ANÁLOGOS DE RAPAMICINA LIGADOS A C40, C28 Y C-32 COMO INHIBIDORES DE MTOR

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los EEUU Nº: 62/665.435, presentada el 1 de mayo de 2018 y la Solicitud de Patente Provisional de los EEUU Nº: 62/752.874, presentada el 30 de octubre de 2018 y la Solicitud de Patente Provisional de los EEUU Nº: 62/836.036, presentada el 18 de abril de 2019, cuyos contenidos de se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La presente divulgación se relaciona con inhibidores de mTOR. Específicamente, las formas de realización están dirigidas a compuestos y composiciones que inhiben a mTOR, a métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por mTOR y a métodos para sintetizar estos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] El blanco de mamífero de la rapamicina (mTOR) es una serina-treonina quinasa relacionada con las lípido quinasas de la familia de las fosfoinositida 3-quinasas (PI3K). mTOR existe en la forma de dos complejos, mTORC1 y mTORC2, que están regulados de manera diferencial, tienen especificidades de sustrato distintas y son diferencialmente sensibles a la rapamicina. El mTORC1 integra las señales de los receptores del factor de crecimiento con el estado nutricional celular y controla el nivel de traducción de ARNm dependiente de *cap* mediante modulación de la actividad de los componentes clave de la traducción, tales como la proteína de unión a *cap* y el oncogen eIF4E.

[0004] La señalización de mTOR se ha ido descifrando con detalle creciente. Las diferencias en la farmacología de los inhibidores de mTOR han sido particularmente informativas. El primer inhibidor descrito de mTOR, la rapamicina, es considerado ahora como un inhibidor incompleto de mTORC1. La rapamicina es un inhibidor selectivo de mTORC1 a través de la unión al dominio de unión a rapamicina FK506 (FRB) de a la mTOR quinasa con la ayuda de la proteína de unión FK506 12 (FKBP12). El dominio FRB de mTOR está accesible en el complejo mTORC1, pero no tan así en el complejo mTORC2. Curiosamente, se sabe que la potencia de las actividades inhibidoras contra los sustratos corriente abajo de mTORC1 mediante el tratamiento con rapamicina es muy diversa entre los

sustratos de mTORC1. Por ejemplo, la rapamicina inhibe fuertemente la fosforilación del sustrato S6K de mTORC1 y, de manera indirecta, la fosforilación de la proteína ribosómica S6 corriente abajo que controla la biogénesis ribosómica. Por otro lado, la rapamicina solo presenta una actividad inhibidora parcial contra la fosforilación de 4E-BP1, un importante regulador de eIF4E que controla el inicio de la traducción dependiente de CAP. Como resultado de ello, sería de interés obtener inhibidores más completos de la señalización de mTORC1.

[0005] Se ha informado de una segunda clase de inhibidores del "sitio de ATP" de la mTOR quinasa. Esta clase de inhibidores de mTOR se denominará TORi (inhibidor del sitio de ATP de TOR). Las moléculas compiten con el ATP, el sustrato para la reacción quinasa, en el sitio activo de la mTOR quinasa (y por ello también son inhibidores del sitio activo de mTOR). Como resultado de ello, estas moléculas inhiben la fosforilación corriente abajo de un rango de sustratos más amplio.

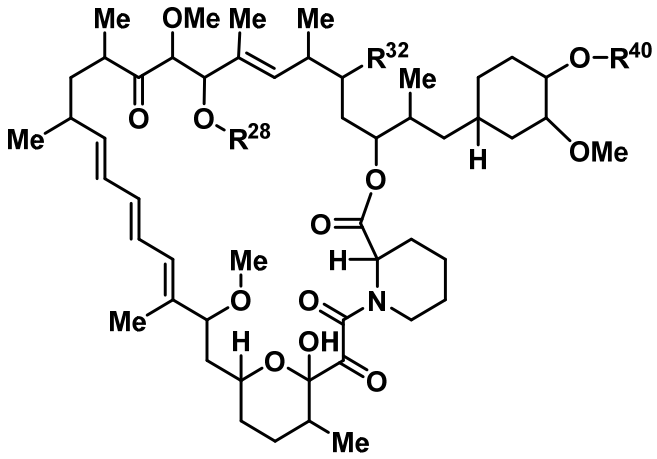
[0006] Aunque la inhibición de mTOR puede tener el efecto de bloquear la fosforilación de 4E-BP1, estos agentes también puede inhibir el mTORC2, lo cual conduce a un bloqueo de la activación de Akt debido a una inhibición de la fosforilación de Akt S473.

[0007] En la presente se divulgan, entre otros, inhibidores de mTOR. En algunas formas de realización, los compuestos que se divulgan en la presente son inhibidores más selectivos de mTORC1 versus mTORC2. En algunas formas de realización, los compuestos que se divulgan en la presente son inhibidores más selectivos de mTORC2 versus mTORC1. En algunas formas de realización, los compuestos que se divulgan en la presente no muestran una diferencia de selectividad entre mTORC1 y mTORC2.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[0008] La presente divulgación se relaciona con compuestos capaces de inhibir la actividad de mTOR. La presente divulgación también provee un proceso para la preparación de los compuestos de la presente, preparaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos para utilizar dichos compuestos y composiciones en el manejo de enfermedades o trastornos mediados por mTOR.

[0009] La presente divulgación provee un compuesto de Fórmula Ic:



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, donde:

R^{32} es –H, =O, -OR^3, -N_3, o –O-C(=Z^1)-R^{32a};

R^{28} es –H, (C_1-C_6)alquilo, o –C(=Z^1)-R^{28a};

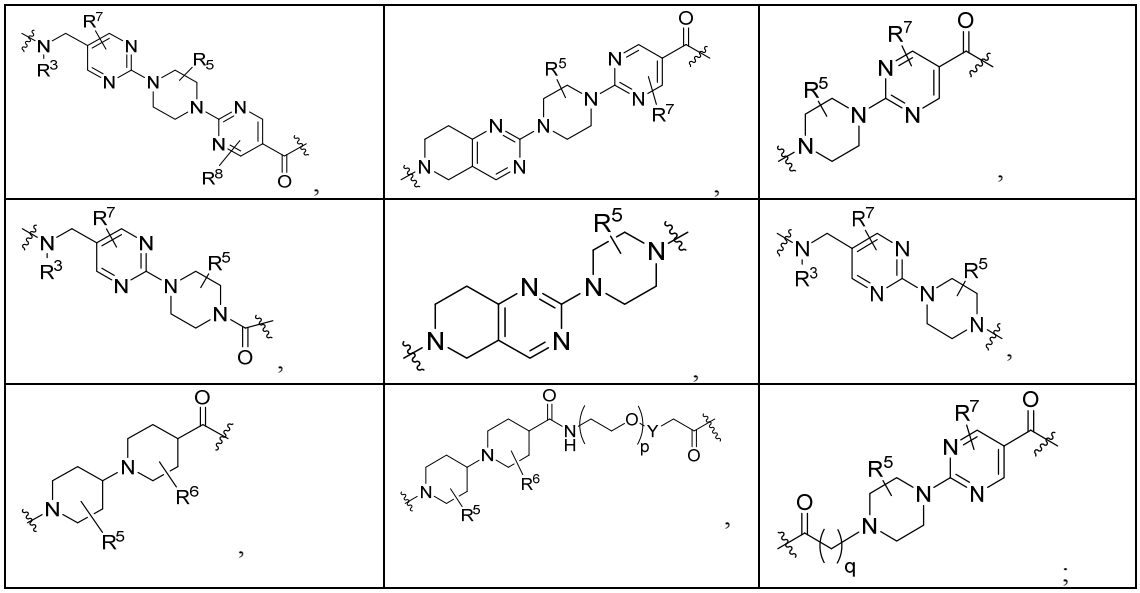
R^{40} es –H o –C(=Z^1)-R^{40a};

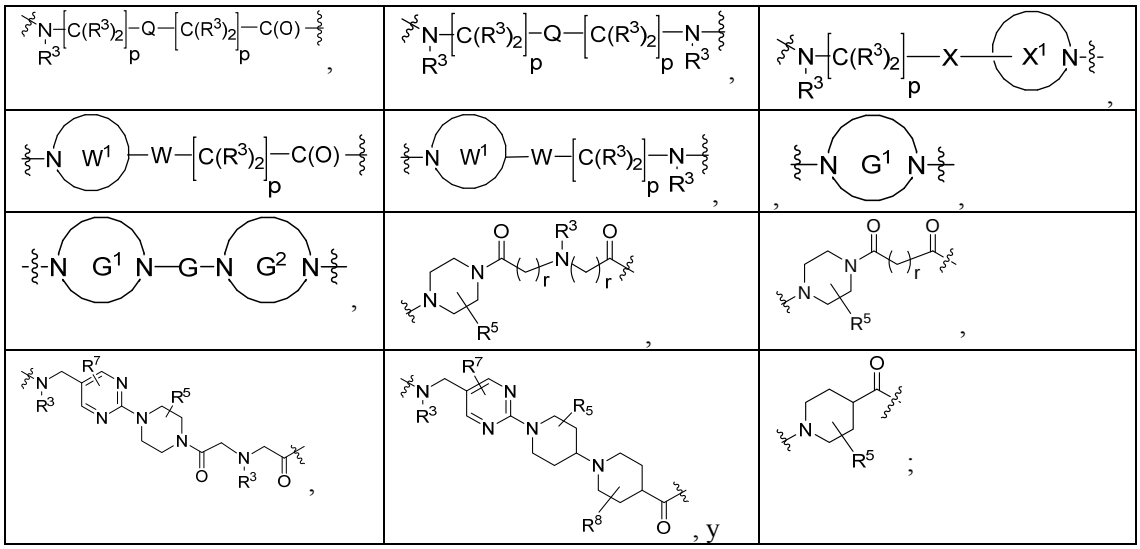
donde si R^{28} y R^{40} son H, luego R^{32} no es =O;

cada Z^1 es en forma independiente O o S;

R^{28a}, R^{32a}, y R^{40a} son en forma independiente –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B; -O-(C_1-C_6)alquilo; o –O-(C_6-C_{10})arilo; donde el arilo de –O-(C_6-C_{10})arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre –NO_2 y halógeno;

A^1 y A^2 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre





donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como se ilustra, se conecta con –C(=Z^1)- o L^2; y donde el enlace en el lado derecho de la unidad A^2, como se ilustra, se conecta con B o L^3;

cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

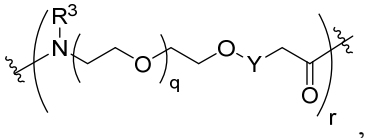
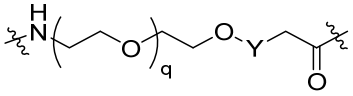
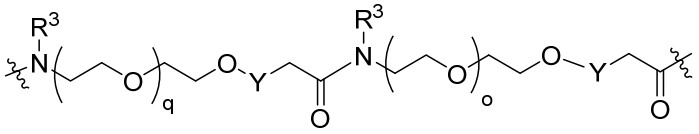
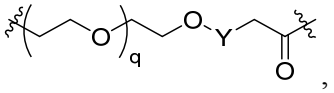
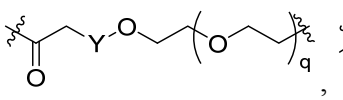
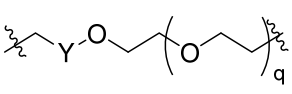
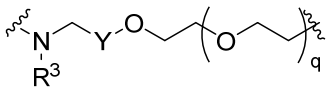
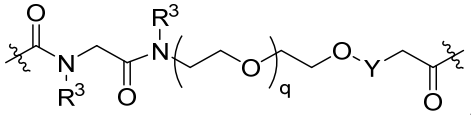
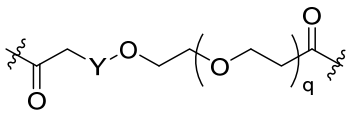
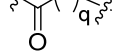
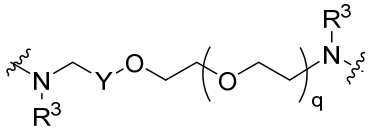
cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada W^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

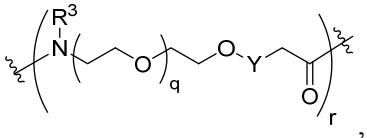
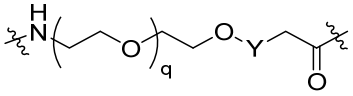
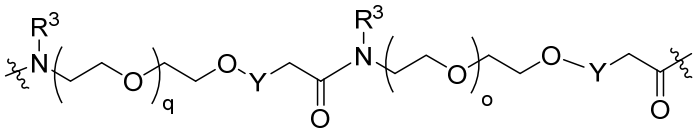
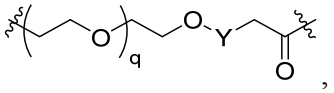
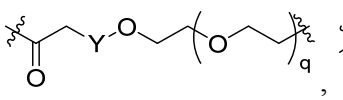
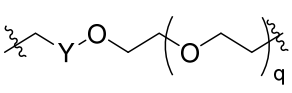
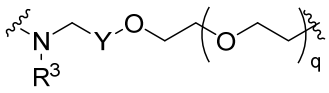
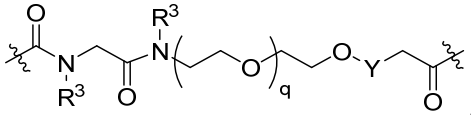
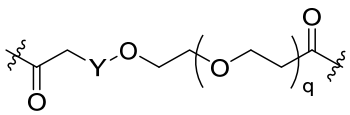
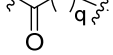
cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada G^1 y G^2 son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

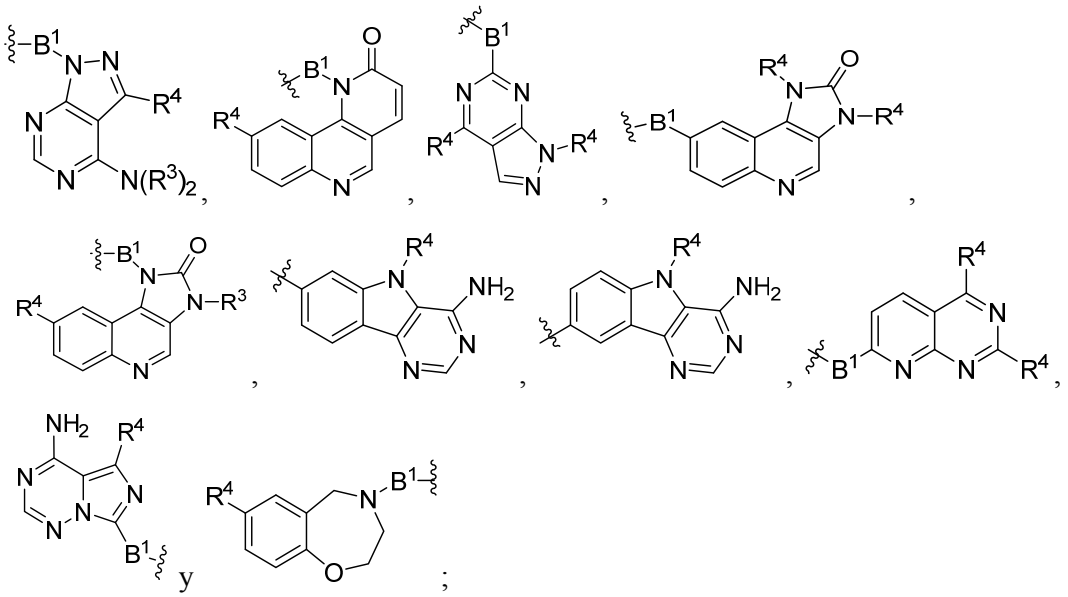
cada L^1 se selecciona en forma independiente entre


,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

;

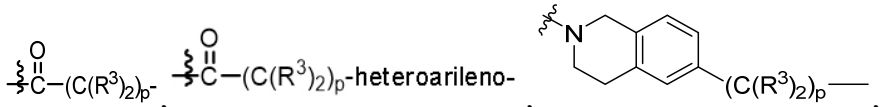
L^2 y L^3 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre

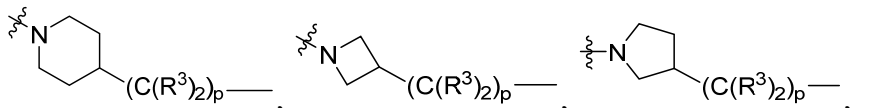

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

;

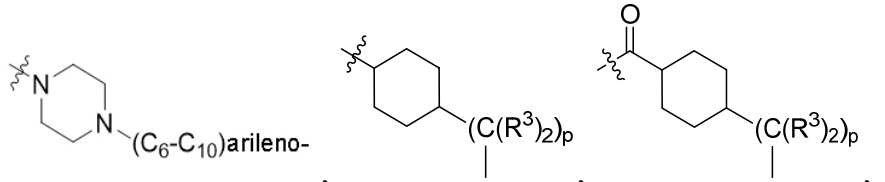
cada B se selecciona en forma independiente entre

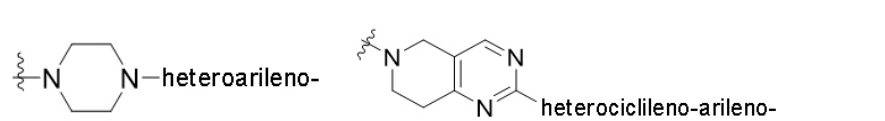


cada B^1 se selecciona en forma independiente entre $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$(C_6$-$C_{10})$arilen-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarilen-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}$heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-,









$^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arilen-C(O)–, y $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arilen-$(C(R^3)_2)_n$ –, donde el enlace $^{-\S-}$ en el lado izquierdo de B^1, como se ilustra, se conecta con A^2, L^3, o L^1; y donde el heteroarileno, heterociclileno, y arileno en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo;

cada R^3 es en forma independiente H o (C_1-C_6)alquilo;

cada R^4 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, (C_6-C_{10})arilo, donde el heteroarilo, heterociclilo, y arilo en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con $–N(R^3)_2$, $-OR^3$, halógeno, (C_1-C_6)alquilo, -(C_1-C_6)alquilen-heteroarilo, -(C_1-C_6)alquilen-CN, $-C(O)NR^3$-heteroarilo, o $-C(O)NR^3$-heterociclilo;

cada R^5 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo en forma independiente en cada caso está opcionalmente sustituido con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^6 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo en forma independiente en cada caso está opcionalmente sustituido con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^7 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo en forma independiente en cada caso está opcionalmente sustituido con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^8 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo en forma independiente en cada caso está opcionalmente sustituido con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada Y es en forma independiente $–C(R^3)_2$ o un enlace;

cada n es en forma independiente un entero entre uno y 12;

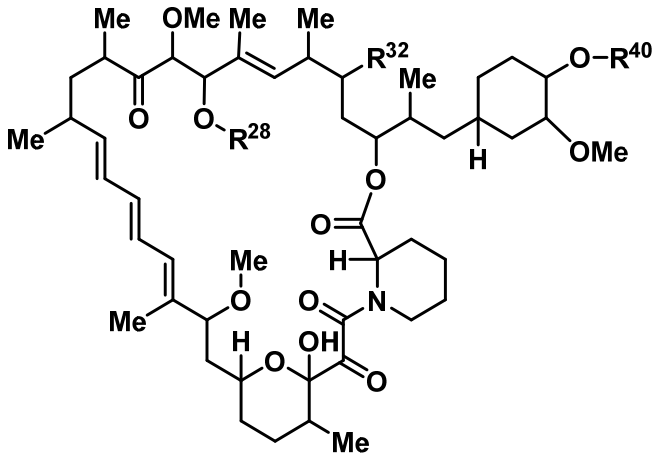
cada o es en forma independiente un entero entre dos y 30;

cada p es en forma independiente un entero entre dos y 12;

cada q es en forma independiente un entero entre dos y 30; y

cada r es en forma independiente un entero entre uno y 6.

[0010] La presente divulgación provee un compuesto de Fórmula Ia:



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, donde:

R^{32} es –H, =O, -OR^3, -N_3, o –O-C(=Z^1)-R^{32a};

R^{28} es –H, (C_1-C_6)alquilo, o –C(=Z^1)-R^{28a};

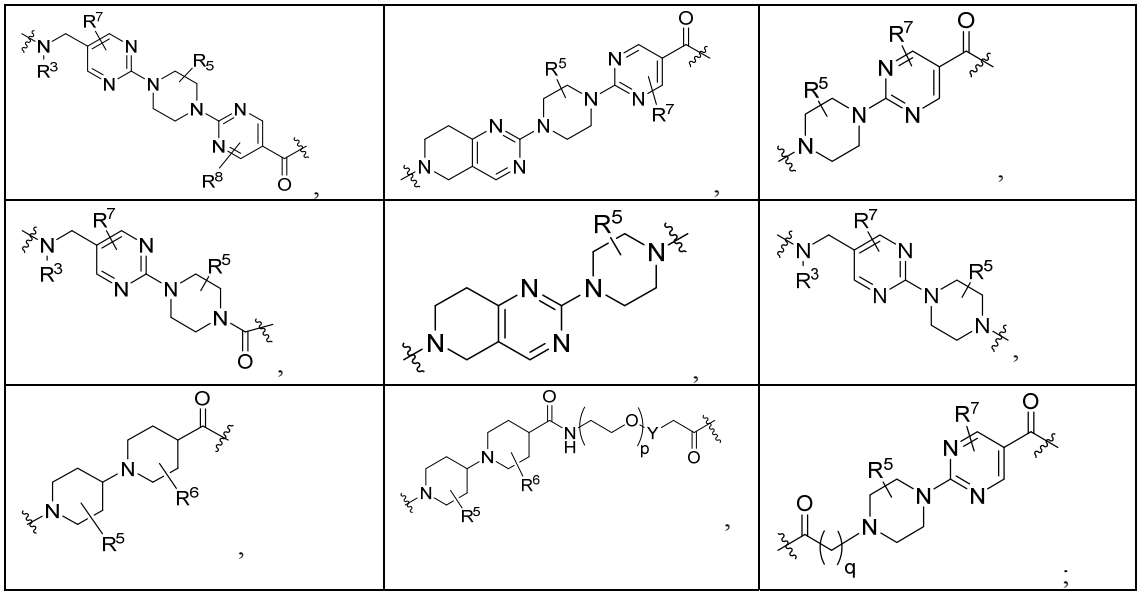
R^{40} es –H o –C(=Z^1)-R^{40a};

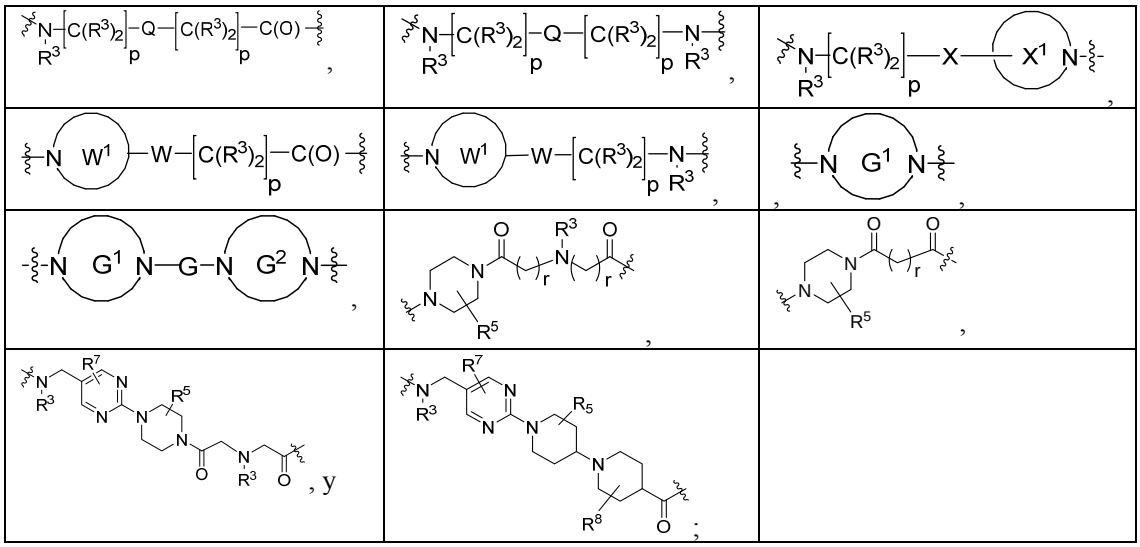
donde si R^{28} y R^{40} son H, luego R^{32} no es =O;

cada Z^1 es en forma independiente O o S;

R^{28a}, R^{32a}, y R^{40a} son en forma independiente –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B; -O-(C_1-C_6)alquilo; o –O-(C_6-C_{10})arilo; donde el arilo de –O-(C_6-C_{10})arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre –NO_2 y halógeno;

A^1 y A^2 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre





donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como se ilustra, se conecta con –C(=Z^1)- o L^2; y donde el enlace en el lado derecho de la unidad A^2, como se ilustra, se conecta con B o L^3;

cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X^1 en forma independiente es un anillo heteroarileno o heterociclileno;

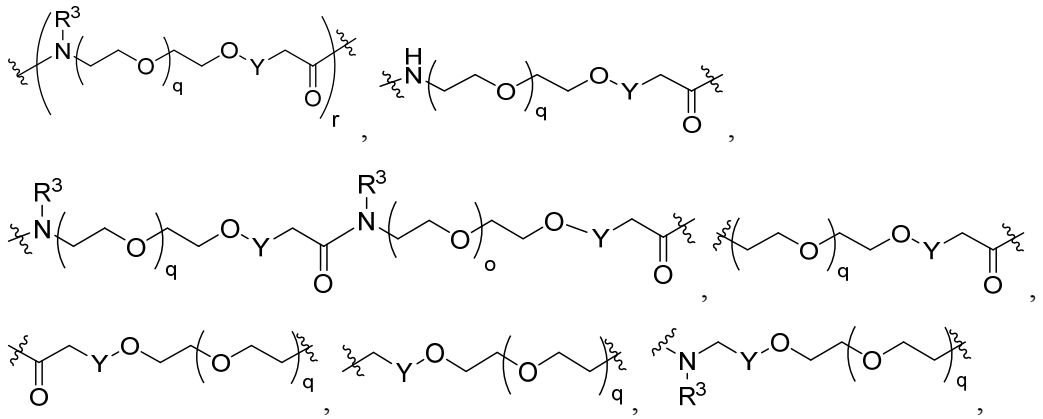
cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

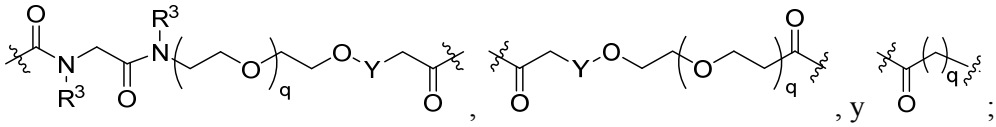
cada W^1 en forma independiente es un anillo heteroarileno o heterociclileno;

cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

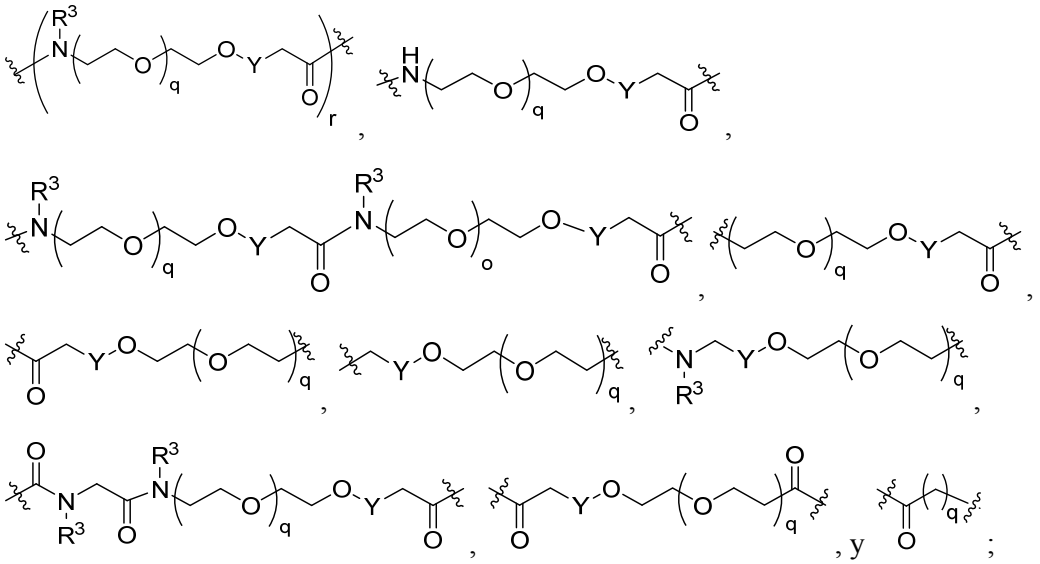
cada G^1 y G^2 son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

cada L^1 se selecciona en forma independiente entre

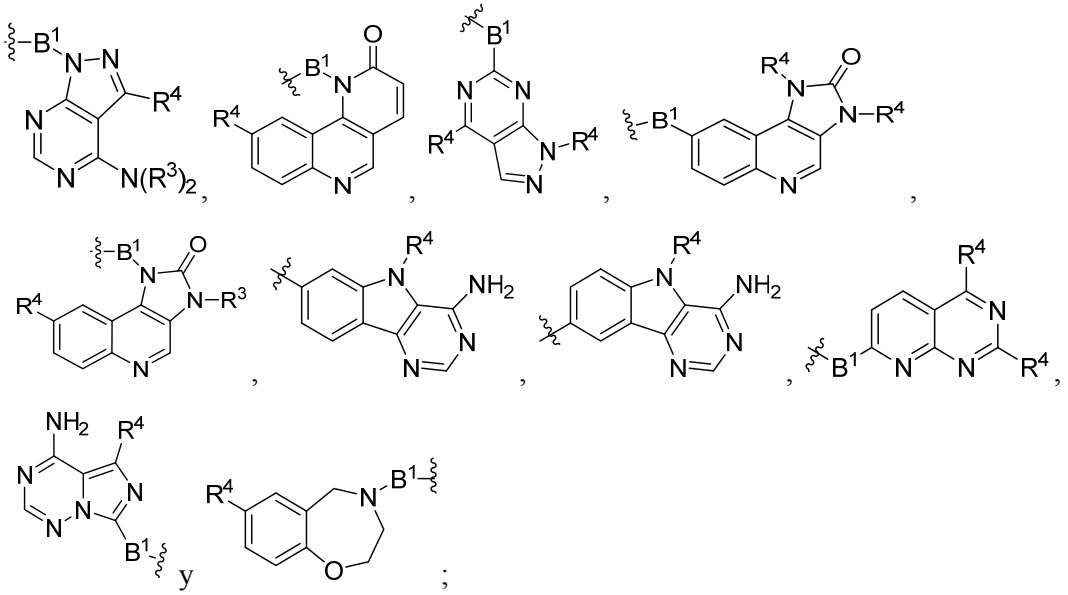



, y ;

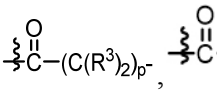
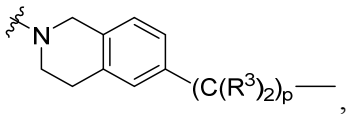
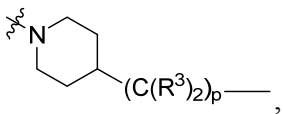
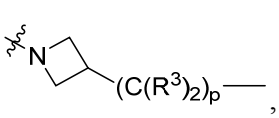
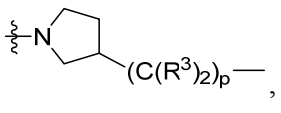
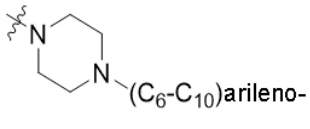
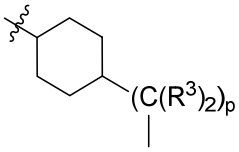
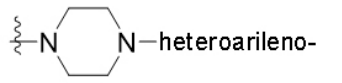
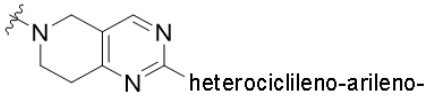
L^2 y L^3 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre


, y ;

cada B se selecciona en forma independiente entre


y ;

cada B^1 se selecciona en forma independiente entre $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$(C_6$-$C_{10})$arilen-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-, $^{-\S-}(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-,

-§– heteroarilen-heterociclilen-(C_6-C_{10})arileno-,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y -§–NR^3-($C(R^3)_2$)$_n$-S(O)$_2$–arilen-C(O)–, donde el enlace -§– en el lado izquierdo de B^1, como se ilustra, se conecta con A^2, L^3, o L^1; y donde el heteroarileno, heterociclileno, y arileno en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo;

cada R^3 es en forma independiente H o (C_1-C_6)alquilo;

cada R^4 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, (C_6-C_{10})arilo, donde el heteroarilo, heterociclilo, y arilo en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con –N(R^3)$_2$, -OR^3, halógeno, (C_1-C_6)alquilo, -(C_1-C_6)alquilen-heteroarilo, -(C_1-C_6)alquilen-CN, -C(O)NR^3-heteroarilo, o -C(O)NR^3-heterociclilo;

cada R^5 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, -C(O)OR^3, o –N(R^3)$_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo en forma independiente en cada caso está opcionalmente sustituido con –N(R^3)$_2$ o -OR^3;

cada R^6 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, -C(O)OR^3, o –N(R^3)$_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo en forma independiente en cada caso está opcionalmente sustituido con –N(R^3)$_2$ o -OR^3;

cada R^7 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, -C(O)OR^3, o –N(R^3)$_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo en forma independiente en cada caso está opcionalmente sustituido con –N(R^3)$_2$ o -OR^3;

cada R^8 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, -C(O)OR^3, o –N(R^3)$_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo en forma independiente en cada caso está opcionalmente sustituido con –N(R^3)$_2$ o -OR^3;

cada Y es en forma independiente –C(R^3)$_2$ o un enlace;

cada n es en forma independiente un entero entre uno y 12;

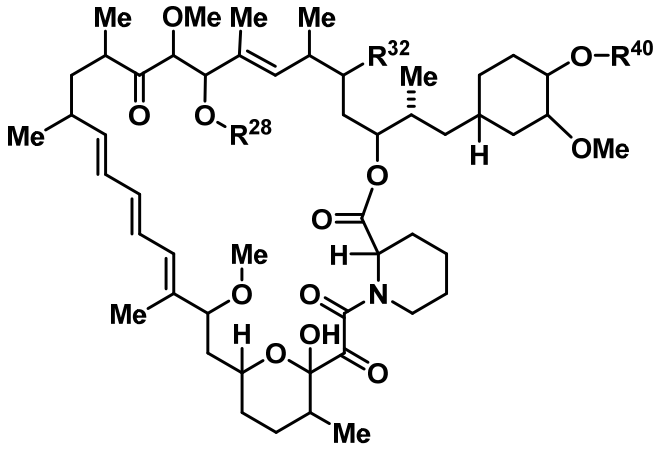
cada o es en forma independiente un entero entre dos y 30;

cada p es en forma independiente un entero entre dos y 12;

cada q es en forma independiente un entero entre dos y 30; y

cada r es en forma independiente un entero entre uno y 6.

[0011] La presente divulgación provee un compuesto de Fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, donde:

R^{32} es –H, =O, o -OR^3;

R^{28} es –H o –C(=Z^1)-R^{28a};

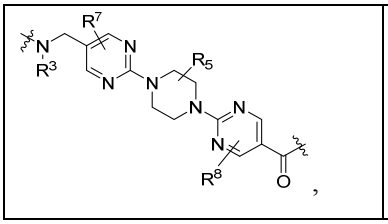
R^{40} es –H o –C(=Z^1)-R^{40a};

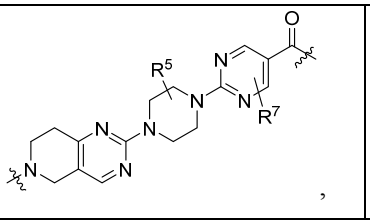
donde al menos uno de R^{28} y R^{40} no es H;

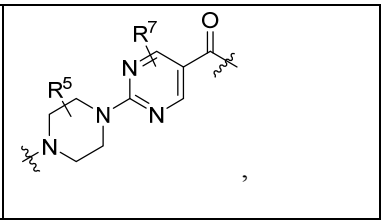
Z^1 es en forma independiente O o S;

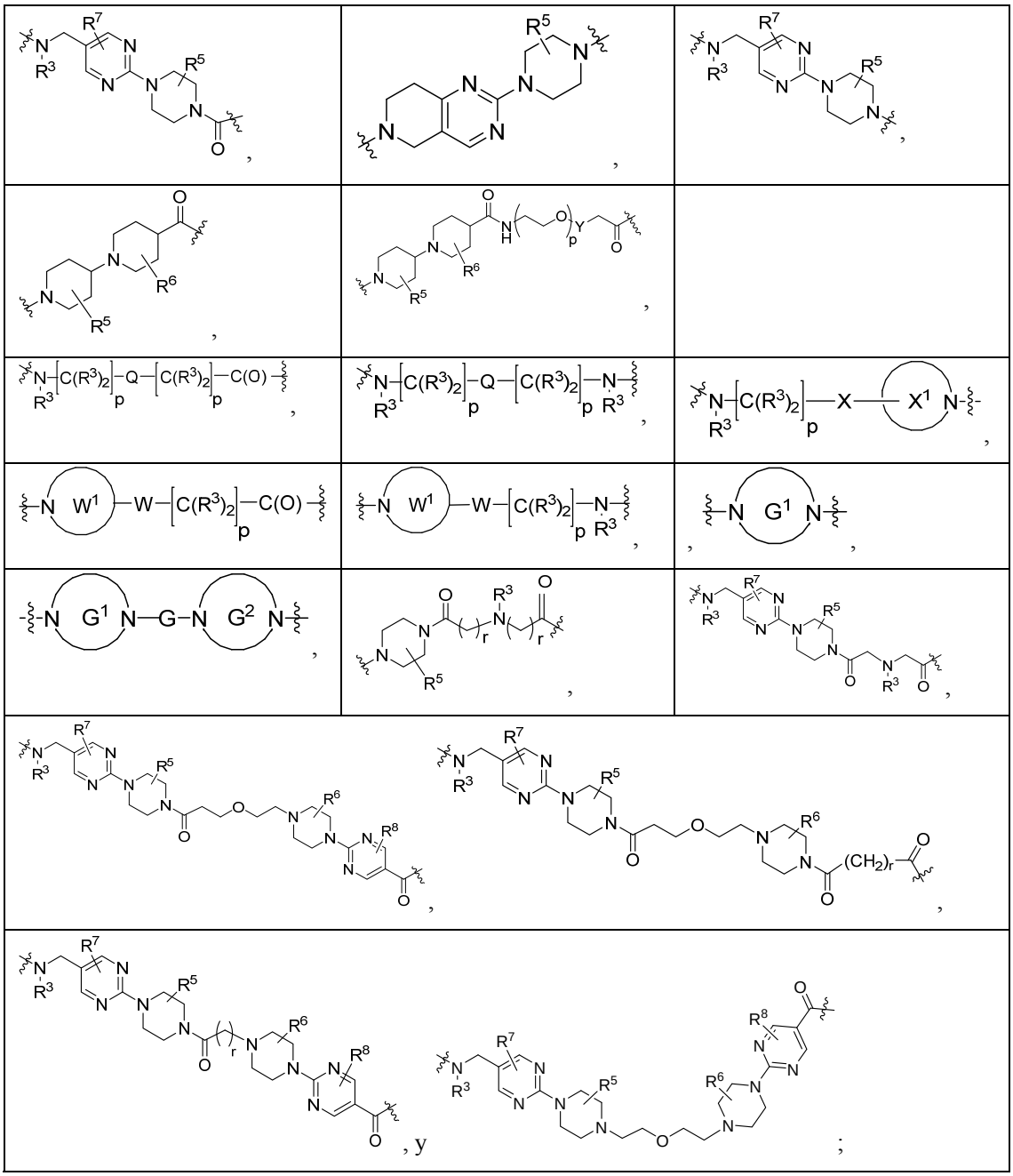
R^{28a} y R^{40a} son en forma independiente –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; –-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B; -O-(C_1-C_6)alquilo; o –O-(C_6-C_{10})arilo; donde el arilo de –O-(C_6-C_{10})arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre –NO_2 y halógeno;

A^1 y A^2 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre


,


,


,



donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como se ilustra, se conecta con –C(=Z^1)- o L^2; y donde el enlace en el lado derecho de la unidad A^2, como se ilustra, se conecta con B o L^3;

cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

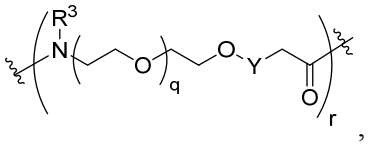
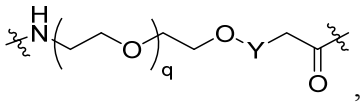
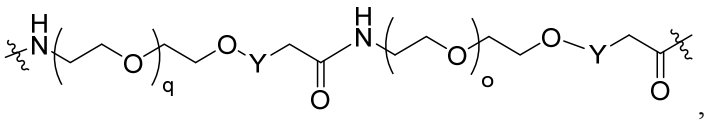
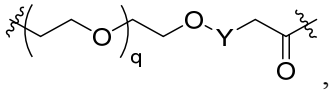
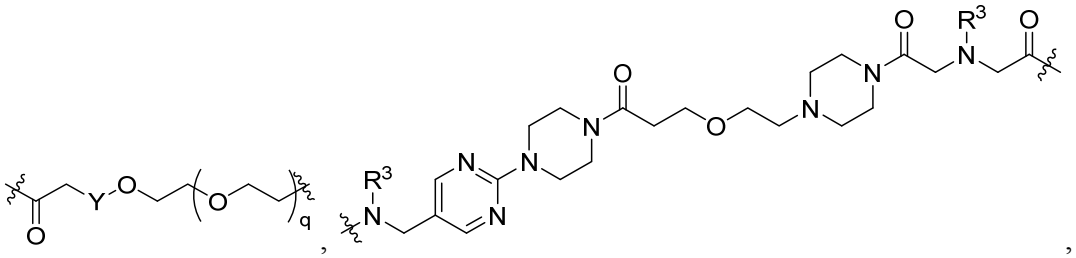
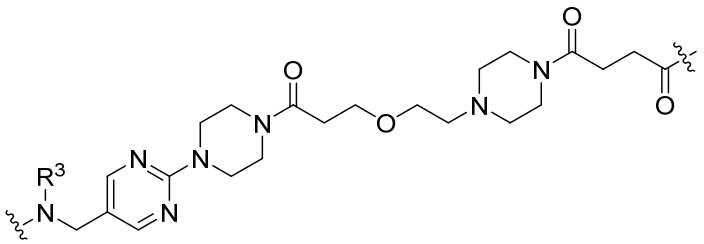
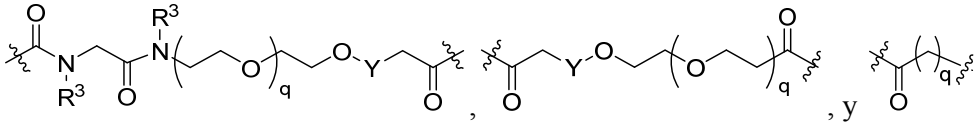
cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada W^1 en forma independiente es un anillo heteroarileno o heterociclileno;

cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

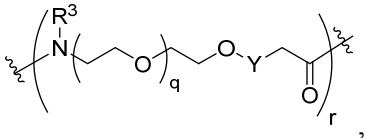
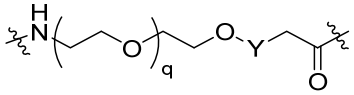
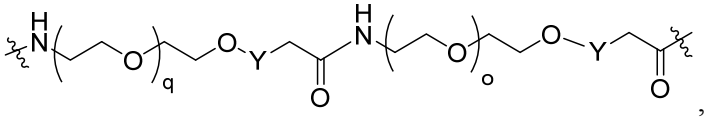
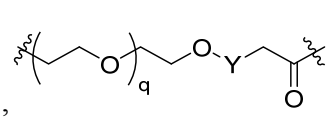
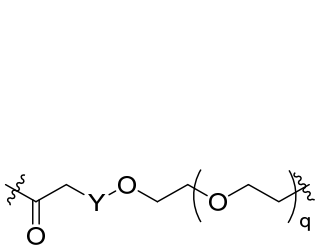
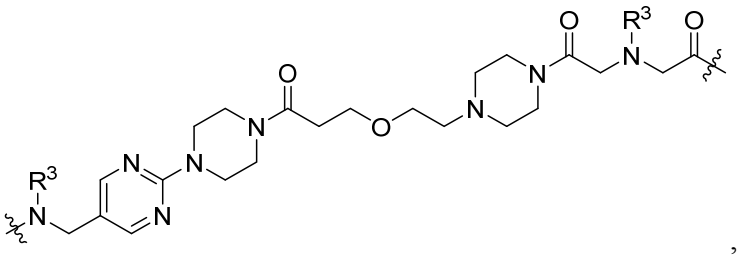
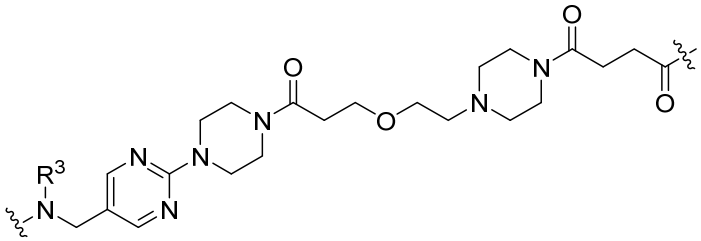
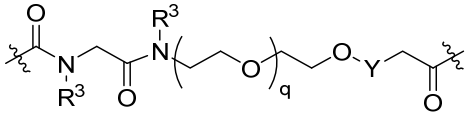
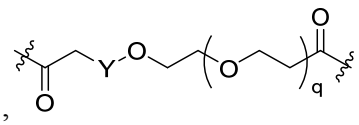
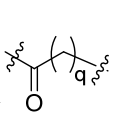
cada G^1 y G^2 son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

cada L^1 se selecciona en forma independiente entre

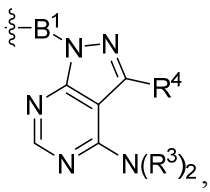
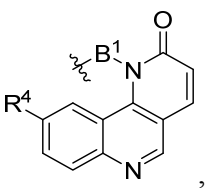
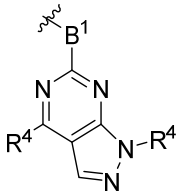
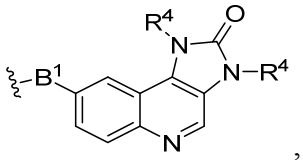
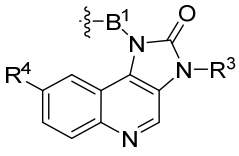
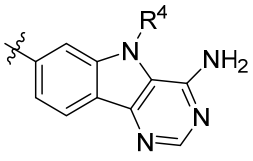
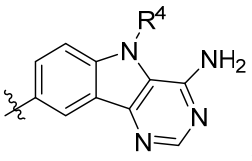
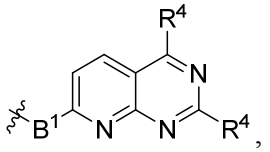
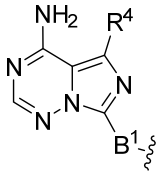
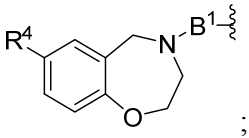

,

,

,

,

,

,

, y

;

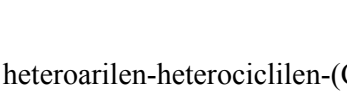
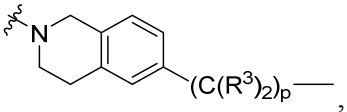
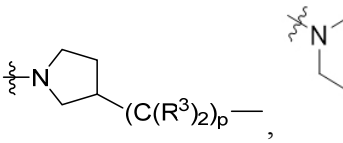
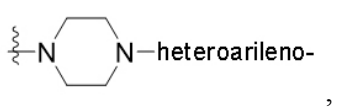
L^2 y L^3 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre











, y ;

cada B se selecciona en forma independiente entre











y ;

cada B^1 se selecciona en forma independiente entre $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$(C_6$-$C_{10})$arilen-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-, $^{-\S-}(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}$

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}$heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-,  , ,  , , ,  , , ,  , , y $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arilen-C(O)–, donde el enlace $^{-\S-}$ en el lado izquierdo de B^1, como se ilustra, se conecta con A^2, L^3, o L^1; y donde el heteroarileno, heterociclileno, y arileno en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo;

cada R^3 es en forma independiente H o $(C_1$-$C_6)$alquilo;

cada R^4 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, halógeno, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, $(C_6$-$C_{10})$arilo, donde el heteroarilo, heterociclilo, y arilo en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con $–N(R^3)_2$, $-OR^3$, halógeno, $(C_1$-$C_6)$alquilo, -$(C_1$-$C_6)$alquilen-heteroarilo, -$(C_1$-$C_6)$alquilen-CN, $-C(O)NR^3$-heteroarilo, o $-C(O)NR^3$-heterociclilo;

cada R^5 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de $(C_1$-$C_6)$alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^6 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de $(C_1$-$C_6)$alquilo está opcionalmente sustituido con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^7 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de $(C_1$-$C_6)$alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^8 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de $(C_1$-$C_6)$alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada Y es en forma independiente $–C(R^3)_2$ o un enlace;

cada n es en forma independiente un entero entre uno y 12;

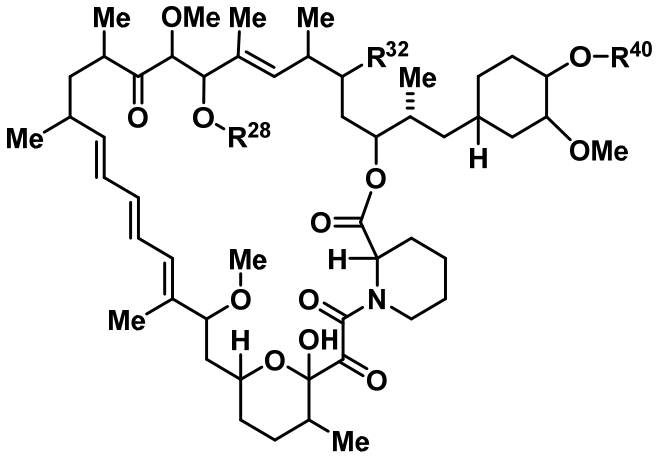
cada o es en forma independiente un entero entre dos y 30;

cada p es en forma independiente un entero entre dos y 12;

cada q es en forma independiente un entero entre dos y 30; y

cada r es en forma independiente un entero entre uno y 6.

[0012] La presente divulgación provee un compuesto de Fórmula II:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, donde:

R^{32} es –H, =O o $-OR^3$;

R^{28} es –H o $–C(=Z^1)-R^{28a}$;

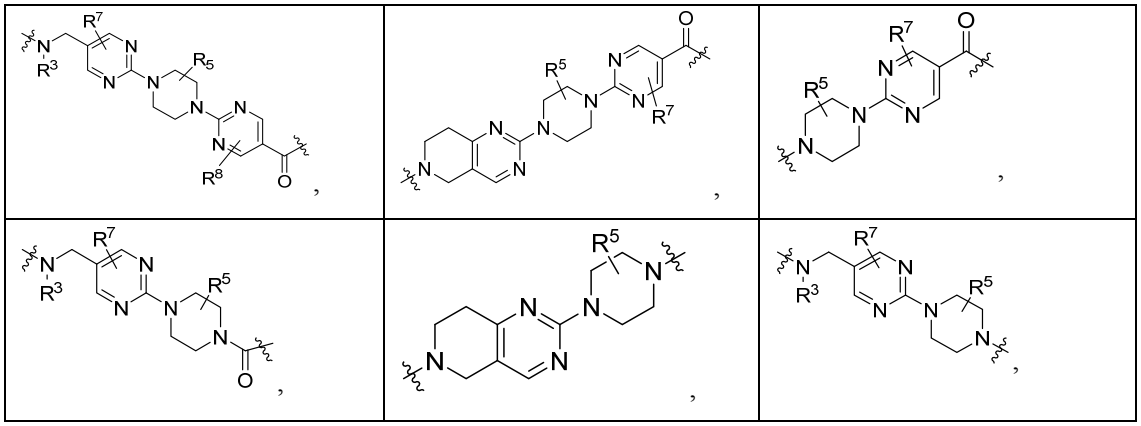
R^{40} es –H o $–C(=Z^1)-R^{40a}$;

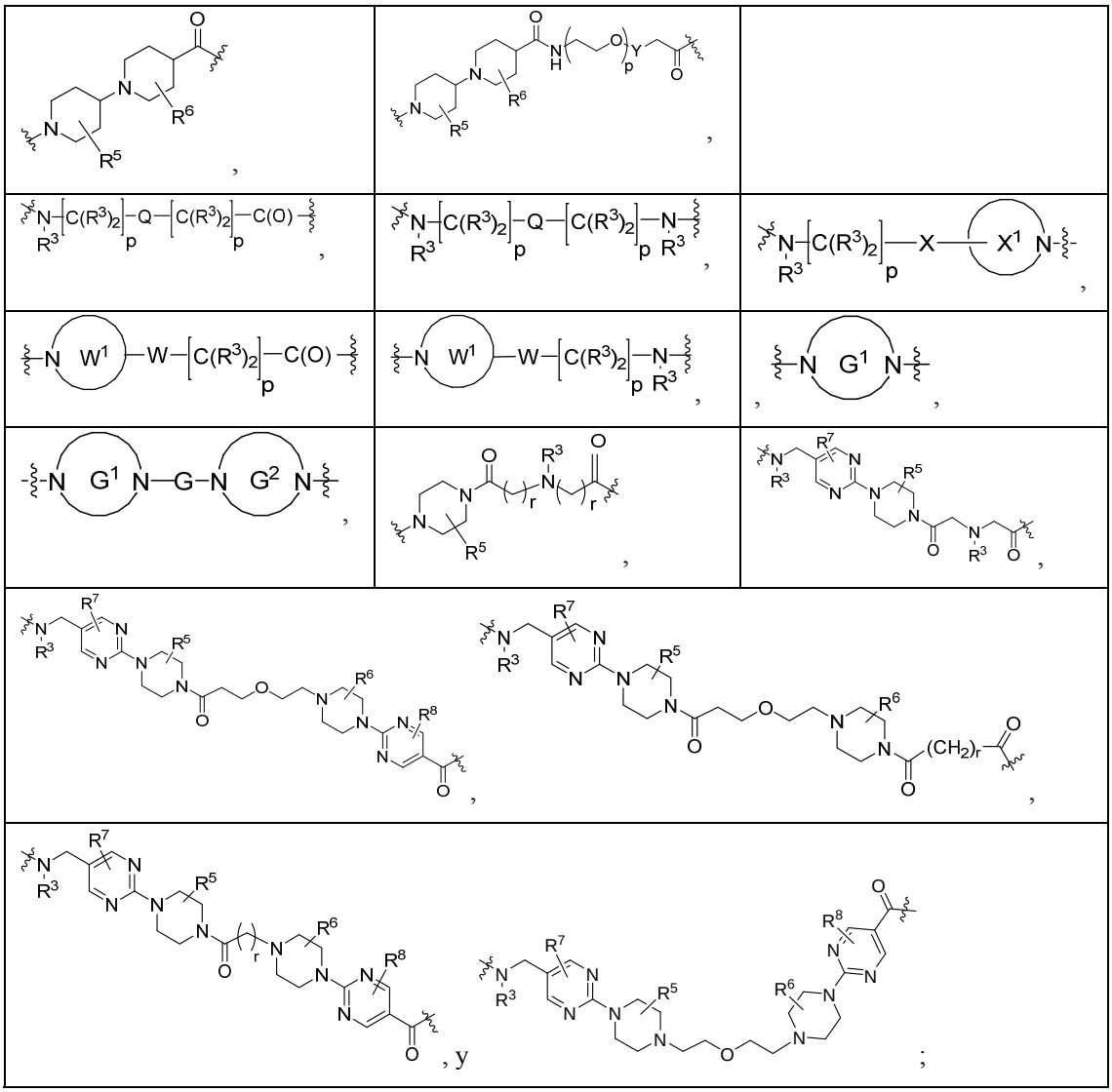
donde al menos uno de R^{28} y R^{40} no es H;

Z^1 es en forma independiente O o S;

R^{28a} y R^{40a} son en forma independiente $–A^1-L^1-A^2-B$; $–A^1-A^2-B$; $-O-(C_1-C_6)$alquilo; o $–O-(C_6-C_{10})$arilo; donde el arilo de $–O-(C_6-C_{10})$arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre $–NO_2$ y halógeno;

A^1 y A^2 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre





donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como se ilustra, se conecta con –C(=Z^1)-; y donde el enlace en el lado derecho de la unidad A^2, como se ilustra, se conecta con B;

cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

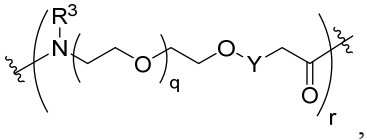
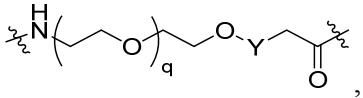
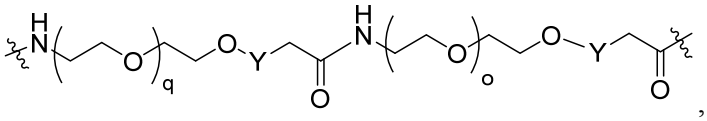
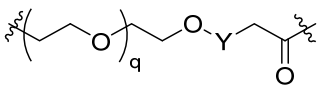
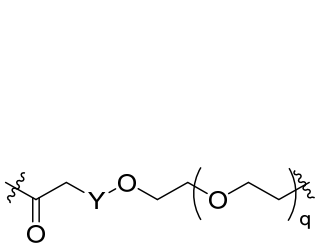
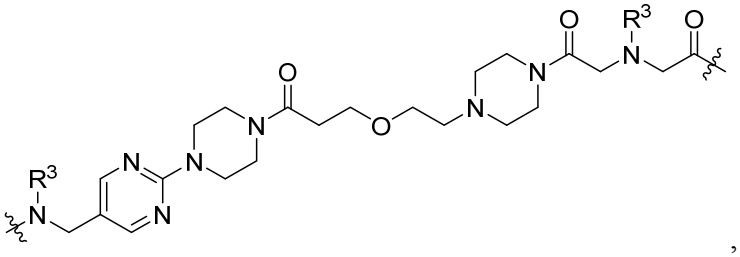
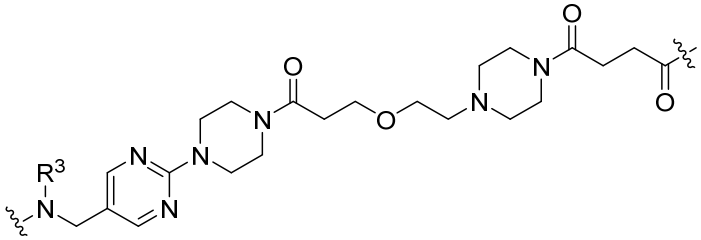
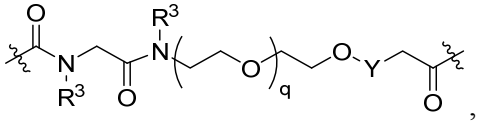
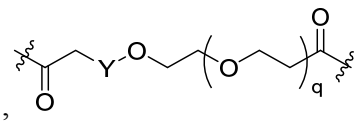
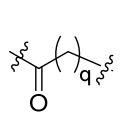
cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada W^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

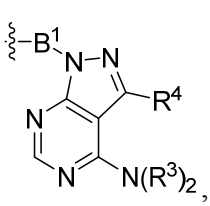
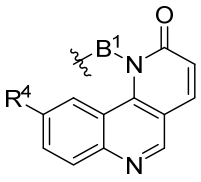
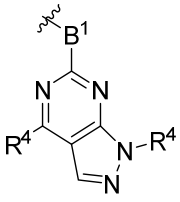
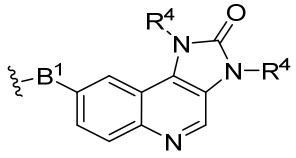
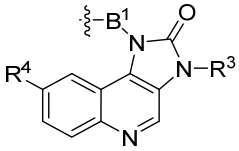
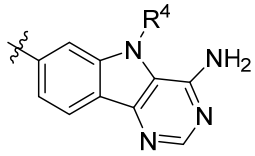
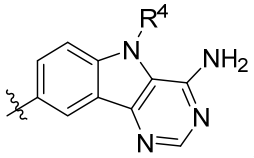
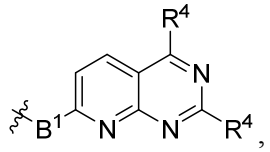
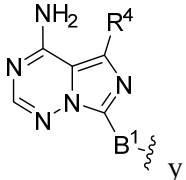
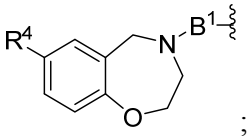
cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

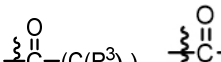
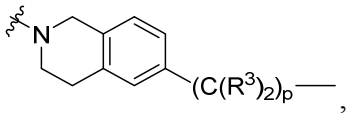
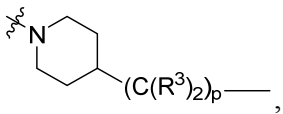
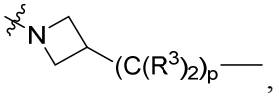
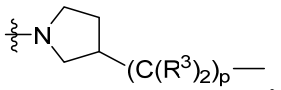
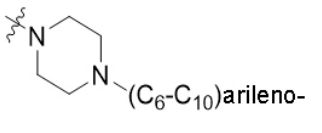
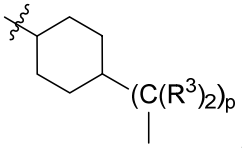
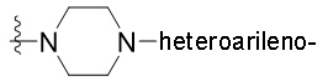
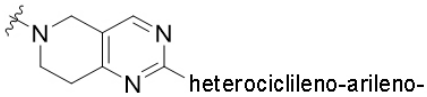
cada G^1 y G^2 son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

cada L^1 se selecciona en forma independiente entre


,

,

,

,

,

,

,

,

, y

;

cada B se selecciona en forma independiente entre


,

,

,

,

,

,

,

,

y

;

cada B^1 se selecciona en forma independiente entre $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$(C_6$-$C_{10})$arilen-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-, $^{-\S-}(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}$heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arilen-C(O)–, donde el enlace $^{-\S-}$ en el lado izquierdo de B^1, como se ilustra, se conecta con A^2 o L^1; y donde el heteroarileno, heterociclileno, y arileno en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo;

cada R^3 es en forma independiente H o $(C_1$-$C_6)$alquilo;

cada R^4 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, halógeno, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, $(C_6$-$C_{10})$arilo, donde el heteroarilo, heterociclilo, y arilo en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con $–N(R^3)_2$, $-OR^3$, halógeno, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-(C_1$-$C_6)$alquilen-heteroarilo, $-(C_1$-$C_6)$alquilen-CN, $-C(O)NR^3$-heteroarilo, o $-C(O)NR^3$-heterociclilo;

cada R^5 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de $(C_1$-$C_6)$alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^6 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de $(C_1$-$C_6)$alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^7 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de $(C_1$-$C_6)$alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^8 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de $(C_1$-$C_6)$alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada Y es en forma independiente $C(R^3)_2$ o un enlace;

cada n es en forma independiente un entero entre uno y 12;

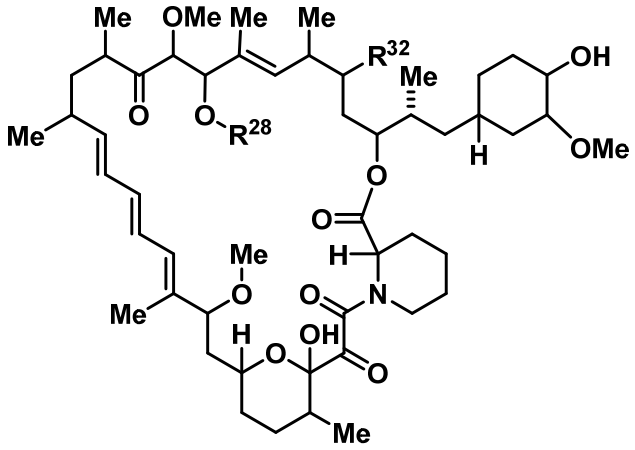
cada o es en forma independiente un entero entre dos y 30;

cada p es en forma independiente un entero entre dos y 12;

cada q es en forma independiente un entero entre dos y 30; y

cada r es en forma independiente un entero entre uno y 6.

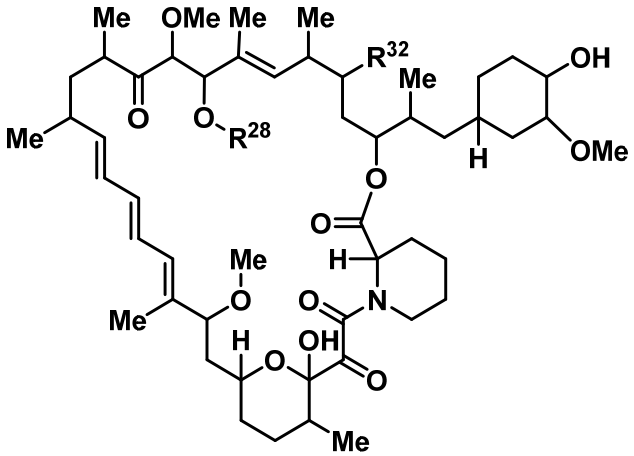
[0013] En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula I o II está representado por la estructura de Fórmula I-28:



(I-28)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de la misma.

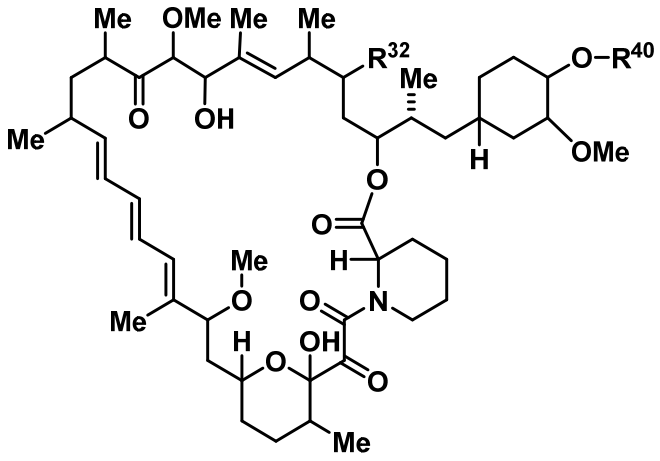
[0014] En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula Ia, Ic, I, o II está representado por la estructura de Fórmula I-28b:



(I-28b)

o una sal farmacéuticamente aceptable o a tautómero de la misma.

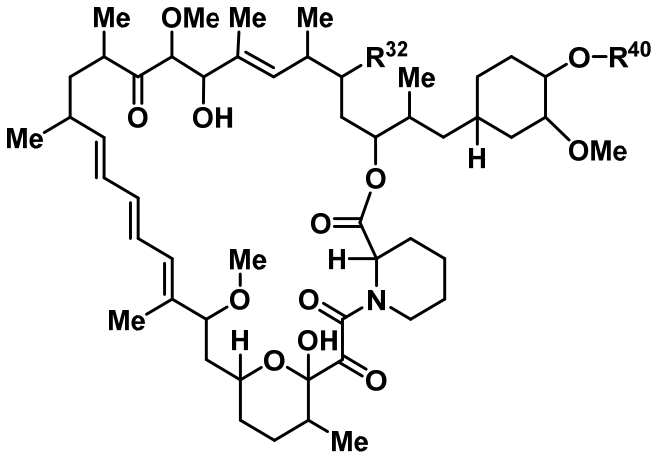
[0015] En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula I o II está representado por la estructura de Fórmula I-40:



(I-40)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de la misma.

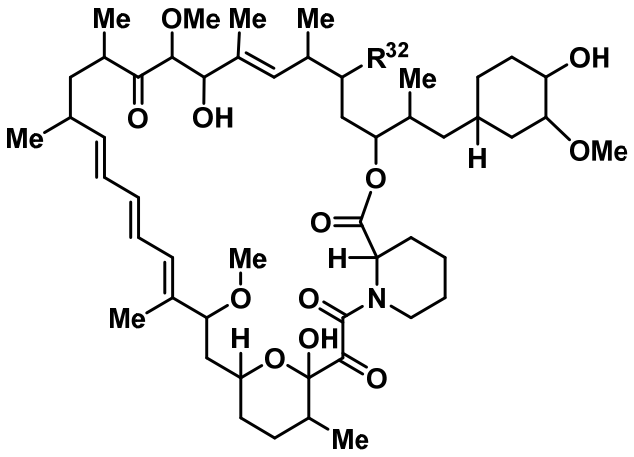
[0016] En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula Ia, Ic, I o II está representado por la estructura de Fórmula I-40b:



(I-40b)

o una sal farmacéuticamente aceptable o a tautómero de la misma.

[0017] En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula Ia, Ic, I o II está representado por la estructura de Fórmula I-32b:



(I-32b)

o una sal farmacéuticamente aceptable o a tautómero de la misma.

[0018] La presente divulgación provee un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR que comprende administrar al sujeto que padece o es susceptible al desarrollo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos divulgados. La presente divulgación provee un método de prevención de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR que comprende administrar al sujeto que padece o es susceptible al desarrollo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos divulgados. La presente divulgación provee un método para reducir el riesgo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR que comprende administrar al sujeto que padece o es susceptible al desarrollo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos divulgados.

[0019] Otro aspecto de la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II o IIb, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable también puede comprender un excipiente, un diluyente o un agente tensioactivo. La composición farmacéutica puede ser eficaz para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR en un sujeto que lo necesita.

[0020] Otro aspecto de la presente divulgación se relaciona con un compuesto de las Fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos, para su uso para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR en un sujeto que lo necesita.

[0021] Otro aspecto de la presente divulgación se relaciona con el uso de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II o IIb, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de cualquier de ellos, en la elaboración de un medicamento para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR en un sujeto que lo necesita.

[0022] La presente divulgación también provee compuestos que son de utilidad para inhibir mTOR.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

[0023] La presente divulgación se relaciona con inhibidores de mTOR. Específicamente, las formas de realización están dirigidas a compuestos y composiciones que inhiben a mTOR, a métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por mTOR y a métodos para sintetizar estos compuestos.

[0024] Los detalles de la divulgación se ilustran en la siguiente descripción detallada. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes de aquellos que se describen en la presente en la práctica o para evaluar la presente divulgación, ahora se describirán materiales y métodos ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la divulgación resultarán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular también pueden incluir el plural a menos que el contexto claramente indique lo contrario. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos que se emplean en la presente tienen el mismo significado que comúnmente les dan los especialistas en el arte a la cual pertenece esta divulgación. Todas las patentes y publicaciones citadas en esta descripción se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

Términos

[0025] El artículo "un" y "una" se usan en esta divulgación para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, a por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo, a menos que se indique de otra manera. A modo de ejemplo, “un elemento” puede significar un elemento o más de un elemento.

[0026] El término “o” se refiere a “y/o” a menos que se indique lo contrario. El término “y/o” significa ya sea “y” u “o”, o ambos, a menos que se indique lo contrario.

[0027] El término “opcionalmente sustituido”, a menos que se especifique de otra manera, significa que un grupo puede no estar sustituido o puede estar sustituido con uno o

más (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 o más, o cualquier rango derivable en el mismo) de los sustituyentes enumerados para dicho grupo en donde dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En una forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 1 sustituyente. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 2 sustituyentes. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 3 sustituyentes. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 4 sustituyentes. En otra forma de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 5sustituyentes.

[0028] El término "alquilo", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere, a menos que se defina de otra manera, a una cadena carbonada (o de carbonos) lineal (es decir, no ramificada) o ramificada no cíclica, o una combinación de ellas, que puede estar completamente saturada, mono o poliinsaturada y puede incluir radicales di y multivalentes, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C_1-C_{10} significa entre uno y diez carbonos). Los ejemplos de radicales de hidrocarburos saturados incluyen, pero en un sentido no taxativo, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, (ciclohexil)metilo, homólogos e isómeros, por ejemplo, de n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y semejantes. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples. Los ejemplos de estos grupos alquilo no saturados incluyen, pero en un sentido no taxativo, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1 y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores.

[0029] El término "alquileno", por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere, a menos que se defina de otra manera, a un radical divalente derivado de un alquilo. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileno) tendrá entre 1 y 24 átomos de carbono, tales como aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono.

[0030] El término "alquenilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático que contiene un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado con entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Algunos grupos alquenilo tienen entre 2 y aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. El término ramificado puede indicar que hay uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, unidos a una cadena de alquenilo lineal. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, *n*-butenilo e *i*-butenilo. Un grupo C_2-C_6alquenilo es un grupo alquenilo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono.

[0031] El término “alquenileno”, por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere, a menos que se defina de otra manera, a un radical divalente derivado de un alqueno.

[0032] El término “alquinilo” se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático que contiene un enlace triple carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado con entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Algunos grupos alquinilo tienen entre 2 y aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. El término ramificado puede indicar que hay uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, unidos a una cadena de alquinilo lineal. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, *n*-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo y *n*-pentinilo. Un grupo C_2-C_6alquinilo es un grupo alquinilo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono.

[0033] El término “alquinileno”, por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere, a menos que se defina de otra manera, a un radical divalente derivado de un alquino.

[0034] El término “cicloalquilo” se refiere a un anillo de carbono monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado que contiene 3-18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, en un sentido no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborenilo, biciclo[2.2.2]octanilo o biciclo[2.2.2]octenilo. Un C_3-C_8cicloalquilo es un grupo cicloalquilo que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo puede estar fusionado (por ejemplo, decalina) o puede estar unido con un puente (por ejemplo, norbornano).

[0035] Un “cicloalquileno”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical divalente derivado de un cicloalquilo.

[0036] Los términos “heterociclilo” o “heterocicloalquilo” o “heterociclo” se refieren a un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 24 miembros, que contiene carbono y por lo menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, fósforo, nitrógeno y azufre y en donde no hay electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre el carbono o uno o más heteroátomos del anillo. Los anillos de heterociclilo incluyen, pero en un sentido no taxativo, oxetanilo, azetadinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo S-óxido, tiomorfolinilo S-dióxido, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo y homotropanilo. El anillo heterociclilo o heterocicloalquilo también puede estar fusionado o unido mediante puentes, por ejemplo, puede ser un anillo bicíclico.

[0037] Un “heterociclileno” o “heterocicloalquileno”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical divalente derivado de un “heterociclilo” o “heterocicloalquilo” o “heterociclo”.

[0038] El término “arilo” se refiere, a menos que se defina de otra manera, a un sustituyente hidrocarbonado, poliinsaturado, aromático, que puede comprender un solo anillo o múltiples anillos (preferiblemente entre 1 y 3 anillos) fusionados entre sí (es decir, un anillo arilo fusionado) o unidos en forma covalente. Un anillo arilo fusionado puede comprende múltiples anillos fusionados entre sí, en donde por lo menos uno de dichos anillos fusionados es un anillo arilo.

[0039] Un “arileno”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical divalente derivado de un arilo.

[0040] El término “heteroarilo” se refiere a un grupo (o anillos) arilo que contiene por lo menos un heteroátomo tal como N, O o S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Por consiguiente, el término “heteroarilo” incluye grupos heteroarilo de anillos fusionados (es decir, múltiples anillos fusionados entre sí, en donde por lo menos uno de los anillos fusionados es un anillo heteroaromático). Un anillo heteroarileno 5,6-fusionado se refiere a dos anillos fusionados entre sí, en donde un anillo tiene 5 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y en donde por lo menos uno anillo es un anillo heteroarilo. Asimismo, un anillo heteroarileno 6,6-fusionado se refiere a dos anillos fusionados entre sí, en donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y en donde por lo menos un anillo es un anillo heteroarilo. Y un anillo heteroarileno 6,5-fusionado se refiere a dos anillos fusionados entre sí, en donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 5 miembros, y en donde por lo menos un anillo es un anillo heteroarilo. Un grupo heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de un carbono o un heteroátomo. Los ejemplos no taxativos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo indicados

previamente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables que se describe en la presente.

[0041] El término “heteroarilo” también puede incluir sistemas de múltiples anillos condensados que comprenden por lo menos un anillo aromático tal, donde dichos sistemas de múltiples anillos condensados se describirán con mayor detalle más adelante. El término también puede incluir sistemas de múltiples anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprende 2, 3 ó 4 anillos) en donde un grupo heteroarilo, definido precedentemente, se puede condensar con uno o más anillos seleccionados entre heteroarilos (para formar, por ejemplo, un naftiridinilo tal como 1,8-naftiridinilo), heterociclos, (para formar, por ejemplo, un 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftiridinilo tal como 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, 5,6,7, 8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de múltiples anillos condensados. Los anillos del sistema de múltiples anillos condensados se pueden unir entre sí por medio de enlaces fusionados, espiro y de puentes cuando lo permiten los requerimientos de valencia. Se comprenderá que los anillos individuales del sistema de múltiples anillos condensados se pueden unir en cualquier orden relativo entre sí. También se comprenderá que el punto de unión de un sistema de múltiples anillos condensados (definido precedentemente para un heteroarilo) puede ser en cualquier posición del sistema de múltiples anillos condensados, inclusive una porción heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo de dicho sistema de múltiples anillos condensados y en cualquier átomo adecuado del sistema de múltiples anillos condensados incluido un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno).

[0042] Un “heteroarileno”, solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical divalente derivado de un heteroarilo.

[0043] Los ejemplos no taxativos de grupos arilo y heteroarilo incluyen piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tienilo, furanilo, indolilo, benzoxadiazolilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, tianaftanilo, pirrolopiridinilo, indazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, piridopirazinilo, quinazolinonilo, benzoisoxazolilo, imidazopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofenilo, fenilo, naftilo, bifenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furiltienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, benzimidazolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzotiadiazolilo, isotiazolilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo o quinolilo. Los ejemplos precedentes pueden estar sustituidos

o no sustituidos y los radicales divalentes de cada ejemplo anterior de heteroarilo constituyen ejemplos no taxativos de heteroarileno. Una unidad heteroarilo puede incluir un heteroátomo del anillo (por ejemplo, O, N o S). Una unidad heteroarilo puede incluir dos heteroátomos del anillo opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N o S). Una unidad heteroarilo puede incluir tres heteroátomos del anillo opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N o S). Una unidad heteroarilo puede incluir cuatro heteroátomos del anillo opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N o S). Una unidad heteroarilo puede incluir cinco heteroátomos del anillo opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N o S). Una unidad arilo puede comprende un solo anillo. Una unidad arilo puede tener dos anillos opcionalmente diferentes. Una unidad arilo puede tener tres anillos opcionalmente diferentes. Una unidad arilo puede tener cuatro anillos opcionalmente diferentes. Una unidad heteroarilo puede comprender un anillo. Una unidad heteroarilo puede tener dos anillos opcionalmente diferentes. Una unidad heteroarilo puede tener tres anillos opcionalmente diferentes. Una unidad heteroarilo puede tener cuatro anillos opcionalmente diferentes. Una unidad heteroarilo puede tener cinco anillos opcionalmente diferentes.

[0044] Los términos “halo” o “halógeno”, por sí solos o como parte de otro sustituyente, y a menos que se indique lo contrario, se refieren a un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo. Además, los términos tales como "haloalquilo", pueden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término “halo(C_1-C_4)alquilo” puede incluir, pero en un sentido no taxativo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, 1-fluoro-2-bromoetilo y semejantes.

[0045] El término “hidroxilo”, según se usa en la presente, significa -OH.

[0046] El término “hidroxialquilo”, según se usa en la presente, se refiere a una unidad alquilo definida en la presente, sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, grupos hidroxilo. En algunos casos, el mismo átomo de carbono no lleva más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero en un sentido no taxativo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

[0047] El término “oxo”, según se usa en la presente, se refiere a un oxígeno que está unido mediante un enlace doble a un átomo de carbono.

[0048] Un grupo sustituyente, según se usa en la presente, puede ser un grupo seleccionado entre las siguientes unidades:

(A) oxo, halógeno, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H,-NHC(O)-OH, -NHOH, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, alquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(B) alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado entre:

(i) oxo, halógeno, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado entre:

(a) oxo, halógeno, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado entre: oxo, halógeno, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido.

[0049] Una “cantidad eficaz”, cuando se usa con relación a un compuesto, es una cantidad que es efectiva para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en un sujeto como se describe en la presente.

[0050] El término “vehículo”, según se usa en esta divulgación, abarca vehículos, excipientes y diluyentes y puede ser un material, una composición o un vehículo, tal como un relleno líquido o sólido, un diluyente, un excipiente, un solvente o un material encapsulante, relacionados con llevar o transportar un agente farmacéutico de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano u otra porción del cuerpo de un sujeto.

[0051] El término “tratar” con respecto a un sujeto, se refiere a mejorar por lo menos un síntoma del trastorno del sujeto. El tratamiento puede incluir curar, mejorar o aliviar por lo menos parcialmente el trastorno.

[0052] El término “prevenir” o “que previene” con respecto a un sujeto se refiere a evitar que la enfermedad o el trastorno afecte al sujeto. La prevención puede incluir un tratamiento profiláctico. Por ejemplo, la prevención puede incluir la administración al sujeto de un compuesto divulgado en la presente antes que dicho sujeto sea afectado por una enfermedad y la administración evitará que la enfermedad afecte al sujeto.

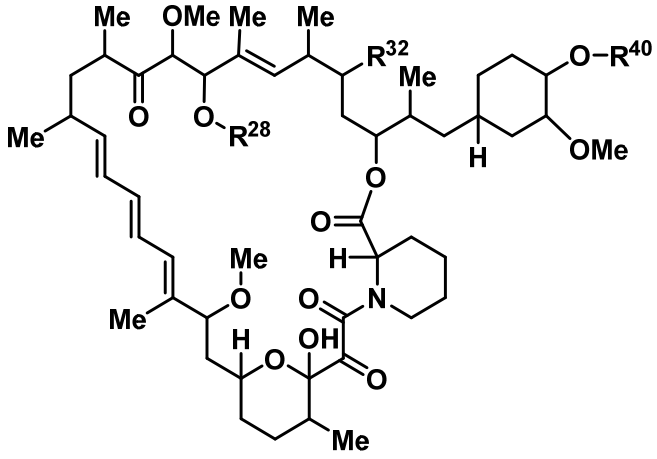
[0053] El término “trastorno” se usa en esta divulgación para indicar, y se usa de manera indistintamente con ellos, los términos de enfermedad, condición o malestar, a menos que se indique lo contrario.

[0054] Los términos “administrar”, “se administra” o “administración” según se usan en esta divulgación se refieren ya sea a una administración directa de un compuesto divulgado o de una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del compuesto divulgado o de una composición a un sujeto, o a la administración de un profármaco derivado o análogo del compuesto o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del compuesto o de la composición al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente del compuesto activo en el cuerpo del sujeto.

[0055] Un "paciente" o “sujeto” es un mamífero, por ejemplo, un humano, ratón, rata, cobayo, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o un primate no humano, tal como un mono, un chimpancé, un babuino o un mono rhesus.

Compuestos

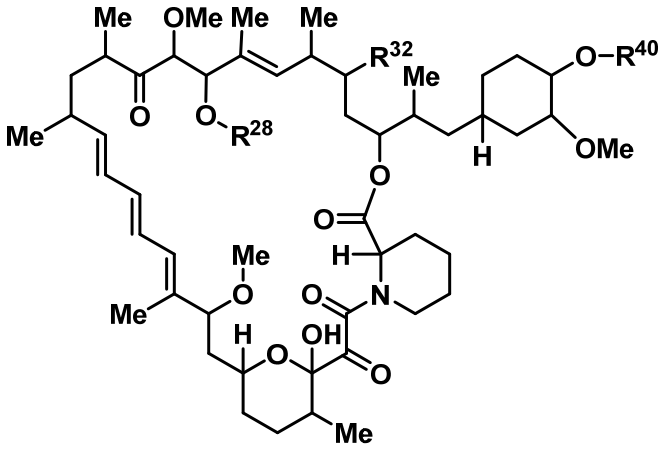
[0056] La presente divulgación provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula Ic,



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de la misma, donde R^{32}, R^{28}, y R^{40} son como se describe precedentemente.

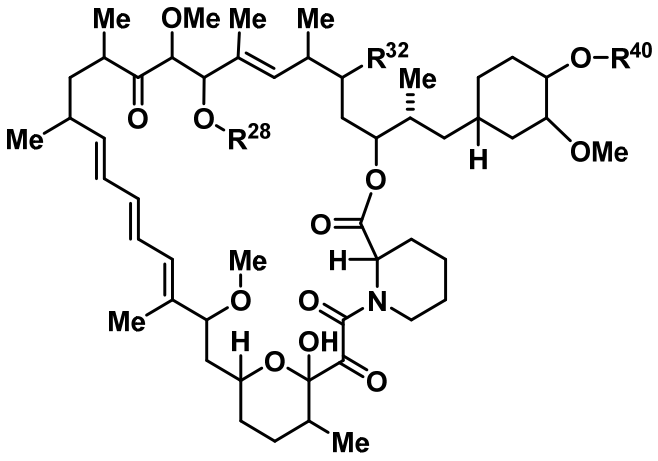
[0057] La presente divulgación provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula Ia,



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de la misma, donde R^{32}, R^{28}, y R^{40} son como se describe precedentemente.

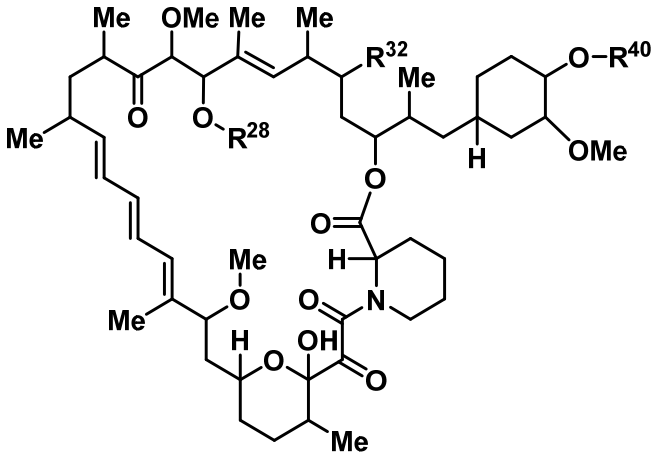
[0058] La presente divulgación provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I,



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de la misma, donde R^{32}, R^{28}, y R^{40} son como se describe precedentemente.

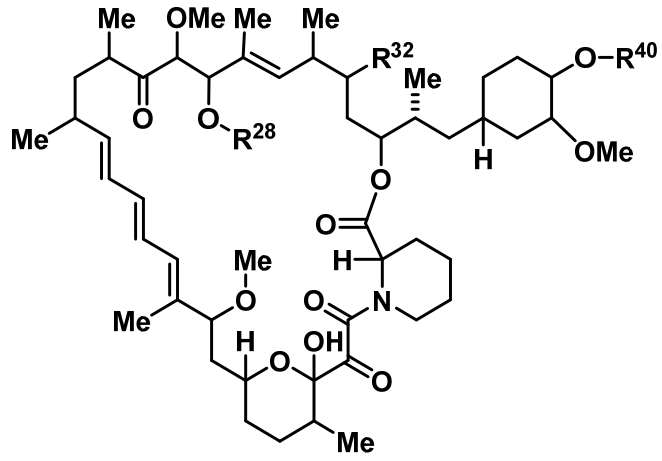
[0059] La presente divulgación provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula Ib:



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable y o tautómero de la misma, donde R^{32}, R^{28}, y R^{40} son como se describe precedentemente para la Fórmula I.

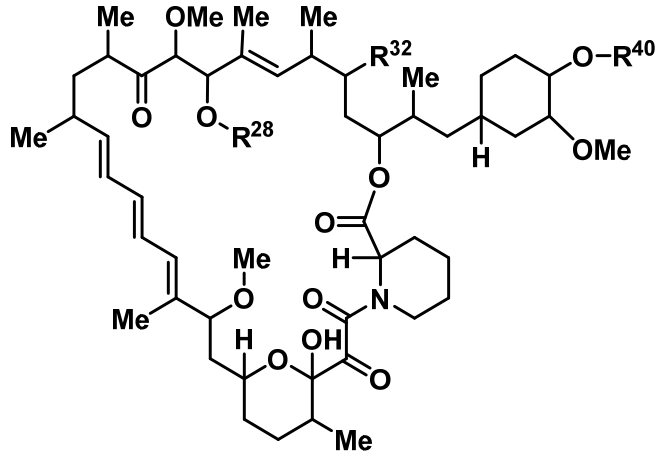
[0060] La presente divulgación provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula II,



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de la misma, donde R^{32}, R^{28}, y R^{40} son como se describe precedentemente.

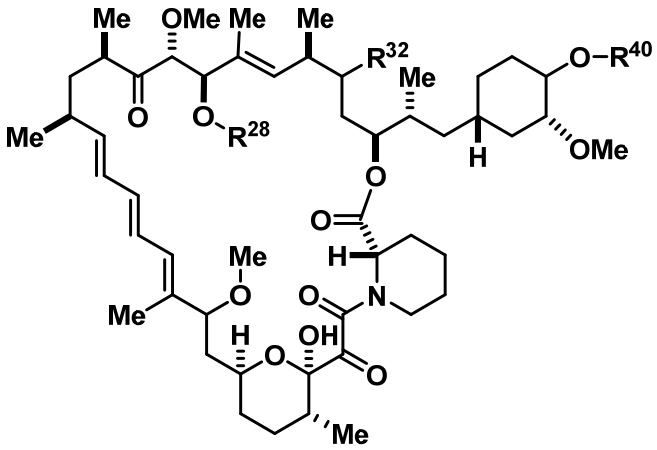
[0061] La presente divulgación provee un compuesto que tiene la estructura de Fórmula IIb:



(IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de la misma, donde R^{32}, R^{28}, y R^{40} son como se describe precedentemente para la Fórmula II.

[0062] En algunas formas de realización, un compuesto tiene la siguiente fórmula:



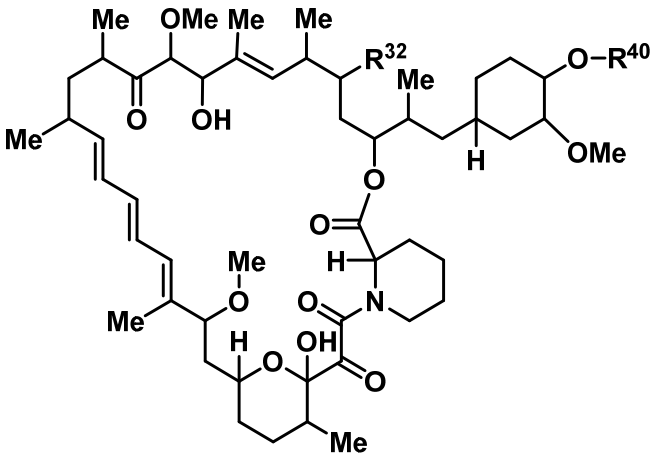
o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de la misma.

[0063] En algunas formas de realización, R^{32} es =O. En algunas formas de realización, R^{32} es $-OR^3$. En algunas formas de realización, R^{32} es H. En algunas formas de realización, R^{32} es $-N_3$.

[0064] Como se describe precedentemente, cada R^3 es en forma independiente H o (C_1-C_6)alquilo. En algunas formas de realización, R^3 es H. En algunas formas de realización, R^3 es (C_1-C_6)alquilo. En algunas formas de realización, R^3 es metilo.

[0065] En algunas formas de realización, R^{28} es H. En algunas formas de realización, R^{28} es (C_1-C_6)alquilo. En algunas formas de realización, R^{40} es H.

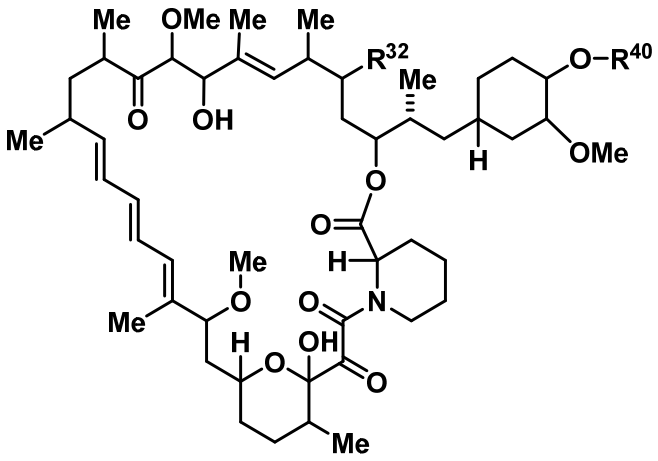
[0066] En algunas formas de realización, un compuesto está representado por la estructura de Fórmula I-40b:



(I-40b)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de la misma, donde R^{32} y R^{40} son como se describe precedentemente para la Fórmula Ia, Ic, I, o II.

[0067] En algunas formas de realización, un compuesto está representado por la estructura de Fórmula I-40:



(I-40)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de la misma, donde R^{32} y R^{40} son como se describe precedentemente.

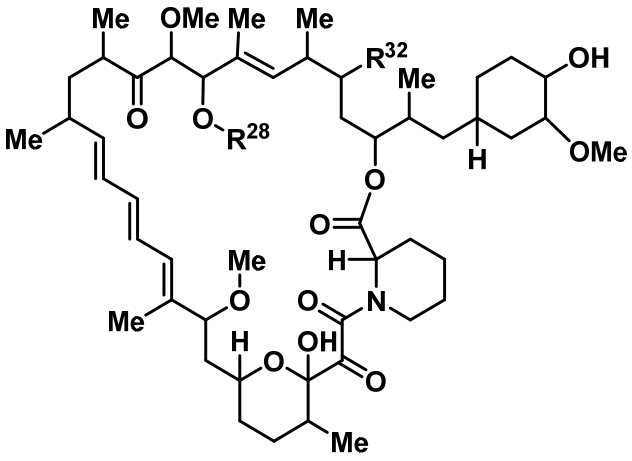
[0068] En algunas formas de realización, R^{40} es $–C(=Z^1)-R^{40a}$. En algunas formas de realización, Z^1 es O. En algunas formas de realización, Z^1 es S.

[0069] En algunas formas de realización, R^{40a} es -O-(C_1-C_6)alquilo o –O-(C_6-C_{10})arilo; donde el arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre NO_2 y halógeno.

[0070] En algunas formas de realización, R^{40a} es $–A^1-L^1-A^2-B$. En algunas formas de realización, R^{40a} es $–A^1-A^2-B$. En algunas formas de realización, R^{40a} es $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

[0071] En algunas formas de realización, R^{40a} es $–A^1-L^1-A^2-B$, donde A^1 y A^2 están ausentes. En algunas formas de realización, R^{40a} es $–A^1-L^1-A^2-B$, donde A^2 está ausente. En algunas formas de realización, R^{40a} es $–A^1-L^1-A^2-B$, donde A^1 está ausente. En algunas formas de realización, R^{40a} es $–A^1-L^1-A^2-B$. En algunas formas de realización, R^{40a} es $–A^1-A^2-B$. En algunas formas de realización, R^{40a} es $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^2 y A^1 están ausentes. En algunas formas de realización, R^{40a} es $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^2 está ausente. En algunas formas de realización, R^{40a} es $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^3 está ausente.

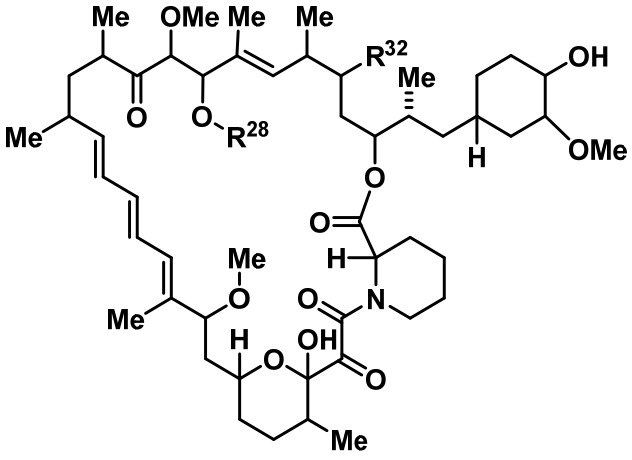
[0072] En algunas formas de realización, un compuesto está representado por la estructura de Fórmula I-28b:



(I-28b)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de la misma, donde R^{32} y R^{28} son como se describe precedentemente para la Fórmula Ia, Ic, I, o II.

[0073] En algunas formas de realización, un compuesto está representado por la estructura de Fórmula I-28:



(I-28)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de la misma, donde R^{32} y R^{28} son como se describe precedentemente.

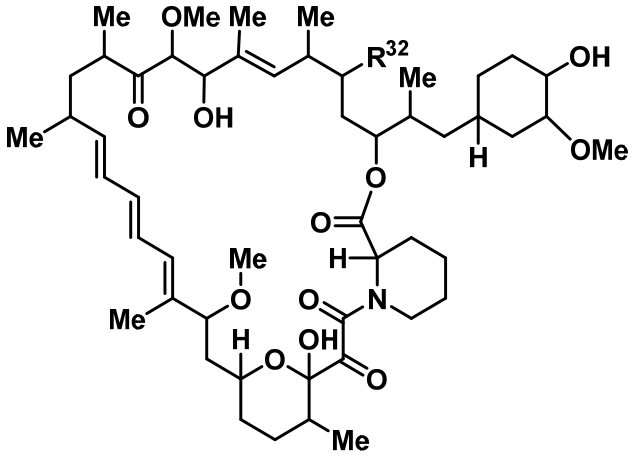
[0074] En algunas formas de realización, R^{28} es $–C(=Z^1)-R^{28a}$. En algunas formas de realización, Z^1 es O. En algunas formas de realización, Z^1 es S.

[0075] En algunas formas de realización, R^{28a} es $-O-(C_1-C_6)$alquilo o $–O-(C_6-C_{10})$arilo; donde el arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre NO_2 y halógeno.

[0076] En algunas formas de realización, R^{28a} es $–A^1-L^1-A^2-B$. En algunas formas de realización, R^{28a} es $–A^1-A^2-B$. En algunas formas de realización, R^{28a} es $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

[0077] En algunas formas de realización, R^{28a} es $–A^1$-L^1-A^2-B, donde A^1 y A^2 están ausentes. En algunas formas de realización, R^{28a} es $–A^1$-L^1-A^2-B, donde A^2 está ausente. En algunas formas de realización, R^{28a} es $–A^1$-L^1-A^2-B, donde A^1 está ausente. En algunas formas de realización, R^{28a} es $–A^1$-L^1-A^2-B. En algunas formas de realización, R^{28a} es $–A^1$-A^2-B. En algunas formas de realización, R^{28a} es $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^2 y A^1 están ausentes. En algunas formas de realización, R^{28a} es $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^2 está ausente. En algunas formas de realización, R^{28a} es $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^3 está ausente.

[0078] En algunas formas de realización, los compuestos están representados por la estructura de Fórmula I-32b:



(I-32b)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de la misma, donde R^{32} es como se describe precedentemente para la Fórmula Ia, Ic, I, o II.

[0079] En algunas formas de realización, R^{32} es $–O-C(=Z^1)-R^{32a}$. En algunas formas de realización, Z^1 es O. En algunas formas de realización, Z^1 es S.

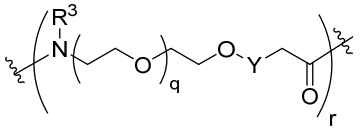
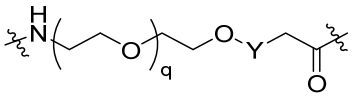
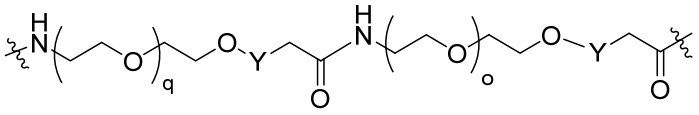
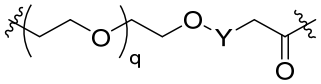
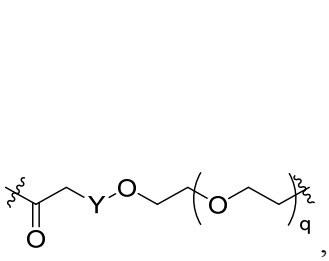
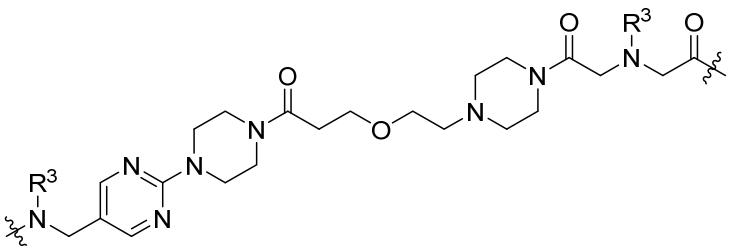
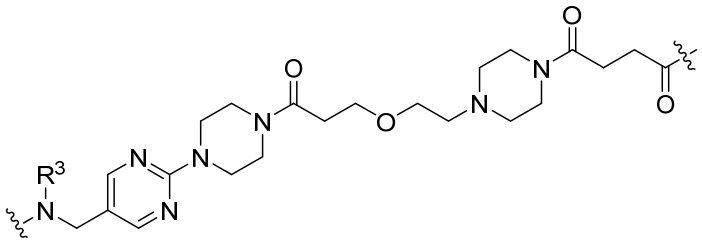
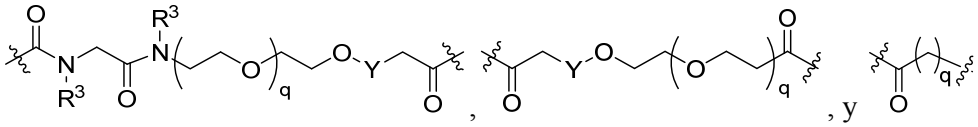
[0080] En algunas formas de realización, R^{32a} es -O-(C_1-C_6)alquilo o –O-(C_6-C_{10})arilo; donde el arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre NO_2 y halógeno.

[0081] En algunas formas de realización, R^{32a} es $–A^1$-L^1-A^2-B. En algunas formas de realización, R^{32a} es $–A^1$-A^2-B. En algunas formas de realización, R^{32a} es $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B.

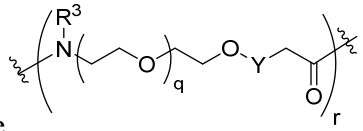
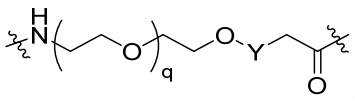
[0082] En algunas formas de realización, R^{32a} es $–A^1$-L^1-A^2-B, donde A^1 y A^2 están ausentes. En algunas formas de realización, R^{32a} es $–A^1$-L^1-A^2-B, donde A^2 está ausente. En algunas formas de realización, R^{32a} es $–A^1$-L^1-A^2-B, donde A^1 está ausente. En algunas formas de realización, R^{32a} es $–A^1$-L^1-A^2-B. En algunas formas de realización, R^{32a} es $–A^1$-

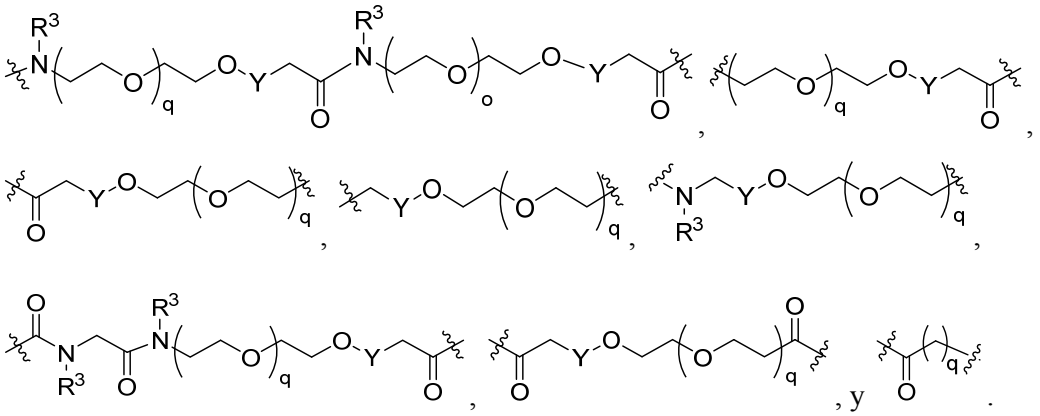
A^2-B. En algunas formas de realización, R^{32a} es $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^2 y A^1 están ausentes. En algunas formas de realización, R^{32a} es $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^2 está ausente. En algunas formas de realización, R^{32a} es $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^3 está ausente.

[0083] Como se describe precedentemente, cada L^1 se selecciona en forma independiente entre

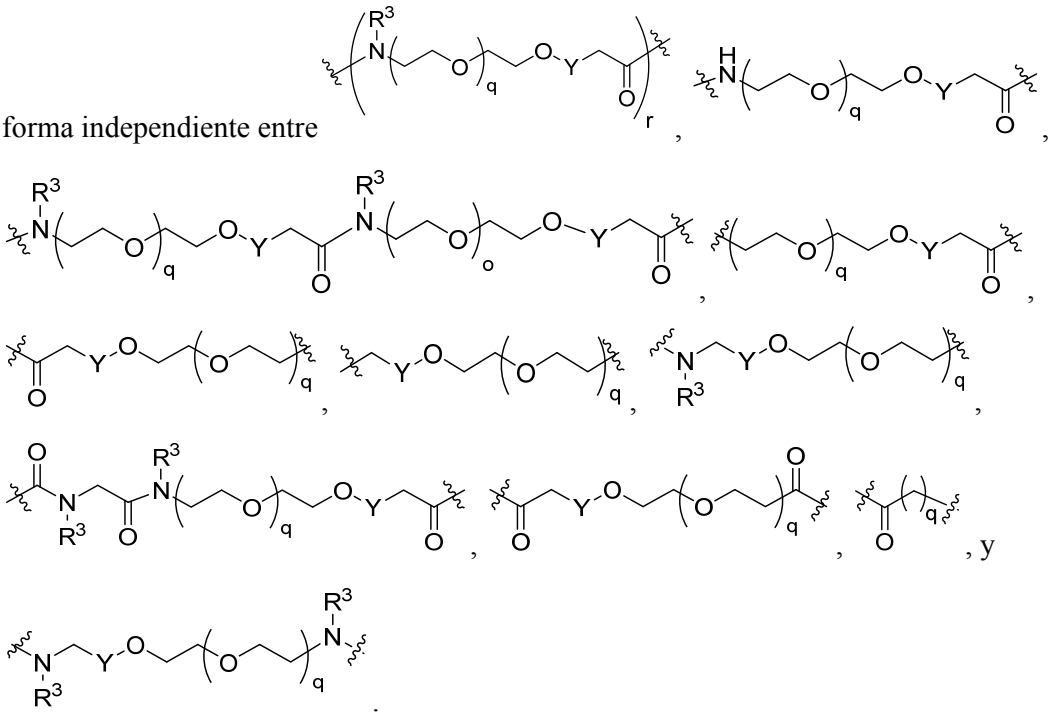

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

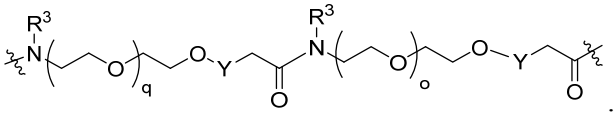
[0084] Como se describe precedentemente para la Fórmula Ia, cada L^1 se selecciona en forma independiente entre

,

,



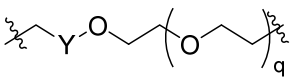
[0085] Como se describe precedentemente para la Fórmula Ic, cada L^1 se selecciona en forma independiente entre



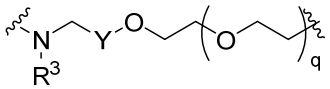
[0086] En algunas formas de realización, L^1 es

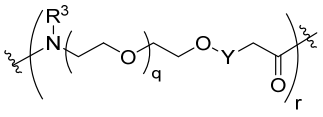
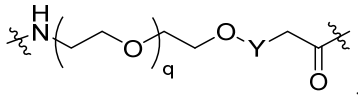
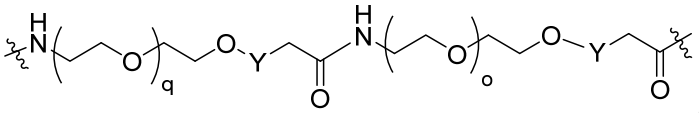
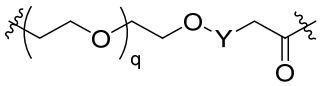
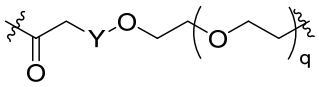


[0087] En algunas formas de realización, L^1 es

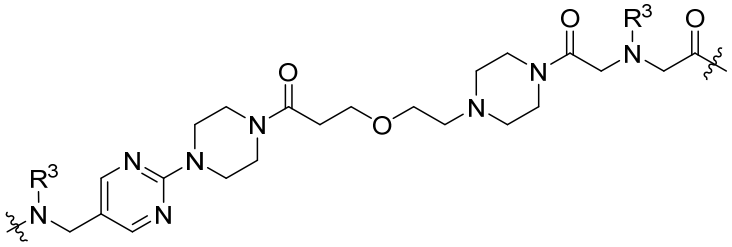
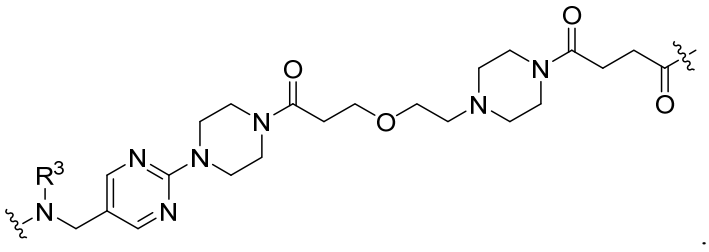


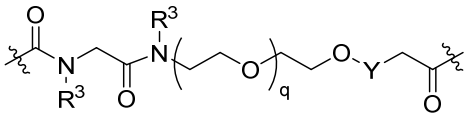
[0088] En algunas formas de realización, L^1 es

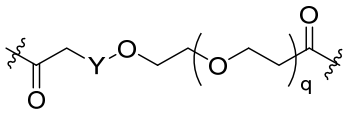


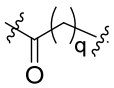
[0089] En algunas formas de realización, L^1 es  . En algunas formas de realización, L^1 es  . En algunas formas de realización, L^1 es  . En algunas formas de realización, L^1 es  . En algunas formas de realización, L^1 es  .

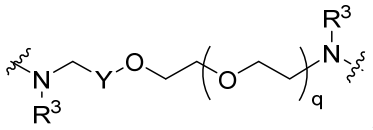
En algunas formas de realización, L^1 es

 . En algunas formas de realización, L^1 es  .

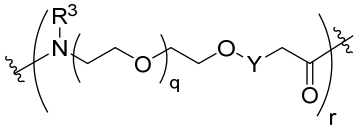
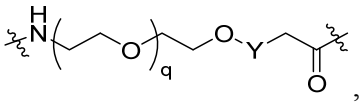
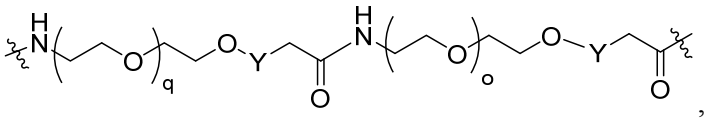
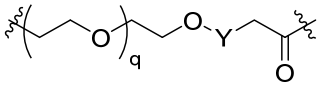
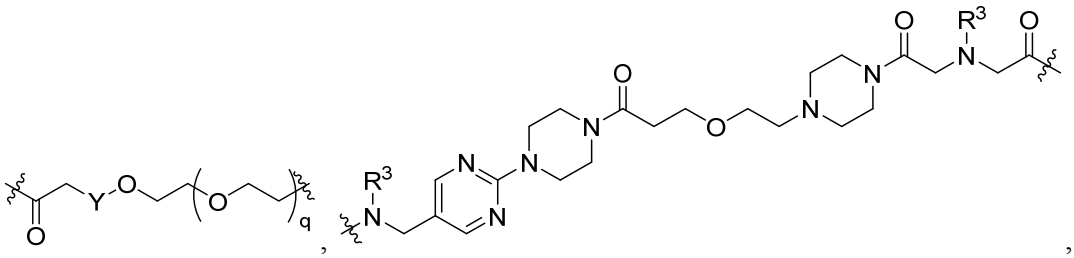
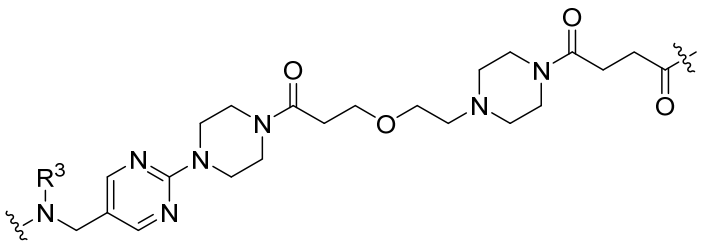
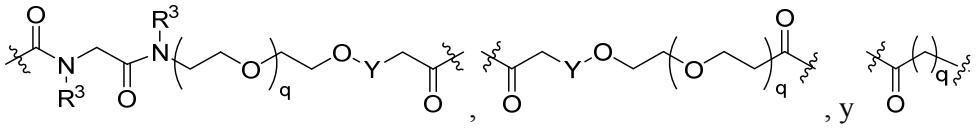
[0090] En algunas formas de realización, L^1 es  .

En algunas formas de realización, L^1 es  . En algunas formas de

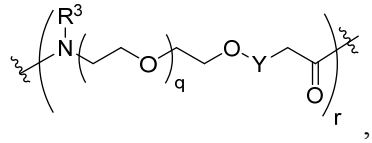
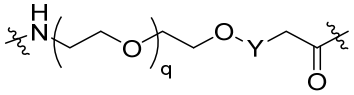
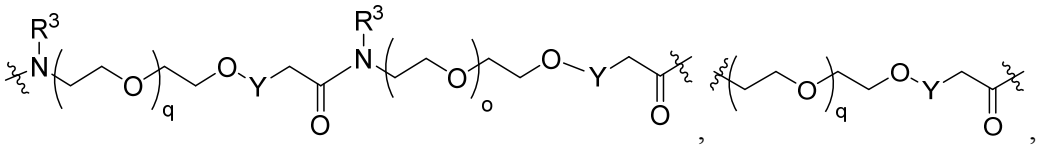
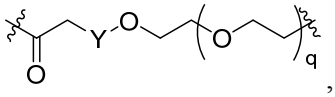
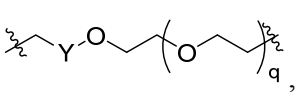
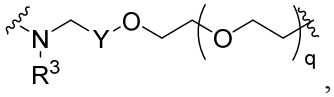
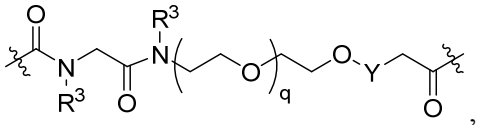
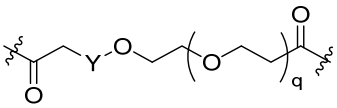
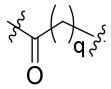
realización, L^1 es  . En algunas formas de realización, L^1 es

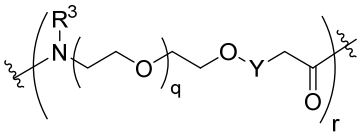
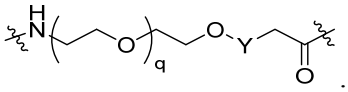
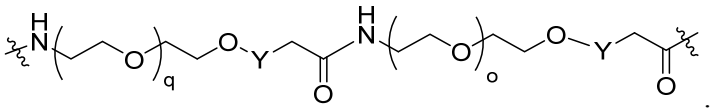
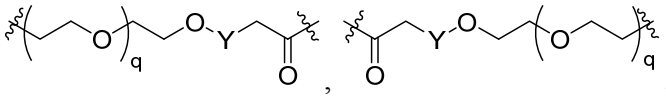
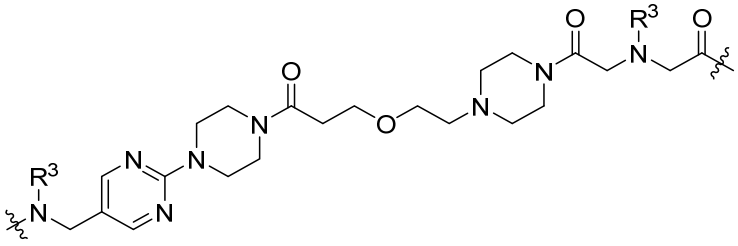
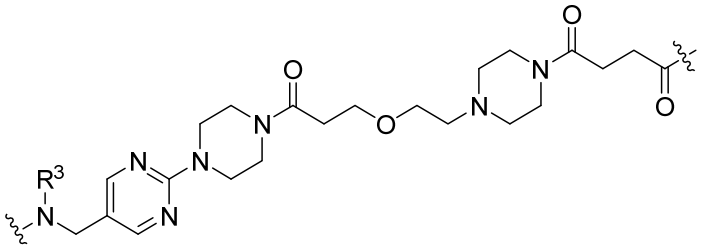
 .

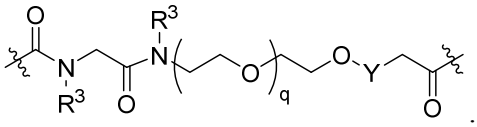
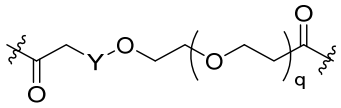
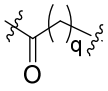
[0091] Como se describe precedentemente, L^2 y L^3 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre

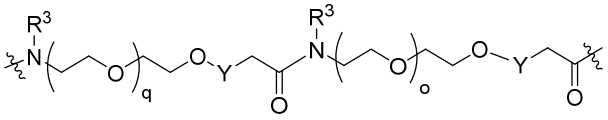
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
,
, y
.

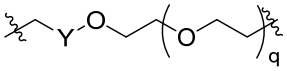
[0092] Como se describe precedentemente para la Fórmula Ia y Ic, L^2 y L^3 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre

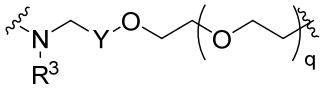

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

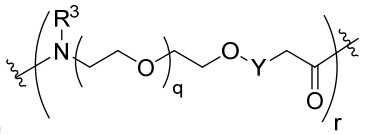
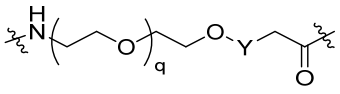
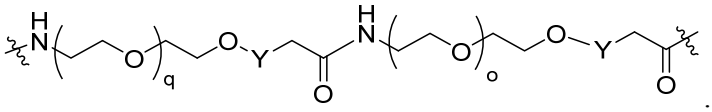
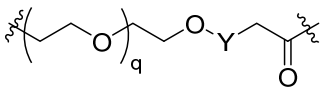
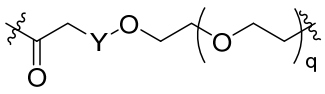
[0093] En algunas formas de realización, L^2 está ausente. En algunas formas de realización, L^2 es

. En algunas formas de realización, L^2 es

. En algunas formas de realización, L^2 es

. En algunas formas de realización, L^2 es

. En algunas formas de realización, L^2 es

. En algunas formas de realización, L^2 es

.

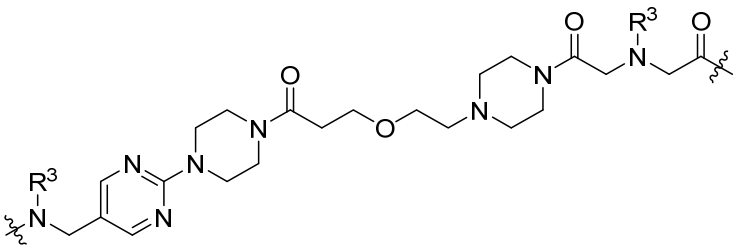
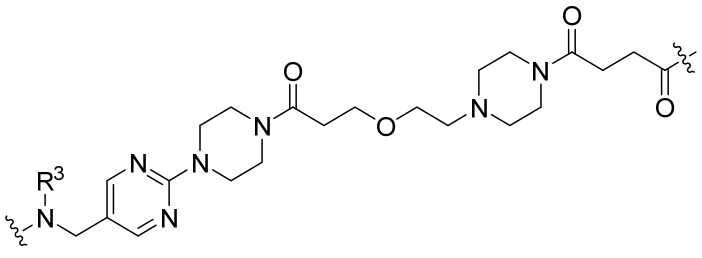
[0094] En algunas formas de realización, L^2 es  . En algunas formas de realización, L^2 es  . En algunas formas de realización, L^2 es  .

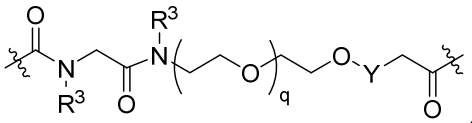
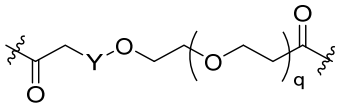
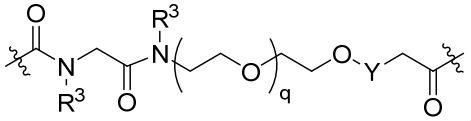
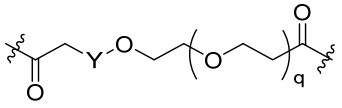
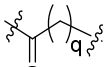
[0095] En algunas formas de realización, L^2 es  .

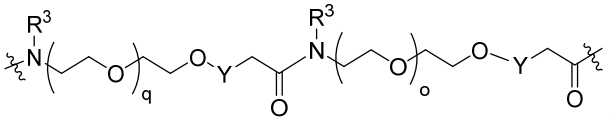
[0096] En algunas formas de realización, L^2 es  .

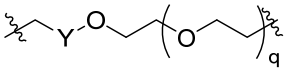
[0097] En algunas formas de realización, L^2 es  .

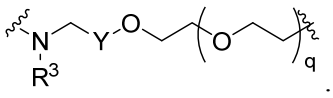
[0098] En algunas formas de realización, L^3 está ausente. En algunas formas de realización, L^3 es  . En algunas formas de realización, L^3 es  . En algunas formas de realización, L^3 es  . En algunas formas de realización, L^3 es  ,  . En algunas formas de

realización, L^3 es  . En algunas formas de realización, L^3 es  .

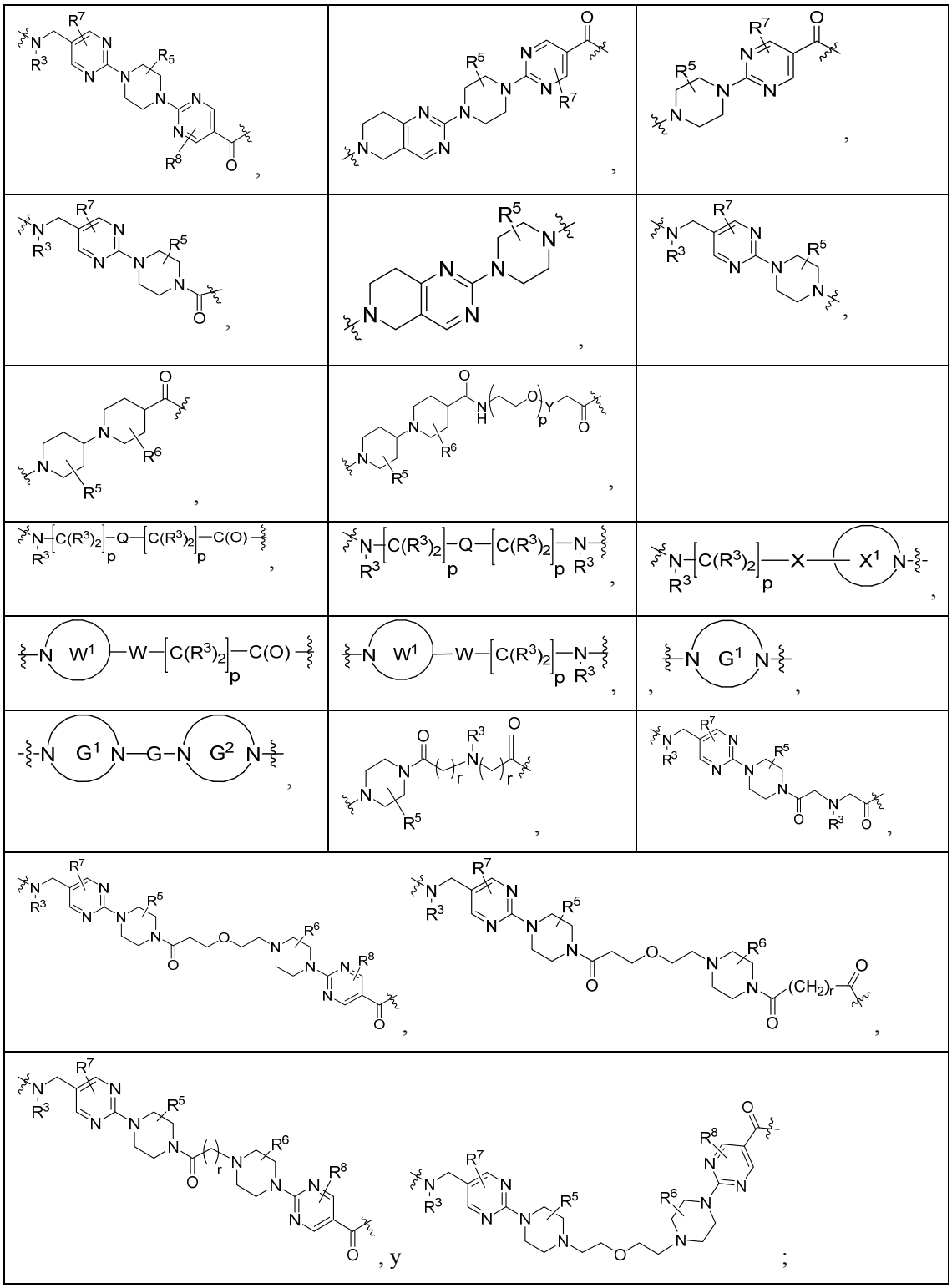
[0099] En algunas formas de realización, L^3 es  . En algunas formas de realización, L^3 es  . En algunas formas de realización, L^3 es En algunas formas de realización, L^2 es  . En algunas formas de realización**,** L^2 es  . En algunas formas de realización, L^2 es  .

[00100] En algunas formas de realización, L^3 es  .

[00101] En algunas formas de realización, L^3 es  .

[00102] En algunas formas de realización, L^3 es  .

[00103] Como se describe precedentemente, A^1 y A^2 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre



cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

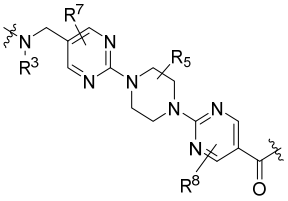
cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

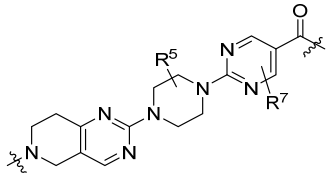
cada W^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

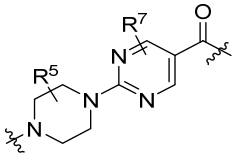
cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

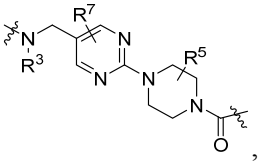
cada G^1 y G^2 son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno.

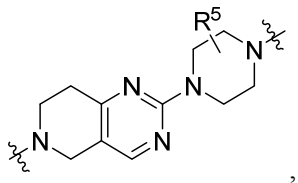
[00104] Como se describe precedentemente para la Fórmula Ia, A^1 y A^2 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre

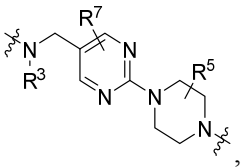

,

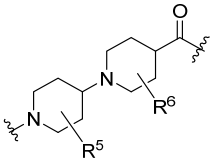

,

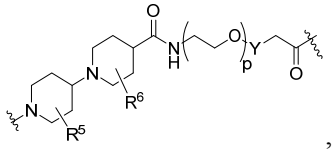

,

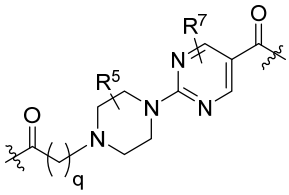

,

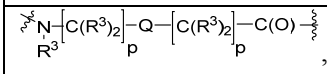

,

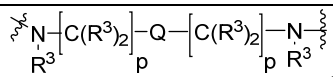

,

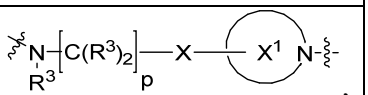

,

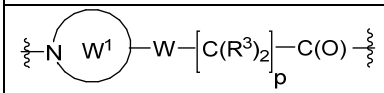

,

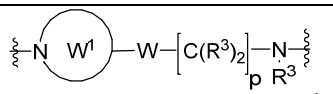

;

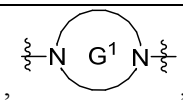

,

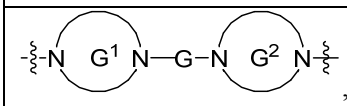

,

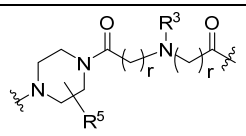

,

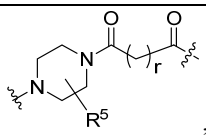


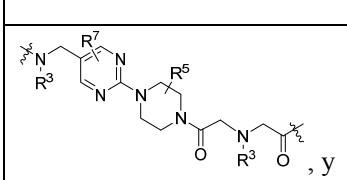

,

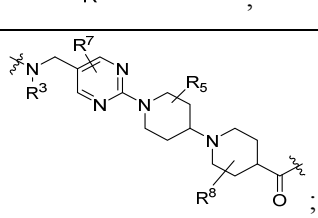

,


,


,


,


, y


;

cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

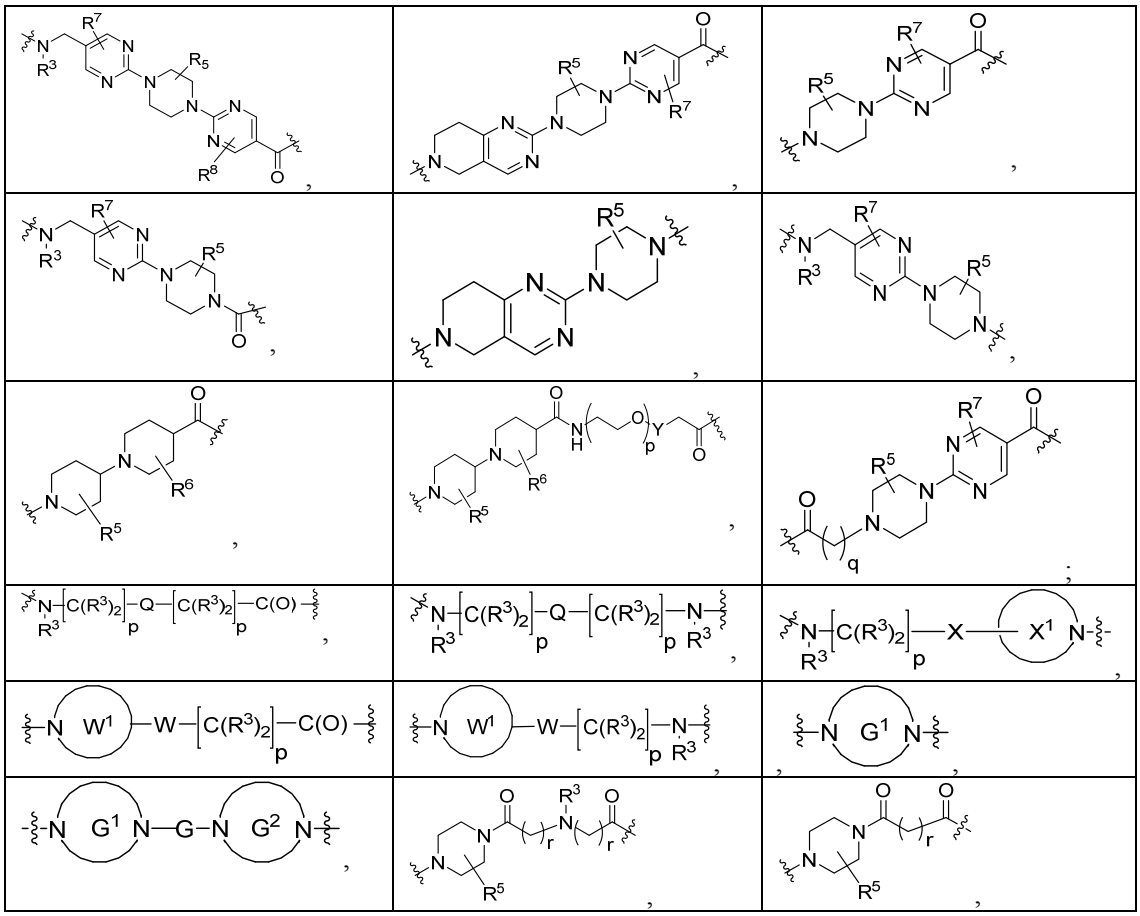
cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

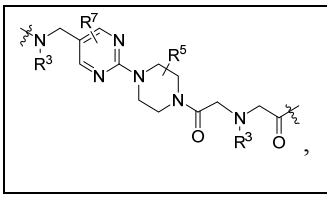
cada W^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

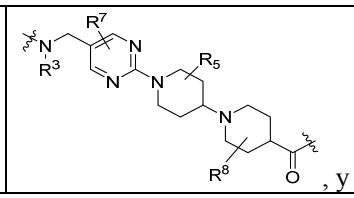
cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

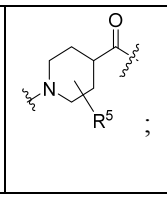
cada G^1 y G^2 son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno.

[00105] Como se describe precedentemente para la Fórmula Ic, A^1 y A^2 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre




,


, y


;

cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

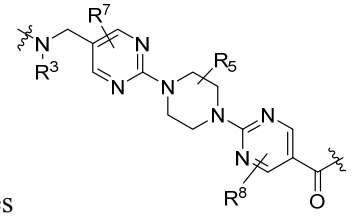
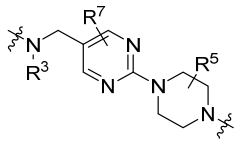
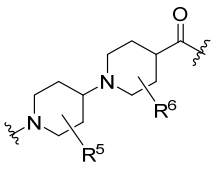
cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

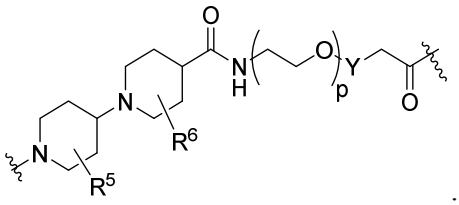
cada W^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

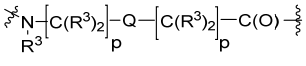
cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

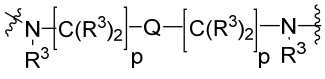
cada G^1 y G^2 son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

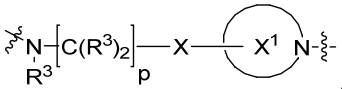
[00106] Para la Fórmula I, el enlace en el lado izquierdo de A^1, como se ilustra, se conecta con $–C(=Z^1)-$ o L^2; y el enlace en el lado derecho de la unidad A^2, como se ilustra, se conecta con B o L^3. Para la Fórmula II, el enlace en el lado izquierdo de A^1, como se ilustra, se conecta con $–C(=Z^1)-$; y el enlace en el lado derecho de la unidad A^2, como se ilustra, se conecta con B. Para la Fórmula Ia y Ic, el enlace en el lado izquierdo de A^1, como se ilustra, se conecta con $–C(=Z^1)-$ o L^2; y el enlace en el lado derecho de la unidad A^2, como se ilustra, se conecta con B o L^3.

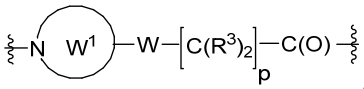
[00107] En algunas formas de realización, A^1 está ausente. En algunas formas de realización, A^1 es  . En algunas formas de realización, A^1 es  . En algunas formas de realización, A^1 es  . En algunas

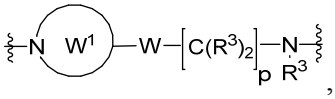
formas de realización, A^1 es  .

[00108] En algunas formas de realización, A^1 es  , donde cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno.

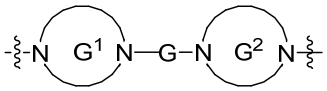
[00109] En algunas formas de realización, A^1 es  , donde cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno.

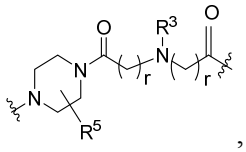
[00110] En algunas formas de realización, A^1 es  , donde cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno; y cada X^1 es un anillo heteroarileno o heterociclileno.

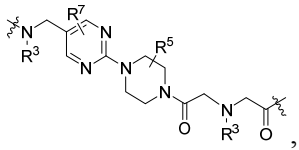
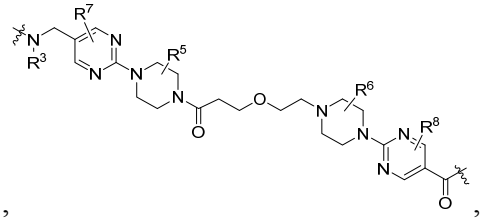
[00111] En algunas formas de realización, A^1 es  , donde cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno; y cada W^1 es un anillo heteroarileno o heterociclileno.

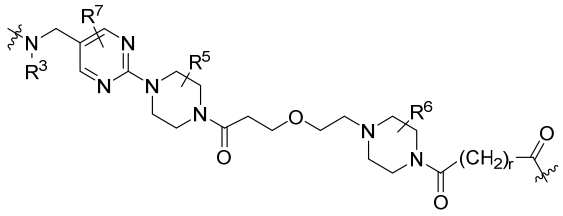
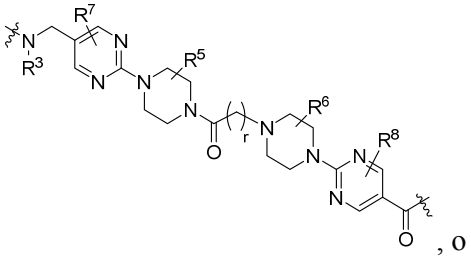
[00112] En algunas formas de realización, A^1 es  , donde cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno; y cada W^1 es un anillo heteroarileno o heterociclileno.

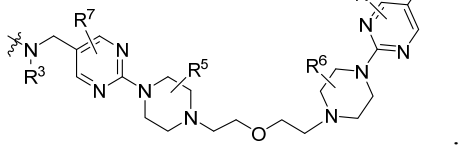
[00113] En algunas formas de realización, A^1 es  ,donde cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno.

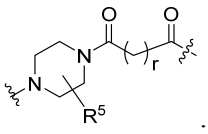
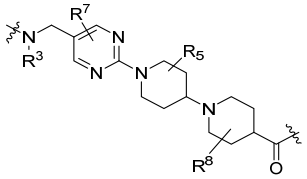
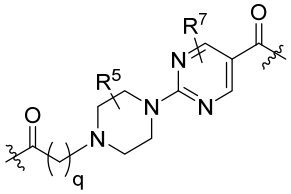
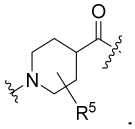
[00114] En algunas formas de realización, A^1 es  , donde cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno; y cada G^1 y G^2 son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno.

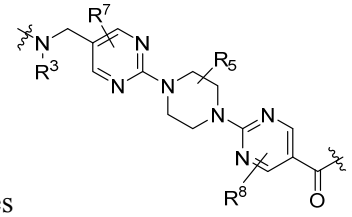
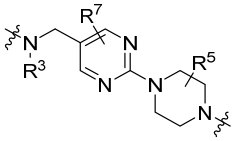
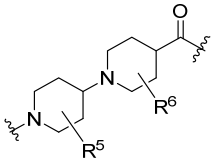
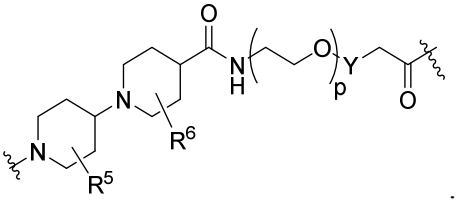
[00115] En algunas formas de realización, A^1 es  ,

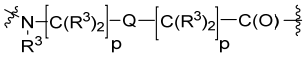
 ,  ,

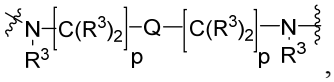
 ,  , o

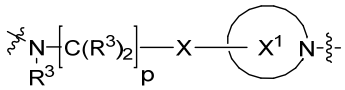
 .

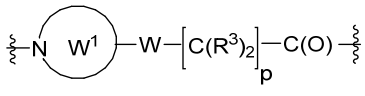
[00116] En algunas formas de realización, A^1 es  . En algunas formas de realización, A^1 es  . En algunas formas de realización, A^1 es  . En algunas formas de realización, A^1 es  .

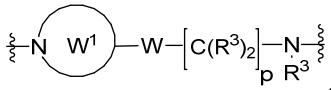
[00117] En algunas formas de realización, A^2 está ausente. En algunas formas de realización, A^2 es  . En algunas formas de realización, A^2 es  . En algunas formas de realización, A^2 es  . En algunas formas de realización, A^2 es  .

[00118] En algunas formas de realización, A^2 es  , donde cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno.

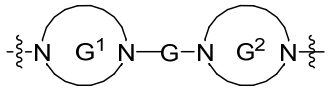
[00119] En algunas formas de realización, A^2 es  , donde cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno.

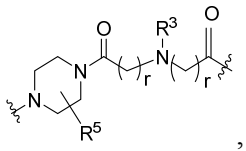
[00120] En algunas formas de realización, A^2 es  , donde cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno; y cada X^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno.

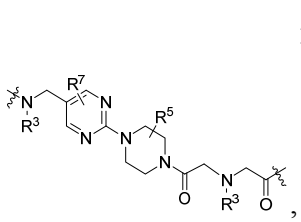
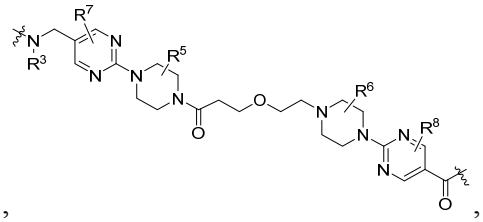
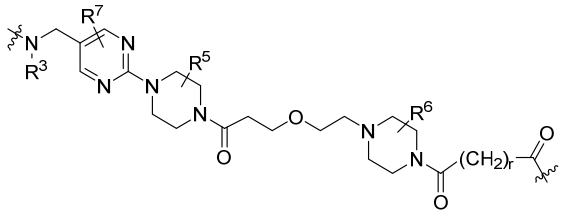
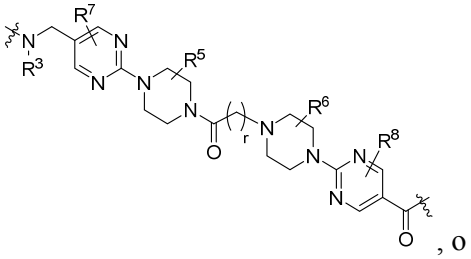
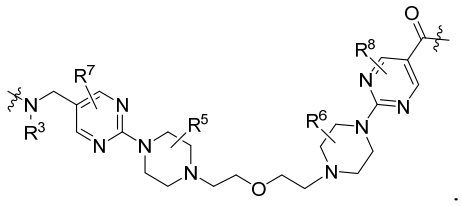
[00121] En algunas formas de realización, A^2 es  , donde cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno; y cada W^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno.

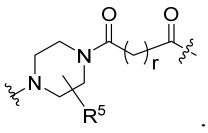
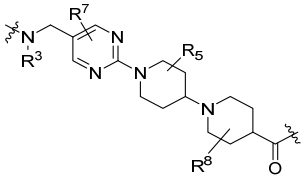
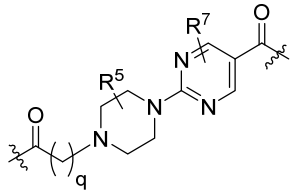
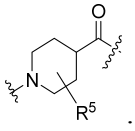
[00122] En algunas formas de realización, A^2 es  , donde cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno; y cada W^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno.

[00123] En algunas formas de realización, A^2 es  ,donde cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno.

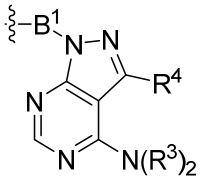
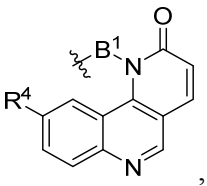
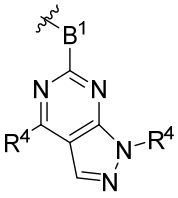
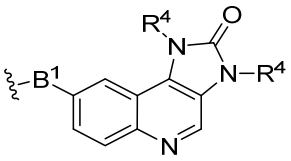
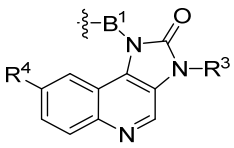
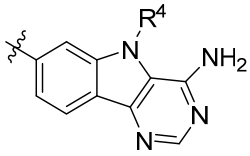
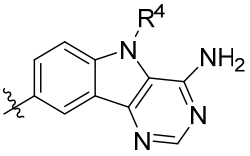
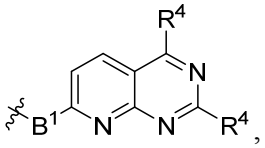
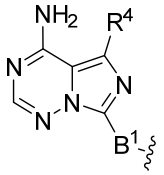
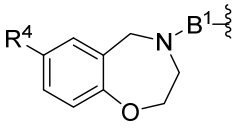
[00124] En algunas formas de realización, A^2 es  , donde cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno; y cada G^1 y G^2 son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno.

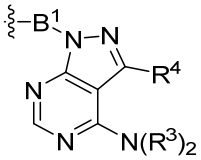
[00125] En algunas formas de realización, A^2 es  ,

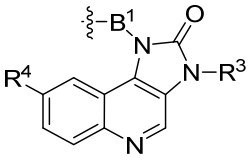

, 
, 
, 
, o 
.

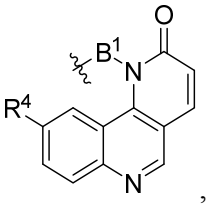
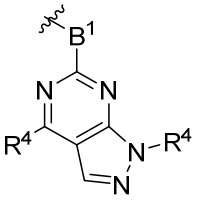
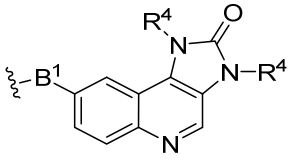
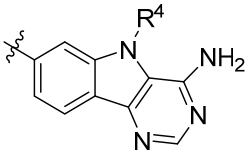
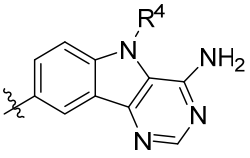
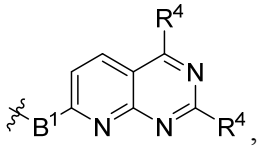
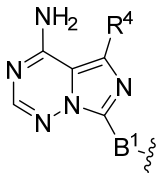
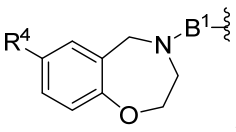
[00126] En algunas formas de realización, A^2 es  . En algunas formas de realización, A^2 es  . En algunas formas de realización, A^2 es  . En algunas formas de realización, A^2 es  .

[00127] Como se describe precedentemente, cada B se selecciona en forma independiente entre

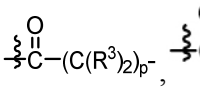
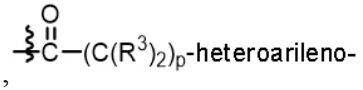
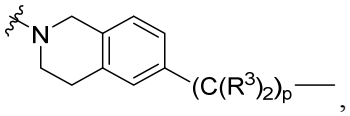
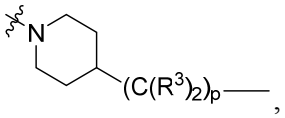
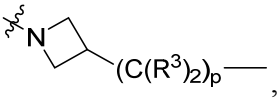
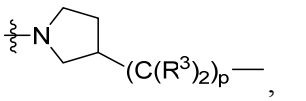
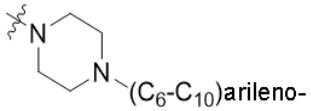
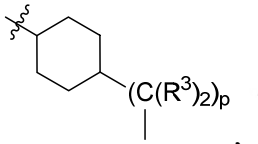
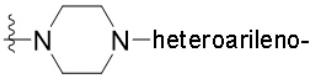
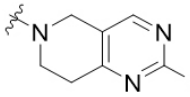
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

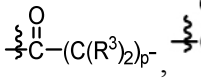
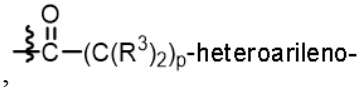
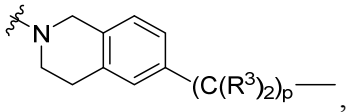
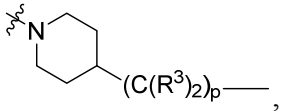
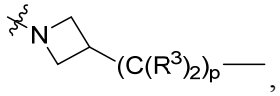
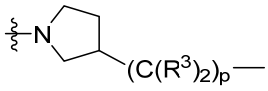
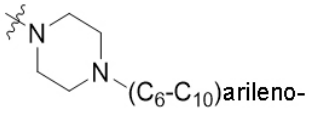
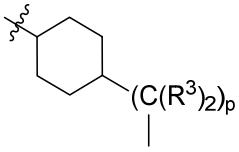
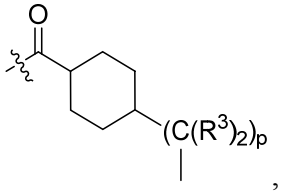
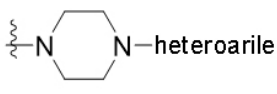
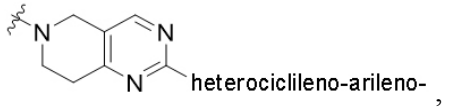
[00128] En algunas formas de realización, B es  .

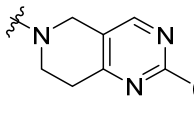
[00129] En algunas formas de realización, B es  .

[00130] En algunas formas de realización, B es  ,  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas formas de realización, B es  .

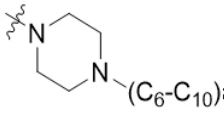
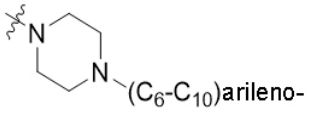
[00131] Como se describe precedentemente, cada B^1 se selecciona en forma independiente entre $^{-\!\!\!\wedge\!\!\!-}NR^3\text{-}(C(R^3)_2)_n\text{-}$, $^{-\!\!\!\wedge\!\!\!-}NR^3\text{-}(C(R^3)_2)_n\text{-}(C_6\text{-}C_{10})\text{arilen-}(C(R^3)_2)_n\text{-}$, $^{-\!\!\!\wedge\!\!\!-}NR^3\text{-}(C(R^3)_2)_n\text{-}$

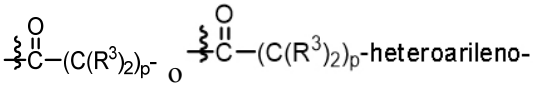
heteroarileno-, -§- $(C_6\text{-}C_{10})$arileno-, -§-NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-, -§-NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarilen-heterociclilen-$(C_6\text{-}C_{10})$arileno-, -§-heteroarilen-heterociclilen-$(C_6\text{-}C_{10})$arileno-,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y -§-NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arilen-C(O)–, donde el enlace -§- en el lado izquierdo de B^1, como se ilustra, se conecta con A^2 o L^1; y donde el heteroarileno, heterociclileno, y arileno en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo.

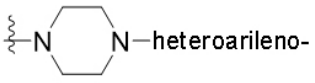
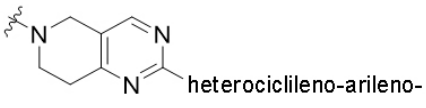
[00132] Como se describe precedentemente para la Fórmula Ic, cada B^1 se selecciona en forma independiente entre -§-NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-, -§-NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$(C_6\text{-}C_{10})$arilen-$(C(R^3)_2)_n$-, -§-NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-, -§-NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarilen-$(C(R^3)_2)_n$-, -§-$(C_6\text{-}C_{10})$arileno-, -§-NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-, -§-NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarilen-heterociclilen-$(C_6\text{-}C_{10})$arileno-, -§-heteroarilen-heterociclilen-$(C_6\text{-}C_{10})$arileno-,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

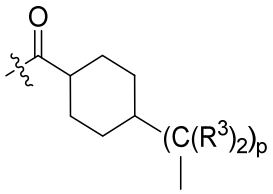
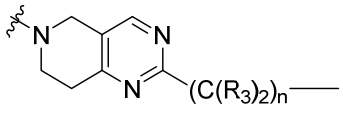

, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arilen-C(O)–, y $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arilen-$(C(R^3)_2)_n$ –; donde el enlace $^{-\S-}$ en el lado izquierdo de B^1, como se ilustra, se conecta con A^2, L^3, o L^1; y donde el heteroarileno, heterociclileno, y arileno en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo.

[00133] En algunas formas de realización, B^1 es $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-.

[00134] En algunas formas de realización, B^1 es  . En algunas formas de realización, B^1 es  , donde arileno está sustituido opcionalmente con haloalquilo.

[00135] En algunas formas de realización, B^1 es $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$(C_6$-$C_{10})$arilen-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-, $^{-\S-}(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-, o $^{-\S-}$heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-. En algunas formas de realización, B^1 es  .

[00136] En algunas formas de realización, B^1 es  . En algunas formas de realización, B^1 es  . En algunas formas de realización, B^1 es $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arilen-C(O)–.

[00137] En algunas formas de realización, B^1 es $-\!\!\!\!\!\!\sim\!\!\!-NR^3\text{-}(C(R^3)_2)_n\text{-heteroarilen-}(C(R^3)_2)_n\text{-}$. En algunas formas de realización, B^1 es  . En algunas formas de realización, B^1 es  . En algunas formas de realización, B^1 es $-\!\!\!\!\!\!\sim\!\!\!-NR^3\text{-}(C(R^3)_2)_n\text{-}S(O)_2\text{–arilen-}(C(R^3)_2)_n\text{ –}$.

[00138] En algunas formas de realización, en B^1, el heteroarilo, heterociclilo, y arileno están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo.

[00139] En algunas formas de realización, R^3 es H. En algunas formas de realización, R^3 es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo.

[00140] En algunas formas de realización, R^4 es H. En algunas formas de realización, R^4 es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo. En algunas formas de realización, R^4 es halógeno. En algunas formas de realización, R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, o $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, donde el heteroarilo, heterociclilo, y arilo están opcionalmente sustituidos con $–N(R^3)_2$, $-OR^3$, halógeno, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-(C_1\text{-}C_6)$alquilen-heteroarilo, $-(C_1\text{-}C_6)$alquilen-CN, o $-C(O)NR^3$-heteroarilo. En algunas formas de realización, R^4 es $-C(O)NR^3$-heterociclilo. En algunas formas de realización, R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$.

[00141] Como se describe precedentemente, cada R^5 es en forma independiente H, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de $(C_1\text{-}C_6)$alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En algunas formas de realización, R^5 es H. En algunas formas de realización, R^5 es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, donde el alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En algunas formas de realización, R^5 es $-C(O)OR^3$. En algunas formas de realización, R^5 es $–N(R^3)_2$.

[00142] Como se describe precedentemente, cada R^6 es en forma independiente H, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de $(C_1\text{-}C_6)$alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En algunas formas de realización, R^6 es H. En algunas formas de realización, R^6 es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, donde el alquilo está sustituido opcionalmente

con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En algunas formas de realización, R^6 es $-C(O)OR^3$. En algunas formas de realización, R^6 es $–N(R^3)_2$.

[00143] Como se describe precedentemente, cada R^7 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de $(C_1$-$C_6)$alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En algunas formas de realización, R^7 es H. En algunas formas de realización, R^7 es $(C_1$-$C_6)$alquilo, donde el alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En algunas formas de realización, R^7 es $-C(O)OR^3$. En algunas formas de realización, R^7 es $–N(R^3)_2$.

[00144] Como se describe precedentemente, cada R^8 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de $(C_1$-$C_6)$alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En algunas formas de realización, R^8 es H. En algunas formas de realización, R^8 es $(C_1$-$C_6)$alquilo, donde el alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En algunas formas de realización, R^8 es $-C(O)OR^3$. En algunas formas de realización, R^8 es $–N(R^3)_2$.

[00145] Como se describe precedentemente, cada Y es en forma independiente $C(R^3)_2$ o un enlace. En algunas formas de realización, Y es $C(R^3)_2$. En algunas formas de realización, Y es CH_2. En algunas formas de realización, Y es un enlace.

[00146] En algunas formas de realización, n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8, o cualquier rango comprendido entre los mismos. En algunas formas de realización, n es 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, n es 5, 6, 7, o 8. En algunas formas de realización, n es 9, 10, 11, o 12.

[00147] En algunas formas de realización, o es un entero entre dos y 10, o cualquier rango comprendido entre los mismos. En algunas formas de realización, o es 0, 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas formas de realización, o es 6, 7, 8, 9, o 10. En algunas formas de realización, o es entre uno y 7. En algunas formas de realización, o es entre uno y 8. En algunas formas de realización, o es entre uno y 9. En algunas formas de realización, o es entre 3 y 8.

[00148] En algunas formas de realización, o es un entero entre dos y 30, o cualquier rango comprendido entre los mismos. En algunas formas de realización, o es un entero entre dos y 30, 29, 28, 27, o 26. En algunas formas de realización, o es un entero entre dos y 25, 24, 23, 22, o 21. En algunas formas de realización, o es un entero entre dos y 20, 19, 18, 17, o 16. En algunas formas de realización, o es un entero entre dos y 15, 14, 13, 12, o 11.

[00149] En algunas formas de realización, p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, o cualquier rango comprendido entre los mismos. En algunas formas de realización, p es 7, 8, 9, 10, 11, o 12.

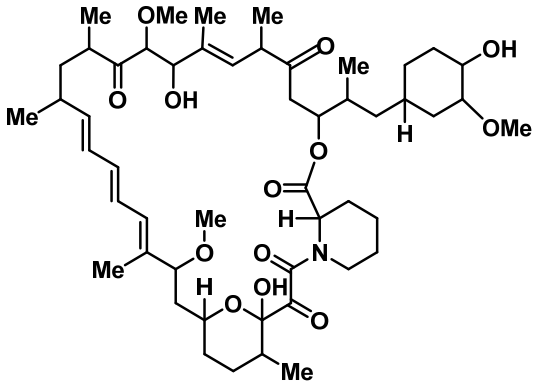
En algunas formas de realización, p es 0, 1, 2, o 3. En algunas formas de realización, p es 4, 5, o 6.

[00150] En algunas formas de realización, q es un entero entre dos y 10, o cualquier rango comprendido entre los mismos. En algunas formas de realización, q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas formas de realización, q es 6, 7, 8, 9, o 10. En algunas formas de realización, q es entre uno y 7. En algunas formas de realización, q es entre uno y 8. En algunas formas de realización, q es entre uno y 9. En algunas formas de realización, q es entre 3 y 8.

[00151] En algunas formas de realización, q es un entero entre dos y 30, o cualquier rango comprendido entre los mismos. En algunas formas de realización, q es un entero entre dos y 30, 29, 28, 27, o 26. En algunas formas de realización, q es un entero entre dos y 25, 24, 23, 22, o 21. En algunas formas de realización, q es un entero entre dos y 20, 19, 18, 17, o 16. En algunas formas de realización, q es un entero entre dos y 15, 14, 13, 12, o 11.

[00152] Como se describe precedentemente, r es un entero entre uno y 6. En algunas formas de realización, r es 1. En algunas formas de realización, r es 2. En algunas formas de realización, r es 3. En algunas formas de realización, r es 4. En algunas formas de realización, r es 5. En algunas formas de realización, r es 6.

[00153] Como se describe precedentemente, cuando R^{28} y R^{40} son H, luego R^{32} no es =O. En algunas formas de realización, el compuesto no es rapamicina, como se muestra a continuación:



En algunas formas de realización, en la Fórmula Ia o Ic, R^{32} es $–O-C(=Z^1)-R^{32a}$. En algunas formas de realización, R^{32} es $–O-C(=Z^1)-R^{32a}$; donde R^{32a} es $–A^1-L^1-A^2-B$; $–A^1-A^2-B$; o $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$. En algunas formas de realización, en la Fórmula Ia o Ic, R^{28} es $–C(=Z^1)-R^{28a}$. En algunas formas de realización, R^{28} es $–C(=Z^1)-R^{28a}$; donde R^{28a} es $–A^1-L^1-A^2-B$; $–A^1-A^2-B$; o $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$. En algunas formas de realización, en la Fórmula Ia o Ic, R^{40} es –

$C(=Z^1)$-R^{40a}. En algunas formas de realización, R^{40} es $–C(=Z^1)$-R^{40a}. donde R^{40a} es $–A^1$-L^1-A^2-B; $–A^1$-A^2-B; o $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B.

[00154] La presente divulgación provee un compuesto de Fórmula Ia o Ic, o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, que tiene una, dos o tres de las siguientes características:

a) R^{32} es $–O-C(=Z^1)$-R^{32a};

b) R^{28} es$–C(=Z^1)$-R^{28a};

c) R^{40} es$–C(=Z^1)$-R^{40a}.

[00155] La presente divulgación provee un compuesto de Fórmula Ia o Ic, o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, que tiene una, dos o tres de las siguientes características:

a) R^{32} es $–O-C(=Z^1)$-R^{32a}; donde R^{32a} es $–A^1$-L^1-A^2-B; $–A^1$-A^2-B; o $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B;

b) R^{28} es$–C(=Z^1)$-R^{28a}; donde R^{28a} es $–A^1$-L^1-A^2-B; $–A^1$-A^2-B; o $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B;

c) R^{40} es$–C(=Z^1)$-R^{40a}. donde R^{40a} es $–A^1$-L^1-A^2-B; $–A^1$-A^2-B; o $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B.

[00156] La presente divulgación provee un compuesto de Fórmula Ia o Ic, o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, que tiene una, dos o tres de las siguientes características:

a) R^{40} es $–C(=Z^1)$-R^{40a};

b) R^{40a} es $–A^1$-L^1-A^2-B; $–A^1$-A^2-B; $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B;

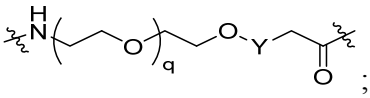
c) R^{32} es $–OR^3$, como por ejemplo –OH.

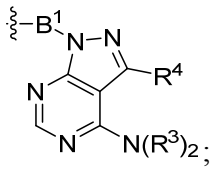
[00157] La presente divulgación provee un compuesto de Fórmula Ia o Ic, o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, que tiene una, dos, tres o cuatro de las siguientes características:

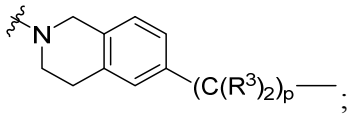
a) uno de R^{28a}, R^{32a}, y R^{40a} es $–A^1$-L^1-A^2-B;

b) A^1 está ausente;

c) A^2 está ausente;

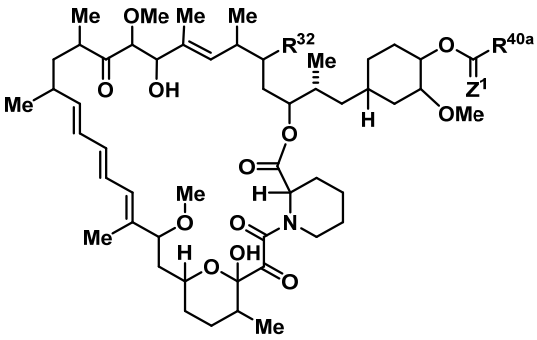
d) L^1 es  ;

e) B es  ;

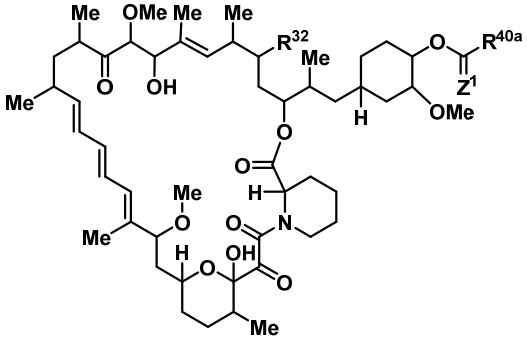
f) B^1 es $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$ o  ;

g) R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$.

[00158] La presente divulgación provee un compuesto de la fórmula:



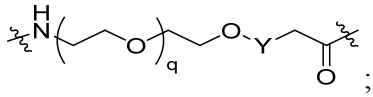
o

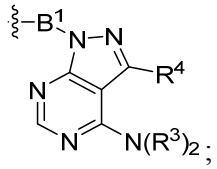


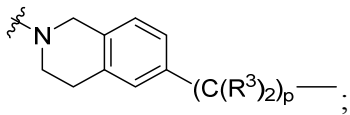
o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, que tiene una, dos, tres o cuatro de las siguientes características:

a) Z^1 es O;

b) A^1 está ausente;

c) L^1 es  ;

d) B es  ;

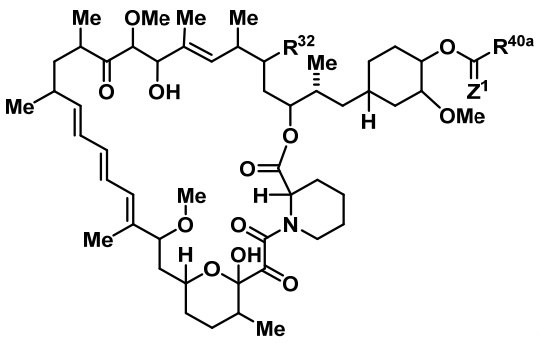
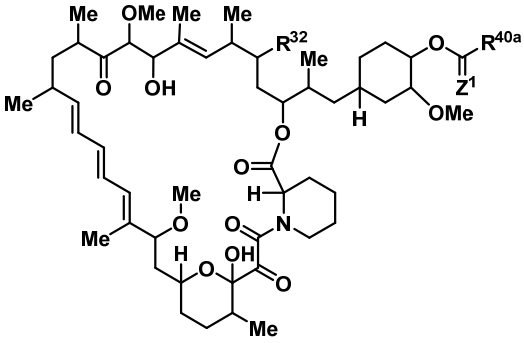
e) B^1 es $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$ o  ;

f) R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$; y

g) R^{32} es =O.

En los casos precedentes, R^{40a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$; $-A^1-A^2-B$; o $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

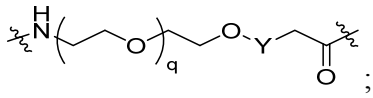
[00159] La presente divulgación provee un compuesto de la fórmula:

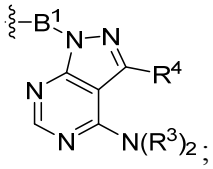

o


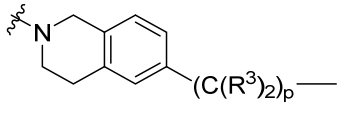
o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, que tiene una, dos, tres o cuatro de las siguientes características:

a) Z^1 es O;

b) A^1 está ausente;

c) L^1 es  ;

d) B es  ;

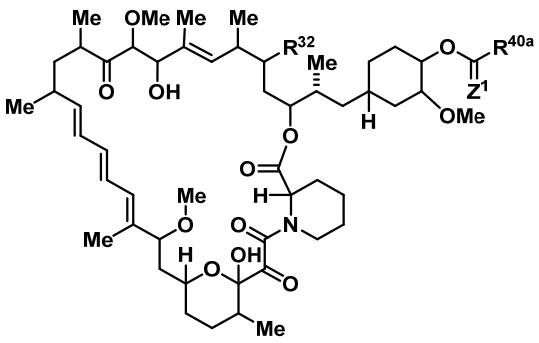
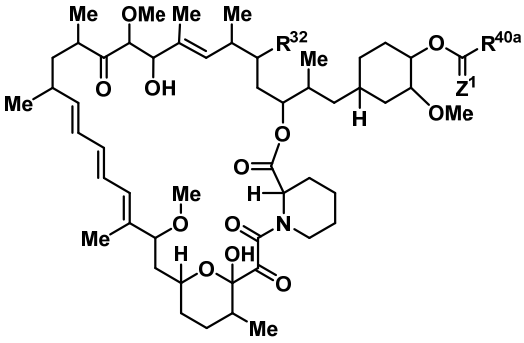
e) B^1 es $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$ o  ;

f) R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$; y

g) R^{32} es -OH.

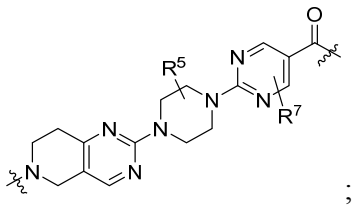
En los casos precedentes, R^{40a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$; $-A^1-A^2-B$; o $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

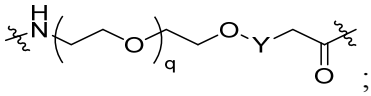
[00160] La presente divulgación provee un compuesto de la fórmula:

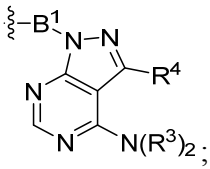

o


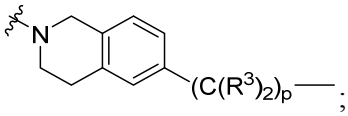
o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, que tiene una, dos, tres o cuatro de las siguientes características:

a) Z^1 es O;

b) A^1 es  ;

c) L^1 es  ;

d) B es  ;

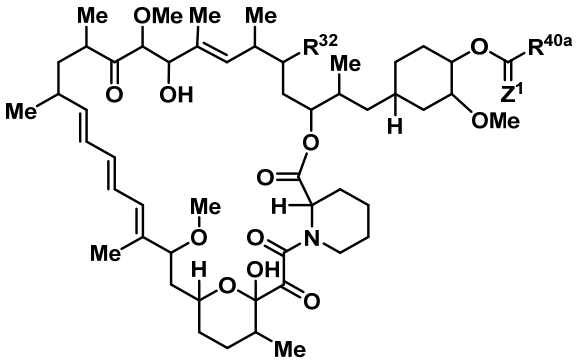
e) B^1 es NR^3-$(C(R^3)_2)_n$- o  ;

f) R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$; y

g) R^{32} es =O.

En los casos precedentes, R^{40a} puede ser $-A^1$-L^1-A^2-B; $-A^1$-A^2-B; o $-L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B.

