicio. Los volátiles se eliminaron en una corriente de N_2 y el material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H_2O . Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, el pH se ajustó hasta pH~12 con NH_4OH y se extrajo 3 veces con 50 ml de DCM para obtener el producto deseado como una base libre (105 mg, 64 % de rendimiento).

Etapa 4: A un vial de presión se agregaron el producto de la etapa 3 (250 mg, 0,29 mmol, 1 eq.) y N-propanol (4 ml), seguido de la adición de piperidina (434 μl , 4,4 mmol, 15 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa mediante el uso de una columna C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H_2O . Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron para obtener el producto deseado (C-17) como una sal de acetato (58 mg, 20 % de rendimiento).

Siguiendo este ejemplo, el grupo alquilo R^0 en el nitrógeno de núcleo se puede variar al reemplazar el acetaldehído en la primera etapa de la secuencia por cualquier otro alquil aldehído tal como, entre otros, formaldehído o propionaldehído y otros. La secuencia también puede iniciarse a partir de epóxido de tulatromicina y la etapa de aminación reductora se puede obviar de modo que $\text{R}^0=\text{H}$. De manera similar a otros ejemplos mostrados en la presente, el epóxido se puede abrir con diversos nucleófilos tales como, entre otros, aminas primarias y secundarias, alcoholes, tioles, cianida, azida o aniones de halógeno y otros a temperatura más alta en solventes de alcohol tales como, entre otros, 1-propanol, 1-butanol o 2-propanol en la última etapa.

Preparación de un compuesto de sulfamato cíclico del Ejemplo (D-2) de la Fórmula (2-A1):



Etapa 1: A una solución de (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((3S,4S,6R,8R)-8-metoxi-4,8-dimetil-1,5-dioxaspiro[2.5]octan-6-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona (tula-epx) (1,0g, 1,34 mmol) y propionaldehído (2,0 eq., 2,68 mmol) en DMF seco (10 ml) se agregó STAB (4,0 eq., 5,36 mmol) y la solución resultante se calentó durante 4 horas a 45 °C. Después del consumo del material de inicio según indico LCMS, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregaron 2 ml de una solución saturada de NH₄Cl y la solución se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (30 ml) y H₂O) y se transfirió a una ampolla de decantación. El pH se ajustó hasta pH~12 con NH₄OH y se extrajo 3 veces con 20 ml de DCM. Los orgánicos se combinaron y se secaron en MgSO₄ y se eliminaron a presión reducida para obtener el material crudo que se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna de C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H₂O. Las fracciones que contenían el producto deseado se

combinaron, el pH se ajustó hasta pH~12 con NH_4OH y se extrajo 3 veces con 50 ml de DCM para obtener el producto deseado como una base libre (600 mg, 57 % de rendimiento).

Etapa 2: Se disolvieron 590 mg de producto de la etapa 1 (0,76 mmol, 1,00 eq.) se disolvieron en 10 ml de EtOH seco y se agregó ácido peracético (solución diluida al 32 % en ácido acético; 1,2 eq., 192 μl). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después de lo cual la LCMS mostró una conversión completa al óxido de N correspondiente. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (30 ml y H_2O) y se transfirió a una ampolla de decantación. El pH se ajustó hasta pH~12 con NH_4OH y se extrajo 3 veces con 20 ml de DCM. Los orgánicos se combinaron y se secaron en MgSO_4 y se eliminaron a presión reducida para obtener el óxido de N crudo. El óxido de N crudo (0,76 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en 10 ml de etanol seco y se agregó sulfato de cobre(II) pentahidrato (5,0 eq., 950 mg), y la solución se agitó a 65 °C durante 16 horas, después de lo cual la LCMS mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de DCM y H_2O , y el pH se ajustó hasta ~12 con NH_4OH . El material crudo se extrajo 3 veces con DCM y los orgánicos se combinaron, se secaron en MgSO_4 y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el producto crudo deseado con LCMS pureza >85 % que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 3: El material de la etapa 2 (150 mg, 0,19 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en MeCN seco (1,5 ml) en un matraz de fondo redondo seco y se agregó DIPEA (0,338 ml, 10,0 eq.), seguida de trifluorometansulfonato de 1-(fluorosulfonil)-2,3-dimetil-1H-imidazol-3-io (1,3 eq., 0,84 mg, 0,25 mmol), tras lo cual la solución se volvió naranja inmediatamente. La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual el análisis de LCMS indicó que se consumió todo el material de inicio. Los volátiles se eliminaron en una corriente de N_2 y el material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H_2O . Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, el pH se ajustó hasta pH~12 con NH_4OH y se extrajo 3 veces con 50 ml de DCM para obtener el producto deseado como una base libre (39 mg, 24 % de rendimiento).

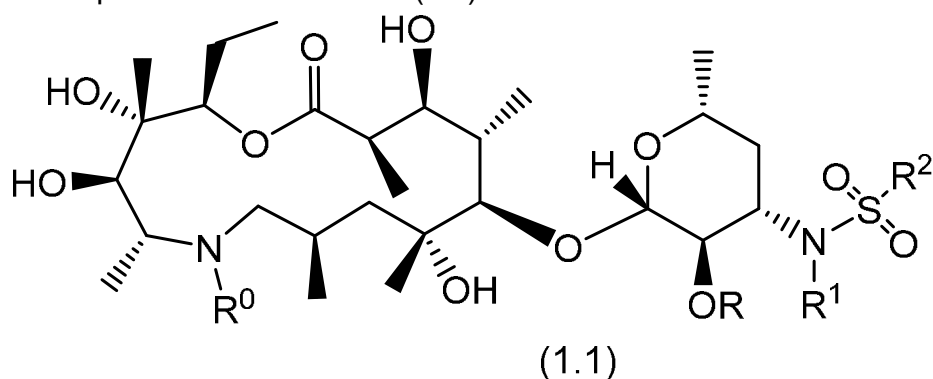
Etapa 4: A un vial de presión se agregaron el producto de la etapa 3 (39 mg, 0,046 mmol, 1 eq.) y etanol (3 ml), seguidos de la adición de 1-propilamina (187 μl , 2,27 mmol, 50 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 6 horas, tras lo cual el análisis de LCMS mostró que se completó la reacción. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa mediante el uso de una columna C18 con un gradiente de 1 % de AcOH en MeCN y H_2O . Las fracciones que contenían el producto deseado se liofilizaron para obtener producto deseado (D-2) como una sal de acetato (20 mg, 49 % de rendimiento).

Siguiendo este ejemplo, el grupo alquilo R^0 en el nitrógeno de núcleo se puede variar al reemplazar el acetaldehído en la primera etapa de la secuencia por cualquier otro alquil aldehído tal como, entre otros, formaldehído o propionaldehído. La secuencia también puede iniciarse a partir de epóxido de tulatromicina y la etapa de aminación reductora se puede obviar de modo que $\text{R}^0=\text{H}$. De manera similar a otros ejemplos mostrados en la presente, el epóxido se puede abrir con diversos nucleófilos tales como, entre otros, aminas primarias y secundarias, alcoholes, tioles, cianida, azida o aniones de halógeno y otros a temperatura más alta en solventes de alcohol tales

como, entre otros, 1-propanol, 1-butanol o 2-propanol en la última etapa.

Los compuestos de la Fórmula (1-A1a) mostrados en la Tabla C pueden elaborarse de manera similar a la mostrada anteriormente para el Ejemplo C-54 en condiciones similares al variar la amina utilizada en la cuarta etapa para abrir el grupo funcional epóxido o la sulfonamida o sulfamida que forma un reactivo o el material de inicio y utilizar (alquil-tula-epx) como el material de inicio en lugar de epóxido de tulatromicina como se muestra en los esquemas en la presente.

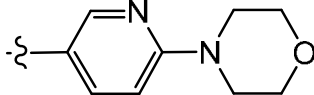
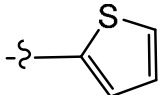
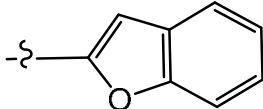
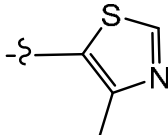
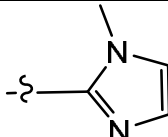
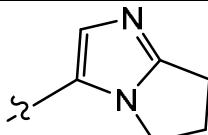
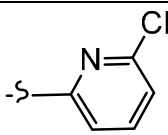
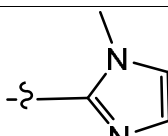
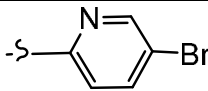
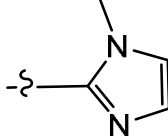
Los siguientes compuestos de la Fórmula (1.1) se prepararon de acuerdo con los esquemas y procedimientos descritos en la presente; se muestran en la Tabla A. Los nombres de los compuestos de la Fórmula (1.1)

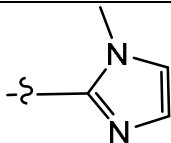


respectivos se proporcionan debajo de la Tabla.

Tabla A. Compuestos de la Fórmula (1.1)

R⁰ y R¹ son metilo			
N.º de Ej.	R	R²	Masa [M+H]⁺
A-1	4-metoxifenilo	fenilo	823
A-2	3-CF ₃ , 4-fluorofenilo	fenilo	879
A-3	fenilo	fenilo	793
R⁰ es H y R¹ es metilo			
N.º de Ej.	R	R²	Masa [M+H]⁺
A-4	fenilo	-NHfenilo	794
A-5	3-cloro, 4-CF ₃ fenilo	3-cloro, 4-fluorofenilo	934
A-6	4-fluoro, 3-CF ₃ fenilo	3-cloro, 4-fluorofenilo	917
A-7	3-cloro, 4-CF ₃ fenilo	fenilo	881
A-8	3,4-dimetoxifenilo	fenilo	839
A-9	4-metoxifenilo	fenilo	809
A-10	4-fluoro, 3-CF ₃ fenilo	fenilo	865
A-11	H	3-metoxifenilo	733
A-12	H	2-metilo, 3-bromofenilo	739
A-13	H	3,4-difluorofenilo	739
A-14	H	3-cloro, 4-fluorofenilo	755
A-15	H	3-ciano, 4-fluorofenilo	746
A-16	H	fenilo	703
A-17	H	4-fluorofenilo	721

A-18	H	2-nitrofenilo	748
A-19	H	4-nitrofenilo	748
A-20	H	4-metoxifenilo	733
A-21	4-fluorofenilo		883
A-22	4-fluorofenilo		803
A-23	4-fluorofenilo	fenilo	797
A-24	4-fluorofenilo		837
A-25	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	815
A-26*	4-fluorofenilo		818
A-27	4-fluorofenilo		801
A-28	4-fluorofenilo		827
A-29	4-fluorofenilo		832
A-30	4-fluorofenilo	4-clorofenilo	831
A-31	3-cloro, 4-CF ₃ fenilo		885
A-32	fenilo	ciclopropilo	743
A-33	4-fluorofenilo		877
A-34	4-fluoro, 3-CF ₃ fenilo		869

A-35	3-cloro, 4-metoxifenilo		848
A-36	4-metoxifenilo	-NHfenilo	824
A-37	4-fluorofenilo	-NHfenilo	812

*MIC≤64 µg/ml para al menos una cepa patogénica de BRD

Nombres de ejemplo de Fórmula (1.1) Tabla A:

A-1. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi]-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N-metilbencensulfonamida;

A-2. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

A-3. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metil-3-fenoxitetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

A-4. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-11-[(2R,3S,4R,6S)-6-metil-4-[metil(fenilsulfamoil)-amino]-3-fenoxioxan-2-il]oxi-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

A-5. 3-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-3-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida;

A-6. 3-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida;

A-7. N-((2S,3R,4S,6R)-3-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

A-8. N-((2S,3R,4S,6R)-3-(3,4-dimetoxifenoxi)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

A-9. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

A-10. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

A-11. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-3-metoxi-N-metilbencensulfonamida;

A-12. 3-bromo-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N,2-dimetilbencensulfonamida;

A-13. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-difluoro-N-metilbencensulfonamida;

A-14. 3-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida;

A-15. 3-ciano-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida;

A-16. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

A-17. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida;

A-18. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metil-2-nitrobencensulfonamida;

A-19. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metil-4-nitrobencensulfonamida;

A-20. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-metoxi-N-metilbencensulfonamida;

A-21. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metil-6-morfolinopiridin-3-sulfonamida;

A-22. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metiltiofen-2-sulfonamida;

A-23. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

A-24. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N-metil-1-benzofuran-2-sulfonamida;

A-25. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida

A-26. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-

3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metiltiazolil-5-sulfonamida;

A-27. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N,1-dimetil-1H-imidazol-2-sulfonamida;

A-28. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metil-6,7-dihidro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-sulfonamida;

A-29. 6-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilpiridin-2-sulfonamida

A-30. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

A-31. N-((2S,3R,4S,6R)-3-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N,1-dimetil-1H-imidazol-2-sulfonamida;

A-32. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metil-3-fenoxitetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilciclopropansulfonamida;

A-33. 5-bromo-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilpiridin-2-sulfonamida;

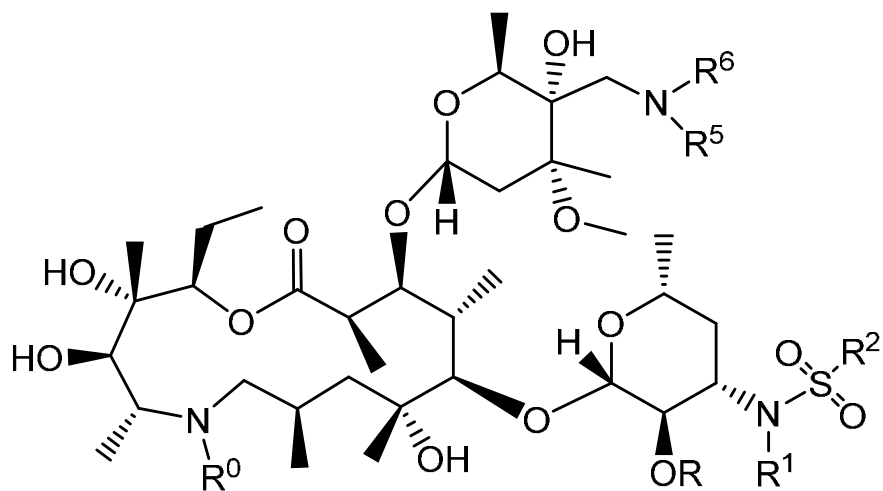
A-34. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N,1-dimetil-1H-imidazol-2-sulfonamida;

A-35. N-((2S,3R,4S,6R)-3-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N,1-dimetil-1H-imidazol-2-sulfonamida;

A-36. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-11-[(2R,3S,4R,6S)-3-(4-metoxifenoxi)-6-metil-4-[metil(fenilsulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano; y

A-37. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-11-[(2R,3S,4R,6S)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metil-4-[metil(fenilsulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano.

Los siguientes compuestos de la Fórmula (1-A1) se prepararon de acuerdo con los esquemas y procedimientos descritos en la presente y se muestran en la Tabla B. Los nombres de compuestos respectivos se proporcionan debajo de la tabla.



(1-A1)

Para claridad, la sustitución -NH-4-CF₃fenilo en la siguiente tabla es

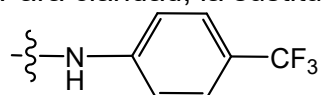
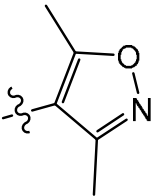
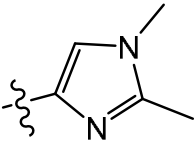
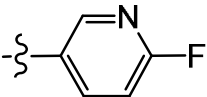
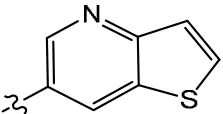
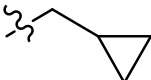
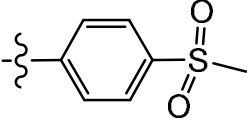
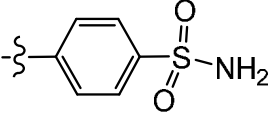
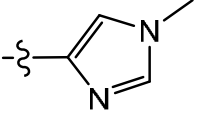
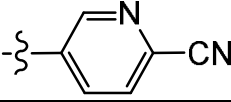
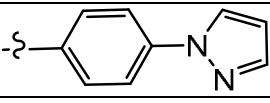
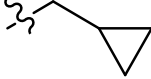
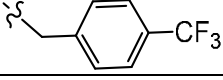
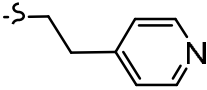
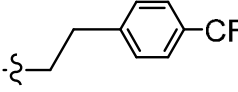
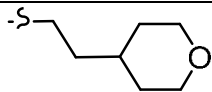
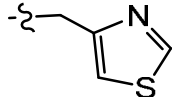
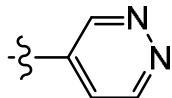
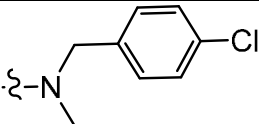
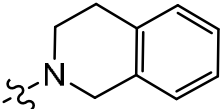
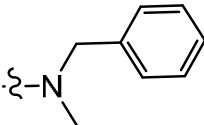
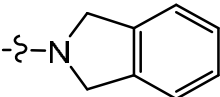
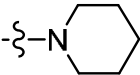
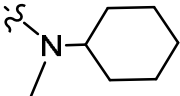
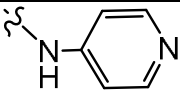
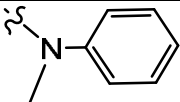
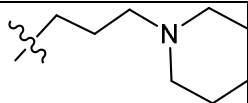
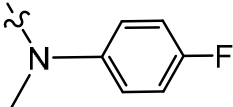
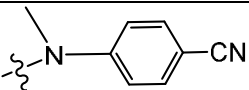
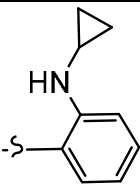
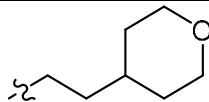
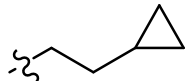
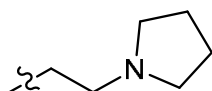
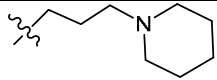
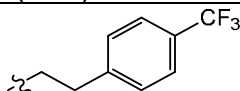


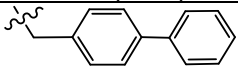
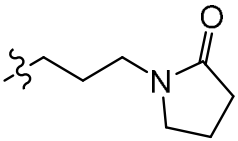
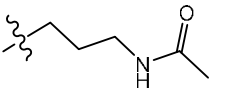
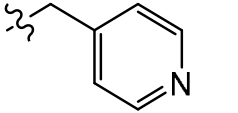
Tabla B. Compuestos de la Fórmula (1-A1)

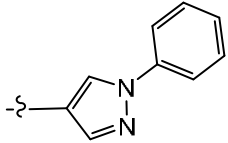
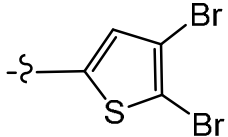
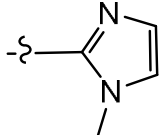
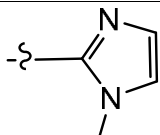
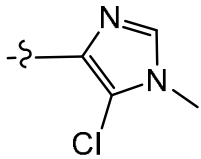
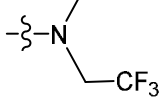
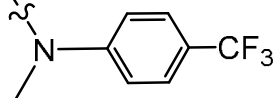
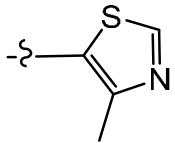
R ⁰ es H y R ¹ es metilo					
N.º de Ej.	R	R ²	R ⁵	R ⁶	Masa [M+H] ⁺
B-1	H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	propilo	914
B-2*	H	4-nitrofenilo	H	propilo	977
B-3	H	ciclohexilo	H	propilo	938
B-4	H		H	propilo	951
B-5	H		H	propilo	950
B-6	H		H	propilo	1001
B-7	H	fenilo	H	propilo	932
B-8	H	propilo	H	propilo	898
B-9	H		H	propilo	989

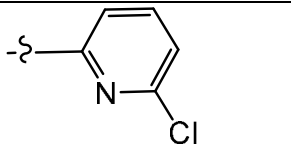
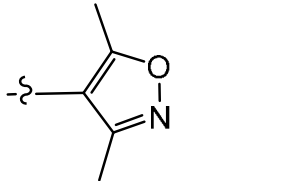
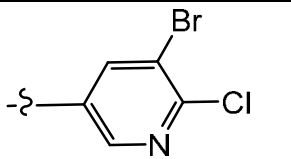
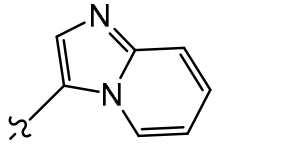
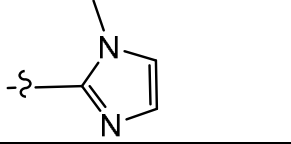
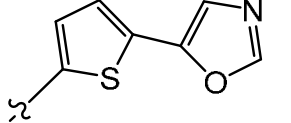
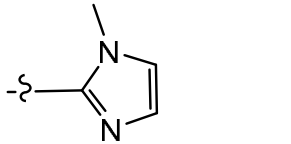
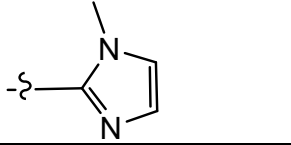
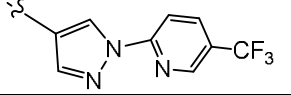
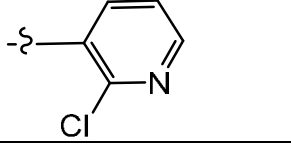
B-10	H		H	propilo	910
B-11	H		H	propilo	1010
B-12*	H	piridin-3ilo	H	propilo	933
B-13	H	4-cianofenilo	H	propilo	957
B-14	H	4-CF ₃ fenilo	H	propilo	1000
B-15	H		H	propilo	1011
B-16	H		H	propilo	936
B-17	H		H	propilo	958
B-18	H	4-metoxifenilo	H	propilo	962
B-19	H		H	propilo	998
B-20	H	4-clorofenilo	H	bencilo	1015
B-21	H	4-clorofenilo	H	- (CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	995
B-22	H	4-clorofenilo	H	ciclopentilo	993
B-23*	H	4-clorofenilo	H	ciclopropilo	965
B-24	H	4-clorofenilo	H		979
B-25	H	4-clorofenilo	H		1083
B-26	H	4-metilfenilo	H	propilo	946
B-27	H	4-clorofenilo	H	4-metoxifenilo	1031
B-28	H	4-clorofenilo	me tilo	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	1010
B-29	H	4-clorofenilo	H		1030
B-30	H	4-clorofenilo	H	4-clorofenilo	1035
B-31*	H	4-clorofenilo	H		1097
B-32	H	4-clorofenilo	H	fenilo	1001
B-33	H	4-clorofenilo	H	etilo	953

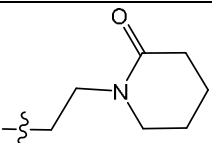
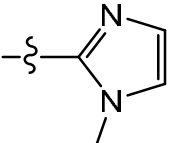
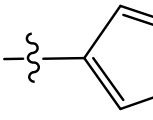
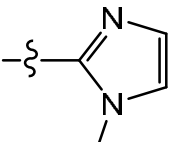
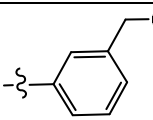
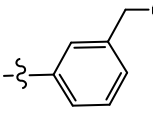
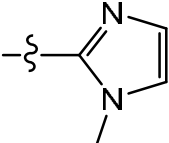
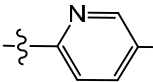
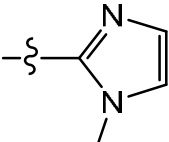
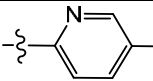
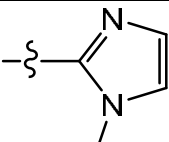
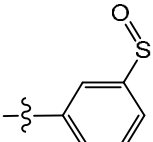
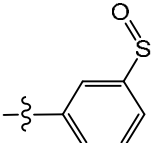
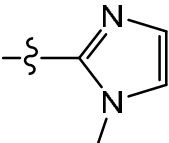
B-34	H	4-clorofenilo	H		1037
B-35	H	4-clorofenilo	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	996
B-36	H	4-clorofenilo	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	983
B-37	H	4-clorofenilo	H		1022
B-38	H	4-clorofenilo	H	metilo	939
B-39	H	4-clorofenilo	H		1003
B-40*	H	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{fenilo}$	H	propilo	975
B-41	H		H	propilo	1010
B-42	H		H	propilo	987
B-43	H	$-\text{CH}_2\text{CF}_3$	H	propilo	953
B-44	H		H	propilo	975
B-45	H		H	propilo	973
B-46	H	4-clorofenilo	H	piridin-4-ilo	1002
B-47	H		H	propilo	039
B-48	H	$-\text{NHfenilo}$	H	propilo	947
B-49	H		H	propilo	967
B-50	H	$-\text{NH}-4-\text{CF}_3\text{fenilo}$	H	propilo	1015
B-51	H	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	propilo	899
B-52	H	$-\text{NHCH}_2\text{fenilo}$	H	propilo	961
B-53	H	$-\text{NH}-4\text{-fluorofenilo}$	H	propilo	965
B-54	H		H	propilo	948
B-55	H	$-\text{NHCH}_3$	H	propilo	885
B-56	H	$-\text{NHciclohexilo}$	H	propilo	953
B-57	H		H	propilo	961

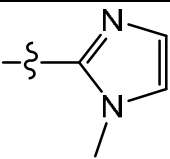
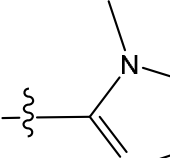
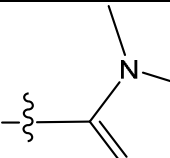
B-58	H	4-clorofenilo	H		1050
B-59	H	metilo	H	propilo	870
B-60	H	4-clorofenilo	H	propilo	967
B-61	H		H	propilo	979
B-62	H		H	propilo	986
B-63	H		H	propilo	987
B-64	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	fenilo	1049
B-65*	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	-(CH ₂) ₂ CF ₃	987
B-66	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H		1085
B-67	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H		1041
B-68	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H		1070
B-69	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	ciclohexilo	1055
B-70	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	ciclopripilo	
B-71	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	-(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₃	1057
B-72	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	butilo	1029
B-73	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	1043
B-74	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	1058
B-75	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H		1098
B-76	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	metilo	987
B-77	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	etilo	1001
B-78	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₃	1045
B79*	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H		1145
B-80	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	ciclobutilo	1027
B-81	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	-	1058

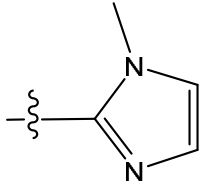
				$(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}$ H_3	
B-82	H	-NH-4- CF_3 fenilo	H	$-(\text{CH}_2)\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1044
B-83	H	-NH-4- CF_3 fenilo	H	- $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	1045
B-84	H	-NH-4- CF_3 fenilo	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	1031
B-85	H	-NH-4- CF_3 fenilo	H	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1029
B-86	H	-NH-4- CF_3 fenilo	H		1139
B-87	H	-NH-4- CF_3 fenilo	H		1098
B-88	H	-NH-4- CF_3 fenilo	H		1072
B-89	H	-NH-4- CF_3 fenilo	H		1064
B-90	H	-NH-4- CF_3 fenilo	H	bencilo	1063
B-91	H	-NH-4- CF_3 fenilo	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{F}$	1033
B-92	H	-NH-4- CF_3 fenilo	H	- $(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}$ $\text{H}_3)_2$	1108
B-93	3,4- dimetoxi fenilo	fenilo	H	etilo	1040
B-94	3,4- dimetoxi fenilo	fenilo	etil o	$-\text{S}(\text{O})_2$ fenilo	1180
B-95	3-Cl, 4- CF_3 fenilo	fenilo	H	propilo	1097
B-96	3-Cl, 4- CF_3 fenilo	3-Cl, 4-fluorofenilo	H	propilo	1149
B-97	3-Cl, 4- OMe fenilo	fenilo	H	propilo	1059
B-98	4-F, 3- CF_3 fenilo	3-Cl, 4-fluorofenilo	H	propilo	1133
B-99	4-F, 3- CF_3 fenilo	fenilo	H	propilo	1080
B-100	4-F, 3- CF_3 fenilo	fenilo	pro pil o	$-\text{S}(\text{O})_2$ fenilo	1220
B-101	3-Cl, 4- OMe	3-Cl, 4-fluorofenilo	H	propilo	1111

	fenilo				
B-102	3,4-dimetoxi fenilo	3-Cl, 4-fluorofenilo	H	propilo	1107
B-103	4-metoxi fenilo		H	propilo	1118
B-104	4-metoxi fenilo	4-bromofenilo	H	propilo	1117
B-105*	4-metoxi fenilo		H	propilo	1202
B-106	4-fluorofenilo	4-clorofenilo	H	propilo	1061
B-107	4-fluorofenilo		H	propilo	1030
B-108	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	H	propilo	1044
B-109	4-fluorofenilo	fenilo	H	propilo	1026
B-110	2-F, 6-metil fenilo		H	propilo	1044
B-111	4-metoxi fenilo		H	propilo	1077
B-112	H		H	propilo	967
B-113	H		H	propilo	1029
B-114	4-fluorofenilo		H	propilo	1047

