

ANALOGOS DE RAPAMICINA Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a compuestos y métodos útiles para modular la actividad de mTORC1. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos proporcionados de la presente invención y métodos para usar tales composiciones en el tratamiento de diversos desordenes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El complejo 1 de mTOR (mTORC1) regula positivamente el crecimiento y la proliferación celular promoviendo muchos procesos anabólicos, incluida la biosíntesis de proteínas, lípidos y orgánulos, y limitando procesos catabólicos tales como la autofagia. Gran parte del conocimiento sobre la función de mTORC1 proviene del uso del macrólido bacteriano rapamicina. Al entrar en la célula, la rapamicina se une a la proteína de unión FK506 de 12 kDa (FKBP12) e interactúa con el dominio de unión a rapamicina (FRB) FKBP12 de mTOR, inhibiendo así las funciones de mTORC1 (Guertin, DA & Sabatini, DM Cancer Cell 12(1): 9-22 (2007)). En contraste con su efecto sobre mTORC1, FKBP12-rapamicina no puede interactuar físicamente con el complejo 2 de mTOR o inhibirlo de forma aguda (mTORC2) (Janinto, E. et al., Nat. Cell Bio., 6 (11): 1122-8 (2004) ; Sarbassov, DD y col., Curr. Biol. 14 (14): 1296-302 (2004)). Sobre la base de estas observaciones, mTORC1 y mTORC2 se han caracterizado, respectivamente, como complejos sensibles a rapamicina e insensibles a rapamicina. Sin embargo, este paradigma podría no ser del todo exacto, ya que el tratamiento crónico con rapamicina puede, en algunos casos, inhibir la actividad de mTORC2 bloqueando su ensamblaje (Sarbassov, DD et al., Mol. Cell, 22 (2): 159-68 (2006)). Además, informes recientes sugieren que importantes funciones de mTORC1 son resistentes a la inhibición por rapamicina (Choo, AY et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 105 (45): 17414-9 (2008); Feldman, ME et al. , PLoS Biol., 7 (2): e38 (2009); García-Martínez, JM et al., Biochem J., 421 (1): 29-42 (2009); Thoreen, CC et al., J. Biol. Chem., 284 (12): 8023 - 32 (2009)). Por tanto, la inhibición selectiva de mTORC1 permitiría el tratamiento de enfermedades que implican la desregulación de la síntesis de proteínas y el metabolismo celular. Además, esta comprensión detallada de la regulación de las vías de activación de mTORC1 permitirá el descubrimiento de nuevas estrategias para regular los procesos patológicos anormales mediante la modulación de la actividad de mTORC1 en todo su espectro de funciones.

[0003] Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales

desencadenadas por eventos como se describió anteriormente. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas.

[0004] El objetivo mecanicista del complejo de rapamicina 1 (mTORC1) es un regulador de crecimiento maestro que detecta diversas señales ambientales, tales como factores de crecimiento, estrés celular y niveles de nutrientes y energía. Cuyo se activa, mTORC1 fosforila sustratos que potencian los procesos anabólicos, como la traducción del ARNm y la síntesis de lípidos, y limita los catabólicos, como la autofagia. La desregulación de mTORC1 ocurre en un amplio espectro de enfermedades, incluyendo diabetes, epilepsia, neurodegeneración, respuesta inmune, crecimiento del músculo esquelético suprimido y cáncer, entre otras (Howell, J.J. *et al.*, *Biochem. Soc. Trans.*, 41: 906-12 (2013); Kim, S.G. *et al.*, *Molecular y cells*, 35(6): 463-73 (2013); Laplante, M. & Sabatini, D.M., *Cell*, 149(2): 274-93 (2012)).

[0005] La rapamicina se descubrió inicialmente como un metabolito antifúngico producido por *Streptomyces hygroscopicus* a partir de una muestra de suelo de la Isla de Pascua. Posteriormente, se descubrió que la rapamicina posee propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas en células de mamíferos, lo que despertó el interés por identificar el modo de acción de la rapamicina. Se demostró que la rapamicina es un potente inhibidor de la fosforilación de S6K1. Al mismo tiempo, se identificó el objetivo de la rapamicina (TOR) en levaduras y células animales. La rapamicina forma un complejo de ganancia de función con la proteína de unión a FK506 de 12 kDa (FKBP12), y este complejo se une y actúa específicamente como un inhibidor alostérico del complejo 1 (mTORC1) de TOR de mamífero (mTOR, también conocido como TOR mecanicista).

[0006] El análisis bioquímico y genético de mTOR ha demostrado que está presente en dos complejos funcionalmente distintos. Los componentes centrales de mTORC1 consisten en mTOR, letal para mamíferos con proteína 8 sec-13 (mLST8) y proteína asociada reguladora de TOR (Raptor). Los componentes adicionales incluyen la proteína que interactúa con mTOR que contiene el dominio DEP (DEPTOR) y el sustrato Akt rico en prolina de 40 kDa (PRAS40).

[0007] El núcleo del complejo mTOR 2 (mTORC2) está compuesto por mTOR, compañero insensible a la rapamicina de mTOR (Rictor), proteína 1 que interactúa con proteína quinasa activada por estrés (mSIN1) y mLST8. La proteína observada con rictor 1/2 (protor 1/2) y DEPTOR son componentes reguladores adicionales. La quinasa 1 S6 (S6K1) y la proteína 1 de unión al factor de inhibición eucariota eIF4E (4E-BP1) son dos sustratos bien

caracterizados de mTORC1 mientras que AKT es un sustrato bien caracterizado de mTORC2 (Li, J. et al., *Cell Met.*, 19 (3): 373-9 (2014)).

[0008] Debido a que FKBP12-rapamicina no se une a mTORC2, inicialmente se pensó que la rapamicina solo inhibía mTORC1 (Sarbasov, D.D. et al., *Curr. Biol.*, 14 (14): 1296-302 (2004)). Sin embargo, en 2006 se demostró que la rapamicina suprime el ensamblaje y la función de mTORC2 e inhibe pAkt (Sarbasov, D.D. et al., *Molecular Cell*, 22 (2): 159-68 (2006)). Se compararon los efectos de la rapamicina sobre la fosforilación de S473 de Akt (un sustrato de mTORC2) y de T389 de S6K1 (un sustrato de mTORC1) en múltiples líneas celulares. En las células PC3, HEK-293T, HeLa y H460, los tratamientos de 1 o 24 horas con rapamicina inhibieron la fosforilación de S6K1, de acuerdo con la inhibición de mTORC1. La inhibición selectiva de S6K1 por rapamicina debería conducir a un aumento de la fosforilación de Akt y, de hecho, esto es lo que se informa en las células HeLa. Sin embargo, en las células PC3, el fármaco disminuyó fuertemente la fosforilación de Akt, lo que sugiere que la rapamicina no es selectiva en esta línea celular. Se observa inhibición parcial de pAKT en células HEK-293T. En aproximadamente un tercio de las líneas celulares, la rapamicina provocó una inhibición fuerte o parcial de la fosforilación de Akt, mientras que el fármaco no afectó o aumentó la fosforilación de Akt en las demás. La inhibición de pAKT después de 24 horas también se observa en líneas celulares primarias y no transformadas que incluyen células endoteliales y musculares. También se demostró que la rapamicina inhibe pAkt *in vivo*, ya que los ratones tratados diariamente durante 1 semana con el fármaco habían disminuido la fosforilación de Akt en el timo, tejido adiposo, corazón y pulmón. Estos hallazgos demostraron que la inhibición de la fosforilación de Akt por la rapamicina es común y ocurre en líneas celulares normales, líneas celulares cancerosas e *in vivo*.

[0009] Fue concluido por Sarbasov et al. que la rapamicina y sus análogos (CCI 779, RAD001 también conocido como Everolimus, AP23573) pueden inhibir la función de mTORC2 en ciertas líneas celulares y tejidos. La inhibición de Akt mediada por rapamicina puede ayudar a explicar los efectos secundarios del fármaco. Por ejemplo, la rapamicina inhibe fuertemente la fosforilación de Akt en el tejido adiposo, un tipo de tejido en el que la actividad de Akt estimulada por insulina juega un papel importante en la supresión de la lipólisis. La inhibición de Akt por la rapamicina en los adipocitos puede permitir que la lipólisis permanezca alta incluso en presencia de insulina, lo que da como resultado la acumulación de ácidos grasos libres en el plasma que el hígado puede utilizar para generar triglicéridos, lo que proporciona un mecanismo molecular para la hiperlipidemia comúnmente visto en pacientes tratados con rapamicina.

[0010] Pereira *et al.* (Mol Cell Endocrinol., 355 (1): 96-105 (2012)) exploró los efectos de la rapamicina sobre la captación de glucosa y las proteínas de señalización de insulina en adipocitos obtenidos a través de biopsias de grasa en donantes humanos. A una concentración terapéutica (0,01 μ M), la rapamicina redujo la fosforilación Ser473 de AKT (PKB) y redujo la captación de glucosa en los adipocitos humanos a través de la señalización alterada de la insulina.

[0011] Lamming *et al.* (Science., 335 (6076): 1638-1643 (2012)) demostraron que la rapamicina interrumpió mTORC2 in vivo y que se requería mTORC2 para la supresión de la gluconeogénesis hepática mediada por insulina.

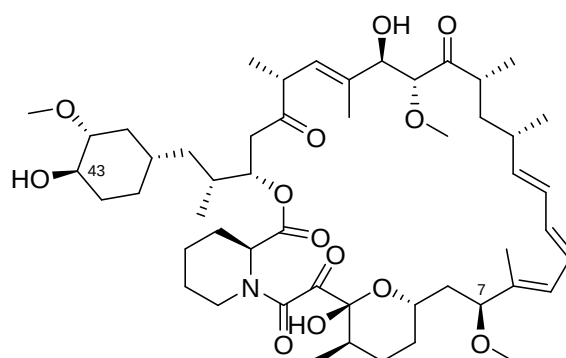
[0012] Se mostraron resultados similares en humanos. Di Paolo *et al.* publicó hallazgos similares en humanos (JASN, 17 (8): 2236-2244 (2006)). El principal objetivo de su estudio fue conocer el efecto de la exposición crónica a rapamicina sobre la activación de AKT, dado su papel crucial en la regulación del crecimiento y supervivencia celular, así como en la respuesta celular a nutrientes y factores de crecimiento. Descubrieron que la inhibición de mTOR se asoció con una marcada regulación a la baja de la fosforilación de AKT basal e inducida por insulina. La AKT es responsable principalmente de muchas de las acciones metabólicas de la insulina y, por lo tanto, concluyeron que la depresión de la activación de la AKT se correlacionó significativamente con el aumento de la resistencia a la insulina en los receptores de trasplante renal.

[0013] Kennedy *et al.* revisó recientemente el papel de mTORC1 y mTORC2 en el metabolismo y el envejecimiento (Cell Metab., 23 (6): 990–1003 (2016)).

[0014] Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos proporcionados inhiben mTORC1, pero no afectan a mTORC2 (medido por su impacto en pAKT) durante períodos de tiempo prolongados (por ejemplo, 8 horas, 24 horas, 30 horas y 48 horas). Esta nueva actividad se basa en la presencia de un grupo suficientemente gryo en la posición C-7 de la rapamicina y sus análogos. Pequeñas sustituciones en esta posición, como OMe, como se observa en rapamicina, OEt, OBn, no confieren selectividad sobre mTORC2 a las 24 horas. Los grupos de longitud media, como $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ u $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, muestran selectividad parcial sobre mTORC2 a las 24 horas, pero aún muestran cierto nivel de inhibición. En comparación, los grupos más grys, como los de la presente invención (por ejemplo, **I-19**), proporcionan una marcada selectividad sobre mTORC2 medida por el impacto de pAKT.

[0015] La ubicación de esta sustitución también es crítica para la selectividad observada. La introducción de sustituciones más grys en la posición 43, por ejemplo, no conduce a este perfil de selectividad único reivindicado en esta solicitud.

[0016] Para mayor claridad, la estructura de la rapamicina se reproduce a continuación con las posiciones C-7 y C-43 indicadas.



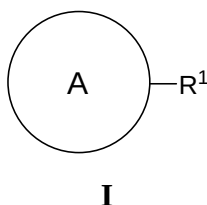
Rapamicina

[0017] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona nuevos análogos de rapamicina que son potentes inhibidores de mTORC1 medidos por pS6K. A diferencia de la rapamicina y el everolimus, estos compuestos no inhiben la pAKT en puntos de tiempo más prolongados (por ejemplo 24 y 48 horas). Estos compuestos también muestran una solubilidad mejorada y una farmacocinética mejorada en comparación con la rapamicina.

[0018] La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como inhibidor de mTORC1 puede ensayarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de mTORC1. Las condiciones detalladas para analizar un compuesto utilizado en esta invención como inhibidor de mTORC1 son bien conocidas por los expertos en la técnica. Dichos métodos se describen en detalle por Liu *et al.*, Cancer Research, 73 (8): 2574-86 (2013) y Liu *et al.*, J. Biological Chemistry 287 (13): 9742-52 (2012).

RESUMEN DE LA INVENCION

[0019] Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son eficaces como inhibidores de mTORC1. Dichos compuestos tienen la Fórmula general I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A y R¹ son como se definen y describen en el presente documento.

[0020] Los compuestos de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, desórdenes o condiciones asociadas con mTORC1. Tales enfermedades, desórdenes o condiciones incluyen las descritas en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

[0021] La **FIG. 1** muestra una comparación entre dos transferencias Western realizadas después de tratar células PC3 con rapamicina o un compuesto de la presente invención (**I-29**) durante 24 y 48 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 tanto para rapamicina como para **I-29** en ambos momentos. Por el contrario, la vía mTORC2, aunque inhibida por la rapamicina tanto a las 24 como a las 48 horas, no es inhibida por **I-29**, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0022] La **FIG. 2** muestra una comparación entre tres transferencias Western realizadas después de tratar células PC3 con rapamicina o un compuesto de la presente invención (**I-29**) durante 30, 15 o 5 minutos. La tinción indica una inhibición dependiente del tiempo de la vía mTORC1 tanto para rapamicina como para **I-29**.

[0023] La **FIG. 3** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con rapamicina, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus o un compuesto de la presente invención (**I-118**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para todos los compuestos y una moderada inhibición dependiente de la concentración de mTORC1 por **I-118**. De manera significativa, la rapamicina, el temsirolimus, el everolimus y el ridaforolimus muestran una inhibición dependiente de la dosis de la vía mTORC2, mientras que el **I-118** no inhibe la vía mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0024] La **FIG. 4** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con rapamicina o compuestos de la presente invención (**I-106**, **I-113** e **I-118**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para cada compuesto probado y ninguna inhibición de la fosforilación de 4E-BP1. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0025] La **FIG. 5** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con rapamicina o compuestos de la presente invención (**I-117**, **I-102**, **I-103** e **I-39**) durante

24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para cada compuesto probado y ninguna inhibición de la fosforilación de 4E-BP1. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0026] **FIG. 6** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con rapamicina o compuestos de la presente invención (**I-117**, **I-99**, **I-100** e **I-101**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para rapamicina **I-117**, **I-100** e **I-101**, y una inhibición apreciable dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-99**. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0027] La **FIG. 7** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con rapamicina o un compuesto de la presente invención (**I-117**) durante 24. La tinción indica una fuerte inhibición de la ruta mTORC1 por ambos compuestos probados. De manera significativa, el compuesto de la presente invención no inhibe mTORC2, como se demuestra por la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0028] **FIG. 8** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con rapamicina o compuestos de la presente invención (**I-39**, **I-101** e **I-99**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para rapamicina e **I-39**, y una inhibición apreciable dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-101** e **I-99**. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0029] La **FIG. 9** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con rapamicina o compuestos de la presente invención (**I-98** e **I-97**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para rapamicina e **I-98**, y una inhibición moderada dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-101** e **I-99**. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0030] La **FIG. 10** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con rapamicina o compuestos de la presente invención (**I-96** e **I-100**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para todos los compuestos probados. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0031] La **FIG. 11** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con rapamicina, everolimus o un compuesto de la presente invención (**I-7**) durante 90

minutos. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para rapamicina y everolimus, y una inhibición moderada dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-7**. De manera significativa, el compuesto de la presente invención no inhibe mTORC2, como se demuestra por la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0032] La **FIG. 12** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con rapamicina, everolimus o un compuesto de la presente invención (**I-7**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para rapamicina y everolimus, y una inhibición moderada dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-7**. De manera significativa, el compuesto de la presente invención no inhibe mTORC2, como se demuestra por la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0033] La **FIG. 13** muestra dos transferencias de Western realizadas después de tratar células Jurkat con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-29** e **I-117**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para todos los compuestos probados. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0034] La **FIG. 14** muestra dos transferencias de Western realizadas después de tratar células MEF de esclerosis tuberosa (TSC2) negativas (TSC -/-) con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-29**, **I-7** e **I-117**) durante 90 minutos. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus, **I-29** e **I-117**, y una inhibición apreciable dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-7**. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0035] La **FIG. 15** muestra dos transferencias Western realizadas después de tratar células MEF positivas (TSC +/+) de esclerosis tuberosa 2 (TSC2) con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-29**, **I-7** e **I-117**) durante 90 minutos. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus e **I-29**, inhibición moderada dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-117** e inhibición apreciable dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-7**. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0036] La **FIG. 16** muestra dos transferencias de Western realizadas después de tratar células MEF TSC -/- con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-29**, **I-7** e **I-117**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus, **I-29** e **I-117**, y una inhibición apreciable dependiente de la concentración de la vía mTORC1

para **I-7**. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0037] La **FIG. 17** muestra dos transferencias de Western realizadas después de tratar células MEF TSC $+/+$ con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-29** e **I-7**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus, una inhibición moderada dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-29** y una moderada inhibición dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-7**. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0038] La **FIG. 18** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF TSC $-/-$ con everolimus, rapamicina o compuestos de la presente invención (**I-2** e **I-92**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus, rapamicina e **I-2**, y una inhibición moderada dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-92**.

[0039] La **FIG. 19** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF TSC $+/+$ con everolimus, rapamicina o compuestos de la presente invención (**I-2** e **I-92**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus, rapamicina e inhibición moderada dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-2** e **I-92**. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0040] La **FIG. 20** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células TSC $+ / +$ MEF con everolimus, o compuestos de la presente invención (**I-20**, **I-29** e **I-36**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus y una inhibición moderada dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-20**, **I-29** e **I-36**. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0041] La **FIG. 21** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF TSC $+/+$ con everolimus, o compuestos de la presente invención (**I-35**, **I-7** e **I-26**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus y una inhibición modesta dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-35**, **I-7** e **I-26**. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0042] La **FIG. 22** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF TSC $+/+$ con everolimus, o compuestos de la presente invención (**I-9**, **I-97** e **I-98**) durante

24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus, moderada inhibición dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-9**, **I-97** e **I-98**. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0043] La **FIG. 23** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF TSC +/- con everolimus, o un compuesto de la presente invención (**I-91**) durante 90 minutos. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para rapamicina e **I-91**. Curiosamente, **I-91** exhibe cierta inhibición de mTORC2, como lo demuestra la inhibición de la fosforilación de Akt.

[0044] La **FIG. 24** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF TSC +/- con everolimus, o un compuesto de la presente invención (**I-91**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para rapamicina e **I-91**. Curiosamente, **I-91** exhibe cierta inhibición de mTORC2, como lo demuestra la inhibición de la fosforilación de Akt.

[0045] La **FIG. 25** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF TSC +/- con everolimus, o un compuesto de la presente invención (**I-105**) durante 90 minutos. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para rapamicina e **I-105**. De manera significativa, el compuesto de la presente invención no inhibe mTORC2, como se demuestra por la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0046] La **FIG. 26** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF TSC +/- con everolimus, o un compuesto de la presente invención (**I-105**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para rapamicina e **I-105**. De manera significativa, el compuesto de la presente invención no inhibe mTORC2, como se demuestra por la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0047] La **FIG. 27** muestra dos transferencias de Western realizadas después de tratar células PC3 con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-2** e **I-92**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para cada compuesto probado y ninguna inhibición de la fosforilación de 4E-BP1. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0048] La **FIG. 28** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células TSC + / + MEF con everolimus o un compuesto de la presente invención (**I-105**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para cada compuesto probado y ninguna inhibición de la fosforilación de 4E-BP1. De manera significativa, los compuestos

de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0049] La **FIG. 29** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF TSC +/- con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-90** e **I-110**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus e **I-90**, y una inhibición moderada dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-110**. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0050] La **FIG. 30** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF TSC +/- con everolimus o un compuesto de la presente invención (**I-115**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus y una inhibición moderada dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-115**. De manera significativa, el compuesto de la presente invención no inhibe mTORC2, como se demuestra por la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0051] La **FIG. 31** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF de tipo salvaje con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-105**, **I-117**, **I-29** e **I-90**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus y una inhibición moderada de la vía mTORC1 para **I-105**, **I-117**, **I-29** e **I-90**. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0052] La **FIG. 32** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF de tipo salvaje con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-105**, **I-117**, **I-29** e **I-90**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para cada compuesto analizado. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0053] La **FIG. 33** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF de tipo salvaje con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-85** e **I-83**) durante 90 minutos. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para cada compuesto analizado. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0054] La **FIG. 34** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células MEF de tipo salvaje con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-85** e **I-83**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para cada compuesto analizado. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no

inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0055] La **FIG. 35** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-85** e **I-83**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para cada compuesto analizado.

[0056] La **FIG. 36** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 y células MEF de tipo salvaje con everolimus o un compuesto de la presente invención (**I-115**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para cada compuesto probado en las células PC3, una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus en células WT MEF e inhibición moderada dependiente de la concentración de la vía mTORC1 para **I-115** en células MEF WT. De manera significativa, el compuesto de la presente invención no inhibe mTORC2, como se demuestra por la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0057] La **FIG. 37** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con everolimus, un compuesto de la presente invención (**I-117**), PEG cortos, everolimus en combinación con un PEG corto, o **I-117** en combinación con un PEG corto, durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para everolimus e **I-117**, solos y en combinación con un PEG corto. Los PEG cortos no mostraron por sí solos inhibición de mTORC1 o mTORC2. De manera significativa, el compuesto de la presente invención no inhibe mTORC2, ya sea solo o en combinación con un PEG corto, como se demuestra por la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0058] La **FIG. 38** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-71**, **I-73** e **I-75**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para todos los compuestos probados. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0059] La **FIG. 39** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-85** e **I-83**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para todos los compuestos probados. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0060] La **FIG. 40** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con everolimus o un compuesto de la presente invención (**I-65**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para ambos compuestos probados. De manera significativa, el compuesto de la presente invención no inhibe mTORC2, como se

demuestra por la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0061] La **FIG. 41** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-5**, **I-106** e **I-102**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para todos los compuestos probados. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0062] La **FIG. 42** muestra una transferencia de Western realizada después de tratar células PC3 con everolimus o compuestos de la presente invención (**I-75**, **I-71** e **I-62**) durante 24 horas. La tinción indica una fuerte inhibición de la vía mTORC1 para todos los compuestos probados. De manera significativa, los compuestos de la presente invención no inhiben mTORC2, como lo demuestra la falta de inhibición de la fosforilación de Akt.

[0063] La **FIG. 43** muestra el curso temporal de una prueba de tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina en ratones delgados C57Bl/6.

[0064] La **FIG. 44** muestra los resultados de una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal en ratones delgados C57Bl/6 durante el tratamiento crónico con rapamicina, **I-29** o vehículo. *** $P < 0,001$; **** $P < 0,0001$; un ANOVA y todas las barras indican la media y la DE.

[0065] La **FIG. 45** muestra el área bajo la curva (AUC) para el aclaramiento de glucosa en ratones C57Bl/6 delgados durante el tratamiento crónico con rapamicina, **I-29** o vehículo. *** $P < 0,001$; la prueba T y todas las barras indican la media y la DE.

[0066] La **FIG. 46** muestra tinción con rojo Sirius de tejido renal de un modelo de ratón AKI/CKD.

[0067] La **FIG. 47** muestra el porcentaje de área de fibrosis de tejido renal en un modelo de ratón con AKI/CKD después del tratamiento con everolimus, **I-29**, **I-117** o vehículo. * $P = 0,02$ en comparación con el vehículo, prueba t.

[0068] La **FIG. 48** muestra la expresión de ARNm de colágeno I en un modelo de ratón AKI/CKD después del tratamiento con vehículo o **I-29**. ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ vs. placebo; †† $P < 0,01$ vs. vehículo.

[0069] La **FIG. 49** muestra la expresión de ARNm de colágeno III en un modelo de ratón AKI/CKD después del tratamiento con vehículo o **I-29**. ** $P < 0,01$ vs. placebo; † $P < 0,05$ vs. vehículo.

[0070] La **FIG. 50** muestra la expresión de ARNm de fibronectina en un modelo de ratón AKI / CKD después del tratamiento con vehículo o **I-29**. ** $P < 0,01$ vs. placebo; † $P < 0,05$ vs. vehículo.

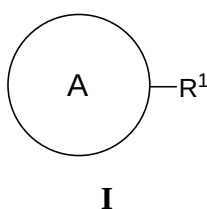
[0071] La **FIG. 51** muestra el área de tejido renal infiltrado por macrófagos en un modelo de ratón AKI / CKD después del tratamiento con vehículo o **I-29**. *P <0,05, ***P <0,001 frente vs. placebo; ††P <0,05 vs. vehículo.

[0072] La **FIG. 52** muestra el porcentaje de inhibición de la producción de IFN- γ en un ensayo MLR alogénico después del tratamiento con rapamicina, everolimus, **I-29** o **I-117**.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS REALIZACIONES

1. Descripción general de determinadas formas de realización de la invención:

[0073] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



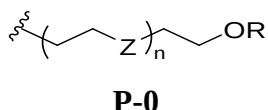
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

El anillo A es un derivado monovalente de rapamicina o un análogo (*es decir*, un rapálogo) de la misma.

en donde R¹ está unido al mismo en la posición hidroxilo C-7 de la rapamicina o un análogo de la misma;

R¹ es una cadena de hidrocarburo C3-30 monovalente saturada o insaturada lineal o ramificada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de metileno de R¹ están opcional e independientemente reemplazadas por -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -P(O)(R)₂, o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6-18 miembros que tiene 1-6 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o

R¹ se selecciona de la Fórmula **P-0**:



en donde:

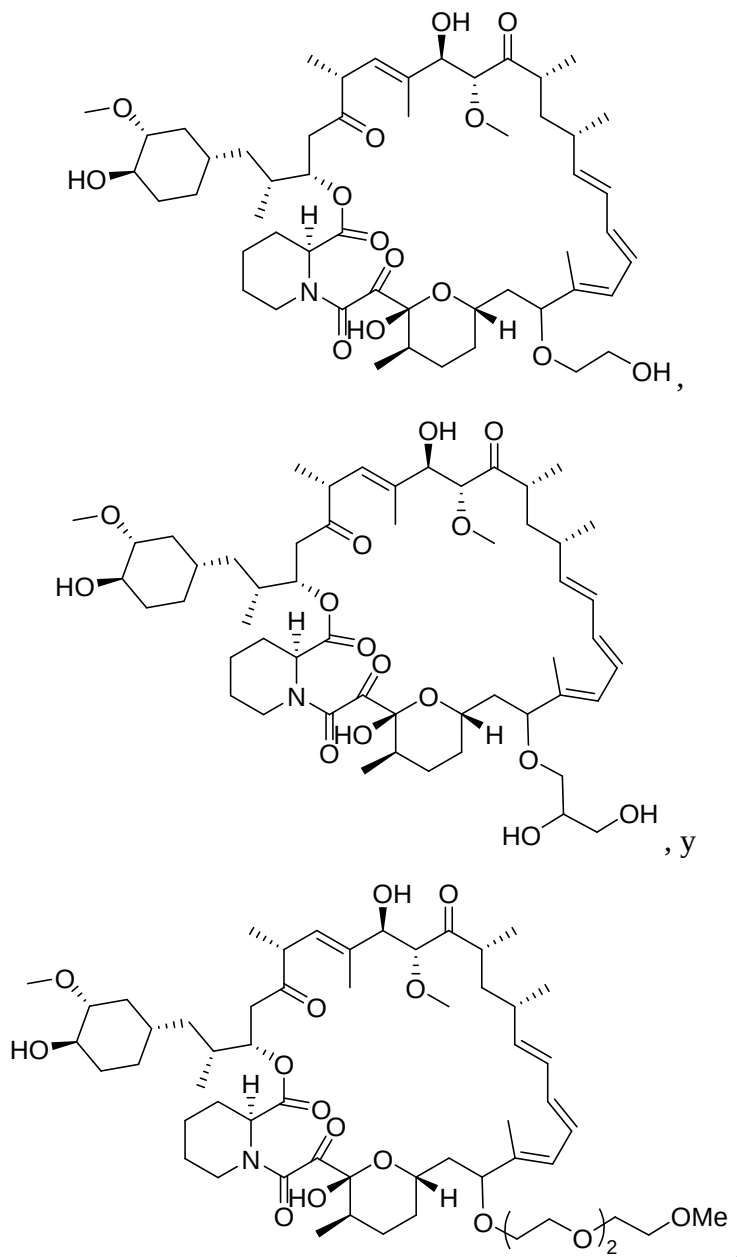
indica el punto de unión al anillo A;

cada Z es independientemente -O-, -S-, -NR- o -SO₂-;

n es de aproximadamente 2 a aproximadamente 300; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C1-6 opcionalmente sustituido

[0074] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I diferente a aquellos seleccionados de:



2. Compuestos y definiciones:

[0075] Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos en general en el presente documento, y que se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies descritas en el presente documento. Como se usa en este documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los propósitos de esta invención, los

elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Manual de química y física, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Química orgánica", Thomas Sorrell, Libros de ciencia universitaria, Sausalito: 1999, y "Química orgánica avanzada de March", 5a Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora en este documento como referencia.