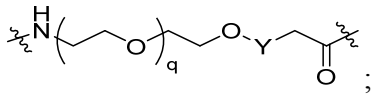
[00161] La presente divulgación provee un compuesto de la fórmula:

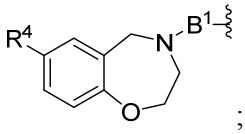


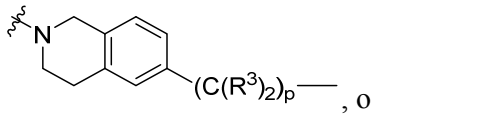
o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, que tiene una, dos, tres o cuatro de las siguientes características:

a) Z^1 es O;

b) A^1 está ausente;

c) L^1 es  ;

d) B es  ;

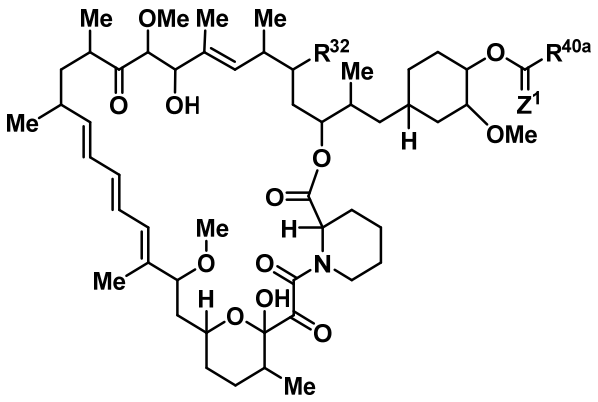
e) B^1 es $^{-\S-}NR^3\text{-}(C(R^3)_2)_n\text{-}$,  , o $^{-\S-}NR^3\text{-}(C(R^3)_2)_n\text{-}S(O)_2$–arilen-C(O)–, donde el arileno está sustituido opcionalmente con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo;

f) R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$; y

g) R^{32} es -OH.

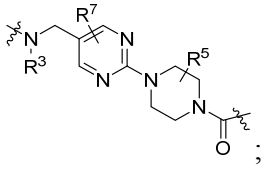
En los casos precedentes, R^{40a} puede ser $–A^1\text{-}L^1\text{-}A^2\text{-}B$; $–A^1\text{-}A^2\text{-}B$; o $–L^2\text{-}A^1\text{-}L^1\text{-}A^2\text{-}L^3\text{-}B$.

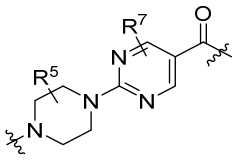
[00162] La presente divulgación provee un compuesto de la fórmula:

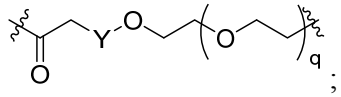


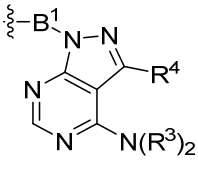
o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, que tiene una, dos, tres o cuatro de las siguientes características:

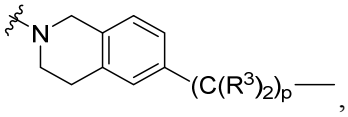
a) Z^1 es O;

b) A^1 es  ;

c) A^2 es 

d) L^1 es  ;

e) B es  ;

f) B^1 es $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$,  , o $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-S(O)_2-$arilen-C(O)–, donde el arileno está sustituido opcionalmente con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo;

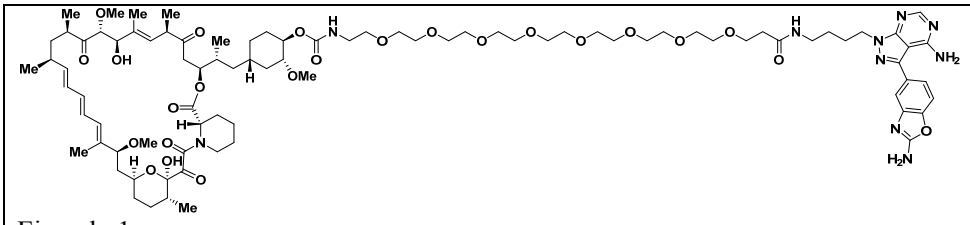
g) R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$; y

h) R^{32} es -OH.

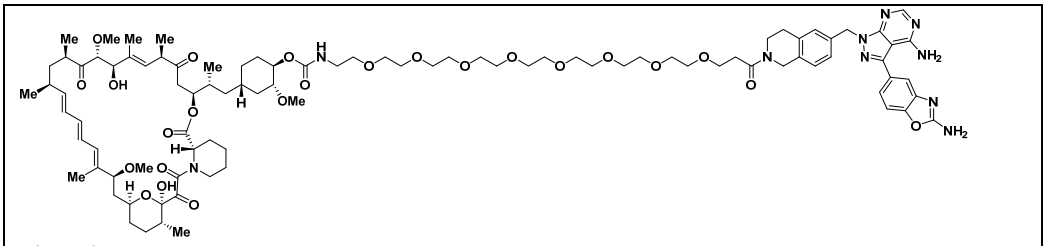
En los casos precedentes, R^{40a} puede ser $–A^1-L^1-A^2-B$; $–A^1-A^2-B$; o $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

[00163] En algunas formas de realización, en la Fórmula Ia o Ic, R^{40a} es cualquier unidad orgánica, que puede tener un peso molecular (por ejemplo la suma de las masas atómicas de los átomos del sustituyente) menor a 15 g/mol, 50 g/mol, 100 g/mol, 150 g/mol, 200 g/mol, 250 g/mol, 300 g/mol, 350 g/mol, 400 g/ mol, 450 g/mol, o 500 g/mol.

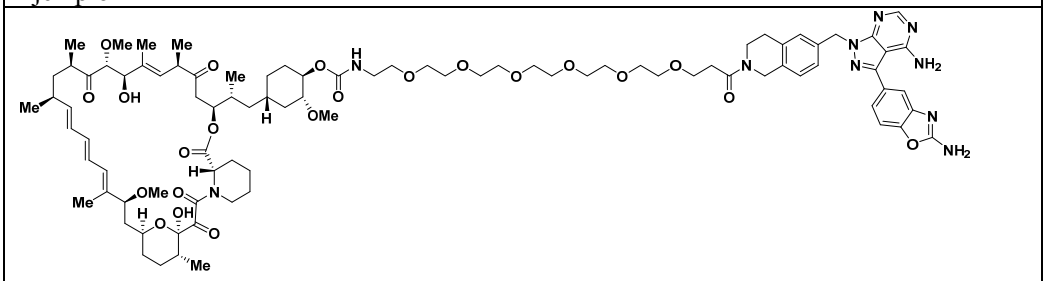
[00164] En algunas formas de realización, la presente divulgación provee un compuesto seleccionado entre los siguientes o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo,



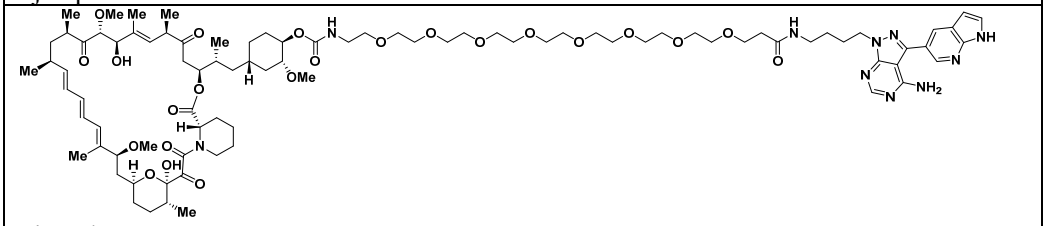
Ejemplo 1



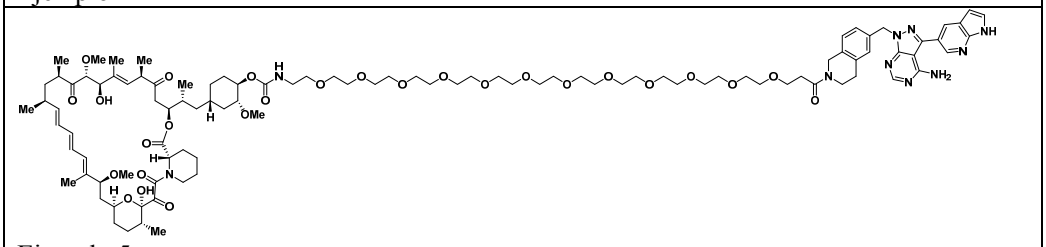
Ejemplo 2



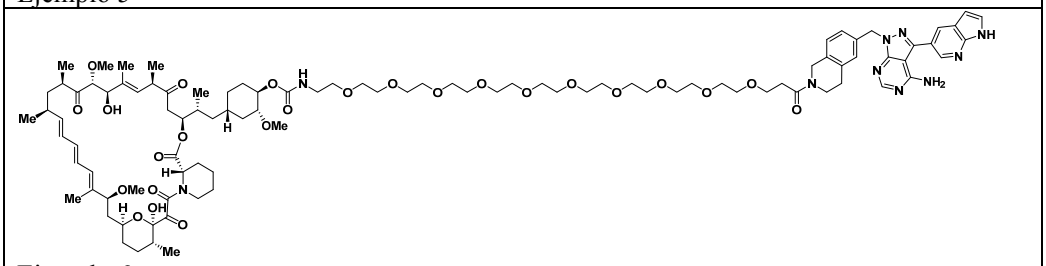
Ejemplo 3



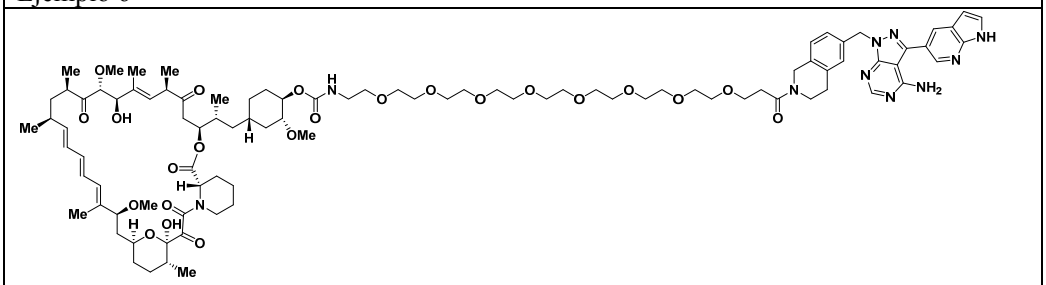
Ejemplo 4



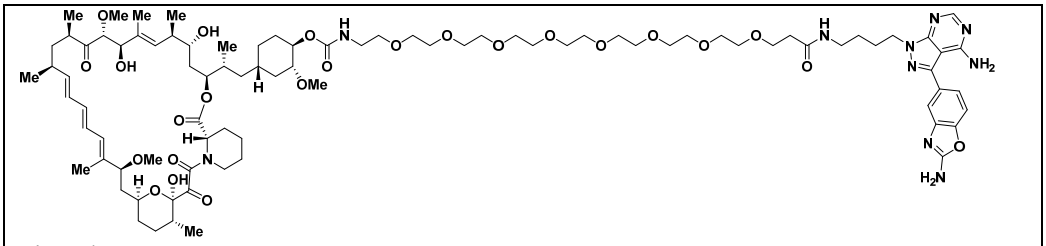
Ejemplo 5



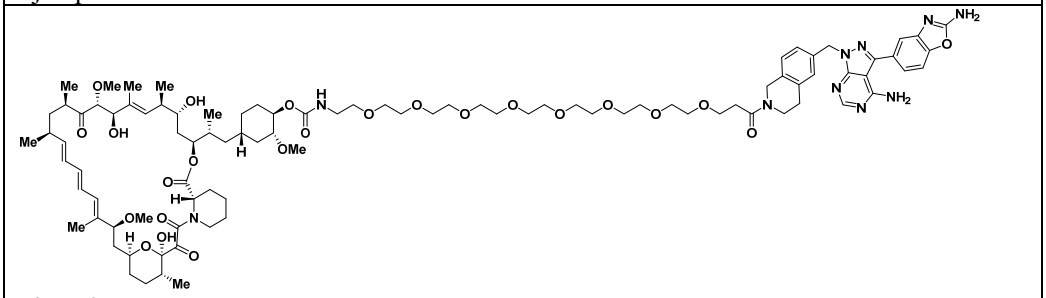
Ejemplo 6



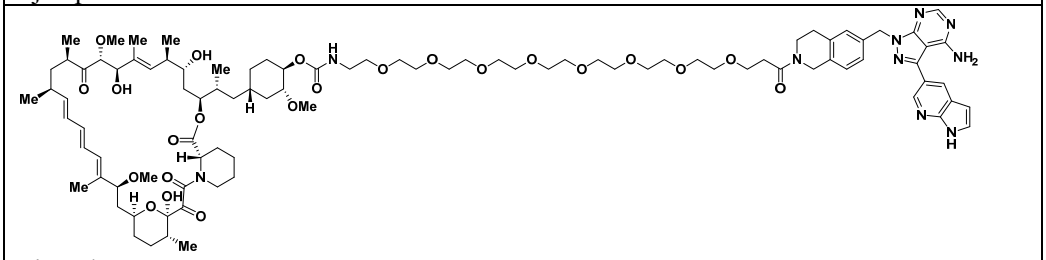
Ejemplo 7



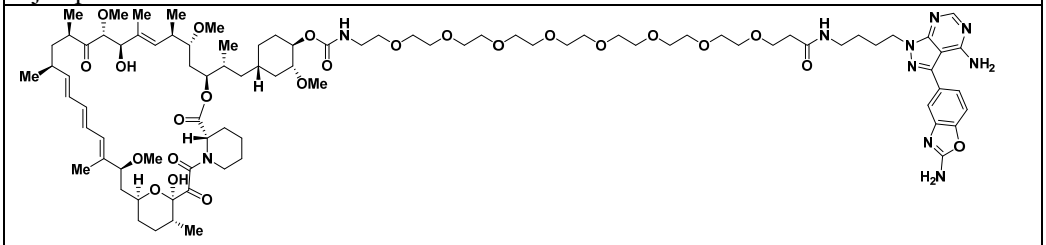
Ejemplo 8



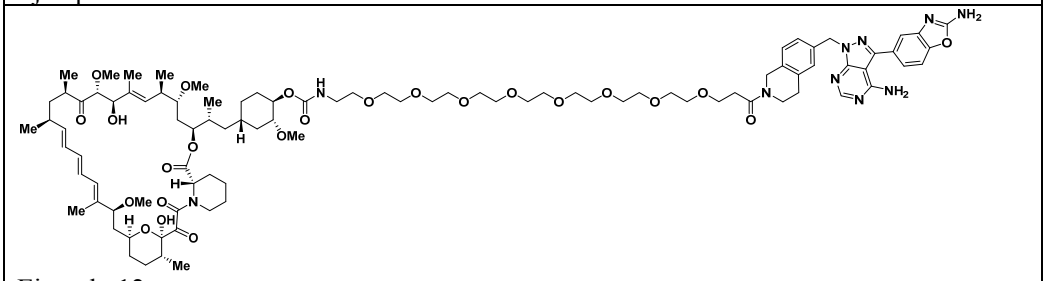
Ejemplo 9



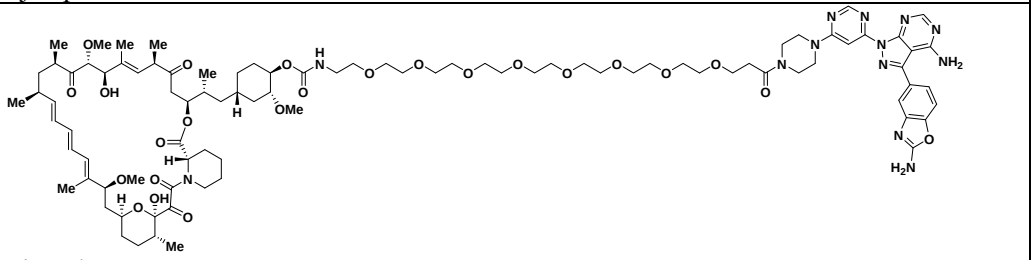
Ejemplo 10



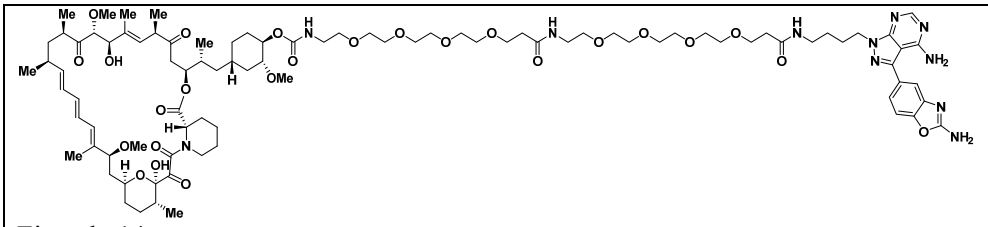
Ejemplo 11



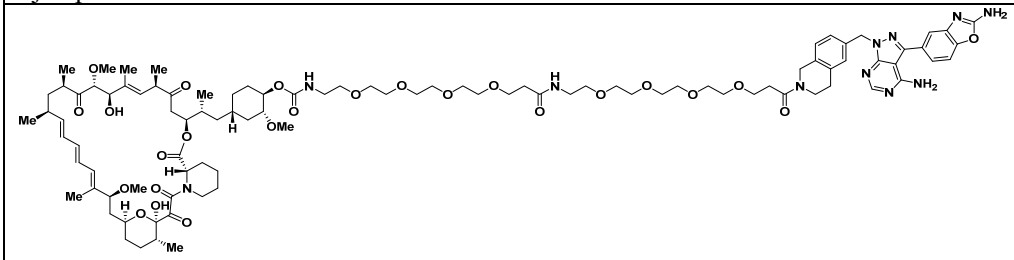
Ejemplo 12



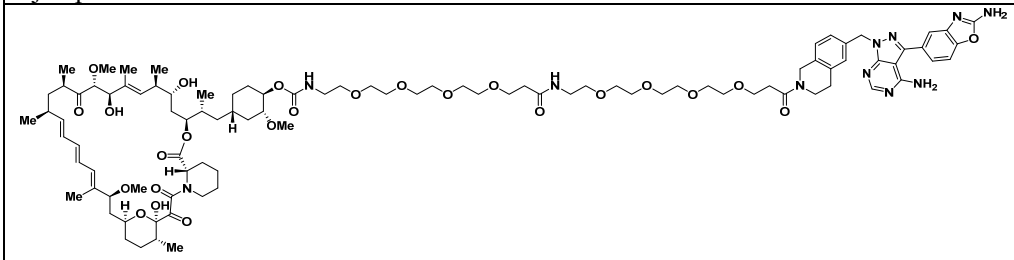
Ejemplo 13



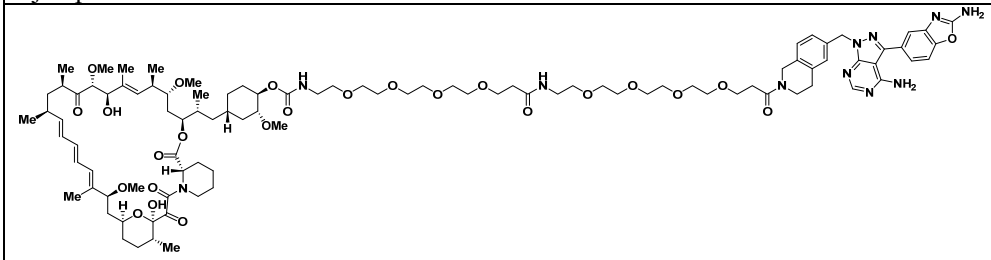
Ejemplo 14



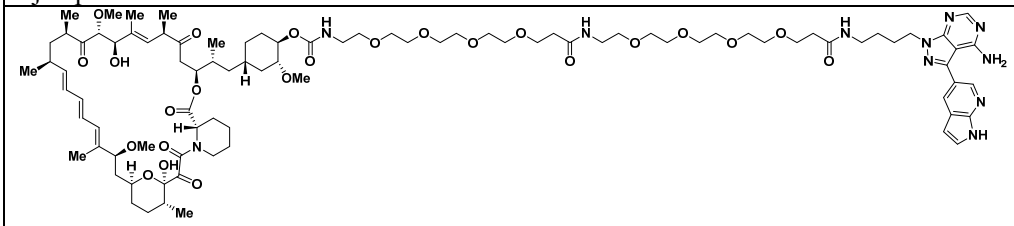
Ejemplo 15



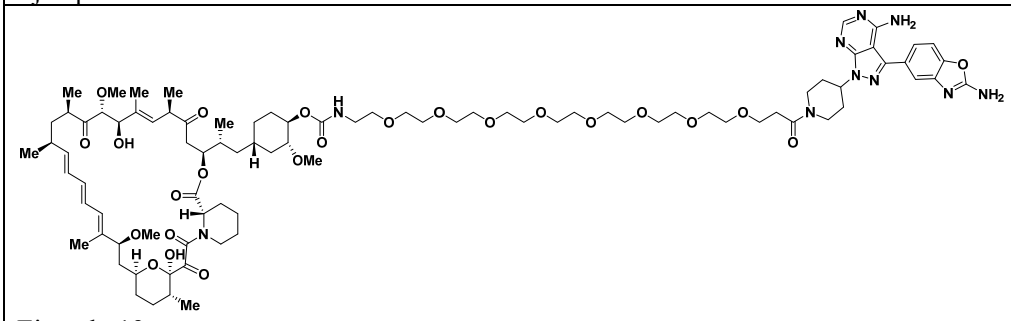
Ejemplo 16



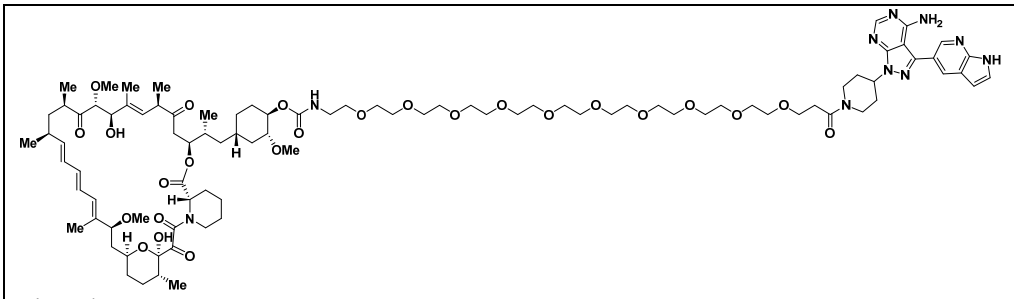
Ejemplo 17



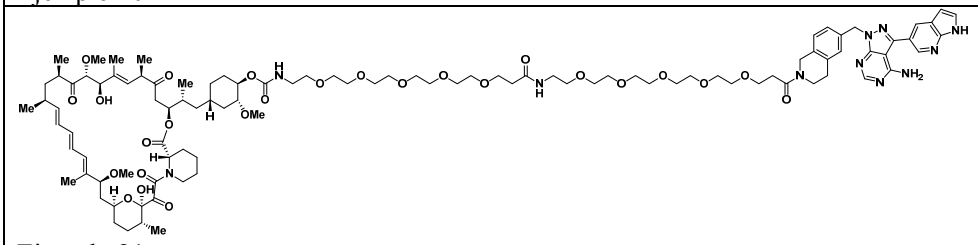
Ejemplo 18



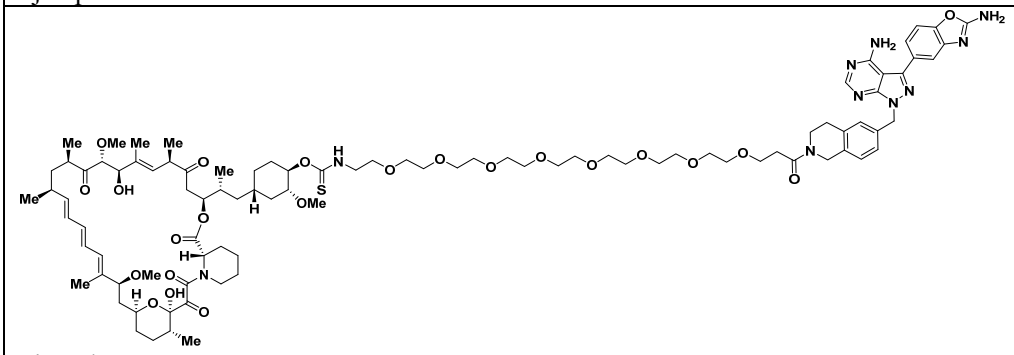
Ejemplo 19



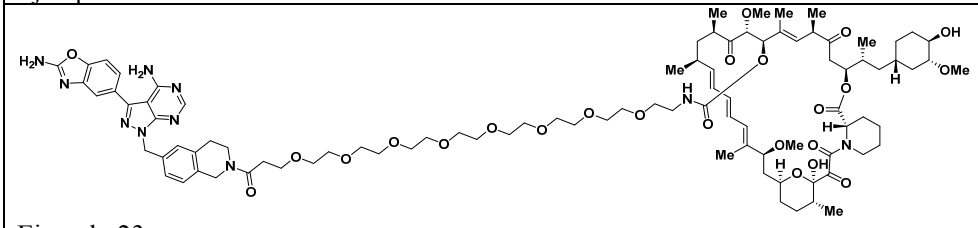
Ejemplo 20



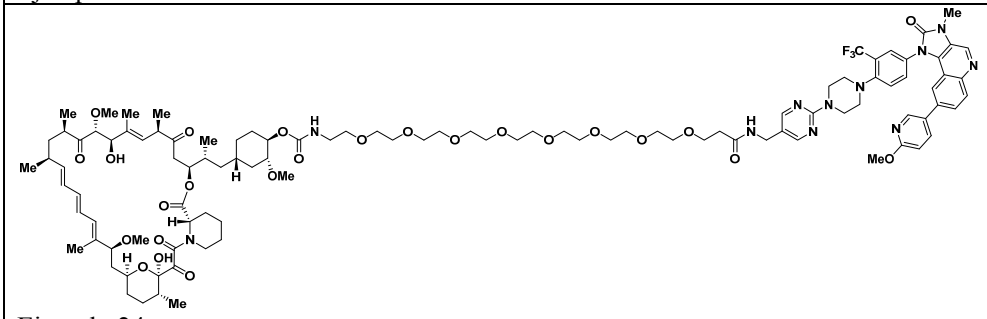
Ejemplo 21



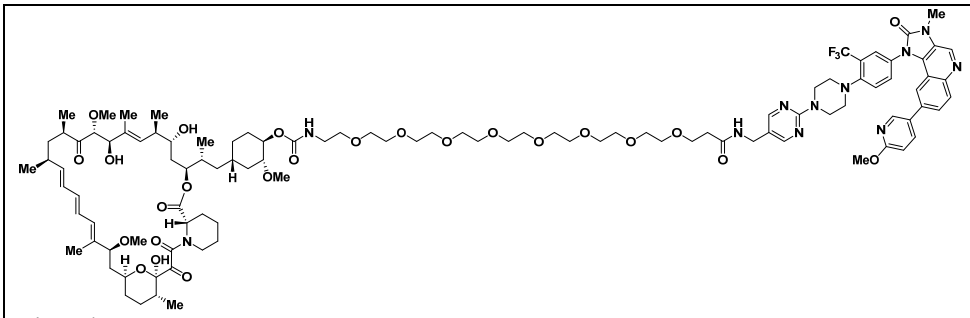
Ejemplo 22



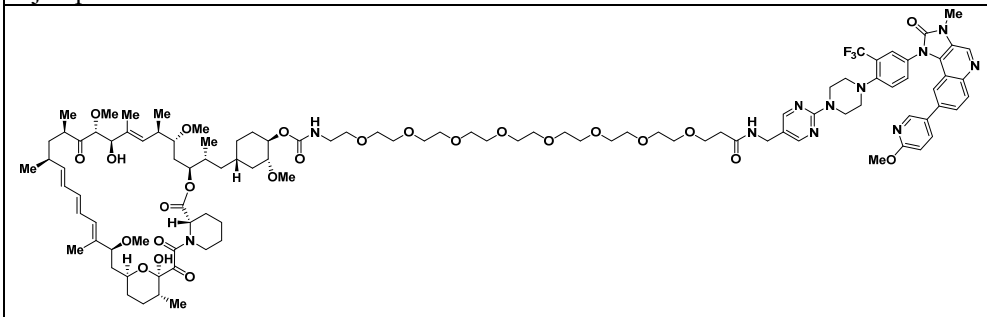
Ejemplo 23



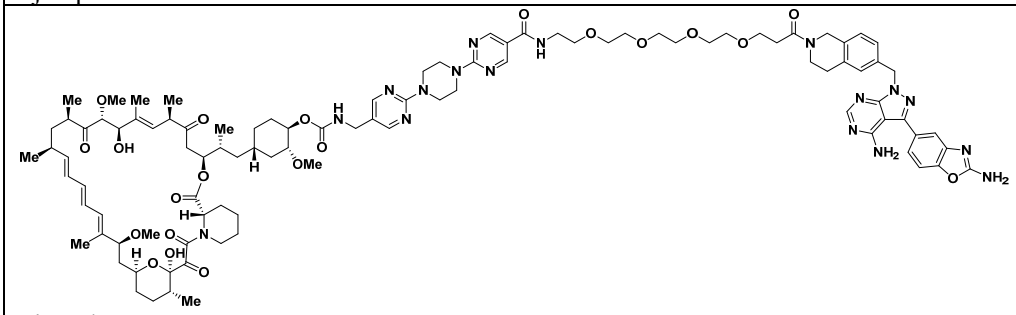
Ejemplo 24



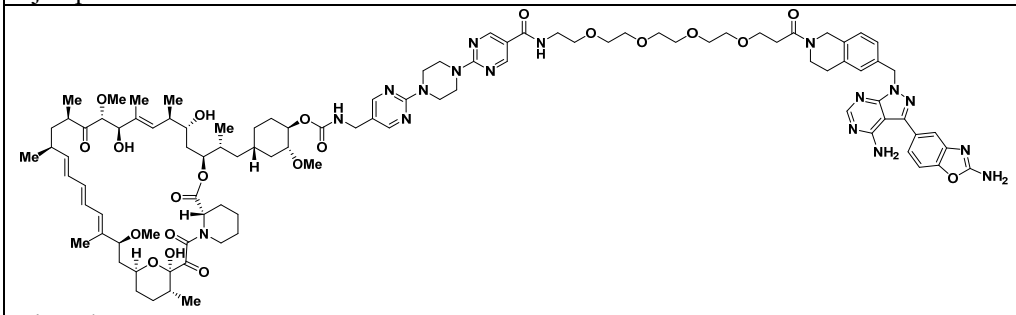
Ejemplo 25



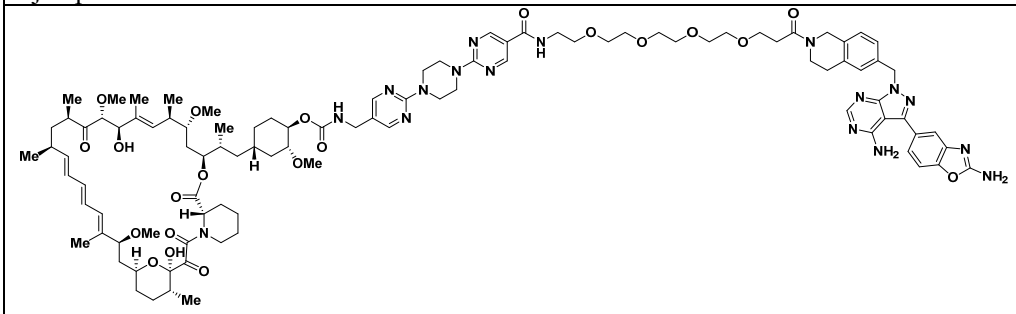
Ejemplo 26



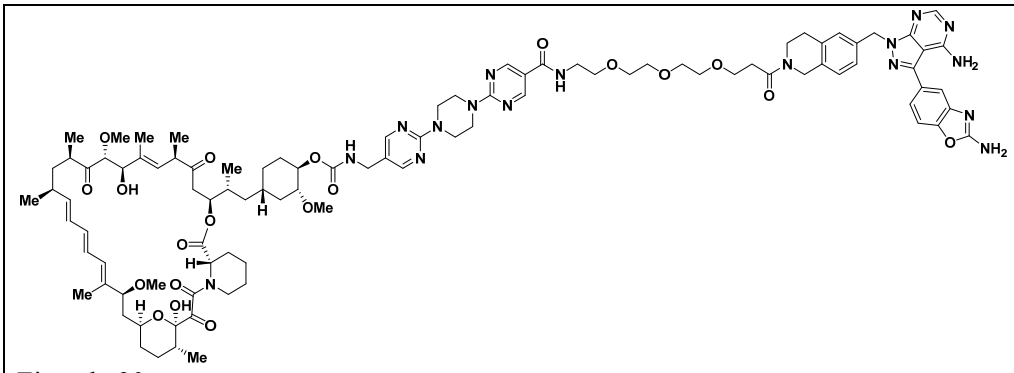
Ejemplo 27



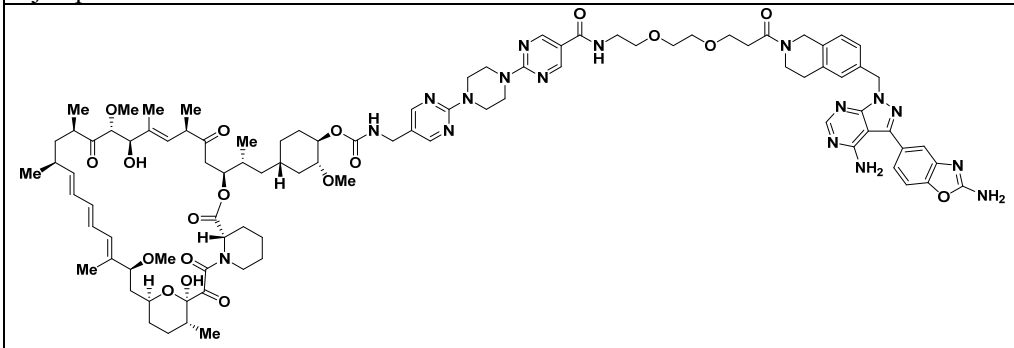
Ejemplo 28



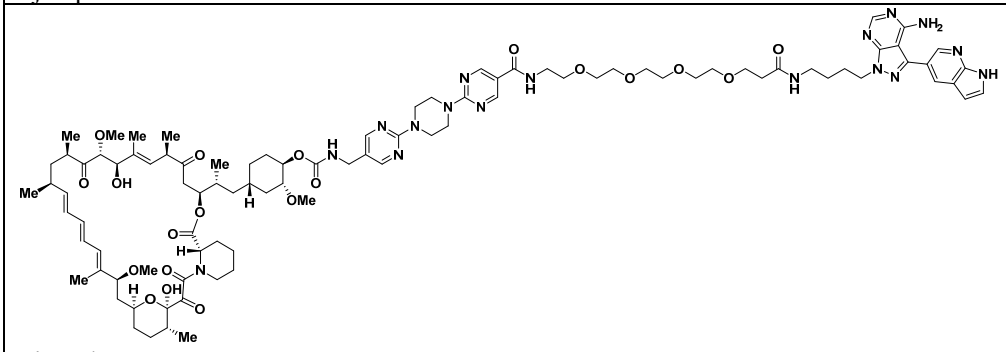
Ejemplo 29



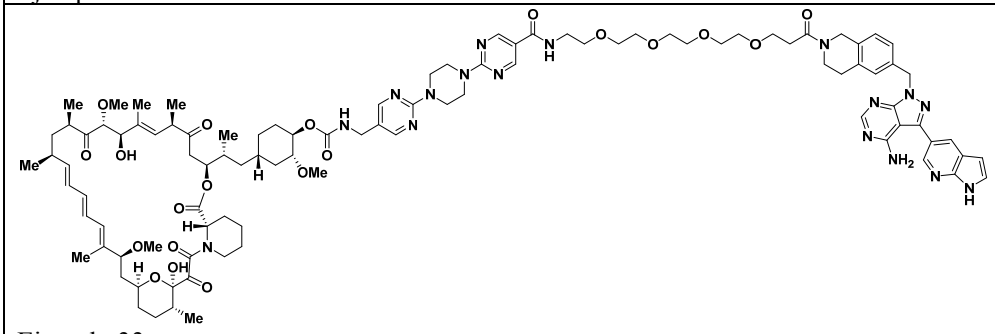
Ejemplo 30



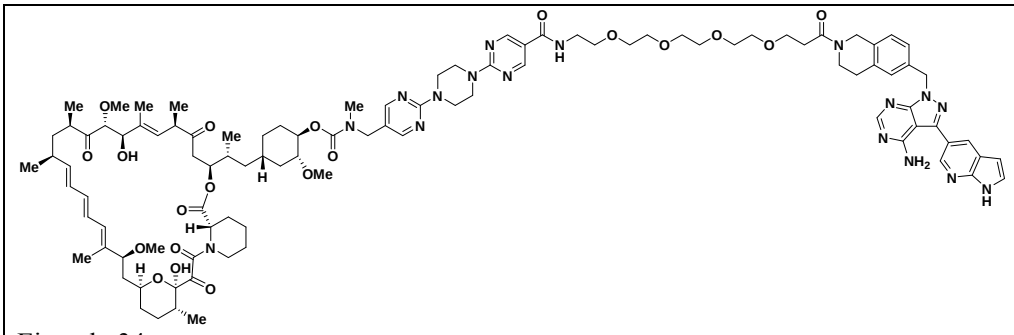
Ejemplo 31



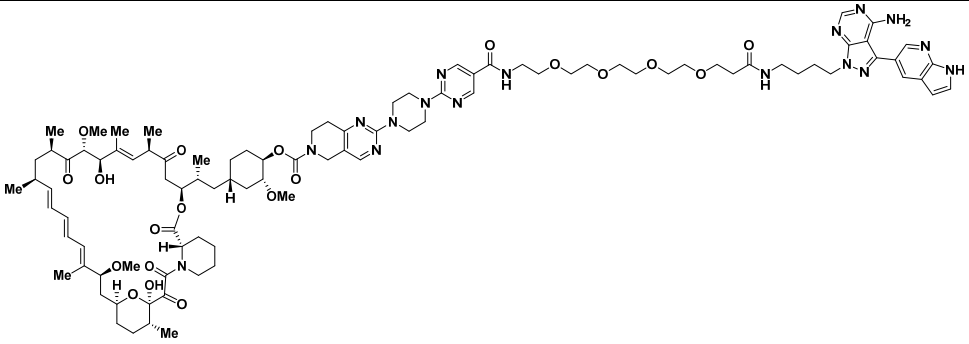
Ejemplo 32



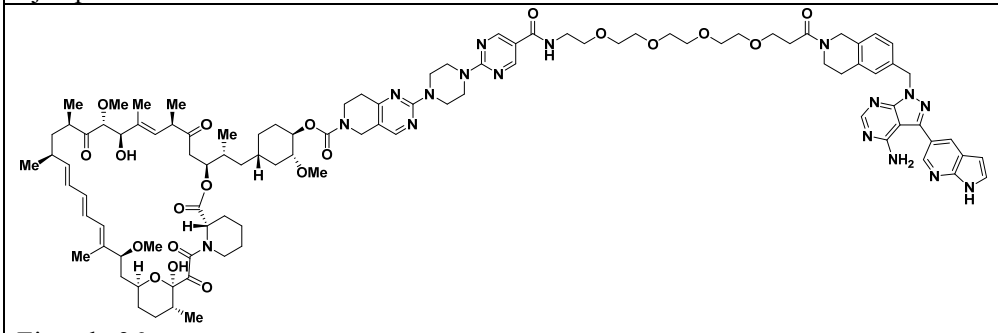
Ejemplo 33



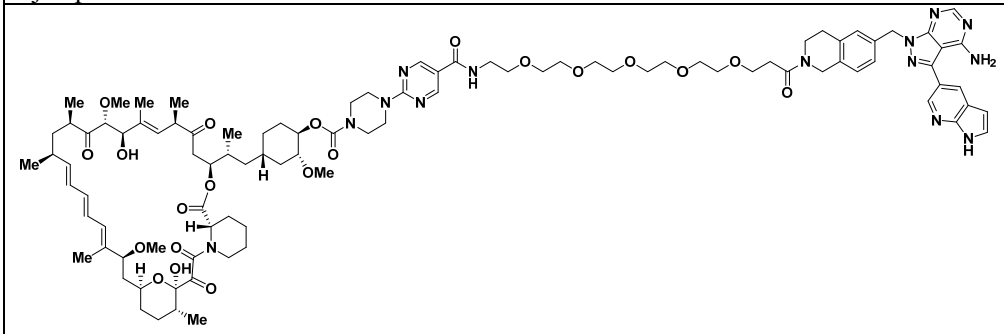
Ejemplo 34



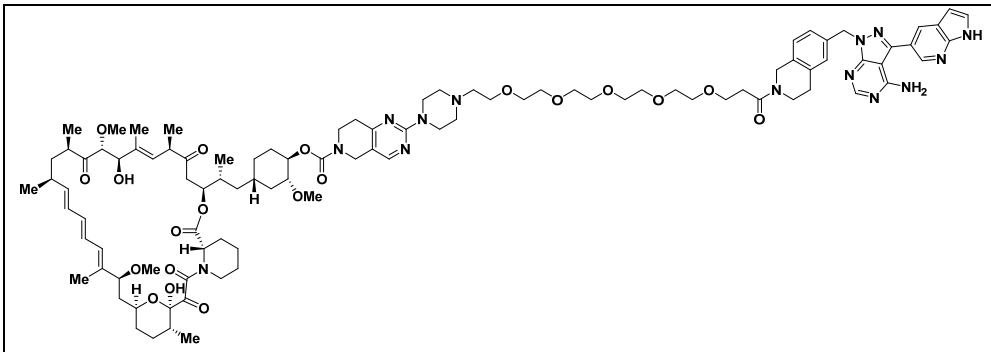
Ejemplo 35



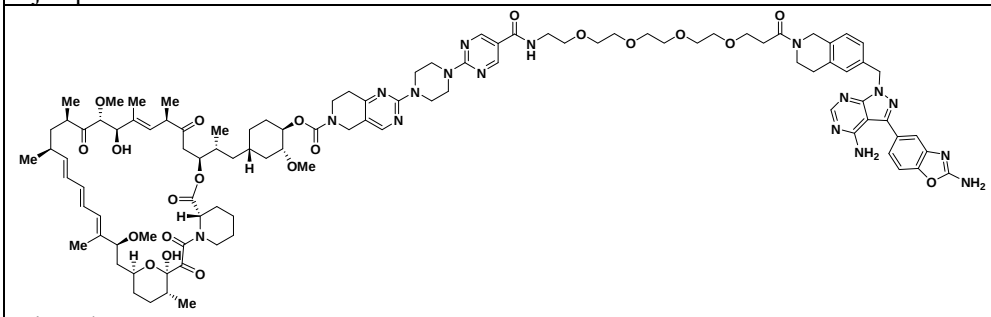
Ejemplo 36



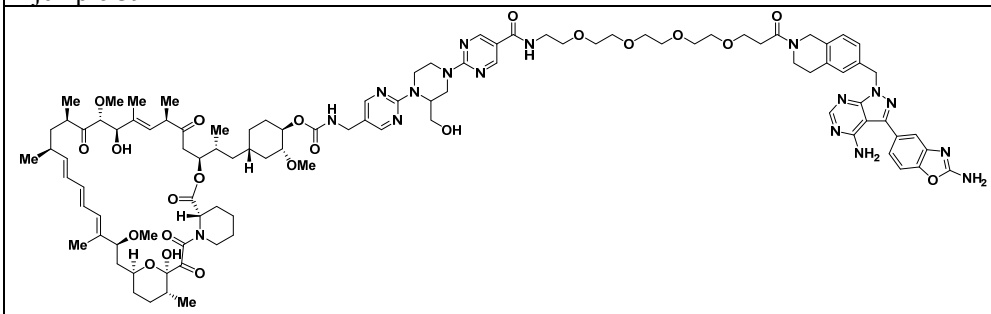
Ejemplo 37



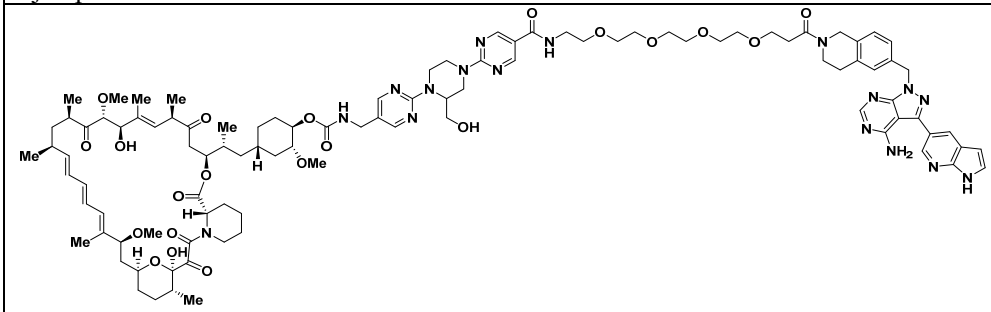
Ejemplo 38



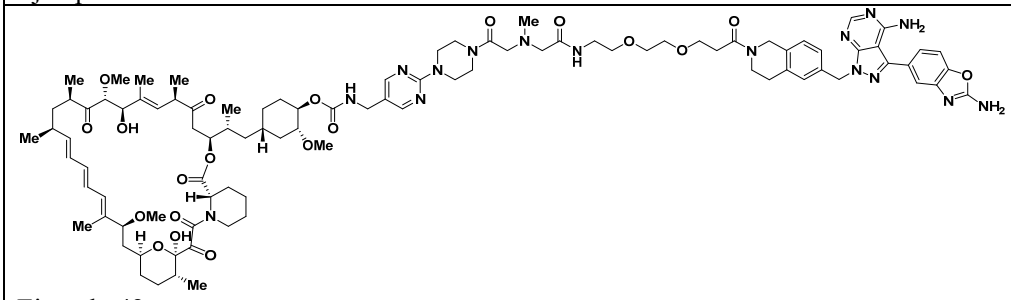
Ejemplo 39



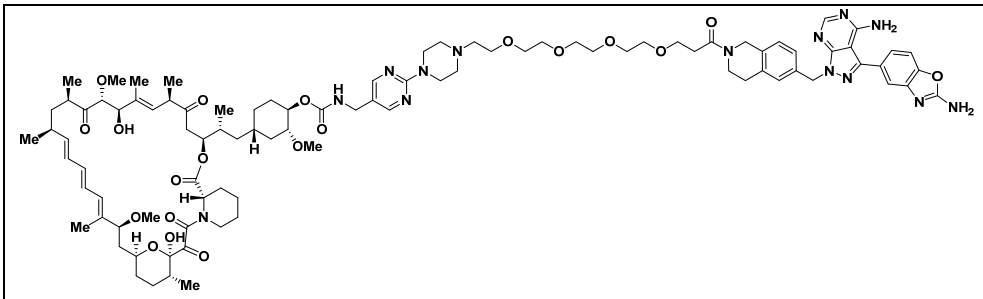
Ejemplo 40



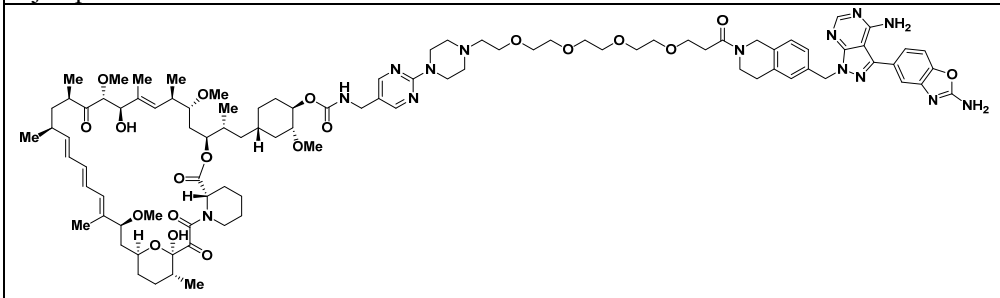
Ejemplo 41



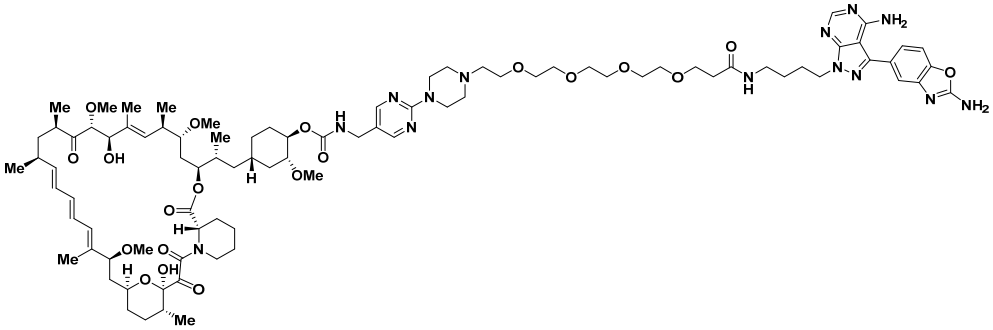
Ejemplo 42



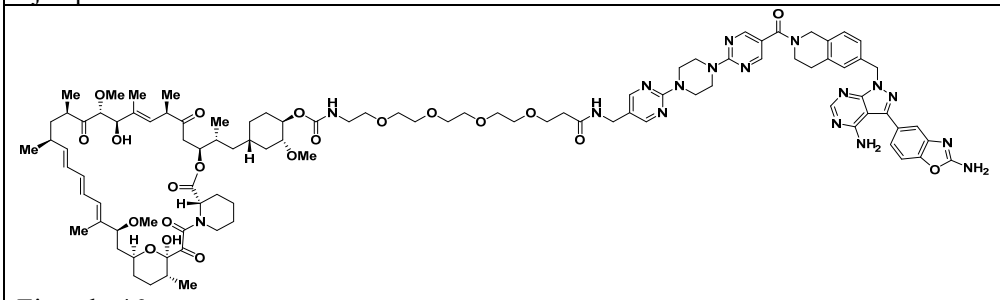
Ejemplo 43



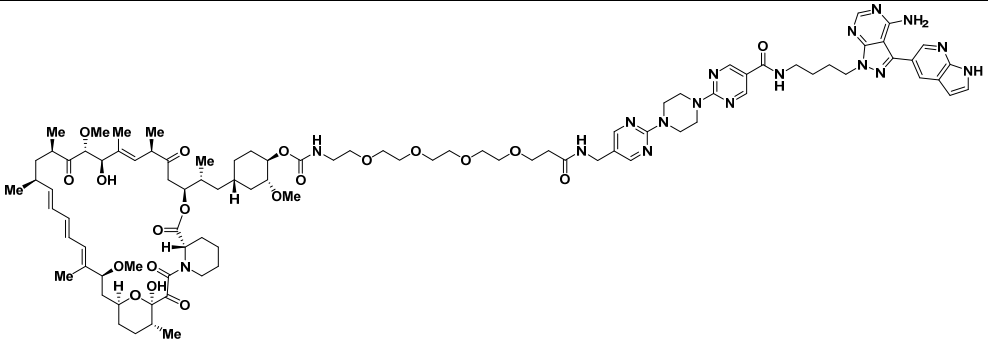
Ejemplo 44



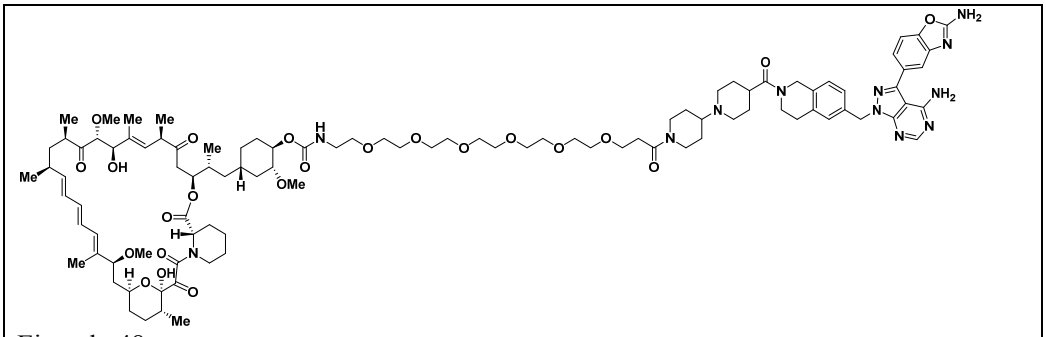
Ejemplo 45



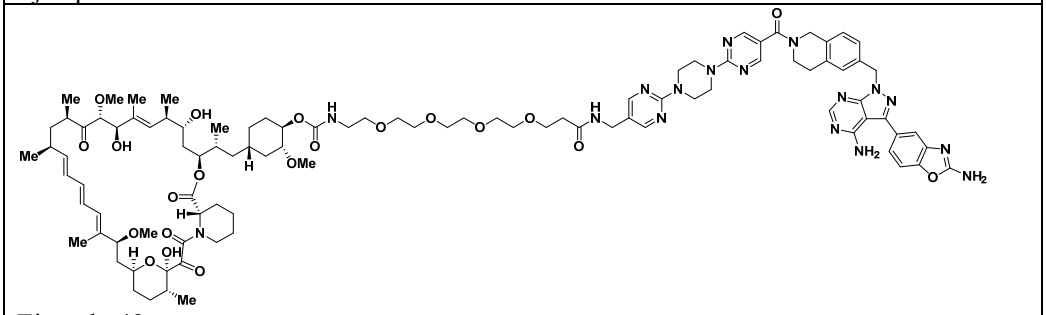
Ejemplo 46



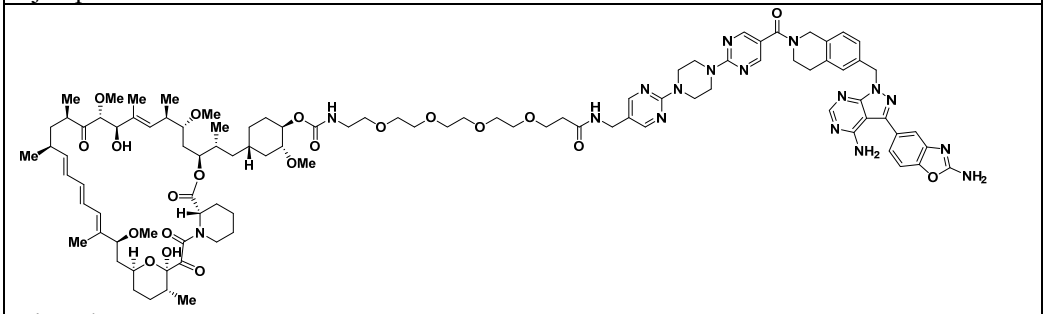
Ejemplo 47



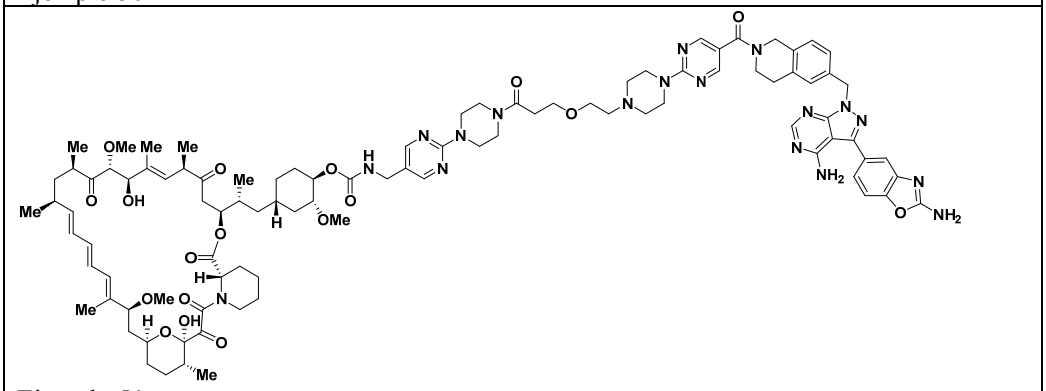
Ejemplo 48



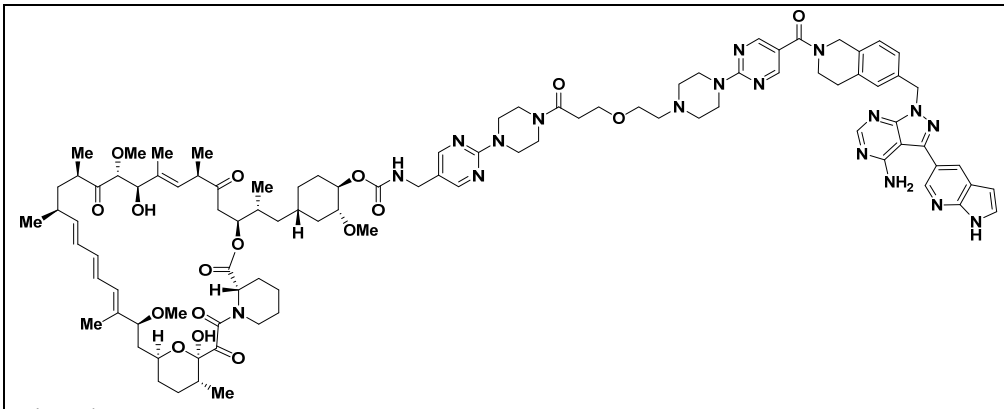
Ejemplo 49



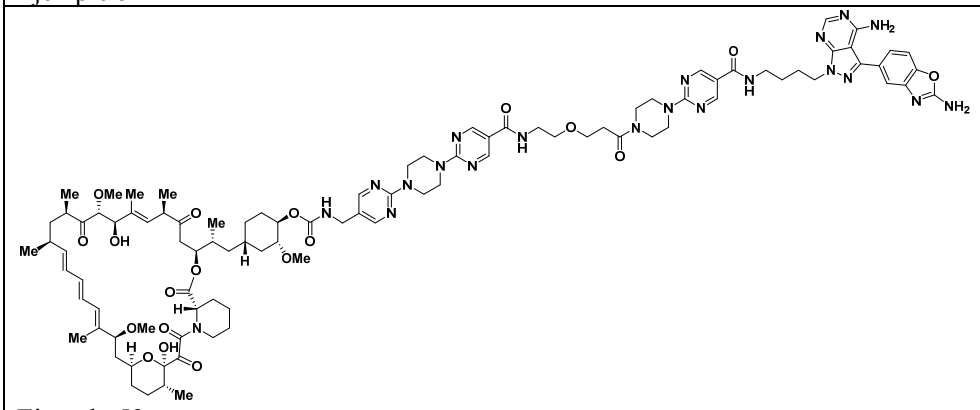
Ejemplo 50



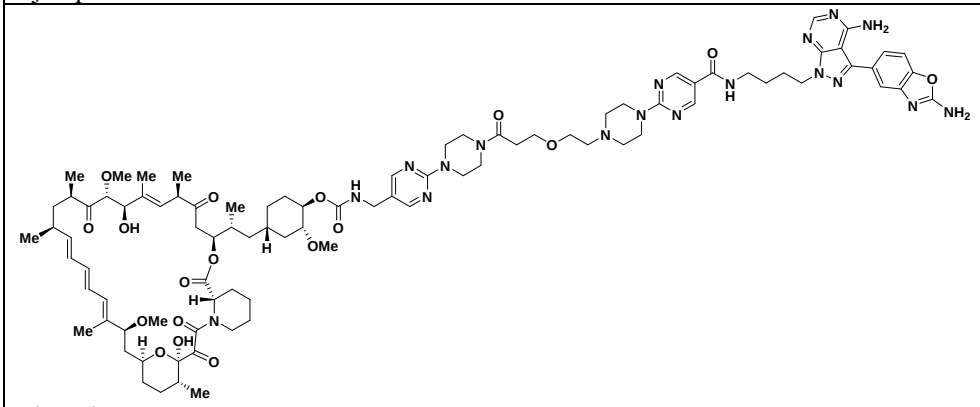
Ejemplo 51



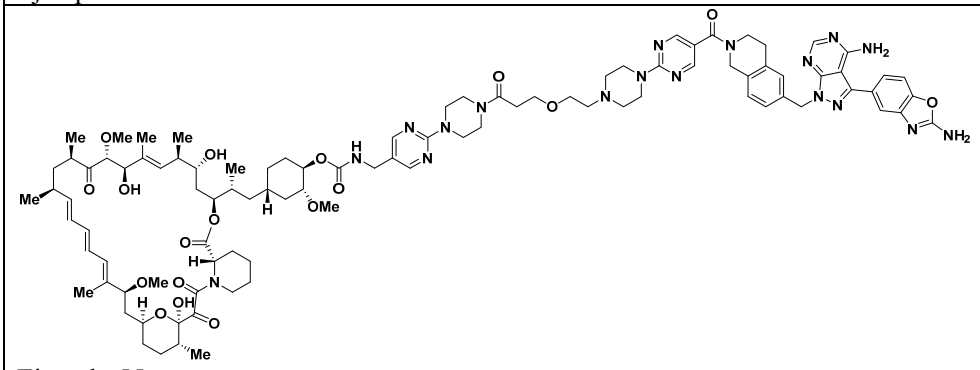
Ejemplo 52



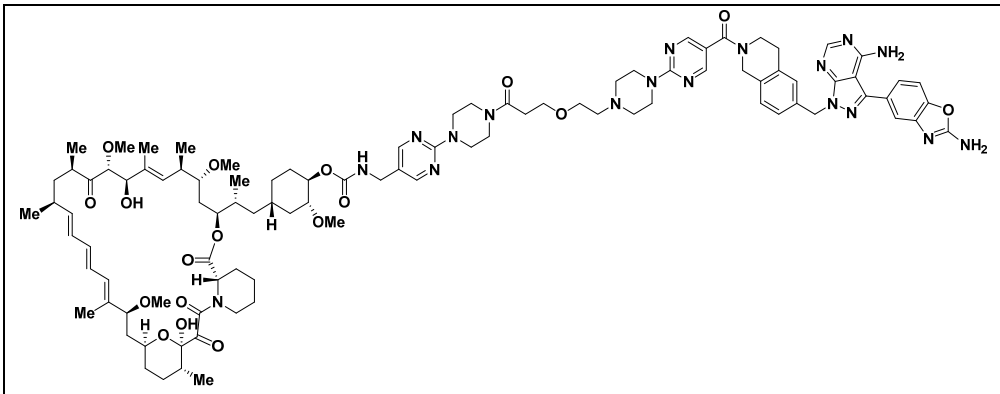
Ejemplo 53



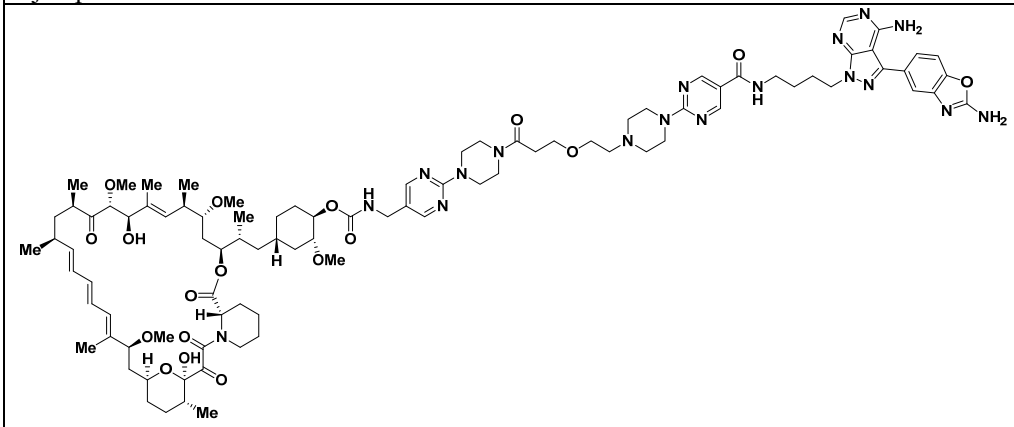
Ejemplo 54



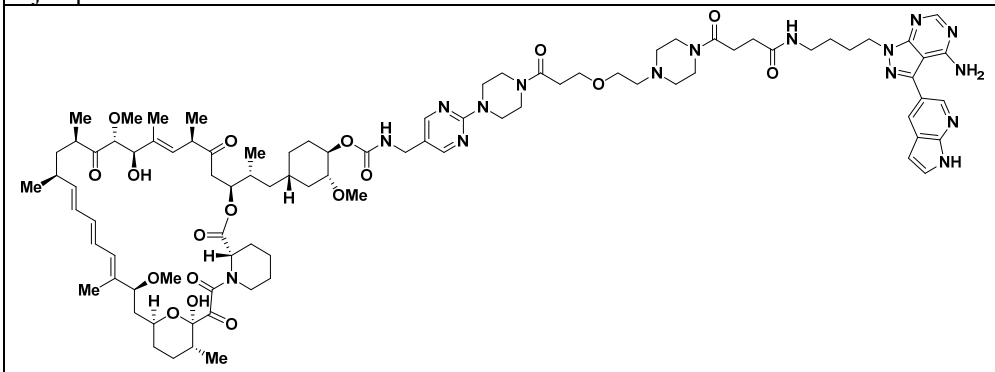
Ejemplo 55



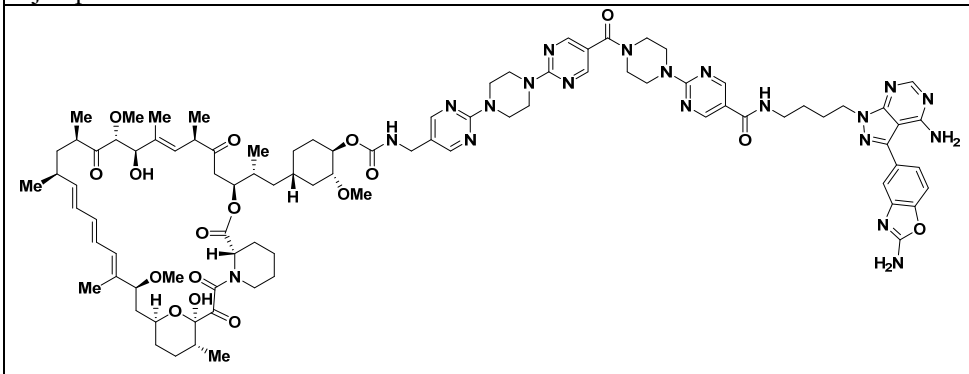
Ejemplo 56



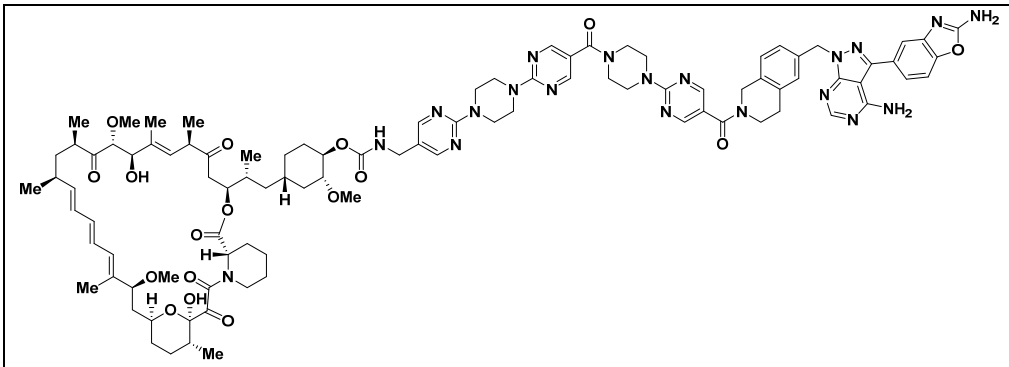
Ejemplo 57



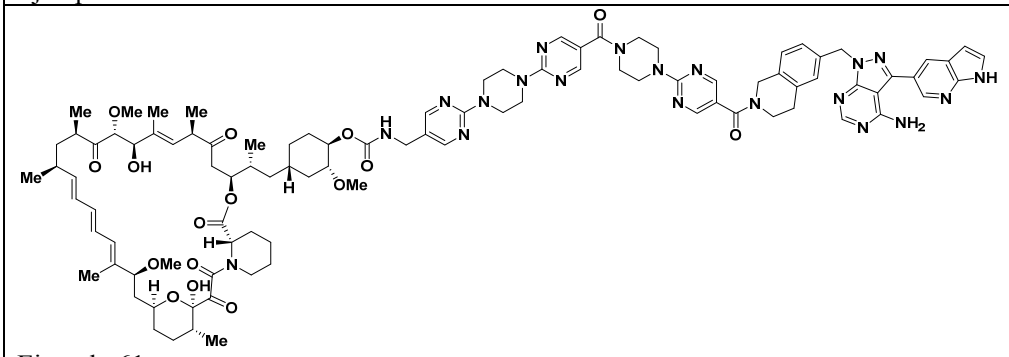
Ejemplo 58



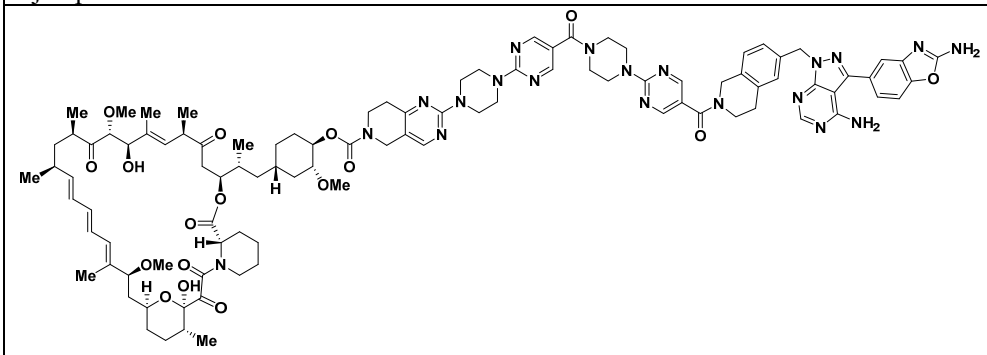
Ejemplo 59



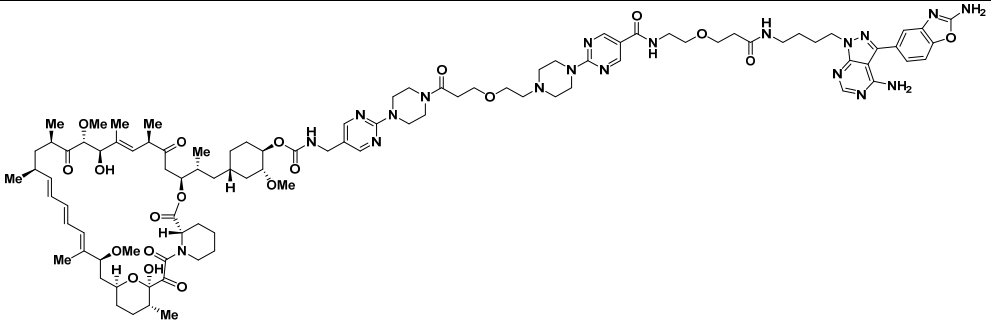
Ejemplo 60



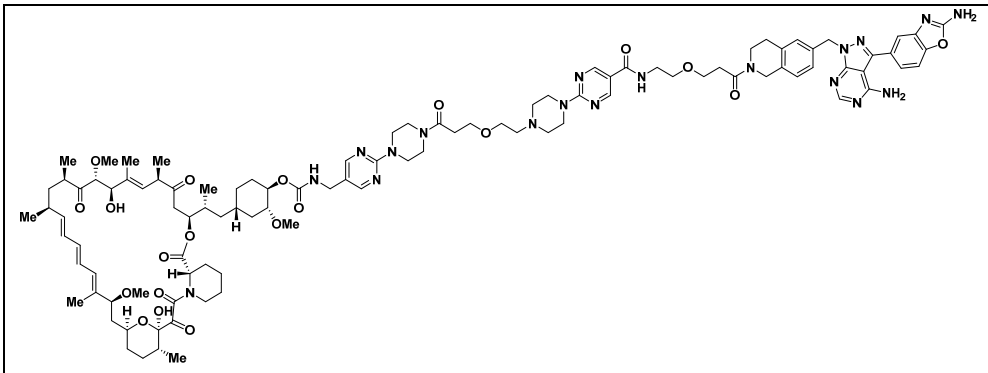
Ejemplo 61



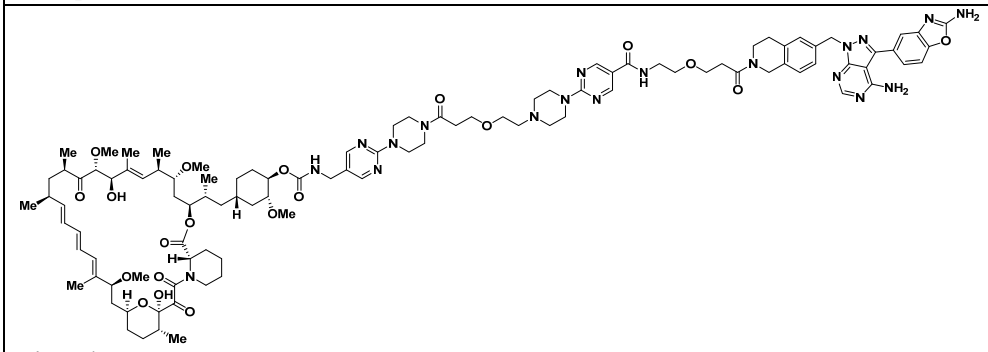
Ejemplo 62



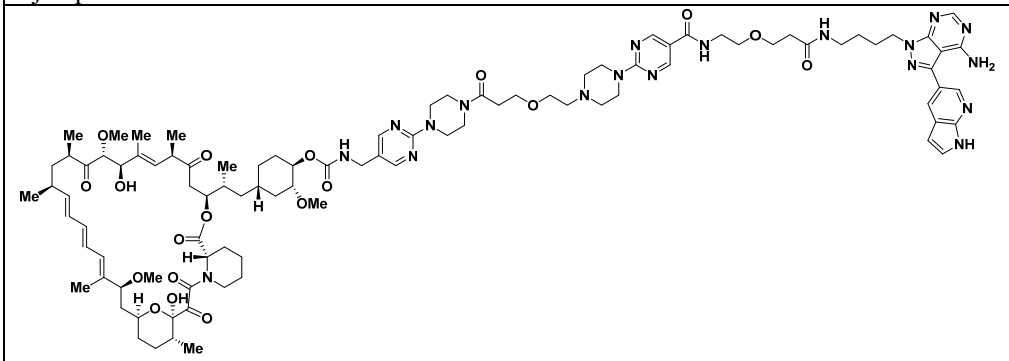
Ejemplo 63



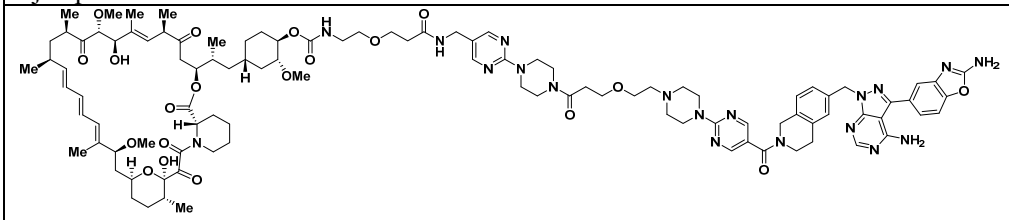
Ejemplo 64



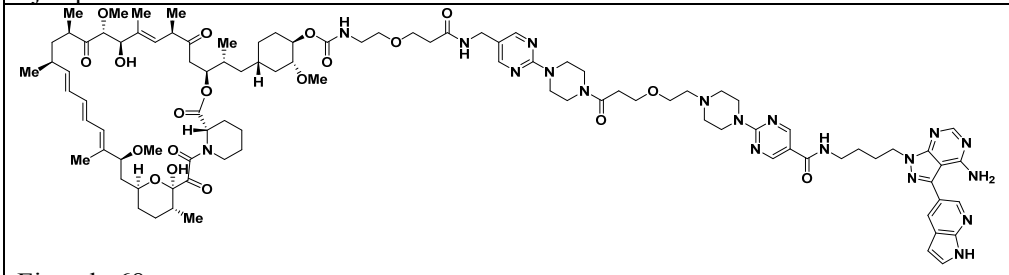
Ejemplo 65



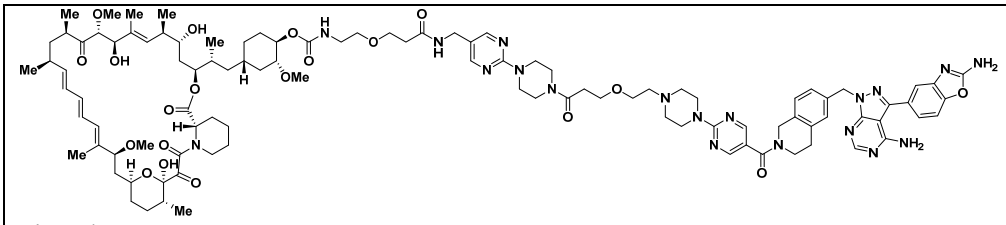
Ejemplo 66



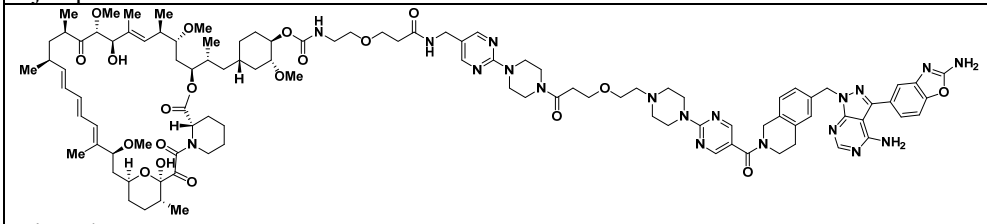
Ejemplo 67



Ejemplo 68

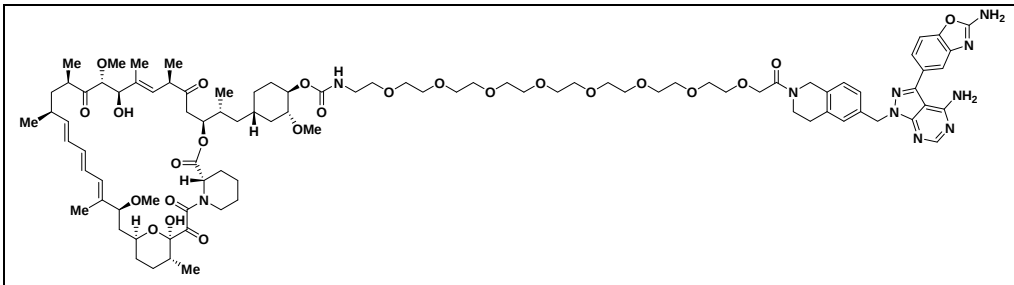


Ejemplo 69

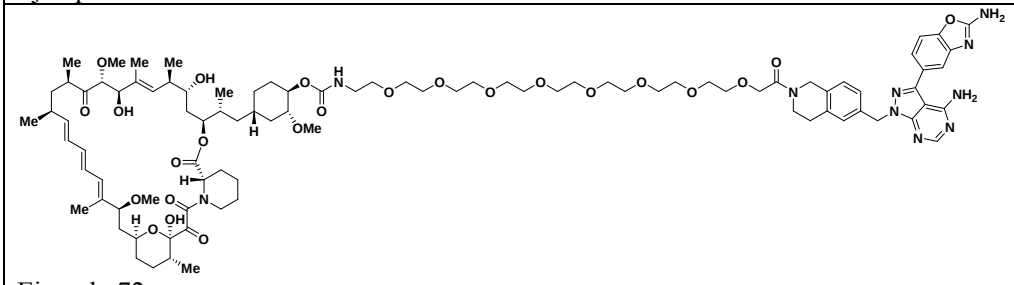


Ejemplo 70

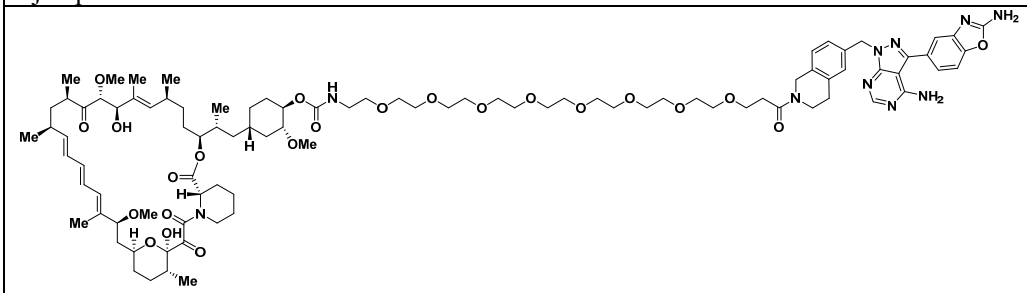
[00165] En algunas formas de realización, la presente divulgación provee un compuesto seleccionado entre los siguientes o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo,



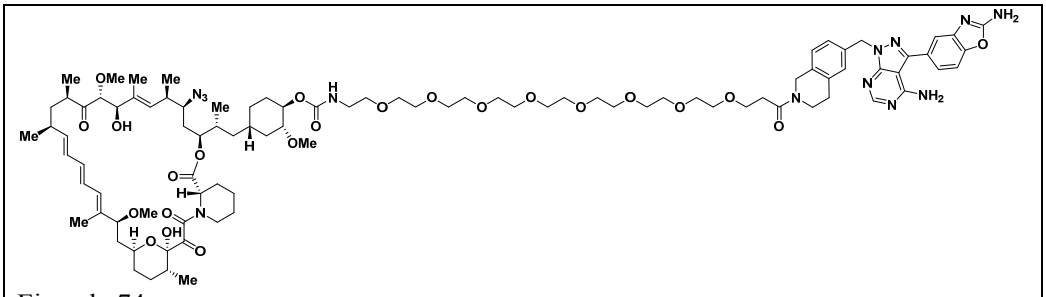
Ejemplo 71



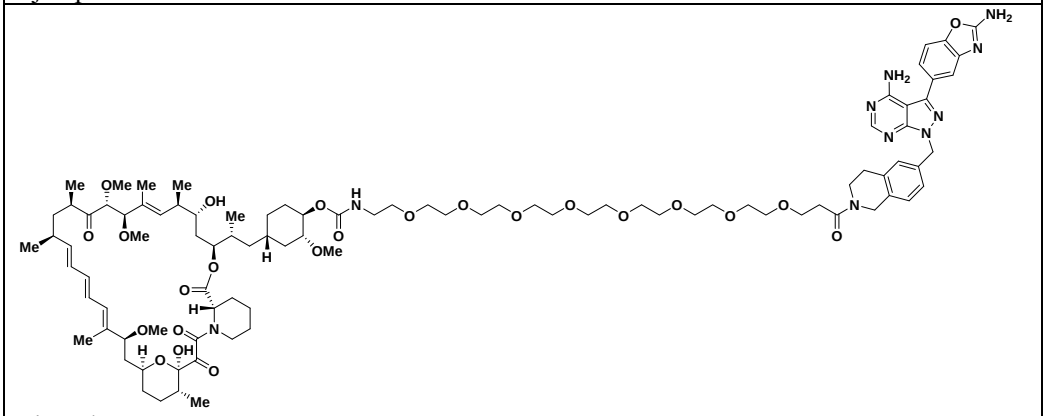
Ejemplo 72



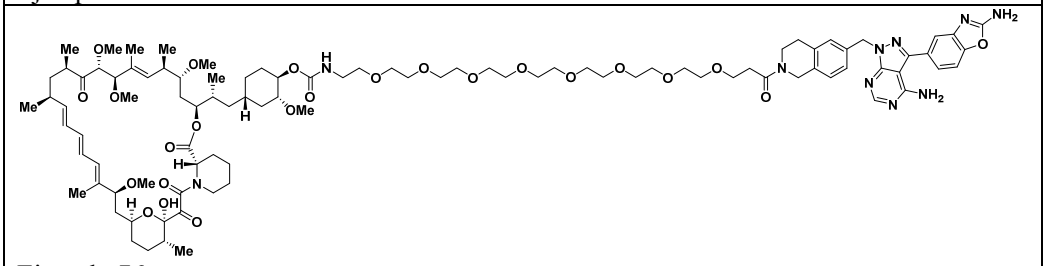
Ejemplo 73



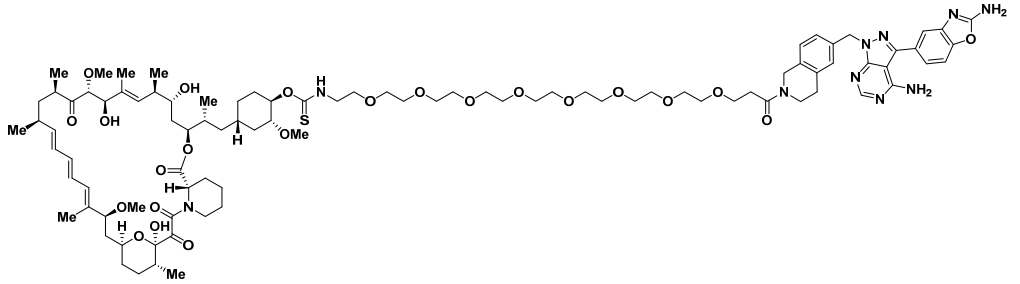
Ejemplo 74



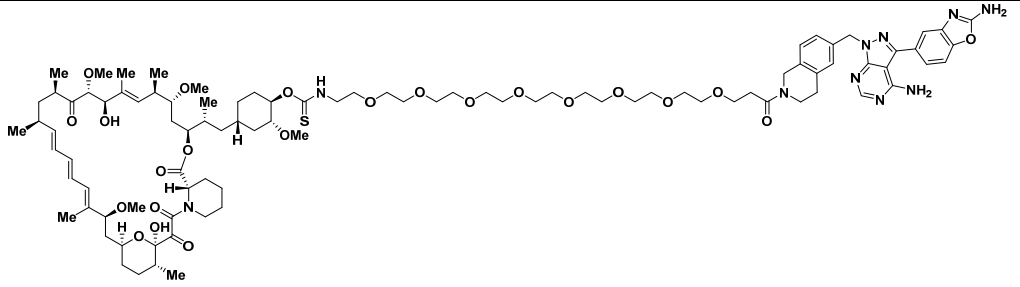
Ejemplo 75



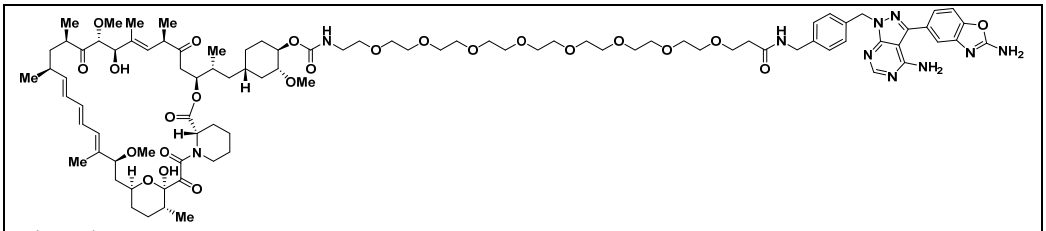
Ejemplo 76



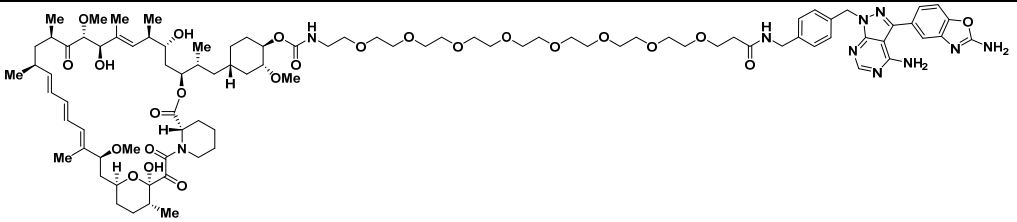
Ejemplo 77



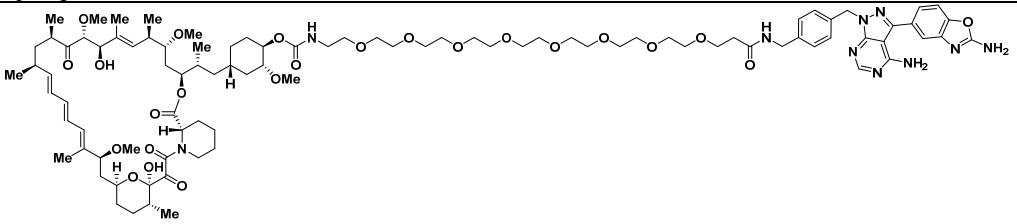
Ejemplo 78



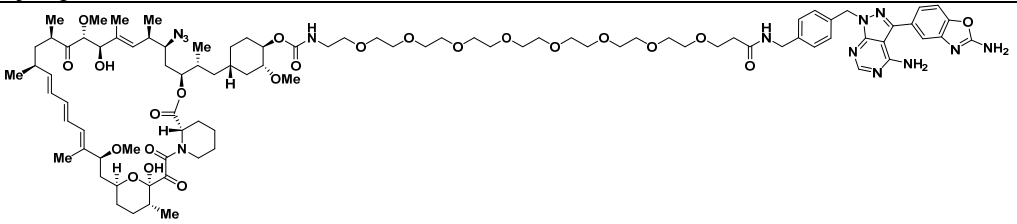
Ejemplo 79



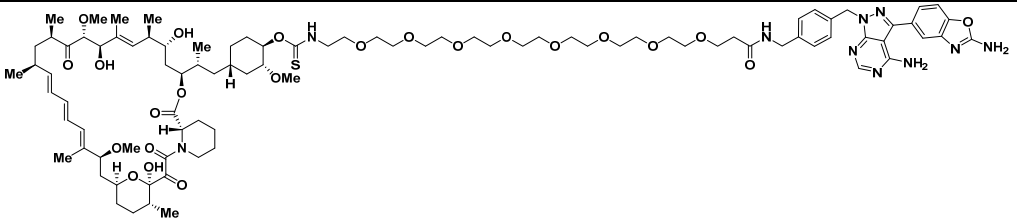
Ejemplo 80



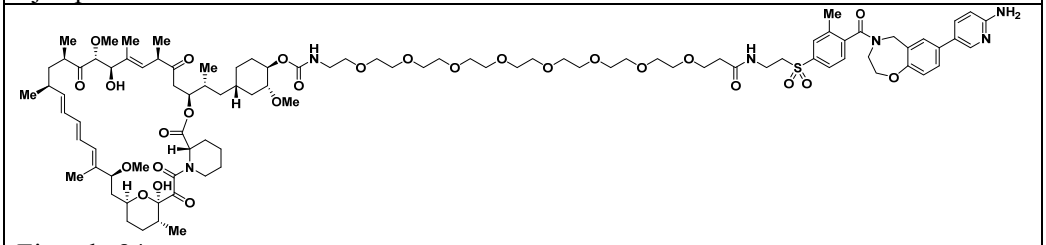
Ejemplo 81



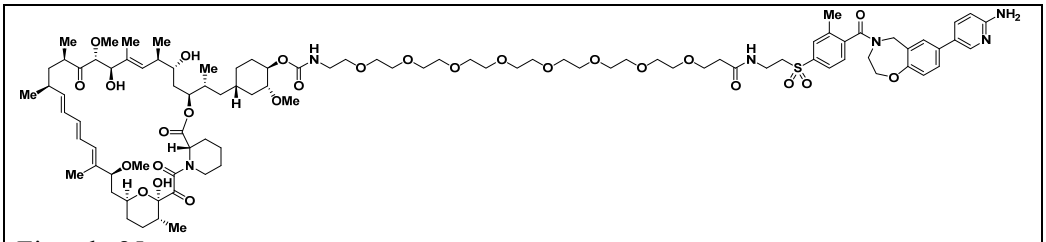
Ejemplo 82



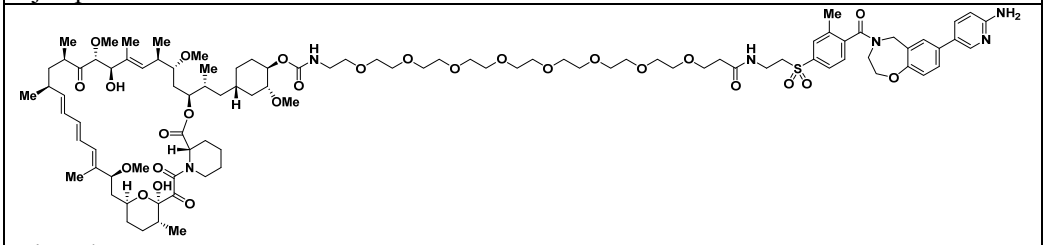
Ejemplo 83



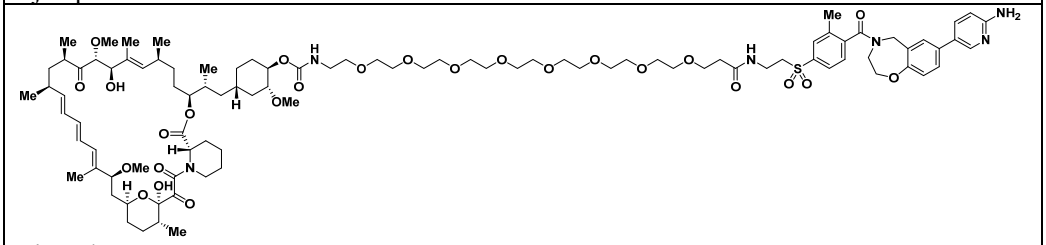
Ejemplo 84



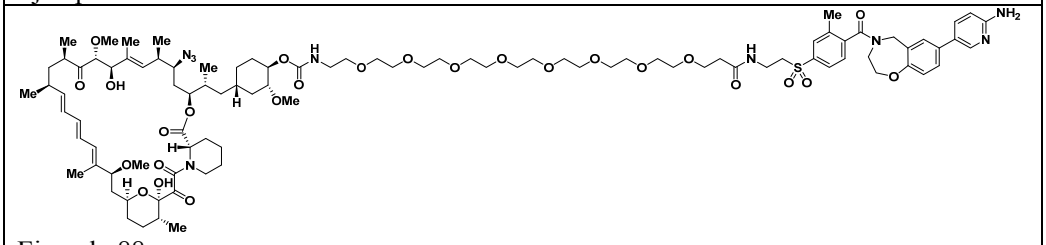
Ejemplo 85



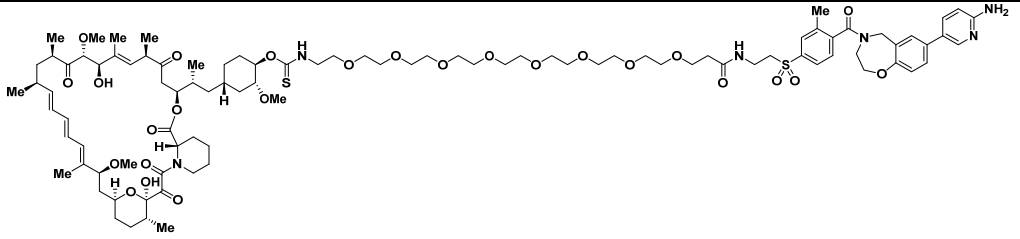
Ejemplo 86



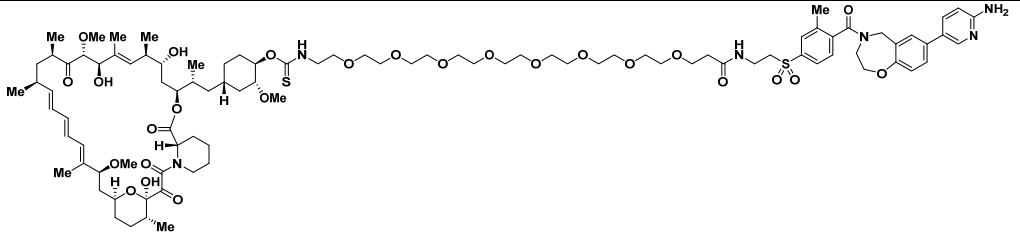
Ejemplo 87



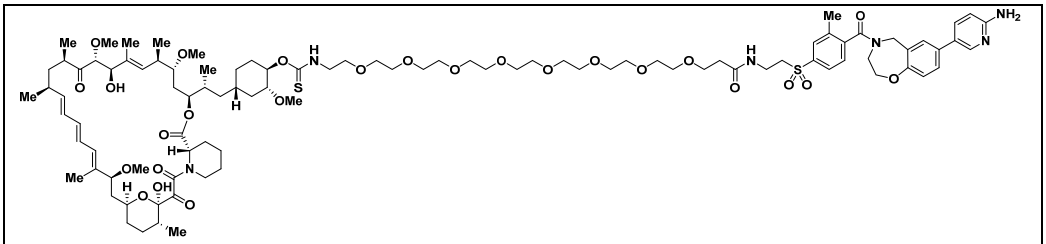
Ejemplo 88



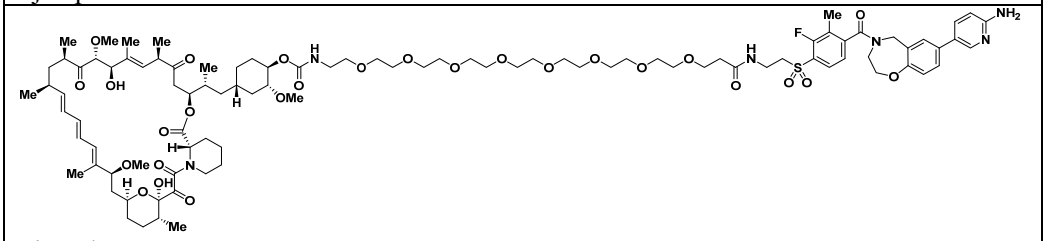
Ejemplo 89



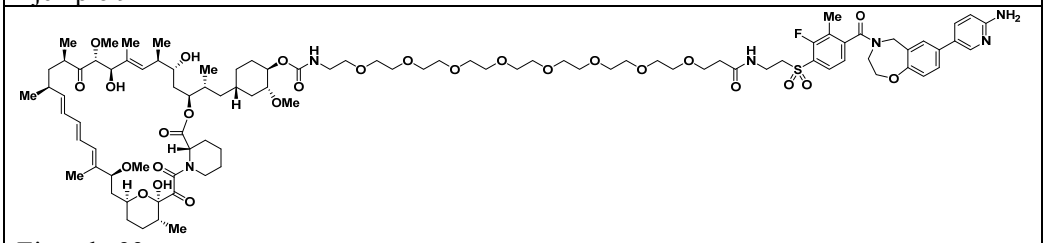
Ejemplo 90



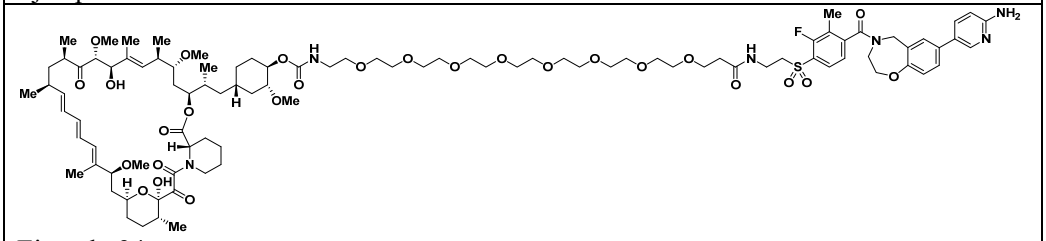
Ejemplo 91



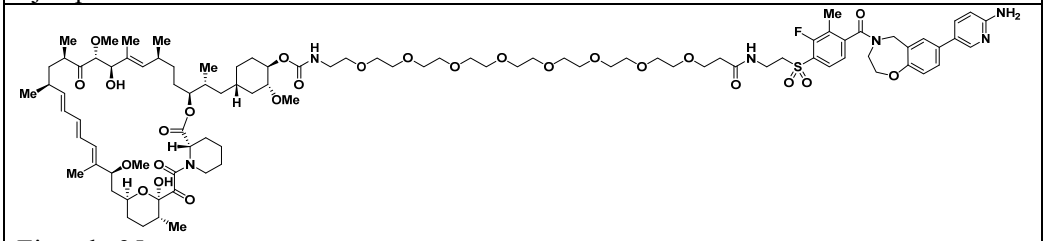
Ejemplo 92



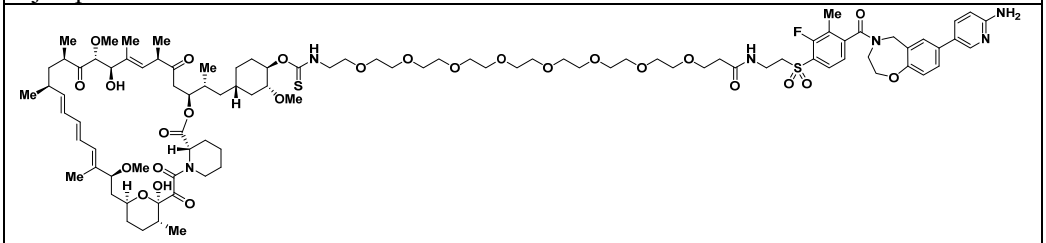
Ejemplo 93



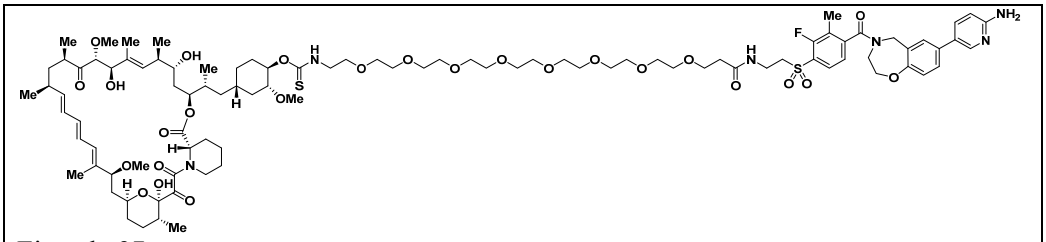
Ejemplo 94



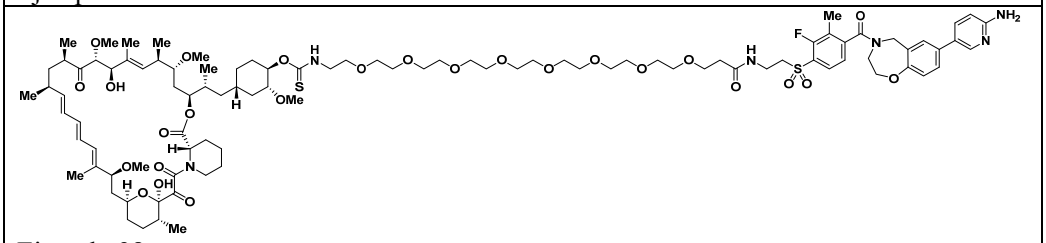
Ejemplo 95



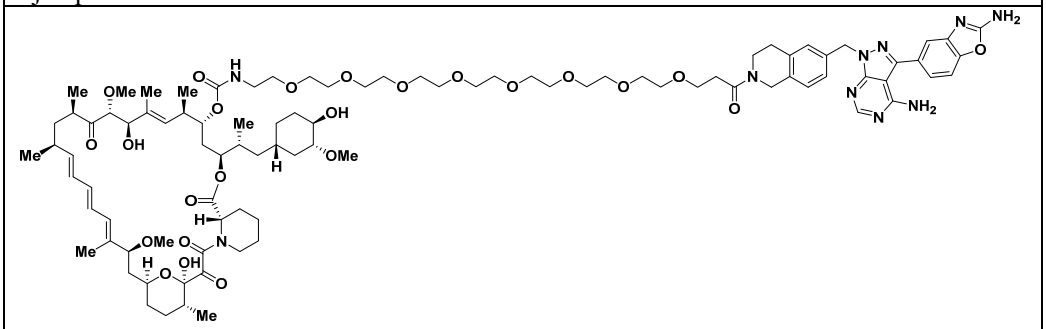
Ejemplo 96



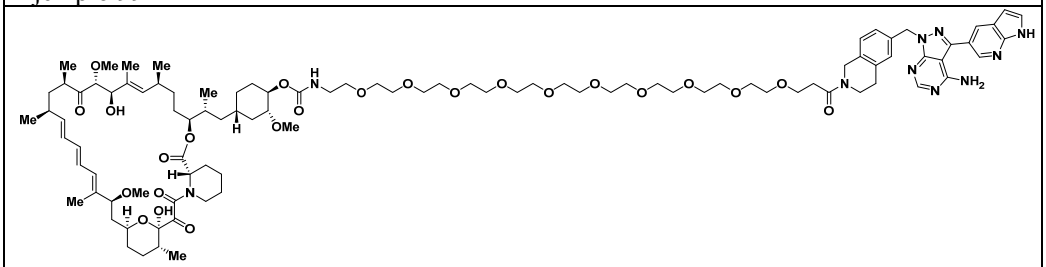
Ejemplo 97



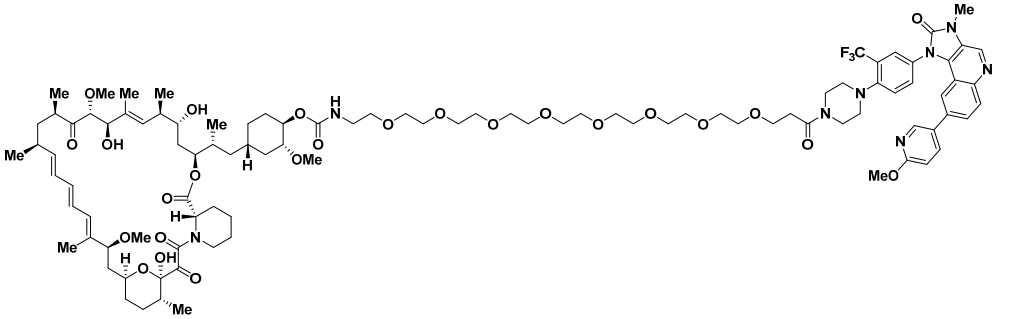
Ejemplo 98



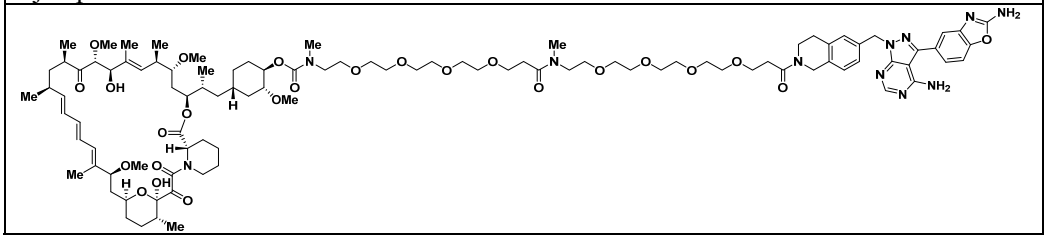
Ejemplo 99



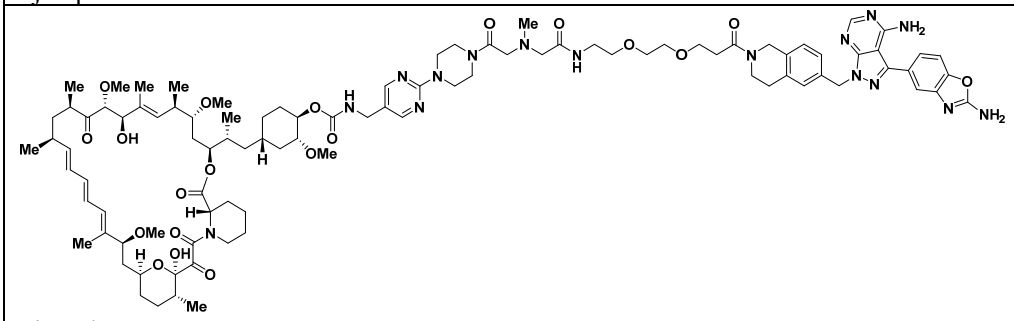
Ejemplo 100



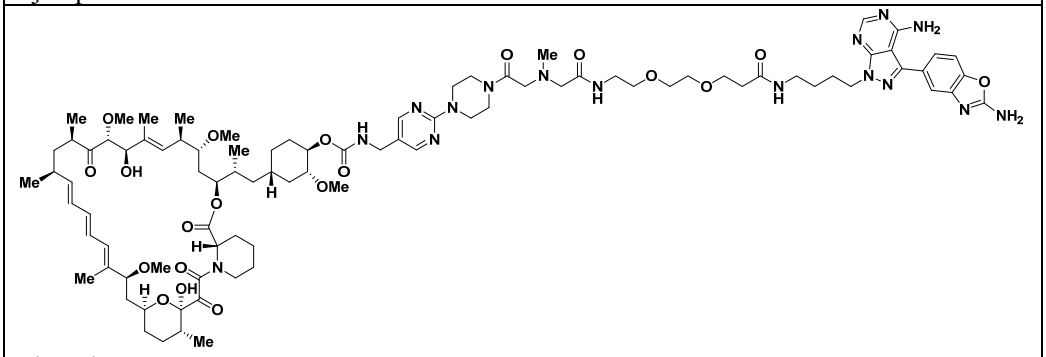
Ejemplo 101



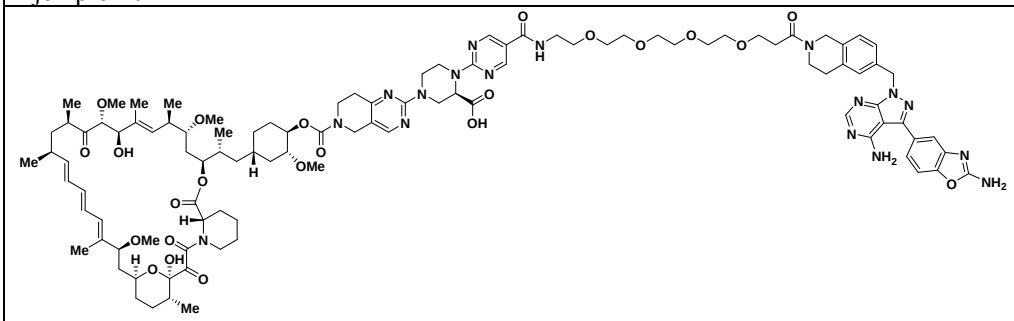
Ejemplo 102



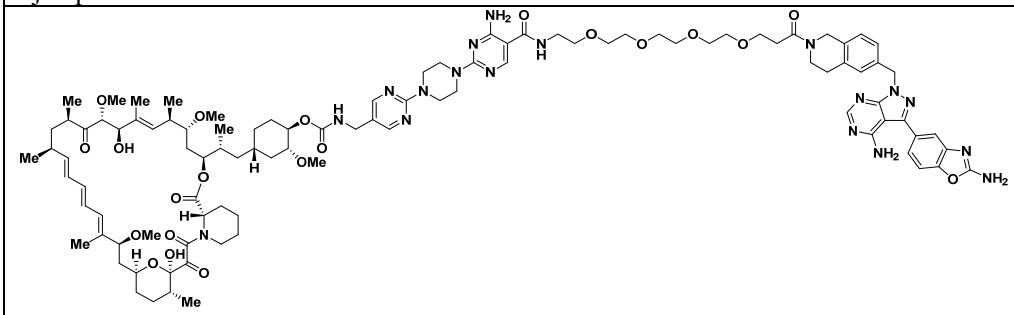
Ejemplo 103



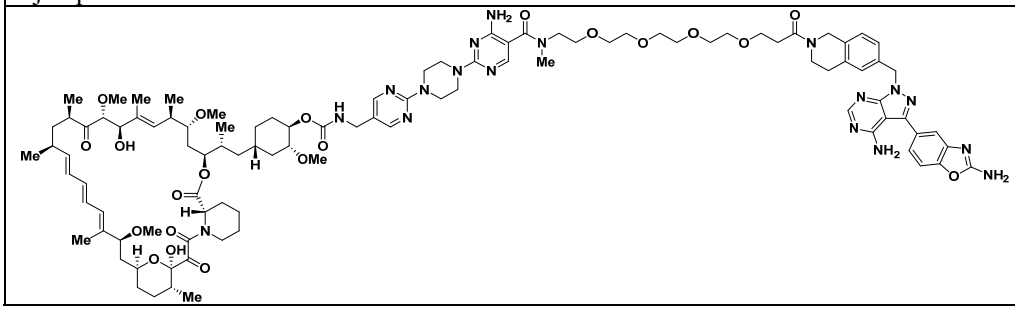
Ejemplo 104



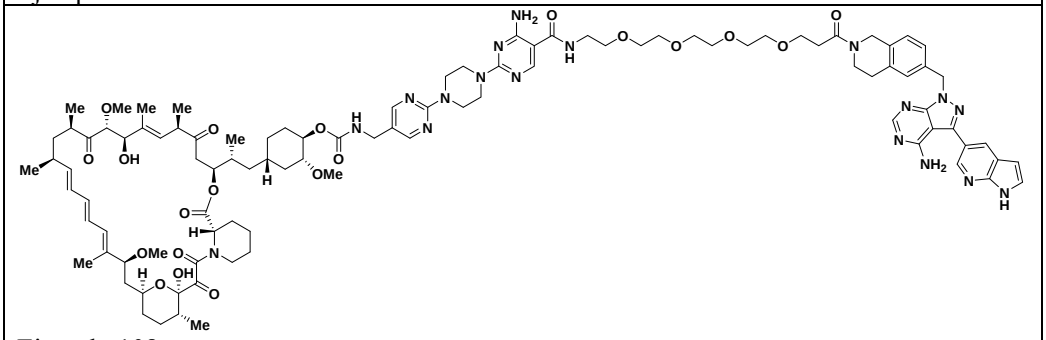
Ejemplo 105



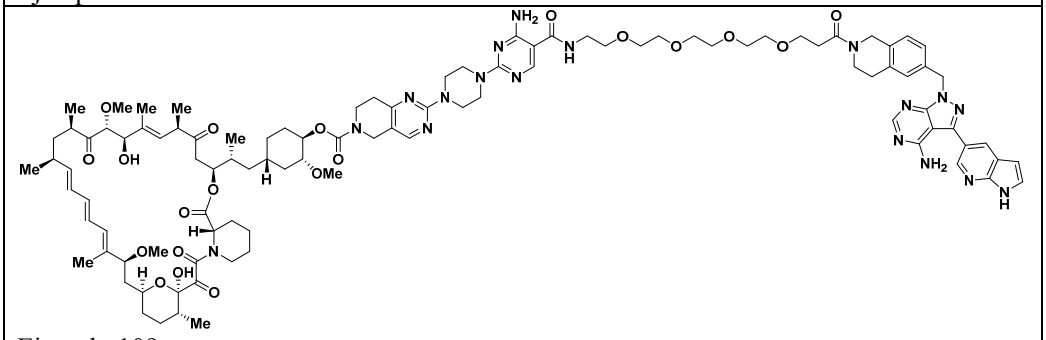
Ejemplo 106



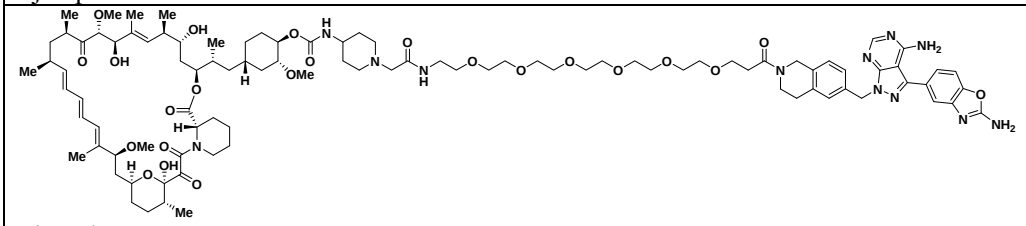
Ejemplo 107



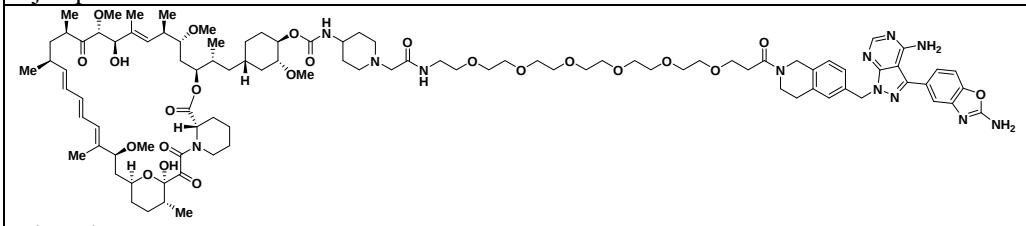
Ejemplo 108



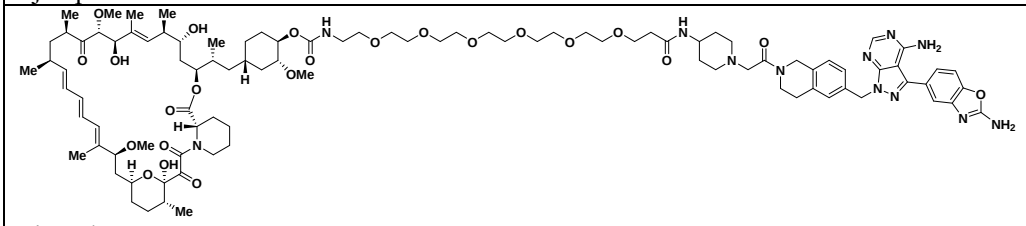
Ejemplo 109



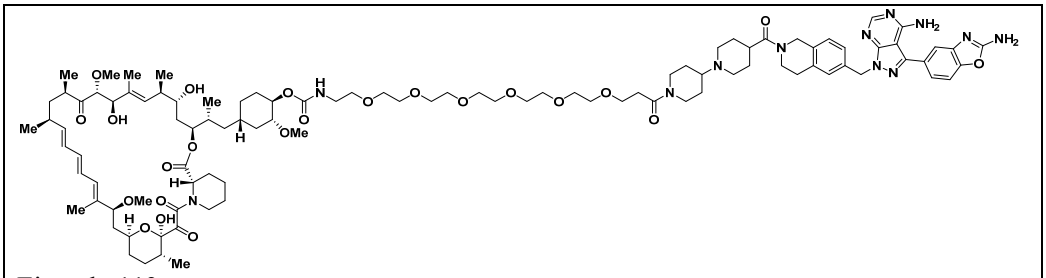
Ejemplo 110



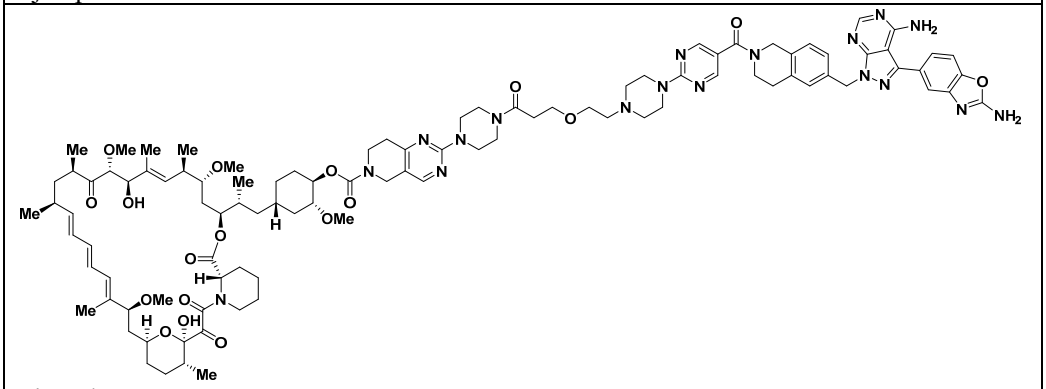
Ejemplo 111



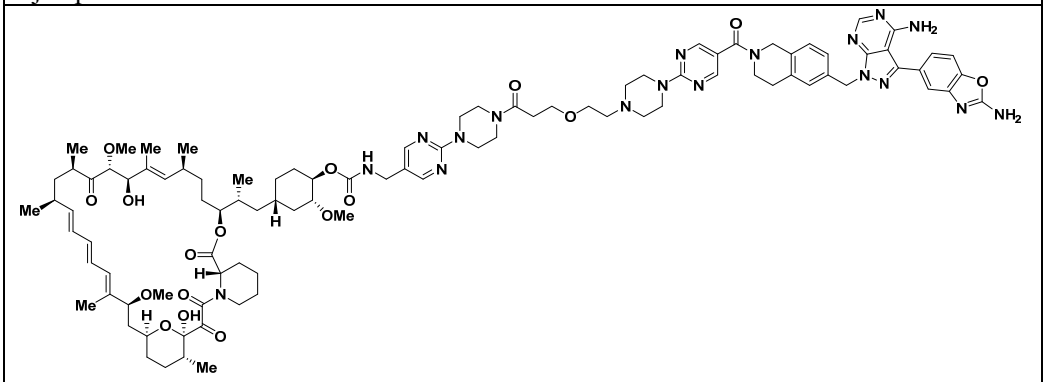
Ejemplo 112



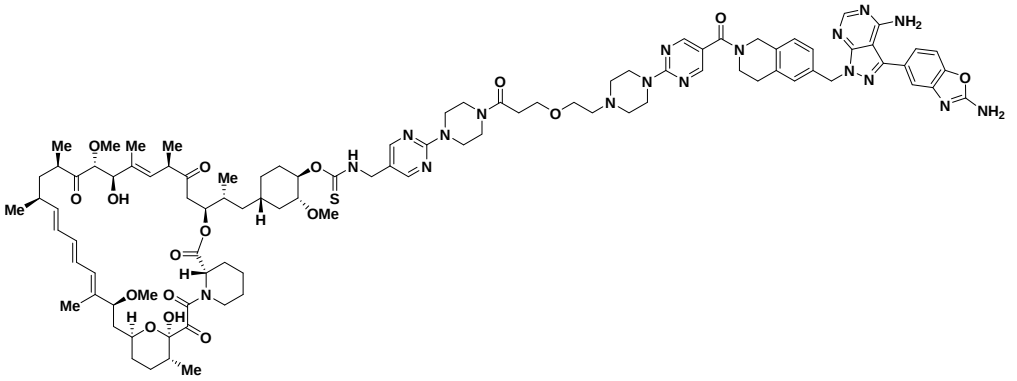
Ejemplo 113



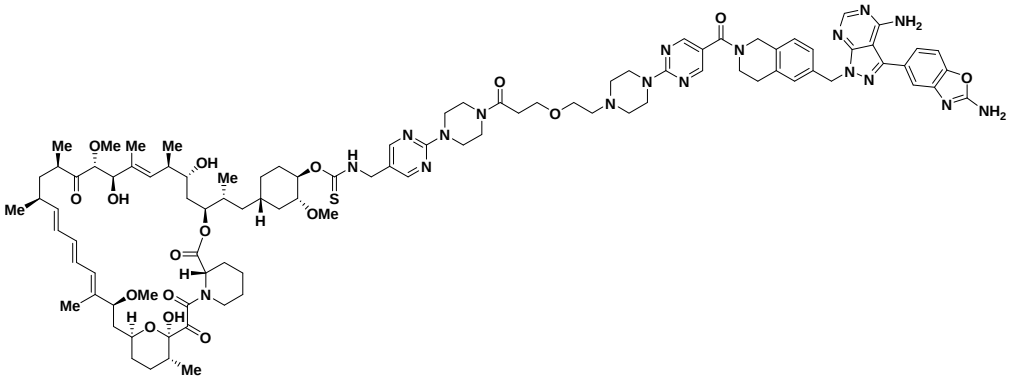
Ejemplo 114



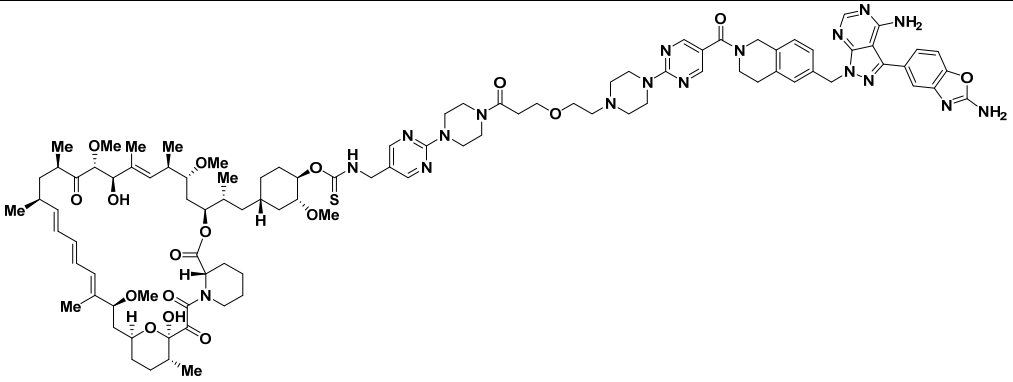
Ejemplo 115



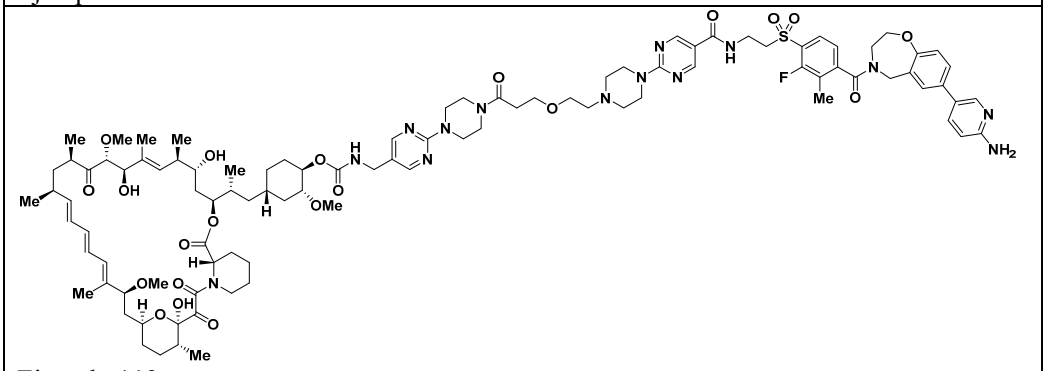
Ejemplo 116



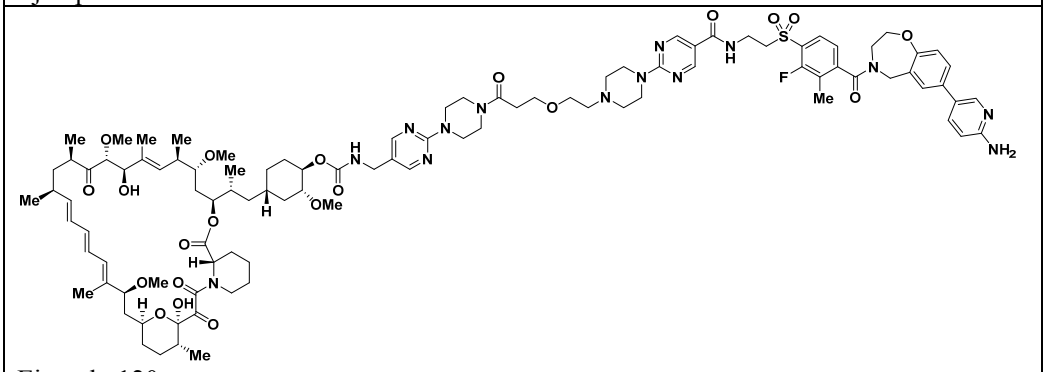
Ejemplo 117



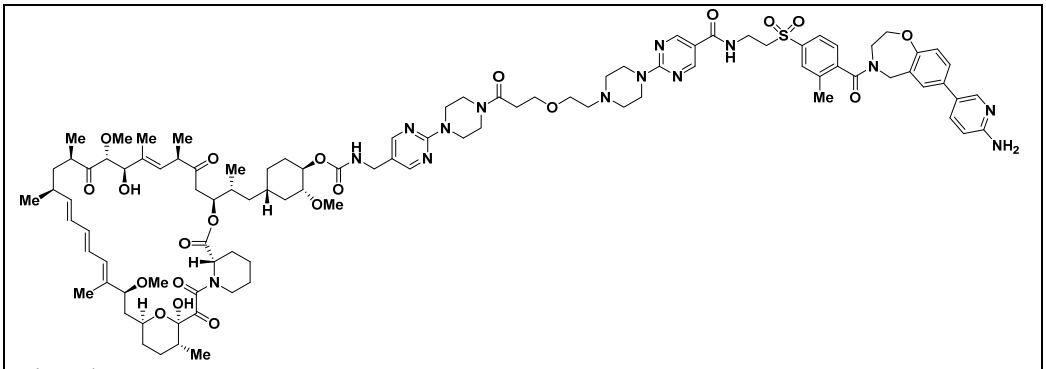
Ejemplo 118



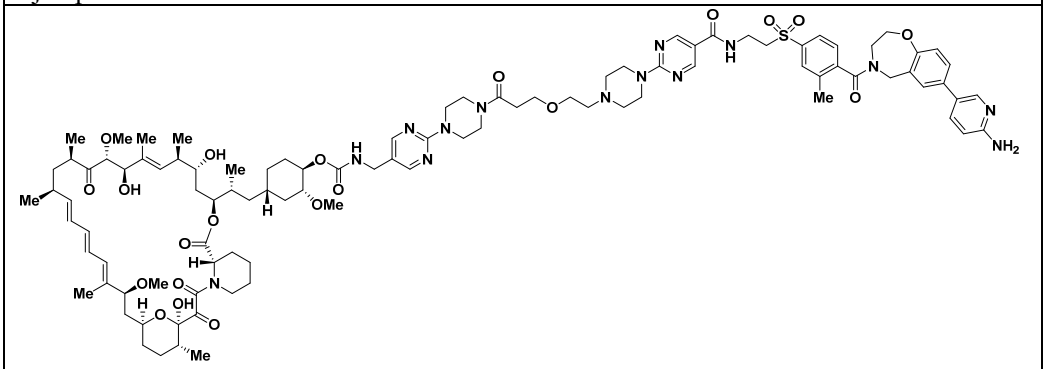
Ejemplo 119



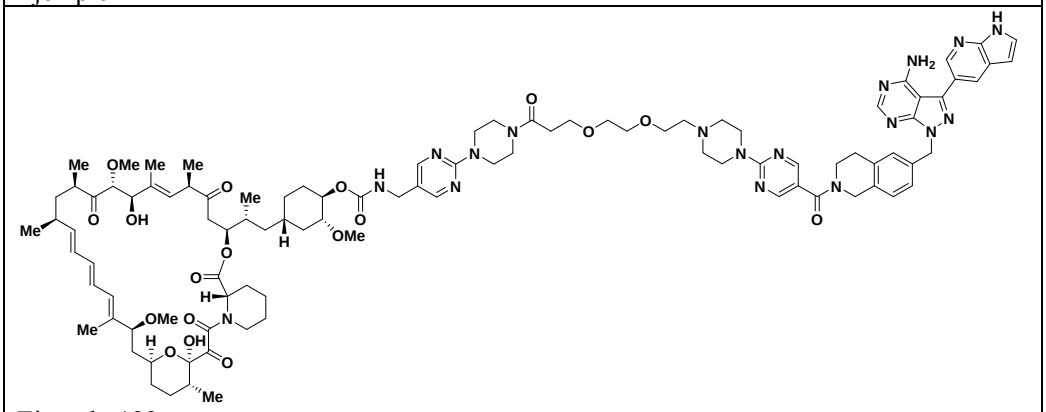
Ejemplo 120



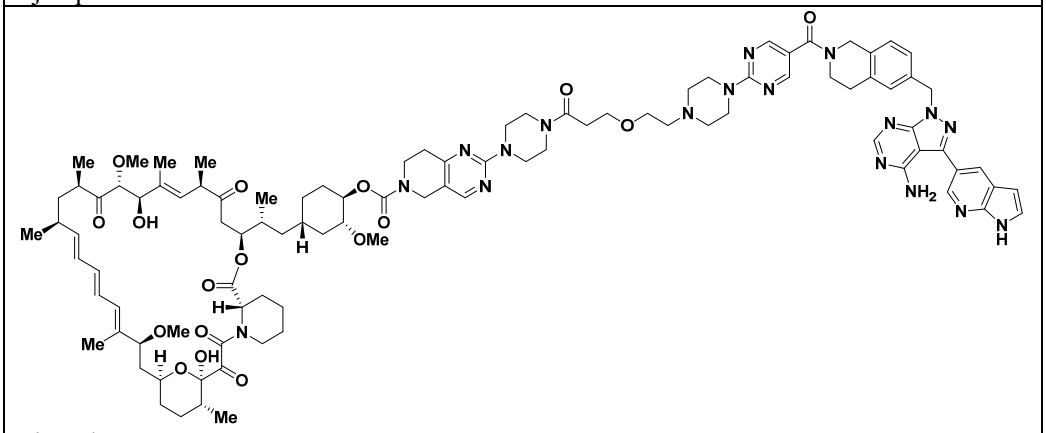
Ejemplo 121



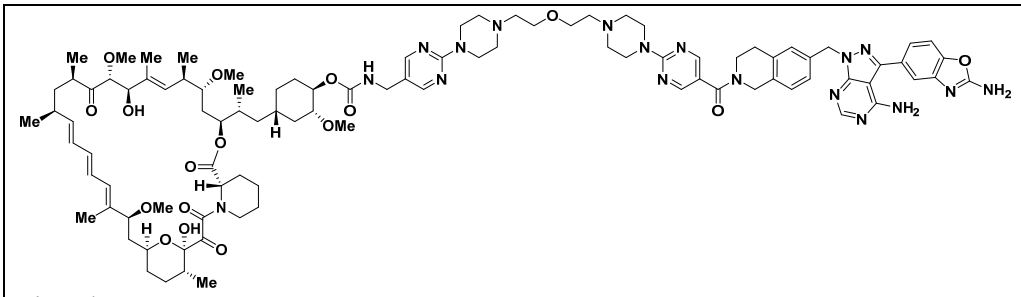
Ejemplo 122



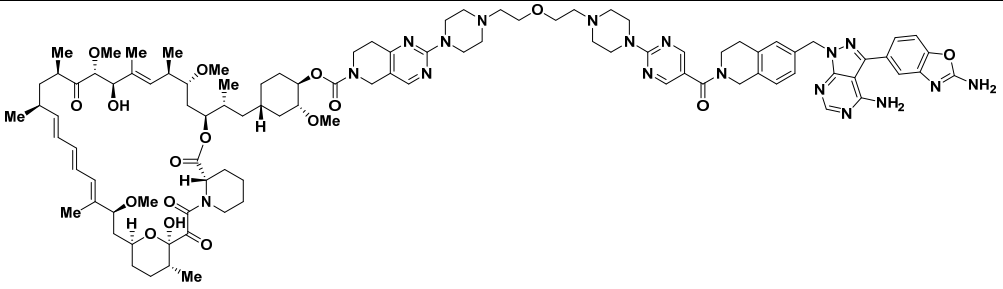
Ejemplo 123



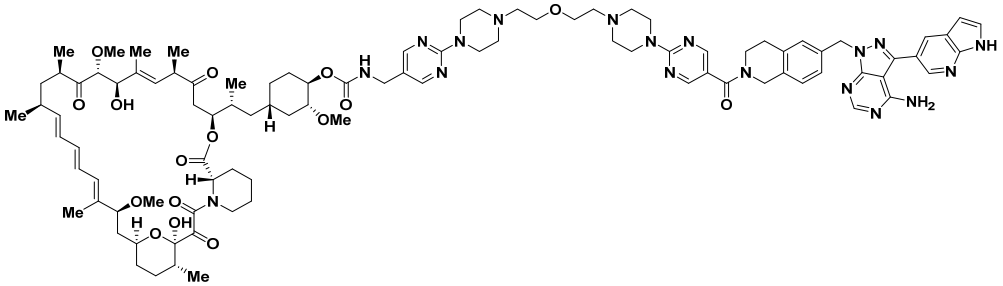
Ejemplo 124



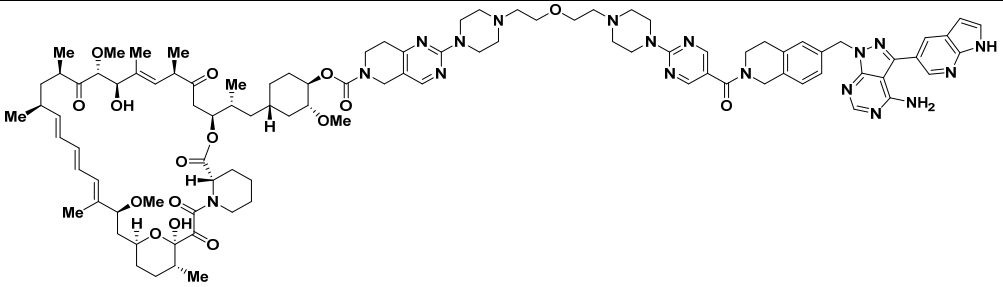
Ejemplo 125



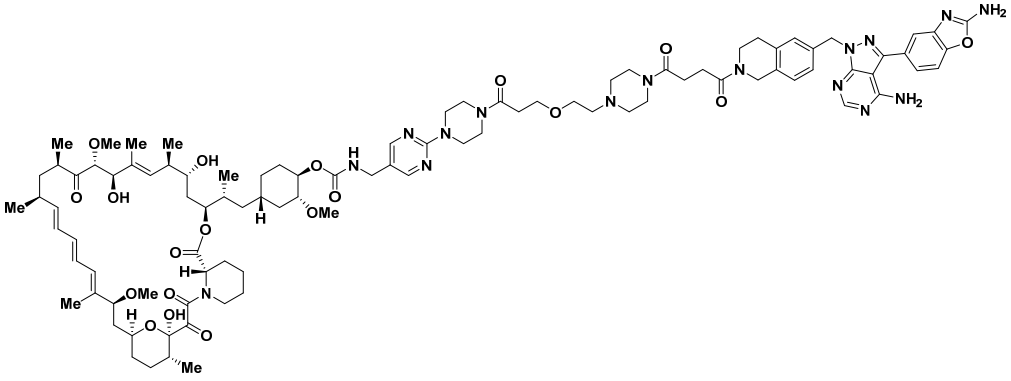
Ejemplo 126



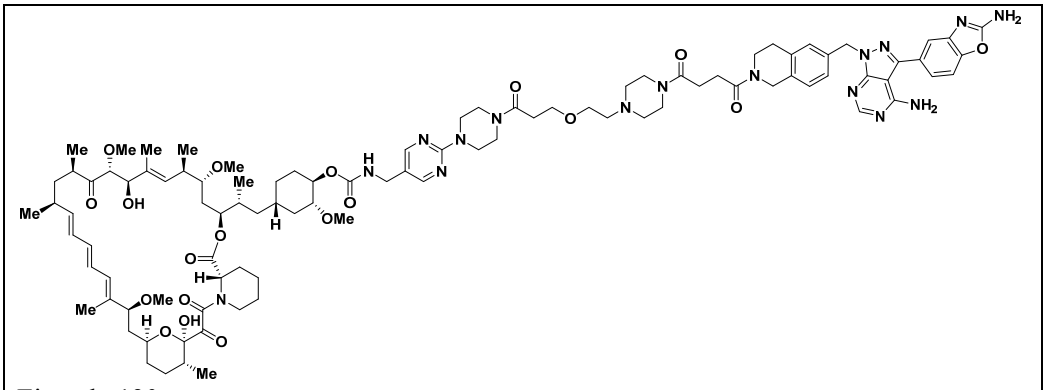
Ejemplo 127



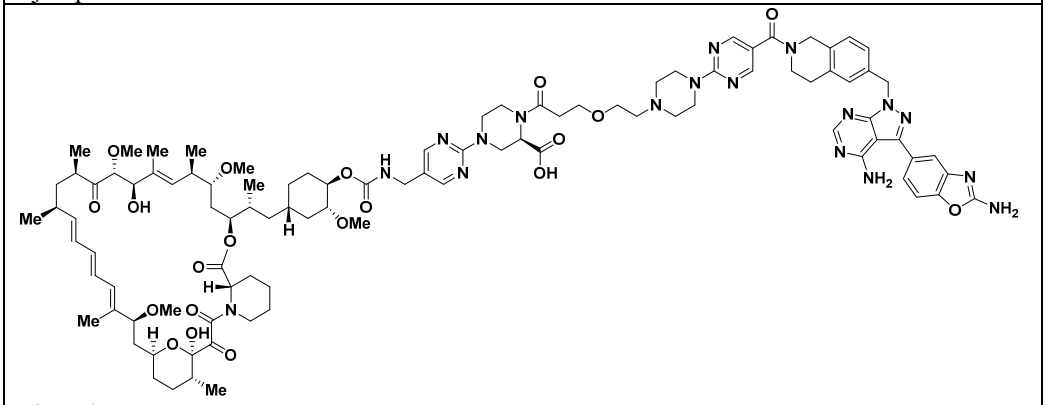
Ejemplo 128



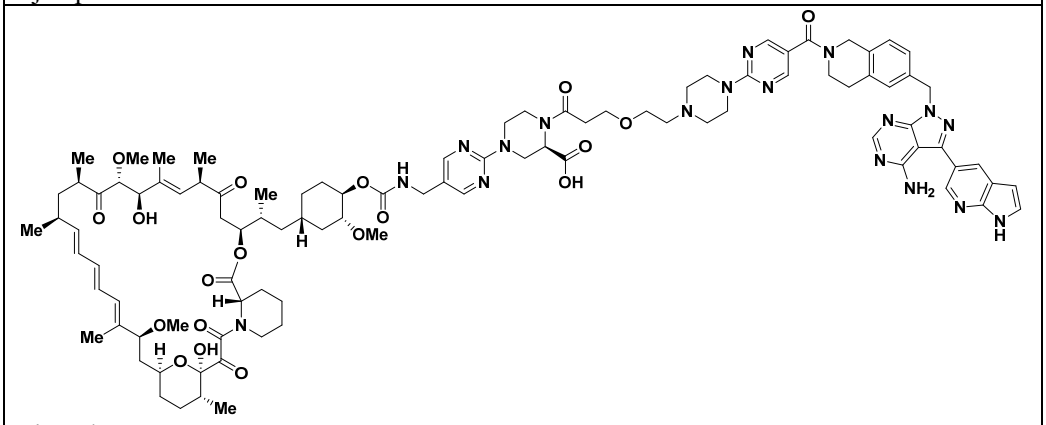
Ejemplo 129



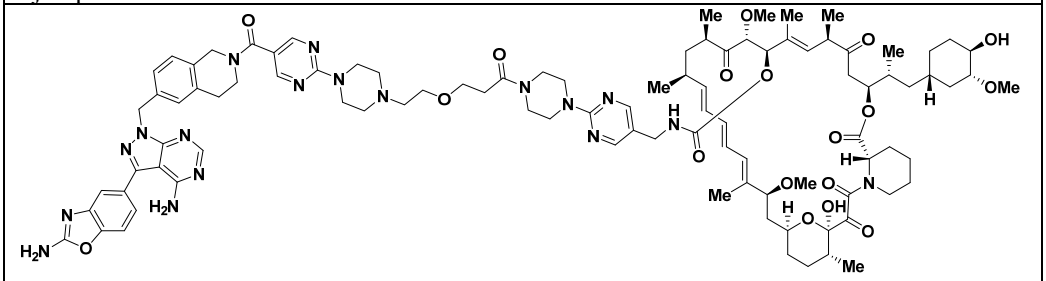
Ejemplo 130



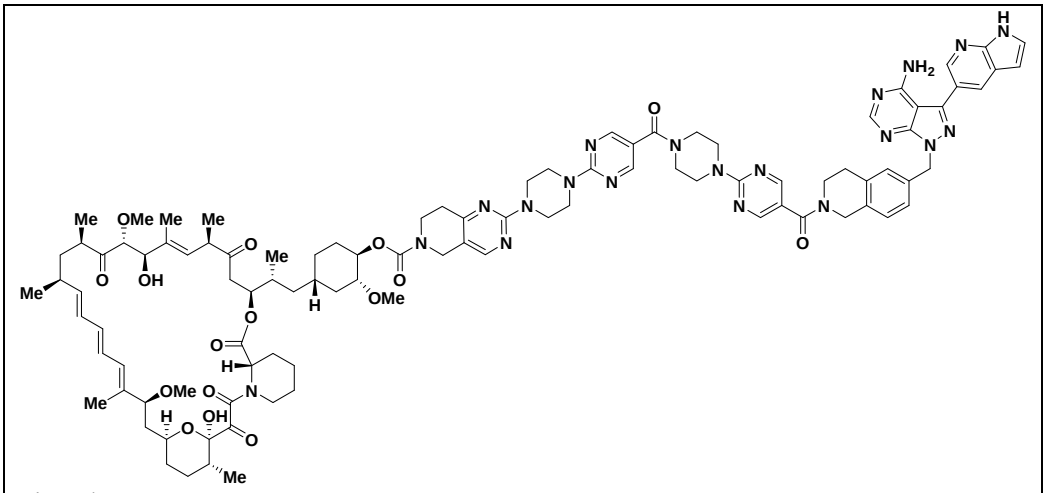
Ejemplo 131



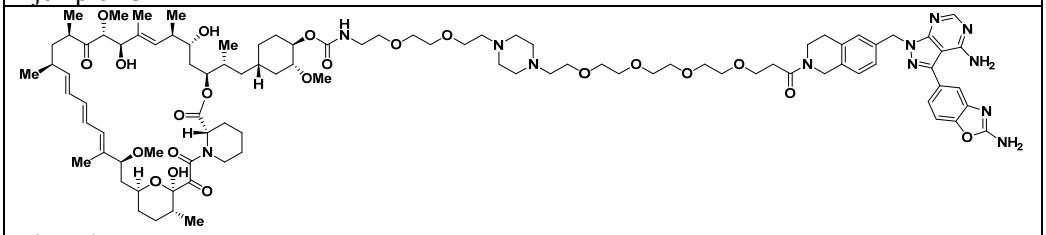
Ejemplo 132



Ejemplo 133

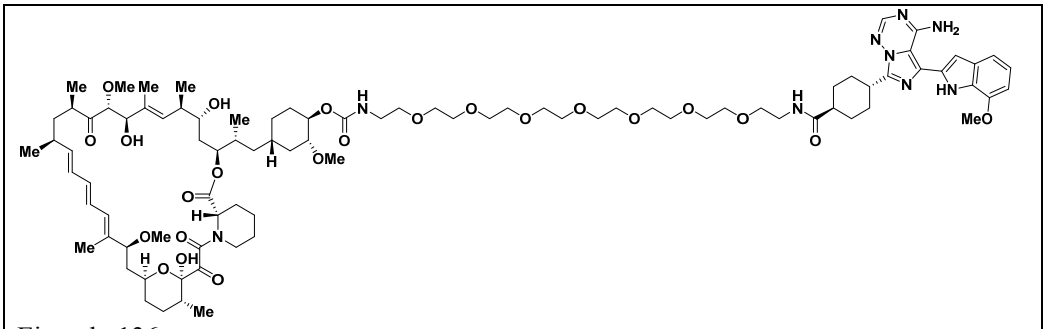


Ejemplo 134

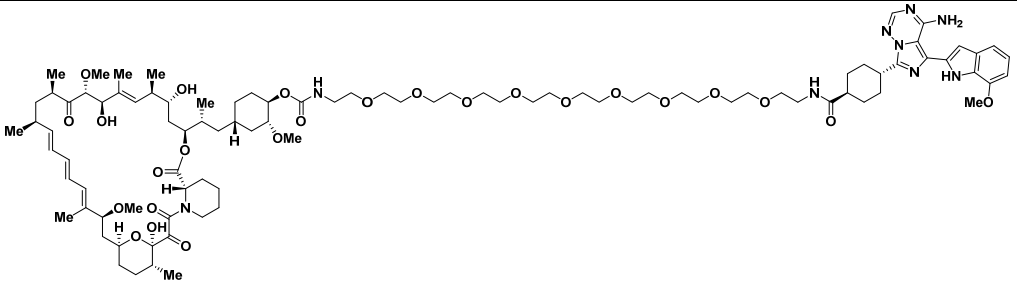


Ejemplo 135

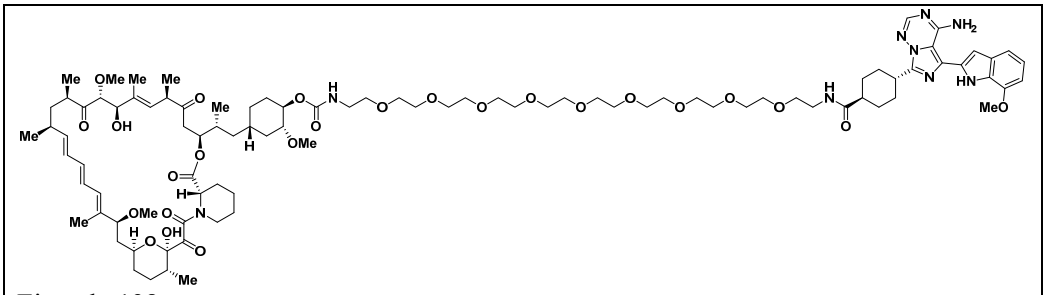
[00166] En algunas formas de realización, la presente divulgación provee un compuesto seleccionado entre los siguientes o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo,



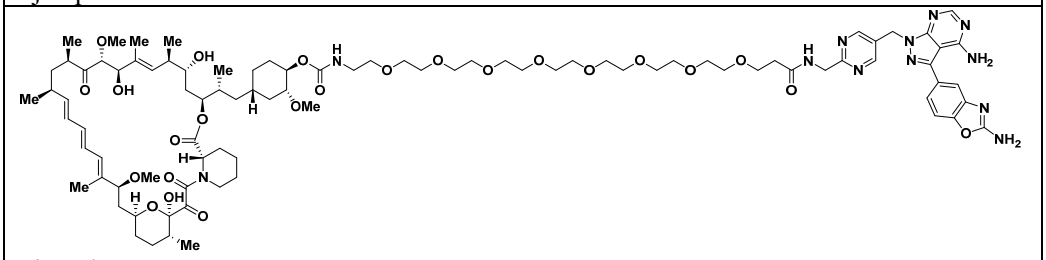
Ejemplo 136



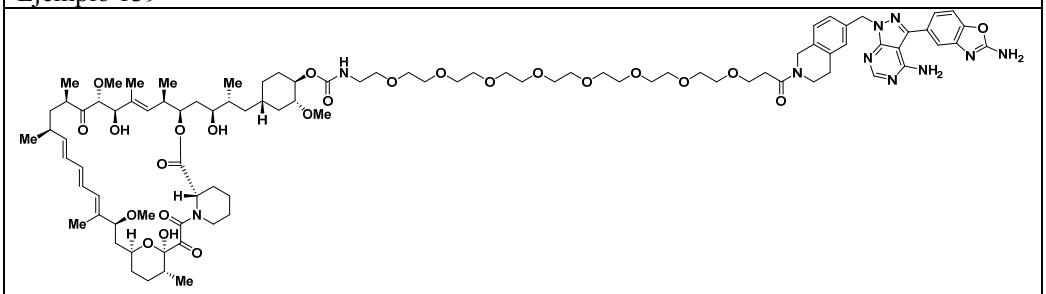
Ejemplo 137



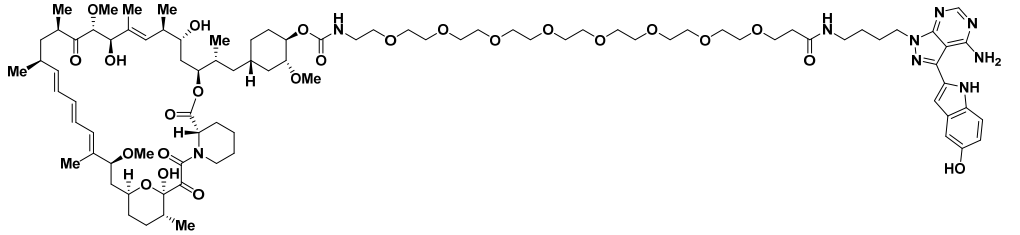
Ejemplo 138



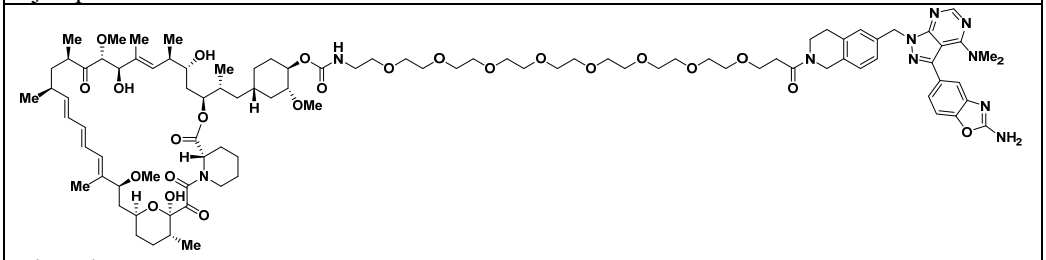
Ejemplo 139



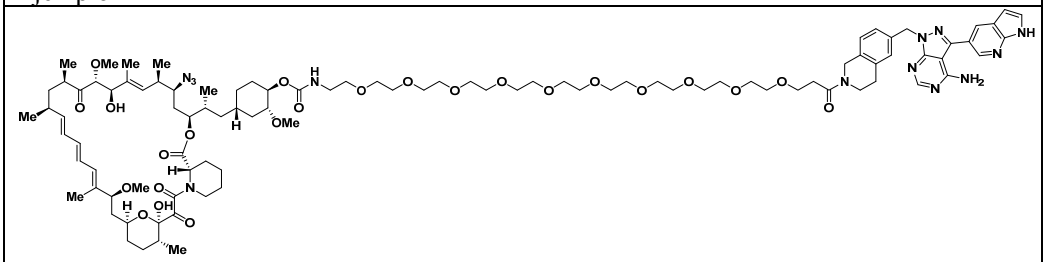
Ejemplo 140



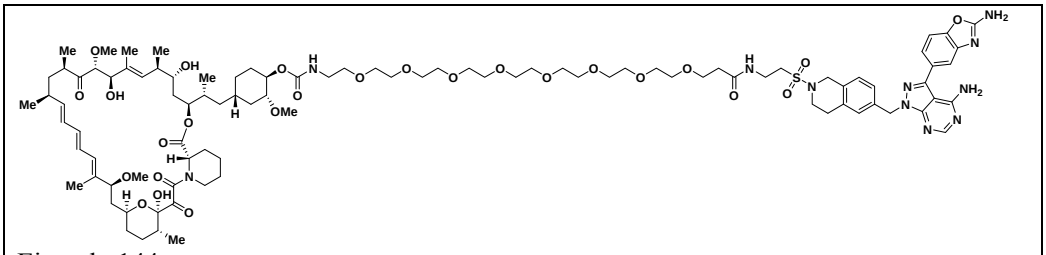
Ejemplo 141



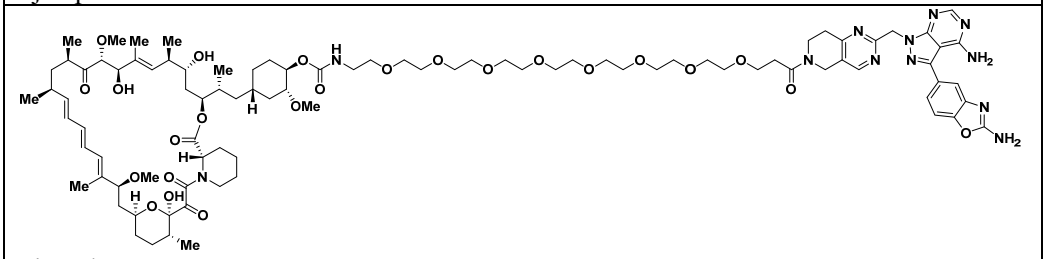
Ejemplo 142



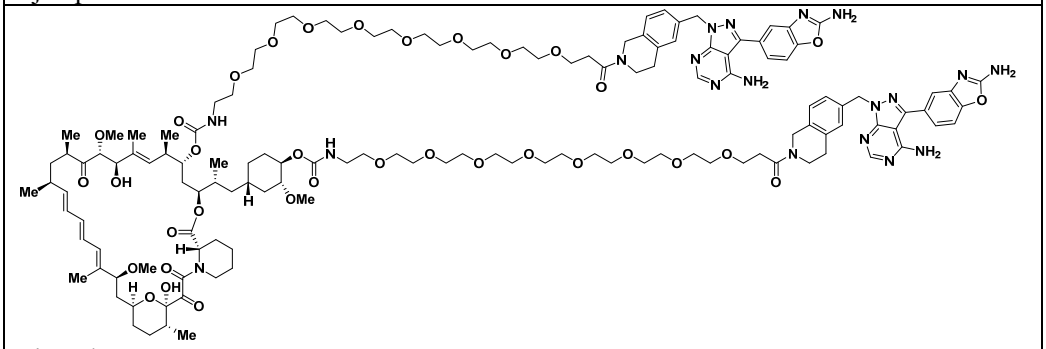
Ejemplo 143



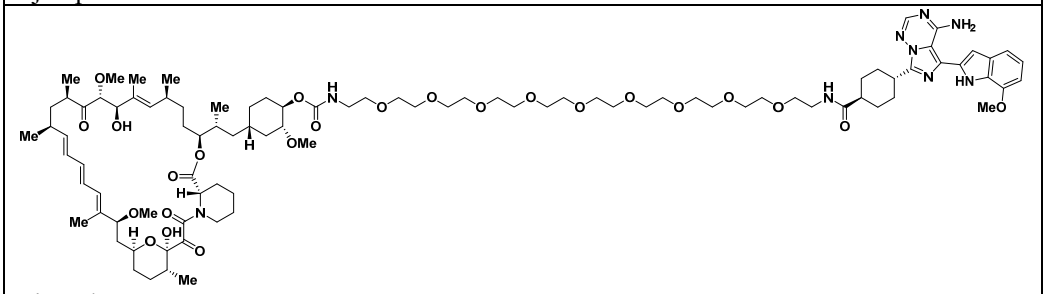
Ejemplo 144



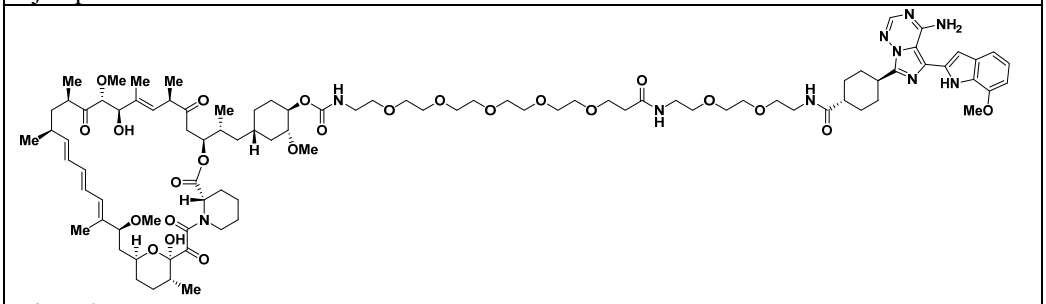
Ejemplo 145



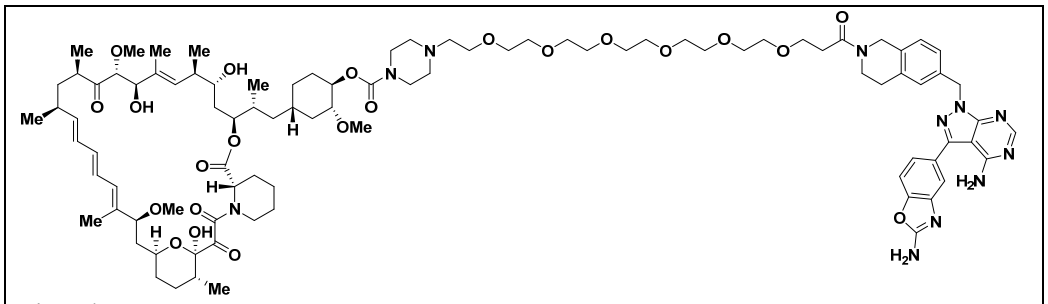
Ejemplo 146



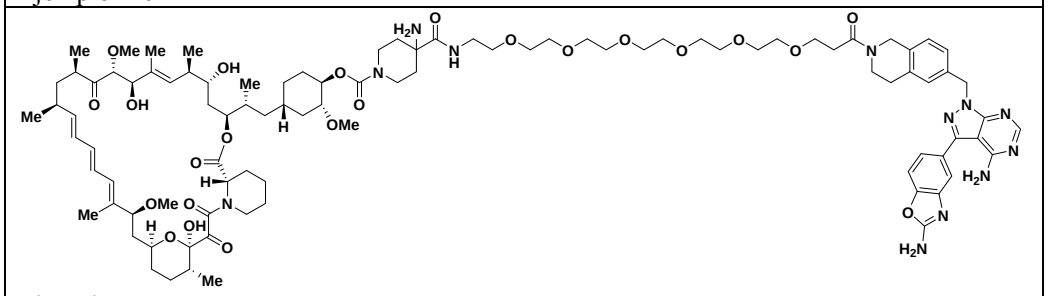
Ejemplo 147



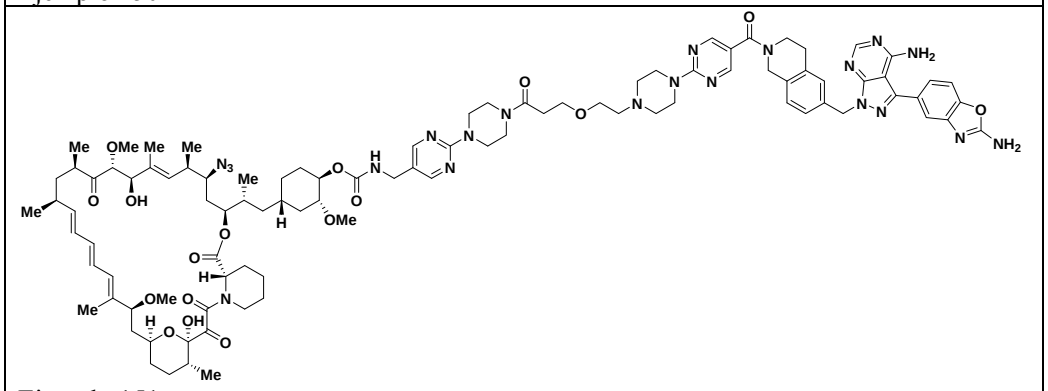
Ejemplo 148



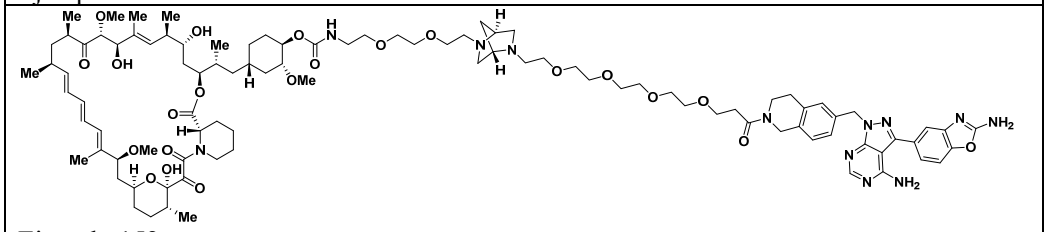
Ejemplo 149



Ejemplo 150



Ejemplo 151



Ejemplo 152

[00167] Los compuestos de la divulgación pueden incluir sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se divulgan en la presente. Las "sales farmacéuticamente aceptables" representativas pueden incluir, por ejemplo, sales solubles agua e insolubles en agua, tales como las sales de acetato, amsonato (4,4-diaminoestilben-2,2-disulfonato), bencensulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato,

glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, ioduro, setionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina sal de amonio, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meten-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, *p*-toluensulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfatos, sulfosalicilato, suramato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

[00168] Una “sal farmacéuticamente aceptable” también puede incluir sales de adición ácida y básica. Una "sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no sean indeseables desde un punto de vista biológicos u otros, y que se pueden formar con ácidos inorgánicos, tales como, pero en un sentido no taxativo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y semejantes, y ácidos orgánicos, tales como, pero en un sentido no taxativo, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido múcico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y semejantes.

[00169] Una "sal de adición básica farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente indeseables y tampoco indeseables de otra manera. Estas sales se pueden preparar mediante adición de una base inorgánica u orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas pueden incluir, en un sentido no taxativo, sales de sodio,

potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y semejantes. Por ejemplo, las sales inorgánicas pueden incluir, pero en un sentido no taxativo, sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas pueden incluir, pero en un sentido no taxativo, aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como amonio, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y semejantes.

[00170] A menos que se defina de otra manera, las estructuras representadas en la presente también puede incluir compuestos que solamente difieren en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la estructura de la presente excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un átomo de carbono por ^{13}C o ^{14}C, o el reemplazo de un átomo de nitrógeno por ^{15}N, o el reemplazo de un átomo de oxígeno por ^{17}O o ^{18}O se encuentran dentro del alcance de la divulgación. Dichos compuestos marcados isotópicamente son de utilidad como herramientas de investigación o de diagnóstico.

[00171] En algunas formas de realización, se puede introducir uno o más átomos de deuterio en la unidad PEG de cualquier compuesto de la presente invención. Los mecanismos para efectuar dichas modificaciones son conocidos en el arte comenzando a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, tales como unidades de construcción de hidroxilamina enriquecidos isotópicamente. En algunas formas de realización, se puede introducir un tritio o un deuterio en la posición C32 de los compuestos de la presente invención usando, por ejemplo, un agente reductor isotópicamente puro disponible comercialmente y métodos conocidos por los especialistas en el arte. En algunas formas de realización, se puede introducir ^{14}C en la unidad carbamato C40 de los compuestos de la presente invención usando materiales y métodos disponibles comercialmente conocidos por los especialistas en el arte. En algunas formas de realización, se puede introducir un isótopo, tal como deuterio o tritio, en el sustituyente R^{40a} de un compuesto de las Fórmulas Ia, Ic, I o II, usando materiales de partida disponibles comercialmente y métodos conocidos por los especialistas en el arte.

Método de síntesis de los compuestos divulgados

[00172] Los compuestos de la presente divulgación se pueden elaborar mediante una variedad de métodos, que incluyen una química estándar. Las rutas de síntesis adecuadas se muestran en los Esquemas que se describen más adelante.

[00173] Los compuestos de cualquiera de las fórmulas que se describen en la presente se pueden preparar mediante métodos conocidos en el arte de la síntesis orgánica como se ilustra en parte en los siguientes esquemas de síntesis y ejemplos. En los esquemas que se describirán más adelante, se comprenderá que se pueden emplear grupos protectores para grupos sensibles o reactivos, cuando fuera necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Sinthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son evidentes para los especialistas en el arte. Los procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán consistentes con la preparación de los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, II o IIb, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

[00174] Los compuestos de cualquiera de las fórmulas que se describen en la presente se pueden preparar mediante métodos que evitan el uso de reacciones de cicloadición mediadas por metales que requieren el uso de compuestos que contienen azida. Los compuestos que contienen azida presentan peligros potenciales de seguridad asociados con su preparación y almacenamiento (por ejemplo, una explosión debido a una descomposición con gran liberación de energía). Además, los esquemas de reacción de la presente pueden evitar el uso de metales como cobre o rutenio en los penúltimos o últimos pasos de síntesis, lo cual puede ser ventajoso. La posibilidad de evitar el uso de los metales cobre o rutenio en los penúltimos o últimos pasos de síntesis reduce el potencial de contaminación de los compuestos finales con impurezas de metales indeseables.

[00175] Dado que la rapamicina puede ser un material de partida costoso, los buenos rendimientos de las reacciones constituyen una ventaja. Los esquemas de reacción de la presente proporcionan mejores rendimientos que otros esquemas de reacción. En los esquemas de reacción de la presente, no hay necesidad de una alquilación en el hidroxilo C40 de la rapamicina, lo cual es ventajoso para proveer un rendimiento tanto como 5 veces mayor

en la preparación de compuestos bivalentes a partir de rapamicina en comparación con otros esquemas de reacción.

[00176] Hay una mejora de síntesis adicional asociada con los mejores rendimientos. La posibilidad de evitar la necesidad de una alquilación en el hidroxilo C40 provee un rendimiento general tanto como 5 veces mayor en la preparación de compuestos bivalentes a partir de rapamicina.

[00177] Los especialistas en el arte podrán reconocer si existe un estereocentro en cualquiera de los compuestos de la presente divulgación. Por lo tanto, la presente divulgación puede incluir ambos estereoisómeros posibles (a menos que se especifique en la síntesis) y no solo incluirá los compuestos racémicos sino también los enantiómeros y/o diastereómeros individuales. Cuando un compuesto se desea como un solo enantiómero o diasterómero, se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o de cualquier intermediario adecuado. La resolución del producto final, de un intermediario o de un material de partida se puede efectuar mediante cualquier método adecuado conocido en el arte. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Preparación de los compuestos

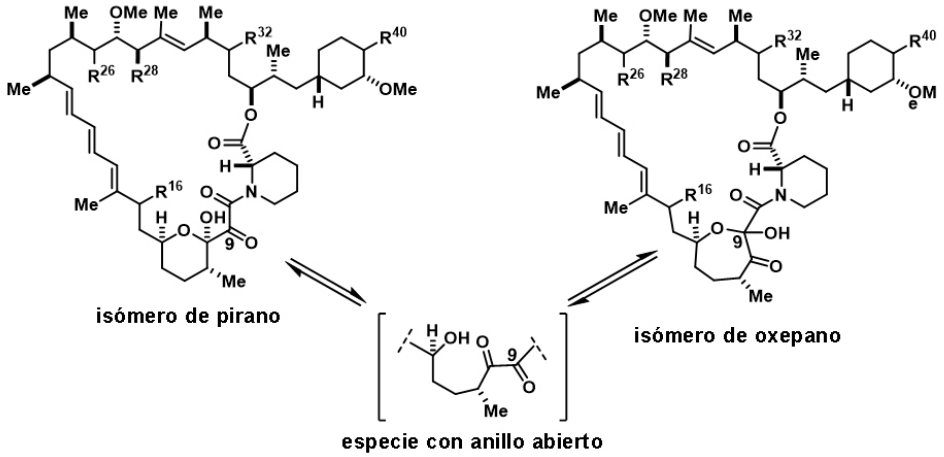
[00178] Los compuestos que se describen en la presente se pueden obtener a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o se pueden sintetizar usando procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

[00179] Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar de numerosas maneras bien conocidas por los especialistas en el arte de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden sintetizar usando los métodos que se describen más adelante, junto con los métodos de síntesis conocidos en el arte de la química de síntesis orgánica, o variaciones de los mismos como podrán apreciar los especialistas en el arte. Estos métodos pueden incluir, pero en un sentido no taxativo, los métodos que se describirán a continuación.

[00180] El término "tautómeros" se refiere a un conjunto de compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, pero difieren en la conectividad de los enlaces y están en equilibrio entre sí. Un "tautómero" es un miembro individual de este conjunto de compuestos. Típicamente, se dibuja un solo tautómero pero se comprenderá que se pretende que esta estructura individual represente todos los tautómeros posibles que pudieran existir.

Los ejemplos pueden incluir una tautomería de enol-cetona. Cuando se dibuja una cetona se podrá comprender que ambas formas de enol y cetona forman parte de la divulgación.

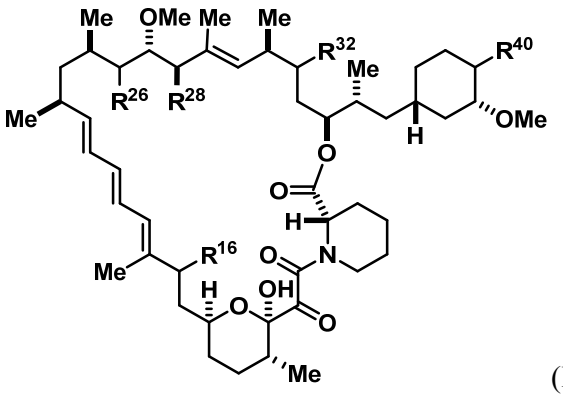
[00181] Además de los tautómeros que pueden existir en todos los grupos amida, carbonilo y oxima en los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II o IIb, los compuestos de esta familia se interconvierten fácilmente por medio de una especie de apertura de anillo entre dos importantes formas isoméricas, conocidas como isómeros de pirano y oxepano (ilustrados en el esquema). Esta interconversión puede ser promovida por iones de magnesio, condiciones ligeramente ácidas o sales de alquilamina, como se describe en las siguientes referencias: i) Hughes, P. F.; Musser, J.; Conklin, M.; Russo, R. 1992. *Tetrahedron Lett.,* 33(33): 4739-32; ii) Zhu, T. 2007, Patente de los EEUU N°: 7.241.771; Wyeth; iii) Hughes, P.F. 1994, Patente de los EEUU N°: 5.344.833; American Home Products Corp. En el siguiente esquema se muestra una interconversión entre los isómeros de pirano y oxepano en los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II o IIb.