B-115	4-fluorofenilo		H	propilo	1062
B-116*	4-metoxifenilo		H	propilo	1057
B-117	4-metoxifenilo		H	propilo	1153
B-118	4-metoxifenilo		H	propilo	1078
B-119	4-metoxifenilo		H	propilo	1042
B-120*	4-metoxifenilo		H	propilo	1111
B-121	4-F, 2-metilfenilo		H	propilo	1044
B-122	3-ciano, 4-fluorofenilo		H	propilo	1055
B-123	4-metoxifenilo		H	propilo	1173
B-124	4-metoxifenilo		H	propilo	1074
B-125	H	-NH ₂	H	4-metoxifenilo	935
B-126	H	4-CF ₃ fenilo	H	-(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₃	1044

B-127	H	4-CF ₃ fenilo	H		1083
B-128	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	- (CH ₂) ₂ SO ₂ fenilo	1141
B-129	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	-(CH ₂) ₂ OCF ₃	1085
B-130	piridin-2-ilo	fenilo	H	propilo	1009
B-131	piridin-2-ilo		H	propilo	1013
B-132			H	propilo	1018
B-133		fenilo	H	propilo	1038
B-134			H	propilo	1042
B-135		fenilo	H	propilo	1044
B-136	4-clorofenilo		H	propilo	1047
B-137			H	propilo	1048
B-138		fenilo	H	propilo	1070
B-139			H	propilo	1074

B-140	H	-NH ₂	H	propilo	871
B-141	4-fluorofenilo		H	bencilo	1078
R⁰ y R son H					
N.º de Ej.	R ¹	R ²	R ⁵	R ⁶	Masa [M+H] ⁺
B-142	propilo	4-clorofenilo	H	propilo	995
B-143	bencilo		H	propilo	1012
B-144	bencilo	4-metoxifenilo	H	propilo	1038
B-145	bencilo	fenilo	H	propilo	1008
B-146	4-metoxi bencilo		H	propilo	1042
B-147	4-metoxi bencilo	4-metoxifenilo	H	propilo	1068
B-148	4-metoxi bencilo	fenilo	H	propilo	1038
B-149	isobutilo	4-metoxifenilo	H	propilo	1024
B-150	isobutilo	4-clorofenilo	H	propilo	1028
R es H y R¹ es metilo					
N.º de Ej.	R ⁰	R ²	R ⁵	R ⁶	Masa [M+H] ⁺
B-151	propilo	4-clorofenilo	H	propilo	1008
B-152	etilo	4-clorofenilo	H	propilo	994
B-153	metilo	4-clorofenilo	H	propilo	978
B-154	propilo	4-metilfenilo	H	propilo	988
B-155	etilo	4-metilfenilo	H	propilo	974
B-156	metilo	4-metilfenilo	H	propilo	960
B-157	propilo	amino	H	4-metoxifenilo	977
B-158	propilo	amino	H	propilo	913
B-159*	metilo	-NH-4-CF ₃ fenilo	H	propilo	1049
R es 4-fluorofenilo y R¹ es metilo					
N.º de	R ⁰	R ²	R ⁵	R ⁶	Masa

Ej.					[M+H]] ⁺
B-160	propilo	fenilo	H	propilo	1068
B-161*	etilo	fenilo	H	propilo	1054
B-162*	metilo		H	propilo	1064

*MIC≤64 µg/ml para al menos una cepa patogénica de BRD

Nombres de ejemplo de Fórmula (1-A1) Tabla B:

B-1. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-metoxi-N-metiletan-1-sulfonamida;

B-2. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-N-metil-4-nitrobencensulfonamida;

B-3. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-N-metilciclohexansulfonamida;

B-4. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-N,3,5-trimetilisoxazol-4-sulfonamida;

B-5. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-N,1,2-trimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

B-6. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-6-fluoro-N-metilpiridin-3-sulfonamida;

B-7. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-8. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilpropan-1-sulfonamida;

B-9. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metiltieno[3,2-b]piridin-6-sulfonamida;

B-10. 1-ciclopropil-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilmetansulfonamida;

B-11. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metil-4-(metilsulfonil)bencensulfonamida;

B-12. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilpiridin-3-sulfonamida;

B-13. 4-ciano-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-14. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metil-4-(trifluorometil)bencensulfonamida;

B-15. N1-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N1-metilbencen-1,4-disulfonamida;

B-16. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N,1-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

B-17. 6-ciano-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-

((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilpiridin-3-sulfonamida;

B-18. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-metoxi-N-metilbencensulfonamida;

B-19. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metil-4-(1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;

B-20. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-((bencilamino)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-cloro-N-metilbencensulfonamida;

B-21. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-5-((isopentilamino)metil)-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-22. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-((ciclopentilamino)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-23. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-((ciclopropilamino)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-24. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-((ciclopropilmetil)amino)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-25. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((4-(trifluorometil)bencil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-26. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N,4-

dimetilbencensulfonamida;

B-27. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-5-(((4-metoxibencil)amino)metil)-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-28. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-29. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(((2-(piridin-4-il)etil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-30. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-(((4-clorofenil)amino)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-31. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(((4-(trifluorometil)fenetil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-32. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(((fenilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-33. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-((etilamino)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-34. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-35. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-(((2-(dimetilamino)etil)amino)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-36. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-

etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-5-(((2-metoxietil)amino)metil)-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-37. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(((tiazol-4-ilmetil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-38. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((metilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-39. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((piridazin-4-ilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-40. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(2-feniletilsulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-41. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[(4-clorofenil)metil-metilsulfamoil]-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;

B-42. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-sulfonamida;

B-43. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(2,2,2-trifluoroetilsulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-44. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[[bencil(metil)sulfamoil]-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;

B-45. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilisoindolin-2-sulfonamida;

B-46. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((piridin-4-

ilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-47. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilpiperidin-1-sulfonamida;

B-48. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(fenilsulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-49. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[[ciclohexil(metil)sulfamoil]-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;

B-50. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-51. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[dimetilsulfamoil(metil)amino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;

B-52. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[bencilsulfamoil(metil)amino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-53. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[(4-fluorofenil)sulfamoil-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-54. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(piridin-4-il)sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-55. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(metilsulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-56. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[ciclohexilsulfamoil(metil)amino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-57. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[metil(fenil)sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-

3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;

B-58. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(((3-(piperidin-1-il)propil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-59. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilmetansulfonamida;

B-60. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-61. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[(4-fluorofenil)-metilsulfamoi]-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;

B-62. 4-[[[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-metilsulfamoi]-metilamino]benzonitrilo;

B-63. 2-(ciclopropilamino)-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-N-metilbencensulfonamida;

B-64. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-(anilinometil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoi]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-65. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-[(3,3,3-trifluoropropilamino)metil]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoi]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-66. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-[[2-(oxan-4-il)etilamino]metil]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoi]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-67. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-[(2-ciclopropiletilamino)metil]-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-

(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-68. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-[(2-pirrolidin-1-iletilamino)metil]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-69. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-[(ciclohexilamino)metil]-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-70. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-[(ciclopropilamino)metil]-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-71. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-[(3,3-dimetilbutilamino)metil]-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-72. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-(butilaminometil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-73. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-[(3-metilbutilamino)metil]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-74. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-[(3-dimetilamino)propilamino]metil]-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-75. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-[(3-piperidin-1-ilpropilamino)metil]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-76. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(metilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-77. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-(etilaminometil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-78. 2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-

(etilaminometil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-79. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]etilamino]metil]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano

B-80. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-[(ciclobutilamino)metil]-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-81. N-(2-((((2S,3S,4R,6R)-6-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-(((2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-(metil(N-(4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-13-il)oxi)-3-hidroxi-4-metoxi-2,4-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)metil)amino)etil)acetamida;

B-82. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-[[2-(dimetilamino)etilamino]metil]-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-83. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-[(2-etoxietilamino)metil]-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-84. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-5-[(2-metoxietilamino)metil]-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-85. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-[(2-metilpropilamino)metil]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-86. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-[[4-(fenilfenil)metilamino]metil]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-87. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino]metil]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-88. N-[3-[[[(2S,3S,4R,6R)-6-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-

6-azaciclopentadec-13-il]oxi]-3-hidroxi-4-metoxi-2,4-dimetiloxan-3-il]metilamino]propil]acetamida;

B-89. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-[(piridin-4-ilmetilamino)metil]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-90. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-[(bencilamino)metil]-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-91. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-[(3-fluoropropilamino)metil]-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-92. 2-[[[(2S,3S,4R,6R)-6-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-13-il]oxi]-3-hidroxi-4-metoxi-2,4-dimetiloxan-3-il]metilamino]-N,N-dimetiletansulfonamida;

B-93. N-((2S,3R,4S,6R)-3-(3,4-dimetoxifenoxi)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-((etilamino)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-94. N-((2S,3R,4S,6R)-3-(3,4-dimetoxifenoxi)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-((N-etilfenilsulfonamido)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-95. N-((2S,3R,4S,6R)-3-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-96. 3-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-3-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida;

B-97. N-((2S,3R,4S,6R)-3-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-98. 3-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-

((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida;

B-99. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-100. N-(((2S,3S,4R,6R)-6-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-11-(((2S,3R,4S,6R)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-6-metil-4-(N-metilfenilsulfonamido)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-13-il)oxi)-3-hidroxi-4-metoxi-2,4-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-N-propilbencensulfonamida;

B-101. 3-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-3-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida;

B-102. 3-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-3-(3,4-dimetoxifenoxi)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida;

B-103. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi]-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N,5-dimetil-1-fenilpirazol-4-sulfonamida;

B-104. 4-bromo-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi]-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N-metilbencensulfonamida;

B-105. 4,5-dibromo-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi]-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N-metiltiofen-2-sulfonamida;

B-106. 4-cloro-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi]-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N-metilbencensulfonamida;

B-107. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi]-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida;

B-108. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-

3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiloxan-4-il]-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida;

B-109. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N-metilbencensulfonamida;

B-110. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(2-fluoro-6-metilfenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida;

B-111. 5-cloro-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-4-sulfonamida;

B-112. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[metil(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;

B-113. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[metil-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;

B-114. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N,4-dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonamida;

B-115. 6-cloro-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N-metilpiridin-2-sulfonamida;

B-116. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N,3,5-trimetil-1,2-oxazol-4-sulfonamida;

B-117. 5-bromo-6-cloro-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N-metilpiridin-3-sulfonamida;

B-118. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-sulfonamida;

B-119. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida;

B-120. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N-metil-5-(1,3-oxazol-5-il)tiofen-2-sulfonamida;

B-121. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida;

B-122. N-[(2S,3R,4S,6R)-3-(3-ciano-4-fluorofenoxi)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metiloxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida;

B-123. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirazol-4-sulfonamida;

B-124. 2-cloro-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-metoxifenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N-metilpiridin-3-sulfonamida;

B-125. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-5-[(4-metoxianilino)metil]-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(sulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-126. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(((2-(metilsulfonil)etil)amino)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-N-metil-4-(trifluorometil)bencensulfonamida;

B-127. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(((2-(2-oxopiperidin-1-il)etil)amino)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-N-metil-4-(trifluorometil)bencensulfonamida;

B-128. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-[[2-(bencenosulfonil)etilamino]metil]-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-129. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-

[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoksi-4,6-dimetil-5-[[2-(trifluorometoksi)etilamino]-metil]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoi]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-130. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4S,5R,6R)-5-hidroxi-4-metoksi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-3-piridin-2-il]oxioxan-4-il]-N-metilbencen-sulfonamida;

B-131. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4S,5R,6R)-5-hidroxi-4-metoksi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-3-piridin-2-il]oxioxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida;

B-132. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4S,5R,6R)-5-hidroxi-4-metoksi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-3-tiofen-3-il]oxioxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida;

B-133. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4S,5R,6R)-5-hidroxi-4-metoksi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-[3-(hidroximetil)fenoksi]-6-metiloxan-4-il]-N-metilbencensulfonamida;

B-134. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4S,5R,6R)-5-hidroxi-4-metoksi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-[3-(hidroximetil)fenoksi]-6-metiloxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida;

B-135. N-[(2S,3R,4S,6R)-3-(5-cloropiridin-2-il)oxi-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4S,5R,6R)-5-hidroxi-4-metoksi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metiloxan-4-il]-N-metilbencensulfonamida;

B-136. N-[(2S,3R,4S,6R)-3-(4-clorofenoksi)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4S,5R,6R)-5-hidroxi-4-metoksi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metiloxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida;

B-137. N-[(2S,3R,4S,6R)-3-(5-cloropiridin-2-il)oxi-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4S,5R,6R)-5-hidroxi-4-metoksi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metiloxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida;

B-138. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4S,5R,6R)-5-hidroxi-4-metoksi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-3-(3-metilsulfonilfenoksi)oxan-4-il]-N-metilbencensulfonamida;

B-139. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4S,5R,6R)-5-hidroxi-4-metoksi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-3-(3-metilsulfonilfenoksi)oxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida;

B-140. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-

[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(sulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-141. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((4S,5R,6R)-5-((bencilamino)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N,1-dimetil-1H-imidazol-2-sulfonamida;

B-142. 4-cloro-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il]oxi)-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-N-propilbencen-sulfonamida;

B-143. N-bencil-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1H-imidazol-2-sulfonamida;

B-144. N-bencil-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-metoxibencensulfonamida;

B-145. N-bencil-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)bencensulfonamida;

B-146. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(4-metoxibencil)-1-metil-1H-imidazol-2-sulfonamida;

B-147. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-metoxi-N-(4-metoxibencil)bencensulfonamida;

B-148. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(4-metoxibencil)bencensulfonamida;

B-149. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-isobutil-4-metoxibencensulfonamida;

B-150. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-isobutilbencensulfonamida;

B-151. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-6-propil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-152. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2,6-dietil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-153. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-154. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-6-propil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N,4-dimetilbencensulfonamida;

B-155. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2,6-dietil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N,4-dimetilbencensulfonamida;

B-156. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N,4-dimetilbencensulfonamida;

B-157. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-5-[(4-metoxianilino)metil]-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(sulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-6-propil-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-158. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(sulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-6-propil-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-159. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]-amino]oxan-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

B-160. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-6-propil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

B-161. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2,6-dietil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida; y

B-162. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((propilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N,1-dimetil-1H-imidazol-2-sulfonamida.

Los siguientes compuestos de la Fórmula (1-A1a) se prepararon de acuerdo con los esquemas y procedimientos descritos en la presente y se presentan en la Tabla C. Los nombres de compuestos respectivos se proporcionan debajo de la tabla.

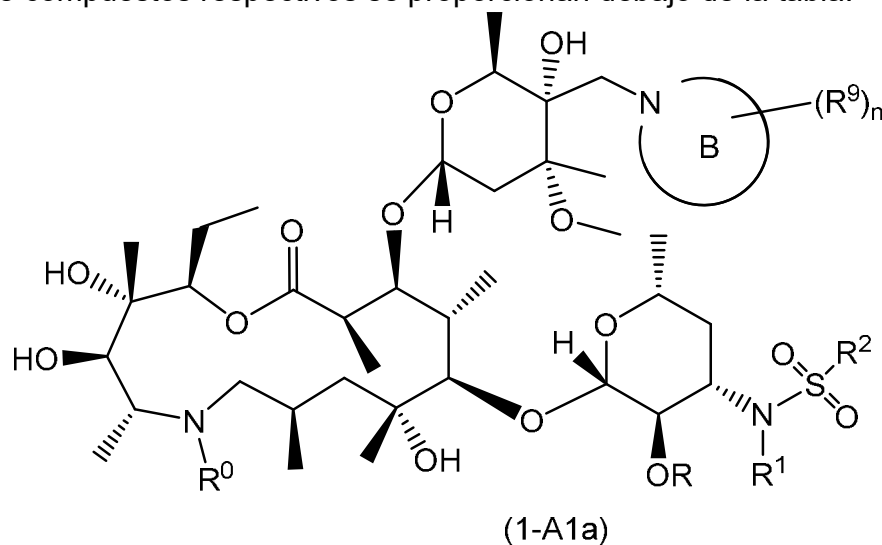
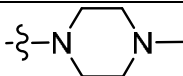
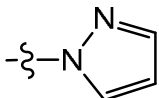
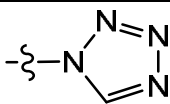
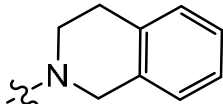
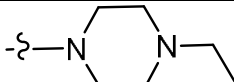
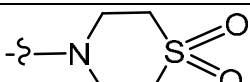
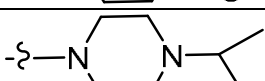
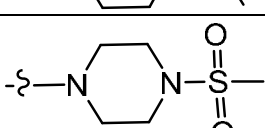
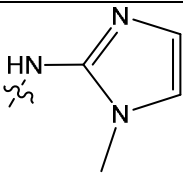
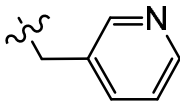
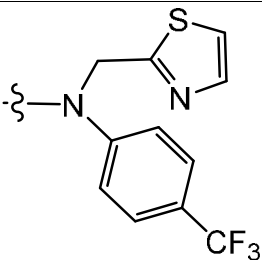
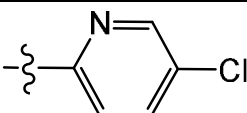
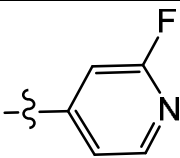
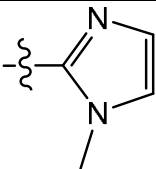
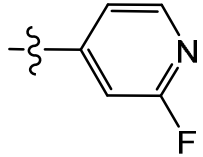
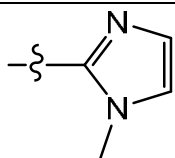


Tabla C. Compuestos de la Fórmula (1-A1a)

R es H y R ¹ es metilo				
N.º de Ej.	R ⁰	R ²	Anillo B ± (R ⁹) _n	Masa [M+H] ⁺
C-1	H	4-clorofenilo	morfolina	995
C-2	H	4-clorofenilo	azetidina	965
C-3	H	4-clorofenilo	pirrolidina	979
C-4	H	4-clorofenilo	piperidina	993
C-5	H	4-clorofenilo		976
C-6	H	4-clorofenilo		1011

C-7	H	4-clorofenilo		1008
C-8	H	4-clorofenilo		976
C-9	H	4-clorofenilo		978
C-10	H	4-clorofenilo		1041
C-11	H	-NH-4-CF ₃ fenilo	piperidina	1041
C-12	H	-NH-4-CF ₃ fenilo		1070
C-13	H	-NH-4-CF ₃ fenilo		1091
C-14	H	-NH-4-CF ₃ fenilo		1084
C-15	H	-NH-4-CF ₃ fenilo		1120
C-16	H	amino	piperidina	897
C-17	propilo	amino	piperidina	939
C-18	H	4-CF ₃ fenilo	piperidina	1026
C-19	H	4-fluorofenilo	piperidina	976
C-20	etilo	-NHfenilo	piperidina	1001
C-21	propilo	-NHfenilo	piperidina	1015
C-22	H	-NH-4-t-butilfenilo	piperidina	1029
C-23	H	-NH-3-clorofenilo	piperidina	1008
C-24*	H	-NH-3-fluorofenilo	piperidina	991
C-25*	H	-NH-3-di-metilamino	piperidina	1016
C-26*	H	-NH-3-metilfenilo	piperidina	987
C-27*	H	-NH-4-metoxifenilo	piperidina	1003
C-28	H	-NH-3,4-di-clorofenilo	piperidina	1042
C-29	H	-NH-4-bromofenilo	piperidina	1052
C-30	H	-NH-4-yodofenil	piperidina	1099
C-31	H	-NH-4-cloro, 3-CF ₃ fenilo	piperidina	1076
C-32	H	-NH-4-metilfenilo	piperidina	987
C-33	H	-NH-3,4-di-metilfenilo	piperidina	1001

C-34	H		piperidina	977
C-35	H	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	piperidina	953
C-36	etilo	-NH-4-CF ₃ fenilo	piperidina	1069
C-37	H	-CH ₂ SO ₂ CH ₃	piperidina	974
C-38*	metilo	4-clorofenilo	piperidina	1007
Tanto R como R⁰ son H				
N.º de Ej.	R ¹	R ²	Anillo B ± (R ⁹) _n	Masa [M+H] ⁺
C-39		-NH-4-CF ₃ fenilo	piperidina	1118
C-40	propilo	4-clorofenilo	piperidina	1021
C-41	propilo	4-metoxifenilo	piperidina	1016
C-42	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-clorofenilo	piperidina	1035
C-43	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-metoxifenilo	piperidina	1030
C-44	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-NH-4-CF ₃ fenilo	piperidina	1083
C-45	ciclohexilo	4-trifluorometilfenilo	piperidina	1109
C-46	H		piperidina	1180
C-47	metilo	4-SF ₅ fenilo	piperidina	1083
R⁰ es H; R¹ es metilo				
N.º de Ej.	R	R ²	Anillo B ± (R ⁹) _n	Masa [M+H] ⁺
C-48		fenilo	piperidina	1070
C-49			piperidina	1057
C-50	4-metoxifenilo	-NHfenilo	piperidina	1079
C-51	4-fluorofenilo	-NHfenilo	piperidina	1067
C-52	fenilo	-NHfenilo	piperidina	1049

C-53	fenilo	fenilo	piperidina	1034
C-54	4-fluorofenilo	fenilo	piperidina	1052
C-55		fenilo	piperidina	1053
C-56	4-fluorofenilo		piperidina	1056
R y R¹ son H				
N.º de Ej.	R ⁰	R ²	Anillo B ± (R ⁹) _n	Masa [M+H] ⁺
C-57*	metilo	-NH-4-CF ₃ fenilo	piperidina	1055
C-58*	propilo	-NH-4-CF ₃ fenilo	piperidina	1083

*MIC ≤ 64 µg/ml para al menos una cepa patogénica de BRD

C-1. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(morfolinometil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

C-2. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-(azetidín-1-ilmetil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-cloro-N-metilbencensulfonamida;

C-3. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

C-4. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

C-5. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-((1H-imidazol-1-il)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-cloro-N-metilbencensulfonamida;

C-6. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(tiomorfolinometil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-

azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

C-7. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

C-8. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-((1H-pirazol-1-il)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-cloro-N-metilbencensulfonamida;

C-9. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-((1H-tetrazol-1-il)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-cloro-N-metilbencensulfonamida;

C-10. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

C-11. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-12. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-13. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-[(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)metil]-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-14. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-[(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)metil]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-15. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-16. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(s

ulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-17. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(sulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-6-propil-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-18. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-N-metil-4-(trifluorometil)bencen-sulfonamida;

C-19. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida;

C-20. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2,6-dietil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(fenilsulfamoil)amino]-oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-21. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil(fenilsulfamoil)amino]-oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-6-propil-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-22. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2R,3S,4R,6S)-4-[(4-terbutilfenil)sulfamoil-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-

-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-23. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2R,3S,4R,6S)-4-[(3-clorofenil)sulfamoil-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)-oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-24. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-11-[(2R,3S,4R,6S)-4-[(3-fluorofenil)sulfamoil-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)-

-oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-25. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2R,3S,4R,6S)-4-[(3-dimetilamino)fenil]sulfamoil-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-26. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2R,3S,4R,6S)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[(3-metilfenil)sulfamoil]-

amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-27. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2R,3S,4R,6S)-3-hidroxi-4-[(4-metoxifenil)

sulfamoil-metilamino]-6-metiloxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-28. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2R,3S,4R,6S)-4-[(3,4-diclorofenil)sulfamoil-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)]

-oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-29. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2R,3S,4R,6S)-4-[(4-bromofenil)sulfamoil-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)]

-oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-30. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-11-[(2R,3S,4R,6S)-3-hidroxi-4-[(4-yodofenil)sulfamoil-metilamino]-6-metiloxan-2-il]oxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)]

-oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-31. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2R,3S,4R,6S)-4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfamoil-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-32. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)]oxan-2-il]oxi-11-[(2R,3S,4R,6S)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[(4-metilfenil)sulfamoil]

amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-33. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2R,3S,4R,6S)-4-[(3,4-dimetilfenil)sulfamoil-metilamino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6

-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-34. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)]oxan-2-il]oxi-11-[(2R,3S,4R,6S)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[(1-metilimidazol-2-il)sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-35. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[dietilsulfamoil(metil)amino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-

(piperidin-1-ilmetil)]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;

C-36. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2,6-dietil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)]oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]-sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-37. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-N-metil-1-metilsulfonilmetansulfonamida;

C-38. 4-cloro-N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((6R)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-

ilmetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metilbencensulfonamida;

C-39. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[piridin-3-ilmetil-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-40. 4-cloro-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-N-propilbencensulfonamida;

C-41. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-4-metoxi-N-propilbencensulfonamida;

C-42. 4-cloro-N-ciclohexil-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]bencensulfonamida;

C-43. N-ciclohexil-N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-hidroxi-6-metiloxan-4-il]-4-metoxibencensulfonamida;

C-44. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[2-metilpropil-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-45. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-[ciclohexil-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-46. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[1,3-tiazol-2-ilmetil-[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano, ácido acético;

C-47. N-((2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-(((6R)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecan-11-il)oxi)-3-hidroxi-6-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metil-4-(pentafluoro-l6-sulfaneil)bencensulfonamida;

C-48. N-[(2S,3R,4S,6R)-3-(5-cloropiridin-2-il)oxi-2-

[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(6R)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metiloxan-4-il]-N-metilbencensulfonamida;

C-49. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(2-fluoropiridin-4-il)oxi-6-metiloxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida;

C-50. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2R,3S,4R,6S)-3-(4-metoxifenoxi)-6-metil-

4-[metil(fenilsulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-51. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-11-[(2R,3S,4R,6S)-3-(4-fluorofenoxi)-6-metil-4-[metil(fenilsulfamoil)amino]oxan-2-il]oxi-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-di-

metil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-52. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-11-[(2R,3S,4R,6S)-6-metil-4-[metil(fenilsulfamoil)amino]-3-fenoxioxan-2-il]oxi-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano;

C-53. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(6R)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-6-metil-3-fenoxioxan-4-il]-N-metilbencensulfonamida;

C-54. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(6R)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N-metilbencensulfonamida;

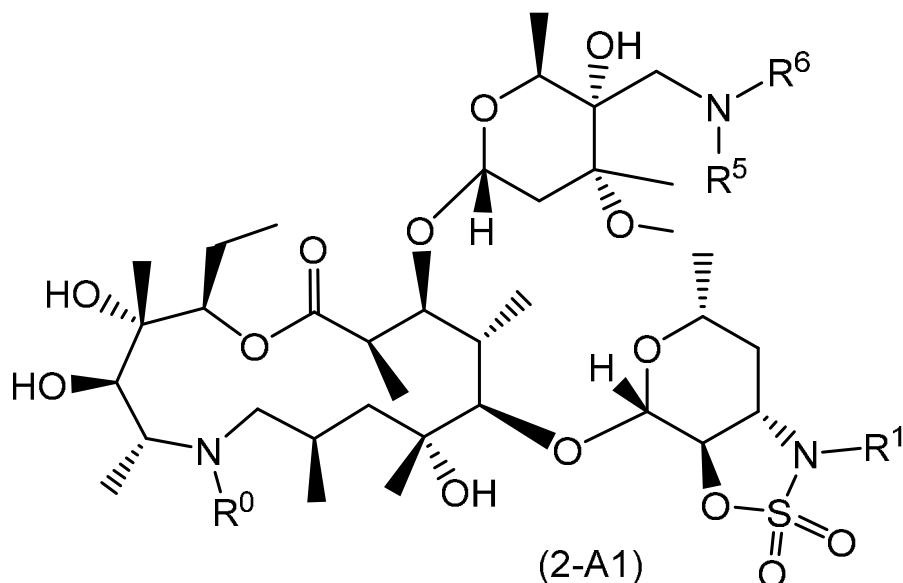
C-55. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(6R)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(2-fluoropiridin-4-il)oxi-6-metiloxan-4-il]-N-metilbencensulfonamida;

C-56. N-[(2S,3R,4S,6R)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(6R)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadec-11-il]oxi]-3-(4-fluorofenoxi)-6-metiloxan-4-il]-N,1-dimetilimidazol-2-sulfonamida;

C-57. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-15-oxo-1-oxa-6-azaciclopentadecano, ácido acético; y

C-58. (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-11-[(2S,3R,4S,6R)-3-hidroxi-6-metil-4-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfamoil]amino]oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-15-oxo-6-propil-1-oxa-6-azaciclopentadecano, ácido acético.

Los siguientes compuestos de la Fórmula (2-A1) se prepararon de acuerdo con



los esquemas y procedimientos descritos en la presente, en donde R^0 , R^1 , R^5 y R^6 son como se definen a continuación en la Tabla D; o R^5 y R^6 se unen para formar el anillo B, que también se define a continuación en la Tabla D. Los nombres de compuestos respectivos se proporcionan debajo de la tabla.