[0076] El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, sin ramificar) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento como "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C_3 - C_6 monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno, alquino lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alqueno.

[0077] El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

[0078] El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

[0079] Como se usa en el presente documento, el término "cadena hidrocarbonada bivalente C_{1-8} (o C_{1-6}) saturada o insaturada, lineal o ramificada", se refiere a cadenas de

alquilenos, alquenilenos y alquinilenos bivalentes que son lineales o ramificadas como se define en el presente documento.

[0080] El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileo" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena de alquileo sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0081] El término "alquenileo" se refiere a un grupo alqueno bivalente. Una cadena de alquenileo sustituido es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0082] El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

[0083] El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más gree como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo". En determinadas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se usa en este documento, un grupo en el que un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

[0084] Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto más gree, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, o 9 átomos de anillo; que tienen 6, 10 o 14 π electrones compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo,

naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en este documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterociclilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar de manera intercambiable con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de cuyos términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en el que las porciones alquilo y heteroarilo, independientemente, están opcionalmente sustituidas.

[0085] Como se usa en este documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros estable o bicíclico de 7 a 10 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuyo se usa en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Por ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o ⁺NR (como en pirrolidinilo N sustituido).

[0086] Puede unirse un anillo heterocíclico a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilpirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente en este documento, y también incluyen grupos en los que un anillo heterociclilo está fusionado con uno o más arilo, heteroarilo o anillos cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo,

fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en el que las porciones alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas independientemente.

[0087] Como se usa en este documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento.

[0088] Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuyo más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en este documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados en este documento.

[0089] Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que puede estar sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-$

$N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(Alquileo C_{1-4} \text{ lineal o ramificado})O-N(R^\circ)_2$; o $-(Alquileo C_{1-4} \text{ lineal o ramificado})C(O)O-N(R^\circ)_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-(\text{anillo heteroarilo de 5-6 miembros})$, o un anillo arilo, parcialmente insaturado o saturado de 5 a 6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con sus átomos intermedios, forman un anillo mono o bicíclico de arilo, saturado, parcialmente insaturado de 3 a 12 miembros que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden estar sustituidos como se define a continuación.

[0090] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomyo dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios) son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(Alquileo C_{1-4} \text{ lineal o ramificado})C(O)OR^\bullet$, o $-SSR^\bullet$ en dodne cada $R^\bullet$ no está sustituido o cuyo está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de arilo, parcialmente insaturado o saturado de 5 a 6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=O$ y $=S$.

[0091] Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo arilo, parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en el que cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede ser sustituido como se define a continuación, o un anillo arilo no sustituido, saturado,

parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0092] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^\bullet$, $-(\text{halo}R^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{halo}R^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$, o $-\text{NO}_2$, en donde cada $R^\bullet$ no está sustituido o cuyo está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, un anillo de arilo, parcialmente insaturado o saturado de 5 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0093] Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^+$, $-\text{NR}^+_2$, $-\text{C}(\text{O})R^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})R^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})R^+$, $-\text{S}(\text{O})_2R^+$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^+_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^+_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^+_2$, o $-\text{N}(\text{R}^+)\text{S}(\text{O})_2R^+$; en donde cada R^+ es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, $-\text{OPh}$ no sustituido, un anillo de arilo, parcialmente insaturado o saturado de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^+ , tomadas junto con su átomo(s) intermedio(s) forman un anillo arilo mono o bicíclico o de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado insustituido que tiene 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0094] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^+ son independientemente halógeno, $-R^\bullet$, $-(\text{halo}R^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{halo}R^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$, o $-\text{NO}_2$, en donde cada $R^\bullet$ no está sustituido o cuyo está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo arilo, parcialmente insaturado o saturado de 5 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0095] Como se usa en este documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del juicio médico sólido, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado en este documento como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no

tóxicas y farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizo otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares.

[0096] Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuyo sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usyo contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

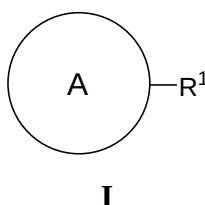
[0097] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E e isómeros conformacionales Z y E. Por tanto, los isómeros estereoquímicos únicos así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C - o ^{14}C - están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como

herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

[0098] Los términos "afinidad mensurable" e "inhibición mensurable", como se usan en este documento, significan un cambio mensurable en la actividad de mTORC1 entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o su composición, y mTORC1, y una muestra equivalente que comprende mTORC1 en ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.

3. Descripción de ejemplos de realización:

[0099] Como se describió anteriormente, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



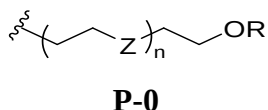
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es un derivado monovalente de rapamicina o un análogo (*es decir*, un rapálogo) de la misma;

en donde R¹ está unido al mismo en la posición hidroxilo C-7 de la rapamicina o un análogo de la misma;

R¹ es una cadena de hidrocarburo C3-30 monovalente saturada o insaturada lineal o ramificada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de metileno de R¹ están opcional e independientemente reemplazadas por -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -P(O)(R)₂; o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6-18 miembros que tiene 1-6 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o

R¹ se selecciona de la Fórmula **P-0**:



en donde:

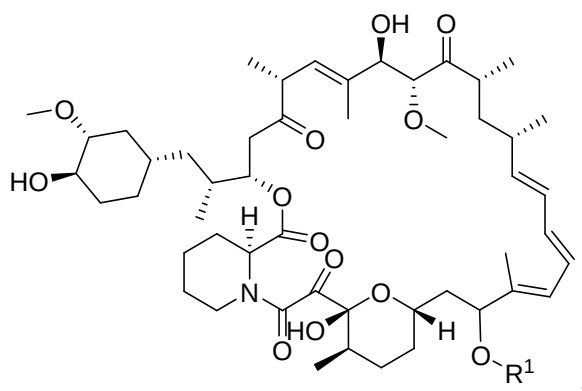
~~~~~ indica el punto de unión al anillo A;

cada Z es independientemente -O-, -S-, -NR- o -SO<sub>2</sub>-;

n es de aproximadamente 2 a aproximadamente 300; y  
cada R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C1-6 opcionalmente sustituido.

**[00100]** Se apreciará que el término "rapamicina" y las estructuras de la misma, enumeradas a lo largo de la memoria descriptiva, pretende abarcar la rapamicina y sus análogos.

**[00101]** [00101] Para mayor claridad, la Fórmula **II** proporcionada se reproduce a continuación con el resto R<sup>1</sup> representado unido en la posición del hidroxilo C-7. Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **II**:

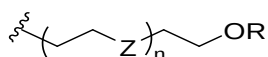


**II**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> es una cadena de hidrocarburo C3-30 monovalente saturada o insaturada lineal o ramificada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de metileno de R<sup>1</sup> están opcional e independientemente reemplazadas por -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -P(O)(R)<sub>2</sub>; o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6-18 miembros que tiene 1-6 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o

R<sup>1</sup> se selecciona de la Fórmula **P-0**:



**P-0**

en donde:

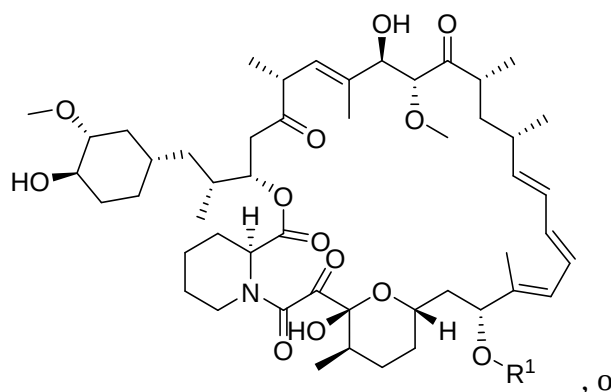
~~~~~ indica el punto de unión a la posición del hidroxilo C-7;

cada Z es independientemente -O-, -S-, -NR- o -SO₂-;

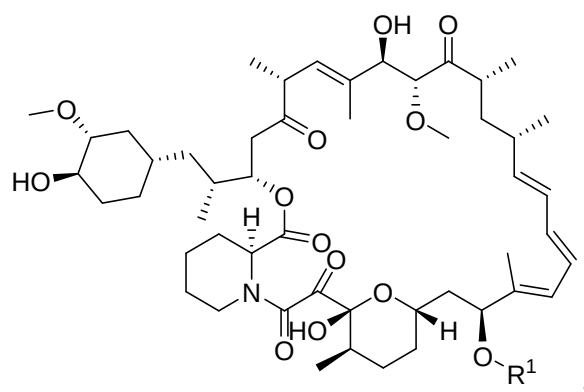
n es de aproximadamente 2 a aproximadamente 300; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

[00102] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **II-a** o **II-b**:



II-a



II-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹ es como se definió anteriormente y se describe en este documento en clases y subclases.

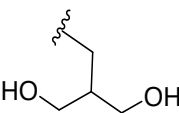
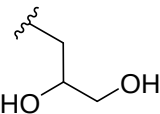
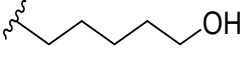
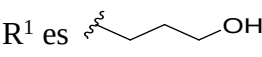
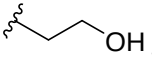
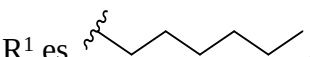
[00103] Se apreciará que el término "rapamicina" y la estructura de la misma, enumerados a lo largo de la memoria descriptiva, pretende abarcar la rapamicina y sus análogos. Por consiguiente, en determinadas formas de realización, el Anillo A es rapamicina. En algunas realizaciones, el Anillo A es Everolimus. En algunas Realizaciones, el Anillo A es Temsirolimus. En algunas realizaciones, el Anillo A es Ridaforolimus. En algunas realizaciones, el Anillo A es Umirolimus.

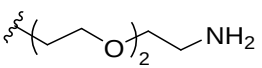
[00104] Los análogos de rapamicina mencionados anteriormente (*es decir*, rapálogos) son para ejemplificar y no pretenden limitar la presente invención.

[00105] Como se definió anteriormente, R¹ es una cadena de hidrocarburo C₃₋₃₀ monovalente saturada o insaturada lineal o ramificada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de metileno de R¹ están opcional e independientemente reemplazadas por –N(R)–, –N(R)C(O)–, –C(O)N(R)–, –N(R)S(O)₂–, –S(O)₂N(R)–, –O–, –C(O)–, –OC(O)–, –C(O)O–, –S–, –S(O)–, o –S(O)₂–, o un anillo heterocíclico 6-18 saturado o parcialmente

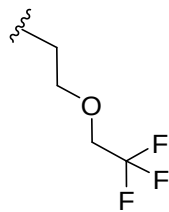
insaturado que tiene 1-6 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00106] En ciertas realizaciones, R^1 es una cadena de hidrocarburo C_{3-30} monovalente saturada o insaturada lineal o ramificada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de metileno de R^1 se reemplazan opcional e independientemente por $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-P(O)(R)_2$. En algunas realizaciones, R^1 es una cadena de hidrocarburo monovalente saturado ramificado opcionalmente sustituido en el que una o más unidades de metileno de R^1 se reemplazan opcional e independientemente por $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-P(O)(R)_2$. En algunas realizaciones, R^1 es una cadena de hidrocarburo monovalente monovalente lineal insaturado opcionalmente sustituido en la que una o más unidades de metileno de R^1 se reemplazan opcional e independientemente por $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-P(O)(R)_2$. En algunas realizaciones, R^1 es una cadena de hidrocarburo monovalente insaturado ramificado opcionalmente sustituido en el que una o más unidades de metileno de R^1 se reemplazan opcional e independientemente por $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-P(O)(R)_2$. En algunas realizaciones, R^1 es una cadena de hidrocarburo monovalente insaturado ramificado opcionalmente sustituido en el que una o más unidades de metileno de R^1 se reemplazan opcional e independientemente por $-O-$.

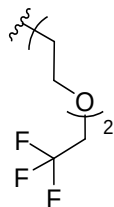
[00107] En algunas realizaciones, R^1 es . En algunas realizaciones, R^1 es . En algunas realizaciones, R^1 es . En algunas realizaciones, R^1 es . En algunas realizaciones, R^1 es . En algunas realizaciones, R^1 es .

[00108] En algunas realizaciones, R^1 es .

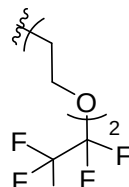
[00109] En algunas realizaciones, R¹ es



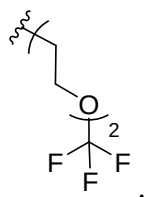
. En algunas realizaciones, R¹ es



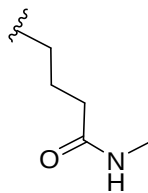
. En algunas realizaciones, R¹ es



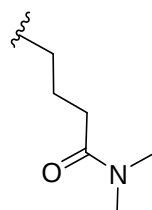
. En algunas realizaciones, R¹ es



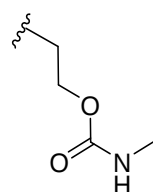
[00110] En algunas realizaciones, R¹ es



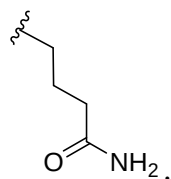
. En algunas realizaciones, R¹ es



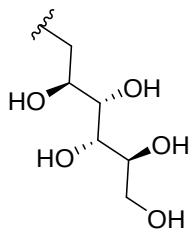
. En algunas realizaciones, R¹ es



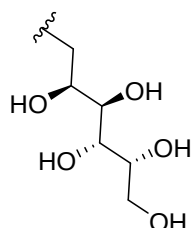
. En algunas realizaciones, R¹ es



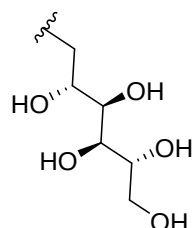
[00111] En algunas realizaciones, R¹ es



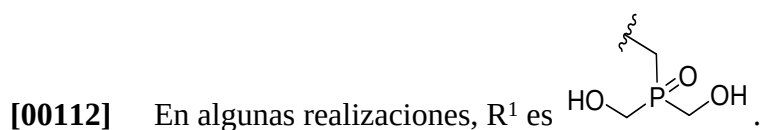
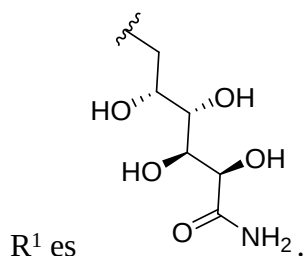
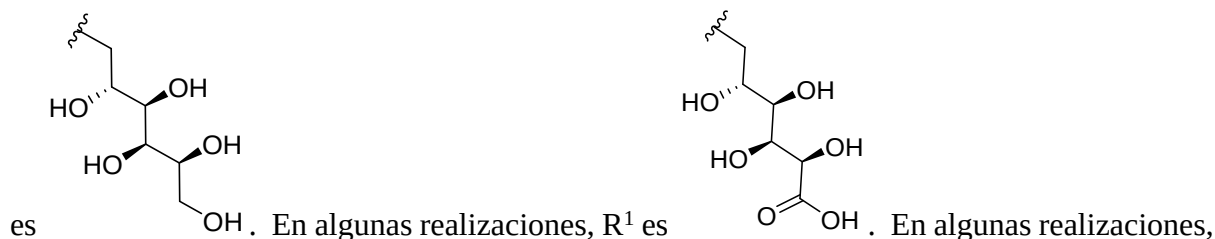
. En algunas realizaciones, R¹ es



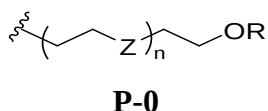
. En algunas realizaciones, R¹ es



. En algunas realizaciones, R¹ es



[00113] En determinadas realizaciones, R¹ tiene la fórmula **P-0**:



en donde:

 indica el punto de unión al Anillo A;

cada Z es independientemente -O-, -S-, -NR- o -SO₂-;

n es de aproximadamente 2 a aproximadamente 300; y

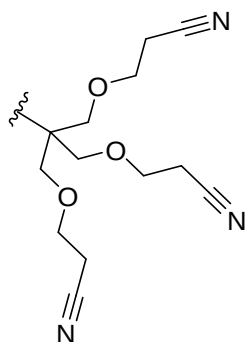
cada R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

[00114] En algunas realizaciones, n es de aproximadamente 2 a aproximadamente 10; de aproximadamente 10 a aproximadamente 20; de aproximadamente 20 a aproximadamente 30; de aproximadamente 30 a aproximadamente 40; de aproximadamente 40 a aproximadamente 50; de aproximadamente 50 a aproximadamente 60; de aproximadamente 60 a aproximadamente 70; de aproximadamente 70 a aproximadamente 80; de aproximadamente 80 a aproximadamente 90; de aproximadamente 90 a aproximadamente 100; de aproximadamente 110 a aproximadamente 120; de aproximadamente 120 a aproximadamente 130; de aproximadamente 140 a aproximadamente 150; de aproximadamente 150 a aproximadamente 160; de aproximadamente 170 a aproximadamente 180; de aproximadamente 180 a aproximadamente 190; de aproximadamente 190 a aproximadamente 200; de 200 a aproximadamente 210; de aproximadamente 210 a aproximadamente 220; de aproximadamente 220 a aproximadamente 230; de aproximadamente 230 a aproximadamente

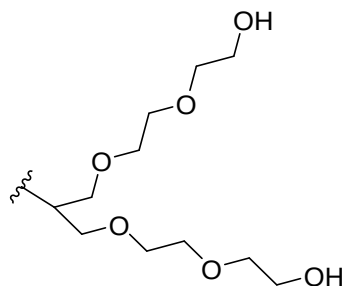
[00115] En algunas realizaciones, R¹ es , donde n y R son como se describen en el presente documento.

Page 29 of 300

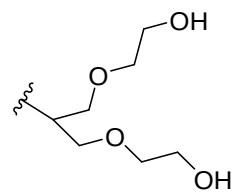
[00117] En algunas realizaciones, R¹ es . En algunas realizaciones, R¹ es



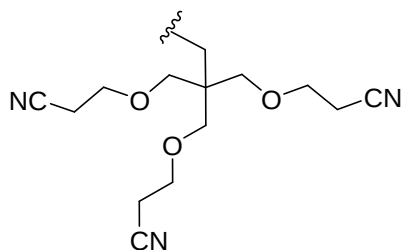
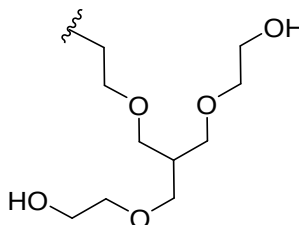
realizaciones, R^1 es . En algunas realizaciones, R^1 es



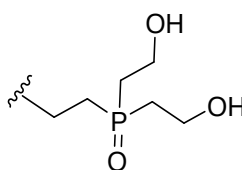
. En algunas realizaciones, R^1 es



[00121] En algunas realizaciones, R^1 es . En algunas realizaciones,

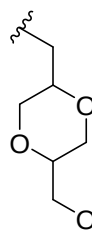


R^1 es .

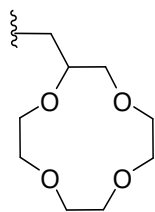


[00122] En algunas realizaciones, R^1 es

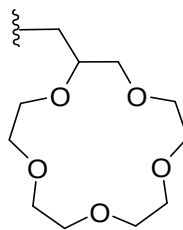
[00123] En ciertas realizaciones, R^1 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6-18 miembros que tiene 1-6 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.



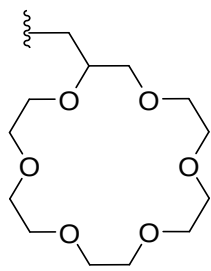
[00124] En algunas realizaciones, R^1 es . En algunas realizaciones, R^1 es



. En algunas realizaciones, R^1 es



. En algunas realizaciones, R^1 es

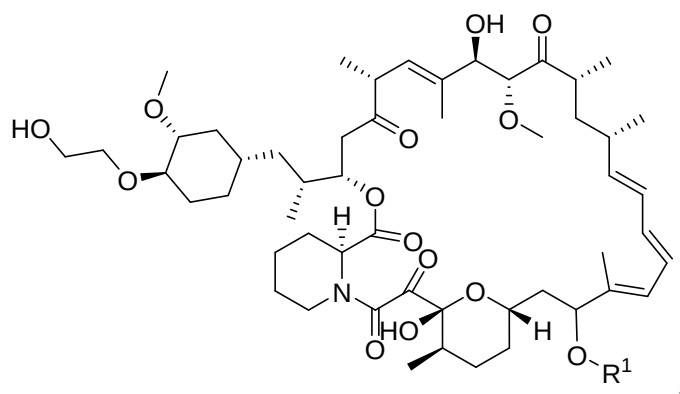


[00125] En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de los que se muestran en la **Tabla 1**, a continuación.

[00126] En ciertas realizaciones, R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} . En algunas realizaciones, R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R es metilo. En algunas realizaciones, R es etilo. En algunas realizaciones, R es propilo. En algunas realizaciones, R es .

[00127] En algunas realizaciones, R se selecciona de aquellos que se muestran en la **Tabla 1**, a continuación.

[00128] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **III**:

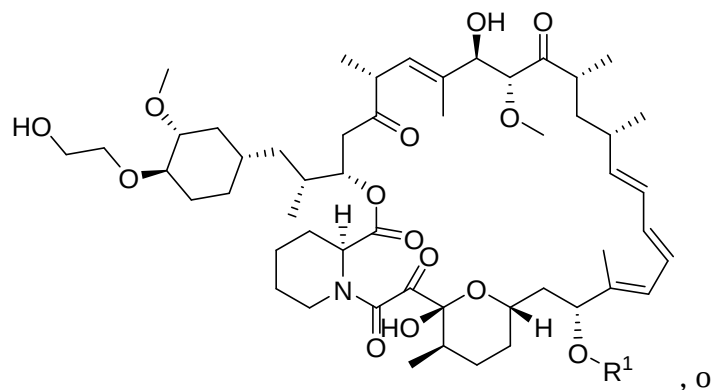


III

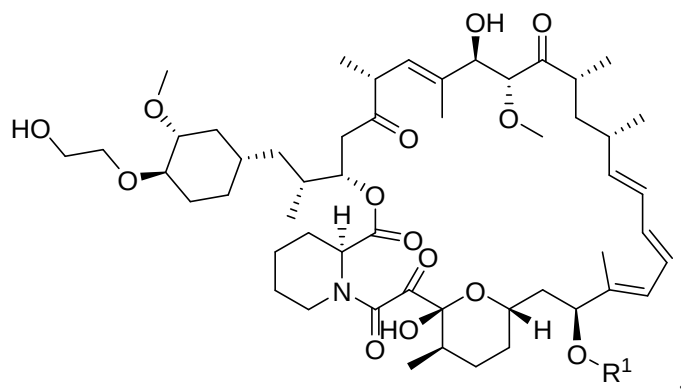
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es como se describe en este documento.

[00129] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **III-a** o **III-b**:



III-a

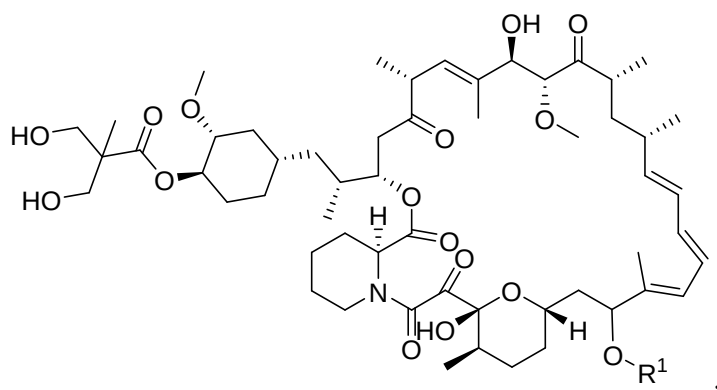


III-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es como se describe en este documento.

[00130] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **IV**:

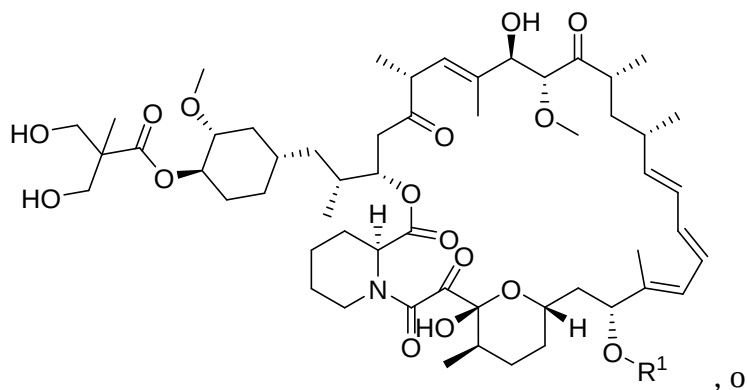


IV

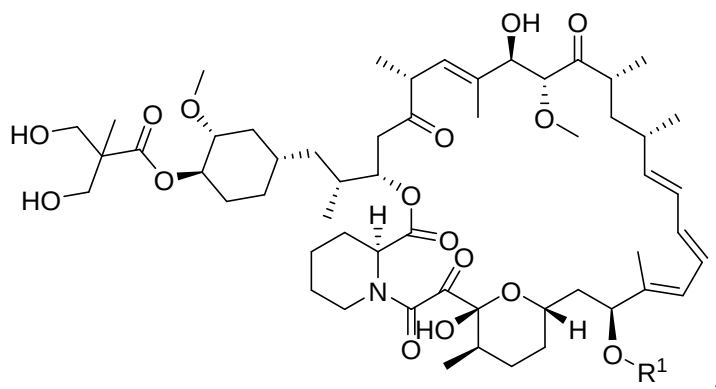
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es como se describe en este documento.