[00182] Dado que esta interconversión tiene lugar bajo condiciones suaves, y que la posición del equilibrio termodinámico puede variar entre diferentes miembros de los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II o IIb, se contemplan ambos isómeros para los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II o IIb. A efectos de una mayor brevedad, se muestra la forma del isómero de pirano de todos los intermediarios y compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II o IIbis.

Abordajes de ensamblaje general para rapálogos bifuncionales

[00183] Con referencia a los siguientes esquemas, la rapamicina es de la Fórmula RAP,



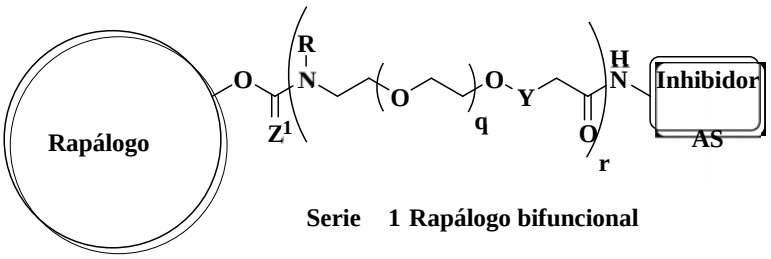
(RAP)

donde R^{16} es -OCH_3; R^{26} es =O; R^{28} es –OH; R^{32} es =O; y R^{40} es –OH. Un "rapálogo" se refiere a un análogo o derivado de la rapamicina. Por ejemplo, con referencia a los siguientes esquemas, un rapálogo puede ser una rapamicina que está sustituida en cualquier posición, tales como R^{16}, R^{26}, R^{28}, R^{32} o R^{40}. Un inhibidor del sitio activo (inhibidor AS) es un inhibidor de sitio activo de mTOR. En determinadas formas de realización, el inhibidor AS está representado por B, en las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II o IIb.

Serie 1 de rapálogos bifuncionales

[00184] En el siguiente Esquema 1 se muestra la estructura general de la Serie 1 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7, y r = 1 a 6. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II ó IIb), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

Esquema 1. Serie 1 de rapálogos bifuncionales.

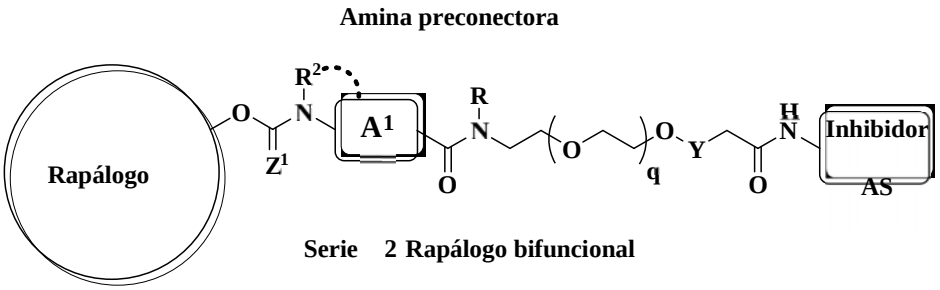


Serie 1 Rapálogo bifuncional

Serie 2 de rapálogos bifuncionales

[00185] En el siguiente Esquema 2 se muestra la estructura general de la Serie 2 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. La amina preconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II ó IIb), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

Esquema 2. Serie 2 de rapálogos bifuncionales.

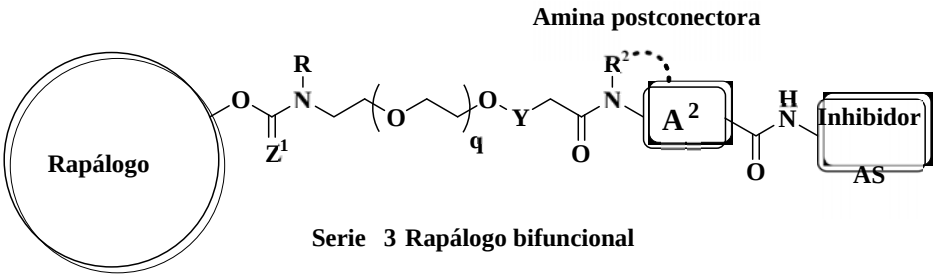


Serie 2 Rapálogo bifuncional

Serie 3 de rapálogos bifuncionales

[00186] En el siguiente Esquema 3 se muestra la estructura general de la Serie 3 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. La amina postconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II ó IIb), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

Esquema 3. Serie 3 de rapálogos bifuncionales

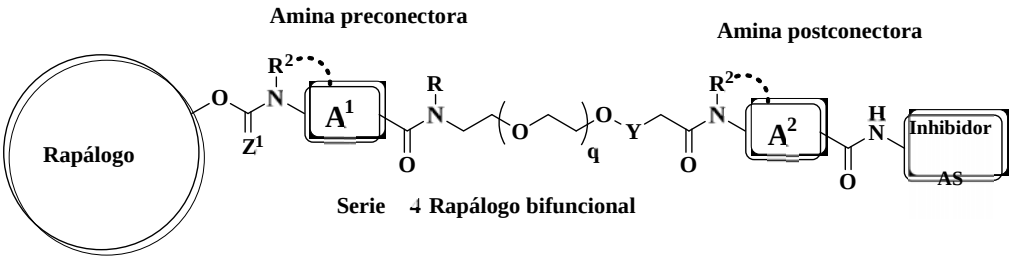


Serie 3 Rapálogo bifuncional

Serie 4 de rapálogos bifuncionales

[00187] En el siguiente Esquema 4 se muestra la estructura general de la Serie 4 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. Las aminas pre y postconectoras pueden incluir, cada una, sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II ó IIb), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

Esquema 4. Serie 4 de rapálogos bifuncionales



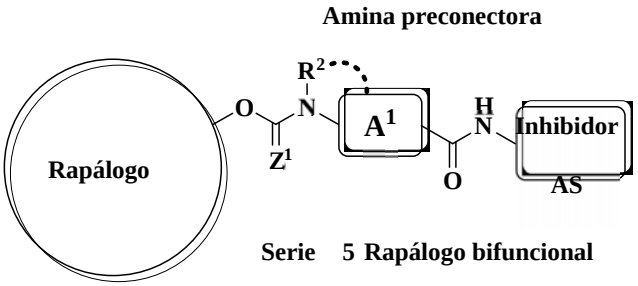
Serie 4 Rapálogo bifuncional

Serie 5 de rapálogos bifuncionales

[00188] En el siguiente Esquema 5 se muestra la estructura general de la Serie 5 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, la amina preconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al

rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II ó IIb), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

Esquema 5. Serie 5 de rapálogos bifuncionales

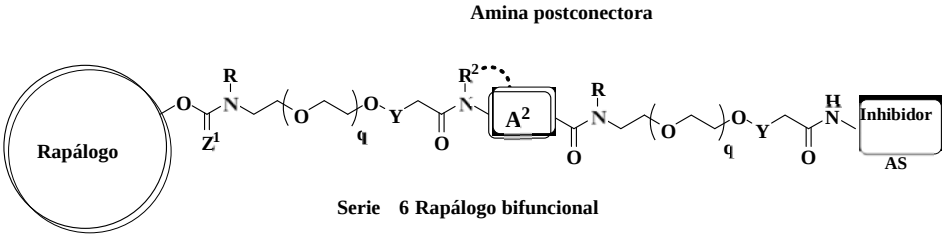


Serie 5 Rapálogo bifuncional

Serie 6 de rapálogos bifuncionales

[00189] En el siguiente Esquema 6 se muestra la estructura general de la Serie 6 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. La amina postconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II ó IIb), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

Esquema 6. Serie 6 de rapálogos bifuncionales.

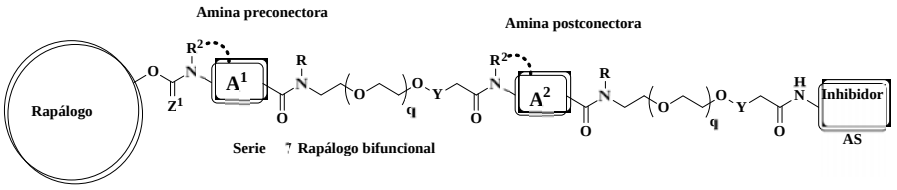


Serie 6 Rapálogo bifuncional

Serie 7 de rapálogos bifuncionales

[00190] En el siguiente Esquema 7 se muestra la estructura general de la Serie 7 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. Las aminas pre y postconectoras pueden incluir, cada una, sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II ó IIb), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

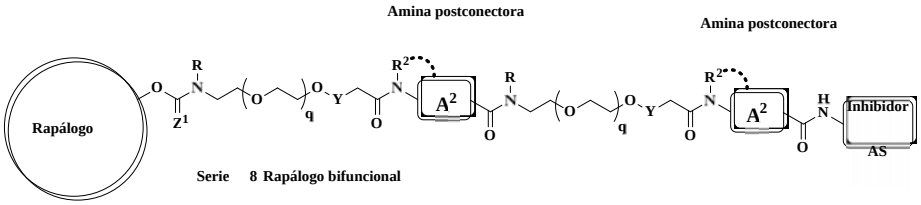
Esquema 7. Serie 7 de rapálogos bifuncionales



Serie 8 de rapálogos bifuncionales

[00191] En el siguiente Esquema 8 se muestra la estructura general de la Serie 8 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. La amina postconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II ó IIb), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

Esquema 8. Serie 8 de rapálogos bifuncionales



Serie 8 Rapálogo bifuncional

Composiciones farmacéuticas

[00192] Otro aspecto provee una composición farmacéutica que incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00193] En las formas de realización de las composiciones farmacéuticas, un compuesto de la presente invención, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede incluir en una cantidad terapéuticamente eficaz.

[00194] La administración de los compuestos o las composiciones divulgadas se puede llevar a cabo mediante cualquier modo de administración para agentes terapéuticos. Estos modos pueden incluir una administración sistémica o local, tales como los modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmico, subcutáneo, vaginal, bucal, rectal, tópico, intratecal o intracraneal.

[00195] En algunas formas de realización, la administración puede significar una administración oral, una administración como un supositorio, por contacto tópico, mediante administración intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralesión, intratecal, intracraneal, intranasal o subcutánea, o el implante de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, con una bomba miniosmótica, a un sujeto. La administración se puede realizar por cualquier ruta, inclusive las vías parenteral y transmucosa (por ejemplo, bucal, sublingual, palatina, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, la vía intravenosa, intramuscular, intraarteriolar, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero en un sentido no taxativo, el uso de formulaciones liposómicas, infusión intravenosa, parches transdérmicos, *etc.* Las composiciones de la presente divulgación se pueden administrar por vía transdérmica, por una ruta tópica, formuladas como barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles. Las preparaciones orales incluyen comprimidos, píldoras, polvos, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas, obleas, geles, jarabes, lechadas, suspensiones,

etc., que sean adecuadas para su ingesta por el paciente. Las preparaciones de formas sólidas incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Las preparaciones de formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Las composiciones de la presente divulgación pueden incluir adicionalmente componentes que proporcionen una liberación y/o bienestar sostenidos. Dichos componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos, de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos de vehículos para fármacos finamente divididos. Estos componentes se describen con mayor detalle en las Patentes de los EEUU N°: 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162; y 4.861.760. El contenido completa de estas patentes se incorpora por completo en la presente a modo de referencia para todo fin. Las composiciones de la presente divulgación también se pueden administrar como microesferas para una liberación lenta en el cuerpo. Por ejemplo, las microesferas se pueden administrar mediante inyección intradérmica de dichas microesferas que contienen al fármaco, que es liberado lentamente de manera subcutánea (véase Rao, *J. Biomater Set Polim. Ed*. 7: 623-645, 1995; como formulaciones en gel biodegradables e inyectable (véase, por ejemplo, Gao *Pharm. Res*. 12: 857-863, 1995); o como microesferas para una administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol*. 49: 669-674, 1997). En otra forma de realización, las formulaciones de las composiciones de la presente divulgación se pueden administrar mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o son incorporadas por endocitosis, es decir, empleando ligandos para receptores que están unidos al liposoma, que se unen a los receptores de proteínas de membrana en la superficie de la célula dando como resultado una endocitosis. El uso de liposomas, en particular cuando la superficie del liposoma lleva ligandos para receptores específicos de las células blanco, o que son dirigidos preferencialmente de otra manera a un órgano específico, permite enfocar la administración de las composiciones de la presente invención a las células blanco *in vivo*. (Véase, por ejemplo, Al-Muhammed, *J. Microencapsul*. 13: 293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol*. 6: 698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm*. 46: 1576-1587, 1989). Las composiciones de la presente divulgación también se pueden administrar como nanopartículas.

[00196] Según el modo de administración pretendido, los compuestos o las composiciones farmacéuticas divulgadas se pueden encontrar como formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas tales como, por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación temporal, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos,

líquidos, suspensiones o semejantes, a veces como dosificaciones unitarias y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Asimismo, también se pueden administrar en una forma intravenosa (tanto como bolo e infusión), intraperitoneal, intratecal, subcutánea o intramuscular, y todas las formas utilizadas que son bien conocidas por los especialistas en el arte de la farmacéutica.

[00197] Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden un compuesto de la divulgación y un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como a) un diluyente, por ejemplo, agua purificada, aceites de triglicéridos tal como un aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado o mezclas de los mismos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de alazor, aceites de pescado, tales como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de los mismos, ácidos grasos omega-3 o derivados de los mismos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, por ejemplo, silicio, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; también para los comprimidos; c) un aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un desintegrante, por ejemplo, almidones, agar, metilcelulosa, bentonita, goma de xantán, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; e) un absorbente, colorante, saborizante y edulcorante; f) un agente emulsionante o dispersante tales como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproílo 909, labrafac, labrafilo, peceol, transcutol, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que mejora la absorción del compuesto tal como ciclodextrina, hidroxipropilciclodextrina, PEG400, PEG200.

[00198] Las composiciones líquidas, en particular inyectables se pueden preparar, por ejemplo, mediante disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto divulgado se disuelve, o se mezcla, con un solvente farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, agua, salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y semejantes, para así formar una solución o suspensión isotónica inyectable. Se pueden usar proteínas, tales como albúmina, partículas de quilomicrón o proteínas del suero, para solubilizar los compuestos divulgados.

[00199] Los compuestos divulgados también se pueden formular como un supositorio que se puede preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas; usando polialquilenglicoles, tal como propilenglicol, como el vehículo.

[00200] Los compuestos divulgados también se pueden administrar en la forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar con una variedad de fosfolípidos, que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas formas de realización, se hidrata una película de los componentes de lípidos con una solución acuosa del fármaco para formar una capa de lípidos que encapsula al fármaco como se describe, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N°: 5.262.564, cuyo contenido se incorpora en la presente a modo de referencia.

[00201] Los compuestos divulgados también se pueden administrar usando anticuerpos monoclonales, como vehículos individuales con los cuales se acoplan los compuestos divulgados. Los compuestos divulgados también se pueden unir a polímeros solubles como vehículos de direccionamiento de fármacos. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol o polietilenoxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoílo. Aún más, los compuestos divulgados se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables de utilidad para lograr una liberación controlada de una droga, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos. En una forma de realización, los compuestos divulgados no se unen de manera covalente a un polímero, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico o un poliacrilato.

[00202] En general, se utiliza una administración parenteral inyectable para las inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Las preparaciones inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas o formas sólidas adecuadas para disolver un líquido antes de la inyección.

[00203] Otro aspecto de la divulgación se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente divulgación y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo

farmacéuticamente aceptable también puede incluir un excipiente, un diluyente o un agente tensioactivo.

[00204] Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales de mezclado, granulado o recubrimiento, respectivamente, y las composiciones farmacéuticas de la presente pueden contener entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 99%, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 90% o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% del compuesto divulgado en peso o en volumen.

[00205] Los compuestos que se describen en la presente se pueden usar combinados entre sí, con otros agentes activos conocidos por su utilidad en el tratamiento de cáncer, una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad metabólica, una enfermedad neurodegenerativa, una infección por hongos o rechazo de transplantes, o con agentes complementarios que no son eficaces por sí solos, pero pueden contribuir en la eficacia del agente activo. Los compuestos que se describen en la presente se pueden usar en combinación con otros agentes activos conocidos por ser agentes longevos o agentes antienvejecimiento.

[00206] En las formas de realización de las composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica puede incluir un segundo agente (por ejemplo, un agente terapéutico). En las formas de realización de las composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica puede incluir un segundo agente (por ejemplo, un agente terapéutico) en una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un agente anticáncer. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un agente inmunoterapéutico. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un agente inmunooncológico. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un agente anti-enfermedad autoinmune. En las formas de realización, el segundo agente es un agente anti-enfermedad inflamatoria. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un agente anti-enfermedad neurodegenerativa. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un agente anti-enfermedad metabólica. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un agente anti-enfermedad cardiovascular. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un agente anti-envejecimiento. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un agente de longevidad. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un agente para tratar o prevenir el rechazo de transplantes. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un agente para

tratar o prevenir una infección por hongos. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un represor del sistema inmunológico. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un modulador de mTOR. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un inhibidor de mTOR. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un inhibidor del sitio activo de mTOR. En determinadas formas de realización, el segundo agente es una rapamicina. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un análogo de rapamicina. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un inhibidor de la vía de mTOR. En determinadas formas de realización, el segundo agente es un inhibidor de CDK4/6; anti-PD1/PD-L1, un inhibidor de PI3K o un inhibidor de Ras.

[00207] Los términos "agente anticáncer" o "fármaco anticáncer" se usan de acuerdo con su significado simple común y se refiere a una composición (por ejemplo, un compuesto, fármaco, antagonista, inhibidor, modulador) que presenta propiedades antineoplásicas o la capacidad para inhibir el crecimiento o la proliferación de células. En algunas formas de realización, un agente anticáncer es un agente quimioterapéutico. En algunas formas de realización, un agente anticáncer es un agente aprobado por la FDA, o una agencia reguladora similar de un país distinto de EEUU, para el tratamiento de cáncer. Los ejemplos de agentes anticáncer incluyen, pero en un sentido no taxativo, rapamicina, un análogo de rapamicina, bevacizumab, PP242, ΓN 128, MLN0128, anti-andrógenos (por ejemplo, Casodex, Flutamida, MDV3100 o ARN-509), inhibidores de MEK (por ejemplo, MEKl, MEK2 o MEKl y MEK2) (por ejemplo, XL518, CI-1040, PD035901, selumetinib/AZD6244, GSK1 120212/trametinib, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, busulfán, melfalán, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosoureas, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina), triazenos (decarbazina)), antimetabolitos (por ejemplo, 5-azatioprina, leucovorina, capecitabina, fludarabina, gemcitabina, pemetrexed, raltitrexed, un análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, Citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina), etc.), alcaloides vegetales (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, paclitaxel,

docetaxel, etc.), inhibidores de una topoisomerasa (por ejemplo, irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido (VP 16), fosfato de etopósido, tenipósido, etc.), antibióticos antitumorales (por ejemplo, doxorubicina, adriamicina, daunorubicina, epirubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compuestos basados en platino (por ejemplo, cisplatino, oxaloplatino, carboplatino), antracendiona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiurea), un derivado de metilhidrazina (por ejemplo, procarbazina), un supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), inhibidores de la señalización de proteína quinasas activadas por mitógeno (por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002), inhibidores de mTOR, anticuerpos (por ejemplo, rituxán), 5-aza-2'-desoxicitidina, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec.RTM.), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), bortezomib, trastuzumab, anastrozol; inhibidores de la angiogénesis; antiandrógenos, antiestrógeno; oligonucleótidos antisentido; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; arginina desaminasa; antagonistas de BCR/ABL; derivados de beta-lactama; un inhibidor de bFGF; bicalutamida; derivados de camptotecina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); análogos de clomifeno; citarabina dacliximab; dexametasona; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; finasteride; fludarabine; clorhidrato de fluorodaunorunicina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; inhibidores de gelatinasa; gemcitabine; inhibidores de glutatión; hepsulfam; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor de factor de crecimiento tipo insulina 1; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alfa interferón de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de la matriz; inhibidor de MIF; mifepristona; ARN de hebra doble no coincidente; anticuerpo monoclonal; extracto de paredes de células micobacterianas; moduladores de óxido nítrico; oxaliplatino; panomifeno; pentrozol; inhibidores de fosfatasa; un inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; prednisona; inhibidores de proteasoma; inmunomoduladores basados en la proteína A; un inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; inhibidores de la ras farnesilo proteína transferasa; inhibidores de ras; un inhibidor de ras-GAP; ribozimas; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión al

antígeno de cadena simple; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; inhibidores de estromelisina; glicosaminglicanos sintéticos; tamoxifeno metiodida; inhibidores de telomerasas; hormona estimulante de tiroides; inhibidores de la traducción; inhibidores de la tirosina quinasa; antagonistas del receptor de uroquinasa; esteroides (por ejemplo, dexametasona), finasteride, inhibidores de aromatasa, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) tales como goserelina o leuprolida, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinilestradiol), antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida), inmunoestimulantes (por ejemplo, bacilo de Calmette-Guerin (BCG), levamisol, interleuquina-2, alfa-interferón, etc.), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, los monoclonal anticuerpos anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR y anti-VEGF), inmunotoxinas (por ejemplo, el conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD33-caliqueamicina, conjugado del anticuerpo monoclonal anti-CD22-exotoxina de pseudomonas, etc.), radioinmunoterapia (por ejemplo, conjugado de un anticuerpo monoclonal anti-CD20 con $^{U\ 1}$ln, ^{90}Y o ^{131}I, etc.), triptolida, homoharringtonina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, topotecano, itraconazol, vindesina, cerivastatina, vincristina, deoxiadenosina, sertralina, pitavastatina, irinotecano, clofazimina, 5-noniloxitriptamina, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, inhibidores de EGFR, una terapia o agente terapéutico dirigido a un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo gefitinib (Iressa™), erlotinib (Tarceva™), cetuximab (Erbitux™), lapatinib (Tykerb™), panitumumab (Vectibix™), vandetanib (Caprelsa™), afatinib/BIBW2992, CI-1033/canertinib, neratinib/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinib/PF299804, OSI-420/desmetilerlotinib, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenib, imatinib, sunitinib, dasatinib, pirrolbenzodiazepinas (por ejemplo tomaimicina), carboplatino, análogos de CC-1065 y CC-1065 incluyendo amino-CBI, mostazas de nitrógeno (tales como clorambucilo y melfalán), dolastatina y análogos de dolastatina (incluyendo auristatinas: por ejemplo, auristatina E monometilo), antibióticos de antraciclina (tales como doxorubicina, daunorubicina, etc.), duocarmicinas y análogos de duocarmicina, enediinas (tales como neocarzinostatina y caliqueamicinas), derivados de leptomicina, maitansinoides y análogos de maitansinoides (por ejemplo, mertansina), metotrexato, mitomicina C, taxoides, vinca alcaloides (tales como vinblastina y vincristina), epotilonas

(por ejemplo, epotilona B), camptotecina y sus análogos clínicos topotecano y irinotecano, ΓNK128, PP242, PP121, MLN0128, AZD8055, AZD2014, VP-BEZ235, BGT226, SFl 126, Torina 1, Torina 2, WYE 687, sal de WYE 687 (por ejemplo, clorhidrato), PF04691502, PI-103, CC-223, OSI-027, XL388, KU-0063794, GDC-0349, PKI-587, rapamicina, deforolimus (AP23573, MK-8669, ridaforolimus), temsirolimus (CCI-779), ABT478, everolimus (RAD001) o semejantes.

mTOR y métodos de tratamiento

[00208] El término "mTOR" se refiere a la proteína "blanco mecánico de rapamicina (serina/treonina quinasa)" o "blanco de rapamicina de mamífero". El término "mTOR" puede hacer referencia a la secuencia de nucleótidos o a la secuencia proteica del mTOR humano (por ejemplo, Entrez 2475, Uniprot P42345, RefSeq NM_004958, o RefSeq NP_004949) (SEQ ID N°: 1). El término "mTOR" puede incluir tanto la forma de tipo salvaje de las secuencias de nucleótidos o de proteínas así como cualquier mutante de las mismas. En algunas formas de realización, "mTOR" es mTOR de tipo salvaje. En algunas formas de realización, "mTOR" comprende una o más formas mutantes. El término "mTOR" XYZ se refiere a una secuencia de nucleótidos o proteica de un mTOR mutante, en donde el aminoácido indicado con Y de mTOR que normalmente tiene un aminoácido X en el tipo salvaje, en su lugar tiene un aminoácido Z en el mutante. En algunas formas de realización, un mTOR es el mTOR humano. En algunas formas de realización, el mTOR tiene la secuencia de nucleótido correspondiente al número de referencia GL206725550 (SEQ ID N°: 2). En algunas formas de realización, el mTOR tiene la secuencia de nucleótidos correspondiente a RefSeq NM_004958.3 (SEQ ID N°: 2). En algunas formas de realización, el mTOR tiene la secuencia proteica correspondiente al número de referencia GL4826730 (SEQ ID N°: 1). En algunas formas de realización, el mTOR tiene la secuencia proteica correspondiente a RefSeq NP_004949.1 (SEQ ID N°: 1). En algunas formas de realización, el mTOR tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

MLGTGPAAATTAATTSSNVSVLQQFASGLKSRNEETRAKAAKELQHYVTMELREMS
QEESTRFYDQLNHHIFELVSSSDANERKGGILAIASLIGVEGGNATRIGRFANYLRNLL
PSNDPWMEMASKAIGRLAMAGDTF
TAEYVEFEVKRALEWLGADRNEGRRHAAVLVLRELAISVPTFFFQQVQPFFDNIFVA
VWDPKQAIREGAV
AALRACLILTTQREPKEMQKPQWYRHTFEEAEKGFDETLAKEKGMNRDDRIHGALL

ILNELVRISSMEGE
RLREEMEEITQQQLVHDKYCKDLMGFGTKPRHITPFTSFQAVQPQQSNALVGLLGYS
SHQGLMGFGTSPS
PAKSTLVESRCCRDLMEEKFDQVCQWVLKCRNSKNSLIQMTILNLLPRLAAFRPSAF
TDTQYLQDTMNHV
LSCVKKEKERTAAFQALGLLSVAVRSEFKVYLPRVLDIIRAALPPKDFAHKRQKAMQ
VDATVFTCISMLA
RAMGPGIQQDIKELLEPMLAVGLSPALTAVLYDLSRQIPQLKKDIQDGLLKMLSLVL
MHKPLRHPGMPKG
LAHQLASPGLTTLPEASDVGSITLALRTLGSFEFEGHSLTQFVRHCADHFLNSEHKEIR
MEAARTCSRLL
TPSIHLISGHAHVVSQTAVQVVADVLSKLLWGITDPDPDIRYCVLASLDERFDAHLA
QAENLQALFVAL
NDQVFEIRELAICTVGRLSSMNPAFVMPFLRKMLIQILTELEHSGIGRIKEQSARMLGH
LVSNAPRLIRP
YMEPILKALILKLKDPDPDPNPGVINNVLATIGELAQVSGLEMRKWVDELFIIIMDML
QDSSLLAKRQVA
LWTLGQLVASTGYVVEPYRKYPTLLEVLLNFLKTEQNQGTRREAIRVLGLLGALDPY
KHKVNIGMIDQSR
DASAVSLSESKSSQDSSDYSTSEMLVNMGNLPLDEFYPAVSMVALMRIFRDQSLSHH
HTMVVQAITFIFK
SLGLKCVQFLPQVMPTFLNVIRVCDGAIREFLFQQLGMLVSFVKSHIRPYMDEIVTLM
REFWVMNTSIQS
TIILLIEQIVVALGGEFKLYLPQLIPHMLRVFMHDNSPGRIVSIKLLAAIQLFGANLDDY
LHLLLPPIVK
LFDAPEAPLPSRKAALETVDRLTESLDFTDYASRIIHPIVRTLDQSPELRSTAMDTLSS
LVFQLGKKYQI
FIPMVNKVLVRHRINHQRYDVLICRIVKGYTLADEEEDPLIYQHRMLRSGQGDALAS
GPVETGPMKKLHV
STINLQKAWGAARRVSKDDWLEWLRRLSLELLKDSSSPSLRSCWALAQAYNPMAR
DLFNAAFVSCWSELN
EDQQDELIRSIELALTSQDIAEVTQTLLNLAEFMEHSDKGPLPLRDDNGIVLLGERAA
KCRAYAKALHYK
ELEFQKGPTPAILESLISINNKLQQPEAAAGVLEYAMKHFGELEIQATWYEKLHEWE

DALVAYDKKMDTN
KDDPELMLGRMRCLEALGEWGQLHQQCCEKWTLVNDETQAKMARMAAAAAWGL
GQWDSMEEYTCMIPRDTHDGAFYRAVLALHQDLFSLAQQCIDKARDLLDAELTAM
AGESYSRAYGAMVSCHMLSELEEVIQYKLVPERREIIRQIWWERLQGCQRIVEDWQ
KILMVRSLVVSPHEDMRTWLKYASLCGKSGRLALAHKTLVLLLGVDPSRQLDHPLP
TVHPQVTYAYMKNMWKSARKIDAFQHMQHFVQTMQQQAQHAIATEDQQHKQEL
HKLMARCFLKLGEWQLNLQGINESTIPKVLQYYSAATEHDRSWYKAWHAWAVMN
FEAVLHYKHQNQARDEKKKLRHASGANITNATTAATTAATATTTASTEGSNSESEA
ESTENSPTPSPLQKKVTEDLSKTLLMYTVPAVQGFFR
SISLSRGNNLQDTLRVLTLWFDYGHWPDVNEALVEGVKAIQIDTWLQVIPQLIARIDT
PRPLVGRLIHQL
LTDIGRYHPQALIYPLTVASKSTTTARHNAANKILKNMCEHSNTLVQQAMMVSEELI
RVAILWHEMWHEG
LEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWC
RKYMKSGNVKDLTQA
WDLYYHVFRRISKQLPQLTSLELQYVSPKLLMCRDLELAVPGTYDPNQPIIRIQSIAPS
LQVITSKQRPR
KLTLMGSNGHEFVFLLKGHEDLRQDERVMQLFGLVNTLLANDPTSLRKNLSIQRYA
VIPLSTNSGLIGWV
PHCDTLHALIRDYREKKKILLNIEHRIMLRMAPDYDHLTLMQKVEVFEHAVNNTAG
DDLAKLLWLKSPSS
EVWFDRRTNYTRSLAVMSMVGYILGLGDRHPSNLMLDRLSGKILHIDFGDCFEVAM
TREKFPEKIPFRLT
RMLTNAMEVTGLDGNYRITCHTVMEVLREHKDSVMAVLEAFVYDPLLNWRLMDT
NTKGNKRSRTRTDSYS
AGQSVEILDGVELGEPAHKKTGTTVPESIHSFIGDGLVKPEALNKKAIQIINRVRDKLT
GRDFSHDDTLD VPTQVELLIKQATSHENLCQCYIGWCPFW

(SEQ ID Nº: 1)

[00209] En algunas formas de realización, el mTOR es un mTOR mutante. En las formas de realización, el mTOR mutante está asociado con una enfermedad que no está asociado con el mTOR de tipo salvaje. En algunas formas de realización, el mTOR puede incluir por lo menos una mutación de aminoácido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30 mutaciones, o cualquier rango que pueda derivarse del mismo) en comparación con la secuencia anterior.

[00210] El término "mTORC1" se refiere al complejo proteico que incluye mTOR y Raptor (proteína asociada por un regulador de mTOR). Un mTORC1 también puede incluir MLST8 (proteína letal de mamífero con SEC 13 8), PRAS40 y/o DEPTOR. El mTORC1 puede funcionar como un sensor de nutrientes/energía/redox y un regulador de la síntesis proteica. El término "vía de mTORC1" o "vía de transducción de señales mTORC1" se refiere a una vía celular que incluye mTORC1. Una vía de mTORC1 incluye los componentes de la vía corriente arriba y corriente abajo desde mTORC1. Una vía de mTORC1 es una vía de señalización que es modulada por la modulación de la actividad de mTORC1. En las formas de realización, una vía de mTORC1 es una vía de señalización que es modulada por una modulación de la actividad de mTORC1 pero no por una modulación de la actividad de mTORC2. En las formas de realización, una vía de mTORC1 es una vía de señalización que es modulada en mayor grado por una modulación de la actividad de mTORC1 que por una modulación de la actividad de mTORC2.

[00211] El término "mTORC2"se refiere al complejo proteico que incluye mTOR y RICTOR (acompañante no sensible a rapamicina de mTOR). Un mTORC2 también puede incluir GβL, mSIN1 (proteína que interactúa con la proteína quinasa activada por estrés de mamífero 1), Protor 1/2, DEPTOR, TTI1 y/o TEL2. El mTORC2 puede regular el metabolismo celular y el citoesqueleto. El término "vía de mTORC2" o "vía de transducción de señales mTORC2" se refiere a una vía celular que incluye mTORC2. Una vía de mTORC2 incluye los componentes de la vía corriente arriba y corriente abajo desde mTORC2. Una vía de mTORC2 es una vía de señalización que es modulada por la modulación de la actividad de mTORC2. En las formas de realización, una vía de mTORC2 es una vía de señalización que es modulada por una modulación de la actividad de mTORC2 pero no por una modulación de la actividad de mTORC1. En las formas de realización, una vía de mTORC2 es una vía de señalización que es modulada en mayor grado por una modulación de la actividad de mTORC2 que por una modulación de la actividad de mTORC1.

[00212] El término "rapamicina" o "sirolimus" se refiere a un macrólido producido por la bacteria *Streptomyces hygroscopicus*. La rapamicina puede impedir la activación de células T y células B. El nombre de IUPAC de la rapamicina es (3*S*, 6*R*, 7E, 9*R*, 10*R*, 12*R*, 14*S*, 15E, 17E, 19E, 21*S*, 23*S*, 26*R*, 27*R*, 34a*S*)- 9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[(l*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-

metiletil]-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoxi-3H-pirido[2,l-c][l,4]-oxaazaciclohentriacontin-l,5,l1,28,29(4H,6H,31H)-pentona. La rapamicina tiene el Nº CAS 53123-88-9. La rapamicina se puede producir mediante síntesis (por ejemplo, mediante síntesis química) o utilizando un método de producción que no incluye el uso de *Streptomyces hygroscopicus*.

[00213] El término "análogo" se usa de acuerdo con su significado común simple en la química y la biología y se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro compuesto (es decir, un denominado compuesto de "referencia") pero difiere en cuanto a composición, por ejemplo, en el reemplazo de un átomo por un átomo de un elemento diferente, o en la presencia de un grupo funcional particular, o el reemplazo de un grupo funcional por otro grupo funcional, o la estereoquímica absoluta de uno o más centros quirales del compuesto de referencia, que incluyen los isómeros de los mismos.

[00214] El término "análogo de rapamicina" o "rapálogo" se refiere a un análogo o derivado (por ejemplo, un profármaco) de la rapamicina.

[00215] Los términos "inhibidor del sitio activo de mTOR" y "ATP mimético" se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de mTOR (por ejemplo, una actividad quinasa) y se une al sitio activo de mTOR (por ejemplo, un sitio de unión a ATP, superpuesto al sitio de unión a ATP, bloqueando el acceso por el ATP al sitio de unión a ATP de mTOR). Los ejemplos de inhibidores del sitio activo de mTOR incluyen, pero en un sentido no taxativo, ΓNK128, PP242, PP121, MLN0128, AZD8055, AZD2014, NVP-BEZ235, BGT226, SF1126, Torina 1, Torina 2, WYE 687, sal de WYE 687 (por ejemplo, un clorhidrato), PF04691502, PI-103, CC-223, OSI-027, XL388, KU-0063794, GDC-0349 y PKI-587. En las formas de realización, un inhibidor del sitio activo de mTOR es un asTORi. En algunas formas de realización, un "inhibidor del sitio activo" se refiere a un "inhibidor del sitio activo de mTOR".

[00216] El término "FKBP" se refiere a la proteína peptidil-prolil-cis-transisomerasa. Por ejemplos no taxativos de FKBP, véase *Cell Mol Life Sci*., septiembre de 2013; 70(18): 3243-75. En las formas de realización, "FKBP" se refiere a "FKBP-12" o "FKBP 12" o "FKBP 1 A". En las formas de realización, "FKBP" se refiere a la proteína humana. El término "FKBP" incluye las formas de tipo salvaje y mutantes de la proteína. En las formas de realización, "FKBP" se refiere a la proteína humana de tipo salvaje. En las formas de realización, "FKBP" se refiere al ácido nucleico humano de tipo salvaje. En las formas de

realización, la FKBP es una FKBP mutante. En las formas de realización, la FKBP mutante está asociada con una enfermedad que no está asociada con la FKBP de tipo salvaje. En las formas de realización, la FKBP incluye por lo menos una mutación de aminoácido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30 mutaciones, o cualquier rango que pueda derivarse del mismo) en comparación con la FKBP de tipo salvaje.

[00217] El término “FKBP-12” o “FKBP 12” o “FKBP1A” se refiere a la proteína “peptidil-prolil-cis-transisomerasa FKBP 1 A”. En las formas de realización, “FKBP-12” o “FKBP 12” o “FKBP 1 A” se refieren a la proteína humana. El término “FKBP-12” o “FKBP 12” o “FKBP 1 A” incluye las formas de tipo salvaje y mutantes de la proteína. En las formas de realización, “FKBP-12” o “FKBP 12” o “FKBP 1 A” se refieren a la proteína asociada con Entrez Gene 2280, OMIM 186945, UniProt P62942, y/o RefSeq (proteína) NP_000792 (SEQ ID N°: 3). En las formas de realización, los números de referencia inmediatamente precedentes se refieren a la proteína, y los ácidos nucleicos asociados, conocidos desde la fecha de presentación de esta solicitud. En las formas de realización, “FKBP-12” o “FKBP 12” o “FKBP 1 A” se refieren a la proteína humana de tipo salvaje. En las formas de realización, “FKBP-12” o “FKBP 12” o “FKBP1A” se refieren al ácido nucleico humano de tipo salvaje. En las formas de realización, la FKBP-12 es una FKBP-12 mutante. En las formas de realización, la FKBP-12 mutante está asociada con una enfermedad que no está asociada con la FKBP-12 de tipo salvaje. En las formas de realización, la FKBP-12 puede incluir por lo menos una mutación de aminoácido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30 mutaciones, o cualquier rango que pueda derivarse del mismo) en comparación con la FKBP-12 de tipo salvaje. En las formas de realización, la FKBP-12 tiene la secuencia proteica correspondiente al número de referencia GI: 206725550. En las formas de realización, la FKBP-12 tiene la secuencia proteica correspondiente a RefSeq NP_000792.1 (SEQ ID N°: 3).

[00218] El término “4E-BP1” o “4EBP1” o “EIF4EBP1” se refiere a la proteína “proteína de unión 4E del factor de inicio de la traducción eucariota 1”. En las formas de realización, “4E-BP1” o “4EBP1” o “EIF4EBP 1” se refieren a la proteína humana. El término “4E-BP 1” o “4EBP 1” o “EIF4EBP1” incluye las formas de tipo salvaje y mutantes de la proteína. En las formas de realización, “4E-BP1” o “4EBP1” o “EIF4EBP1” se refieren a la proteína asociada con Entrez Gene 1978, OMIM 602223, UniProt Q13541, y/o RefSeq (proteína) NP_004086 (SEQ ID N°: 4). En las formas de realización, los números de referencia

inmediatamente precedentes se refieren a la proteína, y los ácidos nucleicos asociados, conocidos desde la fecha de presentación de esta solicitud. En las formas de realización, "4E-BP 1" o "4EBP1" o "EIF4EBP1" se refieren a la proteína humana de tipo salvaje. En las formas de realización, "4E-BP1" o "4EBP1" o "EIF4EBP1" se refieren al ácido nucleico humano de tipo salvaje. En formas de realización, la 4EBP1 es una 4EBP1 mutante. En las formas de realización, la 4EBP1 mutante está asociada con una enfermedad que no está asociada con la 4EBP1 de tipo salvaje. En las formas de realización, la 4EBP1 puede incluir por lo menos una mutación de aminoácido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30 mutaciones, o cualquier rango que pueda derivarse del mismo) en comparación con la 4EBP1 de tipo salvaje. En las formas de realización, la 4EBP1 tiene la secuencia proteica correspondiente al número de referencia GL4758258. En las formas de realización, la 4EBP1 tiene la secuencia proteica correspondiente a RefSeq NP_004086.1 (SEQ ID N°: 4).

[00219] El término "Akt" se refiere a la proteína quinasa específica de serina/treonina involucrada en los procesos celulares tales como el metabolismo de glucosa, apoptosis, proliferación y otras funciones, también conocida como "proteína quinasa B" (PKB) o "Akt1". En las formas de realización, "Akt" o "AM" o "PKB" se refieren a la proteína humana. El término "Akt" o "Akt1" o "PKB" incluye las formas de tipo salvaje y mutantes de la proteína. En las formas de realización, "Akt" o "Akt1" o "PKB" se refieren a la proteína asociada con Entrez Gene 207, OMIM 164730, UniProt P31749, y/o la RefSeq (proteína) NP_005154 (SEQ ID N°: 5). En las formas de realización, los números de referencia inmediatamente precedentes se refieren a la proteína, y los ácidos nucleicos asociados, conocidos desde la fecha de presentación de esta solicitud. En las formas de realización, "Akt" o "Akt1" o "PKB" se refieren a la proteína humana de tipo salvaje. En las formas de realización, "Akt" o "Akt1" o "PKB" se refieren al ácido nucleico humano de tipo salvaje. En las formas de realización, la Akt es una Akt mutante. En las formas de realización, la Akt mutante está asociada con una enfermedad que no está asociada con la Akt de tipo salvaje. En las formas de realización, la Akt puede incluir por lo menos una mutación de aminoácido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30 mutaciones, o cualquier rango que pueda derivarse del mismo) en comparación con la Akt de tipo salvaje. En las formas de realización, la Akt tiene la secuencia proteica correspondiente al número de referencia GI: 62241011. En las formas de

realización, la Akt tiene la secuencia proteica correspondiente a RefSeq NP_005154.2 (SEQ ID N°: 5).

[00220] La presente divulgación provee un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR que comprende administrar al sujeto que padece o es susceptible al desarrollo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más de las composiciones o compuestos que se divulgan. La presente divulgación provee un método de prevención de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR que comprende administrar al sujeto que padece o es susceptible al desarrollo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más de las composiciones o compuestos que se divulgan. La presente divulgación provee un método para reducir el riesgo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR que comprende administrar al sujeto que padece o es susceptible al desarrollo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones o compuestos que se divulgan.

[00221] En algunas formas de realización, la enfermedad es un cáncer o una enfermedad mediada por el sistema inmunológico. En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona entre tumores de cerebro y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, neuro-cánceres, cánceres de bazo, cánceres pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de hueso, cánceres de músculo, cánceres de tejidos blandos, cáncer intestinal o rectal, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de los ductos biliares, cáncer oftalmológico, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendócrinos. En algunas formas de realización, el trastorno es cirrosis hepática. En algunas formas de realización, la enfermedad mediada por el sistema inmunológico se selecciona entre resistencia al transplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestinum tenue, miembros, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedades de injerto versus huésped causadas por un transplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus sistémica eritematosa, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis. En determinadas formas de realización, la

enfermedad es el complejo de esclerosis tuberosa (TSC). En determinadas formas de realización, la enfermedad es un tumor neuroendócrino pancreático (PNET), linfoma de células del manto (MCL), cáncer colorrectal o cáncer de intestino (CRC), cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer del tracto genitourinario o carcinoma de células renales (RCC).

[00222] La presente divulgación provee un método de tratamiento de cáncer que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más de las composiciones o compuestos divulgados. En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona entre tumores de cerebro y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, neuro-cánceres, cánceres de bazo, cánceres pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de hueso, cánceres de músculo, cánceres de tejidos blandos, cáncer intestinal o rectal, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de los ductos biliares, cáncer oftalmológico, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendócrinos. En algunas formas de realización, el trastorno es cirrosis hepática. En determinadas formas de realización, la enfermedad es el complejo de esclerosis tuberosa (TSC). En determinadas formas de realización, la enfermedad es un tumor neuroendócrino pancreático (PNET), linfoma de células del manto (MCL), cáncer colorrectal o cáncer de intestino (CRC), cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer del tracto genitourinario o carcinoma de células renales (RCC).

[00223] En determinadas formas de realización, el cáncer incluye cánceres y carcinomas, sarcomas, adenocarcinomas, linfomas, leucemias, etc. de humanos, que incluyen cánceres sólidos y linfoides, cáncer de riñón, mama, pulmón, vejiga, colon, ovario, próstata, páncreas, estómago, cerebro, cabeza y cuello, piel, uterino, testicular, glioma, de esófago y de hígado, que incluyen hepatocarcinoma, linfoma, inclusive linfoma linfoblástica B aguda, linfomas no Hodgkin (por ejemplo, linfomas de Burkitt, de células pequeñas y de células grandes), linfoma de Hodgkin, leucemia (incluyendo AML, ALL y CML) o mieloma múltiple. En determinadas formas de realización, la enfermedad es mieloma múltiple. En determinadas formas de realización, la enfermedad es cáncer de mama. En determinadas formas de realización, la enfermedad es cáncer de mama triple negativo.

[00224] En determinadas formas de realización, el cáncer incluye un cáncer, una neoplasia o los tumores malignos presentes en mamíferos (por ejemplo humanos), incluyendo leucemia, carcinomas y sarcomas. Los ejemplos de cánceres que pueden ser tratados con un compuesto o método provisto en la presente incluyen cáncer de próstata, de tiroides, del sistema endócrino, de cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón, de pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero, meduloblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas. Los ejemplos adicionales pueden incluir, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, rabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores de cerebro primarios, insulanoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones de piel premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer esofágico, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de endometrio, cáncer adrenal cortical, neoplasias del páncreas endócrino o exócrino, cáncer de tiroides medular, carcinoma de tiroides medular, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides papilar, carcinoma hepatocelular o cáncer de próstata.

[00225] En determinadas formas de realización, la enfermedad es leucemia. El término "leucemia" se refiere en un sentido amplio a enfermedades malignas, progresivas de los órganos formadores de sangre y en general se caracterizan por una proliferación y desarrollo distorsionados de los leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. La leucemia generalmente se clasifica clínicamente sobre la base de (1) la duración y el carácter de la enfermedad: aguda o crónica; (2) el tipo de célula involucrada; mieloide (mielógena), linfoide (linfogénica) o monocítica; y (3) el aumento o no aumento en el número de células aberrantes en la sangre: leucémicas o aleucémicas (subleucémicas). Los ejemplos de leucemias que pueden ser tratados con un compuesto o método provisto en la presente incluyen, por ejemplo, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T adultas, leucemia aleucémica, una leucemia leucocitémica, leucemia basofílica, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, cutis leucémico, leucemia mielocítica crónica, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfogénica, leucemia linfoide, leucemia de células de

linfosarcoma, leucemia de mastocitos, leucemia de megacariocitos, leucemia micromieloblástica, leucemia monolítica, leucemia de mieloblastos, leucemia mielocítica, leucemia granulocítica mieloide, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, leucemia plasmocítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica leucemia de células no diferenciadas.

[00226] En determinadas formas de realización, la enfermedad es un sarcoma. El término "sarcoma" se refiere en general a un tumor formado por una sustancia como el tejido conectivo embrionario y generalmente está compuesto por células muy compactadas embebidas en una sustancia fibrilar u homogénea. Los sarcomas que pueden ser tratados con un compuesto o método provisto en la presente incluyen un condrosarcoma, fibrosarcoma, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma amieloblástica, sarcoma botrioide, sarcoma tipo cloroma, coriocarcinoma, sarcoma embrionario, sarcoma tipo tumor de Wilms, sarcoma de endometrio, sarcoma estromático, sarcoma de Ewing, sarcoma de las fascies, sarcoma fibroblástica, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítica, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágica pigmentaria múltiple idiopática, sarcoma inmunoblástica de células B, linfoma, sarcoma inmunoblástica de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma mesenquimoma maligno, sarcoma parostea, sarcoma reticulocítica, sarcoma de Rous, sarcoma seroquística, sarcoma sinovial o sarcoma telangiectáltica.

[00227] En determinadas formas de realización, la enfermedad es melanoma. El término "melanoma" significa un tumor que surge a partir del sistema de melanocitos de la piel y otros órganos. Los melanomas que pueden ser tratados con un compuesto o método provisto en la presente incluyen, por ejemplo, melanoma acral-lentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungal o melanoma de extensión superficial.

[00228] En determinadas formas de realización, la enfermedad es un carcinoma. El término "carcinoma" se refiere a un nuevo crecimiento maligno formado por células epiteliales que tienden a infiltrarse en los tejidos circundantes y originar metástasis. Los ejemplos de carcinomas que pueden ser tratados con un compuesto o método provisto en la presente incluyen, por ejemplo, carcinoma de tiroides medular, carcinoma de tiroides medular

familiar, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenoquística, carcinoma quístico adenoide, carcinoma adenomatoso, carcinoma de la corteza adrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoescamosas, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma coloide, carcinoma de comedo, carcinoma corpus, carcinoma cribriforme, carcinoma en cuirasse, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma de los ductos, carcinoma durum, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma epidermoide, carcinoma epitelial adenoide, carcinoma exofítico, carcinoma ex úlcera, carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma de células gigantes, carcinoma glandular, carcinoma de células granulosas, carcinoma de la matriz pilosa, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionario infantil, carcinoma *in situ*, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma, carcinoma medular linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma melanótica, carcinoma blando, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparum, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucosum, carcinoma mucoso, carcinoma mixomatodes, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células de avena, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas, carcinoma pultáceo, carcinoma de células renales del riñón, carcinoma de células de reserva , carcinoma sarcomatoide, carcinoma schneideriano, carcinoma cirrótica, carcinoma del escroto, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma simplex, carcinoma de células pequeñas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esferoidales, carcinoma de células del huso, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma en hebra, carcinoma telangiectático, carcinoma telangiectodes, carcinoma de células de transición, carcinoma tuberosum, carcinoma tuberoso, carcinoma verrucoso o carcinoma velloso.

[00229] La presente divulgación provee un método de tratamiento de una enfermedad mediada por el sistema inmunológico que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más de las composiciones o los compuestos divulgados. En

algunas formas de realización, la enfermedad mediada por el sistema inmunológico se selecciona entre resistencia al transplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestinum tenue, miembros, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedades de injerto versus huésped causadas por un transplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus sistémica eritematosa, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis.

[00230] En determinadas formas de realización, la enfermedad es una enfermedad autoinmune. Según se usa en la presente, el término "enfermedad autoinmune" se refiere a una enfermedad o condición en la cual el sistema inmunológico de un sujeto presenta una respuesta inmunológica aberrante contra una sustancia que normalmente no genera una respuesta inmunológica en un sujeto sano. Los ejemplos de enfermedad autoinmunes que pueden ser tratados con un compuesto, una composición farmacéutica o un método descrito en la presente incluyen encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípido (APS), angioedema autoinmune, anemia aplásica autoinmune, disautonomia autoinmune, hepatitis autoinmune, hiperlipidemia autoinmune, inmunodeficiencia autoinmune, enfermedad del oído interno autoinmune (AIED), miocarditis autoinmune, ooforitis autoinmune, pancreatitis autoinmune, retinopatía autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune (ATP), enfermedad de tiroides autoinmune, urticaria autoinmune, neuropatías axonales o neuronales, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide bulloso, cardiomiopatía, enfermedad de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), ostomielitis multifocal recurrente crónica (CRMO), síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial/penfigoide mucosa benigna, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogans, enfermedad de aglutinina fría, bloqueo cardíaco congénito, miocarditis de Coxsackie, enfermedad de CREST, crioglobulinemia mixta esencial, neuropatías desmielinizantes, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), lupus discoide, síndrome de Dressier, endometriosis, esofagitis eosinofílica, fasciitis eosinofílica, eritema nodosa, encefalomielitis alérgica experimental, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture,

granulomatosis con poliangiitis (GPA) (antes denominada granulomatosis de Wegener), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, Herpes gestationis, hipogammaglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), nefropatía por IgA, enfermedad esclerosante relacionada con la IgG4, lipoproteínas inmunorreguladoras, miositis con cuerpos de inclusión, cistitis intersticial, artritis juvenil, diabetes juvenil (diabetes tipo 1), miositis juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, líquen plano, líquen escleroso, conjuntivitis lignosa, enfermedad por IgA lineal (LAD), lupus (SLE), enfermedad de Lyme, crónico, enfermedad de Meniere, poliangiitis microscópica, enfermedad de tejido conectivo mixto (MCTD), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica (de Devic), neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con *Streptococcus*), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobinuria nocturna paroxística (PNH), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, Pars planitis (uveítis periférica), pénfigo, neuropatía periférica, encefalomielitis perivenosa, anemia perniciosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares autoinmunes tipo I, II y III, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome de infarto postmiocárdico, síndrome de postpericardiotomía, dermatitis por progesterona, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis psoriática, fibrosis pulmonar idiopática, pioderma gangrenosa, aplasia pura de glóbulos rojos, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de pierna inquieta, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, escleroderma, síndrome de Sjogren, autoinmunidad por esperma y testicular, síndrome de persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda (SBE), síndrome de Susac, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, púrpura trombocitopénica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, diabetes tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad de tejido conectivo no diferenciado (UCTD), uveítis, vasculitis, dermatosis vesiculobulosa, vitiligo o granulomatosis de Wegener (es decir, granulomatosis con poliangiitis (GPA).

[00231] La presente divulgación provee un método de tratamiento de una condición relacionada con la edad que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente

eficaz de una o más de las composiciones o los compuestos divulgados. En determinadas formas de realización, la condición relacionada con la edad se selecciona entre sarcopenia, atrofia de la piel, debilidad muscular, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, presión sanguínea alta, disfunción eréctil, demencia, enfermedad de Huntington, mal de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, expectativa de vida disminuida, función renal deteriorada y pérdida de la audición relacionada con la edad, discapacidad de la movilidad relacionada con la edad (por ejemplo, debilidad), disminución cognitiva, demencia relacionada con la edad, deterioro de la memoria, rigidez de tendones, disfunción del corazón tal como hipertrofia cardíaca y disfunción sistólica y diastólica, inmunosenescencia, cáncer, obesidad y diabetes.

[00232] En determinadas formas de realización, las composiciones o los compuestos divulgados se pueden usar para una inmunosenescencia. La inmunosenescencia se refiere a una disminución de la función inmunológica que resulta en una respuesta inmune deteriorada, por ejemplo, contra el cáncer, vacunación, patógenos infecciosos, entre otros. Se relaciona tanto con la capacidad del huésped para responder a las infecciones como con el desarrollo de una memoria inmune a largo plazo, especialmente mediante una vacunación. Esta inmunodeficiencia es ubicua y se encuentra en especies de vida larga y corta en función de su edad con relación a la esperanza de vida antes que el tiempo cronológico. Se considera como un factor importante que contribuye a la mayor frecuencia de morbilidad y mortalidad entre las personas de edad avanzada. La inmunosenescencia no es un fenómeno de deterioro aleatorio, sino que parece que repite inversamente un patrón evolutivo y la mayoría de los parámetros afectados por la inmunosenescencia parecen estar bajo control genético. A veces la inmunosenescencia también se puede considerar como el resultado del desafío continuo de una exposición inevitable a una variedad de antígenos, tales como virus y bacterias. La inmunosenescencia es una condición multifactorial que conduce a muchos problemas de salud patológicamente significativos, por ejemplo, en la población de personas de edad avanzada. Los cambios biológicos dependientes de la edad, como el agotamiento de las células madre hematopoyéticas, un aumento en los linfocitos PD1 +, una disminución de la cantidad total de fagocitos y células NK y una disminución de la inmunidad humoral contribuyen a la aparición de la inmunosenescencia. En un aspecto, la inmunosenescencia se puede medir en un individuo mediante la medición de la longitud telomérica en las células inmunológicas (Véase, por ejemplo, la Patente de los EEUU N°: 5.741.677). La

inmunosenescencia también se puede determinar mediante documentación en un individuo de una cantidad menor a la normal de células T CD4 y/o CD8 no expuestas previamente a tratamiento, del repertorio de células T, de la cantidad de células T que expresan PD1, por ejemplo, una cantidad menor de lo normal de células T negativas para PD-1, o respuesta a la vacunación en un sujeto de 65 años de edad o más. En determinadas formas de realización, una modulación selectiva de mTOR de algunas poblaciones de células T puede mejorar la eficacia de las vacunas en la población de edad avanzada y mejorar la eficacia de una inmunoterapia contra el cáncer. La presente divulgación provee un método de tratamiento de la inmunosenescencia que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más de las composiciones o los compuestos divulgados.

[00233] En determinadas formas de realización, una enfermedad que puede ser tratada con un compuesto, una composición farmacéutica o un método descrito en la presente es rechazo de transplantes de órganos o tejidos (por ejemplo, transplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, pancreático, piel o córnea; enfermedad de injerto versus huésped), restenosis, síndromes de Hamartom (por ejemplo, esclerosis tuberosa o enfermedad de Cowden), linfangioleiomiomatosis, retinitis pigmentosa, encefalomielitis, diabetes mellitus insulino dependiente, lupus, dermatomiositis, artritis, enfermedades reumáticas, leucemia linfoblástica aguda resistente a esteroides, fibrosis, escleroderma, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis quística, hipertensión pulmonar, esclerosis múltiple, síndrome de VHL, complejo de Carney, poliposis adenomatoso familiar, síndrome de poliposis juvenil, síndrome de Birt-Hogg-Duke, cardiomiopatía hipertrófica familiar, síndrome de Wolf-Parkinson-White, mal de Parkinson, enfermedad de Huntington, mal de Alzheimer, demencias causadas por mutaciones tau, ataxia espinocerebeloso tipo 3, enfermedad de neuronas motoras causada por mutaciones SOD1, lipofucinosas ceroides neuronales/enfermedad de Batten (neurodegeneración pediátrica), degeneración macular húmeda, degeneración macular seca, debilidad muscular (atrofia, caquexia), miopatías (por ejemplo, enfermedad de Danon), una infección bacteriana, una infección viral, *M. tuberculosis*, *Streptococcus* grupo A, HSV tipo I, infección por VIH, neurofibromatosis (por ejemplo, neurofibromatosis tipo 1) o síndrome de Peutz-Jeghers.

[00234] En determinadas formas de realización, la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa. Según se usa en la presente, el término “enfermedad neurodegenerativa” se refiere a una enfermedad o condición en la cual se deteriora la función del sistema nervioso de un sujeto. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas que pueden ser

tratadas con un compuesto, una composición farmacéutica o un método descrito en la presente incluyen enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, mal de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, telangiectasia con ataxia, enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), encefalopatía espongiforme bovina (BSE), enfermedad de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Huntington, demencia asociada con VIH, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe, kuru, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa tipo 3), esclerosis múltiple, atrofia de múltiples sistemas, narcolepsia, neuroborreliosis, mal de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, esclerosis lateral primaria, enfermedades por priones, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, degeneración combinada subaguda de la médula espinal secundaria a una anemia perniciosa, esquizofrenia, ataxia espinocerebelosa (tipos múltiples de características variables), atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski o Tabes dorsalis.

[00235] En determinadas formas de realización, la enfermedad es una enfermedad metabólica. Según se usa en la presente, el término "enfermedad metabólica" se refiere a una enfermedad o condición en la cual se deteriora el metabolismo o sistema metabólico de un sujeto (por ejemplo, la función de almacenamiento o utilización de energía). Los ejemplos de enfermedades metabólicas que pueden ser tratadas con un compuesto, una composición farmacéutica o un método descrito en la presente incluyen diabetes (por ejemplo, tipo I o tipo II), obesidad, síndrome metabólico o una enfermedad mitocondrial (por ejemplo, una disfunción de las mitocondrias o una función mitocondrial aberrante).

[00236] En determinadas formas de realización, la enfermedad es una enfermedad causada por hongos. Según se usa en la presente, el término "enfermedad causada por hongos" se refiere a una enfermedad o condición asociada con una infección por hongos en el sujeto. Los ejemplos de enfermedades causadas por hongos que pueden ser tratadas con un compuesto, una composición farmacéutica o un método descrito en la presente incluyen una infección por *Mucor circinelloides*, Zygomycetes, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, levadura y *Saccharomyces cerevisiae*, entre otros.

[00237] En determinadas formas de realización, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria. Según se usa en la presente, el término "enfermedad inflamatoria" se refiere a una enfermedad o condición caracterizada por una inflamación aberrante (por ejemplo, un

nivel aumentado de inflamación en comparación con un control, tal como una persona sana que no padece una enfermedad). Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen lesión de cerebro traumática, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple, lupus sistémica eritematosa (SLE), miastenia grave, diabetes de inicio juvenil, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjogren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide bulloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Addison, vitiligo, asma, asma alérgica, acné vulgar, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de transplantes, cistitis intersticial, aterosclerosis y dermatitis atópica.

[00238] En determinadas formas de realización, la enfermedad es una enfermedad cardiovascular. Según se usa en la presente, el término "enfermedad cardiovascular" se refiere a una enfermedad o condición en la cual se deteriora la función del sistema cardiovascular de un sujeto. Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares que pueden ser tratadas con un compuesto, una composición farmacéutica o un método descrito en la presente incluyen insuficiencia cardíaca congestiva; síndromes arritmogénicos (por ejemplo, taquicardia paroxisómica, retardada después de despolarizaciones, taquicardia ventricular, taquicardia súbita, arritmias inducidas por el ejercicio, síndromes de QT largo o taquicardia bidireccional); trastornos tromboembólicos (por ejemplo, trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón); aterosclerosis; restenosis; enfermedad arterial periférica; cirugía con injerto de bypass coronario; enfermedad de las arterias coronarias; arteritis; miocarditis; inflamación cardiovascular; inflamación vascular; enfermedad cardíaca coronaria (CHD); angina inestable (UA); angina refractaria inestable; angina estable (SA); angina estable crónica; síndrome coronario agudo (ACS); infarto de miocardio (primero o recurrente); infarto de miocardio agudo (AMI); infarto de miocardio; infarto de miocardio de onda no Q; infarto de miocardio no STE; enfermedad de las arterias coronarias; enfermedad cardíaca isquémica; isquemia cardíaca; isquemia; muerte súbita isquémica; ataque isquémico transitorio; accidente cerebrovascular; enfermedad arterial oclusiva periférica; trombosis venosa; trombosis de venas profundas; tromboflebitis; embolia arterial; trombosis de arterias coronarias; trombosis arterial de cerebro, embolia cerebral; embolia renal; embolia pulmonar;

trombosis (por ejemplo, asociada con válvulas prostéticas u otros implantes, catéteres implantados, stents, derivaciones [bypass] cardiopulmonares, hemodiálisis); trombosis (por ejemplo, asociada con aterosclerosis, cirugía, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, hormonas o embarazo); o arritmias cardíacas (por ejemplo, arritmias supraventriculares, arritmias auriculares, arritmia auricular o fibrilación auricular).

[00239] En un aspecto se provee un método de tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel aberrante de la actividad de mTOR en un sujeto que necesita dicho tratamiento. La enfermedad puede ser causada por un aumento de la expresión de mTOR. El método puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en la presente. El método puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un modulador de mTOR (por ejemplo, un inhibidor) descrito precedentemente).

[00240] En un aspecto se provee una o más composiciones o compuestos descritos en la presente para usar como un medicamento. En las formas de realización, el medicamento es de utilidad para tratar una enfermedad causada por un aumento de la expresión de mTOR. El uso puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en la presente. El uso puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un modulador de mTOR (por ejemplo, un inhibidor) descrito precedentemente).

[00241] En un aspecto se provee una o más composiciones o compuestos descritos en la presente para usar en el tratamiento de una enfermedad causada por niveles aberrantes de la actividad de mTORC1 en un sujeto que necesita dicho tratamiento. La enfermedad puede ser causada por un aumento de la expresión de mTORC1. El uso puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en la presente. El uso puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un modulador de mTORC1 (por ejemplo, un inhibidor) descrito precedentemente).

[00242] El aumento de la expresión de mTOR puede resultar en una mayor cantidad de actividad de mTOR en comparación con los niveles normales de actividad de mTOR en un sujeto particular o en una población de sujetos sanos. La mayor cantidad de actividad de

mTOR puede dar como resultado, por ejemplo, cantidades excesivas de proliferación celular causando de esa manera el estado de enfermedad.

[00243] El objeto de tratamiento de una enfermedad típicamente es un mamífero. El mamífero tratado con el compuesto (por ejemplo, un compuesto descrito en la presente, un modulador de mTOR (por ejemplo, un inhibidor)) puede ser un humano, un primate no humano y/o un mamífero no humano (por ejemplo, un roedor, un canino).

[00244] En otro aspecto se provee un método de tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de mTOR en un sujeto que necesita dicho tratamiento, donde dicho método incluye administrar una o más composiciones o compuestos descritos en la presente, que incluyen las formas de realización (por ejemplo, una reivindicación, forma de realización, ejemplo, tabla, figura o reivindicación), al sujeto.

[00245] En otro aspecto se provee una o más composiciones o compuestos descritos en la presente para usar como un medicamento. En las formas de realización, el medicamento puede ser de utilidad para tratar una enfermedad asociada con la actividad de mTORC1 en un sujeto que necesita dicho tratamiento. En las formas de realización, el uso puede incluir administrar una o más composiciones o compuestos descritos en la presente, que incluyen formas de realización (por ejemplo, un aspecto, forma de realización, ejemplo, tabla, figura o reivindicación), al sujeto.

[00246] En otro aspecto se provee una o más composiciones o compuestos para usar en el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de mTOR en un sujeto que necesita dicho tratamiento. En las formas de realización, el uso puede incluir administrar una o más composiciones o compuestos descritos en la presente, que incluyen formas de realización (por ejemplo, un aspecto, forma de realización, ejemplo, tabla, figura o reivindicación), al sujeto.

[00247] En las formas de realización, la enfermedad asociada con la actividad de mTOR o la enfermedad asociada con niveles aberrantes de actividad de mTOR es un cáncer. En las formas de realización, la enfermedad asociada con la actividad de mTOR o la enfermedad asociada con niveles aberrantes de actividad de mTOR es una enfermedad autoinmune. En las formas de realización, la enfermedad asociada con la actividad de mTOR o la enfermedad asociada con niveles aberrantes de actividad de mTOR es una enfermedad inflamatoria. En las formas de realización, la enfermedad asociada con la actividad de mTOR o la enfermedad asociada con niveles aberrantes de actividad de mTOR es una enfermedad neurodegenerativa.

En las formas de realización, la enfermedad asociada con la actividad de mTOR o la enfermedad asociada con niveles aberrantes de actividad de mTOR es una enfermedad metabólica. En las formas de realización, la enfermedad asociada con la actividad de mTOR o la enfermedad asociada con niveles aberrantes de actividad de mTOR es un rechazo de transplantes. En las formas de realización, la enfermedad asociada con la actividad de mTOR o la enfermedad asociada con niveles aberrantes de actividad de mTOR es una infección por hongos. En las formas de realización, la enfermedad asociada con la actividad de mTOR o la enfermedad asociada con niveles aberrantes de actividad de mTOR es una enfermedad cardiovascular.

[00248] En las formas de realización, la enfermedad asociada con la actividad de mTOR o la enfermedad asociada con niveles aberrantes de actividad de mTOR es el envejecimiento. En las formas de realización, la enfermedad asociada con la actividad de mTOR o la enfermedad asociada con niveles aberrantes de actividad de mTOR es la muerte de una enfermedad relacionada con la edad. En las formas de realización, la enfermedad asociada con la actividad de mTOR o la enfermedad asociada con niveles aberrantes de actividad de mTOR es una condición relacionada con la edad. En determinadas formas de realización, la condición relacionada con la edad se selecciona del grupo que consiste en sarcopenia, atrofia de la piel, debilidad muscular, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, presión sanguínea alta, disfunción eréctil, demencia, enfermedad de Huntington, mal de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, expectativa de vida disminuida, función renal deteriorada y pérdida de la audición relacionada con la edad, discapacidad de la movilidad relacionada con la edad (por ejemplo, debilidad), disminución cognitiva, demencia relacionada con la edad, deterioro de la memoria, rigidez de tendones, disfunción del corazón tal como hipertrofia cardíaca y disfunción sistólica y diastólica, inmunosenescencia, cáncer, obesidad y diabetes. En determinadas formas de realización, una modulación selectiva de mTOR de algunas poblaciones de células T puede mejorar la eficacia de las vacunas en la población de edad avanzada y mejorar la eficacia de una inmunoterapia contra el cáncer. La presente divulgación provee un método de tratamiento de la inmunosenescencia que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos divulgados.

[00249] En las formas de realización, la enfermedad asociada con la actividad de mTOR o la enfermedad asociada con niveles aberrantes de actividad de mTOR es un cáncer (por

ejemplo, carcinomas, sarcomas, adenocarcinomas, linfomas, leucemias, cánceres sólidos, cánceres linfoides; cáncer de riñón, mama, pulmón, vejiga, colon, gastrointestinal, ovario, próstata, páncreas, estómago, cerebro, cabeza y cuello, piel, uterino, esófago, hígado; cáncer testicular, glioma, hepatocarcinoma, linfoma, incluyendo linfoma linfoblástica B aguda, linfomas no Hodgkin (por ejemplo, linfomas de Burkitt, de células pequeñas y de células grandes), linfoma de Hodgkin, leucemia (incluyendo AML, ALL y CML), mieloma múltiple y cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo)).

[00250] En las formas de realización, la enfermedad asociada con la actividad de mTOR o la enfermedad asociada con niveles aberrantes de actividad de mTOR es Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípido (APS), angioedema autoinmune, anemia aplásica autoinmune, disautonomia autoinmune, hepatitis autoinmune, hiperlipidemia autoinmune, inmunodeficiencia autoinmune, enfermedad del oído interno autoinmune (AIED), miocarditis autoinmune, ooforitis autoinmune, pancreatitis autoinmune, retinopatía autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune (ATP), enfermedad de tiroides autoinmune, urticaria autoinmune, neuropatías axonales o neuronales, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide bulloso, cardiomiopatía, enfermedad de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), ostomielitis multifocal recurrente crónica (CRMO), síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial/penfigoide mucosa benigna, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogans, enfermedad de aglutinina fría, bloqueo cardíaco congénito, miocarditis de Coxsackie, enfermedad de CREST, crioglobulinemia mixta esencial, neuropatías desmielinizantes, dermatitis herpetiformis, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), lupus discoide, síndrome de Dressier, endometriosis, esofagitis eosinofílica, fasciitis eosinofílica, eritema nodosa, encefalomielitis alérgica experimental, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangiitis (GPA) (antes denominada granulomatosis de Wegener), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, Herpes gestationis, hipogammaglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), nefropatía por IgA, enfermedad esclerosante relacionada con la IgG4, lipoproteínas inmunorreguladoras,

miositis con cuerpos de inclusión, cistitis intersticial, artritis juvenil, diabetes juvenil (diabetes tipo 1), miositis juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, líquen plano, líquen escleroso, conjuntivitis lignosa, enfermedad por IgA lineal (LAD), lupus (SLE), enfermedad de Lyme crónica, enfermedad de Meniere, poliangiitis microscópica, enfermedad de tejido conectivo mixto (MCTD), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica (de Devic), neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con *Streptococcus*), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobinuria nocturna paroxística (PNH), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, Pars planitis (uveítis periférica), pénfigo, neuropatía periférica, encefalomielitis perivenosa, anemia perniciosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares autoinmunes tipo I, II y III, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome de infarto postmiocárdico, síndrome de postpericardiotomía, dermatitis por progesterona, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis psoriática, fibrosis pulmonar idiopática, pioderma gangrenosa, aplasia pura de glóbulos rojos, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de pierna inquieta, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, escleroderma, síndrome de Sjogren, autoinmunidad por esperma y testicular, síndrome de persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda (SBE), síndrome de Susac, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, púrpura trombocitopénica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, diabetes tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad de tejido conectivo no diferenciado (UCTD), uveítis, vasculitis, dermatosis vesiculobulosa, vitiligo, granulomatosis de Wegener (es decir, granulomatosis con poliangiitis (GPA), lesión de cerebro traumática, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple, lupus sistémica eritematosa (SLE), miastenia grave, diabetes de inicio juvenil, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjogren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide bulloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Addison, vitiligo, asma, asma alérgica, acné vulgar, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad inflamatoria pélvica,

lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de transplantes, cistitis intersticial, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, mal de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, telangiectasia con ataxia, enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), encefalopatía espongiforme bovina (BSE), enfermedad de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Huntington, demencia asociada a HTV, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe, kuru, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa tipo 3), esclerosis múltiple, atrofia de múltiples sistemas, narcolepsia, neuroborreliosis, mal de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, esclerosis lateral primaria, enfermedades por priones, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, degeneración combinada subaguda de la médula espinal secundaria a una anemia perniciosa, esquizofrenia, ataxia espinocerebelosa (tipos múltiples de características variables), atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, Tabes dorsalis, diabetes (por ejemplo, tipo I o tipo II), obesidad, síndrome metabólico, una enfermedad mitocondrial (por ejemplo, disfunción de mitocondrias o función mitocondrial aberrante), infección por hongos, rechazo de transplantes o una enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva; síndromes arritmogénicos (por ejemplo, taquicardia paroxisómica, retardada después de despolarizaciones, taquicardia ventricular, taquicardia súbita, arritmias inducidas por el ejercicio, síndromes de QT largo o taquicardia bidireccional); trastornos tromboembólicos (por ejemplo, trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón); aterosclerosis; restenosis; enfermedad arterial periférica; cirugía con injerto de bypass coronario; enfermedad de las arterias coronarias; arteritis; miocarditis; inflamación cardiovascular; inflamación vascular; enfermedad cardíaca coronaria (CHD); angina inestable (UA); angina refractaria inestable; angina estable (SA); angina estable crónica; síndrome coronario agudo (ACS); infarto de miocardio (primero o recurrente); infarto de miocardio agudo (AMI); infarto de miocardio; infarto de miocardio de onda no Q; infarto de miocardio no STE; enfermedad de las arterias coronarias; enfermedad cardíaca isquémica; isquemia cardíaca; isquemia; muerte súbita isquémica; ataque isquémico transitorio; accidente cerebrovascular; enfermedad arterial oclusiva periférica; trombosis venosa; trombosis de venas profundas; tromboflebitis; embolia arterial; trombosis de arterias coronarias; trombosis arterial de cerebro, embolia cerebral; embolia renal; embolia pulmonar;

trombosis (por ejemplo, asociada con válvulas prostéticas u otros implantes, catéteres implantados, Stents, derivaciones [bypass] cardiopulmonares, hemodiálisis); trombosis (por ejemplo, asociada con aterosclerosis, cirugía, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, hormonas o embarazo); o arritmias cardíacas (por ejemplo, arritmias supraventriculares, arritmias auriculares, arritmia auricular o fibrilación auricular).

[00251] En un aspecto se provee un método de tratamiento de una enfermedad que incluye administrar una cantidad eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en la presente. En un aspecto se provee una o más composiciones o compuestos descritos en la presente para usar como un medicamento (por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad). En un aspecto se provee una o más composiciones o compuestos descritos en la presente para usar en el tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, que incluye administrar una cantidad eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en la presente). En algunas formas de realización, la enfermedad es un cáncer. En algunas formas de realización, la enfermedad es una enfermedad autoinmune. En las formas de realización, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria. En las formas de realización, la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa. En las formas de realización, la enfermedad es una enfermedad metabólica. En las formas de realización, la enfermedad es una infección por hongos. En las formas de realización, la enfermedad es el rechazo de transplantes. En las formas de realización, la enfermedad es una enfermedad cardiovascular.

[00252] En las formas de realización, la enfermedad es cáncer (por ejemplo, carcinomas, sarcomas, adenocarcinomas, linfomas, leucemias, cánceres sólidos, cánceres linfoides; cáncer de riñón, mama, pulmón, vejiga, colon, ovario, próstata, páncreas, estómago, cerebro, cabeza y cuello, piel, uterino, esófago, hígado; cáncer testicular, glioma, hepatocarcinoma, linfoma, incluyendo linfoma linfoblástica B aguda, linfomas no Hodgkin (por ejemplo, linfomas de Burkitt, de células pequeñas y de células grandes), linfoma de Hodgkin, leucemia (incluyendo AML, ALL y CML), mieloma múltiple y cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo)).

[00253] En las formas de realización, la enfermedad es encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, Alopecia areata, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípido (APS), angioedema autoinmune, anemia aplásica autoinmune, disautonomia autoinmune, hepatitis autoinmune, hiperlipidemia autoinmune,

inmunodeficiencia autoinmune, enfermedad del oído interno autoinmune (AIED), miocarditis autoinmune, ooforitis autoinmune, pancreatitis autoinmune, retinopatía autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune (ATP), enfermedad de tiroides autoinmune, urticaria autoinmune, neuropatías axonales o neuronales, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide bulloso, cardiomiopatía, enfermedad de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), ostomielitis multifocal recurrente crónica (CRMO), síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial/penfigoide mucosa benigna, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogans, enfermedad de aglutinina fría, bloqueo cardíaco congénito, miocarditis de Coxsackie, enfermedad de CREST, crioglobulinemia mixta esencial, neuropatías desmielinizantes, dermatitis herpetiformis, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), lupus discoide, síndrome de Dressler, endometriosis, esofagitis eosinofílica, fasciitis eosinofílica, eritema nodosa, encefalomielitis alérgica experimental, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangiitis (GPA) (antes denominada granulomatosis de Wegener), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, Herpes gestationis, hipogammaglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), nefropatía por IgA, enfermedad esclerosante relacionada con la IgG4, lipoproteínas inmunorreguladoras, miositis con cuerpos de inclusión, cistitis intersticial, artritis juvenil, diabetes juvenil (diabetes tipo 1), miositis juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, líquen plano, líquen escleroso, conjuntivitis lignosa, enfermedad por IgA lineal (LAD), lupus (SLE), enfermedad de Lyme, enfermedad de Meniere, poliangiitis microscópica, enfermedad de tejido conectivo mixto (MCTD), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica (de Devic), neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con *Streptococcus*), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobinuria nocturna paroxística (PNH), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, Pars planitis (uveítis periférica), pénfigo, neuropatía periférica, encefalomielitis perivenosa, anemia perniciosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares autoinmunes tipo I, II y III, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome de infarto postmiocárdico, síndrome de postpericardiotomía, dermatitis por progesterona, cirrosis biliar

primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis psoriática, fibrosis pulmonar idiopática, pioderma gangrenosa, aplasia pura de glóbulos rojos, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de pierna inquieta, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, escleroderma, síndrome de Sjogren, autoinmunidad por esperma y testicular, síndrome de persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda (SBE), síndrome de Susac, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, púrpura trombocitopénica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, diabetes tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad de tejido conectivo no diferenciado (UCTD), uveítis, vasculitis, dermatosis vesiculobulosa, vitiligo, granulomatosis de Wegener (es decir, granulomatosis con poliangiitis (GPA), lesión de cerebro traumática, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple, lupus sistémica eritematosa (SLE), miastenia grave, diabetes de inicio juvenil, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide bulloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Addison, vitiligo, asma, asma alérgica, acné vulgar, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de transplantes, cistitis intersticial, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, mal de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, telangiectasia con ataxia, enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), encefalopatía espongiforme bovina (BSE), enfermedad de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Huntington, demencia asociada a HTV, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe, kuru, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa tipo 3), esclerosis múltiple, atrofia de múltiples sistemas, narcolepsia, neuroborreliosis, mal de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, esclerosis lateral primaria, enfermedades por priones, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, degeneración combinada subaguda de la médula espinal secundaria a una anemia perniciosa, esquizofrenia, ataxia espinocerebelosa (tipos múltiples de características variables), atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, Tabes dorsalis, diabetes (por

ejemplo, tipo I o tipo II), obesidad, síndrome metabólico, una enfermedad mitocondrial (por ejemplo, disfunción de mitocondrias o función mitocondrial aberrante), infección por hongos, rechazo de transplantes o una enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva; síndromes arritmogénicos (por ejemplo, taquicardia paroxisómica, retardada después de despolarizaciones, taquicardia ventricular, taquicardia súbita, arritmias inducidas por el ejercicio, síndromes de QT largo o taquicardia bidireccional); trastornos tromboembólicos (por ejemplo, trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón); aterosclerosis; restenosis; enfermedad arterial periférica; cirugía con injerto de bypass coronario; enfermedad de las arterias coronarias; arteritis; miocarditis; inflamación cardiovascular; inflamación vascular; enfermedad cardíaca coronaria (CHD); angina inestable (UA); angina refractaria inestable; angina estable (SA); angina estable crónica; síndrome coronario agudo (ACS); infarto de miocardio (primero o recurrente); infarto de miocardio agudo (AMI); infarto de miocardio; infarto de miocardio de onda no Q; infarto de miocardio no STE; enfermedad de las arterias coronarias; enfermedad cardíaca isquémica; isquemia cardíaca; isquemia; muerte súbita isquémica; ataque isquémico transitorio; accidente cerebrovascular; enfermedad arterial oclusiva periférica; trombosis venosa; trombosis de venas profundas; tromboflebitis; embolia arterial; trombosis de arterias coronarias; trombosis arterial de cerebro, embolia cerebral; embolia renal; embolia pulmonar; trombosis (por ejemplo, asociada con válvulas prostéticas u otros implantes, catéteres implantados, stents, derivaciones [bypass] cardiopulmonares, hemodiálisis); trombosis (por ejemplo, asociada con aterosclerosis, cirugía, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, hormonas o embarazo); o arritmias cardíacas (por ejemplo, arritmias supraventriculares, arritmias auriculares, arritmia auricular o fibrilación auricular). En las formas de realización, la enfermedad es una enfermedad poliquística. En las formas de realización, la enfermedad es una enfermedad de riñón poliquístico. En las formas de realización, la enfermedad es estenosis. En las formas de realización, la enfermedad es restenosis. En las formas de realización, la enfermedad es una proliferación neoíntima. En las formas de realización, la enfermedad es una hiperplasia neoíntima.

[00254] En otro aspecto se provee un método de tratamiento del envejecimiento en un sujeto que necesita dicho tratamiento, donde dicho método incluye administrar una o más composiciones o compuestos descritos en la presente, incluyendo formas de realización (por ejemplo, una reivindicación, forma de realización, ejemplo, tabla, figura o reivindicación), al

sujeto. La presente divulgación provee un método de tratamiento de inmunosenescencia que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos o composiciones que se divulgan.

[00255] En otro aspecto se provee una o más composiciones o compuestos descritos en la presente para usar como un medicamento. En las formas de realización, el medicamento puede ser de utilidad para tratar el envejecimiento en un sujeto que necesita dicho tratamiento. En las formas de realización, el uso puede incluir administrar una o más composiciones o compuestos descritos en la presente, que incluyen formas de realización (por ejemplo, un aspecto, forma de realización, ejemplo, tabla, figura o reivindicación), al sujeto.

[00256] En otro aspecto se provee una o más composiciones o compuestos divulgados en la presente para usar en el tratamiento de envejecimiento en un sujeto que necesita dicho tratamiento. En las formas de realización, el uso puede incluir administrar una o más composiciones o compuestos descritos en la presente, que incluyen formas de realización (por ejemplo, un aspecto, forma de realización, ejemplo, tabla, figura o reivindicación), al sujeto.

[00257] En otro aspecto se provee un método para extender la expectativa de vida o para inducir longevidad en un sujeto que necesita dicho tratamiento, donde dicho método incluye administrar una o más composiciones o compuestos descritos en la presente, incluyendo las formas de realización (por ejemplo, una reivindicación, forma de realización, ejemplo, tabla, figura o reivindicación), al sujeto.

[00258] En otro aspecto se provee una o más composiciones o compuestos descritos en la presente para usar como un medicamento. En las formas de realización, el medicamento puede ser de utilidad para extender la expectativa de vida o para inducir longevidad en un sujeto que necesita dicho tratamiento. En las formas de realización, el uso puede incluir administrar una o más composiciones o compuestos descritos en la presente, que incluyen formas de realización (por ejemplo, un aspecto, forma de realización, ejemplo, tabla, figura o reivindicación), al sujeto.

[00259] En otro aspecto se provee una o más composiciones o compuestos para usar en la extensión la expectativa de vida o para inducir longevidad en un sujeto que necesita dicho tratamiento. En las formas de realización, el uso puede incluir administrar una o más composiciones o compuestos descritos en la presente, que incluyen formas de realización

(por ejemplo, un aspecto, forma de realización, ejemplo, tabla, figura o reivindicación), al sujeto.

[00260] En un aspecto se provee un método de tratamiento una enfermedad poliquística en un sujeto que necesita dicho tratamiento. La enfermedad poliquística puede ser una enfermedad poliquística de riñón. El método puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en la presente. El método puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un modulador de mTOR (por ejemplo, un inhibidor) descrito precedentemente).

[00261] En un aspecto se provee una o más composiciones o compuestos descritos en la presente para usar como un medicamento. En las formas de realización, el medicamento es de utilidad para tratar una enfermedad poliquística. La enfermedad poliquística puede ser una enfermedad poliquística de riñón. El uso puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en la presente. El uso puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un modulador de mTOR (por ejemplo, un inhibidor) descrito precedentemente).

[00262] En un aspecto se provee una o más composiciones o compuestos descritos en la presente para usar en el tratamiento de una enfermedad poliquística en un sujeto que necesita dicho tratamiento. La enfermedad poliquística puede ser una enfermedad poliquística de riñón. El uso puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en la presente. El uso puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un modulador de mTOR (por ejemplo, un inhibidor) descrito precedentemente).

[00263] En un aspecto se provee un método de tratamiento de estenosis en un sujeto que necesita dicho tratamiento. La estenosis puede ser restenosis. El método puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en la presente. En las formas de realización, dichas una o más composiciones o compuestos se administran en un stent liberador de fármaco. El método puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un modulador de mTOR (por ejemplo, un inhibidor) descrito precedentemente).

[00264] En un aspecto se provee una o más composiciones o compuestos descritos en la presente para usar como un medicamento. En las formas de realización, el medicamento es de utilidad para tratar una estenosis. La estenosis puede ser restenosis. El uso puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en la presente. En las formas de realización, el compuesto se administra en un stent liberador de fármaco. El uso puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un modulador de mTOR (por ejemplo, un inhibidor) descrito precedentemente).

[00265] En un aspecto se provee una o más composiciones o compuestos descritos en la presente para usar en el tratamiento de estenosis en un sujeto que necesita dicho tratamiento. La estenosis puede ser restenosis. El uso puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en la presente. En las formas de realización, dichas una o más composiciones o compuestos se administran en un stent liberador de fármaco. El uso puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un modulador de mTOR (por ejemplo, un inhibidor) descrito precedentemente).

[00266] En las formas de realización, la enfermedad es una enfermedad descrita en la presente y el compuesto es un compuesto descrito en la presente y la composición es una composición descrita en la presente.

Métodos para modular mTOR

[00267] En algunas formas de realización, los compuestos que se divulgan en la presente son inhibidores más selectivos de mTORC1 versus mTORC2. En algunas formas de realización, los compuestos que se divulgan en la presente son inhibidores más selectivos de mTORC2 versus mTORC1. En algunas formas de realización, los compuestos que se divulgan en la presente no muestran una diferencia de selectividad entre mTORC1 y mTORC2.

[00268] En otro aspecto se provee un método para modular la actividad de mTORC1 en un sujeto que lo necesita, que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En las formas de realización, el método incluye inhibir la actividad de mTORC1. En las formas de realización, el método incluye inhibir la actividad de mTORC1 y no inhibir la actividad de mTORC2.

[00269] En las formas de realización, el método incluye inhibir la actividad de mTORC1 más que inhibir la actividad de mTORC2. En las formas de realización, el método incluye inhibir la actividad de mTORC1 por lo menos 1,1 veces tanto como inhibir la actividad de mTORC2 (por ejemplo, por lo menos 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 10000, 20000, 30000, 40000, 50000, 60000, 70000, 80000, 90000, 100000, 100000, 200000, 300000, 400000, 500000, 600000, 700000, 800000, 900000 ó 1000000 veces).

[00270] En otro aspecto se provee un método para modular la actividad de mTORC2 en un sujeto que lo necesita, que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En las formas de realización, el método incluye inhibir la actividad de mTORC2. En las formas de realización, el método incluye inhibir la actividad de mTORC2 y no inhibir la actividad de mTORC1.

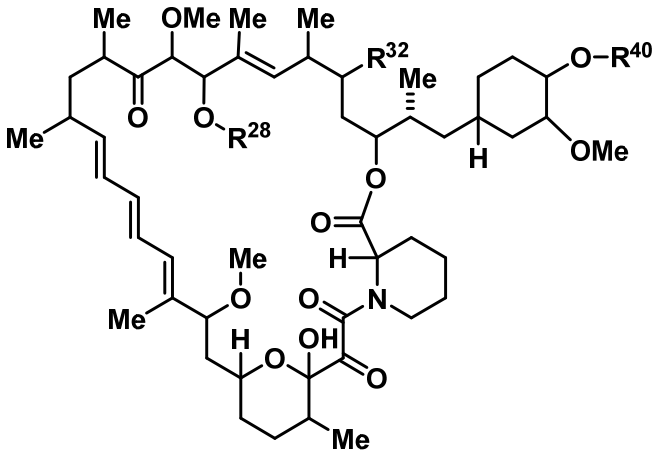
[00271] En las formas de realización, el método incluye inhibir la actividad de mTORC2 más que inhibir la actividad de mTORC1. En las formas de realización, el método incluye inhibir la actividad de mTORC2 por lo menos 1,1 veces tanto como inhibir la actividad de mTORC1 (por ejemplo, por lo menos 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 10000, 20000, 30000, 40000, 50000, 60000, 70000, 80000, 90000, 100000, 100000, 200000, 300000, 400000, 500000, 600000, 700000, 800000, 900000 ó 1000000 veces).

[00272] En algunas formas de realización, el mTOR se encuentra en una célula. En algunas formas de realización, la célula es una célula de mamífero, tal como una célula humana. La célula se puede aislar *in vitro*, formar parte de un tejido *in vitro* o puede formar parte de un organismo.

Formas de realización de ejemplo

[00273] Algunas formas de realización de esta divulgación constituyen la Forma de realización I, de la siguiente manera:

[00274] Forma de realización I-1. Un compuesto de Fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, donde:

R^{32} es –H, =O o -OR^3;

R^{28} es –H o –C(=Z^1)-R^{28a};

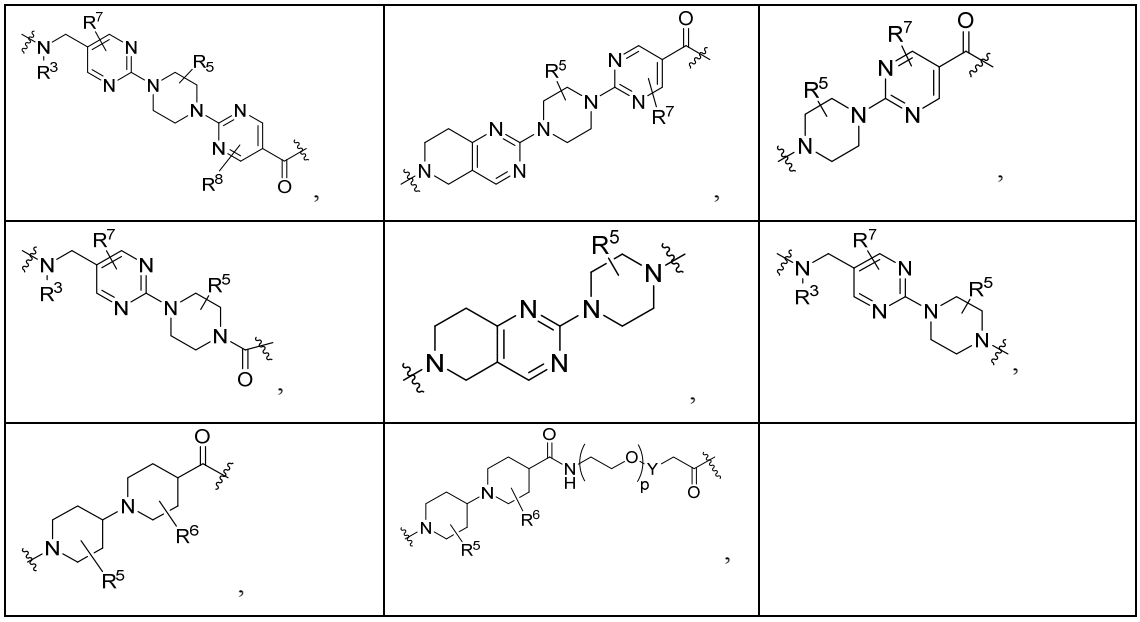
R^{40} es –H o –C(=Z^1)-R^{40a};

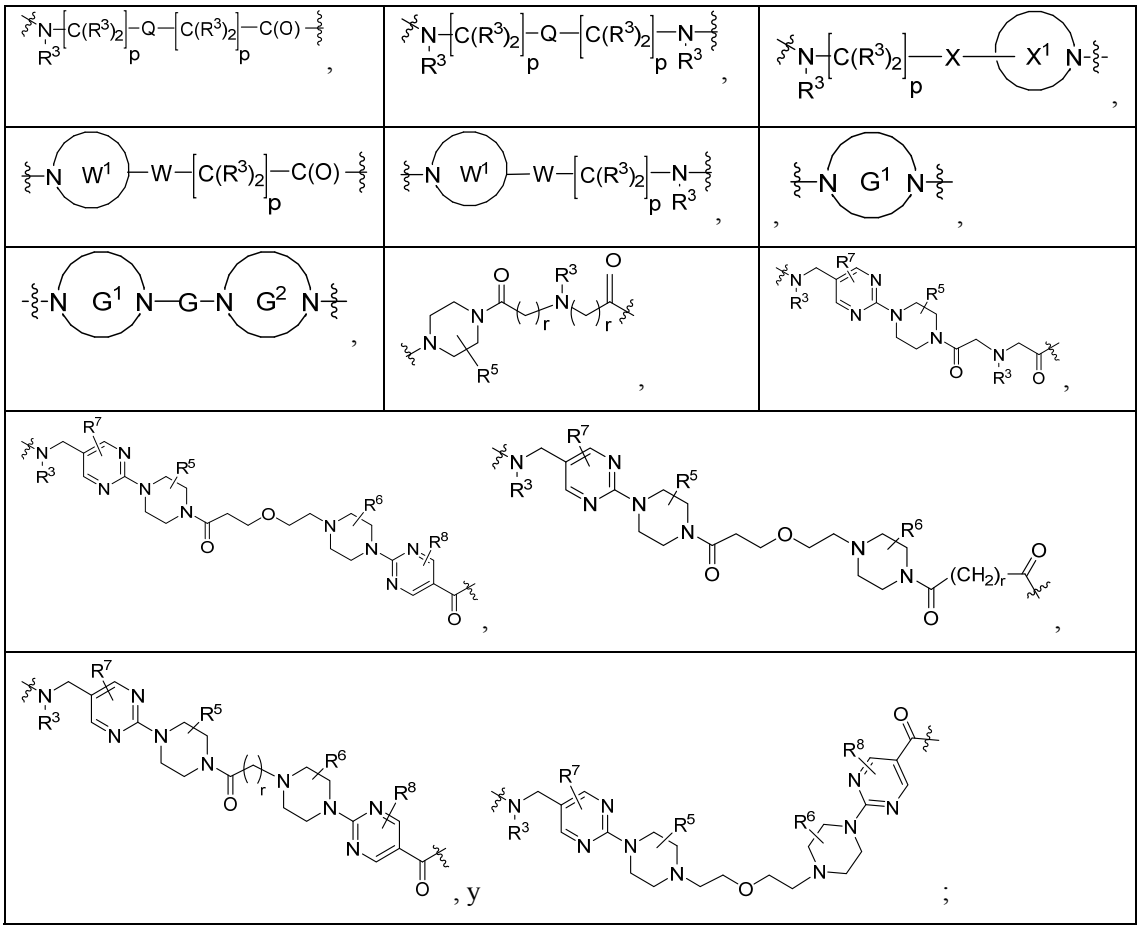
donde al menos uno de R^{28} y R^{40} no es H;

Z^1 es O o S;

R^{28a} y R^{40a} son en forma independiente –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; –-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B; -O-(C_1-C_6)alquilo; o –O-(C_6-C_{10})arilo; donde el arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre –NO_2 y halógeno;

A^1 y A^2 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre





donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como se ilustra, se conecta con –C(=Z^1)- o L^2; y donde el enlace en el lado derecho de la unidad A^2, como se ilustra, se conecta con B o L^3;

cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

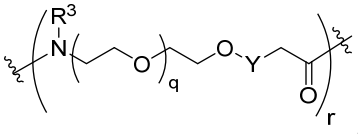
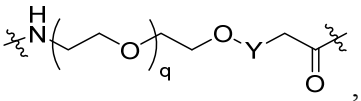
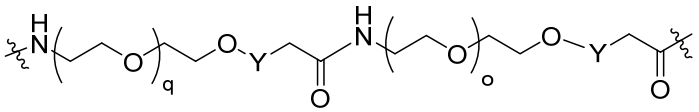
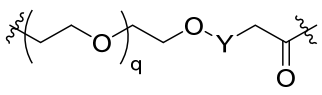
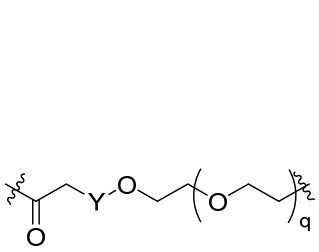
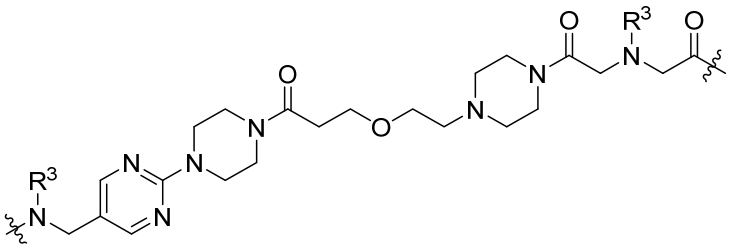
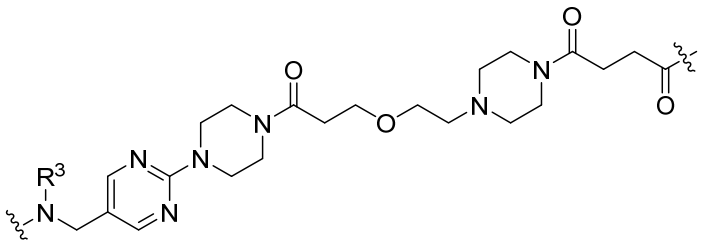
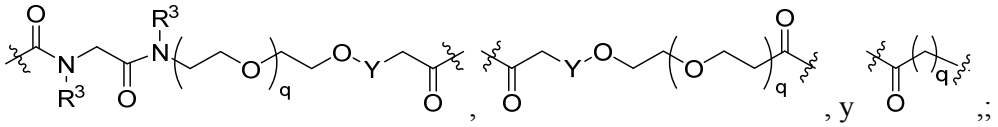
cada X^1 es un anillo heteroarileno o heterociclileno;

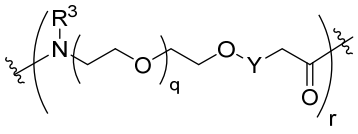
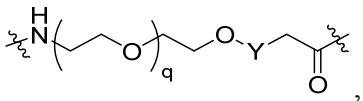
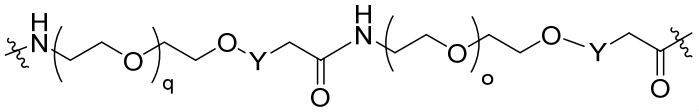
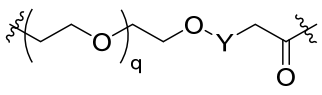
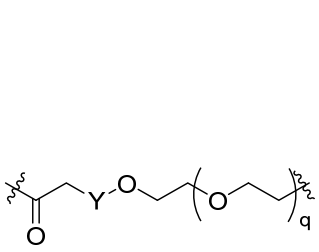
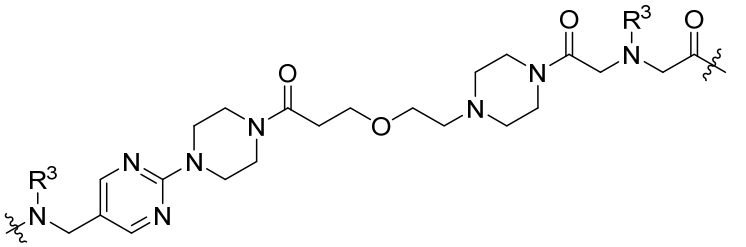
cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

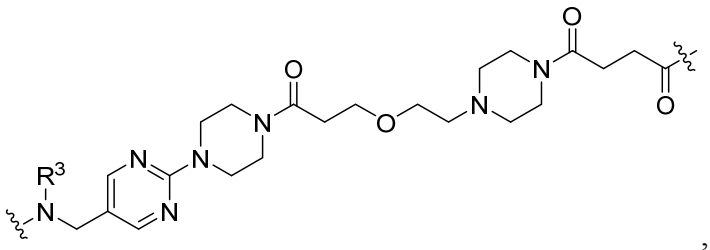
cada W^1 es un anillo heteroarileno o heterociclileno;

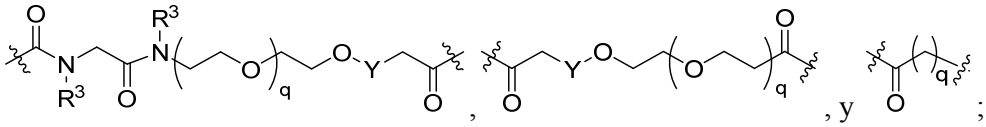
cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada G^1 y G^2 son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

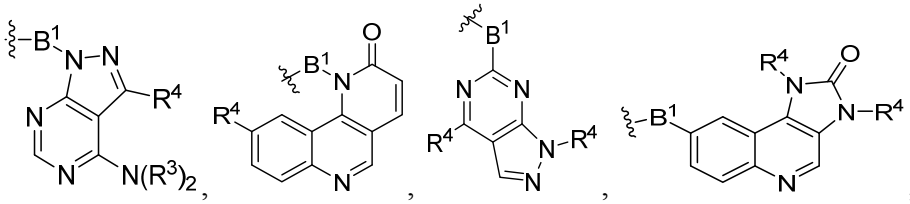
L^1 se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , y ;;

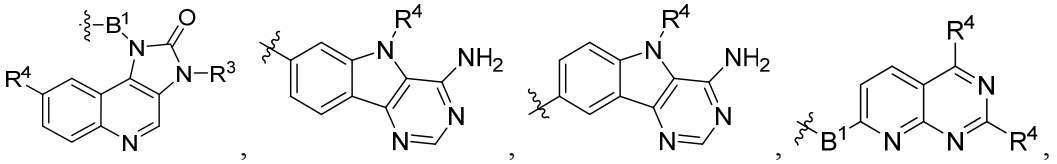
L^2 y L^3 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,

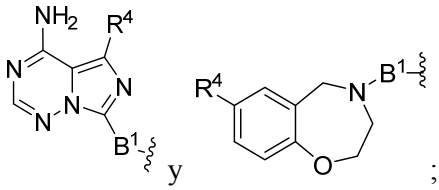




B se selecciona entre

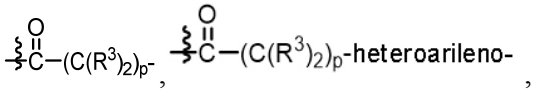


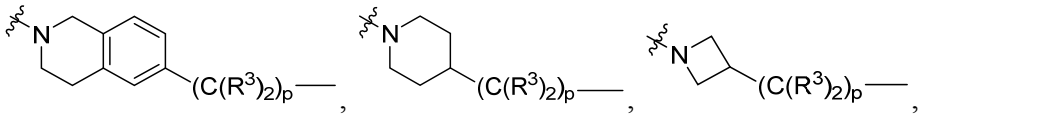


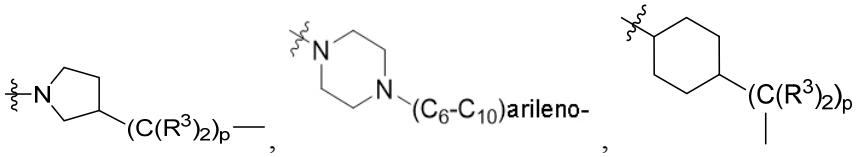


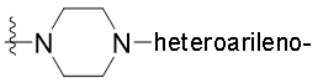
;

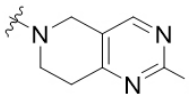
B^1 se selecciona entre $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$(C_6$-$C_{10})$arilen-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-, $^{-\S-}(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}$heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-,









, 

y $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arilen-C(O) –, donde el enlace $^{-\S-}$ en el lado izquierdo de B^1, como se ilustra, se conecta con A^2, L^3, o L^1; y donde el heteroarileno, heterociclileno, y arileno están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo;

cada R^3 es en forma independiente H o $(C_1$-$C_6)$alquilo;

cada R^4 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, halógeno, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, $(C_6$-$C_{10})$arilo, donde el heteroarilo, heterociclilo, y arilo están opcionalmente sustituidos con $–N(R^3)_2$, $-OR^3$, halógeno, $(C_1$-$C_6)$alquilo, -$(C_1$-$C_6)$alquilen-heteroarilo, -$(C_1$-$C_6)$alquilen-CN, $-C(O)NR^3$-heteroarilo; o $-C(O)NR^3$-heterociclilo;

cada R^5 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^6 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^7 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^8 es en forma independiente H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada Y es en forma independiente $C(R^3)_2$ o un enlace;

cada n es en forma independiente un entero entre uno y 12;

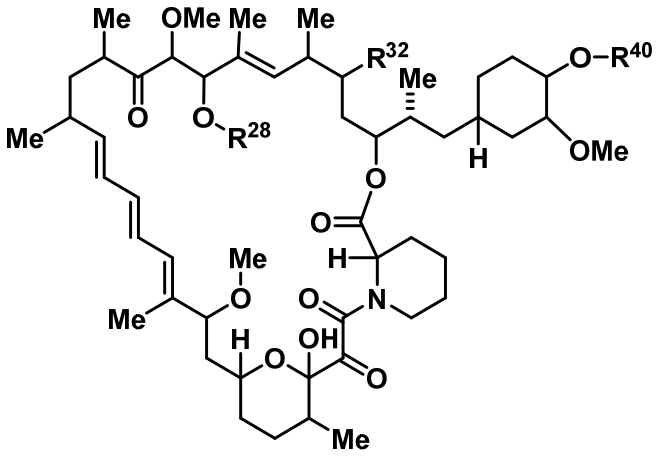
cada o es en forma independiente un entero entre cero y 30;

cada p es en forma independiente un entero entre cero y 12;

cada q es en forma independiente un entero entre cero y 30; y

cada r es en forma independiente un entero entre uno y 6.

[00275] Forma de realización I-2. Un compuesto de Fórmula II:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, donde:

R^{32} es –H, =O o -OR^3;

R^{28} es –H o –C(=Z^1)-R^{28a};

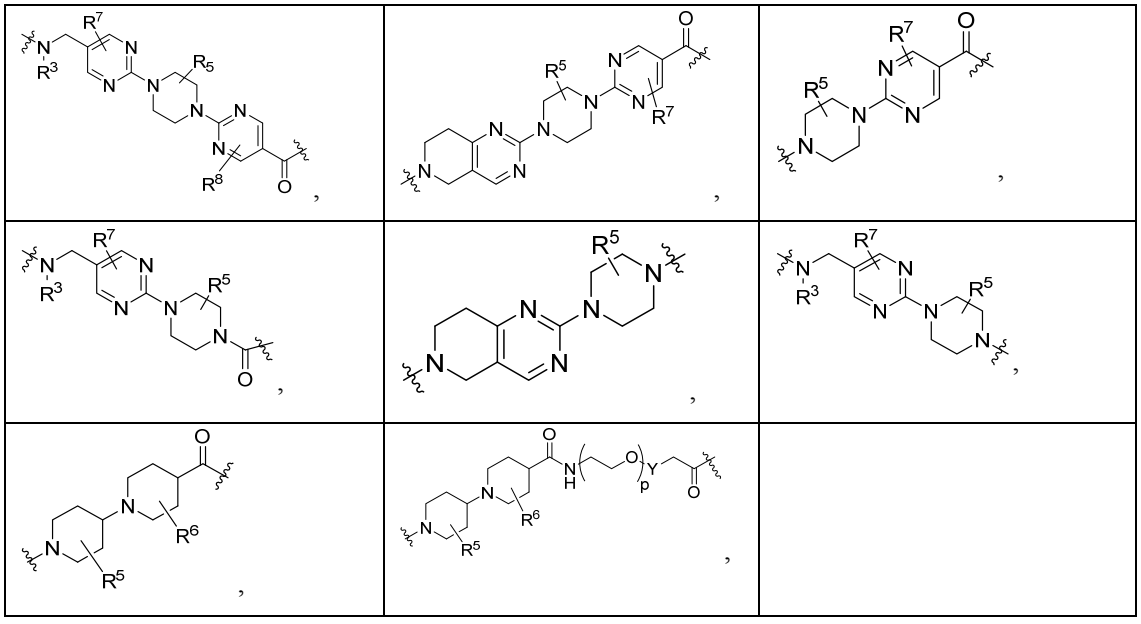
R^{40} es –H o –C(=Z^1)-R^{40a};

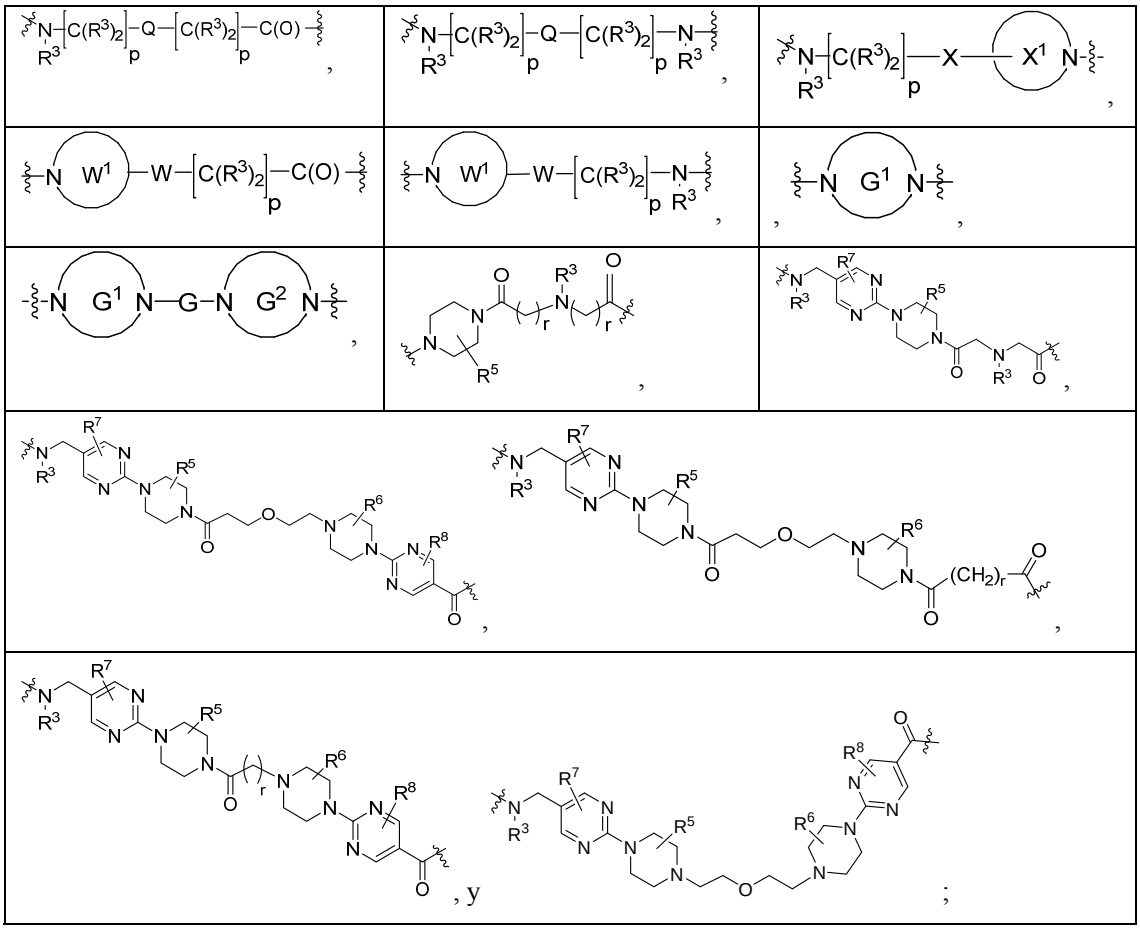
donde al menos uno de R^{28} y R^{40} no es H;

Z^1 es O o S;

R^{28a} y R^{40a} son en forma independiente –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; -O-(C_1-C_6)alquilo; o –O-(C_6-C_{10})arilo; donde el arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre –NO_2 y halógeno;

A^1 y A^2 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre





donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como se ilustra, se conecta con –C(=Z^1)-; y donde el enlace en el lado derecho de la unidad A^2, como se ilustra, se conecta con B;

cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

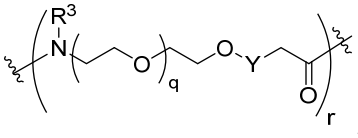
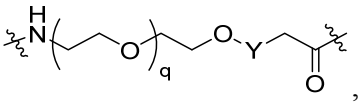
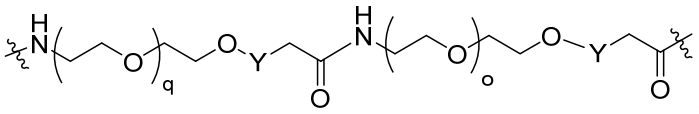
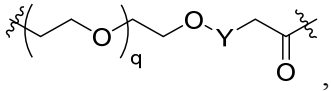
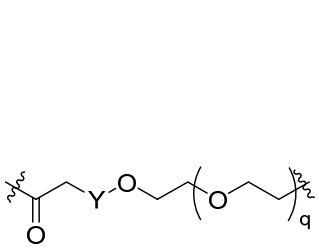
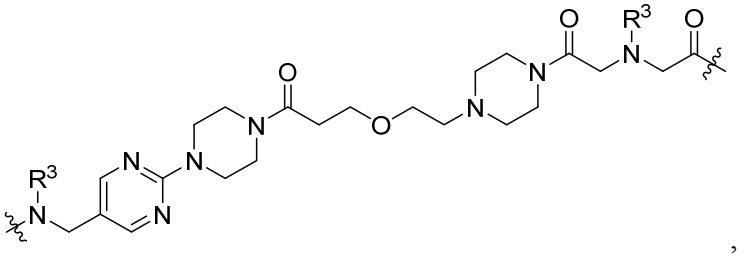
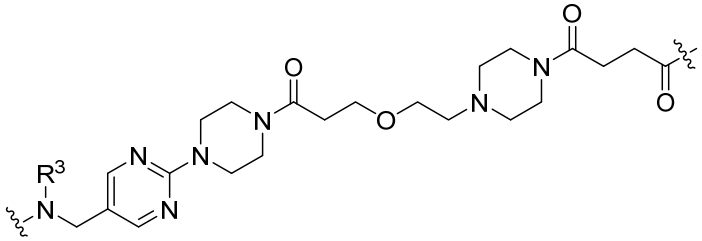
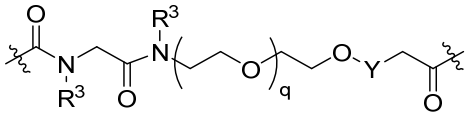
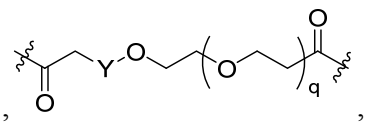
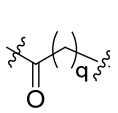
cada X^1 es un anillo heteroarileno o heterociclileno;

cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

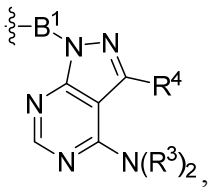
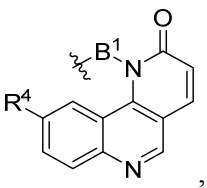
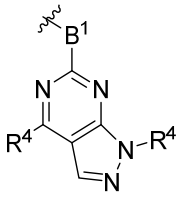
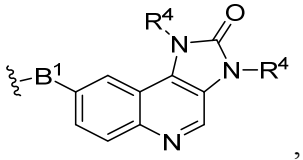
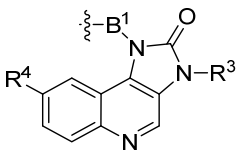
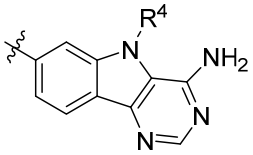
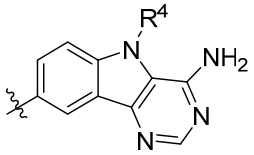
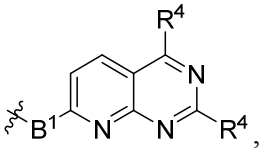
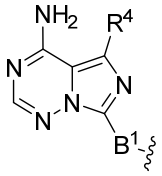
cada W^1 es un anillo heteroarileno o heterociclileno;

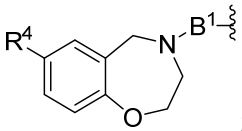
cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada G^1 y G^2 son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

L^1 se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

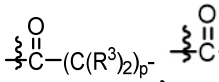
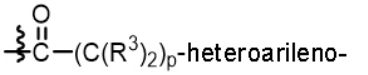
B se selecciona entre

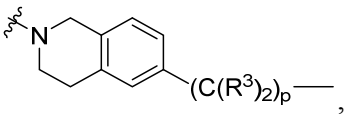
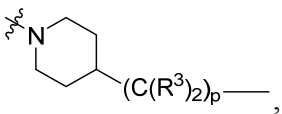
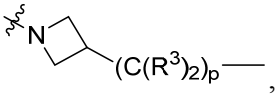
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

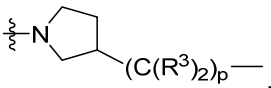
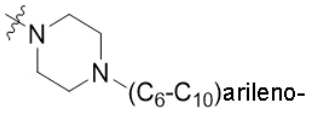
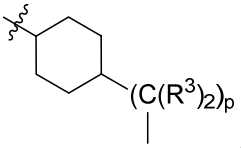


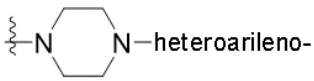
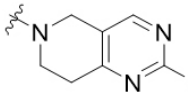
B^1 se selecciona entre $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$, $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-(C_6-C_{10})$arilen-$(C(R^3)_2)_n-$, $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$heteroarileno-, $-\S-(C_6-C_{10})$arileno-, $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-NR^3C(O)-$,

-NR^3-(C(R^3)$_2$)$_n$-heteroarilen-heterociclilen-(C$_6$-C$_{10}$)arileno-,

-heteroarilen-heterociclilen-(C$_6$-C$_{10}$)arileno-,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  heterociclileno-arileno- y -NR^3-(C(R^3)$_2$)$_n$-S(O)$_2$–arilen-C(O) –, donde el enlace -- en el lado izquierdo de B^1, como se ilustra, se conecta con A^2 o L^1; y donde el heteroarileno, heterociclileno, y arileno están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo;

cada R^3 es en forma independiente H o (C$_1$-C$_6$)alquilo;

cada R^4 es en forma independiente H, (C$_1$-C$_6$)alquilo, halógeno, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, (C$_6$-C$_{10}$)arilo, donde el heteroarilo, heterociclilo, y arilo están opcionalmente sustituidos con –N(R^3)$_2$, -OR^3, halógeno, (C$_1$-C$_6$)alquilo, -(C$_1$-C$_6$)alquilen-heteroarilo, -(C$_1$-C$_6$)alquilen-CN, -C(O)NR^3-heteroarilo; o -C(O)NR^3-heterociclilo;

cada R^5 es en forma independiente H, (C$_1$-C$_6$)alquilo, -C(O)OR^3, o –N(R^3)$_2$, donde el alquilo está sustituido opcionalmente con –N(R^3)$_2$ o -OR^3;

cada R^6 es en forma independiente H, (C$_1$-C$_6$)alquilo, -C(O)OR^3, o –N(R^3)$_2$, donde el alquilo está sustituido opcionalmente con –N(R^3)$_2$ o -OR^3;

cada R^7 es en forma independiente H, (C$_1$-C$_6$)alquilo, -C(O)OR^3, o –N(R^3)$_2$, donde el alquilo está sustituido opcionalmente con –N(R^3)$_2$ o -OR^3;

cada R^8 es en forma independiente H, (C$_1$-C$_6$)alquilo, -C(O)OR^3, o –N(R^3)$_2$, donde el alquilo está sustituido opcionalmente con –N(R^3)$_2$ o -OR^3;

cada Y es en forma independiente C(R^3)$_2$ o un enlace;

cada n es en forma independiente un entero entre uno y 12;

cada o es en forma independiente un entero entre cero y 30;

cada p es en forma independiente un entero entre cero y 12;

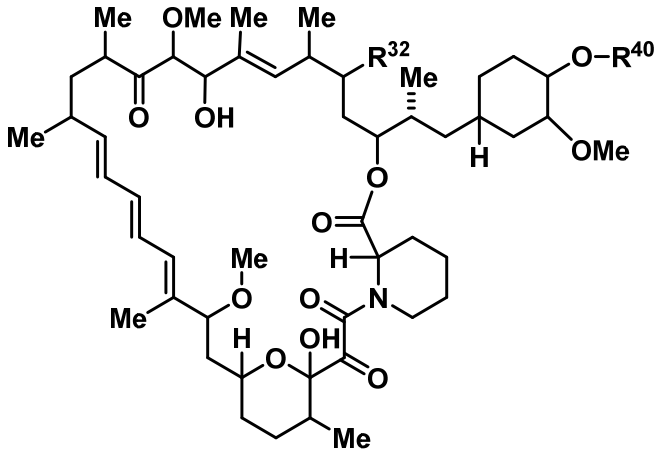
cada q es en forma independiente un entero entre cero y 30; y

cada r es en forma independiente un entero entre uno y 6.

[00276] Forma de realización I-3. El compuesto de la Forma de realización I-1 o I-2, donde R^{32} es =O.

[00277] Forma de realización I-4. El compuesto de la Forma de realización I-1 o I-2, donde R^{32} es $-OR^3$.

[00278] Forma de realización I-5. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-4, donde los compuestos están representados por la estructura de Fórmula I-40:



(I-40)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo.

[00279] Forma de realización I-6. El compuesto de la Forma de realización I-5, donde Z^1 es O.

[00280] Forma de realización I-7. El compuesto de la Forma de realización I-5, donde Z^1 es S.

[00281] Forma de realización I-8. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-5 a I-7, donde R^{40a} es $–A^1\text{-}L^1\text{-}A^2\text{-}B$, donde A^1 y A^2 están ausentes.

[00282] Forma de realización I-9. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-5 a I-7, donde R^{40a} es $–A^1\text{-}L^1\text{-}A^2\text{-}B$, donde A^2 está ausente.

[00283] Forma de realización I-10. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-5 a I-7, donde R^{40a} es $–A^1\text{-}L^1\text{-}A^2\text{-}B$, donde A^1 está ausente.

[00284] Forma de realización I-11. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-5 a I-7, donde R^{40a} es $–A^1\text{-}L^1\text{-}A^2\text{-}B$.

[00285] Forma de realización I-12. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-5 a I-7, donde R^{40a} es $–A^1$-A^2-B.

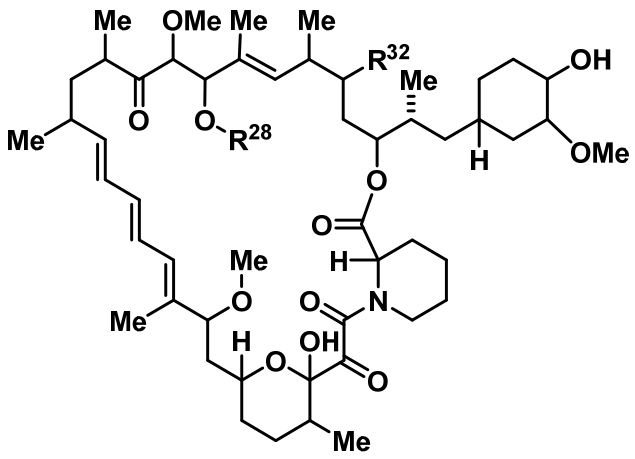
[00286] Forma de realización I-13. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-5 a I-7, donde R^{40a} es $–$-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^2 y A^1 están ausentes.

[00287] Forma de realización I-14. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-5 a I-7, donde R^{40a} es $–$-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^2 está ausente.

[00288] Forma de realización I-15. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-5 a I-7, donde R^{40a} es $–$-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^3 está ausente.

[00289] Forma de realización I-16. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-5 a I-7, donde R^{40a} es -O-(C_1-C_6)alquilo o –O-(C_6-C_{10})arilo; donde el arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre $–NO_2$ y halógeno.

[00290] Forma de realización I-17. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-4, donde los compuestos están representados por la estructura de Fórmula I-28:



(I-28)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo.

[00291] Forma de realización I-18. El compuesto de la Forma de realización I-17, donde Z^1 es O.

[00292] Forma de realización I-19. El compuesto de la Forma de realización I-17, donde Z^1 es S.

[00293] Forma de realización I-20. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-17 a I-19, donde R^{28a} es $–A^1$-L^1-A^2-B, donde A^1 y A^2 están ausentes.

[00294] Forma de realización I-21. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-17 a I-19, donde R^{28a} es $–A^1$-L^1-A^2-B, donde A^2 está ausente.

[00295] Forma de realización I-22. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-17 a I-19, donde R^{28a} es $–A^1$-L^1-A^2-B, donde A^1 está ausente.

[00296] Forma de realización I-23. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-17 a I-19, donde R^{28a} es $–A^1$-L^1-A^2-B.

[00297] Forma de realización I-24. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-17 a I-19, donde R^{28a} es $–A^1$-A^2-B.

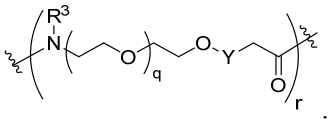
[00298] Forma de realización I-25. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-17 a I-19, donde R^{28a} es $–$-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^2 y A^1 están ausentes.

[00299] Forma de realización I-26. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-17 a I-19, donde R^{28a} es $–$-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^2 está ausente.

[00300] Forma de realización I-27. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-17 a I-19, donde R^{28a} es $–$-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^3 está ausente.

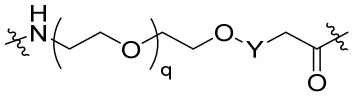
[00301] Forma de realización I-28. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-17 a I-19, donde R^{28a} es -O-(C_1-C_6)alquilo o –O-(C_6-C_{10})arilo; donde el arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre $–NO_2$ y halógeno.

[00302] Forma de realización I-29. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, I-13 a I-15, I-17 a I-23, y I-25 a I-27, donde L^1 es



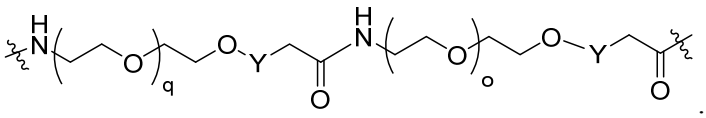
.

[00303] Forma de realización I-30. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, I-13 a I-15, I-17 a I-23, y I-25 a I-27, donde L^1 es



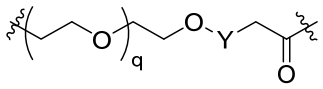
.

[00304] Forma de realización I-31. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, I-13 a I-15, I-17 a I-23, y I-25 a I-27, donde L^1 es



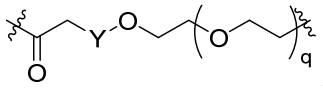
.

[00305] Forma de realización I-32. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, I-13 a I-15, I-17 a I-23, y I-25 a I-27, donde L^1 es

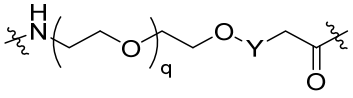


.

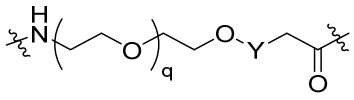
[00306] Forma de realización I-33. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-11, I-13 a I-15, I-17 a I-23, y I-25 a I-27, donde L^1 es



.

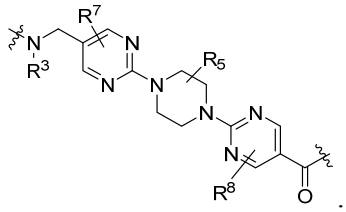
[00307] Forma de realización I-34. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-15, I-17 a I-19, y I-27, donde L^2 es  .

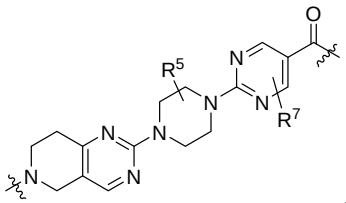
[00308] Forma de realización I-35. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-13 a I-14, I-17 a I-19, y I-25 a I-26, donde L^3 es

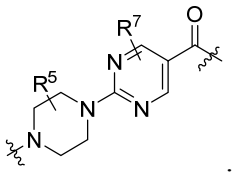


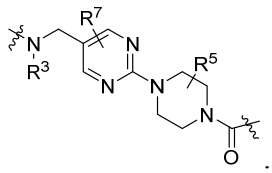
.

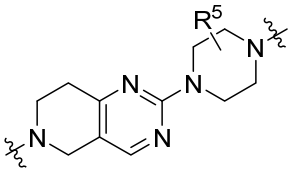
[00309] Forma de realización I-36. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-8, I-10, I-13, I-17 a I-19, I-20, I-22, I-25 y I-29 a I-35, donde A^1 está ausente.

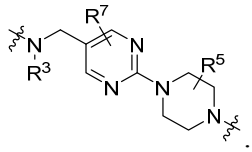
[00310] Forma de realización I-37. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, I-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a I-35, donde A^1 es  .

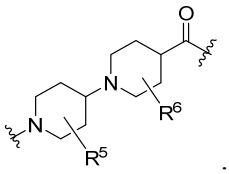
[00311] Forma de realización I-38. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, I-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a I-35, donde A^1 es  .

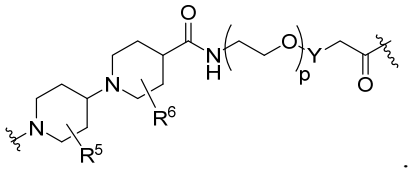
[00312] Forma de realización I-39. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, I-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a I-35, donde A^1 es  .

[00313] Forma de realización I-40. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, I-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a I-35, donde A^1 es  .

[00314] Forma de realización I-41. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, I-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a I-35, donde A^1 es 

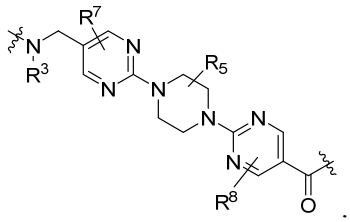
[00315] Forma de realización I-42. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, I-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a I-35, donde A^1 es  .

[00316] Forma de realización I-43. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, I-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a I-35, donde A^1 es.  .

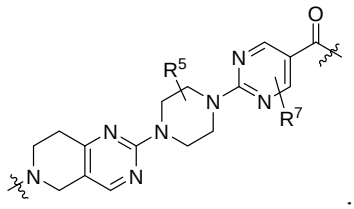
[00317] Forma de realización I-44. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, I-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a I-35, donde A^1 es  .

[00318] Forma de realización I-45. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-9, I-17 a I-21, y I-29 a I-44, donde A^2 está ausente.

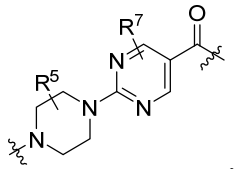
[00319] Forma de realización I-46. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44, donde A^2 es

 .

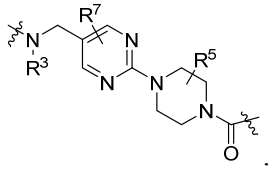
[00320] Forma de realización I-47. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44, donde A^2 es

 .

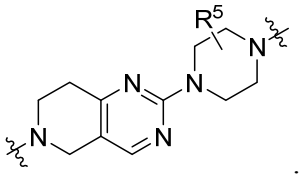
[00321] Forma de realización I-48. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44, donde A^2 es

 .

[00322] Forma de realización I-49. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44, donde A^2 es

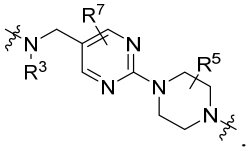
 .

[00323] Forma de realización I-50. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44, donde A^2 es.



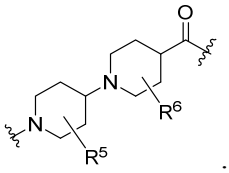
.

[00324] Forma de realización I-51. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44, donde A^2 es



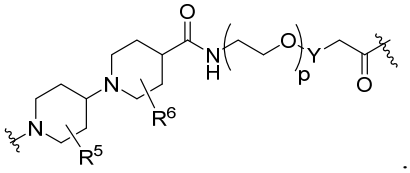
.

[00325] Forma de realización I-52. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44, donde A^2 es.

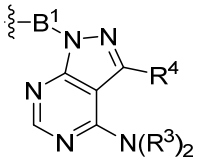


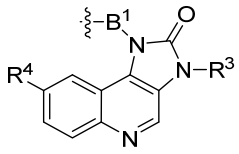
.

[00326] Forma de realización I-53. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44, donde A^2 es

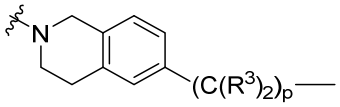


.

[00327] Forma de realización I-54. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-53, donde B es  .

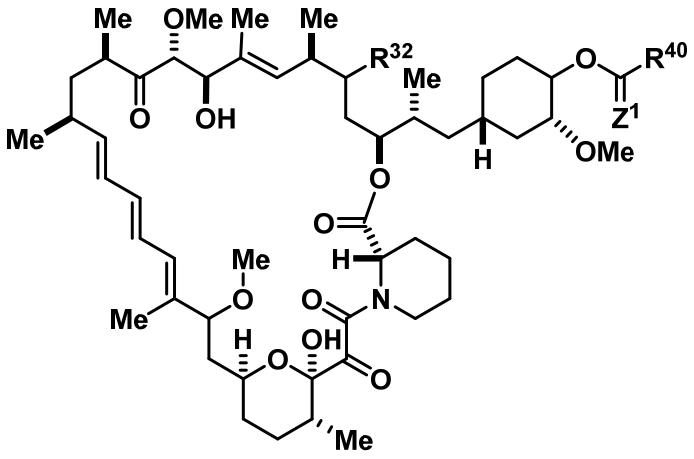
[00328] Forma de realización I-55. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-53, donde B es  .

[00329] Forma de realización I-56. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-53, donde B^1 es $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$.

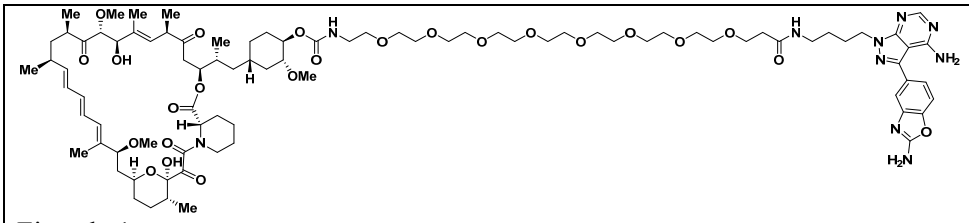
[00330] Forma de realización I-57. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-53, donde B^1 es  .

[00331] Forma de realización I-58. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-57, donde R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$, $-OR^3$, halógeno, (C_1-C_6)alquilo, $-(C_1-C_6)$alquilen-heteroarilo, $-(C_1-C_6)$alquilen-CN, o $-C(O)NR^3$-heteroarilo.

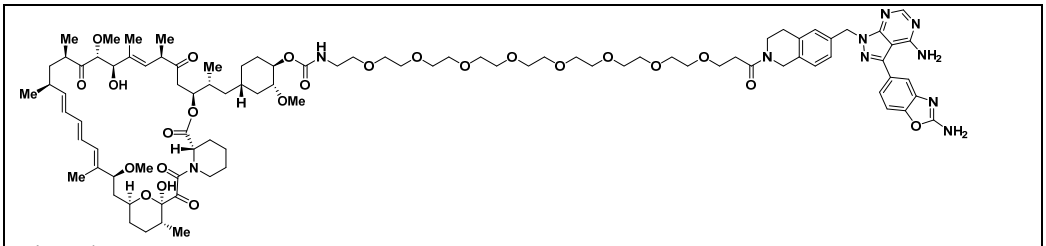
[00332] Forma de realización I-59. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización I-1 a I-58, o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



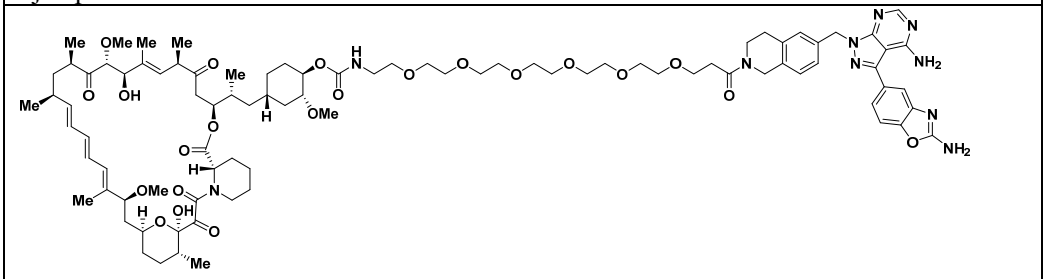
[00333] Forma de realización I-60. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