Tabla D. Compuestos de la Fórmula (2-A1)

N.° de ejemplo	R^0	R^1	R^5	R^6	Masa $[M+H]^+$
D-1	H	metilo	H	propilo	854
D-2	propilo	metilo	H	propilo	896
D-3	propilo	4-metoxibencil	H	propilo	1002
D-4	H	4-metoxibencil	H	propilo	960
N.° de ejemplo	R^0	R^1	Anillo B		Masa $[M+H]^+$
D-5	H	metilo	piperidina		880
D-6	propilo	metilo	piperidina		922
D-7	H	4-metoxibencil	piperidina		986

Fórmula (2-A1) Tabla D Nombres de ejemplo:

D-1. (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-[[[(3*aR*,4*S*,6*R*,7*aS*)-1,6-dimetil-2,2-dioxo-4,6,7,7*a*-tetrahidro-3*aH*-pirano[4,3-*d*]oxatiazol-4-il]oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi]-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;ácido acético;

D2. (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-[[[(3*aR*,4*S*,6*R*,7*aS*)-1,6-dimetil-2,2-dioxo-4,6,7,7*a*-tetrahidro-3*aH*-pirano[4,3-*d*]oxatiazol-4-il]oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi]-3,5,8,10,12,14-hexametil-6-propil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;ácido acético;

D3. (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-[[[(3*aR*,4*S*,6*R*,7*aS*)-1-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-2,2-dioxo-4,6,7,7*a*-tetrahidro-3*aH*-pirano[4,3-*d*]oxatiazol-4-il]oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-

(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-6-propil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;ácido acético;

D4. (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-[[*(3aR*,4*S*,6*R*,7*aS*)-1-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-2,2-dioxo-4,6,7,7*a*-tetrahidro-3*aH*-pirano[4,3-*d*]oxatiazol-4-il]oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(propilaminometil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;ácido acético;

D5. (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-[[*(3aR*,4*S*,6*R*,7*aS*)-1,6-dimetil-2,2-dioxo-4,6,7,7*a*-tetrahidro-3*aH*-pirano[4,3-*d*]oxatiazol-4-il]oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;ácido acético;

D6. (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-[[*(3aR*,4*S*,6*R*,7*aS*)-1,6-dimetil-2,2-dioxo-4,6,7,7*a*-tetrahidro-3*aH*-pirano[4,3-*d*]oxatiazol-4-il]oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-6-propil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona; y

D7. (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-[[*(3aR*,4*S*,6*R*,7*aS*)-1-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-2,2-dioxo-4,6,7,7*a*-tetrahidro-3*aH*-pirano[4,3-*d*]oxatiazol-4-il]oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-13-[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetil-5-(piperidin-1-ilmetil)oxan-2-il]oxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona;ácido acético.

NMR de ejemplo

A-1. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,36 - 1,25 (m, 23 H) 1,27 - 2,13 (m, 17 H) 2,16 - 2,67 (m, 7 H) 3,36 - 3,62 (m, 4 H) 3,69 - 3,84 (m, 1 H) 4,03 - 4,32 (m, 2 H) 4,49 - 4,71 (m, 1 H) 4,78 - 5,00 (m, 1 H) 6,42 - 6,74 (m, 3 H) 6,48 - 6,72 (m, 2 H) 7,25 - 7,52 (m, 2 H) 7,58 - 7,80 (m, 2 H);

A-2. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,31 - 1,54 (m, 25 H) 1,59 - 2,14 (m, 10 H) 2,25 - 2,73 (m, 2 H) 3,43 - 3,68 (m, 3 H) 3,80 - 3,92 (m, 1 H) 4,14 - 4,33 (m, 1 H) 4,53 - 4,71 (m, 1 H) 4,84 - 5,00 (m, 1 H) 6,76 - 7,07 (m, 3 H) 6,78 - 6,97 (m, 2 H) 7,25 - 8,08 (m, 5 H) 7,30 - 7,58 (m, 3 H) 7,35 - 7,56 (m, 3 H) 7,58 - 7,85 (m, 2 H);

A-3. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,29 - 1,67 (m, 32 H) 1,70 - 2,14 (m, 5 H) 2,39 - 2,98 (m, 6 H) 3,52 - 3,76 (m, 3 H) 3,82 - 4,27 (m, 3 H) 4,62 - 5,07 (m, 4 H) 4,98 - 5,13 (m, 1 H) 6,54 - 6,83 (m, 3 H) 6,88 - 7,10 (m, 2 H) 7,24 - 7,51 (m, 3 H) 7,71 (br d, *J*=7,82 Hz, 2 H);

A-4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 32H), 1,6-2,0 (m, 11H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,1-2,5 (m, 4H), 2,6-2,9 (m, 3H), 3,2-3,5 (m, 5H), 4,00-4,02 (m, 3H), 4,9-5,2 (m, 3H), 6,83-7,02 (m, 4H), 7,12-7,24 (m, 6H);

A-5. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,17 - 1,43 (m, 20 H) 1,47 - 2,26 (m, 5 H) 2,47 - 3,16 (m, 6 H) 3,26 - 3,52 (m, 3 H) 3,54 - 3,85 (m, 5 H) 3,85 - 4,03 (m, 1 H) 4,20 - 4,34 (m, 1 H) 4,65 - 5,10 (m, 3 H) 5,14 - 5,41 (m, 1 H) 5,43 - 5,71 (m, 1 H) 6,52 - 6,87 (m, 2 H) 6,60 - 6,87 (m, 2 H) 7,02 - 7,18 (m, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,55 - 7,97 (m, 4 H) 8,26 - 8,64 (m, 1 H) 9,18 - 9,56 (m, 1 H);

A-6. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,40 - 1,67 (m, 32 H) 1,85 - 2,35 (m, 4 H) 2,49 - 3,20 (m, 6 H) 3,29 - 3,90 (m, 6 H) 4,18 - 4,34 (m, 1 H) 4,71 - 4,99 (m, 2 H) 5,58 - 5,69 (m, 1 H) 6,76 - 7,00 (m, 2 H) 7,07 - 7,26 (m, 2 H) 7,55 - 7,67 (m, 1 H) 7,69 - 7,87 (m, 1 H);

A-7. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -0,23 - 2,25 (m, 41 H) 2,49 - 2,93 (m, 2 H) 3,04 - 4,01 (m, 6 H) 4,15 - 4,44 (m, 1 H) 4,77 - 5,08 (m, 2 H) 6,59 - 6,76

(m, 1 H) 6,90 - 7,09 (m, 1 H) 7,29 - 7,55 (m, 1 H) 7,29 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 - 7,83 (m, 1 H) 8,27 - 8,59 (m, 1 H) 9,33 - 9,56 (m, 1 H);

A-8. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,44 - 1,60 (m, 32 H) 1,68 - 2,69 (m, 12 H) 2,92 - 3,45 (m, 4 H) 3,50 - 3,90 (m, 9 H) 4,08 - 4,26 (m, 1 H) 4,70 - 4,83 (m, 1 H) 4,85 - 4,97 (m, 1 H) 6,26 - 6,41 (m, 2 H) 6,46 - 6,62 (m, 1 H) 6,51 - 6,69 (m, 1 H) 7,33 - 7,61 (m, 3 H) 7,64 - 7,87 (m, 2 H);

A-9. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,50- 1,53 (m, 30 H) 1,67- 2,34 (m, 9 H) 2,49 - 3,04 (m, 6 H) 3,12 - 3,27 (m, 1 H) 3,45 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 3,62 - 3,85 (m, 6 H) 3,86 - 4,08 (m, 2 H) 4,17 - 4,41 (m, 2 H) 4,73 - 4,88 (m, 1 H) 4,96 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 6,58 - 6,78 (m, 3 H) 6,60 - 6,63 (m, 1 H) 7,39 - 7,64 (m, 3 H) 7,71 - 7,80 (m, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 1 H) 7,84 - 7,87 (m, 1 H);

A-10. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,43 - 1,68 (m, 31 H) 1,70 - 2,18 (m, 7 H) 2,30 - 2,98 (m, 5 H) 3,10 - 3,90 (m, 5 H) 4,01 - 4,30 (m, 1 H) 4,80 - 5,07 (m, 2 H) 6,46 - 6,75 (m, 4 H) 7,26 - 7,52 (m, 3 H) 7,62 - 7,81 (m, 2 H);

A-11. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,69 - 1,87 (m, 38 H), 2,00 - 2,18 (m, 6 H), 2,39 - 2,73 (m, 5 H), 2,86 - 3,61 (m, 3 H), 3,62 - 4,01 (m, 4 H) 6,98 - 7,11 (m, 1 H) 7,18 - 7,46 (m, 3 H);

A-12. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,73 - 1,57 (m, 30 H), 1,58 - 1,72 (m, 8 H), 2,44 - 2,71 (m, 8 H), 3,03 - 3,20 (m, 1 H) 3,22 - 3,28 (m, 2 H) 3,43 (s, 1 H) 3,50 (d, $J=10,27$ Hz, 2 H) 3,61 (s, 1 H) 3,74 (br d, $J=3,67$ Hz, 1 H) 4,60 (br d, $J=7,34$ Hz, 2 H) 7,10-7,14 (m, 1 H) 7,71-7,75 (m, 1 H) 7,90-7,97 (m, 1 H);

A-13. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,76 - 1,20 (m, 35 H), 1,33 - 2,17 (m, 9 H), 2,39 - 2,98 (m, 6 H), 3,08 - 3,19 (m, 1 H) 3,37 (s, 1 H), 3,84 (td, $J=11,07$, 4,77 Hz, 1 H) 7,30-7,33 (m, 1 H) 7,62 (m, 1 H) 7,68 - 7,81 (m, 1 H);

A-14. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,76 - 1,57 (m, 38 H), 1,68 - 2,15 (m, 6 H), 2,50 - 3,00 (m, 6 H), 3,09 - 3,19 (m, 1 H) 3,37 (s, 1 H), 3,85 (br d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 7,29 (t, $J=8,68$ Hz, 1 H) 7,72-7,77 (m, 1H), 7,91 (dd, $J=6,60$, 1,22 Hz, 1 H);

A-15. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,77 - 1,55 (m, 36 H), 1,58- 2,19 (m, 6 H), 2,42 - 2,73 (m, 5 H), 3,01 (br d, $J=9,05$ Hz, 1 H) 3,08 - 3,21 (m, 1 H) 3,39 (s, 1 H), 3,72 - 3,95 (m, 1 H) 4,59 (br d, $J=7,34$ Hz, 2 H) 7,43 (t, $J=8,80$ Hz, 1 H) 8,01 - 8,17 (m, 1 H) 8,22 (m, 1 H);

A-16. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,81 - 1,47 (M, 32 H), 1,57 - 2,24 (M, 9 H), 2,56 - 3,02 (m, 5 H), 3,07 - 3,19 (m, 2 H) 3,41 (s, 1 H) 3,50 (br d, $J=10,27$ Hz, 2 H) 3,58 (s, 1 H) 3,88 (br d, $J=6,36$ Hz, 1 H) 7,41 - 7,54 (m, 3 H) 7,78 (d, $J=7,82$ Hz, 2 H);

A-17. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,76 - 1,51 (m, 35 H), 1,59 - 2,62 (m, 11 H), 2,66 - 3,19 (m, 5 H), 3,37 (s, 1 H) 3,86 (td, $J=10,94$, 5,01 Hz, 1 H) 7,16 (t, $J=8,68$ Hz, 2 H) 7,83 (dd, $J=8,44$, 5,26 Hz, 2 H);

A-18. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,76 - 1,51 (m, 36 H), 1,57 - 2,18 (m, 9 H), 2,55 - 2,99 (m, 6 H), 3,37 (s, 1 H), 3,88 (br d, $J=3,42$ Hz, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 3 H) 8,08 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H);

A-19. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,75 - 1,50 (m, 32 H) 1,53 - 2,18 (m, 11 H) 2,43 - 2,97 (br d, $J=9,05$ Hz, 6 H) 3,12 (dd, $J=10,03$, 7,58 Hz, 1 H) 3,21 (br d, $J=0,98$ Hz, 1 H) 3,35 (s, 1 H) 3,85 (td, $J=11,19$, 4,52 Hz, 1 H) 7,99 (m, $J=8,56$ Hz, 2 H) 8,25 (m, $J=8,56$ Hz, 2 H);

A-20. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,76 - 1,52 (m, 32 H), 1,67 - 2,17 (m, 9 H), 2,53 - 3,19 (m, 7 H), 3,38 (s, 1 H) 3,50 (d, $J=14,18$ Hz, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,85 (td, $J=10,82$, 5,50 Hz, 1 H) 6,94 (d, $J=8,56$ Hz, 2 H) 7,70 (d, $J=8,80$ Hz, 2 H);

A-21. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,35 - 1,53 (m, 29 H) 1,62 - 2,26 (m, 9 H) 2,44 - 2,98 (m, 7 H) 3,34 - 3,80 (m, 2 H) 3,80 - 3,94 (m, 2 H) 4,14 - 4,27 (m, 2 H) 4,90 - 5,01 (m, 2 H) 5,01 - 5,11 (m, 1 H) 5,37 - 5,48 (m, 1 H) 6,37 - 6,47 (m, 1 H) 6,57 - 6,76 (m, 5 H) 7,55 - 7,74 (m, 2 H) 8,37 - 8,50 (m, 2 H) 8,50 - 8,68 (m, 1 H) 9,27 - 9,47 (m, 1 H);

A-22. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,41 - 1,40 (m, 25 H) 1,51 - 2,25 (m, 12 H) 2,34 - 3,00 (m, 6 H) 3,22 - 3,93 (m, 3 H) 4,15 - 4,25 (m, 1 H) 4,84 - 5,08 (m, 2 H) 5,34 - 5,55 (m, 1 H) 6,57 - 7,02 (m, 5 H) 7,32 - 7,56 (m, 2 H) 8,29 - 8,65 (m, 1 H) 9,25 - 9,57 (m, 1 H);

A-23. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,41 - 1,52 (m, 23 H) 1,56 - 2,69 (m, 17 H) 2,82 - 3,03 (m, 2 H) 3,34 - 3,51 (m, 3 H) 3,59 - 3,95 (m, 4 H) 4,14 - 4,29 (m, 1 H) 4,79 - 5,06 (m, 2 H) 6,53 - 6,79 (m, 3 H) 7,31 - 7,56 (m, 2 H) 7,70 - 7,86 (m, 2 H) 8,38 - 8,56 (m, 1 H) 9,24 - 9,53 (m, 1 H);

A-24. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,35 - 1,56 (m, 30 H) 1,69 - 2,29 (m, 4 H) 2,35 - 3,08 (m, 7 H) 3,28 - 4,02 (m, 3 H) 4,09 - 4,37 (m, 2 H) 4,77 - 5,10 (m, 3 H) 5,35 (br s, 1 H) 6,30 - 6,73 (m, 4 H) 7,23 (s, 4 H) 7,52 - 7,65 (m, 1 H) 8,44 - 8,63 (m, 1 H) 9,21 - 9,51 (m, 1 H);

A-25. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,51 - 1,47 (m, 24 H) 1,56 - 2,11 (m, 11 H) 2,11 - 2,56 (m, 6 H) 2,87 - 4,06 (m, 1 H) 4,08 - 4,45 (m, 3 H) 4,56 - 4,92 (m, 3 H) 4,98 - 5,22 (m, 1 H) 5,33 - 5,53 (m, 1 H) 6,39 - 6,99 (m, 4 H) 7,32 - 7,54 (m, 2 H) 7,62 - 7,78 (m, 2 H) 8,63 - 8,96 (m, 1 H) 9,38 - 9,65 (m, 1 H);

A-26. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,41 - 1,52 (m, 25 H) 1,69 - 2,29 (m, 8 H) 2,45 - 2,94 (m, 8 H) 3,08 - 3,73 (m, 7 H) 3,82 - 4,05 (m, 2 H) 4,09 - 4,33 (m, 2 H) 4,58 - 5,05 (m, 3 H) 6,42 - 7,02 (m, 4 H) 8,72 - 8,93 (m, 1 H);

A-27. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,49 - 1,68 (m, 30 H) 1,78 - 2,16 (m, 5 H) 2,43 - 2,84 (m, 6 H) 3,11 - 3,48 (m, 4 H) 3,47 - 3,75 (m, 3 H) 3,75 - 3,91 (m, 4 H) 4,15 - 4,30 (m, 1 H) 4,71 - 4,82 (m, 1 H) 4,88 - 5,01 (m, 1 H) 6,73 - 7,06 (m, 6 H);

A-28. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,45 - 1,33 (m, 29 H) 1,36 - 2,05 (m, 9 H) 2,42 - 2,80 (m, 6 H) 3,22 (br s, 2 H) 3,40 (br s, 1 H) 3,48 - 3,83 (m, 2 H) 3,76 - 3,98 (m, 4 H) 4,15 - 4,37 (m, 2 H) 4,68 - 4,98 (m, 3 H) 6,72 - 6,92 (m, 4 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H);

A-29. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,48 - 1,75 (m, 29 H) 1,96 - 2,05 (m, 1 H) 2,00 - 2,91 (m, 6 H) 3,27 - 3,52 (m, 5 H) 3,54 - 3,74 (m, 3 H) 3,75 - 4,12 (m, 4 H) 4,23 - 4,35 (m, 1 H) 4,69 - 4,91 (m, 2 H) 5,03 - 5,13 (m, 1 H) 6,60 - 6,68 (m, 2 H) 6,71 - 6,86 (m, 4 H) 7,68 - 7,84 (m, 1 H);

A-30. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,38 - 1,53 (m, 22 H) 1,56 - 2,25 (m, 15 H) 2,50 - 2,59 (m, 3 H) 2,86 - 3,01 (m, 2 H) 3,23 - 3,81 (m, 2 H) 3,82 - 3,92 (m, 1 H) 4,07 - 4,27 (m, 2 H) 4,76 - 5,01 (m, 3 H) 6,43 - 6,59 (m, 2 H) 6,65 - 6,81 (m, 2 H) 7,28 - 7,45 (m, 2 H) 7,49 - 7,73 (m, 2 H) 8,16 - 8,36 (m, 1 H) 8,57 - 8,72 (m, 1 H);

A-31. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,41 - 1,56 (m, 30 H) 1,80 - 2,61 (m, 15 H) 2,63 - 3,01 (m, 1 H) 3,16 - 3,22 (m, 1 H) 3,35 - 3,53 (m, 1 H) 3,48 - 3,64 (m, 1 H) 3,69 - 3,78 (m, 3 H) 3,84 - 4,09 (m, 1 H) 4,34 - 4,50 (m, 1 H) 4,94 - 5,15 (m, 1 H) 6,71 - 6,84 (m, 1 H) 6,86 - 6,97 (m, 1 H) 6,97 - 7,10 (m, 1 H) 7,11 - 7,20 (m, 2 H);

A-32. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,50 - 1,40 (m, 32 H) 1,40 - 2,26 (m, 11 H) 2,30 - 3,36 (m, 6 H) 3,31 - 3,93 (m, 5 H) 3,94 - 4,14 (m, 1 H) 4,67 - 4,86 (m, 2 H) 6,76 - 7,00 (m, 3 H) 7,04 - 7,17 (m, 2 H);

A-33. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,04 - 1,34 (m, 29 H) 1,39 - 2,20 (m, 16 H) 2,52- 3,02 (m, 4 H) 3,39 - 4,01 (m, 2 H) 4,19 - 4,37 (m, 1 H) 4,70 - 5,03 (m, 3 H) 6,45 - 6,62 (m, 2 H) 6,66 - 6,85 (m, 2 H) 7,65 - 7,80 (m, 1 H) 7,85 - 7,95 (m, 1 H) 8,28 - 8,46 (m, 1 H);

A-34. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,39 - 1,60 (m, 22 H) 1,69 - 2,41 (m, 1 H) 1,69 - 3,08 (m, 5 H) 1,76 - 2,26 (m, 10 H) 2,51 - 3,15 (m, 1 H) 2,54 - 3,11 (m, 1 H) 2,67 - 3,01 (m, 4 H) 2,85 - 3,04 (m, 1 H) 3,34 - 3,52 (m, 3 H) 3,55 - 4,00 (m, 2 H) 4,01 - 4,44 (m, 3 H) 4,91 - 5,13 (m, 2 H) 6,77 - 7,17 (m, 5 H);

A-35. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,32 - 1,47 (m, 30 H) 1,46 - 2,73 (m, 7 H) 2,75 - 3,50 (m, 4 H) 3,58 - 3,84 (m, 2 H) 3,87 - 4,06 (m, 1 H) 4,13 - 4,28 (m, 1 H) 4,84 - 5,10 (m, 1 H) 5,10 - 5,22 (m, 1 H) 6,96 - 7,17 (m, 3 H) 7,24 - 7,44 (m, 1 H) 7,45 - 7,60 (m, 1 H);

A-36. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 32H), 1,6-2,0 (m, 9H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,1-2,5 (m, 4H), 2,6-2,9 (m, 3H), 3,2-3,5 (m, 4H), 3,6-3,8 (m, 5H), 4,0-4,3 (m, 2H), 4,9-5,2 (m, 3H), 6,86 (d, 2H, J = 8,92 Hz), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,13 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,24-7,28 (m, 2H);

A-37. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,5-1,5 (m, 33H), 1,6-2,1 (m, 7H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,9 (m, 5H), 3,1-3,5 (m, 5H), 3,9-4,2 (m, 3H), 4,9-5,2 (m, 3H), 6,92-7,03 (m, 5H), 7,12 (d, 2H, J=7,92 Hz), 7,23-7,27 (m, 2H), 9,82 (bs, 1H);

B-1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 48H), 1,6-2,3 (m, 10H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,1-3,7 (m, 13H), 4,09 (s, 1H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,7-4,9 (m, 2H), 5,1-5,2 (m, 1H);

B-2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 48H), 1,6-2,3 (m, 12H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 9H), 3,0-3,5 (m, 5H), 3,7-3,8 (m, 4H), 4,07 (s, 1H), 4,37-4,39 (m, 2H), 4,81-4,84 (m, 3H), 8,01 (d, 2H, J=8,64 Hz), 8,33 (d, 2H, J = 8,64 Hz);

B-3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 54H), 1,6-2,3 (m, 14H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,9 (m, 13H), 3,0-3,7 (m, 8H), 4,06 (bs, 1H), 4,40-4,41 (m, 2H), 4,82-4,86 (m, 2H), 5,1-5,2 (m, 1H);

B-4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 47H), 1,6-2,3 (m, 10H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 14H), 3,1-3,5 (m, 6H), 3,6-3,8 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,1-4,2 (bs, 1H), 4,36-4,40 (m, 2H), 4,81-4,85 (m, 2H), 4,99-5,01 (m, 1H);

B-5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 48H), 1,6-2,3 (m, 16H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,1-3,3 (m, 4H), 3,4-3,5 (m, 4H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,40-4,43 (m, 2H), 4,82-4,87 (m, 2H), 5,18 (bs, 1H), 7,66 (s, 1H);

B-6. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 47H), 1,6-2,3 (m, 12H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,9 (m, 10H), 3,0-3,5 (m, 5H), 3,7-3,9 (m, 4H), 4,07 (s, 1H), 4,4-4,5 (m, 2H), 4,82-4,86 (m, 3H), 8,06 (d, 1H, J = 8,28 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 8,32 Hz), 9,04 (s, 1H);

B-7. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 48H), 1,6-2,3 (m, 12H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 10H), 3,0-3,5 (m, 6H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,07 (s, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,82-4,87 (m, 3H), 7,30-7,31 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,79 (d, 2H, J = 7,48 Hz);

B-8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 46H), 1,6-2,2 (m, 16H)

(que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,3-2,8 (m, 12H), 3,0-3,2 (m, 3H), 3,3-3,4 (m, 5H), 3,6-3,8 (m, 3H), 4,08 (s, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,82-4,86 (m, 2H), 5,15-5,16 (m, 1H);

B-9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 44H), 1,6-2,3 (m, 12H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,0-3,5 (m, 5H), 3,7-3,9 (m, 4H), 4,07 (s, 1H), 4,38-4,39 (m, 2H), 4,81-4,85 (m, 4H), 7,66 (d, 2H, J = 5,32 Hz), 8,41 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 8,93 (s, 2H);

B-10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,2-0,3 (m, 2H), 0,5-0,6 (m, 2H), 0,8-1,5 (m, 50H), 1,6-2,2 (m, 12H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,0-3,5 (m, 7H), 3,6-3,7 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,81-4,85 (m, 2H), 5,10 (m, 1H);

B-11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 48H), 1,6-2,3 (m, 9H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,1-3,3 (m, 5H), 3,4-3,9 (m, 4H), 4,06 (s, 1H), 4,20 (bs, 1H), 4,38-4,41 (m, 2H), 4,83-4,87 (m, 3H), 8,01 (d, 2H, J = 8,48 Hz), 8,06 (d, 2H, J = 8,48 Hz);

B-12. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 46H), 1,6-2,3 (m, 10H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 9H), 3,1-3,5 (m, 5H), 3,6-3,9 (m, 3H), 4,08 (s, 1H), 4,20 (bs, 1H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,82-4,86 (m, 3H), 7,55-7,58 (m, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 8,04 Hz), 8,76 (d, 1H, J = 3,84 Hz), 8,91 (s, 1H);

B-13. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 44H), 1,6-2,3 (m, 14H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 13H), 3,0-3,5 (m, 5H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,37-4,40 (m, 2H), 4,82-4,86 (m, 3H), 7,92 (d, 2H, J = 8,32 Hz), 8,01 (d, 2H, J = 8,32 Hz);

B-14. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 46H), 1,6-2,3 (m, 9H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,9 (m, 9H), 3,0-3,5 (m, 6H), 3,7-3,9 (m, 4H), 4,09 (s, 1H), 4,4-4,5 (m, 2H), 4,81-4,85 (m, 3H), 7,90 (d, 2H, J = 7,88 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 8,04 Hz);

B-15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 46H), 1,6-2,3 (m, 9H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,9 (m, 9H), 3,0-3,5 (m, 6H), 3,6-3,9 (m, 5H), 4,4-4,5 (m, 3H), 4,8-4,9 (m, 3H), 7,5-7,7 (bs, 1H), 7,93-7,98 (m, 4H);

B-16. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 48H), 1,6-2,3 (m, 10H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,9 (m, 9H), 3,1-3,7 (m, 8H), 3,8-4,0 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,20 (bs, 1H), 4,4-4,5 (m, 2H), 4,84-4,87 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,79 (s, 1H);

B-17. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 43H), 1,6-2,3 (m, 11H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,9 (m, 12H), 3,0-3,5 (m, 6H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 4,34-4,40 (m, 2H), 4,83-4,85 (m, 3H), 8,21 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 8,32 (dd, 1H, J = 8,16 Hz, 2 Hz), 8,98 (d, 1H, J = 1,6 Hz);

B-18. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 46H), 1,6-2,3 (m, 10H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,9 (m, 12H), 3,0-3,5 (m, 5H), 3,6-3,9 (m, 6H), 4,09 (bs, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,8-4,9 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, J = 8,76 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,76 Hz);

B-19. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 43H), 1,6-2,3 (m, 10H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,1-3,5 (m, 5H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,40-4,42 (m, 2H), 4,82-4,87 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,89 (d, 2H, J = 8,68 Hz), 8,01 (d, 2H, J = 8,72 Hz), 8,64 (s, 1H);

B-20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,77-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 18H)

(que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 6H), 3,13 (bs, 2H), 3,31-3,39 (m, 3H), 3,66-3,80 (m, 4H), 3,98 (bs, 1H), 4,16 (bs, 1H), 4,35-4,38 (m, 3H), 4,82-4,88 (m, 3H), 7,25-7,34 (m, 5H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-21. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 42H), 1,7-2,3 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 16H), 3,13 (bs, 1H), 3,69 (bs, 2H), 3,72-3,79 (m, 4H), 3,85 (s, 1H), 4,11 (bs, 1H), 4,38 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,81-4,84 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-22. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 18H) (que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 13H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,70 (m, 6H), 3,75-3,82 (bs, 4H), 4,07 (bs, 1H), 4,42-4,46 (m, 2H), 4,81-4,84 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-23. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,19-0,25 (m, 2H), 0,37 (bs, 2H), 0,77-1,5 (m, 35H), 1,7-2,3 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 8H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 5H), 3,79 (bs, 1H), 3,80 (bs, 1H), 4,10-4,23 (m, 4H), 4,39 (bs, 1H), 4,49 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,82-4,84 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-24. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,08-0,10 (m, 2H), 0,39-0,42 (m, 2H), 0,77-1,5 (m, 37H), 1,7-2,3 (m, 15H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 8H), 3,13 (bs, 2H), 3,31-3,45 (m, 6H), 3,80 (bs, 1H), 3,98 (bs, 1H), 4,09 (bs, 1H), 4,38-4,40 (m, 2H), 4,81-4,87 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-25. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 40H), 1,7-2,3 (m, 15H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 9H), 3,08 (bs, 1H), 3,64 (bs, 2H), 3,72-3,86 (m, 4H), 4,09 (bs, 1H), 4,36-4,39 (m, 2H), 4,61-4,65 (m, 1H), 4,80-4,88 (m, 3H), 7,56-7,60 (m, 4H), 7,68 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-26. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,76 - 1,19 (m, 32 H) 1,27 - 1,48 (m, 7 H) 1,62 - 1,81 (m, 2 H) 1,86 - 1,95 (m, 6 H) 2,00 - 2,07 (m, 1 H) 2,12 - 2,19 (m, 1 H) 2,35 - 2,39 (m, 3 H) 2,56 - 2,70 (m, 9 H) 2,79 - 2,84 (m, 1 H) 3,06 - 3,13 (m, 1 H) 3,30 - 3,32 (m, 3 H) 3,41 - 3,51 (m, 2 H) 3,61 - 3,73 (m, 1 H) 3,78 - 3,89 (m, 1 H) 4,07 - 4,14 (m, 1 H) 4,36 - 4,45 (m, 2 H) 4,77 - 4,90 (m, 3 H) 7,28 - 7,41 (m, 2 H) 7,59 - 7,76 (m, 2 H);