[00131] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **IV-a** o **IV-b**:



IV-a

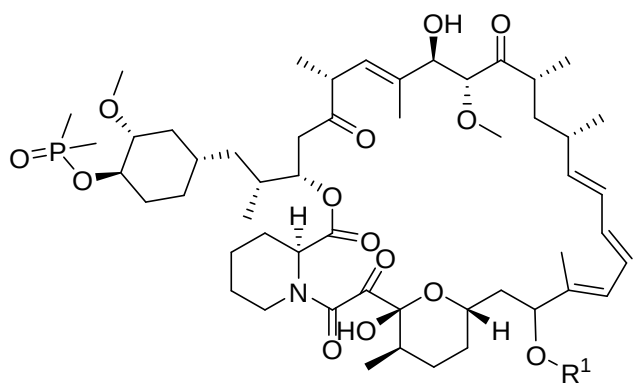


IV-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es como se describe en este documento

[00132] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **V**:

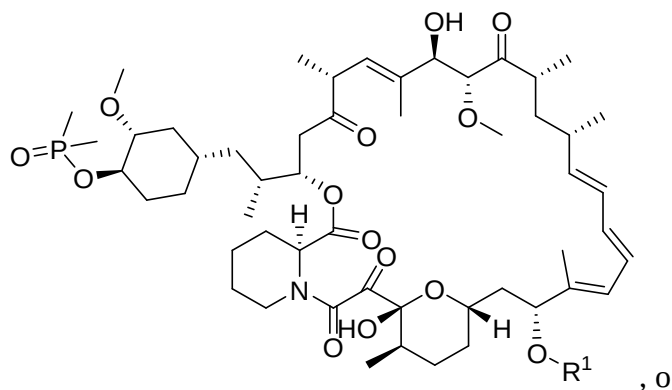


V

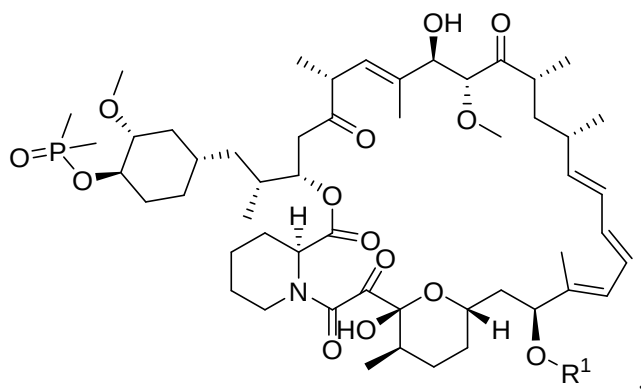
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es como se describe en este documento.

[00133] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **V-a** o **V-b**:



V-a

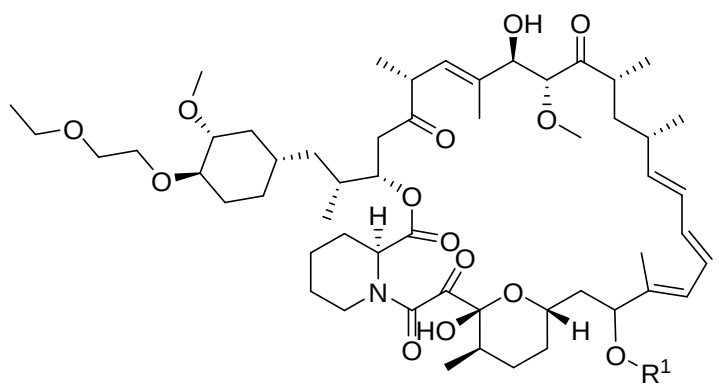


V-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es como se describe en este documento.

[00134] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **VI**:

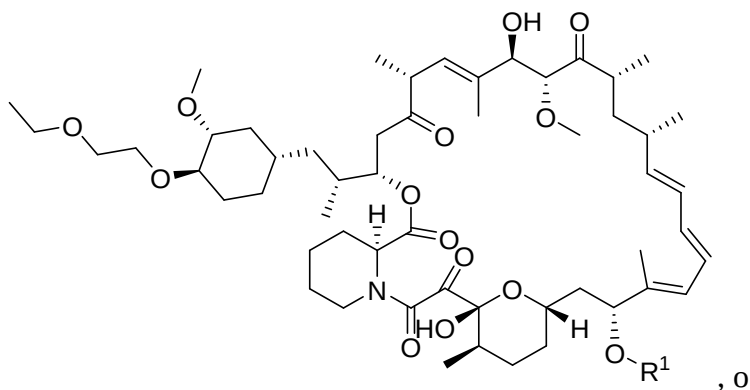


VI

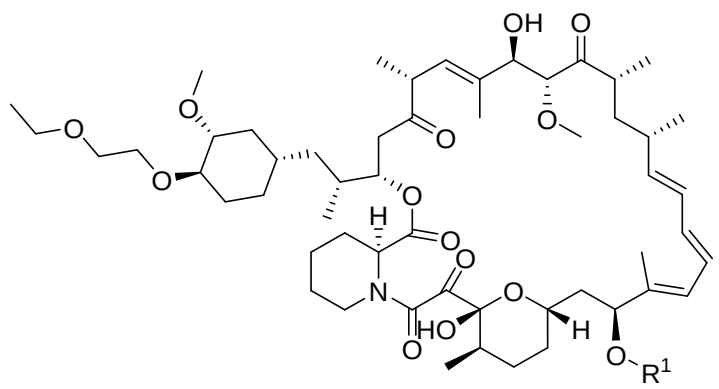
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es como se describe en este documento..

[00135] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **VI-a** o **VI-b**:



VI-a

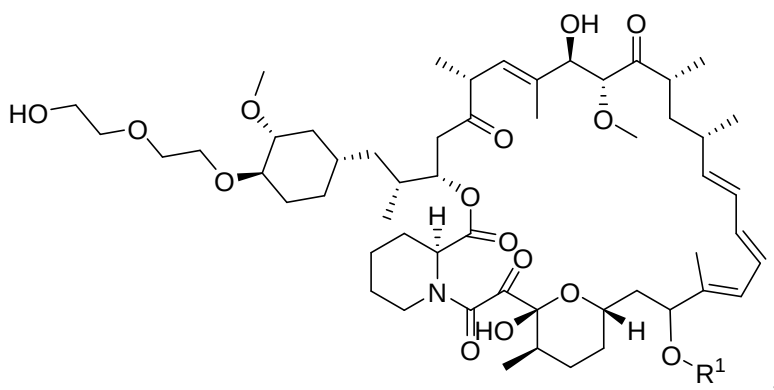


VI-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es como se describe en este documento.

[00136] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **VII**:

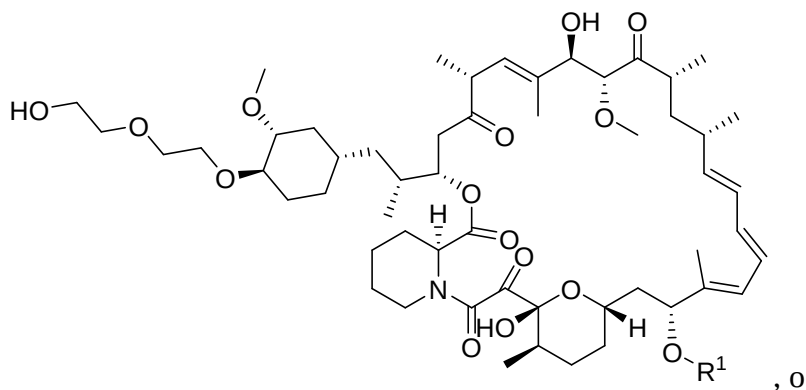


VII

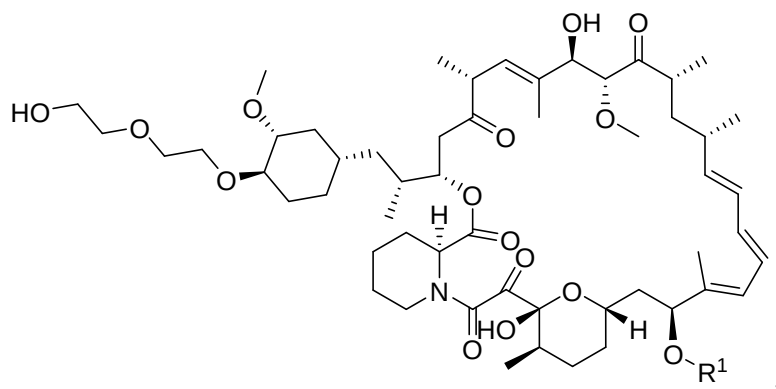
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es como se describe en este documento.

[00137] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **VII-a** o **VII-b**:



VII-a

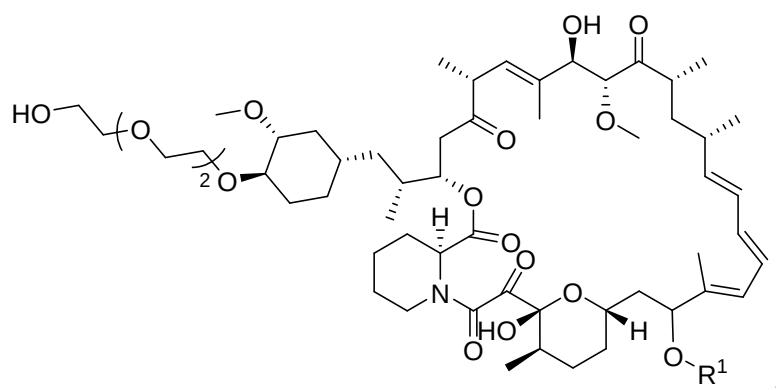


VII-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es como se describe en este documento.

[00138] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **VIII**:

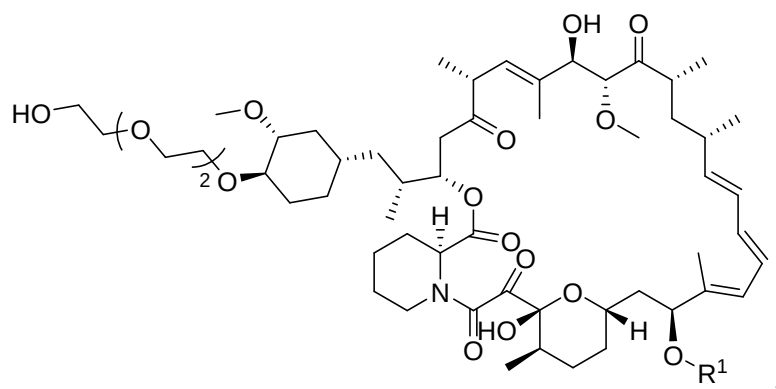
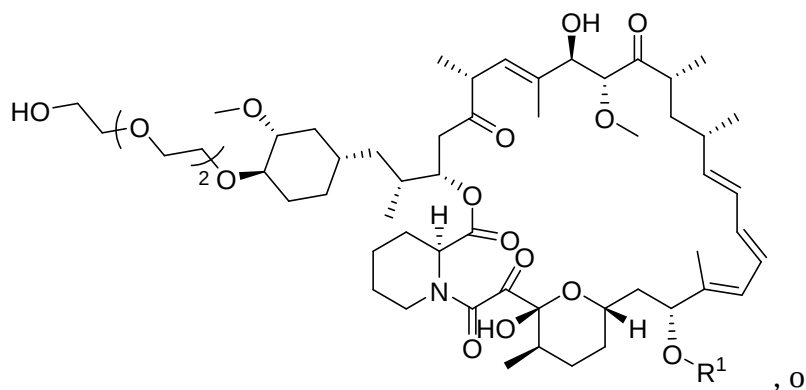


VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es como se describe en este documento.

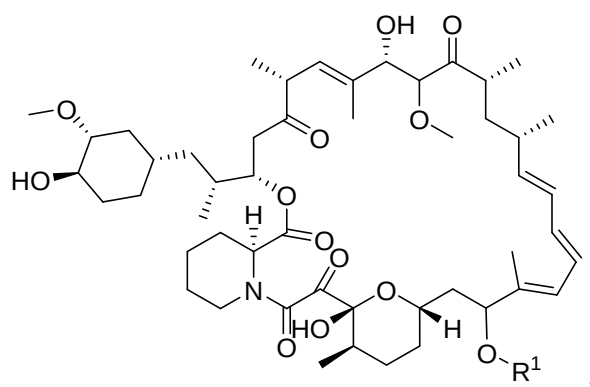
[00139] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **VIII-a** o **VIII-b**:

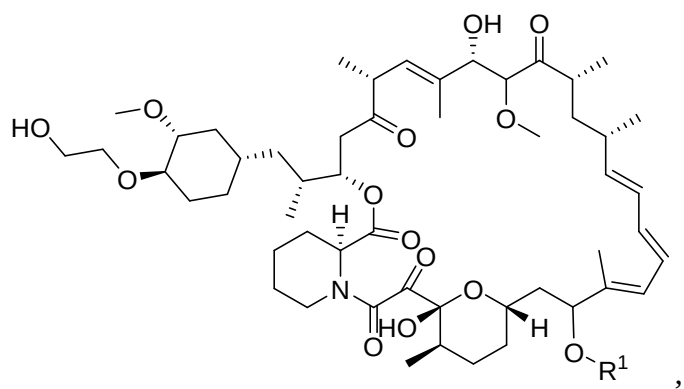


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

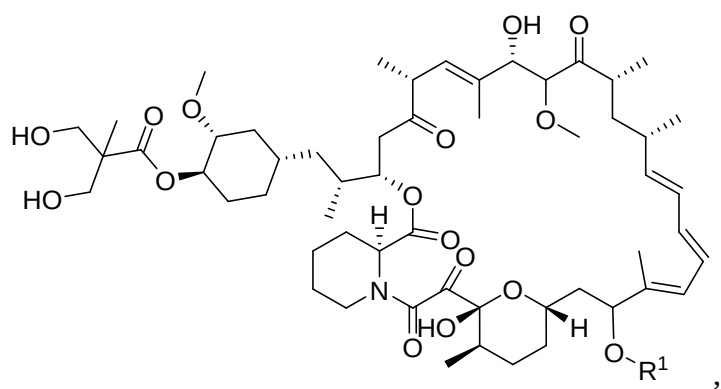
R¹ es como se describe en este documento.

[00140] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **IX-a**, **IX-b**, **IX-c**, **IX-d**, **IX-e**, **IX-f**, o **IX-g**:

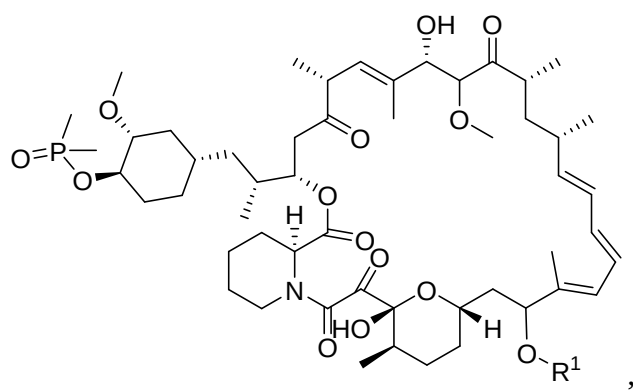




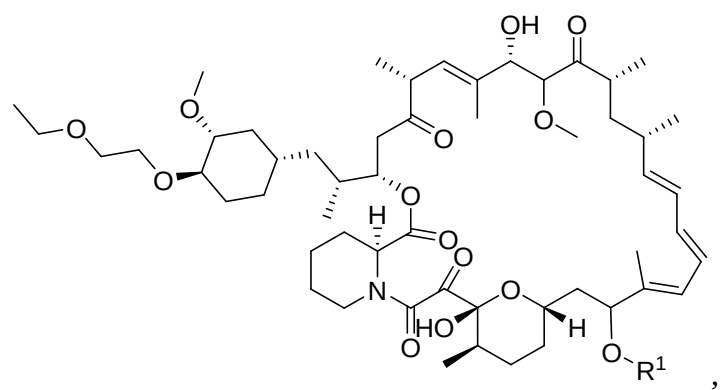
IX-b



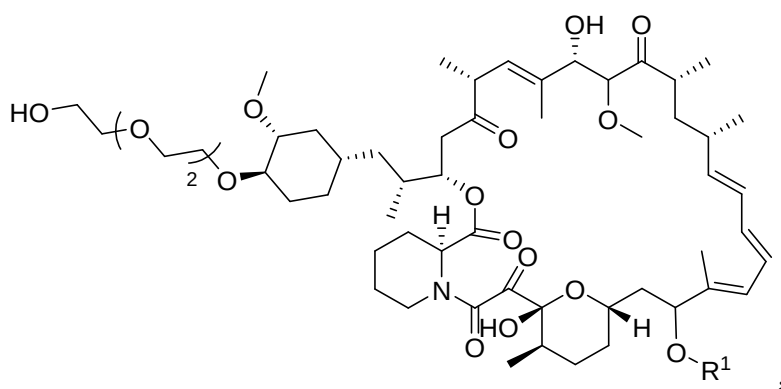
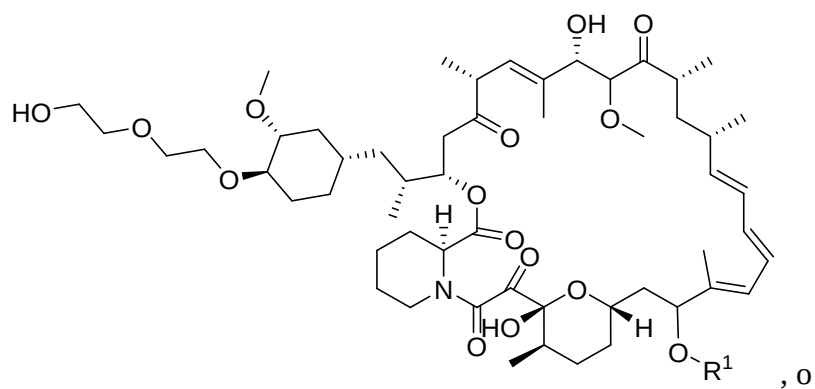
IX-c



IX-d



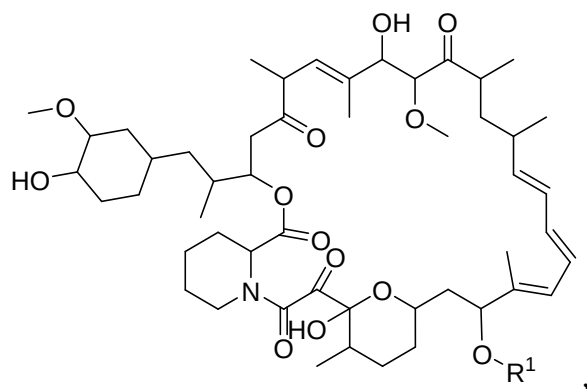
IX-e

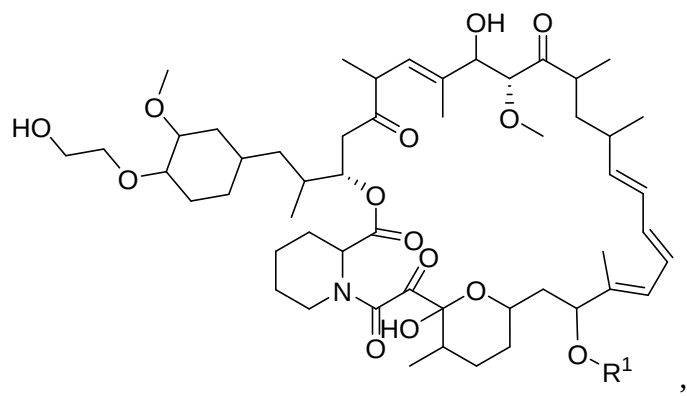


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

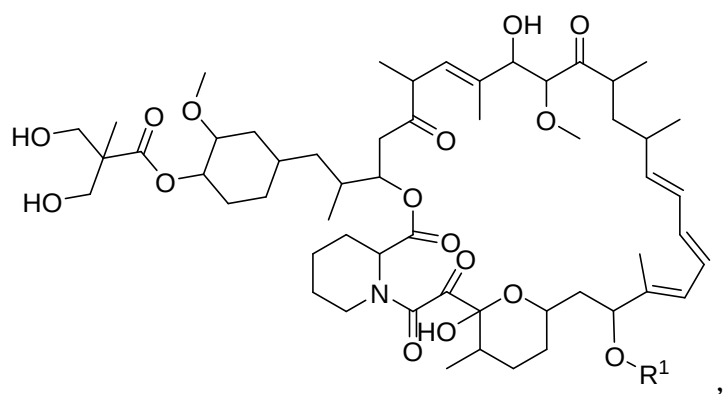
R¹ es como se describe en este documento.

[00141] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, **X-e**, **X-f**, o **X-g**:

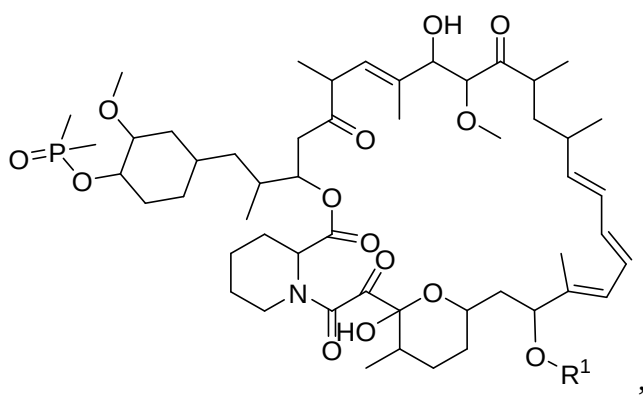




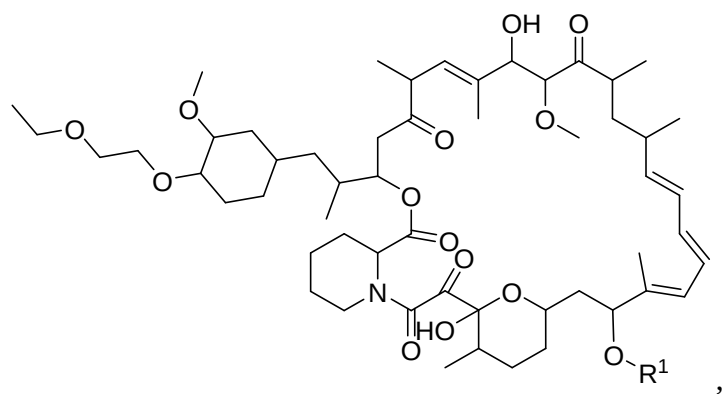
X-b



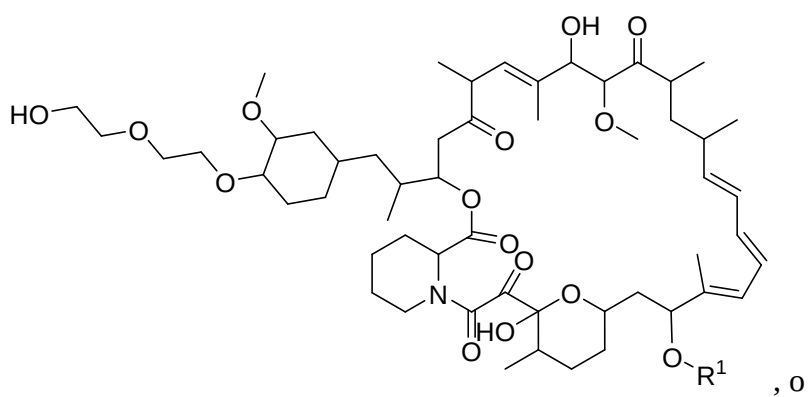
X-c



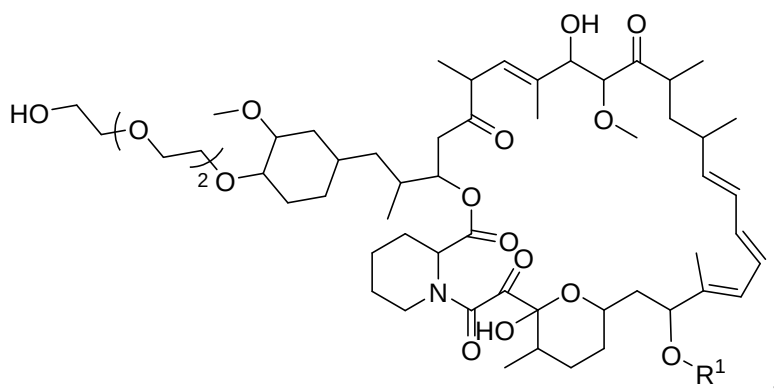
X-d



X-e



X-f

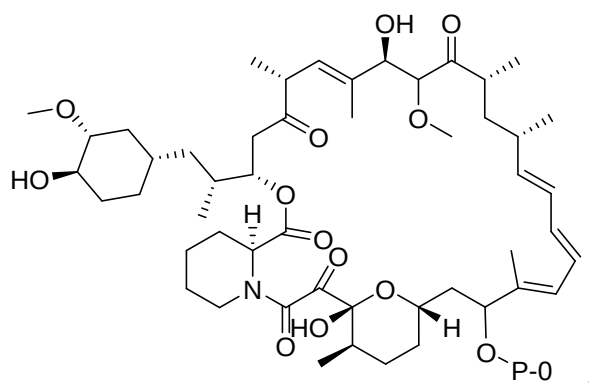


X-g

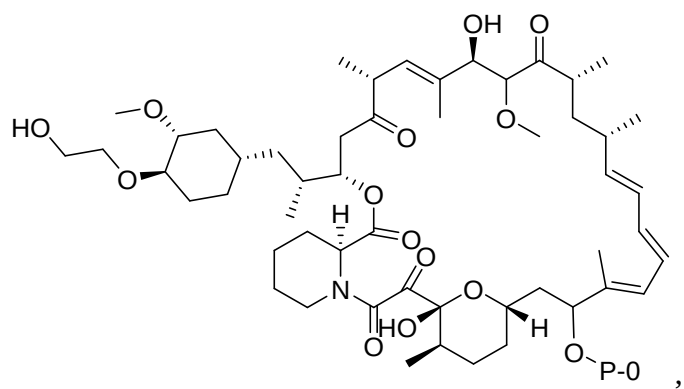
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es como se describe en este documento.