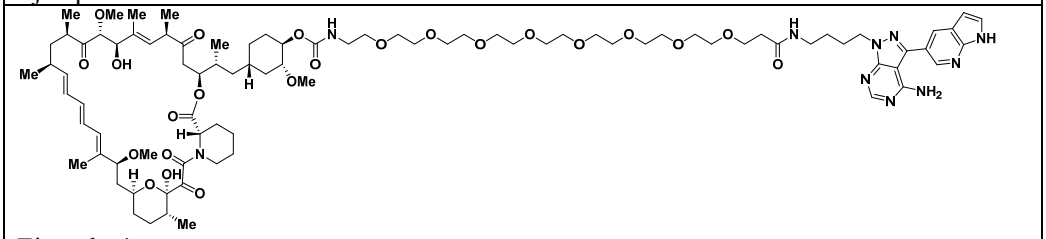
Ejemplo 1



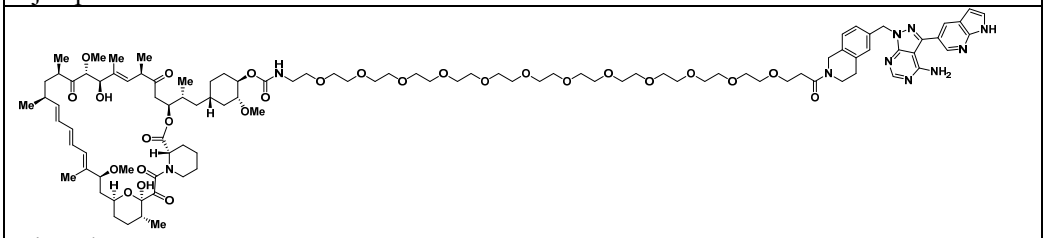
Ejemplo 2



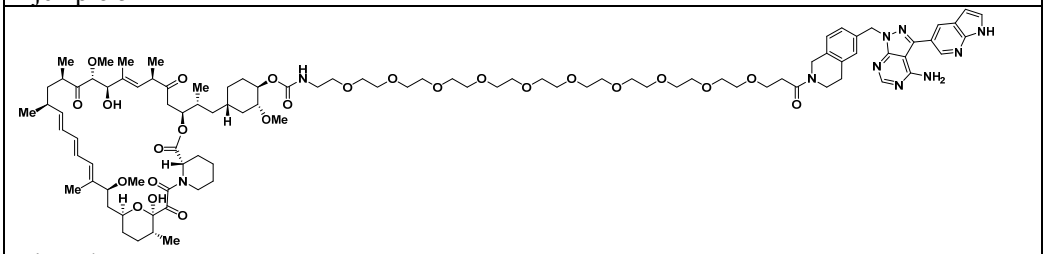
Ejemplo 3



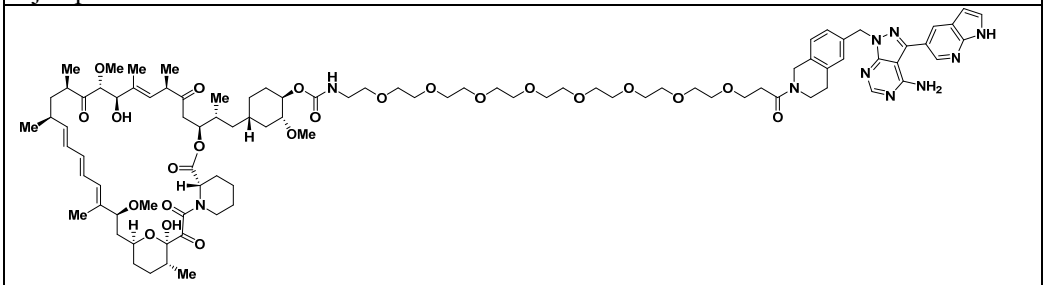
Ejemplo 4



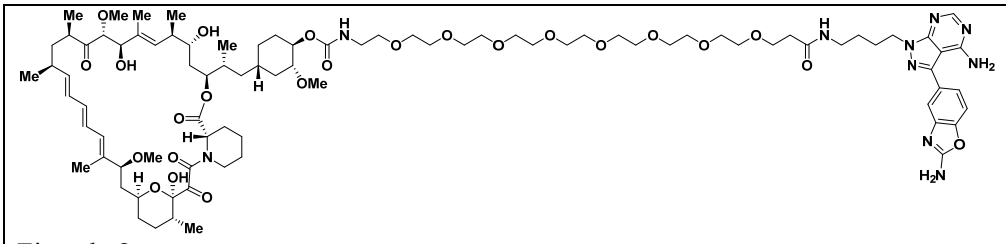
Ejemplo 5



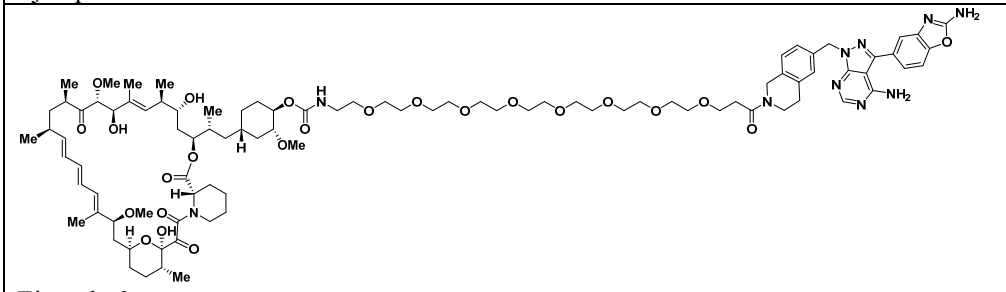
Ejemplo 6



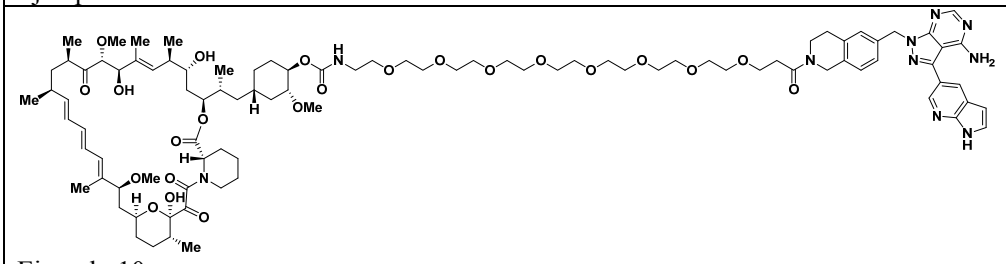
Ejemplo 7



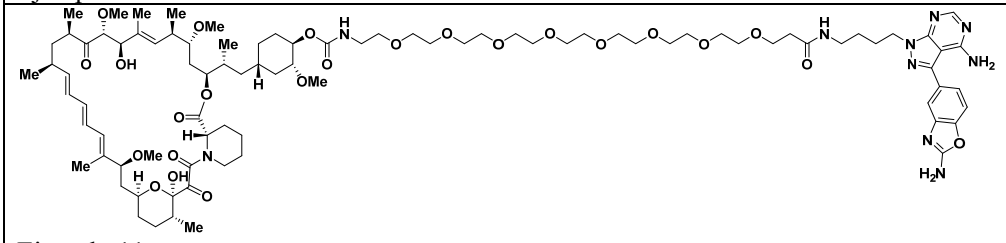
Ejemplo 8



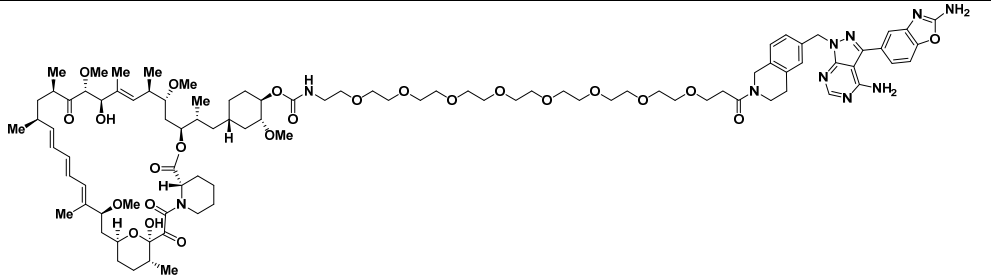
Ejemplo 9



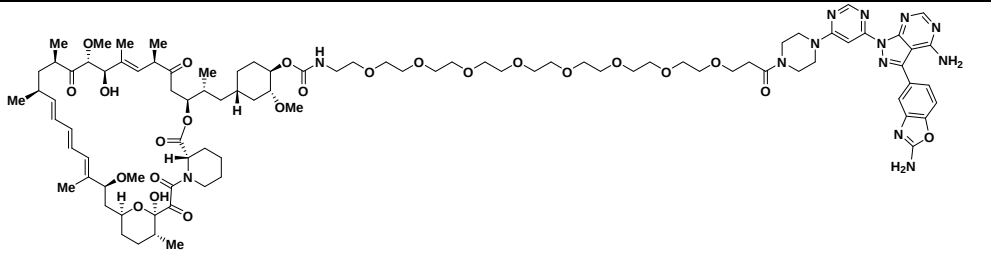
Ejemplo 10



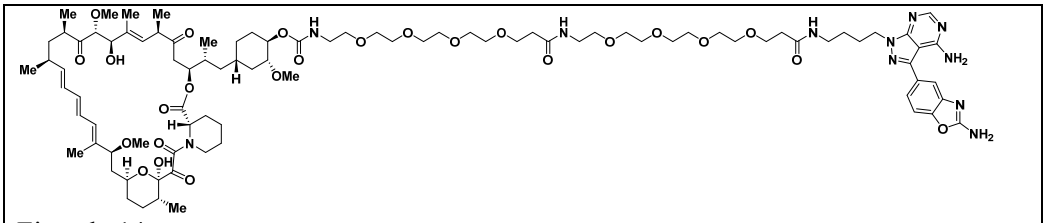
Ejemplo 11



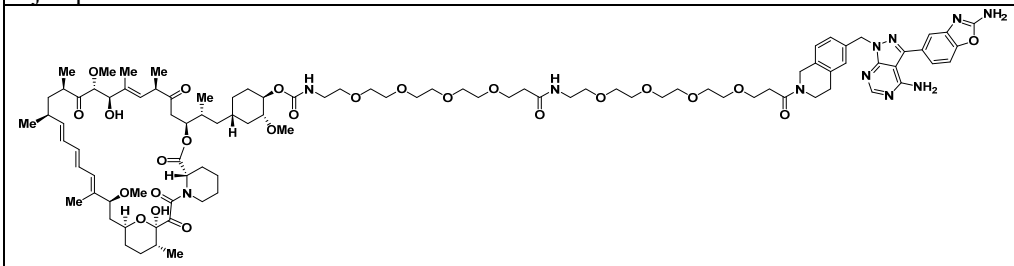
Ejemplo 12



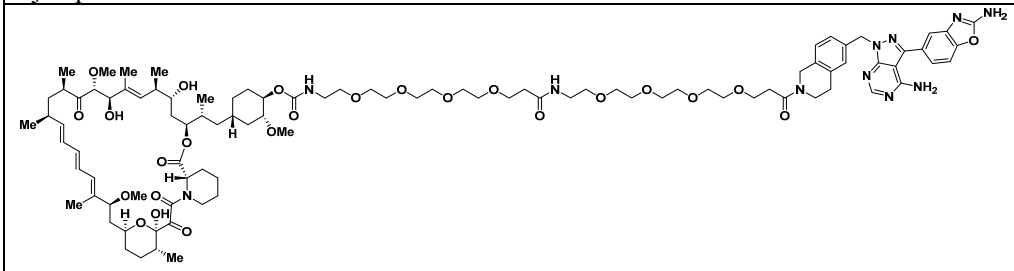
Ejemplo 13



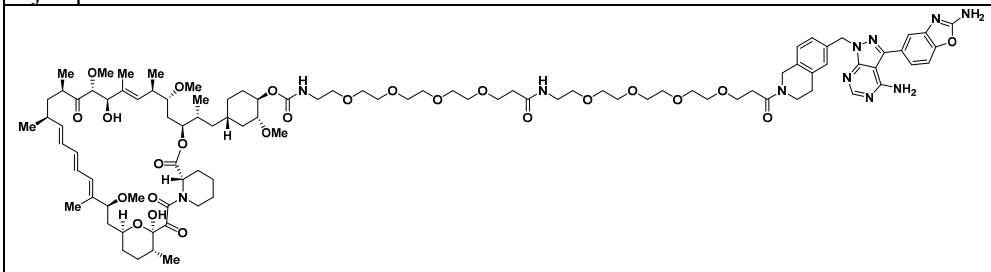
Ejemplo 14



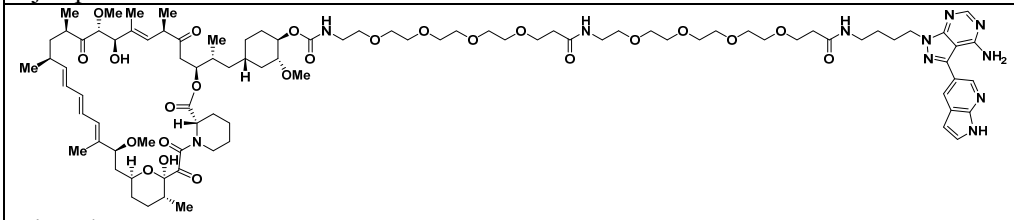
Ejemplo 15



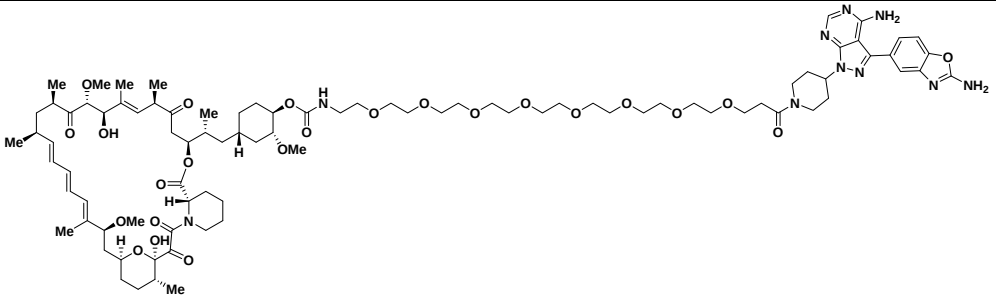
Ejemplo 16



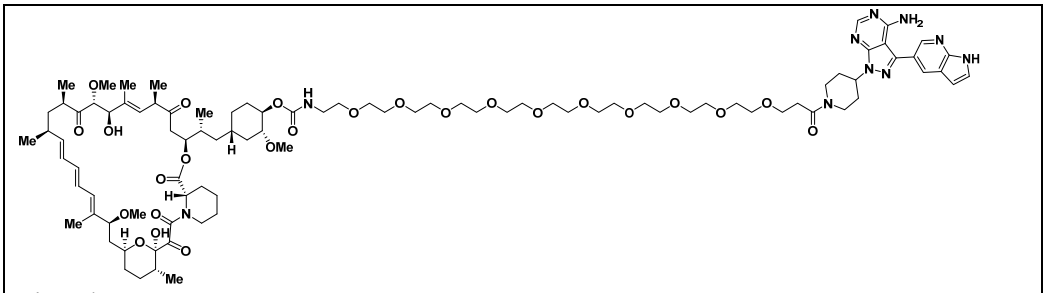
Ejemplo 17



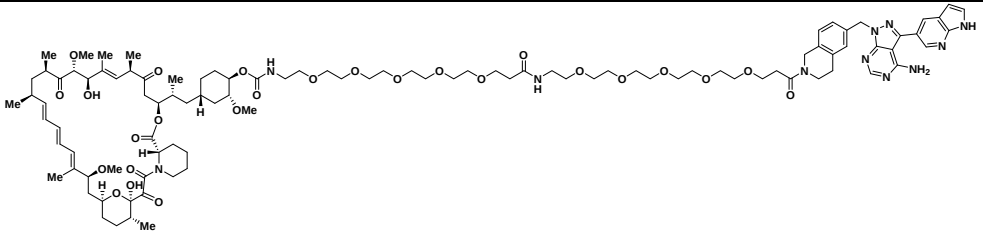
Ejemplo 18



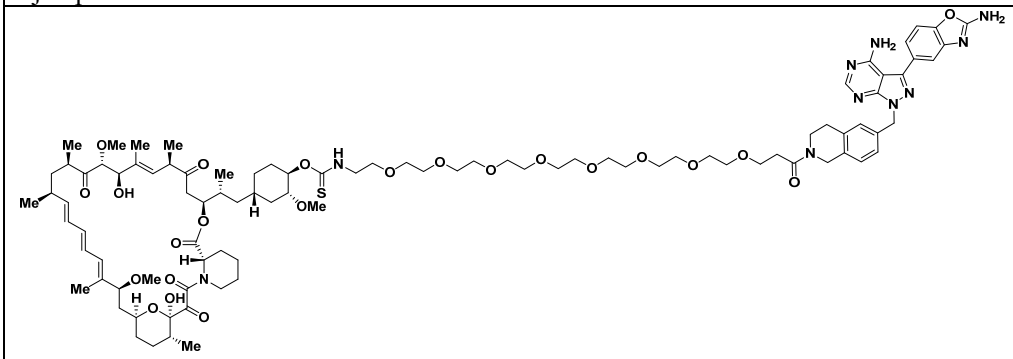
Ejemplo 19



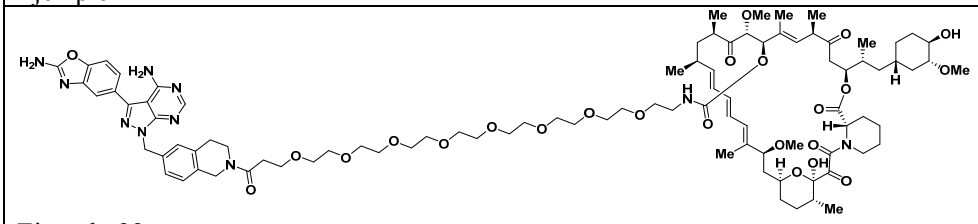
Ejemplo 20



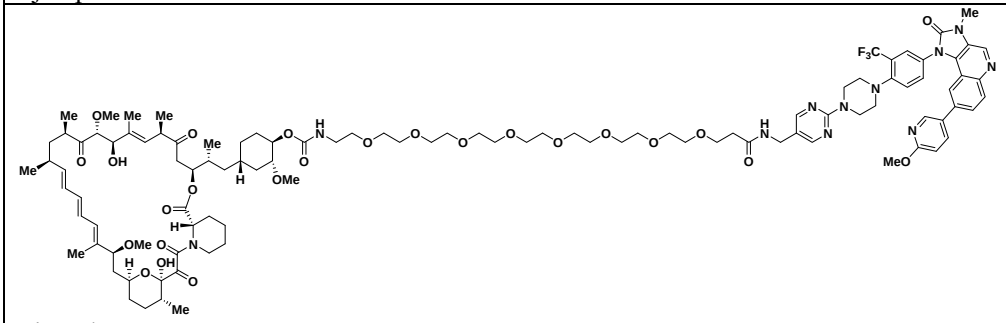
Ejemplo 21



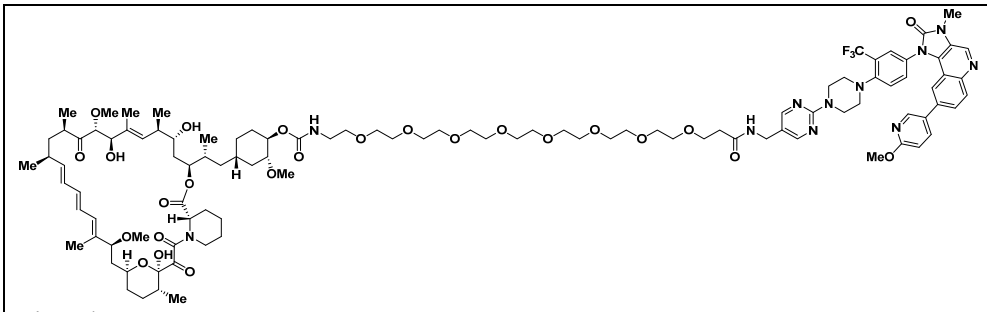
Ejemplo 22



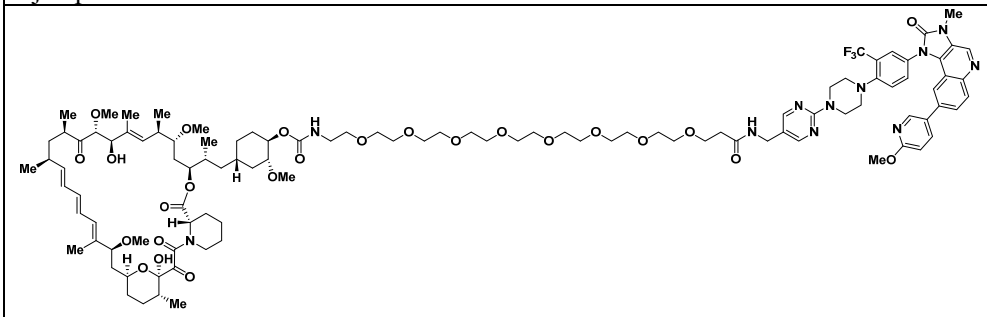
Ejemplo 23



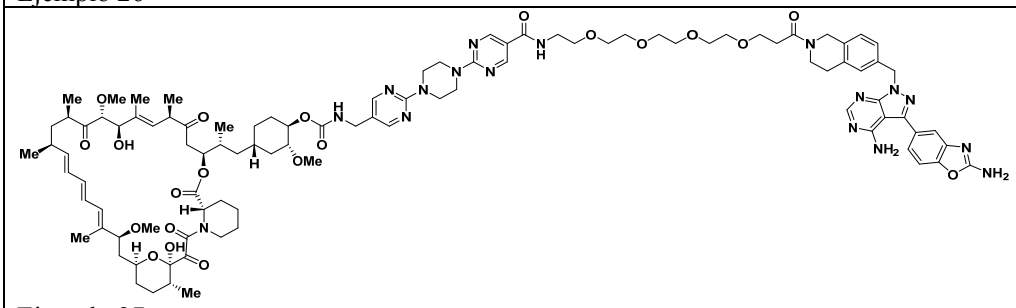
Ejemplo 24



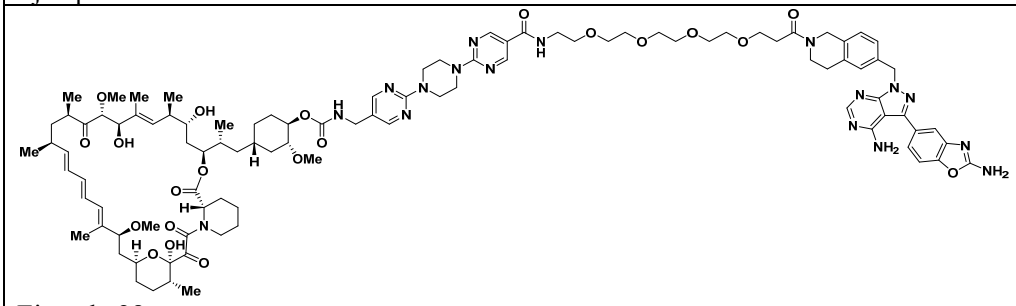
Ejemplo 25



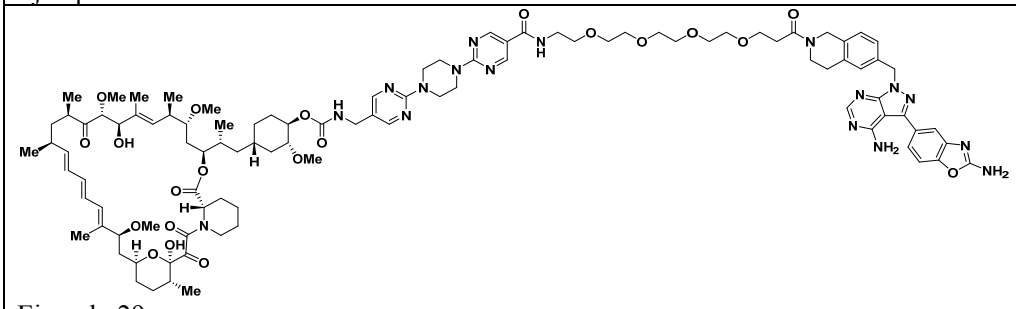
Ejemplo 26



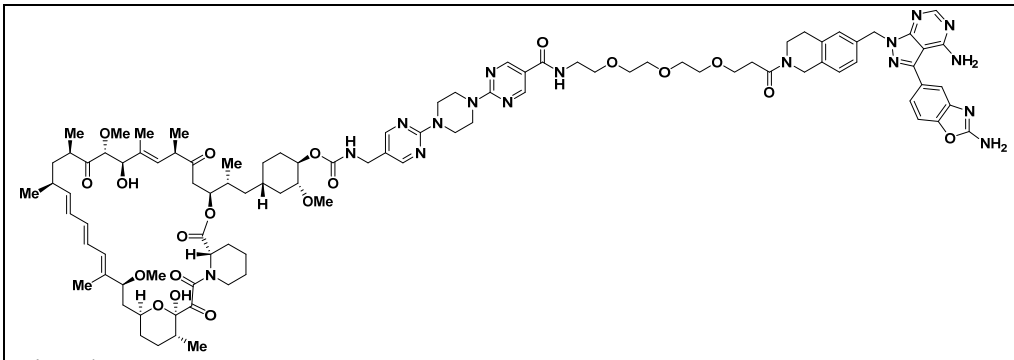
Ejemplo 27



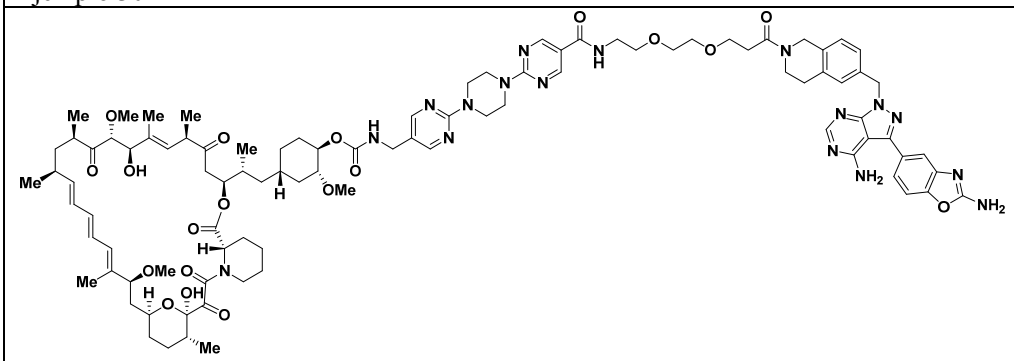
Ejemplo 28



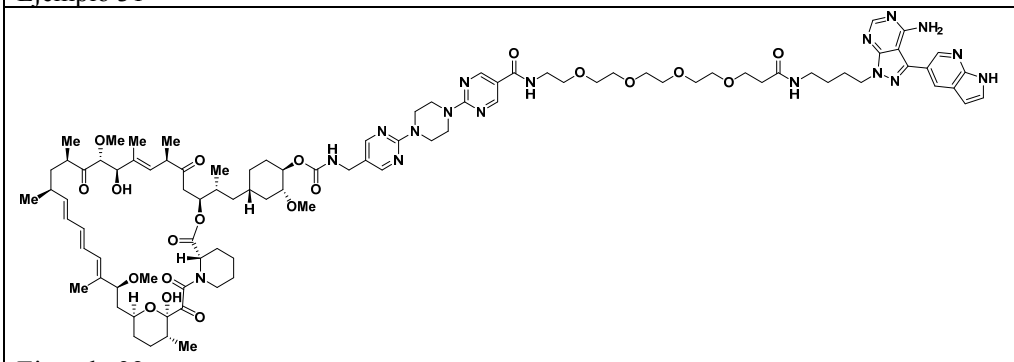
Ejemplo 29



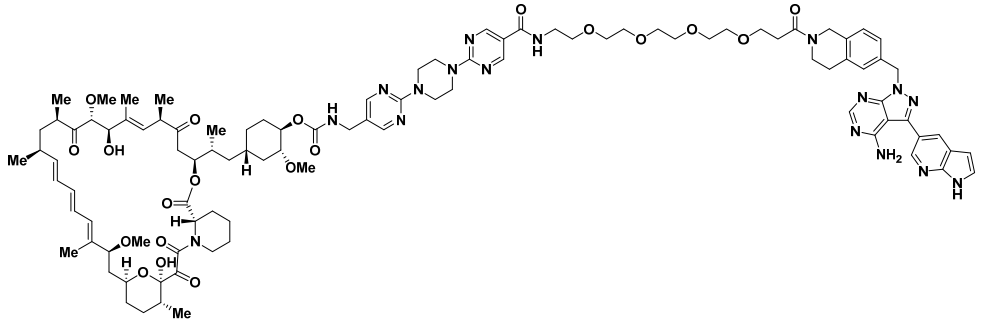
Ejemplo 30



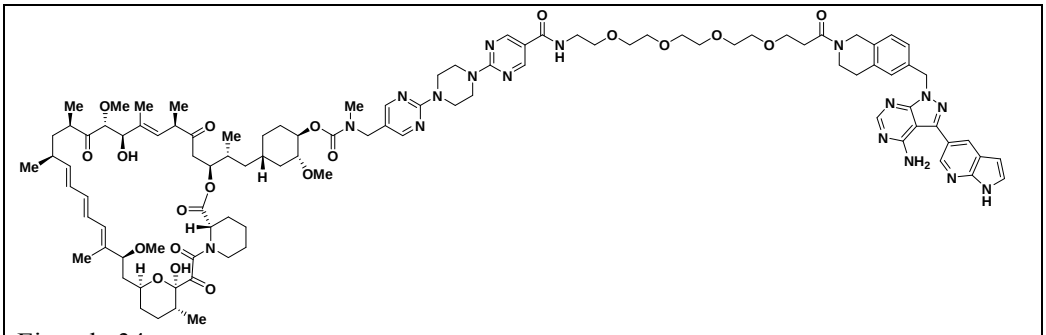
Ejemplo 31



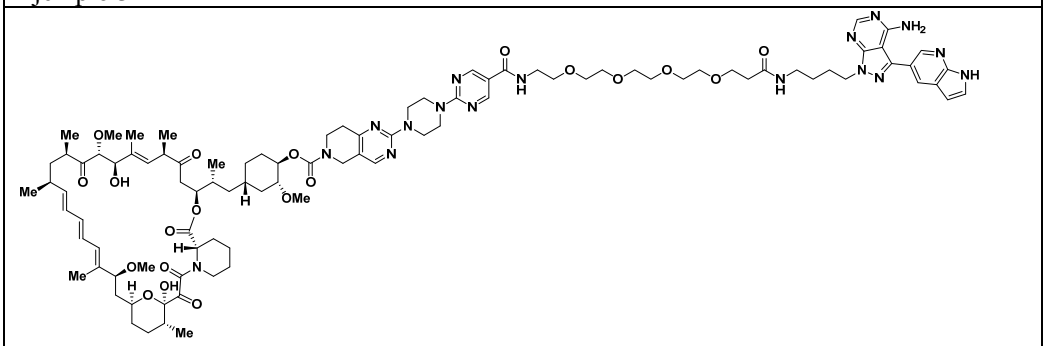
Ejemplo 32



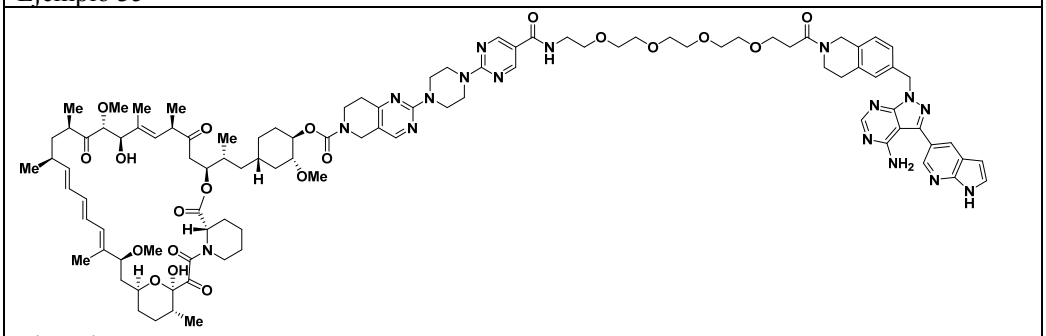
Ejemplo 33



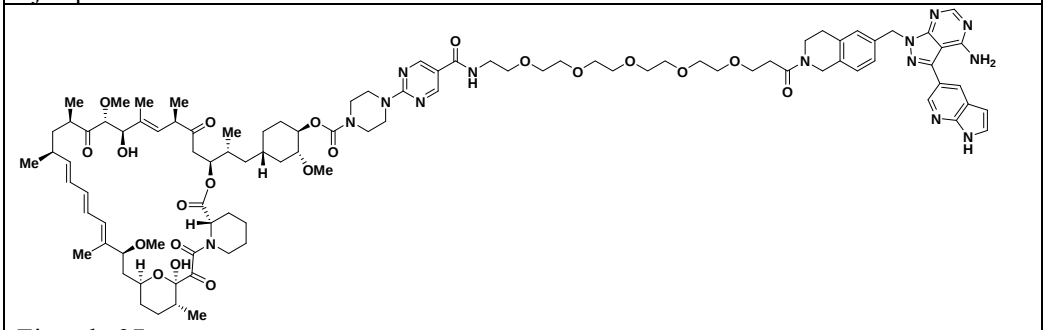
Ejemplo 34



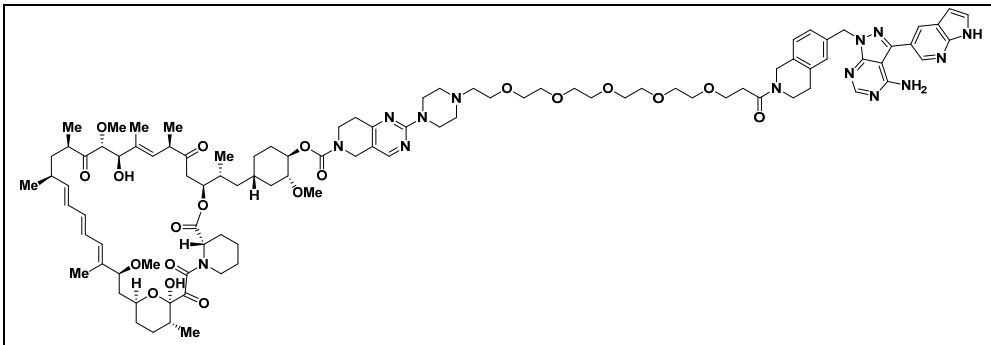
Ejemplo 35



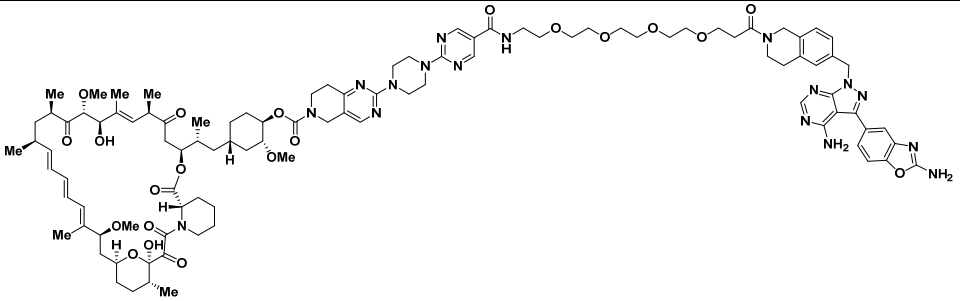
Ejemplo 36



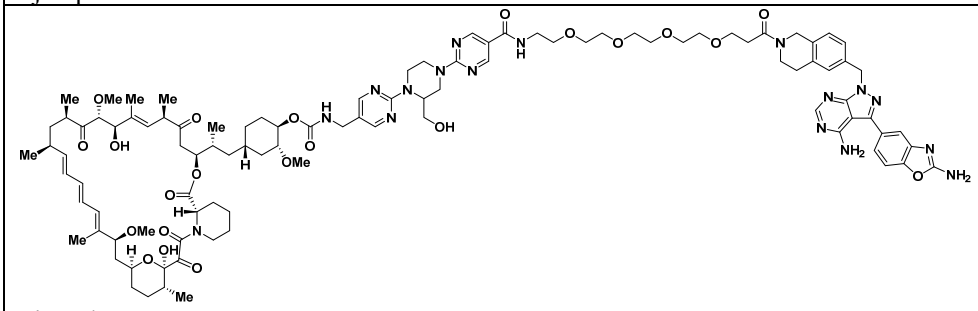
Ejemplo 37



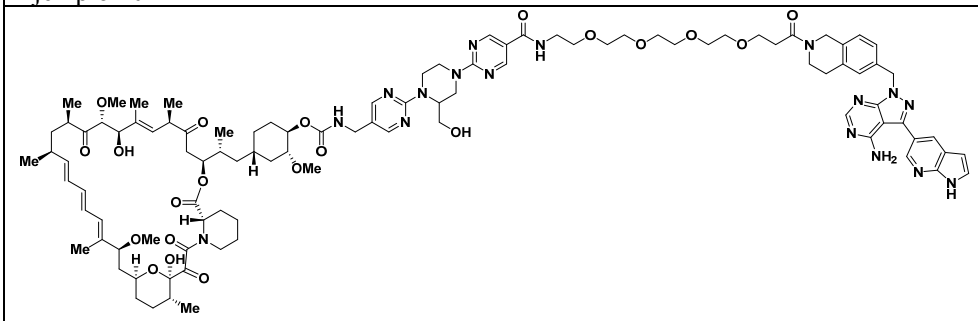
Ejemplo 38



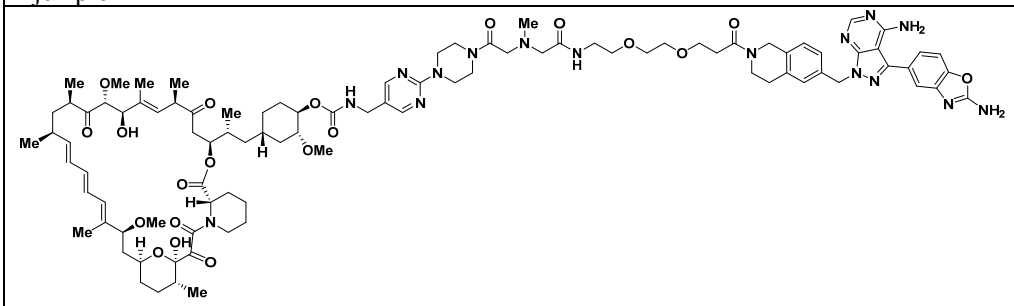
Ejemplo 39



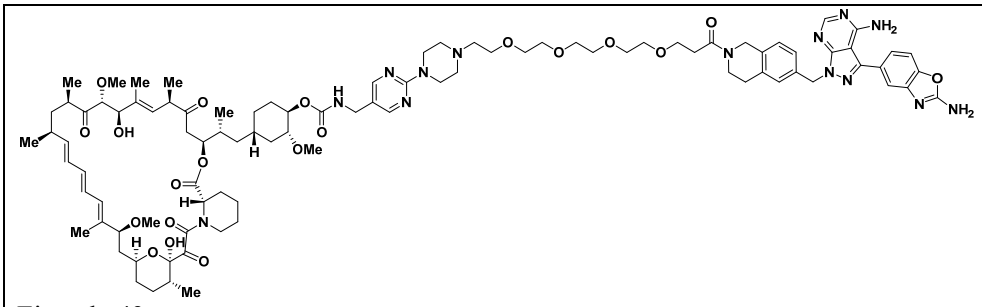
Ejemplo 40



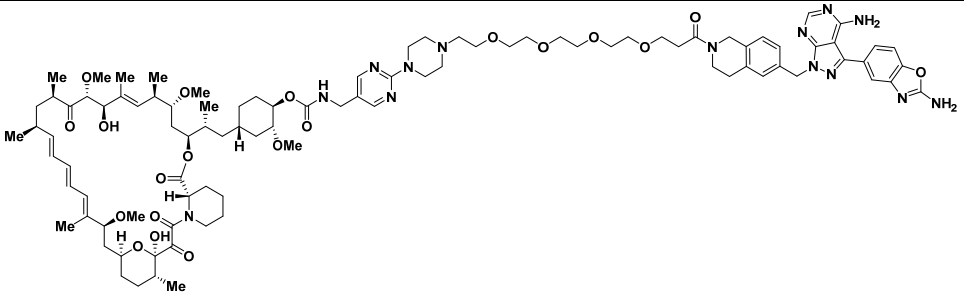
Ejemplo 41



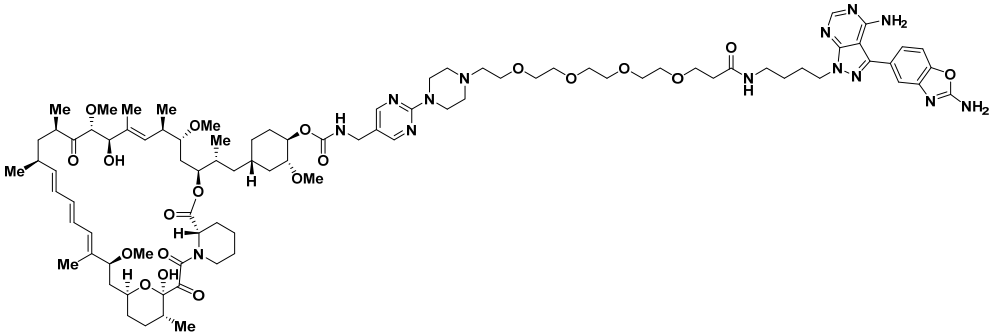
Ejemplo 42



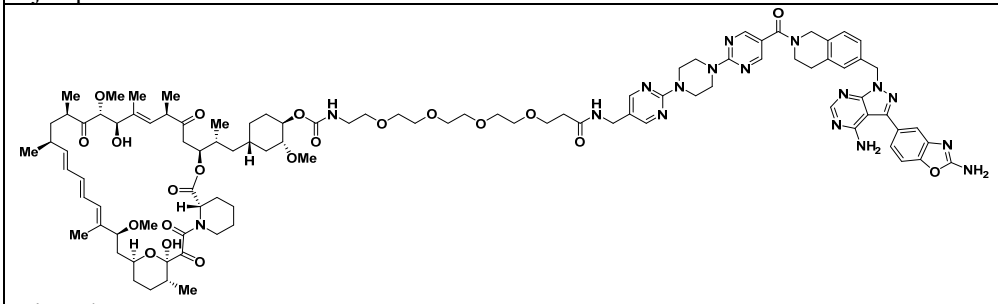
Ejemplo 43



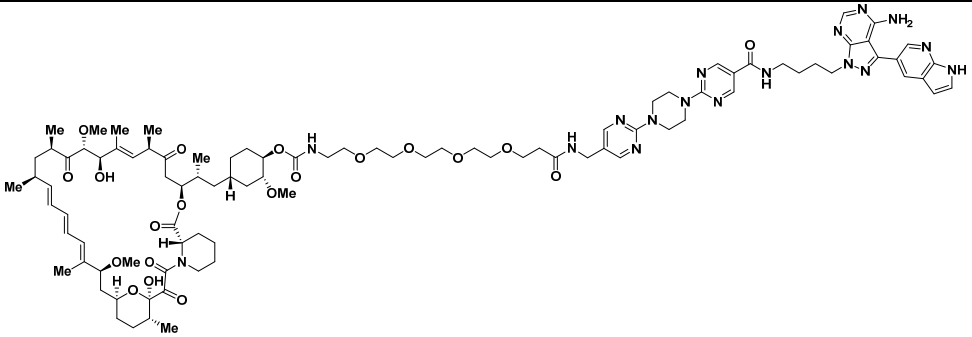
Ejemplo 44



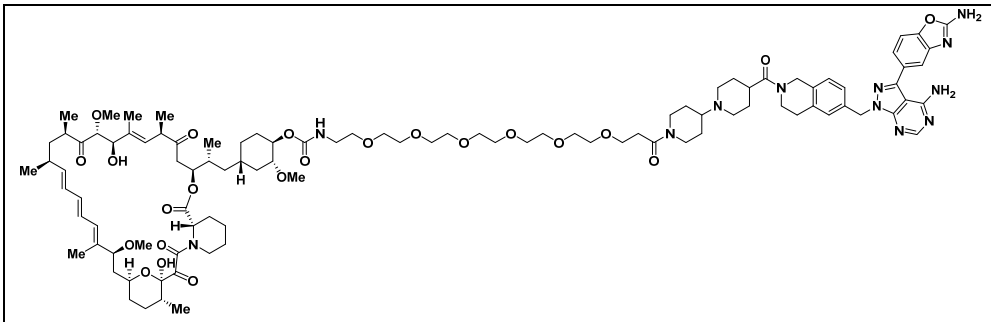
Ejemplo 45



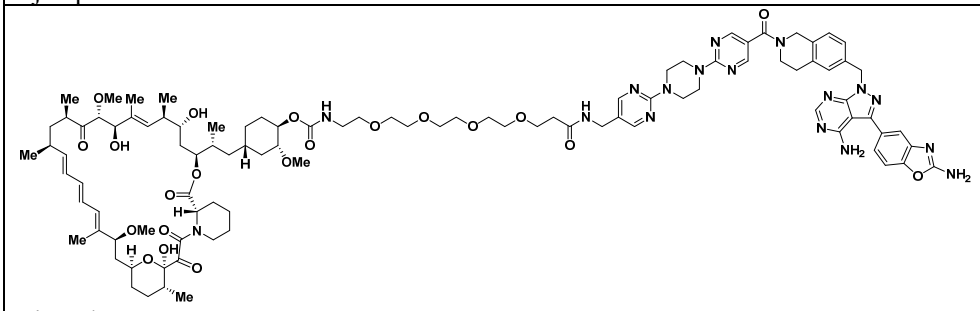
Ejemplo 46



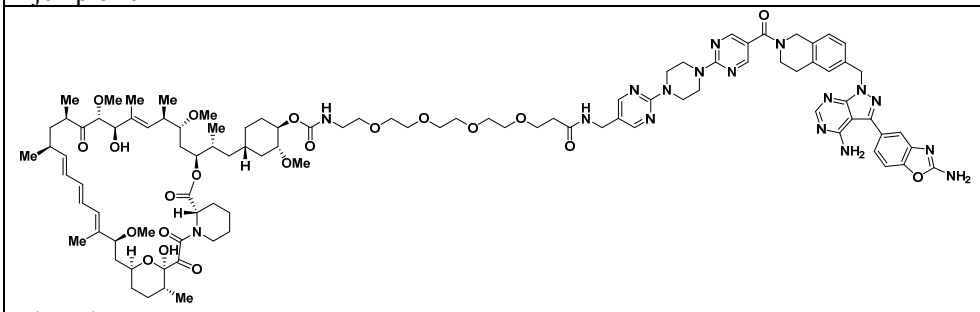
Ejemplo 47



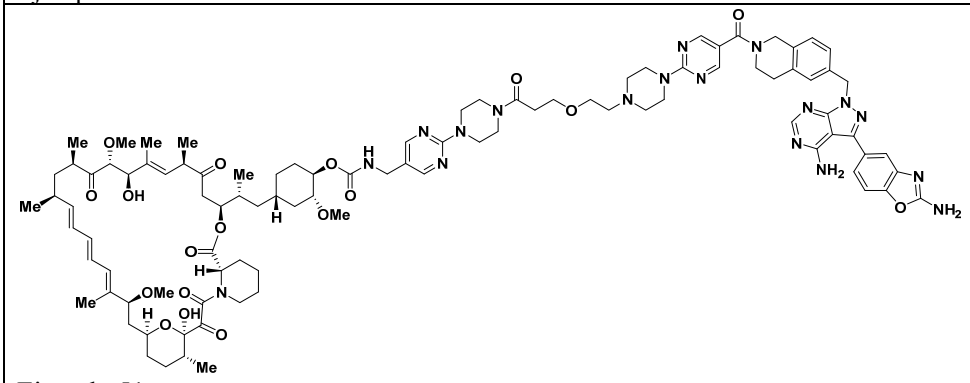
Ejemplo 48



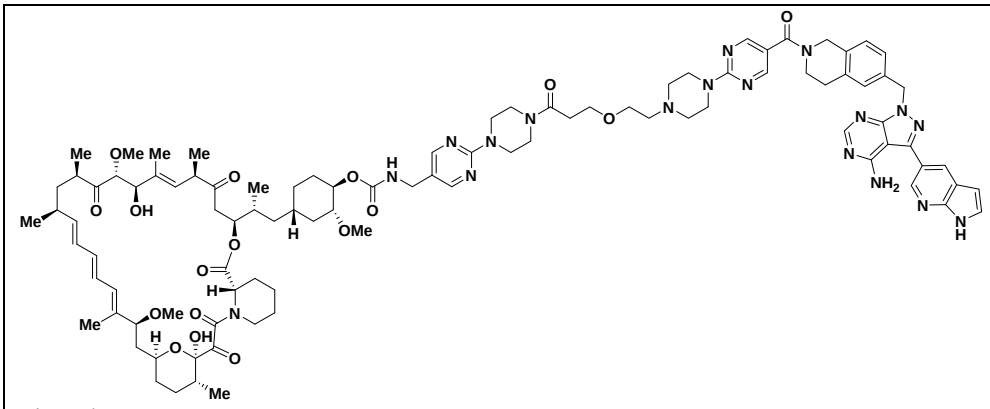
Ejemplo 49



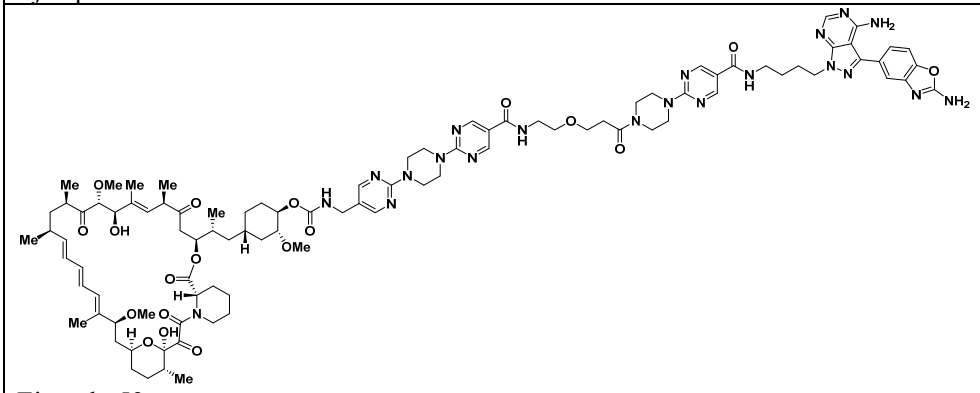
Ejemplo 50



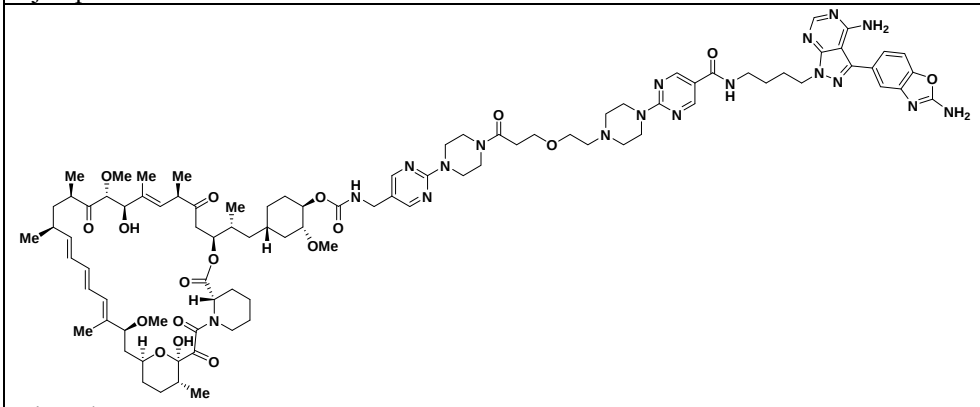
Ejemplo 51



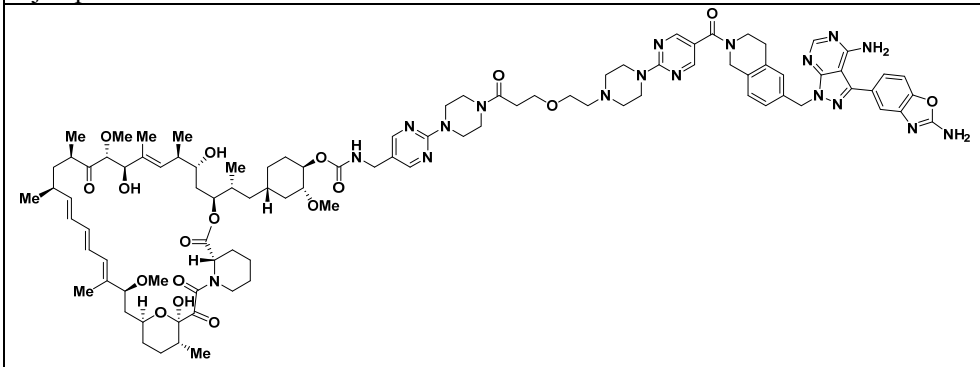
Ejemplo 52



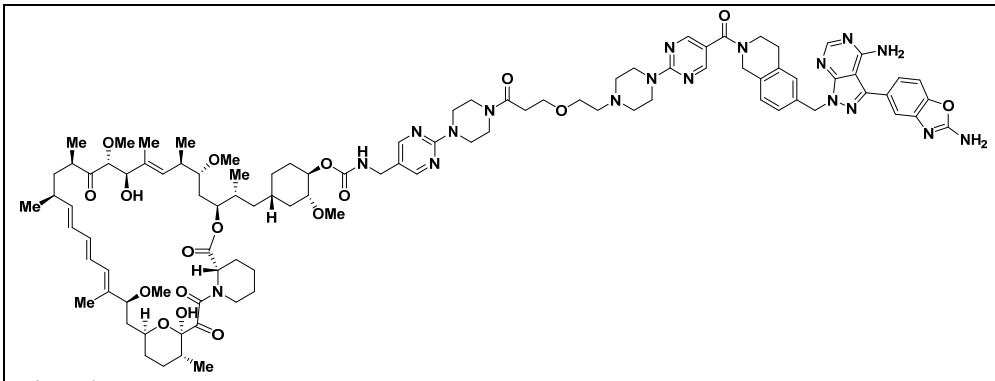
Ejemplo 53



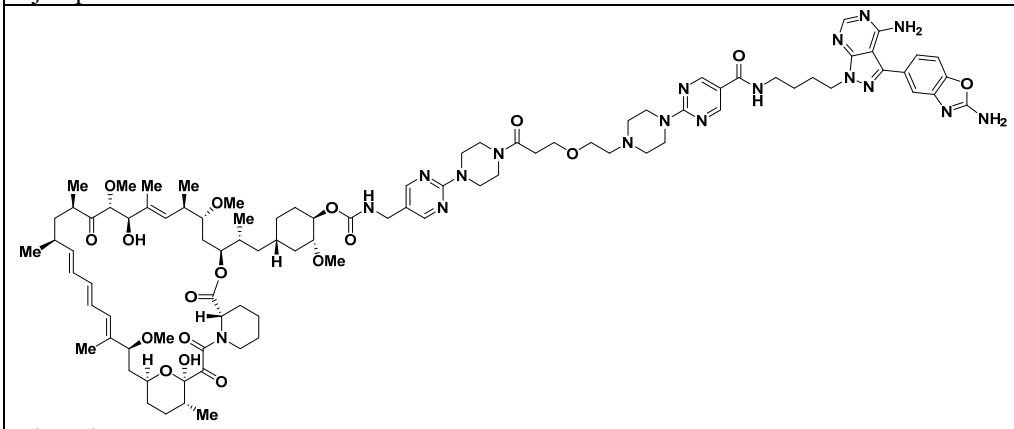
Ejemplo 54



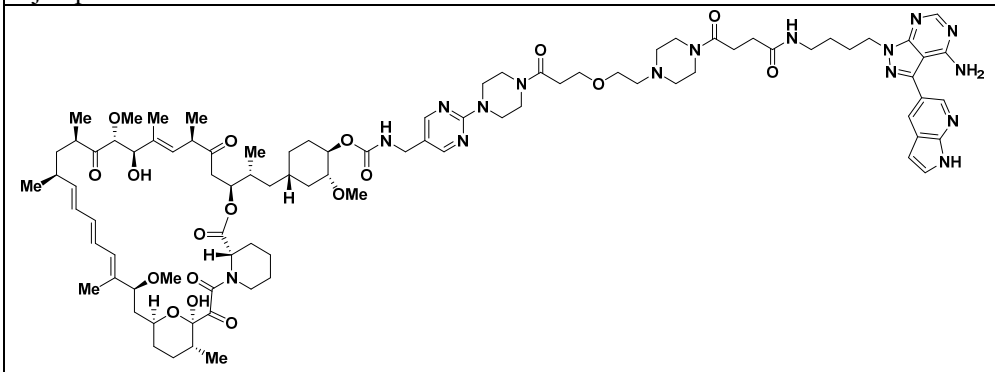
Ejemplo 55



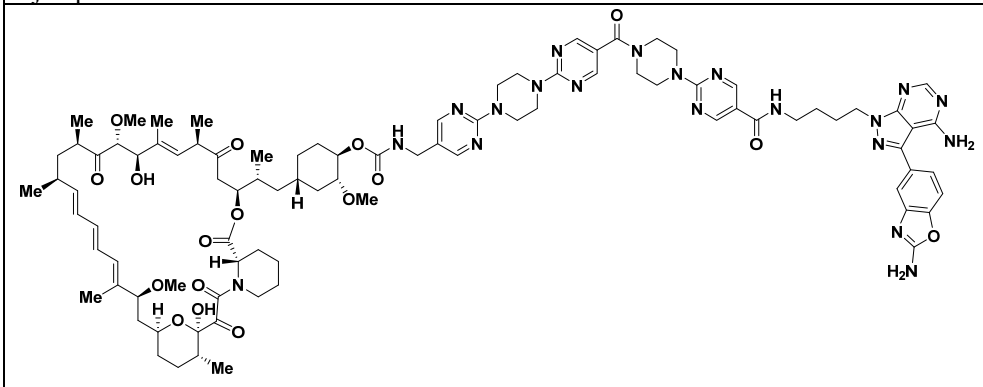
Ejemplo 56



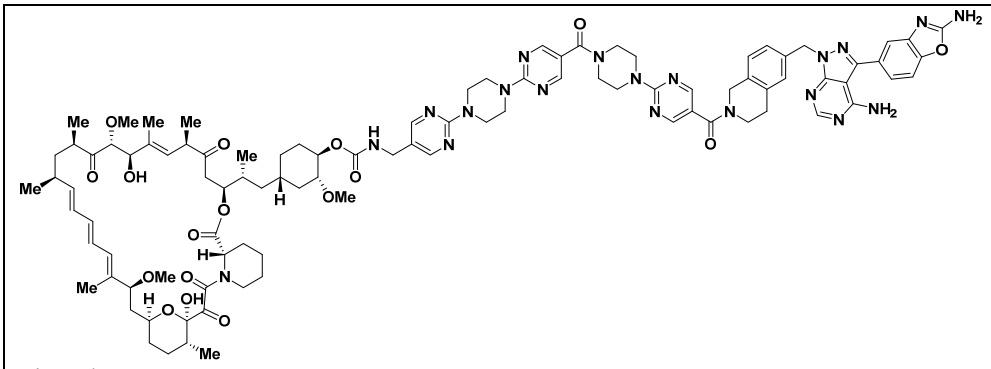
Ejemplo 57



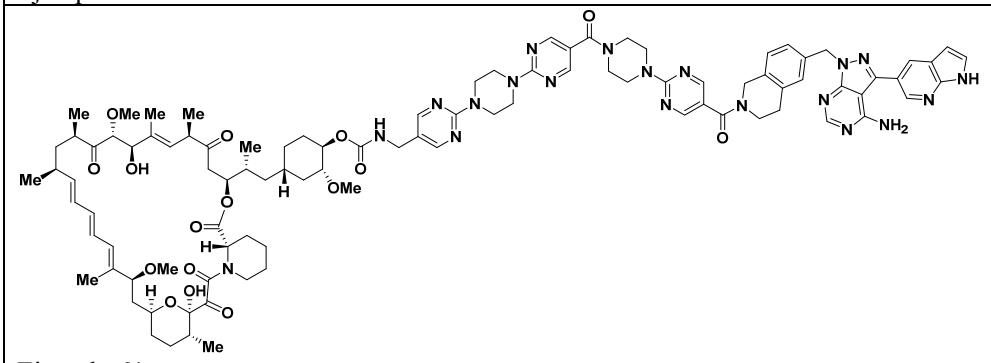
Ejemplo 58



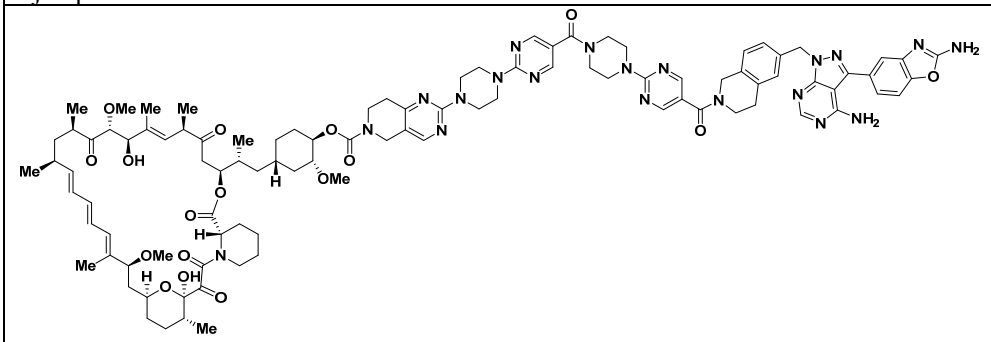
Ejemplo 59



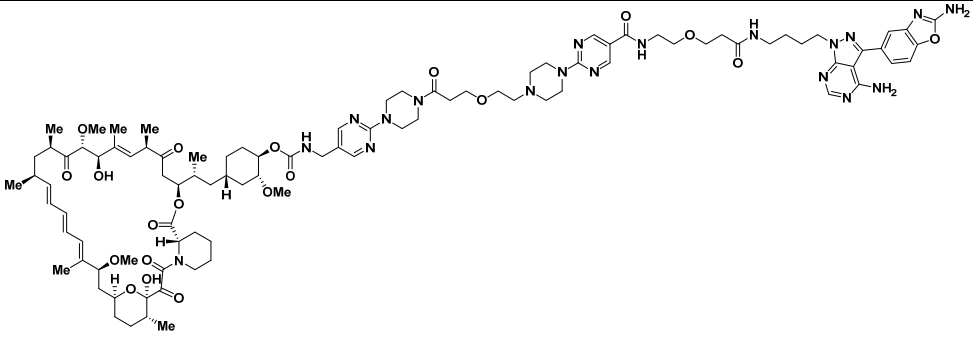
Ejemplo 60



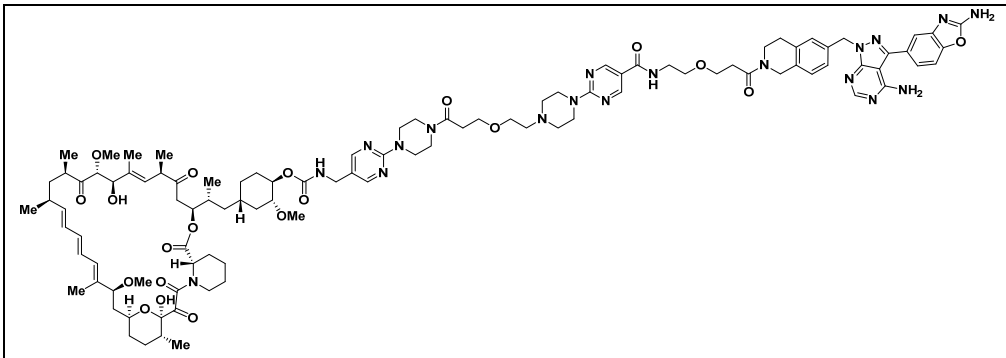
Ejemplo 61



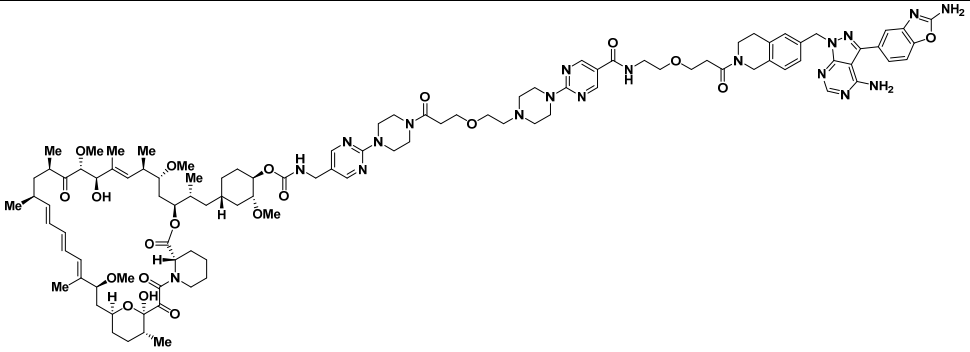
Ejemplo 62



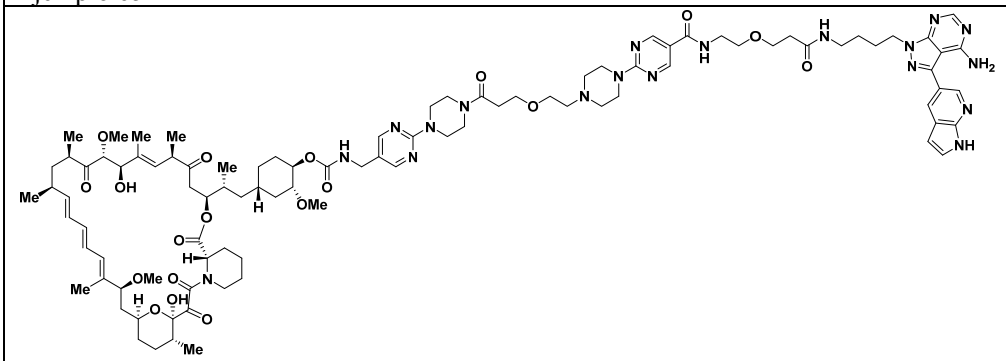
Ejemplo 63



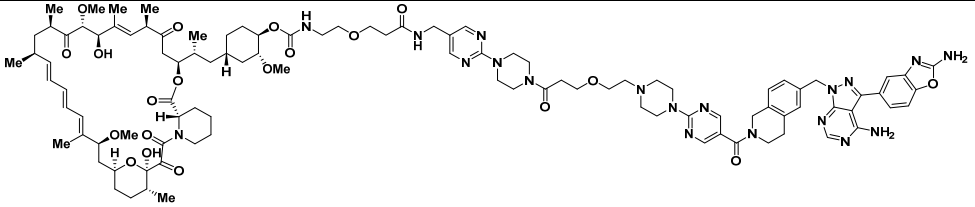
Ejemplo 64



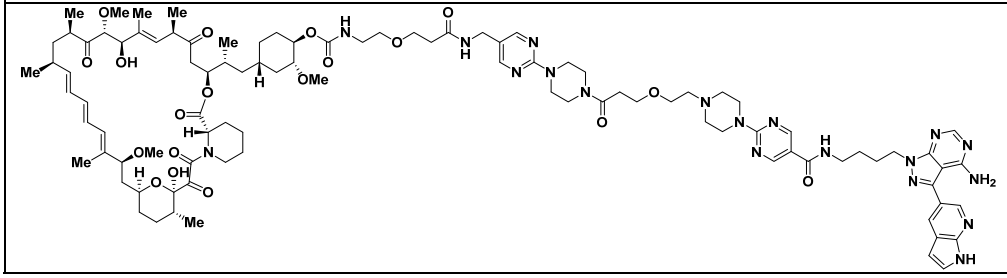
Ejemplo 65

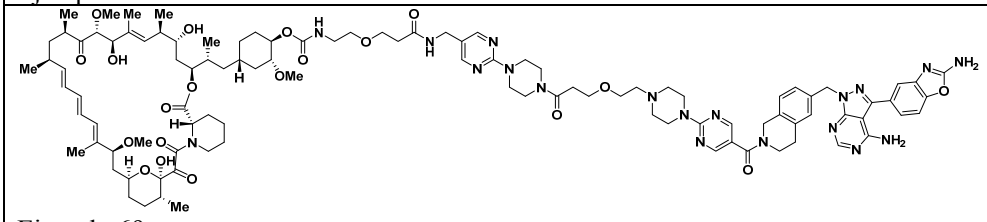
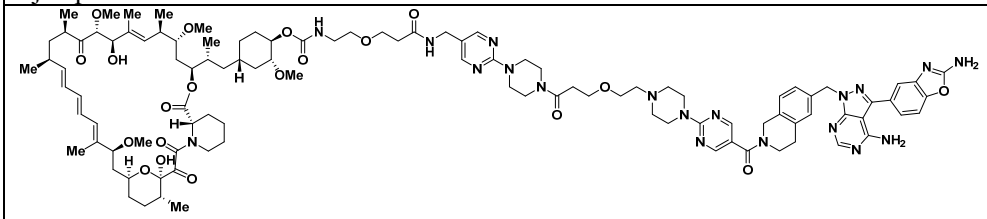


Ejemplo 66



Ejemplo 67



Ejemplo 68

Ejemplo 69

Ejemplo 70

o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo.

[00334] Forma de realización I-61. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos uno entre un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00335] Forma de realización I-62. Un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR que comprende administrar al sujeto que padece o es susceptible al desarrollo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00336] Forma de realización I-63. Un método de prevención de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR que comprende administrar al sujeto que padece o es susceptible al desarrollo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00337] Forma de realización I-64. Un método para reducir el riesgo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR que comprende administrar al sujeto que padece o es susceptible al desarrollo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00338] Forma de realización I-65. El método de cualquiera de las formas de realización I-62 a I-64, en donde la enfermedad es cáncer o una enfermedad mediada por el sistema inmunológico.

[00339] Forma de realización I-66. El método de la forma de realización I-65, en donde el cáncer se selecciona entre tumores de cerebro y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, neuro-cánceres, cánceres de bazo, cánceres pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de hueso, cánceres de músculo, cánceres de tejidos blandos, cáncer intestinal o rectal, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de los ductos biliares, cáncer oftalmológico, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendócrinos.

[00340] Forma de realización I-67. El método de la forma de realización I-79, en donde la enfermedad mediada por el sistema inmunológico se selecciona entre resistencia al transplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestinum tenue, miembros, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedades de injerto versus huésped causadas por un transplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus sistémica eritematosa, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis.

[00341] Forma de realización I-68. Un método de tratamiento de un cáncer que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00342] Forma de realización I-69. El método de la forma de realización I-68, en donde el cáncer se selecciona entre tumores de cerebro y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, neuro-cánceres, cánceres de bazo, cánceres

pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de hueso, cánceres de músculo, cánceres de tejidos blandos, cáncer intestinal o rectal, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de los ductos biliares, cáncer oftalmológico, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendócrinos.

[00343] Forma de realización I-70. Un método de tratamiento de una enfermedad mediada por el sistema inmunológico que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00344] Forma de realización I-71. El método de la forma de realización I-70, en donde la enfermedad mediada por el sistema inmunológico se selecciona entre resistencia al transplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestinum tenue, miembros, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedades de injerto versus huésped causadas por un transplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus sistémica eritematosa, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis.

[00345] Forma de realización I-72. Un método de tratamiento una condición relacionada con la edad que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00346] Forma de realización I-73. El método de la forma de realización I-72, en donde la condición relacionada con la edad se selecciona entre sarcopenia, atrofia de la piel, debilidad muscular, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, presión sanguínea alta, disfunción eréctil, demencia, enfermedad de Huntington, mal de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, expectativa de vida disminuida, función renal deteriorada y pérdida de la audición relacionada con la edad, discapacidad de la movilidad relacionada con la edad (por ejemplo, debilidad), disminución cognitiva, demencia relacionada con la edad, deterioro de la memoria, rigidez de tendones, disfunción del corazón tal como hipertrofia cardíaca y disfunción sistólica y diastólica, inmunosenescencia, cáncer, obesidad y diabetes.

[00347] Forma de realización I-74. Un compuesto de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento, la prevención o la reducción del riesgo de una enfermedad o condición mediada por mTOR.

[00348] Forma de realización I-75. Uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR.

[00349] Forma de realización I-76. Un compuesto de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de un cáncer.

[00350] Forma de realización I-77. Uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para tratar un cáncer.

[00351] Forma de realización I-78. Un compuesto de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por el sistema inmunológico.

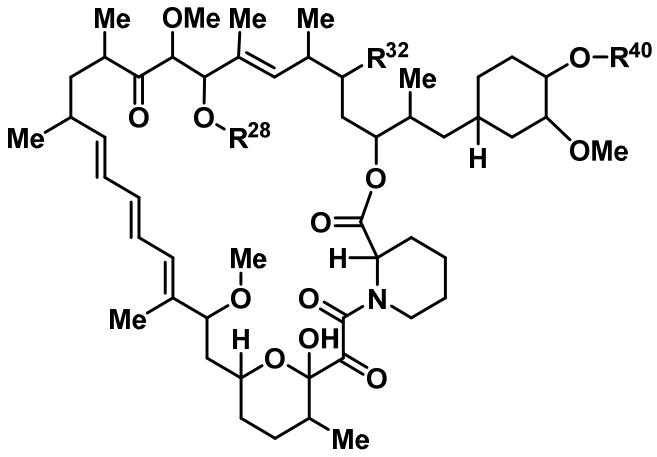
[00352] Forma de realización I-79. Uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por el sistema inmunológico.

[00353] Forma de realización I-80. Un compuesto de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una condición relacionada con la edad.

[00354] Forma de realización I-81. Uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización I-1 a I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para tratar una condición relacionada con la edad.

[00355] Algunas formas de realización de esta divulgación constituyen la Forma de realización II, de la siguiente manera:

[00356] Forma de realización II-1. Un compuesto de Fórmula Ic:



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, donde:

R^{32} es –H, =O, -OR^3, -N_3, o –O-C(=Z^1)-R^{32a};

R^{28} es –H, (C_1-C_6)alquilo, o –C(=Z^1)-R^{28a};

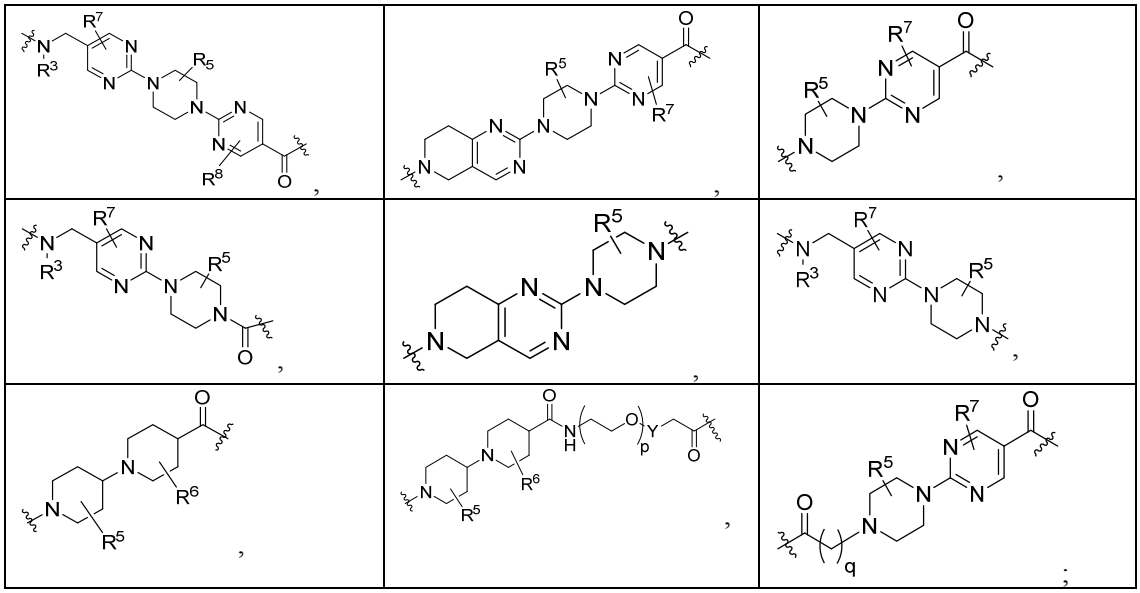
R^{40} es –H o –C(=Z^1)-R^{40a};

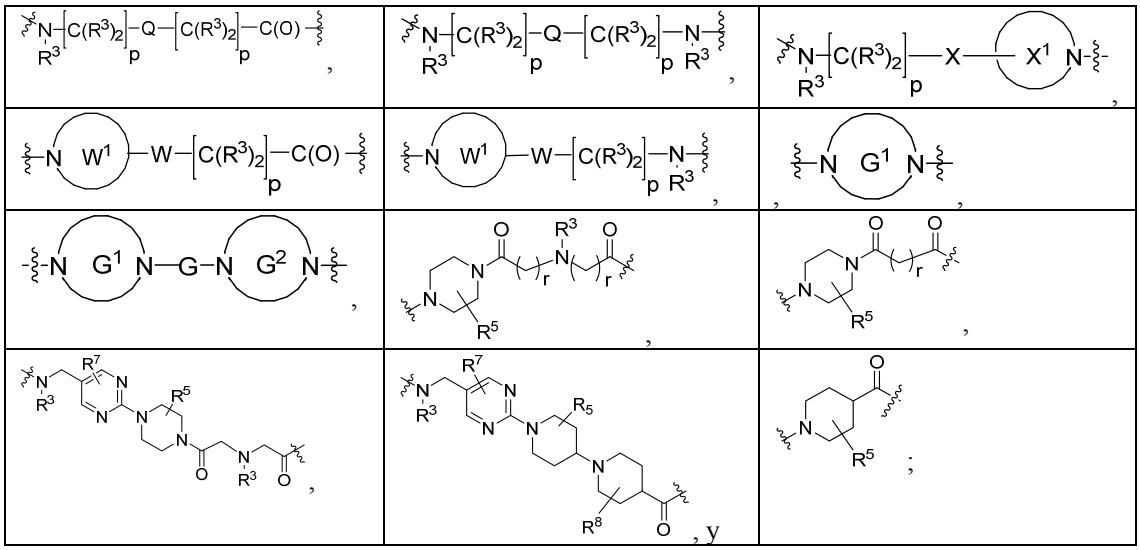
donde si R^{28} y R^{40} son H, luego R^{32} no es =O;

cada Z^1 es en forma independiente O o S;

R^{28a}, R^{32a}, y R^{40a} son en forma independiente –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B; -O-(C_1-C_6)alquilo; o –O-(C_6-C_{10})arilo; donde el arilo de –O-(C_6-C_{10})arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre –NO_2 y halógeno;

A^1 y A^2 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre





donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como se ilustra, se conecta con –C(=Z^1)- o L^2; y donde el enlace en el lado derecho de la unidad A^2, como se ilustra, se conecta con B o L^3;

cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

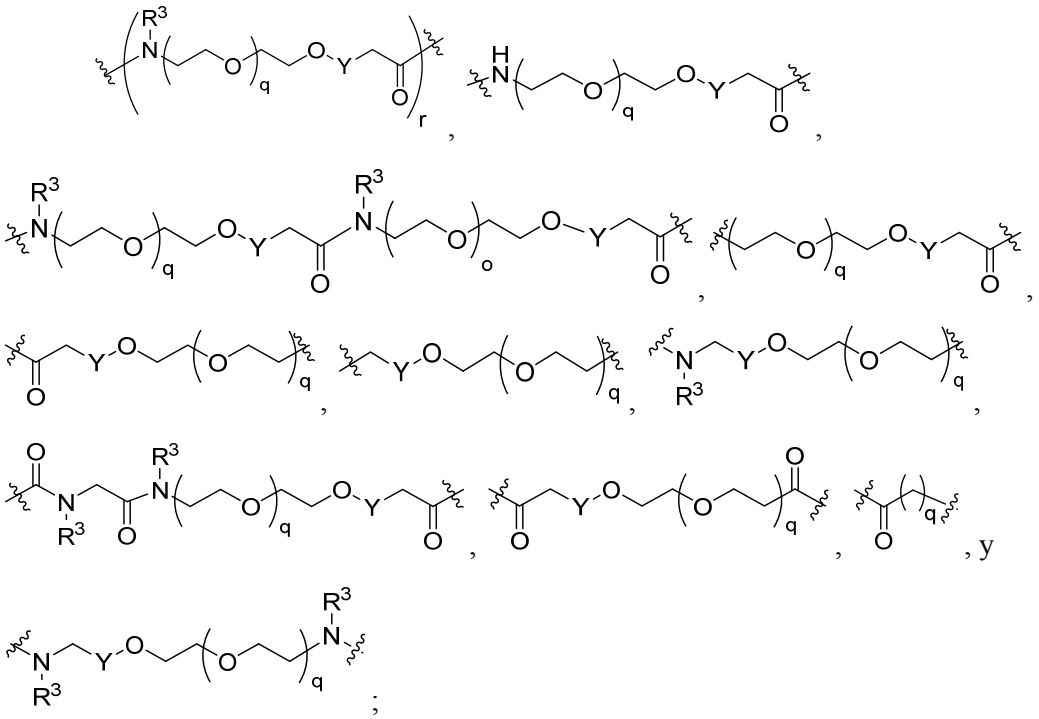
cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada W^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

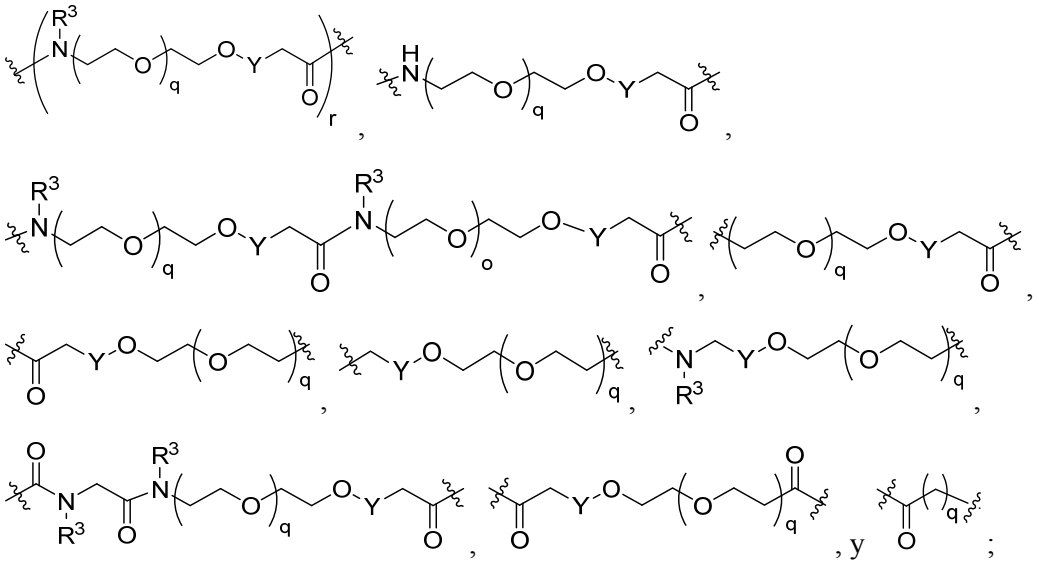
cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada G^1 y G^2 son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

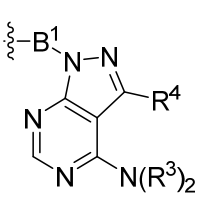
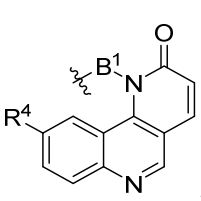
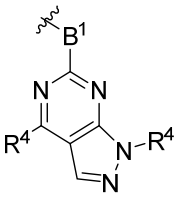
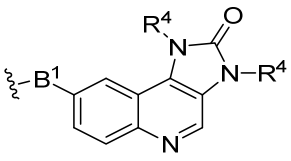
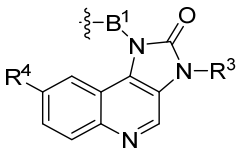
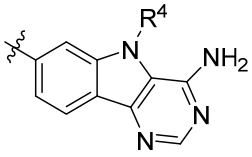
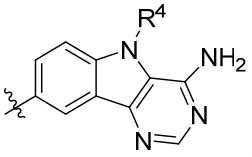
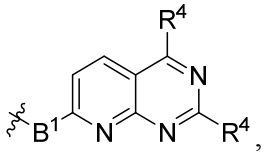
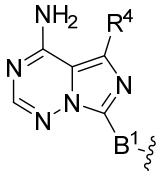
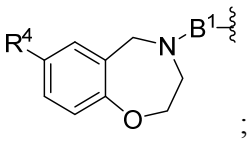
cada L^1 se selecciona en forma independiente entre



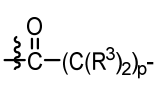
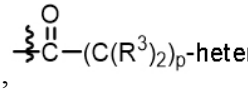
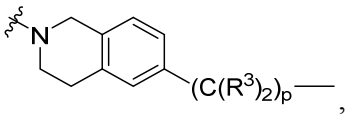
L^2 y L^3 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre

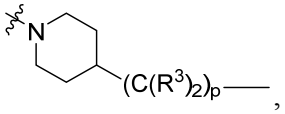
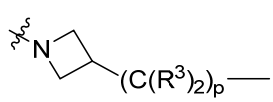
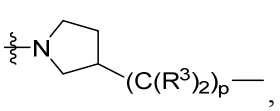


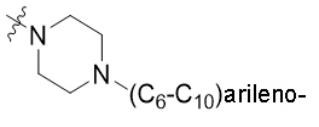
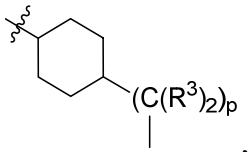
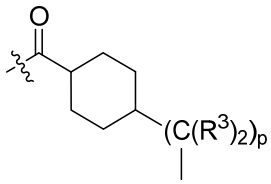
cada B se selecciona en forma independiente entre

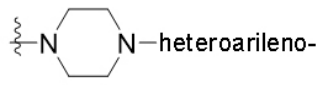
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  ;

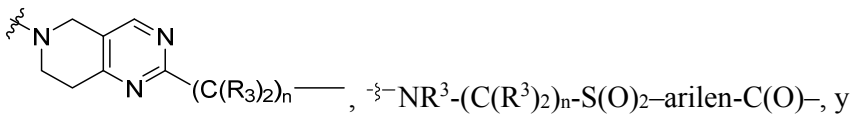
cada B^1 se selecciona en forma independiente entre $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$(C_6$-$C_{10})$arilen-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarilen-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}$heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,

 , $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arilen-C(O)–, y $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arilen-$(C(R^3)_2)_n$ –, donde el enlace $^{-\S-}$ en el lado izquierdo de B^1, como se ilustra, se conecta con A^2, L^3, o L^1; y donde el heteroarileno, heterociclileno, y arileno en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo;

cada R^3 es en forma independiente H o (C_1-C_6)alquilo;

cada R^4 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, (C_6-C_{10})arilo, donde el heteroarilo, heterociclilo, y arilo están opcionalmente sustituidos con $–N(R^3)_2$, $-OR^3$, halógeno, (C_1-C_6)alquilo, -(C_1-C_6)alquilen-heteroarilo, -(C_1-C_6)alquilen-CN, $-C(O)NR^3$-heteroarilo, o $-C(O)NR^3$-heterociclilo;

cada R^5 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^6 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^7 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^8 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada Y es en forma independiente $C(R^3)_2$ o un enlace;

cada n es en forma independiente un entero entre uno y 12;

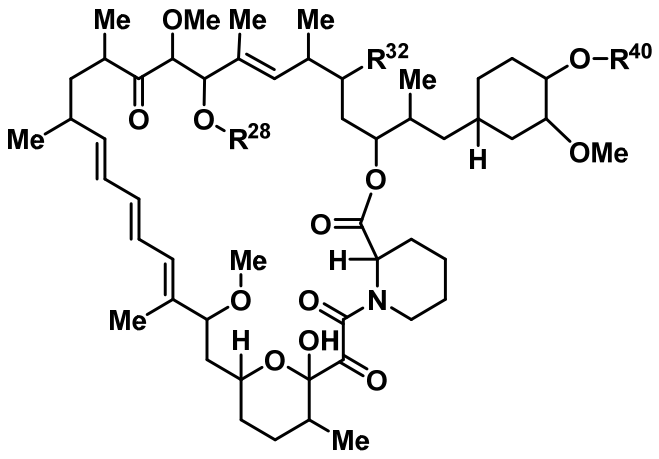
cada o es en forma independiente un entero entre dos y 30;

cada p es en forma independiente un entero entre dos y 12;

cada q es en forma independiente un entero entre dos y 30; y

cada r es en forma independiente un entero entre uno y 6.

[00357] Forma de realización II-1A. Un compuesto de Fórmula Ia:



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, donde:

R^{32} es –H, =O, $-OR^3$, $-N_3$, o $–O-C(=Z^1)-R^{32a}$;

R^{28} es –H, (C_1-C_6)alquilo, o $–C(=Z^1)-R^{28a}$;

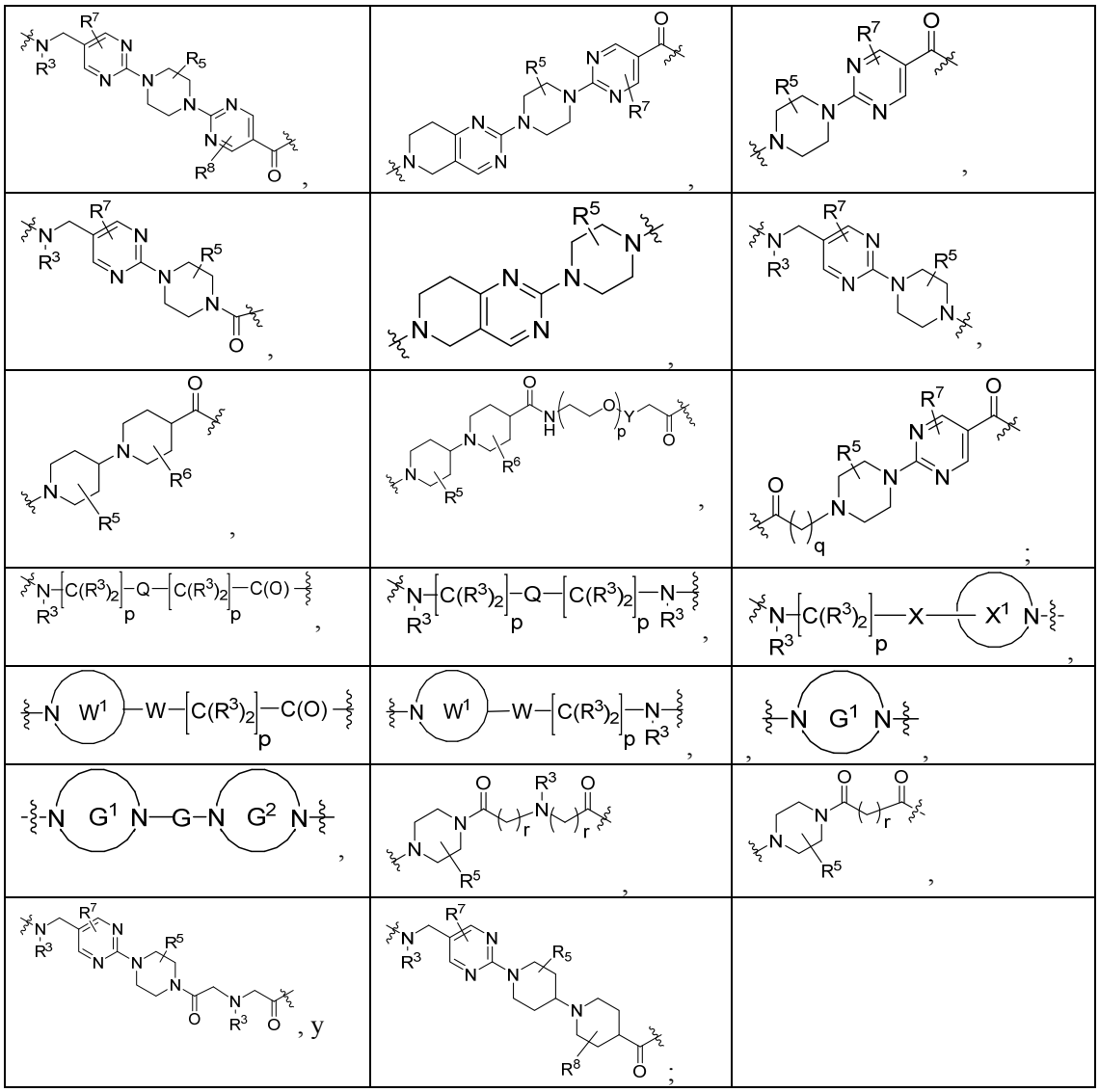
R^{40} es –H o $–C(=Z^1)-R^{40a}$;

donde si R^{28} y R^{40} son H, luego R^{32} no es =O;

cada Z^1 es en forma independiente O o S;

R^{28a}, R^{32a}, y R^{40a} son en forma independiente $–A^1-L^1-A^2-B$; $–A^1-A^2-B$; $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$; $-O-(C_1-C_6)$alquilo; o $–O-(C_6-C_{10})$arilo; donde el arilo de $–O-(C_6-C_{10})$arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre $–NO_2$ y halógeno;

A^1 y A^2 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre



donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como se ilustra, se conecta con $–C(=Z^1)-$ o L^2; y donde el enlace en el lado derecho de la unidad A^2, como se ilustra, se conecta con B o L^3;

cada Q es en forma independiente entre 1 y 3 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada X^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

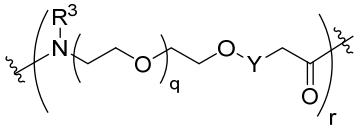
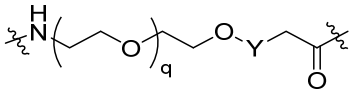
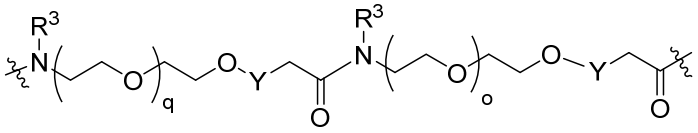
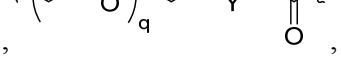
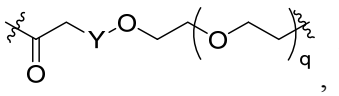
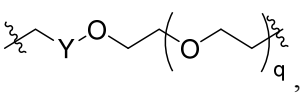
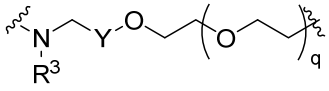
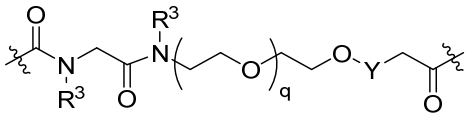
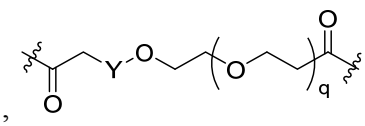
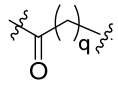
cada W en forma independiente está ausente o es entre 1 y 2 anillos seleccionados entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

cada W^1 es en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

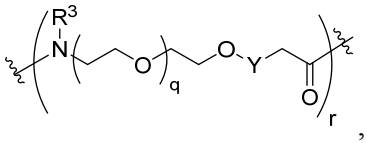
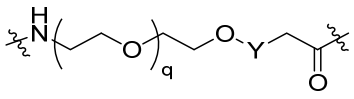
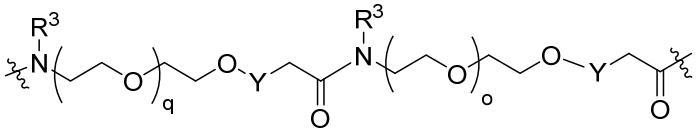
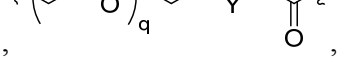
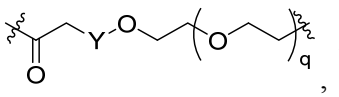
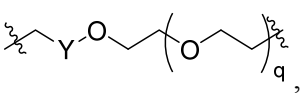
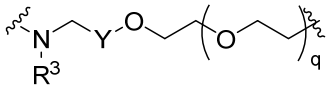
cada G en forma independiente está ausente o es un anillo seleccionado entre arileno, cicloalquileno, heteroarileno, y heterociclileno;

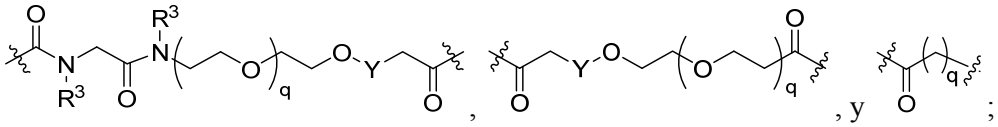
cada G^1 y G^2 son en forma independiente un anillo heteroarileno o heterociclileno;

cada L^1 se selecciona en forma independiente entre

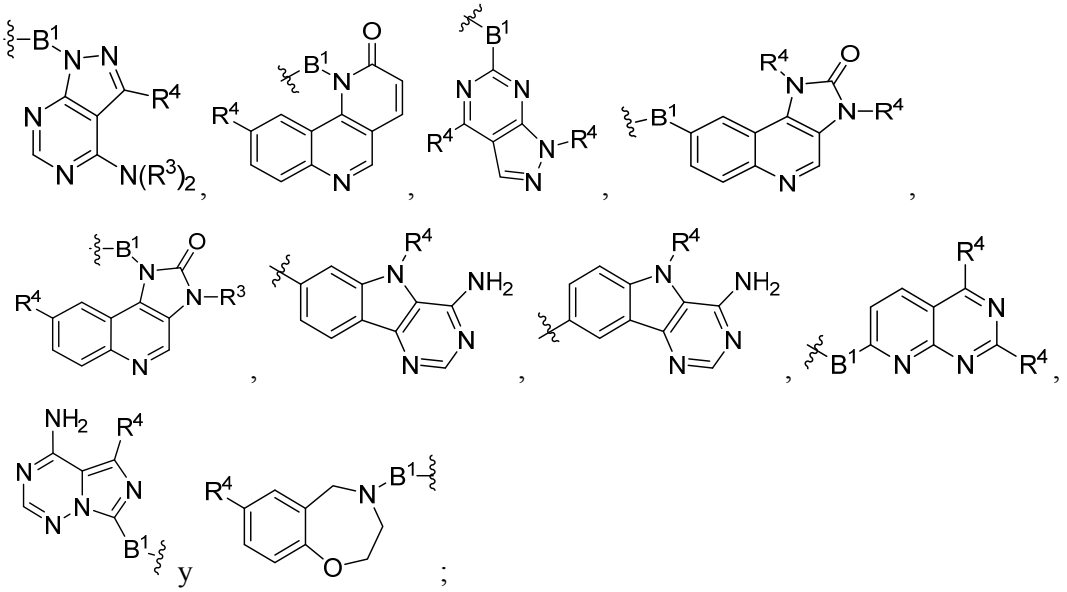

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

;

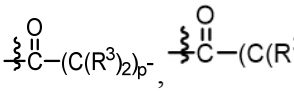
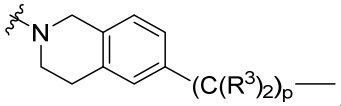
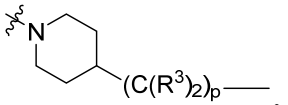
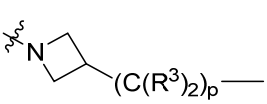
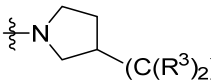
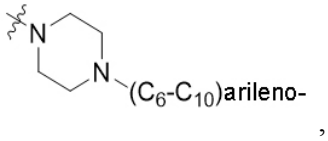
L^2 y L^3 en forma independiente están ausentes o se seleccionan en forma independiente entre


,

,

,

,

,

,

,


, y ;

cada B se selecciona en forma independiente entre


y ;

B^1 se selecciona entre $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$(C_6$-$C_{10})$arilen-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-, $^{-\S-}(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-, $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-, $^{-\S-}$heteroarilen-heterociclilen-$(C_6$-$C_{10})$arileno-, 





y $^{-\S-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arilen-C(O)–, donde el enlace $^{-\S-}$ en el lado izquierdo de B^1, como se ilustra, se conecta con A^2, L^3, o L^1; y donde el heteroarileno, heterociclileno, y arileno están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o hidroxilo;

cada R^3 es en forma independiente H o $(C_1$-$C_6)$alquilo;

cada R^4 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, (C_6-C_{10})arilo, donde el heteroarilo, heterociclilo, y arilo están opcionalmente sustituidos con $–N(R^3)_2$, $-OR^3$, halógeno, (C_1-C_6)alquilo, -(C_1-C_6)alquilen-heteroarilo, -(C_1-C_6)alquilen-CN, $-C(O)NR^3$-heteroarilo, o $-C(O)NR^3$-heterociclilo;

cada R^5 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^6 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^7 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada R^8 es en forma independiente H, (C_1-C_6)alquilo, $-C(O)OR^3$, o $–N(R^3)_2$, donde el alquilo de (C_1-C_6)alquilo está sustituido opcionalmente con $–N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

cada Y es en forma independiente $C(R^3)_2$ o un enlace;

cada n es en forma independiente un entero entre uno y 12;

cada o es en forma independiente un entero entre dos y 30;

cada p es en forma independiente un entero entre dos y 12;

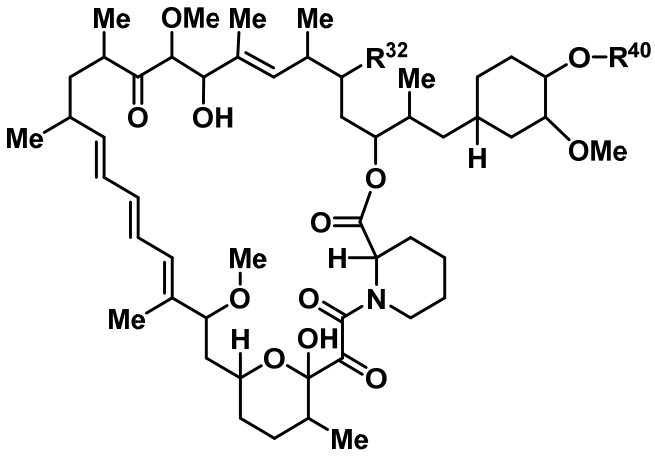
cada q es en forma independiente un entero entre dos y 30; y

cada r es en forma independiente un entero entre uno y 6.

[00358] Forma de realización II-2. El compuesto de la Forma de realización II-1, donde R^{32} es =O.

[00359] Forma de realización II-3. El compuesto de la Forma de realización II-1, donde R^{32} es $-OR^3$.

[00360] Forma de realización II-4. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-3, o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, donde el compuesto está representado por la estructura de Fórmula (I-40b):



(I-40b)

donde R^{40} es $–C(=Z^1)-R^{40a}$.

[00361] Forma de realización II-5. El compuesto de la Forma de realización II-4, donde Z^1 es O.

[00362] Forma de realización II-6. El compuesto de la Forma de realización II-4, donde Z^1 es S.

[00363] Forma de realización II-7. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-4 a II-6, donde R^{40a} es $–A^1-L^1-A^2-B$, donde A^1 y A^2 están ausentes.

[00364] Forma de realización II-8. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-4 a II-6, donde R^{40a} es $–A^1-L^1-A^2-B$, donde A^2 está ausente.

[00365] Forma de realización II-9. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-4 a II-6, donde R^{40a} es $–A^1-L^1-A^2-B$, donde A^1 está ausente.

[00366] Forma de realización II-10. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-4 a II-6, donde R^{40a} es $–A^1-L^1-A^2-B$.

[00367] Forma de realización II-11. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-4 a II-6, donde R^{40a} es $–A^1-A^2-B$.

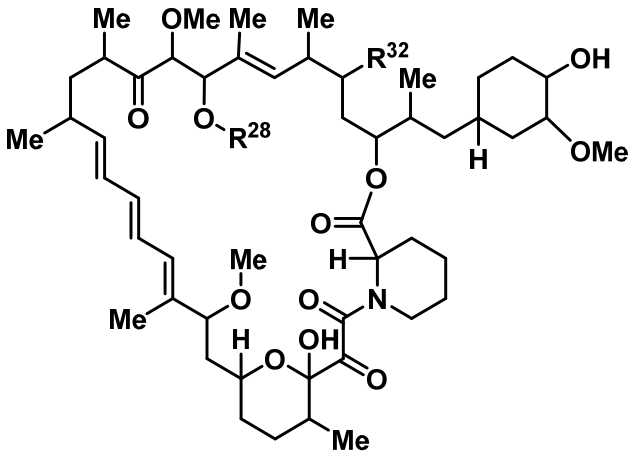
[00368] Forma de realización II-12. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-4 a II-6, donde R^{40a} es $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^2 y A^1 están ausentes.

[00369] Forma de realización II-13. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-4 a II-6, donde R^{40a} es $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^2 está ausente.

[00370] Forma de realización II-14. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-4 a II-6, donde R^{40a} es $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, donde L^3 está ausente.

[00371] Forma de realización II-15. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-4 a II-6, donde R^{40a} es -O-(C_1-C_6)alquilo o –O-(C_6-C_{10})arilo; donde el arilo de –O-(C_6-C_{10})arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre –NO_2 y halógeno.

[00372] Forma de realización II-16. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-3, o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, donde los compuestos están representados por la estructura de Fórmula (I-28b):



(I-28b)

donde R^{28} es –C(=Z^1)-R^{28a}.

[00373] Forma de realización II-17. El compuesto de la Forma de realización II-16, donde Z^1 es O.

[00374] Forma de realización II-18. El compuesto de la Forma de realización II-16, donde Z^1 es S.

[00375] Forma de realización II-19. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-16 a II-18, donde R^{28a} es –A^1-L^1-A^2-B, donde A^1 y A^2 están ausentes.

[00376] Forma de realización II-20. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-16 a II-18, donde R^{28a} es –A^1-L^1-A^2-B, donde A^2 está ausente.

[00377] Forma de realización II-21. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-16 a II-18, donde R^{28a} es –A^1-L^1-A^2-B, donde A^1 está ausente.

[00378] Forma de realización II-22. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-16 a II-18, donde R^{28a} es –A^1-L^1-A^2-B.

[00379] Forma de realización II-23. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-16 a II-18, donde R^{28a} es –A^1-A^2-B.

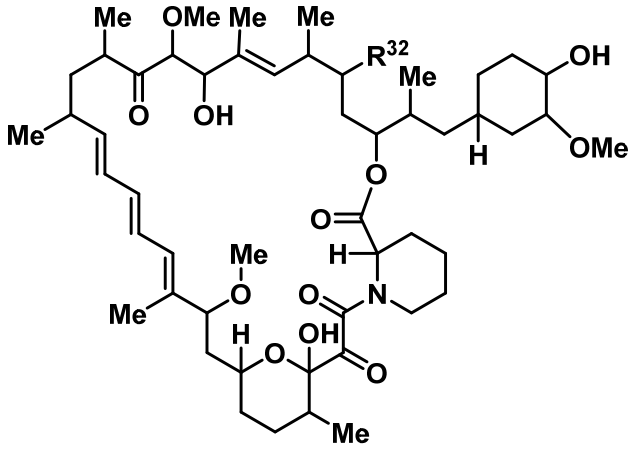
[00380] Forma de realización II-24. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-16 a II-18, donde R^{28a} es $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^2 y A^1 están ausentes.

[00381] Forma de realización II-25. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-16 a II-18, donde R^{28a} es $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^2 está ausente.

[00382] Forma de realización II-26. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-16 a II-18, donde R^{28a} es $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^3 está ausente.

[00383] Forma de realización II-27. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-16 a II-18, donde R^{28a} es -O-(C_1-C_6)alquilo o –O-(C_6-C_{10})arilo; donde el arilo de –O-(C_6-C_{10})arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre $–NO_2$ y halógeno.

[00384] Forma de realización II-28. El compuesto de la Forma de realización II-1, o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, donde el compuesto está representado por la estructura de Fórmula (I-32b):



(I-32b)

donde R^{32} es $–O-C(=Z^1)-R^{32a}$.

[00385] Forma de realización II-29. El compuesto de la Forma de realización II-28, donde Z^1 es O.

[00386] Forma de realización II-30. El compuesto de la Forma de realización II-28, donde Z^1 es S.

[00387] Forma de realización II-31. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-28 a II-30, donde R^{32a} es $–A^1$-L^1-A^2-B, donde A^1 y A^2 están ausentes.

[00388] Forma de realización II-32. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-28 a II-30, donde R^{32a} es $–A^1$-L^1-A^2-B, donde A^2 está ausente.

[00389] Forma de realización II-33. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-28 a II-30, donde R^{32a} es $–A^1$-L^1-A^2-B, donde A^1 está ausente.

[00390] Forma de realización II-34. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-28 a II-30, donde R^{32a} es $–A^1$-L^1-A^2-B.

[00391] Forma de realización II-35. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-28 a II-30, donde R^{32a} es $–A^1$-A^2-B.

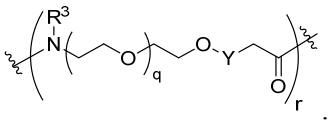
[00392] Forma de realización II-36. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-28 a II-30, donde R^{32a} es $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^2 y A^1 están ausentes.

[00393] Forma de realización II-37. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-28 a II-30, donde R^{32a} es $–^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^2 está ausente.

[00394] Forma de realización II-38. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-28 a II-30, donde R^{32a} es $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, donde L^3 está ausente.

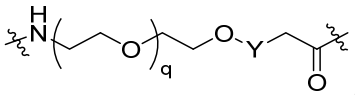
[00395] Forma de realización II-39. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-28 a II-30, donde R^{32a} es -O-(C_1-C_6)alquilo o –O-(C_6-C_{10})arilo; donde el arilo de –O-(C_6-C_{10})arilo no está sustituido o está sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados entre $–NO_2$ y halógeno.

[00396] Forma de realización II-40. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-10, II-12 a II-22, II-24 a II-35, y II-36 a II-39, donde L^1 es



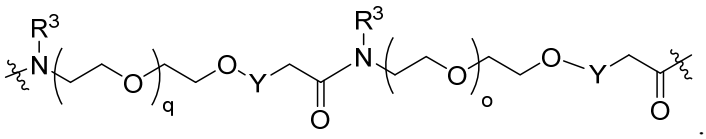
.

[00397] Forma de realización II-41. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-10, II-12 a II-22, II-24 a II-35, y II-36 a II-39, donde L^1 es



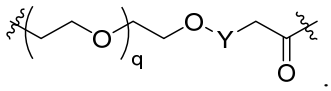
.

[00398] Forma de realización II-42. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-10, II-12 a II-22, 24-35, y 36-39, donde L^1 es



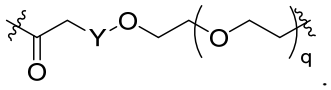
.

[00399] Forma de realización II-43. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-10, II-12 a II-22, II-24 a II-35, y II-36 a II-39, donde L^1 es



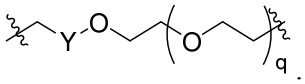
.

[00400] Forma de realización II-44. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II- entre 1 y II-10, II-12 a II-22, II-24 a II-35, y II-36 a II-39, donde L^1 es



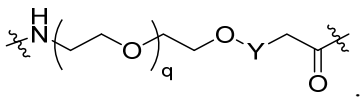
.

[00401] Forma de realización II-45. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-10, II-12 II-22, II-24 a II-35, y II-36 a II-39, donde L^1 es



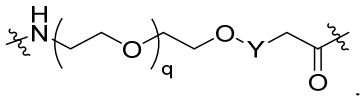
.

[00402] Forma de realización II-46. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-12 a II-18, II-24 a II-30, y II-36 a II-45, donde L^2 es



.

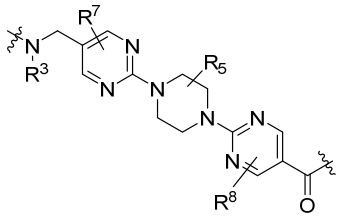
[00403] Forma de realización II-47. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-12 a II-18, II-24 a II-30, y II-36 a II-45, donde L^3 es



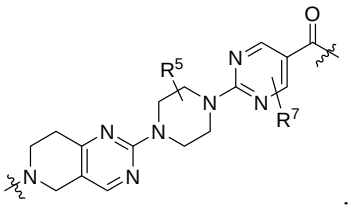
.

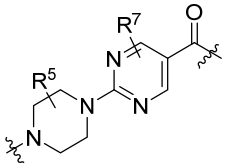
[00404] Forma de realización II-48. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-7, II-9, II-12, II-16 a II-19, II-21, II-24, II-28 a II-31, II-33, II-36, y II-39 a II-45, donde A^1 está ausente.

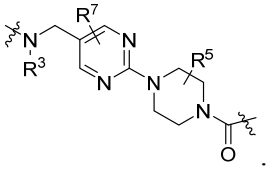
[00405] Forma de realización II-49. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, donde A^1 es

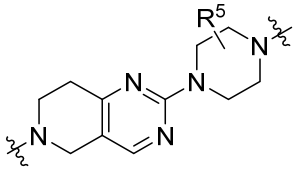


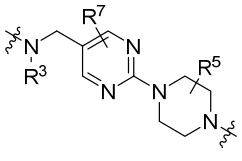
.

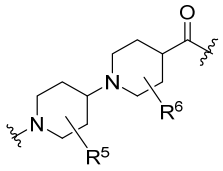
[00406] Forma de realización II-50. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 t o II-35, y II-37 a II-45, donde A^1 es  .

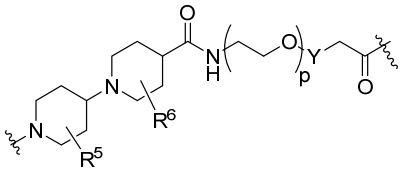
[00407] Forma de realización II-51. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, donde A^1 es  .

[00408] Forma de realización II-52. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, donde A^1 es  .

[00409] Forma de realización II-53. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, donde A^1 es  .

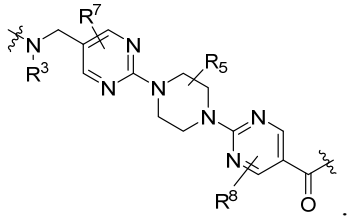
[00410] Forma de realización II-54. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, donde A^1 es  .

[00411] Forma de realización II-55. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, donde A^1 es  .

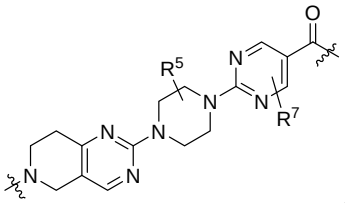
[00412] Forma de realización II-56. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, donde A^1 es  .

[00413] Forma de realización II-57. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-8, II-15 a II-20, II-27 a II-32, y II-39 a II-45, donde A^2 está ausente.

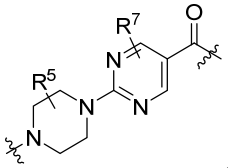
[00414] Forma de realización II-58. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, donde A^2 es

 .

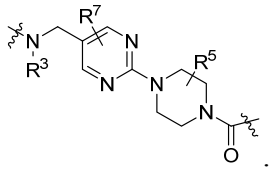
[00415] Forma de realización II-59. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, donde A^2 es

 .

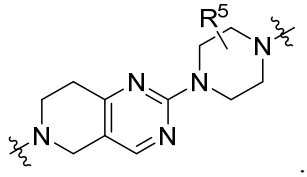
[00416] Forma de realización II-60. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, donde A^2 es

 .

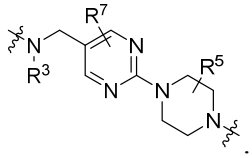
[00417] Forma de realización II-61. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, donde A^2 es



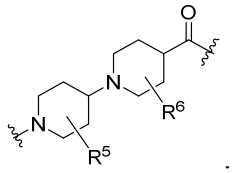
[00418] Forma de realización II-62. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a Ii-45, donde A^2 es.



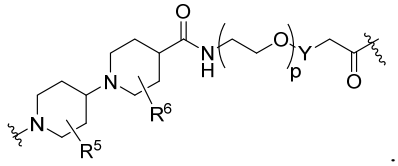
[00419] Forma de realización II-63. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, donde A^2 es

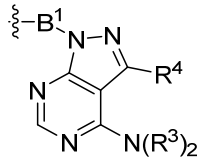


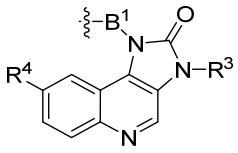
[00420] Forma de realización II-64. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, donde A^2 es.



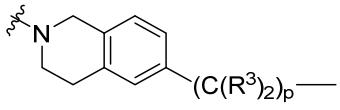
[00421] Forma de realización II-65. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, donde A^2 es



[00422] Forma de realización II-66. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-65, donde B es  .

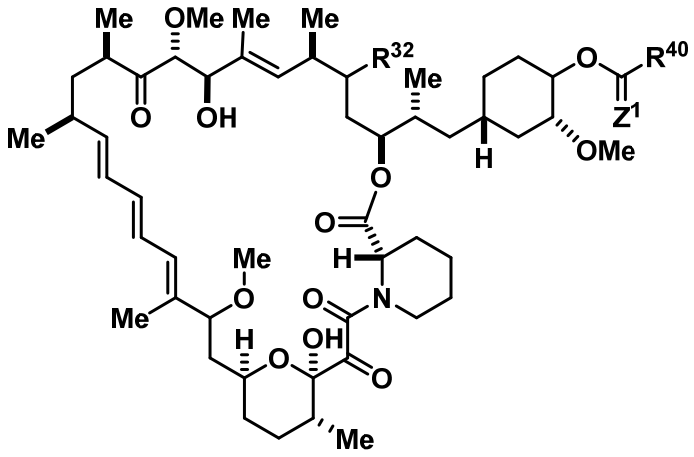
[00423] Forma de realización II-67. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-65, donde B es  .

[00424] Forma de realización II-68. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-65, donde B^1 es $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$.

[00425] Forma de realización II-69. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-65, donde B^1 es  .

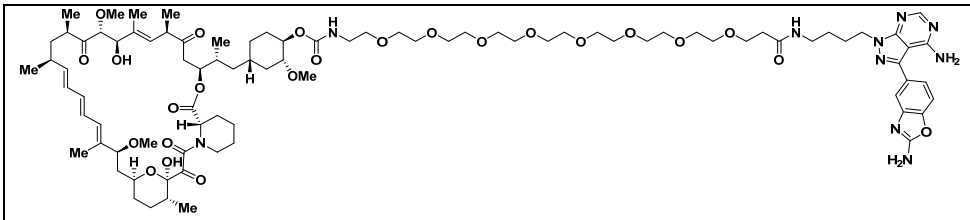
[00426] Forma de realización II-70. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-69, donde R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$, $-OR^3$, halógeno, (C_1-C_6)alquilo, $-(C_1-C_6)$alquilen-heteroarilo, $-(C_1-C_6)$alquilen-CN, o $-C(O)NR^3$-heteroarilo.

[00427] Forma de realización II-71. El compuesto de cualquiera de las Formas de realización II-1 a II-70, o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:

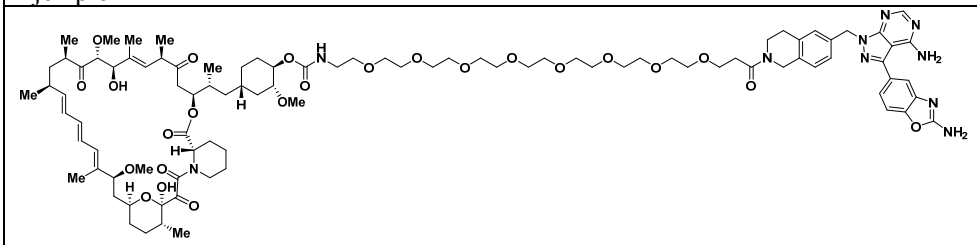


.

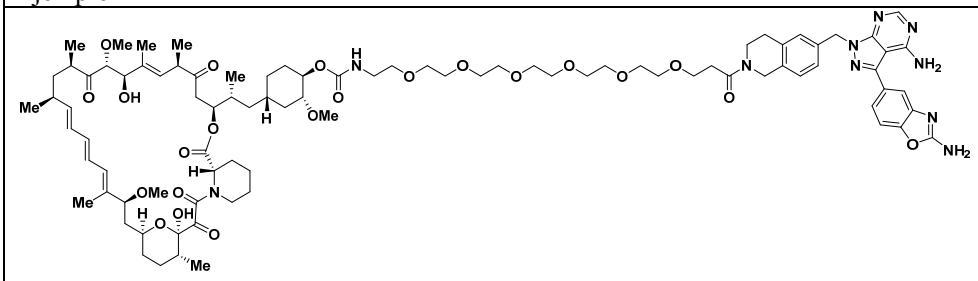
[00428] Forma de realización II-72. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



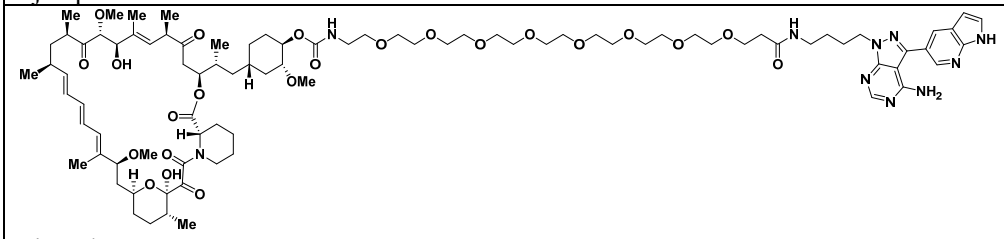
Ejemplo 1



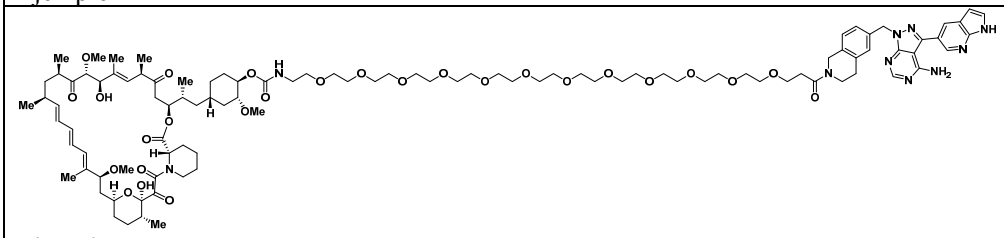
Ejemplo 2



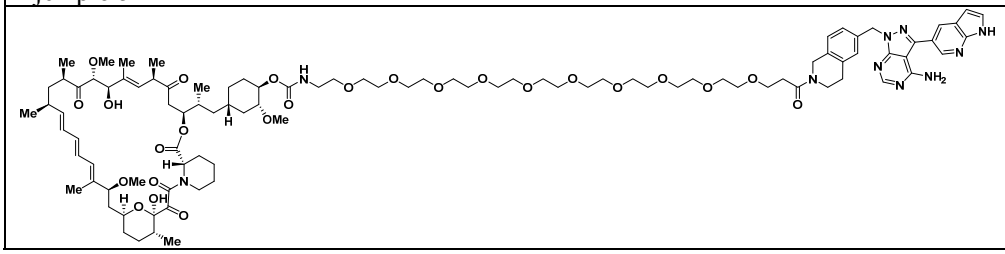
Ejemplo 3



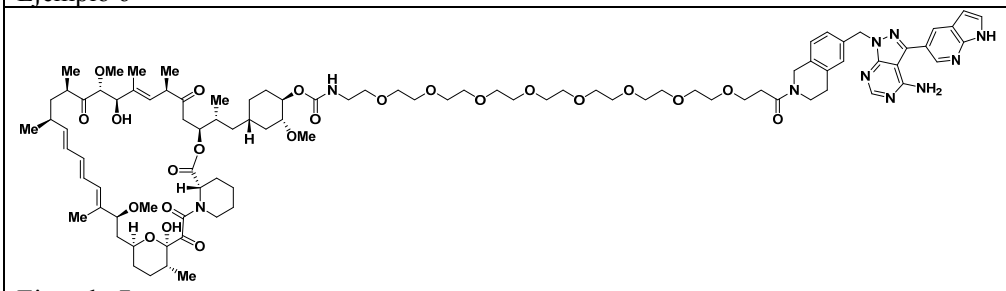
Ejemplo 4



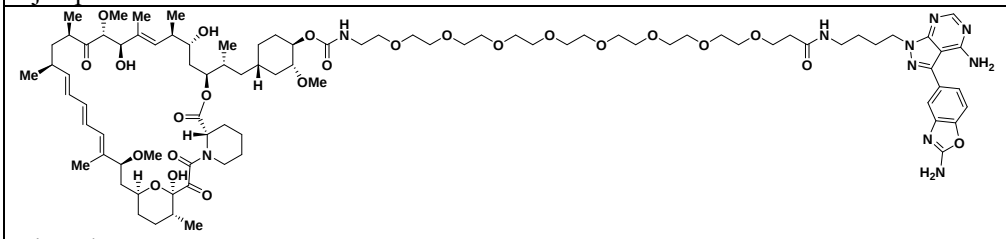
Ejemplo 5



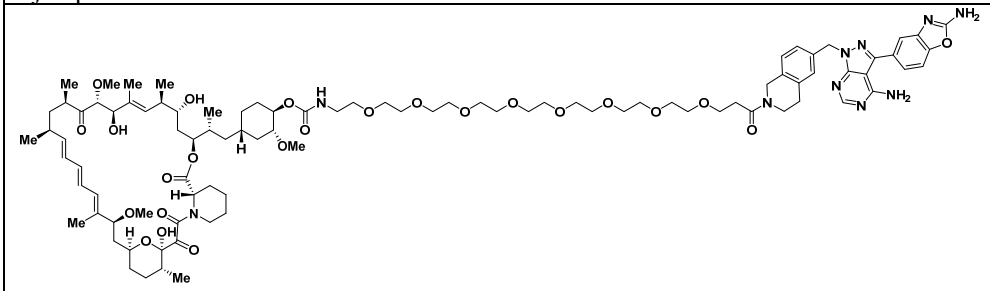
Ejemplo 6



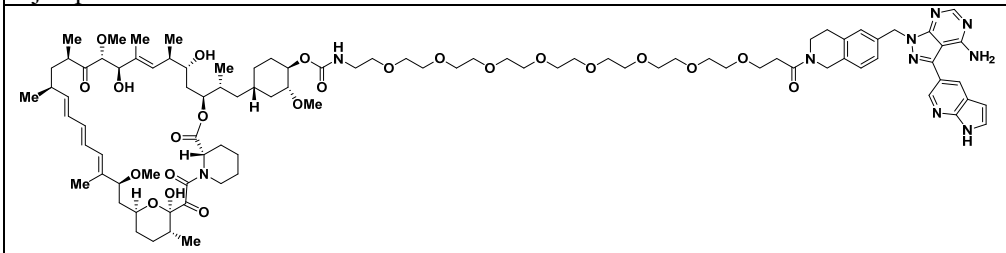
Ejemplo 7



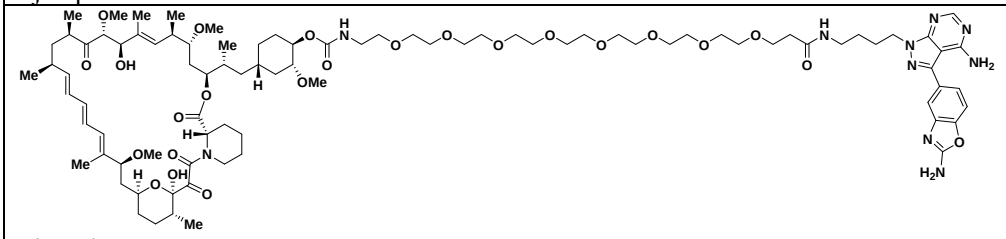
Ejemplo 8



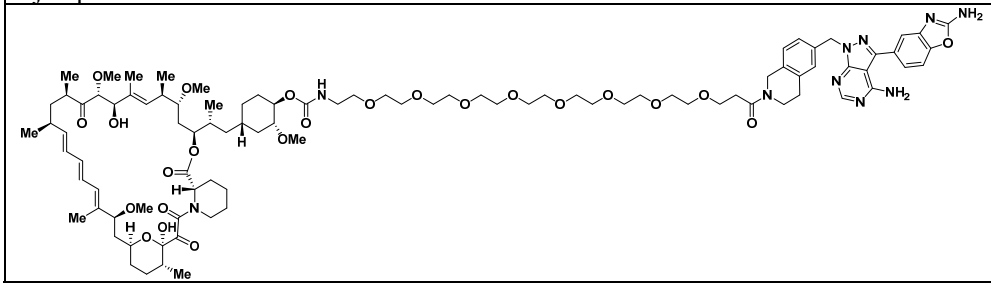
Ejemplo 9



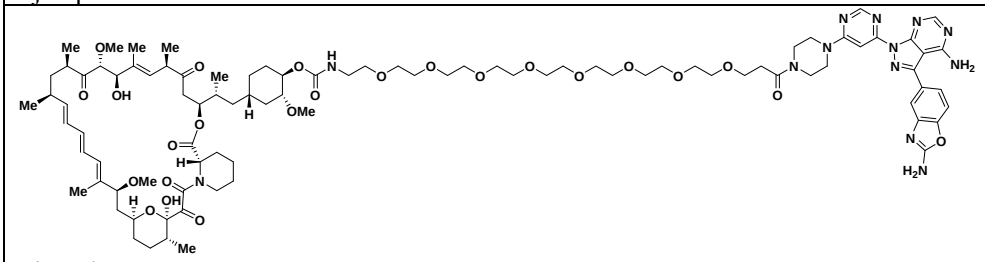
Ejemplo 10



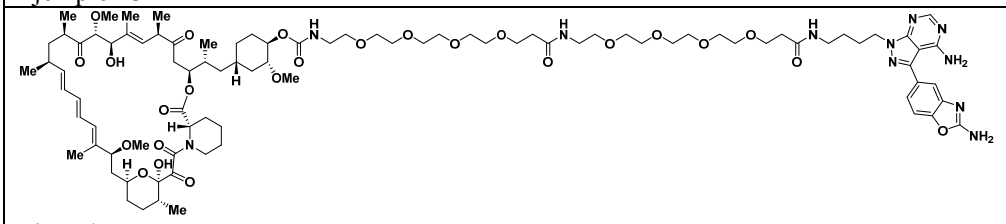
Ejemplo 11



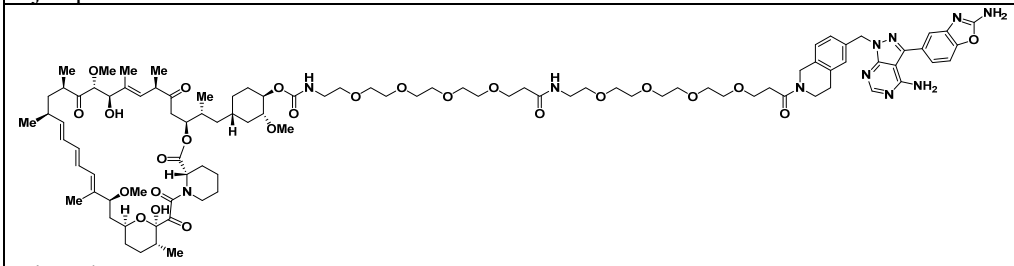
Ejemplo 12



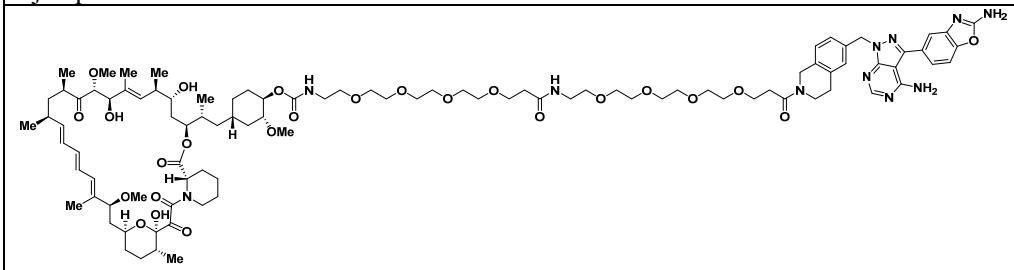
Ejemplo 13



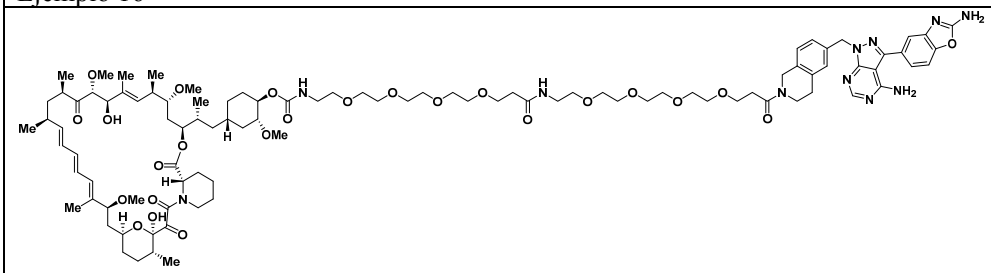
Ejemplo 14



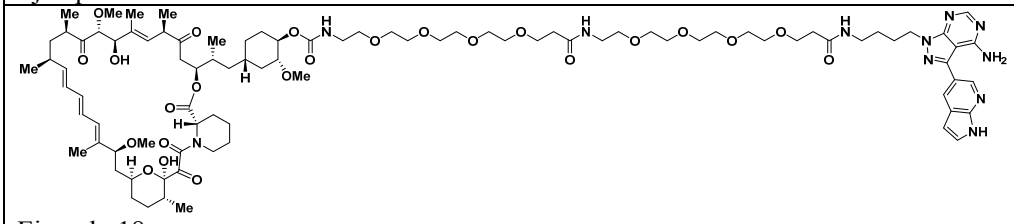
Ejemplo 15



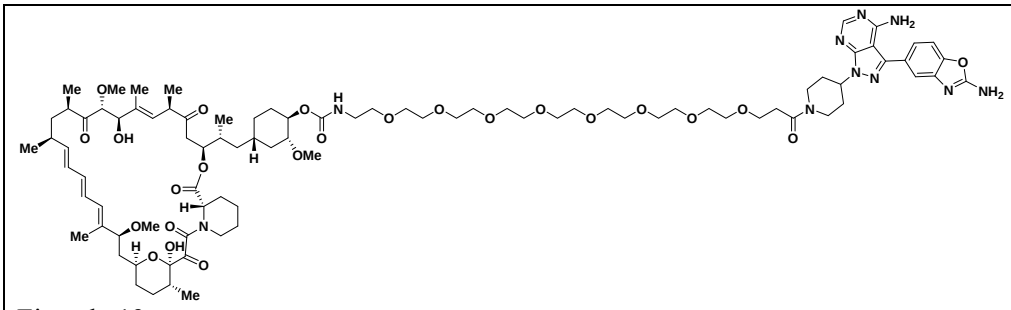
Ejemplo 16



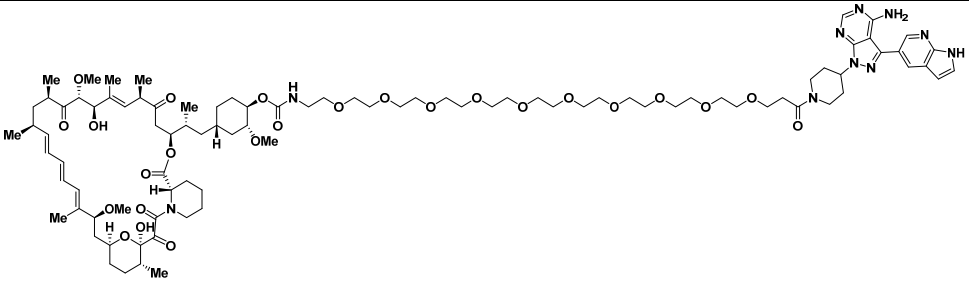
Ejemplo 17



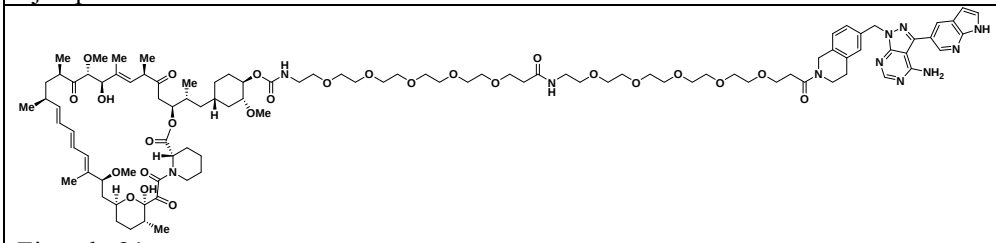
Ejemplo 18



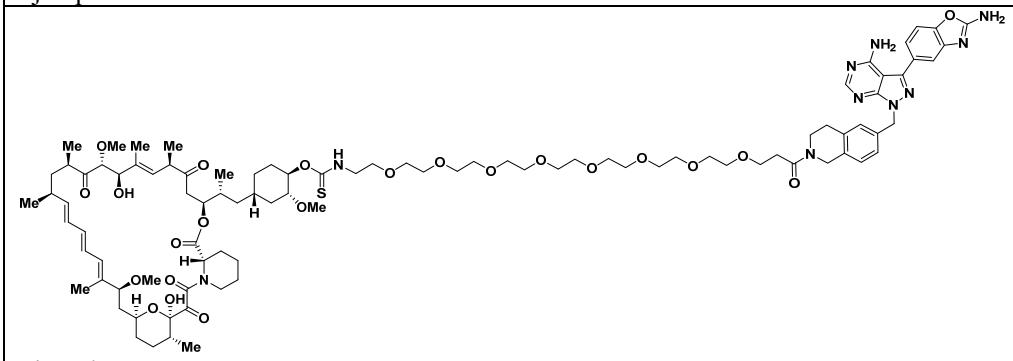
Ejemplo 19



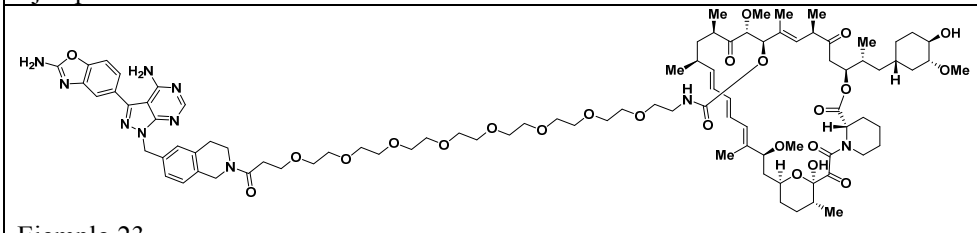
Ejemplo 20



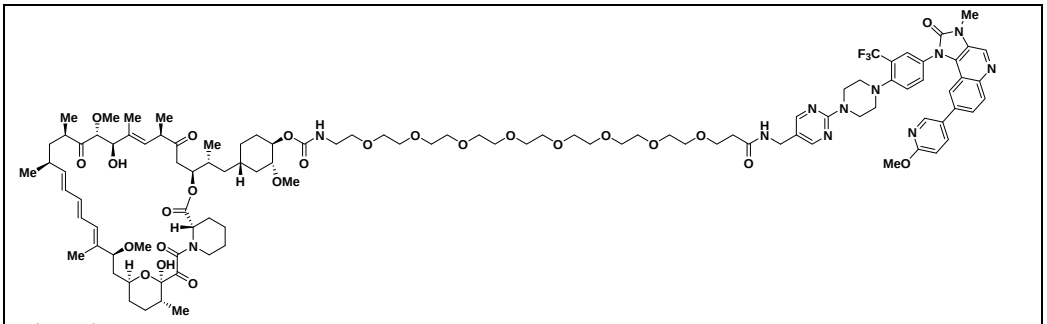
Ejemplo 21



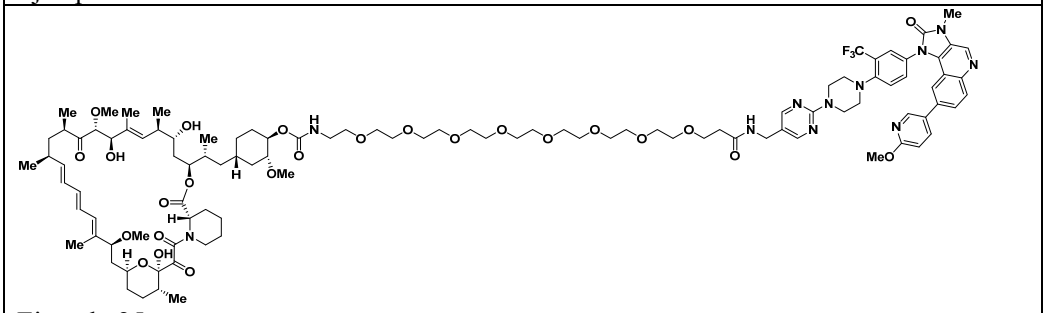
Ejemplo 22



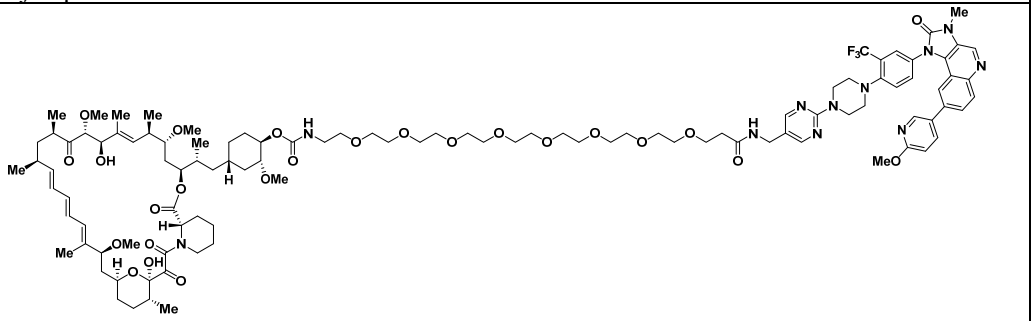
Ejemplo 23



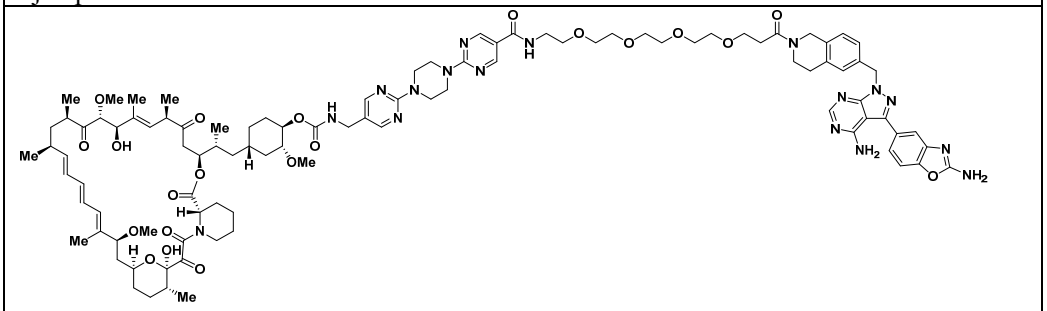
Ejemplo 24



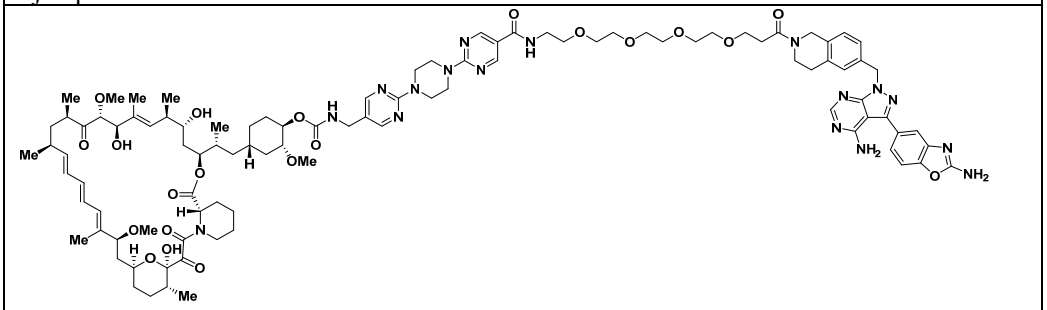
Ejemplo 25



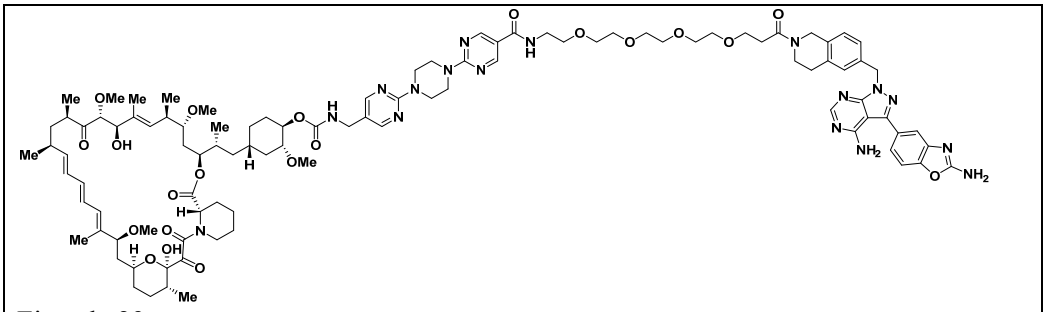
Ejemplo 26



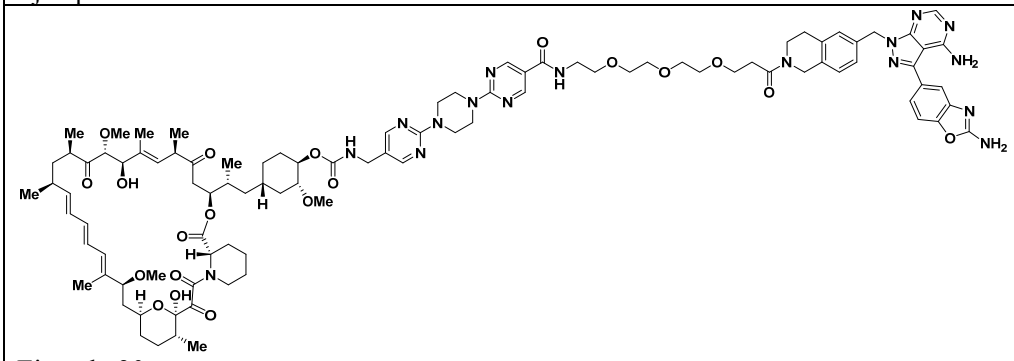
Ejemplo 27



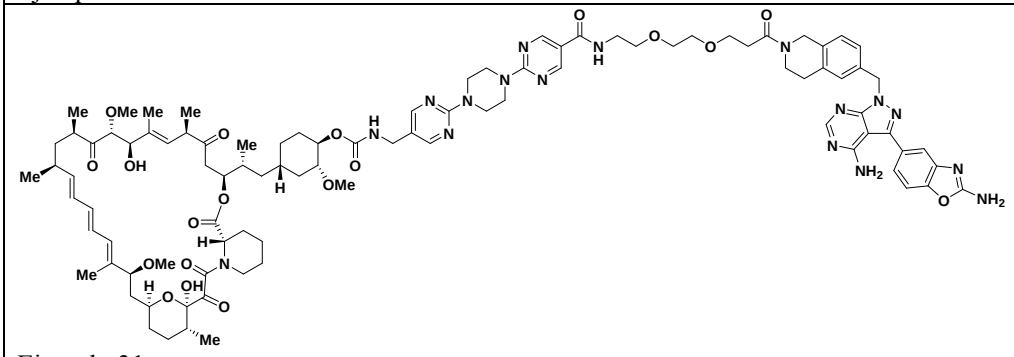
Ejemplo 28



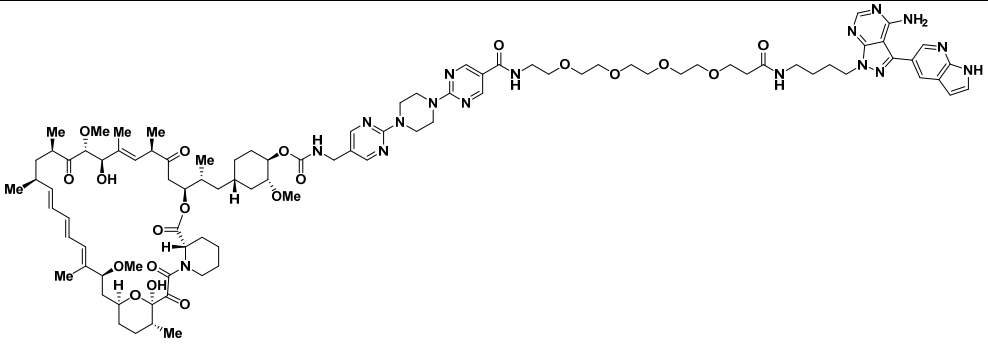
Ejemplo 29



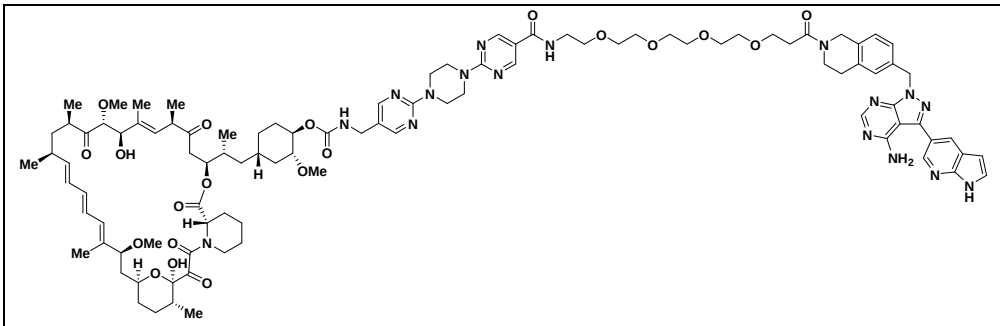
Ejemplo 30



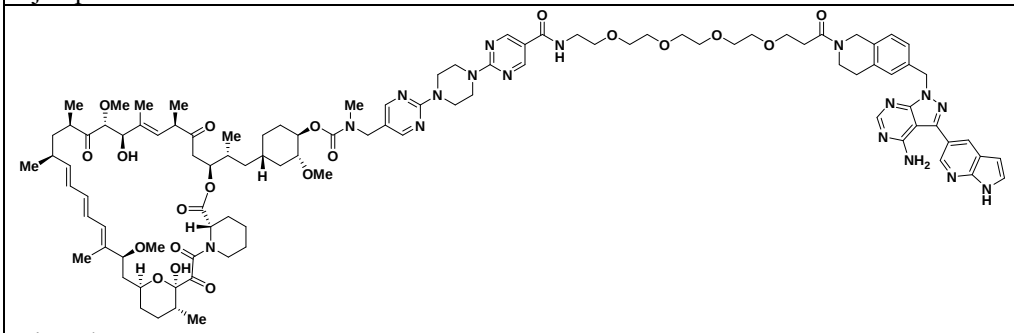
Ejemplo 31



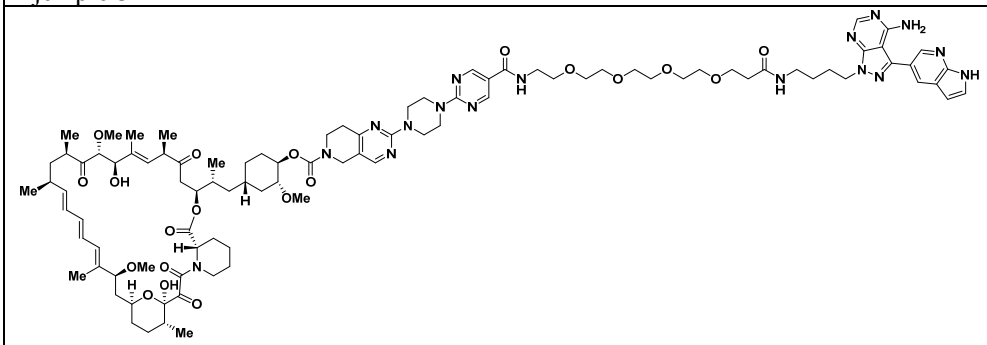
Ejemplo 32



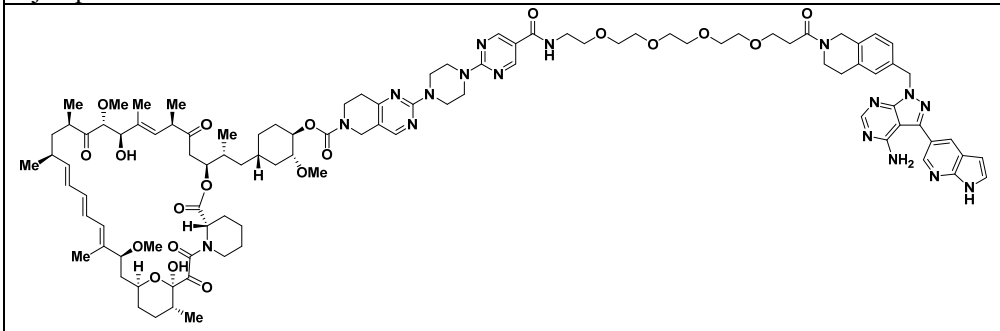
Ejemplo 33



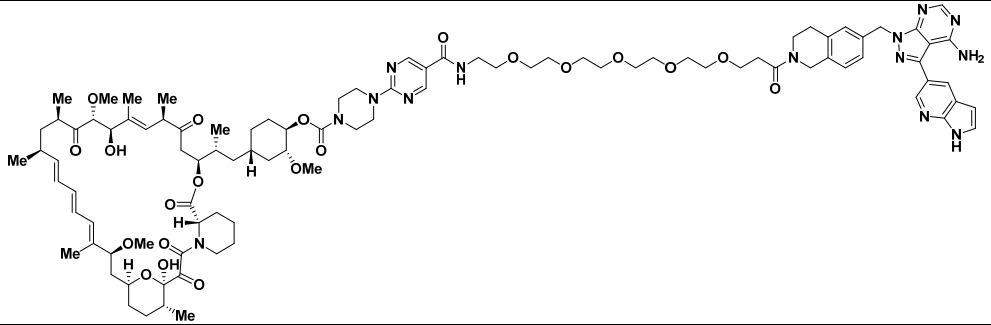
Ejemplo 34



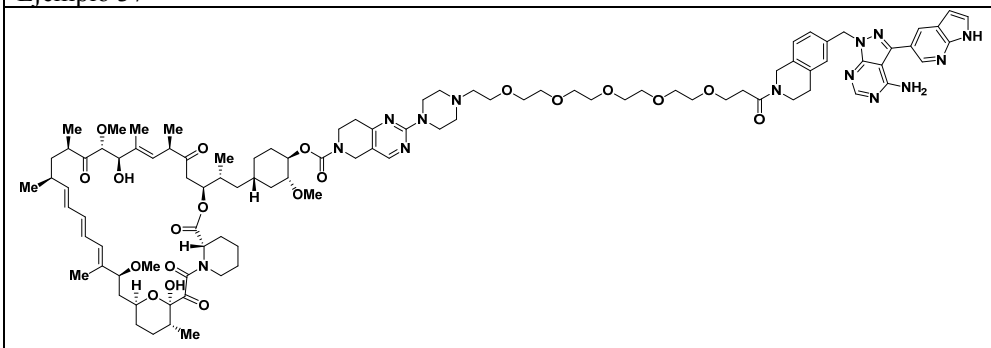
Ejemplo 35



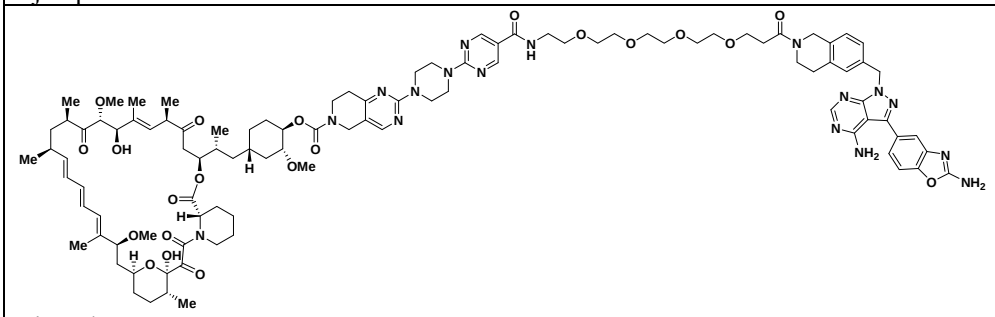
Ejemplo 36



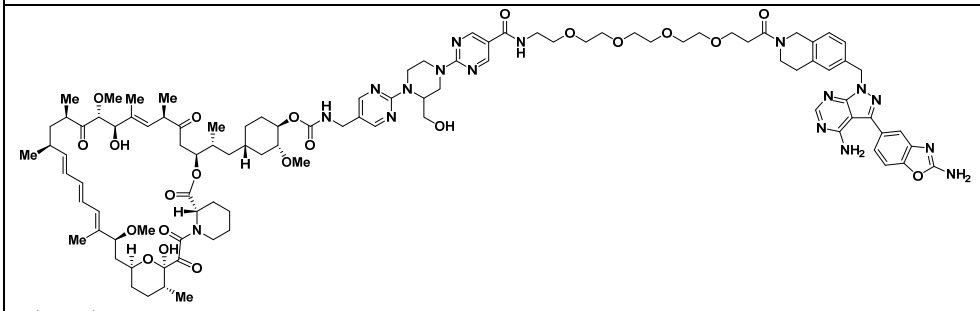
Ejemplo 37



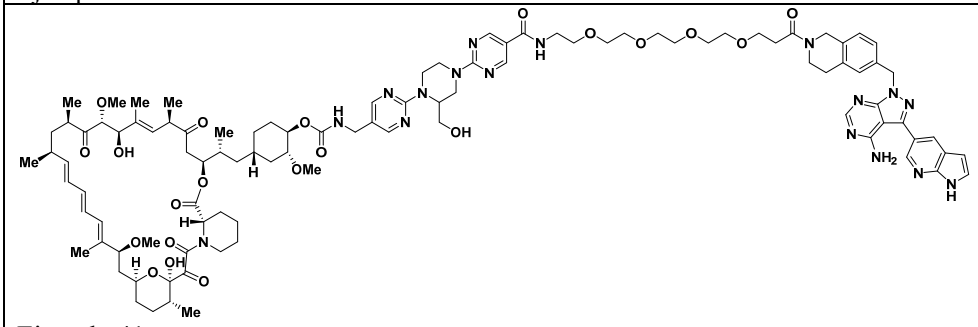
Ejemplo 38



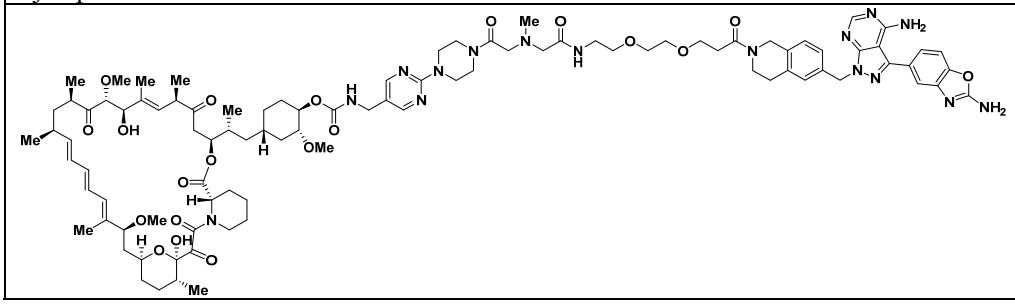
Ejemplo 39



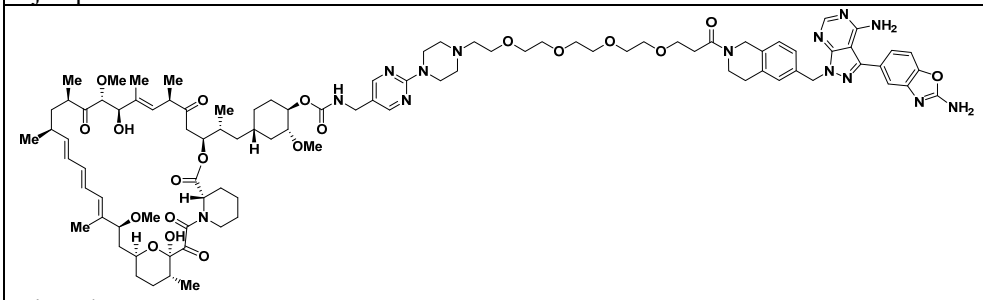
Ejemplo 40



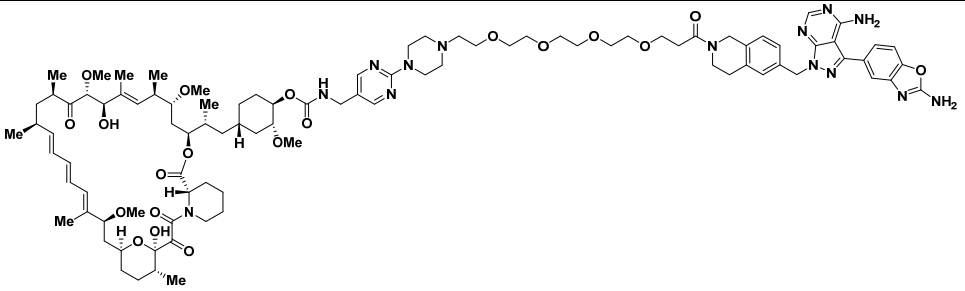
Ejemplo 41



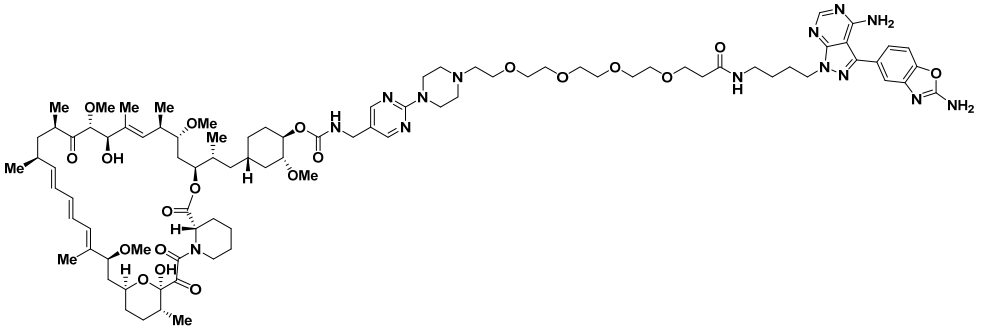
Ejemplo 42



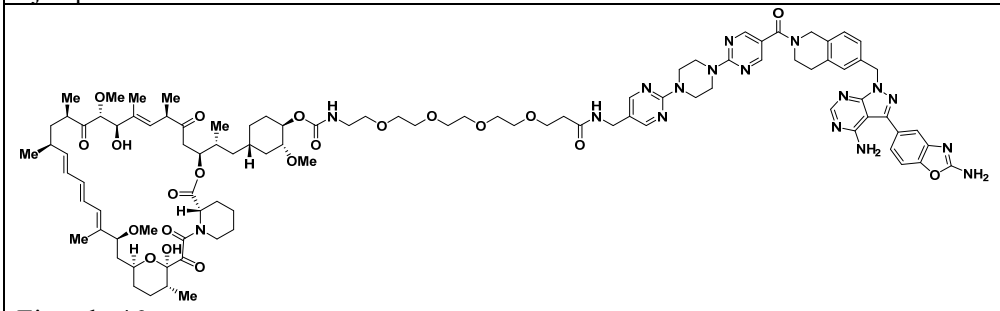
Ejemplo 43



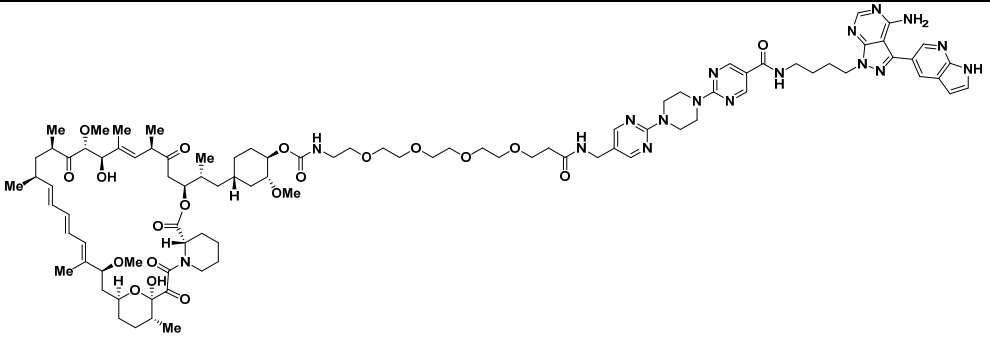
Ejemplo 44



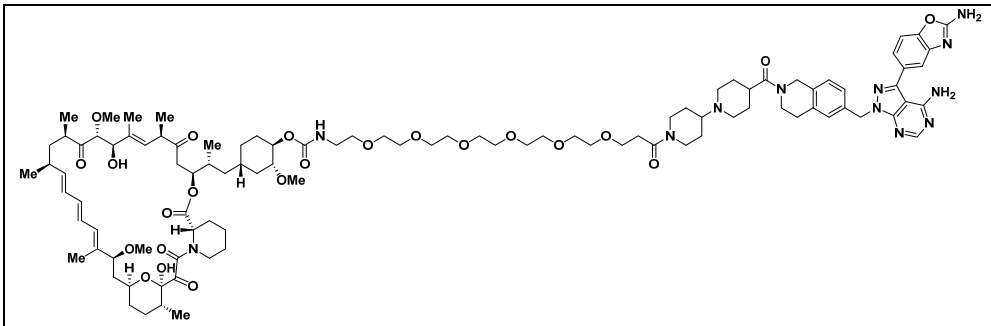
Ejemplo 45



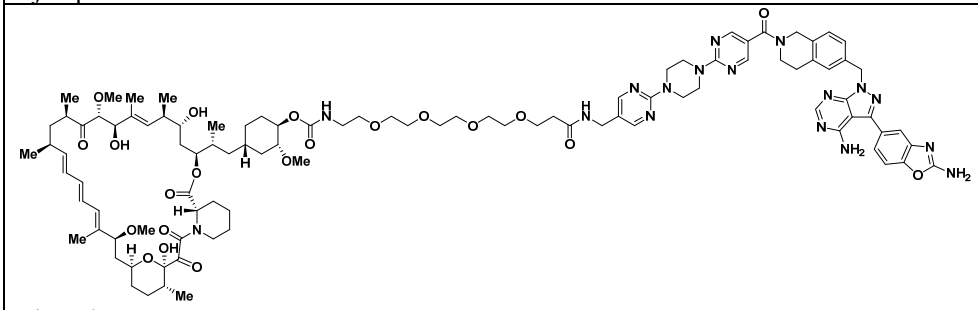
Ejemplo 46



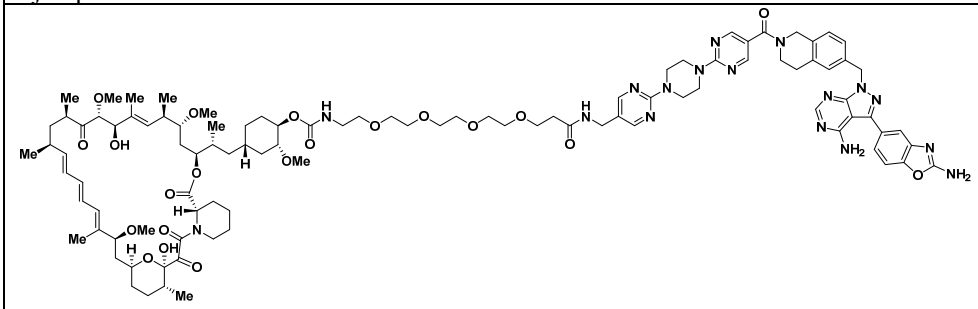
Ejemplo 47



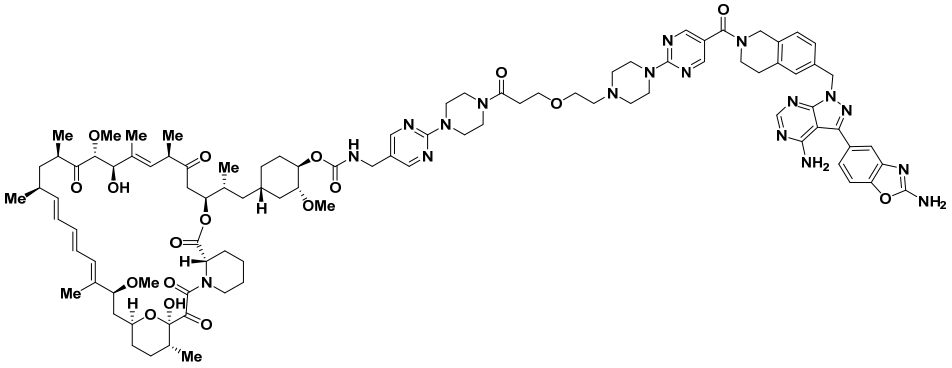
Ejemplo 48



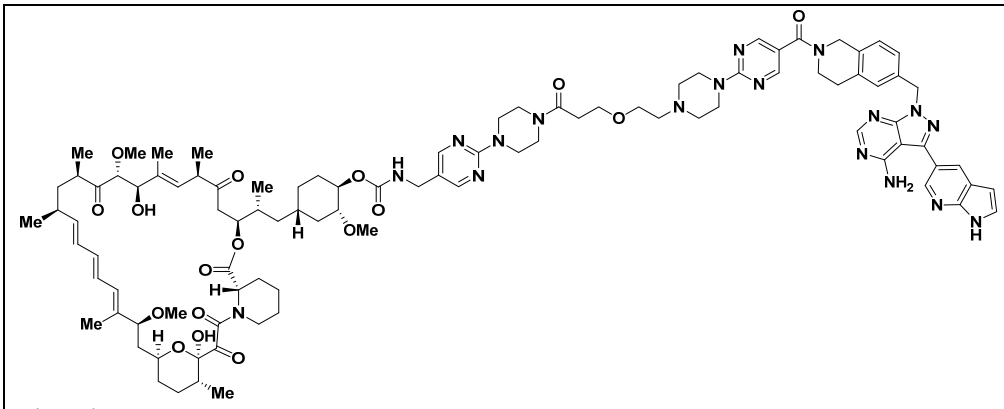
Ejemplo 49



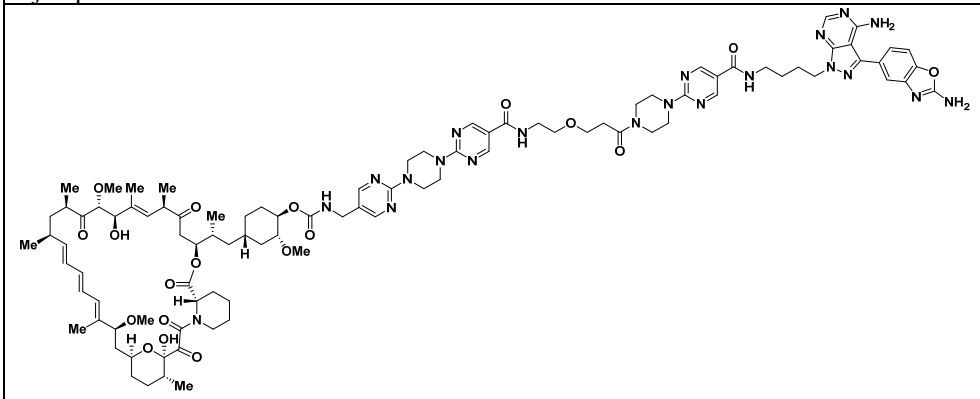
Ejemplo 50



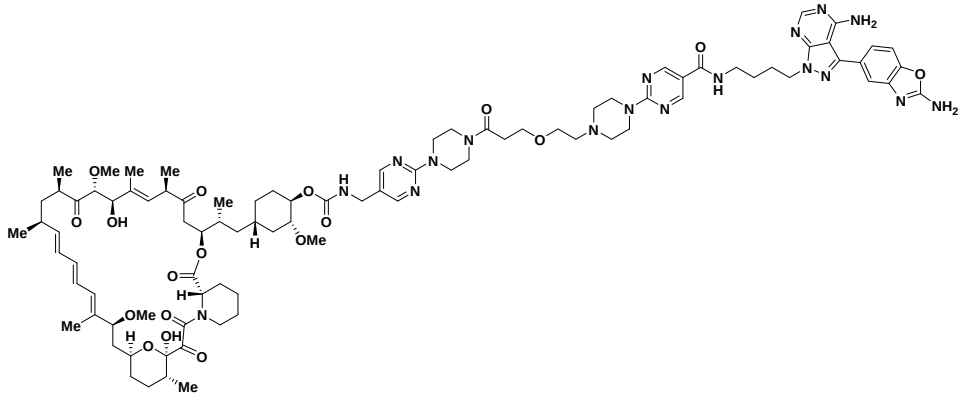
Ejemplo 51



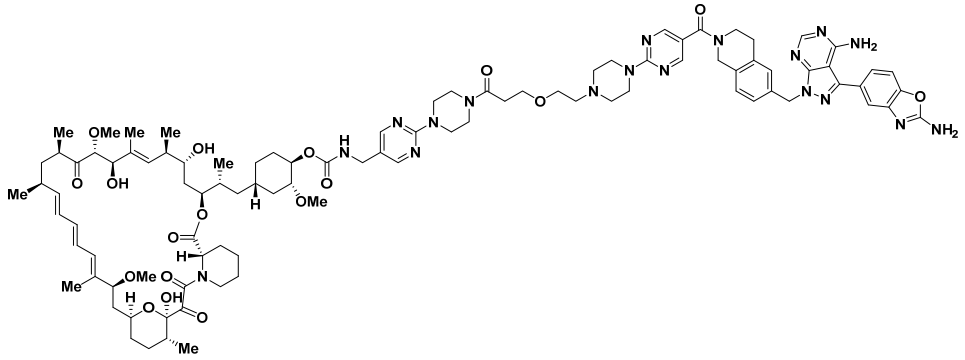
Ejemplo 52



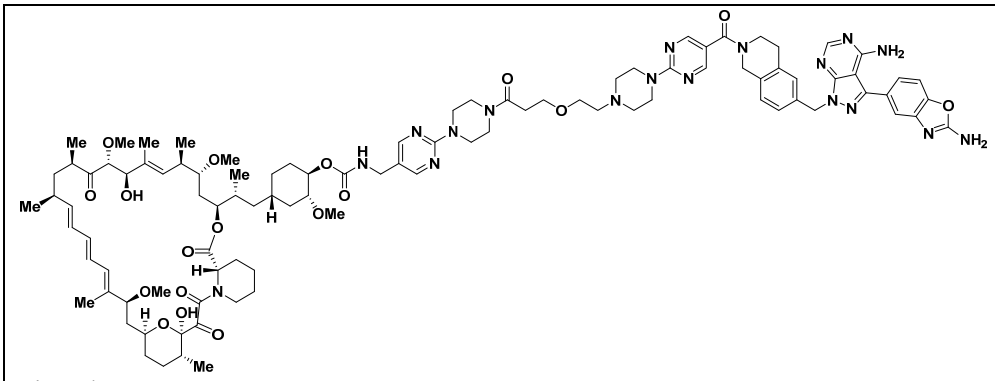
Ejemplo 53



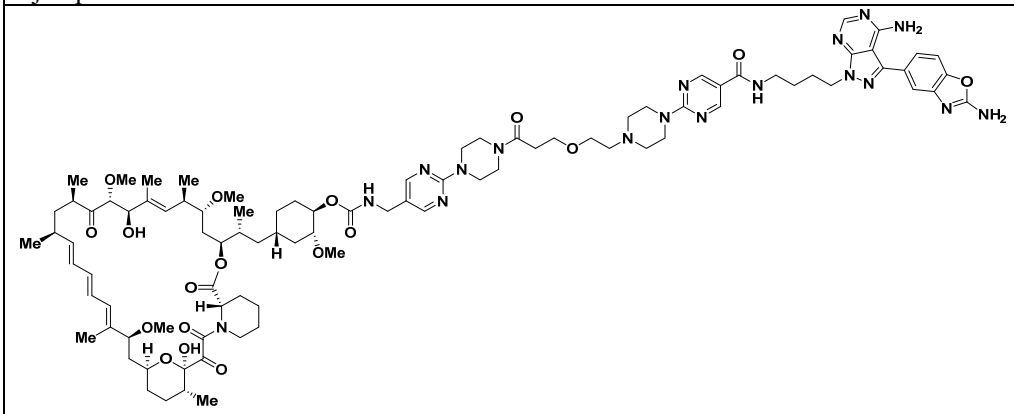
Ejemplo 54



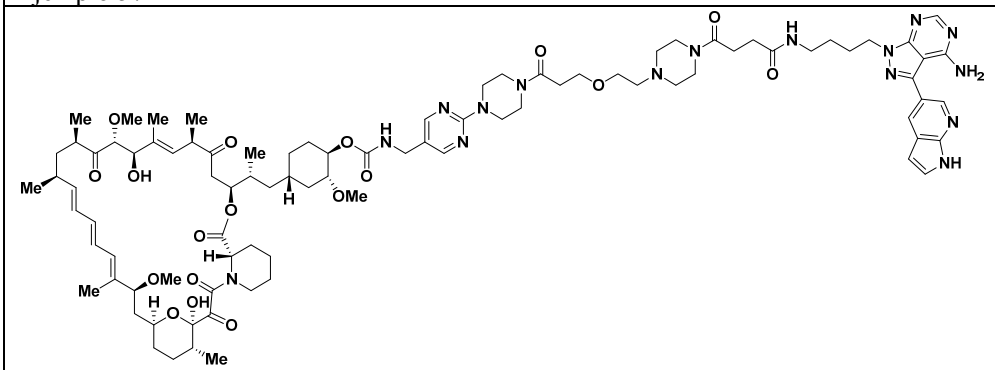
Ejemplo 55



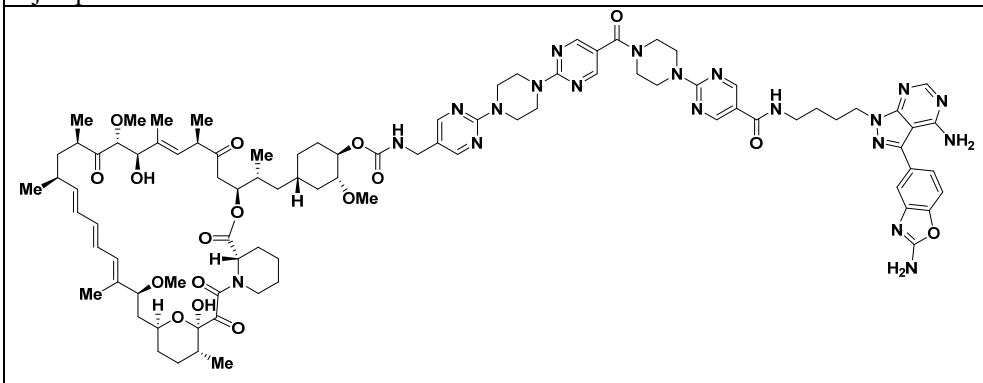
Ejemplo 56



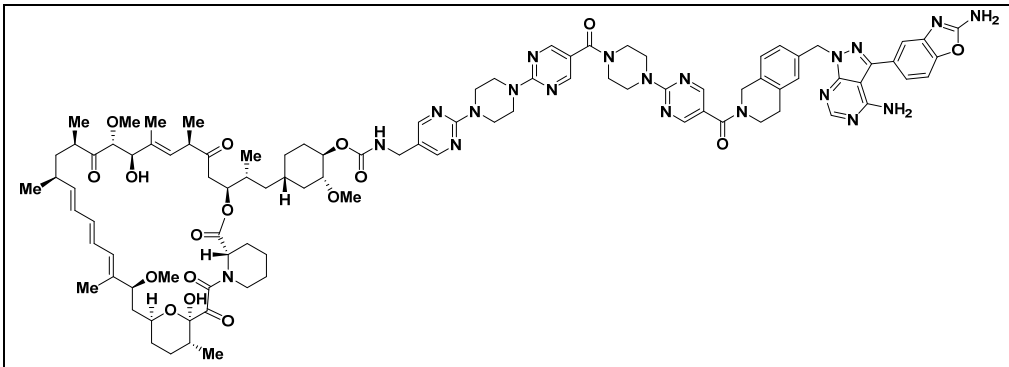
Ejemplo 57



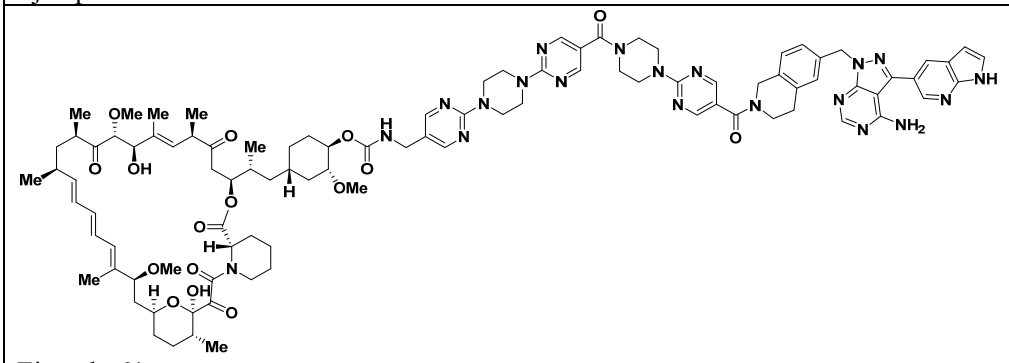
Ejemplo 58



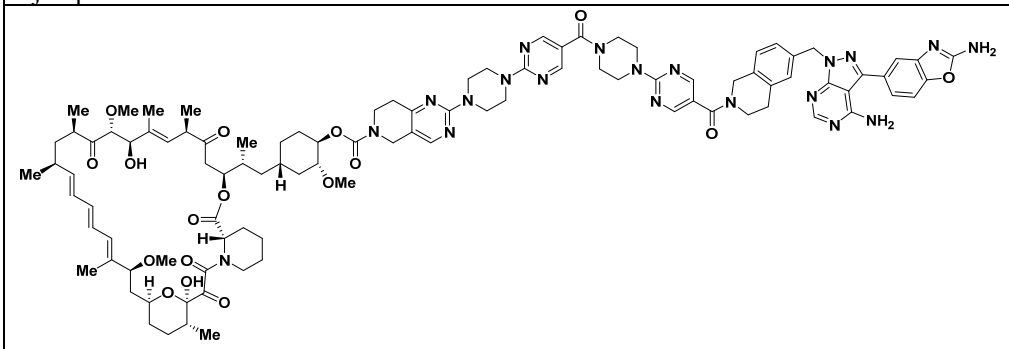
Ejemplo 59



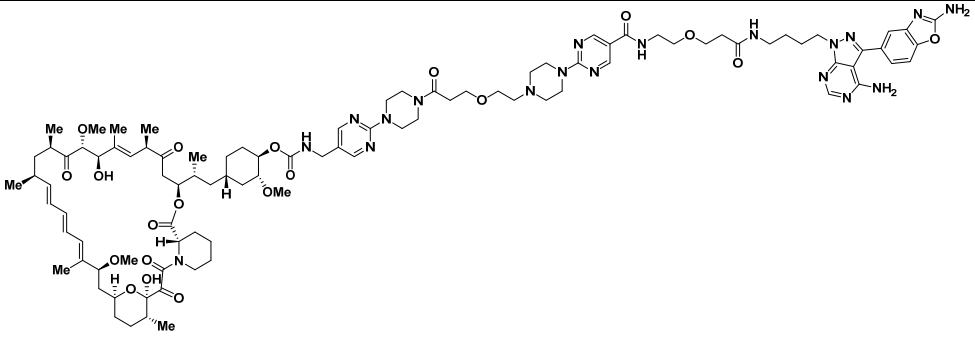
Ejemplo 60



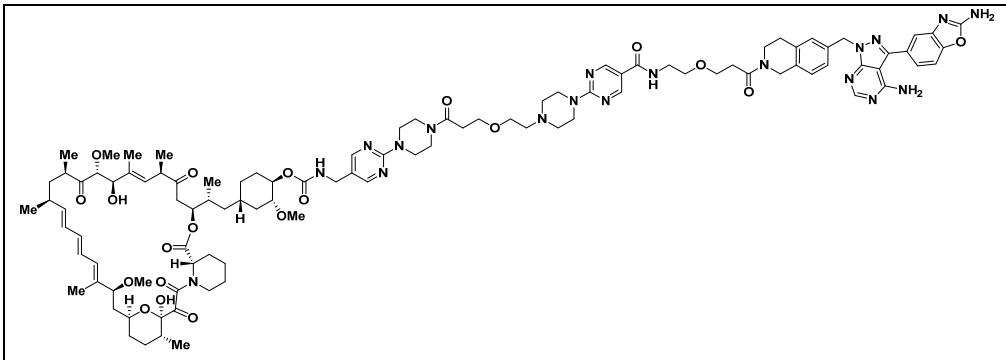
Ejemplo 61



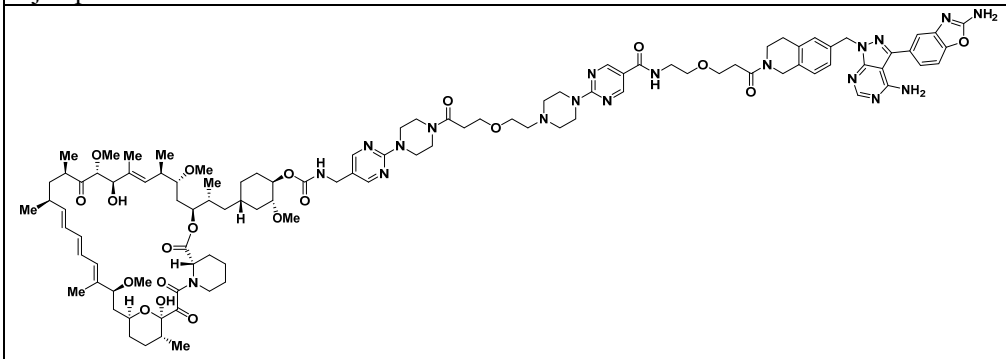
Ejemplo 62



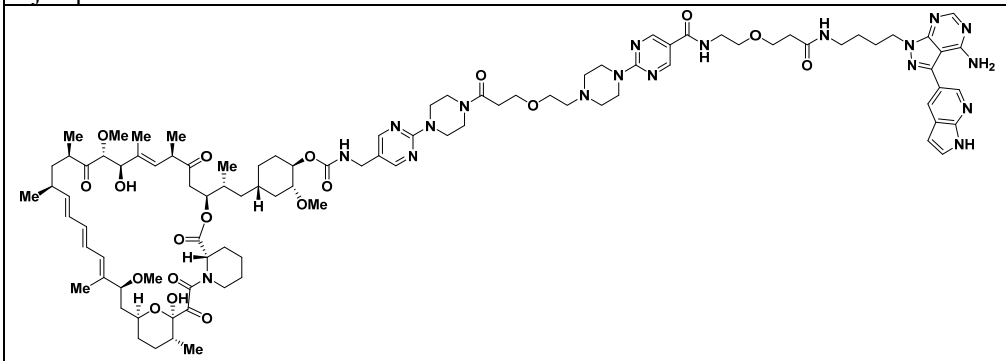
Ejemplo 63



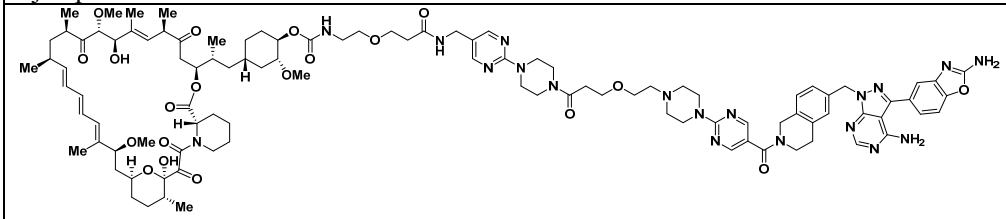
Ejemplo 64



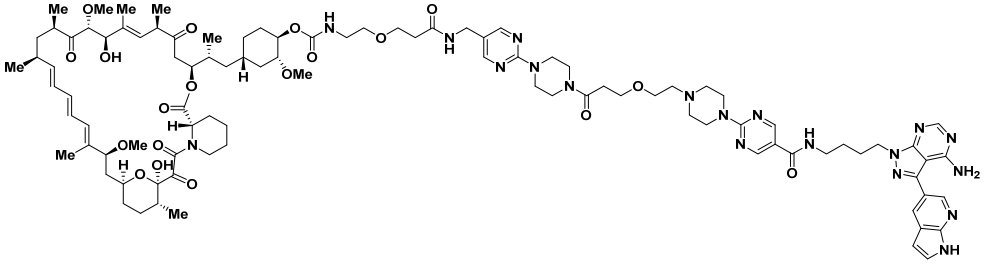
Ejemplo 65



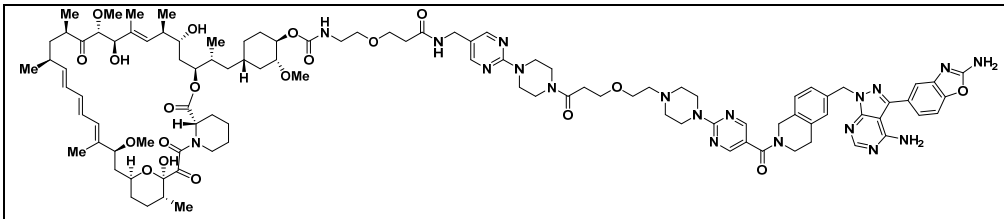
Ejemplo 66



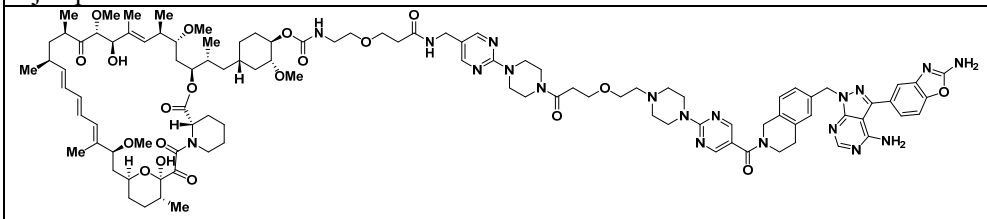
Ejemplo 67



Ejemplo 68



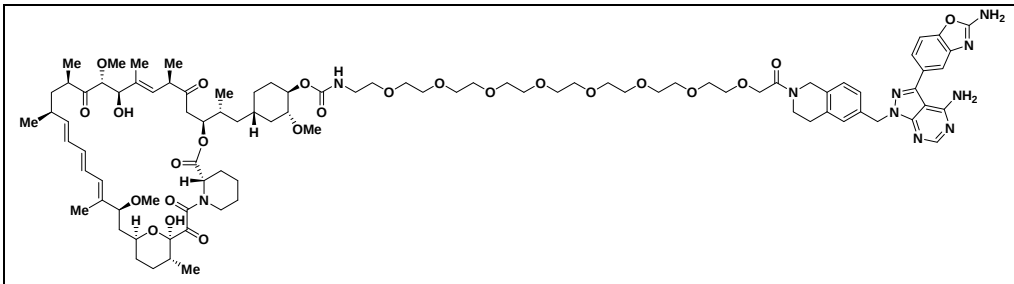
Ejemplo 69



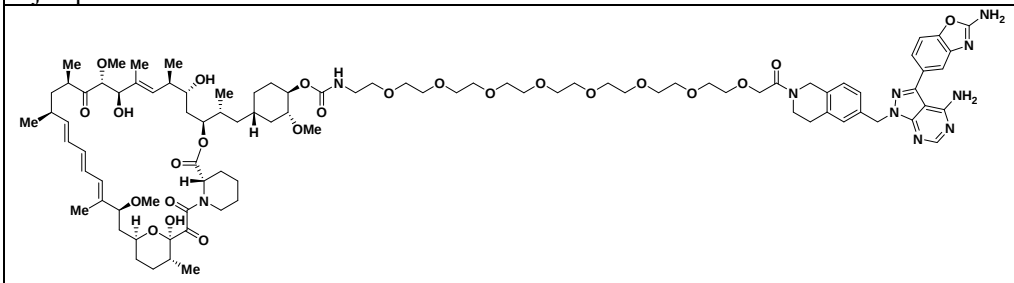
Ejemplo 70

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo.