B-27. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 38H), 1,7-2,3 (m, 18H) (que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 6H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 3H), 3,66(s, 3H), 3,79 (bs, 1H), 3,85 (bs, 1H), 4,13 (bs, 1H), 4,37-4,47 (m, 3H), 4,83-4,86 (m, 2H), 4,97 (bs, 1H), 6,59 (d, 2H, $J=8$ Hz), 6,71 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-28. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 45H), 1,7-2,3 (m, 9H), 2,4-2,8 (m, 13H), 3,13 (bs, 1H), 3,20-3,47 (bs, 4H), 3,78-3,81 (bs, 3H), 4,06 (bs, 1H), 4,43-4,47 (m, 2H), 4,80-4,83 (m, 3H), 7,59 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-29. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 40H), 1,7-2,3 (m, 15H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 8H), 3,08 (bs, 1H), 3,28-3,31 (bs, 4H), 3,43 (bs, 2H), 3,64 (bs, 2H), 3,78 (bs, 1H), 4,08 (bs, 1H), 4,34-4,37 (m, 2H), 4,85 (bs, 3H), 7,24 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz), 8,43 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-30. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 38H), 1,7-2,3 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 6H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 5H), 3,79 (bs, 1H), 3,85 (bs, 1H), 4,13 (bs, 1H), 4,33-4,49 (m, 2H), 4,61-4,65 (m, 1H), 4,79-4,86 (m, 2H), 4,97 (bs, 1H), 6,68 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,07(d, 2H, $J=8$ Hz), 7,60 (d,

2H, $J=8$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-31. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 40H), 1,7-2,3 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 11H), 3,08 (bs, 1H), 3,64 (bs, 2H), 3,72-3,86 (m, 4H), 4,09 (bs, 1H), 4,36-4,39 (m, 2H), 4,61-4,65 (m, 1H), 4,83-4,85 (m, 3H), 7,44 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,58-7,63 (m, 4H), 7,79 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-32. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 38H), 1,7-2,3 (m, 18H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 6H), 3,13 (bs, 2H), 3,25-3,50 (m, 5H), 3,79 (bs, 1H), 3,85 (bs, 2H), 4,16 (bs, 1H), 4,37-4,49 (m, 2H), 4,83-4,85 (m, 3H), 4,97 (bs, 1H), 6,54 (t, 1H, $J=8$ Hz), 6,68 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,07(d, 2H, $J=8$ Hz), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-33. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 38H), 1,7-2,3 (m, 15H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 9H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 5H), 3,79 (bs, 1H), 3,85 (bs, 1H), 4,10-4,23 (m, 4H), 4,39 (bs, 1H), 4,49 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,81-4,86 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-34. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 40H), 1,7-2,3 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 15H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,70 (m, 7H), 3,75-3,82 (bs, 4H), 4,09 (bs, 1H), 4,38-4,40 (m, 2H), 4,81-4,86 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-35. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 42H), 1,7-2,3 (m, 18H) (que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 15H), 3,13 (bs, 1H), 3,69 (bs, 2H), 3,72-3,79 (m, 4H), 3,85 (s, 1H), 4,11 (bs, 1H), 4,38 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,81-4,85 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-36. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 18H) (que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 9H), 3,10 (bs, 1H), 3,25(s, 3H), 3,69 (bs, 2H), 3,72-3,79 (m, 4H), 3,83 (s, 1H), 4,09 (bs, 1H), 4,38 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,81-4,85 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-37. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 35H), 1,7-2,3 (m, 15H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 12H), 3,13 (bs, 1H), 3,43 (bs, 2H), 3,64 (bs, 2H), 3,76-3,83 (m, 4H), 4,10 (bs, 1H), 4,35-4,37 (m, 3H), 4,81-4,86 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz), 9,05 (s, 1H);

B-38. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 38H), 1,7-2,3 (m, 15H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 8H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 7H), 3,79 (bs, 1H), 3,85 (bs, 1H), 4,10 (bs, 1H), 4,39 (bs, 1H), 4,49 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,81-4,85 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-39. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 37H), 1,7-2,3 (m, 15H) (que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 5H), 3,13 (bs, 2H), 3,25-3,50 (m, 4H), 3,85 (bs, 2H), 4,16 (bs, 1H), 4,37-4,61 (m, 5H), 4,83-4,85 (m, 3H), 4,97 (bs, 1H), 7,02(bs, 1H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J=8$ Hz), 8,45(d, 2H, $J=8$ Hz);

B-40. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 18H) (que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,1-3,4 (m, 9H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,81-4,86 (m, 3H), 6,94 (brs, 1H), 7,15-7,26 (m, 5H);

B-41. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,1-3,4 (m, 8H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,24-4,25 (m, 2H), 4,40-4,44 (m, 2H), 4,81-4,87 (m, 2H), 7,34 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,41 (d, 2H, $J=8$ Hz);

B-42. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 40H), 1,7-2,3 (m, 10H),

2,4-2,8 (m, 10H), 3,1-3,4 (m, 9H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,32-4,41 (m, 4H), 4,79-4,84 (m, 2H), 5,13 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7,10-7,14 (m, 4H);

B-43. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 40H), 1,7-2,3 (m, 16H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 11H), 3,14-3,16 (m, 1H), 3,28-3,49 (m, 7H), 3,6-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,81-4,87 (m, 2H);

B-44. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 40H), 1,7-2,3 (m, 9H), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,1-3,4 (m, 9H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,25-4,30 (m, 2H), 4,40-4,44 (m, 2H), 4,84-4,86 (m, 2H), 5,10 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7,28-7,37 (m, 5H);

B-45. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 15H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,1-3,4 (m, 8H), 3,5-3,7 (m, 4H), 4,1 (s, 1H), 4,39-4,42 (m, 2H), 4,56 (s, 4H), 4,81-4,83 (m, 2H), 5,10 (brs, 1H), 7,27 (s, 4H);

B-46. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 34H), 1,7-2,3 (m, 18H) (que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 6H), 3,08 (bs, 1H), 3,29-3,40 (m, 5H), 3,79 (bs, 1H), 3,82-3,86 (m, 2H), 4,14 (bs, 1H), 4,28-4,32 (bs, 2H), 4,49-4,55 (m, 2H), 4,82-4,85 (m, 3H), 5,04 (bs, 1H), 6,83 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,59 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,18 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-47. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 44H), 1,7-2,3 (m, 9H), 2,4-2,8 (m, 12H), 3,1-3,4 (m, 9H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,2-4,4 (m, 3H), 4,81-4,97 (m, 3H);

B-48. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 40H), 1,7-2,3 (m, 16H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 11H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 6H), 3,6-3,7 (m, 3H), 4,1 (s, 1H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,82-4,87 (m, 2H), 6,99 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,14-7,27 (m, 4H);

B-49. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 49H), 1,7-2,3 (m, 13H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 11H), 3,1-3,4 (m, 9H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,81-4,89 (m, 3H);

B-50. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 9H), 3,1-3,4 (m, 10H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,81-4,86 (m, 2H), 7,20 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,52 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-51. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 15H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 14H), 3,1-3,4 (m, 9H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,81-4,84 (m, 2H), 5,07 (brs, 1H);

B-52. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,9 (m, 10H), 3,1-3,4 (m, 9H), 3,5-3,7 (m, 4H), 4,04-4,05 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,40-4,43 (m, 2H), 4,86-4,91 (m, 3H), 7,24-7,34 (m, 5H);

B-53. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 15H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,1-3,4 (m, 9H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,39-4,42 (m, 2H), 4,81-4,85 (m, 2H), 7,03-7,07 (m, 4H);

B-54. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 15H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 9H), 3,1-3,4 (m, 10H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,84-4,86 (m, 2H), 6,77 (d, 2H, $J = 4$ Hz), 8,02 (brs, 2H);

B-55. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 18H) (que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 11H), 3,1-3,4 (m, 9H), 3,5-3,7

(m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,81-4,85 (m, 3H), 6,7 (brs, 1H);

B-56. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 49H), 1,7-2,3 (m, 13H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 8H), 3,1-3,4 (m, 9H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,38-4,40 (m, 2H), 4,81-4,89 (m, 3H), 6,74 (d, 1H, $J = 6$ Hz);

B-57. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 18H) (que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,0-3,4 (m, 10H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,39-4,42 (m, 2H), 4,84-4,87 (m, 2H), 5,15 (brs, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 4H);

B-58. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 47H), 1,7-2,3 (m, 18H) (que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 17H), 3,13 (bs, 1H), 3,44 (bs, 1H), 3,70 (bs, 1H), 3,78 (bs, 1H), 3,85 (bs, 2H), 4,08 (bs, 1H), 4,41-4,44 (m, 2H), 4,81-4,84 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-59. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,78-0,87 (m, 6H), 0,87-0,96 (m, 6H), 0,98-1,03 (m, 3H), 1,03-1,33 (m, 22H), 1,33-1,51 (m, 5H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,62-1,73 (m, 1H), 1,74-2,03 (m, 5H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,40-2,65 (m, 5H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,74-2,79 (m, 3H), 2,83-2,90 (m, 3H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,18-3,32 (m, 4H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,61-3,73 (m, 3H), 3,91-4,05 (m, 3H), 4,25-4,36 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,72-4,79 (m, 1H), 4,79-4,86 (m, 1H);

B-60. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8-1,5 (m, 48H), 1,6-2,3 (m, 6H), 2,6-2,8 (m, 8H), 3,0-3,4 (m, 5H), 3,44-3,46 (m, 1H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,82-4,86 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, $J = 8,04$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-61. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 15H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,1-3,4 (m, 10H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,39-4,42 (m, 2H), 4,85-4,86 (m, 2H), 5,18 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7,15 (t, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,41-7,45 (m, 2H);

B-62. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 18H) (que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,1-3,4 (m, 10H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,81-4,85 (m, 2H), 5,2 (brs, 1H), 7,54 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-63. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,3-1,5 (m, 42H), 1,6-1,9 (m, 10H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,0-2,7 (m, 16H), 2,8-2,9 (m, 1H), 3,12 (bs, 2H), 3,4-3,5 (m, 5H), 3,6-3,9 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,8-4,9 (m, 2H), 5,07-5,08 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,6-6,7 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, $J = 8,04$ Hz), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, $J = 8$ Hz);

B-64. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 35H), 1,6-2,5 (m, 16H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 9H), 3,1-3,28 (m, 4H), 3,47 (bs, 2H), 3,63 (bs, 2H), 3,79 (bs, 2H), 4,20 (bs, 1H), 4,36 (bs, 1H), 4,48 (bs, 1H), 4,82 (bs, 2H), 4,97 (bs, 1H), 6,54 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 6,62 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6,81 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,06 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-65. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 35H), 1,6-2,1 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,9 (m, 13H), 3,1-3,25 (m, 6H), 3,43 (bs, 1H), 3,65 (bs, 2H), 3,75 (bs, 2H), 3,99 (bs, 1H), 4,37-4,42 (m, 3H), 4,83-4,88 (m, 2H), 7,30 (bs, 2H), 7,60 (bs, 2H);

B-66. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 45H), 1,6-2,4 (m, 13H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 17H), 3,05-3,19 (m, 2H), 3,42 (bs, 2H), 3,65 (bs, 1H), 3,80-3,84 (m, 2H), 4,02 (bs, 2H), 4,41 (bs, 2H), 4,88 (bs, 2H), 7,28 (bs, 2H), 7,60 (bs, 2H);

B-67. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,011 (bs, 2H), 0,36 (bs, 2H), 0,77-1,5 (m, 37H), 1,6-2,4 (m, 18H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,13 (bs, 2H), 3,2-3,35 (m, 2H), 3,45 (bs, 2H), 3,65 (bs, 2H), 3,75 (bs, 2H), 4,11 (bs, 1H), 4,38 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4,84 (bs, 2H), 6,95 (bs, 2H), 7,33 (bs, 2H);

B-68. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 39H), 1,6-2,4 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 17H), 3,12 (bs, 1H), 3,13-3,47 (m, 5H), 3,32 (bs, 2H), 3,65 (bs, 1H), 3,79 (bs, 2H), 4,09 (bs, 1H), 4,39-4,41 (m, 3H), 4,81-4,84 (m, 2H), 7,16 (bs, 2H), 7,52 (bs, 2H);

B-69. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 40H), 1,6-2,4 (m, 16H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,1-3,25 (m, 6H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,09 (bs, 3H), 4,40 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4,81-4,86 (m, 2H), 7,19 (bs, 2H), 7,50 (bs, 2H);

B-70. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,19 (bs, 2H), 0,37 (bs, 2H), 0,77-1,5 (m, 35H), 1,6-2,4 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 9H), 3,13 (bs, 2H), 3,2-3,35 (m, 2H), 3,45 (bs, 2H), 3,63 (bs, 2H), 3,88 (bs, 3H), 4,08 (bs, 1H), 4,36-4,38 (m, 3H), 4,84 (bs, 3H), 7,21 (bs, 2H), 7,53 (bs, 2H);

B-71. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 44H), 1,6-2,4 (m, 18H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,1-3,25 (m, 6H), 3,45 (bs, 2H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,09 (bs, 1H), 4,40 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4,84 (bs, 2H), 7,16 (bs, 2H), 7,50 (bs, 2H);

B-72. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 41H), 1,6-2,4 (m, 15H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,13 (bs, 1H), 3,2-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,08 (bs, 1H), 4,40 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4,86 (bs, 2H), 7,17 (bs, 2H), 7,51 (bs, 2H);

B-73. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 43H), 1,6-2,4 (m, 15H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,08 (bs, 1H), 4,40 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4,85 (bs, 2H), 7,19 (bs, 2H), 7,52 (bs, 2H);

B-74. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 44H), 1,6-2,4 (m, 12H), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,13 (bs, 1H), 3,2-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,78 (bs, 2H), 4,09 (bs, 1H), 4,38-4,40 (m, 2H), 4,81-4,86 (m, 2H), 7,20 (bs, 2H), 7,53 (bs, 2H);

B-75. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 45H), 1,6-2,4 (m, 19H) (que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 17H), 3,05-3,19 (m, 2H), 3,32 (bs, 2H), 3,52 (bs, 2H), 3,79 (bs, 2H), 4,25 (bs, 2H), 4,53 (bs, 2H), 4,81-4,90 (m, 2H), 6,87 (bs, 2H), 7,28 (bs, 2H);

B-76. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 41H), 1,6-2,4 (m, 11H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,13 (bs, 1H), 3,2-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 1H), 4,10 (bs, 1H), 4,40 (bs, 2H), 4,82-4,88 (m, 2H), 7,23 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,56 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-77. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 41H), 1,6-2,4 (m, 15H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,13 (bs, 1H), 3,2-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 1H), 4,10 (bs, 1H), 4,40 (bs, 2H), 4,82-4,86 (m, 2H), 7,17 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,51 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-78. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 41H), 1,6-2,4 (m, 15H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,13 (bs, 1H), 3,2-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,08 (bs, 1H), 4,40 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4,86 (bs, 2H), 7,21 (bs, 2H), 7,54 (bs, 2H);

B-79. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 35H), 1,6-2,1 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 15H), 3,1-3,25 (m, 6H), 3,45 (s, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,33-4,38 (m, 2H), 4,83-4,85 (m, 2H), 7,19 (bs, 2H), 7,44 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,51 (bs, 2H), 7,62 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-80. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 36H), 1,6-2,4 (m, 16H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 13H), 3,1-3,25 (m, 6H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,09 (bs, 1H), 4,40 (bs, 2H), 4,83 (bs, 2H), 7,19 (bs, 2H), 7,50 (bs, 2H);

B-81. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 40H), 1,6-2,4 (m, 19H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 17H), 3,13 (bs, 2H), 3,32 (bs, 2H), 3,52 (bs, 2H), 3,65 (bs, 1H), 3,79 (bs, 2H), 4,07 (bs, 1H), 4,40 (bs, 2H), 4,86-4,88 (bs, 2H), 7,20 (bs, 2H), 7,54 (bs, 2H);

B-82. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 42H), 1,6-2,4 (m, 18H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,13 (bs, 1H), 3,2-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,78 (bs, 2H), 4,09 (bs, 1H), 4,39 (bs, 2H), 4,81-4,84 (m, 2H), 7,20 (bs, 2H), 7,53 (bs, 2H);

B-83. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 41H), 1,6-2,4 (m, 15H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,13 (bs, 1H), 3,2-3,45 (m, 5H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,09 (bs, 1H), 4,37-4,41 (m, 2H), 4,81-4,86 (m, 2H), 7,20 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,53 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-84. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 41H), 1,6-2,4 (m, 13H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,13 (bs, 1H), 3,2-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,08 (bs, 1H), 4,37-4,40 (m, 2H), 4,84-4,86 (m, 2H), 7,21 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,54 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-85. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 43H), 1,6-2,4 (m, 16H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,10 (bs, 1H), 4,40 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4,85 (bs, 2H), 7,19 (bs, 2H), 7,50 (bs, 2H);

B-86. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 35H), 1,7-2,3 (m, 15H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,0-3,5 (m, 6H), 3,69 (bs, 1H), 3,72-3,79 (m, 4H), 3,85 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,38 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4,88-4,95 (m, 2H), 7,16 (bs, 3H), 7,34 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,41-7,47 (m, 5H), 7,61-7,67 (m, 4H);

B-87. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 39H), 1,6-2,4 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 17H), 3,12 (bs, 1H), 3,13-3,47 (m, 5H), 3,32 (bs, 2H), 3,65 (bs, 1H), 3,77 (bs, 2H), 4,09 (bs, 1H), 4,39 (bs, 3H), 4,81-4,85 (m, 2H), 7,22 (bs, 2H), 7,53 (bs, 2H);

B-88. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 44H), 1,6-2,4 (m, 19H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 17H), 3,13 (bs, 2H), 3,32 (bs, 2H), 3,52 (bs, 2H), 3,65 (bs, 1H), 3,79 (bs, 2H), 4,07 (bs, 1H), 4,40-4,41 (bs, 2H), 4,86-4,88 (bs, 2H), 7,25 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,57 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-89. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 35H), 1,6-2,5 (m, 11H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,1-3,28 (m, 4H), 3,47 (bs, 2H), 3,63 (bs, 2H), 3,70-3,77 (m, 4H), 4,07 (bs, 1H), 4,37-4,39 (m, 2H), 4,81-4,89 (m, 2H), 7,24 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,34 (bs, 2H), 7,55 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,24 (s, 1H), 8,49 (bs, 1H);

B-90. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,77-1,5 (m, 35H), 1,6-2,5 (m, 19H) (que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 9H), 3,1-3,28 (m, 4H), 3,47 (bs,

2H), 3,63 (bs, 2H), 3,79 (bs, 2H), 4,20 (bs, 1H), 4,36 (bs, 1H), 4,48 (bs, 1H), 4,82 (bs, 2H), 4,97 (bs, 1H), 6,54 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 6,62 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6,81 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,06 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-91. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 36H), 1,6-2,4 (m, 18H) (que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,13 (bs, 1H), 3,2-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,08 (bs, 1H), 4,39-4,45 (m, 3H), 4,55 (bs, 1H), 4,86 (bs, 2H), 7,23 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,55 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-92. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 39H), 1,6-2,4 (m, 19H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 15H), 3,13 (bs, 2H), 3,32 (bs, 2H), 3,52 (bs, 2H), 3,65 (bs, 1H), 3,79 (bs, 2H), 4,10 (bs, 1H), 4,40 (bs, 2H), 4,81-4,87 (bs, 2H), 7,17 (bs, 2H), 7,50 (bs, 2H);

B-93. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,57 - 1,83 (m, 43 H) 1,90 - 2,42 (m, 14 H) 2,44 - 2,93 (m, 6 H) 2,98 - 4,00 (m, 12 H) 4,04 - 4,43 (m, 3 H) 4,62 - 4,84 (m, 2 H) 4,91 - 5,09 (m, 1 H) 6,33 - 6,70 (m, 3 H) 7,34 - 7,54 (m, 3 H) 7,65 - 7,83 (m, 2 H);

B-94. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,55 - 1,73 (m, 42 H) 1,75 - 2,83 (m, 10 H), 2,86 - 3,61 (m, 12 H) 3,65 - 3,97 (m, 9 H) 4,01 - 4,10 (m, 1 H) 4,13 - 4,24 (m, 1 H) 4,28 - 4,43 (m, 1 H) 4,58 - 4,70 (m, 1 H) 4,81 - 4,99 (m, 2 H) 5,10 - 5,19 (m, 1 H), 6,22 - 7,81 (m, 13 H);

B-95. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,33 - 1,87 (m, 43 H) 1,92 - 2,38 (m, 6 H) 2,43 - 3,20 (m, 9 H) 3,23 - 3,64 (m, 7 H) 3,80 - 4,19 (m, 4 H) 4,26 - 4,45 (m, 2 H) 4,48 - 4,67 (m, 1 H) 4,71 - 4,92 (m, 2 H) 5,03 - 5,14 (m, 1 H) 6,98 - 7,19 (m, 3 H) 7,37 - 7,59 (m, 3 H) 7,66 - 7,87 (m, 2 H);

B-96. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,32 - 1,65 (m, 37 H) 1,68 - 2,22 (m, 12 H) 2,27 - 2,91 (m, 10 H) 2,97 - 3,62 (m, 9 H) 3,72 - 3,96 (m, 2 H) 4,05 - 4,40 (m, 4 H) 4,49 - 4,63 (m, 1 H) 6,74 - 6,90 (m, 1 H) 7,02 - 7,14 (m, 2 H) 7,22 (br d, $J=8,56$ Hz, 1 H) 7,54 - 7,72 (m, 1 H) 7,75 - 7,84 (m, 1 H);

B-97. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,38 - 1,82 (m, 33 H) 1,87 - 2,35 (m, 8 H) 2,36 - 3,27 (m, 11 H), 3,31 - 3,60 (m, 6 H) 3,66 - 3,96 (m, 14 H) 4,01 - 4,30 (m, 2 H) 4,32 - 4,47 (m, 1 H) 4,52 - 5,15 (m, 3 H) 6,68 - 6,96 (m, 4 H) 7,46 - 7,86 (m, 4 H);

B-98. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,29 - 1,56 (m, 39 H) 1,57 - 2,20 (m, 8 H) 2,89 - 3,24 (m, 12 H), 3,29 - 3,49 (m, 5 H) 3,50 - 3,62 (m, 1 H) 3,76 - 3,93 (m, 2 H) 4,05 - 4,19 (m, 1 H) 4,20 - 4,44 (m, 2 H) 4,53 - 4,65 (m, 1 H) 4,65 - 4,82 (m, 2 H) 4,87 - 4,98 (m, 1 H) 5,00 - 5,12 (m, 1 H) 6,88 - 7,11 (m, 2 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,18 - 7,29 (m, 1 H) 7,54 - 7,73 (m, 1 H) 7,77 - 7,91 (m, 1 H);

B-99. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,31 - 1,82 (m, 43 H) 1,85 - 2,30 (m, 4 H) 2,33 - 2,90 (m, 7 H) 2,95 - 3,95 (m, 13 H) 3,99 - 4,17 (m, 1 H) 4,18 - 4,44 (m, 2 H) 4,63 - 4,87 (m, 2 H) 4,92 - 5,17 (m, 1 H) 6,78 - 7,15 (m, 3 H) 7,36 - 7,53 (m, 3 H) 7,56 - 7,81 (m, 2 H);

B-100. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,28 - 1,50 (m, 41 H) 1,52 - 2,26 (m, 18 H) 2,32 - 3,35 (m, 1 H) 2,34 - 3,45 (m, 1 H) 3,25 - 3,44 (m, 2 H) 3,47 - 3,57 (m, 1 H) 3,61 - 3,89 (m, 4 H) 4,12 (br d, $J=4,89$ Hz, 1 H) 4,17 - 4,31 (m, 1 H) 4,32 - 4,43 (m, 1 H) 4,65 - 4,82 (m, 2 H) 4,94 - 5,04 (m, 1 H) 6,67 - 6,92 (m, 3 H) 7,35 - 7,58 (m, 6 H) 7,61 - 7,85 (m, 4 H);

B-101. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,39 - 1,60 (m, 45 H) 1,63 - 2,12 (m, 15 H) 2,17 - 2,79 (m, 7 H), 2,84 - 3,64 (m, 5 H) 3,68 - 3,92 (m, 4 H) 4,01 - 4,34

(m, 1 H) 4,48 - 5,09 (m, 1 H), 6,65 - 6,89 (m, 2 H) 7,16 - 7,35 (m, 2 H) 7,59 - 7,74 (m, 1 H) 7,80 - 7,98 (m, 1 H);

B-102. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,50 - 1,60 (m, 45 H) 1,65 - 2,35 (m, 8 H) 2,37 - 3,00 (m, 9 H) 3,03 - 3,99 (m, 14 H) 4,03 - 4,34 (m, 3 H) 4,56 - 5,00 (m, 4 H) 5,01 - 5,25 (m, 2 H) 6,21 - 6,34 (m, 1 H) 6,40 - 6,67 (m, 3 H) 7,55 - 7,71 (m, 1 H) 7,74 - 7,85 (m, 1 H);

B-103. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,40 - 1,56 (m, 34 H) 1,59 - 2,77 (m, 9 H) 2,77 - 3,06 (m, 12 H) 3,33 - 3,42 (m, 8 H) 3,46 - 3,76 (m, 6 H) 3,69 - 4,27 (m, 4 H) 4,28 - 4,52 (m, 3 H) 4,60 - 4,83 (m, 3 H) 4,89 - 4,99 (m, 2 H) 6,46 - 6,75 (m, 6 H) 7,29 - 7,53 (m, 3 H) 7,76 - 7,84 (m, 1 H);

B-104. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,69 - 1,53 (m, 30 H) 1,69 - 2,22 (m, 9 H) 2,60 - 3,41 (m, 10 H) 3,51 - 3,63 (m, 3 H) 3,64 - 3,82 (m, 4 H) 3,86 - 4,12 (m, 7 H) 4,25 - 4,53 (m, 7 H) 4,71 - 4,95 (m, 5 H) 4,96 - 5,13 (m, 3 H) 7,13 - 7,39 (m, 4 H) 7,52 - 7,69 (m, 4 H);

B-105. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,45 - 1,56 (m, 34 H) 1,64 - 2,57 (m, 19 H) 2,68 - 3,00 (m, 2 H) 3,09 - 3,79 (m, 21 H) 3,87 - 4,13 (m, 1 H) 4,16 - 4,55 (m, 3 H) 4,56 - 4,76 (m, 1 H) 4,80 - 5,12 (m, 3 H) 5,12 - 5,30 (m, 1 H) 6,59 - 6,79 (m, 2 H) 6,75 - 7,00 (m, 2 H) 7,27 - 7,60 (m, 2 H) 8,51 - 8,78 (m, 1 H) 9,23 - 9,51 (m, 1 H);

B-106. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,44 - 1,55 (m, 42 H) 1,59 - 1,89 (m, 5 H) 2,06 - 2,54 (m, 8 H) 2,87 - 3,25 (m, 6 H) 3,31 - 3,88 (m, 7 H) 3,94 - 4,11 (m, 1 H) 4,16 - 4,47 (m, 2 H) 4,58 - 4,87 (m, 3 H) 4,95 - 5,07 (m, 1 H) 6,59 - 6,89 (m, 4 H) 6,99 - 7,15 (m, 2 H) 7,65 - 7,83 (m, 2 H);

B-107. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 45H), 1,6-2,3 (m, 10H), 2,4-2,7 (m, 10H), 3,2-3,5 (m, 5H), 3,9-4,1 (m, 3H), 4,35-4,37 (m, 1H), 4,6-4,8 (m, 3H), 6,9-7,0 (m, 5H), 7,4 (s, 1H), 8,1 (bs, 1H);