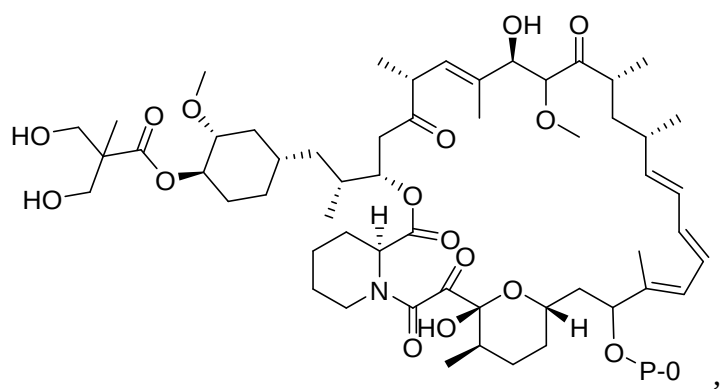
[00142] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **XI-a**, **XI-b**, **XI-c**, **XI-d**, **XI-e**, **XI-f**, o **XI-g**:



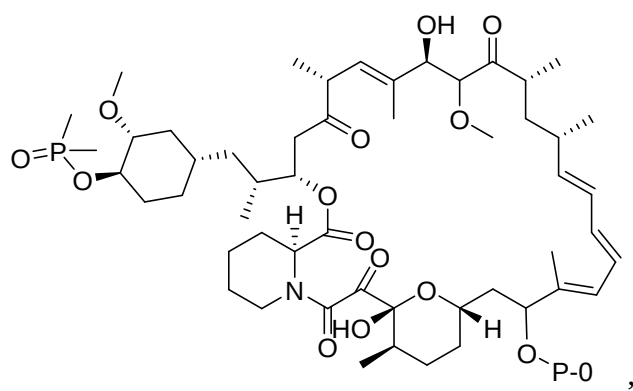
XI-a



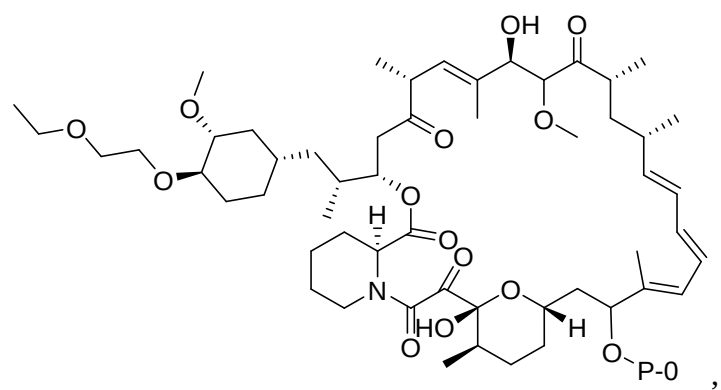
XI-b



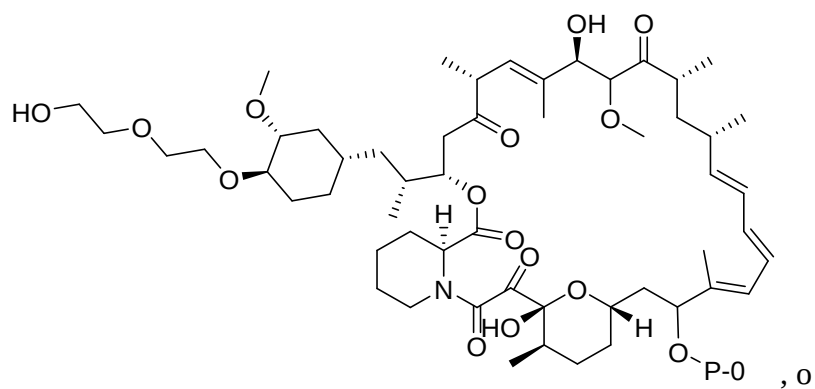
XI-c



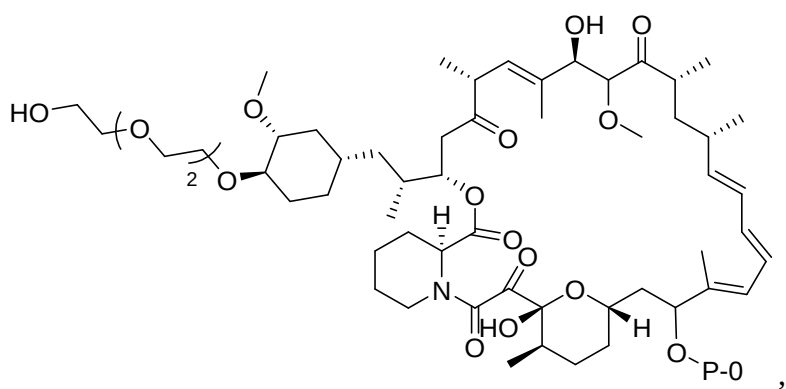
XI-d



XI-e



XI-f

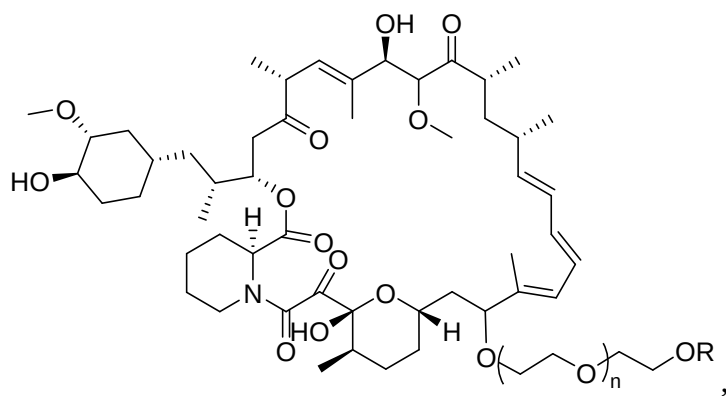


XI-g

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

P-0 es como se describe en este documento.

[00143] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **XII**:

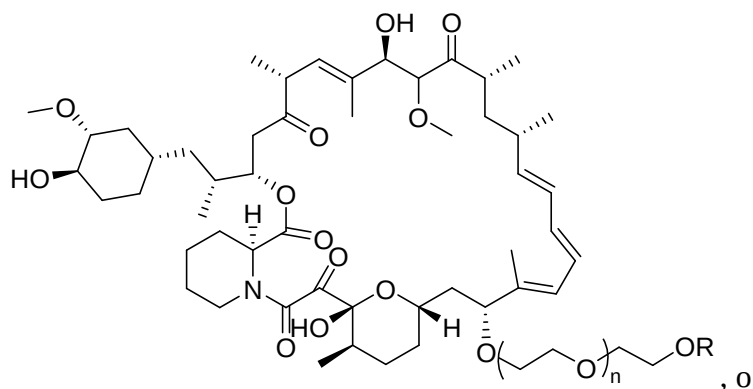


XII

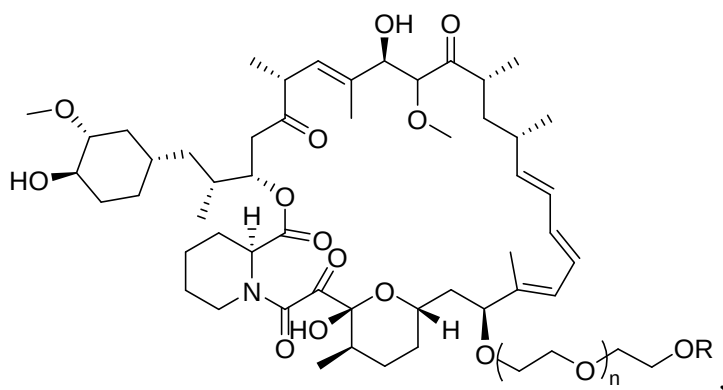
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R y n son como se describe en este documento.

[00144] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulae **XII-a** o **XII-b**:



XII-a

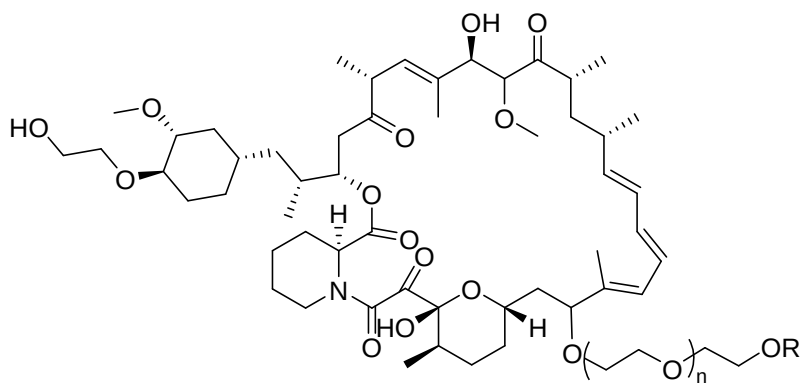


XII-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R y n son como se describe en este documento.

[00145] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **XIII**:

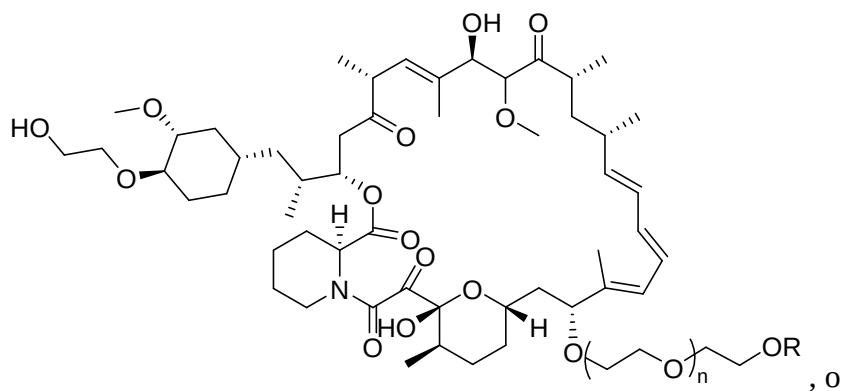


XIII

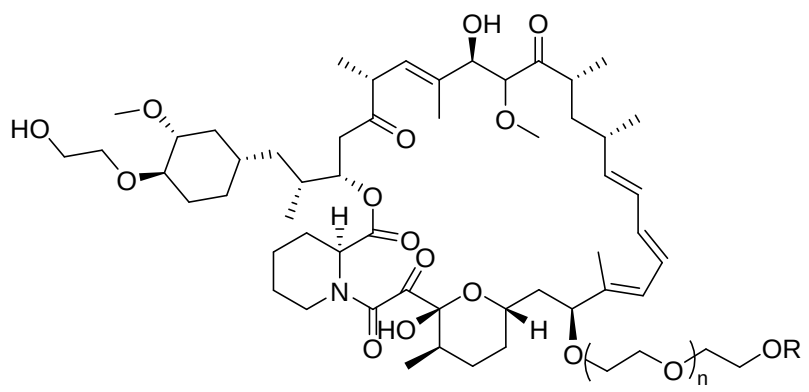
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R y n son como se describe en este documento.

[00146] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **XIII-a** o **XIII-b**:



XIII-a

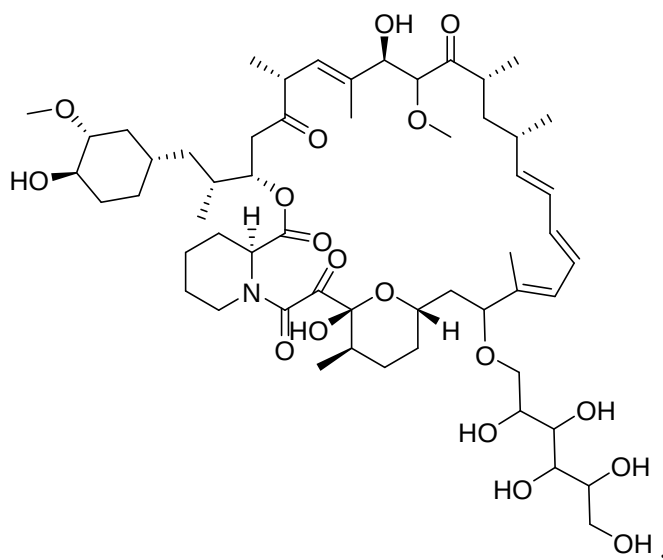


XIII-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R y n son como se describe en este documento.

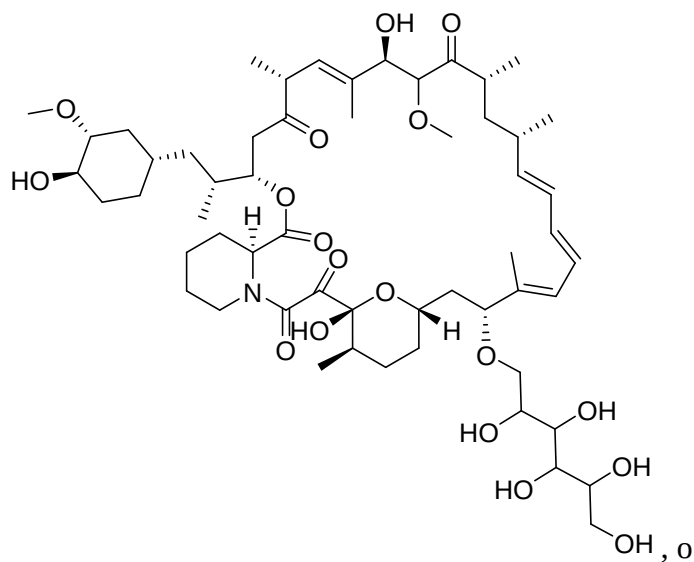
[00147] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **XIV**:



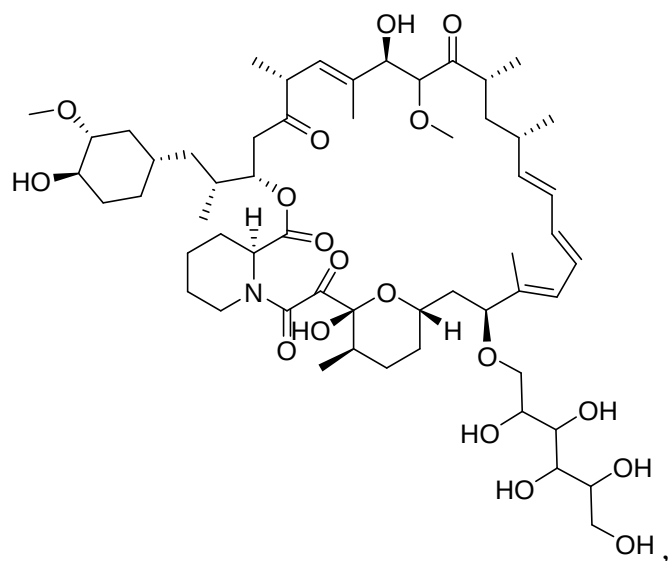
XIV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00148] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **XIV-a** o **XIV-b**:



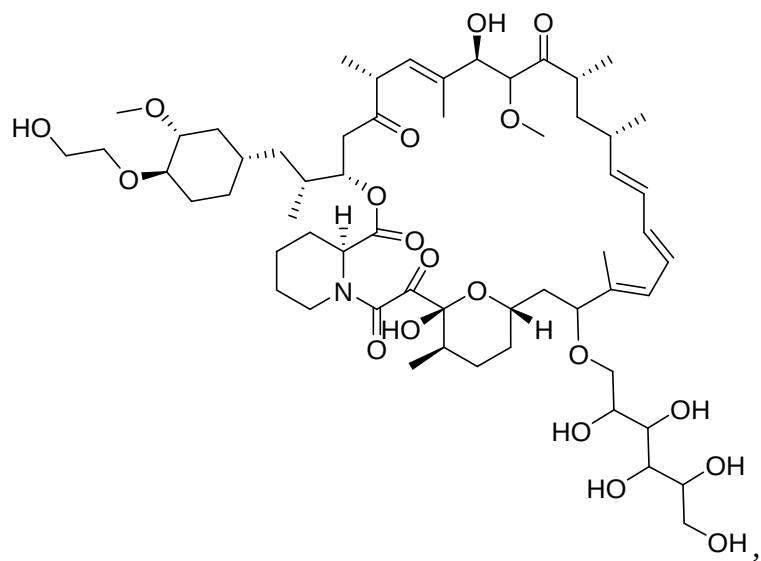
XIV-a



XIV-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

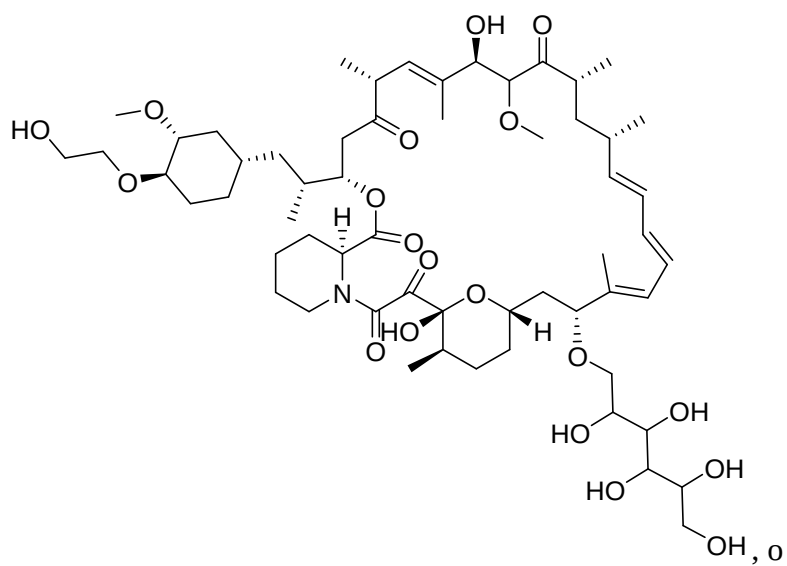
[00149] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **XV**:



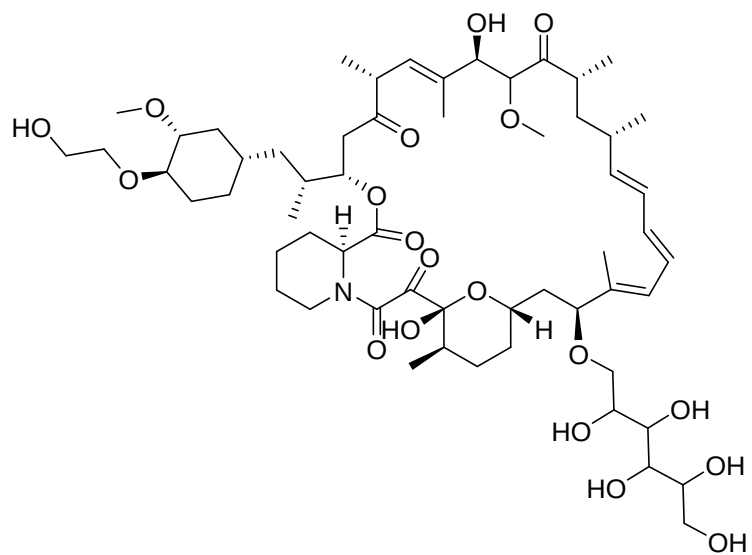
XV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00150] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **XV-a** o **XV-b**:



XV-a



XV-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00151] La rapamicina se comercializa con el nombre comercial Rapamune® (nombre genérico, sirolimus) y es bien conocida por su actividad antiproliferativa e inmunosupresora. La rapamicina está aprobada por la FDA para la prevención del rechazo de trasplantes y para recubrir los stents para prevenir la reestenosis. Además de los beneficios documentados de la rapamicina, es bien sabido que la rapamicina está asociada con una serie de efectos secundarios graves. Dichos efectos secundarios incluyen síntomas similares a los de la diabetes de disminución de la tolerancia a la glucosa y disminución de la sensibilidad a la insulina. Además, se ha informado que la rapamicina activa la vía de señalización de Akt (incluida la activación de Akt y ERK) aumenty así el riesgo de cáncer de un paciente.

[00152] Como se usa en el presente documento, la frase "rapamicina sola" pretende comparar un compuesto de la presente invención con rapamicina, o un análogo de la misma, como alternativas.

[00153] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, XII, XIII, XIV** o **XV** es más eficaz que la rapamicina sola. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **II-a, III-a, IV-a, Va, VI-a, VII-a, VIII-a, XII-a, XIII-a, XIV-a**, o **XV-a** es más eficaz que la rapamicina sola. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **II-b, III-b, IV-b, Vb, VI-b, VII-b, VIII-b, XII-b, XIII-b, XIV-b**, o **XV-b** es más eficaz que la rapamicina sola.

[00154] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **IX-a, IX-b, IX-c, IX-d, IX-e, IX-f**, o **IX-g** es más eficaz que la rapamicina sola.

[00155] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, **X-e**, **X-f** o **X-g** es más eficaz que la rapamicina sola.

[00156] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **XI-a**, **XI-b**, **XI-c**, **XI-d**, **XI-e**, **XI-f** o **XI-g** es más eficaz que la rapamicina sola.

[00157] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **II-a** o **II-b** es más eficaz que la rapamicina sola. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **III-a** o **III-b** es más eficaz que la rapamicina sola. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **IV-a** o **IV-b** es más eficaz que la rapamicina sola. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **V-a** o **V-b** es más eficaz que la rapamicina sola. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **VI-a** o **VI-b** es más eficaz que la rapamicina sola. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **VII-a** o **VII-b** es más eficaz que la rapamicina sola. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **VIII-a** o **VIII-b** es más eficaz que la rapamicina sola. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **XII-a** o **XII-b** es más eficaz que la rapamicina sola. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **XIII-a** o **XIII-b** es más eficaz que la rapamicina sola. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **XIV-a** o **XIV-b** es más eficaz que la rapamicina sola. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **XV-a** o **XV-b** es más eficaz que la rapamicina sola.

[00158] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **XII**, **XIII**, **XIV** o **XV** cuyo se administra a un paciente, da como resultado menos y/o menor severidad de efectos secundarios que cuyo se administra rapamicina.

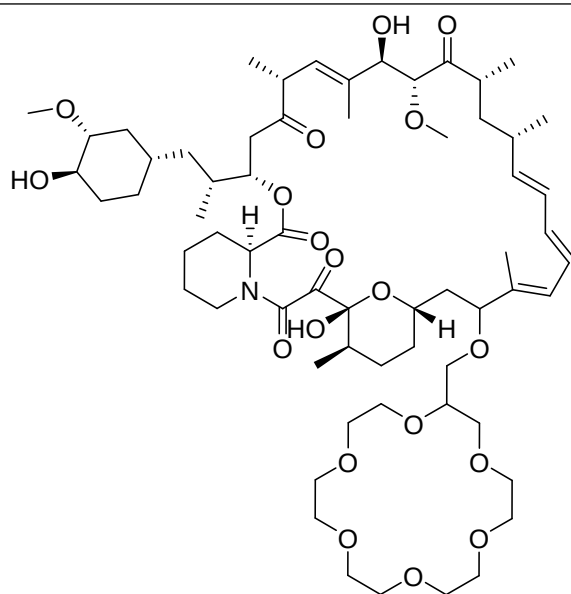
[00159] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **IX-a**, **IX-b**, **IX-c**, **IX-d**, **IX-e**, **IX-f** o **IX-g** cuyo se administra a un paciente, da como resultado menos y/o menor severidad de los efectos secundarios que cuyo se administra rapamicina.

[00160] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, **X-e**, **X-f** o **X-g** cuyo se administra a un paciente, da como resultado menos y/o menor severidad de efectos secundarios que cuyo se administra rapamicina.

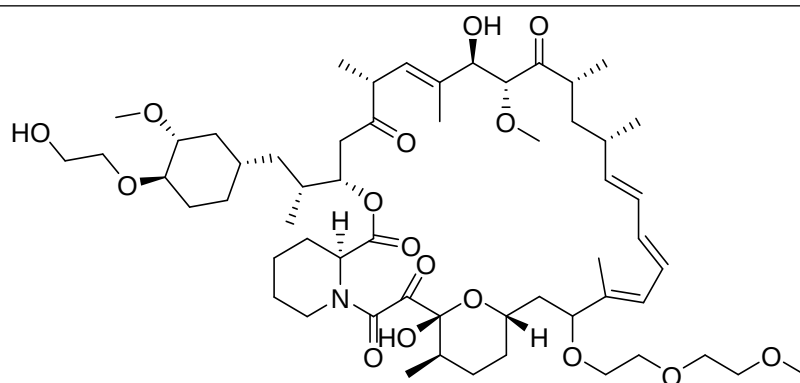
[00161] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de Fórmula **XI-a**, **XI-b**, **XI-c**, **XI-d**, **XI-e**, **XI-f** o **XI-g** cuyo se administra a un paciente, da como resultado menos y/o menor severidad de los efectos secundarios que cuyo se administra rapamicina.

[00162] Los compuestos ejemplares de la invención se exponen en la **Tabla 1**, a continuación.