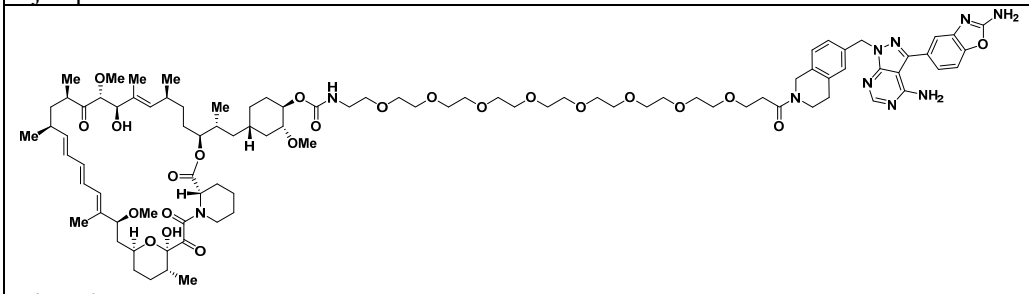
[00429] Forma de realización II-73. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



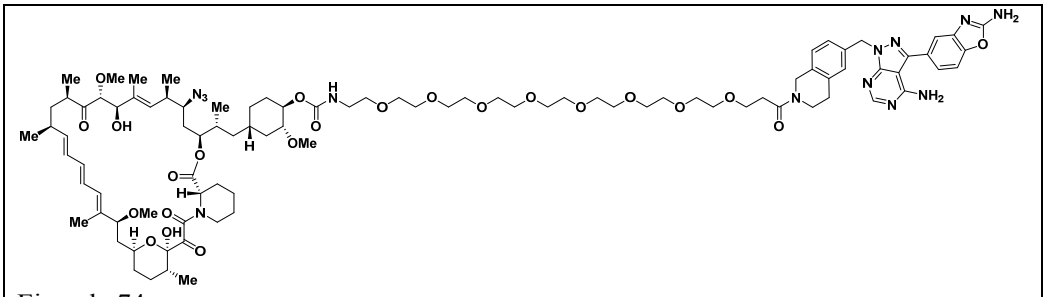
Ejemplo 71



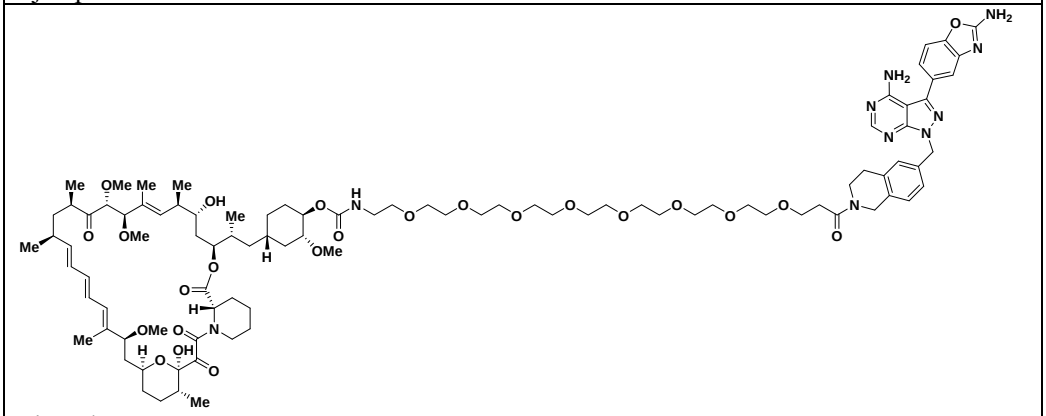
Ejemplo 72



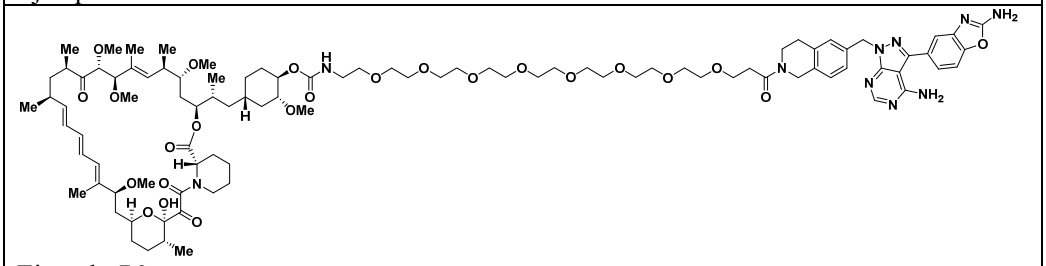
Ejemplo 73



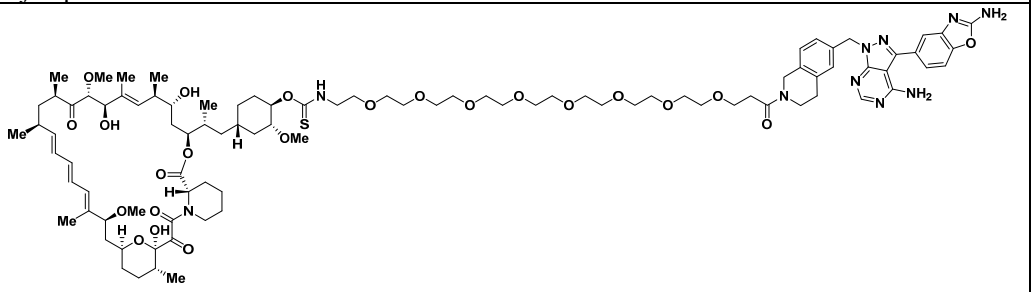
Ejemplo 74



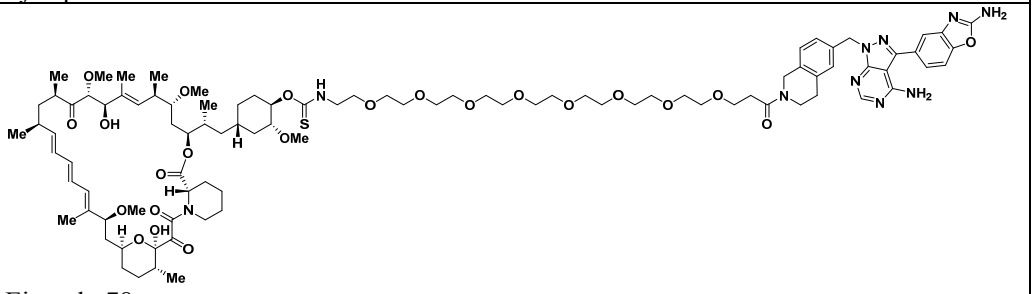
Ejemplo 75



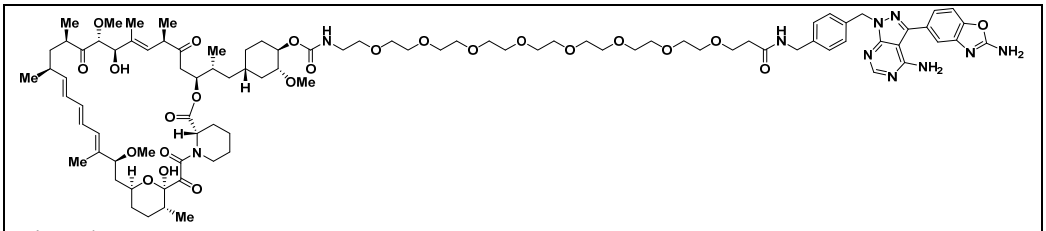
Ejemplo 76



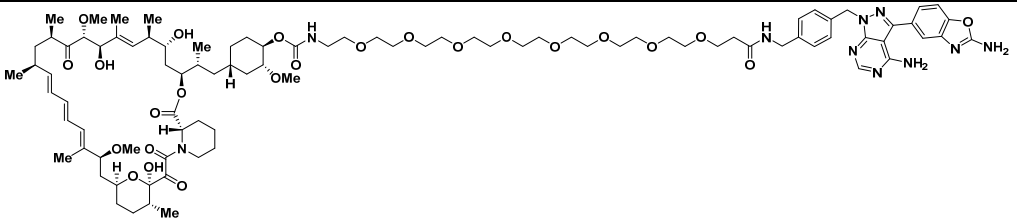
Ejemplo 77



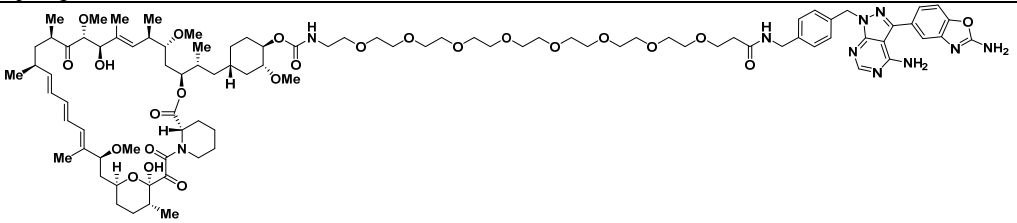
Ejemplo 78



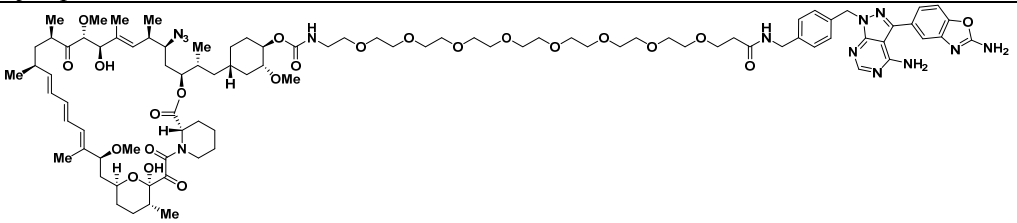
Ejemplo 79



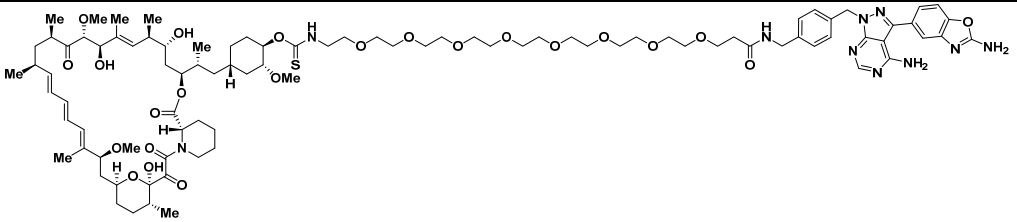
Ejemplo 80



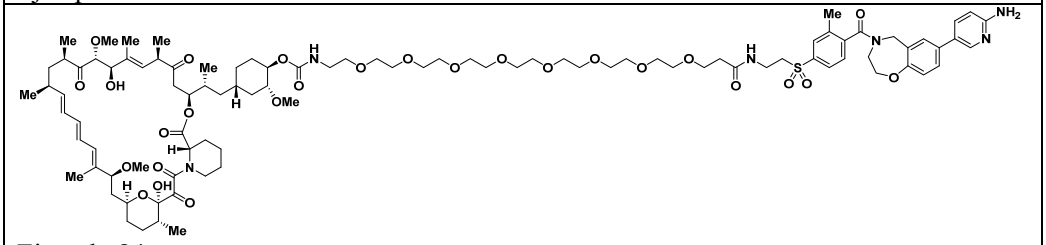
Ejemplo 81



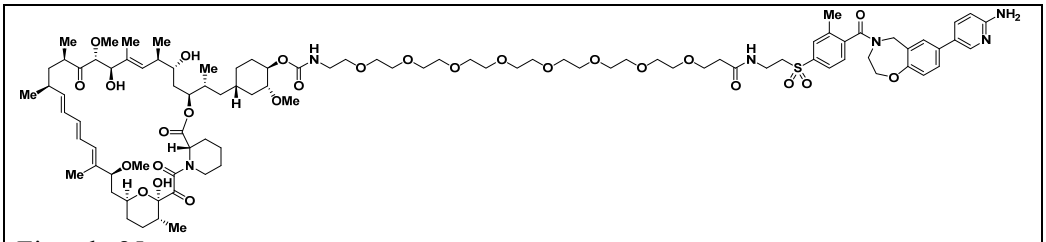
Ejemplo 82



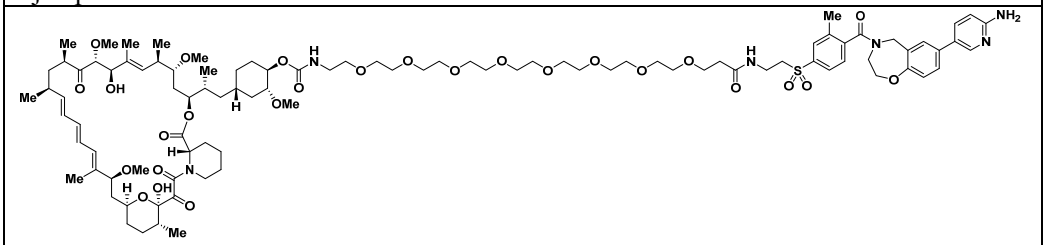
Ejemplo 83



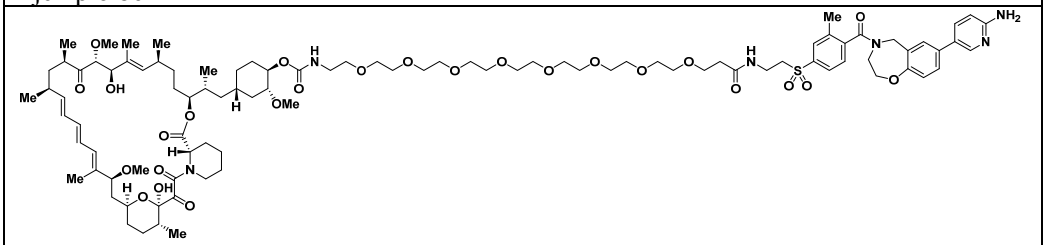
Ejemplo 84



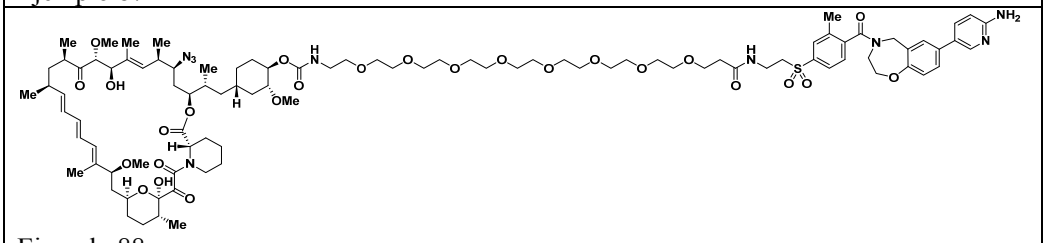
Ejemplo 85



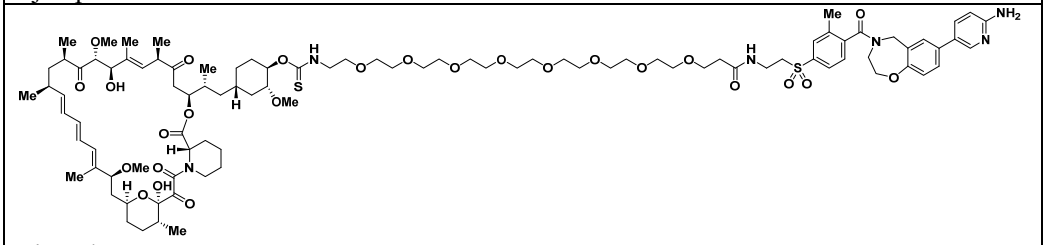
Ejemplo 86



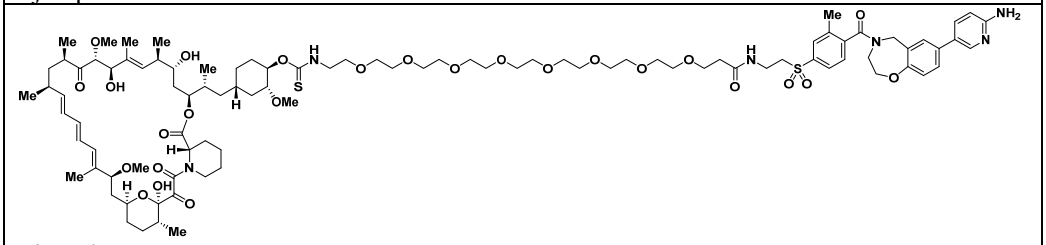
Ejemplo 87



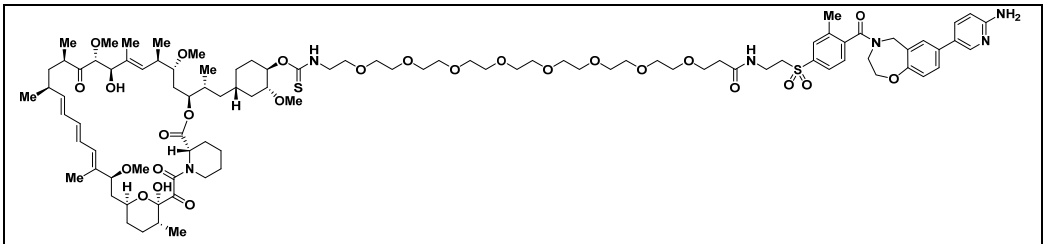
Ejemplo 88



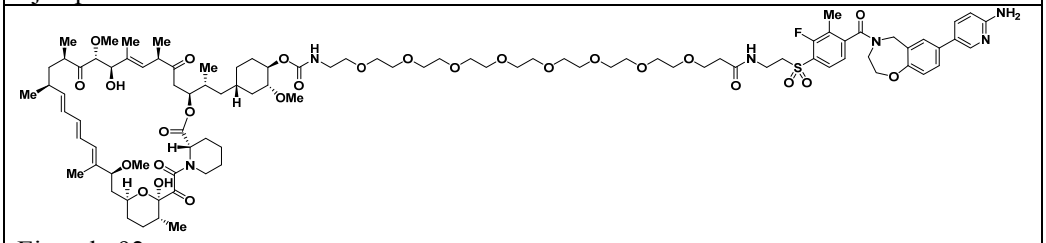
Ejemplo 89



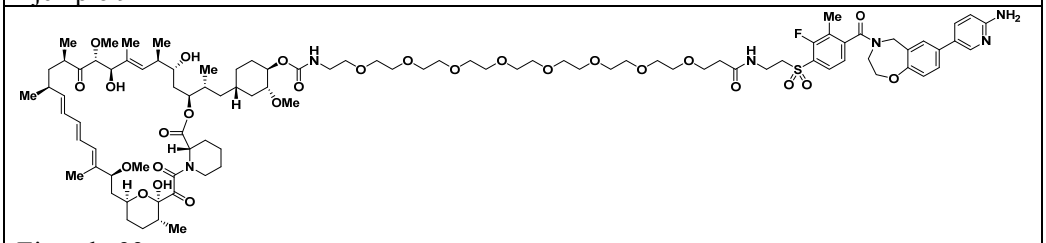
Ejemplo 90



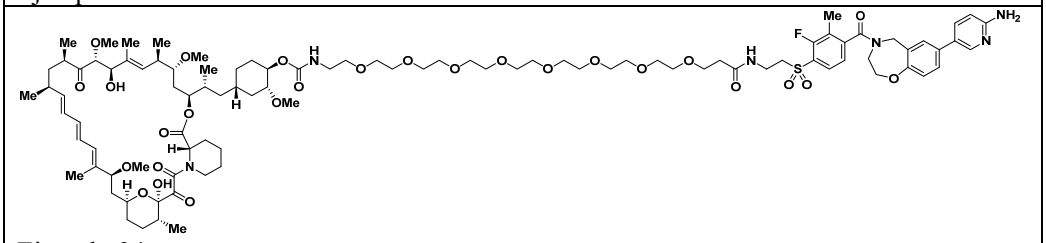
Ejemplo 91



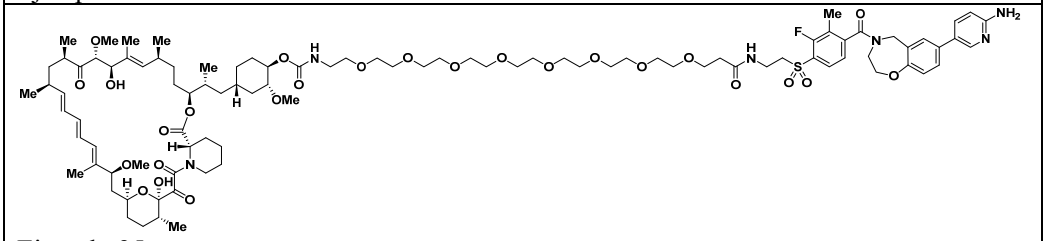
Ejemplo 92



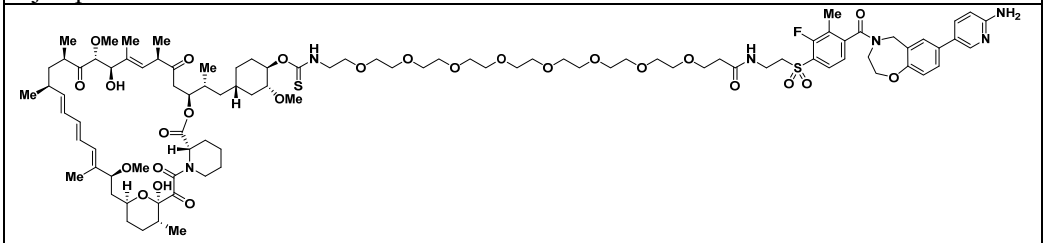
Ejemplo 93



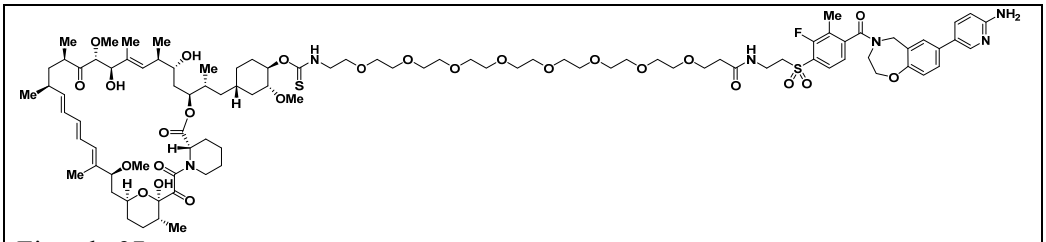
Ejemplo 94



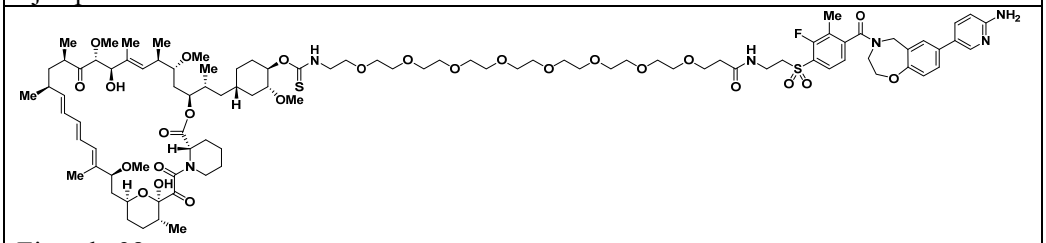
Ejemplo 95



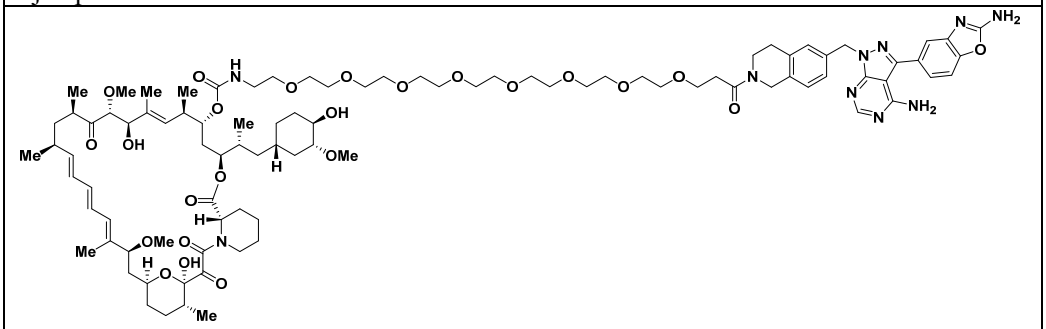
Ejemplo 96



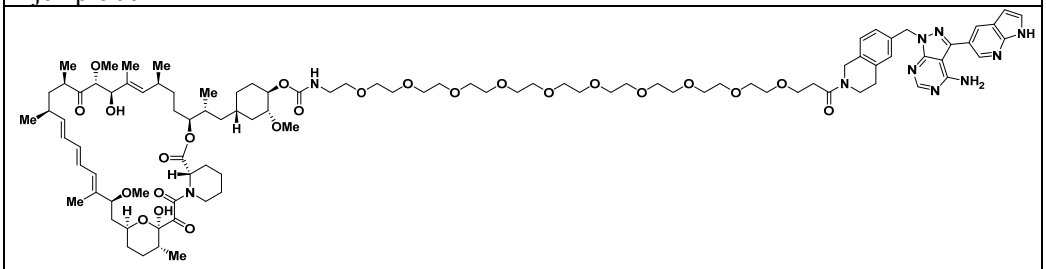
Ejemplo 97



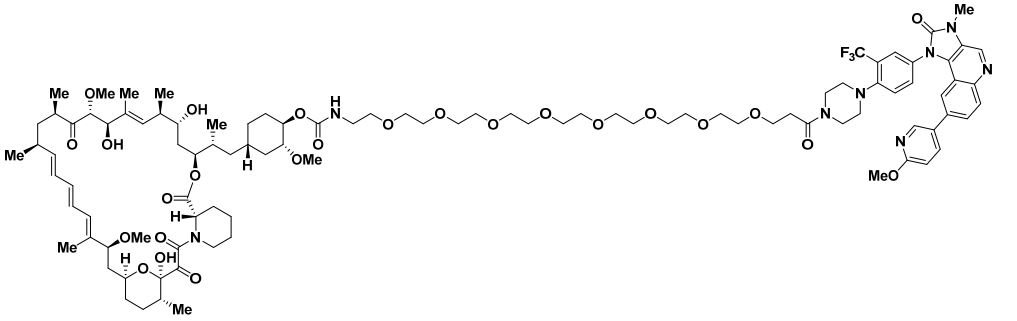
Ejemplo 98



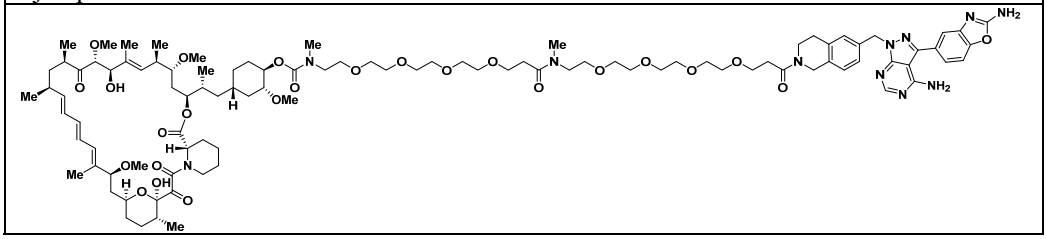
Ejemplo 99



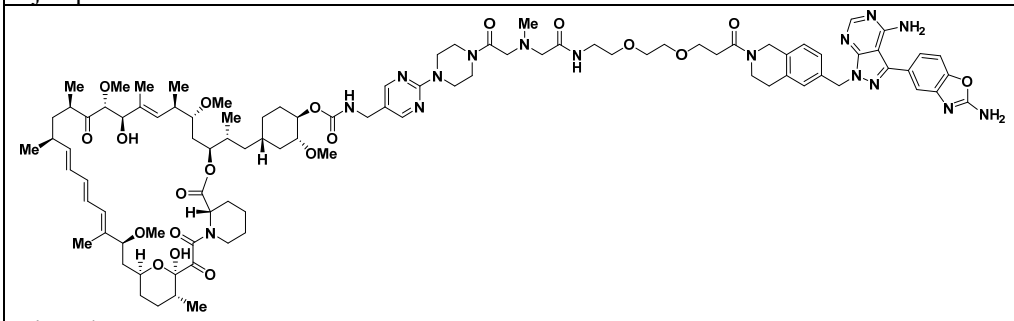
Ejemplo 100



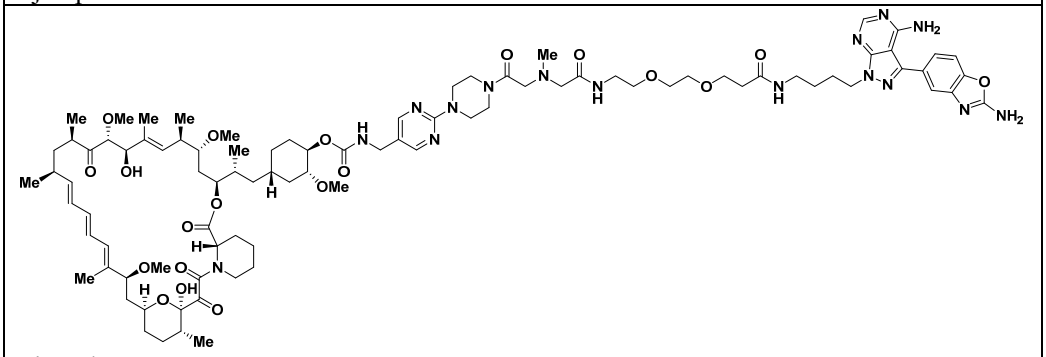
Ejemplo 101



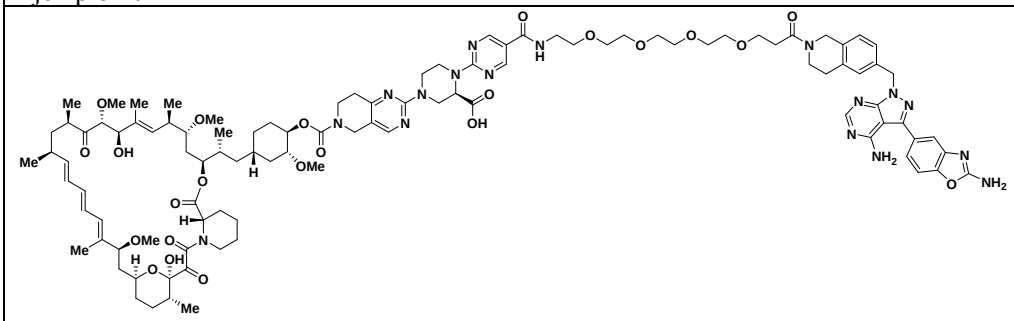
Ejemplo 102



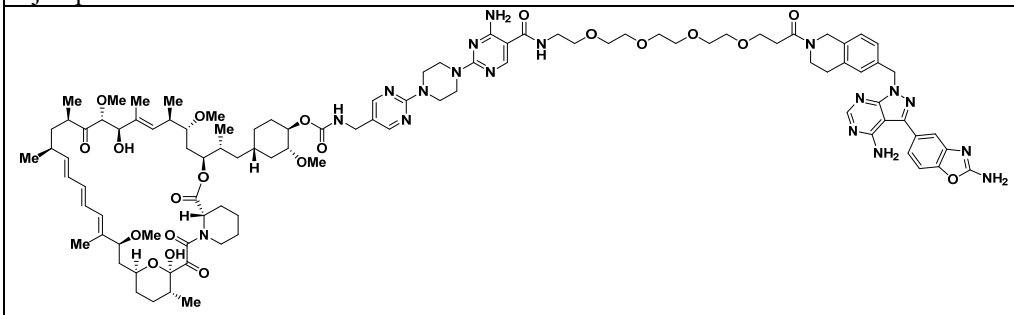
Ejemplo 103



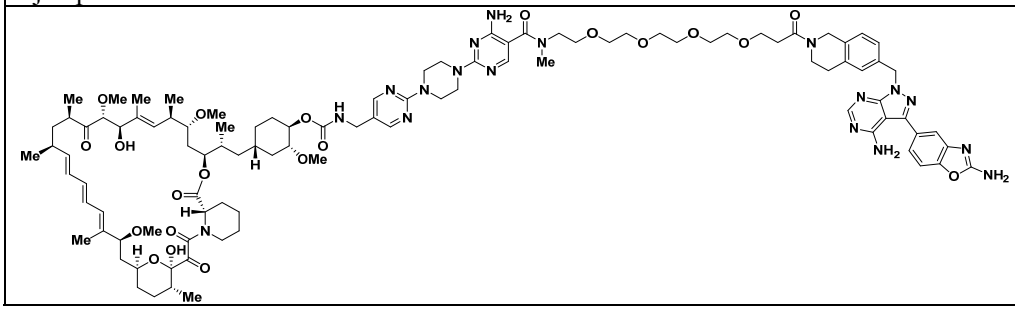
Ejemplo 104



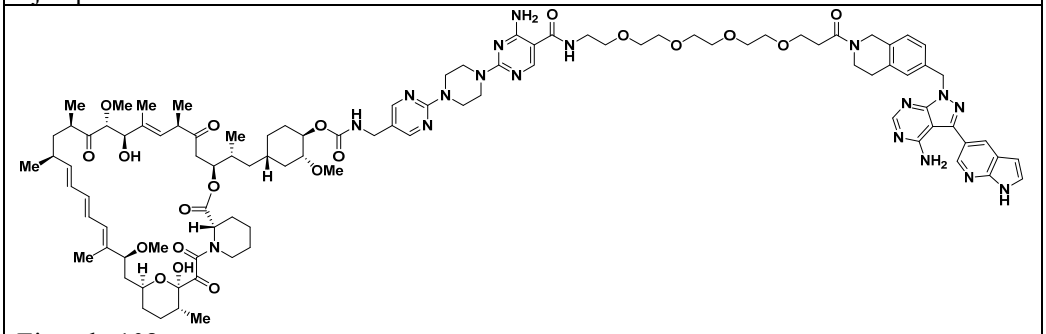
Ejemplo 105



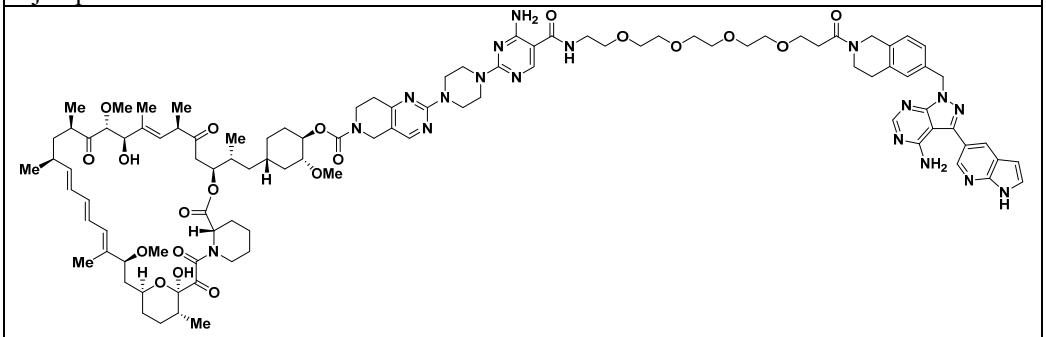
Ejemplo 106



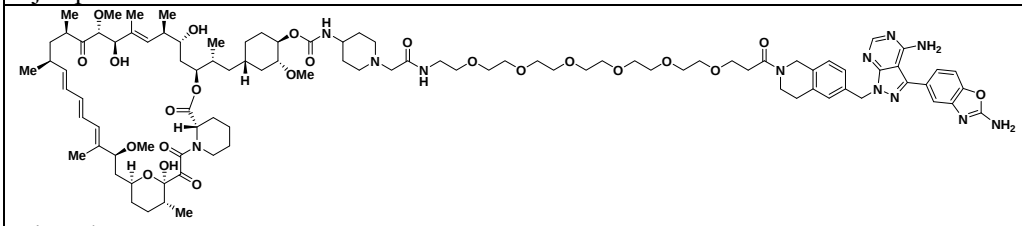
Ejemplo 107



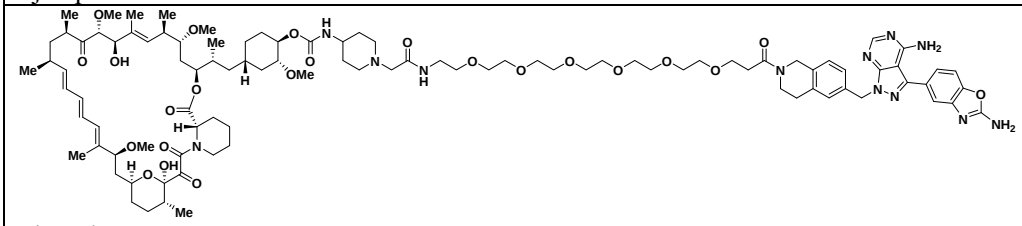
Ejemplo 108



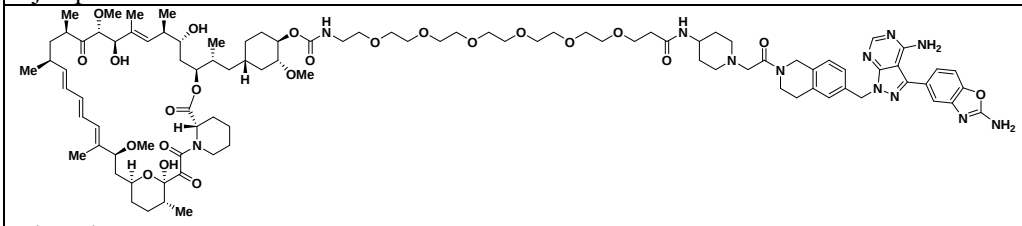
Ejemplo 109



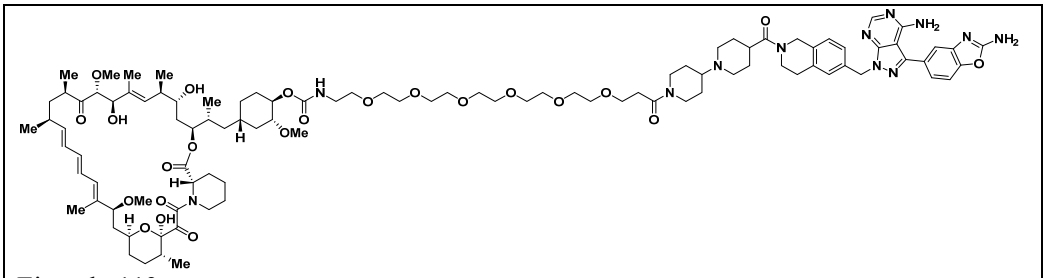
Ejemplo 110



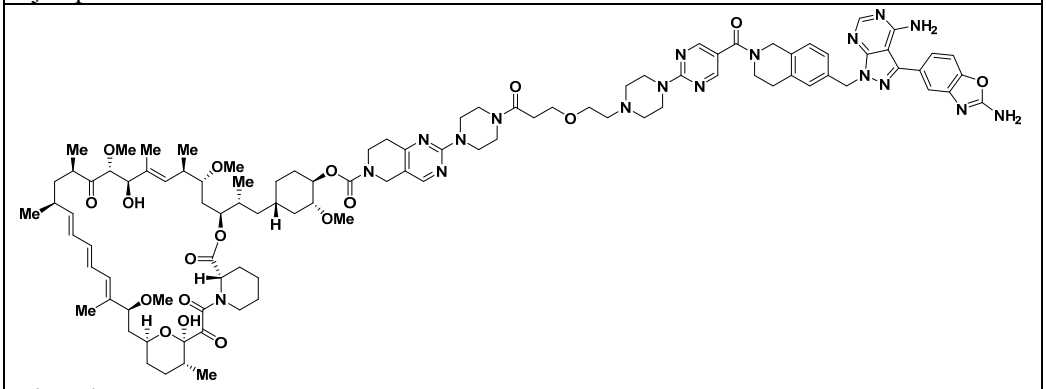
Ejemplo 111



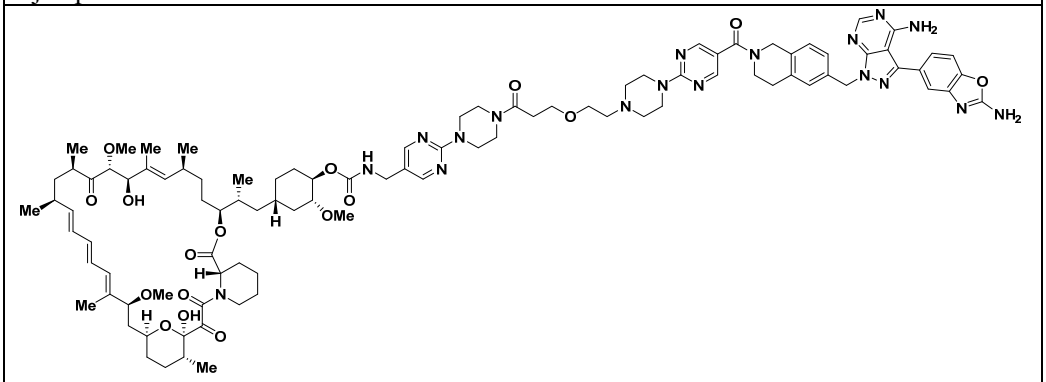
Ejemplo 112



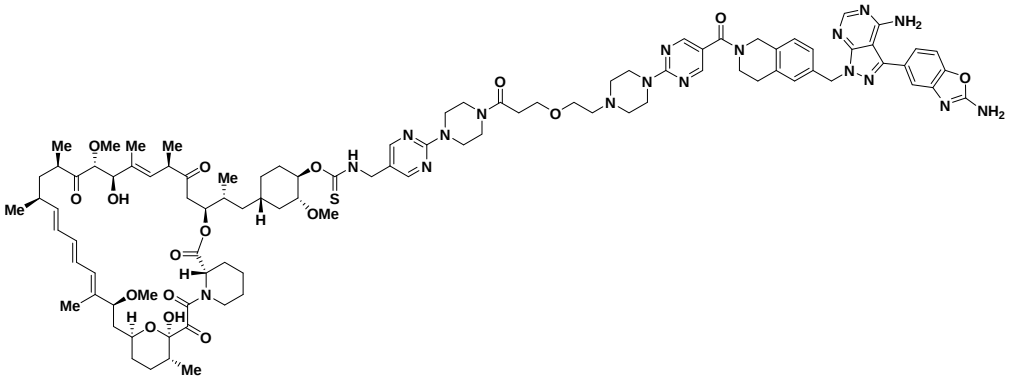
Ejemplo 113



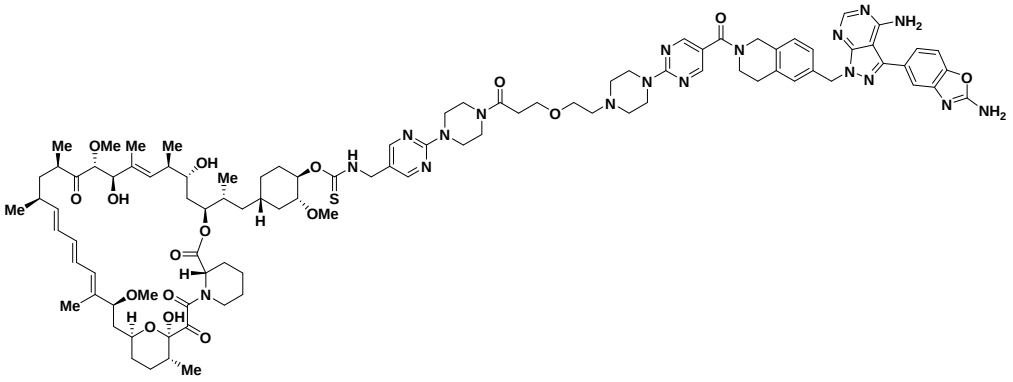
Ejemplo 114



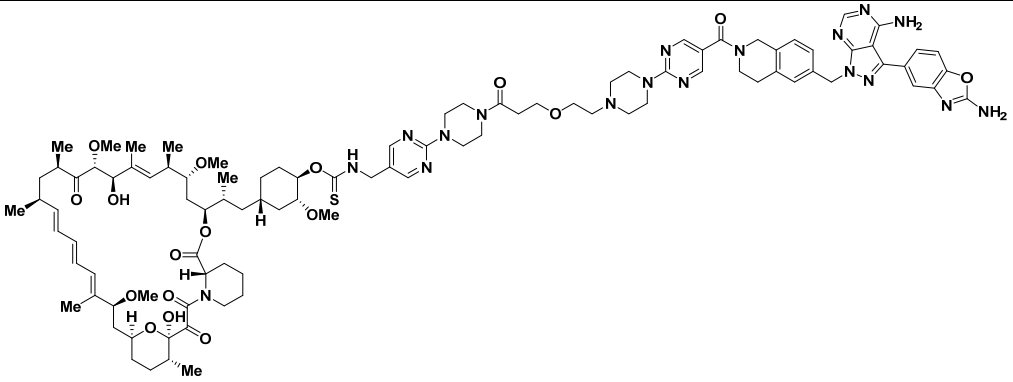
Ejemplo 115



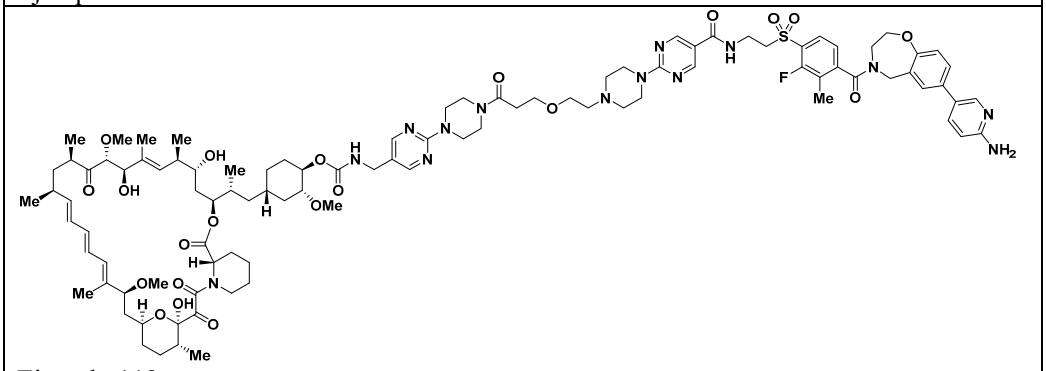
Ejemplo 116



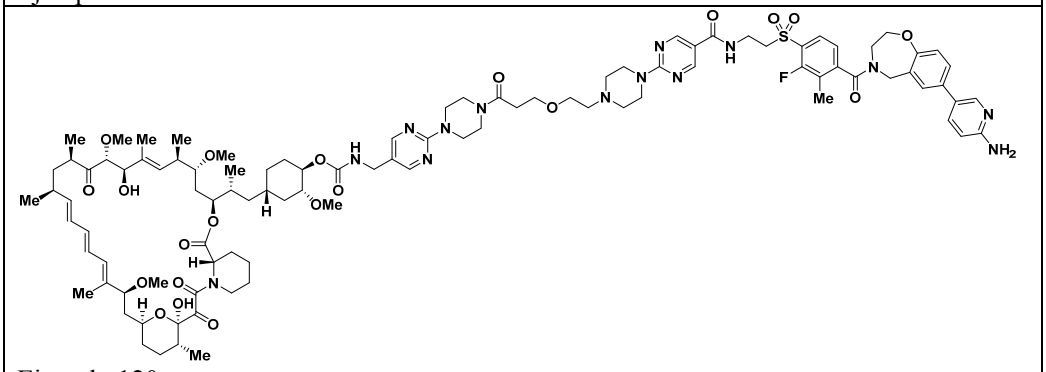
Ejemplo 117



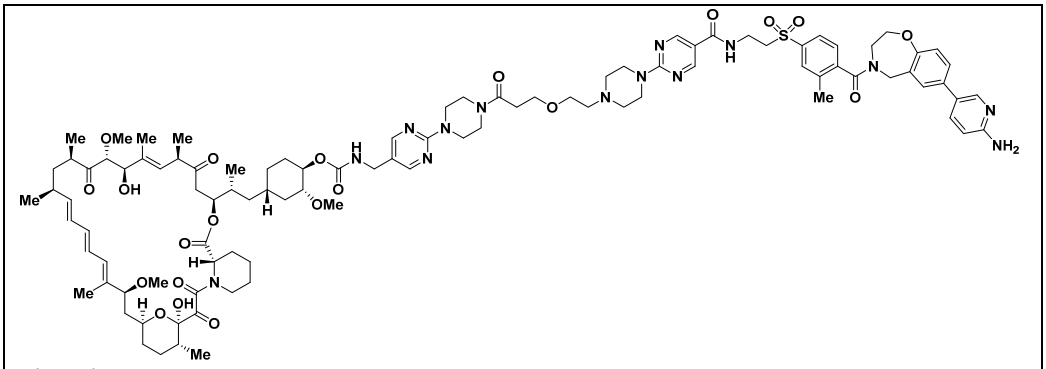
Ejemplo 118



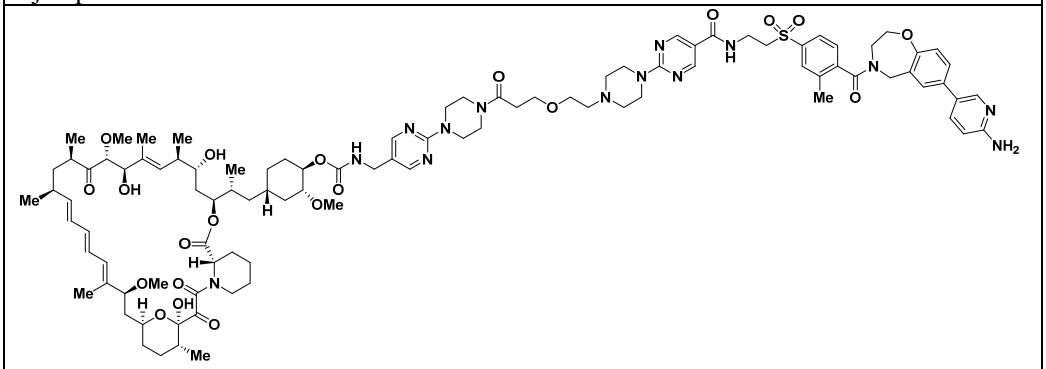
Ejemplo 119



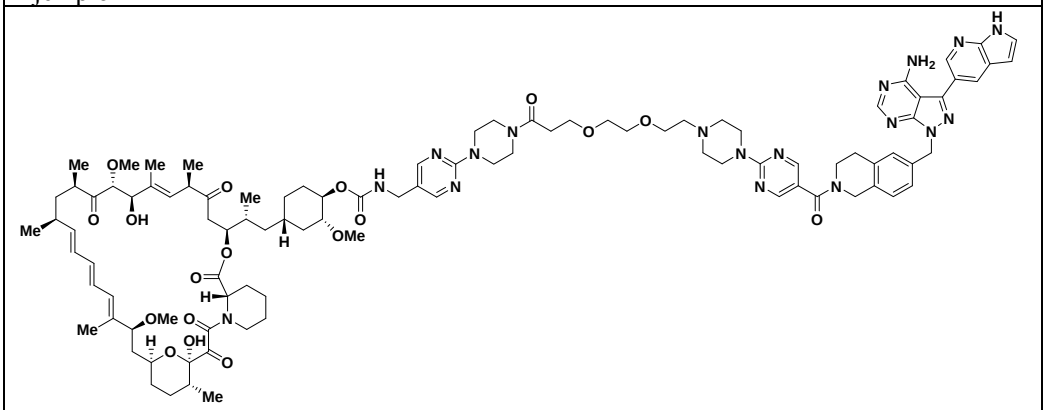
Ejemplo 120



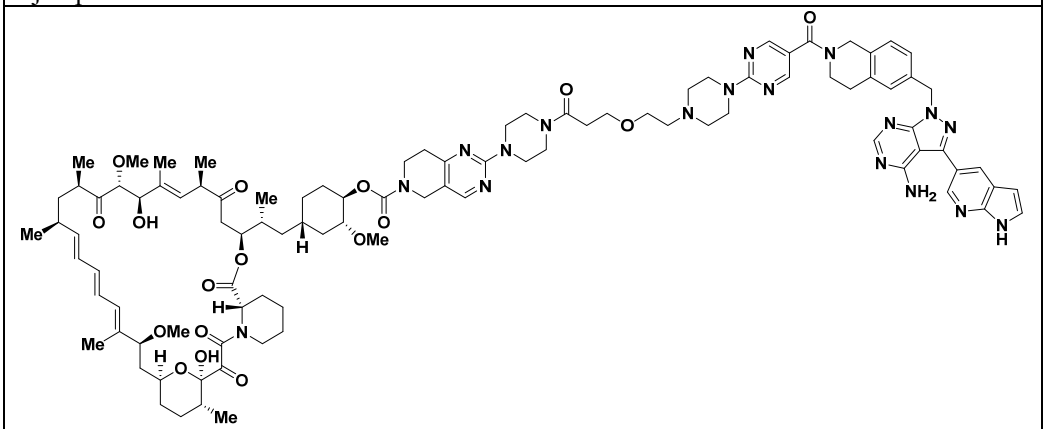
Ejemplo 121



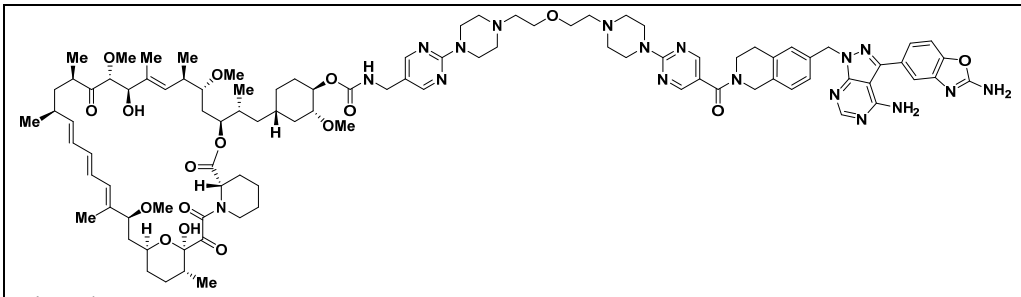
Ejemplo 122



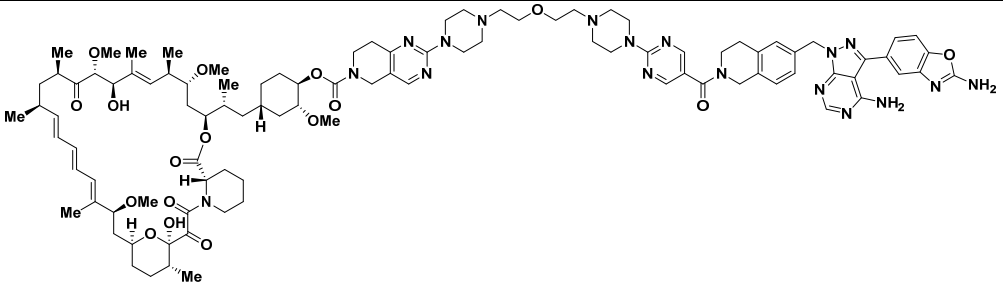
Ejemplo 123



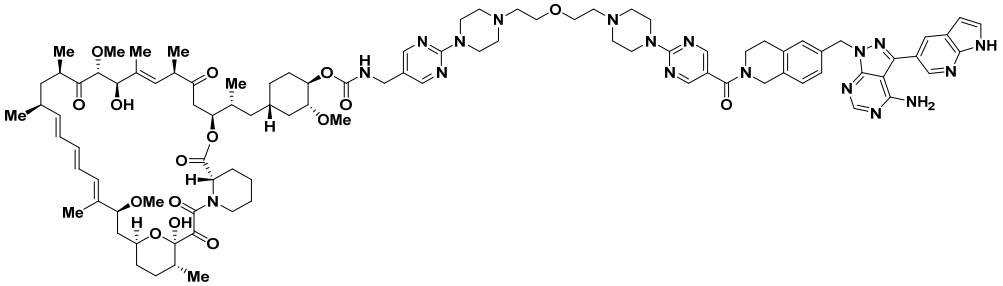
Ejemplo 124



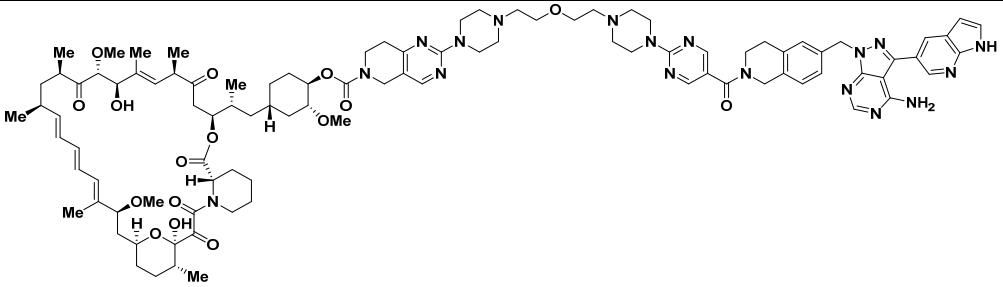
Ejemplo 125



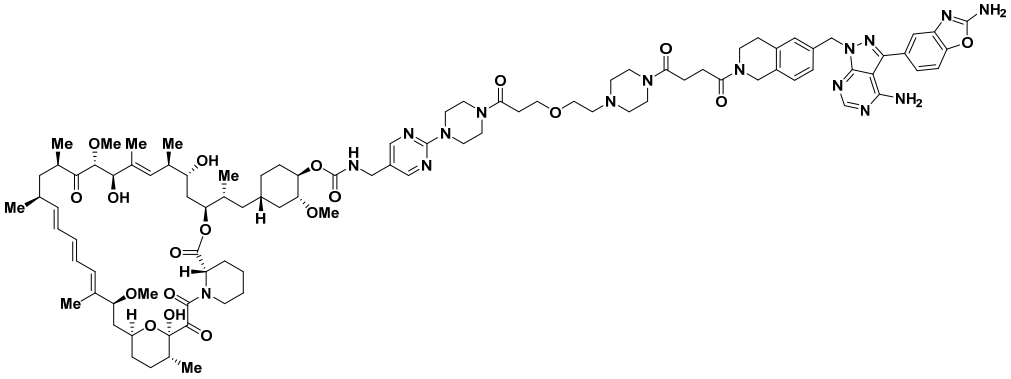
Ejemplo 126



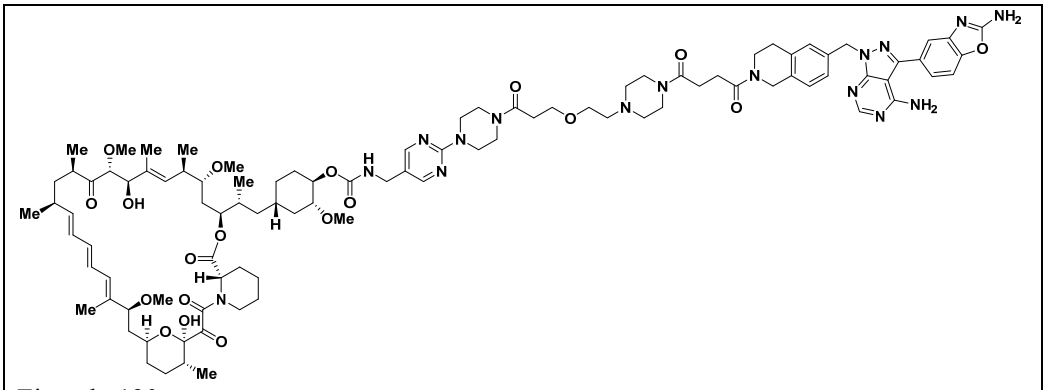
Ejemplo 127



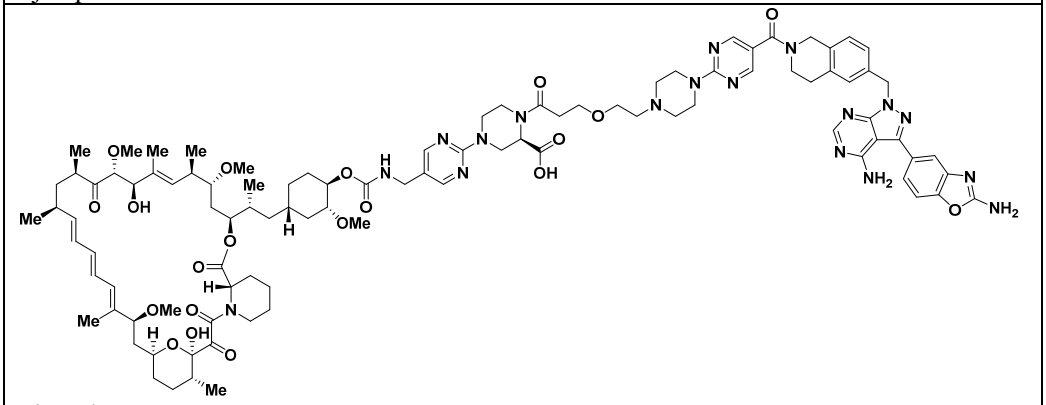
Ejemplo 128



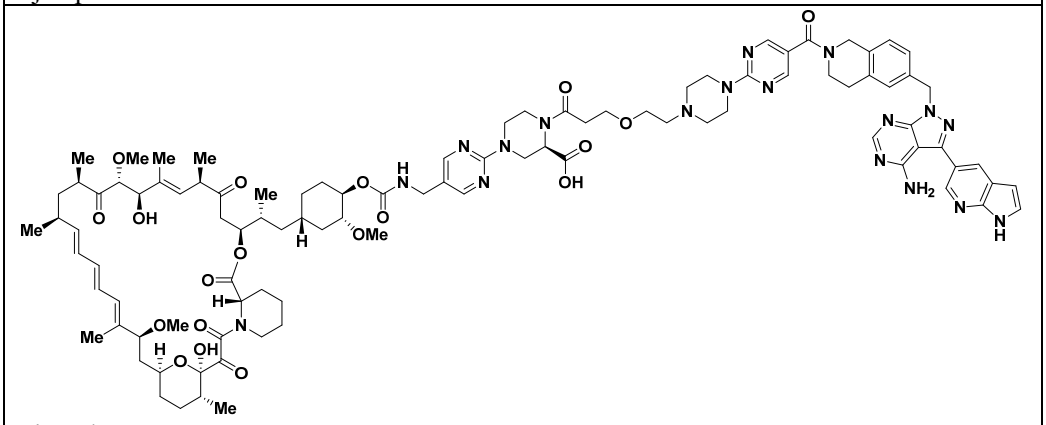
Ejemplo 129



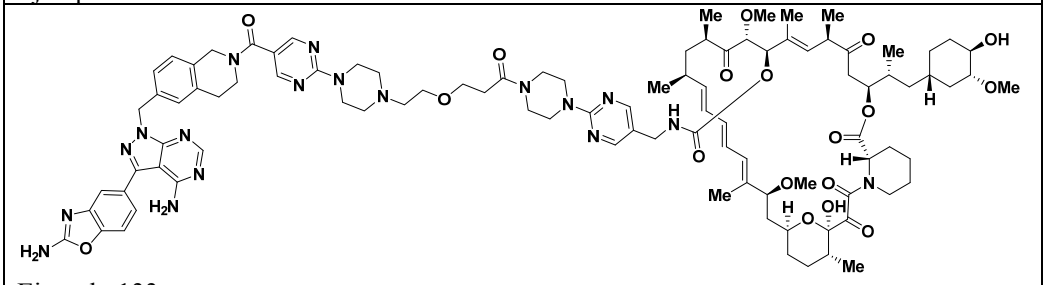
Ejemplo 130



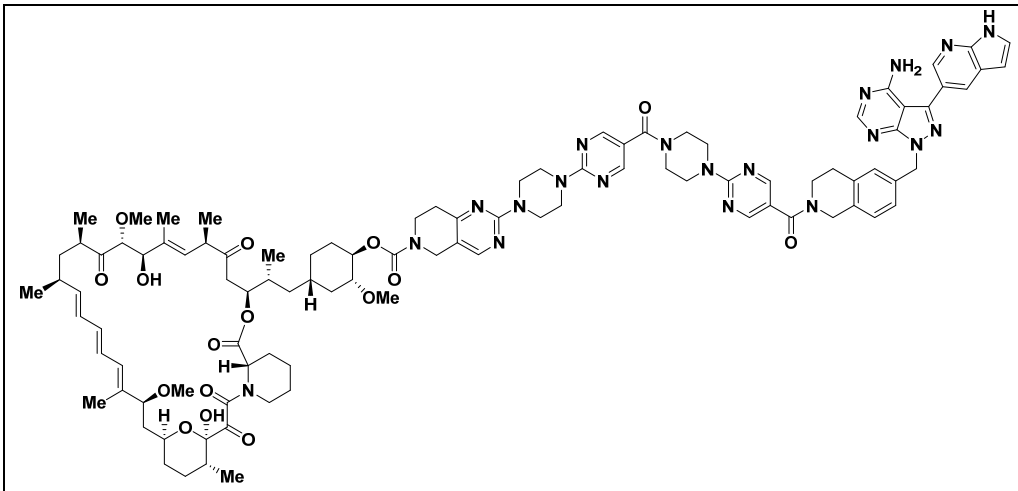
Ejemplo 131



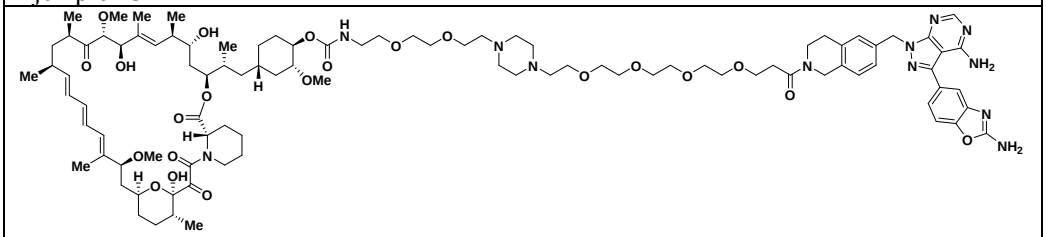
Ejemplo 132



Ejemplo 133



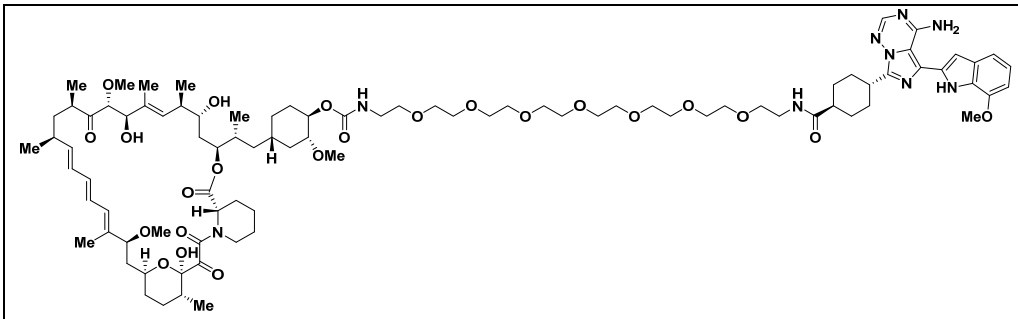
Ejemplo 134



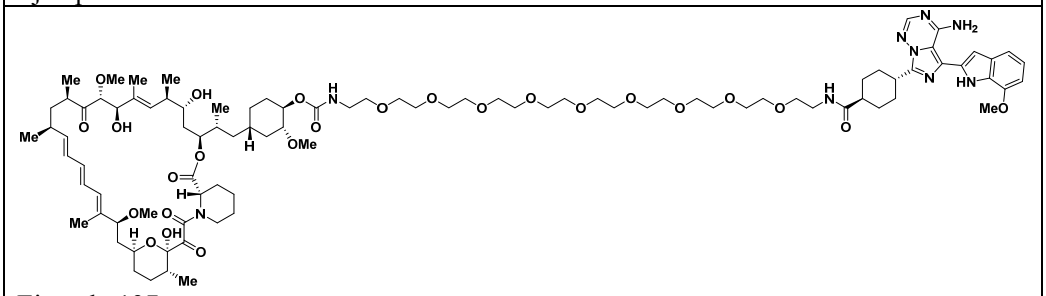
Ejemplo 135

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo.

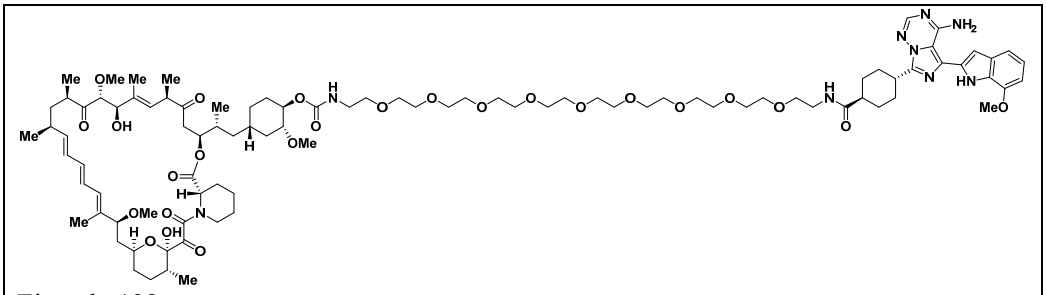
[00430] Forma de realización II-74. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



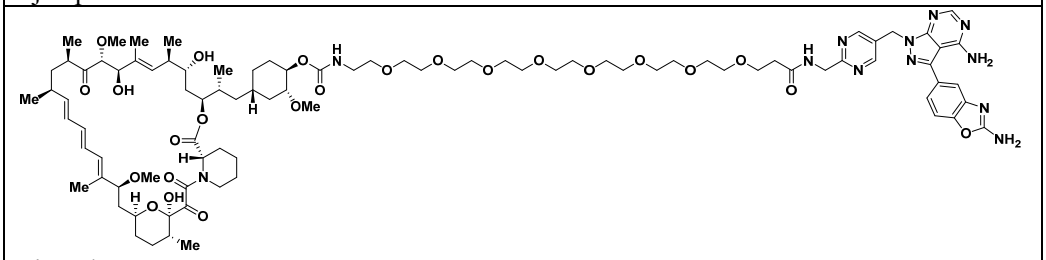
Ejemplo 136



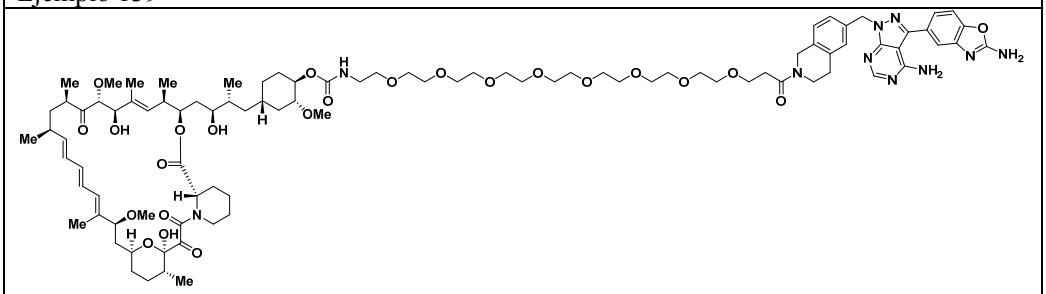
Ejemplo 137



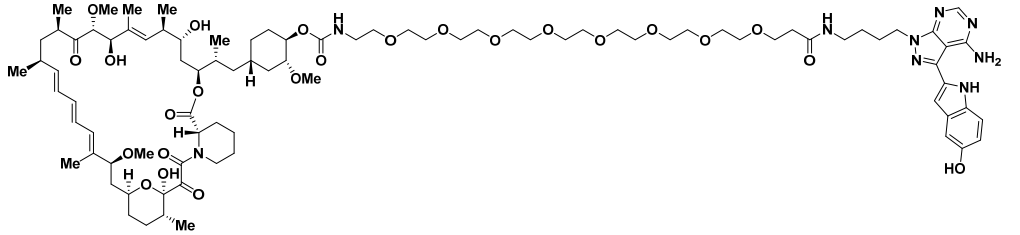
Ejemplo 138



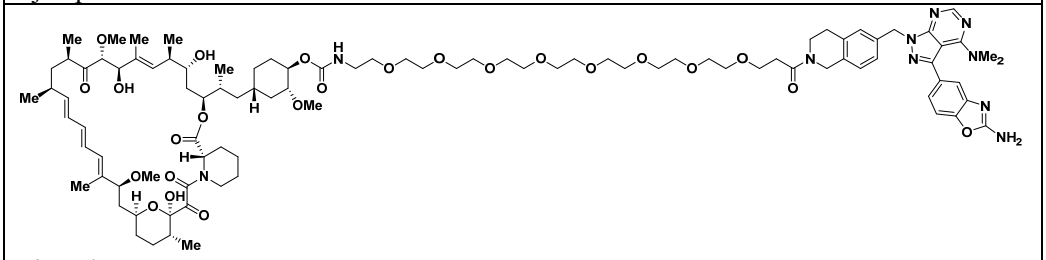
Ejemplo 139



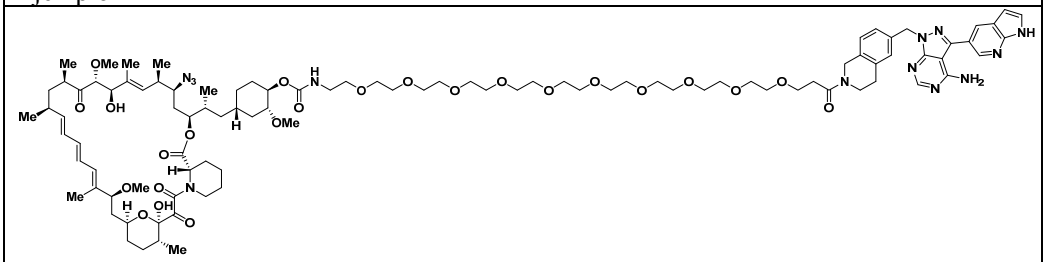
Ejemplo 140



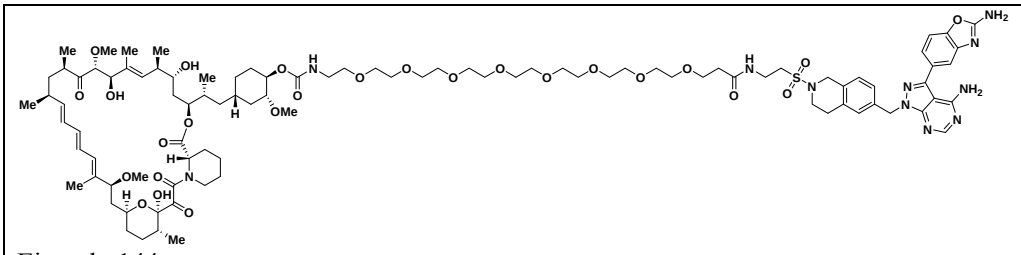
Ejemplo 141



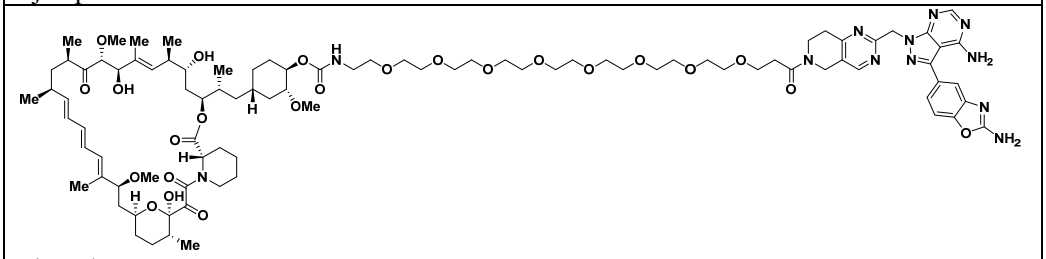
Ejemplo 142



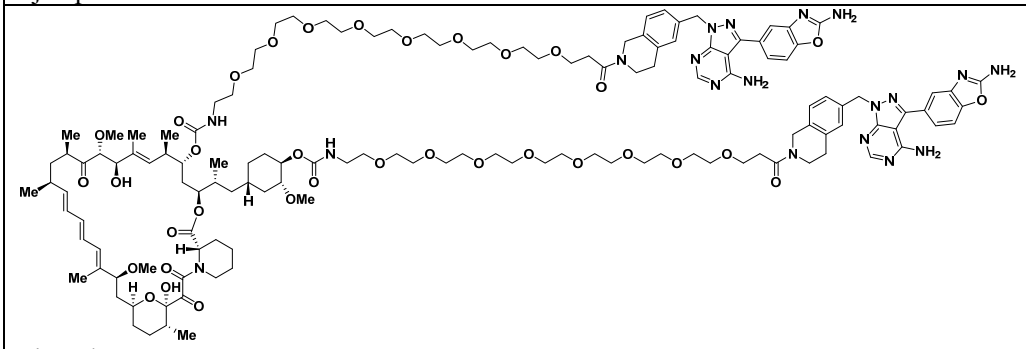
Ejemplo 143



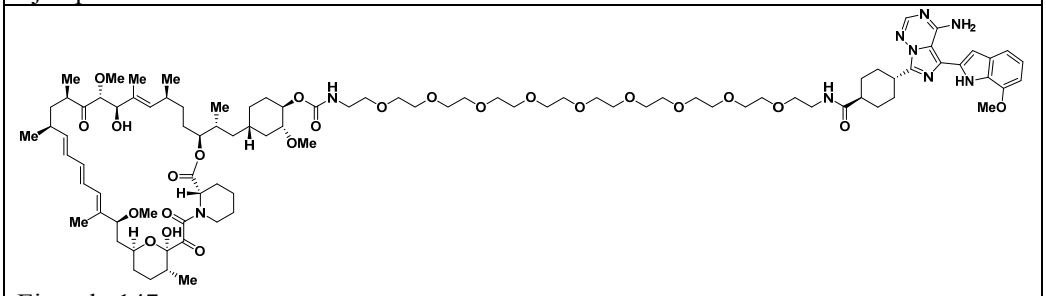
Ejemplo 144



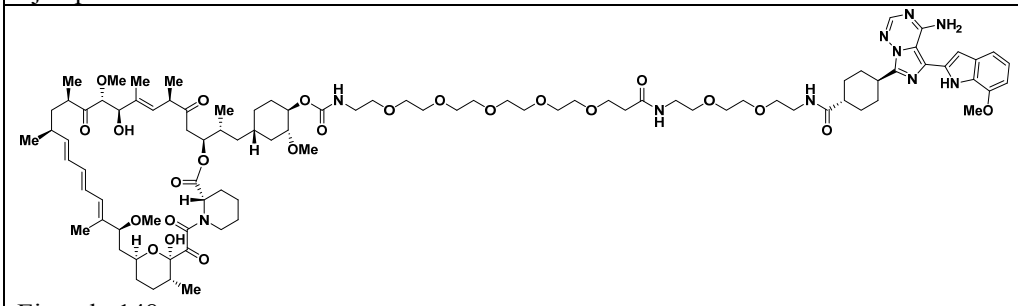
Ejemplo 145



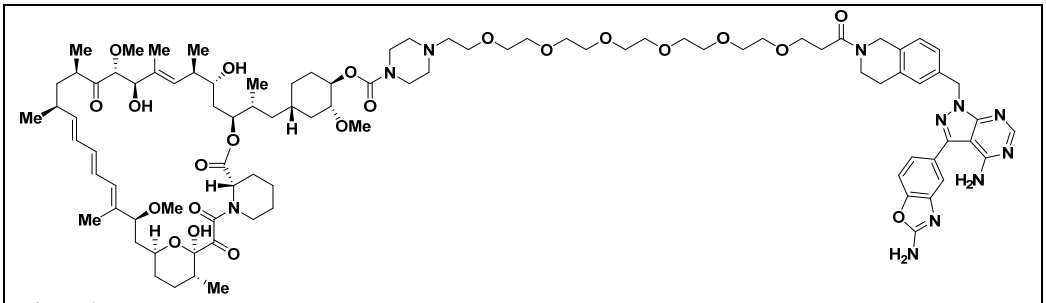
Ejemplo 146



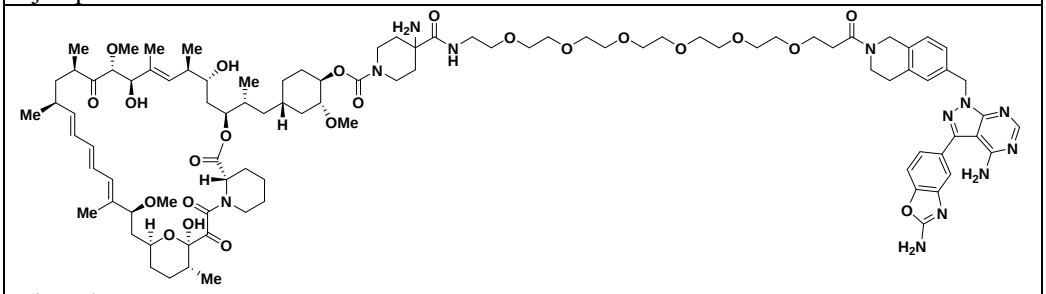
Ejemplo 147



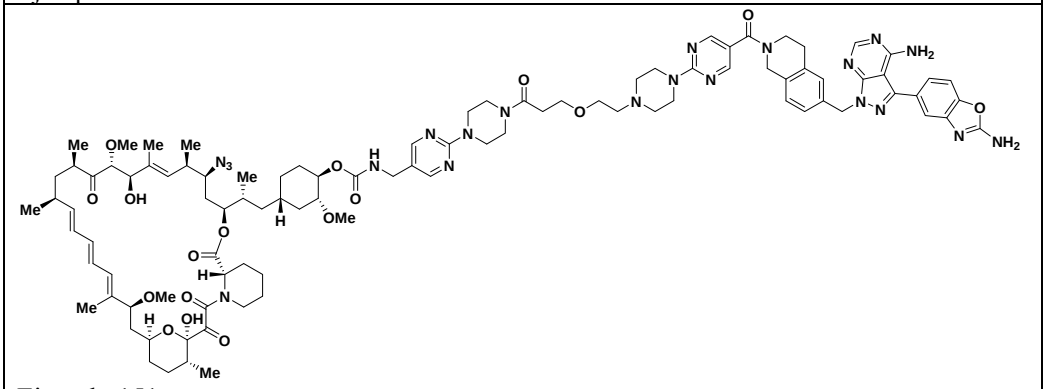
Ejemplo 148



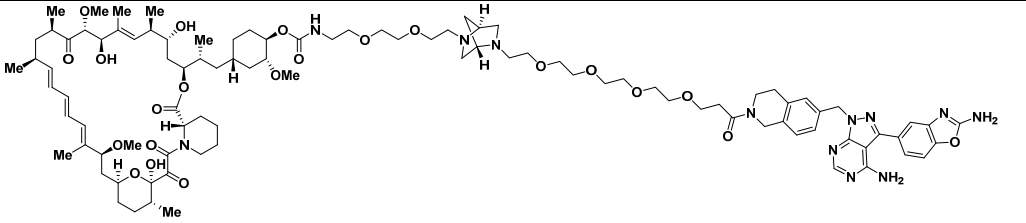
Ejemplo 149



Ejemplo 150



Ejemplo 151



Ejemplo 152

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo.

[00431] Forma de realización II-75. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos uno entre un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00432] Forma de realización II-76. Un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR que comprende administrar al sujeto que padece o es susceptible al desarrollo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR una cantidad

terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00433] Forma de realización II-77. Un método de prevención de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR que comprende administrar al sujeto que padece o es susceptible al desarrollo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00434] Forma de realización II-78. Un método para reducir el riesgo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR que comprende administrar al sujeto que padece o es susceptible al desarrollo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00435] Forma de realización II-79. El método de cualquiera de las formas de realización II-76 a II-78, en donde la enfermedad es cáncer o una enfermedad mediada por el sistema inmunológico.

[00436] Forma de realización II-80. El método de la forma de realización II-79, en donde el cáncer se selecciona entre tumores de cerebro y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, neuro-cánceres, cánceres de bazo, cánceres pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de hueso, cánceres de músculo, cánceres de tejidos blandos, cáncer intestinal o rectal, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de los ductos biliares, cáncer oftalmológico, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendócrinos.

[00437] Forma de realización II-81. El método de la forma de realización II-79, en donde la enfermedad mediada por el sistema inmunológico se selecciona entre resistencia al transplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestinum tenue, miembros, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedades de injerto versus huésped causadas por un transplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus sistémica eritematosa, tiroiditis de Hashimoto,

esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis.

[00438] Forma de realización II-82. Un método de tratamiento de un cáncer que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00439] Forma de realización II-83. El método de la forma de realización II-82, en donde el cáncer se selecciona entre tumores de cerebro y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, neuro-cánceres, cánceres de bazo, cánceres pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de hueso, cánceres de músculo, cánceres de tejidos blandos, cáncer intestinal o rectal, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de los ductos biliares, cáncer oftalmológico, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendócrinos.

[00440] Forma de realización II-84. Un método de tratamiento de una enfermedad mediada por el sistema inmunológico que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00441] Forma de realización II-85. El método de la forma de realización II-84, en donde la enfermedad mediada por el sistema inmunológico se selecciona entre resistencia al transplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestinum tenue, miembros, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedades de injerto versus huésped causadas por un transplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus sistémica eritematosa, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis.

[00442] Forma de realización II-86. Un método de tratamiento una condición relacionada con la edad que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente

eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00443] Forma de realización II-87. El método de la forma de realización II-86, en donde la condición relacionada con la edad se selecciona entre sarcopenia, atrofia de la piel, debilidad muscular, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, presión sanguínea alta, disfunción eréctil, demencia, enfermedad de Huntington, mal de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, expectativa de vida disminuida, función renal deteriorada y pérdida de la audición relacionada con la edad, discapacidad de la movilidad relacionada con la edad (por ejemplo, debilidad), disminución cognitiva, demencia relacionada con la edad, deterioro de la memoria, rigidez de tendones, disfunción del corazón tal como hipertrofia cardíaca y disfunción sistólica y diastólica, inmunosenescencia, cáncer, obesidad y diabetes.

[00444] Forma de realización II-88. Un compuesto de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento, la prevención o la reducción del riesgo de una enfermedad o condición mediada por mTOR.

[00445] Forma de realización II-89. Uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una enfermedad o un trastorno mediado por mTOR.

[00446] Forma de realización II-90. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de cáncer.

[00447] Forma de realización II-91. Uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para tratar un cáncer.

[00448] Forma de realización II-92. Un compuesto de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por el sistema inmunológico.

[00449] Forma de realización II-93. Uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la

elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por el sistema inmunológico.

[00450] Forma de realización II-94. Un compuesto de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una condición relacionada con la edad.

[00451] Forma de realización II-95. Uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización II-1 a II-74, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para tratar una condición relacionada con la edad.

Ejemplos

[00452] La divulgación se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos y ejemplos de síntesis, que no deben considerarse como limitantes del alcance o espíritu de esta divulgación a los procedimientos específicos descritos en la presente. Debe comprenderse que los ejemplos se proveen para ilustrar algunas formas de realización y que no constituyen limitación alguna del alcance de la divulgación. Además debe comprenderse que puede precurrirse a diversas otras formas de realización, modificaciones, y equivalentes de las mismas que serán evidentes para los especialistas en la materia sin alejarse del espíritu de la presente divulgación y/o el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

[00453] Las definiciones usadas en los siguientes ejemplos y en el resto de este texto son:

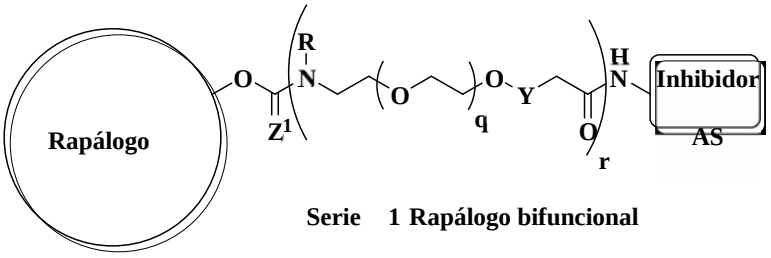
CH_2Cl_2, DCM	Cloruro de metileno, diclorometano
CH_3CN, MeCN	Acetonitrilo
DIPEA	Diisopropiletilamina o base de Hünig
DMA	Dimetilacetamida
DME	Dimetoxietano
DMF	N,N-Dimetilformamida
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EtOAc	Acetato de etilo
h	Hora
H_2O	Agua
HCl	Ácido clorhídrico
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS	Cromatografía líquida–espectrometría de masa
MeOH	Metanol
MTBE	Éter metílico tert-butílico
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
PEG	Polietilenglicol
TBDMS	*tert*-Butildimetilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético

THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

Serie 1 de rapálogos bifuncionales

[00454] En el siguiente Esquema 1 se muestra la estructura general de la Serie 1 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7, y r = 1 a 6. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I y II), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

Esquema 1. Serie 1 de rapálogos bifuncionales.

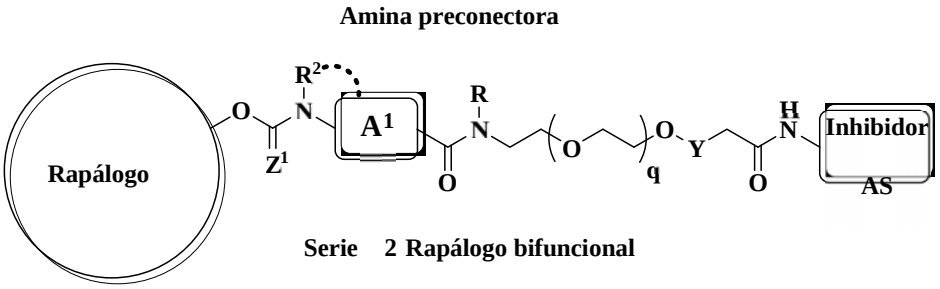


Serie 1 Rapálogo bifuncional

Serie 2 de rapálogos bifuncionales

[00455] En el siguiente Esquema 2 se muestra la estructura general de la Serie 2 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. La amina preconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I y II), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

Esquema 2. Serie 2 de rapálogos bifuncionales.

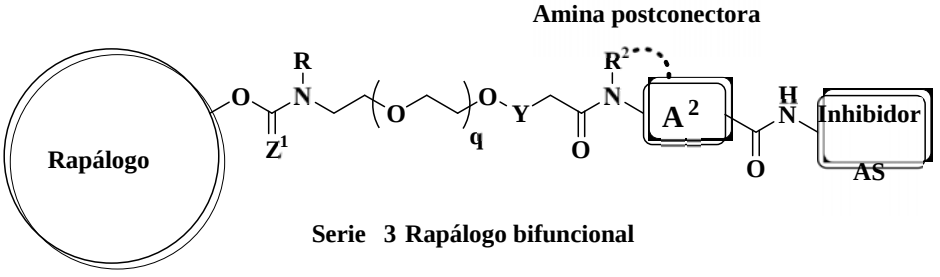


Serie 2 Rapálogo bifuncional

Serie 3 de rapálogos bifuncionales

[00456] En el siguiente Esquema 3 se muestra la estructura general de la Serie 3 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. La amina postconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I y II), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

Esquema 3. Serie 3 de rapálogos bifuncionales

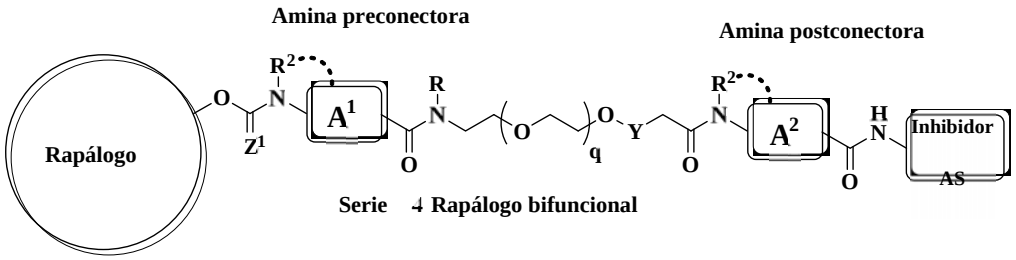


Serie 3 Rapálogo bifuncional

Serie 4 de rapálogos bifuncionales

[00457] En el siguiente Esquema 4 se muestra la estructura general de la Serie 4 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. Las aminas pre y postconectoras pueden incluir, cada una, sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I y II), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

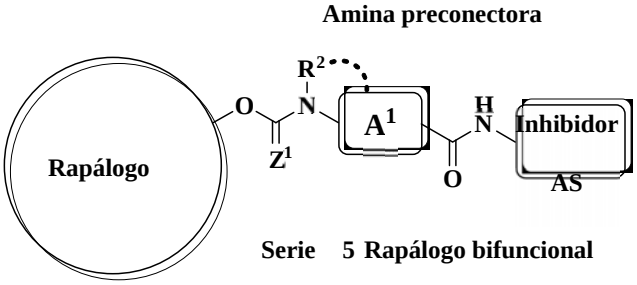
Esquema 4. Serie 4 de rapálogos bifuncionales



Serie 5 de rapálogos bifuncionales

[00458] En el siguiente Esquema 5 se muestra la estructura general de la Serie 5 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, la amina preconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I y II), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

Esquema 5. Serie 5 de rapálogos bifuncionales

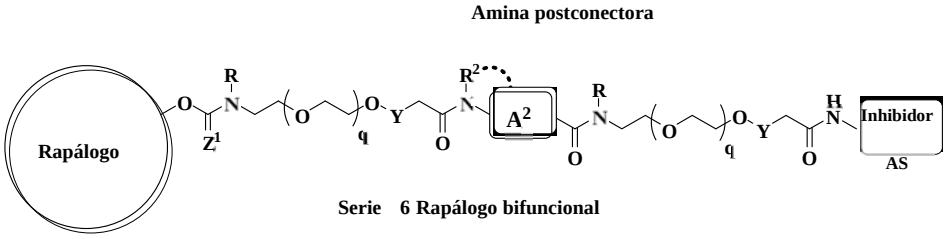


Serie 5 Rapálogo bifuncional

Serie 6 de rapálogos bifuncionales

[00459] En el siguiente Esquema 6 se muestra la estructura general de la Serie 6 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. La amina postconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I y II), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

Esquema 6. Serie 6 de rapálogos bifuncionales.



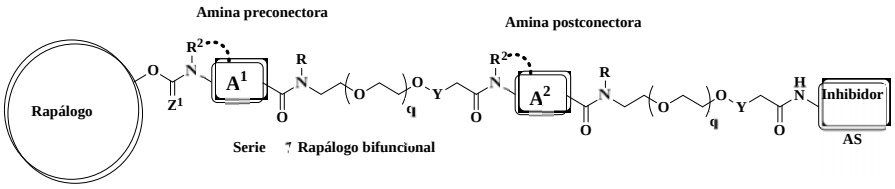
Serie 6 Rapálogo bifuncional

Serie 7 de rapálogos bifuncionales

[00460] En el siguiente Esquema 7 se muestra la estructura general de la Serie 7 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. Las aminas pre y postconectoras pueden incluir, cada una, sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S,

se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I y II), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

Esquema 7. Serie 7 de rapálogos bifuncionales

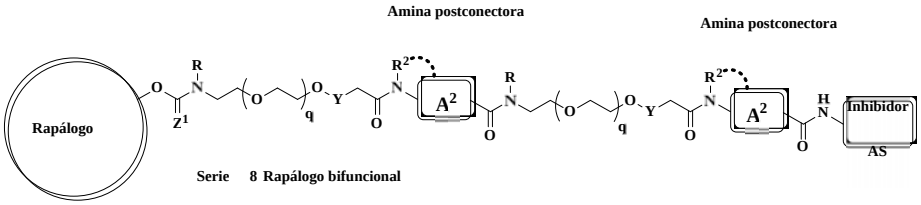


Serie 7 Rapálogo bifuncional

Serie 8 de rapálogos bifuncionales

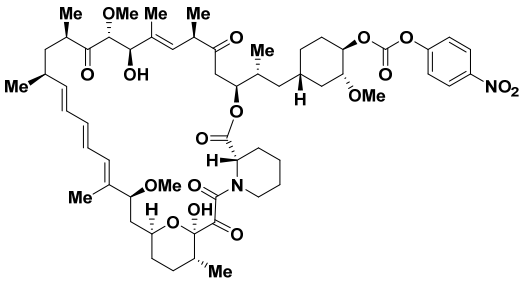
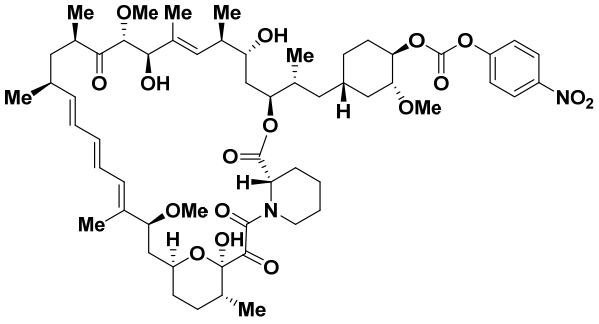
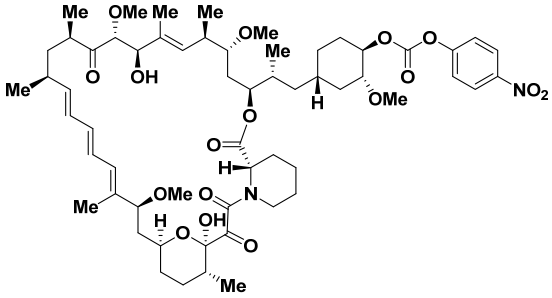
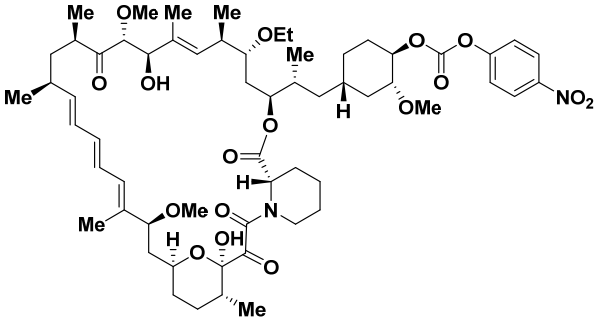
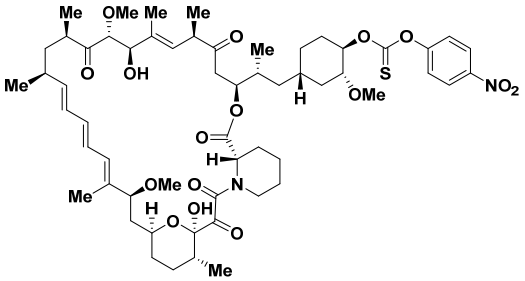
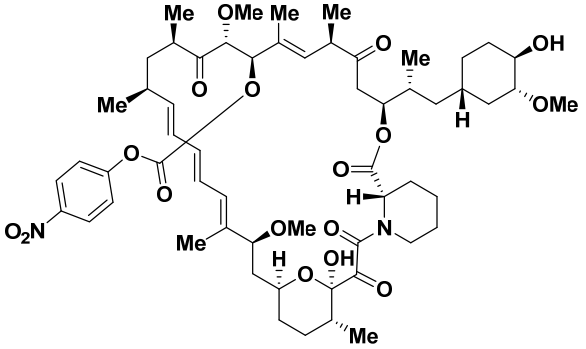
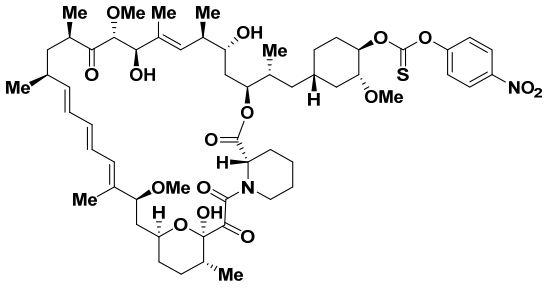
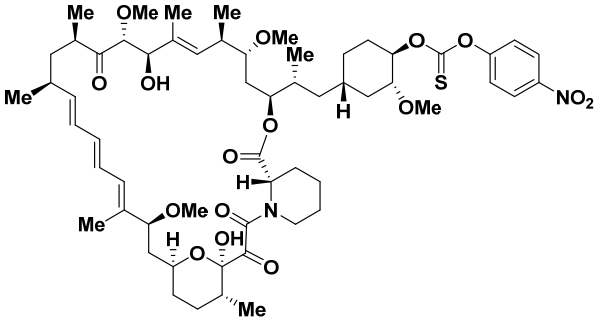
[00461] En el siguiente Esquema 8 se muestra la estructura general de la Serie 8 de rapálogos bifuncionales. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos C1-C6 alquilo. La amina postconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos C1-C6 alquilo y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. La unidad carbamato, donde Z^1= O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (Fórmulas I y II), que incluyen las variaciones indicadas en la Tabla 1 en la sección de ejemplos. El inhibidor del sitio activo de mTOR se puede unir al conector por medio de una amina primaria o secundaria, y puede incluir las variaciones indicadas en la Tabla 2 en la sección de ejemplos.

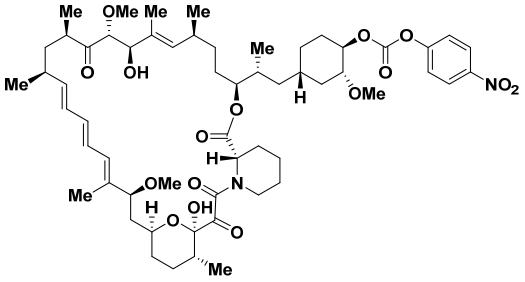
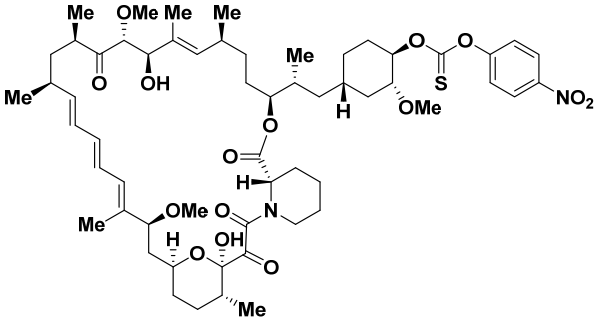
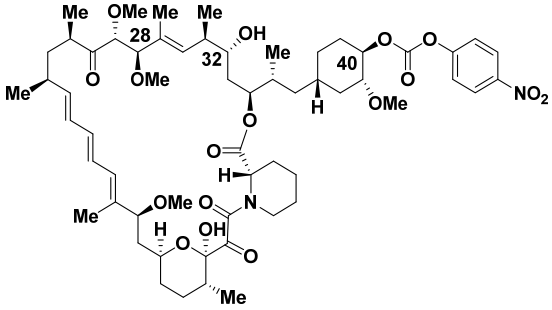
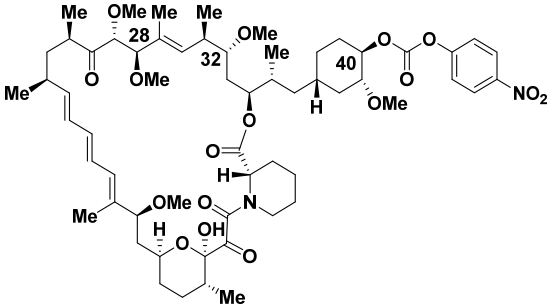
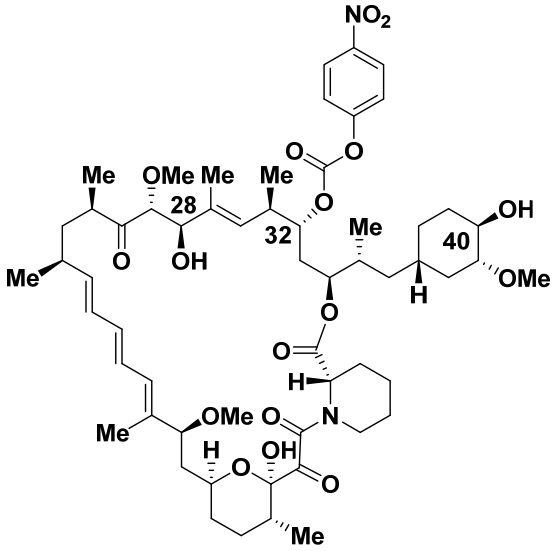
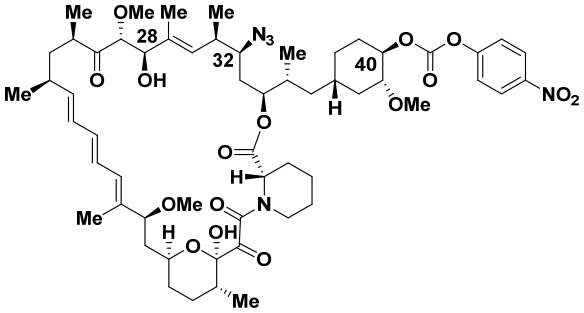
Esquema 8. Serie 8 de rapálogos bifuncionales



Serie 8 Rapálogo bifuncional

Tabla 1. Monómeros de rapálogo que contienen carbonato y tiocarbonato.

Rapálogo que contiene carbonato	Rapálogo que contiene carbonato
 Monómero 1	 Monómero 2
 Monómero 3	 Monómero 4
 Monómero 5	 Monómero 6
 Monómero 7	 Monómero 8

Rapálogo que contiene carbonato	Rapálogo que contiene carbonato
	
Monómero 9	Monómero 10
	
Monómero 11	Monómero 12
	
Monómero 13	Monómero 14

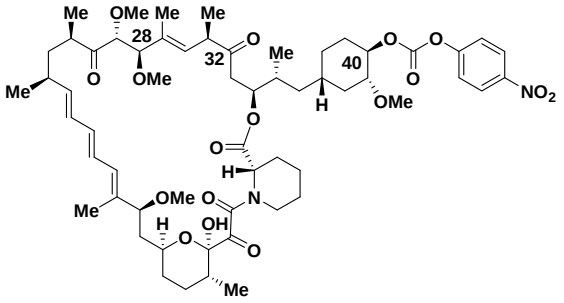
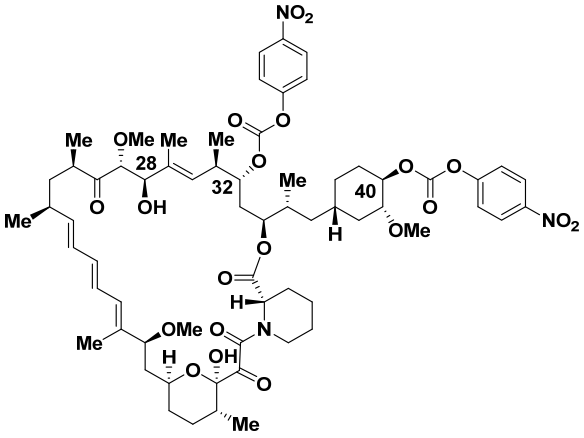
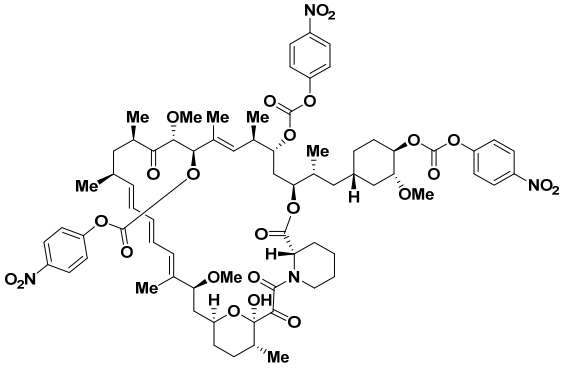
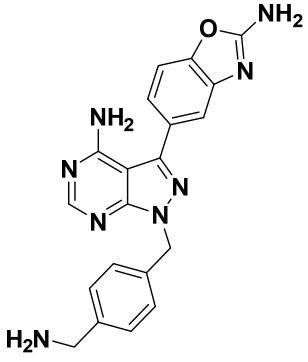
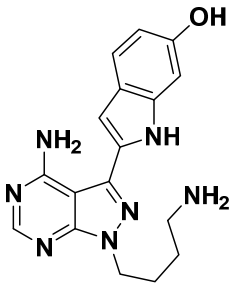
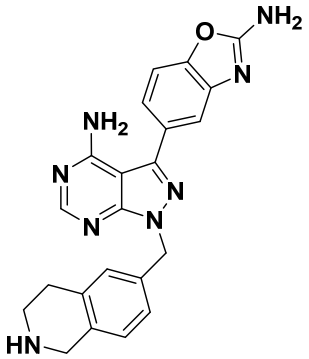
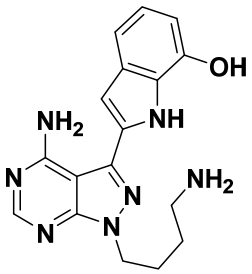
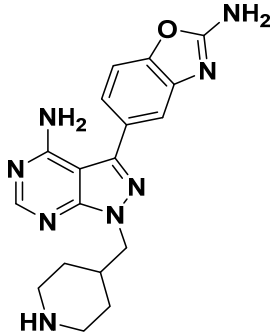
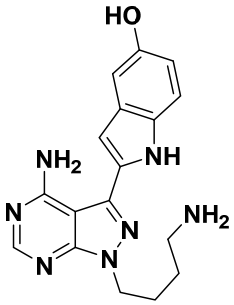
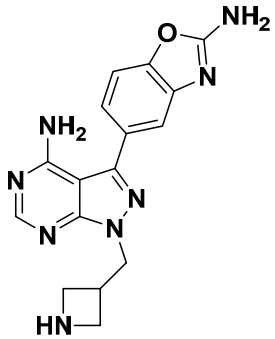
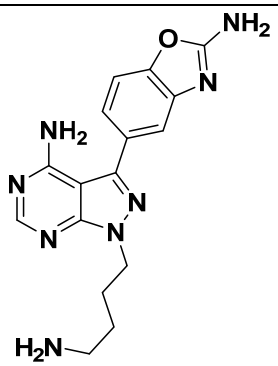
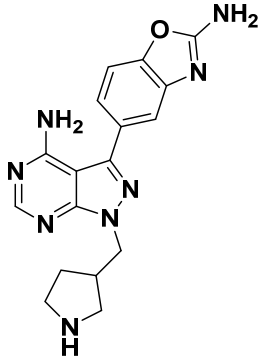
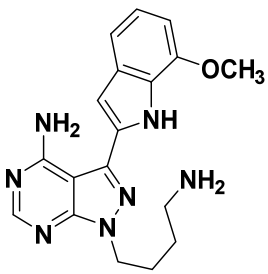
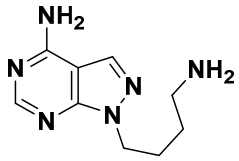
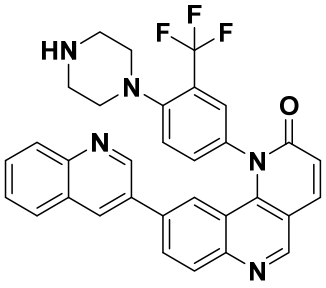
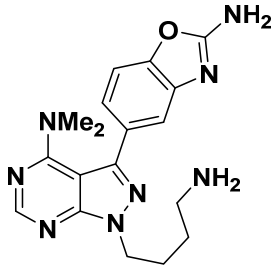
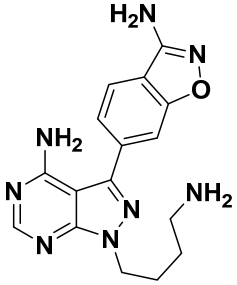
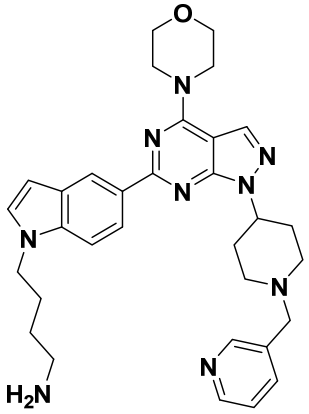
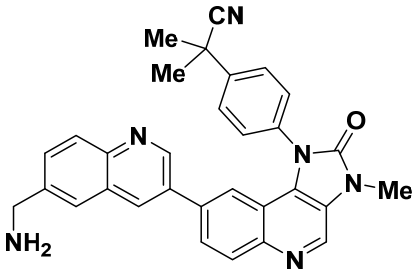
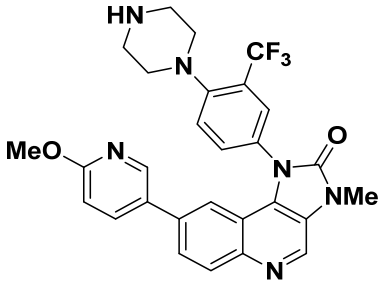
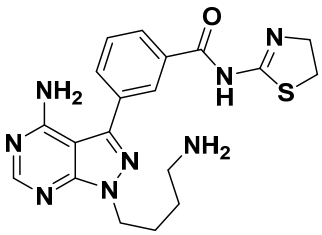
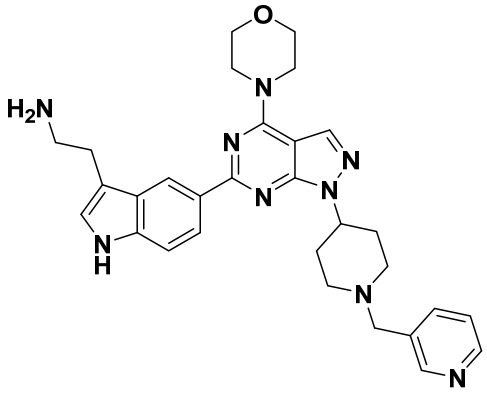
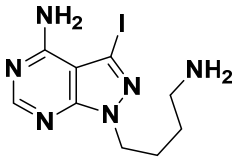
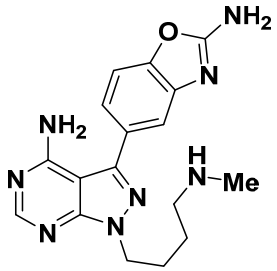
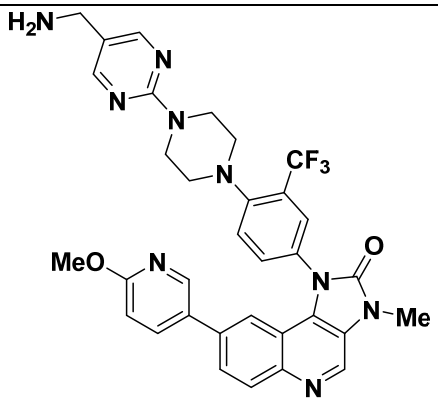
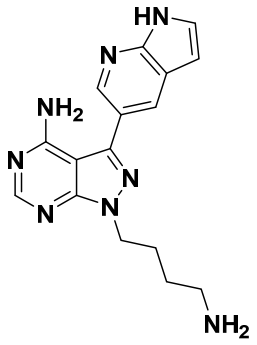
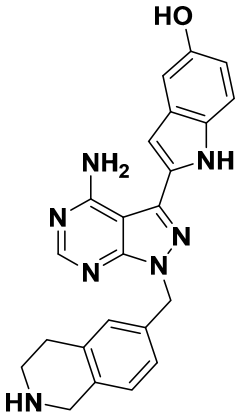
Rapálogo que contiene carbonato	Rapálogo que contiene carbonato
 Monómero 15	 Monómero 16
 Monómero 17	

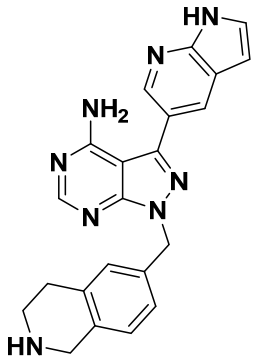
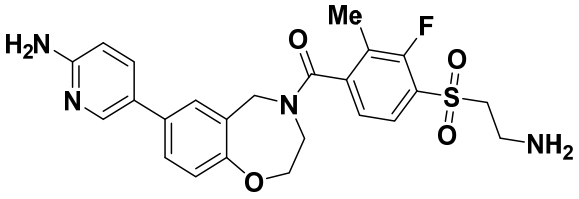
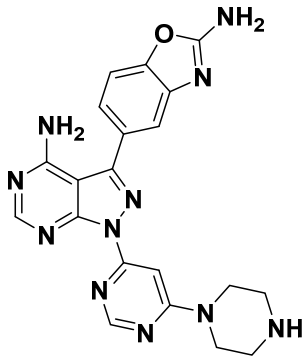
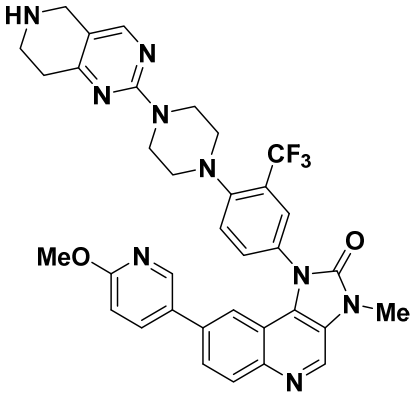
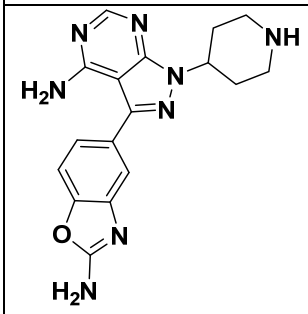
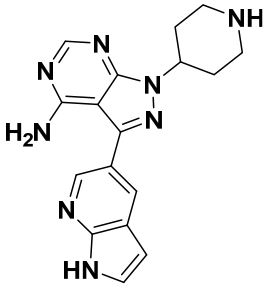
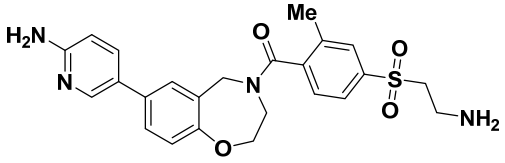
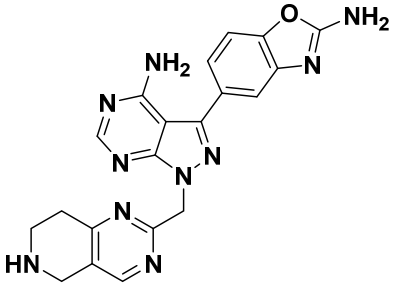
Tabla 2. Monómeros de inhibidor de sitio activo.

Monómeros de inhibidor de sitio activo	Monómeros de inhibidor de sitio activo
 Monómero A	 Monómero B

Monómeros de inhibidor de sitio activo	Monómeros de inhibidor de sitio activo
 Monómero C	 Monómero D
 Monómero E	 Monómero F
 Monómero G	 Monómero H
 Monómero I	 Monómero J

Monómeros de inhibidor de sitio activo	Monómeros de inhibidor de sitio activo
 Monómero K	 Monómero L
 Monómero M	 Monómero N
 Monómero O	 Monómero P
 Monómero Q	 Monómero R

Monómeros de inhibidor de sitio activo	Monómeros de inhibidor de sitio activo
 Monómero S	 Monómero T
 Monómero U	 Monómero V
 Monómero W	 Monómero X

Monómeros de inhibidor de sitio activo	Monómeros de inhibidor de sitio activo
 Monómero Y	 Monómero Z
 Monómero AA	 Monómero AB
 Monómero AC	 Monómero AD
 Monómero AE	 Monómero AF

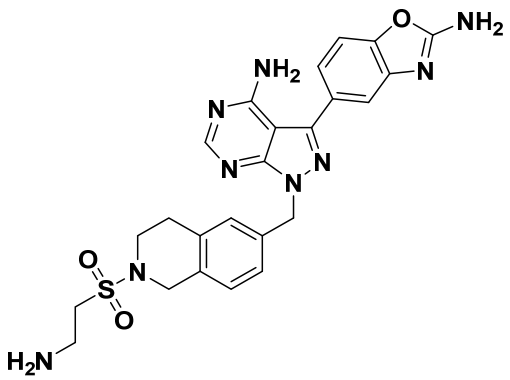
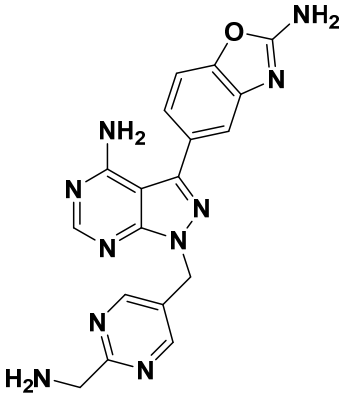
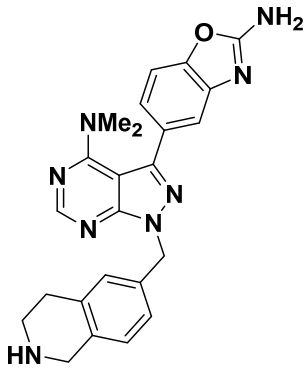
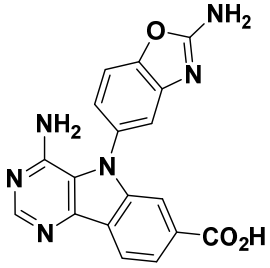
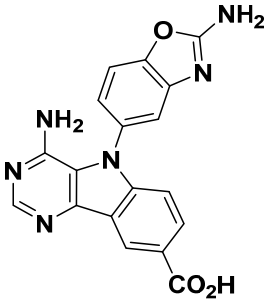
Monómeros de inhibidor de sitio activo	Monómeros de inhibidor de sitio activo
 Monómero AG	 Monómero AH
 Monómero AI	

Tabla 3. Monómeros de inhibidor de sitio activo

Inhibidor de sitio activo	Inhibidor de sitio activo
 Monómero AJ	 Monómero AK

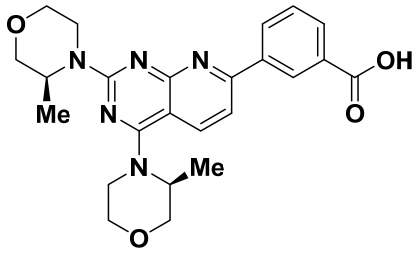
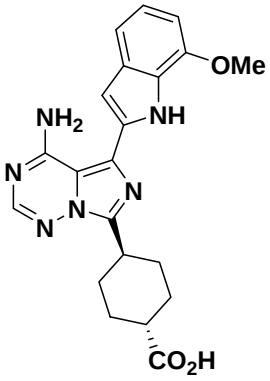
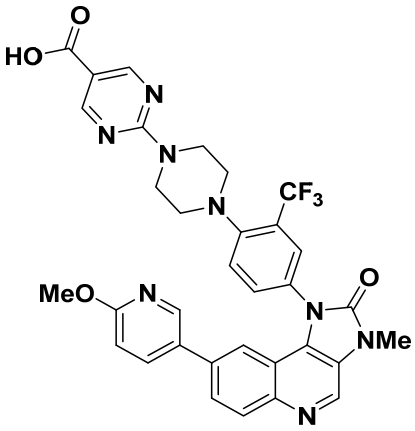
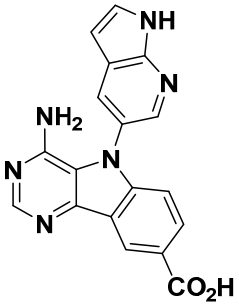
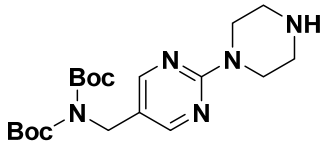
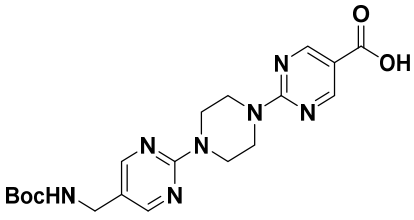
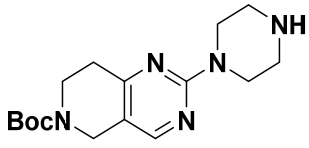
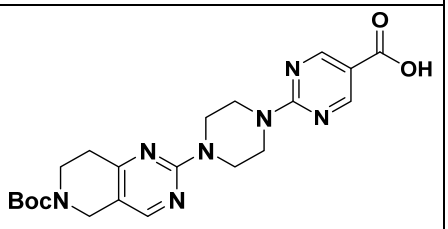
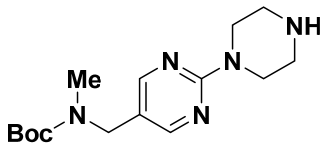
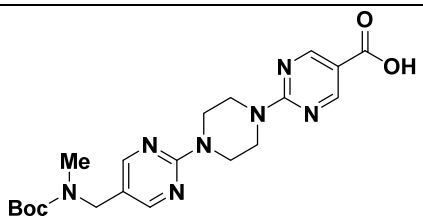
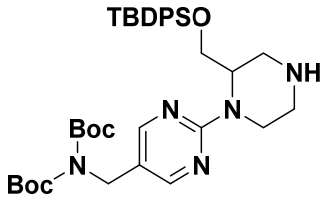
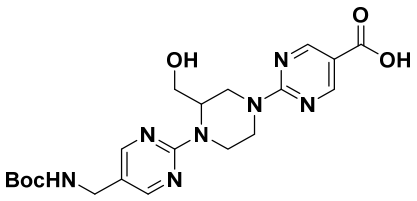
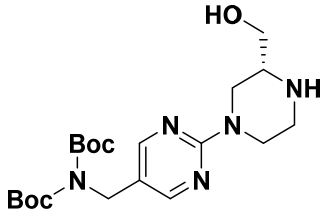
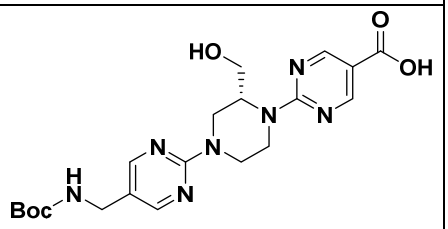
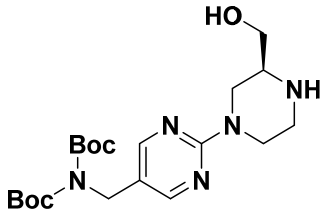
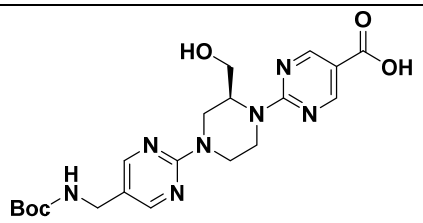
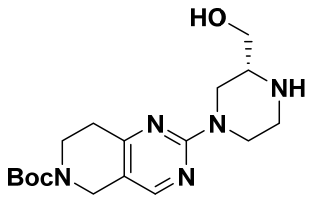
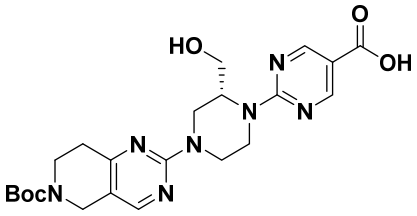
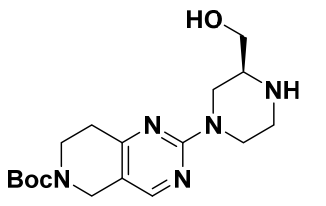
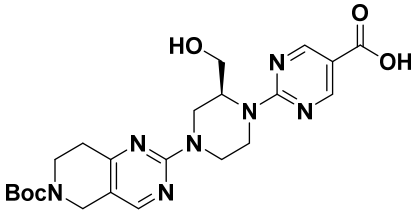
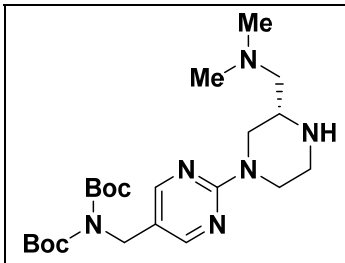
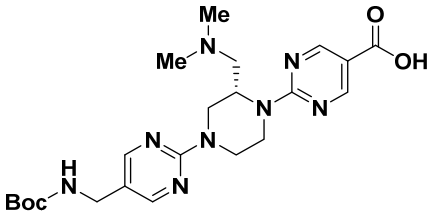
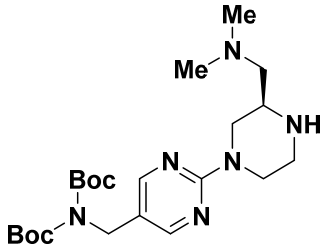
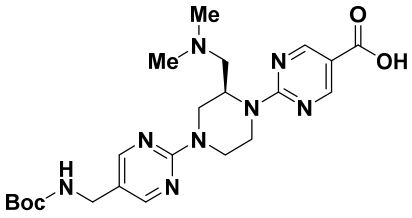
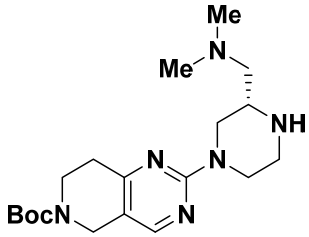
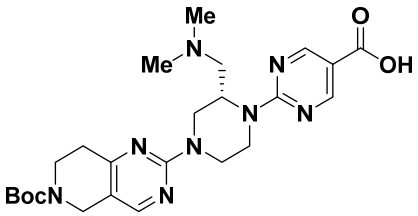
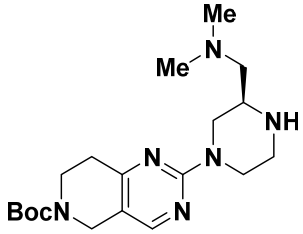
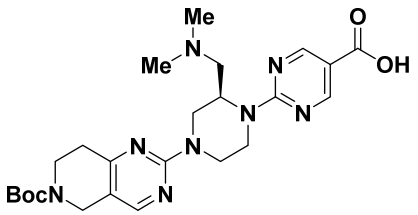
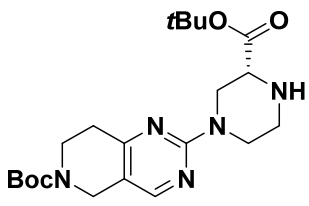
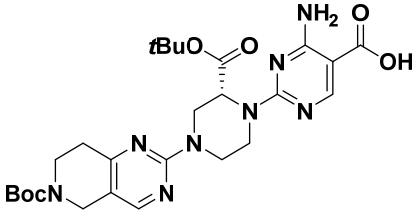
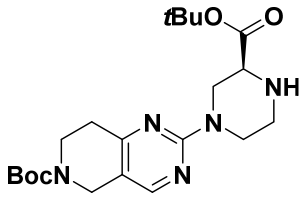
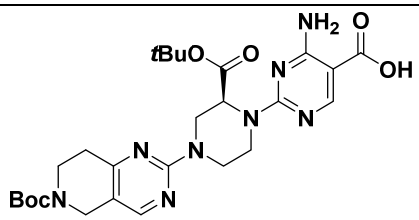
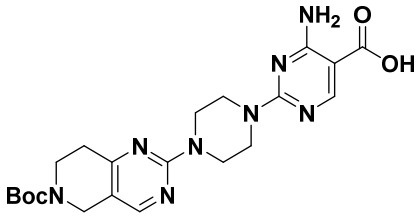
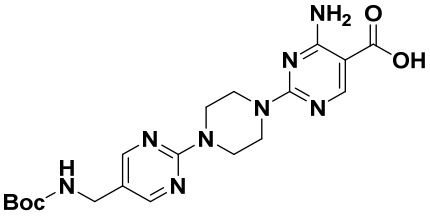
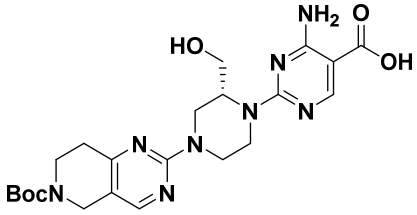
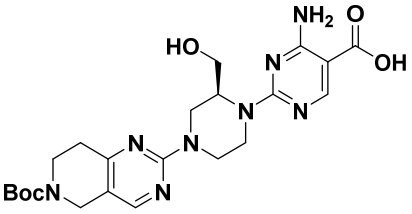
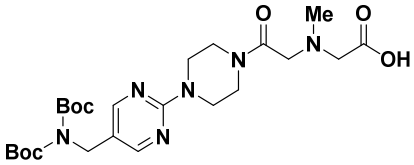
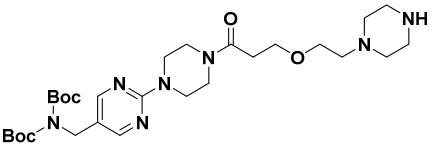
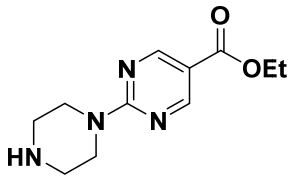
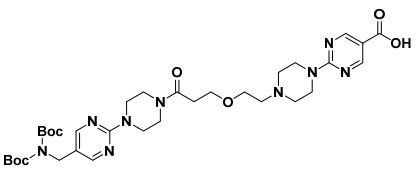
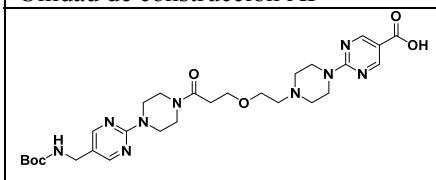
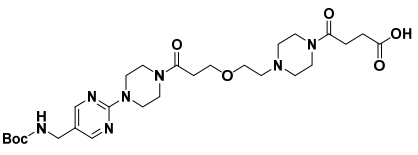
Inhibidor de sitio activo	Inhibidor de sitio activo
	
Monómero AL	Monómero AM
	
Monómero AN	Monómero AO

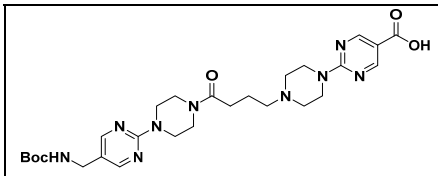
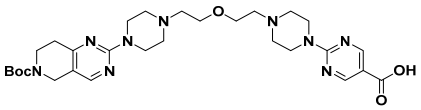
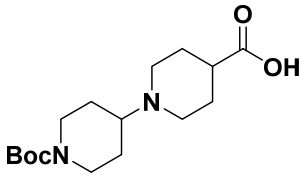
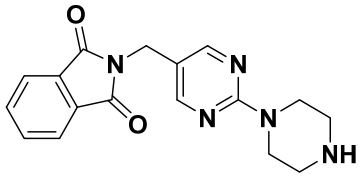
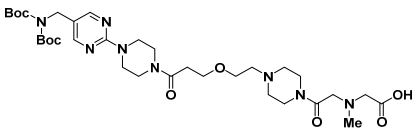
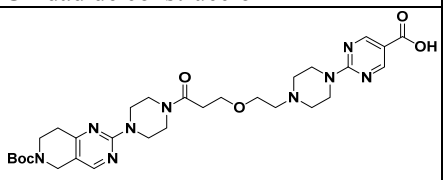
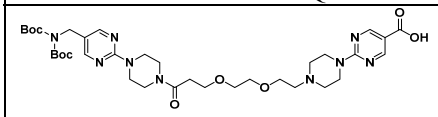
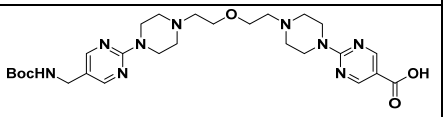
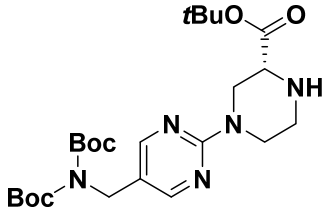
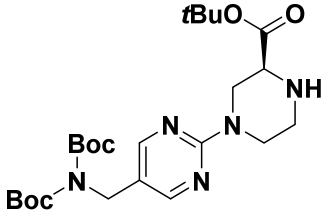
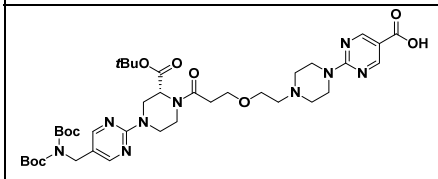
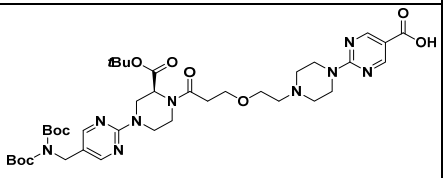
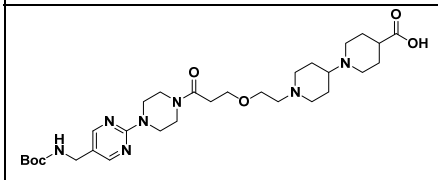
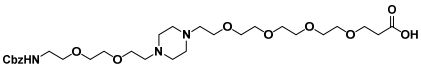
Tabla 4. Preconectores y postconectores que contienen amina.

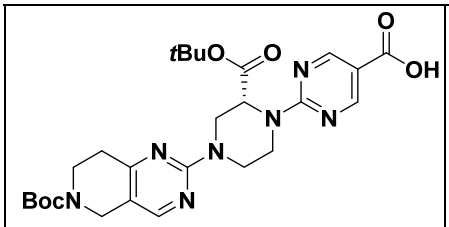
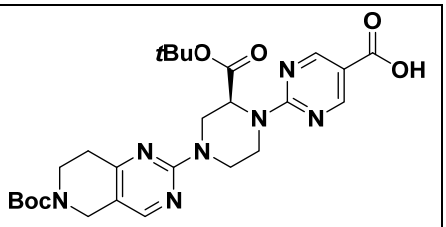
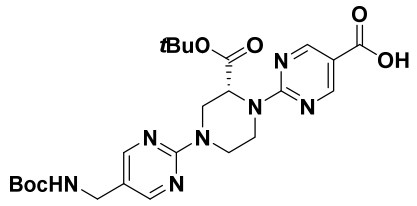
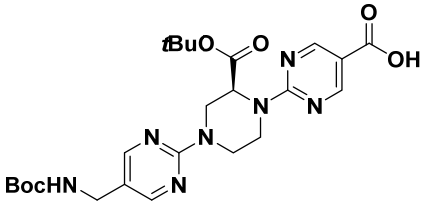
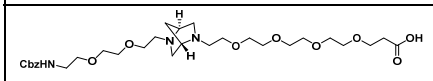
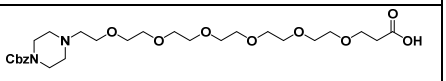
Unidad que contiene amida	Unidad que contiene amida
	
Unidad de construcción A	Unidad de construcción B
	
Unidad de construcción C	Unidad de construcción D

	
Unidad de construcción E	Unidad de construcción F
	
Unidad de construcción G	Unidad de construcción H
	
Unidad de construcción I	Unidad de construcción J
	
Unidad de construcción K	Unidad de construcción L
	
Unidad de construcción M	Unidad de construcción N
	
Unidad de construcción O	Unidad de construcción P

	
Unidad de construcción Q	Unidad de construcción R
	
Unidad de construcción S	Unidad de construcción T
	
Unidad de construcción U	Unidad de construcción V
	
Unidad de construcción W	Unidad de construcción X
	
Unidad de construcción Y	Unidad de construcción Z

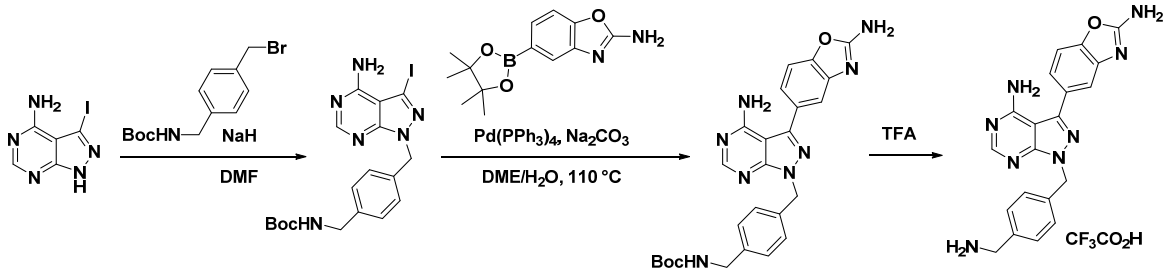
 Unidad de construcción AA	 Unidad de construcción AB
 Unidad de construcción AC	 Unidad de construcción AD
 Unidad de construcción AE	 Unidad de construcción AF
 Unidad de construcción AG	 Unidad de construcción AH
 Unidad de construcción AI	 Unidad de construcción AJ
 Unidad de construcción AK	 Unidad de construcción AL

	
Unidad de construcción AM	Unidad de construcción AN
	
Unidad de construcción AO	Unidad de construcción AP
	
Unidad de construcción AQ	Unidad de construcción AR
	
Unidad de construcción AS	Unidad de construcción AT
	
Unidad de construcción AU	Unidad de construcción AV
	
Unidad de construcción AW	Unidad de construcción AX
	
Unidad de construcción AY	Unidad de construcción AZ

 Unidad de construcción BA	 Unidad de construcción BB
 Unidad de construcción BC	 Unidad de construcción BD
 Unidad de construcción BE	 Unidad de construcción BF

<u>Preparación de monómeros de inhibidor de sitio activo</u>

Monómero A. 5-(4-amino-1-(4-(aminometil)bencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de 4-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)bencilcarbamato de *tert*-butilo

[00462] A una solución de 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (3,8 g, 14,56 mmol, 1,0 equiv) en DMF (20 mL) se agregó NaH (582,27 mg, 14,56 mmol, 60 % en peso, 1,0 equiv) a 0 °C y la solución de la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, luego se agregó 4-(bromometil)bencilcarbamato de *tert*-butilo (4,59 g, 15,29 mmol, 1,05 equiv) a la reacción a 0 °C y la solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se volcó sobre H_2O (80 mL) y el sólido que precipitó se filtró. La torta de sólido se lavó con H_2O (2 x 10 mL) y luego se secó bajo presión reducida para dar 4-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)bencilcarbamato de *tert*-butilo (5 g,

53% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{18}H_{21}IN_6O_2$: 503,07; encontrado 503,2.

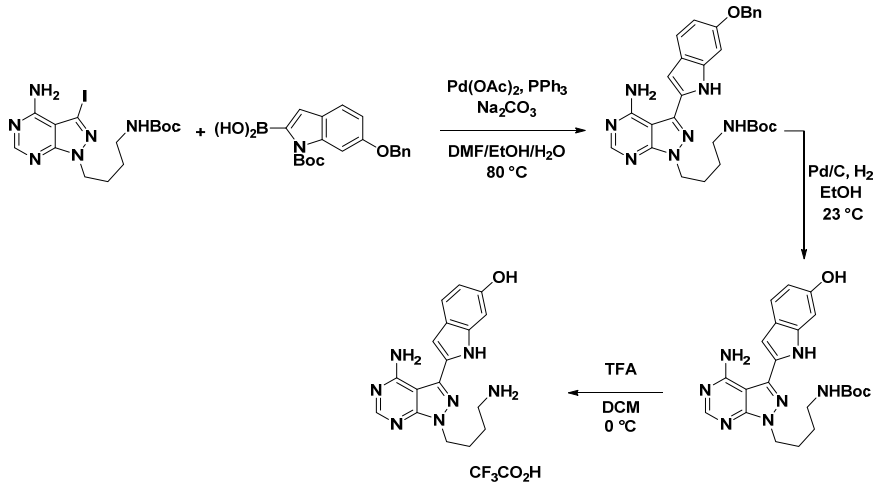
Paso 2: Síntesis de 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)bencilcarbamato de *tert*-butilo

[00463] A una suspensión bifásica de 4-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)bencilcarbamato de *tert*-butilo (5 g, 7,68 mmol, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (2,40 g, 9,22 mmol, 1,2 equiv) y $Pd(PPh_3)_4$ (887,66 mg, 768,16 µmol, 0,1 equiv) en DME (100 mL) y H_2O (50 mL) se agregó Na_2CO_3 (1,91 g, 23,04 mmol, 3,0 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el material filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→20%) para dar 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)bencilcarbamato de *tert*-butilo (4,5 g, 82% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{25}H_{26}N_8O_3$: 487,22; encontrado 487,2.

Paso 3: Síntesis de 5-(4-amino-1-(4-(aminometil)bencil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina

[00464] A una solución de 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)bencilcarbamato de *tert*-butilo (4,5 g, 6,29 mmol, 1,0 equiv) en DCM (50 mL) se agregó TFA (30,80 g, 270,12 mmol, 20 mL, 42,95 equiv) a 0 °C. La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se disolvió en 10 mL de MeCN, luego se volcó sobre MTBE (100 mL). El sólido que precipitó luego se filtró y la torta de sólido se secó bajo presión reducida para dar 5-[4-amino-1-[[4-(aminometil)fenil]metil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-1,3-benzoxazol-2-amina (2,22 g, 71% de rendimiento, TFA) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{20}H_{18}N_8O$: 387,16; encontrado 387,1.

Monómero B. 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-ol como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de N‐(4‐{4‐amino‐3‐[6‐(benciloxi)‐1H‐indol‐2‐il]‐1H‐pirazolo[3,4‐d]pirimidin‐1‐il}butil)carbamato de *tert*-butilo

[00465] A una mezcla de (4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 694 μmol, 1,0 equiv) y ácido (6-(benciloxi)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-indol-2-il)borónico (763 mg, 2,08 mmol, 3,0 equiv) en DMF (2,6 mL), EtOH (525 μL), y H_2O (350 μL) se agregó $Pd(OAc)_2$ (15,5 mg, 69 μmol, 0,1 equiv), trifenilfosfina (36,1 mg, 138 μmol, 0,2 equiv), y carbonato de sodio (440 mg, 4,16 mmol, 6,0 equiv). La reacción se calentó a 80 °C durante 20 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se detuvo con H_2O (10 mL) y EtOAc (10 mL). La mezcla se transfirió a un embudo de separación y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con NaCl acuoso saturado (1 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano 20→85%) para dar el producto (201 mg, 46% de rendimiento) como un sólido anaranjado. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{29}H_{33}N_7O_3$: 528,27; encontrado 528,2.

Paso 2: Síntesis de (4-(4-amino-3-(6-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo

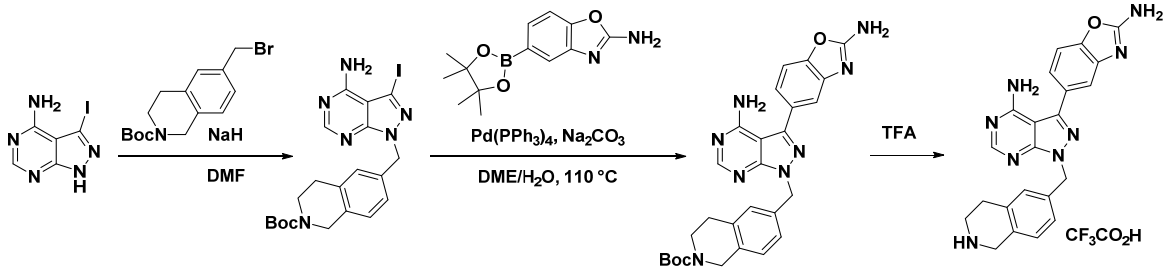
[00466] A una solución de N‐(4‐{4‐amino‐3‐[6‐(benciloxi)‐1H‐indol‐2‐il]‐1H‐pirazolo[3,4‐d]pirimidin‐1‐il}butil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 equiv) en EtOH se agregó Pd/C (10 mol%). La reacción se purgó con H_2 y la reacción se dejó en agitación bajo una atmósfera de H_2 hasta haberse consumido el material de partida, según se determinó mediante LCMS. La reacción luego se diluyó con EtOAc, se filtró sobre Celite, y

se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado.

Paso 3: Síntesis de 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-ol

[00467] A una solución de (4-(4-amino-3-(6-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 equiv) en DCM anhidro se agregó TFA (50 equiv.) por goteo a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, según se determinó mediante LCMS, la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con MeCN, se agregó por goteo a MTBE a lo largo de 10 min. El sobrenadante se eliminó y el precipitado se recogió mediante filtración bajo N_2 para dar 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-ol.

Monómero C. 5-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de 6-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00468] A una suspensión de 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5 g, 19,16 mmol, 1,0 equiv) en DMF (50,0 mL) se agregó NaH (766,22 mg, 19,16 mmol, 60 % en peso, 1,0 equiv) a 4 °C. La mezcla se agitó a 4 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se agregó 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (6,87 g, 21,07 mmol, 1,1 equiv) en DMF (30 mL) a 4 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla luego se enfrió a 4 °C y se agregó H_2O (400 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar crudo 6-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (9,7 g, 76% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. El producto crudo se usó para el siguiente paso directamente.

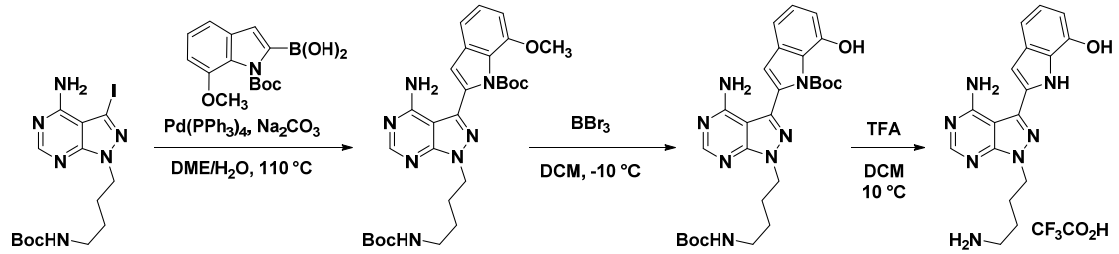
Paso 2: Síntesis de 6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00469] A una suspensión bifásica de 6-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (9,7 g, 14,63 mmol, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (4,57 g, 17,55 mmol, 1,2 equiv), y Na_2CO_3 (7,75 g, 73,14 mmol, 5,0 equiv) en DME (120,0 mL) y H_2O (60 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1,69 g, 1,46 mmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc (100 mL) y H_2O (100 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera (80 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1→100%, luego MeOH/EtOAc 20→50%) para dar 6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (4,5 g, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Paso 3: Síntesis de 5-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]piramidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina

[00470] A TFA puro (32,5 mL, 438,97 mmol, 50,0 equiv) se agregó 6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (4,5 g, 8,78 mmol, 1,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo oleoso se trituró con MeCN (8 mL), luego se agregó por goteo a MTBE (350 mL) a lo largo de 10 min. El sobrenadante se retiró y luego el precipitado se recogió mediante filtración bajo N_2 para dar 5-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (5,72 g, rendimiento mayor a 100%, TFA) como un sólido rosado claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{22}H_{20}N_8O$: 413,18; encontrado 413,2.

Monómero D. 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-7-ol como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de 2-(4-amino-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00471] A una mezcla de (4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 equiv) y ácido (1-(*tert*-butoxicarbonil)-7-metoxi-1H-indol-2-il)borónico (3,0 equiv) en DME y H_2O se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 equiv) y carbonato de sodio (6,0 equiv). La reacción se calentó a 80 °C hasta completarse, según se determinó mediante análisis LCMS y TLC. La reacción luego se detivo con H_2O y EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto deseado se aisló después de la cromatografía sobre gel de sílice.

Paso 2: Síntesis de 2-(4-amino-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-7-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo

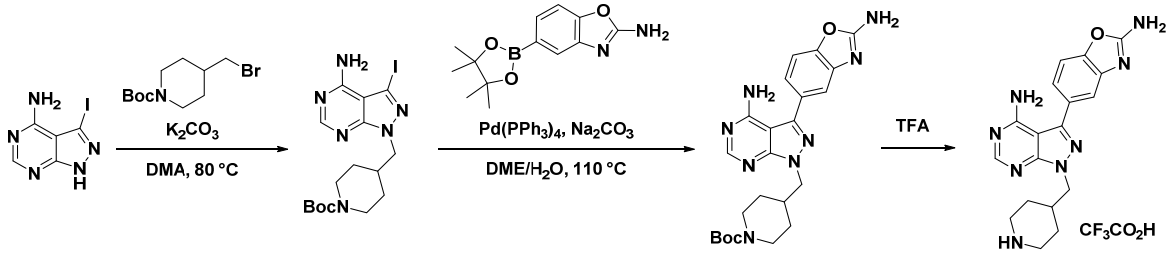
[00472] A una solución de 2-(4-amino-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv) en DCM a -10 °C se agregó BBr_3 (2,0 equiv). La reacción se dejó en agitación hasta haberse consumido el material de partida, según se determinó mediante LCMS. La reacción se detuvo por adición lenta de $NaHCO_3$ acuoso saturado, se transfirió a un embudo de separación y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto deseado se aisló después de la cromatografía sobre gel de sílice.

Paso 3: Síntesis de 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-7-ol

[00473] A una solución de 2-(4-amino-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-7-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv) en DCM a 0 °C se agregó TFA por goteo. La reacción se agitó a 0 °C y se calentó a temperatura

ambiente. Una vez completa la reacción, según se determinó mediante LCMS, la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con MeCN, luego se agregó por goteo a MTBE a lo largo de 10 min. El sobrenadante se eliminó y el precipitado se recogió mediante filtración bajo N_2 para dar 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-7-ol.

Monómero E. 5-(4-amino-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de 4-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00474] A una solución de 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (3 g, 11,49 mmol, 1,0 equiv) en DMA (30 mL) se agregó 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,36 g, 12,07 mmol, 1,05 equiv) y K_2CO_3 (4,77 g, 34,48 mmol, 3,0 equiv), luego la reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el K_2CO_3 y el material filtrado se volcó sobre H_2O (200 mL). Precipitó un sólido, luego se filtró para dar 4-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3 g, 57% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{16}H_{23}IN_6O_2$: 459,10; encontrado 459,1.

Paso 2: Síntesis de 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

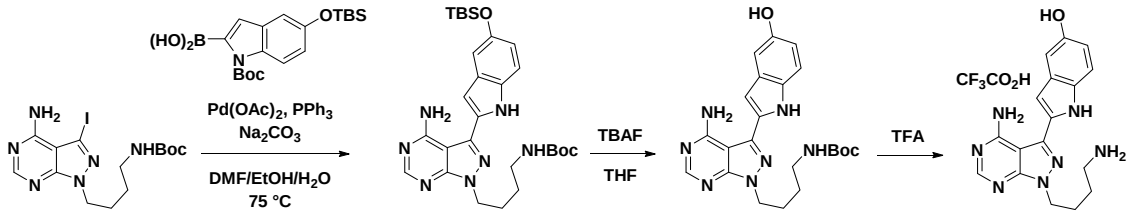
[00475] A una suspensión bifásica de 4-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3 g, 6,55 mmol, 1,0 equiv) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (2,04 g, 7,86 mmol, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (3,47 g, 32,73 mmol, 5,0 equiv) en DME (60 mL) y H_2O (30 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (756,43 mg, 654,60 µmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h y los dos lotes se combinaron. La mezcla de reacción se enfrió y se particionó entre EtOAc (500 mL) y H_2O (500 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo

con EtOAc (3 x 300 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,5 g, 74% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{23}H_{28}N_8O_3$: 465,24; encontrado 465,2.

Paso 3: Síntesis de 5-(4-amino-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina

[00476] Una solución de 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,5 g, 5,38 mmol, 1,0 equiv) en TFA (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el TFA. El residuo se agregó a MTBE (400 mL) y precipitó un sólido, que luego se filtró para dar 5-(4-amino-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (2,7 g, over 100 % de rendimiento, TFA) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{18}H_{20}N_8O$: 365,18; encontrado 365,1.

Monómero F. 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-ol como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de (4-(4-amino-3-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo

[00477] A una solución de (4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,31 mmol, 1,0 equiv) en dioxano (10,5 mL) y H_2O (3,5 mL) se agregó ácido (1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)borónico (1,54 g, 2,78 mmol, 1,2 equiv), K_3PO_4 (1,47 g, 6,94 mmol, 3,0 equiv), $Pd_2(dba)_3$ (211,84 mg, 231,34 µmol, 0,1 equiv), y SPhos (189,95 mg, 462,69 µmol, 0,2 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. El tubo sellado se calentó a 150 °C durante 20 min en un microondas. Esto se repitió para 9 lotes adicionales. Los 10 lotes se combinaron y la mezcla de reacción se enfrió y se particionó entre EtOAc (60 mL) y H_2O (80 mL). La fase acuosa se

separó y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera (60 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La suspensión se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1→75%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporó bajo presión reducida para dar (4-(4-amino-3-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (10 g, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

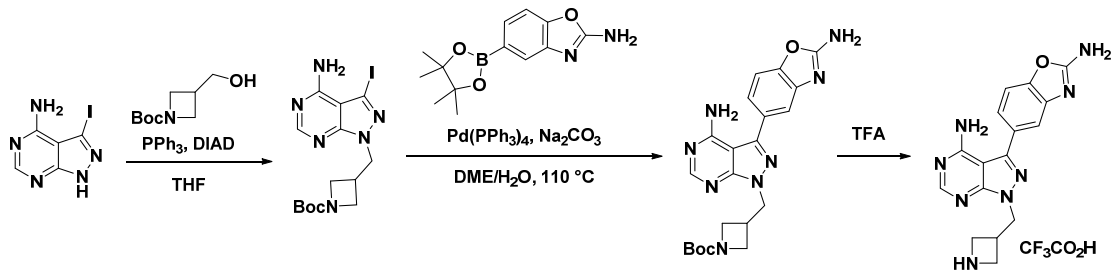
Paso 2: Síntesis de (4-(4-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo

[00478] A una mezcla de (4-(4-amino-3-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (10 g, 18,12 mmol, 1,0 equiv) en THF (100 mL) se agregó TBAF•$3H_2O$ (1 M, 54,37 mL, 3,0 equiv) en una porción a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó durante 1 h y luego se agregó H_2O (100 mL) a la mezcla de reacción. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/EtOAc/éter de petróleo 1→67%) para dar (4-(4-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (7 g, 87% de rendimiento) como un sólido rosado claro.

Paso 3: Síntesis de 2-[4-amino-1-(4-aminobutil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-1H-indol-5-ol

[00479] A TFA (50,0 mL, 675,26 mmol, 38,9 equiv) se agregó (4-(4-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (7,6 g, 17,37 mmol, 1,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 40 min y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo oleoso se trituró con MeCN (20 mL), luego se agregó por goteo sobre MTBE (300 mL) durante 10 min. El sobrenadante se retiró y luego el precipitado se recogió mediante filtración bajo N_2 para dar 2-[4-amino-1-(4-aminobutil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-1H-indol-5-ol (7,79 g, 91% de rendimiento, TFA) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{17}H_{19}N_7O$: 338,17; encontrado 338,2.

Monómero G. 5-(4-amino-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de 3-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00480] A una solución de 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (4 g, 15,32 mmol, 1,0 equiv), 3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,01 g, 16,09 mmol, 1,05 equiv) y PPh_3 (6,03 g, 22,99 mmol, 1,5 equiv) en THF (80 mL) enfriada a 0 °C se agregó DIAD (4,47 mL, 22,99 mmol, 1,5 equiv), por goteo. Luego de completarse la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se volcó sobre H_2O (200 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavó con salmuera (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0→100%) para dar 3-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metilo) azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,2 g, 64% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{14}H_{19}IN_6O_2$: 431,07; encontrado 431,0.

Paso 2: Síntesis de 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

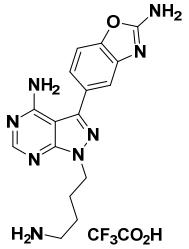
[00481] A una suspensión bifásica de 3-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4 g, 9,30 mmol, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (2,90 g, 11,16 mmol, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (4,93 g, 46,49 mmol, 5,0 equiv) en DME (100 mL) y H_2O (50 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1,07 g, 929,71 µmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el material filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el material

filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→20%) para dar 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,5 g, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{21}H_{24}N_8O_3$: 437,20; encontrado 437,2.

Paso 3: Síntesis de 5-(4-amino-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina

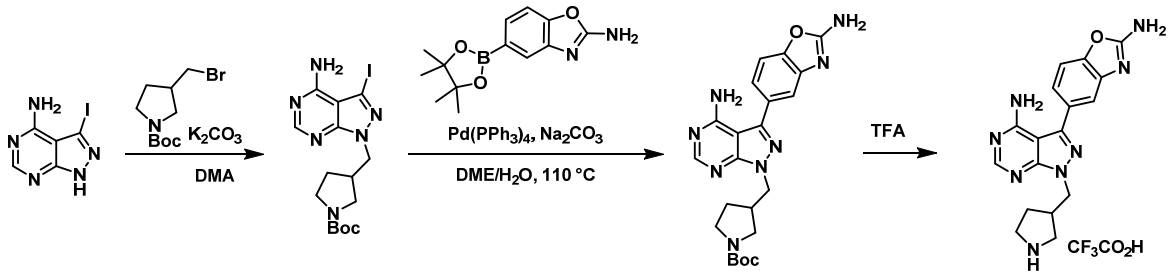
[00482] A una solución de 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,29 g, 6,87 mmol, 1,0 equiv) en DCM (20 mL) se agregó TFA (7,50 mL, 101,30 mmol, 14,7 equiv) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en MeCN (6 mL) y luego se volcó sobre MTBE (80 mL). Precipitó un sólido, que se filtró y la torta de sólido se secó bajo presión reducida para dar 5-[4-amino-1-(azetidin-3-ilmetil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-1,3-benzoxazol-2-amina (4,34 g, rendimiento mayor a 100%, TFA) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{16}H_{16}N_8O$: 337,15; encontrado 337,1.

Monómero H. 5-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]-oxazol-2-amina como sal de ácido trifluoroacético.



[00483] Este monómero se sintetizó siguiendo los procedimientos descritos en *Nature* **2015**, *534*, 272-276, que se incorpora a modo de referencia en su totalidad.

Monómero I. 5-(4-amino-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de 3-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00484] Una suspensión de 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (4,5 g, 17,24 mmol, 1,0 equiv), 3-(bromometil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,78 g, 18,10 mmol, 1,05 equiv) y K_2CO_3 (7,15 g, 51,72 mmol, 3,0 equiv) en DMA (40 mL) se calentó a 85 °C. La reacción se agitó a 85 °C durante 3 h, luego la solución se enfrió a temperatura ambiente. Luego se agregó H_2O (80 mL) a la reacción, y precipitó un sólido. La mezcla se filtró, y la torta de sólido se lavó con H_2O (2 x 40 mL), y luego se secó bajo presión reducida para dar 3-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6 g, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{15}H_{21}IN_6O_2$: 445,08; encontrado 445,1.

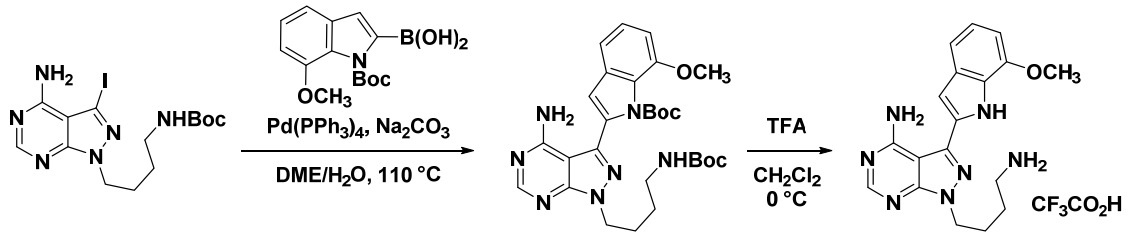
Paso 2: Síntesis de 3-[[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-il)pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00485] A una suspensión bifásica de 3-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4 g, 9,00 mmol, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (2,81 g, 10,80 mmol, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (4,77 g, 45,02 mmol, 5,0 equiv) en DME (120 mL) y H_2O (60 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1,04 g, 900,35 µmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y el material filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→20%) para dar 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3 g, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{22}H_{26}N_8O_3$: 451,21, encontrado 451,2.

Paso 3: Síntesis de 5-(4-amino-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina

[00486] A una solución de 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3 g, 6,66 mmol, 1,0 equiv) en DCM (40 mL) se agregó TFA (20 mL) a 0 °C, por goteo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución de la reacción luego se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en MeCN (4 mL), luego se volcó sobre MTBE (100 mL), y precipitó un sólido. El sólido se filtró y la torta de filtrado se secó bajo presión reducida para dar 5-(4-amino-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (4,00 g, rendimiento mayor a 100%, TFA) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{17}H_{18}N_8O$: 351,17; encontrado 351,2.

Monómero J. 1-(4-aminobutil)-3-(7-metoxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina como sal de ácido trifluoroacético.



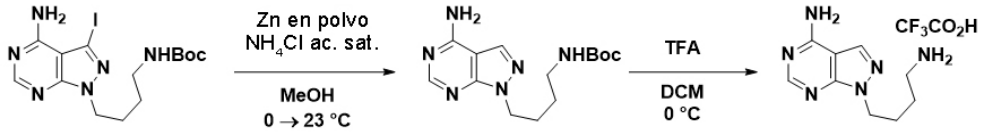
Paso 1: Síntesis de 2-(4-amino-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00487] A una mezcla de (4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 equiv) y ácido (1-(*tert*-butoxicarbonil)-7-metoxi-1H-indol-2-il)borónico (3,0 equiv) en DME y H_2O se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 equiv) y carbonato de sodio (6,0 equiv). La reacción se calentó a 80 °C hasta completarse, según se determinó mediante análisis LCMS y TLC. La reacción luego se detuvo con H_2O y EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto deseado se aisló después de la cromatografía sobre gel de sílice.

Paso 2: Síntesis de 1-(4-aminobutil)-3-(7-metoxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

[00488] A una solución de 2-(4-amino-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-7-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv) en DCM a 0 °C se agregó TFA por goteo. La reacción se agitó a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, según se determinó mediante LCMS, la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con MeCN, luego se agregó por goteo a MTBE a lo largo de 10 min. El sobrenadante se eliminó y el precipitado se recogió mediante filtración bajo N_2 para dar 1-(4-aminobutil)-3-(7-metoxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.

Monómero K. Síntesis de 1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de (4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo

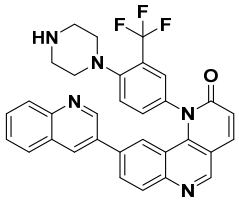
[00489] A una mezcla de (4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 694 μmol, 1,0 equiv) en MeOH (14 mL) a 0 °C se agregó zinc en polvo (226 mg, 3,46 mmol, 5,0 equiv). Se agregó NH_4Cl acuoso saturado (14 mL) a la mezcla de reacción, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se detuvo mediante EtOAc (40 mL) y H_2O (10 mL) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el producto (210 mg, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo claro que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{14}H_{22}N_6O_2$: 307,19; encontrado 307,1.

Paso 2: Síntesis de 1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

[00490] A una solución de (4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (210 mg, 691 μmol) en DCM (3,5 mL) a 0 °C se agregó TFA (3,5 mL), por

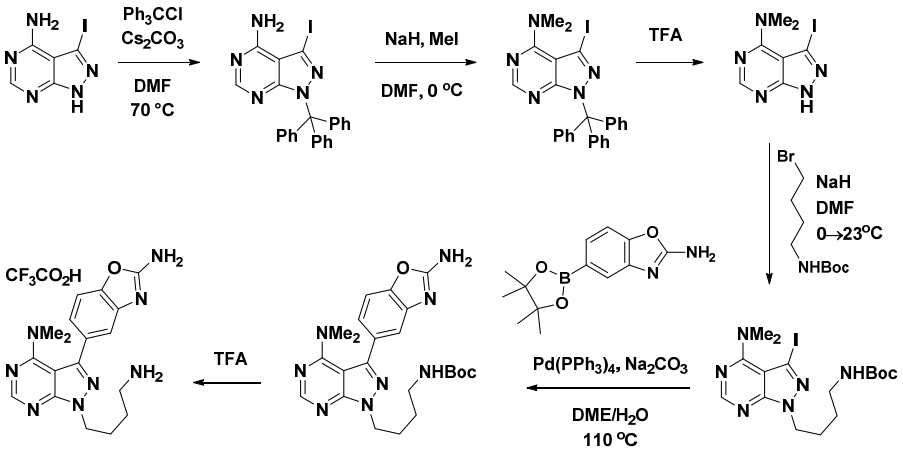
goteo. Después de 3 h, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para dar la sal trifluoroacetato del producto (220 mg, 99% de rendimiento) como un aceite marrón, que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_9H_{14}N_6$: 207,13; encontrado 207,1.

Monómero L. 1-[4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-9-(quinolin-3-il)-1H,2H-benzo[h]1,6-naftiridin-2-ona



[00491] La preparación de este monómero fue descrita previamente en la literatura. Véase las siguientes referencias: i) Liu, Qingsong; Chang, Jae Won; Wang, Jinhua; Kang, Seong A.; Thoreen, Carson C.; Markhard, Andrew; Hur, Wooyoung; Zhang, Jianming; Sim, Taebo; Sabatini, David M.; et al From Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(19), 7146-7155. ii) Gray, Nathanael; Chang, Jae Won; Zhang, Jianming; Thoreen, Carson C.; Kang, Seong Woo Anthony; Sabatini, David M.; Liu, Qingsong de la Solicitud PCT internacional (2010), WO 2010044885A2, que se incorporan a modo de referencia en su totalidad.

Monómero M. 5-(1-(4-aminobutil)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de 3-iodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

[00492] Una suspensión de 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (10,5 g, 40,23 mmol, 1,0 equiv) en DMF (170,0 mL) se trató con Cs_2CO_3 (19,7 g, 60,34 mmol, 1,5 equiv) y

[cloro(difenil)metil]benceno (13,5 g, 48,27 mmol, 1,2 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agregó a H_2O (1200 mL). El precipitado se filtró y se lavó con H_2O. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/ éter de petróleo 0→60%) para dar 3-iodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (15,40 g, 73,5% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 2: Síntesis de 3-iodo-*N,N*-dimetil-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

[00493] A una suspensión de NaH (2,98 g, 74,50 mmol, 60 % en peso, 2,5 equiv) en DMF (150 mL) se agregó la solución de 3-iodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (15,0 g, 29,80 mmol, 1,0 equiv) en DMF (50 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. A la mezcla de reacción luego se agregó iodometano (16,92 g, 119,20 mmol, 7,42 mL, 4,0 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se agregó H_2O (1400 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante otros 10 min a 0 °C. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1%→25%) dos veces para dar 3-iodo-*N,N*-dimetil-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (9,0 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 3: Síntesis de 3-iodo-*N,N*-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

[00494] A una solución enfriada de TFA (19,1 mL, 258,1 mmol, 15,0 equiv) en DCM (100,0 mL) se agregó 3-iodo-*N,N*-dimetil-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (9,10 g, 17,12 mmol, 1,0 equiv) a 4 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se volcó sobre H_2O (100 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL). A la fase acuosa luego se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ hasta que la solución alcanzó pH 8. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar 3-iodo-*N,N*-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (3,40 g, 68,7% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 4: Síntesis de (4-(4-(dimetilamino)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo

[00495] A una suspensión de 3-iodo-*N,N*-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,7 g, 5,88 mmol, 1,0 equiv) en DMF (20 mL) se agregó NaH (247 mg, 6,17 mmol, 60 % en peso, 1,05 equiv) a 4 °C. La mezcla se agitó a 4 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción

luego se agregó N-(4-bromobutil)carbamato de *tert*-butilo (2,22 g, 8,82 mmol, 1,81 mL, 1,5 equiv) en DMF (10 mL) a 4 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla luego se agregó H_2O (100 mL) a 4 °C. La mezcla se agitó durante otros 30 min a 4 °C y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0→75%) para dar (4-(4-(dimetilamino)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 56% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 5: Síntesis de (4-(3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo

[00496] A una suspensión bifásica de (4-(4-(dimetilamino)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (4,0 g, 8,69 mmol, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (3,4 g, 13,03 mmol, 1,5 equiv), y Na_2CO_3 (4,6 g, 43,45 mmol, 5,0 equiv) en DME (80,0 mL) y H_2O (40,0 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1,0 g, 868,98 µmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción luego se enfrió y se particionó entre EtOAc (300 mL) y H_2O (600 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera (2 x 60 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 50% seguido por MeOH/EtOAc 20%). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentró bajo presión reducida para dar (4-(3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]piramidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (3,2 g, 78,9% de rendimiento) como un sólido marrón claro.

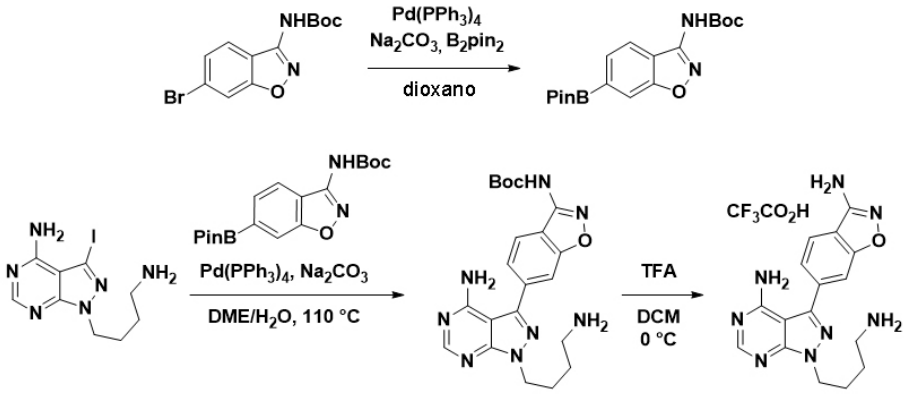
Paso 6: Síntesis de 5-(1-(4-aminobutil)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina

[00497] A TFA (20,82 mL, 281,27 mmol, 36,5 equiv) se agregó (4-(3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (3,6 g, 7,72 mmol, 1,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min, luego la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo oleoso se trituró con MeCN (8 mL) y MTBE (60 mL) durante 10 min. El sobrenadante se retiró y luego el precipitado se recogió mediante filtración bajo N_2 para dar

5-(1-(4-aminobutil)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (4,0 g, cruda, TFA) como un sólido marrón claro.

[00498] A NaOH 1 M (107,2 mL, 14,7 equiv) se agregó 5-(1-(4-aminobutil)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (3,5 g, cruda, TFA) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min y luego la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se agregó TFA (539,37 µL, 7,28 mmol, 1,0 equiv) y se concentró bajo presión reducida. Luego se agregó MeCN (10 mL), seguido por MTBE (150 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar 5-(1-(4-aminobutil)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (1,3 g, 36,6% de rendimiento, TFA) como un producto marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{18}H_{22}N_8O$: 367,19; encontrado 367,1.

Monómero N. 6-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo-[d]isoxazol-3-amina como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de (6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)carbamato de *tert*-butilo

[00499] A una solución de (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)carbamato de *tert*-butilo (1,0 equiv) en dioxano se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 equiv), carbonato de sodio (6,0 equiv), y bis(pinacolato)diboro (3,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó y se calentó hasta completarse, según se determinó mediante análisis LCMS y TLC. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida.

El producto deseado se aisló después de la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice.

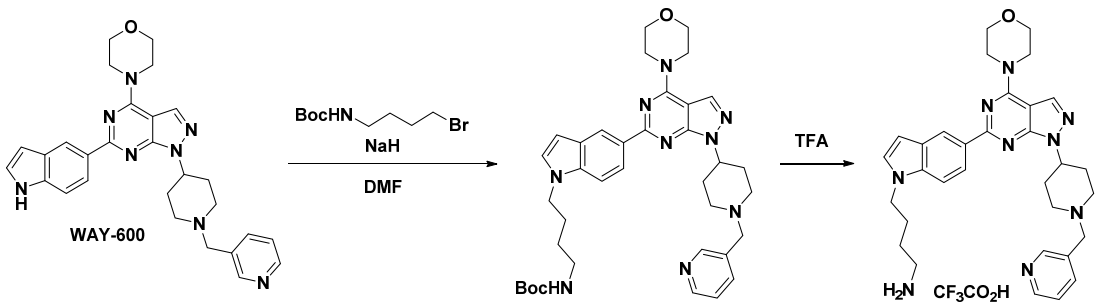
Paso 2: Síntesis de (4-(4-amino-3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)benzo[d]isoxazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo

[00500] A una mezcla de (4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 equiv) y (6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)carbamato de *tert*-butilo (3,0 equiv) en DME y H_2O se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 equiv) y carbonato de sodio (6,0 equiv). La reacción se calentó a 80 °C hasta completarse, según se determinó mediante análisis LCMS y TLC. La reacción luego se detuvo con H_2O y EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto deseado se aisló después de la cromatografía sobre gel de sílice.

Paso 3: Síntesis de 6-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo-[d]isoxazol-3-amina

[00501] A una solución de (4-(4-amino-3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)benzo[d]isoxazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 equiv) en DCM a 0 °C se agregó TFA por goteo. La reacción se agitó a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, según se determinó mediante LCMS, la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con MeCN, luego se agregó por goteo sobre MTBE a lo largo de 10 min. El sobrenadante se eliminó y el precipitado se recogió mediante filtración bajo N_2 para dar 6-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo-[d]isoxazol-3-amina.

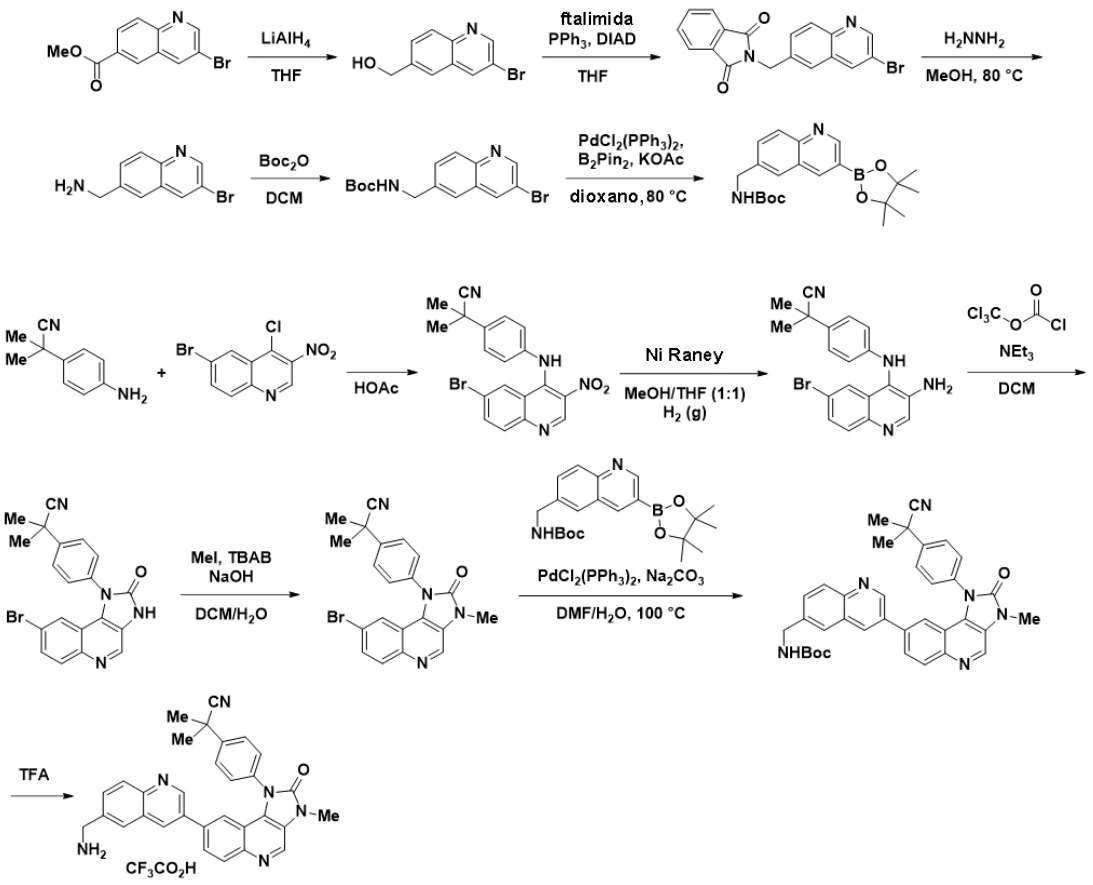
Monómero O. 4-(5-(4-morfolino-1-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-1H-indol-1-il)butan-1-amina como sal de ácido trifluoroacético.



[00502] La síntesis de este monómero se realiza por alquilación de WAY-600 (CAS# 1062159-35-6) con (4-bromobutil)carbamato de *tert*-butilo bajo condiciones básicas, seguida por desprotección Boc usando TFA para dar la sal de TFA.

[00503] Referencia para la preparación de WAY-600: Discovery of Potent and Selective Inhibitors of the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Kinase: Nowak, P.; Cole, D.C.; Brooijmans, N.; Bursavich, M.G.; Curran, K.J.; Ellingboe, J.W.; Gibbons, J.J.; Hollander, I.; Hu, Y.; Kaplan, J.; Malwitz, D.J.; Toral-Barza, L.; Verheijen, J.C.; Zask, A.; Zhang, W.-G.; Yu, K. 2009; Journal of Medicinal Chemistry Volumen 52, Número 22, 7081-89, que se incorpora a modo de referencia en su totalidad.

Monómero P. 2-(4-(8-(6-(aminometil)quinolin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo como sal de ácido trifluoroacético.



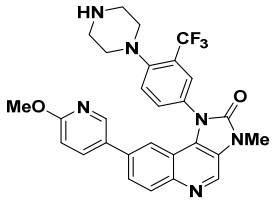
[00504] La síntesis de este monómero comienza con la síntesis de el complemento de reacción de acoplamiento de Suzuki (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)quinolin-6-il)-*N*-boc-metanamina comenzando a partir de 3-bromoquinolin-6-carboxilato de metilo. La

reducción del metiléster con hidruro de litio y aluminio seguida por reacción de Mitsunobu con ftalimida y separación con hidrazina provee la amina bencílica. La protección de la amina bencílica con dicarbonato de di-tert-butilo seguida por na reacción de borilación de Miyaura provee (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)quinolin-6-il)-*N*-boc-metanamina.

[00505] Una reacción de S_NAr de 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanonitrilo con 6-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina provee la nitropiridina sustituida con amino. La reducción del grupo nitro con Ni Raney bajo una atmósfera de hidrógeno seguida por ciclización con cloroformiato de triclorometilo provee la urea sustituida con arilo. La sustitución del N-H libre de la urea con ioduro de metilo mediada por bromuro de tetrabutilamonio e hidróxido de sodio seguida por acoplamiento de Suzuki de (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)quinolin-6-il)-*N*-boc-metanamina y luego desprotección Boc usando TFA produce la sal de TFA.

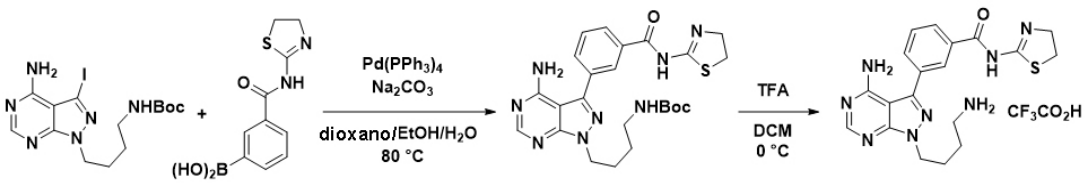
[00506] Referencia para la preparación de 2-[4-(8-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1 -il)-fenil]-2-metil-propionitrilo: Vannucchi, A.M.; Bogani, C.; Bartalucci, N. 2016. *JAK PI3K/mTOR combination therapy*. US9358229. Novartis Pharma AG, Incyte Corporation, que se incorpora a modo de referencia en su totalidad.