B-108. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,39 - 1,47 (m, 28 H) 1,58 - 1,96 (m, 12 H) 2,10 - 3,22 (m, 12 H) 3,30 - 3,64 (m, 7 H) 3,72 - 3,90 (m, 2 H) 3,96 - 4,37 (m, 4 H) 4,46 - 4,97 (m, 4 H) 4,98 - 5,19 (m, 2 H) 5,31 - 5,52 (m, 1 H) 6,45 - 6,84 (m, 4 H) 7,30 - 7,55 (m, 2 H) 7,56 - 7,79 (m, 2 H) 8,67 - 8,92 (m, 1 H) 9,32 - 9,56 (m, 1 H);

B-109. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,52 - 1,26 (m, 29 H) 1,30 - 2,53 (m, 18 H) 2,83 - 3,93 (m, 13 H) 4,03 - 4,46 (m, 6 H) 4,67 - 4,88 (m, 3 H) 4,99 - 5,15 (m, 2 H) 5,42 - 5,58 (m, 2 H) 6,61 - 6,91 (m, 5 H) 7,37 - 7,77 (m, 4 H) 8,76 - 9,04 (m, 1 H) 9,32 - 9,56 (m, 1 H);

B-110. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,28 - 1,84 (m, 48 H) 1,95 - 2,43 (m, 10 H) 2,46 - 2,97 (m, 8 H) 3,23 - 3,98 (m, 8 H) 4,38 - 4,76 (m, 3 H) 5,02 - 5,37 (m, 2 H) 6,57 - 7,10 (m, 5 H);

B-111. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,50 - 1,83 (m, 40 H) 1,96 - 2,64 (m, 9 H) 2,79 - 3,56 (m, 12 H) 3,61 - 3,97 (m, 5 H) 4,02 - 4,43 (m, 3 H) 4,56 - 4,72 (m, 2 H) 4,75 - 4,92 (m, 1 H) 4,94 - 5,29 (m, 3 H) 5,35 - 5,57 (m, 1 H) 6,45 - 6,96 (m, 5 H) 7,26 - 7,45 (m, 1 H) 8,18 - 8,41 (m, 1 H) 8,42 - 8,58 (m, 1 H) 8,83 - 8,96 (m, 1 H) 9,27 - 9,49 (m, 1 H);

B-112. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 12H), 3,1-3,4 (m, 10H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,81-4,85 (m, 2H), 5,15 (brs, 1H);

B-113. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 12H) (que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 10H), 3,0-3,4 (m, 10H), 3,5-3,7 (m, 5H), 4,1 (s, 1H), 4,35-4,47 (m, 2H), 4,82-4,86 (m, 2H), 5,23 (brs, 1H), 7,59 (d, 2H, $J = 8$

Hz), 7,67 (d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-114. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,53 (br d, 3 H), 0,75 - 1,21 (m, 33 H), 1,29 - 1,49 (m, 6 H), 1,54 - 1,82 (m, 8 H), 1,90 (s, 2 H, AcOH), 2,01 (br dd, 1 H), 2,15 (br d, 1 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,69 (br d, 2 H), 2,80 (br d, 1 H), 3,24 (br s, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,48 (br d, 1 H), 3,62 - 3,67 (m, 1 H), 3,87 - 3,93 (m, 1 H), 4,03 - 4,16 (m, 4 H), 4,40 (br d, 1 H), 4,65 (br d, 1 H), 4,79 (br d, 1 H), 4,84 (br d, 1 H), 6,65 (br dd, 2 H), 6,92 (br t, 2 H), 9,24 (s, 1 H);

B-115. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,50 (br d, 3 H), 0,77 - 1,19 (m, 32 H), 1,27 - 1,50 (m, 6 H), 1,56 - 1,84 (m, 8 H), 1,90 (s, 2 H, AcOH), 2,01 (br dd, 1 H), 2,14 (br d, 1 H), 2,40 - 2,47 (m, 2 H), 2,60 (br d, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,67 - 2,72 (m, 2 H), 2,80 (br d, 1 H), 3,24 (br s, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,48 (br d, 1 H), 3,62 - 3,71 (m, 1 H), 3,87 (br d, 1 H), 4,03 (br s, 1 H), 4,08 - 4,20 (m, 2 H), 4,37 - 4,44 (m, 1 H), 4,64 (br d, 1 H), 4,78 (br d, 1 H), 4,84 (br d, 1 H), 6,61 (br dd, 2 H), 6,90 (br t, 2 H), 7,78 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 8,13 (t, 1 H);

B-116. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,38 - 2,24 (m, 51 H) 2,40 - 3,10 (m, 11 H) 3,15 - 3,60 (m, 8 H) 3,63 - 4,00 (m, 6 H) 4,01 - 4,23 (m, 2 H) 4,25 - 4,38 (m, 1 H) 4,57 - 4,67 (m, 1 H) 4,74 - 4,84 (m, 1 H) 4,93 - 5,04 (m, 1 H) 6,32 - 6,51 (m, 2 H) 6,51 - 6,66 (m, 2 H) 8,08 - 8,18 (m, 1 H) 8,55 - 8,68 (m, 1 H);

B-117. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,49 - 1,98 (m, 45 H) 2,02 - 2,76 (m, 13 H) 3,06 - 3,91 (m, 14 H) 3,99 - 4,29 (m, 3 H) 4,58 - 4,80 (m, 2 H) 4,90 - 5,10 (m, 2 H) 6,45 - 6,91 (m, 4 H) 7,32 - 7,72 (m, 2 H) 8,20 - 8,40 (m, 1 H) 8,42 - 8,59 (m, 1 H);

B-118. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,43 (br d, 3 H), 0,68 - 1,52 (m, 42 H), 1,60 - 1,84 (m, 6 H), 1,90 (s, 3 H, AcOH), 1,98 - 2,05 (m, 1 H), 2,14 - 2,19 (m, 1 H), 2,43 - 2,49 (m, 1 H), 2,52 - 2,57 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,69 - 2,75 (m, 1 H), 2,80 (br d, 1 H), 3,23 (br s, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,44 (br d, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,65 - 3,67 (m, 1 H), 3,68 (s, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 3,86 - 3,94 (m, 1 H), 4,00 - 4,12 (m, 2 H), 4,40 (q, 1 H), 4,60 (br d, 1 H), 4,78 (br dd, 1 H), 4,84 (br d, 1 H), 6,26 (br d, 1 H), 6,48 - 6,51 (m, 1 H), 6,70 - 6,75 (m, 1 H), 6,76 - 6,81 (m, 1 H), 7,09 - 7,15 (m, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,50 (br dd, 1 H);

B-119. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,45 - 1,56 (m, 45 H) 1,61 - 2,29 (m, 10 H) 2,32 - 2,96 (m, 8 H) 3,03 - 3,64 (m, 2 H) 3,67 - 3,89 (m, 2 H) 3,74 - 4,96 (m, 2 H) 3,93 - 4,09 (m, 1 H) 4,14 - 4,28 (m, 1 H) 4,35 - 4,41 (m, 1 H) 4,42 - 4,92 (m, 3 H) 4,94 - 5,13 (m, 1 H) 4,99 - 5,11 (m, 1 H) 6,31 - 6,92 (m, 4 H) 7,07 - 7,23 (m, 2 H) 7,22 - 7,31 (m, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,36 - 7,51 (m, 1 H) 7,71 - 7,95 (m, 1 H);

B-120. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,35 - 1,89 (m, 42 H) 2,03 - 2,66 (m, 18 H) 2,81 - 3,14 (m, 4 H) 3,17 - 3,81 (m, 3 H) 3,74 - 4,91 (m, 3 H) 4,96 - 5,17 (m, 1 H) 6,28 - 6,69 (m, 3 H) 6,83 - 7,13 (m, 2 H) 7,25 - 7,43 (m, 1 H) 7,54 - 7,76 (m, 1 H) 7,88 - 8,07 (m, 1 H) 8,35 - 8,49 (m, 1 H);

B-121. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,43 - 1,82 (m, 53 H) 1,86 - 2,32 (m, 9 H) 2,40 - 3,00 (m, 5 H) 3,09 - 3,52 (m, 5 H) 3,56 - 4,09 (m, 2 H) 4,19 - 4,49 (m, 2 H) 4,54 - 4,73 (m, 1 H) 4,75 - 4,90 (m, 1 H) 4,94 - 5,06 (m, 1 H) 5,36 - 5,51 (m, 1 H) 6,55 - 7,13 (m, 5 H) 8,64 - 8,85 (m, 1 H) 9,01 - 9,24 (m, 1 H);

B-122. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,27 - 1,62 (m, 40 H) 1,65 - 2,42 (m, 10 H) 2,46 - 3,03 (m, 13 H) 3,04 - 4,07 (m, 9 H) 4,21 - 4,48 (m, 4 H) 4,66 - 5,14 (m, 2 H) 6,86 - 7,08 (m, 2 H) 7,22 - 7,34 (m, 3 H);

B-123. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,53 - 1,53 (m, 46 H) 1,56 -

2,18 (m, 13 H) 2,42 - 2,85 (m, 5 H) 2,91 - 3,16 (m, 5 H) 3,20 - 3,47 (m, 2 H) 3,47 - 3,94 (m, 2 H) 3,96 - 4,46 (m, 2 H) 4,66 - 4,88 (m, 2 H) 4,92 - 5,02 (m, 1 H) 6,58 - 6,72 (m, 3 H) 6,83 - 7,06 (m, 6 H);

B-124. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,46 - 1,55 (m, 40 H) 1,59 - 2,32 (m, 15 H) 2,43 - 3,43 (m, 9 H) 3,67 - 3,92 (m, 3 H) 3,97 - 4,13 (m, 2 H) 4,13 - 4,52 (m, 3 H) 4,63 - 4,83 (m, 3 H) 4,90 - 5,10 (m, 1 H) 6,35 - 6,56 (m, 2 H) 6,59 - 6,73 (m, 2 H) 7,75 - 7,91 (m, 1 H) 7,99 - 8,17 (m, 2 H) 8,56 - 8,72 (m, 1 H) 8,78 - 8,90 (m, 1 H);

B-125. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,79 - 1,22 (m, 32 H), 1,30 - 1,51 (m, 5 H), 1,61 - 1,88 (m, 5 H), 1,90 (s, 1 H, AcOH), 1,91 - 1,97 (m, 2 H), 2,21 (br d, 1 H), 2,56 (br d, 1 H), 2,62 - 2,65 (m, 3 H), 2,65 - 2,69 (m, 1 H), 2,83 (br d, 1 H), 3,03 (br dd, 1 H), 3,14 - 3,19 (m, 1 H), 3,24 (br dd, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,49 (d, 1 H), 3,63 - 3,65 (m, 3 H), 3,67 (td, 1 H), 3,71 - 3,78 (m, 3 H), 4,15 - 4,18 (m, 1 H), 4,40 (d, 1 H), 4,44 - 4,47 (m, 1 H), 4,49 (br dd, 1 H), 4,84 (dd, 1 H), 4,88 (br d, 1 H), 4,98 (d, 1 H), 6,39 (s, 2 H), 6,58 - 6,62 (m, 2 H), 6,70 - 6,74 (m, 2 H);

B-126. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 42H), 1,6-2,4 (m, 12H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,13 (bs, 1H), 3,2-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,78 (bs, 2H), 4,09 (bs, 1H), 4,37-4,39 (m, 3H), 4,81-4,84 (m, 2H), 7,20 (bs, 2H), 7,53 (bs, 2H);

B-127. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 45H), 1,6-2,4 (m, 19H) (lo que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 13H), 3,13 (bs, 3H), 3,32 (bs, 3H), 3,65 (bs, 2H), 3,79 (bs, 2H), 4,09 (bs, 1H), 4,37-4,40 (bs, 2H), 4,81-4,86 (m, 2H), 7,20 (bs, 2H), 7,53 (bs, 2H);

B-128. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 35H), 1,6-2,1 (m, 12H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 15H), 3,1-3,25 (m, 4H), 3,45 (bs, 3H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,32-4,37 (m, 2H), 4,80 (bs, 2H), 7,19 (bs, 2H), 7,44 (bs, 2H), 7,63-7,71 (m, 2H), 7,73-7,89 (m, 1H), 7,89(d, 2H, $J = 8$ Hz);

B-129. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 35H), 1,6-2,1 (m, 9H), 2,4-2,8 (m, 13H), 3,1-3,25 (m, 6H), 3,45 (s, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 3H), 4,09 (bs, 3H), 4,33-4,38 (m, 3H), 4,81-4,86 (m, 2H), 7,19 (bs, 2H), 7,50 (bs, 2H);

B-130. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,48 - 1,86 (m, 50 H), 1,90 (s, 3 H, AcOH), 2,03 (br dd, 1 H), 2,18 (br d, 1 H), 2,42 - 2,48 (m, 1 H), 2,52 - 2,62 (m, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,74 (br dd, 2 H), 3,22 (br s, 1 H), 3,39 (br s, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,74 (br dd, 1 H), 3,79 - 3,90 (m, 1 H), 3,99 (br s, 1 H), 4,16 (td, 1 H), 4,37 - 4,46 (m, 1 H), 4,67 (d, 1 H), 4,79 (dd, 1 H), 4,84 (br d, 1 H), 5,26 (dd, 1 H), 6,20 (d, 1 H), 6,83 (dd, 1 H), 7,45 - 7,55 (m, 3 H), 7,58 (d, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 2 H), 7,97 (dd, 1 H);

B-131. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,52 - 1,84 (m, 49 H), 1,90 (s, 2 H, AcOH), 1,99 (br dd, 1 H), 2,16 (br d, 1 H), 2,40 - 2,48 (m, 2 H), 2,54 - 2,62 (m, 2 H), 2,66 - 2,71 (m, 1 H), 2,73 - 2,80 (m, 4 H), 3,22 (br s, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,42 (br d, 1 H), 3,67 (br d, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,78 - 3,88 (m, 1 H), 4,01 (br d, 1 H), 4,06 - 4,16 (m, 1 H), 4,22 (br d, 1 H), 4,41 (q, 1 H), 4,71 (d, 1 H), 4,79 (dd, 1 H), 4,83 (br d, 1 H), 5,30 (dd, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 6,89 (dd, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,62 (ddd, 1 H), 8,04 (dd, 1 H);

B-132. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,51 - 1,84 (m, 48 H), 1,89 (s, 2 H, AcOH), 1,98 (br dd, 1 H), 2,13 (br d, 1 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 2,53 - 2,59 (m, 2 H), 2,66 - 2,71 (m, 3 H), 2,81 (br d, 1 H), 3,24 (br d, 1 H), 3,31 (br s, 3 H), 3,46 - 3,50 (m, 2 H), 3,66 (br d, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,81 - 3,88 (m, 1 H), 3,94 - 4,00 (m, 1 H), 4,02 - 4,09 (m, 2 H), 4,23 (br s, 1 H), 4,36 - 4,42 (m, 1 H), 4,55 - 4,62 (m, 1 H), 4,65 (br d, 1 H), 4,79 (br dd, 1 H), 4,82 (br d, 1 H), 6,51 - 6,57 (m, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,44 (s, 1 H);

B-133. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,34 - 1,88 (m, 49 H), 1,91 (s, 2 H, AcOH), 2,03 (s, 2 H), 2,07 - 2,13 (m, 1 H), 2,14 - 2,19 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,82 (br d, 1 H), 3,20 - 3,27 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,43 (br s, 1 H), 3,54 (ddd, 1 H), 3,72 - 3,87 (m, 2 H), 4,00 - 4,13 (m, 2 H), 4,25 (br s, 2 H), 4,33 - 4,42 (m, 1 H), 4,46 (q, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 4,62 - 4,72 (m, 2 H), 4,79 (br dd, 1 H), 4,85 (br t, 1 H), 4,90 (br d, 1 H), 6,86 (t, 1 H), 6,98 - 7,04 (m, 1 H), 7,04 - 7,09 (m, 1 H), 7,35 (br d, 1 H), 7,53 - 7,61 (m, 2 H), 7,63 - 7,69 (m, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 2 H);

B-134. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,38 - 1,86 (m, 47 H), 1,90 (s, 3 H, AcOH), 1,96 (br s, 1 H), 2,11 - 2,18 (m, 1 H), 2,40 - 2,48 (m, 2 H), 2,53 - 2,58 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,70 (br d, 1 H), 2,82 (br d, 1 H), 3,24 (br s, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,45 (br d, 1 H), 3,61 - 3,71 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,86 - 3,93 (m, 1 H), 3,99 (br d, 1 H), 4,14 - 4,31 (m, 3 H), 4,37 - 4,46 (m, 2 H), 4,68 - 4,83 (m, 4 H), 4,86 - 4,94 (m, 1 H), 5,76 (s, 2 H), 6,87 (t, 1 H), 6,99 - 7,06 (m, 2 H), 7,08 - 7,13 (m, 1 H), 7,35 (br d, 1 H), 7,42 (s, 1 H);

B-135. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,38 - 1,92 (m, 52 H), 2,03 (br dd, 1 H), 2,16 (br d, 1 H), 2,41 - 2,47 (m, 2 H), 2,53 - 2,61 (m, 2 H), 2,62 - 2,65 (m, 2 H), 2,66 - 2,76 (m, 2 H), 3,21 (br s, 1 H), 3,39 - 3,41 (m, 3 H), 3,60 (br s, 1 H), 3,85 (br dd, 1 H), 3,97 - 4,01 (m, 1 H), 4,16 (td, 1 H), 4,36 - 4,42 (m, 1 H), 4,65 (br d, 1 H), 4,79 (br dd, 1 H), 4,83 (br d, 1 H), 5,15 (br dd, 1 H), 6,22 (br d, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H), 7,57 - 7,61 (m, 1 H), 7,64 (ddd, 2 H), 8,02 (d, 1 H);

B-136. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,50 - 1,86 (m, 50 H), 1,90 (br s, 2 H, AcOH), 1,97 (br dd, 1 H), 2,14 (br d, 1 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 2,53 - 2,60 (m, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,66 - 2,71 (m, 1 H), 2,82 (br d, 1 H), 3,25 (br s, 2 H), 3,49 (br d, 1 H), 3,66 (br d, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,87 (br dd, 1 H), 4,03 (br s, 1 H), 4,06 - 4,16 (m, 2 H), 4,18 - 4,28 (m, 1 H), 4,40 (q, 1 H), 4,70 (br d, 1 H), 4,79 (dd, 1 H), 4,82 (br d, 1 H), 6,93 (d, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 7,44 (s, 1 H);

B-137. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,49 - 1,85 (m, 48 H), 1,89 (s, 2 H, AcOH), 1,99 (br dd, 1 H), 2,07 - 2,09 (m, 1 H), 2,13 - 2,17 (m, 1 H), 2,40 - 2,48 (m, 3 H), 2,55 - 2,61 (m, 2 H), 2,66 - 2,70 (m, 1 H), 2,73 - 2,79 (m, 3 H), 3,22 (br d, 1 H), 3,36 (br s, 3 H), 3,41 (br d, 1 H), 3,62 (br d, 1 H), 3,71 - 3,78 (m, 3 H), 3,81 - 3,88 (m, 1 H), 4,00 (br dd, 1 H), 4,12 (ddd, 2 H), 4,22 (br s, 1 H), 4,37 - 4,43 (m, 1 H), 4,71 (br d, 1 H), 4,79 (br dd, 1 H), 4,82 (br d, 1 H), 5,21 (br dd, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 7,36 - 7,41 (m, 1 H), 7,70 - 7,76 (m, 1 H), 8,10 (d, 1 H);

B-138. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,34 - 1,87 (m, 47 H), 1,90 (s, 1 H, AcOH), 2,10 (br dd, 1 H), 2,18 - 2,25 (m, 1 H), 2,55 (br dd, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,79 (br t, 1 H), 3,10 - 3,25 (m, 4 H), 3,41 (s, 3 H), 3,44 (br d, 1 H), 3,63 - 3,84 (m, 3 H), 3,95 (br d, 1 H), 4,06 (br s, 1 H), 4,15 - 4,32 (m, 3 H), 4,43 - 4,51 (m, 1 H), 4,63 - 4,69 (m, 1 H), 4,81 (br d, 1 H), 4,97 (br d, 1 H), 6,57 - 6,79 (m, 1 H), 7,02 (br s, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 7,28 (td, 1 H), 7,52 - 7,53 (m, 1 H), 7,58 (br d, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,73 (br dd, 2 H), 7,82 (br d, 2 H);

B-139. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,46 - 1,86 (m, 48 H), 1,89 (s, 3 H, AcOH), 1,97 (br dd, 1 H), 2,08 (s, 1 H), 2,13 (br s, 1 H), 2,40 - 2,48 (m, 2 H), 2,53 - 2,60 (m, 2 H), 2,62 (d, 3 H), 2,67 - 2,75 (m, 4 H), 2,78 - 2,85 (m, 1 H), 3,23 (br s, 1 H), 3,35 (d, 3 H), 3,50 (br d, 1 H), 3,71 (br d, 1 H), 3,81 (d, 3 H), 3,86 - 3,93 (m, 1 H), 4,03 (br s, 1 H), 4,10 - 4,20 (m, 2 H), 4,23 - 4,32 (m, 1 H), 4,41 (q, 1 H), 4,69 - 4,88 (m, 3 H), 6,93 - 7,06 (m, 2 H), 7,16 - 7,28 (m, 2 H), 7,38 (td, 1 H), 7,43 (d, 1 H);

B-140. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,77 - 1,20 (m, 37 H), 1,27 - 1,50 (m, 7 H), 1,61 - 1,82 (m, 4 H), 1,86 (br t, 1 H), 1,90 (s, 3 H, AcOH), 1,90 - 1,94 (m, 1 H),

2,02 - 2,07 (m, 1 H), 2,12 - 2,16 (m, 1 H), 2,43 (dt, 1 H), 2,55 - 2,59 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,63 - 2,68 (m, 2 H), 2,83 (br d, 1 H), 3,12 - 3,17 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,29 (br d, 2 H), 3,48 (br d, 1 H), 3,63 - 3,76 (m, 3 H), 4,11 (dd, 1 H), 4,37 - 4,42 (m, 2 H), 4,82 (dd, 1 H), 4,86 (d, 1 H), 6,39 (s, 2 H);

B-141. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8-1,5 (m, 41H), 1,6-1,9 (m, 5H), 2,1-2,4 (m, 3H), 2,6-2,8 (m, 5H), 3,1-3,5 (m, 5H), 3,6-4,0 (m, 5H), 4,1-4,5 (m, 5H), 4,6-4,8 (m, 3H), 6,9-7,2 (m, 5H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 8,1 (bs, 1H);

B-142. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,68 - 1,20 (m, 38 H), 1,21 - 1,87 (m, 15 H), 1,89 (s, 3 H, AcOH), 1,91 - 1,94 (m, 1 H), 2,03 (br dd, 1 H), 2,11 - 2,18 (m, 1 H), 2,40 - 2,48 (m, 2 H), 2,52 - 2,73 (m, 5 H), 2,78 - 2,85 (m, 1 H), 3,05 (br t, 2 H), 3,13 - 3,22 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,46 (br d, 1 H), 3,60 - 3,75 (m, 3 H), 4,09 (br s, 1 H), 4,34 - 4,42 (m, 2 H), 4,79 - 4,87 (m, 2 H), 7,59 (d, 2 H), 7,83 (d, 2 H);

B-143. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,76 - 1,44 (m, 37 H) 1,48 - 2,26 (m, 23 H) 2,54 - 3,13 (m, 8 H) 3,28 - 3,37 (m, 2 H) 3,39 - 3,49 (m, 2 H) 3,50 - 3,63 (m, 1 H) 3,78 - 3,97 (m, 1 H) 4,12 - 4,21 (m, 1 H) 4,30 - 4,47 (m, 1 H) 4,49 - 4,61 (m, 1 H) 4,62 - 4,90 (m, 1 H) 4,95 - 5,06 (m, 1 H) 6,74 - 6,97 (m, 1 H) 6,83 - 6,87 (m, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7) 7,21 - 7,30 (m, 2 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H);

B-144. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,73 - 1,55 (m, 34 H) 1,69 - 2,24 (m, 16 H) 2,37 - 3,64 (m, 16 H) 3,69 - 3,89 (m, 3 H) 4,00 - 4,14 (m, 1 H) 4,19 - 4,46 (m, 2 H) 4,41 - 4,54 (m, 1 H) 4,52 - 4,74 (m, 1 H) 4,85 - 5,00 (m, 1 H) 5,04 - 5,11 (m, 1 H) 6,71 - 7,01 (m, 1 H) 6,73 - 6,99 (m, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 5 H) 7,56 - 7,78 (m, 2 H) 8,89 - 9,10 (m, 1 H) 9,27 - 9,54 (m, 1 H);

B-145. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,75 - 1,52 (m, 36 H) 1,60 - 2,00 (m, 10 H) 2,12 - 3,34 (m, 17 H) 3,35 - 3,46 (m, 10 H) 3,52 - 3,71 (m, 2 H) 3,78 - 3,99 (m, 1 H) 4,04 - 4,17 (m, 1 H) 4,23 - 4,51 (m, 2 H) 4,59 - 4,71 (m, 1 H) 4,77 - 4,97 (m, 1 H) 5,00 - 5,11 (m, 1 H) 7,08 - 7,21 (m, 3 H) 7,12 - 7,16 (m, 2 H) 7,32 - 7,58 (m, 3 H) 7,64 - 7,82 (m, 2 H);

B-146. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,67 - 1,50 (m, 41 H) 1,56 - 2,15 (m, 9 H) 2,50 - 2,76 (m, 5 H) 2,99 - 3,57 (m, 12 H) 3,67 - 3,89 (m, 7 H) 4,04 - 4,49 (m, 6 H) 4,61 - 4,77 (m, 1 H) 4,90 - 5,00 (m, 1 H) 6,75 - 6,95 (m, 4 H) 7,24 - 7,35 (m, 2 H);

B-147. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,77 - 1,58 (m, 42 H) 1,68 - 2,21 (m, 11 H) 2,29 - 3,16 (m, 10 H) 3,18 - 3,33 (m, 5 H) 3,34 - 3,57 (m, 3 H) 3,62 - 3,91 (m, 3 H) 4,00 - 4,13 (m, 1 H) 4,13 - 4,35 (m, 3 H) 4,37 - 4,48 (m, 1 H) 4,67 - 4,80 (m, 1 H) 4,86 - 4,93 (m, 1 H) 6,59 - 6,75 (m, 2 H) 6,77 - 6,86 (m, 2 H) 7,06 - 7,26 (m, 2 H) 7,53 - 7,75 (m, 2 H);

B-148. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,75 - 1,56 (m, 30 H) 1,71 - 2,24 (m, 17 H) 2,27 - 3,13 (m, 12 H) 3,17 - 3,32 (m, 4 H) 3,37 - 3,44 (m, 1 H) 3,46 - 3,73 (m, 5 H) 3,77 - 3,99 (m, 2 H) 4,01 - 4,10 (m, 1 H) 4,19 - 4,39 (m, 3 H) 4,44 (br d, $J=7,09$ Hz, 1 H) 4,75 (br d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 4,90 (br s, 1 H) 6,65 - 6,77 (m, 4 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H) 7,40 - 7,52 (m, 1 H) 7,67 - 7,81 (m, 2 H);

B-149. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,57 - 1,27 (m, 44 H), 1,29 - 1,88 (m, 13 H), 1,91 (s, 3 H, AcOH), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,16 (br d, 1 H), 2,53 - 2,58 (m, 1 H), 2,60 - 2,71 (m, 3 H), 2,72 - 2,78 (m, 1 H), 2,84 - 3,01 (m, 4 H), 3,22 (br s, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,42 (br d, 1 H), 3,57 - 3,66 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,03 (br s, 1 H), 4,33 - 4,42 (m, 2 H), 4,72 (br s, 1 H), 4,80 - 4,90 (m, 2 H), 7,03 (d, 2 H), 7,74 (d, 2 H);

B-150. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,58 - 1,27 (m, 45 H), 1,28 - 1,89 (m, 14 H), 1,91 (s, 3 H, AcOH), 2,00 (br d, 1 H), 2,15 (br d, 1 H), 2,53 (br d, 1 H), 2,67 (br d, 2 H), 2,71 - 2,79 (m, 1 H), 2,87 (br d, 1 H), 2,91 - 3,04 (m, 3 H), 3,15 - 3,22 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,40 - 3,44 (m, 1 H), 3,52 - 3,59 (m, 1 H), 3,61 - 3,68 (m, 1 H), 4,03 (br s, 1 H), 4,33 (br d, 1 H), 4,36-4,42 (m, 1 H), 4,80 - 4,89 (m, 3 H), 7,58-7,60 (m, 2H), 7,80 (d, 2H);

B-151. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,74 - 1,25 (m, 41 H) 1,30 - 1,54 (m, 8 H) 1,72 - 1,81 (m, 1 H) 1,84 - 2,24 (m, 11 H) 2,33 - 2,48 (m, 2 H) 2,53 - 2,82 (m, 8 H) 3,04 - 3,14 (m, 1 H) 3,23 - 3,33 (m, 4 H) 3,45 - 3,55 (m, 2 H) 3,65 - 3,87 (m, 3 H) 3,89 - 4,05 (m, 2 H) 4,24 - 4,49 (m, 3 H) 4,75 - 4,91 (m, 3 H) 7,57 - 7,63 (m, 2 H) 7,74-7,83 (m, 2 H);