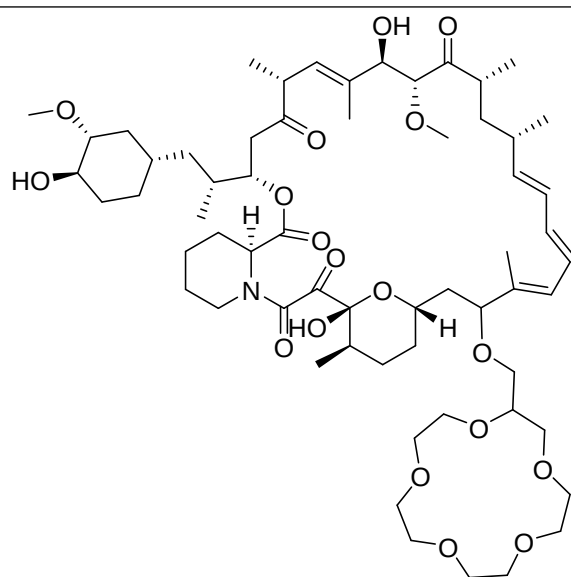
Tabla 1. Compuestos ejemplares



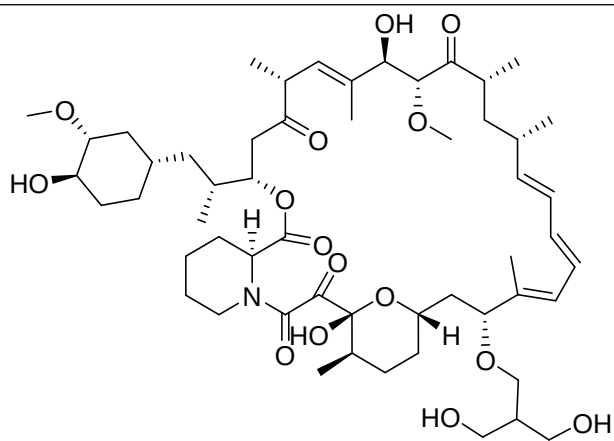
I-1



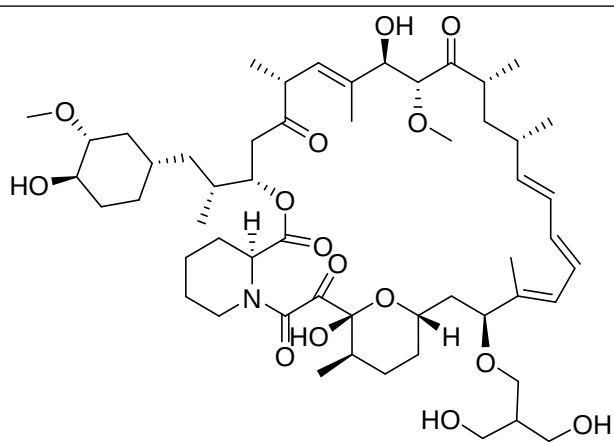
I-2



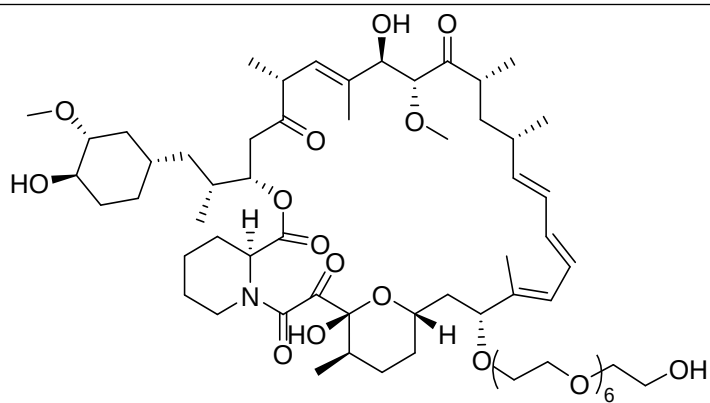
I-3



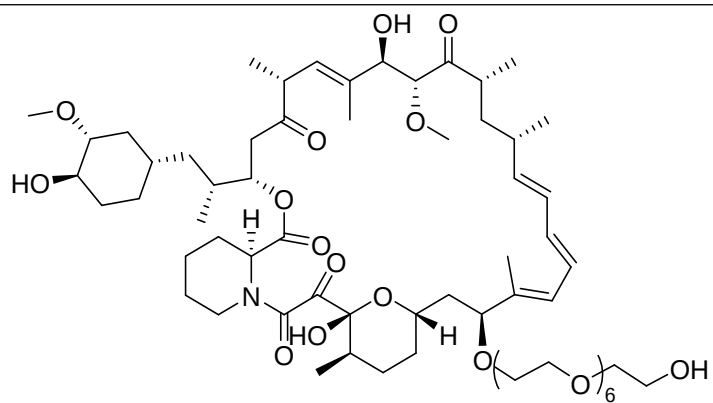
I-4



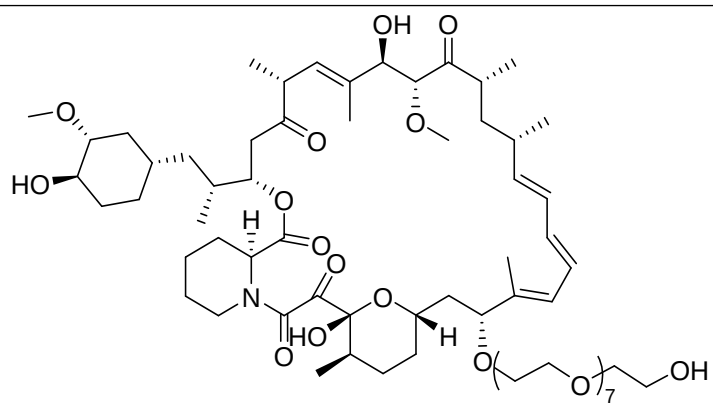
I-5



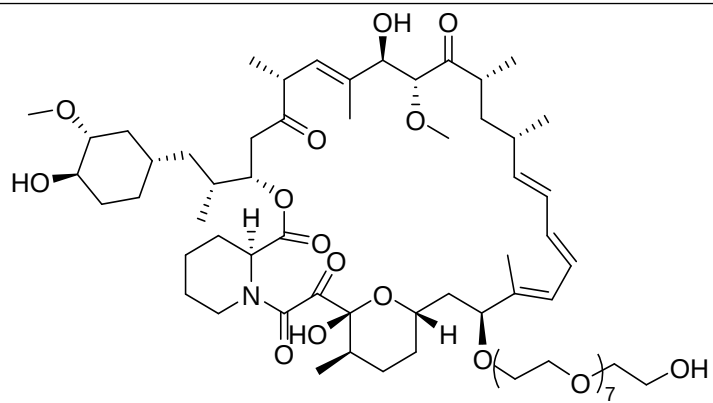
I-6



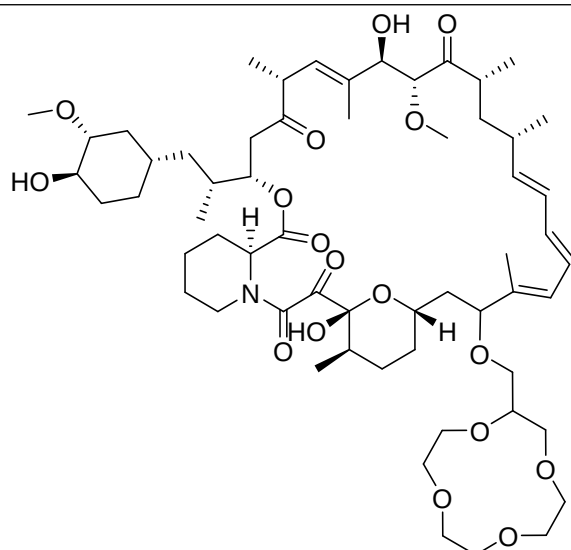
I-7



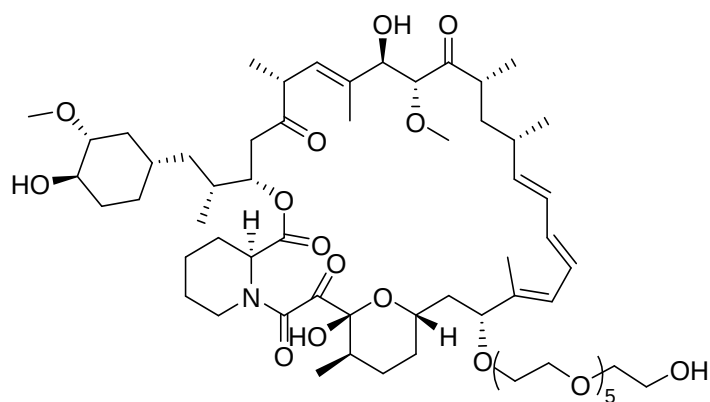
I-8



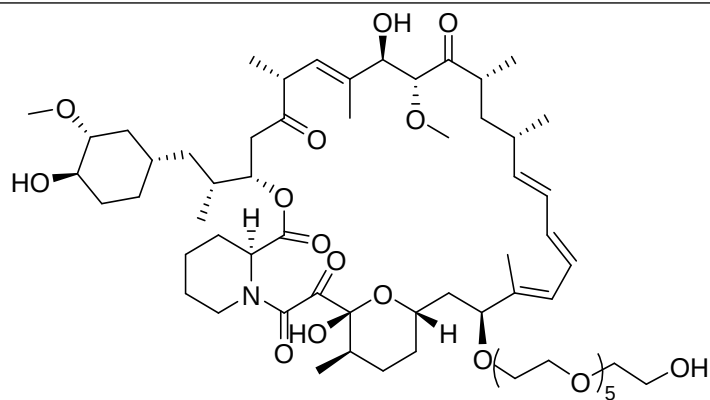
I-9



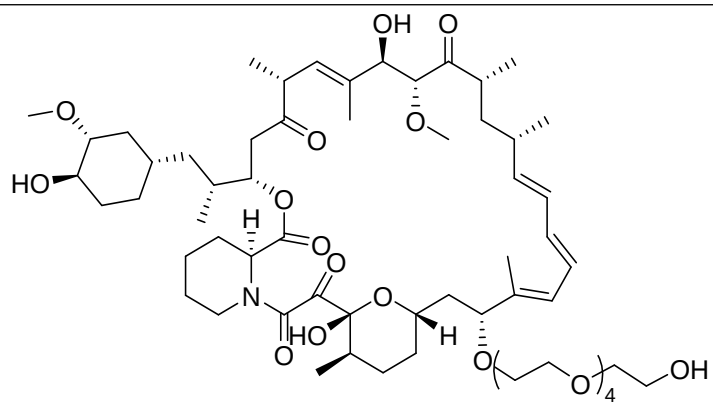
I-10



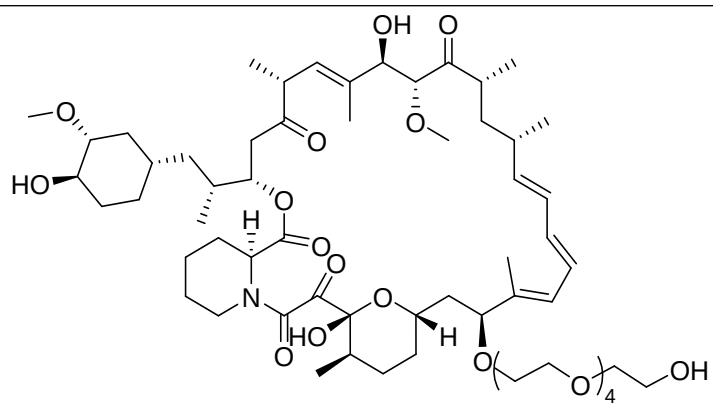
I-11



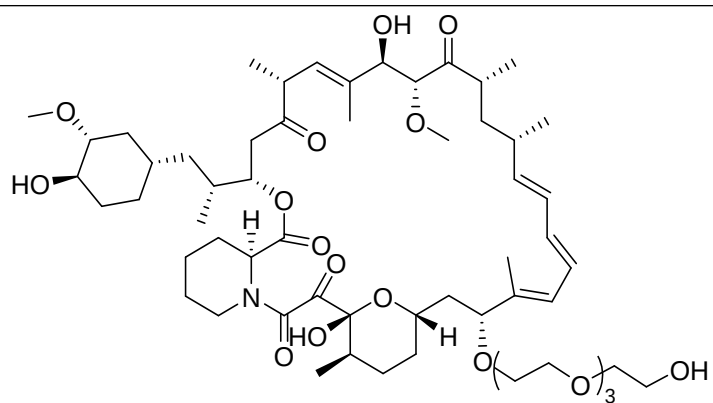
I-12



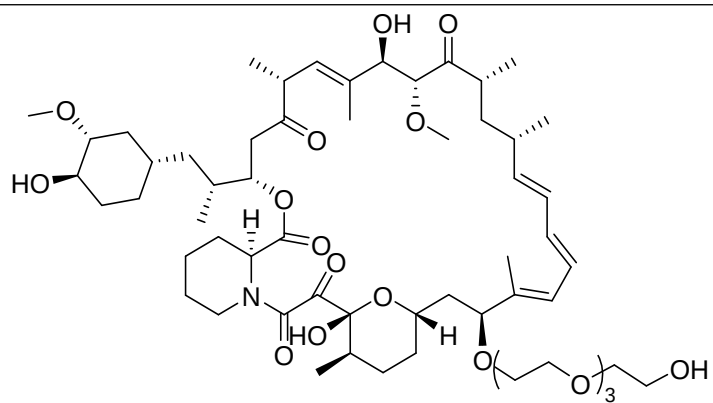
I-13



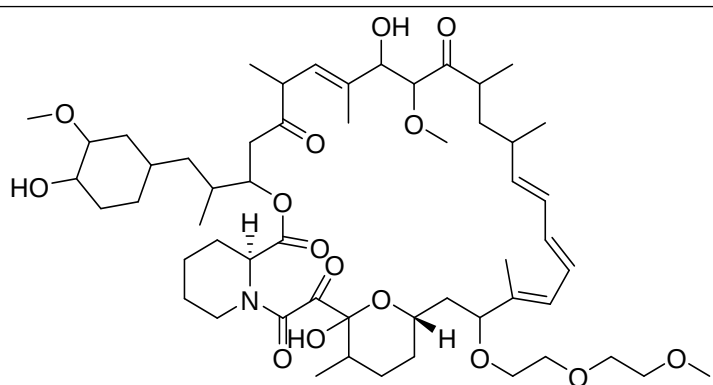
I-14



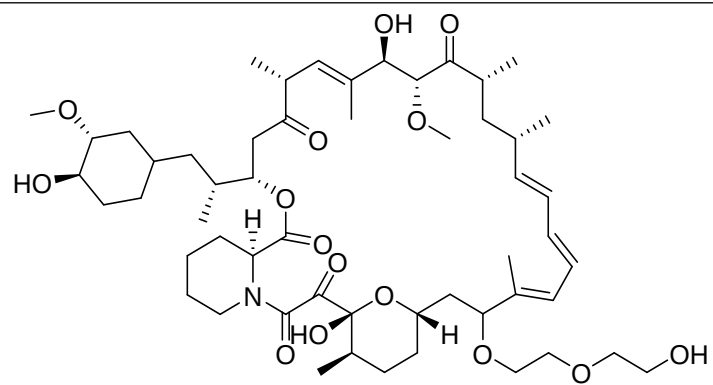
I-15



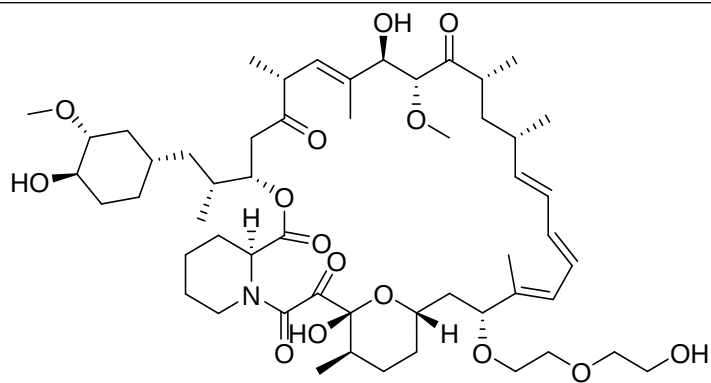
I-16



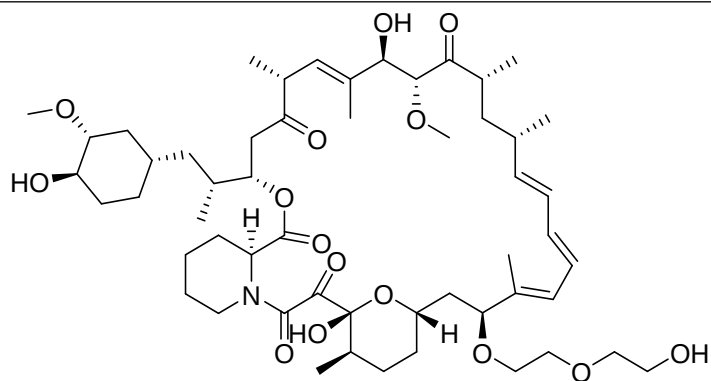
I-17



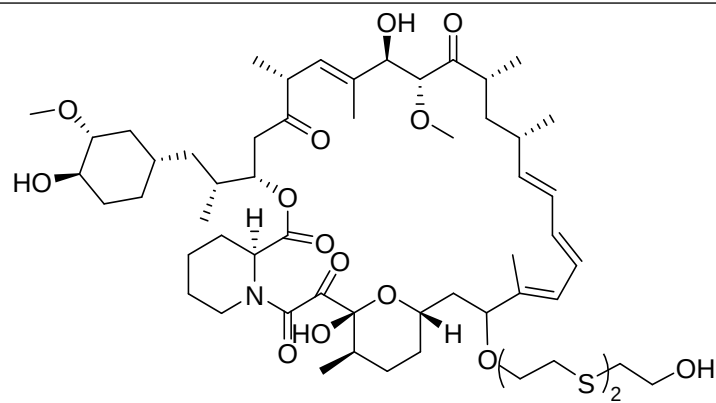
I-18



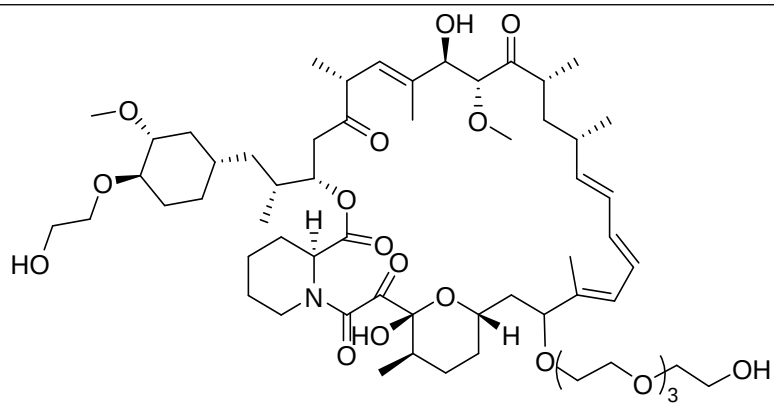
I-19



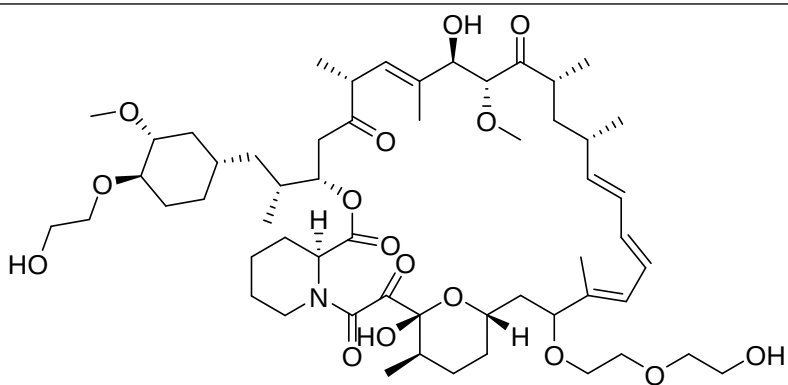
I-20



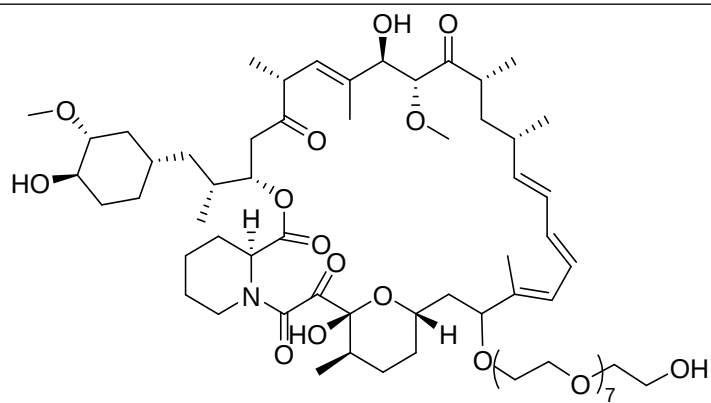
I-21



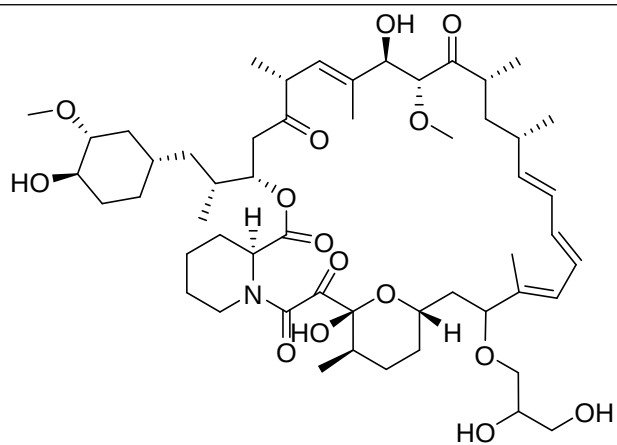
I-22



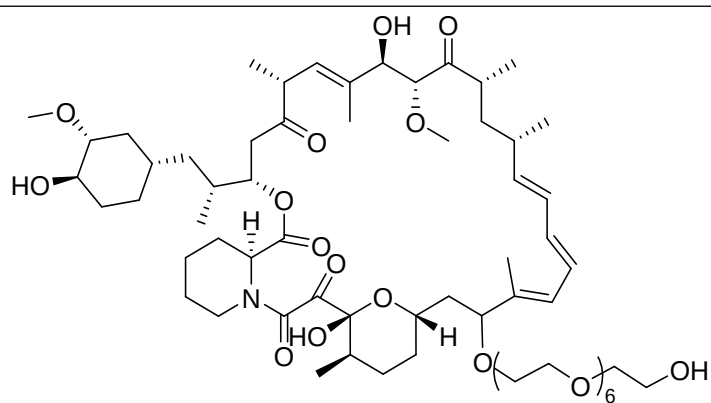
I-23



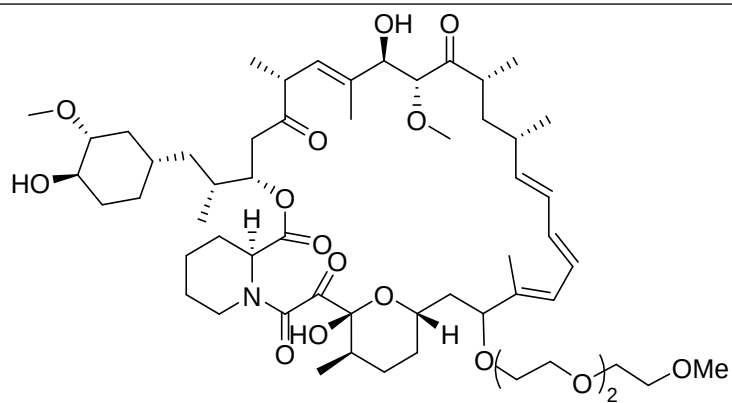
I-24



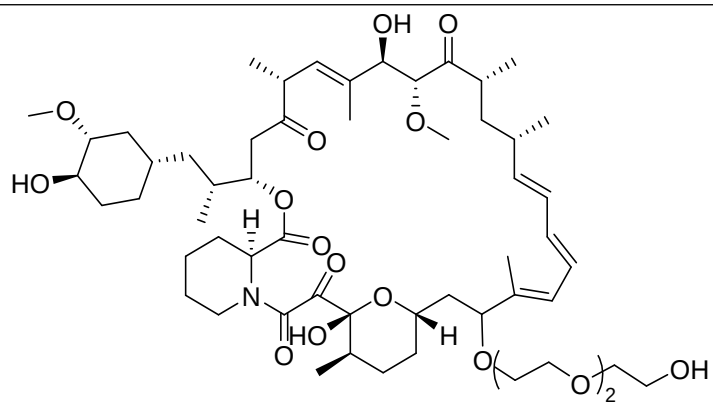
I-25



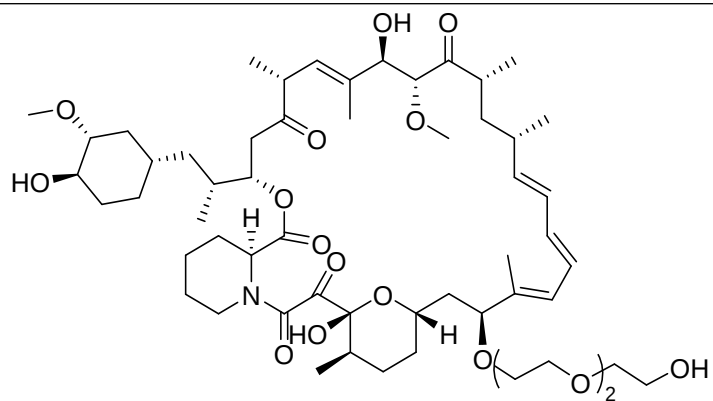
I-26



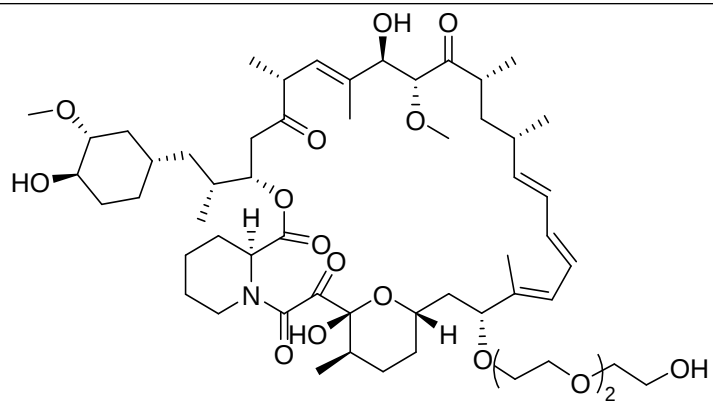
I-27



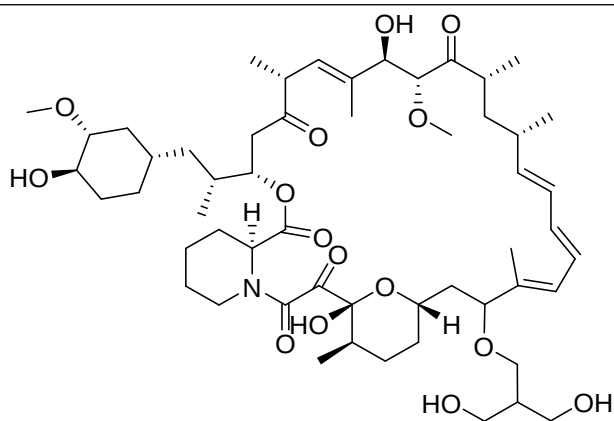
I-28



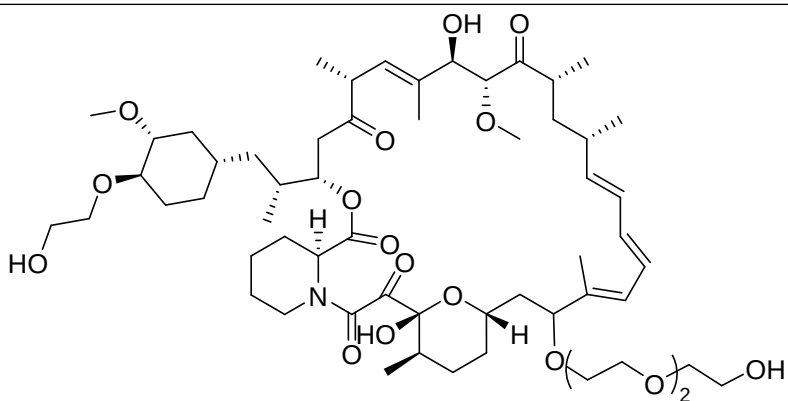
I-29



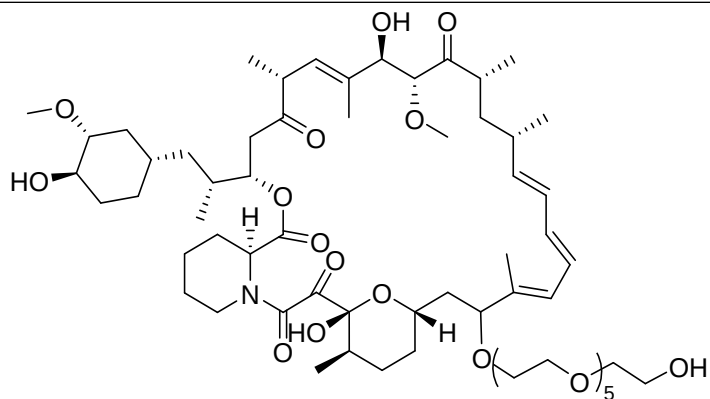
I-30



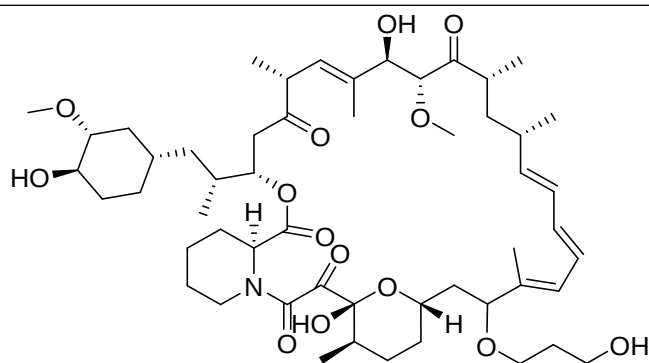
I-31



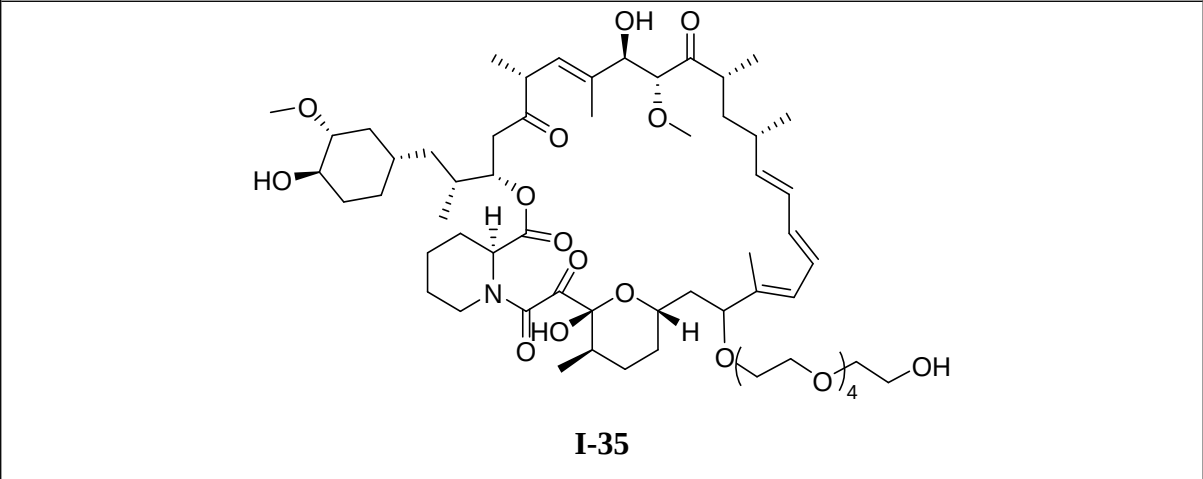
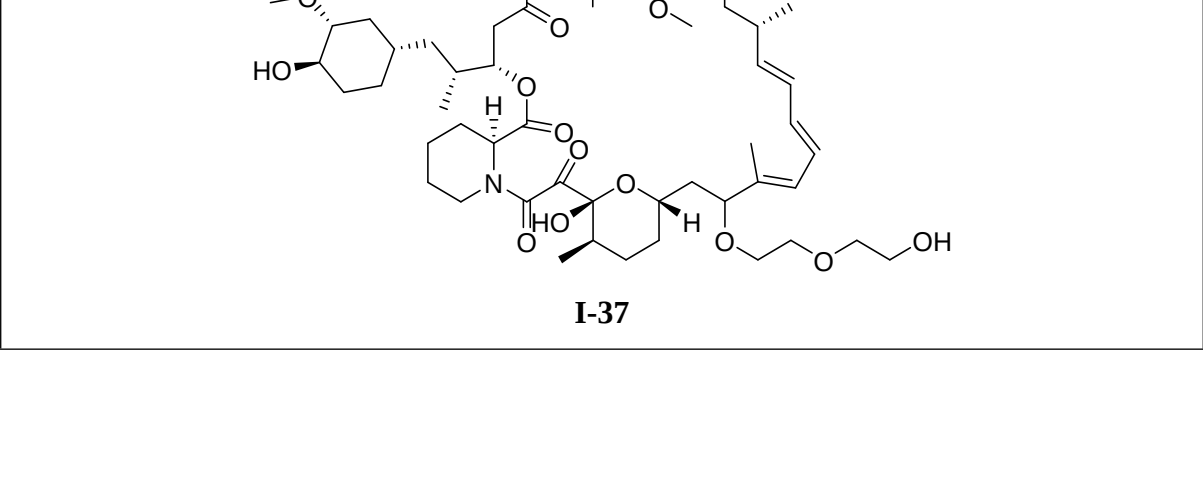
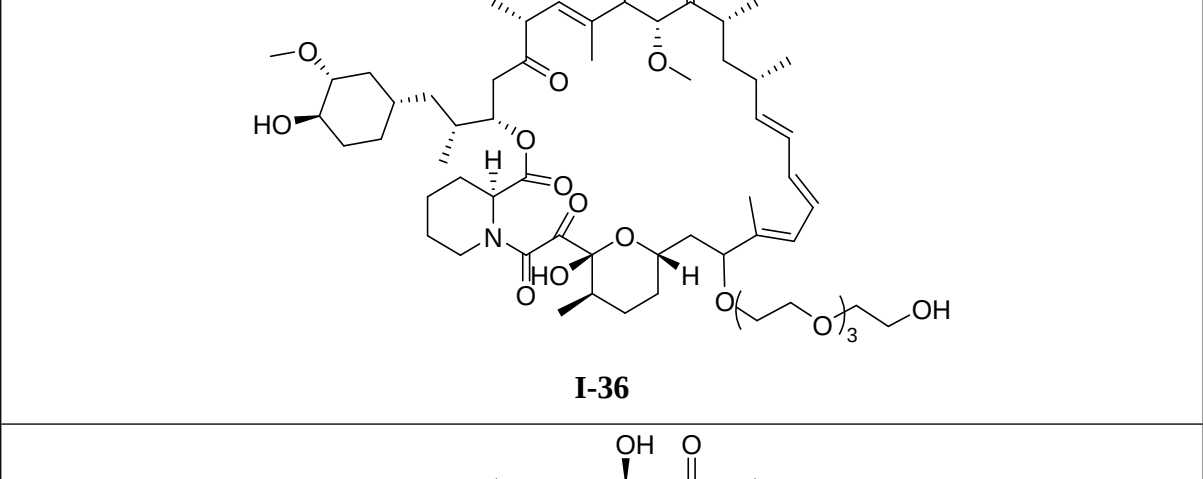
I-32