Monómero Q. 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-[4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



[00507] Este monómero es una sustancia química disponible comercialmente conocida como BGT226(CAS# 1245537-68-1). Al momento de la elaboración de esta solicitud, estaba disponible para su adquisición de diversos proveedores en forma de amina libre.

Monómero R. 3-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4,5-dihidrotiazol-2-il)benzamida como sal de ácido trifluoroacético.



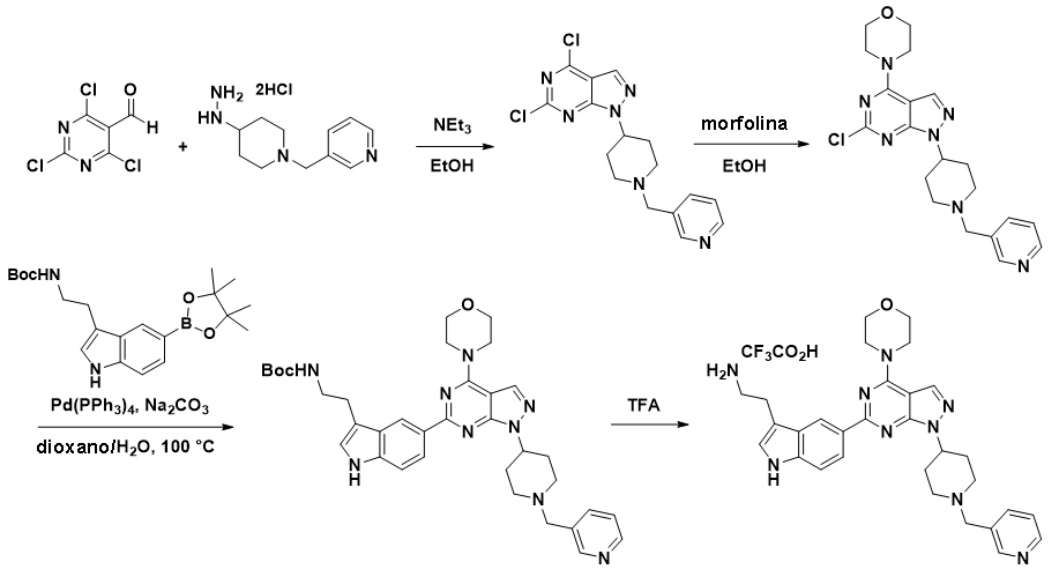
Paso 1: Síntesis de (4-(4-amino-3-(3-((4,5-dihidrotiazol-2-il)carbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo

[00508] A una solución de ácido (3-((4,5-dihidrotiazol-2-il)carbamoil)fenil)borónico (500 mg, 1,15 mmol, 1,0 equiv) y (4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (575 mg, 2,30 mmol, 2,0 equiv) en dioxano (19,1 mL), EtOH (3,8 mL), y H_2O (2,3 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (265 mg, 230 μmol, 0,2 equiv) y carbonato de sodio (730 mg, 6,89 mmol, 6,0 equiv). La mezcla de reacción se sonicó hasta formarse una solución traslúcida amarilla, que luego se calentó a 80 °C durante 14 h. La reacción luego se diluyó con NaCl acuoso saturado (30 mL) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto deseado se aisló como un sólido amarillo (324 mg, 53% de rendimiento) después de la cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0→15%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{24}H_{30}N_8O_3S$: 511,22; encontrado 511,2.

Paso 2: Síntesis de 3-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4,5-dihidrotiazol-2-il)benzamida

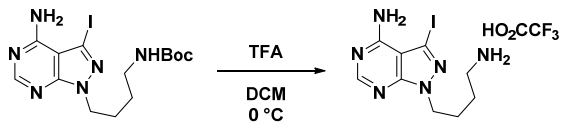
[00509] A una solución de (4-(4-amino-3-(3-((4,5-dihidrotiazol-2-il)carbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (324 mg, 614 μmol) en DCM (4,1 mL) a 0 °C se agregó TFA (1,5 mL), por goteo. Luego de 1 h, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para dar la sal trifluoroacetato del producto como un sólido amarillo (320 mg, 99% de rendimiento). Se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{19}H_{22}N_8OS$: 411,16; encontrado 411,1

Monómero S. 2-(5-(4-morfolino-1-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-1H-indol-3-il)etan-1-amina.



[00510] La síntesis de este monómero se realiza por condensation de 2,4,6-tricloropirimidin-5-carbaldehído con clorhidrato de 3-((4-hidrazineilpiperidin-1-il)metil)piridina. La reacción del producto con morfolina seguida por una reacción de Suzuki con éster borónico provee la amina protegida con Boc. La desprotección final con TFA prove el monómero. Esta ruta de síntesis se asemeja em gran medida a la preparación provista de estructuras estrechamente relacionadas en las siguientes referencias: i) Nowak, Pawel; Cole, Derek C.; Brooijmans, Natasja; Curran, Kevin J.; Ellingboe, John W.; Gibbons, James J.; Hollander, Irwin; Hu, Yong Bo; Kaplan, Joshua; Malwitz, David J.; et al From Journal of Medicinal Chemistry (2009), 52(22), 7081-7089. ii) Zask, Arie; Nowak, Pawel Wojciech; Verheijen, Jeroen; Curran, Kevin J.; Kaplan, Joshua; Malwitz, David; Bursavich, Matthew Gregory; Cole, Derek Cecilo; Ayral-Kaloustian, Semiramis; Yu, Ker; et al de la Solicitud PCT internacional (2008), WO 2008115974 A2 20080925, que se incorporan a modo de referencia en su totalidad.

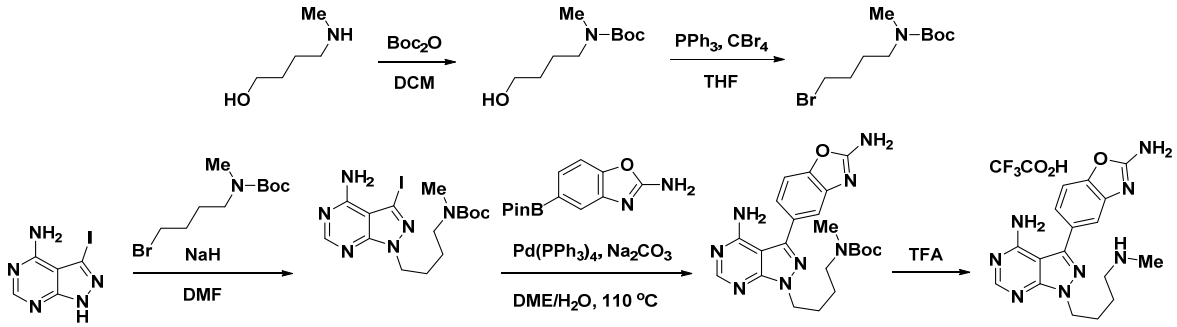
Monómero T. 1-(4-aminobutil)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina como sal de ácido trifluoroacético.



[00511] A una mezcla de (4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (496 mg, 1,14 mmol, 1,0 equiv) en DCM (5,7 mL) a 0 °C se

agregó TFA (1,5 mL) por goteo. La reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 h, luego la reacción se concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo (505 mg, 99% de rendimiento) que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_9H_{13}IN_6$: 333,02; encontrado 332,9.

Monómero U. 5-(4-amino-1-(4-(metilamino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de (4-hidroxibutil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

[00512] A una solución de 4-(metilamino)butan-1-ol (0,5 g, 4,85 mmol, 104,2 mL, 1,0 equiv) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente se agregó Boc_2O (1,06 g, 4,85 mmol, 1,11 mL, 1,0 equiv). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego la mezcla se concentró bajo presión reducida a 30 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 100/1 a 3/1) para dar (4-hidroxibutil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,9 g, 91,4% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Paso 2: Síntesis de (4-bromobutil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

[00513] A una solución de (4-hidroxibutil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,9 g, 4,43 mmol, 1,0 equiv) en THF (20 mL) a temperatura ambiente se agregó PPh_3 (2,21 g, 8,41 mmol, 1,9 equiv) y CBr_4 (2,79 g, 8,41 mmol, 1,9 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h y luego la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 4/1) para dar (4-bromobutil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (1,1 g, 93,3% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Paso 3: Síntesis de (4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo) butil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

[00514] A una suspensión de 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,9 g, 3,45 mmol, 1,0 equiv) en DMF (10 mL) a 4 °C se agregó NaH (137,92 mg, 3,45 mmol, 60 % en

peso, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 4 °C durante 30 min y luego se agregó una solución de (4-bromobutil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (1,01 g, 3,79 mmol, 25,92 mL, 1,1 equiv) en DMF (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se agregó H_2O (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 0/1) para dar (4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (1,2 g, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{15}H_{23}IN_6O_2$: 447,10; encontrado 447,1.

Paso 4: Síntesis de (4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H- pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)butil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

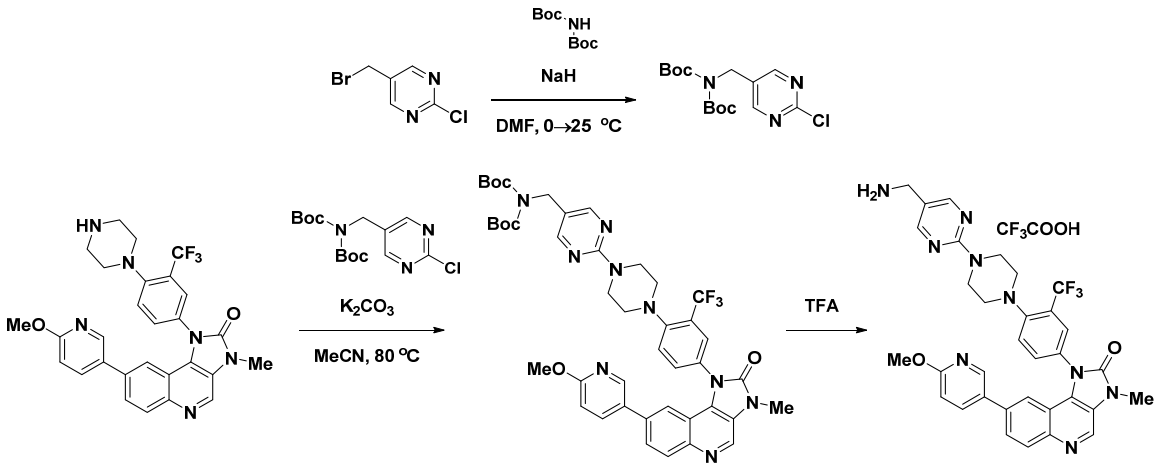
[00515] A una suspensión bifásica de (4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)butil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (1,2 g, 2,69 mmol, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (1,19 g, 3,23 mmol, 1,2 equiv), y Na_2CO_3 (1,42 g, 13,44 mmol, 5,0 equiv) en DME (20 mL) y H_2O (10 mL) a temperatura ambiente se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (310,71 mg, 268,89 μmol, 0,1 equiv) bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h y luego la mezcla de reacción se enfrió y se particionó entre EtOAc (20 mL) y H_2O (15 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH 1/0 a 4/1) para dar (4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1 -il)butil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,78 g, 62,5% de rendimiento) como un sólido anaranjado.

Paso 5: Síntesis de 5-(4-amino-1-(4-(metilamino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-3-ilo) benzo[d]oxazol-2-amina

[00516] Una solución de (4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,78 g, 1,72 mmol, 1,0 equiv) en TFA (5 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 30 min. La solución se concentró bajo presión reducida y el residuo oleoso se trituró con MeCN (1 mL) y luego se agregó a MTBE (100 mL). El sobrenadante se retiró y luego el precipitado se recogió mediante filtración bajo N_2 para dar bis-trifluorosulfonato de 5-(4-amino-1-(4-(metilamino) butil)-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (0,959 g, 93% de rendimiento) como un sólido anaranjado. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{17}H_{20}N_8O$: 353,18; encontrado 353,1.

Monómero V. 1-(4-(4-(5-(aminometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.



Paso 1: Síntesis de N-*tert*-butoxicarbonil-N-[(2-cloropirimidin-5-il)metil] carbamato de *tert*-butilo

[00517] A una solución de N-*tert*-butoxicarbonilcarbamato de *tert*-butilo (7,33 g, 33,74 mmol, 1,0 equiv) en DMF (80 mL) se agregó NaH (1,62 g, 40,49 mmol, 60 % en peso, 1,2 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se agregó 5-(bromometil)-2-cloro-pirimidina (7 g, 33,74 mmol, 1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego la mezcla se volcó sobre NH_4Cl saturado (300 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 20:1 a 1:1) para dar N-*tert*-butoxicarbonil-N-[(2-cloro pirimidin-5-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (7,0 g, 60,3% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{15}H_{22}ClN_3O_4$: 344,14; encontrado 344,2.

Paso 2: Síntesis de N-*tert*-butoxicarbonil-N-[[2-[4-[4-[8-(6-metoxi-3-piridil)-3-metil-2-oxo-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]pirimidin-5-il]metil]carbamato de *tert*-butilo

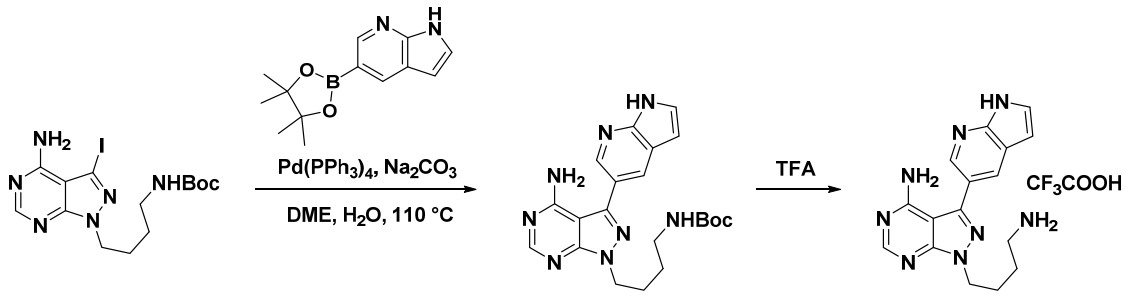
[00518] A una solución de 8-(6-metoxi-3-piridil)-3-metil-1-[4-piperazin-1-il-3-(trifluorometil)fenil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (0,4 g, 748,32 µmol, 1,0 equiv) en MeCN

(7 mL) se agregó N-*tert*-butoxicarbonil-N-[(2-cloropirimidin-5-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (514,55 mg, 1,50 mmol, 2,0 equiv) y K_2CO_3 (413,69 mg, 2,99 mmol, 4 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 14 h y luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante lavando con MTBE (5 mL) para dar N-*tert*-butoxicarbonil-N-[[2-[4-[4-[8-(6-metoxi-3-piridil)-3-metil-2-oxo-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]pirimidin-5-il]metil]carbamato de *tert*-butilo (0,57 g, 90,5% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{43}H_{46}F_3N_9O_6$: 842,36; encontrado 842,7

Paso 3: Síntesis de 1-[4-[4-[5-(aminometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]-3-(trifluorometilo) fenil]-8-(6-metoxi-3-piridil)-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

[00519] Una solución de N-*tert*-butoxicarbonil-N-[[2-[4-[4-[8-(6-metoxi-3-piridil)-3-metil-2-oxo-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]pirimidin-5-il]metil]carbamato de *tert*-butilo (0,95 g, 1,13 mmol, 1 equiv) en TFA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego el solvente se concentró. El residuo se disolvió en MeCN (10 mL) y luego la solución se agregó a MTBE (150 mL) por goteo. El precipitado se recogió para dar trifluorometansulfonato de 1-[4-[4-[5-(aminometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-8-(6-metoxi-3-piridil)-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (0,778 g, 84,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{33}H_{30}F_3N_9O_2$: 642,26; encontrado 642,4

Monómero W. 1-(4-aminobutil)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.



Paso 1: Síntesis de N-[4-[4-amino-3-(1H-indol-5-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]butil]carbamato de *tert*-butilo

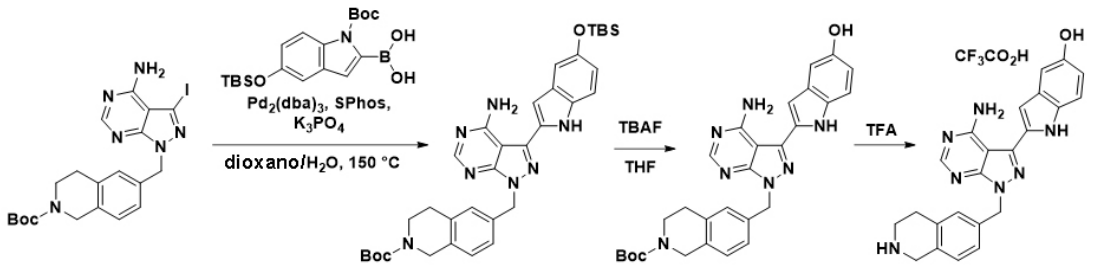
[00520] A una suspensión bifásica de N-[4-(4-amino-3-iodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo (8 g, 18,51 mmol, 1 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,42 g, 22,21 mmol, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (9,81 g, 92,54 mmol, 5 equiv) en diglima (160 mL) y H_2O (80 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (2,14 g, 1,85 mmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el material filtrado se particionó entre EtOAc (500 mL) y H_2O (500 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 0/1, luego EtOAc/MeOH 4/1) para dar N-[4-[4-amino-3-(1H-indol-5-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]butil]carbamato de *tert*-butilo (6,6 g, 84,6% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{22}H_{27}N_7O_2$: 422,22; encontrado 423,3.

Paso 2: Síntesis de 1-(4-aminobutil)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

[00521] *A* N-[4-[4-amino-3-(1H-indol-5-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]butil]carbamato de *tert*-butilo (6,6 g, 15,66 mmol, 1 equiv) se agregó TFA (66 mL), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el TFA y luego se agregó MTBE (400 mL) al residuo. La suspensión se agitó durante 15 min, luego el sólido amarillo se filtró, y la torta de sólido se secó bajo presión reducida para dar 1-(4-aminobutil)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (10,2 g, 97,1% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{16}H_{18}N_8$: 323,17; encontrado 323,1.

Monómero X. 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)- 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-ol.



Paso 1: Síntesis de 6-((4-amino-3-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00522] A una solución de 6-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 1,97 mmol, 1,0 equiv) en dioxano (10,5 mL) y H_2O (3,5 mL) se agregó ácido (1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)borónico (1,16 g, 2,96 mmol, 1,5 equiv), K_3PO_4 (1,26 g, 5,92 mmol, 3,0 equiv), $Pd_2(dba)_3$ (180,85 mg, 197,50 μmol, 0,1 equiv), y SPhos (162,16 mg, 394,99 μmol, 0,2 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. El tubo sellado se calentó a 150 °C durante 20 min bajo microondas. La mezcla de reacción luego se enfrió y se combinaron 6 lotes separados. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (100 mL) y H_2O (100 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 100/1 a 1/4) para dar 6-((4-amino-3-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (6,17 g, 82,9% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Paso 2: Síntesis de 6-((4-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

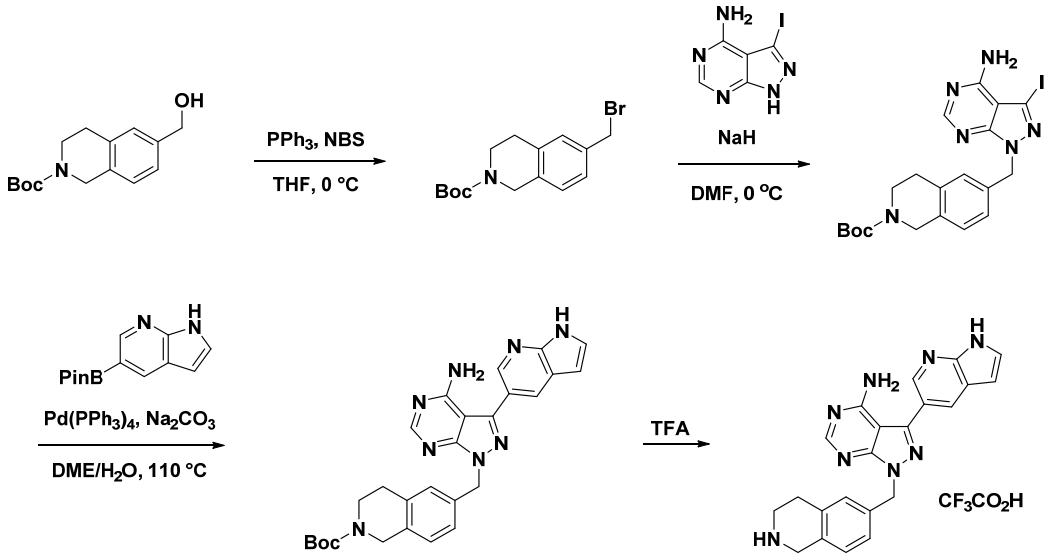
[00523] A una mezcla de 6-((4-amino-3-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1H- indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (6,17 g, 9,86 mmol, 1,0 equiv) en THF (100 mL) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (1 M, 10,84 mL, 1,1 equiv) en una porción a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se agregó a H_2O (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 80 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/1 a 0/1) para dar 6-((4-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (4 g, 79,3% de rendimiento) como un sólido rosado claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{28}H_{29}N_7O_3$: 512,24; encontrado 512,3.

Paso 3: Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)- 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-ol

[00524] A una solución de 6-((4-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (4,5 g, 8,80

mmol, 1,0 equiv) en MeOH (50 mL) se agregó HCl en MeOH (4 M, 50 mL, 22,7 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró bajo presión reducida. Al producto crudo se agregó EtOAc (100 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración bajo N_2 para dar 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-ol (4,1 g, 85,0% de rendimiento, 3HCl) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{23}H_{21}N_7O$: 412,19; encontrado 412,1.

Monómero Y. 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoqui nolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.



Paso 1: Síntesis de 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)- carboxilato de *tert*-butilo

[00525] Una solución de NBS (34,07 g, 191,39 mmol, 4 equiv) en THF (200 mL) se agregó en porciones a una solución de 6-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (12,6 g, 47,85 mmol, 1,0 equiv) y trifenilfosfina (37,65 g, 143,55 mmol, 3,0 equiv) en THF (200 mL) a 0 °C. Luego de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregó EtOAc (150 mL) y la mezcla se lavó con H_2O (200 mL) y salmuera (150 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 100/1 a 10/1) para dar 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (8,56 g, 54,8% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Paso 2: Síntesis de 6-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00526] A una suspensión de 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (9,5 g, 36,40 mmol, 1,0 equiv) en DMF (110 mL) se agregó NaH (1,46 g, 36,40 mmol, 60 % en peso, 1,0 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se agregó una solución de 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (12,47 g, 38,22 mmol, 1,05 equiv) en DMF (40 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó H_2O (1000 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego el precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar 6-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (17,8 g, 76,3% de rendimiento) como un sólido amarillo claro, que se usó el siguiente paso directamente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{20}H_{23}IN_6O_2$: 507,10; encontrado 507,1.

Paso 3: Síntesis de 6-((4-amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

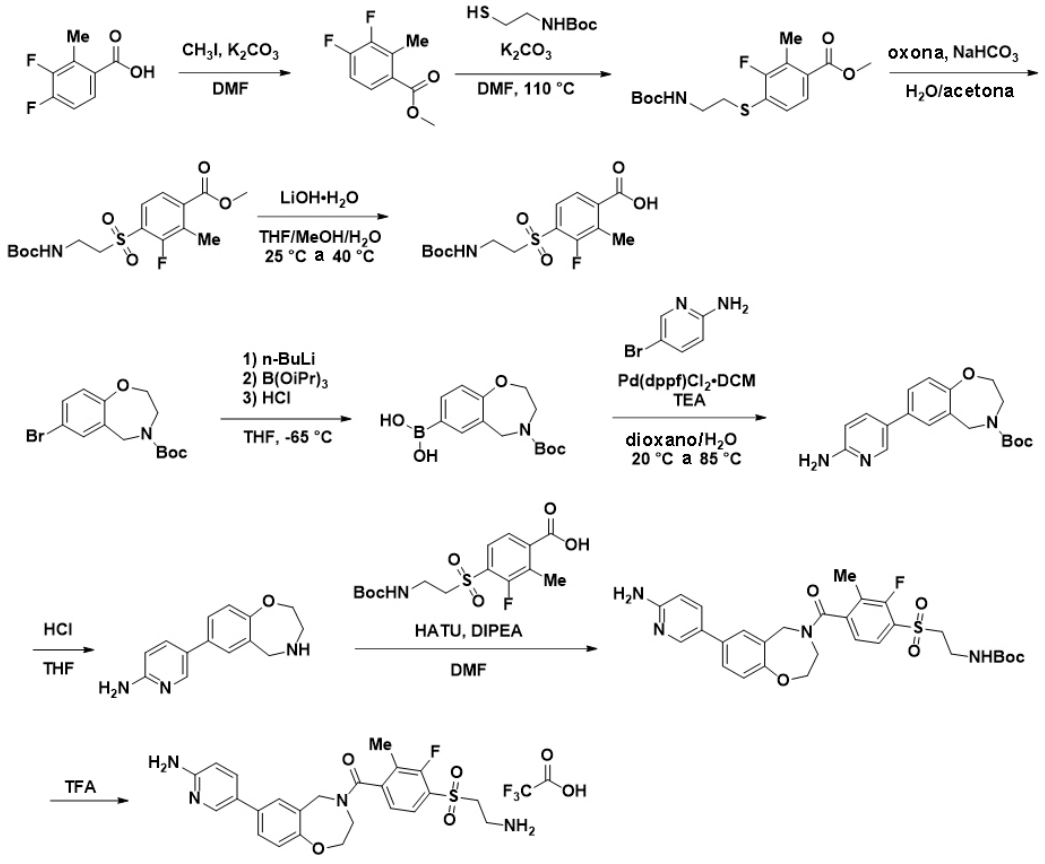
[00527] A una suspensión bifásica de 6-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (6,5 g, 10,14 mmol, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,97 g, 12,16 mmol, 1,2 equiv), y Na_2CO_3 (5,37 g, 50,68 mmol, 5,0 equiv) en diglima (100 mL) y H_2O (50 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1,17 g, 1,01 mmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción luego se enfrió y se particionó entre EtOAc (100 mL) y H_2O (100 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0/1 a 1/4) para dar 6-((4-amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (3,77 g, 72,1% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{27}H_{28}N_8O_2$: 497,24; encontrado 497,3.

Paso 4: Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((1,2,3,4-tetrahidroiso quinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

[00528] Se agregó 6-((4-amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (3,77 g, 7,59 mmol, 1,0 equiv) a TFA (85,36 mL, 1,15 mol, 151,8 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Luego se concentró bajo presión reducida y el

residuo oleoso se trituró con MeCN (3 mL), luego se agregó por goteo a MTBE (200 mL) durante 5 min. El sobrenadante se retiró y luego el precipitado se recogió mediante filtración bajo N_2 para dar el producto, el cual se disolvió en MeCN (20 mL), y finalmente se concentró bajo presión reducida para dar 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (4,84 g, 85,0% de rendimiento, 3TFA) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{22}H_{20}N_8$: 397,19; encontrado 397,2.

Monómero Z. 2,2,2-trifluoroacetato de (4-((2-aminoetil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilfenil)(7- (6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona



Paso 1: Síntesis de 3,4-difluoro-2-metilbenzoato de metilo

[00529] A una solución de ácido 3,4-difluoro-2-metilbenzoico (2 g, 11,62 mmol, 1,0 equiv) en DMF (20 mL) se agregó K_2CO_3 (4,82g, 34,86 mmol, 3,0 equiv) y iodometano (3,26 mL, 52,29 mmol, 4,5 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de 3,4-difluoro-2-metilbenzoato de metilo en DMF (20 mL) se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: Síntesis de 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)tio)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo

[00530] A una solución de 3,4-difluoro-2-metilbenzoato de metilo (2,16 g, 11,28 mmol, 1,0 equiv) en DMF (20 mL) se agregó (2-mercaptoetil)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 11,28 mmol, 1 equiv) y K_2CO_3 (3,12 g, 22,56 mmol, 2,0 equiv) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 110 °C durante 12 h, luego la mezcla se agregó a H_2O (50 mL). La solución acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y la fase orgánica se combinó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 3/1) para dar 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)tio)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (3,0 g, 76% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Paso 3: Síntesis de 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo

[00531] A una solución de 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)tio)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (3,3 g, 9,61 mmol, 1,0 equiv), NaOH (2 M, 4,80 mL, 1,0 equiv), y $NaHCO_3$ (2,42 g, 28,83 mmol, 3,0 equiv) en acetona (30 mL) se agregó peroximonosulfato de potasio (12,35 g, 20,08 mmol, 2,1 equiv). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y luego la mezcla se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 3/1) para dar 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (2,1 g, 58,2% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M-56 + H] calculado para $C_{16}H_{22}FNO_6S$: 320,12; encontrado 320,1

Paso 4: Síntesis de ácido 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilbenzoico

[00532] A una solución de 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (2,1 g, 5,59 mmol, 1,0 equiv) en THF (20 mL), MeOH (10 mL) y H_2O (10 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (704,16 mg, 16,78 mmol, 3,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 h. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el MeOH. La fase acuosa se neutralizó con HCl 0,5N y luego se extrajo con EtOAc (5 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con

salmuera (2 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar ácido 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilbenzoico (2,01 g, 97,1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M-100 + H] calculado para $C_{15}H_{20}FNO_6S$: 262,11; encontrado 262,1.

Paso 5: Síntesis de ácido (4-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)borónico

[00533] A una solución de 7-bromo-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (4 g, 12,19 mmol, 1,0 equiv) en THF (80 mL) a -60 °C se agregó $B(OiPr)_3$ (4,58 g, 24,38 mmol, 5,60 mL, 2,0 equiv) y luego se agregó por goteo *n*-BuLi (2,5 M, 12,19 mL, 2,5 equiv) en *n*-hexano. La reacción se agitó a -65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se detuvo con HCl 1N (12,25 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar ácido (4-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)borónico (3,5 g, crudo) como un aceite amarillo claro, que se usó en el siguiente paso directamente. LCMS (ESI) *m/z*: [M-100 + H] calculado para $C_{14}H_{20}BNO_5$: 194,15; encontrado 194,2.

Paso 6: Síntesis de 7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00534] A una solución de ácido (4-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)borónico (4,2 g, 14,33 mmol, 1,0 equiv) en H_2O (20 mL) y dioxano (60 mL) se agregó 5-bromopiridin-2-amina (2,48 g, 14,33 mmol, 1,0 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (1,17 g, 1,43 mmol, 0,1 equiv) y Et_3N (4,35 g, 42,99 mmol, 5,98 mL, 3,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 85 °C durante 12 h. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se volcó sobre H_2O (15 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 40 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 1/8) para dar 7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (3,3 g, 65,0% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{19}H_{23}N_3O_3$: 342,18; encontrado 342,2.

Paso 7: Síntesis de 5-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)piridin-2-amina

[00535] A una solución de 7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (3,3 g, 9,67 mmol, 1,0 equiv) en THF (40 mL) se agregó HCl en EtOAc (4 M, 100 mL, 41,38 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (3 x 15 mL) y luego se secó bajo presión reducida para dar 5-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo [f][1,4]oxazepin-7-il)piridin-2-amina (3 g, 95,1% de rendimiento, 2HCl) como un sólido amarillo claro.

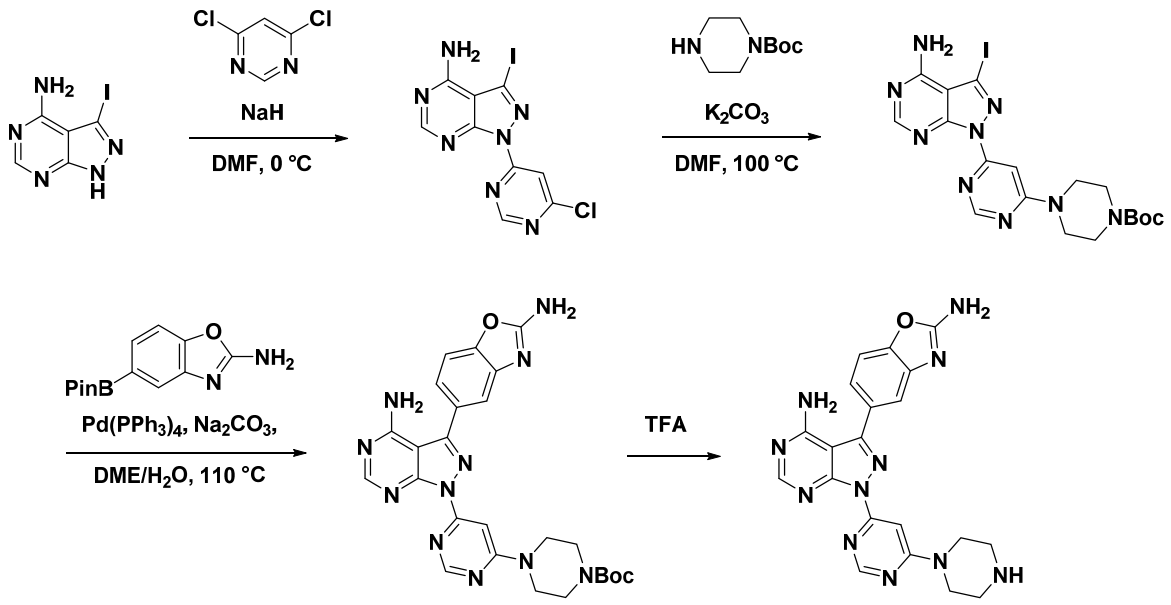
Paso 8: Síntesis de (2-((4-(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-carbonil)-2-fluoro-3-metilfenil)sulfonil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[00536] A una solución de ácido 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilbenzoico (690,08 mg, 1,91 mmol, 1,0 equiv) en DMF (10 mL) se agregó HATU (1,09 g, 2,86 mmol, 1,5 equiv) y DIPEA (1,66 mL, 9,55 mmol, 5 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se agregó 5-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)piridin-2-amina (0,6 g, 1,91 mmol, 1,0 equiv, 2HCl). La mezcla se agitó durante 2 h, luego se agregó H_2O (40 mL). La mezcla se agitó durante 5 min y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH 1/0 a 10/1) para dar (2-((4-(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-carbonil)-2-fluoro-3-metilfenil)sulfonil)etil)carbamato de *tert*-butilo (0,538 g, 47,4% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{29}H_{33}FN_4O_6S$: 585,22; encontrado 585,3.

Paso 9: Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de (4-((2-aminoetil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilfenil)(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona

[00537] Una solución (2-((4-(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-carbonil)-2-fluoro-3-metilfenil)sulfonil)etil)carbamato de *tert*-butilo (0,538 g, 920,20 μmol, 1,0 equiv) en TFA (10,35 mL, 139,74 mmol, 151,85 equiv) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución luego se concentró bajo presión reducida. El residuo oleoso se trituró con MeCN (1 mL) y luego se agregó por goteo a MTBE (30 mL) durante 10 min. El sobrenadante se retiró y luego el precipitado se recogió mediante filtración bajo N_2 para dar 2,2,2-trifluoroacetato de (4-((2-aminoetil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilfenil)(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (0,50 g, 87,4% de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{24}H_{25}FN_4O_4S$: 485,17; encontrado 485,1.

Monómero AA. 5-(4-amino-1-(6-(piperazin-1-il)pirimidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

[00538] A una suspensión de 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5 g, 19,16 mmol, 1,0 equiv) en DMF (60 mL) se agregó NaH (804,53 mg, 20,11 mmol, 60 % en peso, 1,05 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción luego se agregó 4,6-dicloropirimidina (3,42 g, 22,99 mmol, 1,2 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, luego la mezcla de reacción se agregó a H_2O (600 mL). La suspensión luego se filtró para dar el producto (7,1 g, 99,2% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_9H_5ClIN_7$: 373,94; encontrado 373,9.

Paso 2: Síntesis de 4-(6-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00539] A una solución de 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5 g, 13,39 mmol, 1,0 equiv) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,99 g, 16,06 mmol, 1,2 equiv) en DMF (50 mL) se agregó K_2CO_3 (3,70 g, 26,77 mmol, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 h, luego se agregó a H_2O (500 mL). La suspensión luego se filtró para dar el producto (6,2 g, 88,5% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{18}H_{22}IN_9O_2$: 524,09; encontrado 524,2.

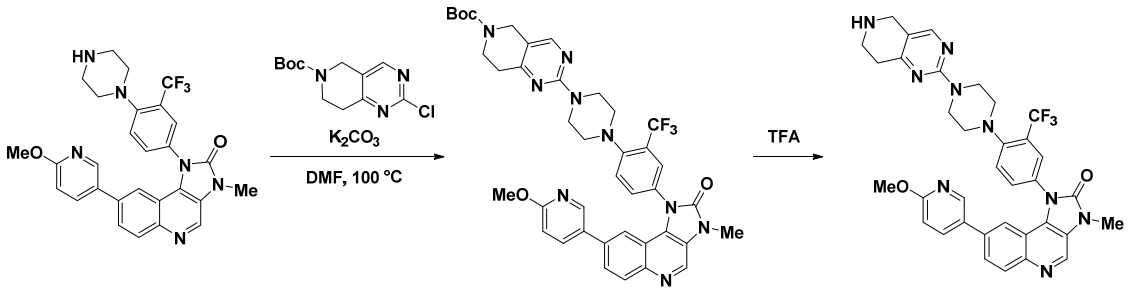
Paso 3: Síntesis de 4-(6-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00540] A una suspensión bifásica de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (3,08 g, 11,85 mmol, 1,0 equiv), 4-(6-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,2 g, 11,85 mmol, 1,0 equiv) y Na_2CO_3 (6,28 g, 59,24 mmol, 5,0 equiv) en H_2O (100 mL) y DME (200 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1,37 g, 1,18 mmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 24 h y luego la mezcla se filtró para dar una torta de sólido. El sólido se agregó a dioxano (20 mL) y se agitó a 110 °C durante 60 min, luego se filtró para dar el producto (3,5 g, 55,8% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{25}H_{27}N_{11}O_3$: 530,24; encontrado 530,3.

Paso 4: Síntesis de 5-(4-amino-1-(6-(piperazin-1-il)pirimidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina como sal de ácido trifluoroacético

[00541] Una solución de 4-(6-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,5 g, 6,61 mmol, 1,0 equiv) en TFA (35 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida y el material crudo resultante se disolvió en MeCN (20 mL) y se agregó por goteo a MTBE (500 mL). El sólido resultante luego se filtró para dar el producto (5,5 g, 91,9% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{20}H_{19}N_{11}O$: 430,19; encontrado 430,1.

Monómero AB. 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(4-(4-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona como sal de ácido trifluoroacético.



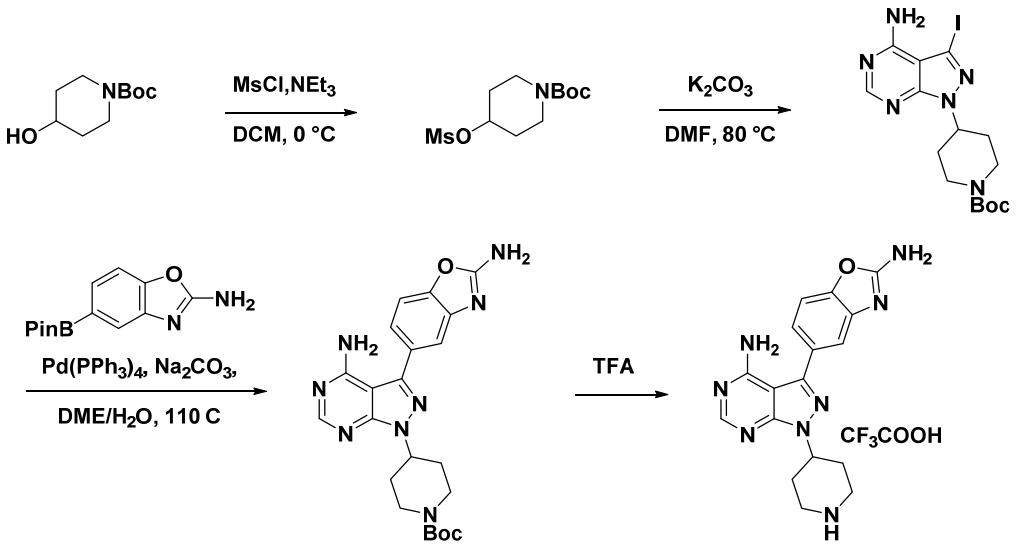
Paso 1: Síntesis de 2-(4-(4-(8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00542] A una mezcla de 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona (0,3 g, 561,24 µmol, 1,0 equiv) y 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (151,38 mg, 561,24 µmol, 1,0 equiv) en DMF (5 mL) se agregó K_2CO_3 (193,92 mg, 1,40 mmol, 2,5 equiv). La mezcla se agitó a 100 °C durante 14 h, luego se agregó H_2O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL) y las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 30/1 a 15/1) para dar el producto (0,30 g, 69,6% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{40}H_{40}F_3N_9O_4$: 768,33; encontrado 768,5.

Paso 2: Síntesis de 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(4-(4-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona

[00543] Una solución de 2-(4-(4-(8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,8 g, 1,04 mmol, 1,0 equiv) en TFA (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se concentró y el residuo se disolvió en MeCN (5 mL), luego la solución se agregó por goteo a MTBE (150 mL). El precipitado se filtró y el sólido se secó bajo presión reducida para dar el producto (600 mg, 70,6% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{35}H_{32}F_3N_9O_2$: 668,27; encontrado 668,3.

Monómero AC. 5-(4-amino-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00544] A una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4 g, 19,87 mmol, 1,0 equiv) y Et_3N (3,87 mL, 27,82 mmol, 1,4 equiv) en DCM (40 mL) se agregó MsCl (2,15 mL, 27,82 mmol, 1,4 equiv) a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó H_2O (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el producto (5,62 g, 101% de rendimiento crudo) como un sólido amarillo que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: Síntesis de 4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00545] A una suspensión de 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5 g, 19,16 mmol, 1,0 equiv) y 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,62 g, 20,11 mmol, 1,05 equiv) en DMF (100 mL) se agregó K_2CO_3 (5,29 g, 38,31 mmol, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se agregó a H_2O (400 mL) a 0 °C. El precipitado resultante se filtró para dar el producto (5,0 g, 58,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{15}H_{21}IN_6O_2$: 445,09; encontrado 445,1.

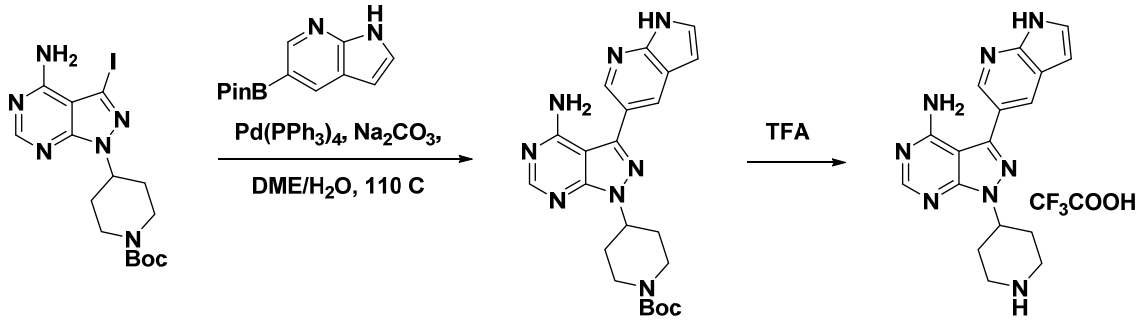
Paso 3: Síntesis de 4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00546] A una suspensión de 4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 11,25 mmol, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (3,51 g, 13,51 mmol, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (5,96 g, 56,27 mmol, 5,0 equiv) en H_2O (50 mL) y DME (100 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1,30 g, 1,13 mmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se particionó entre EtOAc (100 mL) y H_2O (100 mL) y luego la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc (30 mL) y se filtró para dar el producto (3,6 g, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{22}H_{26}N_8O_3$: 451,22; encontrado 451,3.

Paso 4: Síntesis de 5-(4-amino-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina como sal de ácido trifluoroacético

[00547] Una solución de 4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,4 g, 3,11 mmol, 1,0 equiv) en TFA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida y el sólido crudo se disolvió en MeCN (20 mL). La solución se agregó por goteo a MTBE (100 mL) y el sólido resultante se filtró para dar el producto (1,6 g, 85,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{17}H_{18}N_8O_3$: 351,17; encontrado 351,1.

Monómero AD. 1-(piperidin-4-il)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina como sal de ácido trifluoroacético.



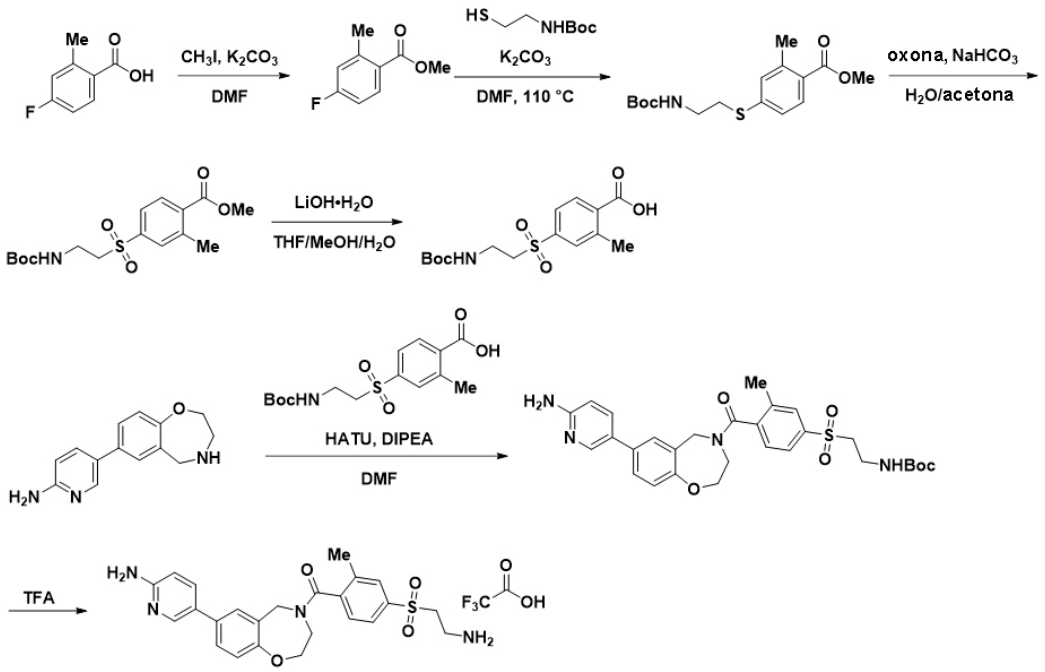
Paso 1: Síntesis de 4-(4-amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00548] A una suspensión de 5-(4,4,5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (857,12 mg, 3,51 mmol, 1,2 equiv), 4-(4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 2,93 mmol, 1,0 equiv) y Na_2CO_3 (1,55 g, 14,63 mmol, 5,0 equiv) en DME (20 mL) y H_2O (10 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (338,13 mg, 292,62 µmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se particionó entre EtOAc (50 mL) y H_2O (50 mL) y la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc (10 mL), se filtró, la torta de sólido se secó bajo presión reducida para dar el producto (1,0 g, 78,7% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso 2: Síntesis de 1-(piperidin-4-il)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina como sal de ácido trifluoroacético

[00549] Una solución de 4-(4-amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 3,45 mmol, 1,0 equiv) en TFA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo crudo se disolvió en MeCN (20 mL). La solución se agregó por goteo a MTBE (100 mL) y el sólido resultante se filtró para dar el producto (1,19 g, 74,2% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{17}H_{18}N_8$: 335,18; encontrado 335,1.

Monómero AE. (4-((2-aminoetil)sulfonil)-2-metilfenil)(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona.



Paso 1: Síntesis de 4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo

[00550] A una solución de ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico (86 g, 557,94 mmol, 1,0 equiv) en DMF (900 mL) se agregó K_2CO_3 (231,33 g, 1,67 mol, 3,0 equiv) y iodometano (79,19 g, 557,94 mmol, 34,73 mL, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de 4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo en DMF (900 mL) se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: Síntesis de 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)tio)-2-metilbenzoato de metilo

[00551] A una solución de 4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (93,8 g, 557,94 mmol, 1,0 equiv) en DMF (900 mL) se agregó (2-mercaptoetil)carbamato de *tert*-butilo (98,91 g, 557,97 mmol, 1,0 equiv) y K_2CO_3 (154,23 g, 1,12 mol, 2,0 equiv). La reacción se agitó a 110 °C durante 12 h, luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a H_2O (1000 mL). La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 x 600 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0→25%) dio el producto deseado como un sólido incoloro (144 g, 79% de rendimiento).

Paso 3: Síntesis de 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-2-metilbenzoato de metilo

[00552] A dos lotes separados que contenían una solución de 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)tio)-2-metilbenzoato de metilo (72 g, 221,25 mmol, 1,0 equiv), NaOH (2 M, 110,6 mL, 1,0 equiv), y $NaHCO_3$ (55,76 g, 663,75 mmol, 3,0 equiv) en acetona (750 mL) se agregó peroximonosulfato de potasio (284,28 g, 462,41 mmol, 2,1 equiv). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, luego los dos lotes se combinaron y luego la mezcla se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 1500 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 500 mL), se secó, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0→25%) dio el producto deseado como un sólido blanco (120 g, 76% de rendimiento).

Paso 4: Síntesis de ácido 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-2-metilbenzoico

[00553] A una solución de 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-2-metilbenzoato de metilo (35 g, 97,92 mmol, 1,0 equiv) en THF (200 mL), MeOH (100 mL) y H_2O (100 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (12,33 g, 293,77 mmol, 3,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el MeOH. La fase acuosa se neutralizó con HCl 0,5N y el precipitado resultante se aisló mediante filtración. La torta de sólido se lavó con H_2O (3 x 20 mL) para dar el producto deseado como un sólido blanco (25 g, 74% de rendimiento).

Paso 5: Síntesis de (2-((4-(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-carbonil)-3-metilfenil)sulfonil)etil)carbamato de *tert*-butilo

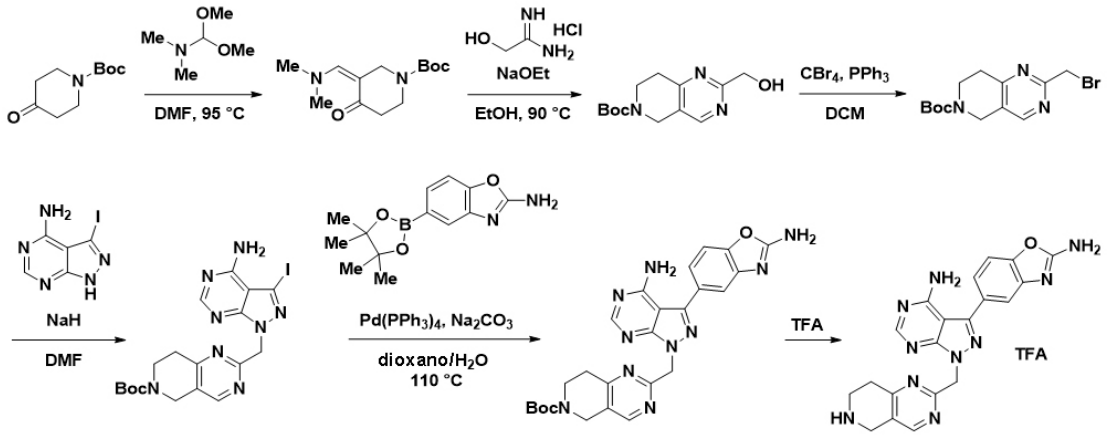
[00554] A una solución de ácido 4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-2-metilbenzoico (9,7 g, 28,25 mmol, 1,0 equiv) y 5-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)piridin-2-amina (8,88 g, 28,25 mmol, 1,0 equiv, 2HCl) en DMF (120 mL) se agregó HATU

(16,11 g, 42,37 mmol, 1,5 equiv) y DIPEA (18,25 g, 141,24 mmol, 24,60 mL, 5,0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego la mezcla de reacción se volcó sobre H_2O (1000 mL). La mezcla se agitó durante 5 min y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar el producto crudo. El producto crudo se trituró con EtOAc (100 mL), se filtró, y la torta de sólido se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado como un sólido blanco (14 g, 87% de rendimiento).

Paso 6: Síntesis de (4-((2-aminoetil)sulfonil)-2-metilfenil)(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona

[00555] Una solución (2-((4-(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-carbonil)-3-metilfenil)sulfonil)etil)carbamato de *tert*-butilo (19 g, 33,53 mmol, 1,0 equiv) en TFA (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se concentró la solución bajo presión reducida. El residuo se trituró con MeCN (30 mL) y luego se agregó por goteo a MTBE (600 mL) y se agitó durante 20 min. La suspensión se filtró y el sólido resultante se disolvió en MeCN (30 mL) y se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro (24 g, sal de TFA). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{24}H_{26}N_4O_4S$:467,18; encontrado 467,1.

Monómero AF. 5-(4-amino-1-((5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina.



Paso 1: Síntesis de (*Z*)- 3-((dimetilamino)metilen)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00556] Una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (15 g, 75,28 mmol, 1,0 equiv) y 1,1-dimetoxi-*N*,*N*-dimetilmetanamina (11,00 mL, 82,81 mmol, 1,1 equiv) en DMF (105 mL) se agitó a 95 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se concentró bajo

presión reducida y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30 mL) y se lavó con salmuera (3 x 30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado como un sólido amarillo (10,1 g, 53% de rendimiento).

Paso 2: Síntesis de 2-(hidroximetil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00557] A una solución de NaOEt (1,98 g, 29,10 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (70 mL) se agregó (*Z*)- 3-((dimetilamino)metilen)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,4 g, 29,10 mmol, 1,0 equiv) y clorhidrato de 2-hidroxiacetimidamida (3,54 g, 32,01 mmol, 1,1 equiv*).* La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h, luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se particionó con EtOAc (40 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (40 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secó, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (25% EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado como un sólido amarillo (7,24 g, 94% de rendimiento).

Paso 3: Síntesis de 2-(bromometil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00558] A una solución de 2-(hidroximetil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (6,24 g, 23,52 mmol, 1,0 equiv) y PPh_3 (12,34 g, 47,04 mmol, 2,0 equiv) en DCM (140 mL) se agregó CBr_4 (14,82 g, 44,69 mmol, 1,9 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se particionó entre EtOAc (20 mL) y H_2O (20 mL), la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secó, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (14% EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado como un sólido amarillo (3,6 g, 47% de rendimiento).

Paso 4: Síntesis de 2-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00559] A una solución de 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,59 g, 6,09 mmol, 1,0 equiv) en DMF (15 mL) se agregó NaH (243,73 mg, 6,09 mmol, 60 % en peso, 1,0 equiv) a 0 °C. La suspensión se agitó durante 30 min y luego se agregó 2-(bromometil)-7,8-

dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (2,2 g, 6,70 mmol, 1,1 equiv). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se volcó sobre H_2O a 0 °C y el precipitado se recogió mediante filtración para dar el producto deseado como un sólido marrón (2,5 g, 66% de rendimiento).

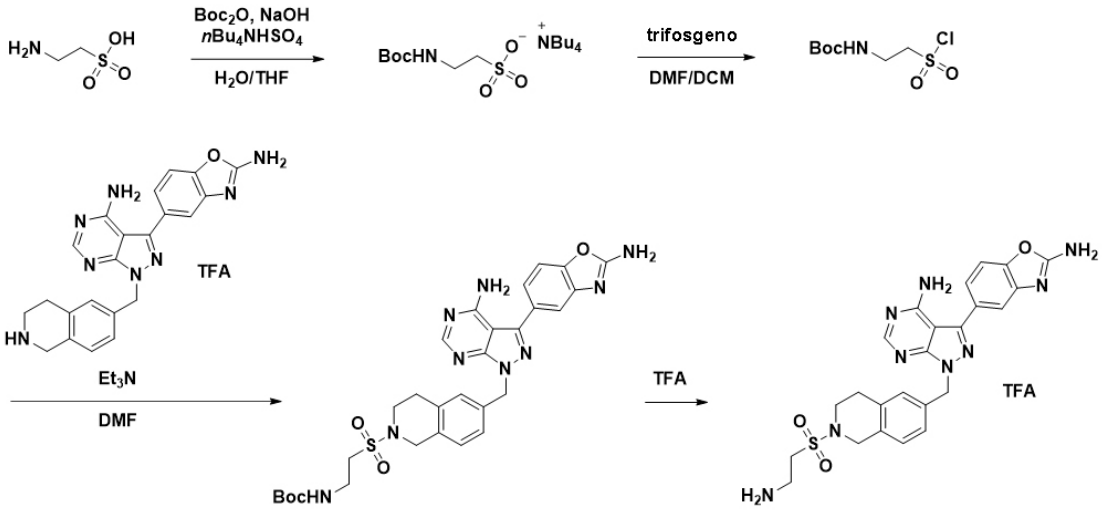
Paso 5: Síntesis de 2-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00560] A una solución de 2-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (4,55 g, 8,95 mmol, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (2,79 g, 10,74 mmol, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (4,74 g, 44,76 mmol, 5,0 equiv) en dioxano (70 mL) y H_2O (35 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1,03 g, 895,11 μmol, 0,1 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 h, luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre H_2O a 0 °C. El precipitado se filtró, y la torta de sólido se secó bajo presión reducida. El producto crudo se lavó con EtOAc (50 mL) para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro (3,14 g, 68% de rendimiento).

Paso 6: Síntesis de 5-(4-amino-1-((5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina

[00561] Una solución de 2-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (3,14 g, 6,10 mmol, 1,0 equiv) en TFA (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en MeCN (7 mL) y se agregó a MTBE (700 mL). El precipitado se recogió mediante filtración para dar el producto deseado como un sólido marrón (4,25 g, 92% de rendimiento, 3 TFA). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{20}H_{18}N_{10}O$: 415,18; encontrado 415,1.

Monómero AG. 5-(4-amino-1-((2-((2-aminoetil)sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina.



Paso 1: Síntesis de *N*-Boc-taurina como sal de tetrabutilamonio

[00562] A una solución de ácido 2-aminoetansulfónico (10,00 mL, 79,91 mmol, 1,0 equiv) en THF (60 mL) y NaOH acuoso (2 M, 40 mL, 1,0 equiv) se agregó Boc_2O (18,31 g, 83,90 mmol, 1,05 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, luego la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL). La fase acuosa se diluyó con H_2O (450 mL), se trató con $LiOH•H_2O$ (3,35 g, 79,83 mmol, 1,0 equiv) y nBu_4NHSO_4 (27,13 g 79,90 mmol, 1,0 equiv) y se agitó durante 30 min. Esta mezcla se extrajo con DCM (3 x 80 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado como un sólido incoloro (34,26 g, 91% de rendimiento).

Paso 2: Síntesis de (2-(clorosulfonil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[00563] A una solución de *N*-Boc-taurina como sal de tetrabutilamonio (4,7 g, 10,05 mmol, 1,0 equiv) en DCM (42 mL) se agregó DMF (77,32 µL, 1,00 mmol, 0,1 equiv) seguida por una solución de trifosgeno (0,5 M, 8,04 mL, 0,4 equiv) en DCM a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La solución de (2-(clorosulfonil)etil)carbamato de *tert*-butilo (2,45 g, crudo) en DCM se usó directamente en el siguiente paso.

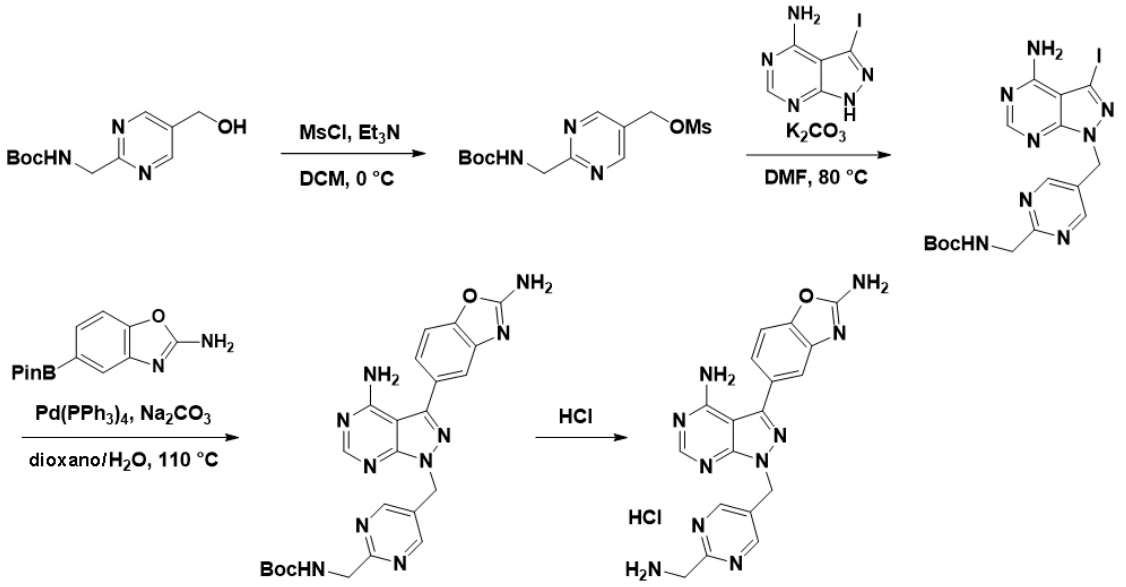
Paso 3: Síntesis de (2-((6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[00564] A una solución de 5-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (6,04 g, 9,44 mmol, 1,0 equiv, 2TFA) en DMF (40 mL) se agregó Et_3N (7,88 mL, 56,63 mmol, 6,0 equiv). Se agregó una solución de (2-(clorosulfonil)etil)carbamato de *tert*-butilo en DCM (42 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el DCM y la solución resultante se purificó mediante cromatografía en fase reversa (MeCN/H_2O 15→45%) para dar el producto deseado como un sólido blanco (5,8 g, 83% de rendimiento, TFA). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{29}H_{33}N_9O_5S$: 620,24; encontrado 620,3.

Paso 4: Síntesis de 5-(4-amino-1-((2-((2-aminoetil)sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina

[00565] Una solución de (2-((6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil)etil)carbamato de *tert*-butilo (5,8 g, 9,36 mmol, 1,0 equiv) en TFA (48 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en MeCN (30 mL) y se agregó por goteo sobre MTBE (200 mL). La mezcla se agitó durante 5 min y se filtró, la torta de filtrado se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado como un sólido amarillo (3,6 g, 62% de rendimiento, 2,2TFA). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{24}H_{25}N_9O_3S$: 520,19; encontrado 520,1.

Monómero AH. ((5-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirimidin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



Paso 1: Síntesis de metansulfonato de (2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-5-il)metilo

[00566] A una solución de ((5-(hidroximetil)pirimidin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (4,2 g, 17,55 mmol, 1,0 equiv) en DCM (42 mL) a 0 °C se agregó Et_3N (7,33 mL, 52,66 mmol, 3,0 equiv) seguida por MsCl (2,41 g, 21,06 mmol, 1,63 mL, 1,2 equiv). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, y luego se agregó H_2O (15 mL). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (5 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secó, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (5,5 g, 98,7% de rendimiento) como un sólido incoloro.

Paso 2: Síntesis de ((5-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirimidin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

[00567] A una solución de metansulfonato de (2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-5-il)metilo (5,47 g, 17,24 mmol, 1,2 equiv) y 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina (3,75 g, 14,37 mmol, 1,0 equiv) en DMF (55 mL) a temperatura ambiente se agregó K_2CO_3 (5,96 g, 43,10 mmol, 3 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h, luego se volcó H_2O (100 mL) y salmuera (20 mL) sobre la mezcla de reacción. La solución se extrajo con EtOAc (10 x 30 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante

cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH 0→30%) dio el producto deseado (2 g, 28,9% de rendimiento) como un sólido amarillo.

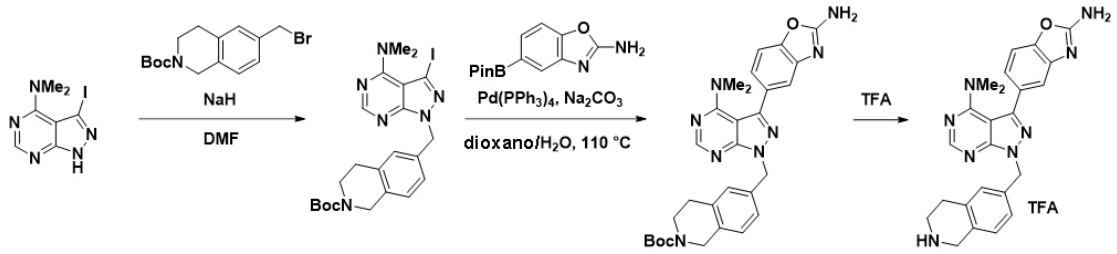
Paso 3: Síntesis de ((5-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirimidin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

[00568] A una solución de ((5-((4-amino-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirimidin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (2 g, 4,15 mmol, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol-2-amina (1,13 g, 4,35 mmol, 1,05 equiv) y Na_2CO_3 (688,39 mg, 8,29 mmol, 2,0 equiv) en dioxano (20 mL) y H_2O (10 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (479,21 mg, 414,70 µmol, 0,1 equiv). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h, luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y la torta de sólido se lavó con MeOH (3 x 10 mL). El material filtrado se concentró bajo presión reducida para eliminar el MeOH y luego se agregó por goteo sobre H_2O (50 mL). La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtrado se lavó con H_2O (3 x 10 mL). La torta de sólido se agitó en MeOH (20 mL) durante 30 min. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtrado se lavó con MeOH (3 x 8 mL). La torta de filtrado se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado (1,03 g, 48,9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{23}H_{24}N_{10}O_3$: 489,21; encontrado 489,2.

Paso 4: Síntesis de 5-(4-amino-1-{[2-(aminometil)pirimidin-5-il]metil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1,3-benzoxazol-2-amina

[00569] A ((5-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirimidin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,205 mmol, 1,0 equiv) se agregó HCl concentrado (850 µL, 10,2 mmol, 50 equiv). La reacción se agitó durante 1 h y luego se volcó sobre acetona (3 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetona, y se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado (80 mg, 92% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{18}H_{16}N_{10}O$: 389,16; encontrado 389,0.

Monómero AI. 5-(4-(dimetilamino)-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina como sal de ácido trifluoroacético.



Paso 1: Síntesis de 6-((4-(dimetilamino)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00570] A una solución de 3-iodo-*N*,*N*-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (3,6 g, 12,45 mmol, 1,0 equiv) en DMF (36 mL) a 0 °C se agregó NaH (523,00 mg, 13,08 mmol, 60 % en peso, 1,05 equiv). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción luego se agregó una solución de 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (4,47 g, 13,70 mmol, 1,1 equiv) en DMF (18 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se agregó a H_2O fría (200 mL) y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar el producto deseado (6 g, 71,9% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 2: Síntesis de 6-((3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

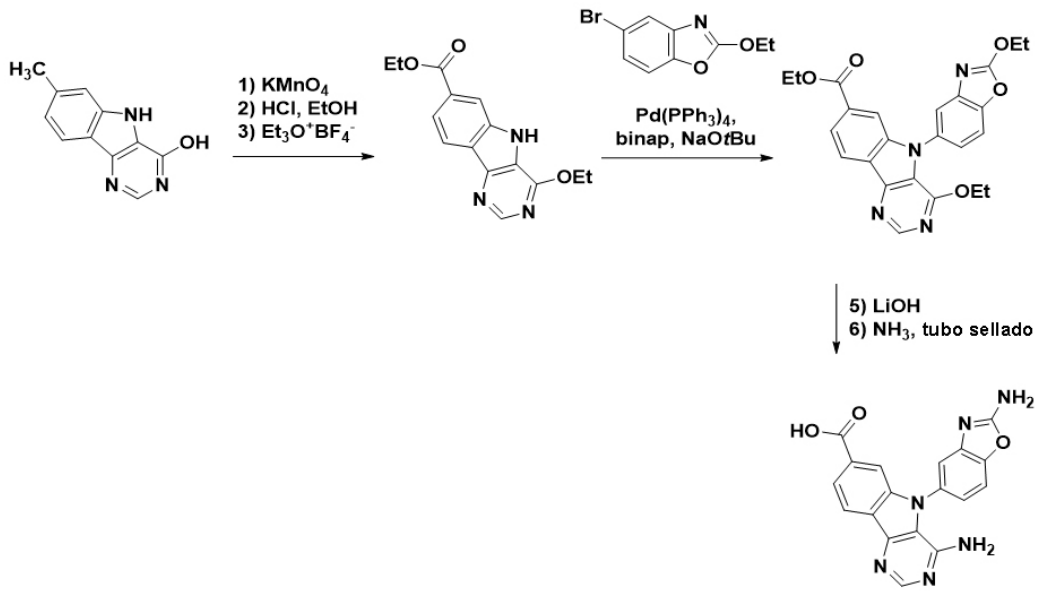
[00571] A una solución de 6-((4-(dimetilamino)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 2,96 mmol, 1,0 equiv) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (922,81 mg, 3,55 mmol, 1,2 equiv) en dioxano (24 mL) y H_2O (12 mL) se agregó Na_2CO_3 (1,57 g, 14,78 mmol, 5,0 equiv) y $Pd(PPh_3)_4$ (341,66 mg, 295,66 µmol, 0,1 equiv). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se volcó sobre H_2O fría (200 mL) y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió mediante filtración. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 5→100%) dio el producto deseado (1,2 g, 72,3% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso 3: Síntesis de 5-(4-(dimetilamino)-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina

[00572] Una solución de 6-((3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,7 g, 3,14 mmol, 1,0 equiv) en TFA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30

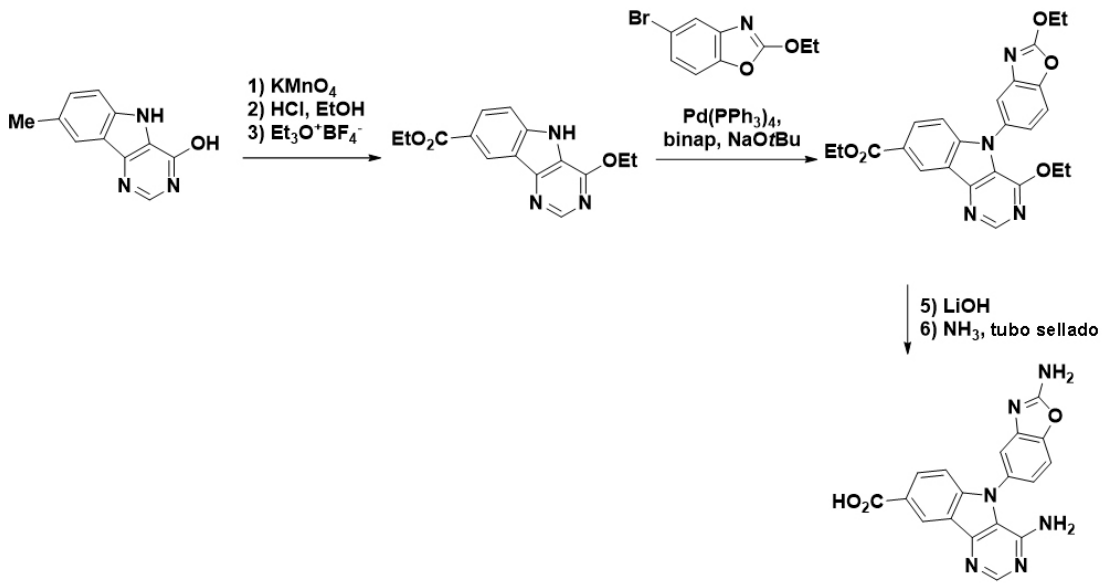
min. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se agregó a MeCN (10 mL) y la solución se agregó por goteo sobre MTBE (200 mL). El sólido resultante se disolvió en MeCN (30 mL) y la solución se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (1,67 g, 92,9% de rendimiento,) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{24}H_{24}N_8O$: 441,22; encontrado 441,2.

Monómero AJ. ácido 4-amino-5-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-5H-pirimido[5,4-b]indol-7-carboxílico.



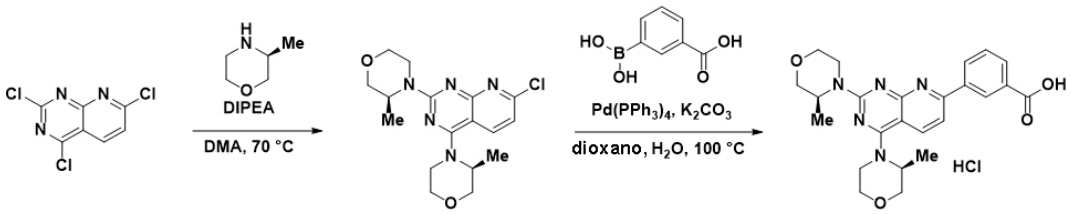
[00573] Este monómero puede prepararse a partir de 7-metil-5H-pirimido[5,4-b]indol-4-ol por oxidación bencílica al ácido carboxílico, conversión al etiléster, seguidas por *O*-etilación con tetrafluoroboroato de trietiloxonio. La arilación mediada por paladio seguida por hidrólisis del éster y amoniólisis final provee el monómero.

Monómero AK. ácido 4-amino-5-(2-aminobenzo[d]oxazo-5-il)-5H-pirimido[5,4-b]indol-8-carboxílico.



[00574] Este monómero puede prepararse siguiendo una ruta similar a la usada para preparar el monómero precedente, pero usando el material de partida isomérico de 8-metil-5H-pirimido[5,4-b]indol-4-ol. La oxidación bencílica al ácido carboxílico, conversión al etiléster, seguidas por *O*-etilación con tetrafluoroboroato de trietiloxonio y arilación mediada por paladio, seguidas por hidrólisis del éster y amoniólisis final proveen el monómero.

Monómero AL. ácido 3-(2,4-bis((*S*)-3-metilmorfolino)-4a,8a-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico.



Paso 1: Síntesis de (3*S*)-4-[7-cloro-2-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d] pirimidin-4-il] 3-metil-morfolina

[00575] A una solución de 2,4,7-tricloropirido[2,3-d]pirimidina (4,0 g, 17,06 mmol, 1,0 equiv) en DMA (10 mL) se agregó (3*S*)-3-metilmorfolina (4,31 g, 42,65 mmol, 2,5 equiv) y DIPEA (5,51 g, 42,65 mmol, 7,43 mL, 2,5 equiv). La solución de la reacción se calentó a 70 °C durante 48 h. La reacción suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se volcó sobre H_2O fría (50 mL) para precipitar un sólido. El sólido se filtró y la torta de filtrado se enjuagó con H_2O, y se secó bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 0→100%)

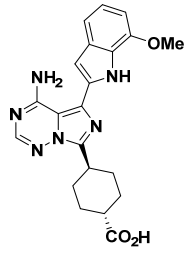
para dar (3*S*)-4-[7-cloro-2-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d] pirimidin-4-il] 3-metil-morfolina (3,5 g, 56,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{17}H_{22}ClN_5O_2$: 364,15; encontrado 364,2

Paso 2: Síntesis de ácido 3-[2,4-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]benzoico

[00576] A una solución de (3*S*)-4-[7-cloro-2-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-4-il] -3-metil-morfolina (2 g, 5,50 mmol, 1,0 equiv) y ácido 3-boronobenzoico (1,09 g, 6,60 mmol, 1,2 equiv) en 1,4-dioxano (40 mL) se agregó una solución de K_2CO_3 (911,65 mg, 6,60 mmol, 1,2 equiv) en H_2O (4 mL), seguida por $Pd(PPh_3)_4$ (317,60 mg, 274,85 µmol, 0,05 equiv). La solución se desgasificó durante 10 min y se llenó nuevamente con N_2, luego la mezcla de reacción se calentó a 100 °C bajo N_2 durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se acidificó con HCl (2N) hasta pH 3, y la fase acuosa se lavó con EtOAc (3 x 20 mL). La fase acuosa se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 50%→100%) para dar clorhidrato de ácido 3-[2,4-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]benzoico (2,5 g, 89,9% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{24}H_{27}N_5O_4$: 450,21; encontrado 450,2.

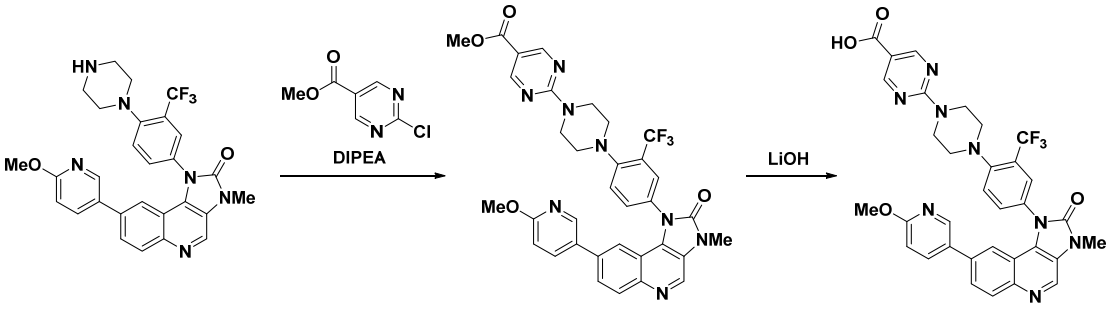
[00577] Referencia para la preparación de este monómero: Menear, K.; Smith, G.C.M.; Malagu, K.; Duggan, H.M.E.; Martin, N.M.B.; Leroux, F.G.M. 2012. *Pyrido-, pyrazo- and pyrimido-pyrimidine derivates as mTOR inhibitors*. US8101602. Kudos Pharmaceuticals, Ltd, que se incorpora a modo de referencia en su totalidad.

Monómero AM. ácido (1r,4r)-4-[4-amino-5-(7-metoxi-1H-indol-2-il)imidazo[4,3-f][1,2,4]triazin-7-il]ciclohexano-1-carboxílico



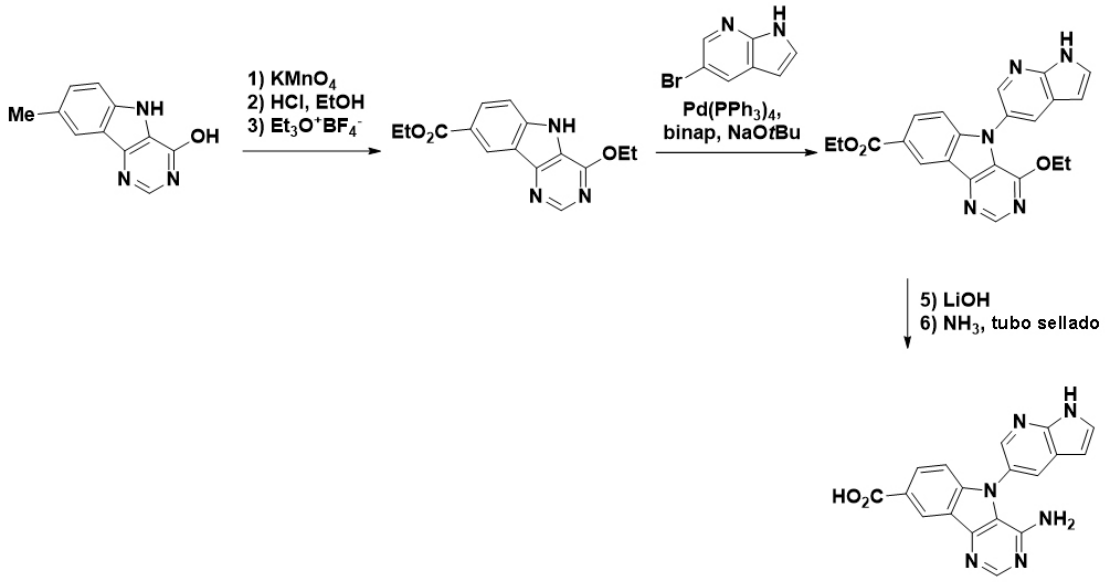
[00578] Este monómero, también conocido como OSI-027 (CAS# = 936890-98-1), es un compuesto disponible comercialmente. Al momento de la elaboración de esta solicitud, estaba disponible para su adquisición de diversos proveedores.

Monómero AN. ácido 2-(4-(4-(8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



[00579] Preparación de este monómero se realiza por reacción de BGT226 con 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo, seguida por hidrólisis del éster, para dar el monómero del título.

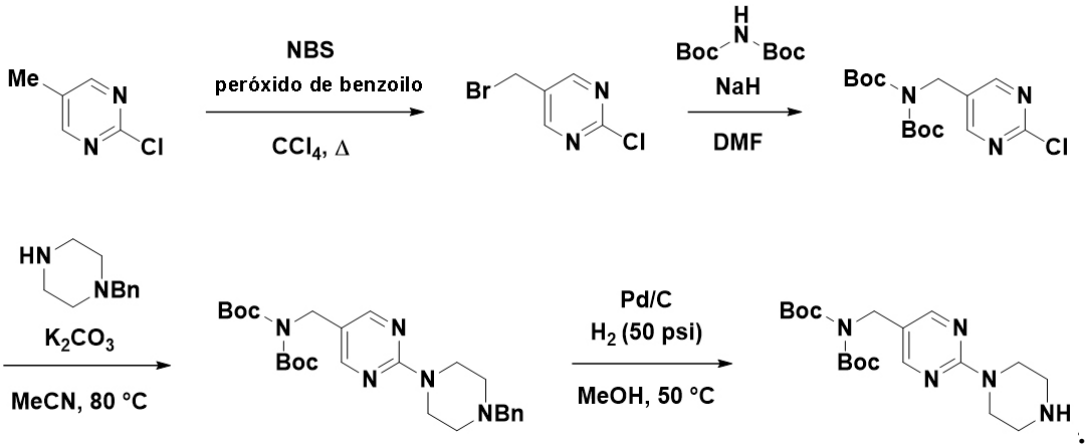
Monómero AO. ácido 4-amino-5-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H-pirimido[5,4-b]indol-8-carboxílico



[00580] Este monómero puede prepararse a partir de 7-metil-5H-pirimido[5,4-b]indol-4-ol por oxidación bencílica al ácido carboxílico, conversión al etiléster, seguidas por *O*-etilación con tetrafluoroboroato de trietiloxonio. La arilación mediada por paladio seguida por hidrólisis del éster y amoniólisis final provee el monómero.

Preparación de preconectores y postconectores

Unidad de construcción A. N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-{[2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il]metil}carbamato de *tert*-butilo.



Paso 1: Síntesis de 5-(bromometil)-2-cloropirimidina

[00581] A una solución de 2-cloro-5-metilpirimidina (92 g, 715,62 mmol, 1,0 equiv) en CCl_4 (1000 mL) se agregó NBS (178,31 g, 1,00 mol, 1,4 equiv) y peróxido de benzoilo (3,47 g, 14,31 mmol, 0,02 equiv). La mezcla se agitó a 76 °C durante 18 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se filtró y la torta de sólido se lavó con DCM (150 mL). La solución resultante se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 0/1) para dar el producto (70,8 g, 47,7% de rendimiento crudo) como un aceite amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_5H_4BrClN_2$: 206,93; encontrado 206,9.

Paso 2: Síntesis de N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

[00582] A una solución de N-*tert*-butoxicarbonilcarbamato de *tert*-butilo (36,89 g, 169,79 mmol, 0,74 equiv) en DMF (750 mL) se agregó NaH (6,88 g, 172,09 mmol, 60 % en peso, 0,75 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se agregó 5-(bromometil)-2-cloro-pirimidina (47,6 g, 229,45 mmol, 1,0 equiv) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15,5 h. La mezcla luego se volcó sobre H_2O (1600 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 200 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 0/1) para dar el producto (70 g, crudo) como un sólido amarillo, que se usó en el paso siguiente directamente.

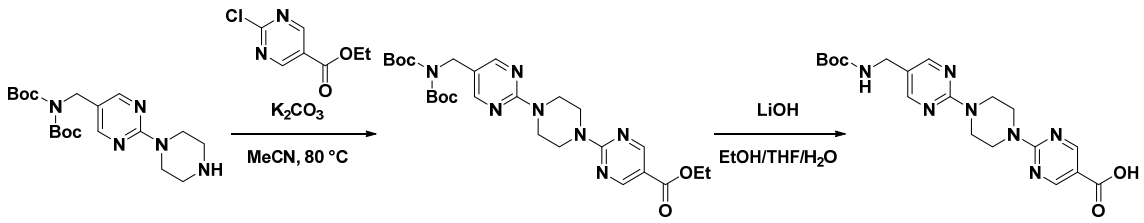
Paso 3: Síntesis de N-*tert*-butoxicarbonil-N-[(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil]carbamato de *tert*-butilo

[00583] A una solución de 1-bencilpiperazina (30,44 g, 122,16 mmol, 1,0 equiv, 2HCl) en MeCN (550 mL) se agregó N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (42 g, 122,16 mmol, 1,0 equiv) y K_2CO_3 (84,42 g, 610,81 mmol, 5,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 61 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc (150 mL) y la mezcla se filtró. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 0/1) para dar el producto (45 g, 74% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 4: Síntesis de N-*tert*-butoxicarbonil-N-[(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil]carbamato de *tert*-butilo

[00584] A una solución de N-[[2-(4-bencilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]metil]-N-*tert*-butoxicarbonil-carbamato de *tert*-butilo (24 g, 49,63 mmol, 1,0 equiv) en MeOH (600 mL) se agregó Pd/C (24 g, 47,56 mmol, 10 % en peso, 1,0 equiv) bajo argón. La mezcla se desgasificó bajo presión reducida y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 50 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y la torta de filtrado se lavó con MeOH (500 mL). La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH 1/0 a 0/1) para dar el producto (25,5 g, 68% de rendimiento) como un sólido blanco.

Unidad de construcción B. ácido 2-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



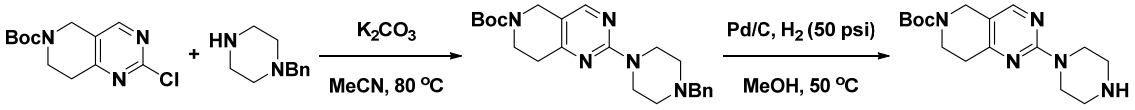
Paso 1: Síntesis de 2-(4-(5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

[00585] A una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (2,37 g, 12,71 mmol, 1,0 equiv) y N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (5 g, 12,71 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (80 mL) se agregó K_2CO_3 (5,27 g, 38,12 mmol, 3,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se volcó sobre H_2O (200 mL) y la suspensión se filtró. El material filtrado se lavó con H_2O (80 mL) y se secó bajo presión reducida para dar el producto (6,1 g, 87% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 2: Síntesis de ácido 2-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00586] A una solución de 2-(4-(5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (5 g, 9,20 mmol, 1,0 equiv) en H_2O (50 mL), EtOH (15 mL) y THF (50 mL) se agregó $LiOH \bullet H_2O$ (1,54 g, 36,79 mmol, 4,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. La mezcla luego se concentró para eliminar el THF y el EtOH y luego la mezcla se diluyó con H_2O (55 mL) y se acidificó (pH=3) con HCl acuoso (1 N). La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con H_2O (36 mL). La torta de filtrado se secó bajo presión reducida para dar el producto (2,7 g, 69,3%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{19}H_{25}N_7O_4$: 416,21; encontrado 416,1.

Unidad de construcción C. 2-(piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin- 6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo



Paso 1: Síntesis de 2-(4-bencilpiperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

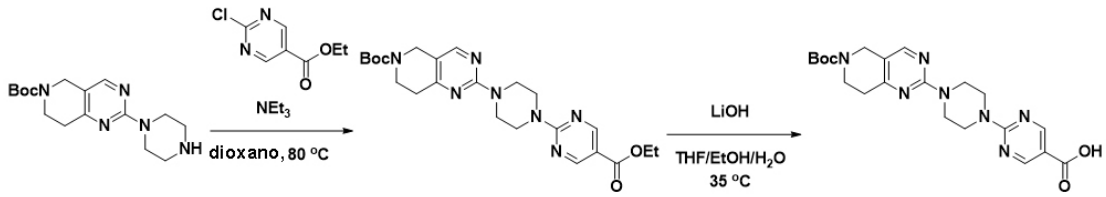
[00587] A una solución de 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (15 g, 55,61 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (150 mL) se agregó 1-bencilpiperazina (11,76 g, 66,73 mmol, 1,2 equiv) y K_2CO_3 (46,12 g, 333,67 mmol, 6,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 27 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 0/1) para dar el producto (20,2 g, 80% de

rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{23}H_{31}N_5O_2$: 410,26; encontrado 410,1.

Paso 2: Síntesis de 2-(piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00588] A una solución de 2-(4-bencilpiperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (8 g, 19,53 mmol, 1,0 equiv) en MeOH (200 mL) se agregó Pd/C (8 g, 19,53 mmol, 10 % en peso, 1,0 equiv) bajo argón. La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 50 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de filtrado se lavó con MeOH (150 mL). La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se lavó con éter de petróleo (60 mL) para dar el producto (9,25 g, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{16}H_{25}N_5O_2$: 320,21; encontrado 320,2.

Unidad de construcción D. ácido 2-(4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



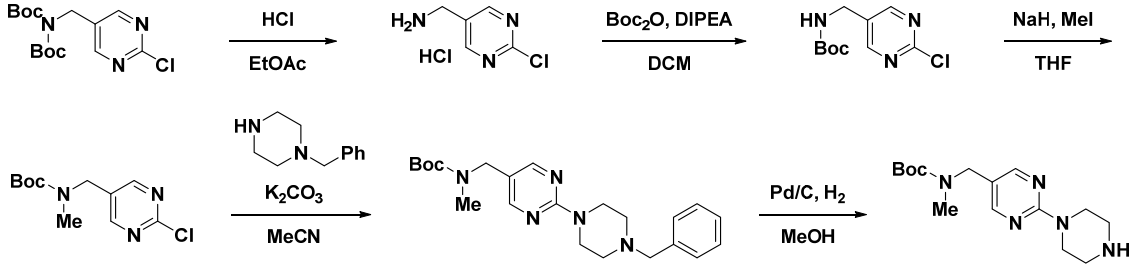
Paso 1: Síntesis de 2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00589] A una solución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (4,09 g, 21,92 mmol, 1,0 equiv) en dioxano (80 mL) se agregó 2-(piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (7 g, 21,92 mmol, 1,0 equiv) y Et_3N (9,15 mL, 65,75 mmol, 3,0 equiv). La mezcla se agitó a 90 °C durante 64 h. La solución se volcó sobre H_2O (200 mL) y luego la mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con H_2O (100 mL) seguida por éter de petróleo (60 mL). La torta de filtrado se secó bajo presión reducida para dar el producto (10,1 g, 92% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{23}H_{31}N_7O_4$: 470,25; encontrado 470,4.

Paso 2: Síntesis de ácido 2-(4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00590] A una solución de 2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (6,0 g, 12,78 mmol, 1,0 equiv) en THF (40 mL), EtOH (20 mL) y H_2O (40 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (1,07 g, 25,56 mmol, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 15 h. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el EtOH. La mezcla luego se diluyó con H_2O (500 mL) y se ajustó a pH 3 con HCl acuoso (1 N). La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con H_2O (80 mL) seguida por éter de petróleo (80 mL). La torta de filtrado se secó bajo presión reducida para dar el producto (3,8 g, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{21}H_{27}N_7O_4$: 442,22; encontrado 442,3.

Unidad de construcción E. metil((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



Paso 1: Síntesis de (2-cloropirimidin-5-il)metanamina

[00591] A una solución de N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (28 g, 81,44 mmol, 1,0 equiv) en EtOAc (30 mL) se agregó HCl en EtOAc (260 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (100 mL). La torta de sólido se secó bajo presión reducida para dar el producto (14,3 g, 96,6% de rendimiento, HCl) como un sólido blanco.

Paso 2: Síntesis de ((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

[00592] A una solución de (2-cloropirimidin-5-il)metanamina (13 g, 72,21 mmol, 1,0 equiv, HCl) en DCM (130 mL) se agregó DIPEA (20,41 mL, 144,42 mmol, 1,8 equiv) y Boc_2O (16,59 mL, 72,21 mmol, 1,0 equiv), luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se agregó a H_2O (100 mL) y luego la fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Luego la fase orgánica combinada se lavó con NH_4Cl saturado (2 x 200 mL) y salmuera (2 x 200 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel

de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 1/1) para dar el producto (12 g, 68,2% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 3: Síntesis de ((2-cloropirimidin-5-il)metil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

[00593] A una solución de ((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (11 g, 45,14 mmol, 1,0 equiv) y MeI (14,05 mL, 225,70 mmol, 5,0 equiv) en THF (150 mL) se agregó NaH (1,99 g, 49,65 mmol, 60 % en peso, 1,1 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h y luego la reacción se detuvo con H_2O (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 3/1) para dar el producto (9 g, 77,4% de rendimiento) como un sólido blanco.

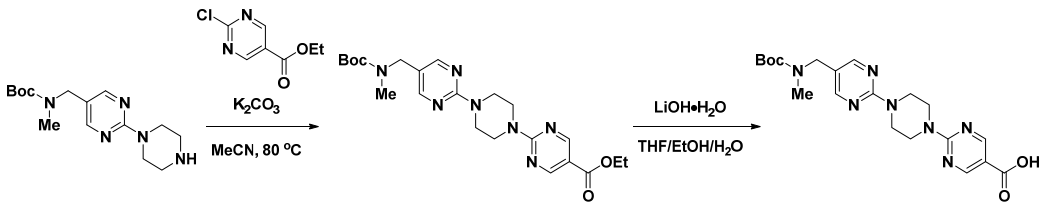
Paso 4: Síntesis de ((2-(4-bencilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

[00594] A una solución de ((2-cloropirimidin-5-il)metil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (9 g, 34,92 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (90 mL) se agregó 1-bencilpiperazina (8,70 g, 34,92 mmol, 1,0 equiv, 2HCl), y K_2CO_3 (24,13 g, 174,61 mmol, 5,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 h. La mezcla luego se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 1/1) para dar el producto (12 g, 86,4% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 5: Síntesis de metil((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

[00595] A una solución de ((2-(4-bencilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (12 g, 30,19 mmol, 1,0 equiv) en MeOH (120 mL) se agregó Pd/C (2 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 y luego la mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 1/1) para dar material semipuro (9 g) como un aceite amarillo. Se agregó éter de petróleo al residuo y la solución se agitó a -60 °C hasta observarse un sólido. La suspensión se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto (4,07 g, 55,6% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{15}H_{25}N_5O_2$: 308,21; encontrado 308,1.

Unidad de construcción F. ácido 2-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



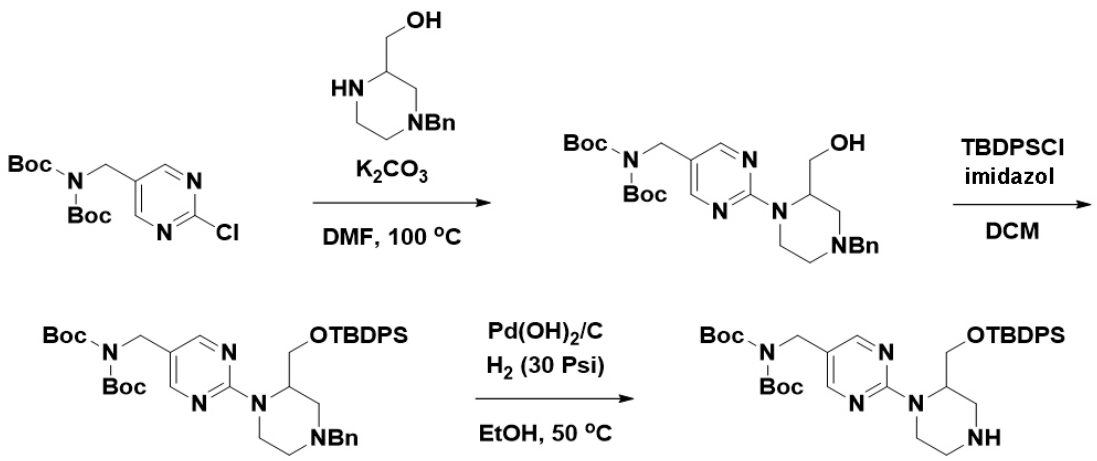
Paso 1: Síntesis de 2-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

[00596] A una mezcla de metil((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (4,3 g, 13,99 mmol, 1,0 equiv) y 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (2,87 g, 15,39 mmol, 1,1 equiv) en MeCN (20 mL) se agregó K_2CO_3 (3,87 g, 27,98 mmol, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 1/1) para dar el producto (4,7 g, 71,3% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 2: Síntesis de ácido 2-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00597] A una solución de 2-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (6 g, 13,11 mmol, 1,0 equiv) en THF (100 mL), EtOH (30 mL), y H_2O (30 mL) se agregó LiOH•H_2O (1,10 g, 26,23 mmol, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el EtOH y luego se neutralizó por la adición de HCl 1N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar el producto (5,11 g, 90,1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{20}H_{27}N_7O_4$: 430,22; encontrado 430,2.

Unidad de construcción G. N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-(2-((*tert*-butil(difenil)silil)oximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



Paso 1: Síntesis de N-((2-(4-bencil-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)-N-*tert*-butoxicarbonil-carbamato de *tert*-butilo

[00598] A una solución de N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (18,33 g, 53,32 mmol, 1,1 equiv) y (4-bencilpiperazin-2-il)metanol (10 g, 48,48 mmol, 1,0 equiv) en DMF (100 mL) se agregó K_2CO_3 (13,40 g, 96,95 mmol, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregó H_2O (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto (7,3 g, 29,3% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{27}H_{39}N_5O_5$: 514,31; encontrado 514,5

Paso 2: Síntesis de N-((2-(4-bencil-2-((*tert*-butil(difenil)silil)oximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)-N-*tert*-butoxicarbonil-carbamato de *tert*-butilo

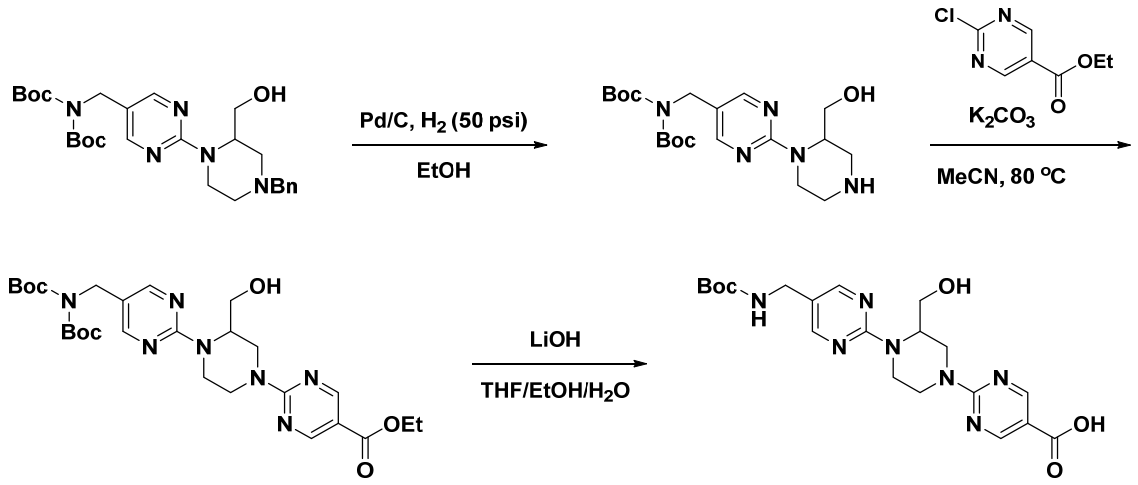
[00599] A una solución de N-((2-(4-bencil-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)-N-*tert*-butoxicarbonil-carbamato de *tert*-butilo (2,3 g, 4,48 mmol, 1,0 equiv) en DCM (30 mL) se agregó imidazol (609,69 mg, 8,96 mmol, 2,0 equiv) y TBDPSCl (1,73 mL, 6,72 mmol, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla luego se lavó con H_2O (100mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 20/1 a 3/1) para dar el producto (4 g, 59,4% de

rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{43}H_{57}N_5O_5Si$: 752,42; encontrado 752,4.

Paso 3: Síntesis de N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-(2-((*tert*-butil(difenil)silil)oximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

[00600] A una solución de N-((2-(4-bencil-2-((*tert*-butil(difenil)silil)oximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)-N-*tert*-butoxicarbonil-carbamato de *tert*-butilo (3,3 g, 4,39 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (10 mL) se agregó $Pd(OH)_2/C$ (1 g, 10 % en peso). La mezcla se calentó a 50 °C bajo H_2 (30 psi) durante 30 h. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/EtOH 20/1 a 3/1) para dar el producto (1,44 g, 45,6% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{36}H_{51}N_5O_5Si$: 662,38; encontrado 662,3.

Unidad de construcción H. ácido 2-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



Paso 1: Síntesis de N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-(2-(hidroximetil)piperazin-1-yl） pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

[00601] A una solución de N-((2-(4-bencil-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)-N-*tert*-butoxicarbonil-carbamato de *tert*-butilo (3 g, 5,84 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (40 mL) se agregó Pd/C (2 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2, luego se agitó bajo H_2 (50 psi) a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y luego se concentró bajo presión reducida

para dar el producto (1,6 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{20}H_{33}N_5O_5$: 424,26; encontrado 424,3.

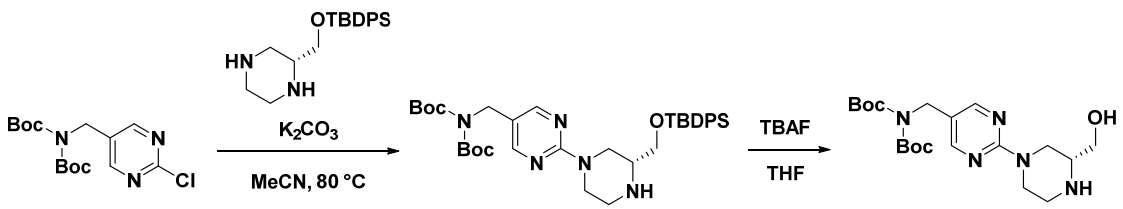
Paso 2: Síntesis de 2-(4-(5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

[00602] A una solución de N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (1,4 g, 3,31 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (20 mL) se agregó K_2CO_3 (2,28 g, 16,53 mmol, 5,0 equiv) y 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (616,84 mg, 3,31 mmol, 1,0 equiv). La solución se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre H_2O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 20/1 a 3/1) para dar el producto (1,6 g, 66,7% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{27}H_{39}N_7O_7$: 574,30; encontrado 574,4.

Paso 3: Síntesis de ácido 2-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00603] A una solución de 2-(4-(5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,4 g, 2,44 mmol, 1,0 equiv) en THF (6 mL) y EtOH (6 mL) a 0 °C se agregó una solución de $LiOH•H_2O$ (512,07 mg, 12,20 mmol, 5,0 equiv) en H_2O (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el EtOH. La fase acuosa se ajustó a pH 3 con HCl 0,1 M y la suspensión resultante se filtró. La torta de sólido se secó bajo presión reducida para dar el producto (613,14 mg, 55,6% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{20}H_{27}N_7O_5$: 446,22; encontrado 446,2.

Unidad de construcción I. N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-({2-[(3*R*)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}metil)carbamato de *tert*-butilo



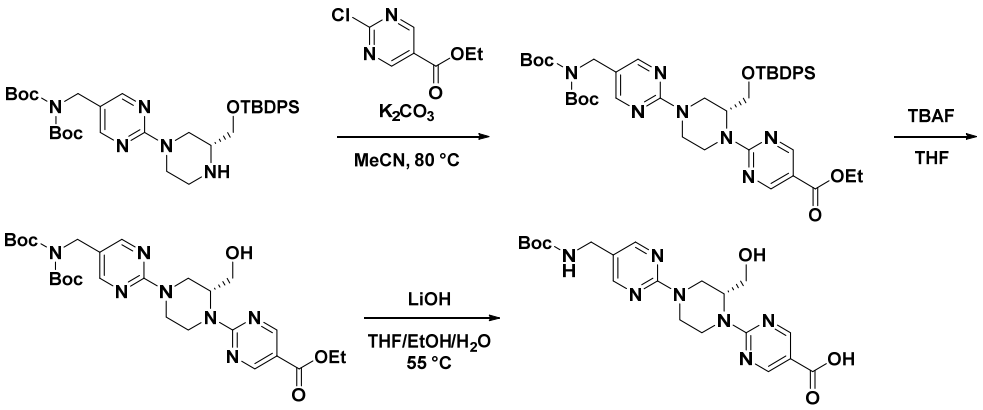
Paso 1: Síntesis de (*R*)- N-*tert*-butoxicarbonil-((2-(3-(((*tert*-butildifenilsilil)-oxi)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

[00604] A una solución de N-*tert*-butoxicarbonil-((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (24,24 g, 70,51 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (300 mL) se agregó (*R*)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazina (25 g, 70,51 mmol, 1,0 equiv) y K_2CO_3 (29,24 g, 211,53 mmol, 3,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 mL), se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0→100%) dio el producto deseado (46,5 g, 94% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 2: Síntesis de N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-({2-[(3*R*)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}metil)carbamato de *tert*-butilo

[00605] A una solución de (*R*)- N-*tert*-butoxicarbonil-((2-(3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (12 g, 18,13 mmol, 1,0 equiv) en THF (120 mL) se agregó TBAF (1 M, 23,93 mL, 1,3 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se volcó sobre H_2O (300 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se combinaron, se lavó con salmuera (80 mL), se secó, se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0→20%) dio el producto deseado (5 g, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Unidad de construcción J. ácido 2-{4-[5-({[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}pirimidin-5-carboxílico



Paso 1: Síntesis de (*R*)- 2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

[00606] A una solución de (*R*)- N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-(3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (31,5 g, 45,21 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (350 mL) se agregó 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (8,44 g, 45,21 mmol, 1,0 equiv) y K_2CO_3 (18,75 g, 135,63 mmol, 3,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (150 mL), y se filtró para eliminar las sales inorgánicas. El material filtrado luego se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0→100%) dio el producto deseado (33,5 g, 89% de rendimiento).

Paso 2: Síntesis de (*R*)- 2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

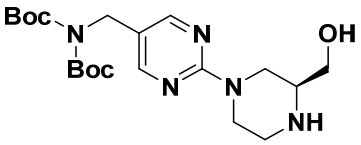
[00607] A una solución de (*R*)- 2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (36,5 g, 44,95 mmol, 1,0 equiv) en THF (300 mL) se agregó TBAF (1 M, 59,33 mL, 1,32 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, luego la mezcla de reacción se volcó sobre H_2O (500 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secó, se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0→100%) dio el producto deseado (17 g, 64% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 3: Síntesis de ácido (*R*)-2-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00608] A una solución de (*R*)- 2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (17 g, 29,64 mmol, 1,0 equiv) en H_2O (160 mL), EtOH (80 mL) y THF (160 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (4,97 g, 118,54 mmol, 4,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. A la mezcla luego se agregó $LiOH•H_2O$ (1,01 g, 24,00 mmol, 0,81 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante otras 9 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (150 mL), y se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el EtOH. La mezcla se acidificó (pH = 5) con HCl 1 N, se filtró, y la torta de filtrado se lavó con H_2O (2 x 30

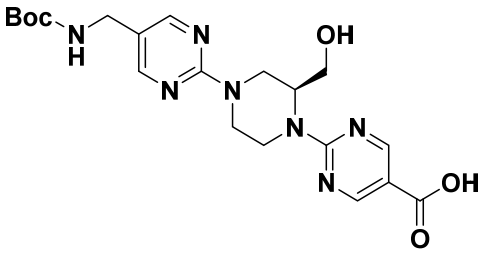
mL). La torta de filtrado se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado (9,2 g, 67% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{20}H_{27}N_7O_5$: 446,22; encontrado 446,1.

Unidad de construcción K. N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-({2-[(3*S*)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}metil)carbamato de *tert*-butilo.



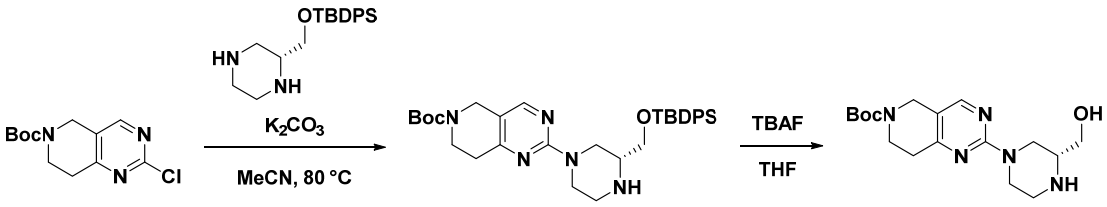
[00609] Esta unidad de construcción se prepara por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción I usando [(2*S*)-piperazin-2-il]metanol.

Unidad de construcción L. ácido 2-[(2*S*)-4-[5-({[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



[00610] Esta unidad de construcción se prepara a partir de la Unidad de construcción K por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción J.

Unidad de construcción M. 2-[(3*R*)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo.



Paso 1: Síntesis de (*R*)- 2-(3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-metil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

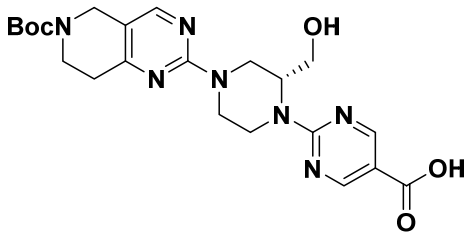
[00611] A una solución de (*R*)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazina (25 g, 70,51 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (250 mL) se agregó K_2CO_3 (29,24 g, 211,53 mmol, 3,0 equiv) y

2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (17,12 g, 63,46 mmol, 0,9 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 17 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0→100%) dio el producto deseado (31 g, 73,5% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{33}H_{45}N_5O_3Si$: 588,34; encontrado 588,2.

Paso 2: Síntesis de (*R*)- 2-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

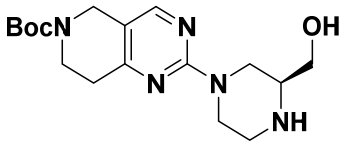
[00612] A una mezcla de (*R*)- 2-(3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (12 g, 20,41 mmol, 1,0 equiv) en THF (120 mL) se agregó TBAF (1,0 M, 24,50 mL, 1,2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se volcó sobre H_2O (100 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó, se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0→10%) dio el producto deseado (6 g, 84,1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{17}H_{27}N_5O_3$: 350,22; encontrado 350,2.

Unidad de construcción N. ácido 2-[(2*R*)-4-{6-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



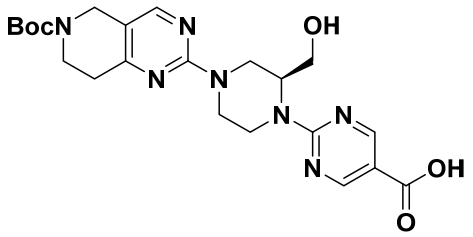
[00613] Esta unidad de construcción se prepara a partir de la Unidad de construcción M por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción J.

Unidad de construcción O. 2-[(3*S*)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo.



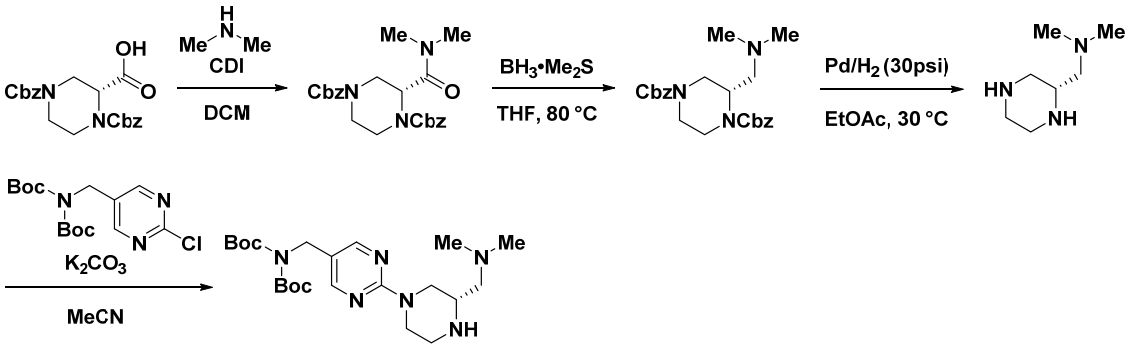
[00614] Esta unidad de construcción se prepara por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción I usando 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo y [(2*S*)-piperazin-2-il]metanol.

Unidad de construcción P. ácido 2-[(2*S*)-4-{6-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



[00615] Esta unidad de construcción se prepara a partir de la Unidad de construcción O por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción J.

Unidad de construcción Q. N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-({2-[(3*S*)-3-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}metil)carbamato de *tert*-butilo.



Paso 1: Síntesis de (*R*)- 2-(dimetilcarbamoil)piperazin-1,4-dicarboxilato de dibencilo

[00616] A una solución de CDI (12,21 g, 75,30 mmol, 1,2 equiv) en DCM (300 mL) a 0 °C se agregó ácido (*R*)-1,4-bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-carboxílico (25 g, 62,75 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, luego se agregó dimetilamina (8,51 mL, 92,87 mmol, 1,5 equiv, HCl). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción luego se agregó a H_2O (200 mL), y la fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secó, se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 50→100%) dio el producto deseado (23,5 g, 88,0% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 2: Síntesis de (*S*)- 2-((dimetilamino)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de dibencilo

[00617] A una solución de (*R*)- 2-(dimetilcarbamoil)piperazin-1,4-dicarboxilato de dibencilo (28 g, 65,81 mmol, 1,0 equiv) en THF (300 mL) a 0 °C se agregó $BH_3 \bullet Me_2S$ (10 M, 13,16 mL, 2,0 equiv). La mezcla de reacción luego se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se agregó MeOH (50 mL). Luego de agitar durante otra hora, la mezcla se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 50→100%) dio el producto deseado (18 g, 66,5% de rendimiento) como un aceite amarillo.

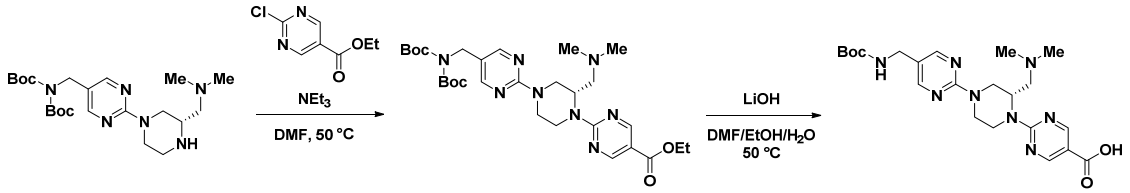
Paso 3: Síntesis de (*R*)-N,N-dimetil-1-(piperazin-2-il)metanamina

[00618] A una solución de (*S*)- 2-((dimetilamino)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de dibencilo (18 g, 43,74 mmol, 1,0 equiv) en EtOAc (200 mL) se agregó Pd/C (1,5 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó bajo presión reducida y se purgó con H_2 tres veces. La suspensión se agitó bajo H_2 (30 psi) a 30 °C durante 5 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celite y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (6 g, 95,8% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso 4: Síntesis de N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-((3*S*)-3-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

[00619] A una solución de (*R*)-N,N-dimetil-1-(piperazin-2-il)metanamina (2,8 g, 19,55 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (40 mL) se agregó N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (6,72 g, 19,55 mmol, 1,0 equiv) y K_2CO_3 (5,40 g, 39,10 mmol, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (3 x 10 mL). El material filtrado luego se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→100%) dio el producto deseado (5,3 g, 57,8% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{22}H_{38}N_6O_4$: 451,31; encontrado 451,2.

Unidad de construcción R. ácido 2-[(2*S*)-4-[5-({[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]-2-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



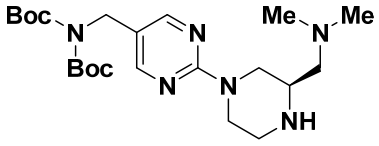
Paso 1: Síntesis de (*S*)- 2-(4-(5-(((bi-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

[00620] A una solución de (*S*)- N-*tert*-butoxicarbonil((2-(3-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (3,26 g, 7,24 mmol, 1,0 equiv) en DMF (30 mL) se agregó Et_3N (3,02 mL, 21,71 mmol, 3,0 equiv) y 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (1,47 g, 7,86 mmol, 1,1 equiv). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h y luego se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (4,35 g, crudo) como una solución en DMF (30 mL), que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{29}H_{44}N_8O_6$: 601,35; encontrado 601,5.

Paso 2: Síntesis de ácido (*S*)-2-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-pirimidin-2-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

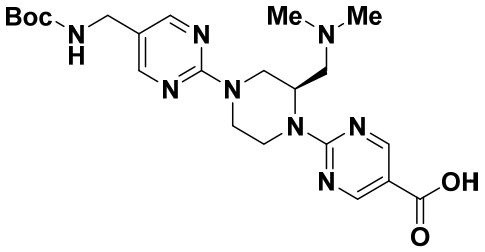
[00621] A una solución de (*S*)- 2-(4-(5-(((bi-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-pirimidin-2-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (4,35 g, 7,24 mmol, 1,0 equiv) en DMF (30 mL) se agregó DMF (50 mL), EtOH (30 mL), y H_2O (30 mL). A la solución luego se agregó $LiOH•H_2O$ (3 g, 71,50 mmol, 9,9 equiv) a 50 °C. La reacción se agitó a 50 °C durante 36 h. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl 0,5 N, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en fase reversa ($MeCN/H_2O$ 2→30%) dio el producto deseado (1,15 g, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{22}H_{32}N_8O_4$: 473,26; encontrado 473,3.

Unidad de construcción S. N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-({2-[(3*R*)-3-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}metil)carbamato de *tert*-butilo.



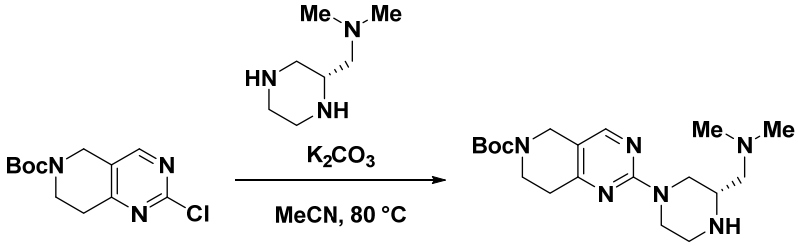
[00622] Esta unidad de construcción se prepara por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción I usando dimetil({[(2*S*)-piperazin-2-il]metil})amina.

Unidad de construcción T. ácido 2-[(2*R*)-4-[5-({[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]-2-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



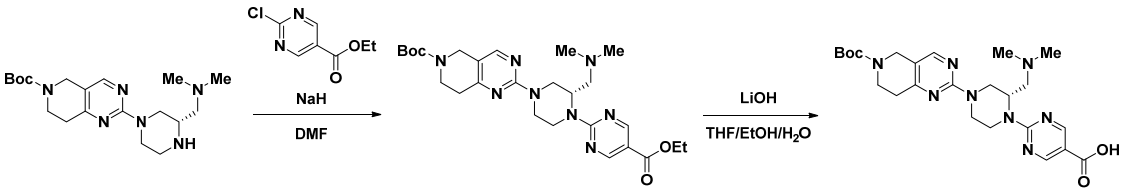
[00623] Esta unidad de construcción se prepara a partir de la Unidad de construcción S por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción J.

Unidad de construcción U. 2-[(3*S*)-3-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo.



[00624] A una solución de 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (4,80 g, 17,80 mmol, 1,4 equiv) en MeCN (45 mL) se agregó K_2CO_3 (10,42 g, 75,40 mmol, 3,0 equiv) y (*R*)-N,N-dimetil-1-(piperazin-2-il)metanamina (3,6 g, 25,13 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (50 mL). A la fase orgánica se agregó H_2O (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 8→67%) dio el producto deseado (6,5 g, 63,5% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Unidad de construcción V. ácido 2-[(2*S*)-4-{6-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-2-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



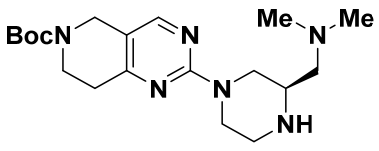
Paso 1: Síntesis de (*S*)- 2-(3-((dimetilamino)metil)-4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00625] A una solución de (*S*)- 2-(3-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (3 g, 7,97 mmol, 1,0 equiv) en DMF (70 mL) a 0 °C se agregó NaH (382,44 mg, 9,56 mmol, 60 % en peso, 1,2 equiv). La suspensión se agitó a 0 °C durante 0,5 h, luego se agregó 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (1,49 g, 7,97 mmol, 1 equiv) en DMF (50 mL), por goteo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla luego se enfrió a 0 °C y se volcó sobre H_2O (360 mL). La suspensión se filtró, y la torta de filtrado se lavó con H_2O (30 mL) y se secó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 6%→33%) dio el producto deseado (1,8 g, 39,6% de rendimiento) como un aceite marrón.

Paso 2: Síntesis de ácido (*S*)-2-(4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

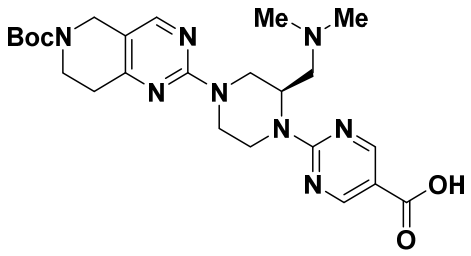
[00626] A una solución de (*S*)- 2-(3-((dimetilamino)metil)-4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,1 g, 2,09 mmol, 1,0 equiv) en THF (5 mL), EtOH (2,5 mL), y H_2O (2,5 mL) se agregó LiOH•H_2O (175,30 mg, 4,18 mmol, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego el pH se ajustó a 7 por adición de HCl 1 N a 0 °C. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el MeOH. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtrado se lavó con H_2O (5 mL) y se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado (680 mg, 65,3% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{24}H_{34}N_8O_4$: 499,28; encontrado 499,2.

Unidad de construcción W. 2-[(3*R*)-3-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo.



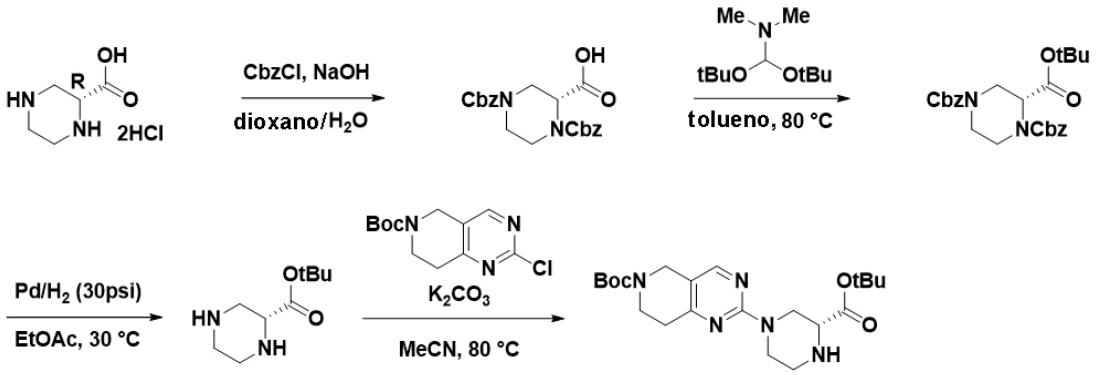
[00627] Esta unidad de construcción se prepara por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción I usando 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo y dimetil({[(2*S*)-piperazin-2-il]metil})amina.

Unidad de construcción X. ácido 2-[(2*R*)-4-{6-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-2-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



[00628] Esta unidad de construcción se prepara a partir de la Unidad de construcción W por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción J.

Unidad de construcción Y. (2*R*)-4-{6-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo.



Paso 1: Síntesis de ácido (*R*)-1,4-bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-carboxílico

[00629] A una solución de ácido (*R*)-piperazin-2-carboxílico (70 g, 344,71 mmol, 1,0 equiv, 2HCl) en dioxano (1120 mL) y H_2O (700 mL) se agregó NaOH acuoso 50% hasta que el pH de la solución alcanzó 11. Se agregó cloroformiato de bencilo (156,82 mL, 1,10 mol, 3,2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la solución luego se agregó H_2O (1200 mL) y la fase acuosa se lavó con MTBE (3 x 800 mL). La fase acuosa se ajustó a pH=2 con HCl concentrado (12N) y se extrajo con EtOAc (2 x 1000 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (137 g, 99,8% de rendimiento)

como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_6$: 399,16; encontrado 399,2.

Paso 2: Síntesis de (*R*)- piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 1,4-dibencilo 2-*tert*-butilo

[00630] A una solución de ácido (*R*)-1,4-bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-carboxílico (50 g, 125,50 mmol, 1,0 equiv) en tolueno (500 mL) a 80 °C se agregó 1,1-di-*tert*-butoxi-N,N-dimetilmetanamina (57,17 mL, 238,45 mmol, 1,9 equiv). La solución se agitó a 80 °C durante 2 h, luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc (300 mL) y H_2O (500 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0%→25%) dio el producto deseado (35 g, 61,2% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{25}H_{30}N_2O_6$: 477,20; encontrado 477,1.

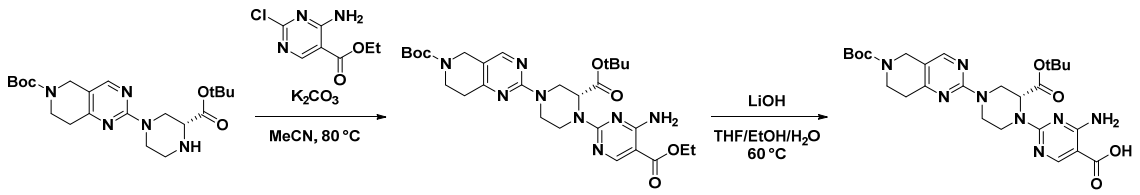
Paso 3: Síntesis de (*R*)- piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo

[00631] A una solución de (*R*)- piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 1,4-dibencilo 2-*tert*-butilo (35 g, 77,01 mmol, 1,0 equiv) en EtOAc (350 mL) se agregó Pd/C (10 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó bajo presión reducida y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (30 psi) a 30 °C durante 4 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celite, el residuo se lavó con MeOH (5 x 200 mL), y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (14 g, 79,6% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_9H_{18}N_2O_2$: 187,15; encontrado 187,1.

Paso 4: Síntesis de (*R*)- 2-(3-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00632] A una solución de (2*R*)-piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo (12 g, 64,43 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (200 mL) se agregó K_2CO_3 (17,81 g, 128,86 mmol, 2,0 equiv) y 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (17,38 g, 64,43 mmol, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con EtOAc (3 x 150 mL), y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0%→100%) dio el producto deseado (19 g, 69,2% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{21}H_{33}N_5O_4$: 420,26; encontrado 420,2.

Unidad de construcción Z. ácido 4-amino-2-[(2*R*)-2-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-{6-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



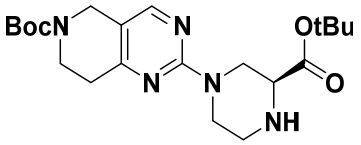
Paso 1: Síntesis de (*R*)- 2-(4-(4-amino-5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)-3-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00633] A una solución agitada de (*R*)- 2-(3-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (12 g, 28,60 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (150 mL) se agregó K_2CO_3 (7,91 g, 57,20 mmol, 2,0 equiv) y 4-amino-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (6,92 g, 34,32 mmol, 1,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h, luego la mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0%→17%) dio el producto deseado (16 g, 91,6% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{28}H_{40}N_8O_6$: 585,32; encontrado 585,1.

Paso 2: Síntesis de ácido (*R*)-4-amino-2-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

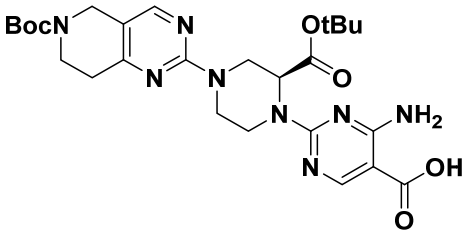
[00634] A dos lotes separados tratados en paralelo que contenían en cada caso una solución de (*R*)- 2-(4-(4-amino-5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)-3-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (7 g, 11,97 mmol, 1,0 equiv) en THF (70 mL), EtOH (35 mL) y H_2O (35 mL) se agregó LiOH•H_2O (2,01 g, 47,89 mmol, 4,0 equiv). Las mezclas se agitaron a 60 °C durante 3 h, luego las dos mezclas de reacción se combinaron, y se ajustaron a pH=7 con HCl 1 N. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el EtOH, se filtró, y el residuo se secó bajo presión reducida. El residuo se agitó en MTBE (100 mL) durante 10 min, se filtró, y el residuo se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado (8,02 g, 55,1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{26}H_{36}N_8O_6$:557,29; encontrado 557,3.

Unidad de construcción AA. (2*S*)-4-{6-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo.



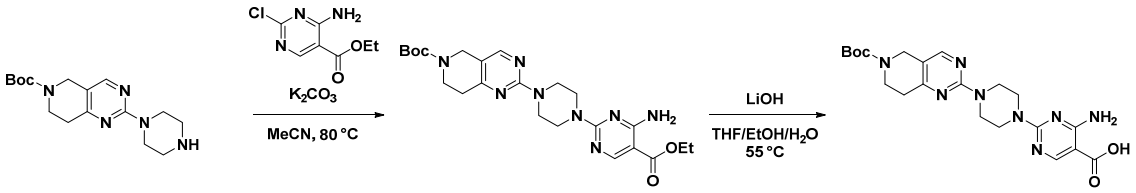
[00635] Esta unidad de construcción se prepara por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción I usando 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo y (2*S*)-piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo.

Unidad de construcción AB. ácido 4-amino-2-[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-{6-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



[00636] Esta unidad de construcción se prepara a partir de la Unidad de construcción AA por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción J usando 4-amino-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo.

Unidad de construcción AC. ácido 4-amino-2-(4-{6-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



Paso 1: Síntesis de 2-(4-(4-amino-5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

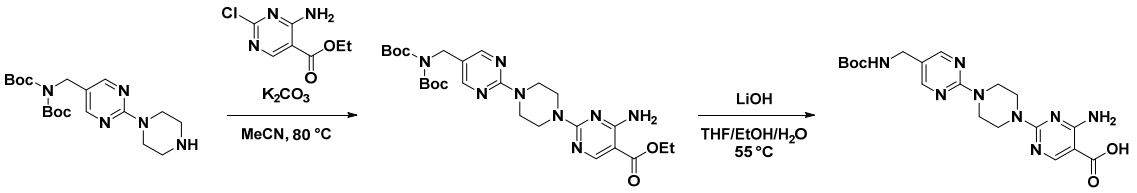
[00637] A una solución de 2-(piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (8,3 g, 25,99 mmol, 1,0 equiv) y 4-amino-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (5,24 g, 25,99 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (100 mL) se agregó a K_2CO_3 (7,18 g, 51,97 mmol, 2,0 equiv). La reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La reacción luego

se enfrió a temperatura ambiente, se agregó DCM (100 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró, y la torta de filtrado se lavó con DCM (6 x 100 mL). El material filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con EtOAc (30 mL), se filtró y luego la torta de filtrado se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado (8,7 g, 65,9% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Paso 2: Síntesis de ácido 4-amino-2-(4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00638] A una solución de 2-(4-(4-amino-5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (8,7 g, 17,95 mmol, 1,0 equiv) en THF (120 mL), EtOH (60 mL), y H_2O (60 mL) se agregó LiOH•H_2O (1,51 g, 35,91 mmol, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a 55 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida para eliminar el EtOH y el THF, y la mezcla de reacción se ajustó a pH=6 por adición de HCl 1 N. El precipitado se filtró, y la torta de filtrado se lavó con H_2O (3 x 50 mL) y luego se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado (7,3 g, 89,1% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{21}H_{28}N_8O_4$: 457,23; encontrado 457,2.

Unidad de construcción AD. ácido 4-amino-2-{4-[5-({[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}pirimidin-5-carboxílico



Paso 1: Síntesis de 4-amino-2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

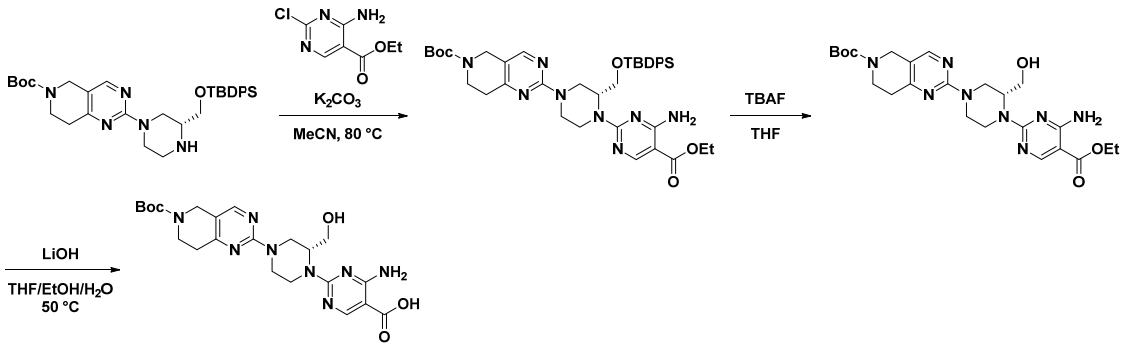
[00639] A una solución de N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (8,3 g, 21,09 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (100 mL) se agregó 4-amino-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (4,04 g, 20,04 mmol, 0,95 equiv) y K_2CO_3 (8,75 g, 63,28 mmol, 3,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se agregó DCM (150 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró, la torta de filtrado se lavó con DCM (3 x 100 mL), y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante

cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0%→100%) dio el producto deseado (8,35 g, 67% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 2: Síntesis de ácido 4-amino-2-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00640] A una solución de 4-amino-2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (8,3 g, 14,86 mmol, 1,0 equiv) en H_2O (70 mL), EtOH (36 mL) y THF (80 mL) se agregó LiOH•H_2O (2,49 g, 59,43 mmol, 4,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el EtOH. La mezcla se diluyó con H_2O (55 mL) y se ajustó a pH=6 por adición de HCl 1 N. La mezcla se filtró, y la torta de filtrado se lavó con H_2O (2 x 20 mL). La torta de sólido se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado (5,5 g, 84% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{19}H_{26}N_8O_4$: 431,22; encontrado 431,4.

Unidad de construcción AE. ácido 4-amino-2-[(2*R*)-4-{6-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



Paso 1: Síntesis de (*R*)- 2-(4-(4-amino-5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)-3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00641] A una solución de (*R*)- 2-(3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (17,2 g, 29,26 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (200 mL) se agregó K_2CO_3 (12,13 g, 87,78 mmol, 3,0 equiv) y 4-amino-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (6,37 g, 31,60 mmol, 1,08 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante

cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0%→33%) dio el producto deseado (20,3 g, 90,6% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{40}H_{52}N_8O_5Si$: 753,39; encontrado 753,4.

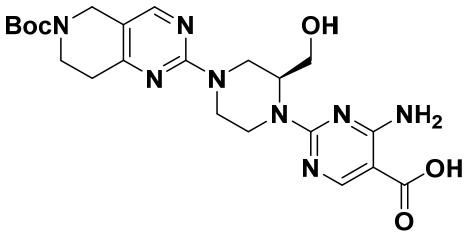
Paso 2: Síntesis de ácido (*R*)-4-amino-2-(4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00642] A una solución de (*R*)- 2-(4-(4-amino-5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)-3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (20,3 g, 26,96 mmol, 1,0 equiv) en THF (200 mL) se agregó TBAF (1,0 M, 50,75 mL, 1,9 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla luego se volcó sobre H_2O (200 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0%→20%) dio el producto deseado (12 g, 85,7% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{24}H_{34}N_8O_5$: 515,28; encontrado 515,4.

Paso 3: Síntesis de ácido (*R*)-4-amino-2-(4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

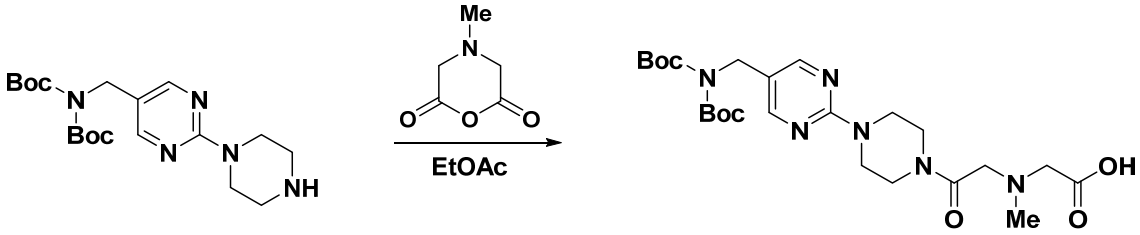
[00643] A una solución de ácido (*R*)-4-amino-2-(4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (12 g, 23,32 mmol, 1,0 equiv) en THF (100 mL), EtOH (30 mL), y H_2O (30 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (5,87 g, 139,92 mmol, 6,0 equiv). La mezcla se agitó a 50 °C durante 22 h. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el EtOH. La fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N y el precipitado resultante se filtró. La torta de filtrado se lavó con H_2O (50 mL) y se secó bajo presión reducida. El material filtrado se extrajo con DCM (8 x 60 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secó, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se combinó con la torta de filtrado inicial y el sólido se disolvió en DCM (150 mL) y se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (9,76 g, 85,2% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{22}H_{30}N_8O_5$: 487,24; encontrado 487,2.

Unidad de construcción AF. ácido 4-amino-2-[(2*S*)-4-{6-[(*tert*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



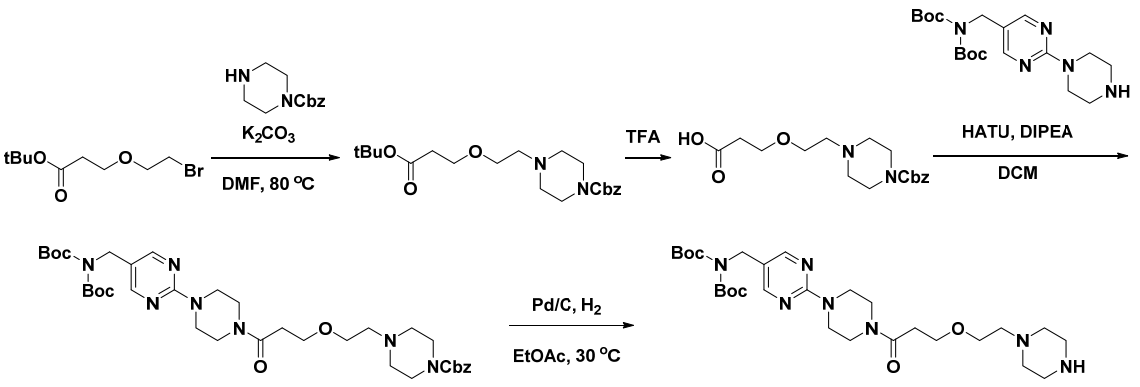
[00644] Esta unidad de construcción se prepara a partir de la Unidad de construcción O por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción J usando 4-amino-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo.

Unidad de construcción AG. ácido 2-((2-(4-(5-((di-(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)acético



[00645] A una solución de N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (4,88 g, 12,39 mmol, 1,0 equiv) en EtOAc (40 mL) se agregó 4-metilmorfolin-2,6-diona (1,6 g, 12,39 mmol, 1,0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo. El residuo se trituró con EtOAc (15 mL) y se filtró para dar el producto (5,65 g, 87,2% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{24}H_{39}N_6O_7$: 523,28; encontrado 523,3.

Unidad de construcción AH. N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-(4-(3-(2-piperazin-1-iletoxi)propanoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo.



Paso 1: Síntesis de 4-(2-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo

[00646] A una solución de 3-(2-bromoetoxi)propanoato de *tert*-butilo (35 g, 138,27 mmol, 1,0 equiv) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (31,14 mL, 138,27 mmol, 1,0 equiv, HCl) en MeCN (420 mL) se agregó K_2CO_3 (57,33 g, 414,80 mmol, 3,0 equiv). La reacción se agitó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión se filtró. La torta de filtrado se lavó con EtOAc (3 x 50 mL) y los materiales filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 5/1 a 0/1) para dar el producto (46 g, 84,8% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 2: Síntesis de ácido 3-(2-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)etoxi)propanoico

[00647] Una solución de 4-(2-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (21 g, 53,50 mmol, 1,0 equiv) en TFA (160 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH 1/0 a 4/1) para dar el producto (20,4 g, 84,7% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{17}H_{24}N_2O_5$: 337,18; encontrado 337,1.

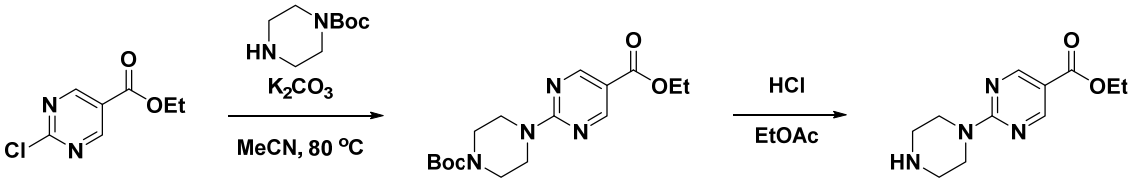
Paso 3: Síntesis de 4-(2-(3-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo

[00648] A una solución de ácido 3-(2-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)etoxi)propanoico (20,2 g, 44,85 mmol, 1,0 equiv, TFA) en DCM (500 mL) se agregó HATU (25,58 g, 67,27 mmol, 1,5 equiv) y DIPEA (17,39 g, 134,55 mmol, 23,44 mL, 3,0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se agregó N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (14,12 g, 35,88 mmol, 0,8 equiv). La mezcla de reacción se agitó a durante 2 h y luego se detuvo con NH_4Cl saturado (500 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 300 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 0/1 hasta DCM/MeOH 10/1) para dar el producto (29 g, 90,8% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{36}H_{53}N_7O_8$: 712,41; encontrado 712,4.

Paso 4: Síntesis de N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-(4-(3-(2-piperazin-1-iletoxi)propanoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

[00649] A una solución de 4-(2-(3-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (5 g, 7,02 mmol, 1,0 equiv) en EtOAc (150 mL) se agregó Pd/C (2 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 y luego se agitó bajo H_2 (30 psi) a 30 °C durante 3 h. La suspensión luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La torta de filtrado se lavó con MeOH (15 x 100 mL) y los materiales filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el producto (12 g, 89,9% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{28}H_{47}N_7O_6$: 578,37; encontrado 578,5.

Unidad de construcción AI. 2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo



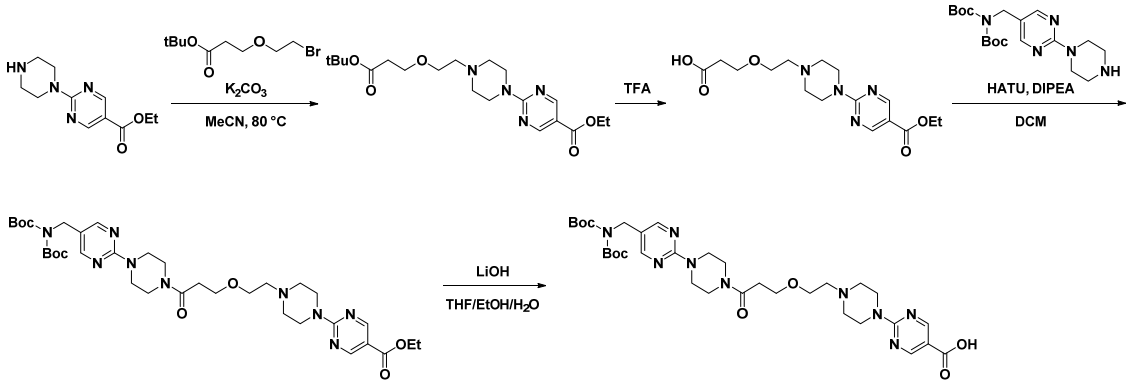
Paso 1: Síntesis de 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

[00650] A una solución de piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (11,94 g, 53,59 mmol, 1,0 equiv, HCl) y 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (10 g, 53,59 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (100 mL) se agregó K_2CO_3 (7,41 g, 53,59 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 17 h y luego se volcó sobre H_2O (200 mL). La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con H_2O (80 mL) y se secó bajo presión reducida para dar el producto (15,76 g, 82% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 2: Síntesis de 2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

[00651] A una solución de 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (15,7 g, 46,67 mmol, 1,0 equiv) en EtOAc (150 mL) se agregó HCl/EtOAc (150 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (100 mL). El sólido se secó bajo presión reducida para dar el producto (12,55 g, 96% de rendimiento, HCl) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{11}H_{16}N_4O_2$: 237,14; encontrado 237,3.

Unidad de construcción AJ. ácido 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



Paso 1: Síntesis de 2-(4-(2-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

[00652] A una solución de 2-piperazin-1-ilpirimidin-5-carboxilato de etilo (17,92 g, 75,85 mmol, 1,2 equiv) y 3-(2-bromoetoxi)propanoato de *tert*-butilo (16 g, 63,21 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (200 mL) se agregó K_2CO_3 (17,47 g, 126,42 mmol, 2,0 equiv). La reacción se agitó a 80 °C durante 12 h y luego la mezcla de reacción se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se suspendió en éter de petróleo (200 mL) y se agitó durante 20 min a 0 °C y luego se filtró. El sólido se secó bajo presión reducida para dar el producto (19,4 g, 75,1% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso 2: Síntesis de ácido 3-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)propanoico

[00653] Una solución de 2-(4-(2-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (19,4 g, 47,49 mmol, 1,0 equiv) en TFA (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (5EtOAc/MeOH 0/1 a 1/1) para dar el producto (18 g, 81,3% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 3: Síntesis de 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

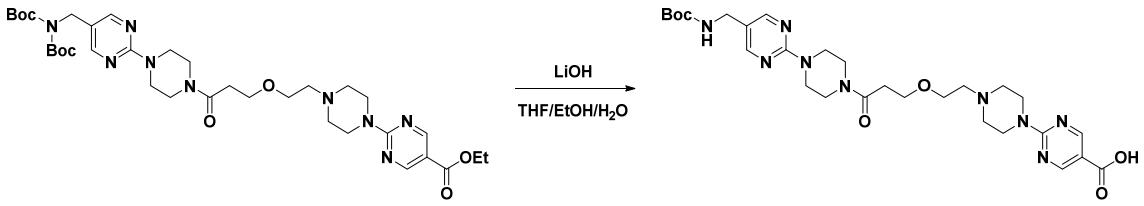
[00654] A una solución de ácido 3-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)propanoico (13 g, 27,87 mmol, 1,0 equiv) en DCM (200 mL) se agregó HATU (15,90 g, 41,81 mmol, 1,5 equiv) y DIPEA (19,42 mL, 111,49 mmol, 4,0 equiv). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se agregó N-*tert*-butoxicarbonil-N-[(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (10,97 g,

27,87 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a durante 2 h y luego se volcó sobre una solución saturada de NH_4Cl (200 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (10EtOAc/MeOH 0/1 a 9/1) para dar el producto (17 g, 79,0% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 4: Síntesis de ácido 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00655] A una solución de 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (11 g, 15,11 mmol, 1,0 equiv) en THF (40 mL), EtOH (10 mL), y H_2O (20 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (1,27 g, 30,23 mmol, 2,0 equiv). La mezcla luego se agitó a 35 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 mL) y la fase acuosa se ajustó a pH = 7 mediante la adición de HCl (1 N). La mezcla luego se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase reversa (20/1 a 3/1 H_2O/MeCN) para dar el producto (6,1 g, 67,3% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{33}H_{49}N_9O_8$: 700,38; encontrado 700,4.

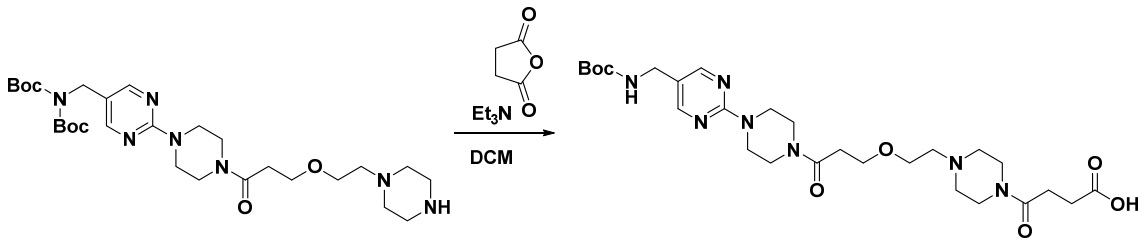
Unidad de construcción AK. ácido 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



[00656] A una solución de 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (5,4 g, 7,42 mmol, 1,0 equiv) en THF (40 mL), EtOH (10 mL), y H_2O (10 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (933,92 mg, 22,26 mmol, 3,0 equiv). La mezcla luego se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y la fase acuosa se ajustó a pH = 7 mediante la adición de HCl (1 N). La solución luego se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase reversa (H_2O/MeCN 20/1 a 3/1) para dar el producto (1,01 g, 22,5% de

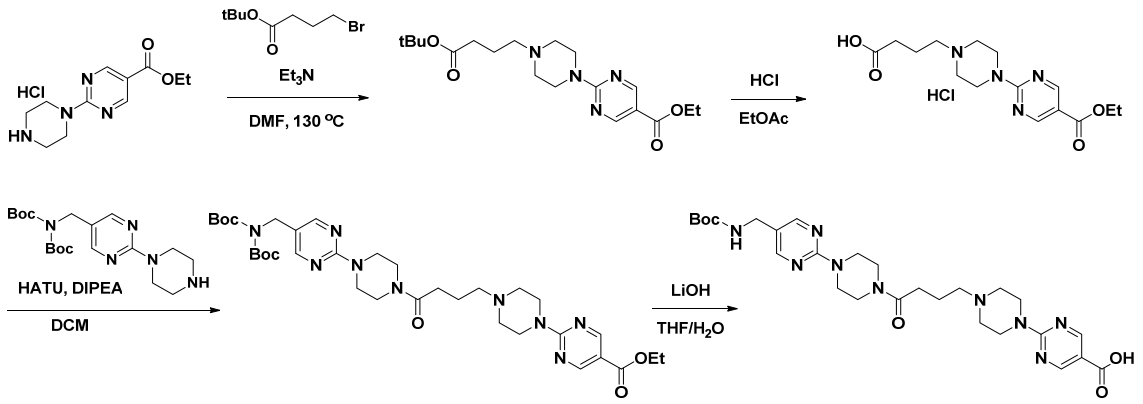
rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{28}H_{41}N_9O_6$: 600,33; encontrado 600,2.

Unidad de construcción AL. ácido 4-{4-[2-(3-{4-[5-({[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-oxopropoxi)etil]piperazin-1-il}-4-oxobutanoico



[00657] A una solución de N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-(4-(3-(2-piperazin-1-iletoxi)propanoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 equiv) en DCM se agregó anhídrido succínico (1,2 equiv) y Et_3N (2,0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta haberse consumido el material de partida, según se determinó mediante el análisis LCMS. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto.

Unidad de construcción AM. ácido 2-(4-(4-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



Paso 1: Síntesis de 2-(4-(4-(*tert*-butoxi)-4-oxobutil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

[00658] A una solución de 2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo clorhidrato de (10 g, 36,67 mmol, 1,0 equiv, HCl) y 4-bromobutanoato de *tert*-butilo (8,18 g, 36,67 mmol,

1,0 equiv) en DMF (100 mL) se agregó Et_3N (15,31 mL, 110,00 mmol, 3,0 equiv). La mezcla se agitó a 130 °C durante 14 h. La mezcla luego se volcó sobre H_2O (400 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 5/1 a 1/1) para dar el producto (9,5 g, 68,5% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{19}H_{30}N_4O_4$: 379,24; encontrado 379,2, 380,2.

Paso 2: Síntesis de clorhidrato de ácido 4-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butanoico

[00659] A una solución de 2-(4-(4-(*tert*-butoxi)-4-oxobutil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (9,5 g, 25,10 mmol, 1,0 equiv) en EtOAc (100 mL) se agregó HCl/EtOAc (500 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h y luego la solución se concentró bajo presión reducida para dar el producto (9,6 g, 96,8% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{15}H_{22}N_4O_4$: 323,17; encontrado 323,2.

Paso 3: Síntesis de 2-(4-(4-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

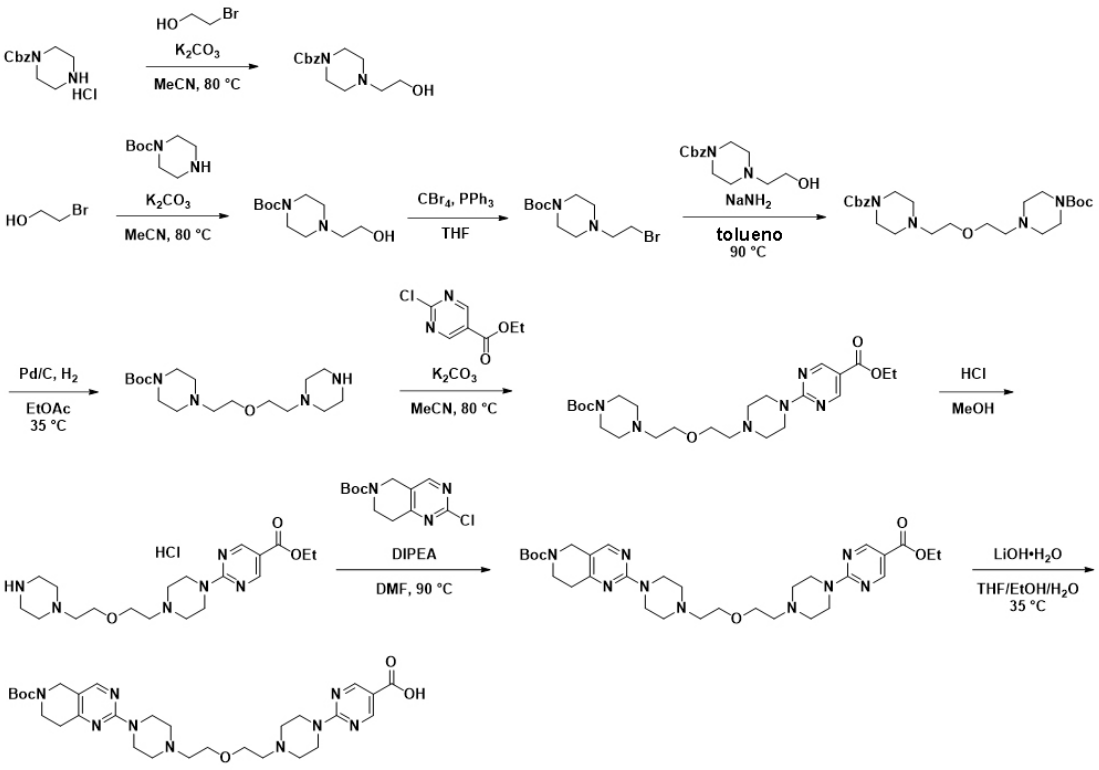
[00660] A una solución de clorhidrato de ácido 4-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butanoico (5 g, 15,51 mmol, 1,0 equiv) y N-*tert*-butoxicarbonil-N-((2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (6,10 g, 15,51 mmol, 1,0 equiv) en DMF (150 mL) se agregó DIPEA (8,11 mL, 46,53 mmol, 3,0 equiv) y HATU (7,08 g, 18,61 mmol, 1,2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego la solución se volcó sobre H_2O (600 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y luego la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 50/1 a 15/1) para dar el producto (6,3 g, 58,2% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{34}H_{51}N_9O_7$: 698,40; encontrado 698,6.

Paso 4: Síntesis de ácido 2-(4-(4-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00661] A una solución de 2-(4-(4-(4-(5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-4-oxo-butil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (4,5 g, 6,45

mmol, 1,0 equiv) en EtOH (7 mL) y THF (28 mL) se agregó una solución de LiOH•H_2O (541,17 mg, 12,90 mmol, 2,0 equiv) en H_2O (7 mL). La mezcla se agitó a 30 °C durante 8 h, luego se agregó más LiOH•H_2O (541 mg, 12,90 mmol, 2,0 equiv). Luego de agitar durante otras 8 h a 30 °C, la solución se concentró bajo presión reducida. Se agregó H_2O (20 mL) y solución se ajustó a pH 3 con HCl 1N. La suspensión se filtró y el sólido se secó bajo presión reducida para dar el producto (3,2 g, 79,1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{27}H_{39}N_9O_5$: 570,32; encontrado 570,3.

Unidad de construcción AN. ácido 2-(4-(2-(2-(4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



Paso 1: Síntesis de 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de bencilo

[00662] A una solución de clorhidrato de piperazin-1-carboxilato de bencilo (41,09 g, 160,04 mmol, 1,0 equiv, HCl) en MeCN (200 mL) se agregó K_2CO_3 (66,36 g, 480,13 mmol, 3,0 equiv) y 2-bromoetanol (20 g, 160,04 mmol, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtrado se lavó con EtOAc (100 mL) y el material filtrado luego se lavó con H_2O (100 mL). La fase

acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 5→25%) dio el producto deseado como un sólido amarillo (20 g, 47% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{14}H_{20}N_2O_3$: 265,16; encontrado 264,9.

Paso 2: Síntesis de 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00663] A una solución de piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (198,72 g, 1,07 mol, 1,0 equiv) en MeCN (1500 mL) se agregó 2-bromoetanol (240 g, 1,92 mol, 1,8 equiv) y K_2CO_3 (221,19 g, 1,60 mol, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→14%) dio el producto deseado como un sólido blanco (146 g, 59% de rendimiento).

Paso 3: Síntesis de 4-(2-bromoetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00664] A una solución de 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (45 g, 195,39 mmol, 1,0 equiv) en THF (600 mL) se agregó trifenilfosfina (97,38 g, 371,25 mmol, 1,9 equiv) y CBr_4 (116,64 g, 351,71 mmol, 1,8 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se combinaron dos lotes separados, y la mezcla de reacción se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1→25%) dio el producto deseado como un sólido amarillo claro (31 g, 27% de rendimiento).

Paso 4: Síntesis de 4-(2-(2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo

[00665] A una solución de 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (18 g, 68,10 mmol, 1,0 equiv) en tolueno (200 mL) se agregó $NaNH_2$ (26,57 g, 680,99 mmol, 10,0 equiv). Se agregó 4-(2-bromoetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (25 g, 85,27 mmol, 1,25 equiv) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre H_2O (700 mL) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 240 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron en forma sucesiva con H_2O (350 mL) y salmuera saturada (2 x 200 mL), se secó, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→12%) dio el producto deseado como un aceite amarillo claro (20 g, 62% de rendimiento).

Paso 5: Síntesis de 4-(2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00666] A una solución de 4-(2-(2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (20 g, 41,96 mmol, 1,0 equiv) en EtOAc (180 mL) se agregó Pd/C (8 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó bajo presión reducida y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (30 psi) a 35 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→100%) dio el producto deseado como un sólido incoloro (10,8 g, 75% de rendimiento).

Paso 6: Síntesis de 2-(4-(2-(2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etoxi)-etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

[00667] A una solución de 4-(2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,8 g, 31,54 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (100 mL) se agregó K_2CO_3 (13,08 g, 94,61 mmol, 3,0 equiv) y 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (5,88 g, 31,54 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h, luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0→9%) dio el producto deseado como un sólido blanco (13,6 g, 85% de rendimiento).

Paso 7: Síntesis de ácido 2-(4-(2-(2-(4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00668] A una solución de 2-(4-(2-(2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (13,6 g, 27,61 mmol, 1,0 equiv) en MeOH (50 mL) se agregó una solución de HCl en MeOH (4 M, 150 mL, 21,7 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo deseado como un sólido blanco (13,8 g, 4HCl) que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{19}H_{32}N_6O_3$: 393,26; encontrado 393,3.

Paso 8: Síntesis de 2-(4-(2-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

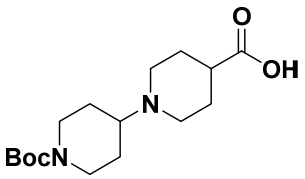
[00669] A una solución agitada de ácido 2-(4-(2-(2-(4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (10,2 g, 18,95 mmol, 1,0 equiv, 4HCl) y DIPEA (16,50 mL, 94,74 mmol, 5,0

equiv) en DMF (100 mL) se agregó 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (5,11 g, 18,95 mmol, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a EtOAc (200 mL) y H_2O (400 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl acuoso (4 x 100 mL), salmuera (2 x 100 mL), se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0→9%) dio el producto deseado como un sólido blanco (5,4 g, 45% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{31}H_{47}N_9O_5$: 626,38; encontrado 626,3.

Paso 9: Síntesis de ácido 2-(4-(2-(2-(4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

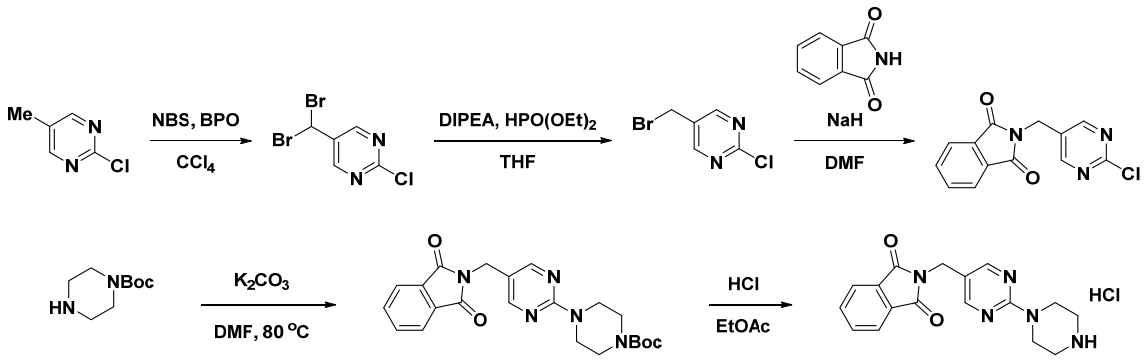
[00670] A una solución de 2-(4-(2-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (5,4 g, 8,63 mmol, 1,0 equiv) en THF (50 mL), EtOH (20 mL), y H_2O (20 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (1,09 g, 25,89 mmol, 3,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 12 h, luego la mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el EtOH. La fase acuosa se neutralizó hasta pH = 7 con HCl 0,5N y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en fase reversa dio el producto deseado como un sólido blanco (4,72 g, 92% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{29}H_{43}N_9O_5$: 598,35; encontrado 598,3.

Unidad de construcción AO. ácido 1'-[(*tert*-butoxi)carbonil]-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxílico



[00671] Al momento de la elaboración de esta solicitud esta unidad de construcción estaba disponible comercialmente (CAS # 201810-59-5).

Unidad de construcción AP. 2-((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)isoindolin-1,3-diona como sal clorhidrato.



Paso 1: Síntesis de 2-cloro-5-(dibromometil)pirimidina

[00672] A una solución de 2-cloro-5-metilpirimidina (100 g, 777,85 mmol, 1,0 equiv) en CCl_4 (1200 mL) se agregó NBS (304,58 g, 1,71 mol, 2,2 equiv) y AIBN (51,09 g, 311,14 mmol, 0,4 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La solución de la reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el material filtrado se volcó sobre H_2O (1500 mL). La solución se diluyó con DCM (3 x 250 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera (300 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo como un aceite marrón, que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: Síntesis de 5-(bromometil)-2-cloropirimidina

[00673] A una solución de 2-cloro-5-(dibromometil)pirimidina (229 g, 799,72 mmol, 1,0 equiv) en THF (600 mL) se agregó DIPEA (111,44 mL, 639,77 mmol, 0,8 equiv) y 1-etoxifosfonoiloxietano (82,57 mL, 639,77 mmol, 0,8 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla luego se volcó sobre H_2O (1200 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 1/0 a 0/1) para dar el producto como un aceite marrón, que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 3: Síntesis de 2-((2-cloropirimidin-5-il)metil)isoindolin-1,3-diona

[00674] A una mezcla de isoindolin-1,3-diona (15 g, 101,95 mmol, 1,0 equiv) en DMF (126 mL) se agregó NaH (4,89 g, 122,34 mmol, 60 % en peso, 1,2 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se agregó una solución de 5-(bromometil)-2-cloro-pirimidina (30,21 g, 101,95 mmol, 1,0 equiv) en DMF (24 mL) por goteo a la mezcla precedente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se enfrió a 0 °C y se detuvo con NH_4Cl saturado (600 mL). La suspensión se filtró y el sólido se secó bajo presión reducida para dar el producto crudo (27,4 g, 98,2% de

rendimiento) como un sólido gris, que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{13}H_8ClN_3O_2$: 274,04; encontrado 274,0.

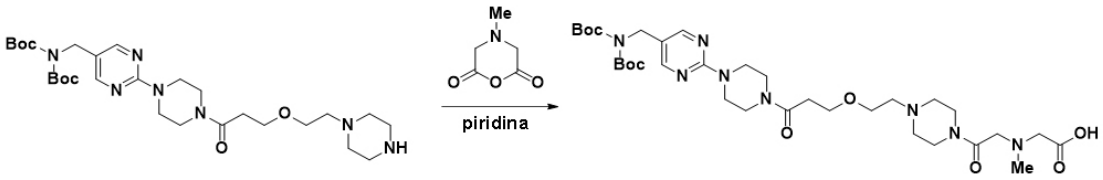
Paso 4: Síntesis de 4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00675] A una solución de 2-((2-cloropirimidin-5-il)metil)isoindolin-1,3-diona (27 g, 98,66 mmol, 1,0 equiv) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20,21 g, 108,52 mmol, 1,1 equiv) en DMF (270 mL) se agregó K_2CO_3 (34,09 g, 246,64 mmol, 2,5 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h y luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre H_2O (1200 mL). La suspensión se filtró y el sólido se secó bajo presión reducida para dar el producto crudo (35,58 g, 85,2% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 5: Síntesis de 2-((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)isoindolin-1,3-diona

[00676] Una solución de 4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (15 g, 35,42 mmol, 1 equiv) en HCl/EtOAc (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró y luego la torta de filtrado se lavó con EtOAc (20 mL) y se secó bajo presión reducida para dar el producto (42,53 g, 92,5% de rendimiento) como un sólido blanco.

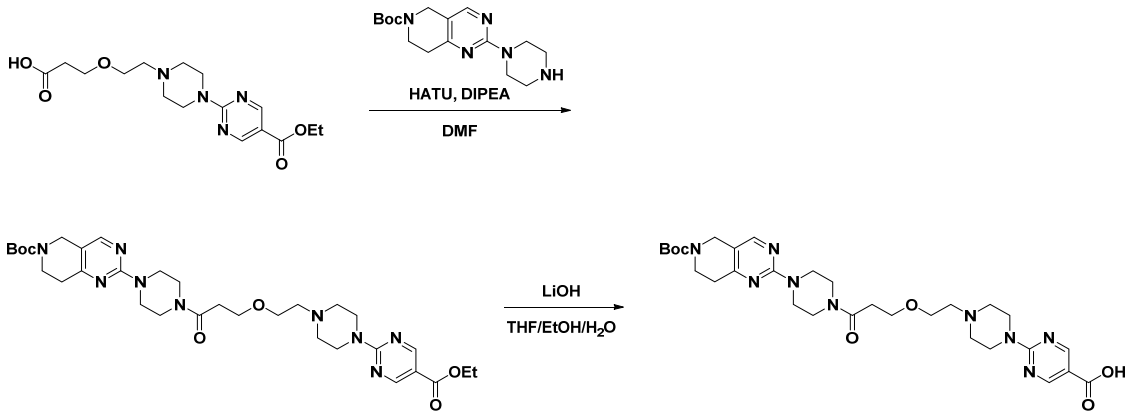
Unidad de construcción AC. ácido 2-[(2-{4-[2-(3-{4-[5-({bis[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-oxopropoxi)etil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)(metil)amino]acético



[00677] A una solución de N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-{[2-(4-{3-[2-(piperazin-1-il)etoxi]propanoil}piperazin-1-il)pirimidin-5-il]metil}carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 519 µmol, 1,0 equiv) en piridina (8 mL) a 0 °C se agregó 4-metilmorfolin-2,6-diona (80,3 mg, 622 µmol, 1,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 12 h. El solvente se concentró bajo presión reducida y el sólido se particionó entre DCM y H_2O. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se concentró bajo presión reducida para dar el producto (23,0 mg,

6,28% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{33}H_{54}N_8O_9$: 707,41; encontrado 707,4.

Unidad de construcción AR. ácido 2-(4-(2-(3-(4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



Paso 1: Síntesis de 2-(4-(3-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)propanoil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

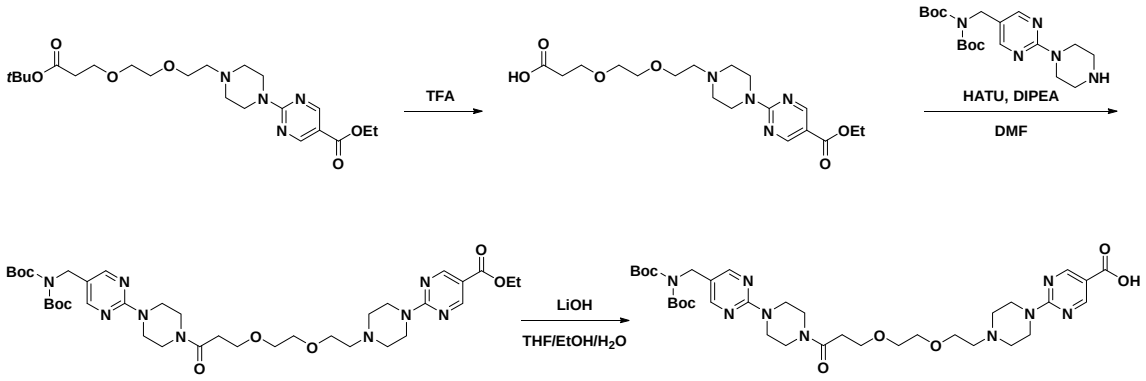
[00678] A una solución de ácido 3-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)propanoico (6 g, 12,86 mmol, 1,0 equiv, TFA) en DMF (55 mL) se agregó HATU (6,36 g, 16,72 mmol, 1,3 equiv) y DIPEA (11,20 mL, 64,32 mmol, 5,0 equiv). Después de 0,5 h, se agregó 2-(piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (4,11 g, 12,86 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó durante 3 h, luego se filtró y la torta de sólido se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado como un sólido blanco (7,5 g, 89% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{32}H_{47}N_9O_6$: 654,37; encontrado 654,4.