B-152. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,77 - 1,22 (m, 39 H) 1,35 - 1,49 (m, H) 1,71 - 1,81 (m, 1 H) 1,86 - 1,93 (m, 6 H) 1,95 - 2,09 (m, 3 H) 2,10 - 2,20 (m, 1 H) 2,40 - 2,48 (m, 2 H) 2,53 - 2,63 (m, 3 H) 2,64 - 2,74 (m, 6 H) 2,87 - 2,96 (m, 1 H) 3,04 - 3,13 (m, 1 H) 3,28 - 3,31 (m, 4 H) 3,46 - 3,54 (m, 2 H) 3,66 - 3,74 (m, 1 H) 3,76 - 3,89 (m, 2 H) 3,95 - 4,02 (m, 1 H) 4,34 - 4,47 (m, 2 H) 4,75 - 4,81 (m, 1 H) 4,82 - 4,89 (m, 2 H) 7,57 - 7,64 (m, 2 H) 7,74 - 7,82 (m, 2 H);

B-153. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,76 - 1,20 (m, 36 H) 1,22 - 1,54 (m, 8 H) 1,72 - 1,81 (m, 1 H) 1,88 - 1,92 (m, 6 H) 1,99 - 2,18 (m, 4 H) 2,17 - 2,22 (m, 3 H) 2,32 - 2,38 (m, 1 H) 2,43 - 2,49 (m, 1 H) 2,58 - 2,73 (m, 7 H) 3,06 - 3,13 (m, 1 H) 3,25 - 3,29 (m, 1 H) 3,30 - 3,33 (m, 3 H) 3,41 - 3,49 (m, 2 H) 3,65 - 3,75 (m, 1 H) 3,76 - 3,86 (m, 1 H) 4,12 - 4,16 (m, 1 H) 4,37 - 4,43 (m, 2 H) 4,70 - 4,76 (m, 1 H) 4,81 - 4,86 (m, 2 H) 7,58 - 7,62 (m, 2 H) 7,77 - 7,81 (m, 2 H);

B-154. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,75 - 1,21 (m, 35 H) 1,31 - 1,54 (m, 9 H) 1,72 - 1,82 (m, 1 H) 1,87 - 1,93 (m, 4 H) 1,93 - 2,24 (m, 5 H) 2,34 - 2,48 (m, 5 H) 2,53 - 2,81 (m, 9 H) 3,06 - 3,17 (m, 1 H) 3,22 - 3,34 (m, 5 H) 3,46 - 3,54 (m, 2 H) 3,64 - 3,74 (m, 1 H) 3,79 - 3,89 (m, 1 H) 3,90 - 4,01 (m, 2 H) 4,33 - 4,41 (m, 1 H) 4,42 - 4,51 (m, 1 H) 4,75 - 4,82 (m, 2 H) 4,84 - 4,91 (m, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 2 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H);

B-155. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,77 - 1,21 (m, 35 H) 1,33 - 1,48 (m, 7 H) 1,73 - 1,81 (m, 1 H) 1,87 - 1,92 (m, 6 H) 1,94 - 2,08 (m, 3 H) 2,12 - 2,19 (m, 1 H) 2,35 - 2,39 (m, 3 H) 2,42 - 2,49 (m, 1 H) 2,54 - 2,74 (m, 9 H) 2,87 - 2,95 (m, 1 H) 3,06 - 3,13 (m, 1 H) 3,27 - 3,32 (m, 4 H) 3,47 - 3,53 (m, 2 H) 3,64 - 3,72 (m, 1 H) 3,79 - 3,90 (m, 2 H) 3,97 - 4,01 (m, 1 H) 4,35 - 4,42 (m, 1 H) 4,42 - 4,47 (m, 1 H) 4,76 - 4,83 (m, 2 H) 4,84 - 4,89 (m, 1 H) 7,32 - 7,36 (m, 2 H) 7,66 - 7,70 (m, 2 H);

B-156. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,81 - 1,20 (m, 32 H) 1,22 - 1,55 (m, 7 H) 1,73 - 1,82 (m, 1 H) 1,87 - 1,93 (m, 6 H) 2,00 - 2,24 (m, 6 H) 2,32 - 2,39 (m, 4 H) 2,41 - 2,48 (m, 2 H) 2,58 - 2,72 (m, 7 H) 3,06 - 3,14 (m, 1 H) 3,29 - 3,33 (m, 4 H) 3,42 - 3,50 (m, 2 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 3,77 - 3,87 (m, 1 H) 4,12 - 4,16 (m, 1 H) 4,24 - 4,31 (m, 1 H) 4,37 - 4,44 (m, 2 H) 4,70 - 4,77 (m, 1 H) 4,78 - 4,86 (m, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 2 H) 7,64 - 7,71 (m, 2 H);

B-157. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,73 - 1,25 (m, 33 H), 1,28 - 1,60 (m, 7 H), 1,67 - 1,81 (m, 2 H), 1,91 (s, 2 H, AcOH), 1,92 - 2,12 (m, 4 H), 2,20 (br d, 1 H), 2,35 - 2,45 (m, 1 H), 2,59 (br d, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,69 - 2,81 (m, 3 H), 3,01 (br dd, 1 H), 3,14 - 3,26 (m, 2 H), 3,31 (br s, 3 H), 3,49 - 3,53 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,66 - 3,80 (m, 2 H), 3,83 (s, 1 H), 3,96 (br d, 1 H), 4,04 (br d, 1 H), 4,31 (s, 1 H), 4,43 (br d, 2 H), 4,47 - 4,52 (m, 1 H), 4,86 - 4,91 (m, 3 H), 6,41 (s, 2 H), 6,60 (d, 2 H), 6,69 - 6,75 (m, 2

H);

B-158. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,74 - 1,23 (m, 36 H), 1,23 - 1,85 (m, 12 H), 1,91 (s, 3 H, AcOH), 1,93 - 2,18 (m, 5 H), 2,35 - 2,48 (m, 3 H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,64 - 2,83 (m, 4 H), 3,11 - 3,20 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,50 (br d, 2 H), 3,64 - 3,78 (m, 2 H), 3,92 (br d, 1 H), 3,99 (br d, 1 H), 4,31 (br s, 1 H), 4,37 (q, 1 H), 4,44 (br d, 1 H), 4,78 (br d, 1 H), 4,83 - 4,90 (m, 2 H), 6,40 (s, 2 H);

B-159. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8-1,5 (m, 44H), 1,6-1,9 (m, 4H), 2,1-2,4 (m, 6H), 2,5-2,8 (m, 7H), 3,1-3,5 (m, 7H), 3,6-4,0 (m, 4H), 4,1-4,5 (m, 5H), 4,7-4,8 (m, 2H), 7,26 (bs, 2H), 7,56-7,57 (m, 2H);

B-160. Sin NMR

B-161. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,43 - 1,88 (m, 54 H), 1,91 (s, 1 H, AcOH), 1,97 - 2,06 (m, 2 H), 2,08 - 2,16 (m, 1 H), 2,52 - 2,54 (m, 1 H), 2,59 - 2,65 (m, 1 H), 2,66 - 2,77 (m, 2 H), 2,81 - 2,95 (m, 1 H), 3,09 - 3,20 (m, 1 H), 3,22 - 3,27 (m, 1 H), 3,35 - 3,39 (m, 3 H), 3,39 - 3,43 (m, 1 H), 3,45 - 3,55 (m, 2 H), 3,83 - 3,97 (m, 2 H), 3,97 - 4,05 (m, 1 H), 4,09 - 4,17 (m, 1 H), 4,34 - 4,43 (m, 1 H), 4,57 - 4,88 (m, 4 H), 6,58 - 6,68 (m, 2 H), 6,88 (td, 2 H), 7,55 - 7,61 (m, 2 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H), 7,73 (br d, 2 H);

B-162. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8-1,5 (m, 44H), 1,6-1,9 (m, 5H), 2,1-2,4 (m, 6H), 2,5-2,8 (m, 7H), 3,1-3,5 (m, 5H), 3,6-4,0 (m, 6H), 4,1-4,5 (m, 4H), 4,7-4,8 (m, 3H), 6,9-7,1 (m, 5H), 7,43 (s, 1H);

C-1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 37H), 1,7-2,3 (m, 12H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 13H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,70 (m, 6H), 3,79 (bs, 2H), 3,85 (bs, 2H), 4,07 (bs, 1H), 4,40-4,44 (m, 2H), 4,81-4,85 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz);

-2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 18H) (lo que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 6H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 8H), 3,79 (bs, 1H), 3,80 (bs, 1H), 4,06 (bs, 1H), 4,34-4,41 (m, 2H), 4,79-4,81 (bs, 3H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz);

C-3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 41H), 1,7-2,3 (m, 12H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 7H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 8H), 3,74-3,81 (m, 3H), 4,04 (bs, 1H), 4,31-4,50 (m, 3H), 4,81-4,84 (bs, 3H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz);

C-4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 39H), 1,7-2,3 (m, 12H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 13H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,70 (m, 6H), 3,75-3,82 (bs, 4H), 4,07 (bs, 1H), 4,42-4,46 (m, 2H), 4,81-4,84 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J=8$ Hz);

C-5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 35H), 1,7-2,3 (m, 12H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 6H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 5H), 3,79 (bs, 1H), 3,85 (bs, 1H), 4,10-4,23 (m, 4H), 4,35 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,49 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,85 (bs, 2H), 5,02 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,68 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz);

C-6. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 37H), 1,7-2,3 (m, 18H) (lo que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 13H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,70 (m, 6H), 3,78 (bs, 2H), 3,85 (bs, 2H), 4,07 (bs, 1H), 4,40-4,44 (m, 2H), 4,81-4,83 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J=8$ Hz);

C-7. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 40H), 1,7-2,3 (m, 15H) (lo que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 13H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,70 (m, 6H), 3,78 (bs, 2H), 3,85 (bs, 2H), 4,07 (bs, 1H), 4,41-4,44 (m, 2H), 4,81-4,84 (m, 3H),

7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J=8$ Hz);

C-8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 35H), 1,7-2,3 (m, 15H) (lo que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 6H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 5H), 3,79 (bs, 1H), 3,81 (bs, 1H), 4,11 (bs, 1H), 4,34-4,39 (m, 4H), 4,49 (bs, 1H), 4,83 (bs, 2H), 4,92 (bs, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,59 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,76-7,79 (m, 3H);

C-9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 38H), 1,7-2,3 (m, 15H) (lo que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 6H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 5H), 3,79 (bs, 1H), 3,85 (bs, 1H), 4,13 (bs, 1H), 4,33-4,49 (m, 2H), 4,61-4,65 (m, 1H), 4,79-4,86 (m, 2H), 4,97 (bs, 1H), 7,59 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J=8$ Hz), 9,22 (s, 1H);

C-10. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 34H), 1,7-2,3 (m, 9H), 2,4-2,8 (m, 8H), 3,08 (bs, 1H), 3,29-3,40 (m, 4H), 3,71-3,85 (m, 6H), 4,09 (bs, 1H), 4,28-4,32 (bs, 2H), 4,41-4,47 (m, 3H), 4,82-4,87 (m, 3H), 5,04 (bs, 1H), 7,03-7,18 (m, 4H), 7,59 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J=8$ Hz), 8,18 (d, 2H, $J=8$ Hz);

C-11. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 40H), 1,6-2,4 (m, 12H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 17H), 3,05-3,19 (m, 2H), 3,32 (bs, 2H), 3,52 (bs, 2H), 3,79 (bs, 2H), 4,06 (bs, 2H), 4,44-4,47 (m, 3H), 4,81-4,84 (m, 2H), 7,20 (bs, 2H), 7,52 (bs, 2H);

C-12. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 39H), 1,6-2,2 (m, 15H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 16H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,08 (bs, 1H), 4,44 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,85 (bs, 2H), 7,26 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,58 (d, 2H, $J=8$ Hz);

C-13. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 39H), 1,6-2,4 (m, 16H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,6-2,8 (m, 11H), 3,1-3,25 (m, 6H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 2H), 3,79 (bs, 2H), 4,09 (bs, 3H), 4,40 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,81-4,87 (m, 2H), 7,17 (bs, 2H), 7,50 (bs, 2H);

C-14. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 41H), 1,6-2,2 (m, 18H) (lo que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 16H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,08 (bs, 1H), 4,40 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,86 (bs, 2H), 7,14 (bs, 2H), 7,48 (bs, 2H);

C-15. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 41H), 1,6-2,2 (m, 15H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 16H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,35 (m, 5H), 3,45 (bs, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,75 (bs, 2H), 4,06 (bs, 1H), 4,41 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,82-4,86 (m, 2H), 7,25 (bs, 2H), 7,56 (bs, 2H);

C-16. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,68 - 1,55 (m, 48 H), 1,56 - 1,88 (m, 6 H), 1,89 (s, 3 H, AcOH), 1,91 - 1,96 (m, 1 H), 2,12 (br d, 1 H), 2,32 (br d, 1 H), 2,52 (br s, 1 H), 2,54 - 2,60 (m, 3 H), 2,64 - 2,69 (m, 1 H), 2,83 (br d, 1 H), 3,11 - 3,18 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,32 (s, 1 H), 3,48 (br d, 1 H), 3,67 - 3,83 (m, 3 H), 4,08 (br s, 1 H), 4,41 - 4,50 (m, 2 H), 4,80 - 4,93 (m, 3 H), 6,39 (br s, 2 H);

C-17. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,74 - 1,23 (m, 28 H), 1,29 - 1,61 (m, 16 H), 1,63 - 1,82 (m, 3 H), 1,91 (s, 3 H, AcOH), 1,93 - 2,16 (m, 3 H), 2,28 - 2,46 (m, 3 H), 2,56 (br d, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,65 - 2,83 (m, 3 H), 2,92 (br t, 4 H), 3,15 (br t, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,49 (br d, 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 2 H), 3,87 - 4,00 (m, 2 H), 4,30 (br s, 1 H), 4,39 - 4,52 (m, 2 H), 4,76 (br d, 1 H), 4,85 (br s, 2 H), 6,39 (s, 2 H), 6,65 (s, 2 H);

C-18. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,78-0,86 (m, 3H), 0,88-0,92 (m, 5H), 1,01 (s, 3H), 1,04-1,15 (m, 12H), 1,17-1,28 (m, 7H), 1,30-1,60 (m, 12H), 1,74-1,97

(m, 5H), 2,04-2,30 (m, 4H), 2,37-2,50 (m, 2H), 2,51-2,72 (m, 9H), 3,03-3,11 (m, 2H), 3,16-3,25 (m, 2H), 3,30-3,35 (m, 3H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,78-3,89 (m, 1H), 3,98-4,12 (m, 2H), 4,43-4,51 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 1H), 4,69-4,79 (m, 1H), 4,83-4,91 (m, 1H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,89-7,96 (m, 2H);

C-19. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,77-0,85 (m, 3H), 0,89-0,97 (m, 6H), 0,99-1,04 (m, 3H), 1,05-1,17 (m, 12H), 1,18-1,64 (m, 18H), 1,69-1,89 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 3H), 1,95-2,20 (m, 5H), 2,21-2,71 (m, 10H), 2,75-2,84 (m, 1H), 3,10-3,24 (m, 2H), 3,29-3,35 (m, 3H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 1H), 3,95-4,08 (m, 2H), 4,42-4,50 (m, 1H), 4,52-4,57 (m, 1H), 4,79-4,88 (m, 3H), 7,07 (t, J=8,56 Hz, 2H), 7,77-7,85 (m, 2H);

C-20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 48H), 1,6-1,9 (m, 16H) (lo que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 6H), 2,5-2,8 (m, 8H), 3,1-3,5 (m, 7H), 3,6-4,0 (m, 6H), 4,43-4,48 (m, 2H), 4,7-4,9 (m, 2H), 7,0-7,3 (m, 5H);

C-21. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 51H), 1,6-1,9 (m, 15H) (lo que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 7H), 2,6-2,8 (m, 8H), 3,1-3,5 (m, 6H), 3,6-4,0 (m, 5H), 4,3-4,5 (m, 3H), 4,8-4,9 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 1H), 7,09 (d, 2H, J = 7,84 Hz), 7,22 (t, 2H, J = 7,44 Hz);

C-22. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 55H), 1,6-1,9 (m, 10H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 5H), 2,6-2,8 (m, 8H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,40-3,42 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 4H), 4,08 (s, 1H), 4,4-4,5 (m, 2H), 4,81-4,84 (m, 2H), 7,08 (d, 2H, J = 8,52 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 8,6 Hz);

C-23. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 47H), 1,6-1,9 (m, 12H) (lo que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 6H), 2,6-2,8 (m, 6H), 3,1-3,5 (m, 6H), 3,6-3,8 (m, 4H), 4,08 (s, 1H), 4,44-4,47 (m, 3H), 4,81-4,84 (m, 2H), 6,88-7,18 (m, 4H);

C-24. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 46H), 1,6-1,9 (m, 15H) (lo que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 5H), 2,5-2,8 (m, 6H), 3,1-3,5 (m, 10H), 3,6-3,8 (m, 4H), 4,09 (s, 1H), 4,4-4,5 (m, 2H), 4,82-4,85 (m, 2H), 6,39-6,41 (m, 1H), 6,61-6,65 (m, 2H), 7,02-7,04 (m, 1H);

C-25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 46H), 1,6-1,9 (m, 18H) (lo que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,1-2,5 (m, 5H), 2,6-2,9 (m, 15H), 3,1-3,4 (m, 7H), 3,6-3,7 (m, 2H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,78-4,80 (m, 2H), 6,37-6,40 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H);

C-26. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 47H), 1,6-1,9 (m, 14H) (lo que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 7H), 2,6-2,8 (m, 7H), 3,1-3,5 (m, 7H), 3,6-3,8 (m, 4H), 4,09 (s, 1H), 4,44-4,46 (m, 2H), 6,46-6,48 (m, 1H), 6,87-6,97 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J = 7,66 Hz), 7,63 (s, 1H);

C-27. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 46H), 1,6-1,9 (m, 7H), 2,1-2,4 (m, 7H), 2,5-2,8 (m, 6H), 3,0-3,5 (m, 7H), 3,6-3,8 (m, 4H), 4,11 (s, 1H), 4,4-4,5 (m, 2H), 4,81-4,84 (m, 2H), 6,56 (d, 2H, J = 8,36 Hz), 6,6-6,7 (m, 2H);

C-28. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 46H), 1,6-1,9 (m, 7H), 2,1-2,4 (m, 6H), 2,6-2,8 (m, 5H), 3,1-3,5 (m, 5H), 3,6-4,0 (m, 4H), 4,10 (s, 1H), 4,4-4,5 (m, 2H), 4,82-4,83 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,8 Hz);

C-29. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 46H), 1,6-1,9 (m, 11H) (lo que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 5H), 2,5-2,8 (m, 9H), 3,0-3,5 (m, 8H), 3,6-3,8 (m, 3H), 4,08 (s, 1H), 4,43-4,47 (m, 2H), 4,81-4,83 (m, 2H), 7,07 (d, 2H,

$J = 8,6 \text{ Hz}$), 7,42 (d, 2H, $J = 8,64 \text{ Hz}$);

C-30. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8-1,5 (m, 46H), 1,6-1,9 (m, 11H) (lo que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 5H), 2,5-2,8 (m, 9H), 3,1-3,5 (m, 8H), 3,6-3,8 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 4,41-4,47 (m, 2H), 4,82-4,84 (m, 2H), 6,81 (d, 2H, $J = 8,4 \text{ Hz}$), 7,43 (d, 2H, $J = 8,44 \text{ Hz}$);

C-31. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8-1,5 (m, 47H), 1,6-1,9 (m, 14H) (lo que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 5H), 2,6-2,8 (m, 6H), 3,1-3,5 (m, 7H), 3,6-3,8 (m, 3H), 4,08 (s, 1H), 4,41-4,47 (m, 2H), 4,82-4,83 (m, 2H), 7,07-7,33 (m, 3H);

C-32. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8-1,5 (m, 48H), 1,6-1,9 (m, 11H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 8H), 2,6-2,9 (m, 8H), 3,0-3,4 (m, 6H), 4,02 (s, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,77-4,81 (m, 2H), 7,04-7,05 (m, 4H);

C-33. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8-1,5 (m, 47H), 1,6-1,9 (m, 12H) (lo que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 12H), 2,5-2,8 (m, 8H), 3,0-3,5 (m, 6H), 3,6-3,8 (m, 3H), 4,08 (s, 1H), 4,43-4,45 (m, 2H), 4,82-4,84 (m, 2H), 6,86-6,88 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, $J = 8,08 \text{ Hz}$);

C-34. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,5-1,5 (m, 48H), 1,6-1,9 (m, 8H), 2,1-2,4 (m, 6H), 2,5-2,8 (m, 4H), 3,2-3,5 (m, 7H), 3,7-3,9 (m, 3H), 4,1-4,4 (m, 4H), 4,8-4,9 (m, 2H), 6,66 (d, 1H, $J = 2,08 \text{ Hz}$), 6,86 (d, 1H, $J = 2,08 \text{ Hz}$);

C-35. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8-1,5 (m, 45H), 1,6-1,9 (m, 9H), 2,1-2,4 (m, 5H), 2,5-2,8 (m, 8H), 3,0-3,5 (m, 10H), 3,6-3,8 (m, 3H), 3,9-4,1 (m, 2H), 4,4-4,5 (m, 3H), 4,83-4,88 (m, 3H);

C-36. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8-1,5 (m, 48H), 1,6-1,9 (m, 15H) (lo que incluye 3 unidades de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 7H), 2,5-2,8 (m, 8H), 3,1-3,5 (m, 8H), 3,7-4,0 (m, 5H), 4,44-4,46 (m, 2H), 4,7-4,9 (m, 2H), 6,84 (d, 2H, $J = 8,4 \text{ Hz}$), 7,26 (d, 2H, $J = 8,48 \text{ Hz}$);

C-37. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,71-0,86 (m, 3H), 0,88-0,98 (m, 5H), 0,98-1,06 (m, 3H), 1,06-1,18 (m, 11H), 1,18-1,28 (m, 4H), 1,28-1,55 (m, 11H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,69-1,89 (m, 3H), 1,93-1,97 (m, 3H), 2,05-2,19 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 2H), 2,53-2,78 (m, 6H), 2,85-2,91 (m, 3H), 3,08-3,38 (m, 12H), 3,40-3,46;

C-38. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8-1,5 (m, 46H), 1,6-1,9 (m, 5H), 2,1-2,4 (m, 9H), 2,5-2,8 (m, 5H), 3,1-3,5 (m, 7H), 3,6-4,0 (m, 3H), 4,1-4,5 (m, 3H), 4,7-4,8 (m, 2H), 7,58 (d, 2H, $J = 8,36 \text{ Hz}$), 7,77 (d, 2H, $J = 8,32 \text{ Hz}$);

C-39. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,73 - 1,23 (m, 38 H), 1,30 - 1,85 (m, 18 H), 1,91 (s, 3 H, AcOH), 1,92 - 1,98 (m, 1 H), 2,11 (br d, 1 H), 2,32 (br d, 1 H), 2,53 - 2,57 (m, 2 H), 2,64 - 2,70 (m, 1 H), 2,88 (br d, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 3,43 (br d, 1 H), 3,60 - 3,74 (m, 2 H), 4,02 (br s, 1 H), 4,26 - 4,52 (m, 6 H), 4,79 - 4,88 (m, 2 H), 7,10 - 7,26 (m, 3 H), 7,44 - 7,57 (m, 2 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 8,36 (dd, 1 H), 8,47 (s, 1 H);

C-40. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,71 - 1,29 (m, 39 H), 1,30 - 1,85 (m, 20 H), 1,91 (s, 2 H, AcOH), 1,94 (br d, 1 H), 2,13 (br d, 1 H), 2,31 - 2,37 (m, 1 H), 2,55 (br d, 2 H), 2,66 - 2,72 (m, 1 H), 2,90 - 2,97 (m, 1 H), 3,06 (br t, 2 H), 3,15 - 3,21 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,34 - 3,38 (m, 1 H), 3,42 (br d, 1 H), 3,61 - 3,79 (m, 3 H), 3,99 (br s, 1 H), 4,39 - 4,46 (m, 1 H), 4,84 (br dd, 3 H), 7,34 - 7,40 (m, 2 H), 7,83 (d, 2 H);

C-41. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,68 - 1,29 (m, 38 H), 1,50 (br d, 20 H), 1,91 (s, 2 H, AcOH), 1,92 - 1,98 (m, 1 H), 2,13 (br d, 1 H), 2,31 - 2,37 (m, 1 H), 2,55 (br d, 2 H), 2,66 - 2,73 (m, 1 H), 2,89 - 2,97 (m, 1 H), 2,98 - 3,04 (m, 2 H), 3,16 - 3,22 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,29 - 3,31 (m, 1 H), 3,37 (br s, 1 H), 3,43 (br d, 1 H), 3,61 - 3,74

(m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,00 (br s, 1 H), 4,44 (br dd, 2 H), 4,74 (br d, 1 H), 4,80 - 4,89 (m, 2 H), 7,00 - 7,07 (m, 2 H), 7,76 (d, 2 H);

C-42. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,69 - 1,28 (m, 42 H), 1,29 - 1,90 (m, 19 H), 1,91 (s, 2 H, AcOH), 2,12 (br d, 1 H), 2,33 (br d, 1 H), 2,52 - 2,57 (m, 2 H), 2,65 - 2,71 (m, 1 H), 2,89 - 3,07 (m, 4 H), 3,19 (br s, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,35 (br s, 1 H), 3,41 (br d, 1 H), 3,52 - 3,63 (m, 1 H), 3,71 (br dd, 1 H), 3,99 (br s, 1 H), 4,38 (br d, 1 H), 4,44 (br d, 1 H), 4,77 - 4,88 (m, 3 H), 7,59 (d, 3 H), 7,80 (d, 2 H);

C-43. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 - 1,27 (m, 42 H), 1,32 - 1,87 (m, 18 H), 1,91 (s, 3 H, AcOH), 1,92 - 1,95 (m, 1 H), 2,12 (br d, 1 H), 2,30 - 2,36 (m, 1 H), 2,52 - 2,57 (m, 3 H), 2,62 - 2,69 (m, 2 H), 2,83 - 3,02 (m, 4 H), 3,17 - 3,24 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,44 (br d, 1 H), 3,53 - 3,61 (m, 1 H), 3,66 - 3,73 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,03 (br s, 1 H), 4,39 (br d, 1 H), 4,45 (q, 2 H), 4,69 (br d, 1 H), 4,80 - 4,87 (m, 2 H), 7,03 (d, 2 H), 7,73 (d, 2 H);

C-44. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,62 - 1,27 (m, 43 H), 1,27 - 1,81 (m, 17 H), 1,83 - 1,89 (m, 1 H), 1,91 (s, 2 H, AcOH), 1,93 (br d, 1 H), 2,12 (br d, 1 H), 2,27 - 2,37 (m, 2 H), 2,55 (br d, 2 H), 2,62 - 2,71 (m, 2 H), 2,81 - 3,01 (m, 4 H), 3,15 - 3,24 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,45 (br d, 1 H), 3,63 - 3,71 (m, 1 H), 4,05 (br s, 1 H), 4,36 - 4,50 (m, 3 H), 4,79 - 4,87 (m, 2 H), 7,18 - 7,32 (m, 2 H), 7,51 - 7,66 (m, 2 H);

C-45.