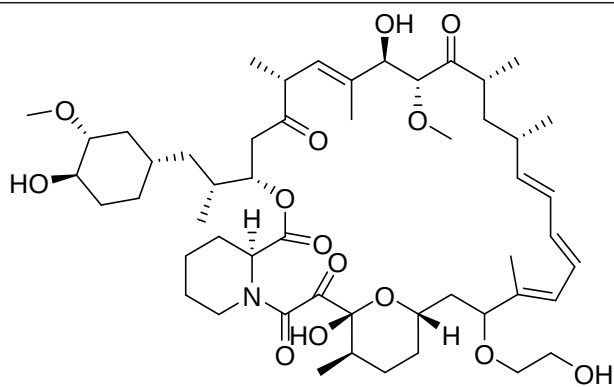


I-33

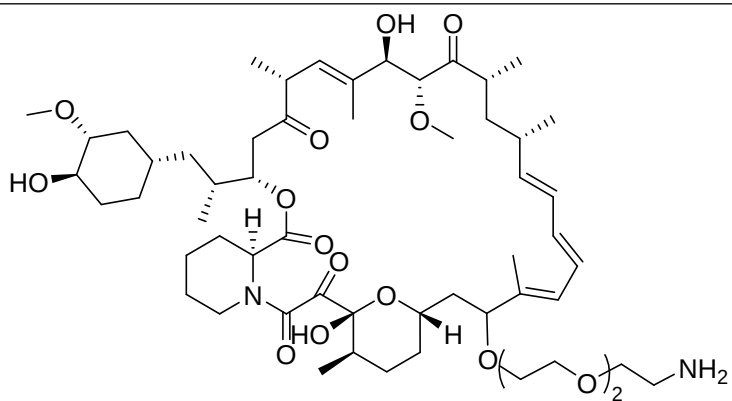


I-34

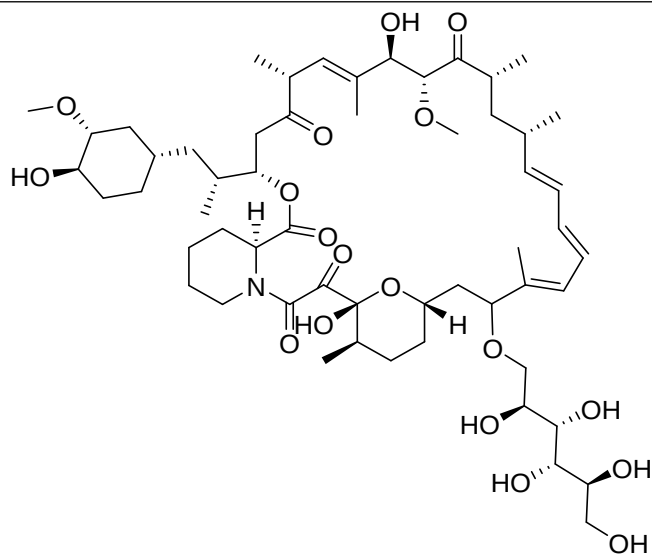

$$\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$$




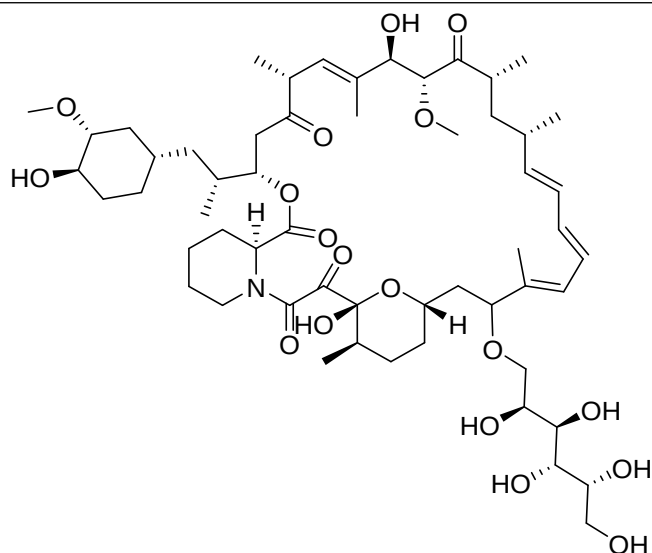
I-38



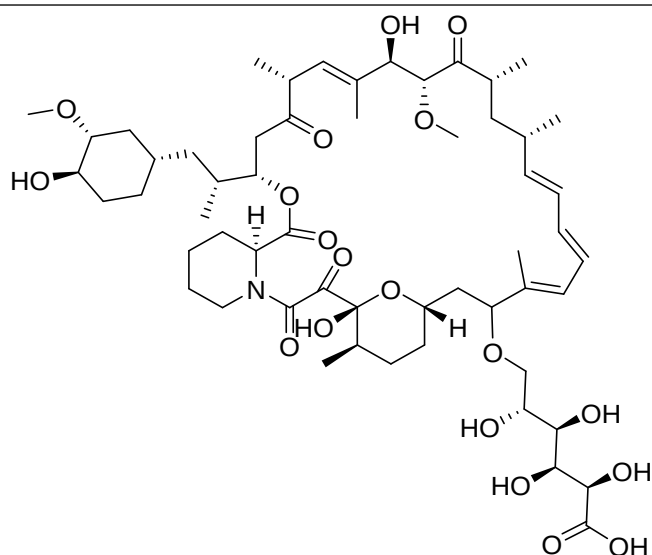
I-39



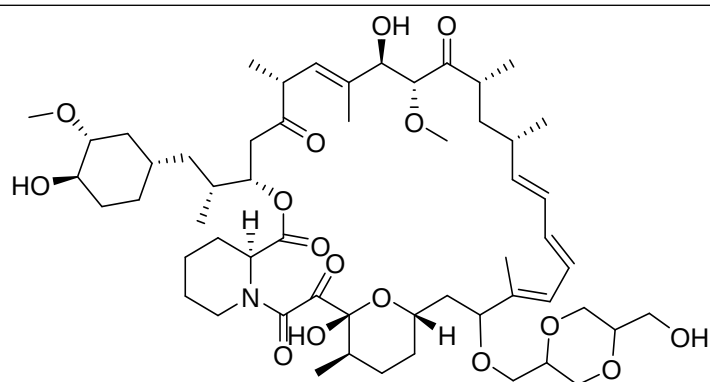
I-41



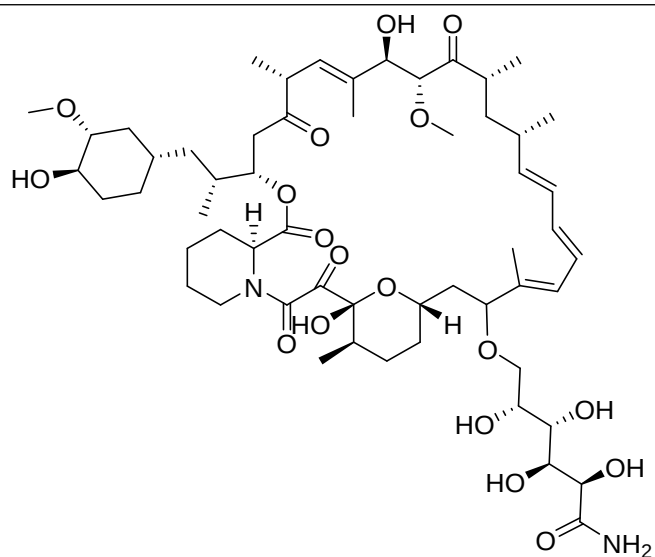
I-42



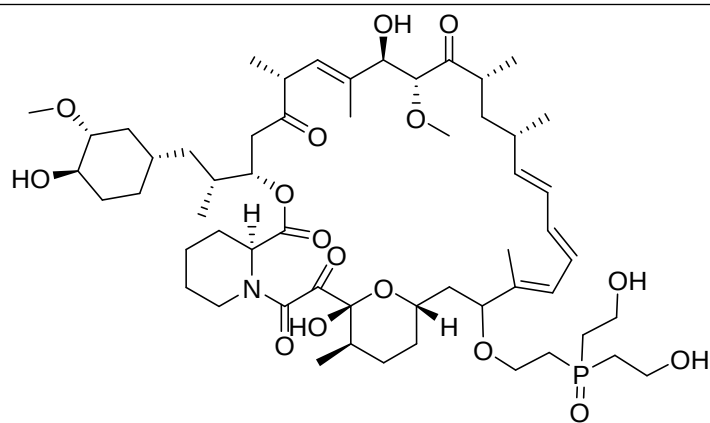
I-44



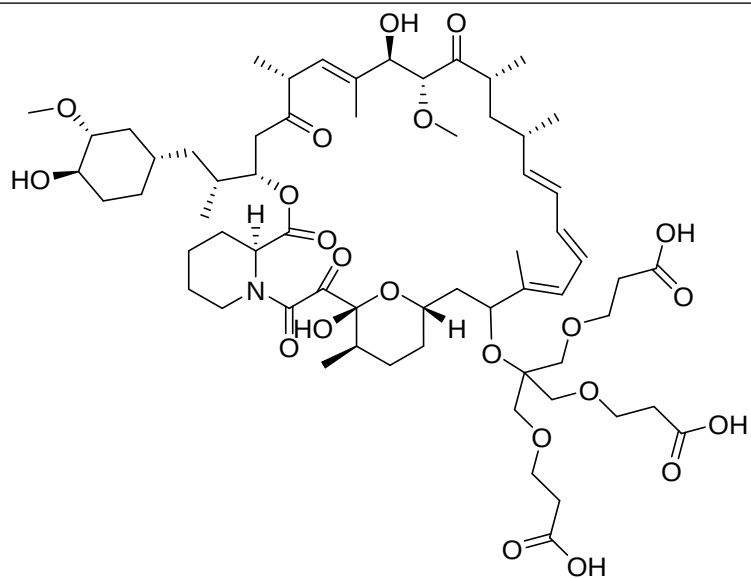
I-45



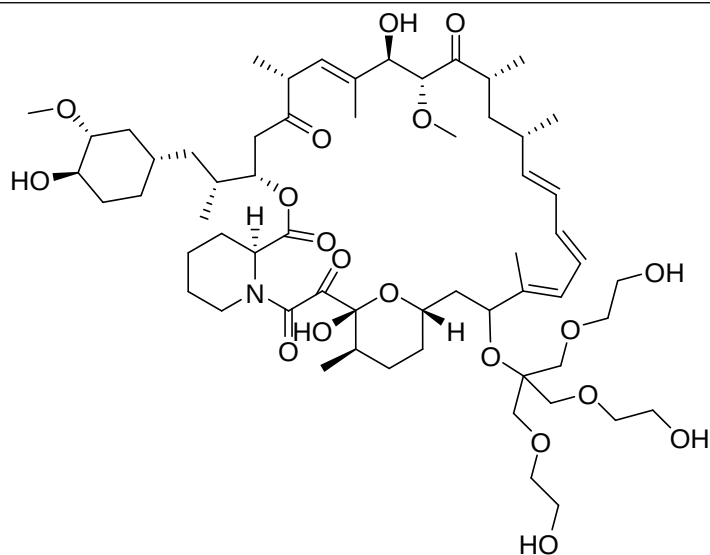
I-47



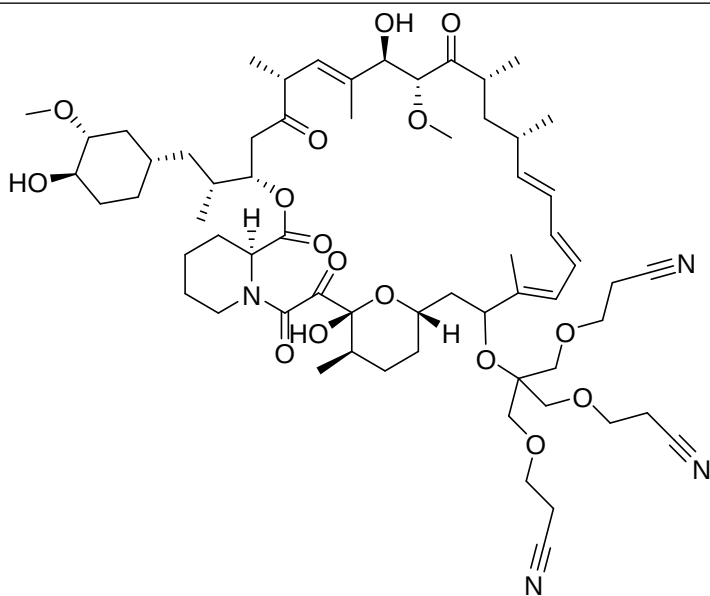
I-48



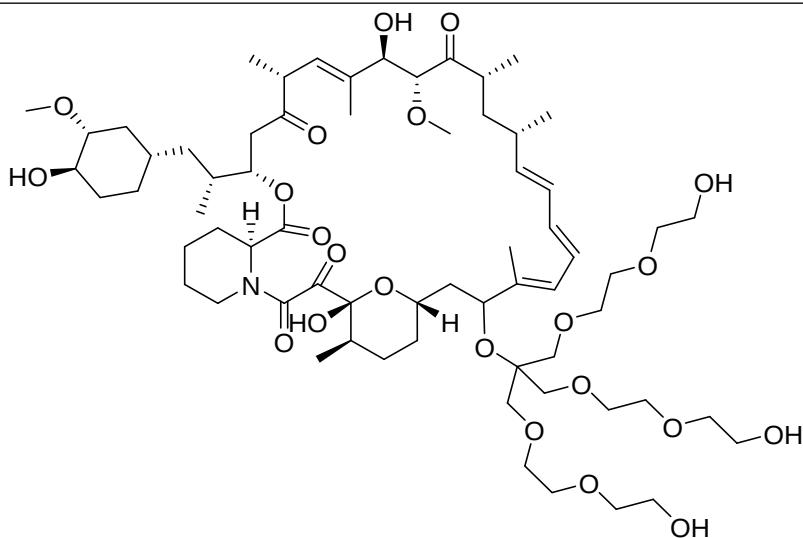
I-49



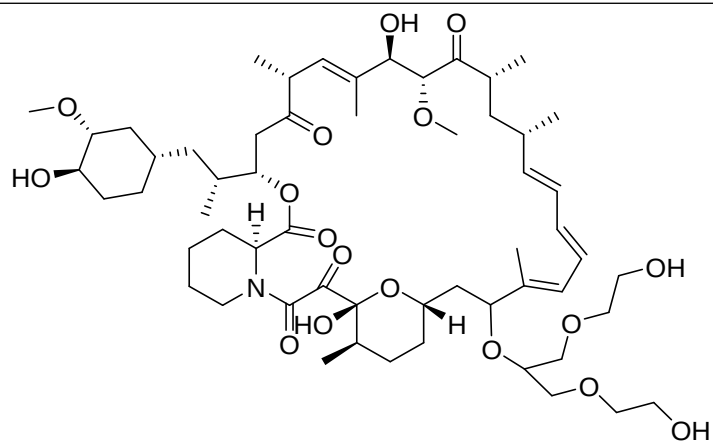
I-50



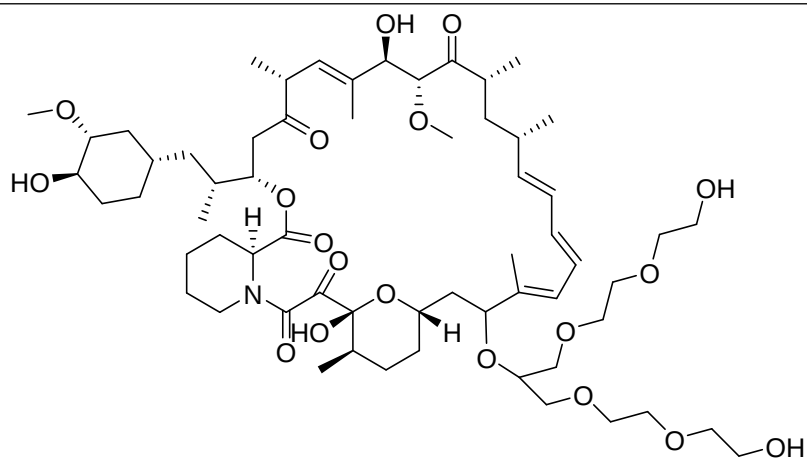
I-51



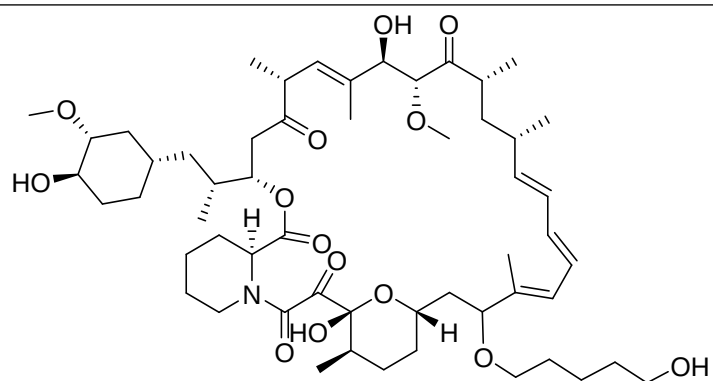
I-52



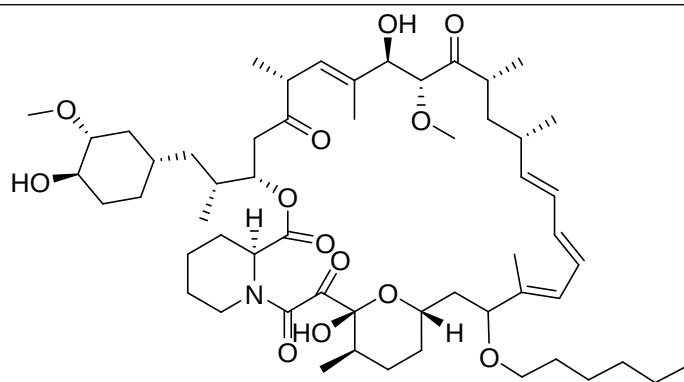
I-53



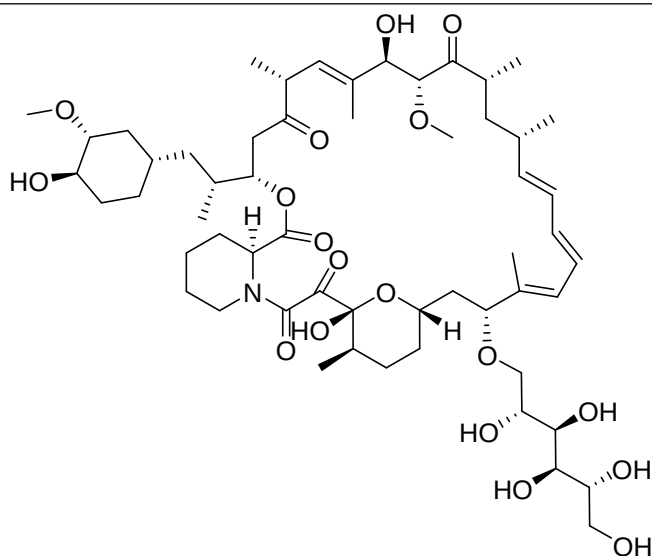
I-54



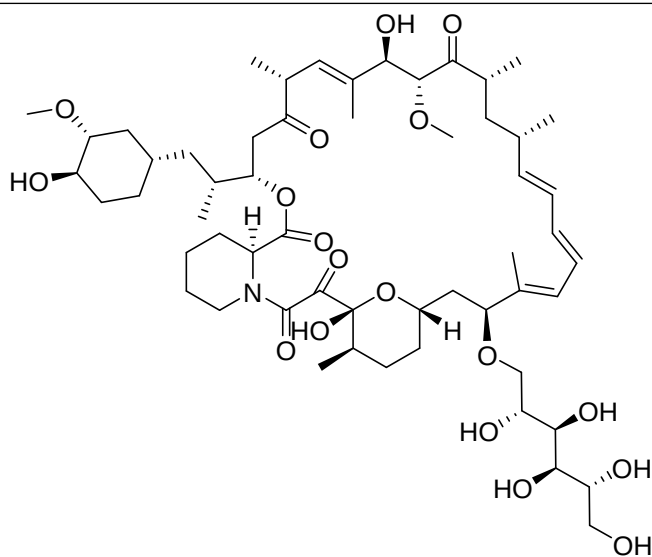
I-55



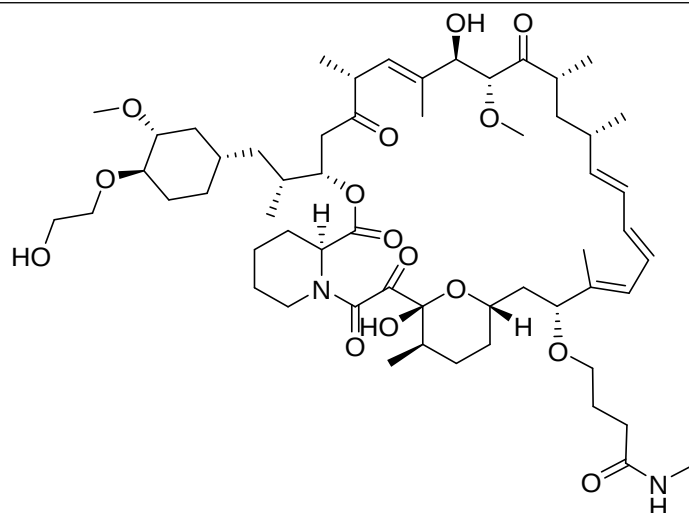
I-56



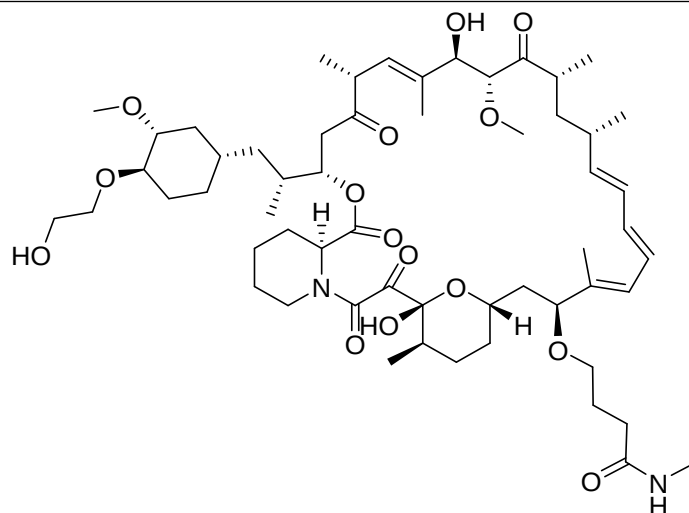
I-57



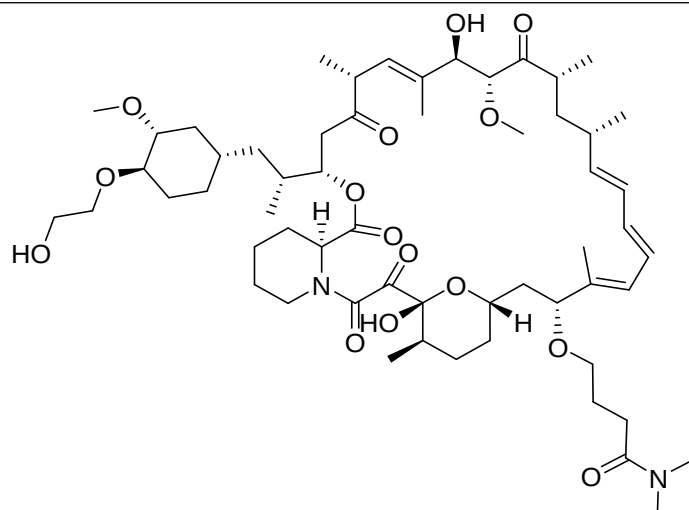
I-58



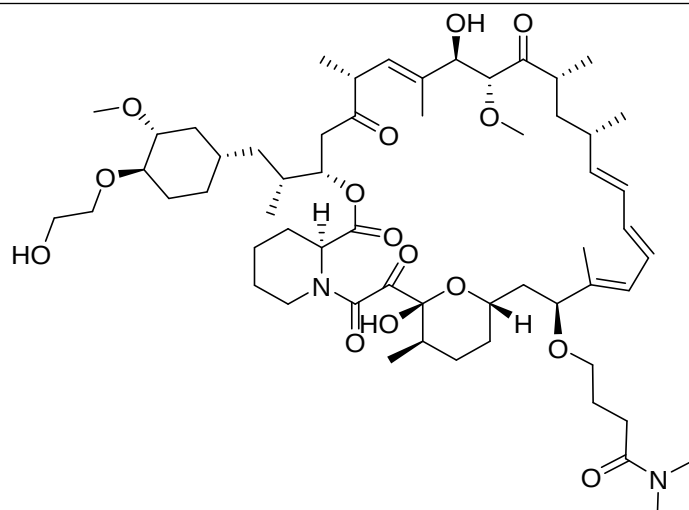
I-59