Paso 2: Síntesis de ácido 2-(4-(2-(3-(4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00679] A una solución de 2-(4-(3-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)propanoil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (7,2 g, 11,01 mmol, 1,0 equiv) en THF (72 mL), EtOH (36 mL) y H_2O (36 mL) se agregó LiOH•H_2O (1,85 g, 44,05 mmol, 4,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, luego la mezcla se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el EtOH. La fase acuosa se neutralizó

hasta pH = 7 con HCl 1N, y luego se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en fase reversa (MeCN/H_2O 30%) dio el producto deseado como un sólido blanco (3,85 g, 54% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{30}H_{43}N_9O_6$: 626,34; encontrado 626,3.

Unidad de construcción AS. ácido 2-(4-(2-(2-(3-(4-(5-((di-*tert*-butoxicarbonilamino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxo-propoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



Paso 1: Síntesis de ácido 3-(2-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1il)etoxi)etoxi)propanoico

[00680] Una solución de 2-(4-(2-(2-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (4 g, 8,84 mmol, 1,0 equiv) en TFA (12,29 mL, 166,00 mmol, 18,8 equiv) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→20%) dio el producto deseado como un aceite marrón (4,35 g, 95% de rendimiento, sal de TFA).

Paso 2: Síntesis de 2-(4-(2-(2-(3-(4-(5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

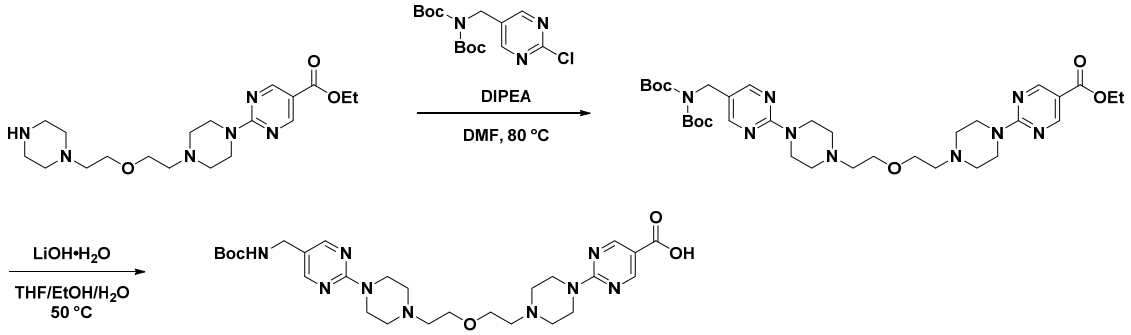
[00681] A una solución de ácido 3-(2-(2-(4-(5-etoxicarbonilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etoxi)propanoico (3,8 g, 7,44 mmol, 1,0 equiv, TFA) en DCM (30 mL) se agregó HATU (4,25 g, 11,17 mmol, 1,5 equiv) y DIPEA (6,48 mL, 37,22 mmol, 5,0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se agregó N-*tert*-butoxicarbonil-*N*-((2-piperazin-1ilpirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (2,93 g, 7,44 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, luego la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre

gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→20%) dio el producto deseado como un aceite marrón (4,14 g, 70% de rendimiento).

Paso 3: Síntesis de ácido 2-(4-(2-(2-(3-(4-(5-((di-*tert*-butoxicarbonilamino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxo-propoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00682] A una solución de 2-(4-(2-(2-(3-(4-(5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxo-propoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,4 g, 1,81 mmol, 1,0 equiv) en THF (28 mL), EtOH (14 mL) y H_2O (14 mL) se agregó LiOH•H_2O (304,44 mg, 7,25 mmol, 4,0 equiv). La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 min, luego la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en fase reversa (MeCN/H_2O 10→40%) dio el producto deseado como un sólido amarillo (500 mg, 43% de rendimiento).

Unidad de construcción AT. ácido 2-{4-[2-(2-{4-[5-({[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}etoxi)etil]piperazin-1-il}pirimidin-5-carboxílico



Paso 1: Síntesis de 2-(4-(2-(2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

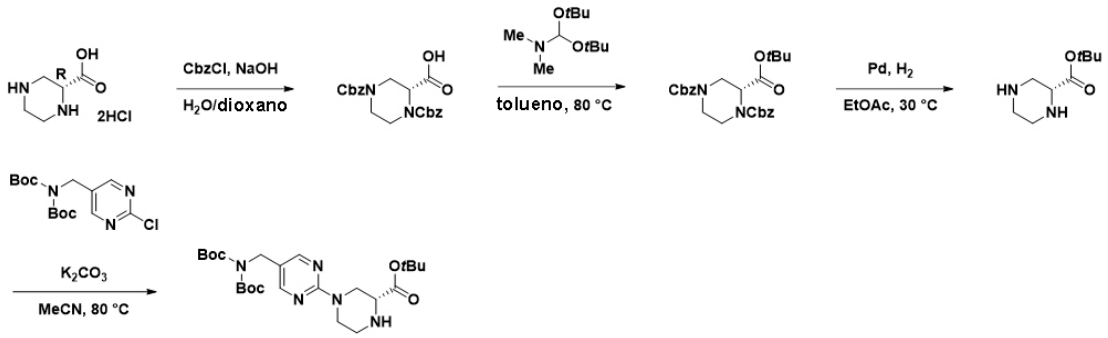
[00683] A una solución de clorhidrato de 2-(4-(2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (7,3 g, 13,56 mmol, 1,0 equiv, 4HCl) en DMF (75 mL) se agregó DIPEA (14,17 mL, 81,36 mmol, 6,0 equiv) y N-*tert*-butoxicarbonil-N-[(2-cloropirimidin-5-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (5,59 g, 16,27 mmol, 1,2 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre H_2O (300 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl saturado (4 x 80 mL) y salmuera (150 mL), se secó, se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0%→17%) dio el producto deseado (7,7 g,

81,1% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{34}H_{53}N_9O_7$: 722,40; encontrado 722,4.

Paso 2: Síntesis de ácido 2-(4-(2-(2-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

[00684] A una solución de 2-(4-(2-(2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (7,7 g, 11,00 mmol, 1,0 equiv) en THF (80 mL), EtOH (20 mL), y H_2O (40 mL) se agregó LiOH•H_2O (2,31 g, 55,01 mmol, 5,0 equiv). La mezcla se agitó a 50 °C durante 26 h. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el EtOH. La fase acuosa se neutralizó con HCl 0,5 N, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en fase reversa dio el producto deseado (4,67 g, 74,3% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] calculado para $C_{27}H_{41}N_9O_5$: 570,31; encontrado 570,3.

Unidad de construcción AU. (*R*)- 4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil-N-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo



Paso 1: Síntesis de ácido (*R*)-1,4-bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-carboxílico

[00685] A dos lotes separados que contenían una solución de ácido (2*R*)-piperazin-2-carboxílico (70 g, 344,71 mmol, 1 equiv, 2HCl) en H_2O (700 mL) y dioxano (1120 mL) se agregó NaOH acuoso 50% hasta pH = 11. Se agregó cloroformiato de bencilo (156,82 mL, 1,10 mol, 3,2 equiv) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se agregó H_2O (1200 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 1000 mL), se ajustó hasta pH = 2 con HCl concentrado, y luego se extrajo con EtOAc (2 x 1000 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (280 g, 86% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_6$: 399,16; encontrado 399,0.

Paso 2: Síntesis de (*R*)- piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 1,4-dibencilo 2-*tert*-butilo

[00686] A una solución de ácido (*R*)-1,4-bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-carboxílico (70 g, 175,70 mmol, 1,0 equiv) en tolueno (700 mL) a 80 °C se agregó 1,1-di-*tert*-butoxi-*N*,*N*-dimetil-metanamina (80,04 mL, 333,83 mmol, 1,9 equiv). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc (300 mL) y H_2O (500 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0→25%) dio el producto deseado como un sólido blanco (50 g, 57% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{25}H_{30}N_2O_6$: 477,20; encontrado 476,9.

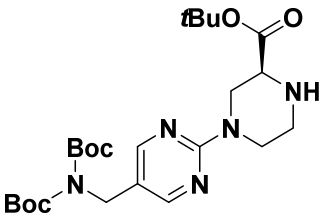
Paso 3: Síntesis de (*R*)- piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo

[00687] A una solución de (*R*)- piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 1,4-dibencilo 2-*tert*-butilo (50 g, 110,01 mmol, 1 equiv) en EtOAc (20 mL) se agregó Pd/C (15 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó bajo presión reducida y se purgó con H_2 tres veces. La suspensión se agitó bajo H_2 (30 psi) a 30 °C durante 4 h. La mezcla de reacción luego se filtró, el residuo se lavó con MeOH (5 x 200 mL), y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado como un aceite amarillo (17 g, 81% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_9H_{18}N_2O_2$: 187,15; encontrado 187,1.

Paso 4: Síntesis de (*R*)- 4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil-*N*-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo

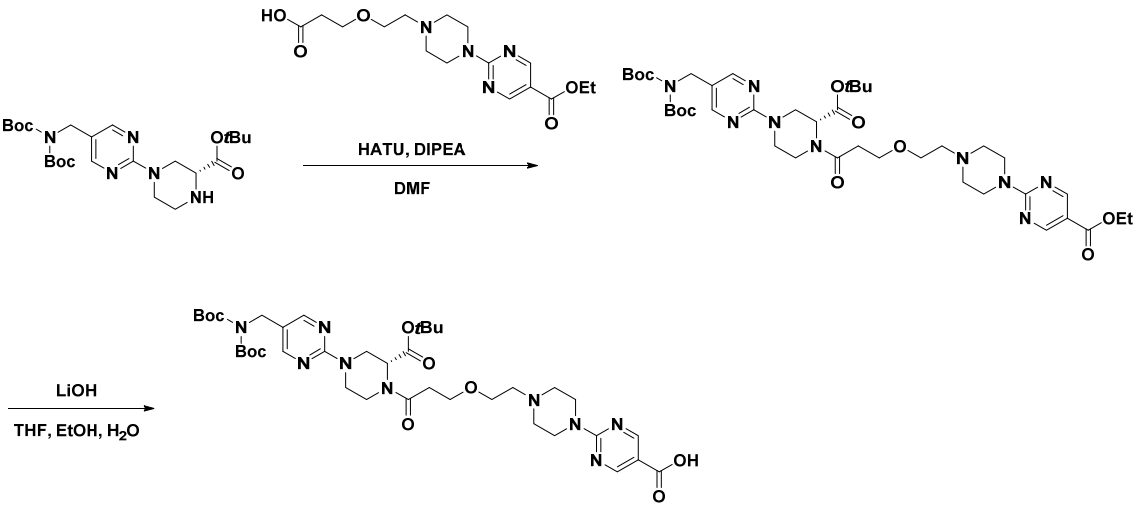
[00688] A una suspensión de (*R*)- piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo (8 g, 23,27 mmol, 1,0 equiv) y *N*-*tert*-butoxicarbonil((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (5,20 g, 27,92 mmol, 1,2 equiv) en MeCN (100 mL) se agregó K_2CO_3 (6,43 g, 46,54 mmol, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0→100%) dio el producto deseado como un sólido amarillo (9,2 g, 73% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{24}H_{39}N_5O_6$:494,30; encontrado 494,1.

Unidad de construcción AV. (*S*)- 4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil-N-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo



[00689] Esta unidad de construcción se prepara por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción AU ácido usando (2*S*)-piperazin-2-carboxílico.

Unidad de construcción AW. ácido (*R*)-2-(4-(2-(3-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil-*N*-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



Paso 1: Síntesis de (*R*)- 2-(4-(2-(3-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil-*N*-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo

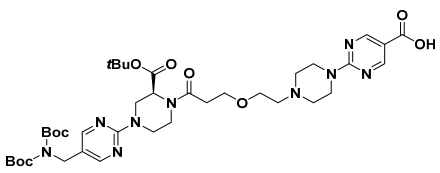
[00690] A una solución de (*R*)- 4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil-*N*-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo (5,3 g, 11,36 mmol, 1,0 equiv, TFA) en DCM (80 mL) se agregó HATU (6,48 g, 17,05 mmol, 1,5 equiv) y DIPEA (7,92 mL, 45,45 mmol, 4,0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se agregó (2*R*)-4-(5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo (5,61 g, 11,36 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h, luego se agregó NH_4Cl saturado (80 mL). La fase orgánica se lavó con NH_4Cl

saturado (5 x 80 mL), se secó, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→9%) dio el producto deseado como un sólido amarillo (8,4 g, 85% de rendimiento).

Paso 2: Síntesis de ácido (*R*)-2-(4-(2-(3-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil-*N*-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

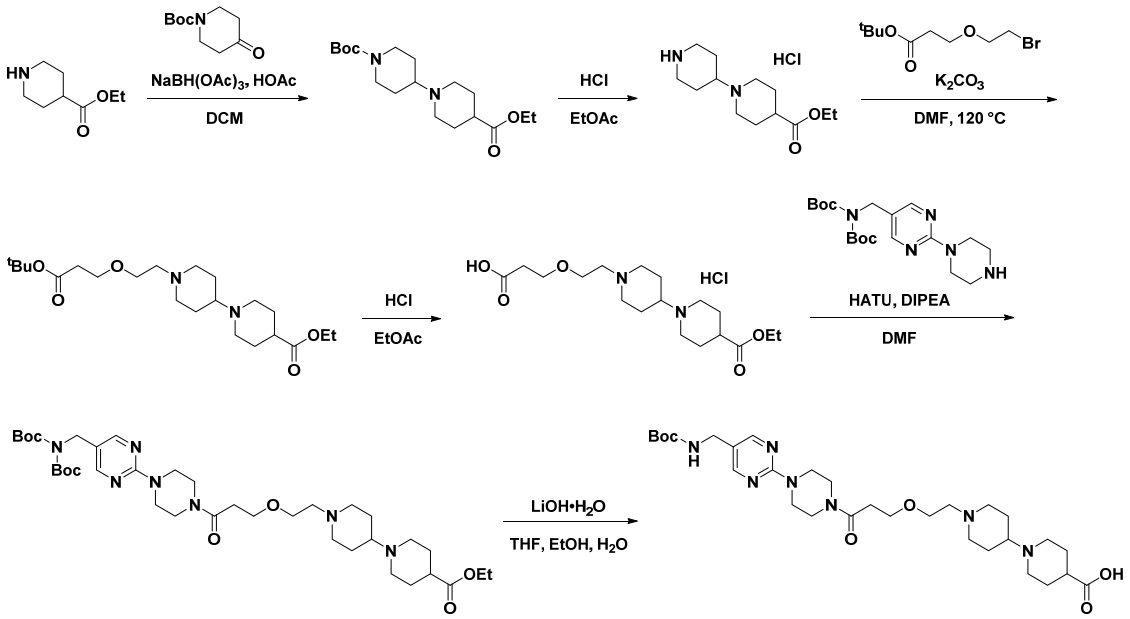
[00691] A dos lotes separados que contenían una solución de (*R*)- 2-(4-(2-(3-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil-*N*-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (3,4 g, 4,11 mmol, 1,0 equiv) en THF (16 mL), EtOH (8 mL) y H_2O (8 mL) se agregó LiOH•H_2O (344,61 mg, 8,21 mmol, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Las dos mezclas de reacción luego se combinaron y se ajustaron a pH = 7 con HCl 1N. La solución se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF y el EtOH. La solución luego se filtró, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en fase reversa para dar el producto deseado como un sólido blanco (4 g, 59% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{38}H_{57}N_9O_{10}$: 800,43; encontrado 800,3.

Unidad de construcción AX. ácido (*S*)-2-(4-(2-(3-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil-*N*-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



[00692] Esta unidad de construcción se prepara a partir de la Unidad de construcción AV por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción AW.

Unidad de construcción AY. ácido 1'-(2-(3-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxílico



Paso 1: Síntesis de [1,4'-bipiperidin]-1',4-dicarboxilato de 1'-*tert*-butilo 4-etilo

[00693] A una solución de piperidin-4-carboxilato de etilo (30 g, 150,57 mmol, 1,0 equiv) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (23,67 g, 150,57 mmol, 1,0 equiv) en DCM (300 mL) se agregó HOAc (6,00 mL, 104,95 mmol, 0,7 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (63,82 g, 301,13 mmol, 2,0 equiv). La mezcla se agitó durante 16 h, luego se agregó H_2O (50 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secó, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 8→100%) dio el producto deseado como un aceite amarillo (30 g, 59% de rendimiento).

Paso 2: Síntesis de [1,4'-bipiperidin]-4-carboxilato de etilo

[00694] A una solución de HCl en EtOAc (200 mL) se agregó [1,4'-bipiperidin]-1',4-dicarboxilato de 1'-*tert*-butilo 4-etilo (20 g, 58,74 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo deseado como un sólido blanco (15 g, sal de HCl).

Paso 3: Síntesis de 1'-(2-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropoxi)etil)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxilato de etilo

[00695] A una solución de 3-(2-bromoetoxi)propanoato de *tert*-butilo (6,46 g, 25,54 mmol, 1,0 equiv) en DMF (240 mL) se agregó K_2CO_3 (10,59 g, 76,61 mmol, 3,0 equiv) y [1,4'-bipiperidin]-4-carboxilato de etilo (8 g, 25,54 mmol, 1,0 equiv, 2HCl). La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h, luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, la torta de filtrado se lavó con H_2O (20 mL), y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→11%) dio el producto deseado como un aceite amarillo (6,6 g, 63% de rendimiento).

Paso 4: Síntesis de ácido 3-(2-(4-(etoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)etoxi)propanoico

[00696] A la solución de HCl en EtOAc (70 mL) se agregó 1'-(2-(3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropoxi) etil)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxilato de etilo (6,6 g, 16,00 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego la reacción se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado como un sólido blanco (6,5 g, 95% de rendimiento, 2HCl).

Paso 5: Síntesis de 1'-(2-(3-(4-(5-(((*N*,*N*-di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxilato de etilo

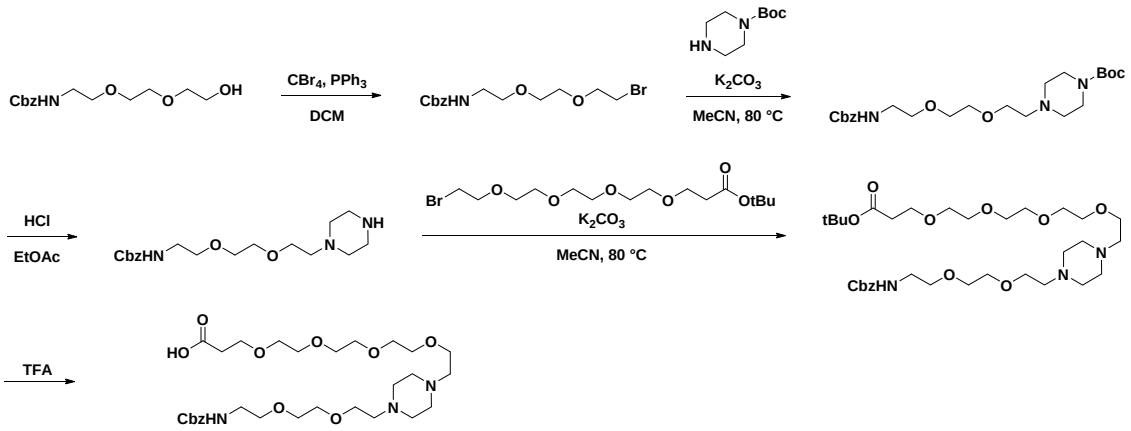
[00697] A una solución de *tert*-butoxicarbonil((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (2,49 g, 6,33 mmol, 1,5 equiv) en DMF (40 mL) se agregó DIPEA (9,74 mL, 55,89 mmol, 6,0 equiv) y HATU (5,31 g, 13,97 mmol, 1,5 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se agregó ácido 3-(2-(4-(etoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)etoxi)propanoico (4 g, 9,32 mmol, 1,0 equiv, 2HCl). La mezcla se agitó durante 1,5 h, luego se agregó H_2O (5 mL) y EtOAc (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en fase reversa dio el producto deseado como un aceite marrón (1,6 g, 23% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{37}H_{61}N_7O_8$: 732,47; encontrado 732,6.

Paso 6: Síntesis de ácido 1'-(2-(3-(4-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxílico

[00698] A una solución de 1'-(2-(3-(4-(5-(((*N*,*N*-di-*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxilato de etilo (1,4 g, 1,91 mmol, 1,0 equiv) en THF (7,5 mL), EtOH (3,8 mL), y H_2O (3,8 mL) se agregó $LiOH•H_2O$ (321,07 mg, 7,65 mmol, 4,0 equiv). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego la mezcla se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en fase reversa (MeCN/H_2O 5→38%) dio el producto deseado como un sólido amarillo (325 mg, 22% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{30}H_{49}N_7O_6$: 604,38; encontrado 604,3.

Unidad de construcción AZ. ácido 1-(4-{2-[2-(2-{[(benciloxi)carbonil]amino}etoxi)etoxi]etil}piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico



Paso 1: Síntesis de (2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo

[00699] A una solución de (2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo (10 g, 35,30 mmol, 1,0 equiv) en DCM (300 mL) a 0 °C se agregó PPh_3 (13,79 g, 52,59 mmol, 1,49 equiv) y CBr_4 (17,44 g, 52,59 mmol, 1,49 equiv). Luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción luego se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1%→25%) dio el producto deseado (10,8 g, 88,4% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 2: Síntesis de 4-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[00700] A una solución de (2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo (10,8 g, 31,19 mmol, 1,0 equiv) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,81 g, 31,19 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (100 mL) se agregó K_2CO_3 (4,31 g, 31,19 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice

(MeOH/EtOAc 0%→50%) dio el producto deseado (13,1 g, 93,0% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 3: Síntesis de (2-(2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo

[00701] Una solución de 4-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,64 g, 12,49 mmol, 1,0 equiv) en HCl/EtOAc (50 mL, 4 M) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (5,23 g, crudo, sal de HCl) como un aceite amarillo.

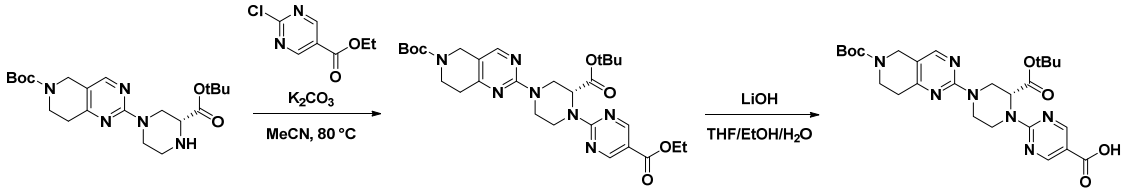
Paso 4: Síntesis de 1-(4-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *tert*-butilo

[00702] A una solución de (2-(2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo (13,3 g, 31,34 mmol, 1,0 equiv, 2HCl) y 1-bromo-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *tert*-butilo en MeCN (150 mL) se agregó K_2CO_3 (21,66 g, 156,71 mmol, 5,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM 1%→17%) dio el producto deseado (5,4 g, 26,3% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 5: Síntesis de ácido 1-(4-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico

[00703] Una solución de 1-(4-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *tert*-butilo (2,4 g, 3,66 mmol, 1,0 equiv) en TFA (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (3,03 g, sal de TFA) como un aceite amarillo.

Unidad de construcción BA. ácido (*R*)-2-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



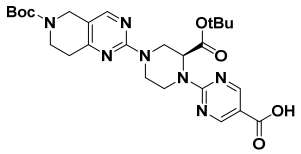
Paso 1: Síntesis de (*R*)- 2-(3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

[00704] A dos lotes separados tratados en paralelo que contenían en cada caso una solución de (*R*)- 2-(3-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (6 g, 14,30 mmol, 1,0 equiv) y K_2CO_3 (3,95 g, 28,60 mmol, 2,0 equiv) en MeCN (80 mL) se agregó 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (3,20 g, 17,16 mmol, 1,2 equiv). Las mezclas de reacción se agitaron a 80 °C durante 12 h. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se filtró, el residuo se lavó con EtOAc (3 x 50 mL), y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0%→17%) dio el producto deseado (15 g, 91,5% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{28}H_{39}N_7O_6$: 570,31; encontrado 570,1.

Paso 2: Síntesis de ácido (*R*)-2-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico

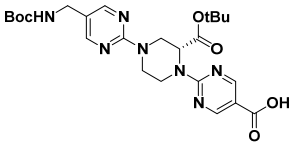
[00705] A una solución de (*R*)- 2-(3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (15 g, 26,33 mmol, 1,0 equiv) en THF (80 mL), EtOH (40 mL) y H_2O (40 mL) se agregó $LiOH\bullet H_2O$ (2,21 g, 52,66 mmol, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción luego se ajustó a pH=6 con HCl 1 N. La suspensión resultante se filtró, y la torta de sólido se secó bajo presión reducida para dar el producto deseado (10,87 g, 75,9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{26}H_{35}N_7O_6$: 542,27; encontrado 542,1.

Unidad de construcción BB. ácido (*S*)-2-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



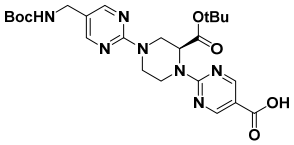
[00706] Esta unidad de construcción se prepara a partir de la Unidad de construcción AA por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción BA.

Unidad de construcción BC. ácido 2-[(2*R*)-2-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-[5-({[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



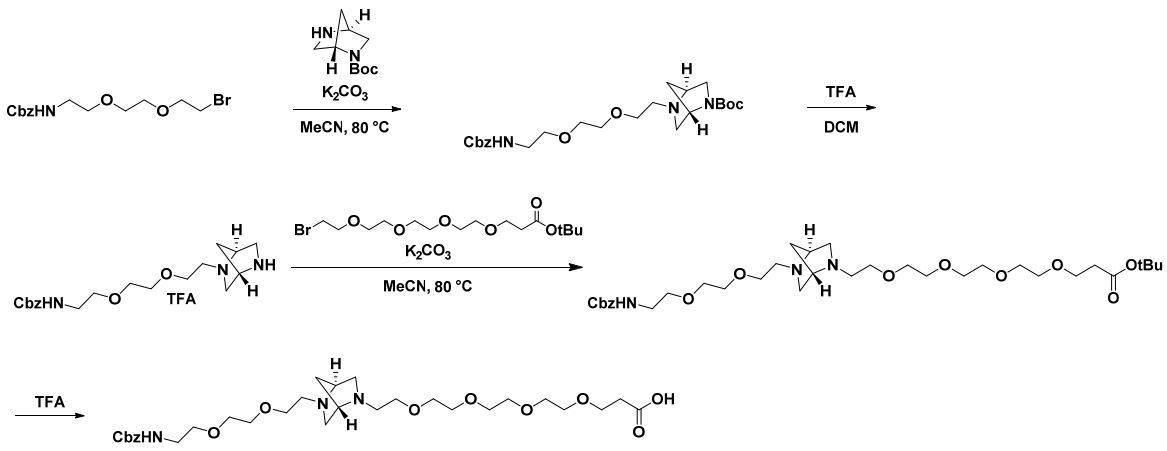
[00707] Esta unidad de construcción se prepara a partir de la Unidad de construcción AU por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción BA.

Unidad de construcción BD. ácido 2-[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxi)carbonil]-4-[5-({[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



[00708] Esta unidad de construcción se prepara a partir de la Unidad de construcción AV por medio de un proceso similar al usado para la Unidad de construcción BA.

Unidad de construcción BE. 15-(6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-1-((1*S*,4*S*)-5-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-ona



Paso 1: Síntesis de (1*S*,4*S*)- 5-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo

[00709] A una solución de (1*S*,4*S*)- 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (2,85 g, 14,37 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (50 mL) se agregó K_2CO_3 (3,97 g, 28,75

mmol, 2,0 equiv) y (2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo (4,98 g, 14,37 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción luego se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→10%) dio el producto deseado (6,2 g, 93,0% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{24}H_{37}N_3O_6$: 464,27; encontrado 464,2.

Paso 2: Síntesis de (2-(2-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo

[00710] A una solución de (1*S*,4*S*)- 5-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (6,2 g, 13,37 mmol, 1,0 equiv) en DCM (60 mL) se agregó TFA (20,7 mL, 279,12 mmol, 20,9 equiv). La reacción se agitó durante 2 h, luego la mezcla se concentró bajo presión reducida a 45 °C para dar el producto crudo deseado (10,5 g, 4TFA) como un aceite marrón claro, que se usó el siguiente paso directamente. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{19}H_{29}N_3O_4$: 364,22; encontrado 364,2.

Paso 3: Síntesis de 1-((1*S*,4*S*)-5-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *tert*-butilo

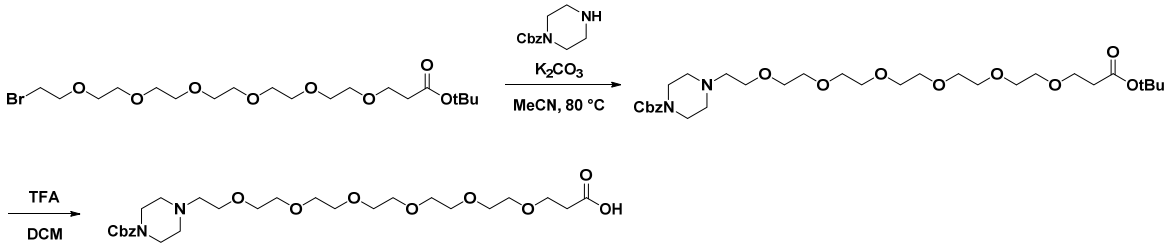
[00711] A una solución de (2-(2-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi) etoxi)etil)carbamato de bencilo (5 g, 6,10 mmol, 1,0 equiv, 4TFA) en MeCN (80 mL) se agregó K_2CO_3 (5,06 g, 36,61 mmol, 6,0 equiv) y 1-bromo-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *tert*-butilo (2,35 g, 6,10 mmol, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→15%) dio el producto deseado (5,2 g, 92,8% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{34}H_{57}N_3O_{10}$: 668,4; encontrado 668,4.

Paso 4: Síntesis de ácido 1-((1*S*,4*S*)-5-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico

[00712] Una solución de 1-((1*S*,4*S*)-5-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *tert*-butilo (5,2 g, 5,66 mmol, 1,0 equiv) en TFA (47,3 mL, 638,27 mmol, 112,75 equiv) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida a 45 °C. La purificación mediante cromatografía en fase reversa (MeCN/H_2O(0,05% de NH_4OH)

2→35%) dio el producto deseado (1,88 g, 54,3% de rendimiento) como un aceite marrón claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{30}H_{49}N_3O_{10}$: 612,34; encontrado 612,3.

Unidad de construcción BF. 21-(6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-1-(piperazin-1-il)-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-ona.



Paso 1: Síntesis de 4-(23,23-dimetil-21-oxo-3,6,9,12,15,18,22-heptaoxatetracosil)piperazin-1-carboxilato de bencilo

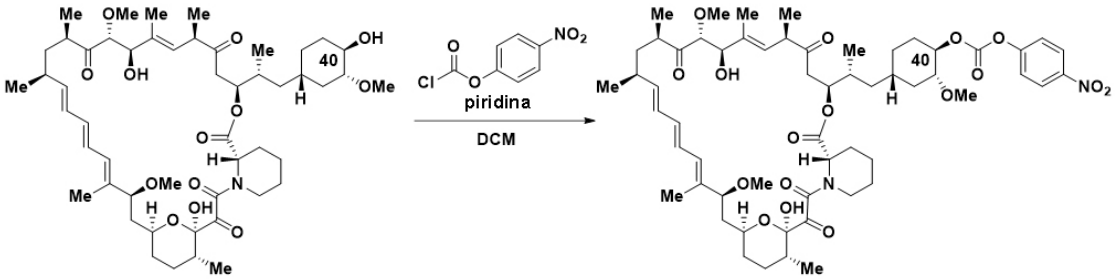
[00713] A una solución de 1-bromo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-oato de *tert*-butilo (5 g, 10,56 mmol, 1,0 equiv) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,62 mL, 11,62 mmol, 1,1 equiv, HCl) en MeCN (50 mL) se agregó K_2CO_3 (4,38 g, 31,69 mmol, 3,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 10 h. La mezcla luego se filtró, la torta de sólido se lavó con EtOAc (3 x 3 mL), y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc 0→10%) dio el producto deseado (4 g, 61,8% de rendimiento) como un líquido rojo.

Paso 2: Síntesis de ácido 1-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-1-oico

[00714] A una solución de 4-(23,23-dimetil-21-oxo-3,6,9,12,15,18,22-heptaoxatetracosil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,8 g, 2,94 mmol, 1,0 equiv) en DCM (10 mL) se agregó TFA (10 mL). La solución se agitó durante 0,5 h. La solución luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó DCM (30 mL) y luego la solución se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (1,6 g, 2,87 mmol, TFA) como un líquido rojo.

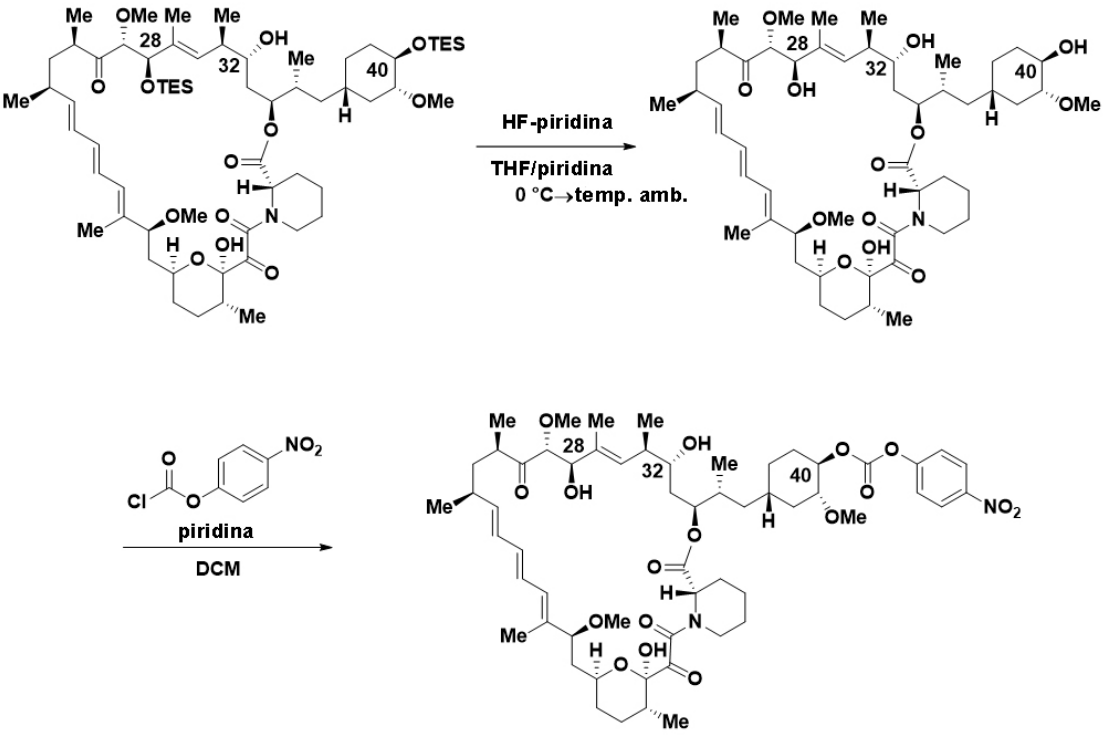
Preparación de Monómeros de Rapamicina.

Monómero 1. 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina.



[00715] A una solución de rapamicina (30,10 g, 32,92 mmol, 1,0 equiv) en DCM (148,9 mL) se agregó piridina (29,6 mL, 367 mmol, 11,1 equiv). La solución se enfrió a -78 °C y luego se agregó cloroformiato de *p*-nitrofenilo (12,48 g, 61,92 mmol, 1,9 equiv). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción luego se agregó DCM y la solución luego se volcó sobre H_2O. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 0→50%) para dar el producto (23,1 g, 59,2% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{58}H_{82}N_2O_{17}$: 1101,55; encontrado 1101,6.

Monómero 2. 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina.



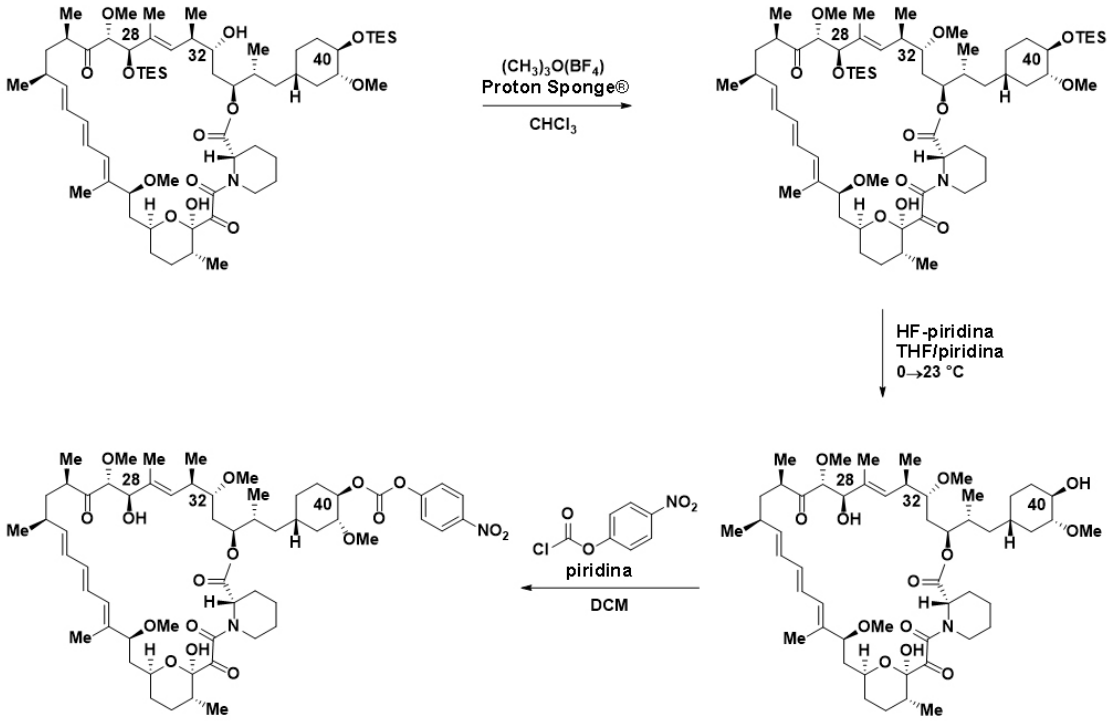
Paso 1: Síntesis de 32(*R*)-hidroxi rapamicina

[00716] Una solución de 32(*R*)-hidroxi-28,40-bistrietilsilil-rapamicina (3,64 g, 3,18 mmol, 1 equiv) en THF (41,8 mL) se trató con piridina (20,8 mL, 258 mmol, 81 equiv) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. La solución se trató por goteo con HF-piridina 70% (4,60 mL, 159 mmol, 50 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y luego se calentó a temperatura ambiente. Luego de 5 h, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C y cuidadosamente se agregó una solución saturada helada de $NaHCO_3$ (400 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y las fases orgánicas se lavaron con porciones de 75 mL de H_2O, solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo claro que producjo una espuma rígida bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetona/hexanos20→40%) para dar el producto deseado como un sólido amorfo blanco (1,66 g, 57% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{51}H_{81}NO_{13}$: 938,56; encontrado 938,7; *m/z*: [M - H] calculado para $C_{51}H_{81}NO_{13}$: 914,56; encontrado 914,7.

Paso 2: Síntesis de 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina

[00717] A una suspensión de filtros moleculares de 4Å en polvo (6,0 g) en DCM (130 mL) se agregó 32(*R*)-hidroxi rapamicina (6,00 g, 6,55 mmol, 1,0 equiv). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 45 min, se agregó piridina (5,99 mL, 74,0 mmol, 11,3 equiv). La suspensión se enfrió a -15 °C y luego se agitó cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,78 g, 8,84 mmol, 1,4 equiv) se agregó. La mezcla de reacción a -10 °C durante 2 h y luego se filtró, y la torta de filtrado se lavó con DCM (140 mL). El material filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado (130 mL), H_2O (130 mL) y salmuera (130 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 20→50%) para dar el producto (4,44 g, 63% de rendimiento) como una espuma rígida blancuzca. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{58}H_{84}N_2O_{17}$: 1103,57; encontrado 1103,5.

Monómero 3. 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina.



Paso 1: Síntesis de 32(*R*)-metoxi-28,40-bistrietilsilil-rapamicina

[00718] A una solución agitada de 32(*R*)-hidroxi-28,40-bistrietilsilil-rapamicina (3,83 g, 3,34 mmol, 1,0 equiv) en cloroformo (95,8 mL) se agregó Proton Sponge® (7,17 g, 33,5 mmol, 10,0 equiv) junto con filtros moleculares de 4 Å recién secados (4 g). La solución se agitó durante 1 h antes de agregar tetrafluoroborato de trimetiloxonio (4,95 g, 33,5 mmol, 10,0 equiv, secado por calentamiento bajo presión reducida a 50 °C durante 1 h antes de su uso) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, y luego la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite. El material filtrado se lavó en forma secuencial con HCl acuoso 1 M (2x), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, luego se secó y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 10→20%) dio el producto deseado como un aceite amarillo que estaba contaminado con 3 % en peso de Proton Sponge®. El residuo se colocó en MTBE y se lavó con HCl acuoso 1 M, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener una espuma amarilla (3,15 g, 81,2% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M – TES + H_2O] calculado para $C_{64}H_{111}NO_{13}Si_2$: 1061,68; encontrado 1061,9.

Paso 2: Síntesis de 32(*R*)-metoxi rapamicina

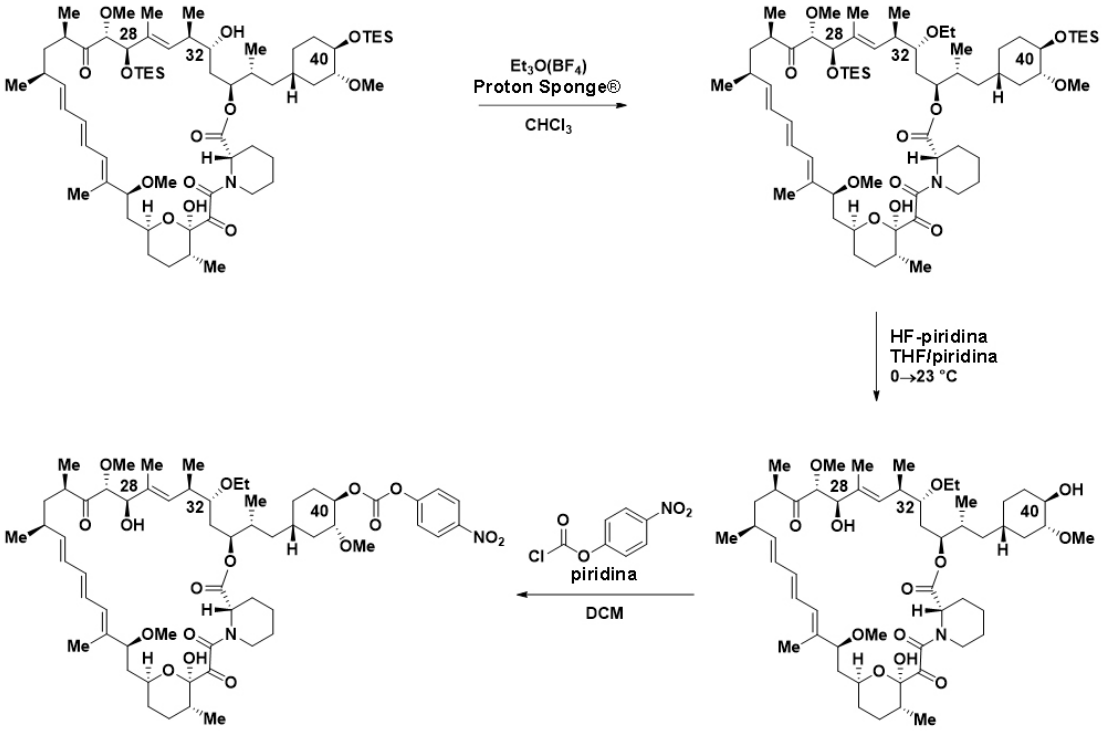
[00719] A una solución agitada de 32(*R*)-metoxi-28,40-bistrietilsilil-rapamicina (1,11 g, 0,958 mmol, 1,0 equiv) en THF (12,6 mL) y piridina (6,30 mL) en un vial de plástico se

agregó HF-piridina 70% (2,22 mL, 76,6 mmol, 80,0 equiv) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min before antes de calentarse a temperatura ambiente durante 3 h, cuando el análisis por HPLC mostró que se había consumido completamente el material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se volcó lentamente sobre solución acuosa saturada helada de $NaHCO_3$ (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los materiales orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó, y se concentró bajo presión reducida. El residuo amarillo se disolvió en MeOH (5 mL) y se agregó por goteo a H_2O (50 mL) para dar un precipitado blanco. Luego de agitar durante 15 min la suspensión se filtró sobre un embudo de porosidad media y la torta de filtrado se lavó con H_2O (2x). El sólido luego se disolvió en MeCN (50 mL) y se liofilizó durante la noche para dar el producto como un sólido blanco (780 mg, 87% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{52}H_{83}NO_{13}$: 952,58; encontrado 952,4.

Paso 3: Síntesis de 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina

[00720] A una solución de 32(*R*)-metoxi rapamicina (4,50 g, 4,84 mmol, 1,0 equiv) en DCM (180 mL) se agregaron filtros moleculares de 4Å en polvo (6,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó piridina (3,91 mL, 48,4 mmol, 10 equiv). La mezcla se enfrió a -10 °C y se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,990 g, 4,91 mmol, 1,0 equiv) en una porción. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y después de 3 h la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (250 mg, 1,24 mmol, 0,3 equiv). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego de 1 h la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla se lavó con DCM (140 mL). El material filtrado se lavó con H_2O (120 mL) y $NaHCO_3$ saturado (2 x 120 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hex 20→50%) para dar una espuma rígida blanca. El material se colocó en MeCN, formándose un sólido blanco. El sólido se filtró, se lavó con más MeCN y se dejó secar al aire para dar el producto (4,51 g, 85% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + Na] calculado para $C_{59}H_{86}N_2O_{17}$: 1117,58; encontrado 1117,6.

Monómeros 4. 32(*R*)-etoxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina.



Paso 1: Síntesis de 32(*R*)-etoxi-28,40-bistrietilsilil-rapamicina

[00721] Una solución de 32(*R*)-hidroxi-28,40-bistrietilsilil-rapamicina (773 mg, 0,675 mmol, 1,0 equiv) en cloroformo (19 mL) se trató con *N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalendiamina (1,85 g, 8,63 mmol, 12,8 equiv) junto con filtros moleculares de 4Å recién secados. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se trató con tetrafluoroborato de trietiloxonio (1,51 g, 7,95 mmol, 11,8 equiv) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, luego la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite, lavando la torta de filtrado con más DCM. Los materiales filtrados combinados se lavaron dos veces con HCl 1 M, una vez con solución saturada de $NaHCO_3$, y se secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo crudo se trató con MTBE y se filtró para eliminar el material insoluble polar. El material filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex 5→25%) para dar el producto como una espuma (516 mg, 65% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{65}H_{113}NO_{13}Si_2$ 1194,77; encontrado 1194,6.

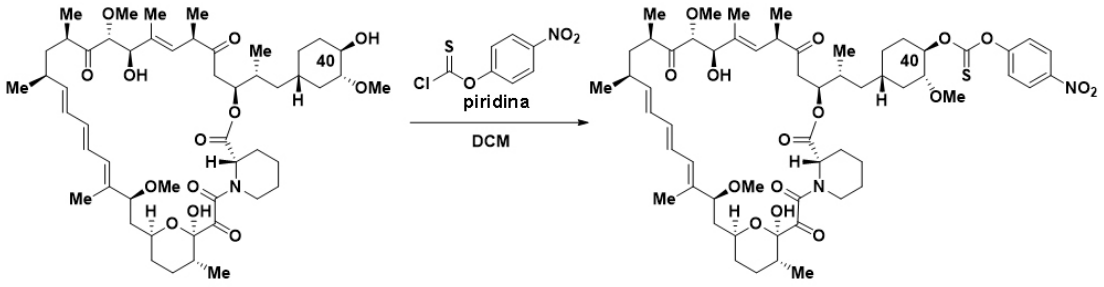
Paso 2: Síntesis de 32(*R*)-etoxi rapamicina

[00722] A una solución de 32(*R*)-etoxietoxi-28,40-bistrietilsilil-rapamicina (131 mg, 0,112 mmol, 1,0 equiv) en THF (1,3 mL) a 0 °C se agregó piridina (271 µL, 3,35 mmol, 3,4 equiv) seguida por HF-piridina 70% (51 µL, 1,8 mmol, 1,8 equiv). El recipiente de la reacción se tapó y almacenó en la heladera durante 3 días, luego la mezcla de reacción se volcó sobre $NaHCO_3$ saturado frío (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (2 x 20 mL), solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL), y salmuera. La solución se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se colocó en MeOH (1,5 mL) y se agregó por goteo a H_2O (20 mL). Los sólidos se filtraron y se lavó con más H_2O para dar el producto (53 mg, 51% de rendimiento) como un polvo blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{53}H_{85}NO_{13}$: 966,59; encontrado 966,5.

Paso 3: Síntesis de 32(*R*)-etoxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina

[00723] A una solución de 32(*R*)-etoxi rapamicina (1,0 equiv) en DCM 0,03 M se agregaron filtros moleculares de 4Å en polvo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó piridina (10 equiv). La mezcla se enfrió a -10 °C y se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,0 equiv) en una porción. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó hasta haberse consumido la 32(*R*)-etoxi rapamicina, según se determinó mediante el análisis LCMS. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla se lavó con DCM. El material filtrado se lavó con H_2O y $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica es luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hex 20→50%) para dar el producto.

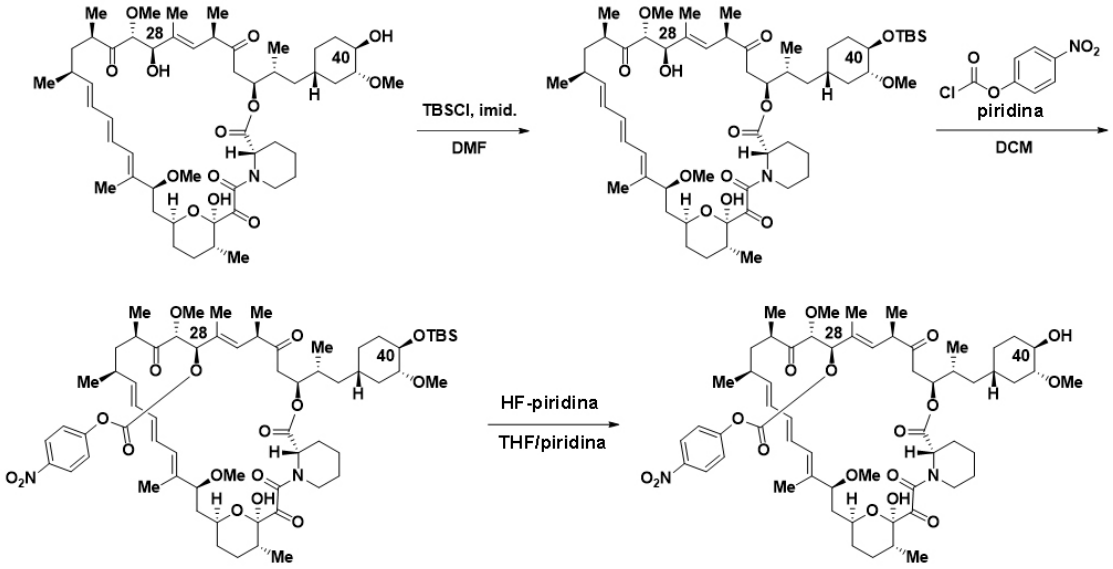
Monómero 5. 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)tiocarbonato de rapamicina.



[00724] A una solución de rapamicina (4,00 g, 4,38 mmol, 1,0 equiv) en DCM (20 mL) a -78 °C se agregó piridina (4,0 mL, 49 mmol, 11,2 equiv), seguida por una solución de *O*-(4-

nitrofenil)clorotiocarbonato (1,19 g, 5,47 mmol, 1,3 equiv) en DCM (8,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a -20 °C y se agitó durante 48 h. Luego se agregó hexano (40 mL) y la suspensión resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM/hexano 15/25/60, luego EtOAc/DCM/hexano 20/25/55) para dar el producto (3,09 g, 64,4% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{58}H_{82}N_2O_{16}S$: 1117,53; encontrado 1117,5.

Monómero 6. 28-*O*-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina.



Paso 1: Síntesis de 40-*O*-*tert*-butildimetilsilil-rapamicina

[00725] A una solución de rapamicina (1,00 g, 1,09 mmol, 1,0 equiv) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente se agregó imidazol (0,22 g, 3,2 mmol, 2,9 equiv) seguido por cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,176 g, 1,17 mmol, 1,07 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con LiCl acuoso 20% (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 20→40%) para dar el producto (950 mg, 75% de rendimiento) como un vidrio amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H_2O] calculado para $C_{57}H_{93}NO_{13}Si$: 1045,65; encontrado 1045,9.

Paso 2: Síntesis de 28-*O*-(4-nitrofenoxicarbonil)-40-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)rapamicina

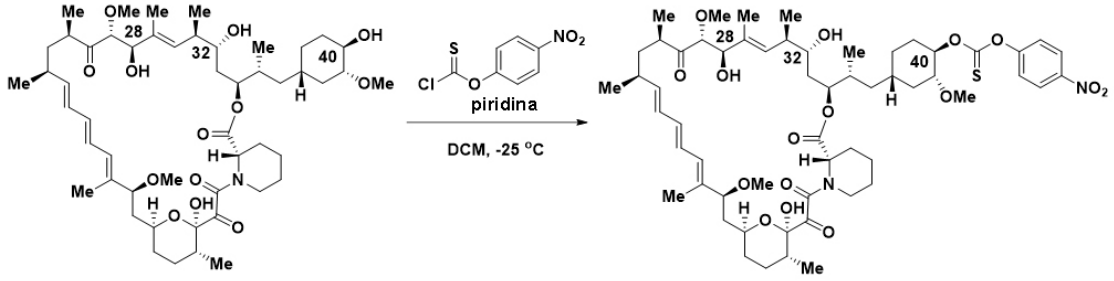
[00726] A una solución de 40-*O*-*tert*-butildimetilsilil-rapamicina (0,845 g, 0,822 mmol, 1,0 equiv) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente se agregó piridina (0,9 mL, 10 mmol,

12,1 equiv) seguida por cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,373 g, 1,85 mmol, 2,25 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (150 mL) y la solución se lavó en forma secuencial con $NaHCO_3$ saturado (20 mL), ácido cítrico 10% (2 x 20 mL), y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa (MeCN/H_2O 30→100%) para dar el producto (930 mg, 95% de rendimiento) como una espuma color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{64}H_{96}N_2O_{17}Si$: 1193,66; encontrado 1193,7.

Paso 3: Síntesis de 28-*O*-(4-nitrofenoxicarbonil)rapamicina

[00727] A una solución de 28-*O*-(4-nitrofenoxicarbonil)-40-O-(*tert*-butildimetilsilil)rapamicina (0,930 g, 0,779 mmol, 1,0 equiv) en THF (10,7 mL) se agregó piridina (3,78 mL, 46,8 mmol, 60,1 equiv) y luego se agregó por goteo HF-piridina 70% (0,91 mL, 31,2 mmol, 40,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla luego se volcó lentamente sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado helado (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa (MeCN/H_2O 30→100%) para dar el producto (200 mg, 24% de rendimiento) como un polvo amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{58}H_{82}N_2O_{17}$: 1101,55; encontrado 1101,3.

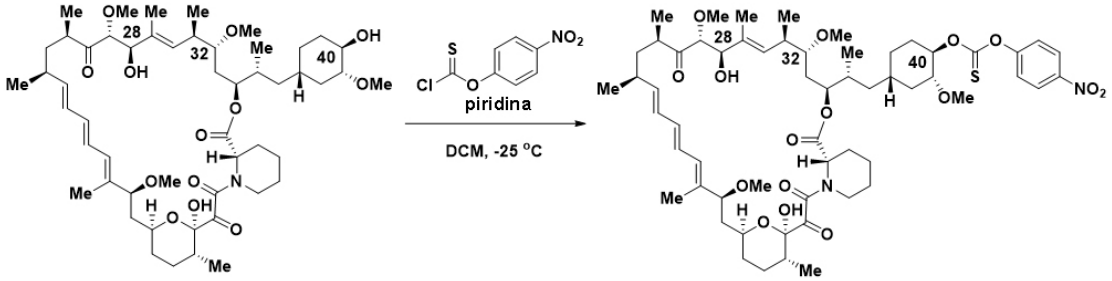
Monómero 7. 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)tiocarbonato de rapamicina.



[00728] A una solución de 32(*R*)-hidroxi rapamicina (2,80 g, 3,06 mmol, 1,0 equiv) en DCM (28 mL) se agregó piridina (27,6 mL, 34 mmol, 11 equiv) y filtros moleculares de 4Å secos (2,8 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego la mezcla se enfrió a -25 °C y se agregó una solución de *O*-(4-nitrofenil)clorotioformiato (0,798 g, 3,67 mmol, 1,2 equiv) en DCM (6 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y después

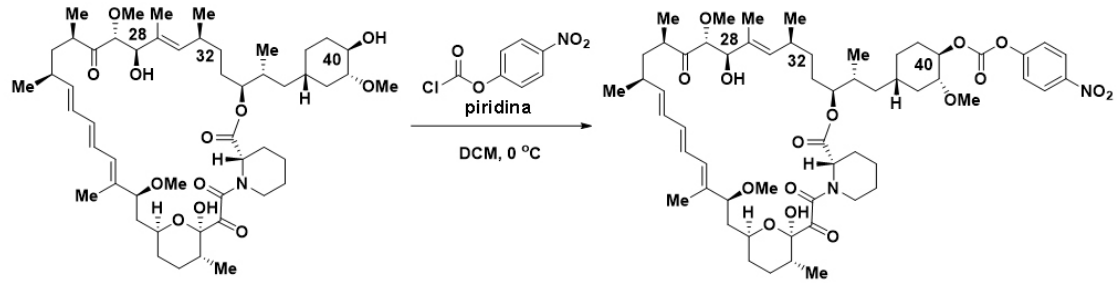
de 21 h se filtró a través de Celite. El material filtrado se particionó entre DCM y H_2O y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) dio el producto deseado como un sólido blanco (2,15 g, 64% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{58}H_{84}N_2O_{16}S$: 1119,54; encontrado 1120,0.

Monómero 8. 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)tiocarbonato de rapamicina.



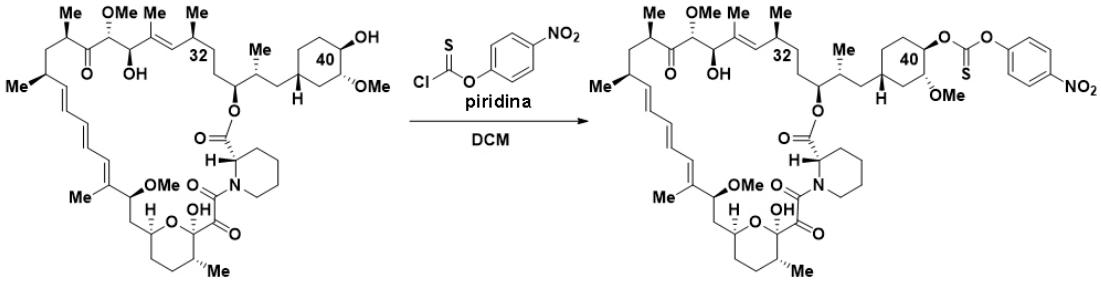
[00729] A una solución de 32(*R*)-metoxi rapamicina (6,69 g, 7,19 mmol, 1,0 equiv) en DCM (67 mL) se agregó piridina (6,6 mL, 81 mmol, 11 equiv) y filtros moleculares de 4Å secos (6,7 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego la mezcla se enfrió a -25 °C y se agregó una solución de *O*-(4-nitrofenil)clorotioformiato (1,88 g, 8,63 mmol, 1,20 equiv) en DCM (13 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y después de 21 h se filtró a través de Celite. El material filtrado se particionó entre DCM y H_2O y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) dio el producto deseado como un sólido blanco (5,1 g, 64% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{59}H_{86}N_2O_{16}S$: 1133,56; encontrado 1134,1.

Monómero 9. 32-desoxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina.



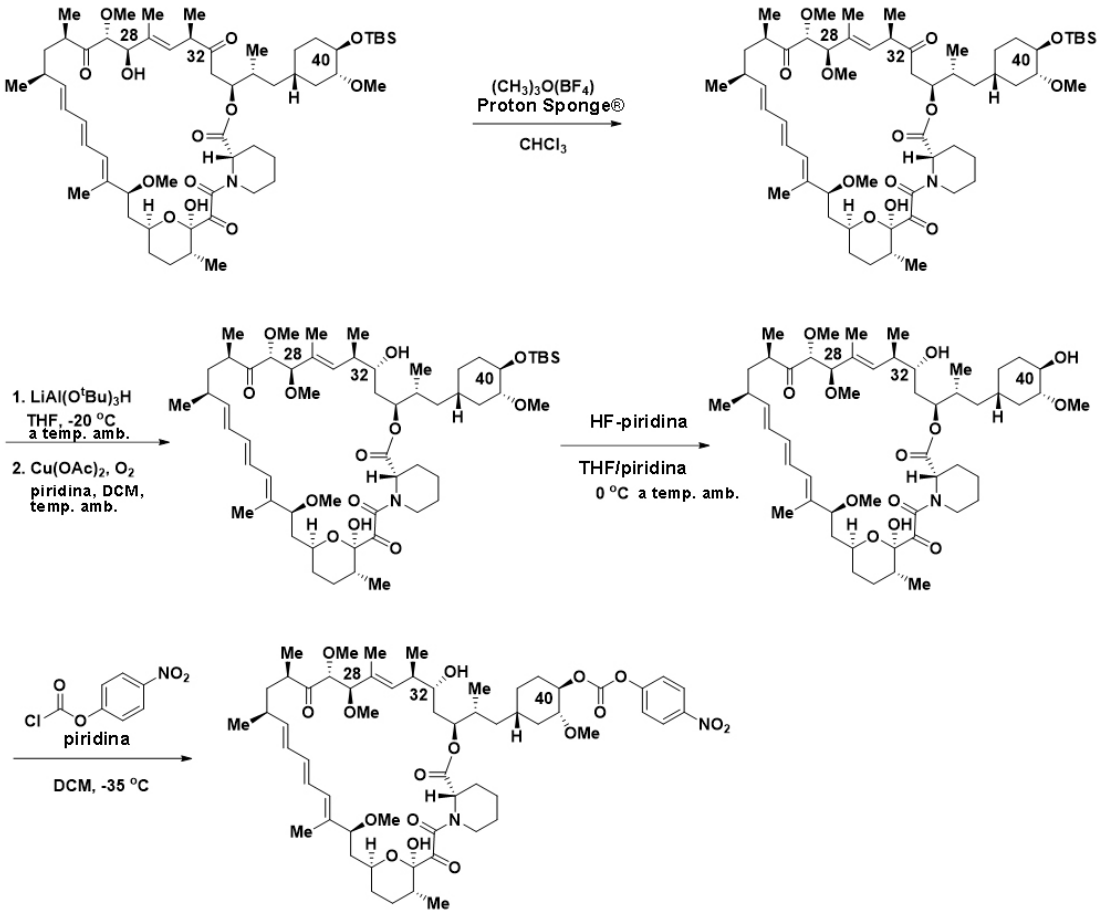
[00730] A una solución de 32-desoxi rapamicina (0,623 g, 0,692 mmol, 1,0 equiv) en DCM (24,7 mL) se agregaron filtros moleculares de 4 Å (600 mg). La suspensión se agitó durante 1 h y luego se agregó piridina (557 µL, 6,92 mmol, 10 equiv). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y luego se agregó *O*-(4-nitrofenil)cloroformiato (175 mg, 1,03 mmol, 1,7 equiv). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, luego la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0→10%) dio el producto deseado como un sólido blanco (0,61 g, 82% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{58}H_{84}N_2O_{16}$: 1087,57; encontrado 1087,6.

Monómero 10. 32-desoxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)tiocarbonato de rapamicina.



[00731] A una solución de 32-desoxi rapamicina (1,0 equiv) en DCM 0,2 M a -78 °C se agregó piridina (11,2 equiv), seguida por una solución de *O*-(4-nitrofenil)clorotiocarbonato (1,3 equiv) en DCM 0,7 M. La mezcla de reacción se calentó a -20 °C y se agitó hasta haberse consumido el material de partida, según se determinó mediante el análisis LCMS. Luego se agregó hexano y la suspensión resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto.

Monómero 11. 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina.



Paso 1: Síntesis de 28(*R*)-metoxi 40(*R*)-*O*-*tert*-butildimetilsilil-rapamicina

[00732] A una solución o 40(*R*)-*O*-*tert*-butildimetilsilil-rapamicina (4,00 g, 4,89 mmol, 1,0 equiv) en cloroformo (67 mL) se agregó Proton Sponge® (11,2 mL, 52,3 mmol, 13 equiv) y filtros moleculares de 4 Å secos (5,8 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se agregó tetrafluoroborato de trimetiloxonio (7,21 g, 48,8 mmol, 12,5 equiv). Después de 4 h la suspensión se filtró a través de Celite. El material filtrado se lavó en forma secuencial con HCl acuoso 2 N, H_2O, $NaHCO_3$ acuoso saturado , luego se secó y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) dio el producto deseado como un sólido blanco (2,1 g, 52% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{58}H_{95}NO_{13}Si$: 1064,65; encontrado 1065,26.

Paso 2: Síntesis de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-*O*-*tert*-butildimetilsilil-rapamicina

[00733] A una solución de 28(*R*)-metoxi 40(*R*)-*O*-*tert*-butildimetilsilil-rapamicina (2,13 g, 2,04 mmol, 1,0 equiv) en THF (31 mL) a -20 °C se agregó una solución de hidruro de tri-*tert*-

butoxialuminio y litio en THF (1 M, 4,09 mL, 4,09 mmol, 2,0 equiv), por goteo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después de 3 h se agregó a una solución de H_2O (4 mL), EtOAc (31 mL), y ácido cítrico acuoso 2M (4 mL) a 0 °C. Luego de 5 min la mezcla se particionó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se volcaron sobre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (60 mL) a 0 °C. Las fases se particionaron, y la fase orgánica se secó y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco crudo (2,32 g). El sólido crudo se disolvió en DCM (12 mL) y luego piridina (241 µL, 2,98 mmol, 1,5 equiv), filtros moleculares de 4Å secos (2,1 g), y se agregó acetato cúprico (0,27 g, 1,49 mmol, 0,7 equiv). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se burbujeó con O_2 y luego se mantuvo bajo una atmósfera de O_2 durante 30 min. Luego de 2 h la mezcla se filtró a través de Celite y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) dio el producto deseado como un sólido blanco (307 mg, 14% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{58}H_{97}NO_{13}Si$: 1066,66; encontrado 1067,0.

Paso 3: Síntesis de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-hidroxi rapamicina

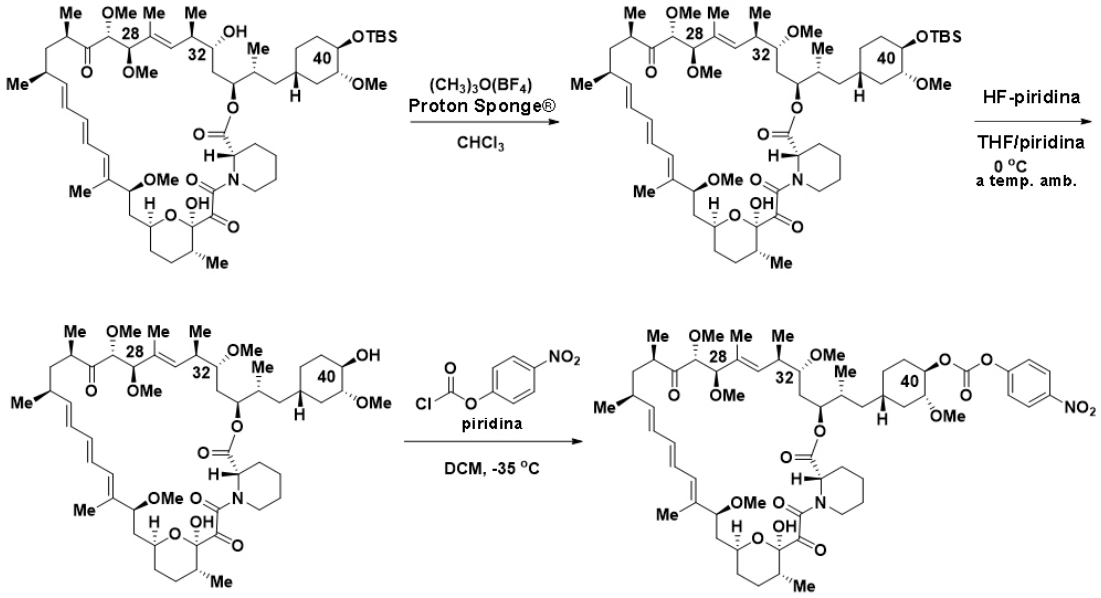
[00734] A una solución de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-*O*-*tert*-butildimetilsilil-rapamicina (0,307 g, 0,294 mmol, 1,0 equiv) en THF (4 mL) en un vial de polipropileno a 0 °C se agregó piridina (1,42 mL, 17,6 mmol, 60,0 equiv) seguida por HF-piridina 70% (0,34 mL, 11,7 mmol, 40 equiv). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 21 h, luego la solución se volcó sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, luego se secó y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) dio el producto deseado como un sólido blanco (146 mg, 53% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{52}H_{83}NO_{13}$: 952,58; encontrado 952,8.

Paso 4: Síntesis de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina

[00735] A una solución de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-hidroxi rapamicina (0,66 g, 0,71 mmol, 1,0 equiv) en DCM (3 mL) se agregó piridina (0,64 mL, 7,9 mmol, 11 equiv) y filtros moleculares de 4 Å secos (0,66 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego la mezcla se enfrió a -35 °C y se agregó *O*-(4-nitrofenil)cloroformiato (0,17 g, 0,85 mmol, 1,2 equiv). Después de 3 h, se agregó DCM (5 mL) y la suspensión se filtró a través de

Celite. El material filtrado se lavó con H_2O, se secó, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) dio el producto deseado como un sólido blanco (0,44 g, 57% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{59}H_{86}N_2O_{17}$: 1117,58; encontrado 1118,0.

Monómero 12. 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina.



Paso 1: Síntesis de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-*O*-*tert*-butildimetilsilil-rapamicina

[00736] A una solución de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-*O*-*tert*-butildimetilsilil-rapamicina (1,15 g, 1,10 mmol, 1,0 equiv) en cloroformo (19 mL) se agregó Proton Sponge® (3,22 mL, 15,0 mmol, 14 equiv) y filtros moleculares de 4Å secos (2,3 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se agregó tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2,07 g, 14,0 mmol, 12,7 equiv). Después de 4 h la suspensión se filtró a través de Celite y el material filtrado se lavó con HCl 1N, H_2O, y $NaHCO_3$ acuoso saturado , se secó y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) dio el producto deseado como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{59}H_{99}NO_{13}Si$: 1080,68; encontrado 1081,2.

Paso 2: Síntesis de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-metoxi rapamicina

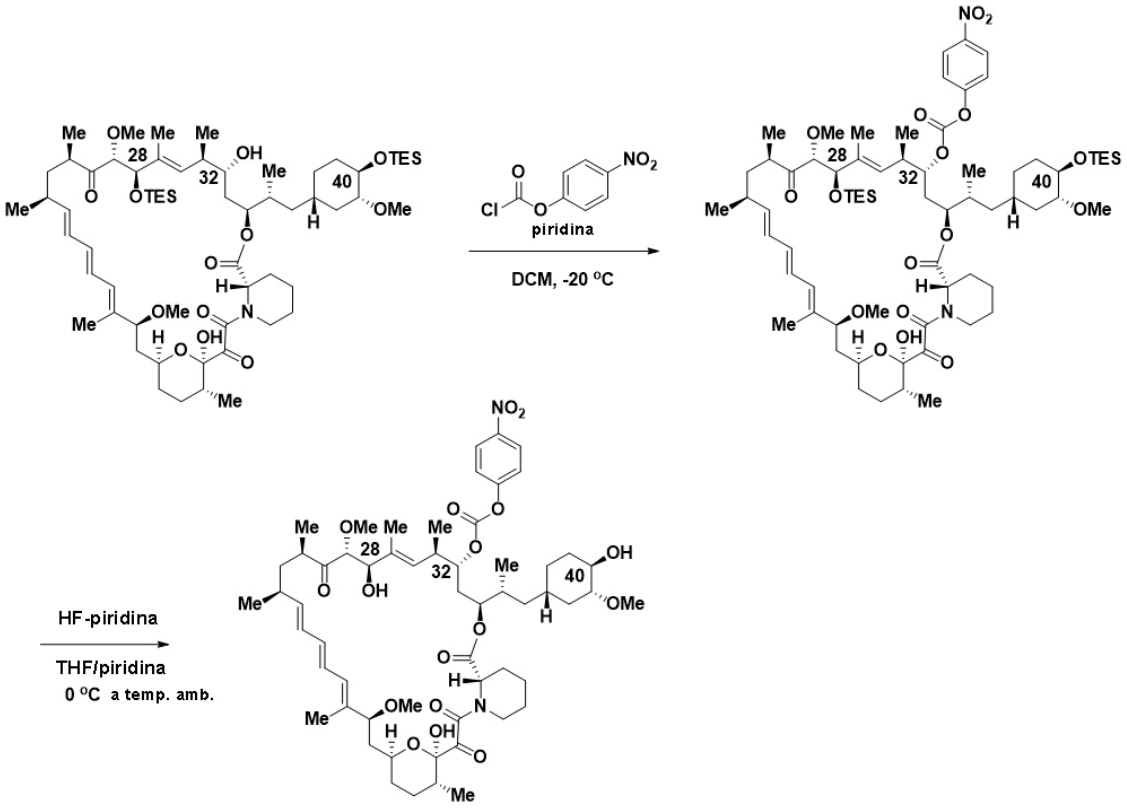
[00737] A una solución de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-*O*-*tert*-butildimetilsilil-rapamicina en THF (4 mL) en un vial de polipropileno a 0 °C se agregó piridina (1,13 mL, 14,2 mmol, 12,9 equiv) seguida por HF-piridina 70% (0,27 mL, 9,42 mmol, 8,6 equiv). La

solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 41 h, luego la solución se volcó sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, luego se secó y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) dio el producto deseado como un sólido blanco (516 mg, 49% de rendimiento en 2 pasos). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{53}H_{85}NO_{13}$: 966,59; encontrado 967,0.

Paso 3: Síntesis de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina

[00738] A una solución de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-metoxi rapamicina (0,30 g, 0,32 mmol, 1,0 equiv) en DCM (1,4 mL) se agregó piridina (0,29 mL, 3,5 mmol, 11 equiv) y filtros moleculares de 4 Å secos (0,30 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió a -35 °C y se agregó *O*-(4-nitrofenil)cloroformiato (0,08 g, 0,38 mmol, 1,2 equiv). Después de 3 h, se agregó DCM (2 mL) y la suspensión se filtró a través de Celite. El material filtrado se lavó con H_2O, se secó y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) dio el producto deseado como un sólido blanco opaco (0,20 g, 57% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{60}H_{88}N_2O_{17}$: 1131,60; encontrado 1132,1.

Monómero 13. 32(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina.



Paso 1: Síntesis de 28,40-*O*-bis(trietilsilil)-32(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina

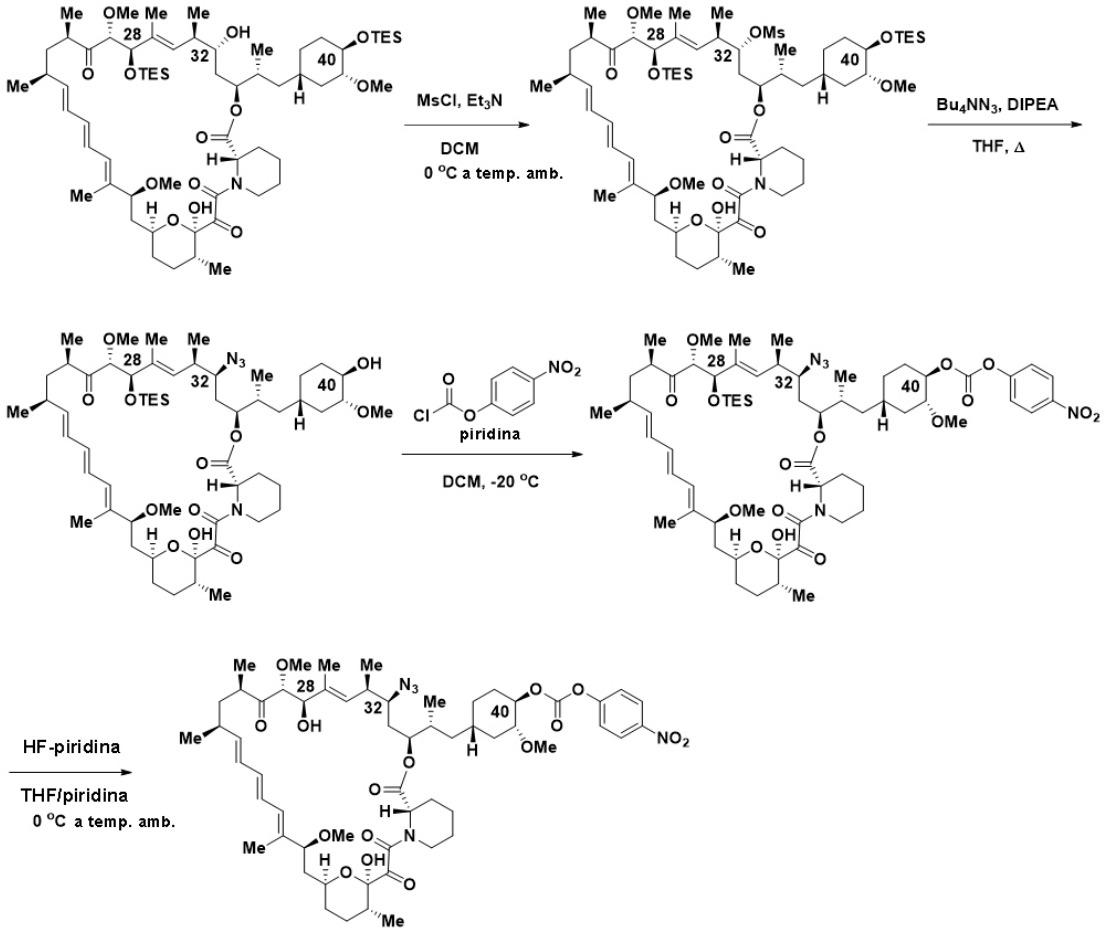
[00739] A una solución de 28,40-*O*-bis(trietilsilil)-32(*R*)-hidroxi rapamicina (0,602 g, 0,526 mmol, 1,0 equiv) en DCM (16 mL) a -20 °C se agregó piridina (0,82 mL, 10 mmol, 19 equiv) seguid por *O*-(4-nitrofenil)cloroformiato (0,36 g, 1,8 mmol, 3,4 equiv). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, luego la solución se diluyó con DCM (50 mL) y se volcó sobre H_2O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó y se concentró bajo presión reducida para dar una espuma color amarillo pálido que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: Síntesis de 32(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina

[00740] A una solución de 28,40-*O*-bis(trietilsilil)-32(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina en THF (10 mL) en un vial de polipropileno a 0 °C se agregó piridina (1,70 mL, 21,0 mmol, 40,0 equiv) seguida por HF-piridina 70% (0,46 mL, 15,8 mmol, 30,0 equiv). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, luego la solución se volcó sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y las

fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, luego se secó y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en fase reversa (MeCN/H_2O 20→100%) dio el producto deseado como un polvo blancuzco (420 mg, 74% de rendimiento en 2 pasos). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{58}H_{84}N_2O_{17}$: 1103,57; encontrado 1104,0.

Monómero 14. 32(*S*)-azido 40-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina.



Paso 1: Síntesis de 28,40-*O*-bis(trietilsilil)-32(*R*)-*O*-metansulfonil-rapamicina

[00741] A una solución de 28,40-*O*-bis(trietilsilil)-32(*R*)-hidroxi rapamicina (2,50 g, 2,18 mmol, 1,0 equiv) en DCM (25 mL) a 0 °C se agregó Et_3N (0,912 mL, 6,54 mmol, 3,0 equiv) seguida por cloruro de metansulfonilo (0,338 mL, 4,36 mmol, 2,0 equiv). La solución se agitó a 0 °C durante 3 h, luego se agregó EtOAc y la solución se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: Síntesis de 28-*O*-trietilsilil-32(*S*)-azido rapamicina

[00742] A una solución de 28,40-*O*-bis(trietilsilil)-32(*R*)-*O*-metansulfonil-rapamicina en THF (40 mL) se agregó DIPEA (0,761 mL, 4,37 mmol, 2,0 equiv) y azida de tetrabutilamonio (3,72 g, 13,1 mmol, 6,0 equiv). La solución de la reacción se calentó a reflujo durante 5,5 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en fase reversa (MeCN/H_2O 30→100%) dio el producto deseado como un vidrio traslúcido (746 mg, 33% de rendimiento en 2 pasos). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{57}H_{94}N_4O_{12}Si$: 1077,65; encontrado 1077,8.

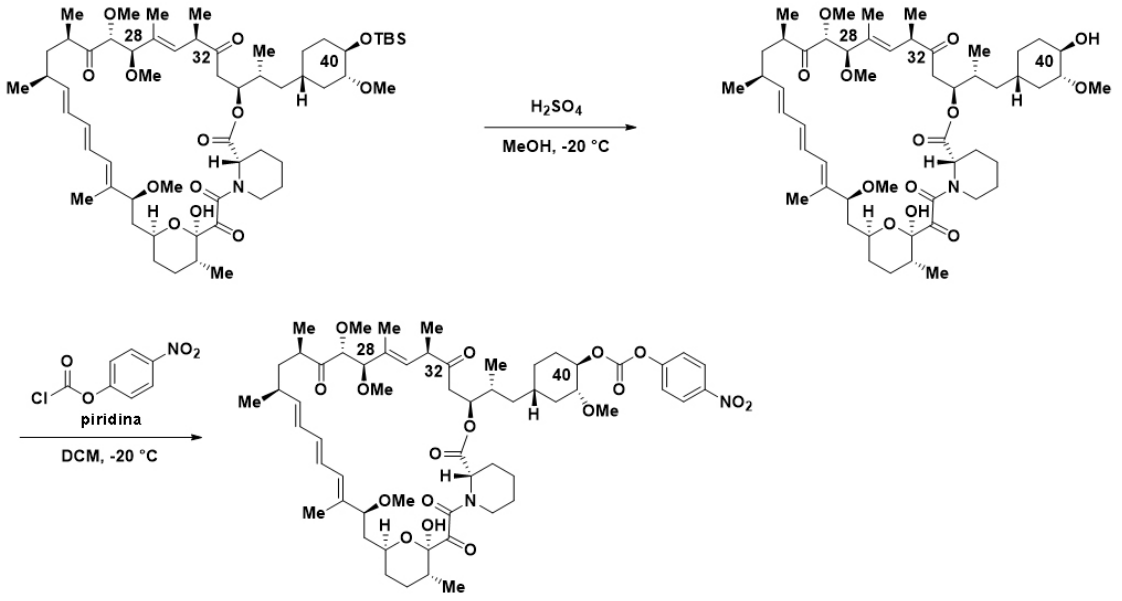
Paso 3: Síntesis de 28-*O*-trietilsilil-32(*S*)-azido 40(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina

[00743] A una solución de 28-*O*-trietilsilil-32(*S*)-azido rapamicina (0,505 g, 0,478 mmol, 1,0 equiv) en DCM (15 mL) se agregó piridina (0,75 mL, 9,3 mmol, 19 equiv) y filtros moleculares de 4 Å. La suspensión se enfrió a -20 °C y se agregó *O*-(4-nitrofenil)cloroformiato (0,32 g, 1,6 mmol, 3,4 equiv). La suspensión se agitó a -20 °C durante 2 h, luego se diluyó con DCM (50 mL), se filtró y se volcó sobre H_2O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó y se concentró bajo presión reducida para dar una espuma color amarillo pálido que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 4: Síntesis de 32(*S*)-azido 40-*O*-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina

[00744] A una solución de 28-*O*-trietilsilil-32(*S*)-azido 40(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato de rapamicina en THF (10 mL) en un vial de polipropileno a 0 °C se agregó piridina (1,55 mL, 19,1 mmol, 40,0 equiv) seguida por HF-piridina 70% (0,42 mL, 14,4 mmol; 30,0 equiv). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, luego la solución se volcó sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, luego se secó y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en fase reversa (MeCN/H_2O 30→100%) dio el producto deseado como un polvo blancuzco (410 mg, 77% de rendimiento en 2 pasos). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{58}H_{83}N_5O_{16}$: 1128,57; encontrado 1129,0.

Monómero 15. 28-metoxi-40-*O*-(4-nitrofenoxi)carbonil-rapamicina.



Paso 1: Síntesis de 28-metoxi rapamicina

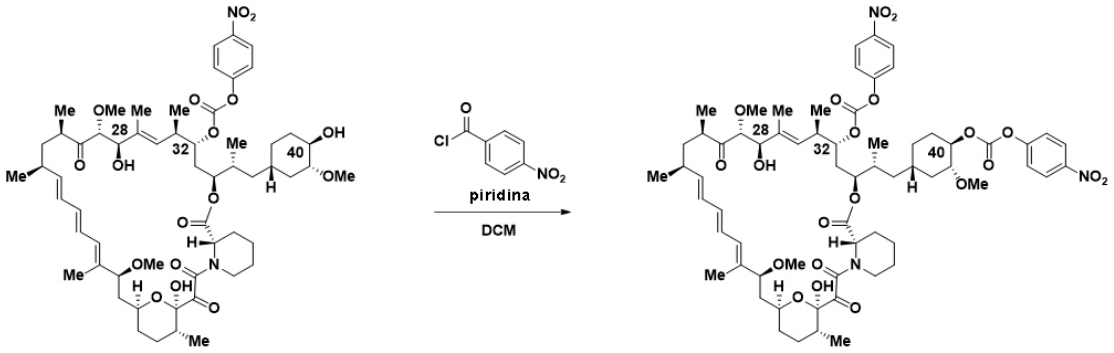
[00745] A una solución de 28-metoxi-40-*O*-(*tert*-butildimetil)silil-rapamicina (0,500 g, 0,480 mmol, 1,0 equiv) en MeOH (1,6 mL) a -20 °C se agregó H_2SO_4 (1,28 µL, 0,024 mmol, 0,05 equiv). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 48 h. La mezcla de reacción luego se volcó sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado (4 mL)/H_2O (4 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (2 x 6 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en fase reversa (MeCN/H_2O 30→100%) dio el producto deseado como un polvo amarillo (270 mg, 61% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{52}H_{81}NO_{13}$: 950,5; encontrado 950,7.

Paso 2: Síntesis de 28-metoxi-40-*O*-(4-nitrofenoxi)carbonil-rapamicina

[00746] A una solución de 28-metoxi rapamicina (0,210 g, 0,226 mmol, 1,0 equiv) en DCM (7,1 mL) a -20 °C se agregó piridina (0,35 mL, 4,4 mmol, 19 equiv) y luego cloroformiato de *p*-nitrofenilo (0,15 g, 0,76 mmol, 3,4 equiv). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 30 min y luego se calentó a temperatura ambiente. Luego de agitar durante la noche, se agregó cloroformiato de *p*-nitrofenilo (0,15 g, 0,76 mmol, 3,4 equiv) y la reacción se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se volcó sobre H_2O (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (9 mL), se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en fase reversa (50→100% MeCN/H_2O)

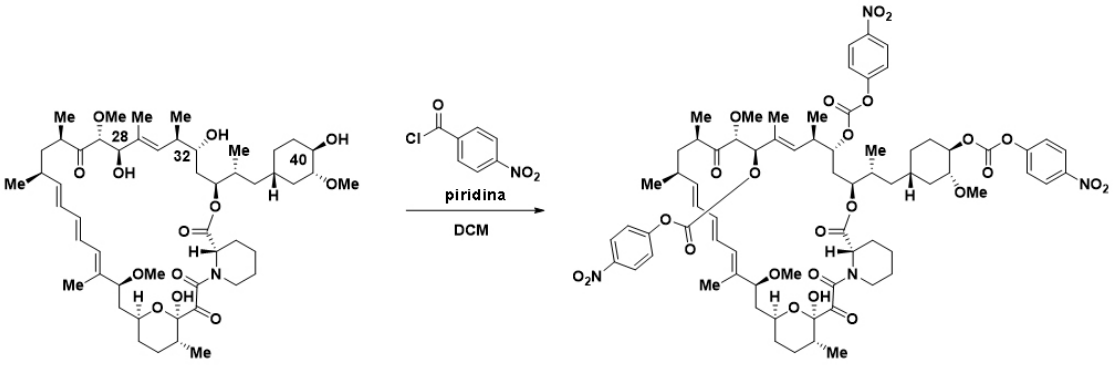
dio el producto deseado como un polvo amarillo pálido (200 mg, 81% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{59}H_{84}N_2O_{17}$: 1115,6; encontrado 1115,8.

Monómero 16. 32(*R*),40-*O*,*O*-bis[(4-nitrofenoxi)carbonil]-rapamicina.



[00747] A una solución de 32(*R*)-*O*-[(4-nitrofenoxi)carbonil]-rapamicina (675 mg, 0,624 mmol, 1,0 equiv) en DCM (13 mL) se agregaron filtros moleculares de 4Å en polvo (675 mg). La suspensión se agitó durante 1 h, luego se agregó piridina (0,56 mL, 6,90 mmol, 11,1 equiv). La mezcla se enfrió a -15 °C y luego se agregó cloroformiato de *p*-nitrofenilo (132 mg, 0,655 mmol, 1,05 equiv) en una porción. La mezcla se calentó a 0 °C, se agitó durante 4 h, y luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM (25 mL). El material filtrado se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 mL), H_2O (15 mL), y salmuera (10 mL), se secó, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 25→45%) dio el producto deseado como un sólido amarillo pálido (566 mg, 73% de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{65}H_{87}N_3O_{21}$: 1268,57; encontrado 1269,3.

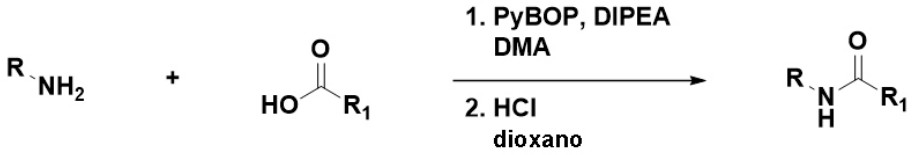
Monómero 17. 28(*R*),32(*R*),40(*R*)-*O*,*O*,*O*-tris[(4-nitrofenoxi)carbonil]-rapamicina.



[00748] A una solución de 32(*R*)-hidroxi rapamicina (1,00 g, 1,09 mmol, 1,0 equiv) en DCM (22 mL) se agregaron filtros moleculares de 4Å en polvo (1,0 g). La suspensión se agitó durante 45 min, luego se agregó piridina (0,97 mL, 12,0 mmol, 11,0 equiv). La mezcla se enfrió a -15 °C y luego se agregó cloroformiato de *p*-nitrofenilo (550 mg, 2,73 mmol, 2,5 equiv) en una porción. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 4 h y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó más cloroformiato de *p*-nitrofenilo (220 mg, 1,09 mmol, 1,0 equiv) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se calentó a temperatura ambiente, y luego se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió nuevamente a 0 °C y se agregó más cloroformiato de *p*-nitrofenilo (660 mg, 3,27 mmol, 3,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y luego a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM (25 mL). El material filtrado se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL), H_2O (20 mL), y salmuera (15 mL), se secó, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM 5→15%) dio el producto deseado como un sólido amarillo pálido (550 mg, 36% de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{72}H_{90}N_4O_{25}$: 1433,58; encontrado 1434,3.

Procedimientos generales y ejemplos específicos.

Procedimiento General 1: Acoplamiento de un ácido carboxílico y una amina seguido por desprotección de N-Boc.



Paso 1:

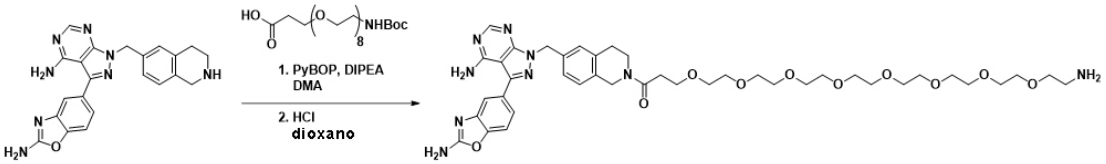
[00749] A una solución de ácido carboxílico (1,0 equiv) en DMA 0,1 M se agregó una amina (1,2 equiv), DIPEA (4,0 equiv) y PyBOP (1,3 equiv). La reacción se dejó agitar hasta haberse consumido el ácido carboxílico, según lo indicado por LCMS. La mezcla de reacción luego se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto.

Paso 2:

[00750] A una solución de amina protegida con *N*-Boc (1,0 equiv) en dioxano 0,07 M se agregó HCl (4 M en dioxano) (50 equiv). La reacción se dejó agitar hasta haberse consumido

la amina protegida con *N*-Boc, según lo indicado por LCMS. Luego la reacción se concentró para dar un aceite, que luego se disolvió en H_2O y se liofilizó para dar el producto.

Intermediario A1-7. 1-amino-27-(6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-27-ona



Paso 1: Síntesis de N-[27-(6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-27-oxo-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-1-il]carbamato de *tert*-butilo

[00751] A una solución de ácido 1-{[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-27-oico (102 mg, 189 µmol, 1,0 equiv) y 6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-io (120 mg, 227 µmol, 1,2 equiv) en DMA (1,88 mL) se agregó DIPEA (131 µL, 756 µmol, 4,0 equiv) seguido por PyBOP (127 mg, 245 µmol, 1,3 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Luego de 2 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0→20%) para dar el producto (161,5 mg, 91% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{46}H_{65}N_9O_{12}$: 936,49; encontrado 936,3.

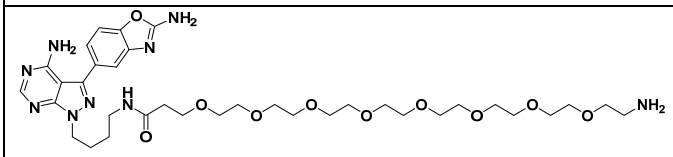
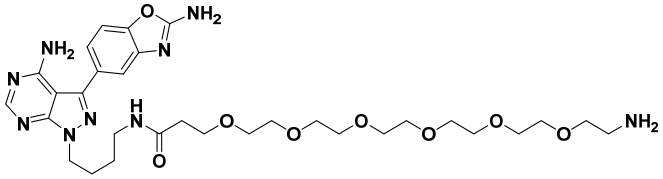
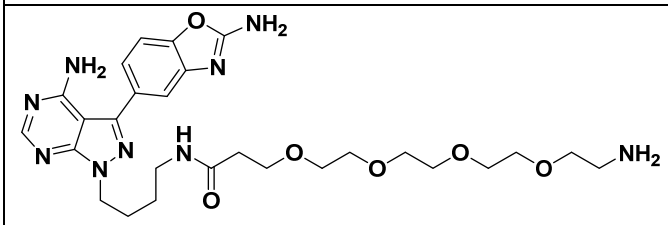
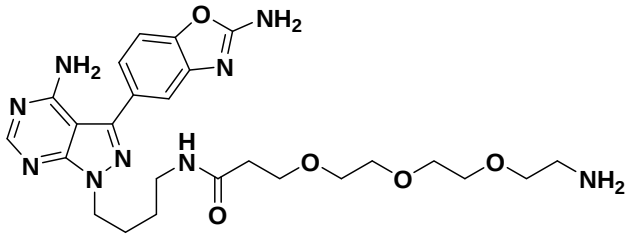
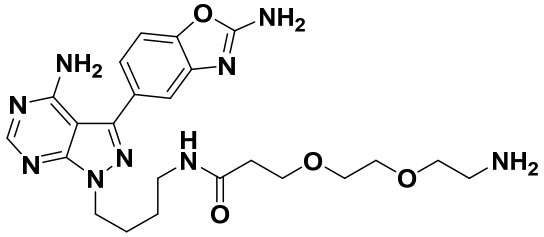
Paso 2: Síntesis de 1-amino-27-(6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-27-ona

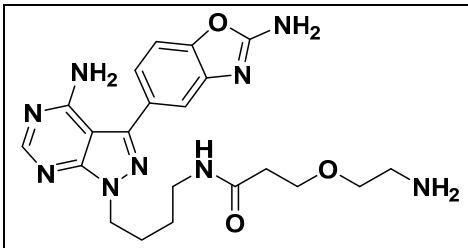
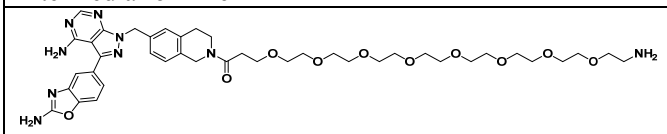
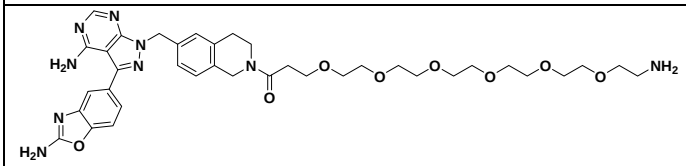
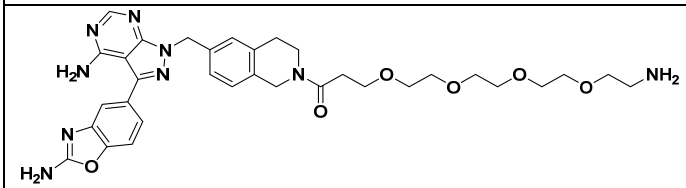
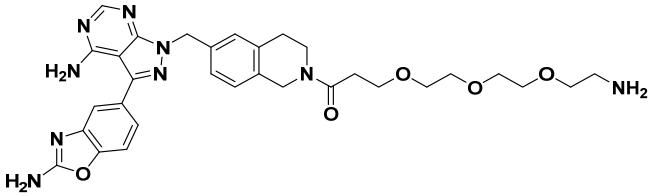
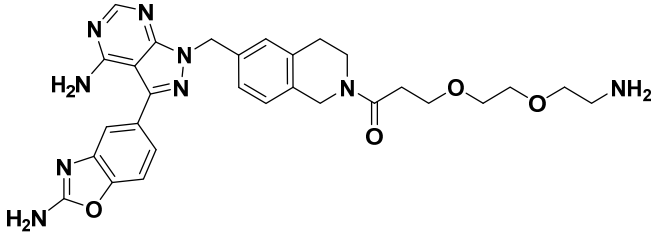
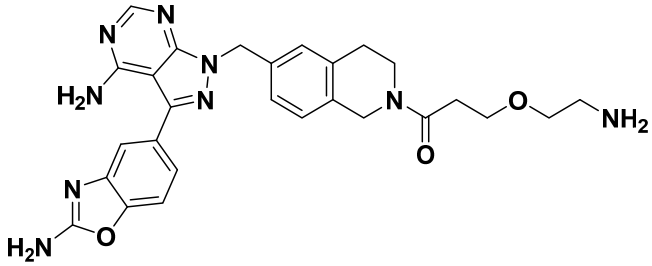
[00752] A una solución de N-[27-(6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-27-oxo-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,9 g, 0,9614 mmol, 1,0 equiv) en dioxano (3,20 mL) se agregó HCl (4 M en dioxano, 2,40 mL, 9,61 mmol, 10,0 equiv). La reacción se agitó durante 2 h y luego se concentró bajo presión reducida para dar un aceite. El aceite se incluyó en una mezcla azeotrópica con DCM (3 x 15 mL) para dar el producto (881 mg, 105% de rendimiento, HCl) como un sólido color tostado, que se usó

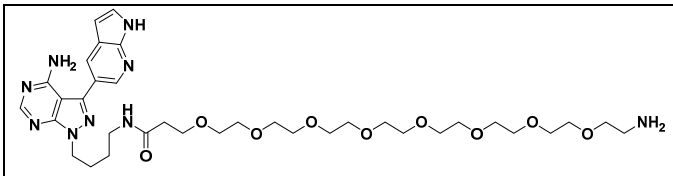
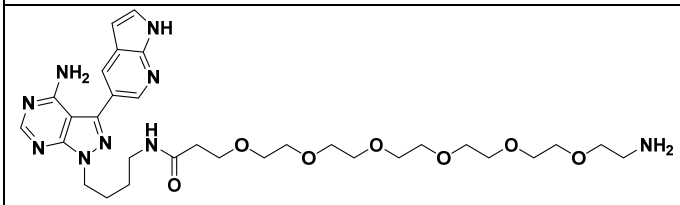
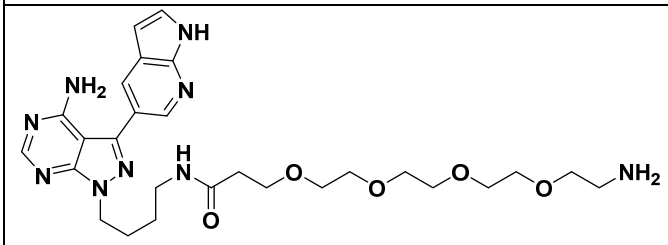
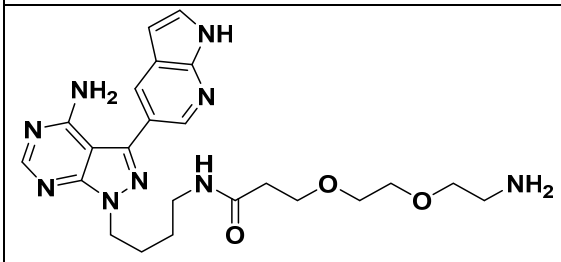
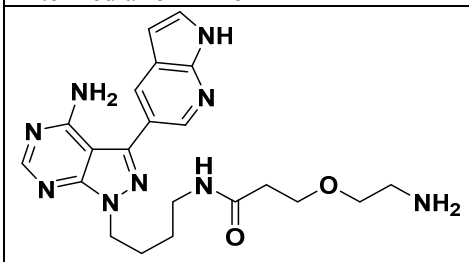
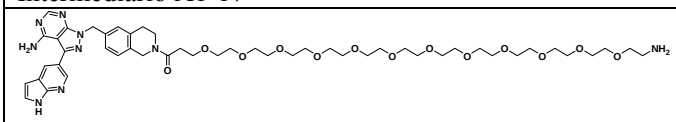
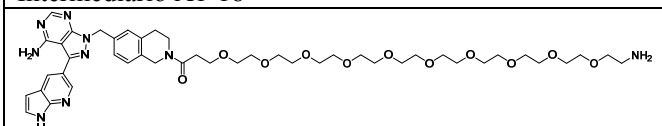
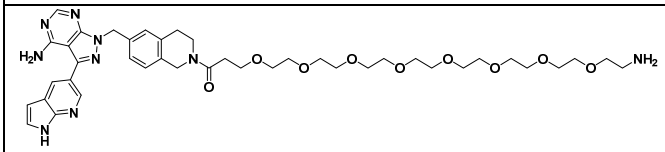
directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{41}H_{57}N_9O_{10}$: 836,43; encontrado 836,3.

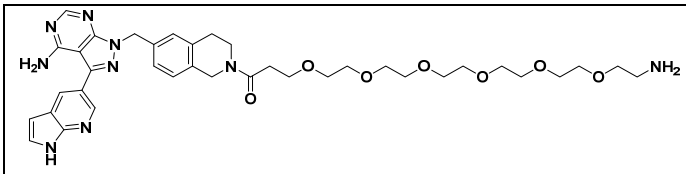
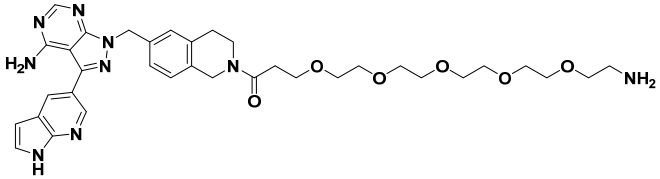
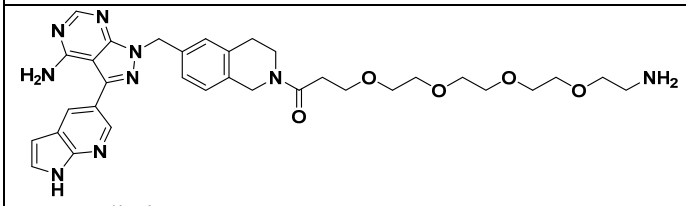
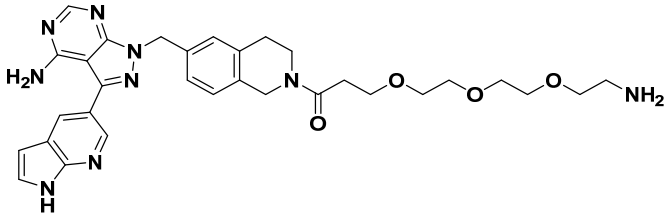
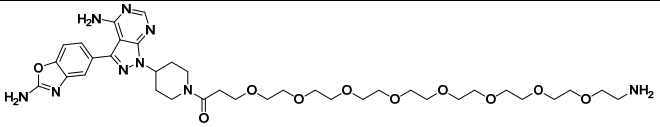
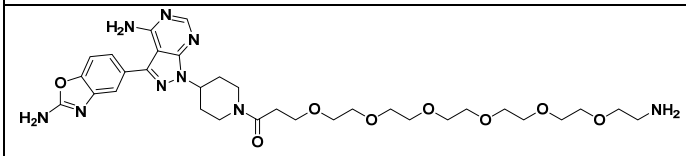
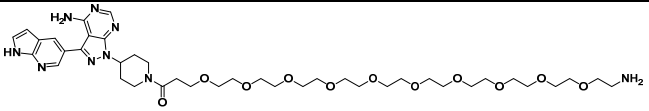
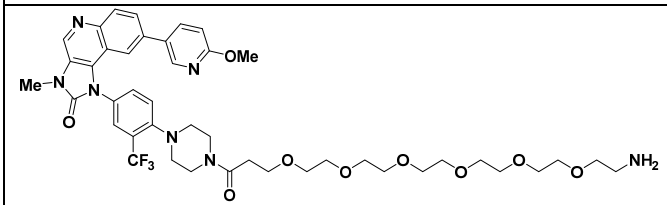
[00753] Siguiendo el Procedimiento General 1, pero usando el inhibidor de sitio activo que contiene amina apropiado de la Tabla 2 y ácido PEG carboxílico, se prepararon los Intermediarios A1 de la Tabla 5:

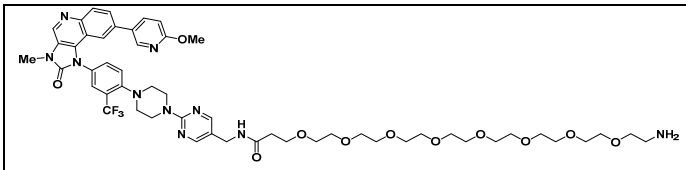
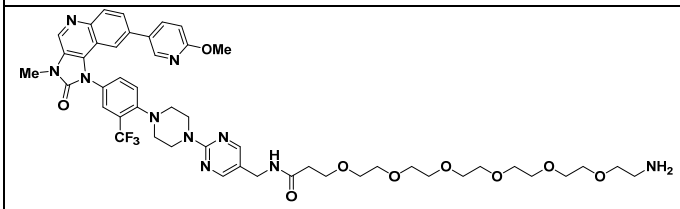
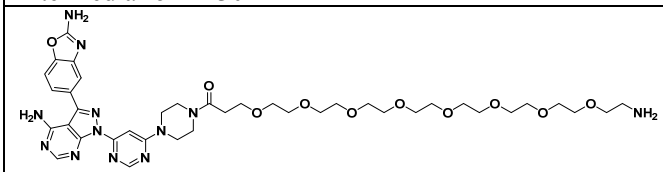
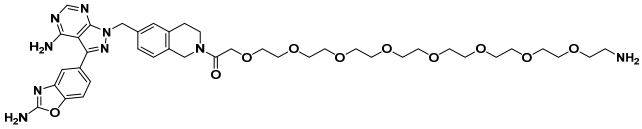
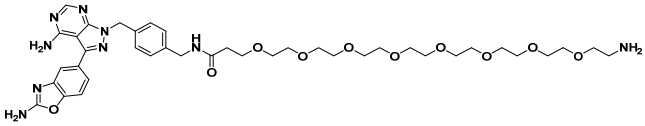
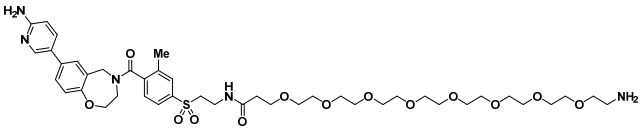
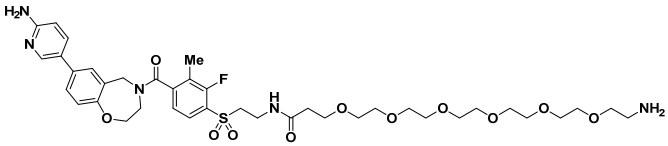
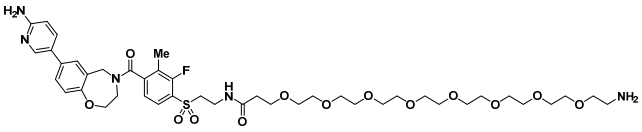
Tabla 5. Aminas adicionales preparadas

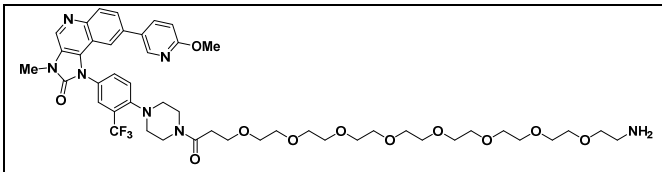
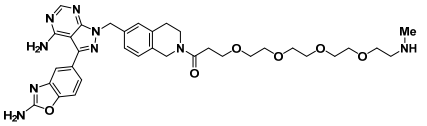
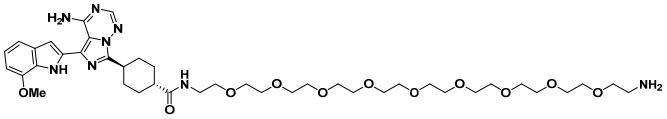
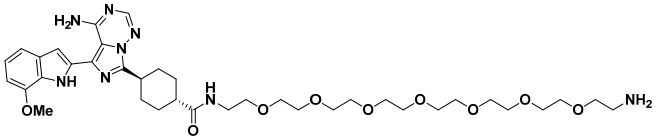
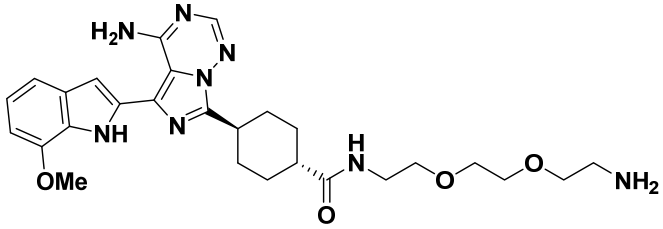
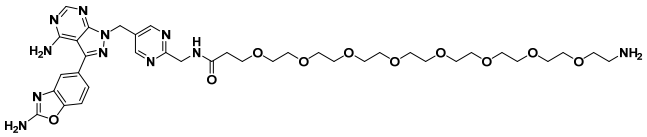
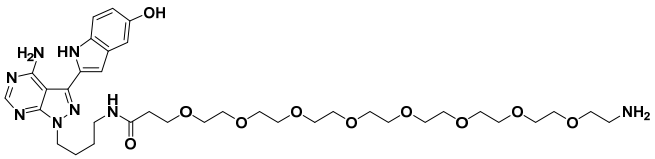
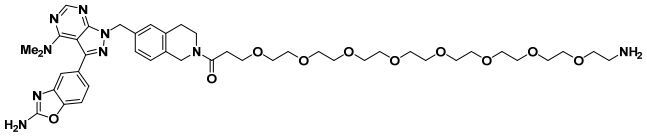
Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Intermediario A1-1	$C_{35}H_{55}N_9O_{10}$	[M + H] = 762,42	[M + H] = 762,3
 Intermediario A1-2	$C_{31}H_{47}N_9O_8$	[M + H] = 674,36	[M + H] = 674,3
 Intermediario A1-3	$C_{27}H_{39}N_9O_6$	[M + H] = 586,31	[M + H] = 586,6
 Intermediario A1-4	$C_{25}H_{35}N_9O_5$	[M + H] = 542,29	[M + H] = 542,3
 Intermediario A1-5	$C_{23}H_{31}N_9O_4$	[M + H] = 498,26	[M + H] = 498,2

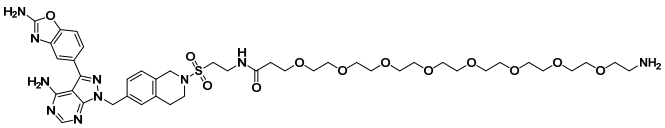
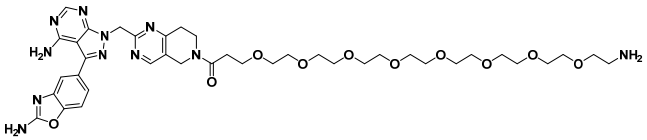
 Intermediario A1-6	$C_{21}H_{27}N_9O_3$	[M + H] = 454,23	[M + H] = 454,1
 Intermediario A1-7	$C_{41}H_{57}N_9O_{10}$	[M + H] = 836,43	[M + H] = 836,3
 Intermediario A1-8	$C_{37}H_{49}N_9O_8$	[M + H] = 748,38	[M + H] = 748,2
 Intermediario A1-9	$C_{33}H_{41}N_9O_6$	[M + H] = 660,33	[M + H] = 660,2
 Intermediario A1-10	$C_{31}H_{37}N_9O_5$	[M + H] = 616,30	[M + H] = 616,3
 Intermediario A1-11	$C_{29}H_{33}N_9O_4$	[M + H] = 572,28	[M + H] = 572,3
 Intermediario A1-12	$C_{27}H_{29}N_9O_3$	[M + H] = 528,25	[M + H] = 528,2

 Intermediario A1-13	$C_{35}H_{55}N_9O_9$	[M + H] = 746,42	[M + H] = 746,4
 Intermediario A1-14	$C_{31}H_{47}N_9O_7$	[M + H] = 658,37	[M + H] = 658,3
 Intermediario A1-15	$C_{27}H_{39}N_9O_5$	[M + H] = 570,32	[M + H] = 570,2
 Intermediario A1-16	$C_{23}H_{31}N_9O_3$	[M + H] = 482,26	[M + H] = 482,3
 Intermediario A1-17	$C_{21}H_{27}N_9O_2$	[M + H] = 438,24	[M + H] = 438,4
 Intermediario A1-18	$C_{49}H_{73}N_9O_{13}$	[M + H] = 996,54	[M + H] = 996,4
 Intermediario A1-19	$C_{45}H_{65}N_9O_{11}$	[M + H] = 908,49	[M + H] = 908,3
 Intermediario A1-20	$C_{41}H_{57}N_9O_9$	[M + H] = 820,44	[M + H] = 820,3

 Intermediario A1-21	$C_{37}H_{49}N_9O_7$	[M + H] = 732,39	[M + H] = 732,3
 Intermediario A1-22	$C_{35}H_{45}N_9O_6$	[M + H] = 688,36	[M + H] = 688,3
 Intermediario A1-23	$C_{33}H_{41}N_9O_5$	[M + H] = 644,33	[M + H] = 644,3
 Intermediario A1-24	$C_{31}H_{37}N_9O_4$	[M + H] = 600,31	[M + H] = 600,4
 Intermediario A1-25	$C_{36}H_{55}N_9O_{10}$	[M + H] = 774,42	[M + H] = 774,7
 Intermediario A1-26	$C_{32}H_{47}N_9O_8$	[M + H] = 686,36	[M + H] = 686,4
 Intermediario A1-27	$C_{40}H_{63}N_9O_{11}$	[M + H] = 846,47	[M + H] = 846,8
 Intermediario A1-28	$C_{43}H_{54}F_3N_7O_9$	[M + H] = 870,40	[M + H] = 870,4

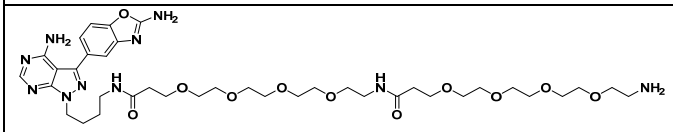
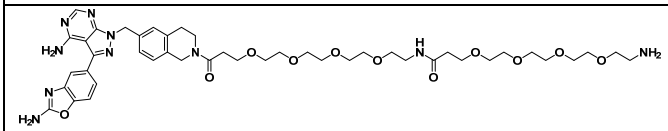
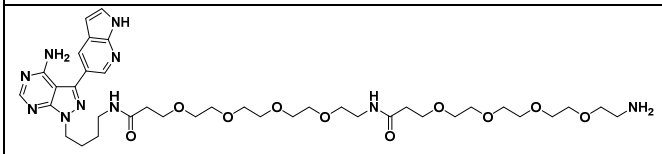
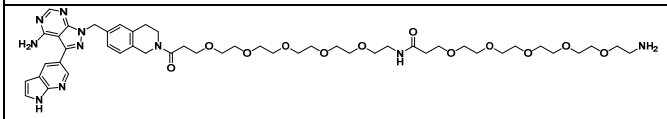
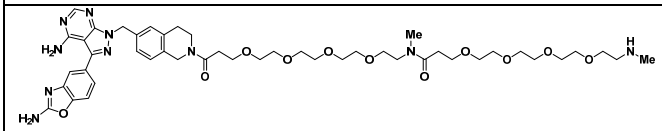
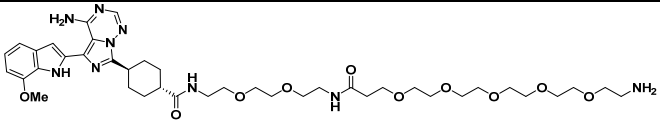
 Intermediario A1-29	$C_{52}H_{67}F_3N_{10}O_{11}$	[M + H] = 1065,50	[M + H] = 1065,4
 Intermediario A1-30	$C_{48}H_{59}F_3N_{10}O_9$	[M + H] = 977,45	[M + H] = 977,4
 Intermediario A1-31	$C_{39}H_{57}F_3N_{12}O_{12}$	[M + H] = 853,43	[M + H] = 853,4
 Intermediario A1-32	$C_{40}H_{55}N_9O_{10}$	[M + H] = 822,42	[M + H] = 822,2
 Intermediario A1-33	$C_{39}H_{55}N_9O_{10}$	[M + H] = 810,42	[M + H] = 810,3
 Intermediario A1-34	$C_{43}H_{63}N_5O_{13}S$	[M + H] = 890,42	[M + H] = 890,3
 Intermediario A1-35	$C_{39}H_{54}FN_5O_{11}S$	[M + H] = 820,36	[M + H] = 820,3
 Intermediario A1-36	$C_{43}H_{62}FN_5O_{13}S$	[M + H] = 908,41	[M + H] = 908,3

 Intermediario A1-37	$C_{47}H_{62}F_3N_7O_{11}$	[M + H] = 958,46	[M + H] = 958,3
 Intermediario A1-38	$C_{34}H_{43}N_9O_6$	[M + H] = 674,34	[M + H] = 674,3
 Intermediario A1-39	$C_{41}H_{64}N_8O_{11}$	[M + H] = 845,48	[M + H] = 845,3
 Intermediario A1-40	$C_{37}H_{56}N_8O_9$	[M + H] = 757,43	[M + H] = 757,3
 Intermediario A1-41	$C_{27}H_{36}N_8O_4$	[M + H] = 537,29	[M + H] = 537,2
 Intermediario A1-42	$C_{37}H_{53}N_{11}O_{10}$	[M + H] = 812,41	[M + H] = 812,3
 Intermediario A1-43	$C_{36}H_{56}N_8O_{10}$	[M + H] = 761,42	[M + H] = 761,3
 Intermediario A1-44	$C_{43}H_{61}N_9O_{10}$	[M + H] = 864,46	[M + H] = 864,4

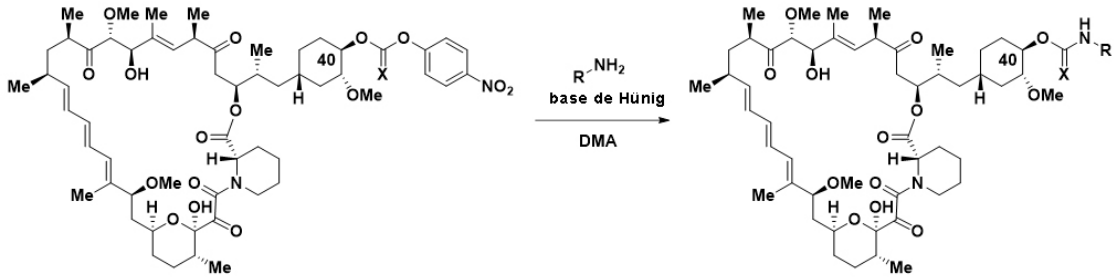
 Intermediario A1-45	$C_{43}H_{62}N_{10}O_{12}S$	[M + H] = 943,44	[M + H] = 943,3
 Intermediario A1-46	$C_{39}H_{55}N_{11}O_{10}$	[M + H] = 838,42	[M + H] = 838,3

[00754] Siguiendo el Procedimiento General 1, pero usando el Intermediario A1 de la Tabla 5 apropiado y ácido PEG carboxílico, se prepararon los Intermediarios A2 de la Tabla 6:

Tabla 6. Aminas adicionales preparadas

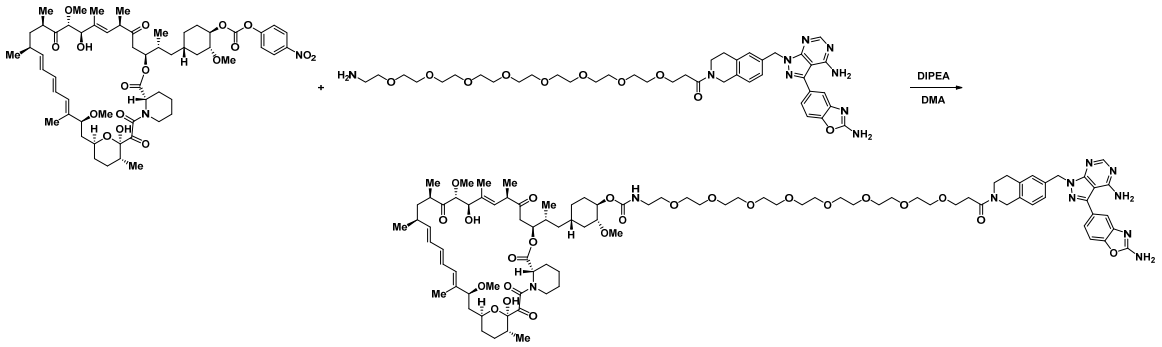
Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Intermediario A2-1	$C_{38}H_{60}N_{10}O_{11}$	[M + H] = 833,45	[M + H] = 833,8
 Intermediario A2-2	$C_{44}H_{62}N_{10}O_{11}$	[M + H] = 907,47	[M + H] = 908,0
 Intermediario A2-3	$C_{38}H_{60}N_{10}O_{10}$	[M + H] = 817,46	[M + H] = 817,4
 Intermediario A2-4	$C_{48}H_{70}N_{10}O_{12}$	[M + H] = 979,53	[M + H] = 979,9
 Intermediario A2-5	$C_{46}H_{66}N_{10}O_{11}$	[M + H] = 935,50	[M + H] = 935,3
 Intermediario A2-6	$C_{40}H_{61}N_9O_{10}$	[M + H] = 828,46	[M + H] = 828,3

Procedimiento General 2: Acoplamiento de un monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo y un intermediario que contiene un inhibidor de sitio activo que tiene una amina primaria o secundaria.



[00755] A una solución de monómero de rapamicina que contenía carbonato de 4-nitrofenilo 0,02 M (1,0 equiv) y un intermediario que contenía un inhibidor de sitio activo (2,0 equiv) en DMA se agregó DIPEA (4,0 equiv). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Al completarse la reacción según se determinó mediante el análisis LCMS, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto.

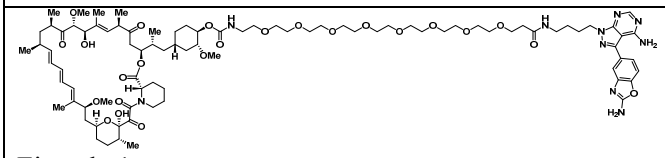
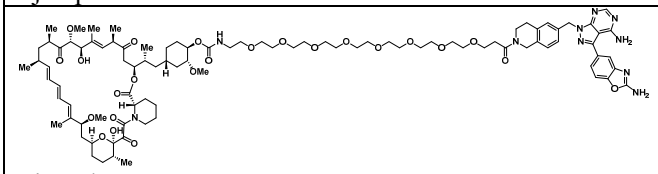
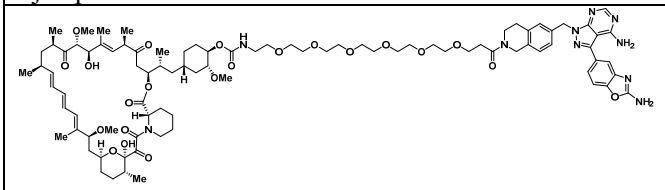
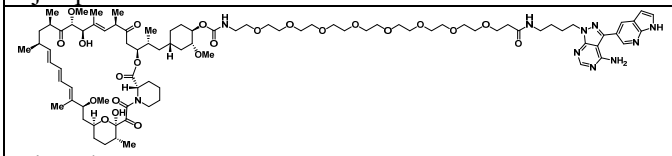
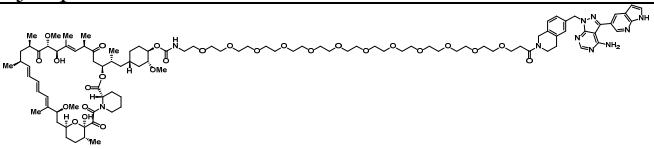
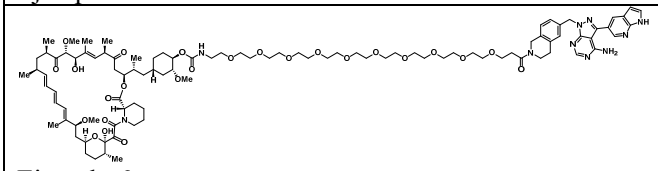
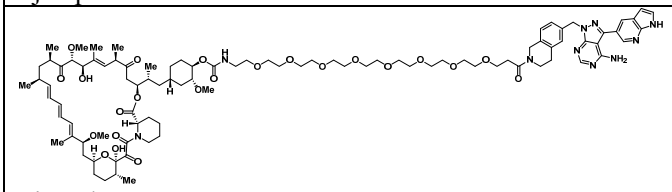
Ejemplo 2: Síntesis de compuestos de rapamicina bivalente de la Serie 1.

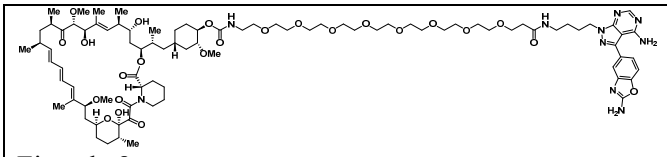
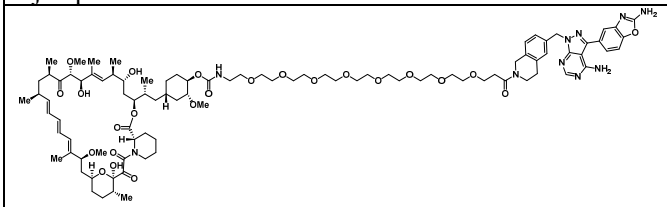
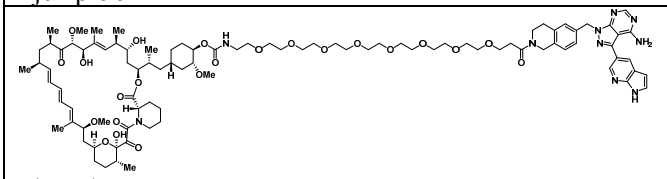
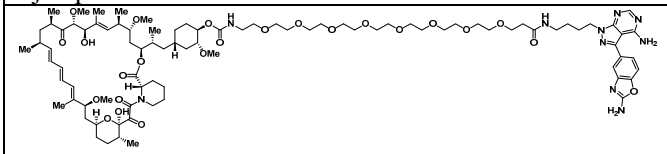
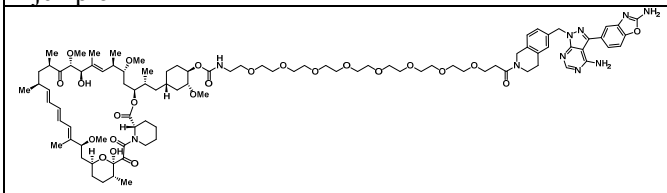
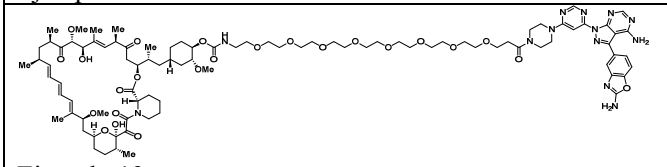
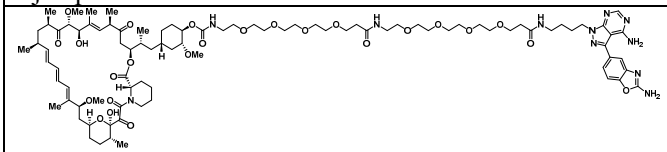
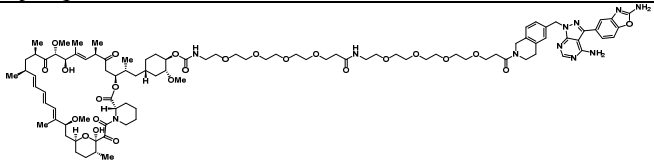
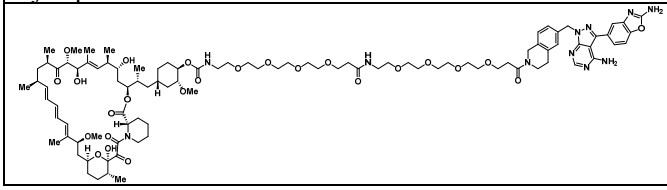


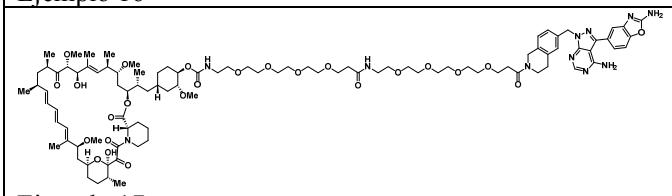
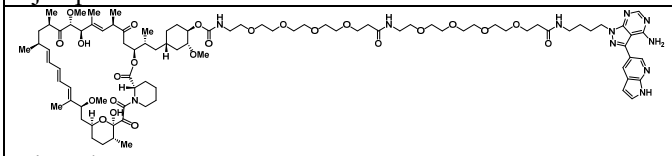
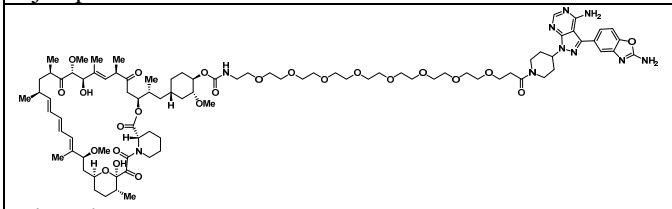
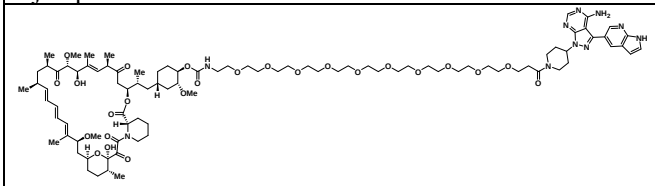
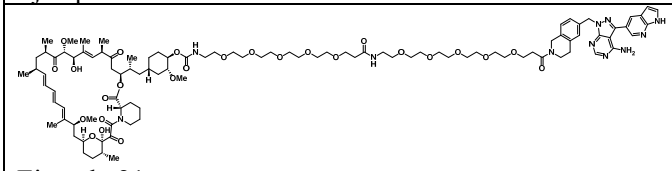
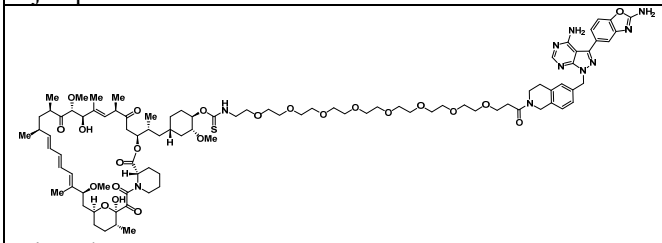
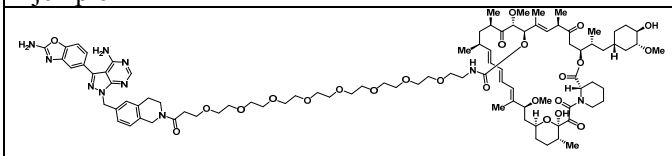
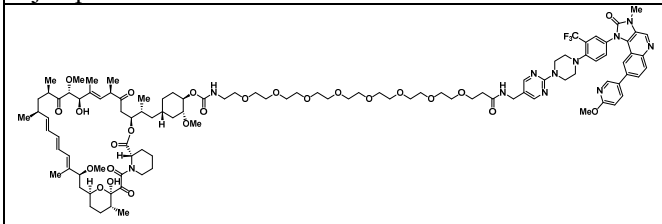
[00756] A una solución de 40(*R*)- carbonato de *O*-(4-nitrofenil)-rapamicina (25 mg, 23,16 µmol, 1,0 equiv) y el Intermediario A1-7 (42,0 mg, 46,32 µmol, 2,0 equiv) en DMA (1,15 mL) se agregó DIPEA (16,0 µL, 92,64 µmol, 4,0 equiv). La reacción se agitó durante 18 h, luego la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en fase reversa (MeCN + 0,1% de ácido fórmico/H_2O + 0,1% de ácido fórmico 10→40→95%) para dar el producto (9,92 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{93}H_{134}N_{10}O_{24}$: 1775,97; encontrado 1775,7.

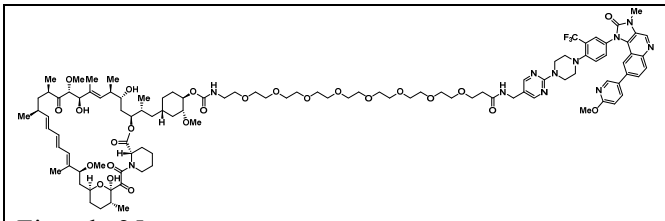
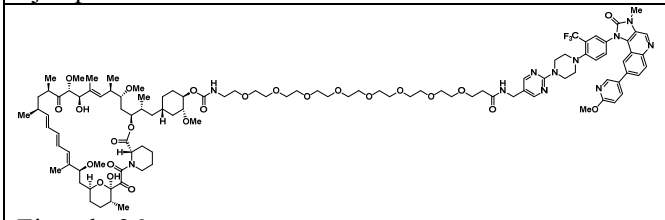
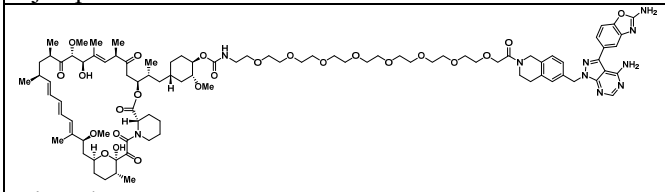
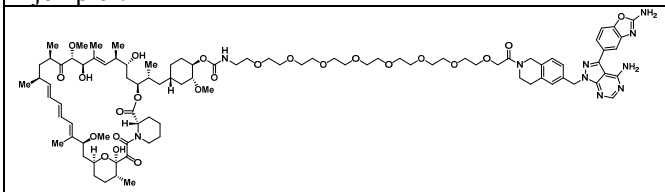
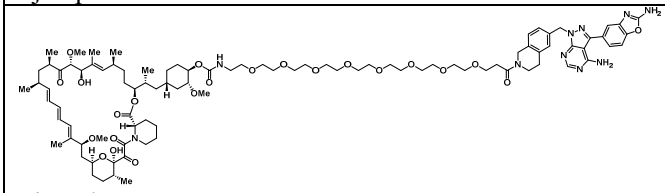
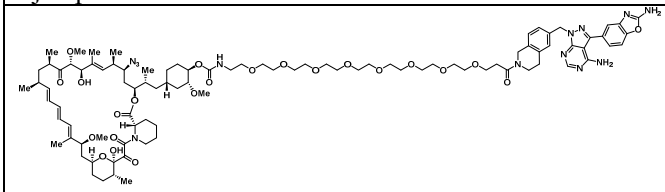
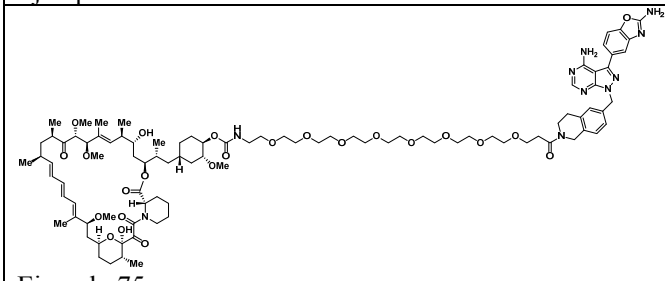
[00757] Siguiendo el Procedimiento General 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado de la Tabla 1 y los Intermediarios A1 y A2 de las Tablas 5 y 6, se sintetizaron los análogos bivalentes de la Serie 1 de la Tabla 7:

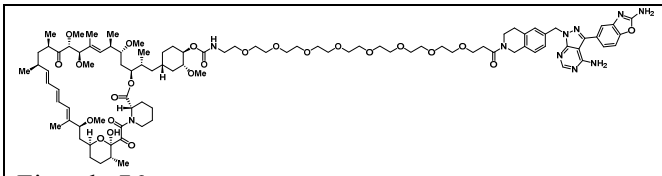
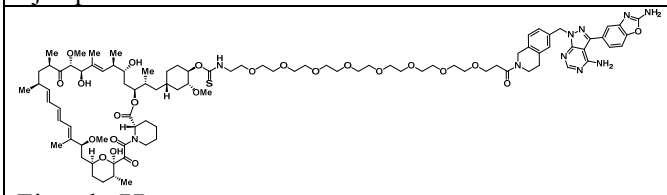
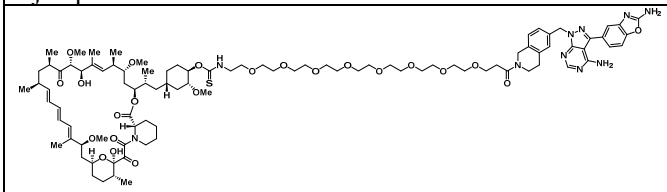
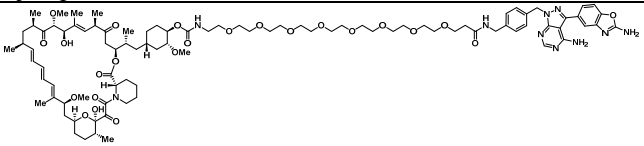
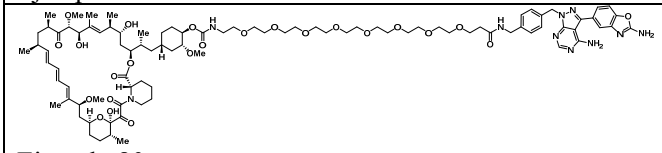
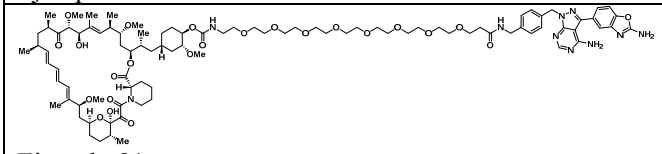
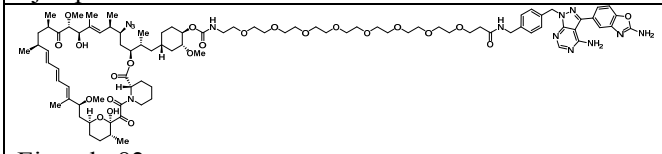
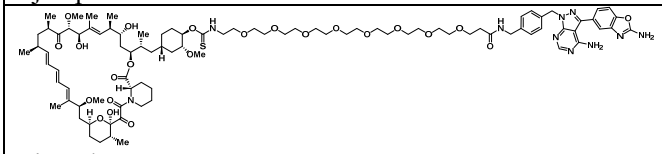
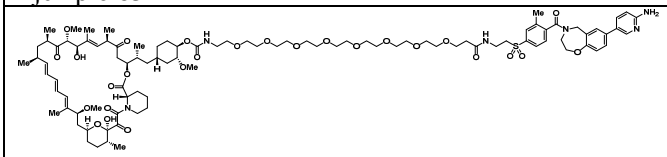
Tabla 7. Compuestos bivalentes de la Serie 1:

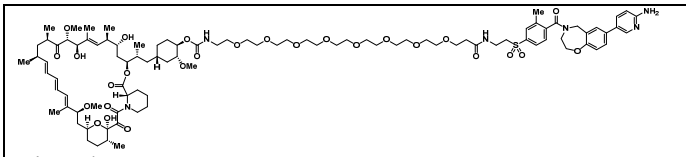
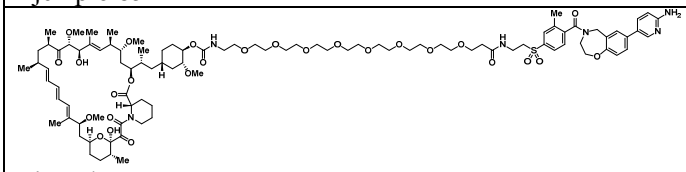
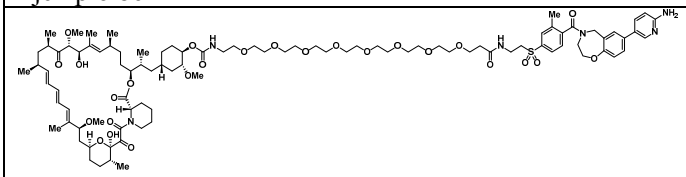
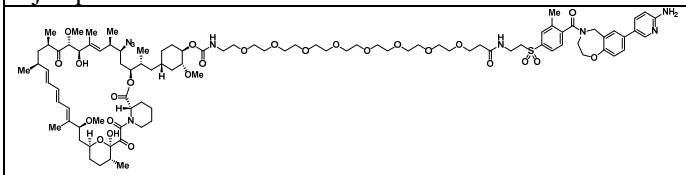
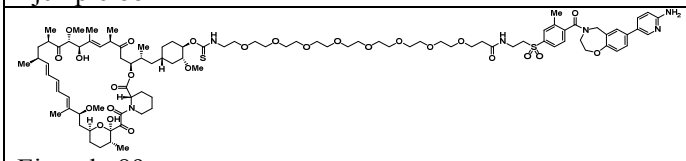
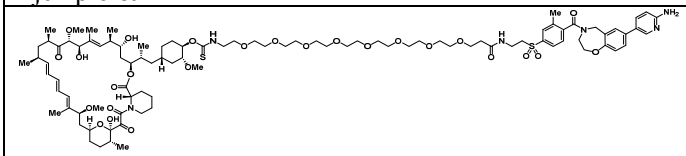
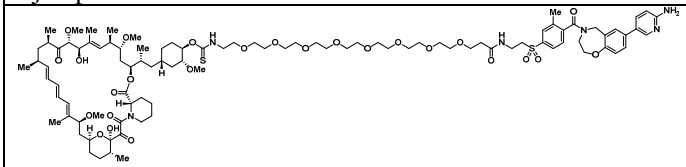
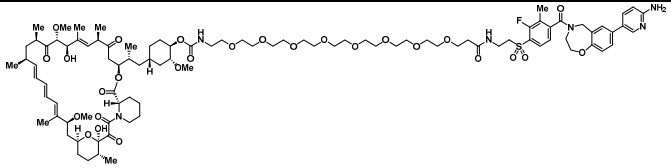
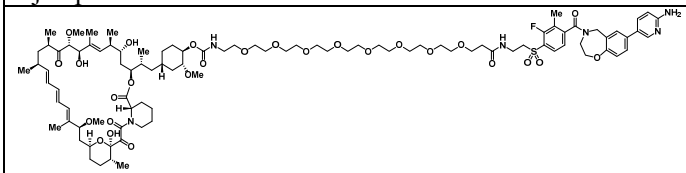
Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Ejemplo 1	$C_{87}H_{132}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1701,95	[M + H] = 1701,8
 Ejemplo 2	$C_{93}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1775,97	[M + H] = 1775,7
 Ejemplo 3	$C_{89}H_{126}N_{10}O_{22}$	[M + H] = 1687,91	[M + H] = 1687,8
 Ejemplo 4	$C_{87}H_{132}N_{10}O_{23}$	[M + H] = 1684,95	[M + H] = 1685,1
 Ejemplo 5	$C_{101}H_{150}N_{10}O_{27}$	[M + H] = 1936,08	[M + H] = 1936,4
 Ejemplo 6	$C_{97}H_{142}N_{10}O_{25}$	[M + H] = 1848,02	[M + H] = 1848,3
 Ejemplo 7	$C_{93}H_{134}N_{10}O_{23}$	[M + H] = 1759,97	[M + H] = 1760,1

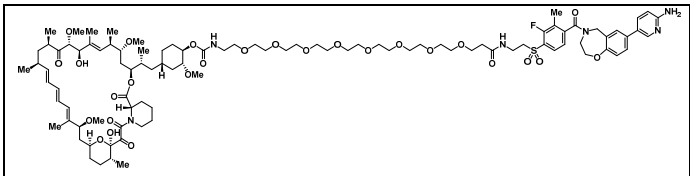
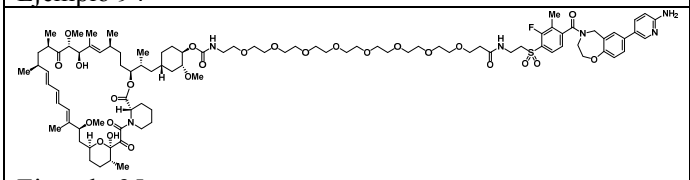
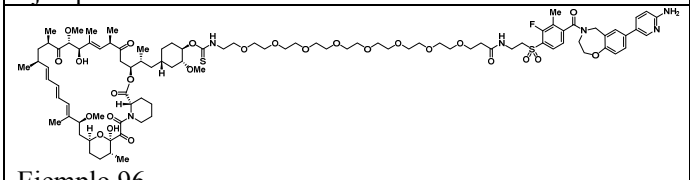
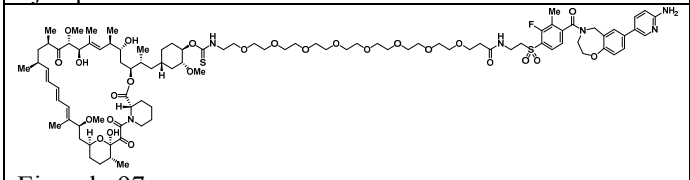
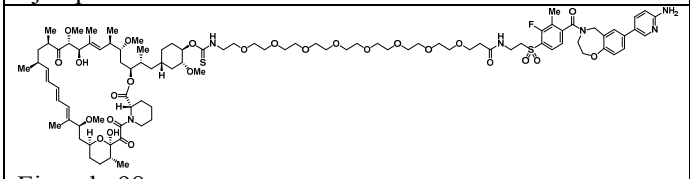
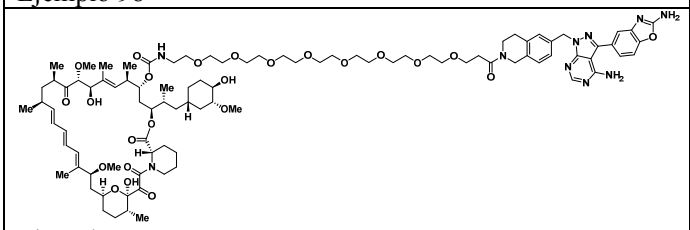
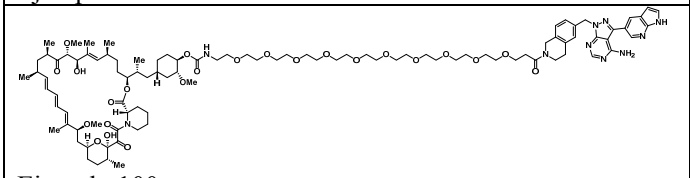
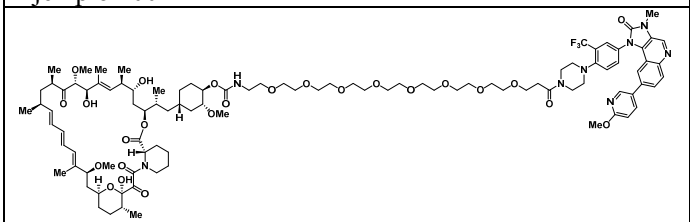
 Ejemplo 8	$C_{87}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1703,97	[M + H] = 1703,7
 Ejemplo 9	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1777,98	[M + H] = 1777,7
 Ejemplo 10	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{23}$	[M + H] = 1761,99	[M + H] = 1761,7
 Ejemplo 11	$C_{88}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1717,98	[M + H] = 1718,0
 Ejemplo 12	$C_{94}H_{138}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1792,00	[M + H] = 1791,9
 Ejemplo 13	$C_{91}H_{133}N_{13}O_{24}$	[M + H] = 1792,97	[M + H] = 1793,0
 Ejemplo 14	$C_{90}H_{137}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1772,99	[M + H] = 1772,9
 Ejemplo 15	$C_{96}H_{139}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1847,00	[M + H] = 1847,0
	$C_{96}H_{141}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1849,02	[M + H] = 1848,9

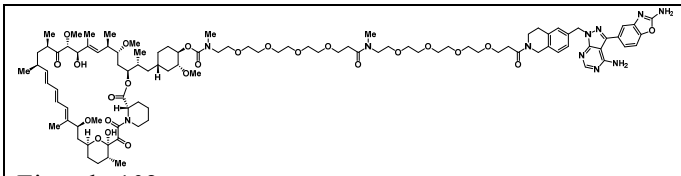
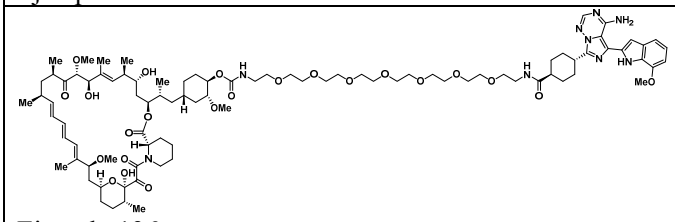
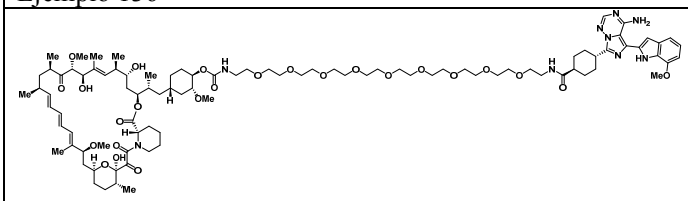
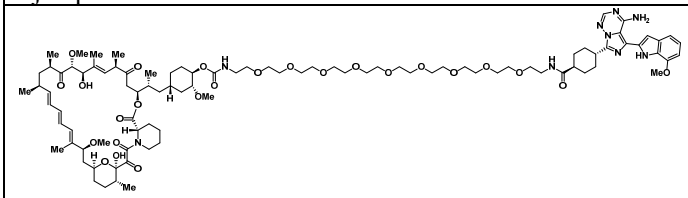
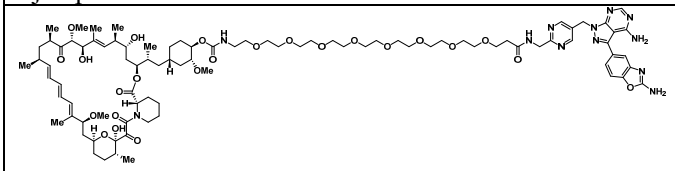
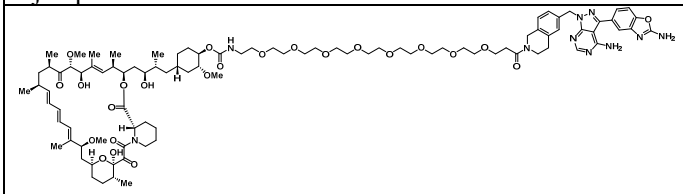
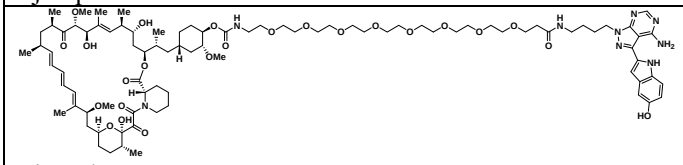
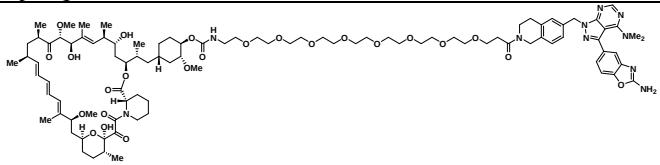
Ejemplo 16			
 Ejemplo 17	$C_{97}H_{143}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1863,04	[M + H] = 1863,0
 Ejemplo 18	$C_{90}H_{137}N_{11}O_{24}$	[M + H] = 1756,99	[M + H] = 1756,8
 Ejemplo 19	$C_{88}H_{132}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1713,95	[M + H] = 1713,9
 Ejemplo 20	$C_{92}H_{140}N_{10}O_{25}$	[M + H] = 1786,01	[M + H] = 1786,0
 Ejemplo 21	$C_{100}H_{147}N_{11}O_{26}$	[M + H] = 1919,06	[M + H] = 1919,0
 Ejemplo 22	$C_{93}H_{134}N_{10}O_{23}S$	[M + H] = 1791,94	[M + H] = 1791,8
 Ejemplo 23	$C_{93}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1775,97	[M + H] = 1775,9
 Ejemplo 24	$C_{104}H_{144}F_3N_{11}O_{25}$	[M + 2H]/2 = 1003,03	[M + 2H]/2 = 1003,5

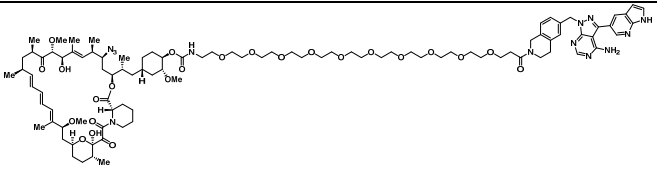
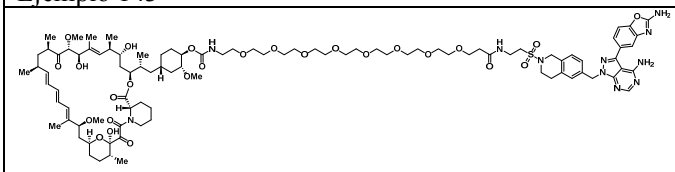
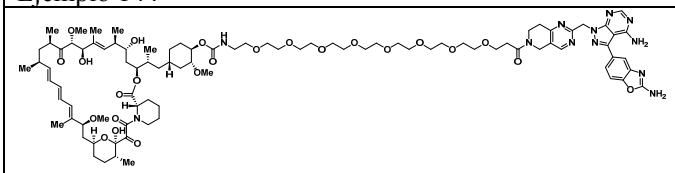
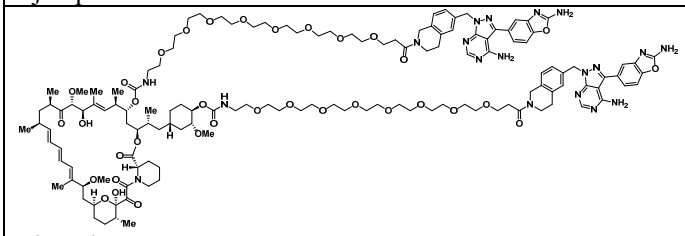
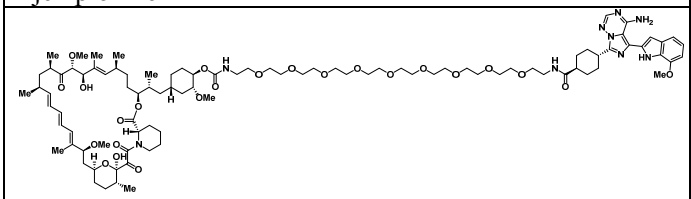
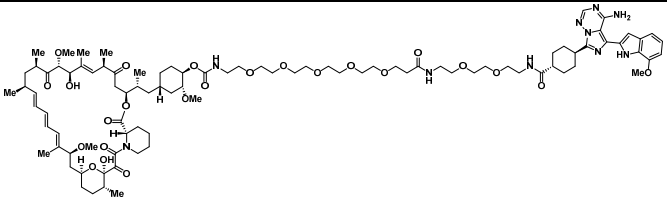
 Ejemplo 25	$C_{104}H_{146}F_3N_{11}O_{25}$	[M + 2H]/2 = 1004,03	[M + 2H]/2 = 1004,5
 Ejemplo 26	$C_{105}H_{148}F_3N_{11}O_{25}$	[M + 2H]/2 = 1011,04	[M + 2H]/2 = 1011,5
 Ejemplo 71	$C_{92}H_{132}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1761,95	[M + H] = 1761,8
 Ejemplo 72	$C_{92}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1763,97	[M + H] = 1763,8
 Ejemplo 73	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{23}$	[M + H] = 1761,99	[M + H] = 1762,0
 Ejemplo 74	$C_{93}H_{135}N_{13}O_{23}$	[M + H] = 1802,99	[M + H] = 1802,9
 Ejemplo 75	$C_{94}H_{138}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1792,00	[M + H] = 1791,7

 Ejemplo 76	$C_{95}H_{140}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1806,01	[M + H] = 1805,8
 Ejemplo 77	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{23}S$	[M + H] = 1793,96	[M + H] = 1793,9
 Ejemplo 78	$C_{94}H_{138}N_{10}O_{23}S$	[M + H] = 1807,97	[M + H] = 1807,9
 Ejemplo 79	$C_{91}H_{132}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1749,95	[M + H] = 1749,9
 Ejemplo 80	$C_{91}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1751,97	[M + H] = 1751,9
 Ejemplo 81	$C_{92}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1765,98	[M + H] = 1765,8
 Ejemplo 82	$C_{91}H_{133}N_{13}O_{23}$	[M + H] = 1776,97	[M + H] = 1776,9
 Ejemplo 83	$C_{91}H_{133}N_{10}O_{23}S$	[M + H] = 1766,93	[M + H] = 1766,8
 Ejemplo 84	$C_{95}H_{140}N_6O_{27}S$	[M + H] = 1829,96	[M + H] = 1830,0

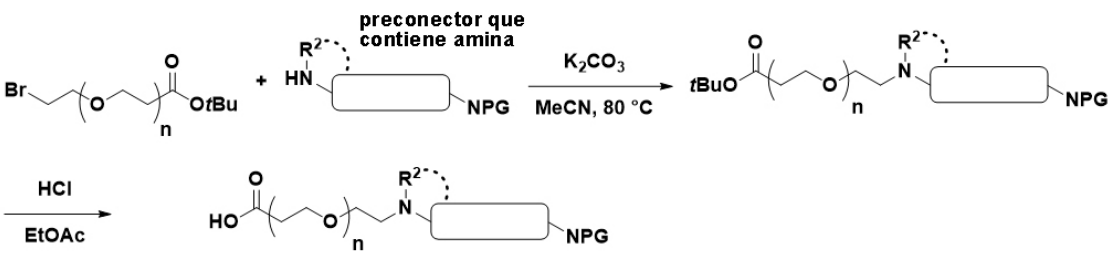
 Ejemplo 85	$C_{95}H_{142}N_6O_{27}S$	[M + H] = 1831,97	[M + H] = 1831,9
 Ejemplo 86	$C_{96}H_{144}N_6O_{27}S$	[M + H] = 1845,99	[M + H] = 1846,0
 Ejemplo 87	$C_{95}H_{142}N_6O_{26}S$	[M + H] = 1815,98	[M + H] = 1815,8
 Ejemplo 88	$C_{95}H_{141}N_9O_{26}S$	[M + H] = 1856,98	[M + H] = 1856,8
 Ejemplo 89	$C_{95}H_{140}N_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1845,93	[M + H] = 1846,0
 Ejemplo 90	$C_{95}H_{142}N_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1847,95	[M + H] = 1847,9
 Ejemplo 91	$C_{96}H_{144}N_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1861,96	[M + H] = 1861,7
 Ejemplo 92	$C_{95}H_{139}FN_6O_{27}S$	[M + H] = 1847,95	[M + H] = 1848,0
 Ejemplo 93	$C_{95}H_{141}FN_6O_{27}S$	[M + H] = 1849,96	[M + H] = 1850,0

 Ejemplo 94	$C_{96}H_{143}FN_6O_{27}S$	[M + H] = 1863,98	[M + H] = 1864,0
 Ejemplo 95	$C_{95}H_{141}FN_6O_{26}S$	[M + H] = 1833,97	[M + H] = 1833,9
 Ejemplo 96	$C_{95}H_{139}FN_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1863,92	[M + H] = 1863,8
 Ejemplo 97	$C_{95}H_{141}FN_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1865,94	[M + H] = 1865,8
 Ejemplo 98	$C_{96}H_{143}FN_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1879,96	[M + H] = 1879,9
 Ejemplo 99	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1777,98	[M + H] = 1777,8
 Ejemplo 100	$C_{97}H_{144}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1834,04	[M + H] = 1833,8
 Ejemplo 101	$C_{99}H_{141}F_3N_8O_{25}$	[M + H] = 1900,00	[M + H] = 1899,9

 Ejemplo 102	$C_{99}H_{147}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1891,06	[M + H] = 1890,9
 Ejemplo 136	$C_{89}H_{135}N_9O_{23}$	[M + H] = 1698,97	[M + H] = 1698,8
 Ejemplo 137	$C_{93}H_{143}N_9O_{25}$	[M + H] = 1787,03	[M + H] = 1786,7
 Ejemplo 138	$C_{93}H_{141}N_9O_{25}$	[M + H] = 1785,01	[M + H] = 1784,9
 Ejemplo 139	$C_{89}H_{132}N_{12}O_{24}$	[M + H] = 1753,96	[M + H] = 1753,7
 Ejemplo 140	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1777,98	[M + H] = 1777,7
 Ejemplo 141	$C_{88}H_{135}N_9O_{24}$	[M + H] = 1702,97	[M + H] = 1702,9
 Ejemplo 142	$C_{95}H_{140}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1806,01	[M + H] = 1805,8

 Ejemplo 143	$C_{97}H_{143}N_{13}O_{24}$	[M + H] = 1875,04	[M + H] = 1874,9
 Ejemplo 144	$C_{95}H_{141}N_{11}O_{26}S$	[M + H] = 1884,98	[M + H] = 1884,9
 Ejemplo 145	$C_{91}H_{134}N_{12}O_{24}$	[M + H] = 1779,97	[M + H] = 1779,8
 Ejemplo 146	$C_{135}H_{191}N_{19}O_{35}$	[M + 2H]/2 = 1320,19	[M + 2H]/2 = 1320,8
 Ejemplo 147	$C_{93}H_{143}N_9O_{24}$	[M + H] = 1771,03	[M + H] = 1770,8
 Ejemplo 148	$C_{92}H_{138}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1768,00	[M + H] = 1767,8

Procedimiento General 3: Acoplamiento de un éster de PEG que contiene halogenuro y un preconector que contiene amina seguido por desprotección de éster.



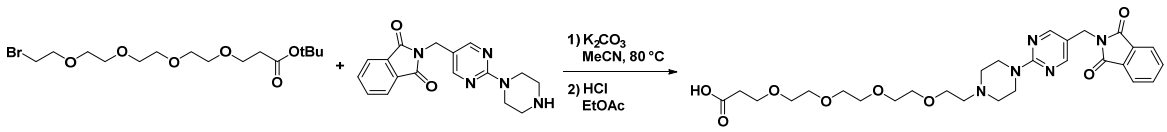
Paso 1:

[00758] **A** una solución de preconector que contenía amina (1,0 equiv) en MeCN 0,1 M se agregó K_2CO_3 (2,0 equiv) seguido por éster de PEG que contenía halogenuro (1,0 equiv). La reacción se agitó a 80 °C hasta haberse consumido el preconector que contenía amina, según lo indicado por el análisis LCMS. La reacción luego se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto.

Paso 2:

[00759] A una solución de PEG-*tert*-butiléster (1,0 equiv) en EtOAc 0,1 M se agregó una solución de HCl en EtOAc. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente hasta haberse consumido el éster de PEG, según lo indicado por el análisis LCMS. La reacción luego se concentró bajo presión reducida para dar el producto.

Intermediario B1-1. ácido 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico



Paso 1: Síntesis de 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *tert*-butilo

[00760] A una mezcla de 2-((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)isoindolin-1,3-diona (7,97 g, 24,66 mmol, 1,0 equiv) en MeCN (200 mL) se agregó K_2CO_3 (6,82 g, 49,31 mmol, 2,0 equiv) seguido por 1-bromo-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *tert*-butilo (9,5 g, 24,66 mmol, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH 0→20%) para dar el producto (11,5 g, 74,3% de rendimiento) como un líquido amarillo claro.

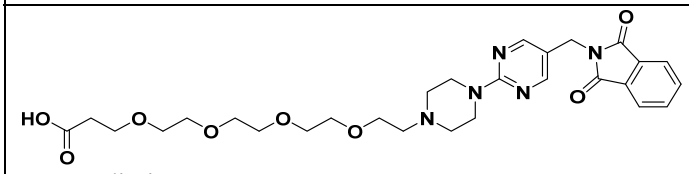
Paso 2: Síntesis de ácido 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico

[00761] A una solución de 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *tert*-butilo (3,5 g, 5,58 mmol, 1,0 equiv) en EtOAc (50 mL) se agregó una solución de HCl en EtOAc (500 mL). La mezcla se

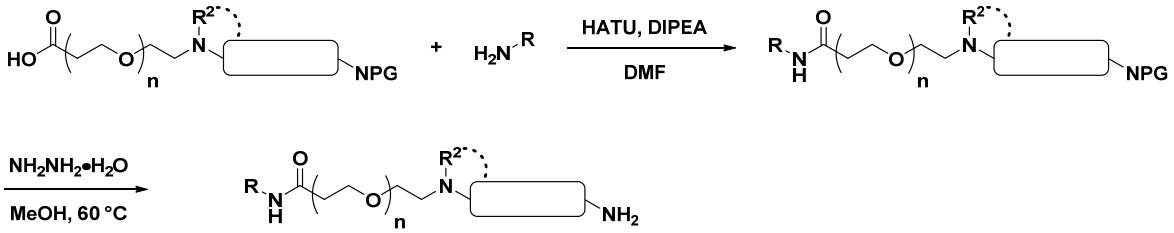
agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida para dar el producto (5,3 g, 78,2% de rendimiento, HCl) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{28}H_{37}N_5O_8$: 572,27; encontrado 572,4.

[00762] Siguiendo el Procedimiento General 3, pero usando el PEG que contenía halogenuro apropiado y el preconector que contenía amina en la Tabla 4, se preparó el Intermediario B1 de la Tabla 8:

Tabla 8. Aminas protegidas adicionales preparadas

Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Intermediario B1-1	$C_{28}H_{37}N_5O_8$	[M + H] = 572,27	[M + H] = 572,4

Procedimiento General 4: Acoplamiento de un ácido PEG carboxílico y un inhibidor de sitio activo que contiene amina seguido por desprotección de amina.



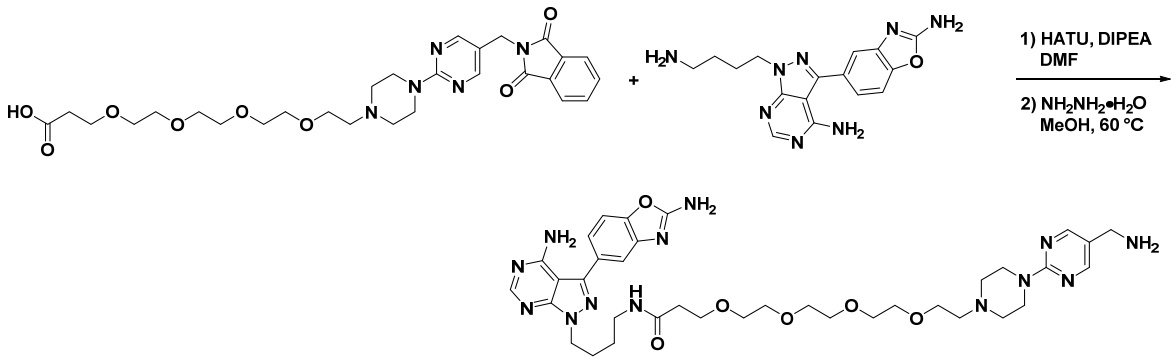
Paso 1:

[00763] **A** una solución de ácido PEG carboxílico (1,0 equiv) en DMF 0,15 M se agregó HATU (1,3 equiv) y DIPEA (5,0 equiv). Luego de agitar durante 30 min, se agregó el inhibidor de sitio activo que contenía amina (1,2 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta haberse consumido el ácido PEG carboxílico, según lo indicado por LCMS. La reacción luego se purificó por cromatografía en fase reversa para dar el producto.

Paso 2:

[00764] A una solución de amina protegida con ftalimida (1,0 equiv) en MeOH 0,1 M a 0 °C se agregó $NH_2NH_2•H_2O$ (4,0 equiv). La mezcla resultante se agitó a 60 °C hasta haberse consumido la amina protegida con ftalimida, según lo indicado por el análisis LCMS. La reacción luego se purificó por cromatografía en fase reversa para dar el producto.

Intermediario B2-1. N-(4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)-1-(4-(5-(aminometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida



Paso 1: Síntesis de N-(4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)-1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida

[00765] A una mezcla de ácido 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico (3 g, 4,93 mmol, 1,0 equiv, HCl) en DMF (30 mL) se agregó HATU (12,11 µL, 6,41 mmol, 1,3 equiv) y DIPEA (4,30 mL, 24,67 mmol, 5,0 equiv). Luego de 30 min, se agregó 5-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (4,03 g, 5,92 mmol, 1,2 equiv, 3TFA). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción luego se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H_2O) para dar el producto (5,4 g, 81,2% de rendimiento, 4TFA) como un sólido rojo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + 2H]/2 calculado para $C_{44}H_{53}N_{13}O_8$: 446,71; encontrado 447,0.