C-46. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,66 - 1,27 (m, 38 H), 1,28 - 1,85 (m, 17 H), 1,91 (s, 3 H, AcOH), 1,93 (br d, 1 H), 2,29 - 2,37 (m, 2 H), 2,51 - 2,57 (m, 3 H), 2,63 - 2,73 (m, 2 H), 2,86 - 2,94 (m, 1 H), 3,16 - 3,23 (m, 1 H), 3,23 - 3,27 (m, 3 H), 3,43 (br d, 1 H), 3,61 - 3,71 (m, 1 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 4,02 (br s, 1 H), 4,46 (br dd, 2 H), 4,56 - 4,67 (m, 1 H), 4,70 - 4,77 (m, 1 H), 4,80 - 4,87 (m, 2 H), 7,15 (br s, 2 H), 7,43 - 7,56 (m, 2 H), 7,62 (br d, 1 H), 7,66 (d, 1 H);

C-47. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,86-0,94 (m, 3H), 0,97-1,04 (m, 5H), 1,08-1,14 (m, 3H), 1,15-1,26 (m, 10H), 1,26-1,36 (m, 4H), 1,37-1,40 (m, 3H), 1,41-1,72 (m, 10H), 1,85-2,07 (m, 7H), 1,86-2,08 (m, 6H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,68-2,82 (m, 7H), 3,17-3,23 (m, 3H), 3,27-3,34 (m, 3H), 3,40-3,46 (m, 3H), 3,49-3,53 (m, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 3,87-4,00 (m, 1H), 4,08-4,21 (m, 2H), 4,51-4,61 (m, 1H), 4,61-4,67 (m, 1H), 4,85-4,91 (m, 1H), 4,91-4,98 (m, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,95-8,08 (m, 2H);

C-48. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,30 - 1,87 (m, 44 H), 1,91 (s, 1 H), 2,08 (s, 1 H), 2,13 - 2,21 (m, 1 H), 2,32 - 2,40 (m, 1 H), 2,53 - 2,59 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,67 (br s, 1 H), 2,87 - 2,99 (m, 1 H), 3,00 - 3,13 (m, 1 H), 3,18 (br d, 1 H), 3,26 - 3,31 (m, 2 H), 3,41 (br s, 3 H), 3,84 - 3,98 (m, 2 H), 4,14 - 4,25 (m, 1 H), 4,29 (br d, 1 H), 4,44 (br d, 1 H), 4,68 - 4,74 (m, 1 H), 4,78 - 4,85 (m, 2 H), 5,17 (br dd, 1 H), 6,07 (br s, 1 H), 6,18 (d, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 3 H), 7,47 - 7,54 (m, 2 H), 7,57 - 7,61 (m, 3 H), 7,62 - 7,68 (m, 3 H), 8,01 (d, 1 H), 8,04 - 8,12 (m, 1 H);

C-49. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,44 - 1,89 (m, 54 H), 1,91 (s, 3 H), 2,08 - 2,15 (m, 1 H), 2,31 (br d, 1 H), 2,52 - 2,62 (m, 5 H), 2,73 (s, 3 H), 2,83 (br d, 1 H), 3,22 - 3,27 (m, 1 H), 3,47 (br d, 1 H), 3,70 - 3,78 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,91 - 4,02 (m, 2 H), 4,12 - 4,20 (m, 1 H), 4,26 (td, 1 H), 4,44 (q, 1 H), 4,48 - 4,55 (m, 1 H), 4,73 - 4,83 (m, 3 H), 6,73 (d, 2 H), 7,02 (d, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 1 H);

C-50. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 45H), 1,6-1,9 (m, 7H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 5H), 2,5-2,8 (m, 7H), 3,0-3,5 (m, 5H), 3,6-3,8 (m, 6H), 4,0-4,4 (m, 4H), 4,6-4,8 (m, 5H), 6,66 (d, 2H, J = 8,96 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 7,24 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 7,92 Hz), 7,27 (t, 2H, J = 7,7

Hz), 9,80 (s, 1H);

C-51. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,5-1,5 (m, 46H), 1,6-2,3 (m, 16H) (lo que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 9H), 2,9-3,5 (m, 8H), 3,8-4,1 (m, 4H), 4,4-4,8 (m, 3H), 6,84-7,03 (m, 5H), 7,11 (d, 2H, J = 7,84 Hz), 7,25-7,29 (m, 2H);

C-52. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,5-1,5 (m, 40H), 1,6-2,3 (m, 13H) (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,6 (m, 6H), 2,8-3,3 (m, 8H), 3,4-3,8 (m, 3H), 3,9-4,8 (m, 11H), 6,83-6,87 (m, 3H), 7,01-7,26 (m, 7H), 9,82 (s, 1H);

C-53. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,40 - 1,84 (m, 53 H), 1,91 (s, 1 H), 2,15 (br d, 1 H), 2,33 - 2,39 (m, 1 H), 2,56 (br d, 3 H), 2,85 - 2,94 (m, 1 H), 3,27 (br d, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,45 (br d, 1 H), 3,90 - 4,00 (m, 2 H), 4,04 - 4,18 (m, 3 H), 4,43 - 4,51 (m, 1 H), 4,71 (br d, 1 H), 4,76 - 4,90 (m, 2 H), 6,59 (br d, 2 H), 6,80 (br t, 1 H), 7,02 - 7,11 (m, 2 H), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 7,55 - 7,62 (m, 3 H), 7,66 - 7,75 (m, 3 H);

C-54. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,40 - 1,86 (m, 50 H), 1,91 (br s, 2 H), 2,11 - 2,19 (m, 1 H), 2,31 - 2,40 (m, 1 H), 2,55 - 2,70 (m, 5 H), 2,76 - 2,84 (m, 1 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 3,29 (br s, 1 H), 3,37 (br s, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,41 - 3,44 (m, 1 H), 3,86 - 4,19 (m, 5 H), 4,21 - 4,33 (m, 1 H), 4,41 - 4,50 (m, 1 H), 4,71 (br d, 1 H), 4,78 - 4,85 (m, 2 H), 6,58 (br dd, 2 H), 6,83 - 6,92 (m, 2 H), 7,28 - 7,32 (m, 2 H), 7,56 - 7,61 (m, 3 H), 7,70 - 7,75 (m, 2 H);

C-55. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,34 - 1,88 (m, 46 H), 1,91 (s, 1 H, AcOH), 2,14 (br d, 1 H), 2,36 (br d, 1 H), 2,55 (br d, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,61 - 2,70 (m, 2 H), 2,91 - 3,01 (m, 1 H), 3,16 - 3,25 (m, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,41 (br s, 1 H), 3,85 - 4,03 (m, 2 H), 4,12 - 4,32 (m, 2 H), 4,39 - 4,50 (m, 2 H), 4,70 - 4,85 (m, 3 H), 6,35 (br d, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 3 H), 7,55 - 7,63 (m, 4 H), 7,66 - 7,75 (m, 3 H), 7,84 (d, 1 H);

C-56. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,45 - 2,04 (m, 53 H), 2,12 (br d, 1 H), 2,31 (br d, 1 H), 2,52 - 2,58 (m, 3 H), 2,60 (s, 4 H), 2,85 (br d, 1 H), 3,27 (br s, 1 H), 3,33 (br s, 3 H), 3,50 (br d, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,92 (br dd, 1 H), 3,98 - 4,07 (m, 2 H), 4,09 - 4,18 (m, 1 H), 4,29 (br s, 1 H), 4,47 (q, 1 H), 4,75 (br d, 1 H), 4,77 - 4,83 (m, 2 H), 6,88 - 7,05 (m, 5 H), 7,44 (s, 1 H);

C-57. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 48H), 1,6-1,9 (m, 12H) (lo que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 7H), 2,5-2,7 (m, 7H), 3,1-3,4 (m, 6H), 3,7-3,8 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 4,2-4,5 (m, 3H), 4,7-4,8 (m, 2H), 7,0 (bs, 2H), 7,4 (bs, 2H);

C-58. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8-1,5 (m, 50H), 1,6-1,9 (m, 12H) (lo que incluye 2 unidades de sal de acetato), 2,1-2,4 (m, 6H), 2,6-2,8 (m, 8H), 3,1-3,5 (m, 6H), 3,6-4,0 (m, 6H), 4,3-4,5 (m, 3H), 4,8-4,9 (m, 2H), 7,05 (bs, 2H), 7,42 (bs, 2H);

D-1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,75 - 1,22 (m, 36 H), 1,26 - 1,84 (m, 10 H), 1,91 (s, 3 H, AcOH), 1,93 - 1,98 (m, 1 H), 2,03 - 2,10 (m, 2 H), 2,14 - 2,20 (m, 1 H), 2,40 - 2,48 (m, 2 H), 2,52 - 2,56 (m, 1 H), 2,57 - 2,65 (m, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,68 - 2,74 (m, 2 H), 2,87 (br d, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,37 - 3,44 (m, 2 H), 3,75 (br d, 1 H), 3,91 - 3,96 (m, 1 H), 3,98 (br d, 1 H), 4,11 (dd, 1 H), 4,27 - 4,37 (m, 2 H), 4,81-4,87 (m, 2H), 4,94 (d, 1 H);

D-2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,68 - 1,25 (m, 40 H), 1,26 - 1,85 (m, 11 H), 1,91 (s, 3 H, AcOH), 2,02 - 2,08 (m, 2 H), 2,14 - 2,20 (m, 1 H), 2,32 - 2,41 (m, 1 H), 2,42 - 2,48 (m, 1 H), 2,52 - 2,56 (m, 1 H), 2,61 (br d, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,69 - 2,78 (m, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,40 (br dd, 1 H), 3,46 (br d, 2 H), 3,87 (br d, 1 H), 3,93 - 3,99 (m, 1 H), 3,99 - 4,03 (m, 1 H), 4,11 (dd, 1 H), 4,27 - 4,34 (m, 2 H), 4,77 (br d, 1 H), 4,90 (dd,

1 H), 4,99 (br d, 1 H), 6,52 - 6,89 (m, 1 H);

D-3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,74 - 1,24 (m, 37 H), 1,25 - 1,58 (m, 9 H), 1,71 - 1,89 (m, 2 H), 1,91 (s, 1 H, AcOH), 1,92 - 2,22 (m, 6 H), 2,34 - 2,48 (m, 3 H), 2,55 - 2,82 (m, 6 H), 3,24 (s, 3 H), 3,43 - 3,49 (m, 2 H), 3,59 (td, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,86 (br d, 1 H), 3,92 (br s, 1 H), 4,01 (br d, 1 H), 4,07 - 4,24 (m, 3 H), 4,26 - 4,35 (m, 2 H), 4,77 (br d, 1 H), 4,90 (dd, 1 H), 5,00 (br d, 1 H), 6,91 (d, 2 H), 7,30 (d, 2 H);

D-4. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,74 - 1,88 (m, 52 H), 1,91 (s, 1 H, AcOH), 1,95 (br s, 1 H), 2,13 (br d, 1 H), 2,86 (br s, 2 H), 2,94 (br d, 1 H), 3,06 (br s, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,47 (br s, 1 H), 3,70 - 3,72 (m, 3 H), 3,86 (br d, 1 H), 3,94 (br dd, 3 H), 4,40 (br dd, 1 H), 4,54 (br d, 1 H), 4,69 - 4,78 (m, 1 H), 4,82 (br dd, 1 H), 4,99 (br s, 1 H), 5,31 - 5,39 (m, 1 H), 6,77 - 6,82 (m, 2 H), 7,27 (d, 2 H), 7,81 - 7,98 (m, 2 H);

D-5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,63 - 1,87 (m, 49 H), 1,91 (s, 2 H, AcOH), 1,98 - 2,04 (m, 1 H), 2,09 (br d, 1 H), 2,17 (br d, 1 H), 2,31 - 2,43 (m, 2 H), 2,52 - 2,58 (m, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,70 - 2,81 (m, 5 H), 2,98 - 3,04 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 3,37 (br d, 1 H), 3,43 (br d, 1 H), 3,90 (br d, 1 H), 4,01 (br s, 1 H), 4,11 (br dd, 1 H), 4,37 (q, 1 H), 4,83 - 4,89 (m, 2 H), 4,99 (br d, 1 H);

D-6. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,62 - 1,59 (m, 47 H), 1,66 - 2,24 (m, 8 H), 2,31 - 2,43 (m, 2 H), 2,47 (br s, 1 H), 2,53 - 2,64 (m, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,69 - 2,84 (m, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,28 - 3,32 (m, 1 H), 3,35 - 3,41 (m, 1 H), 3,43 - 3,49 (m, 2 H), 3,84 (br d, 1 H), 4,03 (br d, 2 H), 4,11 (dd, 1 H), 4,25 (br s, 1 H), 4,30 (s, 1 H), 4,36 (q, 1 H), 4,75 (br d, 1 H), 4,90 (br dd, 1 H), 5,03 (br d, 1 H);

D-7. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,70 - 1,89 (m, 44 H), 1,91 (s, 1 H, AcOH), 1,93 (br s, 1 H), 1,99 - 2,07 (m, 2 H), 2,15 - 2,26 (m, 1 H), 2,67 - 2,83 (m, 3 H), 2,99 - 3,13 (m, 3 H), 3,23 - 3,32 (m, 3 H), 3,39 - 3,51 (m, 2 H), 3,52 - 3,64 (m, 1 H), 3,68 - 3,73 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,76 - 3,84 (m, 1 H), 3,85 - 4,02 (m, 2 H), 4,08 - 4,25 (m, 4 H), 4,33 - 4,41 (m, 2 H), 4,84 - 4,93 (m, 3 H), 5,00 (br d, 1 H), 5,13 (s, 1 H), 6,25 (br s, 1 H), 6,89 - 6,94 (m, 2 H), 7,30 (d, 2 H);

A3-1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 38H), 1,7-2,3 (m, 9H), 2,4-2,8 (m, 6H), 3,13 (bs, 2H), 3,25-3,50 (m, 5H), 3,79 (bs, 1H), 3,85 (bs, 2H), 4,16 (bs, 1H), 4,37-4,49 (m, 2H), 4,83-4,85 (m, 3H), 4,97 (bs, 1H), 7,16 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7,30 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7,36 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J=8$ Hz);

A4-1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 35H), 1,7-2,3 (m, 9H), 2,4-2,8 (m, 7H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 5H), 3,62-3,85 (m, 4H), 4,10 (bs, 2H), 4,36-4,46 (m, 2H), 4,82-4,89 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J=8$ Hz); y

A6-1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,5 (m, 35H), 1,7-2,3 (m, 12H), (lo que incluye 1 unidad de sal de acetato), 2,4-2,8 (m, 8H), 3,13 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 8H), 3,82 (bs, 1H), 4,02 (bs, 2H), 4,35-4,46 (m, 2H), 4,54 (bs, 2H), 7,59 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,80 (d, 2H, $J=8$ Hz).

BIOLÓGICOS

Los patógenos de BRD incluyen, por ejemplo, *Pasteurella multocida*; *Mannheimia haemolytica*; *Histophilus somni*; y *Mycoplasma bovis*. Hay cierto debate acerca de si *M. bovis* es un patógeno primario, invasor secundario o factor de predisposición para otros agentes de BRD. La naturaleza polimicrobiana de BRD hace que sea difícil atribuir patógenos específicos a un caso individual de BRD, dado que los animales afectados presentan por lo general signos clínicos no específicos. La epidemiología de BRD es bien conocida, y se producen casos a los 6-10 días de la entrada en el corral de engorde (Figura 1). Por lo tanto, la metafilaxis antimicrobiana es rutinaria para el

ganado entrante que se considera que tiene alto riesgo de desarrollar BRD. El ganado de bajo riesgo también puede recibir una metafilaxis parenteral. Los macrólidos tienden a ser los antimicrobios primarios que se administran a ganado de alto riesgo.

El cribado primario de los compuestos de la invención incluyó la evaluación de la actividad antibacteriana de análogos a través de la determinación de la concentración de inhibición microbiana (MIC) según las pautas del CLSI. El panel de cribado incluyó los patógenos de BRD relevantes: 1) *M. haemolytica* (por ejemplo, 12726, 46571 y 49023, todas AHDRCC; y 33396 (ATCC)); y 2) *P. multocida* (por ejemplo, 34135 y 46572 (ambas AHDRCC) y 43137 (ATCC)). En algunos casos, también se incluyeron los patógenos de *H. somni* (A700025K) en el panel de cribado. Las cepas de AHDRCC surgen del programa de vigilancia de BRD/SRD de Zoetis y se refieren a la Animal Health Development and Research Culture Collection. Además, el cribado evaluó *S. aureus* (29213 ATCC) como un aislado grampositivo representativo, *E. faecalis* (19433 ATCC) como una bacteria gastrointestinal grampositiva comensal y *E. coli* (100, 3110 y 25922 (ATCC)) para evaluar el potencial de eflujo. Se evaluaron los patógenos de BRD del panel de cribado en la determinación de la actividad antibacteriana de los compuestos de la Fórmula (1).

Todos los patógenos de BRD relevantes se cribaron inicialmente a una concentración superior de 64 µg/ml de un compuesto de la Fórmula (1) en una serie de dilución de once puntos. Los análogos luego se caracterizaron en función de sus valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) con respecto a los patógenos de BRD con el objetivo de que sean >64 µg/ml para la progresión, y para considerarlos compuestos no antibióticos. Los compuestos de la Fórmula (1) se consideraron no antibacterianos si la MIC del patógeno fue >64 µg/ml para las cepas de *M. haemolytica* y *P. multocida*. Además, si los compuestos de la Fórmula (1) también se evaluaron contra la cepa de *H. somni*, para considerarlos no antibacterianos, la MIC fue también >64 µg/ml. Generalmente, si los análogos tuvieron una MIC >64 µg/ml para los patógenos de BRD, las MIC informadas para *S. aureus*, *E. faecalis* y *E. coli* también fueron >64 µg/ml. En la mayoría de los casos, los compuestos de la invención con un resultado de MIC de patógeno de BRD de cribado inicial >64 µg/ml no se evaluaron fuera de esta concentración superior dado que este valor de MIC determinó la falta de actividad antibacteriana. Además, cabe señalar que algunos ejemplos descritos en las tablas y etiquetados como antibacterianos (es decir, MIC ≤64 µg/ml) pueden de hecho ser no antibacterianos excepto por un material de inicio antibacteriano residual (impurezas menores) potencial (es decir, epóxido de tulatromicina, epóxido de M9, epóxido de M8 o azitromicina) que se usó en su preparación. Si un ejemplo se purificó adicionalmente, las MIC ascendieron esencialmente dos diluciones en todas las cepas evaluadas en el panel de cribado.

Modelo de MIC in vitro

Se analizó la actividad antibacteriana de los compuestos contra un panel de cepas clínicas grampositivas y gramnegativas específicas de la salud animal al diluir compuestos en DMSO hasta una concentración de reserva adecuada para determinar la concentración inhibitoria mínima (MIC) con un método de microdilución de caldo semiautomatizado (método de referencia del CLSI) con cepas de QC y agentes antimicrobianos. Específicamente, las bacterias se cultivaron durante la noche en TSA con placas de agar con 5 % de sangre de oveja y se diluyeron en amortiguador salino hasta un estándar de McFarland de 0,5, luego se diluyeron adicionalmente en caldo de

Mueller Hinton ajustado con cationes-iones hasta una concentración final de aproximadamente 5×10^5 CFU/ml. Se agregaron 100 µl de medio inoculado a placas de 96 cavidades con 3 µl de compuesto diluido en serie en cada fila. Según la cepa (ver el método de referencia del CLSI), las bacterias se incubaron 18-22 horas a 35-37 °C en aire ambiente, con 5 % de CO₂ o anaeróbicamente (hasta 48 horas).

Ensayos inmunológicos *in vitro*

Ensayo de sangre entera: se recolectaron muestras de sangre bovina entera fresca en tubos Vacutainer heparinizados. Se prepararon placas de ensayo con 25 µl de fármaco diluido en PBS a diversas concentraciones en placas de fondo redondo y 96 cavidades, luego se agregaron 225 µl de sangre y se incubaron las placas a 37 °C durante 4 horas. Las células se estimularon con LPS (o PBS en el caso de los controles) al agregar 25 µl a las palcas a una concentración final de 1 µg/ml y se incubaron a 37 °C durante 18 horas. Para recolectar plasma, las placas se centrifugaron a 2000 xg durante 10 minutos y 100 µl de sobrenadante se transfirieron a una placa de polipropileno de 96 cavidades que se selló y almacenó a -80 °C. Las muestras se evaluaron para determinar las citocinas con la plataforma Meso Scale Discovery (MSD) (descrita a continuación). Se usó esta misma plataforma de MSD para evaluar las citocinas en el plasma recolectado directamente de animales tratados con fármaco.

Detección de citocinas: se desarrolló un ensayo de citocinas MSD U-Plex en función de la guía de protocolo de MSD U-Plex, y este ensayo incluyó anticuerpos de captura biotinilados contra: interleucina (IL)-1β bovina (Biorad), IL-6 bovina (R&D Systems) y factor de necrosis tumoral bovino (TNF)-α (R&D Systems). El anticuerpo anti-IL-1β se biotiniló con el uso de EZ-Link Sulfo-NHS-Biotin (Thermo Scientific) a una relación de exposición de 1:20 de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los calibradores de ensayo (Kingfisher) se diluyeron a una concentración de 40.000 pg/ml en plasma de heparina de litio de control, seguido de diluciones en serie de 4 veces en plasma. Los anticuerpos de detección se sulfoetiquetaron en función del protocolo de conjugación de guía rápida de MSD con una relación de exposición de 1:20. Los anticuerpos se usaron a las siguientes concentraciones: anti-IL-1β a 1 µg/ml, anti-IL-6 a 1 µg/ml y anti-TNF-α a 0,5 µg/ml. Se cuantificaron las citocinas de acuerdo con las instrucciones del fabricante con el uso de una lectura quimioluminiscente. En resumen, se diluyeron 0,5 ml de todos los anticuerpos biotinilados a 10 µg/ml con Diluyente 100 y se emparejaron a sus ligadores respectivos mediante la adición de 750 µl de la solución de ligador suministrada y se incubaron durante 30 minutos, seguido de la adición de solución de detención durante 30 minutos más. Los anticuerpos ligados luego se diluyeron 10 veces en solución de detención. Las placas se recubrieron agregando 50 µl de soluciones de anticuerpo por cavidad y se incubaron cubiertas y con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces con PBS/Tween20 antes de agregar las muestras o estándares a 30 µl por cavidad y se incubaron como se indicó anteriormente. Las placas se lavaron tres veces antes de agregar los anticuerpos de detección junto con 2 % de suero de cabra y conejo para bloquear y se incubaron como se indicó anteriormente. Las placas se lavaron tres veces más antes de agregar 150 µl de amortiguador de lectura 2X y se leyeron inmediatamente en el instrumento SI6000 (MSD). Para los niveles de proteína soluble, se usó un kit BCA Protein (Thermofisher). Las concentraciones de citocina (pg/ml) se normalizaron a los niveles de proteína total para cada muestra [Bassel *et al.*, BMC Veterinary Research (2020) 16:168].

Expresión de CD163 mediante citometría de flujo. Se recolectaron muestras frescas de sangre bovina entera en tubos Vacutainer con EDTA, se las colocó en hielo y se las procesó dentro de las dos horas posteriores a la recolección. La sangre se colocó en placas de fondo redondo y 96 cavidades a 30 µl por cavidad, se agregaron 5 µl de suero de cabra como reactivo de bloqueo y la placa se sacudió a 4 °C durante aproximadamente 15 minutos. Para etiquetar las células, se agregaron 10 µl de un panel de mezcla maestra de anticuerpos, que incluían anti-CD14 (BioLegend N.º 301854), anti-CD172a (BioRad N.º MCA2041C), anti-CD163 (Kingfisher N.º WSC0832B-100) y anti-CD16 (BioRad N.º MCA5665F), a las muestras y esto se llevó de vuelta a 4 °C (protegido de la luz) durante 30 minutos. Se incluyeron controles de tinción única para su uso en matrices de compensación de fluorescencia. Se eliminaron los glóbulos rojos al agregar 200 µl de amortiguador de lisis e incubar durante 10 minutos a temperatura ambiente mientras se sacudía. La placa luego se centrifugó a 270 xg por tres minutos y se retiró el sobrenadante. Esta etapa se repitió hasta quitar todo el sobrenadante. Se agregaron 200 µl de amortiguador FACS a cada cavidad para lavar las células, se los centrifugó de la manera indicada anteriormente, se los volvió a suspender en 80 µl de amortiguador FACS y se los leyó inmediatamente en un citómetro de flujo FACS Canto II HTS (BD Bioscience) digital. Los datos se analizaron con el *software* FlowJo (BD Bioscience). Se determinaron las subpoblaciones de macrófagos con el uso de marcadores de CD172, CD14, CD16 y se evaluó su expresión de CD163.

Modelo de exposición a infección pulmonar de ratón *in vivo* (murino)

El organismo de exposición fue *P. multocida* 46572. La concentración de exposición diana fue de 5×10^2 CFU/ratón. Las colonias aisladas del cultivo nocturno (37 °C con 5 % de CO₂) en placas de sangre con agar de tripticasa y soja (TSA II) se transfirieron a caldo de infusión de cerebro y corazón (BHIB) a temperatura ambiente. El caldo de cultivo se incubó 3,5-4 horas hasta aproximadamente la fase logarítmicamente media del crecimiento, según lo medido mediante dispersión frontal de luz a 600 nm (OD600, 0,200). El cultivo se centrifugó para recolectar el pélet bacteriano. El pélet se volvió a suspender en BHIB y se ajustó para proporcionar una concentración aproximada de $2,7 \log^{10}$ unidades formadoras de colonias (CFU) en 0,04 ml a la concentración más alta. La concentración del inóculo de la exposición se confirmó mediante diluciones en serie del inóculo para la enumeración de CFU. El día -5, se recibieron ratones hembra CD-1. Los ratones recibieron una dieta para roedores estándar y agua a demanda. El día 0, se administró un inóculo bacteriano (0,04 ml) a cada ratón (n=36) por vía intranasal. Se administraron los compuestos de la invención a 20 mg/kg (0,1 ml) en una solución de propilenglicol, monotioglicerol y agua amortiguada (~pH 5,4) con una inyección subcutánea. Los animales se observaron los días 1-10. El estudio finalizó el día 10. Además, se muestrearon algunos grupos de tratamiento 6, 24 y 48 horas después de la exposición bacteriana para un análisis de secuencia de ARN de tejido pulmonar.

Estudio temporal *in vivo*

Se realizó un estudio temporal clínico y de genómica para imitar las prácticas de gestión de ganado típicas que dan como resultado el desarrollo de BRD. El diseño incluyó un muestreo genómico longitudinal exhaustivo, que incluía las vías respiratorias, así como una evaluación clínica comprehensiva, con el objetivo de conectar el mecanismo de enfermedad al fenotipo clínico. El estudio dio como resultado un 20 % de

incidencia de la BRD clásica, según lo evaluado en función de un criterio de puntuación clínica estándar. Para permitir el análisis de los datos, los animales se asignaron a grupos fenotípicos en función de los signos clínicos, las lesiones pulmonares y la calificación del tratamiento según los estándares de corral de engorde. El estudio sirvió como referencia para interpretar los procesos biológicos que dieron como resultado animales sanos, subclínicos y enfermos en el punto típico de intervención, que es la llegada al corral de engorde. Por ejemplo, la comparación de los datos de secuenciación de ARN de transcriptoma completo de hisopados nasofaríngeos recolectados en el momento análogo a la llegada al corral de engorde (cuando se produce a menudo la administración del fármaco, aunque antes de que se presente la BRD completa) podría alinearse con un resultado clínico conocido de los resultados del estudio.

El estudio demostró que, a diferencia del dogma, hay una regulación ascendente de las vías inflamatorias innatas asociadas con el estrés experimentado por el ganado en riesgo de BRD al momento del envío y en el punto temporal de la llegada al corral de engorde, después del envío. Este estado inflamatorio intensificado se observa en virtualmente todos los animales, a pesar del resultado clínico final. Un análisis adicional de los datos comprehensivos reveló que los animales que progresaron a desarrollar BRD siguieron teniendo firmas elevadas de las vías inflamatorias innatas expresadas en la vía respiratoria, mientras que los animales sanos y subclínicos (cohorte sana) mostraron una disminución automoderada de las señales inflamatorias dentro un par de días, como se muestra en la Figura 2. Después del destete, el ganado se transporta a los establos de venta y luego al corral de engorde. Antes de la llegada al corral de engorde, los animales sufren estrés, del cual algunos se recuperan, mientras que otros se enferman.

Tiene importancia la presencia del estado no resuelto de inflamación exacerbada los días 4-6 en la cohorte de animales con BRD, que da como resultado la implicación bacteriana diferencial de *H. somni* y *M. haemolytica* y la transición al complejo completo de enfermedad BRD. Se confirmó mediante análisis de secuencia de ARN que tanto las cohortes sanas como las enfermas tienen exposiciones virales y bacterianas similares del día -1 al día 4. La cohorte sana (sin enfermedad y subclínica) fue capaz de resolver el estado de inflamación de manera temprana, el día 0 o el día 1. La cohorte de BRD (enferma) no resolvió la inflamación patológica y progresó al complejo de BRD completo. No fue detectable un aumento significativo de los microorganismos asociados a BRD típicos (*M. bovis*, *H. somni* y *M. haemolytica*) hasta después de que las vías inflamatorias innatas no lograron resolverse para los días 4-6. Se cree que es el proceso inflamatorio no resuelto y que se está volviendo crónico el que permite la progresión al complejo de BRD completo.

En este estudio temporal se identificaron vías para la intervención. Estas incluyen la activación del receptor de reconocimiento de patrones (PRR) TLR-4, señalización de inflamomas, transcripción de NF- κ B y STAT, que fueron dianas para reducir la cascada inflamatoria innata patológica antes del inicio de la enfermedad. Algunas citocinas inflamatorias clave incluyeron IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-36, IFN- γ y TNF- α , muchas de las cuales se confirmaron adicionalmente a través de ensayos celulares *in vitro* y modelos de infección bovina *ex vivo*. El estudio también sirvió para identificar biomarcadores correlacionados con la gravedad de la enfermedad (CD163, IL-6 y haptoglobina).