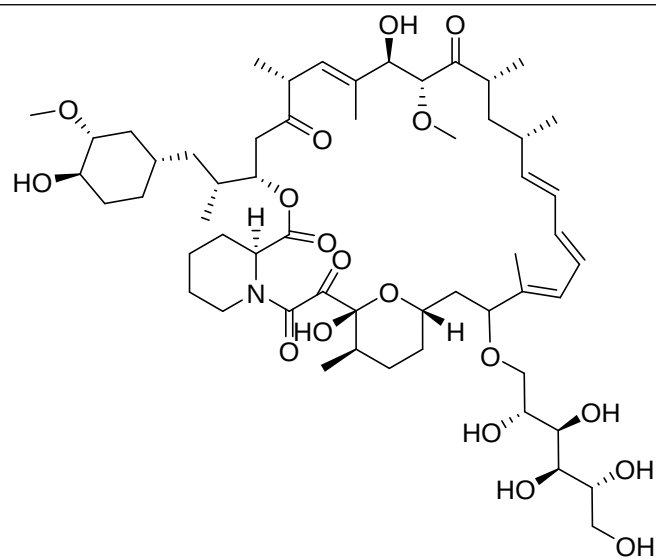
I-60



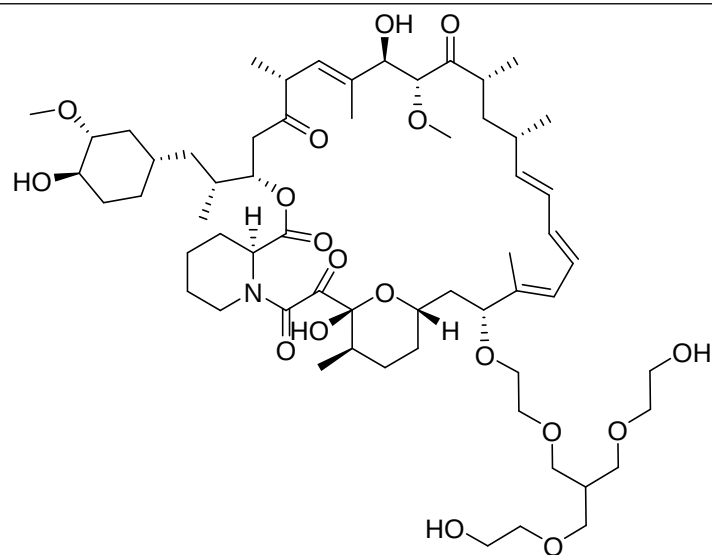
I-61



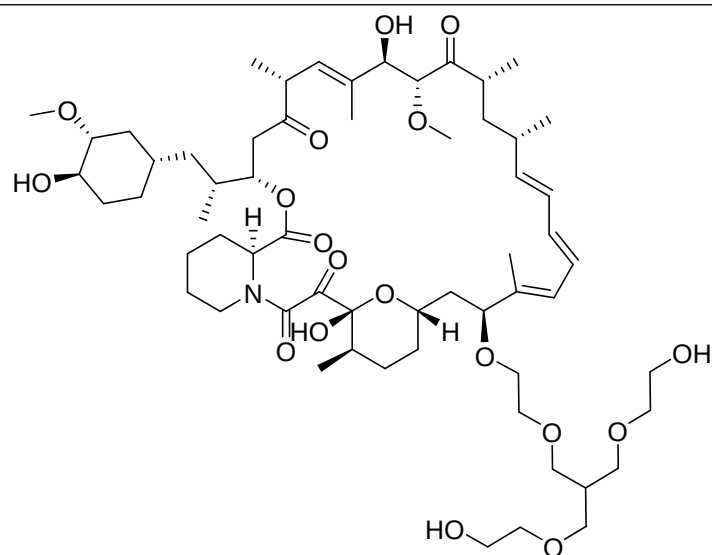
I-62



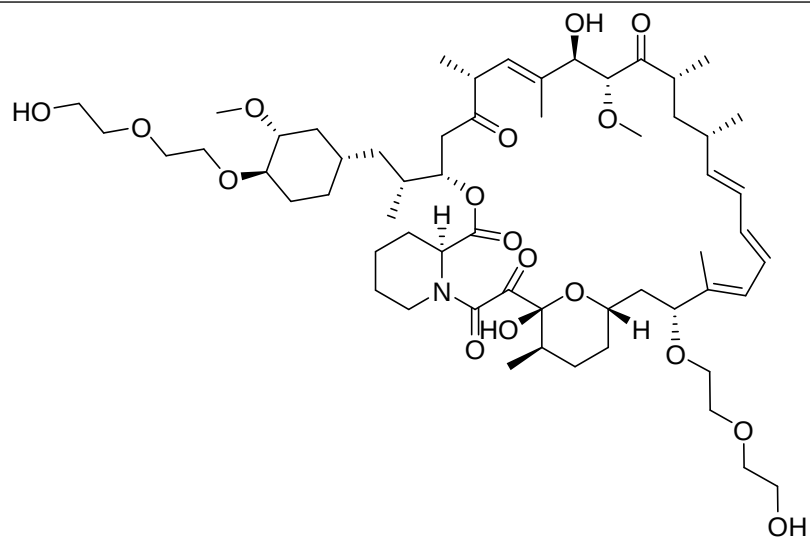
I-63



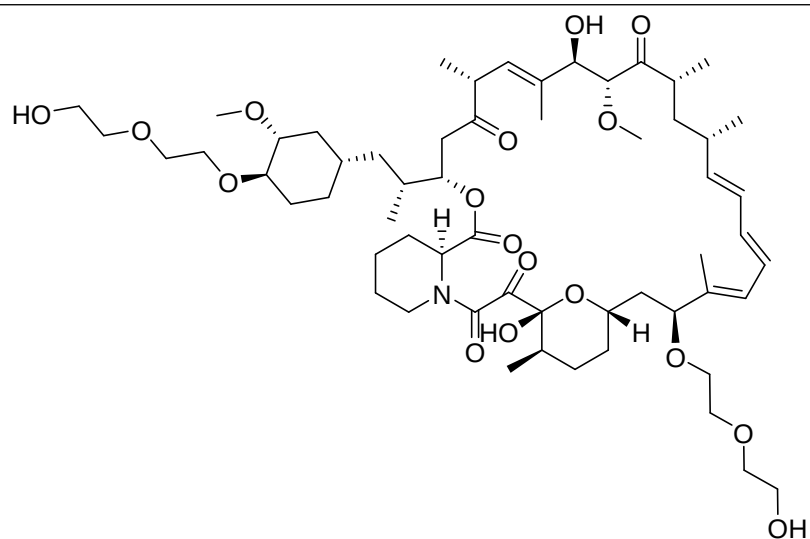
I-64



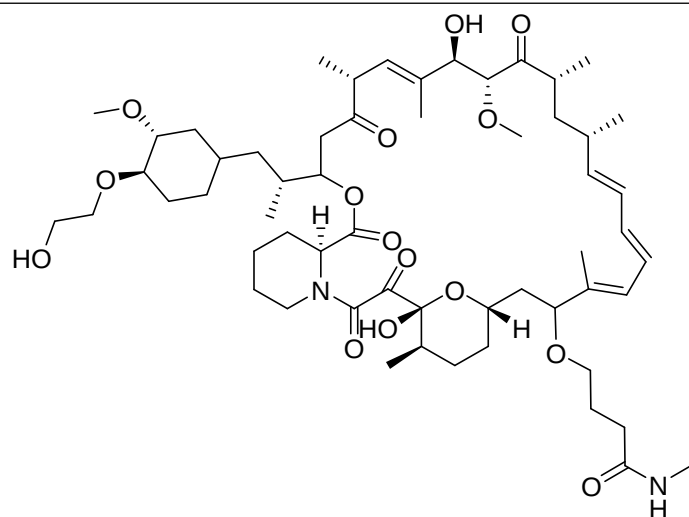
I-65



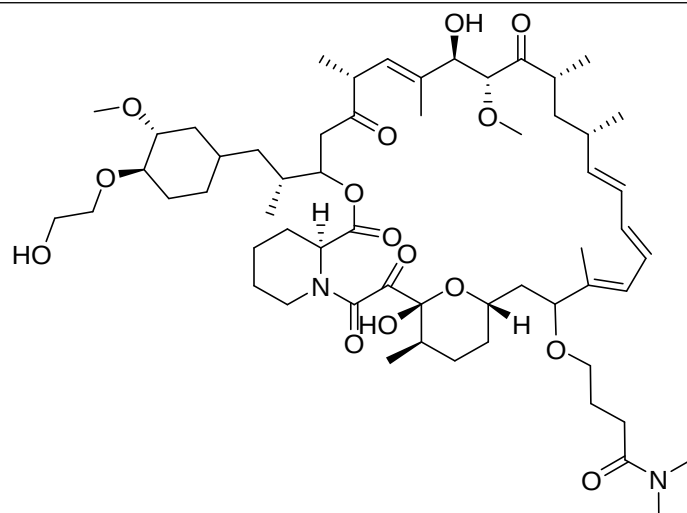
I-66



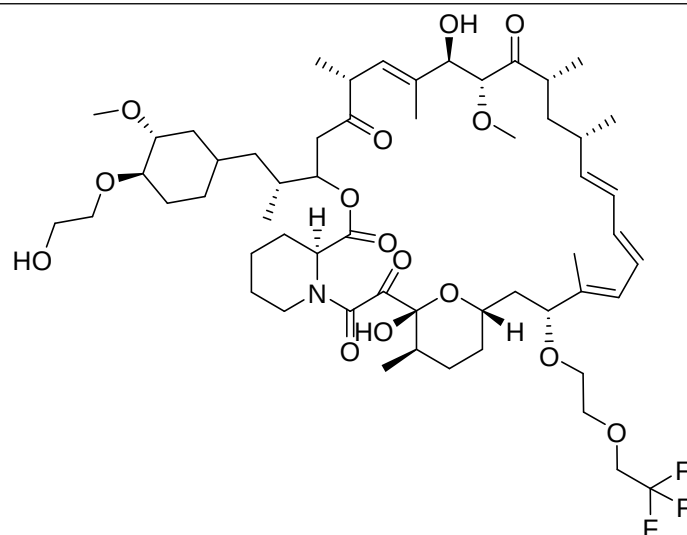
I-67



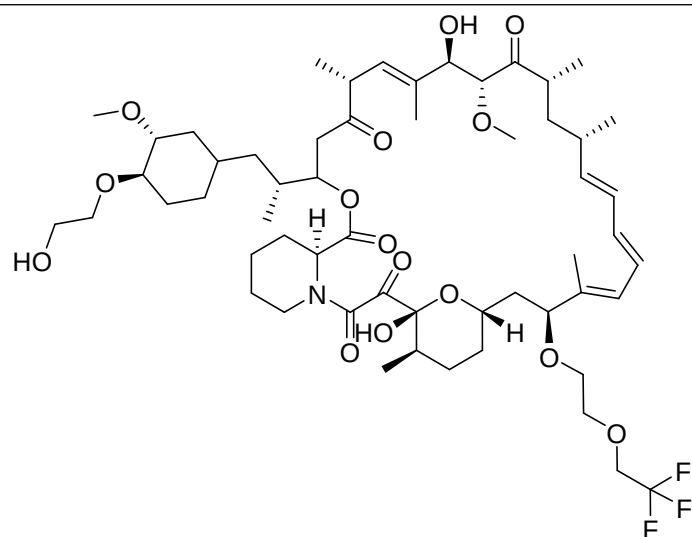
I-68



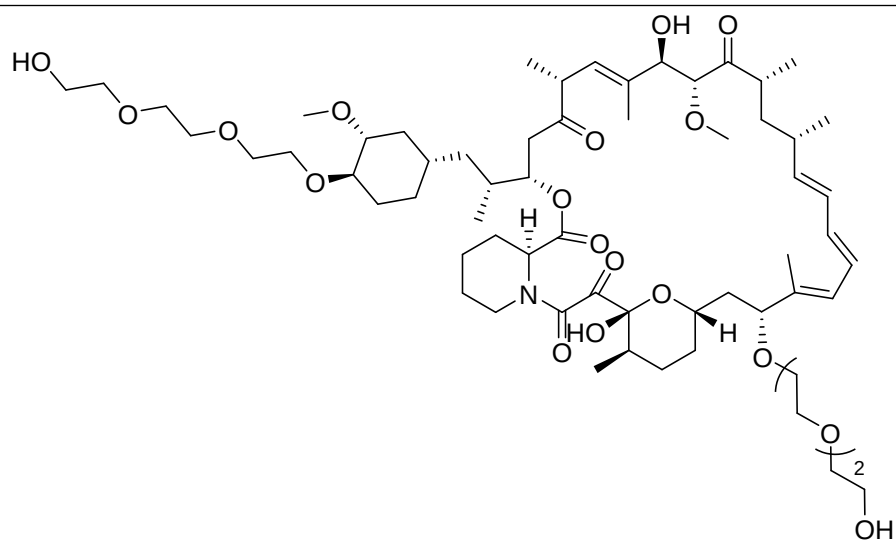
I-69



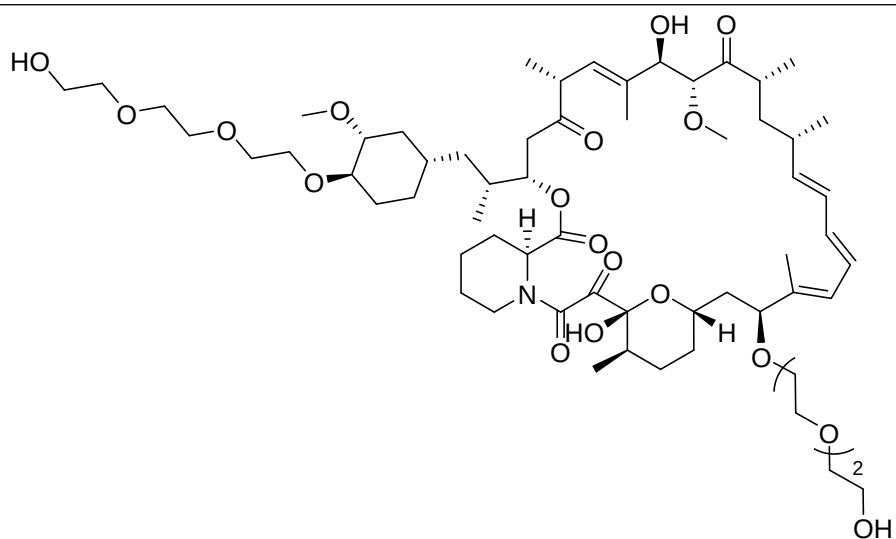
I-70



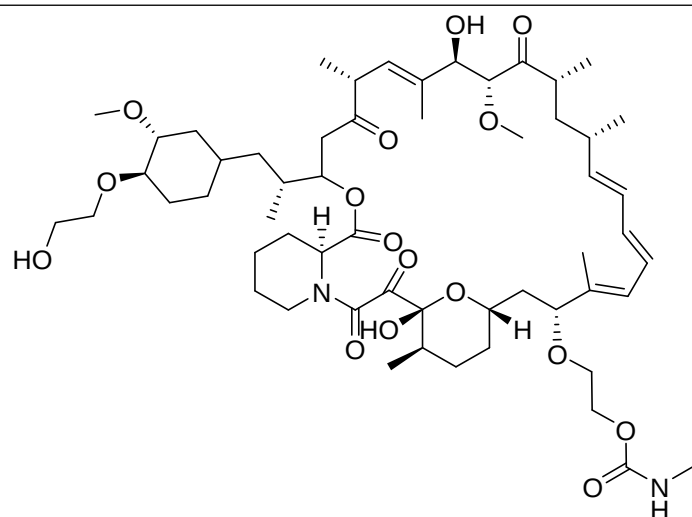
I-71



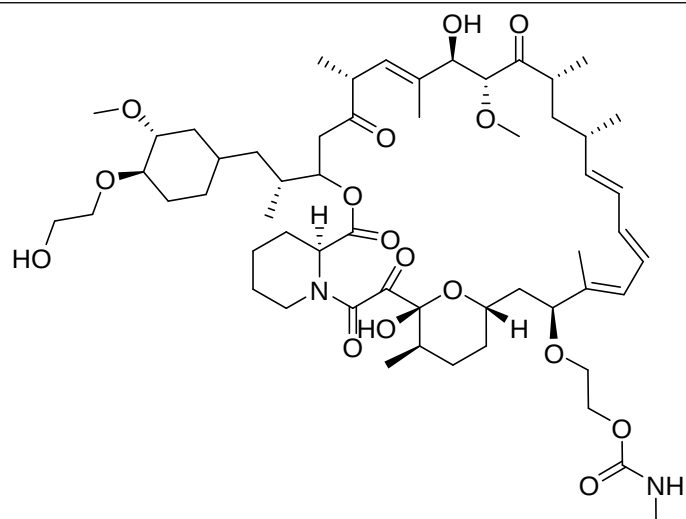
I-72



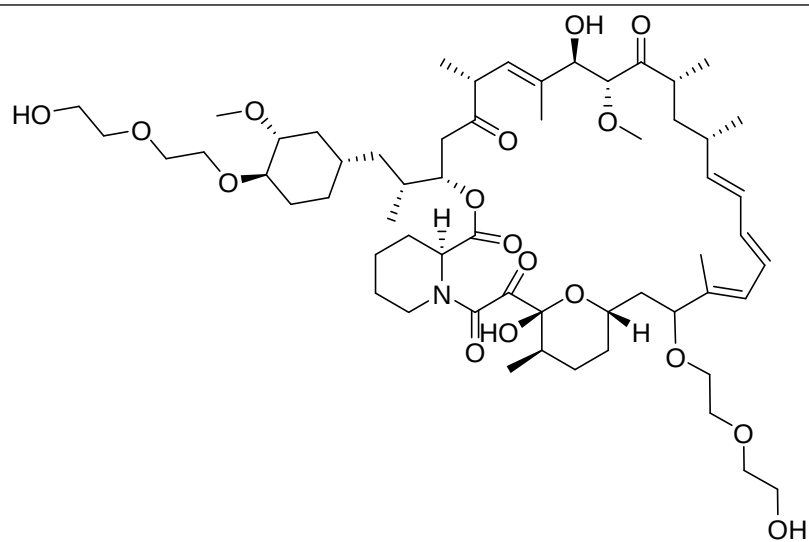
I-73



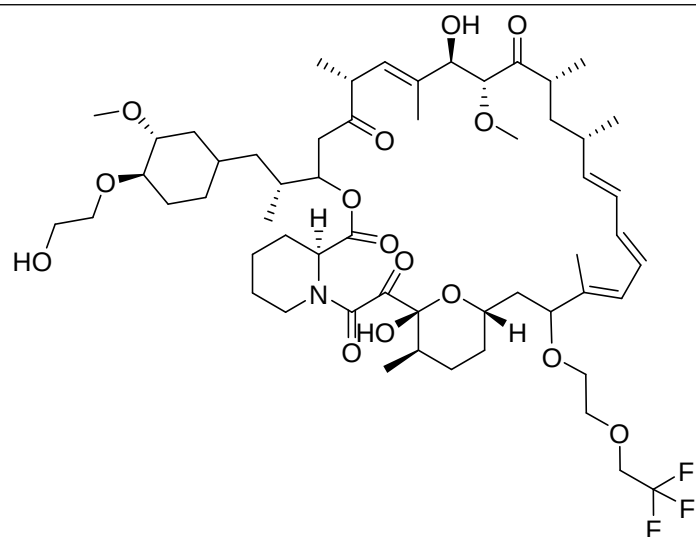
I-74



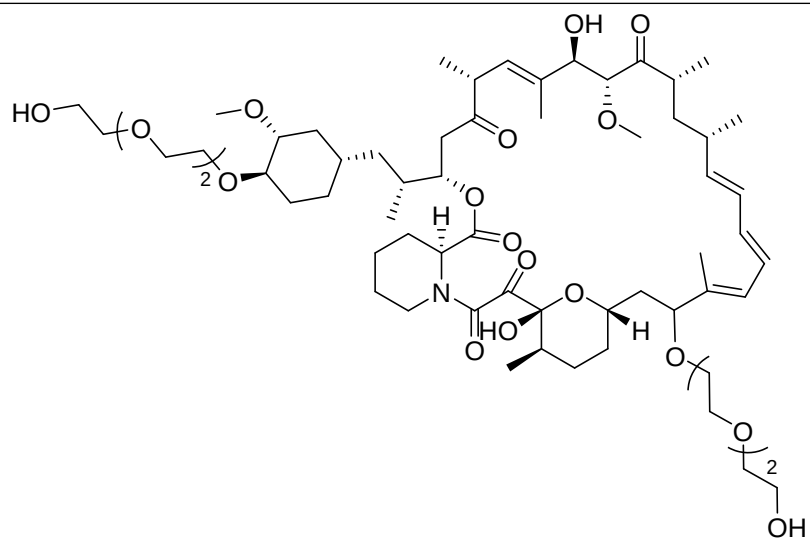
I-75



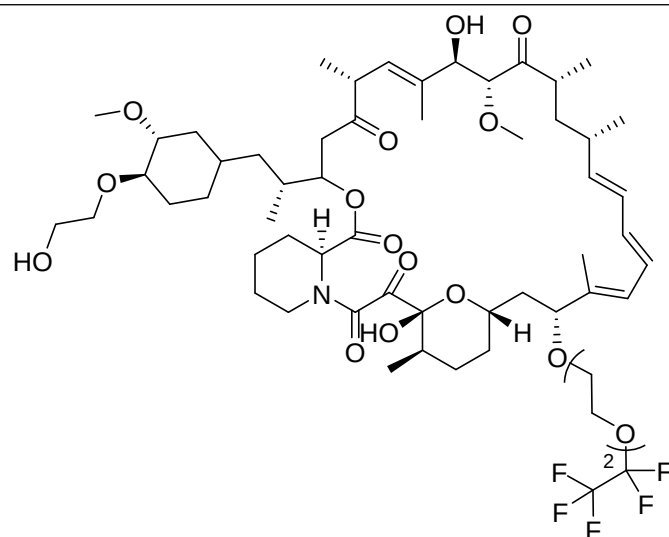
I-76



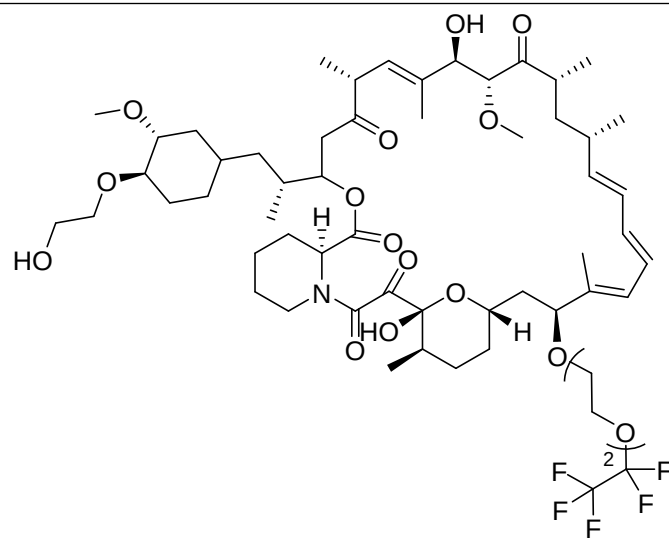
I-77



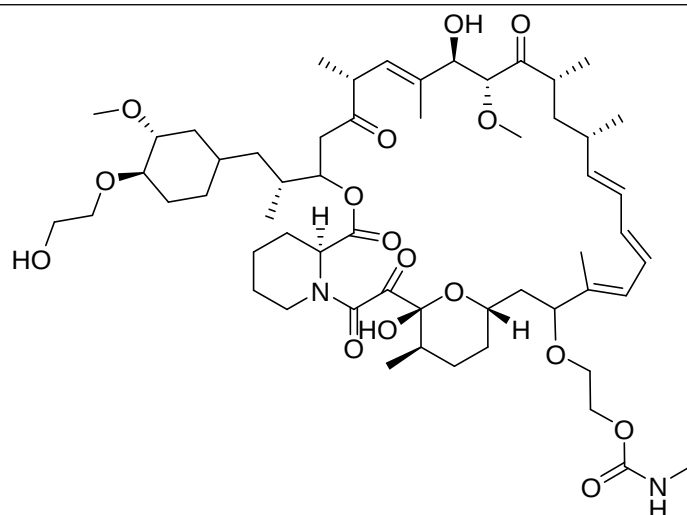
I-78



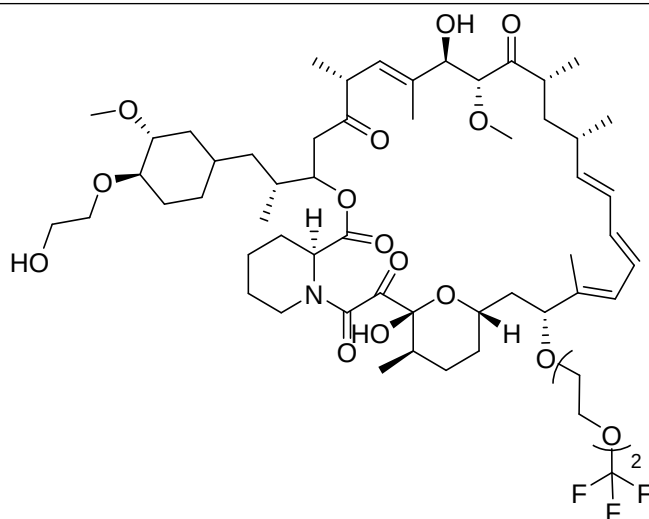
I-79



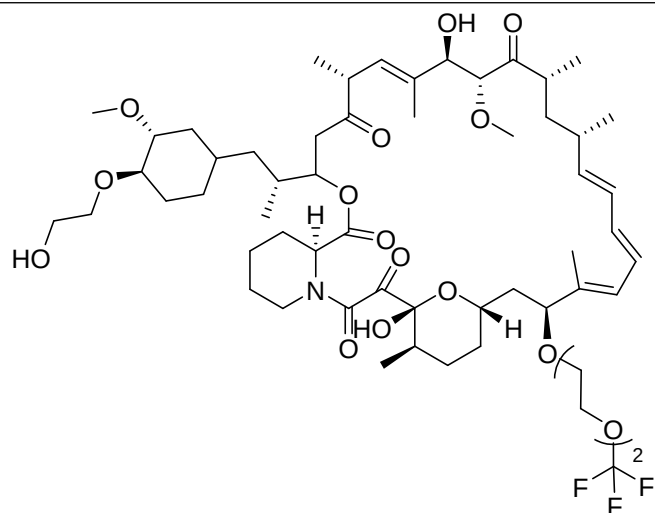
I-80



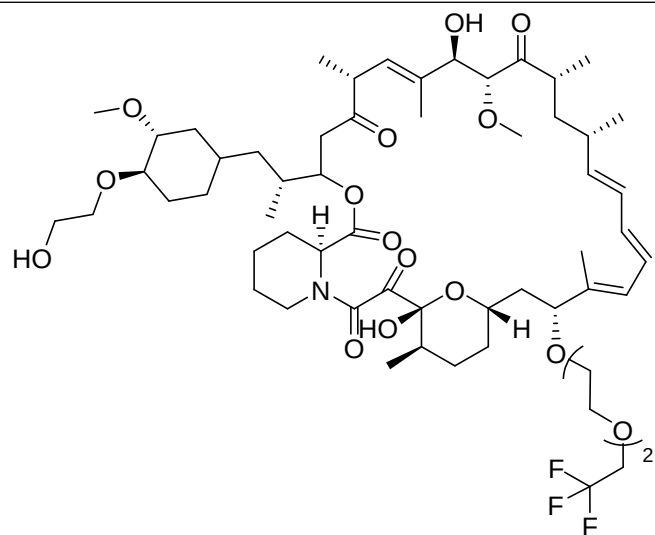
I-81



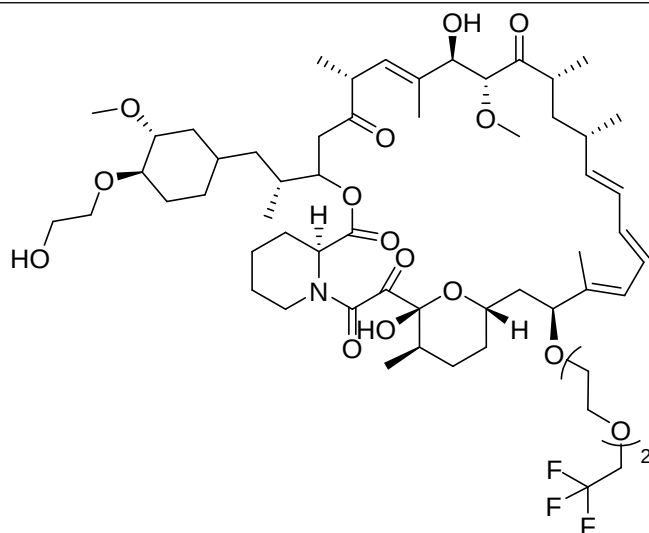
I-82