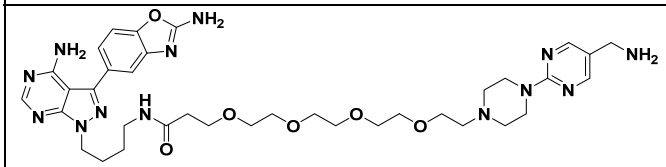
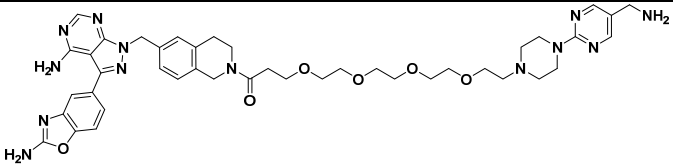
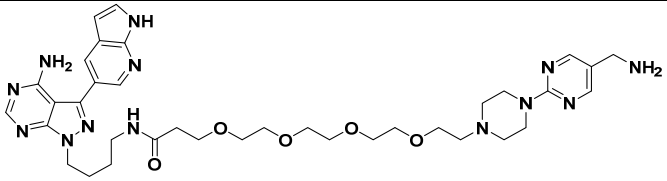
Paso 2: Síntesis de N-(4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)-1-(4-(5-(aminometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida

[00766] A una mezcla de N-(4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)-1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida (4 g, 2,97 mmol, 1,0 equiv, 4TFA) en MeOH (25 mL) a 0 °C se agregó $NH_2NH_2•H_2O$ (588,63 µL, 11,87 mmol, 4,0 equiv). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y la torta de filtrado se lavó con MeOH (5 mL). El material filtrado se concentró bajo presión reducida y

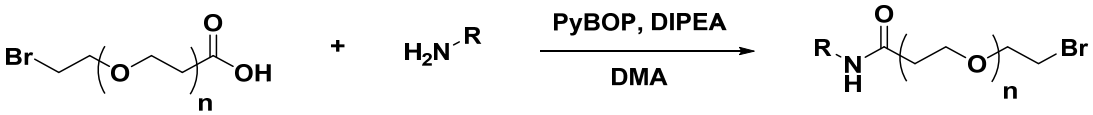
el residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($MeCN/H_2O$) para dar el producto (700 mg, 24,5% de rendimiento, TFA) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + 2H]/2 calculado para $C_{36}H_{51}N_{13}O_6$: 381,71; encontrado 381,8.

[00767] Siguiendo el Procedimiento General 4, pero usando el Intermediario B1 apropiado de la Tabla 8 y los inhibidores de sitio activo que contienen amina de la Tabla 2, se prepararon los Intermediarios B2 de la Tabla 9:

Tabla 9. Aminas adicionales preparadas

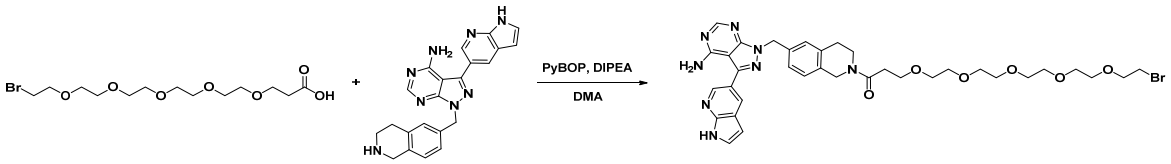
Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Intermediario B2-1	$C_{36}H_{51}N_{13}O_6$	[M + 2H]/2 = 381,71	[M + 2H]/2 = 381,8
 Intermediario B2-2	$C_{42}H_{53}N_{13}O_6$	[M + H] = 836,43	[M + H] = 836,4
 Intermediario B2-3	$C_{36}H_{51}N_{13}O_5$	[M + 2H]/2 = 373,72	[M + 2H]/2 = 737,7

Procedimiento General 5: Acoplamiento de un ácido PEG carboxílico que contiene halogenuro y un inhibidor de sitio activo que contiene amina.



[00768] A una solución de inhibidor de sitio activo que contiene amina 0,1 M (1,0 equiv) y ácido carboxílico que contiene PEG (1,2 equiv) en DMA se agregó DIPEA (4,0 equiv) seguida por PyBOP (1,3 equiv). La reacción se agitó hasta haberse consumido el inhibidor de sitio activo que contiene amina, según lo indicado por LCMS. La reacción luego se purificó por HPLC en fase reversa para dar el producto.

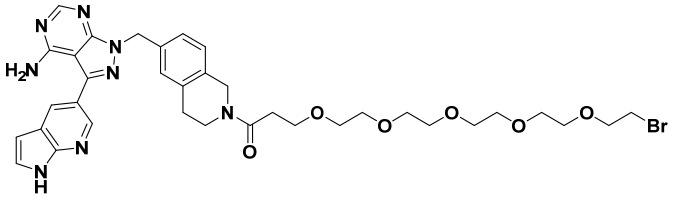
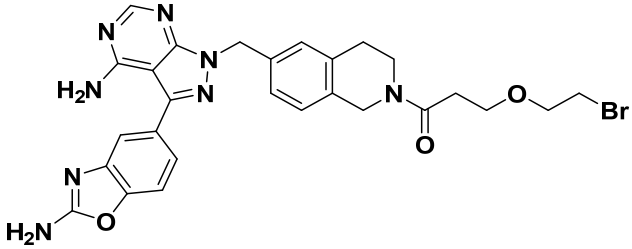
Intermediario B3-1. 18-{6-[(4-amino-3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-1-bromo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-ona



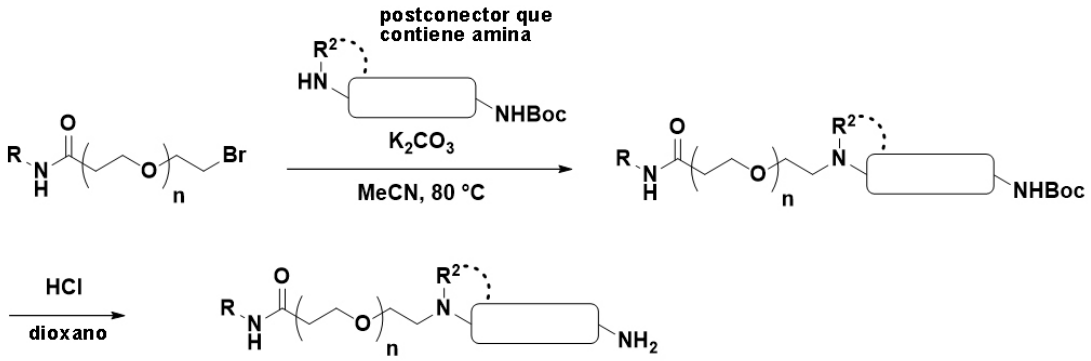
[00769] A una solución de ácido 1-bromo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-oico (105 mg, 282 µmol, 1,2 equiv) y 3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1-[(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (120 mg, 235 µmol, 1,0 equiv) en DMA (2,34 mL) se agregó DIPEA (163 µL, 940 µmol, 4,0 equiv) seguida por PyBOP (158 mg, 305 µmol, 1,3 equiv). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se purificó por HPLC en fase reversa (MeCN + 0,1% de ácido fórmico/H_2O + 0,1% de ácido fórmico 10→98%) para dar el producto (82,7 mg, 47% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{35}H_{43}BrN_8O_6$: 751,26; encontrado 751,2.

[00770] Siguiendo el Procedimiento General 5, pero usando el ácido PEG carboxílico que contiene halogenuro apropiado y los inhibidores de sitio activo que contienen amina de la Tabla 2, se prepararon los Intermediarios B3 de la Tabla 10:

Tabla 10. Haluros de PEG adicionales preparados

Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Intermediario B3-1	$C_{35}H_{43}BrN_8O_6$	[M + H] = 751,26	[M + H] = 751,2
 Intermediario B3-2	$C_{27}H_{27}BrN_8O_3$	[M + H] = 591,15	[M + H] = 591,2

Procedimiento General 6: Desplazamiento de un halogenuro de PEG con un postconector que contiene amina y desprotección de la amina.



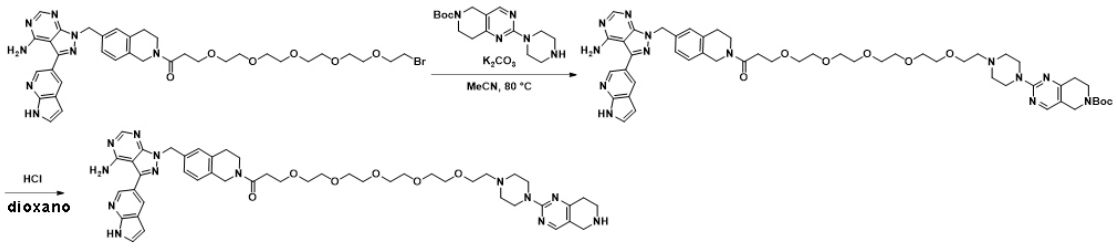
Paso 1:

[00771] **A** una solución de PEG que contenía halogenuro (1,0 equiv) en MeCN 0,1 M se agregó K_2CO_3 (3,0 equiv) seguido por postconector que contiene amina (1,2 equiv). La suspensión resultante se calentó a 80 °C y se agitó hasta haberse consumido la el haluro de PEG, según lo indicado por el análisis LCMS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto.

Paso 2:

[00772] A una solución de amina protegida con *N*-Boc (1,0 equiv) en dioxano 0,07 M se agregó HCl (4 M en dioxano, 10,0 equiv). La reacción se agitó hasta haberse consumido la amina protegida con *N*-Boc, según lo indicado por el análisis LCMS. La reacción luego se concentró bajo presión reducida para dar el producto.

Intermediario B2-4. 18-{6-[(4-amino-3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-1-(4-{5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-1-il)-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-ona



Paso 1: Síntesis de 2-[4-(18-{6-[(4-amino-3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-18-oxo-3,6,9,12,15-

pentaoxaoctadecan-1-il)piperazin-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo

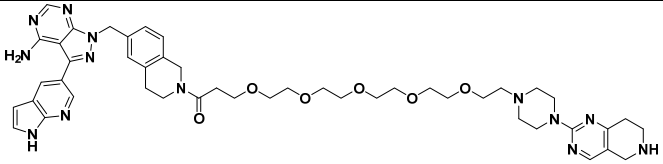
[00773] A una suspensión de 18-{6-[(4-amino-3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-1-bromo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-ona (82,7 mg, 110 µmol, 1,0 equiv) en MeCN (1,09 mL) se agregó K_2CO_3 (45,6 mg, 330 µmol, 3,0 equiv) seguido por 2-(piperazin-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo (42,1 mg, 132 µmol, 1,2 equiv). La suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 8 h, luego se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0→20%) para dar el producto (75,1 mg, 70% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{51}H_{67}N_{13}O_8$: 990,53; encontrado 990,5.

Paso 2: Síntesis de 18-{6-[(4-amino-3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-1-(4-{5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-1-il)-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-ona

[00774] A una solución de 2-[4-(18-{6-[(4-amino-3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-18-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-1-il)piperazin-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo (75,1 mg, 75,8 µmol, 1,0 equiv) en dioxano (1 mL) se agregó HCl (4 M en dioxano, 472 µL, 1,89 mmol, 10,0 equiv). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, luego se concentró bajo presión reducida para dar el producto. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{46}H_{59}N_{13}O_6$: 912,46; encontrado 912,5.

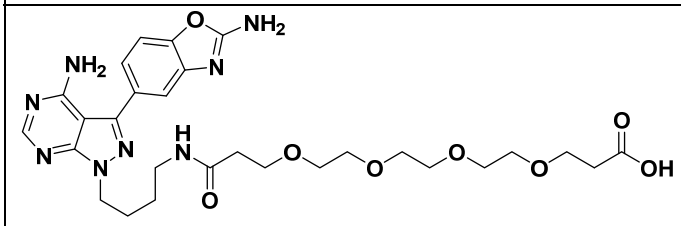
[00775] Siguiendo el Procedimiento General 6, pero usando el ácido PEG carboxílico apropiado y los inhibidores de sitio activo que contienen amina de la Tabla 2, se preparó el Intermediario B2 de la Tabla 11:

Tabla 11. Aminas adicionales preparadas

Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Intermediario B2-4	$C_{46}H_{59}N_{13}O_6$	[M + H] = 890,48	[M + H] = 890,5

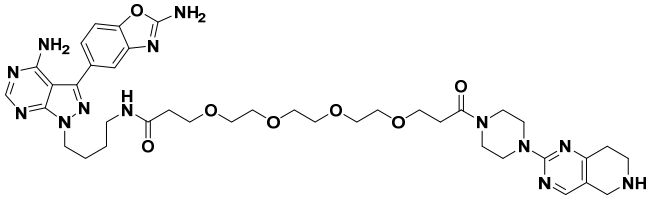
[00776] Siguiendo el Procedimiento General 1, pero usando el *tert*-butiléster de ácido PEG carboxílico apropiado y los inhibidores de sitio activo que contienen amina de la Tabla 2, se prepararon los Intermediarios B4 de la Tabla 12:

Tabla 12. Aminas adicionales preparadas

Estructura	Fórmula molecular	PM calculado	PM observado
 Intermediario B4-1	$C_{28}H_{38}N_8O_8$	[M + H] = 615,29	[M + H] = 615,1

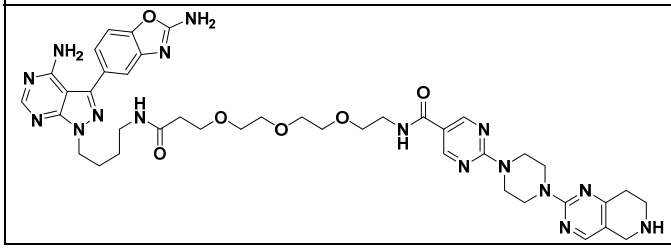
[00777] Siguiendo el Procedimiento General 1, pero usando Intermediarios B4 los de la Tabla 12 apropiados y los preconectores que contienen amina de la Tabla 4, se prepararon los Intermediarios B2 de la Tabla 13:

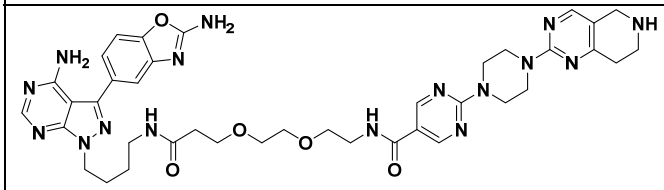
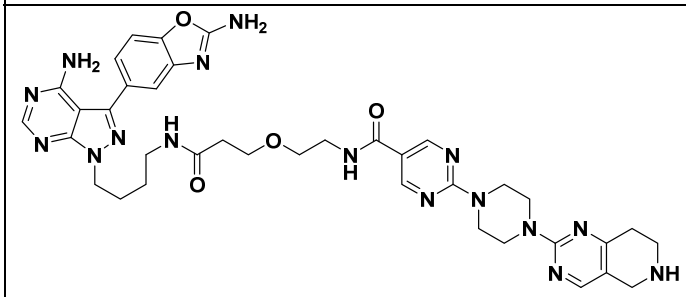
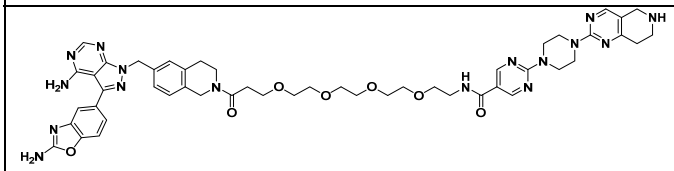
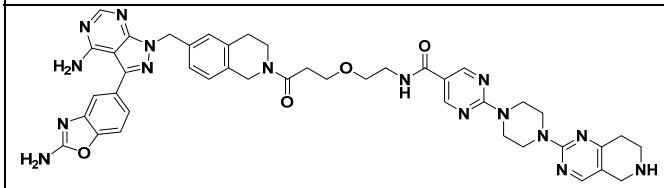
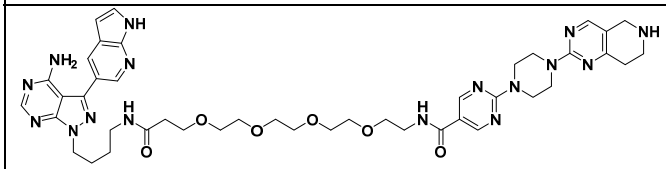
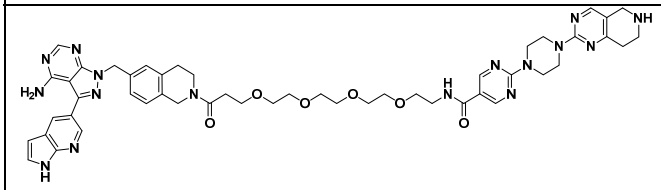
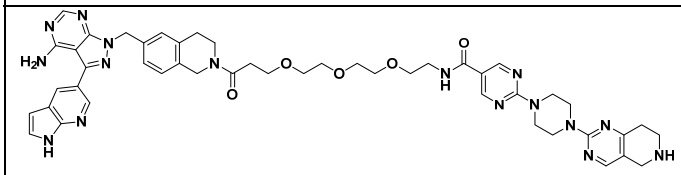
Tabla 13. Aminas adicionales preparadas

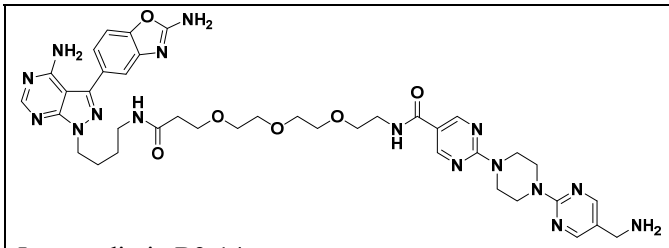
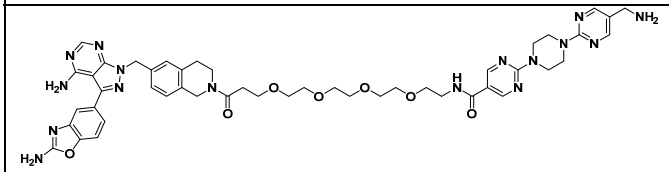
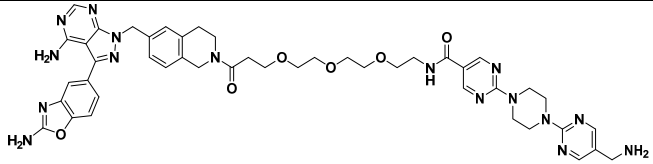
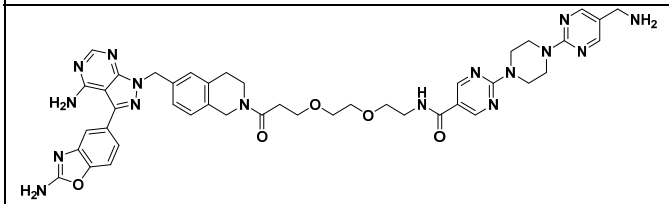
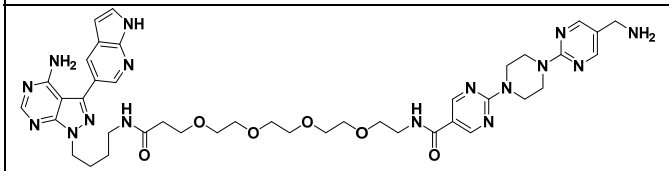
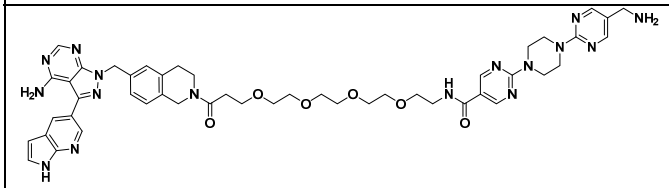
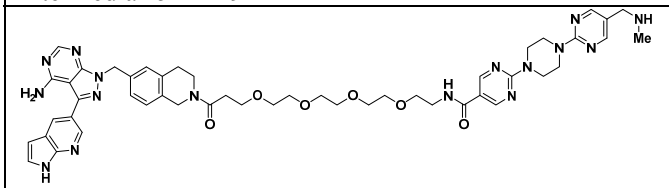
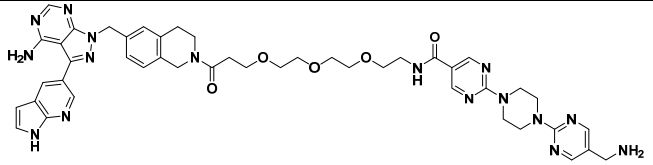
Estructura	Fórmula molecular	PM calculado	PM observado
 Intermediario B2-5	$C_{39}H_{53}N_{13}O_7$	[M + H] = 816,43	[M + H] = 816,4

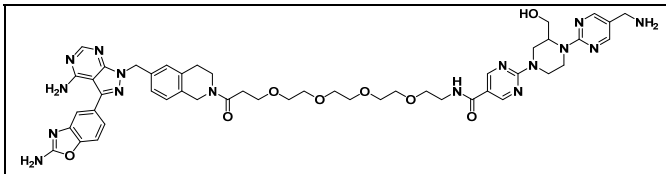
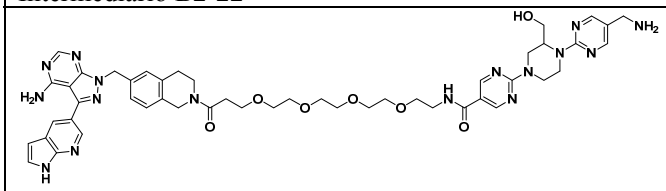
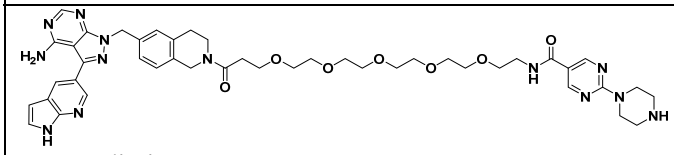
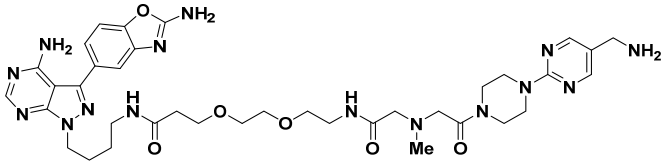
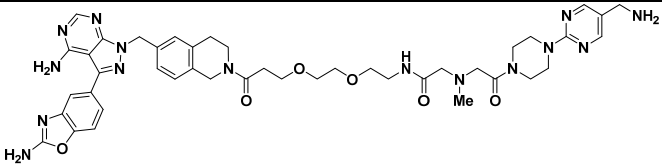
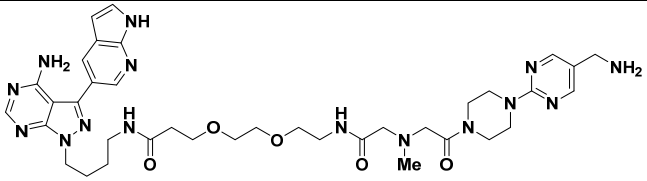
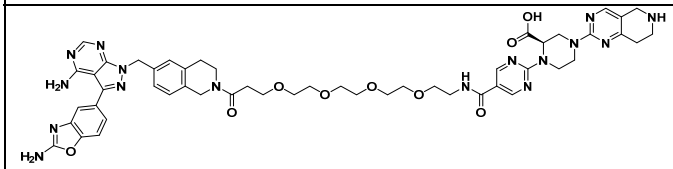
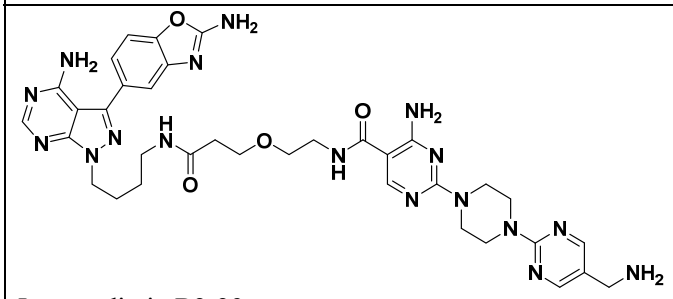
[00778] Siguiendo el Procedimiento General 1, pero usando los Intermediarios A1 apropiados y los preconectores que contienen amina de la Tabla 4, se prepararon los Intermediarios B2 de la Tabla 14:

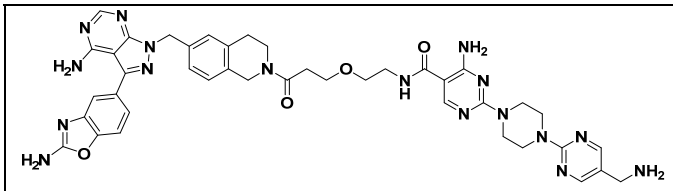
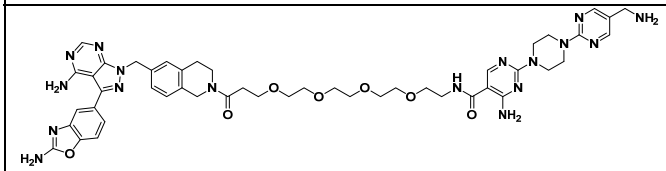
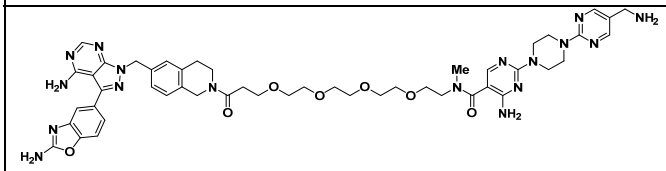
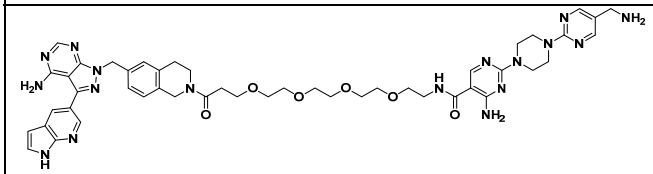
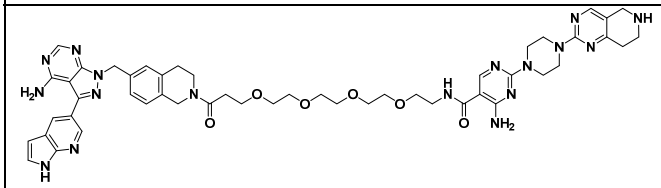
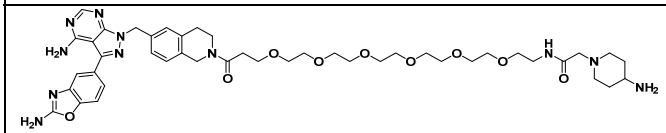
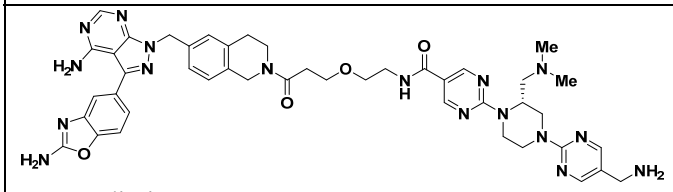
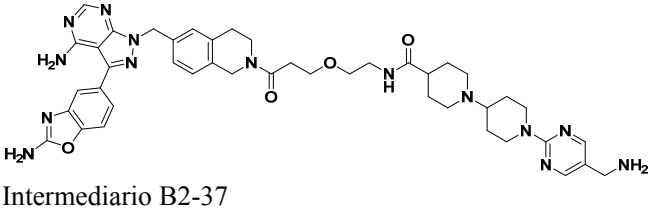
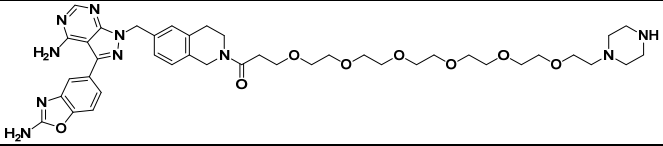
Tabla 14. Aminas adicionales preparadas

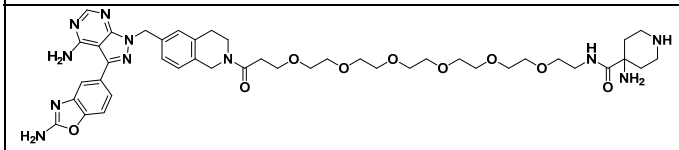
Estructura	Fórmula molecular	PM calculado	PM observado
	$C_{41}H_{52}N_{16}O_6$	[M + H] = 865,44	[M + H] = 865,2

Intermediario B2-6			
 Intermediario B2-7	$C_{39}H_{48}N_{16}O_5$	[M + H] = 821,41	[M + H] = 821,2
 Intermediario B2-8	$C_{37}H_{44}N_{16}O_4$	[M + H] = 777,38	[M + H] = 777,3
 Intermediario B2-9	$C_{49}H_{58}N_{16}O_7$	[M + H] = 983,48	[M + H] = 983,4
 Intermediario B2-10	$C_{43}H_{46}N_{16}O_4$	[M + H] = 851,40	[M + H] = 851,4
 Intermediario B2-11	$C_{43}H_{56}N_{16}O_6$	[M + H] = 893,47	[M + H] = 893,3
 Intermediario B2-12	$C_{49}H_{58}N_{16}O_6$	[M + Na] = 989,46	[M + Na] = 989,4
 Intermediario B2-13	$C_{47}H_{54}N_{16}O_5$	[M + H] = 923,46	[M + H] = 923,4

 Intermediario B2-14	$C_{39}H_{50}N_{16}O_6$	[M + H] = 839,42	[M + H] = 839,3
 Intermediario B2-15	$C_{47}H_{56}N_{16}O_7$	[M + H] = 957,46	[M + H] = 957,7
 Intermediario B2-16	$C_{45}H_{52}N_{16}O_6$	[M + Na] = 935,42	[M + Na] = 935,3
 Intermediario B2-17	$C_{43}H_{48}N_{16}O_5$	[M + Na] = 891,39	[M + Na] = 891,4
 Intermediario B2-18	$C_{41}H_{54}N_{16}O_6$	[M + H] = 867,45	[M + H] = 867,3
 Intermediario B2-19	$C_{47}H_{56}N_{16}O_6$	[M + H] = 941,47	[M + H] = 941,2
 Intermediario B2-20	$C_{48}H_{58}N_{16}O_6$	[M + H] = 955,48	[M + H] = 955,2
 Intermediario B2-21	$C_{45}H_{52}N_{16}O_5$	[M + H] = 897,44	[M + H] = 897,3

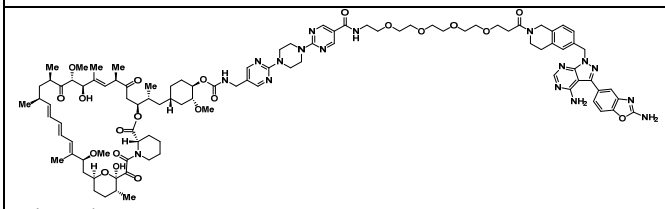
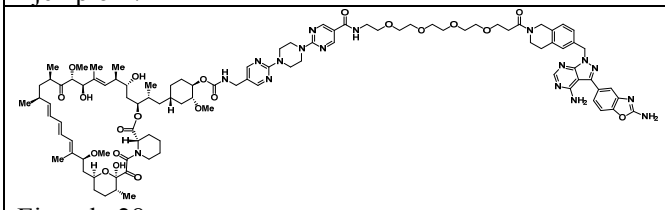
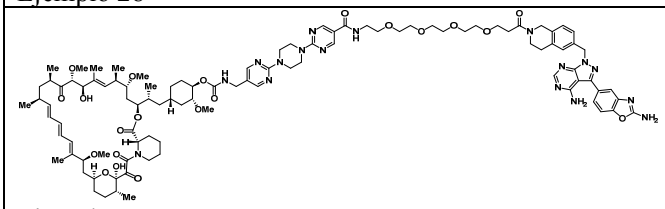
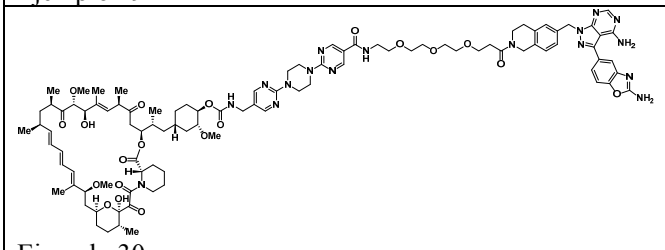
 Intermediario B2-22	$C_{48}H_{58}N_{16}O_8$	[M + H] = 987,47	[M + H] = 987,42
 Intermediario B2-23	$C_{48}H_{58}N_{16}O_7$	[M + H] = 971,48	[M + H] = 971,31
 Intermediario B2-24	$C_{44}H_{55}N_{13}O_7$	[M + H] = 878,44	[M + H] = 878,5
 Intermediario B2-25	$C_{37}H_{51}N_{15}O_6$	[M + H] = 802,42	[M + H] = 802,4
 Intermediario B2-26	$C_{43}H_{53}N_{15}O_6$	[M + H] = 876,44	[M + H] = 876,4
 Intermediario B2-27	$C_{37}H_{51}N_{15}O_5$	[M + H] = 786,43	[M + H] = 786,5
 Intermediario B2-28	$C_{50}H_{58}N_{16}O_9$	[M + H] = 1027,47	[M + H] = 1027,1
 Intermediario B2-29	$C_{35}H_{43}N_{17}O_4$	[M + H] = 766,38	[M + H] = 766,3

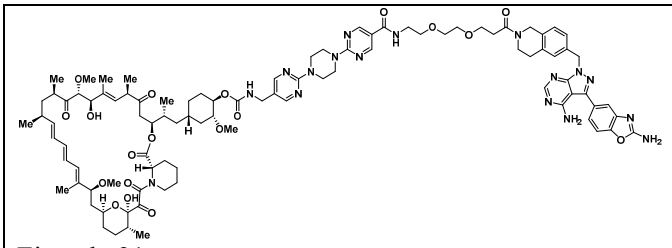
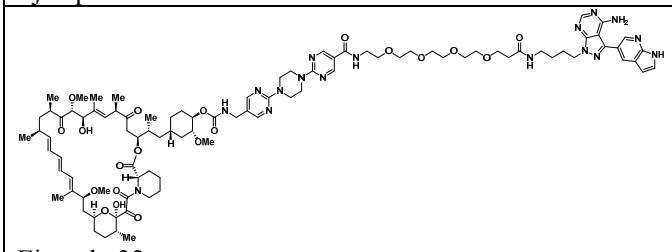
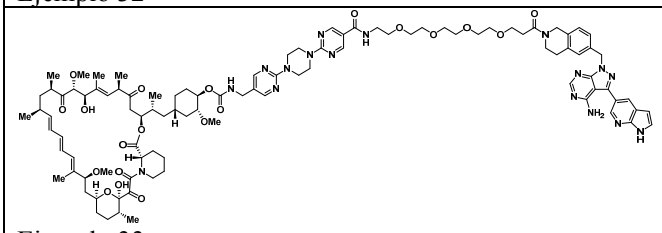
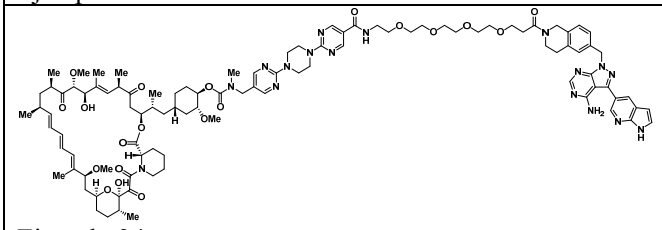
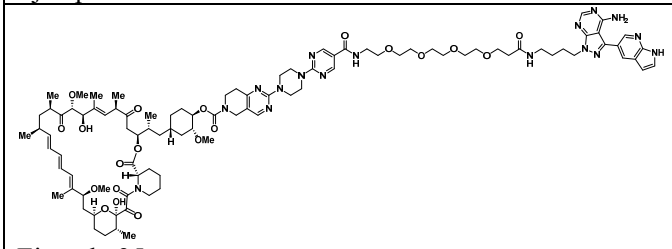
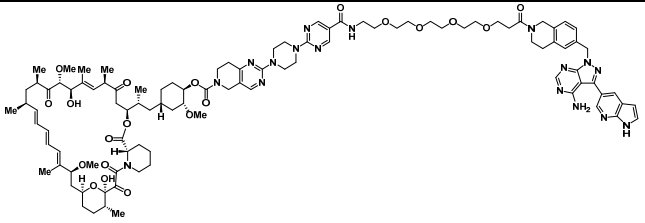
 Intermediario B2-30	$C_{41}H_{45}N_{17}O_4$	[M + H] = 840,39	[M + H] = 840,4
 Intermediario B2-31	$C_{47}H_{57}N_{17}O_7$	[M + H] = 972,47	[M + H] = 972,5
 Intermediario B2-32	$C_{48}H_{59}N_{17}O_7$	[M + H] = 986,49	[M + H] = 986,4
 Intermediario B2-33	$C_{47}H_{57}N_{17}O_6$	[M + H] = 956,48	[M + H] = 956,3
 Intermediario B2-34	$C_{49}H_{59}N_{17}O_6$	[M + H] = 982,49	[M + H] = 982,2
 Intermediario B2-35	$C_{44}H_{61}N_{11}O_9$	[M + H] = 888,48	[M + H] = 888,3
 Intermediario B2-36	$C_{44}H_{51}N_{17}O_4$	[M + H] = 882,44	[M + H] = 882,4
 Intermediario B2-37	$C_{43}H_{52}N_{14}O_4$	[M + H] = 829,44	[M + H] = 829,3
	$C_{41}H_{56}N_{10}O_8$	[M + H] = 817,44	[M + H] = 817,2

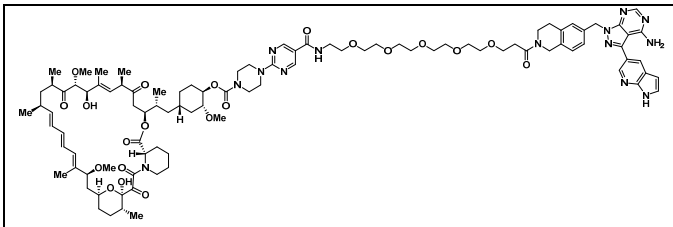
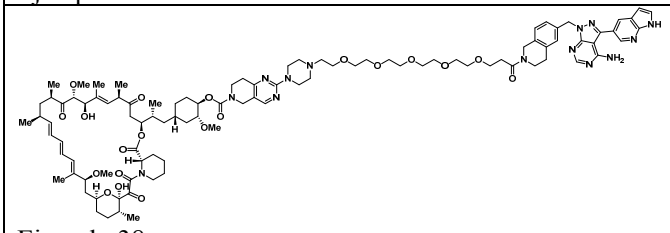
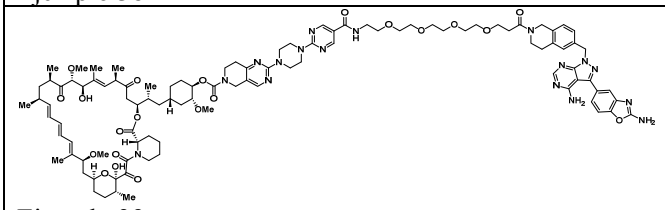
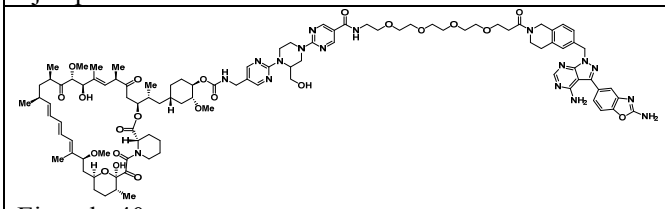
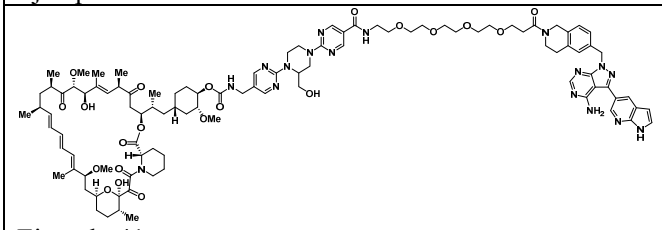
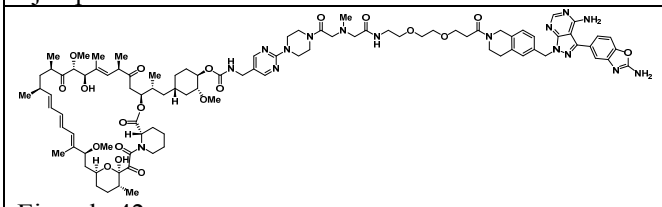
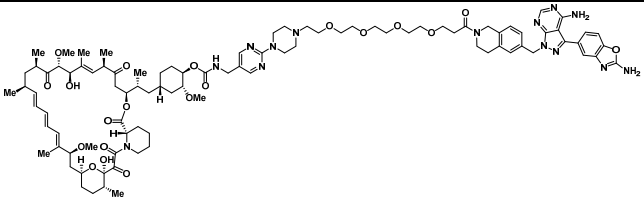
Intermediario B2-38			
 Intermediario B2-39	$C_{43}H_{59}N_{11}O_9$	[M + H] = 874,46	[M + H] = 874,3

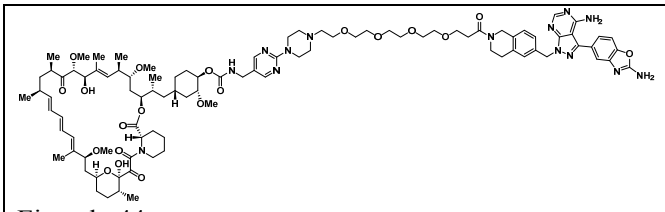
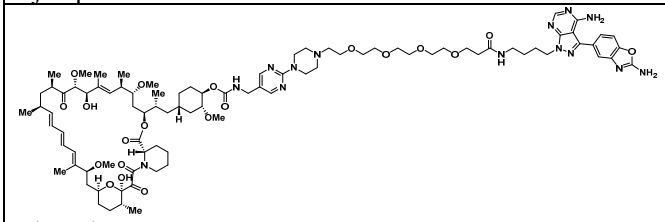
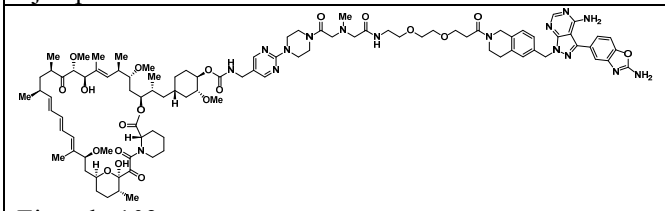
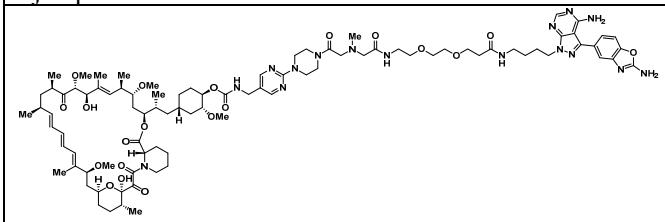
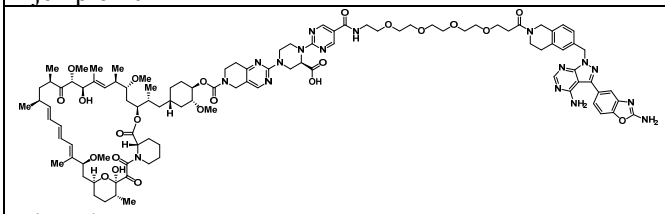
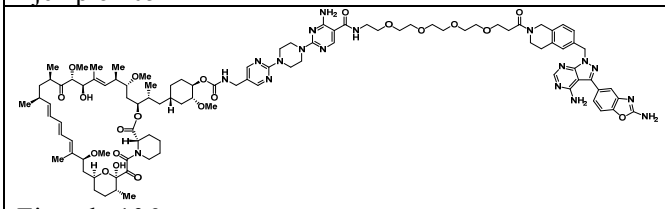
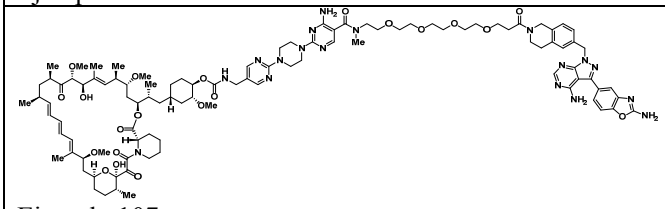
[00779] Siguiendo el Procedimiento General 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado de la Tabla 1 y los Intermediarios B2 de las Tablas 9, 11, y 13 y 14, se sintetizaron los análogos bivalentes de la Serie 2 de la Tabla 15:

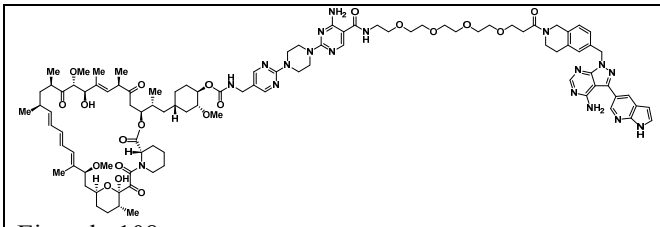
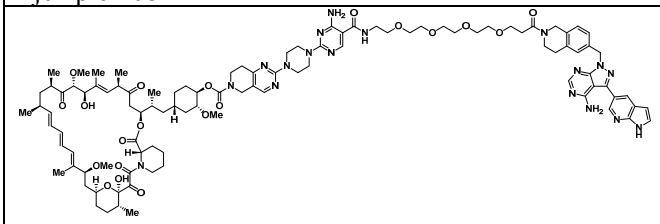
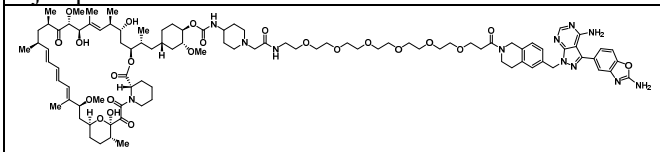
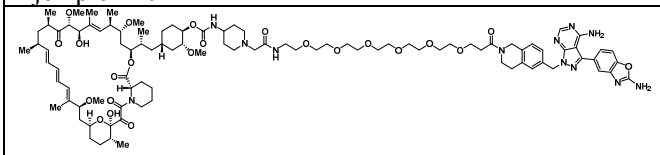
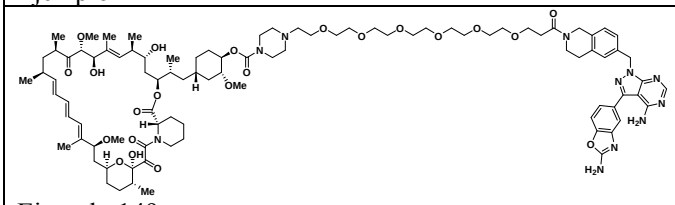
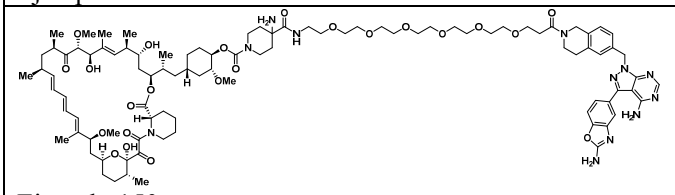
Tabla 15. Compuestos bivalentes de la Serie 2:

Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Ejemplo 27	$C_{99}H_{133}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1896,99	[M + H] = 1896,7
 Ejemplo 28	$C_{99}H_{135}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1899,01	[M + H] = 1899,1
 Ejemplo 29	$C_{100}H_{137}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1913,03	[M + H] = 1913,0
 Ejemplo 30	$C_{97}H_{129}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1852,97	[M + H] = 1852,9

 Ejemplo 31	$C_{95}H_{125}N_{17}O_{19}$	[M + H] = 1808,94	[M + H] = 1809,0
 Ejemplo 32	$C_{93}H_{131}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1806,98	[M + H] = 1806,7
 Ejemplo 33	$C_{99}H_{133}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1881,00	[M + H] = 1881,0
 Ejemplo 34	$C_{100}H_{135}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1895,01	[M + H] = 1895,1
 Ejemplo 35	$C_{95}H_{133}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1833,00	[M + H] = 1832,9
 Ejemplo 36	$C_{101}H_{135}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1907,01	[M + H] = 1907,0

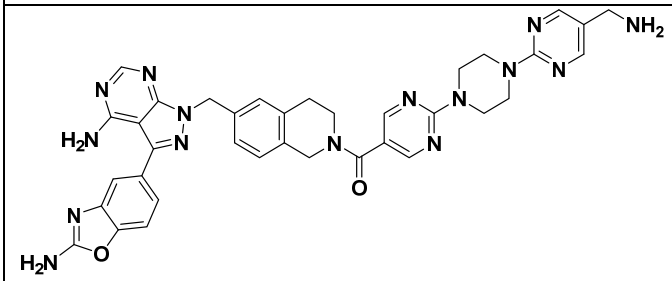
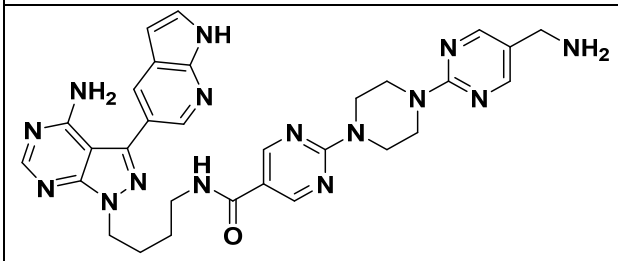
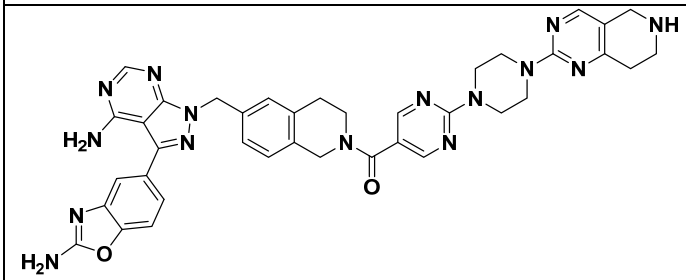
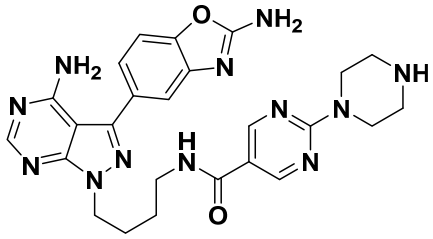
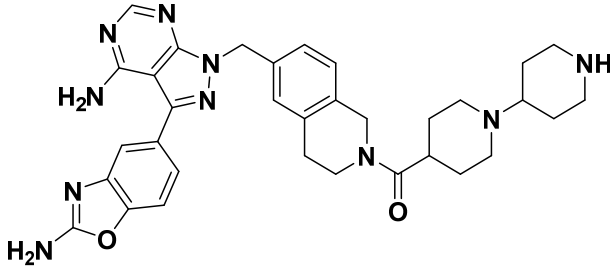
 Ejemplo 37	$C_{96}H_{132}N_{14}O_{21}$	[M + H] = 1817,98	[M + H] = 1817,9
 Ejemplo 38	$C_{98}H_{136}N_{14}O_{20}$	[M + H] = 1830,01	[M + H] = 1830,1
 Ejemplo 39	$C_{101}H_{135}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1923,01	[M + H] = 1923,1
 Ejemplo 40	$C_{100}H_{135}N_{17}O_{22}$	[M + H] = 1927,01	[M + H] = 1927,0
 Ejemplo 41	$C_{100}H_{135}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1911,01	[M + H] = 1911,0
 Ejemplo 42	$C_{95}H_{130}N_{16}O_{20}$	[M + H] = 1815,97	[M + H] = 1816,0
 Ejemplo 43	$C_{94}H_{130}N_{14}O_{20}$	[M + H] = 1775,97	[M + H] = 1775,9

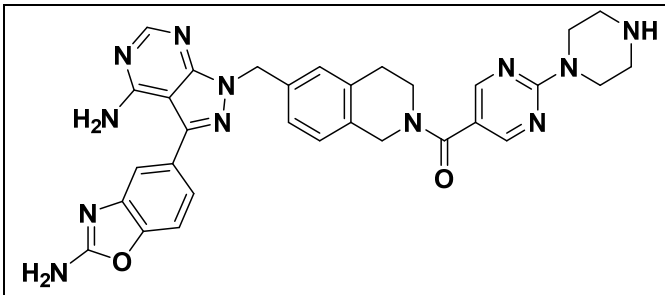
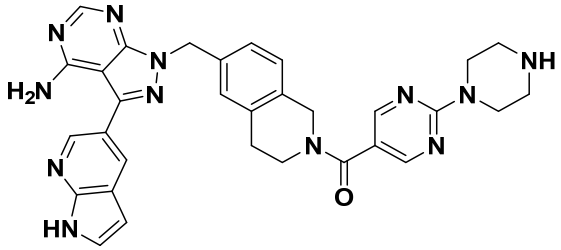
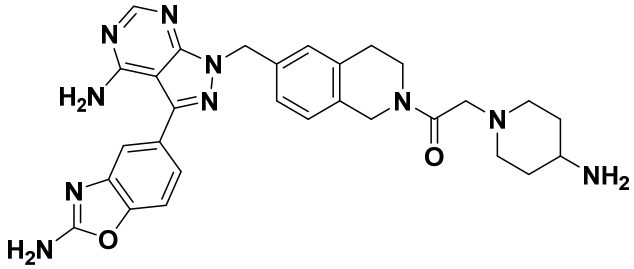
 Ejemplo 44	$C_{95}H_{134}N_{14}O_{20}$	[M + H] = 1791,99	[M + H] = 1791,8
 Ejemplo 45	$C_{89}H_{132}N_{14}O_{20}$	[M + H] = 1717,98	[M + H] = 1717,9
 Ejemplo 103	$C_{96}H_{134}N_{16}O_{20}$	[M + H] = 1832,00	[M + H] = 1832,0
 Ejemplo 104	$C_{90}H_{132}N_{16}O_{20}$	[M + H] = 1757,99	[M + H] = 1757,9
 Ejemplo 105	$C_{103}H_{139}N_{17}O_{23}$	[M + H] = 1983,03	[M + H] = 1983,0
 Ejemplo 106	$C_{100}H_{138}N_{18}O_{21}$	[M + H] = 1928,04	[M + H] = 1927,9
 Ejemplo 107	$C_{101}H_{140}N_{18}O_{21}$	[M + H] = 1942,05	[M + H] = 1942,1

 Ejemplo 108	$C_{99}H_{134}N_{18}O_{20}$	[M + H] = 1896,01	[M + H] = 1896,0
 Ejemplo 109	$C_{101}H_{136}N_{18}O_{20}$	[M + H] = 1922,03	[M + H] = 1922,1
 Ejemplo 110	$C_{96}H_{140}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1830,02	[M + H] = 1829,9
 Ejemplo 111	$C_{97}H_{142}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1844,04	[M + H] = 1843,9
 Ejemplo 149	$C_{93}H_{135}N_{11}O_{22}$	[M + H] = 1758,99	[M + H] = 1758,9
 Ejemplo 150	$C_{95}H_{138}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1816,01	[M + H] = 1815,9

[00780] Siguiendo el Procedimiento General 1, pero usando los inhibidores de sitio activo que contienen amina de la Tabla 2 apropiados y los preconectores que contienen amina de la Tabla 4, se prepararon los Intermediarios C1 de la Tabla 16:

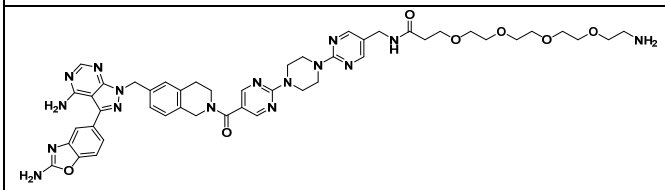
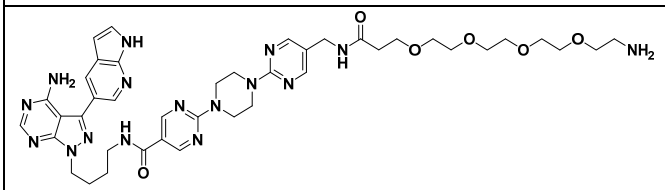
Tabla 16. Aminas adicionales preparadas

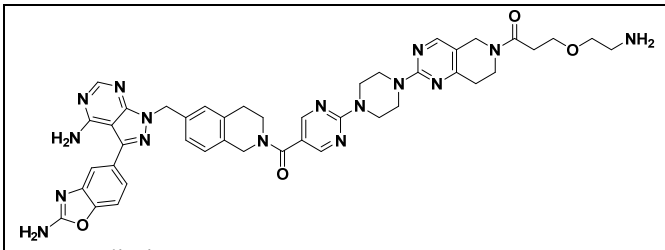
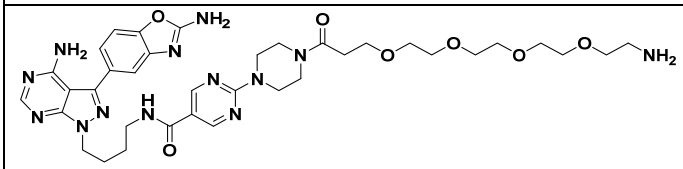
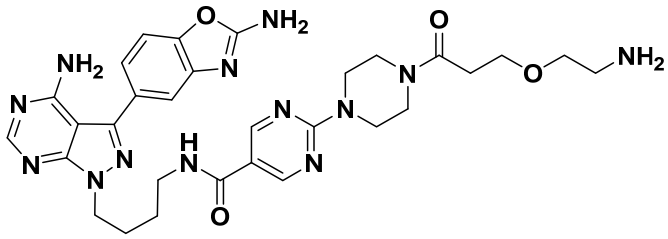
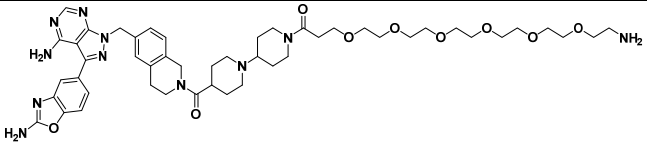
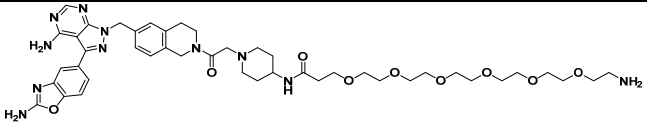
Estructura	Fórmula molecular	PM calculado	PM observado
 Intermediario C1-1	$C_{36}H_{35}N_{15}O_2$	[M + H] = 710,32	[M + H] = 710,2
 Intermediario C1-2	$C_{30}H_{33}N_{15}O$	[M + H] = 620,31	[M + H] = 620,2
 Intermediario C1-3	$C_{38}H_{37}N_{15}O_2$	[M + H] = 736,34	[M + H] = 736,2
 Intermediario C1-4	$C_{25}H_{28}N_{12}O_2$	[M + H] = 529,26	[M + H] = 529,5
 Intermediario C1-5	$C_{33}H_{38}N_{10}O_2$	[M + H] = 607,33	[M + H] = 607,3

 Intermediario C1-6	$C_{31}H_{30}N_{12}O_2$	[M + H] = 603,27	[M + H] = 603,3
 Intermediario C1-7	$C_{31}H_{30}N_{12}O$	[M + H] = 587,28	[M + H] = 587,3
 Intermediario C1-8	$C_{29}H_{32}N_{10}O_2$	[M + H] = 553,28	[M + H] =

[00781] Siguiendo el Procedimiento General 1, pero usando los ácidos PEG carboxílicos y los Intermediarios C1 de la Tabla 16, se prepararon los Intermediarios C2 de la Tabla 17:

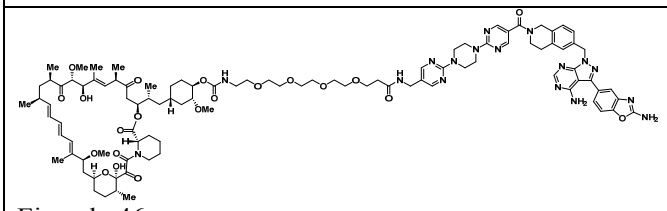
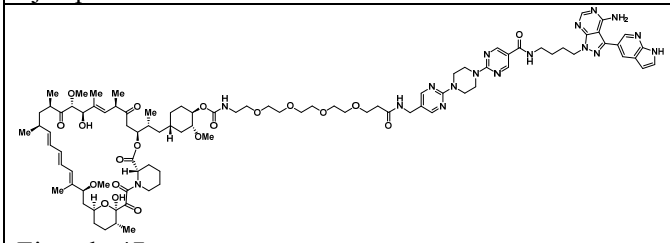
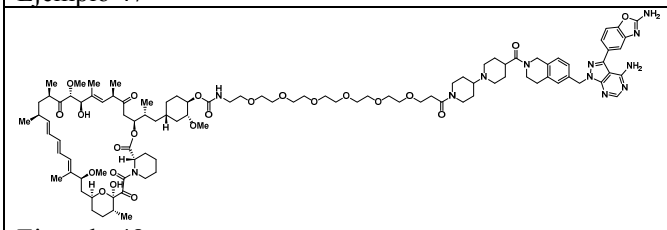
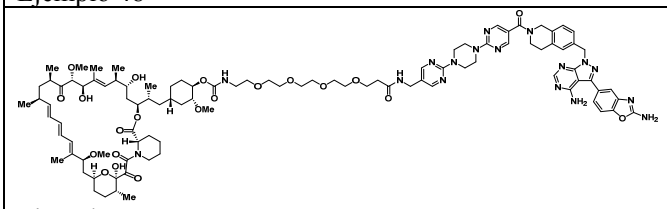
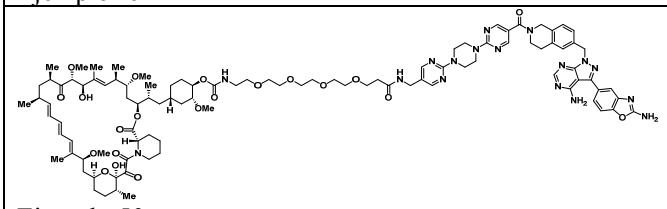
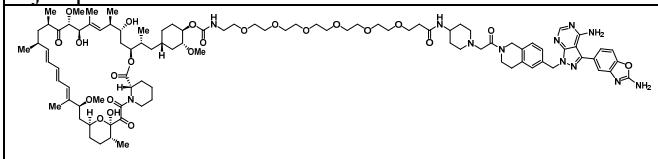
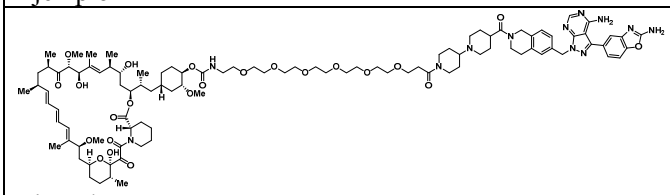
Tabla 17. Aminas adicionales preparadas

Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Intermediario C2-1	$C_{47}H_{56}N_{16}O_7$	[M + H] = 957,46	[M + H] = 957,7
 Intermediario C2-2	$C_{41}H_{54}N_{16}O_6$	[M + H] = 867,45	[M + H] = 867,2

 Intermediario C2-3	$C_{43}H_{46}N_{16}O_4$	[M + H] = 851,40	[M + H] = 851,2
 Intermediario C2-4	$C_{36}H_{49}N_{13}O_7$	[M + H] = 776,40	[M + H] = 776,3
 Intermediario C2-5	$C_{30}H_{37}N_{13}O_4$	[M + H] = 644,32	[M + H] = 644,3
 Intermediario C2-6	$C_{48}H_{67}N_{11}O_9$	[M + H] = 942,52	[M + H] = 943,2
 Intermediario C2-7	$C_{44}H_{61}N_{11}O_9$	[M + H] = 888,48	[M + H] = 888,3

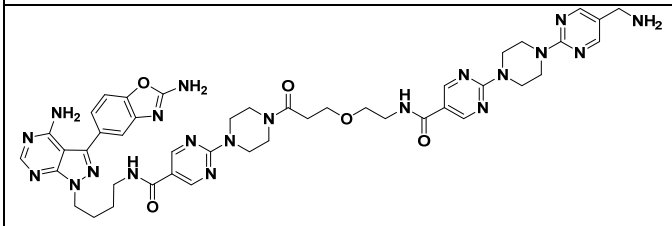
[00782] Siguiendo el Procedimiento General 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado de la Tabla 1 y los Intermediarios C2 de la Tabla 17, se sintetizaron los análogos bivalentes de la Serie 3 de la Tabla 18:

Tabla 18. Compuestos bivalentes de la Serie 3

Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Ejemplo 46	$C_{99}H_{133}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1896,99	[M + H] = 1897,3
 Ejemplo 47	$C_{93}H_{131}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1806,98	[M + H] = 1806,8
 Ejemplo 48	$C_{100}H_{144}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1882,06	[M + H] = 1882,1
 Ejemplo 49	$C_{99}H_{135}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1899,01	[M + H] = 1899,1
 Ejemplo 50	$C_{100}H_{137}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1913,03	[M + H] = 1913,1
 Ejemplo 112	$C_{96}H_{140}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1830,02	[M + H] = 1829,9
 Ejemplo 113	$C_{100}H_{146}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1884,07	[M + H] = 1883,7

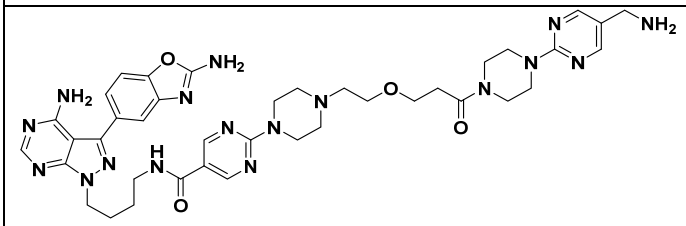
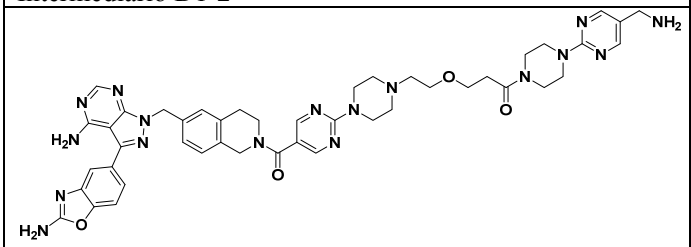
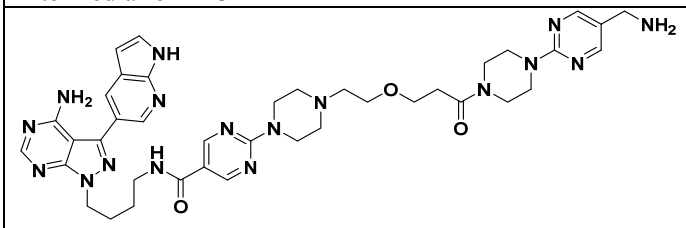
[00783] Siguiendo el Procedimiento General 1, pero usando los Intermediarios C2 de la Tabla 17 apropiados y los preconectores que contienen amina de la Tabla 4, se prepararon los Intermediarios D1 de la Tabla 19:

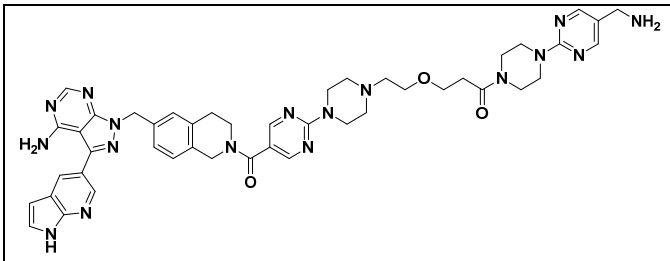
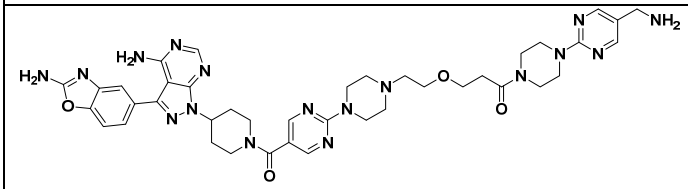
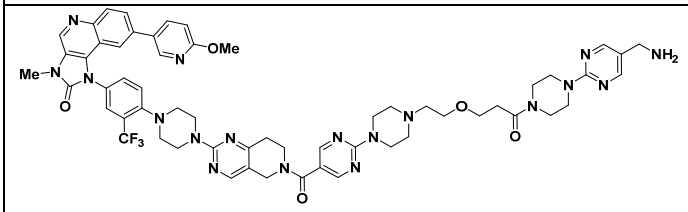
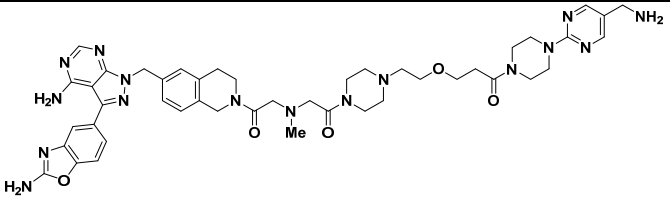
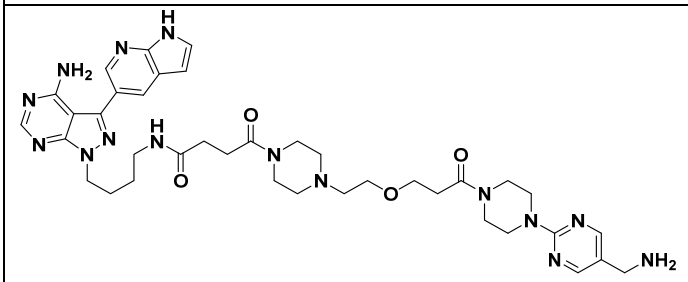
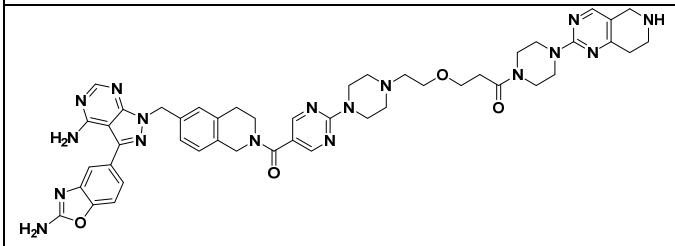
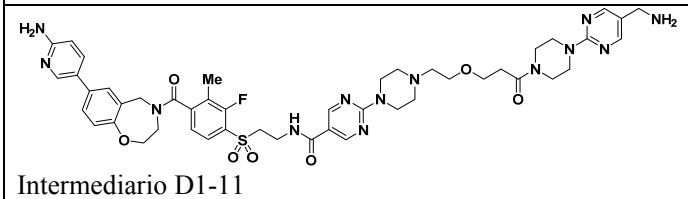
Tabla 19. Aminas adicionales preparadas

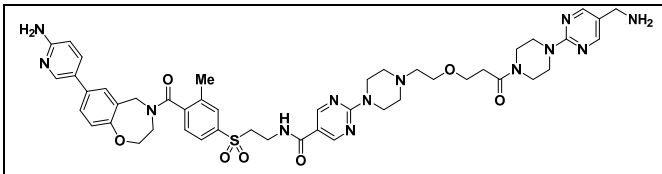
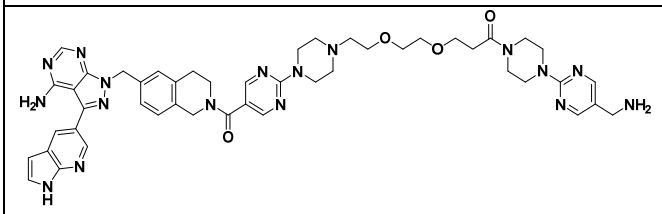
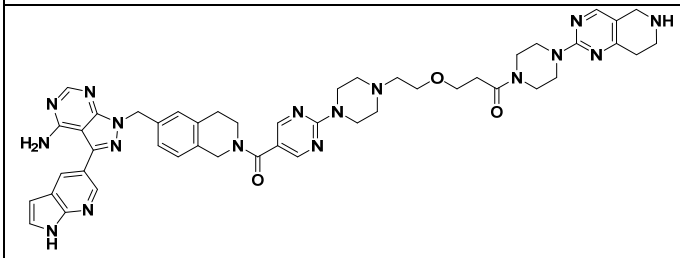
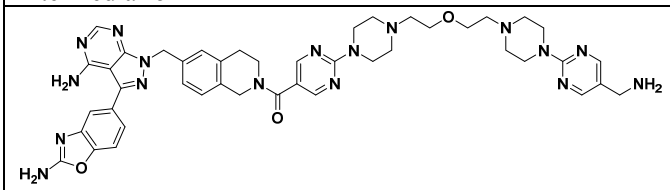
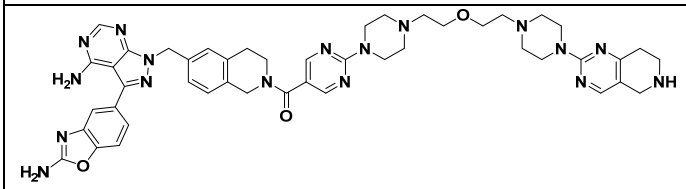
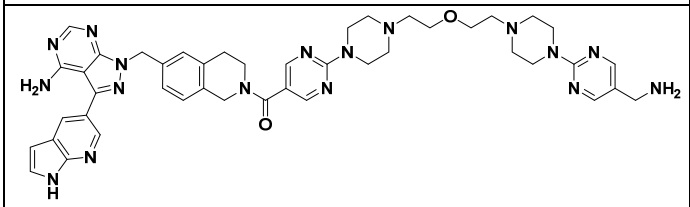
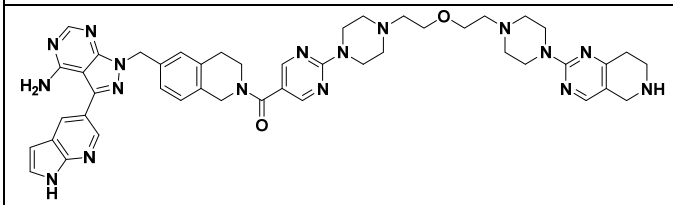
Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Intermediario D1-1	$C_{44}H_{52}N_{20}O_5$	[M + H] = 941,45	[M + H] = 941,5

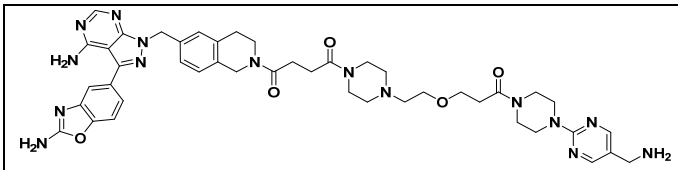
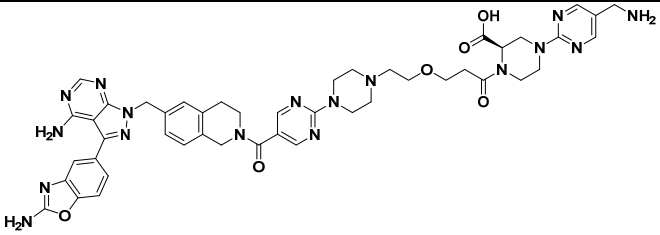
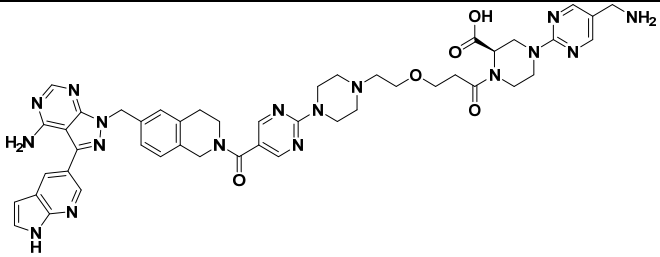
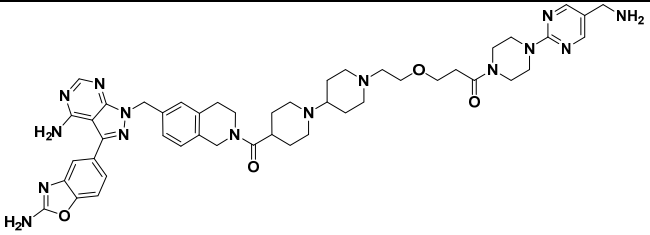
[00784] Siguiendo el Procedimiento General 1, pero usando los inhibidores de sitio activo que contienen amina de la Tabla 2 apropiados y los preconectores que contienen amina de la Tabla 4, se prepararon los Intermediarios D1 de la Tabla 20:

Tabla 20. Aminas adicionales preparadas

Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Intermediario D1-2	$C_{39}H_{49}N_{17}O_4$	[M + H] = 820,43	[M + H] = 820,4
 Intermediario D1-3	$C_{45}H_{51}N_{17}O_4$	[M + H] = 894,44	[M + H] = 894,4
 Intermediario D1-4	$C_{39}H_{49}N_{17}O_3$	[M + H] = 804,43	[M + H] = 804,4

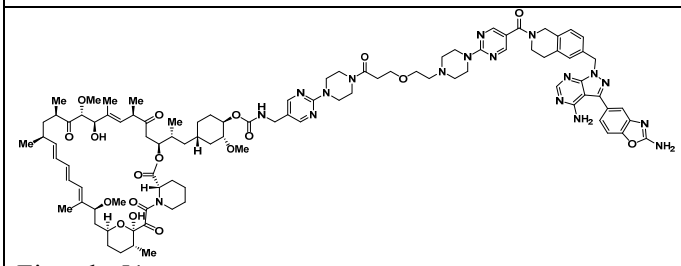
 Intermediario D1-5	$C_{45}H_{51}N_{17}O_3$	[M + H] = 878,45	[M + H] = 878,4
 Intermediario D1-6	$C_{40}H_{49}N_{17}O_4$	[M + H] = 832,43	[M + H] = 832,4
 Intermediario D1-7	$C_{58}H_{63}F_3N_{18}O_5$	[M + H] = 1149,53	[M + H] = 1149,4
 Intermediario D1-8	$C_{45}H_{56}N_{16}O_5$	[M + H] = 901,47	[M + H] = 901,4
 Intermediario D1-9	$C_{38}H_{51}N_{15}O_4$	[M + H] = 782,43	[M + H] = 782,4
 Intermediario D1-10	$C_{47}H_{53}N_{17}O_4$	[M + H] = 920,46	[M + H] = 920,4
 Intermediario D1-11	$C_{47}H_{56}FN_{13}O_7S$	[M + H] = 966,42	[M + H] = 966,3

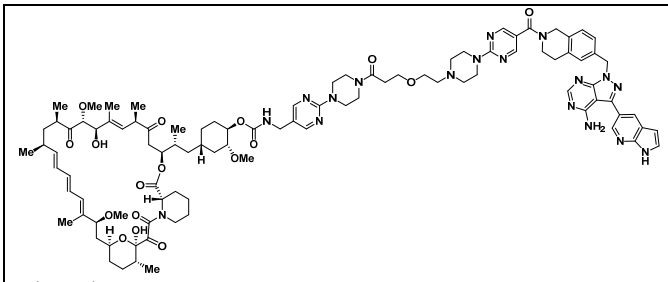
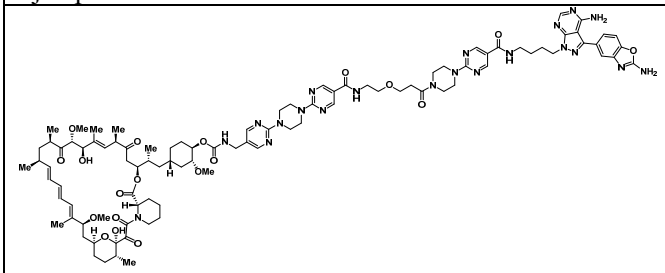
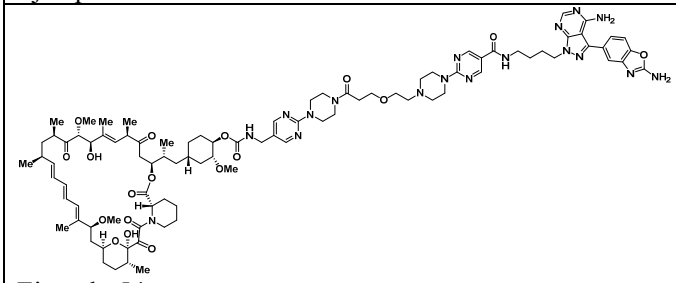
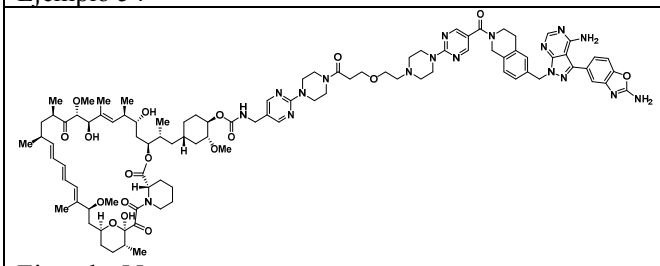
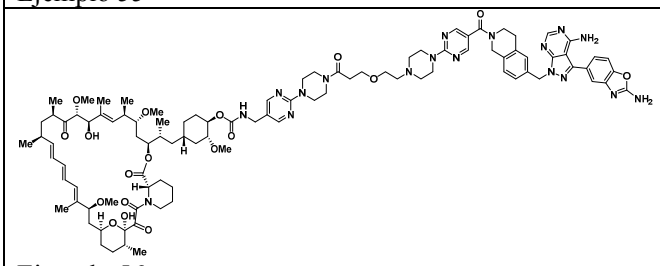
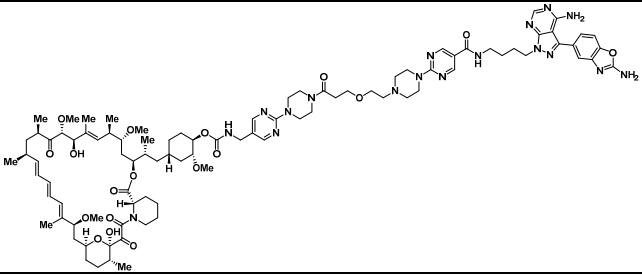
 Intermediario D1-12	$C_{47}H_{57}N_{13}O_7S$	[M + H] = 948,43	[M + H] = 948,4
 Intermediario D1-13	$C_{47}H_{55}N_{17}O_4$	[M + H] = 922,47	[M + H] = 922,4
 Intermediario D1-14	$C_{47}H_{53}N_{17}O_3$	[M + H] = 904,46	[M + H] = 904,4
 Intermediario D1-15	$C_{44}H_{51}N_{17}O_3$	[M + H] = 866,45	[M + H] = 866,3
 Intermediario D1-16	$C_{46}H_{53}N_{17}O_3$	[M + H] = 892,46	[M + H] = 892,3
 Intermediario D1-17	$C_{44}H_{51}N_{17}O_2$	[M + H] = 850,45	[M + H] = 850,3
 Intermediario D1-18	$C_{46}H_{53}N_{17}O_2$	[M + H] = 876,47	[M + H] = 876,3

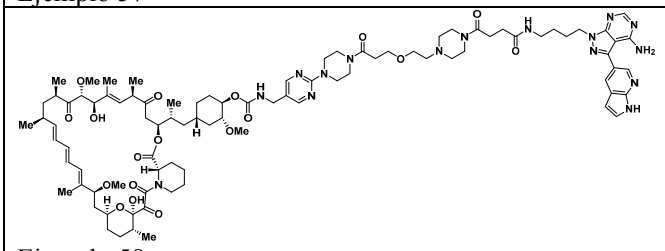
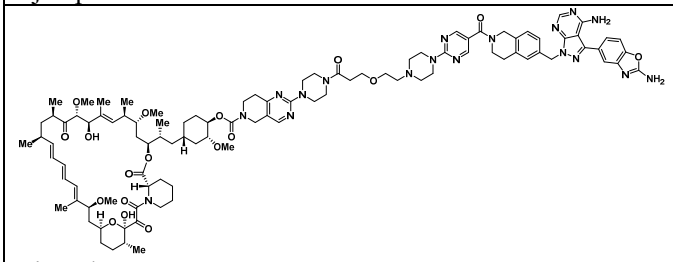
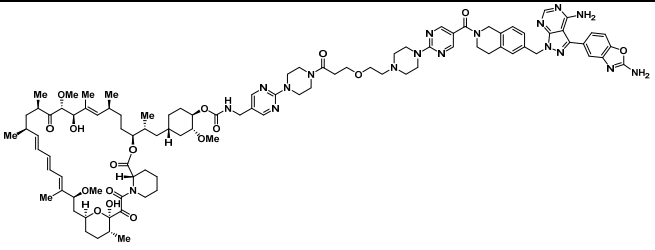
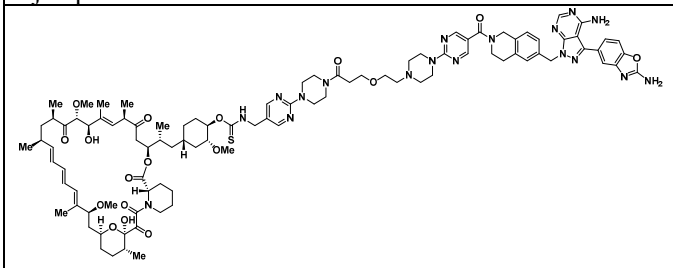
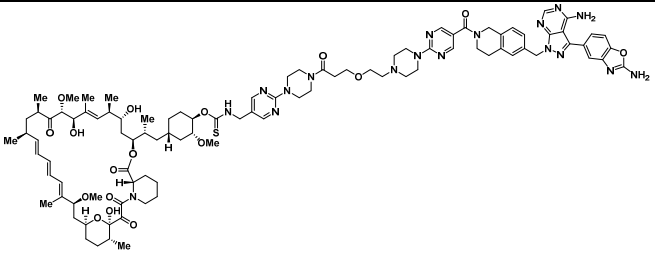
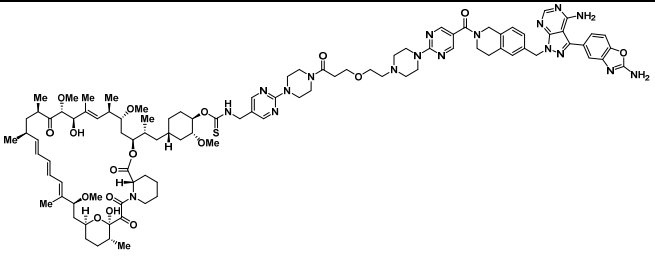
 Intermediario D1-19	$C_{44}H_{53}N_{15}O_5$	[M + H] = 872,45	[M + H] = 872,3
 Intermediario D1-20	$C_{46}H_{51}N_{17}O_6$	[M + H] = 938,61	[M + H] = 938,3
 Intermediario D1-21	$C_{46}H_{51}N_{17}O_5$	[M + H] = 922,44	[M + H] = 922,3
 Intermediario D1-22	$C_{47}H_{59}N_{15}O_4$	[M + H] = 898,50	[M + H] = 898,4

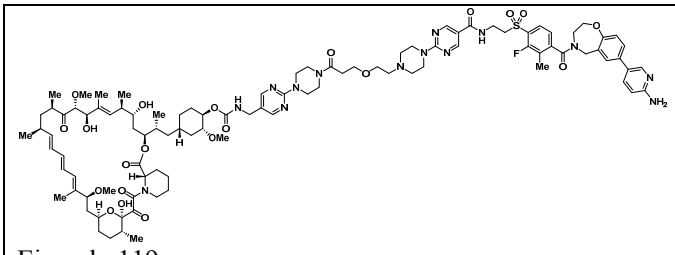
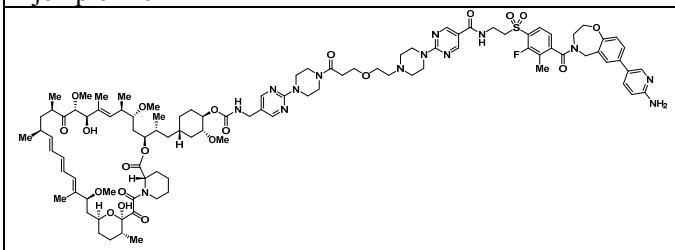
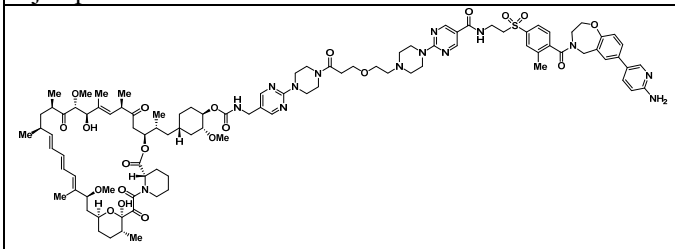
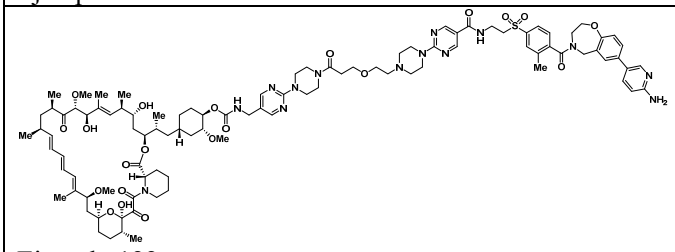
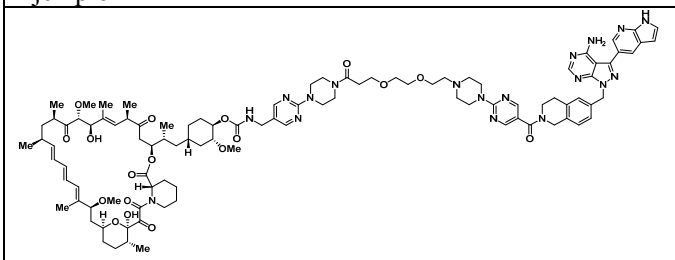
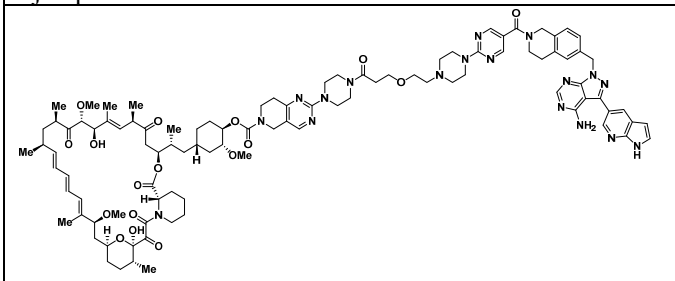
[00785] Siguiendo el Procedimiento General 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado de la Tabla 1 y los Intermediarios D1 de las Tablas 19 y 20, se sintetizaron los análogos bivalentes de la Serie 4 de la Tabla 21:

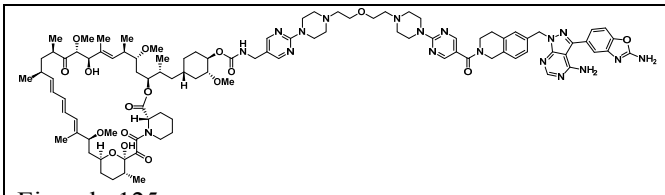
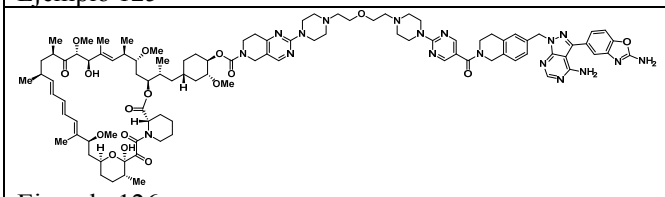
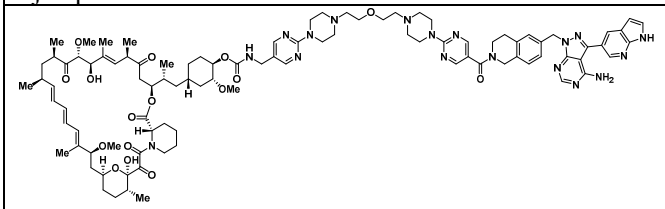
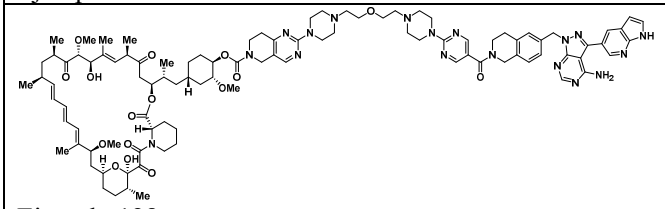
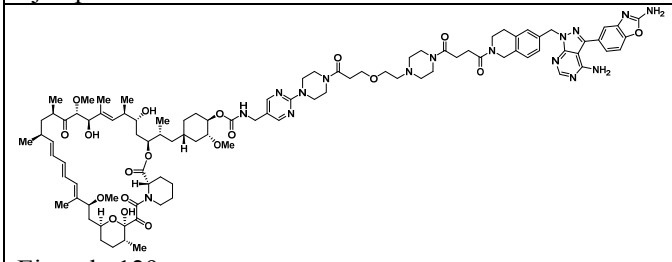
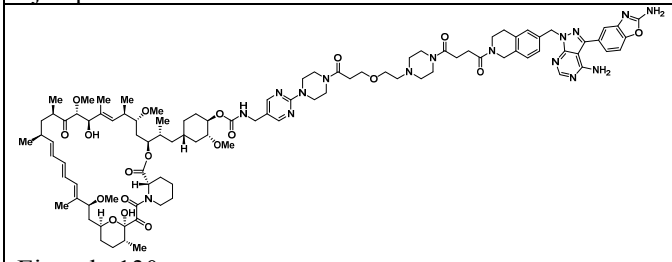
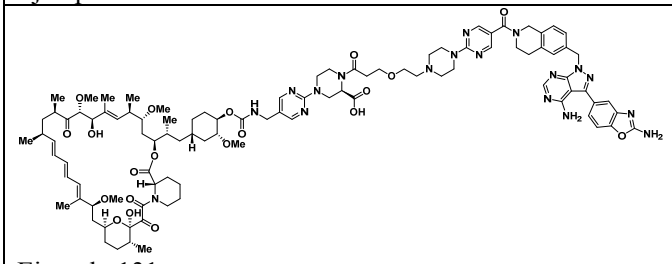
Tabla 21. Compuestos bivalentes de la Serie 4

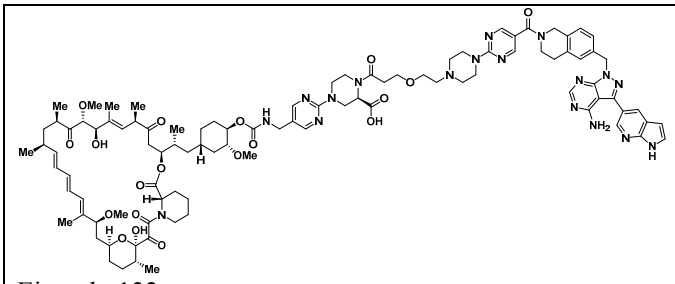
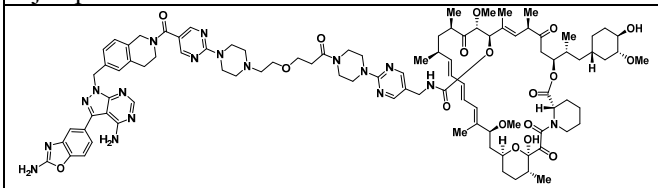
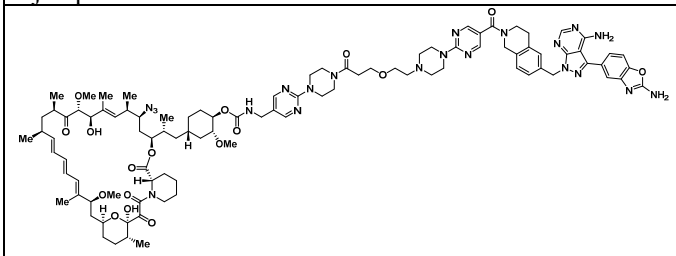
Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Ejemplo 51	$C_{97}H_{128}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1833,98	[M + H] = 1834,1

 Ejemplo 52	$C_{97}H_{128}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1817,98	[M + H] = 1817,9
 Ejemplo 53	$C_{96}H_{129}N_{21}O_{19}$	[M + H] = 1880,99	[M + H] = 1881,0
 Ejemplo 54	$C_{91}H_{126}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1759,96	[M + H] = 1760,0
 Ejemplo 55	$C_{97}H_{130}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1835,99	[M + H] = 1835,8
 Ejemplo 56	$C_{98}H_{132}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1850,01	[M + H] = 1849,8
	$C_{92}H_{130}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1775,99	[M + H] = 1775,9

Ejemplo 57			
 Ejemplo 58	$C_{90}H_{128}N_{16}O_{18}$	[M + H] = 1721,97	[M + H] = 1721,9
 Ejemplo 114	$C_{100}H_{134}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1876,02	[M + H] = 1876,1
 Ejemplo 115	$C_{97}H_{130}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1819,99	[M + H] = 1820,1
 Ejemplo 116	$C_{97}H_{128}N_{18}O_{17}S$	[M + H] = 1849,95	[M + H] = 1849,9
 Ejemplo 117	$C_{97}H_{130}N_{18}O_{17}S$	[M + H] = 1851,97	[M + H] = 1851,9
 Ejemplo 118	$C_{98}H_{132}N_{18}O_{17}S$	[M + H] = 1865,98	[M + H] = 1865,7

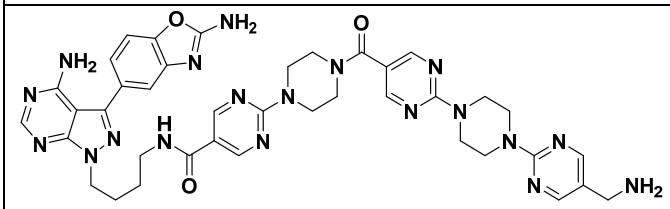
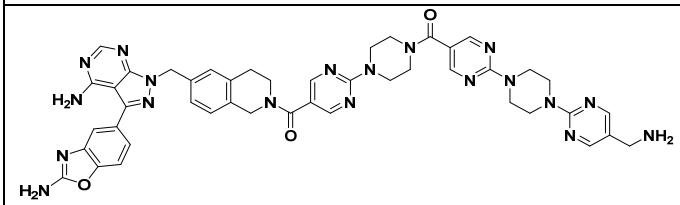
 Ejemplo 119	$C_{99}H_{135}FN_{14}O_{21}S$	[M + H] = 1907,97	[M + H] = 1908,0
 Ejemplo 120	$C_{100}H_{137}FN_{14}O_{21}S$	[M + H] = 1921,99	[M + H] = 1922,0
 Ejemplo 121	$C_{99}H_{134}N_{14}O_{21}S$	[M + H] = 1887,96	[M + H] = 1888,0
 Ejemplo 122	$C_{99}H_{136}N_{14}O_{21}S$	[M + H] = 1889,98	[M + H] = 1890,0
 Ejemplo 123	$C_{99}H_{132}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1862,00	[M + H] = 1861,9
 Ejemplo 124	$C_{99}H_{130}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1843,99	[M + H] = 1844,1

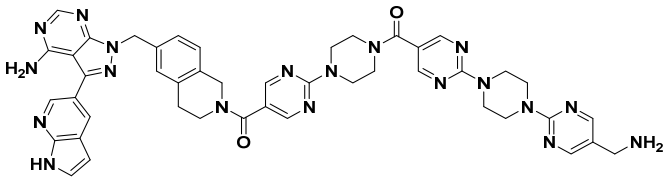
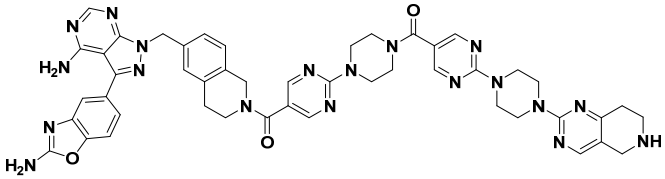
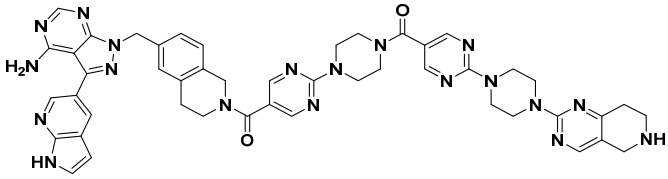
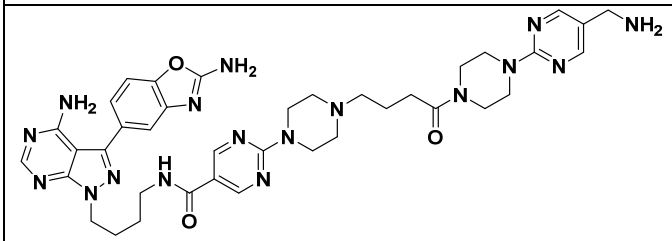
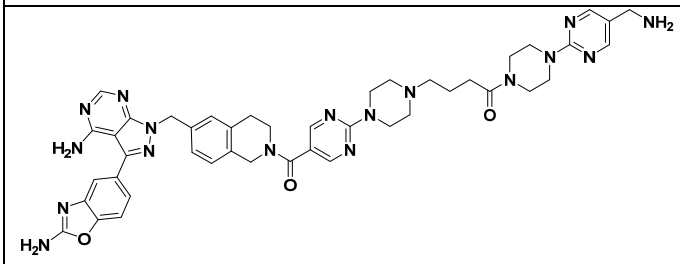
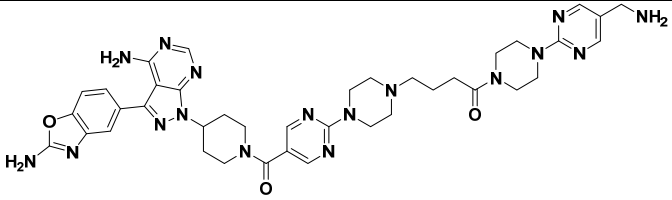
 Ejemplo 125	$C_{97}H_{132}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1822,01	[M + H] = 1822,0
 Ejemplo 126	$C_{99}H_{134}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1848,03	[M + H] = 1848,0
 Ejemplo 127	$C_{96}H_{128}N_{18}O_{16}$	[M + H] = 1789,98	[M + H] = 1789,9
 Ejemplo 128	$C_{98}H_{130}N_{18}O_{16}$	[M + H] = 1816,00	[M + H] = 1815,9
 Ejemplo 129	$C_{96}H_{132}N_{16}O_{19}$	[M + H] = 1813,99	[M + H] = 1814,0
 Ejemplo 130	$C_{97}H_{134}N_{16}O_{19}$	[M + H] = 1828,01	[M + H] = 1828,0
 Ejemplo 131	$C_{99}H_{132}N_{18}O_{20}$	[M + H] = 1893,99	[M + H] = 1894,0

 Ejemplo 132	$C_{98}H_{128}N_{18}O_{19}$	[M + H] = 1861,97	[M + H] = 1861,9
 Ejemplo 133	$C_{97}H_{128}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1833,97	[M + H] = 1833,9
 Ejemplo 151	$C_{97}H_{129}N_{21}O_{17}$	[M + H] = 1861,00	[M + H] = 1860,8

[00786] Siguiendo el Procedimiento General 1, pero usando los Intermediarios C1 de la Tabla 16 apropiados y los preconectores que contienen amina de la Tabla 4, se prepararon los Intermediarios E1 de la Tabla 22:

Tabla 22. Aminas adicionales preparadas

Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Intermediario E1-1	$C_{39}H_{43}N_{19}O_3$	[M + H] = 826,39	[M + H] = 826,5
 Intermediario E1-2	$C_{45}H_{45}N_{19}O_3$	[M + H] = 900,41	[M + H] = 900,2

 Intermediario E1-3	$C_{45}H_{45}N_{19}O_2$	[M + H] = 884,41	[M + H] = 884,4
 Intermediario E1-4	$C_{47}H_{47}N_{19}O_3$	[M + H] = 926,42	[M + H] = 926,6
 Intermediario E1-5	$C_{47}H_{47}N_{19}O_2$	[M + H] = 910,43	[M + H] = 910,2
 Intermediario E1-6	$C_{38}H_{47}N_{17}O_3$	[M + H] = 790,41	[M + H] = 790,4
 Intermediario E1-7	$C_{44}H_{49}N_{17}O_3$	[M + H] = 864,43	[M + H] = 864,3
 Intermediario E1-8	$C_{39}H_{47}N_{17}O_3$	[M + H] = 802,41	[M + H] = 802,3

[00787] Siguiendo el Procedimiento General 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado de la Tabla 1 y los Intermediarios E1 de la Tabla 22, se sintetizaron los análogos bivalentes de la Serie 5 de la Tabla 23:

Tabla 23. Compuestos bivalentes de la Serie 5

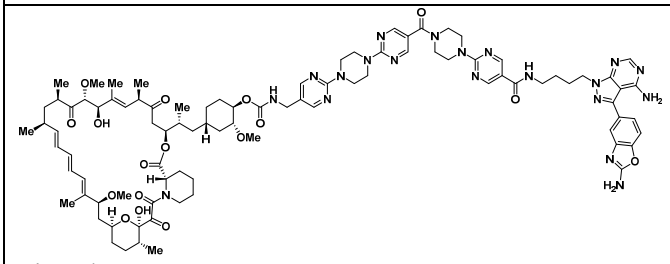
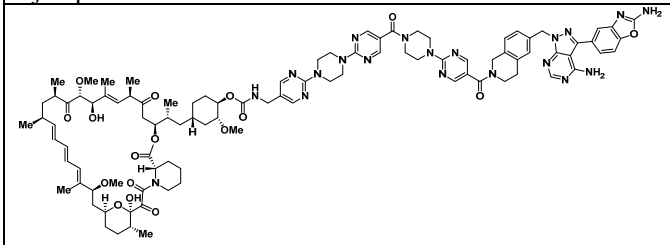
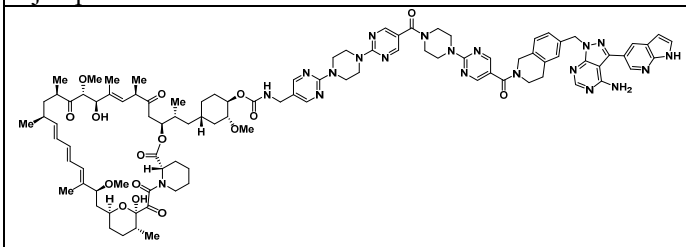
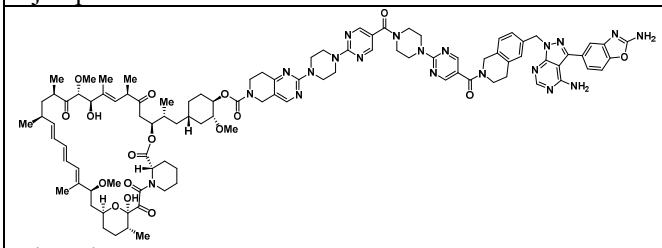
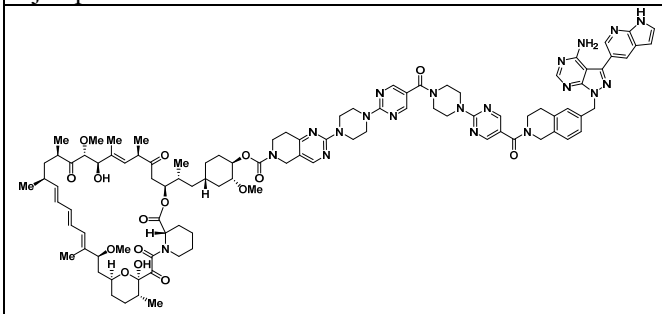
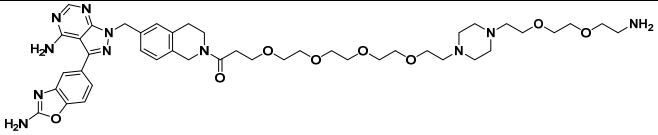
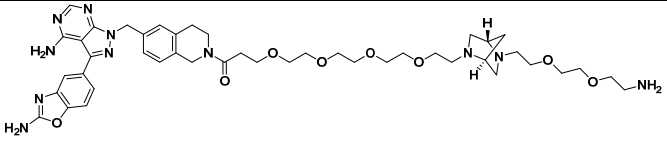
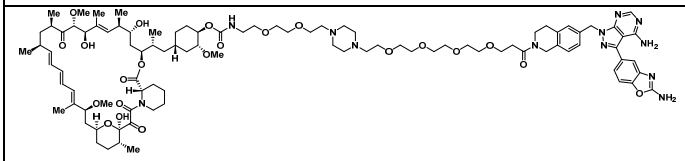
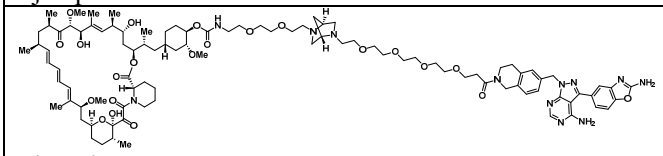
Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Ejemplo 59	$C_{91}H_{120}N_{20}O_{17}$	[M + H] = 1765,92	[M + H] = 1765,9
 Ejemplo 60	$C_{97}H_{122}N_{20}O_{17}$	[M + H] = 1839,94	[M + H] = 1840,0
 Ejemplo 61	$C_{97}H_{122}N_{20}O_{16}$	[M + H] = 1823,94	[M + H] = 1823,9
 Ejemplo 62	$C_{99}H_{124}N_{20}O_{17}$	[M + H] = 1865,95	[M + H] = 1865,8
 Ejemplo 134	$C_{99}H_{124}N_{20}O_{16}$	[M + H] = 1849,96	[M + H] = 1850,0

Tabla 24. Aminas adicionales preparadas

Estructura	Fórmula molecular	PM calculado	PM observado
 Intermediario F1-1	$C_{43}H_{61}N_{11}O_8$	[M + H] = 860,48	[M + H] = 860,4
 Intermediario F1-2	$C_{44}H_{61}N_{11}O_8$	[M + H] = 872,48	[M + H] = 872,2

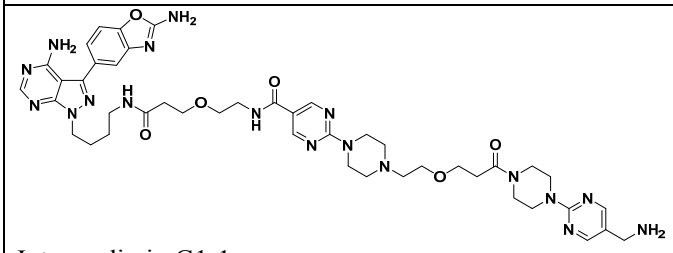
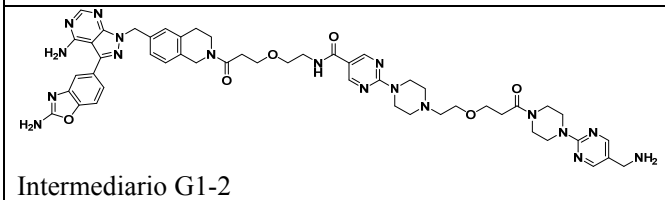
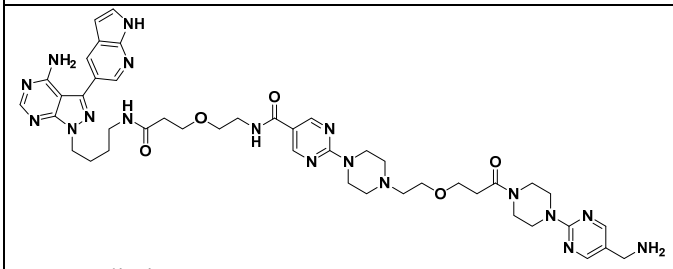
[00788] Siguiendo el Procedimiento General 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado de la Tabla 1 y los Intermediarios F1 de la Tabla 24, se sintetizaron los análogos bivalentes de la Serie 6 de la Tabla 25:

Tabla 25. Compuestos bivalentes de la Serie 6

Estructura	Fórmula molecular	PM calculado	PM observado
 Ejemplo 135	$C_{95}H_{140}N_{12}O_{22}$	[M + H] = 1802,03	[M + H] = 1802,5
 Ejemplo 152	$C_{96}H_{140}N_{12}O_{22}$	[M + H] = 1814,03	[M + H] = 1813,9

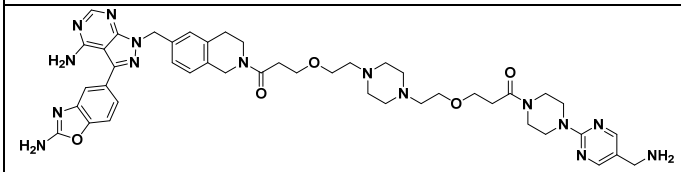
[00789] Siguiendo el Procedimiento General 1, pero usando los Intermediarios A1 de la Tabla 5 apropiados y los preconectores que contienen amina de la Tabla 4, se prepararon los Intermediarios G1 de la Tabla 26:

Tabla 26. Aminas adicionales preparadas

Estructura	Fórmula molecular	PM calculado	PM observado
 Intermediario G1-1	$C_{44}H_{58}N_{18}O_6$	[M + H] = 935,49	[M + H] = 935,5
 Intermediario G1-2	$C_{50}H_{60}N_{18}O_6$	[M + H] = 1009,50	[M + H] = 1009,5
 Intermediario G1-3	$C_{44}H_{58}N_{18}O_5$	[M + H] = 919,49	[M + H] = 919,5

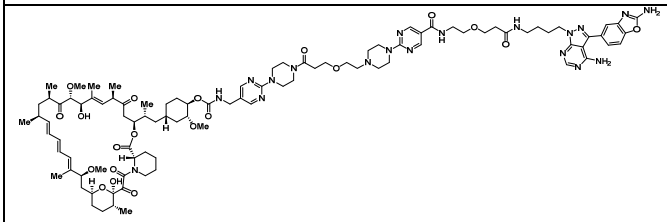
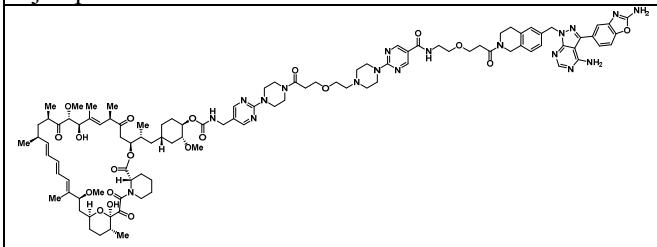
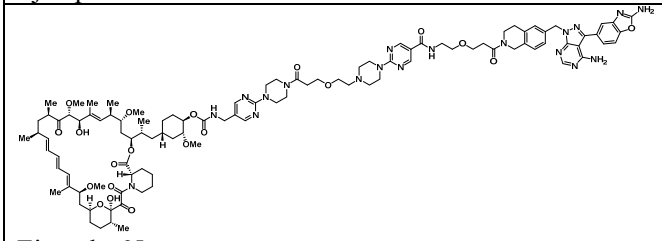
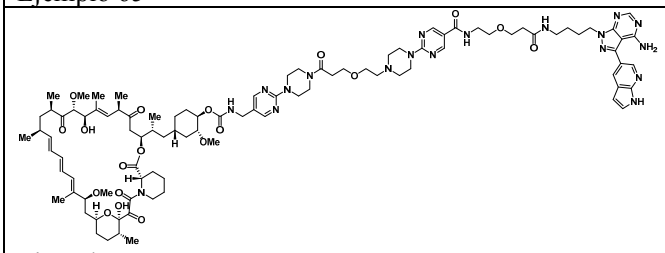
[00790] Siguiendo el Procedimiento General 6, pero usando los Intermediarios B3 de la Tabla 10 apropiados y los preconectores que contienen amina de la Tabla 4, se prepararon los Intermediarios G1 de la Tabla 27:

Tabla 27. Aminas adicionales preparadas

Estructura	Fórmula molecular	PM calculado	PM observado
 Intermediario G1-4	$C_{45}H_{57}N_{15}O_5$	[M + H] = 888,48	[M + H] = 888,4

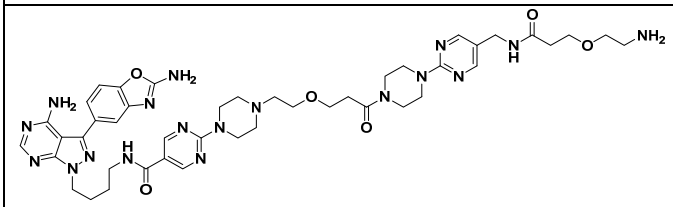
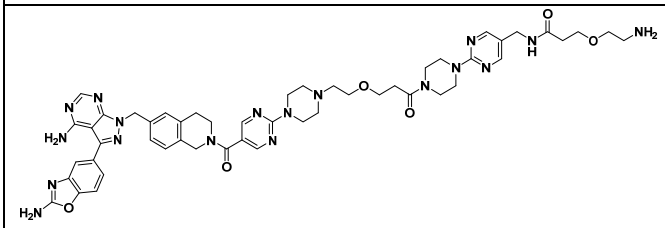
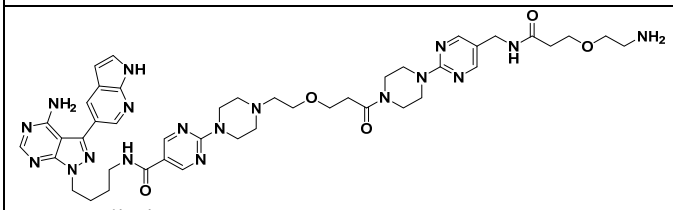
[00791] Siguiendo el Procedimiento General 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado de la Tabla 1 y los Intermediarios G1 de las Tablas 26 y 27, se sintetizaron los análogos bivalentes de la Serie 7 de la Tabla 28:

Tabla 28. Compuestos bivalentes de la Serie 7

Estructura	**Fórmula molecular**	**PM calculado**	**PM observado**
 Ejemplo 63	$C_{96}H_{135}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1875,02	[M + H] = 1874,9
 Ejemplo 64	$C_{102}H_{137}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1949,04	[M + H] = 1949,0
 Ejemplo 65	$C_{103}H_{141}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1965,07	[M + H] = 1965,0
 Ejemplo 66	$C_{96}H_{135}N_{19}O_{19}$	[M + H] = 1859,03	[M + H] = 1859,0

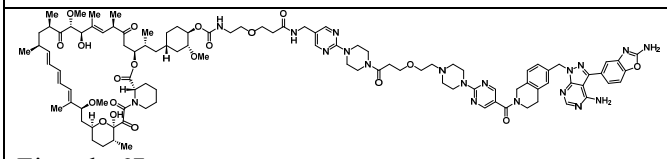
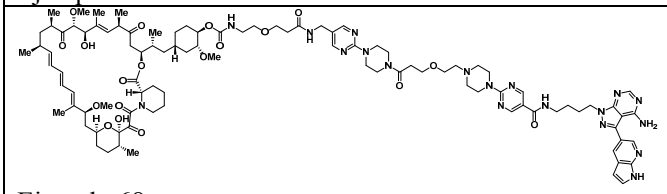
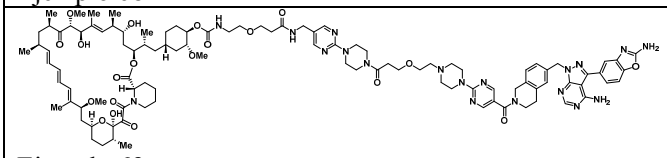
[00792] Siguiendo el Procedimiento General 1, pero usando los Intermediarios D1 apropiados de las Tablas 19 y 20 y ácidos PEG carboxílicos, se prepararon los Intermediarios H1 de la Tabla 29:

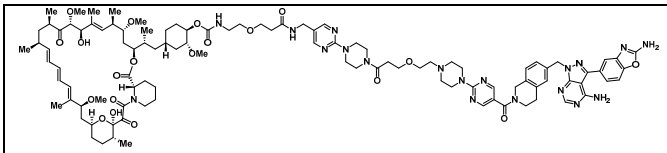
Tabla 29. Aminas adicionales preparadas

Estructura	Fórmula molecular	PM calculado	PM observado
 Intermediario H1-1	$C_{44}H_{58}N_{18}O_6$	[M + H] = 935,49	[M + H] = 935,5
 Intermediario H1-2	$C_{50}H_{60}N_{18}O_6$	[M + 2H]/2 = 505,23	[M + 2H]/2 = 505,4
 Intermediario H1-3	$C_{44}H_{58}N_{18}O_5$	[M + 2H]/2 = 460,25	[M + 2H]/2 = 460,3

[00793] Siguiendo el Procedimiento General 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado de la Tabla 1 y los Intermediarios H1 de la Tabla 29, se sintetizaron los análogos bivalentes de la Serie 8 de la Tabla 30:

Tabla 30. Compuestos bivalentes de la Serie 8:

Estructura	Fórmula molecular	PM calculado	PM observado
 Ejemplo 67	$C_{102}H_{137}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1949,04	[M + H] = 1949,0
 Ejemplo 68	$C_{96}H_{135}N_{19}O_{19}$	[M + H] = 1859,03	[M + H] = 1859,0
 Ejemplo 69	$C_{102}H_{139}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1951,05	[M + H] = 1951,1

 Ejemplo 70	$C_{103}H_{141}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1965,07	[M + H] = 1965,1

Ejemplos biológicos

Ensayos AlfaLISA basados en células para determinar la IC50 para la inhibición de P-Akt (S473), P-4E-BP1 (T37/46) y P-P70S6K (T389) en células MDA-MB-468

Ensayo celular con mTOR quinasa

[00794] Para medir la actividad funcional de mTORC1 y mTORC2 en células, se monitoreó la fosforilación de 4EBP1 (Thr37/46) y P70S6K (Thr389) y AKT1/2/3 (Ser473) usando los kits AlfaLisa SureFire Ultra (Perkin Elmer). Se cultivaron células MDA-MB-468 (ATCC® HTB-132) en placas para cultivo tisular de 96 pocillos y se trataron con los compuestos de la divulgación a concentraciones variables entre 0,017-1,000 nM por dos a cuatro horas a 37 °C. Las incubaciones se terminaron mediante eliminación de la solución amortiguadora de ensayo y adición de la solución amortiguadora de lisis provista con el kit del ensayo. Las muestras se procesaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor. La señal Alfa de las respectivas fosfoproteínas se midió por duplicado usando un lector de microplacas (Envision, Perkin-Elmer o Spectramax M5, Molecular Devices). Las curvas de respuesta a concentraciones inhibidoras se analizaron usando un ajuste de la curva de regresión de la IC_{50} normalizada con una normalización basada en el control.

[00795] Como ejemplo, a continuación se informan los valores de IC_{50} para compuestos seleccionados:

	IC_{50} para la inhibición de la fosforilación del sustrato de mTORC1 y mTORC2 (nM)		
Compuesto	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
MLN-128	1,4	16	3,7
Rapamicina	0,2	>1,000	>1,000

[00796] Como ejemplo, a continuación se informan los valores de pIC_{50} para compuestos seleccionados:

Ejemplo	pIC_{50} para la inhibición de la fosforilación del sustrato de mTORC1 y mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
1	+++	+++	++
2	+++	+++	++
3	+++	+++	++
4	+++	+++	++
5	+++	+++	+
6	+++	+++	++
7	+++	+++	++
8	+++	+++	++
9	+++	+++	++
10	+++	-	-
11	+++	+++	++
12	+++	+++	+
13	+++	+++	++
14	++	+++	++
15	+++	+++	++
16	+++	+++	+++
17	+++	+++	++
18	+++	++	+
19	+++	+++	+++
20	+++	+++	+++
21	+++	+++	+
27	+++	+++	++
28	+++	+++	-
29	+++	+++	-
30	+++	+++	++
31	+++	+++	++
32	+++	+++	++
33	+++	+++	-

Ejemplo	pIC_{50} para la inhibición de la fosforilación del sustrato de mTORC1 y mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
34	+++	-	-
35	+++	+++	++
36	+++	+++	-
37	+++	+++	-
38	+++	-	-
39	+++	+++	+++
40	+++	+++	++
41	+++	+++	-
42	+++	+++	++
43	+++	+++	++
46	+++	+++	++
47	+++	+++	++
48	+++	+++	++
49	+++	+++	++
50	+++	+++	+
51	+++	+++	+++
52	+++	+++	-
53	+++	+++	++
54	+++	+++	+++
55	+++	+++	++
56	+++	+++	-
59	+++	+++	+++
60	+++	++	+
61	+++	-	-
62	++	-	-
63	+++	+++	+++
64	+++	+++	++
65	+++	+++	+

Ejemplo	pIC_{50} para la inhibición de la fosforilación del sustrato de mTORC1 y mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
66	+++	+++	++
67	+	+	+
68	+	+	-
69	+++	+++	++
70	+++	+++	+
71	+++	+++	++
72	+++	+++	+++
73	+++	+++	+
74	+++	+++	+
75	+++	+++	++
76	+++	+++	++
77	+++	++	+
78	+++	+++	+++
79	+++	+++	+
80	+++	+++	+++
81	+++	++	-
82	+++	+++	-
83	+++	+++	++
84	+++	+++	++
85	+++	+++	++
86	+++	+++	++
87	+++	+++	++
88	+++	+++	++
89	+++	+++	-
90	+++	-	-
91	+++	+++	++
92	+++	+++	++
93	+++	+++	++

Ejemplo	pIC_{50} para la inhibición de la fosforilación del sustrato de mTORC1 y mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
94	+++	+++	+++
95	+++	+++	++
96	+++	+++	+
97	+++	+++	++
98	+++	+++	++
99	+++	+++	-
100	+++	+++	++
101	+++	+++	++
102	+++	+++	++
103	+++	-	-
104	+++	+++	-
105	+++	++	-
106	+++	++	-
107	+++	-	-
108	++	-	-
109	+	-	-
110	++	-	-
111	+++	+++	-
112	+++	-	-
113	+++	+++	++
114	+++	+++	-
115	+++	+++	+++
116	+++	+++	-
117	+++	+++	++
118	+++	+++	++
119	+++	+++	++
120	+++	+++	++
121	+++	+++	-

Ejemplo	pIC_{50} para la inhibición de la fosforilación del sustrato de mTORC1 y mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
122	+++	+++	++
123	+++	+++	+
124	+++	+++	++
125	+++	+++	++
126	+++	++	-
127	+++	++	-
128	+++	++	+
129	+++	+++	-
130	+++	+++	-
131	+++	+++	++
132	+++	+++	++
133	+++	+++	++
134	+++	+++	-
135	+++	-	-
136	+++	++	++
137	+++	+++	++
138	+++	+++	+++
139	+++	+++	+
140	+	+	-
141	+++	+++	+
142	++	-	-
143	+++	++	-
144	+++	+++	++
145	+++	++	+
146	-	-	-
147	+++	+++	++
148	+++	+++	++
149	+++	+++	++

Ejemplo	pIC_{50} para la inhibición de la fosforilación del sustrato de mTORC1 y mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
150	+++	+++	+
151	+++	++	-
152	+++	+++	+

Nota:

pIC50 (p-P70S6K-(T389))	
≥9	+++
9 > pIC50 ≥ 8	++
8 > pIC50 ≥ 6	+
<6	-
pIC50 (p-4E-BP1-(T37/46) o p-AKT1/2/3-(S473))	
≥ 8,5	+++
8,5 > pIC50 ≥ 7,5	++
7,5 > pIC50 ≥ 6,0	+
<6	-

Equivalencias

[00797] Aunque la presente divulgación se ha descrito juntamente con las formas de realización específico indicadas precedentemente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de las mismas serán evidentes para los especialistas en el arte. Se considera que todas dichas alternativas, modificaciones y variaciones se encuentran dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Revolution Medicines, Inc.

<120> ANÁLOGOS DE RAPAMICINA LIGADOS A C40, C28 Y C-32 COMO INHIBIDORES DE MTOR

<130> REME-008/01AR 323913-2134

<150> US 62/836.036
<151> 2019-04-18

<150> US 62/752.874
<151> 2018-10-30

<150> US 62/665.435
<151> 2018-05-01

<160> 5

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 2549
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Leu Gly Thr Gly Pro Ala Ala Ala Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ser
1 5 10 15

Ser Asn Val Ser Val Leu Gln Gln Phe Ala Ser Gly Leu Lys Ser Arg
20 25 30

Asn Glu Glu Thr Arg Ala Lys Ala Ala Lys Glu Leu Gln His Tyr Val
35 40 45

Thr Met Glu Leu Arg Glu Met Ser Gln Glu Glu Ser Thr Arg Phe Tyr
50 55 60

Asp Gln Leu Asn His His Ile Phe Glu Leu Val Ser Ser Ser Asp Ala
65 70 75 80

Asn Glu Arg Lys Gly Gly Ile Leu Ala Ile Ala Ser Leu Ile Gly Val
85 90 95

Glu Gly Gly Asn Ala Thr Arg Ile Gly Arg Phe Ala Asn Tyr Leu Arg
100 105 110

Asn Leu Leu Pro Ser Asn Asp Pro Val Val Met Glu Met Ala Ser Lys
115 120 125

```
Ala Ile Gly Arg Leu Ala Met Ala Gly Asp Thr Phe Thr Ala Glu Tyr
    130                 135                 140

Val Glu Phe Glu Val Lys Arg Ala Leu Glu Trp Leu Gly Ala Asp Arg
145                 150                 155                 160

Asn Glu Gly Arg Arg His Ala Ala Val Leu Val Leu Arg Glu Leu Ala
                165                 170                 175

Ile Ser Val Pro Thr Phe Phe Phe Gln Gln Val Gln Pro Phe Phe Asp
            180                 185                 190

Asn Ile Phe Val Ala Val Trp Asp Pro Lys Gln Ala Ile Arg Glu Gly
        195                 200                 205

Ala Val Ala Ala Leu Arg Ala Cys Leu Ile Leu Thr Thr Gln Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Lys Glu Met Gln Lys Pro Gln Trp Tyr Arg His Thr Phe Glu Glu
225                 230                 235                 240

Ala Glu Lys Gly Phe Asp Glu Thr Leu Ala Lys Glu Lys Gly Met Asn
                245                 250                 255

Arg Asp Asp Arg Ile His Gly Ala Leu Leu Ile Leu Asn Glu Leu Val
            260                 265                 270

Arg Ile Ser Ser Met Glu Gly Glu Arg Leu Arg Glu Glu Met Glu Glu
        275                 280                 285

Ile Thr Gln Gln Gln Leu Val His Asp Lys Tyr Cys Lys Asp Leu Met
    290                 295                 300

Gly Phe Gly Thr Lys Pro Arg His Ile Thr Pro Phe Thr Ser Phe Gln
305                 310                 315                 320

Ala Val Gln Pro Gln Gln Ser Asn Ala Leu Val Gly Leu Leu Gly Tyr
                325                 330                 335

Ser Ser His Gln Gly Leu Met Gly Phe Gly Thr Ser Pro Ser Pro Ala
            340                 345                 350

Lys Ser Thr Leu Val Glu Ser Arg Cys Cys Arg Asp Leu Met Glu Glu
        355                 360                 365

Lys Phe Asp Gln Val Cys Gln Trp Val Leu Lys Cys Arg Asn Ser Lys
```

```
    370                 375                 380

Asn Ser Leu Ile Gln Met Thr Ile Leu Asn Leu Leu Pro Arg Leu Ala
385                 390                 395                 400

Ala Phe Arg Pro Ser Ala Phe Thr Asp Thr Gln Tyr Leu Gln Asp Thr
                405                 410                 415

Met Asn His Val Leu Ser Cys Val Lys Lys Glu Lys Glu Arg Thr Ala
            420                 425                 430

Ala Phe Gln Ala Leu Gly Leu Leu Ser Val Ala Val Arg Ser Glu Phe
        435                 440                 445

Lys Val Tyr Leu Pro Arg Val Leu Asp Ile Ile Arg Ala Ala Leu Pro
    450                 455                 460

Pro Lys Asp Phe Ala His Lys Arg Gln Lys Ala Met Gln Val Asp Ala
465                 470                 475                 480

Thr Val Phe Thr Cys Ile Ser Met Leu Ala Arg Ala Met Gly Pro Gly
                485                 490                 495

Ile Gln Gln Asp Ile Lys Glu Leu Leu Glu Pro Met Leu Ala Val Gly
            500                 505                 510

Leu Ser Pro Ala Leu Thr Ala Val Leu Tyr Asp Leu Ser Arg Gln Ile
        515                 520                 525

Pro Gln Leu Lys Lys Asp Ile Gln Asp Gly Leu Leu Lys Met Leu Ser
    530                 535                 540

Leu Val Leu Met His Lys Pro Leu Arg His Pro Gly Met Pro Lys Gly
545                 550                 555                 560

Leu Ala His Gln Leu Ala Ser Pro Gly Leu Thr Thr Leu Pro Glu Ala
                565                 570                 575

Ser Asp Val Gly Ser Ile Thr Leu Ala Leu Arg Thr Leu Gly Ser Phe
            580                 585                 590

Glu Phe Glu Gly His Ser Leu Thr Gln Phe Val Arg His Cys Ala Asp
        595                 600                 605

His Phe Leu Asn Ser Glu His Lys Glu Ile Arg Met Glu Ala Ala Arg
    610                 615                 620
```

```
Thr Cys Ser Arg Leu Leu Thr Pro Ser Ile His Leu Ile Ser Gly His
625                 630                 635                 640

Ala His Val Val Ser Gln Thr Ala Val Gln Val Val Ala Asp Val Leu
                645                 650                 655

Ser Lys Leu Leu Val Val Gly Ile Thr Asp Pro Asp Pro Asp Ile Arg
            660                 665                 670

Tyr Cys Val Leu Ala Ser Leu Asp Glu Arg Phe Asp Ala His Leu Ala
        675                 680                 685

Gln Ala Glu Asn Leu Gln Ala Leu Phe Val Ala Leu Asn Asp Gln Val
    690                 695                 700

Phe Glu Ile Arg Glu Leu Ala Ile Cys Thr Val Gly Arg Leu Ser Ser
705                 710                 715                 720

Met Asn Pro Ala Phe Val Met Pro Phe Leu Arg Lys Met Leu Ile Gln
                725                 730                 735

Ile Leu Thr Glu Leu Glu His Ser Gly Ile Gly Arg Ile Lys Glu Gln
            740                 745                 750

Ser Ala Arg Met Leu Gly His Leu Val Ser Asn Ala Pro Arg Leu Ile
        755                 760                 765

Arg Pro Tyr Met Glu Pro Ile Leu Lys Ala Leu Ile Leu Lys Leu Lys
    770                 775                 780

Asp Pro Asp Pro Asp Pro Asn Pro Gly Val Ile Asn Asn Val Leu Ala
785                 790                 795                 800

Thr Ile Gly Glu Leu Ala Gln Val Ser Gly Leu Glu Met Arg Lys Trp
                805                 810                 815

Val Asp Glu Leu Phe Ile Ile Ile Met Asp Met Leu Gln Asp Ser Ser
            820                 825                 830

Leu Leu Ala Lys Arg Gln Val Ala Leu Trp Thr Leu Gly Gln Leu Val
        835                 840                 845

Ala Ser Thr Gly Tyr Val Val Glu Pro Tyr Arg Lys Tyr Pro Thr Leu
    850                 855                 860
```

```
Leu Glu Val Leu Leu Asn Phe Leu Lys Thr Glu Gln Asn Gln Gly Thr
865                 870                 875                 880

Arg Arg Glu Ala Ile Arg Val Leu Gly Leu Leu Gly Ala Leu Asp Pro
                885                 890                 895

Tyr Lys His Lys Val Asn Ile Gly Met Ile Asp Gln Ser Arg Asp Ala
            900                 905                 910

Ser Ala Val Ser Leu Ser Glu Ser Lys Ser Ser Gln Asp Ser Ser Asp
        915                 920                 925

Tyr Ser Thr Ser Glu Met Leu Val Asn Met Gly Asn Leu Pro Leu Asp
    930                 935                 940

Glu Phe Tyr Pro Ala Val Ser Met Val Ala Leu Met Arg Ile Phe Arg
945                 950                 955                 960

Asp Gln Ser Leu Ser His His His Thr Met Val Val Gln Ala Ile Thr
                965                 970                 975

Phe Ile Phe Lys Ser Leu Gly Leu Lys Cys Val Gln Phe Leu Pro Gln
            980                 985                 990

Val Met Pro Thr Phe Leu Asn Val  Ile Arg Val Cys Asp  Gly Ala Ile
        995                 1000                1005

Arg Glu  Phe Leu Phe Gln Gln  Leu Gly Met Leu Val  Ser Phe Val
    1010                1015                1020

Lys Ser  His Ile Arg Pro Tyr  Met Asp Glu Ile Val  Thr Leu Met
    1025                1030                1035

Arg Glu  Phe Trp Val Met Asn  Thr Ser Ile Gln Ser  Thr Ile Ile
    1040                1045                1050

Leu Leu  Ile Glu Gln Ile Val  Val Ala Leu Gly Gly  Glu Phe Lys
    1055                1060                1065

Leu Tyr  Leu Pro Gln Leu Ile  Pro His Met Leu Arg  Val Phe Met
    1070                1075                1080

His Asp  Asn Ser Pro Gly Arg  Ile Val Ser Ile Lys  Leu Leu Ala
    1085                1090                1095
```

```
Ala Ile  Gln Leu Phe Gly Ala  Asn Leu Asp Asp Tyr  Leu His Leu
    1100                1105                1110

Leu Leu  Pro Pro Ile Val Lys  Leu Phe Asp Ala Pro  Glu Ala Pro
    1115                1120                1125

Leu Pro  Ser Arg Lys Ala Ala  Leu Glu Thr Val Asp  Arg Leu Thr
    1130                1135                1140

Glu Ser  Leu Asp Phe Thr Asp  Tyr Ala Ser Arg Ile  Ile His Pro
    1145                1150                1155

Ile Val  Arg Thr Leu Asp Gln  Ser Pro Glu Leu Arg  Ser Thr Ala
    1160                1165                1170

Met Asp  Thr Leu Ser Ser Leu  Val Phe Gln Leu Gly  Lys Lys Tyr
    1175                1180                1185

Gln Ile  Phe Ile Pro Met Val  Asn Lys Val Leu Val  Arg His Arg
    1190                1195                1200

Ile Asn  His Gln Arg Tyr Asp  Val Leu Ile Cys Arg  Ile Val Lys
    1205                1210                1215

Gly Tyr  Thr Leu Ala Asp Glu  Glu Glu Asp Pro Leu  Ile Tyr Gln
    1220                1225                1230

His Arg  Met Leu Arg Ser Gly  Gln Gly Asp Ala Leu  Ala Ser Gly
    1235                1240                1245

Pro Val  Glu Thr Gly Pro Met  Lys Lys Leu His Val  Ser Thr Ile
    1250                1255                1260

Asn Leu  Gln Lys Ala Trp Gly  Ala Ala Arg Arg Val  Ser Lys Asp
    1265                1270                1275

Asp Trp  Leu Glu Trp Leu Arg  Arg Leu Ser Leu Glu  Leu Leu Lys
    1280                1285                1290

Asp Ser  Ser Ser Pro Ser Leu  Arg Ser Cys Trp Ala  Leu Ala Gln
    1295                1300                1305

Ala Tyr  Asn Pro Met Ala Arg  Asp Leu Phe Asn Ala  Ala Phe Val
    1310                1315                1320

Ser Cys  Trp Ser Glu Leu Asn  Glu Asp Gln Gln Asp  Glu Leu Ile
```

```
    1325                1330                1335

Arg Ser  Ile Glu Leu Ala Leu  Thr Ser Gln Asp Ile  Ala Glu Val
    1340                1345                1350

Thr Gln  Thr Leu Leu Asn Leu  Ala Glu Phe Met Glu  His Ser Asp
    1355                1360                1365

Lys Gly  Pro Leu Pro Leu Arg  Asp Asp Asn Gly Ile  Val Leu Leu
    1370                1375                1380

Gly Glu  Arg Ala Ala Lys Cys  Arg Ala Tyr Ala Lys  Ala Leu His
    1385                1390                1395

Tyr Lys  Glu Leu Glu Phe Gln  Lys Gly Pro Thr Pro  Ala Ile Leu
    1400                1405                1410

Glu Ser  Leu Ile Ser Ile Asn  Asn Lys Leu Gln Gln  Pro Glu Ala
    1415                1420                1425

Ala Ala  Gly Val Leu Glu Tyr  Ala Met Lys His Phe  Gly Glu Leu
    1430                1435                1440

Glu Ile  Gln Ala Thr Trp Tyr  Glu Lys Leu His Glu  Trp Glu Asp
    1445                1450                1455

Ala Leu  Val Ala Tyr Asp Lys  Lys Met Asp Thr Asn  Lys Asp Asp
    1460                1465                1470

Pro Glu  Leu Met Leu Gly Arg  Met Arg Cys Leu Glu  Ala Leu Gly
    1475                1480                1485

Glu Trp  Gly Gln Leu His Gln  Gln Cys Cys Glu Lys  Trp Thr Leu
    1490                1495                1500

Val Asn  Asp Glu Thr Gln Ala  Lys Met Ala Arg Met  Ala Ala Ala
    1505                1510                1515

Ala Ala  Trp Gly Leu Gly Gln  Trp Asp Ser Met Glu  Glu Tyr Thr
    1520                1525                1530

Cys Met  Ile Pro Arg Asp Thr  His Asp Gly Ala Phe  Tyr Arg Ala
    1535                1540                1545

Val Leu  Ala Leu His Gln Asp  Leu Phe Ser Leu Ala  Gln Gln Cys
    1550                1555                1560
```

```
Ile Asp  Lys Ala Arg Asp Leu  Leu Asp Ala Glu Leu  Thr Ala Met
    1565                1570                1575

Ala Gly  Glu Ser Tyr Ser Arg  Ala Tyr Gly Ala Met  Val Ser Cys
    1580                1585                1590

His Met  Leu Ser Glu Leu Glu  Glu Val Ile Gln Tyr  Lys Leu Val
    1595                1600                1605

Pro Glu  Arg Arg Glu Ile Ile  Arg Gln Ile Trp Trp  Glu Arg Leu
    1610                1615                1620

Gln Gly  Cys Gln Arg Ile Val  Glu Asp Trp Gln Lys  Ile Leu Met
    1625                1630                1635

Val Arg  Ser Leu Val Val Ser  Pro His Glu Asp Met  Arg Thr Trp
    1640                1645                1650

Leu Lys  Tyr Ala Ser Leu Cys  Gly Lys Ser Gly Arg  Leu Ala Leu
    1655                1660                1665

Ala His  Lys Thr Leu Val Leu  Leu Leu Gly Val Asp  Pro Ser Arg
    1670                1675                1680

Gln Leu  Asp His Pro Leu Pro  Thr Val His Pro Gln  Val Thr Tyr
    1685                1690                1695

Ala Tyr  Met Lys Asn Met Trp  Lys Ser Ala Arg Lys  Ile Asp Ala
    1700                1705                1710

Phe Gln  His Met Gln His Phe  Val Gln Thr Met Gln  Gln Gln Ala
    1715                1720                1725

Gln His  Ala Ile Ala Thr Glu  Asp Gln Gln His Lys  Gln Glu Leu
    1730                1735                1740

His Lys  Leu Met Ala Arg Cys  Phe Leu Lys Leu Gly  Glu Trp Gln
    1745                1750                1755

Leu Asn  Leu Gln Gly Ile Asn  Glu Ser Thr Ile Pro  Lys Val Leu
    1760                1765                1770

Gln Tyr  Tyr Ser Ala Ala Thr  Glu His Asp Arg Ser  Trp Tyr Lys
    1775                1780                1785
```

```
Ala Trp  His Ala Trp Ala Val  Met Asn Phe Glu Ala  Val Leu His
    1790                 1795                 1800

Tyr Lys  His Gln Asn Gln Ala  Arg Asp Glu Lys Lys  Lys Leu Arg
    1805                 1810                 1815

His Ala  Ser Gly Ala Asn Ile  Thr Asn Ala Thr Thr  Ala Ala Thr
    1820                 1825                 1830

Thr Ala  Ala Thr Ala Thr Thr  Thr Ala Ser Thr Glu  Gly Ser Asn
    1835                 1840                 1845

Ser Glu  Ser Glu Ala Glu Ser  Thr Glu Asn Ser Pro  Thr Pro Ser
    1850                 1855                 1860

Pro Leu  Gln Lys Lys Val Thr  Glu Asp Leu Ser Lys  Thr Leu Leu
    1865                 1870                 1875

Met Tyr  Thr Val Pro Ala Val  Gln Gly Phe Phe Arg  Ser Ile Ser
    1880                 1885                 1890

Leu Ser  Arg Gly Asn Asn Leu  Gln Asp Thr Leu Arg  Val Leu Thr
    1895                 1900                 1905

Leu Trp  Phe Asp Tyr Gly His  Trp Pro Asp Val Asn  Glu Ala Leu
    1910                 1915                 1920

Val Glu  Gly Val Lys Ala Ile  Gln Ile Asp Thr Trp  Leu Gln Val
    1925                 1930                 1935

Ile Pro  Gln Leu Ile Ala Arg  Ile Asp Thr Pro Arg  Pro Leu Val
    1940                 1945                 1950

Gly Arg  Leu Ile His Gln Leu  Leu Thr Asp Ile Gly  Arg Tyr His
    1955                 1960                 1965

Pro Gln  Ala Leu Ile Tyr Pro  Leu Thr Val Ala Ser  Lys Ser Thr
    1970                 1975                 1980

Thr Thr  Ala Arg His Asn Ala  Ala Asn Lys Ile Leu  Lys Asn Met
    1985                 1990                 1995

Cys Glu  His Ser Asn Thr Leu  Val Gln Gln Ala Met  Met Val Ser
    2000                 2005                 2010
```

```
Glu Glu  Leu Ile Arg Val Ala  Ile Leu Trp His Glu  Met Trp His
    2015                 2020                 2025

Glu Gly  Leu Glu Glu Ala Ser  Arg Leu Tyr Phe Gly  Glu Arg Asn
    2030                 2035                 2040

Val Lys  Gly Met Phe Glu Val  Leu Glu Pro Leu His  Ala Met Met
    2045                 2050                 2055

Glu Arg  Gly Pro Gln Thr Leu  Lys Glu Thr Ser Phe  Asn Gln Ala
    2060                 2065                 2070

Tyr Gly  Arg Asp Leu Met Glu  Ala Gln Glu Trp Cys  Arg Lys Tyr
    2075                 2080                 2085

Met Lys  Ser Gly Asn Val Lys  Asp Leu Thr Gln Ala  Trp Asp Leu
    2090                 2095                 2100

Tyr Tyr  His Val Phe Arg Arg  Ile Ser Lys Gln Leu  Pro Gln Leu
    2105                 2110                 2115

Thr Ser  Leu Glu Leu Gln Tyr  Val Ser Pro Lys Leu  Leu Met Cys
    2120                 2125                 2130

Arg Asp  Leu Glu Leu Ala Val  Pro Gly Thr Tyr Asp  Pro Asn Gln
    2135                 2140                 2145

Pro Ile  Ile Arg Ile Gln Ser  Ile Ala Pro Ser Leu  Gln Val Ile
    2150                 2155                 2160

Thr Ser  Lys Gln Arg Pro Arg  Lys Leu Thr Leu Met  Gly Ser Asn
    2165                 2170                 2175

Gly His  Glu Phe Val Phe Leu  Leu Lys Gly His Glu  Asp Leu Arg
    2180                 2185                 2190

Gln Asp  Glu Arg Val Met Gln  Leu Phe Gly Leu Val  Asn Thr Leu
    2195                 2200                 2205

Leu Ala  Asn Asp Pro Thr Ser  Leu Arg Lys Asn Leu  Ser Ile Gln
    2210                 2215                 2220

Arg Tyr  Ala Val Ile Pro Leu  Ser Thr Asn Ser Gly  Leu Ile Gly
    2225                 2230                 2235

Trp Val  Pro His Cys Asp Thr  Leu His Ala Leu Ile  Arg Asp Tyr
```

```
    2240                2245                2250

Arg Glu  Lys Lys Lys Ile Leu  Leu Asn Ile Glu His  Arg Ile Met
    2255                2260                2265

Leu Arg  Met Ala Pro Asp Tyr  Asp His Leu Thr Leu  Met Gln Lys
    2270                2275                2280

Val Glu  Val Phe Glu His Ala  Val Asn Asn Thr Ala  Gly Asp Asp
    2285                2290                2295

Leu Ala  Lys Leu Leu Trp Leu  Lys Ser Pro Ser Ser  Glu Val Trp
    2300                2305                2310

Phe Asp  Arg Arg Thr Asn Tyr  Thr Arg Ser Leu Ala  Val Met Ser
    2315                2320                2325

Met Val  Gly Tyr Ile Leu Gly  Leu Gly Asp Arg His  Pro Ser Asn
    2330                2335                2340

Leu Met  Leu Asp Arg Leu Ser  Gly Lys Ile Leu His  Ile Asp Phe
    2345                2350                2355

Gly Asp  Cys Phe Glu Val Ala  Met Thr Arg Glu Lys  Phe Pro Glu
    2360                2365                2370

Lys Ile  Pro Phe Arg Leu Thr  Arg Met Leu Thr Asn  Ala Met Glu
    2375                2380                2385

Val Thr  Gly Leu Asp Gly Asn  Tyr Arg Ile Thr Cys  His Thr Val
    2390                2395                2400

Met Glu  Val Leu Arg Glu His  Lys Asp Ser Val Met  Ala Val Leu
    2405                2410                2415

Glu Ala  Phe Val Tyr Asp Pro  Leu Leu Asn Trp Arg  Leu Met Asp
    2420                2425                2430

Thr Asn  Thr Lys Gly Asn Lys  Arg Ser Arg Thr Arg  Thr Asp Ser
    2435                2440                2445

Tyr Ser  Ala Gly Gln Ser Val  Glu Ile Leu Asp Gly  Val Glu Leu
    2450                2455                2460

Gly Glu  Pro Ala His Lys Lys  Thr Gly Thr Thr Val  Pro Glu Ser
    2465                2470                2475
```

Ile His Ser Phe Ile Gly Asp Gly Leu Val Lys Pro Glu Ala Leu
    2480   2485   2490

Asn Lys Lys Ala Ile Gln Ile Ile Asn Arg Val Arg Asp Lys Leu
    2495   2500   2505

Thr Gly Arg Asp Phe Ser His Asp Asp Thr Leu Asp Val Pro Thr
    2510   2515   2520

Gln Val Glu Leu Leu Ile Lys Gln Ala Thr Ser His Glu Asn Leu
    2525   2530   2535

Cys Gln Cys Tyr Ile Gly Trp Cys Pro Phe Trp
    2540   2545

<210> 2
<211> 8733
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 2
gctcccggct tagaggacag cggggaaggc gggcggtggg gcaggggggcc tgaagcggcg   60

gtaccggtgc tggcggcggc agctgaggcc ttggccgaag ccgcgcgaac ctcagggcaa   120

gatgcttgga accggacctg ccgccgccac caccgctgcc accacatcta gcaatgtgag   180

cgtcctgcag cagtttgcca gtggcctaaa gagccggaat gaggaaacca gggccaaagc   240

cgccaaggag ctccagcact atgtcaccat ggaactccga gagatgagtc aagaggagtc   300

tactcgcttc tatgaccaac tgaaccatca cattttgaa ttggtttcca gctcagatgc   360

caatgagagg aaaggtggca tcttggccat agctagcctc ataggagtgg aaggtgggaa   420

tgccacccga attggcagat ttgccaacta tcttcggaac ctcctcccct ccaatgaccc   480

agttgtcatg gaaatggcat ccaaggccat tggccgtctt gccatggcag gggacacttt   540

taccgctgag tacgtggaat ttgaggtgaa gcgagccctg gaatggctgg gtgctgaccg   600

caatgagggc cggagacatg cagctgtcct ggttctccgt gagctggcca tcagcgtccc   660

taccttcttc ttccagcaag tgcaaccctt ctttgacaac atttttgtgg ccgtgtggga   720

ccccaaacag gccatccgtg agggagctgt agccgccctt cgtgcctgtc tgattctcac   780

aacccagcgt gagccgaagg agatgcagaa gcctcagtgg tacaggcaca catttgaaga   840

agcagagaag ggatttgatg agaccttggc caaagagaag ggcatgaatc gggatgatcg   900

gatccatgga gccttgttga tccttaacga gctggtccga atcagcagca tggagggaga   960

gcgtctgaga gaagaaatgg aagaaatcac acagcagcag ctggtacacg acaagtactg   1020

caaagatctc atgggcttcg gaacaaaacc tcgtcacatt acccccttca ccagtttcca 1080

ggctgtacag ccccagcagt caaatgcctt ggtggggctg ctggggtaca gctctcacca 1140

aggcctcatg ggatttggga cctcccccag tccagctaag tccaccctgg tggagagccg 1200

gtgttgcaga gacttgatgg aggagaaatt tgatcaggtg tgccagtggg tgctgaaatg 1260

caggaatagc aagaactcgc tgatccaaat gacaatcctt aatttgttgc cccgcttggc 1320

tgcattccga ccttctgcct tcacagatac ccagtatctc caagatacca tgaaccatgt 1380

cctaagctgt gtcaagaagg agaaggaacg tacagcggcc ttccaagccc tggggctact 1440

ttctgtggct gtgaggtctg agtttaaggt ctatttgcct cgcgtgctgg acatcatccg 1500

agcggccctg cccccaaagg acttcgccca taagaggcag aaggcaatgc aggtggatgc 1560

cacagtcttc acttgcatca gcatgctggc tcgagcaatg gggccaggca tccagcagga 1620

tatcaaggag ctgctggagc ccatgctggc agtgggacta agccctgccc tcactgcagt 1680

gctctacgac ctgagccgtc agattccaca gctaaagaag gacattcaag atgggctact 1740

gaaaatgctg tccctggtcc ttatgcacaa acccccttcgc cacccaggca tgcccaaggg 1800

cctggcccat cagctggcct ctcctggcct cacgaccctc cctgaggcca gcgatgtggg 1860

cagcatcact cttgccctcc gaacgcttgg cagctttgaa tttgaaggcc actctctgac 1920

ccaatttgtt cgccactgtg cggatcattt cctgaacagt gagcacaagg agatccgcat 1980

ggaggctgcc cgcacctgct cccgcctgct cacaccctcc atccacctca tcagtggcca 2040

tgctcatgtg gttagccaga ccgcagtgca agtggtggca gatgtgctta gcaaactgct 2100

cgtagttggg ataacagatc ctgaccctga cattcgctac tgtgtcttgg cgtccctgga 2160

cgagcgcttt gatgcacacc tggcccaggc ggagaacttg caggccttgt ttgtggctct 2220

gaatgaccag gtgtttgaga tccgggagct ggccatctgc actgtgggcc gactcagtag 2280

catgaaccct gcctttgtca tgcctttcct gcgcaagatg ctcatccaga ttttgacaga 2340

gttggagcac agtgggattg gaagaatcaa agagcagagt gcccgcatgc tggggcacct 2400

ggtctccaat gccccccgac tcatccgccc ctacatggag cctattctga aggcattaat 2460

tttgaaactg aaagatccag accctgatcc aaacccaggt gtgatcaata atgtcctggc 2520

aacaatagga gaattggcac aggttagtgg cctggaaatg aggaaatggg ttgatgaact 2580

ttttattatc atcatggaca tgctccagga ttcctctttg ttggccaaaa ggcaggtggc 2640

tctgtggacc ctgggacagt tggtggccag cactggctat gtagtagagc cctacaggaa 2700

gtaccctact ttgcttgagg tgctactgaa ttttctgaag actgagcaga accagggtac 2760

acgcagagag gccatccgtg tgttagggct tttaggggct ttggatcctt acaagcacaa 2820

agtgaacatt ggcatgatag accagtcccg ggatgcctct gctgtcagcc tgtcagaatc 2880

caagtcaagt caggattcct ctgactatag cactagtgaa atgctggtca acatgggaaa 2940

cttgcctctg gatgagttct acccagctgt gtccatggtg gccctgatgc ggatcttccg 3000

agaccagtca ctctctcatc atcacaccat ggttgtccag gccatcacct tcatcttcaa 3060

gtccctggga ctcaaatgtg tgcagttcct gccccaggtc atgcccacgt tccttaacgt 3120

cattcgagtc tgtgatgggg ccatccggga atttttgttc cagcagctgg gaatgttggt 3180

gtcctttgtg aagagccaca tcagacctta tatggatgaa atagtcaccc tcatgagaga 3240

attctgggtc atgaacacct caattcagag cacgatcatt cttctcattg agcaaattgt 3300

ggtagctctt gggggtgaat ttaagctcta cctgccccag ctgatcccac acatgctgcg 3360

tgtcttcatg catgacaaca gcccaggccg cattgtctct atcaagttac tggctgcaat 3420

ccagctgttt ggcgccaacc tggatgacta cctgcattta ctgctgcctc ctattgttaa 3480

gttgtttgat gcccctgaag ctccactgcc atctcgaaag gcagcgctag agactgtgga 3540

ccgcctgacg gagtccctgg atttcactga ctatgcctcc cggatcattc accctattgt 3600

tcgaacactg gaccagagcc cagaactgcg ctccacagcc atggacacgc tgtcttcact 3660

tgtttttcag ctggggaaga agtaccaaat tttcattcca atggtgaata aagttctggt 3720

gcgacaccga atcaatcatc agcgctatga tgtgctcatc tgcagaattg tcaagggata 3780

cacacttgct gatgaagagg aggatccttt gatttaccag catcggatgc ttaggagtgg 3840

ccaaggggat gcattggcta gtggaccagt ggaaacagga cccatgaaga aactgcacgt 3900

cagcaccatc aacctccaaa aggcctgggg cgctgccagg agggtctcca aagatgactg 3960

gctggaatgg ctgagacggc tgagcctgga gctgctgaag gactcatcat cgccctccct 4020

gcgctcctgc tgggccctgg cacaggccta caacccgatg gccagggatc tcttcaatgc 4080

tgcatttgtg tcctgctggt ctgaactgaa tgaagatcaa caggatgagc tcatcagaag 4140

catcgagttg gccctcacct cacaagacat cgctgaagtc acacagaccc tcttaaactt 4200

ggctgaattc atggaacaca gtgacaaggg ccccctgcca ctgagagatg acaatggcat 4260

tgttctgctg ggtgagagag ctgccaagtg ccgagcatat gccaaagcac tacactacaa 4320

agaactggag ttccagaaag gccccacccc tgccattcta gaatctctca tcagcattaa 4380

taataagcta cagcagccgg aggcagcggc cggagtgtta gaatatgcca tgaaacactt 4440

tggagagctg gagatccagg ctacctggta tgagaaactg cacgagtggg aggatgccct 4500

tgtggcctat gacaagaaaa tggacaccaa caaggacgac ccagagctga tgctgggccg 4560

catgcgctgc ctcgaggcct tgggggaatg gggtcaactc caccagcagt gctgtgaaaa 4620

gtggaccctg gttaatgatg agacccaagc caagatggcc cggatggctg ctgcagctgc 4680

atggggttta ggtcagtggg acagcatgga agaatacacc tgtatgatcc ctcgggacac 4740

ccatgatggg gcattttata gagctgtgct ggcactgcat caggacctct tctccttggc 4800

acaacagtgc attgacaagg ccagggacct gctggatgct gaattaactg cgatggcagg 4860

agagagttac agtcgggcat atggggccat ggtttcttgc cacatgctgt ccgagctgga 4920

ggaggttatc cagtacaaac ttgtccccga gcgacgagag atcatccgcc agatctggtg 4980

ggagagactg cagggctgcc agcgtatcgt agaggactgg cagaaaatcc ttatggtgcg 5040

gtcccttgtg gtcagccctc atgaagacat gagaacctgg ctcaagtatg caagcctgtg 5100

cggcaagagt ggcaggctgg ctcttgctca taaaacttta gtgttgctcc tgggagttga 5160

tccgtctcgg caacttgacc atcctctgcc aacagttcac cctcaggtga cctatgccta 5220

catgaaaaac atgtggaaga gtgcccgcaa gatcgatgcc ttccagcaca tgcagcattt 5280

tgtccagacc atgcagcaac aggcccagca tgccatcgct actgaggacc agcagcataa 5340

gcaggaactg cacaagctca tggcccgatg cttcctgaaa cttggagagt ggcagctgaa 5400

tctacagggc atcaatgaga gcacaatccc caaagtgctg cagtactaca gcgccgccac 5460

agagcacgac cgcagctggt acaaggcctg gcatgcgtgg gcagtgatga acttcgaagc 5520

tgtgctacac tacaaacatc agaaccaagc ccgcgatgag aagaagaaac tgcgtcatgc 5580

cagcggggcc aacatcacca acgccaccac tgccgccacc acggccgcca ctgccaccac 5640

cactgccagc accgagggca gcaacagtga gagcgaggcc gagagcaccg agaacagccc 5700

caccccatcg ccgctgcaga agaaggtcac tgaggatctg tccaaaaccc tcctgatgta 5760

cacggtgcct gccgtccagg gcttcttccg ttccatctcc ttgtcacgag gcaacaacct 5820

ccaggataca ctcagagttc tcaccttatg gtttgattat ggtcactggc cagatgtcaa 5880

tgaggcctta gtggaggggg tgaaagccat ccagattgat acctggctac aggttatacc 5940

tcagctcatt gcaagaattg atacgcccag acccttggtg ggacgtctca ttcaccagct 6000

tctcacagac attggtcggt accaccccca ggccctcatc tacccactga cagtggcttc 6060

taagtctacc acgacagccc ggcacaatgc agccaacaag attctgaaga acatgtgtga 6120

gcacagcaac accctggtcc agcaggccat gatggtgagc gaggagctga tccgagtggc 6180

catcctctgg catgagatgt ggcatgaagg cctggaagag gcatctcgtt tgtactttgg 6240

ggaaaggaac gtgaaaggca tgtttgaggt gctggagccc ttgcatgcta tgatggaacg 6300

gggcccccag actctgaagg aaacatcctt taatcaggcc tatggtcgag atttaatgga 6360

ggcccaagag tggtgcagga agtacatgaa atcagggaat gtcaaggacc tcacccaagc 6420

ctgggacctc tattatcatg tgttccgacg aatctcaaag cagctgcctc agctcacatc 6480

cttagagctg caatatgttt ccccaaaact tctgatgtgc cgggaccttg aattggctgt 6540

gccaggaaca tatgacccca accagccaat cattcgcatt cagtccatag caccgtcttt 6600

gcaagtcatc acatccaagc agaggccccg gaaattgaca cttatgggca gcaacggaca 6660

tgagtttgtt ttccttctaa aaggccatga agatctgcgc caggatgagc gtgtgatgca 6720

gctcttcggc ctggttaaca cccttctggc caatgaccca acatctcttc ggaaaaacct 6780

cagcatccag agatacgctg tcatcccttt atcgaccaac tcgggcctca ttggctgggt 6840

tccccactgt gacacactgc acgccctcat ccgggactac agggagaaga agaagatcct 6900

tctcaacatc gagcatcgca tcatgttgcg gatggctccg gactatgacc acttgactct 6960

gatgcagaag gtggaggtgt ttgagcatgc cgtcaataat acagctgggg acgacctggc 7020

caagctgctg tggctgaaaa gccccagctc cgaggtgtgg tttgaccgaa gaaccaatta 7080

tacccgttct ttagcggtca tgtcaatggt tgggtatatt ttaggcctgg gagatagaca 7140

cccatccaac ctgatgctgg accgtctgag tgggaagatc ctgcacattg actttgggga 7200

ctgctttgag gttgctatga cccgagagaa gtttccagag aagattccat ttagactaac 7260

aagaatgttg accaatgcta tggaggttac aggcctggat ggcaactaca gaatcacatg 7320

ccacacagtg atggaggtgc tgcgagagca caaggacagt gtcatggccg tgctggaagc 7380

ctttgtctat gacccttgc tgaactggag gctgatggac acaaatacca aaggcaacaa 7440

gcgatcccga acgaggacgg attcctactc tgctggccag tcagtcgaaa ttttggacgg 7500

tgtggaactt ggagagccag cccataagaa aacggggacc acagtgccag aatctattca 7560

ttctttcatt ggagacggtt tggtgaaacc agaggcccta aataagaaag ctatccagat 7620

tattaacagg gttcgagata agctcactgg tcgggacttc tctcatgatg acactttgga 7680

tgttccaacg caagttgagc tgctcatcaa acaagcgaca tcccatgaaa acctctgcca 7740

gtgctatatt ggctggtgcc ctttctggta actggaggcc cagatgtgcc catcacgttt 7800

tttctgaggc ttttgtactt tagtaaatgc ttccactaaa ctgaaaccat ggtgagaaag 7860

tttgactttg ttaaatattt tgaaatgtaa atgaaaagaa ctactgtata ttaaaagttg 7920

gtttgaacca actttctagc tgctgttgaa gaatatattg tcagaaacac aaggcttgat 7980

ttggttccca ggacagtgaa acatagtaat accacgtaaa tcaagccatt cattttgggg 8040

aacagaagat ccataacttt agaaatacgg gttttgactt aactcacaag agaactcatc 8100

ataagtactt gctgatggaa gaatgaccta gttgctcctc tcaacatggg tacagcaaac 8160

tcagcacagc caagaagcct caggtcgtgg agaacatgga ttaggatcct agactgtaaa 8220

gacacagaag atgctgacct caccctgcc acctatccca agacctcact ggtctgtgga 8280

cagcagcaga aatgtttgca agataggcca aaatgagtac aaaaggtctg tcttccatca 8340

gacccagtga tgctgcgact cacacgcttc aattcaagac ctgaccgcta gtagggaggt 8400

ttattcagat cgctggcagc ctcggctgag cagatgcaca gaggggatca ctgtgcagtg 8460

ggaccaccct cactggcctt ctgcagcagg gttctgggat gttttcagtg gtcaaaatac 8520

tctgtttaga gcaagggctc agaaaacaga aatactgtca tggaggtgct gaacacaggg 8580

aaggtctggt acatattgga aattatgagc agaacaaata ctcaactaaa tgcacaaagt 8640

ataaagtgta gccatgtcta gacaccatgt tgtatcagaa taatttttgt gccaataaat 8700

gacatcagaa ttttaaacat atgtaaaaaa aaa 8733

<210> 3
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe
1 5 10 15

Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu
20 25 30

Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys
35 40 45

Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val
50 55 60

Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp
65 70 75 80

Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala
85 90 95

Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu
100 105

<210> 4
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ser Gly Gly Ser Ser Cys Ser Gln Thr Pro Ser Arg Ala Ile Pro
1 5 10 15

```
Ala Thr Arg Arg Val Val Leu Gly Asp Gly Val Gln Leu Pro Pro Gly
            20                  25                  30

Asp Tyr Ser Thr Thr Pro Gly Gly Thr Leu Phe Ser Thr Thr Pro Gly
        35                  40                  45

Gly Thr Arg Ile Ile Tyr Asp Arg Lys Phe Leu Met Glu Cys Arg Asn
    50                  55                  60

Ser Pro Val Thr Lys Thr Pro Pro Arg Asp Leu Pro Thr Ile Pro Gly
65                  70                  75                  80

Val Thr Ser Pro Ser Ser Asp Glu Pro Pro Met Glu Ala Ser Gln Ser
                85                  90                  95

His Leu Arg Asn Ser Pro Glu Asp Lys Arg Ala Gly Gly Glu Glu Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Met Asp Ile
        115


<210>  5
<211>  480
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  5

Met Ser Asp Val Ala Ile Val Lys Glu Gly Trp Leu His Lys Arg Gly
1               5                   10                  15

Glu Tyr Ile Lys Thr Trp Arg Pro Arg Tyr Phe Leu Leu Lys Asn Asp
            20                  25                  30

Gly Thr Phe Ile Gly Tyr Lys Glu Arg Pro Gln Asp Val Asp Gln Arg
        35                  40                  45

Glu Ala Pro Leu Asn Asn Phe Ser Val Ala Gln Cys Gln Leu Met Lys
    50                  55                  60

Thr Glu Arg Pro Arg Pro Asn Thr Phe Ile Ile Arg Cys Leu Gln Trp
65                  70                  75                  80

Thr Thr Val Ile Glu Arg Thr Phe His Val Glu Thr Pro Glu Glu Arg
                85                  90                  95

Glu Glu Trp Thr Thr Ala Ile Gln Thr Val Ala Asp Gly Leu Lys Lys
```

```
            100                 105                 110

Gln Glu Glu Glu Glu Met Asp Phe Arg Ser Gly Ser Pro Ser Asp Asn
        115                 120                 125

Ser Gly Ala Glu Glu Met Glu Val Ser Leu Ala Lys Pro Lys His Arg
    130                 135                 140

Val Thr Met Asn Glu Phe Glu Tyr Leu Lys Leu Leu Gly Lys Gly Thr
145                 150                 155                 160

Phe Gly Lys Val Ile Leu Val Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Tyr Tyr
                165                 170                 175

Ala Met Lys Ile Leu Lys Lys Glu Val Ile Val Ala Lys Asp Glu Val
            180                 185                 190

Ala His Thr Leu Thr Glu Asn Arg Val Leu Gln Asn Ser Arg His Pro
        195                 200                 205

Phe Leu Thr Ala Leu Lys Tyr Ser Phe Gln Thr His Asp Arg Leu Cys
    210                 215                 220

Phe Val Met Glu Tyr Ala Asn Gly Gly Glu Leu Phe Phe His Leu Ser
225                 230                 235                 240

Arg Glu Arg Val Phe Ser Glu Asp Arg Ala Arg Phe Tyr Gly Ala Glu
                245                 250                 255

Ile Val Ser Ala Leu Asp Tyr Leu His Ser Glu Lys Asn Val Val Tyr
            260                 265                 270

Arg Asp Leu Lys Leu Glu Asn Leu Met Leu Asp Lys Asp Gly His Ile
        275                 280                 285

Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Cys Lys Glu Gly Ile Lys Asp Gly Ala
    290                 295                 300

Thr Met Lys Thr Phe Cys Gly Thr Pro Glu Tyr Leu Ala Pro Glu Val
305                 310                 315                 320

Leu Glu Asp Asn Asp Tyr Gly Arg Ala Val Asp Trp Trp Gly Leu Gly
                325                 330                 335

Val Val Met Tyr Glu Met Met Cys Gly Arg Leu Pro Phe Tyr Asn Gln
            340                 345                 350
```

```
Asp His Glu Lys Leu Phe Glu Leu Ile Leu Met Glu Glu Ile Arg Phe
        355                 360                 365

Pro Arg Thr Leu Gly Pro Glu Ala Lys Ser Leu Leu Ser Gly Leu Leu
    370                 375                 380

Lys Lys Asp Pro Lys Gln Arg Leu Gly Gly Gly Ser Glu Asp Ala Lys
385                 390                 395                 400

Glu Ile Met Gln His Arg Phe Phe Ala Gly Ile Val Trp Gln His Val
                405                 410                 415

Tyr Glu Lys Lys Leu Ser Pro Pro Phe Lys Pro Gln Val Thr Ser Glu
            420                 425                 430

Thr Asp Thr Arg Tyr Phe Asp Glu Glu Phe Thr Ala Gln Met Ile Thr
        435                 440                 445

Ile Thr Pro Pro Asp Gln Asp Asp Ser Met Glu Cys Val Asp Ser Glu
    450                 455                 460

Arg Arg Pro His Phe Pro Gln Phe Ser Tyr Ser Ala Ser Gly Thr Ala
465                 470                 475                 480
```