Se recolectaron muestras de plasma de terneros en riesgo tras su llegada a un corral de engorde, y se evaluaron sus niveles de citocina. Los datos se correlacionaron con la enfermedad final (BRD) según lo evaluado mediante puntuación clínica durante siete días. De la cohorte, 14 animales estaban sanos y 24 fueron diagnosticados con BRD. Como se predijo para la patogénesis y la etiología de BRD, las citocinas mediadas por NF- κ B, incluso IL-6, tuvieron su nivel más alto en los animales que luego desarrollarían BRD clínica. Curiosamente, hubo una correlación entre los niveles mayores de IFN- γ en animales a la llegada y los animales que no progresaron a BRD clínica (Figura 3). Estos datos sustentan adicionalmente que los terneros con mayores niveles de algunas citocinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8) al llegar al corral de engorde están asociados con un mal resultado clínico, mientras que los terneros que tienen una mayor cantidad de IFN- γ , una citocina asociada con la depuración de patógenos, están asociados con la preservación de la salud y no progresan a BRD.

Estudios in vitro

Los compuestos de la invención tuvieron valores de MIC para múltiples cepas bacterianas patogénicas de BRD de *M. haemolytica* y *P. multocida* y de otras cepas bacterianas patogénicas, incluso *E. coli*, *S. aureus* y *E. faecalis* que se consideraron no antibacterianos (es decir, MIC >64 μ g/ml). Las cepas bacterianas incluyeron las siguientes: *E. coli* (A25922K/T, W3110WT, AG100T, AG100AT); *E. faecalis* (A19433K/T); *M. haemolytica* (12726K, 46571K/T, A33396K/T, 49023T y otras); *P. multocida* (46572K, 43137K, 34135T y otras) y *S. aureus* (A29213K/T). La K y la T representan una cepa específica en dos ubicaciones de sitio de estudio diferentes. Excepto por unos pocos compuestos de la invención, la mayoría tuvo valores de MIC >64 μ g/ml para las cepas patogénicas de BRD (es decir, no antibacterianas), y también para las cepas no de BRD.

En comparación, la gamitromicina tuvo valores de MIC de alrededor de 0,5-1 μ g/ml y 1-2 μ g/ml para las mismas cepas de *M. haemolytica* y *P. multocida*, respectivamente; y alrededor de 0,25-8 μ g/ml para las cepas de *H. somni*. Para las mismas cepas de *H. somni*, el florfenicol y la enrofloxacin tuvieron MIC de 0,12-2 μ g/ml y <0,06-1 μ g/ml, respectivamente, lo que muestra claramente su potencial antibacteriano contra estas cepas bacterianas. Además, las MIC (μ g/ml) para la tulatromicina (Tula) y M9 para los siguientes aislados bacterianos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. MIC (μ g/ml) comparativas para aislados bacterianos

Aislado bacteriano	Tula	M9	A-9	B-26	B-50	C-4	C-11
<i>S. aureus</i> 29213	8	64	>64	>64	>64	>12 8	>64
<i>E. coli</i> 25922	2	>64	>64	>64	>64	>12 8	>64
<i>E. coli</i> W3110	8	64	>64	>64	>64	>12 8	>64
<i>M. haemolytica</i> 33396	1	32	>64	>64	>64	>12 8	>64
<i>M. haemolytica</i> 12726	2	32	>64	>64	>64	>12 8	>64

Aislado bacteriano	Tula	M9	A-9	B-26	B-50	C-4	C-11
<i>M. haemolytica</i> 46571*	1	32	>64	>64	>64	>12 8	>64
<i>P. multocida</i> 43137	1	16	>64	>64	>64	>12 8	>64
<i>P. multocida</i> 46572**	1	8	>64	>64	>64	>12 8	>64

* Indica cepa de exposición de eficacia bovina

** Indica cepa de exposición de eficacia murina.

En resumen, los compuestos no antibacterianos de las Tablas A-D demostraron una falta de actividad *in vitro* en comparación con las cepas patogénicas clínicamente relevantes para BRD (*M. haemolytica* y *P. multocida*) y una falta de MIC clínicamente relevantes contra otras cepas bacterianas zoonóticas.

Los compuestos de la invención comparten los efectos inmunitarios descritos más habitualmente con la clase de macrólidos parentales, incluso la modulación de la producción de citocinas proinflamatorias y el tráfico/destino de los granulocitos. Se observaron reducciones de IL-1 β , IL-6 y TNF α con los compuestos de la invención y se las asoció con un resultado clínico positivo (ratón murino). Por lo tanto, el mecanismo subyacente de los compuestos de la invención es probablemente la modulación de amplio espectro de la respuesta inflamatoria innata.

Los sistemas *in vitro* tempranos que utilizan tipos unicelulares tuvieron un éxito marginal en lo que respecta a su capacidad para demostrar el efecto inmunomodulador de los compuestos. Esto sugirió la necesidad de un sistema multicelular más complejo para recapitular las vías inmunológicas afectadas. Por lo tanto, se desarrolló un ensayo de sangre bovina entera con LPS como estimulante (agonista de TLR-4) y con IL-1 β y TNF- α como la lectura. Los compuestos de la invención se evaluaron en comparación con un control positivo para determinar su capacidad para inhibir la IL-1 β y el TNF- α inducidos por LPS, como una evaluación general de la potencia relativa y la modulación de las vías diana.

El segundo ensayo de inmunomodulación *in vitro* evaluó el potencial de fosfolipidosis con los compuestos (250 μ M o 500 μ M[^]) de la invención en macrófagos alveolares bovinos. El ensayo de fosfolipidosis se usa como un método conveniente para evaluar la absorción celular. Este ensayo utilizó el kit de detección disponible en el comercio a través de Invitrogen con un lector de fluorescencia en tiempo real Incucyte para observar las variaciones en la EC₅₀ y los perfiles de fosfolipidosis en función de las concentraciones de compuesto (Tabla 2). También se usaron macrófagos intraperitoneales murinos en el mismo ensayo para evaluar la variabilidad de especie para la correlación potencial con los resultados de eficacia de ratón. La combinación del ensayo de sangre entera bovina y los ensayos de fosfolipidosis permitieron ordenar en rangos la progresión en pruebas *in vivo* en el modelo de exposición murino.

Tabla 2. Resultados de ensayo de sangre entera de inmunomodulación

N.º de Ej.	IC ₅₀ de TNF- α	IL-1 β OS de LPS	IL-6 IC ₅₀	N.º de Ej.	IC ₅₀ de TNF- α	IL-1 β OS de LPS	IL-6 IC ₅₀
M9	250	n/a	>250	B-110	154	18	75
A-1	22	16		B-111	>250	17	141

A-2	28	40		B-112	39	40	45
A-3	23	14	43	B-113	7		
A-4	10	4		B-117		16	142
A-8	40	100		B-118	45		10
A-9	4	16	21	B-119		6	
A-21	16	16	16	B-120			6
A-22	30	16	22	B-121			5
A-23	36	16	22	B-123		6	4
A-24	30	19	26	B-124		6	4
A-25	75	16	28	B-125	34	16	88
A-26	130	16	49	B-126	68	11	
A-27	141	100	66	B-128	11		23
A-28	>250	81	120	B-129	10	2	
A-32		100	167	B-130	3	6	3
A-34	205	40	59	B-131	28	6	17
A-36	10	4		B-133	12	16	24
A-37	19		46	B-134	17	40	83
B-2	37		46	B-135	3	6	3
B-4	12	40		B-136	8	6	9
B-5	>250	>250		B-138	26	40	70
B-6	24	16		B-139	40	40	73
B-7	25	40		B-140		>250	
B-9	55	40		B-141	7		4
B-10	33	15		B-142	8		9
B-11		>250		B-143	7	2	8
B-12		>250		B-144	9	2	10
B-13	>250	100		B-145	8	2	6
B-15		>250		B-146	10	2	10
B-16	>250	>250		B-147	7	1	5
B-17		100		B-148	2	2	4
B-18^	15	32		B-149	7		8
B-19	30	16		B-150	4		5
B-21	5		6	B-151	8		10
B-22	9		11	B-152	11		11
B-23	3		13	B-153	7		10
B-24	10			B-154	7		15
B-25	5		17	B-157	22		31
B-26	20	16		B-158	102	>250	
B-27	17		33	B-159	4		3
B-29	18	12	54	B-162	8		9
B-31	4		7	C-2		6	13
B-32	23			C-3	5	16	9
B-34		6	20	C-4	5	16	
B-35	>250	16	54	C-5		16	31
B-36	29	16	18	C-6	6	16	32

B-37	8		13	C-7	66	6	50
B-38	32	5	22	C-9	23	8	23
B-41		6	12	C-10	23		
B-42	13	2	8	C-11	17		13
B-43	43	100	148	C-12	13	100	140
B-44	13	3	9	C-13	>250	6	>250
B-45	16	3	8	C-14	>250	>250	>250
B-46	159	19		C-15	10	16	48
B-47	13	40	24	C-17	23	250	
B-48^	25	32		C-18	6		5
B-49	37	6	16	C-19	5		7
B-50		6	49	C-20	12	10	24
B-51	38	97	62	C-22	4		6
B-53	85	16	26	C-23	9		10
B-55	>250	26	>32	C-24	16	3	25
B-56	86	16	26	C-25	37		
B-57	5	16	8	C-26	16		25
B-58	29	40	75	C-27	73		72
B-59	150	57		C-28	25		25
B-60^	5	13		C-29	14		
B-61	37		71	C-30	9		
B-62	11	3		C-31	8		11
B-63	9		10	C-32	5		8
B-64	8			C-33	7		7
B-65	9	6	15	C-35	33	11	23
B-66	30			C-36	6		9
B-68	5	16	25	C-38	9	28	4
B-69	18		16	C-39	15	6	
B-70	4		13	C-40	5		4
B-74	33	16		C-41	3	>250	4
B-75	31	>250		C-42	6		6
B-76	>250	>250	>250	C-43	3		4
B-78	21			C-44	4	6	4
B-79	7		7	C-47	3		4
B-81	22	15		C-48	4	6	6
B-82	71	>250	>250	C-49	6	6	9
B-83	30			C-51	9		11
B-84	51			C-52	15		
B-85	9		26	C-53	2	6	2
B-87	17	9		C-54	2	6	4
B-88	22	14	40	C-55	6	6	9
B-89	9		23	C-56	5		4
B-90	8		26	C-57	6	16	9
B-91	34	2	101	C-58	9	12	13
B-103	11	1	4	D-1	5	16	27

B-104	15	3	7	D-3	3	>250	3
B-105	12	3	7	D-5	4	>250	11
B-106	7	3	9	D-6	4	>250	9
B-107	22	2	9	D-7	5		4
B-108	5	6	10	A3-1	27		31
B-109	9	3	10	A4-1	44	12	26

[^] dosis de 500 μ M

Los resultados presentados en la Tabla 2 demuestran un aumento significativo de la inhibición de TNF α para los compuestos evaluados en comparación con M9 a concentraciones de fármaco de 250 μ M. Para M9, la dosis superior de 500 μ M no fue lo suficientemente alta para determinar una sobrestimulación de IL-1 β , que se registró como no aplicable (n/a). La respuesta mejorada indica una mayor concentración de la citocina IL-1 β a la concentración de fármaco indicada. Esto se observa generalmente cuando los compuestos están fuera de rango (concentración alta) y estimulan una señal de toxicidad celular. Otros datos que sustentan esta hipótesis incluyen estudios murinos que usan una infección por *P. multocida* en ratones. Por ejemplo, M9 fue clínicamente eficaz cuando se recolectaron longitudinalmente tejidos de las vías respiratorias y se los evaluó para un análisis transcriptómico. Con el uso de estos resultados, la expresión transcripcional específica demostró reguladores que concuerdan con algunas vías de BRD clave (PRR, citocinas, STAT) y se evaluó la actividad celular cruzada.

TNF α es una proteína de señalización celular, citocina, que cumple una función crucial tanto en la inflamación aguda como en la crónica. En el ensayo de cribado *in vitro* de sangre entera bovina, se reconoce la inhibición de TNF α inducida por la estimulación por lipopolisacárido (LPS) y medida en función de la mitad de la concentración inhibitoria máxima (IC₅₀) como el biomarcador primario de potencia de inmunomodulación tras el pretratamiento con los compuestos de la invención. IL-1 β es un mediador de la respuesta inflamatoria y está implicada en varias actividades celulares, incluso la proliferación, diferenciación y apoptosis. IL-1 β también se libera al generarse estrés celular o citotoxicidad o tras la estimulación de TLR. En el ensayo de sangre entera bovina, la estimulación de la liberación de IL-1 β tras aumentar la concentración del compuesto de prueba se considera una señal de toxicidad celular potencial inducida por el compuesto de prueba. Para estimar un índice terapéutico a partir del ensayo *in vitro*, se utilizó un diferencial entre la IC₅₀ de TNF α (potencia de inmunomodulación) y la concentración de toxicidad celular percibida (sobrestimulación o liberación de IL-1 β). Una menor IC₅₀ de TNF α indicaría una menor dosis general en mg/kg *in vivo*, si se asume un índice terapéutico suficiente de >2. A medida que el índice del ensayo *in vitro* se acerca a 1, se propone que el equilibrio entre inmunomodulación y citotoxicidad sería demasiado angosto como para lograr una dosis eficaz *in vivo*.

Los ensayos de cribado usados para identificar los compuestos se utilizan por su capacidad para recapitular los componentes clave de BRD. La activación de las vías que incluyen los TLR y el factor de transcripción secuencia abajo NF κ B están asociados con el estado patológico en BRD. La regulación o mitigación de estas vías está asociada con la protección de la enfermedad y por ende se usa la inhibición de los marcadores de activación de vías para identificar compuestos de interés. El lipopolisacárido (LPS) es un componente de la membrana bacteriana (incluso *M.*

haemolytica y *P. multocida*, donde se asocia con la virulencia) que se une a CD14 y el receptor tipo Toll 4 (TLR4) y transduce señales a través de estos. Estos receptores se expresan en macrófagos que son un tipo celular que expresa CD163 (un marcador de la enfermedad BRD), y son relevantes para la patobiología de BRD. Después de que se produce la unión de LPS, la señalización a través de NFkB da como resultado la regulación ascendente de citocinas, incluso IL-1b, IL-6 y TNF-a, que está asociada con muchas enfermedades diversas, incluso BRD. La reducción de las citocinas reguladas por NFkB es un enfoque usado a menudo en enfermedades con un componente de patobiología inflamatorio. El nuevo entendimiento es que la inflamación, y específicamente IL-1b, IL-6 y TNFa, es un componente de la etiología de BRD.

Estudio murino con ratones

Los compuestos de la invención se seleccionaron para progresar a eficacia murina y más en función de un aumento significativo de la MIC (diana >64 µg/ml) para todas las cepas bacterianas en el panel de cribado. Esta evaluación se combinó con una potencia de inmunomodulación *in vitro* mayor o igual a una IC₅₀ de M9, TNF-α e IL-1β de ~250 µM para ambas citocinas y una EC₅₀ para fosfolipidosis ≤3,74 mM.

Se optimizó el modelo de eficacia murino (exposición a *P. multocida*), y se mejoró el tamaño del grupo de tratamiento para poder observar una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia en los rangos esperados para los compuestos inmunomoduladores. El diseño experimental fue un diseño de bloques completos aleatorizados. Los ratones se identificaron individualmente y los grupos de tratamiento se colocaron de manera mixta en una jaula, en donde cada grupo de tratamiento tuvo la misma representación en las jaulas. La mortalidad fue la variable primaria. Los datos de mortalidad se analizaron con un modelo mixto generalizado con un efecto de tratamiento fijo y un efecto de bloque aleatorio. También se analizó el tiempo de supervivencia con el procedimiento de SAS PHREG (análisis de supervivencia) para examinar si hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y el grupo de control. Se evaluaron numerosos compuestos de la invención y M9 (control positivo) en este modelo a una dosis de 20 mg/kg (Tabla 3). El porcentaje de supervivencia típico para el control sin tratamiento está en el rango de 0-20 % en función de la variación de estudio a estudio del inóculo de exposición y la tasa de infección. Los análogos evaluados tuvieron una MIC en comparación con la cepa de exposición ≥64 µg/ml en comparación con M9 a (8 µg/ml). La supervivencia de los ratones para M9 fue de alrededor de 90-100 %, lo que sustenta adicionalmente sus propiedades antibacterianas residuales contra la cepa bacteriana. Datos de supervivencia armonizados (toman en cuenta el % de supervivencia en comparación con el vehículo (control "-") y M9 (control "+"). El "*" representa una MIC ≤64 µg/ml para la cepa de exposición a *P. multocida* (46572K); y la supervivencia también haberse atribuido parcialmente a la actividad antibacteriana.

Tabla 3. Porcentaje de supervivencia de ratón murino

N.º de Ej.	% de supervivencia	N.º de Ej.	% de supervivencia
A-3	24	B-60	37
A-8	20	B-107	82
A-9	41	B-113	59
B-14	16	B-130	42

B-26	37	B-148	68
B-41	52	C-4	76
B-48	33	C-11	56
B-49	53	C-59	71
B-50	88	C-64	44
B-58	32		

En un estudio de exposición intranasal de *P. multocida* murino, los ratones recibieron tulatromicina (16 mg/kg; T02), M9 (32 mg/kg; T03) o ceftiofur (9 mg/kg; T04) mediante inyección subcutánea 18 horas después de la exposición bacteriana (5×10^3 CFU/ratón) para realizar un análisis de secuencia de ARN de tejido pulmonar. La supervivencia al día 7 fue de alrededor de 80 %, 50 % y 90 % para T02, T03 y T04, respectivamente, en comparación con el placebo a 0 %. La expresión génica diferencial del análisis de secuencia de ARN de tejido pulmonar total indicó que al menos 226 genes únicos estaban regulados de manera ascendente o descendente (con relevancia) para T03. El resultado del análisis de vías Ingenuity de estos genes únicos predijo reguladores secuencia arriba importantes de las vías implicadas. Los datos se analizaron en función de la cantidad de genes modulados en la misma dirección que estaban asociados con un regulador secuencia arriba dado. Una puntuación *z* de activación de 2 o más se considera significativa y el cambio de dirección está indicado por + (activado) o – (inhibido). Las 5 vías superiores incluyeron: señalización de IL-9, señalización del receptor de glucocorticoides, señalización de prolactina, señalización de JAK STAT y señalización de IL-17. Los 6 reguladores secuencia arriba superiores (puntuación *z* de activación) incluyeron: lipopolisacárido (-6,725), TNF (-4,669), IFN γ (-5,759), IL-1 β (-5,947), STAT1 (-2,787) y poli rI:rC-RNA (-5,289). Si bien este estudio se realizó en el modelo murino, los reguladores secuencia arriba superiores identificados como modulados por M9 incluyen una superposición casi ubicua con las vías identificadas en el estudio de enfermedad natural como mediadores clave en BRD, y por ende modulan las vías altamente relevantes en la patobiología de BRD.

Se empleó secuenciación de ARN de una sola célula con el uso del ensayo de sangre entera descrito anteriormente, la cual demostró cambios inducidos por el fármaco en la expresión de proteínas citocinas para sustanciar adicionalmente la modulación de tipos celulares y vías por los compuestos de la invención. La sangre entera contiene diversos tipos de células inmunitarias, incluso tanto células de derivación mieloide (por ejemplo, neutrófilos y macrófagos) como células de derivación linfoide (por ejemplo, linfocitos T y B), así como subconjuntos específicos de tipos celulares diferenciados adicionalmente. Se agruparon las células con similitudes transcripcionales y se proyectaron las identidades en función de listas de referencia de marcadores que se verificaron de manera cruzada con genes expresados diferencialmente superiores contra nuestros paneles establecidos de marcadores basados en anticuerpos bovinos. Las muestras se secuenciaron a los 30 minutos, 4 horas y 20 horas de estimulación (LPS, como se describió anteriormente), y los cambios relativamente más grandes se observaron a las 20 horas. Entre los genes con los mayores valores de expresión diferencial se encontraban, entre otros, citocinas como IL-1 β , quimiocinas como CXCL2 y CXCL8, y miembros de la familia de genes estimulados por interferón (ISG) (datos no mostrados).

Con el enfoque puesto en los grupos de células identificados en la correlación de influencia del fármaco, se usaron listas de genes modulados significativamente (p ajustado $<0,05$ y (relación de cambio) logarítmica absoluta $>0,25$) para identificar los reguladores secuencia arriba previstos de las vías asociadas. Estos reguladores incluyen (entre otros) componentes que son centrales en las vías patológicas planteadas en BRD, tales como $\text{TNF}\alpha$, LPS (agonista de TLR4), $\text{NF}\kappa\text{B}$, IL-1 β e IL-6. Como se describió anteriormente, la mitigación de estas vías inflamatorias que aumentan en BRD se correlaciona con un resultado clínico positivo. En este sistema experimental, se administró LPS para activar las vías inflamatorias observadas en terneros en riesgo de BRD y se usó una secuenciación completa del transcriptoma para determinar el efecto del fármaco sobre estas vías clave. Dentro de las poblaciones de células mieloides, el grupo de neutrófilos/macrófagos activados y el grupo de monocitos, el fármaco mitigó la activación de la mayoría de las vías inflamatorias descritas anteriormente. Dentro de las poblaciones de linfocitos B, el fármaco mitigó la activación inducida por LPS dentro de casi todos los reguladores de las vías superiores identificados. Este resultado tiene sentido ya que las vías asociadas a PRR descritas aquí se expresan de manera consistente en las poblaciones de células mieloides y los linfocitos B (ambos pueden actuar como células presentadoras de antígenos profesionales). Los linfocitos T expresan la familia de PRR en mucha menor medida, por lo que se deduce que las vías a las que se dirige el fármaco se ven menos afectadas en este tipo celular. Curiosamente, el grupo de reguladores de vías que aumentaron con el fármaco en el contexto de la estimulación (dentro de los grupos de células mieloides y linfocitos T) representa vías asociadas a menudo con la inmunidad contra patógenos de tipo viral, interferones y STAT (que es una molécula de señalización para la familia de los interferones). Este resultado expande el mecanismo de acción descrito anteriormente, en el que el fármaco mitiga la exacerbación de las vías proinflamatorias innatas relacionadas con la patobiología del proceso bacteriano, y también puede regular de manera ascendente las defensas inmunitarias contra los patógenos virales conocidos por ser un componente importante de la BRD.

Se utilizó el metabolito de desmetil tulatromicina, M9, con menor actividad antimicrobiana en un estudio de enfermedad respiratoria bovina natural. El criterio clínico primario de valoración de eficacia fue el fracaso/éxito del tratamiento a lo largo de un período de observación de 14 días. Los terneros para carne clínicamente normales (150-200 kg) con riesgo moderado de BRD recibieron una dosis al llegar al corral de engorde. Los animales ($N=114/\text{grupo}$) recibieron solución salina (T01), 5 mg/kg de M9 (T02) o 10 mg/kg de M9 (T03); o Zactran (T04). El porcentaje de fracaso fue de 43 %, 19,3 %, 8,8 % y 29,8 % para los grupos T01, T02, T03 y T04, respectivamente. Se recolectaron los aislados bacterianos en la necropsia y se evaluaron las MIC (Tabla 4). En un estudio de PK separado, la concentración plasmática máxima tras una dosis de 10 mg/kg fue de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. En función de las MIC observadas (Tabla 4) y la concentración plasmática máxima, se postuló que la actividad de MIC residual de M9 no fue responsable del resultado general significativo y la eficacia se debió principalmente a los efectos inmunomoduladores de M9. M9 demostró su eficacia en un estudio de infección natural por BRD con una superioridad estadística demostrada en comparación con los grupos de control no tratados en la reducción de las lesiones pulmonares y el fracaso del tratamiento (actitud, temperatura rectal y frecuencia/esfuerzo respiratorio y secreción nasal/ocular). Sin embargo, como puede

observarse para algunos de los aislados bacterianos de BRD, M9 tiene propiedades antibacterianas (es decir, MIC <64 µg/ml).

Tabla 4. MIC de los aislados recuperados: Estudio de enfermedad respiratoria bovina natural

Bacterias pulmonares aisladas en la necropsia						
Bacteria (n)	M9			gamitromicina (Zactran)		
	MIC50	MIC90	Rango	MIC50	MIC90	Rango
	(µg/ml)	(µg/ml)	(µg/ml)	(µg/ml)	(µg/ml)	(µg/ml)
<i>M. haemolytica</i> (116)	>64	>64	32 - >64	1	>64	0,5 - >64
<i>P. multocida</i> (33)	16	>64	8 - >64	1	>64	0,5 - >64
<i>H. somni</i> (25)	32	32	8 - 64	0,25	2	0,12 - 2

Para evaluar los efectos de la inmunomodulación y los biomarcadores potenciales, se completó un estudio de modelo de exposición de pulmón intratraqueal a *M. haemolytica* (cepa: OSU-012103-BHI) con el uso del tratamiento con M9 en presencia y ausencia de exposición bacteriana y un comparador Draxxin®. Cabe señalar que la MIC para M9 con respecto a la cepa de exposición es de >64 µg/ml, lo que indica que los efectos observados fueron principalmente a través de inmunomodulación y no reducción de la exposición bacteriana. Los animales recibieron 0,05 ml/kg de solución salina (T01), 10 mg/kg de M9 (T02); 2,5 mg/kg de Draxxin (T03) y 10 mg/kg de M9 (T04) mediante inyección subcutánea el día -1. La dosis fue en función del peso corporal. Los animales fueron expuestos el día 0, excepto por T04. Se recolectó sangre longitudinalmente a lo largo del estudio para el panel de evaluación de biomarcadores (por ejemplo, IL-6 y CD163), incluso dos muestras de referencia antes del tratamiento. Los resultados del estudio se presentan en la Tabla 5 y en la Figura 4. La Figura 4A ilustra las concentraciones de área bajo la curva para la proteína IL-6 para animales individuales contra las puntuaciones de lesión pulmonar en porcentaje y la Figura 4B ilustra la relación de cambio del área bajo la curva de CD163 para animales individuales contra puntuaciones de lesión pulmonar en porcentaje. Los datos se representan como puntuaciones de lesión pulmonar en porcentaje contra el área bajo la curva (AUC) para la proteína IL-6 (inmunoensayo expresado en pg/ml) y CD163 (media de intensidad de fluorescencia (MFI) de citometría de flujo en relación de cambio con respecto al valor inicial). En ambos ensayos, un cambio de 2 veces se considera por lo general relevante.

Tabla 5. Estudio de exposición de pulmón intratraqueal a M9

Grupo de tratamiento	Exposición	Cantidad de animales	Mortalidad
T01	<i>M. haemolytica</i>	6	4/6
T02		6	1/6
T03		6	0/6

T04	Sin exposición	6	0/6

IL-6 se elevó y se correlacionó con una mayor temperatura rectal (datos no presentados) y una mayor mortalidad. M9 y Draxxin® redujeron significativamente los niveles de IL-6, lo que también se correlacionó con la supervivencia general de los animales o la progresión de la enfermedad. La expresión del receptor CD163 vino después de la señalización de la cascada inflamatoria innata inicial en los animales que mostraron signos clínicos de BRD dentro de unos pocos días. La mayor expresión de CD163 en monocitos/macrófagos se correlaciona con la progresión de la enfermedad clínica en un muestreo longitudinal de sangre entera. M9 mitiga el aumento patológico de la expresión de CD163.

En resumen, M9 demostró una eficacia estadísticamente significativa tanto en una infección por BRD natural como en comparación con solución salina (T01) en el modelo de exposición a *M. haemolytica*. En un estudio separado, 10 mg/kg de M9 demostraron superioridad estadística en comparación con el control de solución salina en lo que respecta a reducir las lesiones pulmonares (20 % en comparación con 31 %, $p=0,023$) y la mortalidad (13 % en comparación con 38,9 %, $p=0,025$). Además, se observó una reducción de los biomarcadores en concordancia con el mecanismo propuesto. Sin embargo, la actividad antibacteriana residual de M9 (MIC ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$) contra los patógenos diana no concordó con el perfil inmunomodulador no antibiótico (>64 $\mu\text{g/ml}$).

Componentes de unión al fármaco como dianas biológicas potenciales

Los datos proporcionados en la presente con respecto a la actividad mecánica inmunológica de los compuestos de la invención concuerdan con las vías presentadas en la presente que son importantes, según se descubrió, en la patobiología de BRD. Las vías clave asociadas con el inicio de una enfermedad natural incluyen NF κ B, TLR4 (representada a menudo por su agonista, tal como LPS), JAK-STAT, TNF α e IL-1 β . La señalización secuenciada abajo de estas vías conduce a la inducción de citocinas proinflamatorias tales como TNF α e IL-1 β , e IL-6 y quimiocinas tales como CXCL8. Estas mismas vías y sus componentes respectivos son modulados tanto *in vitro* como *in vivo* por estos compuestos. Además, se usaron los tipos de células que se sabe que están implicados en estas vías, incluso macrófagos, neutrófilos y linfocitos, a través de un formato de estimulación de LPS de sangre entera (tanto *in vitro* como *ex vivo*) para demostrar los cambios inducidos por el fármaco de la expresión génica, expresión de citocinas y activación del receptor de la superficie celular. Además de las células inmunitarias clásicas, las células endoteliales y epiteliales que residen en los tejidos pueden expresar receptores inmunitarios innatos y activar la vía canónica.