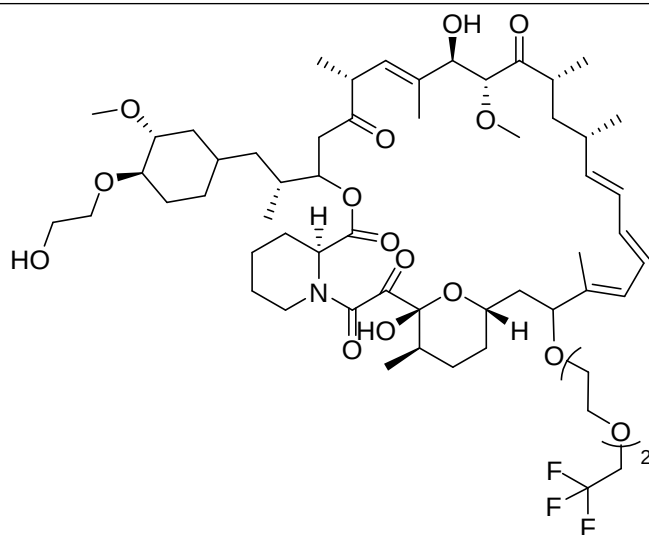
I-83



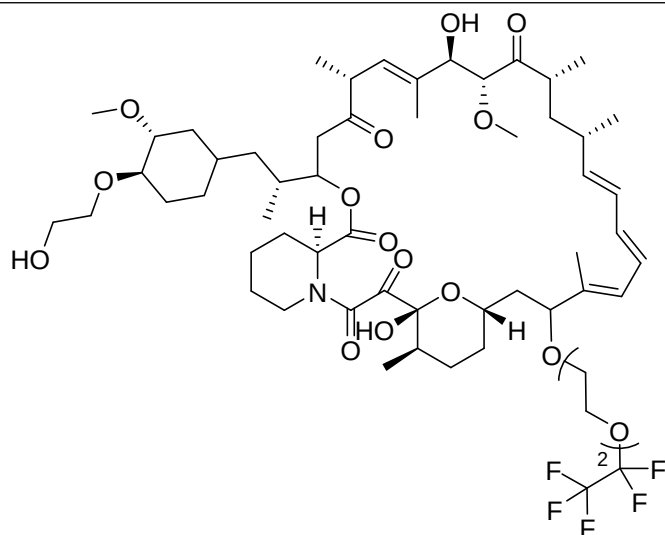
I-84



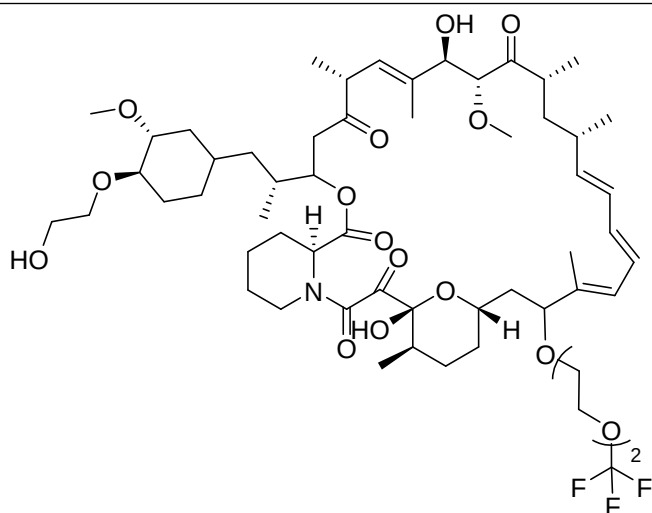
I-85



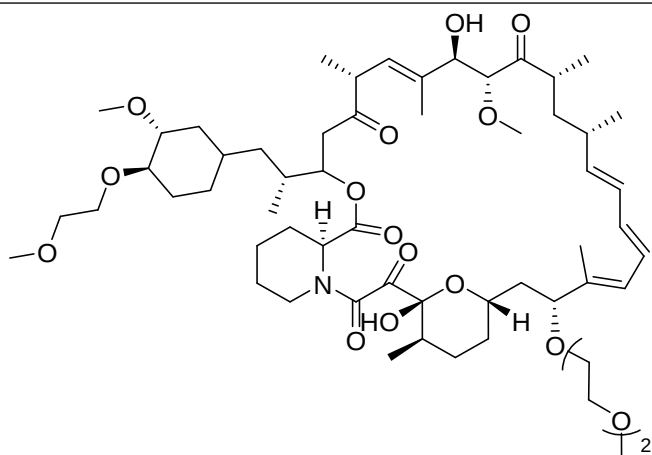
I-86



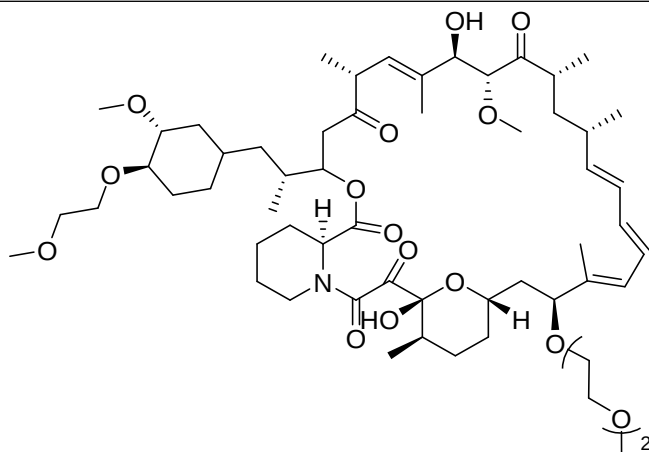
I-87



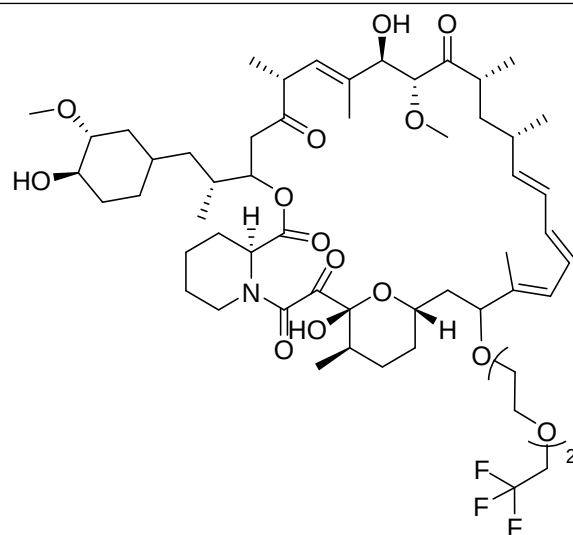
I-88



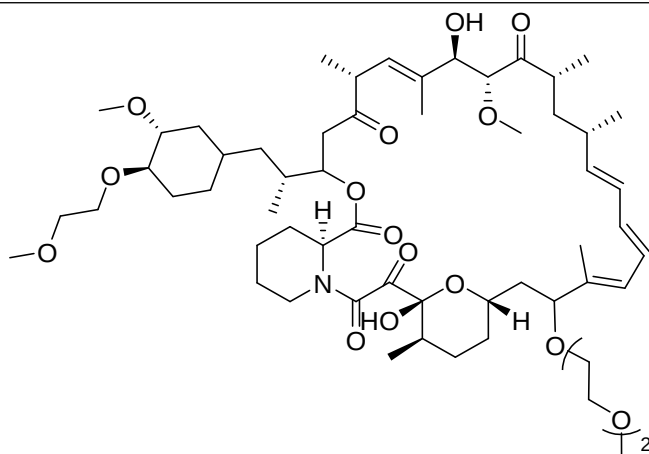
I-89



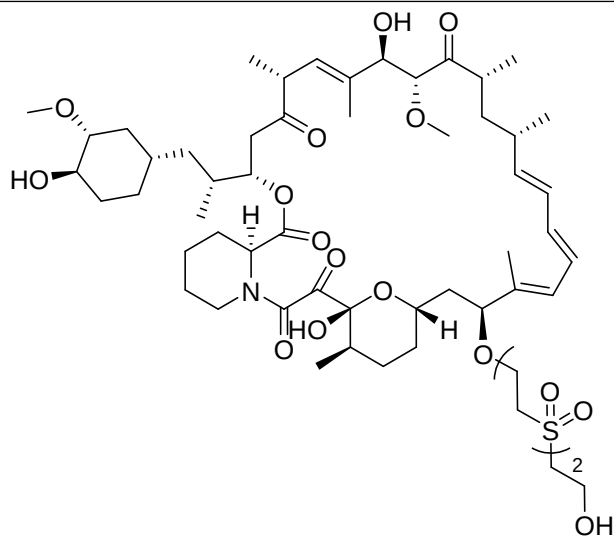
I-90



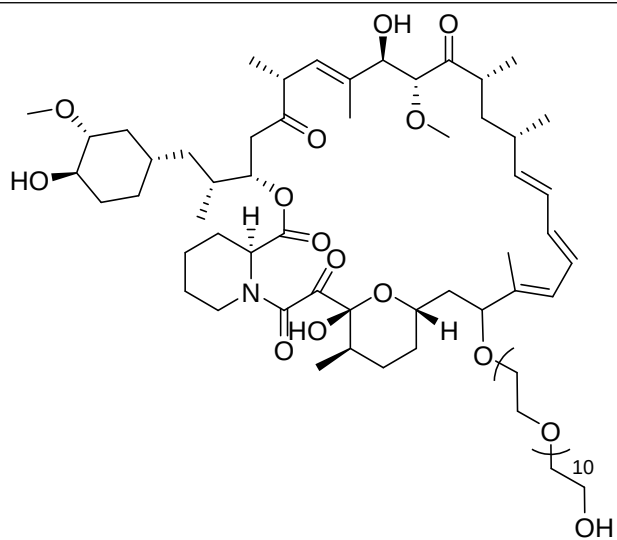
I-91



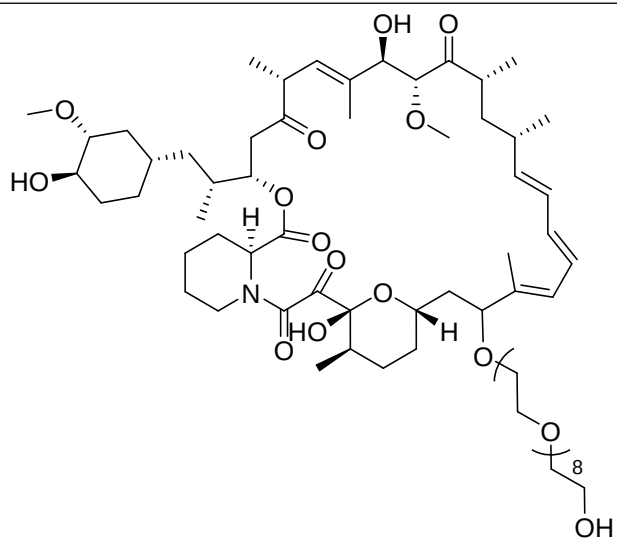
I-92



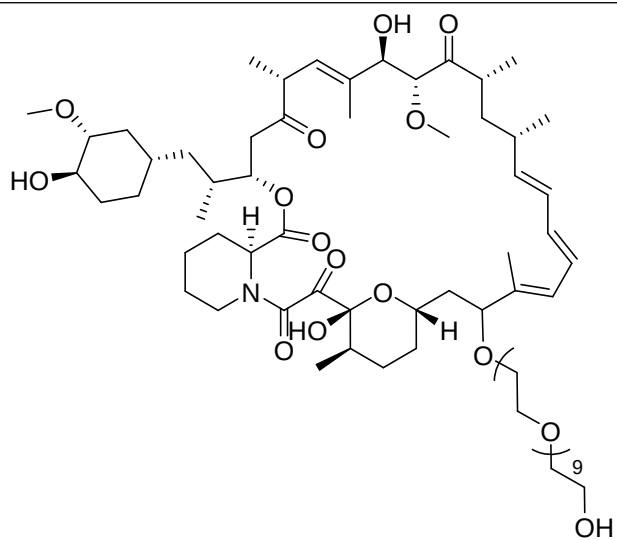
I-95



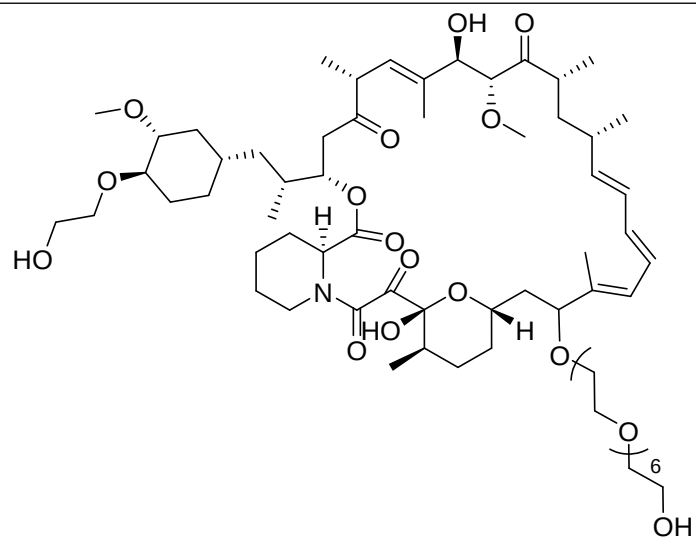
I-96



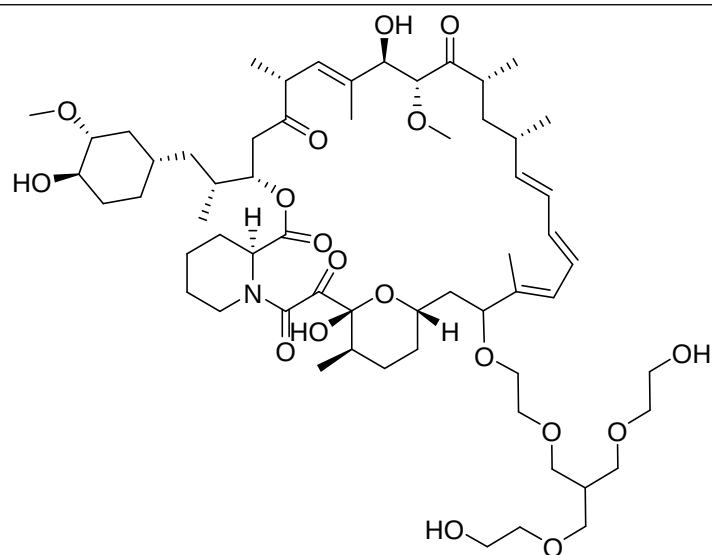
I-97



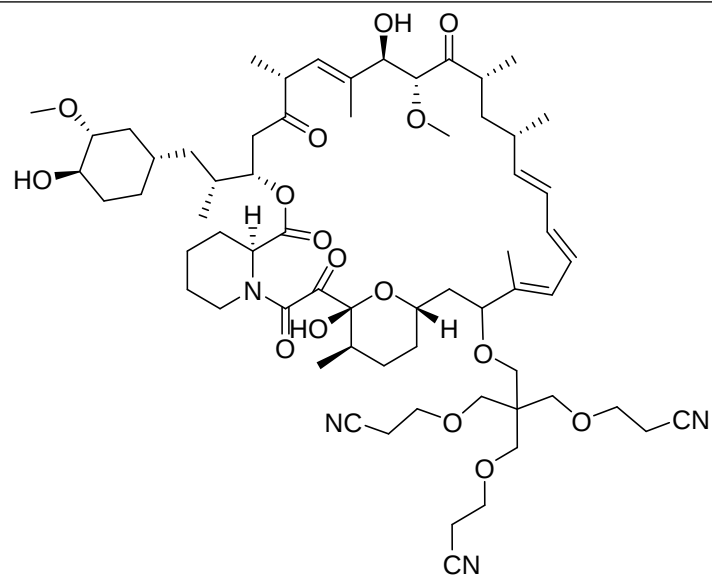
I-98



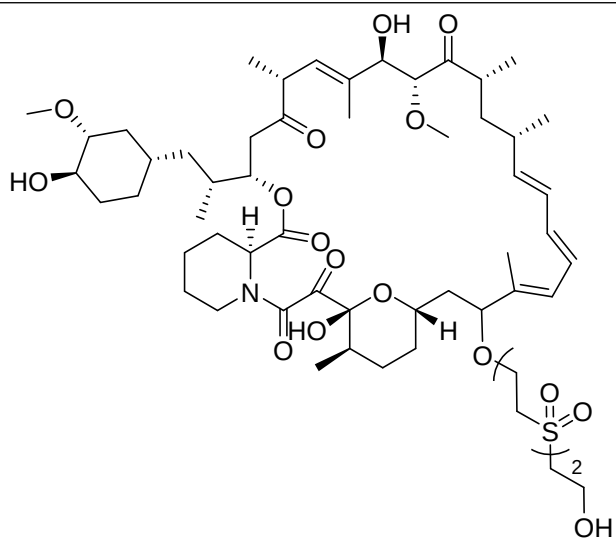
I-99



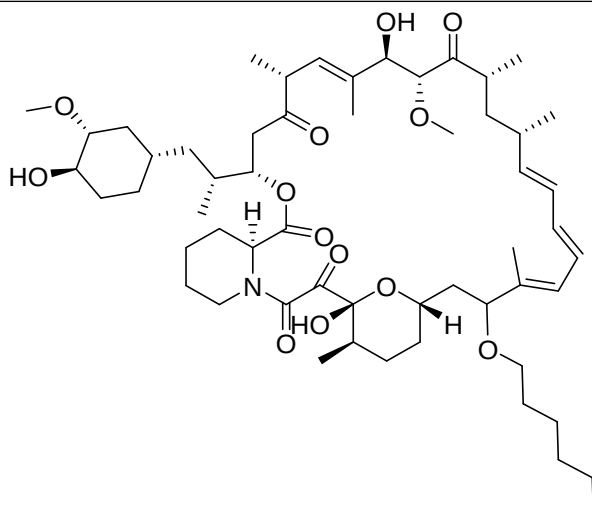
I-100



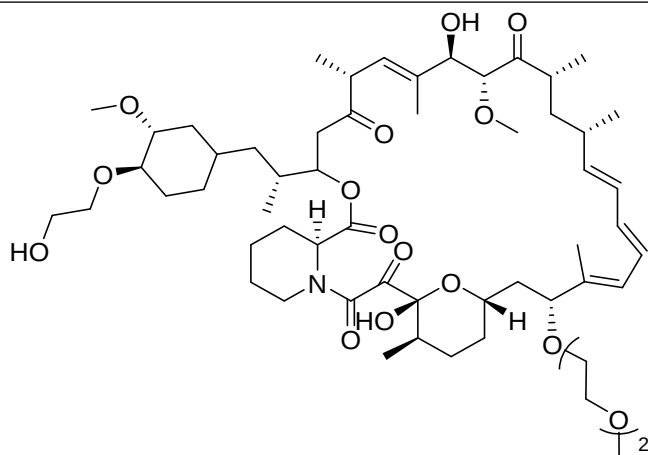
I-101



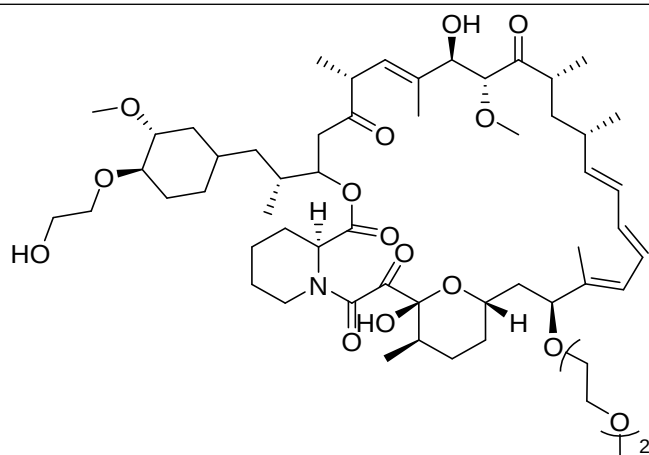
I-102



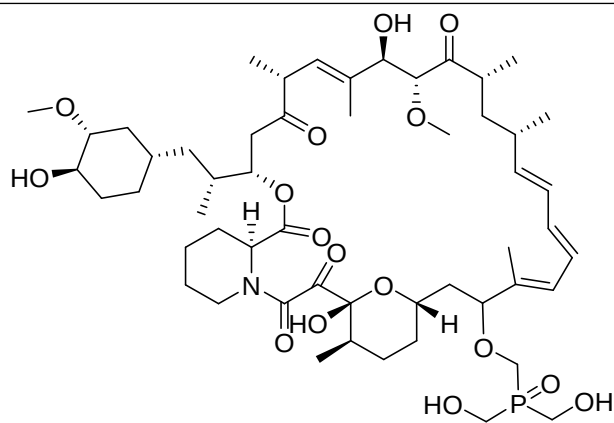
I-103



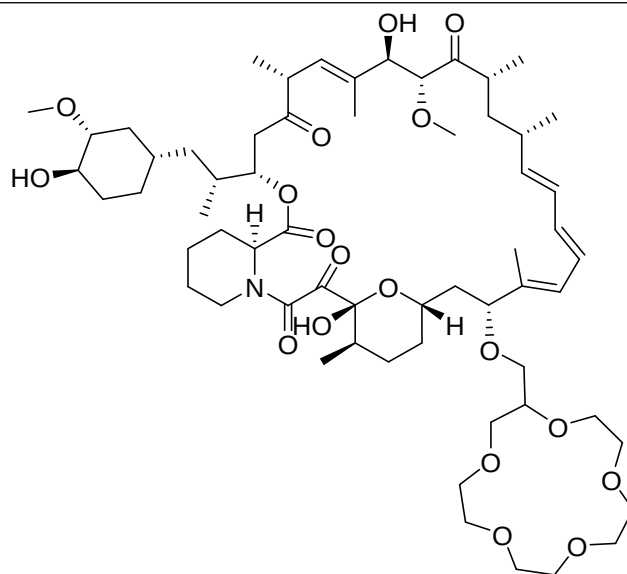
I-104



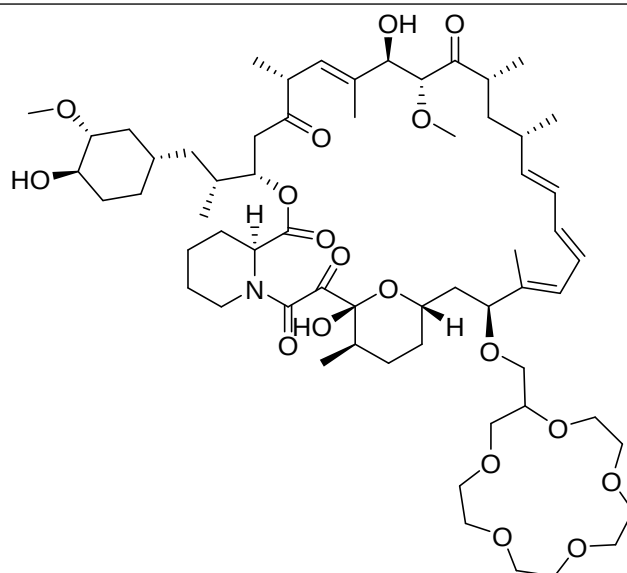
I-105



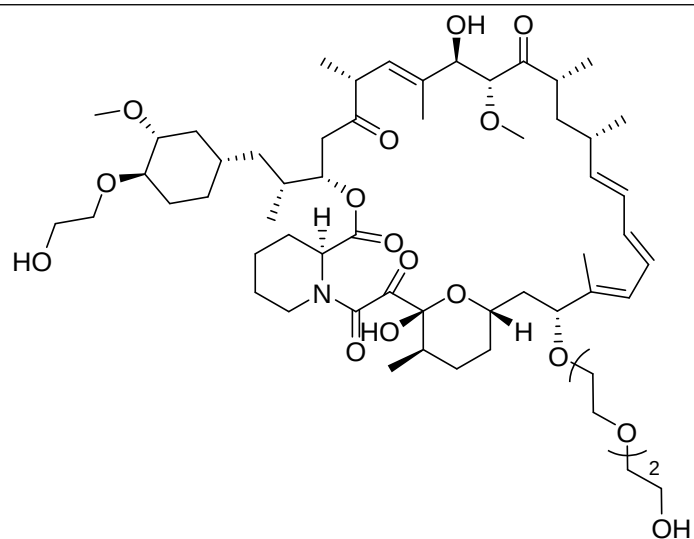
I-106



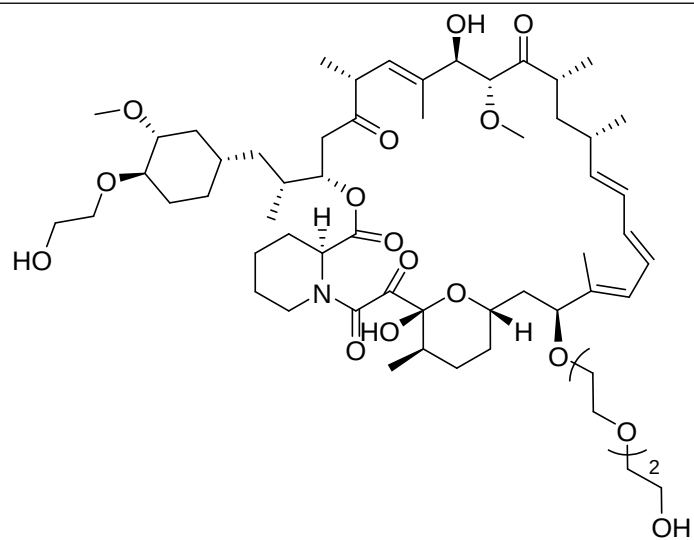
I-107



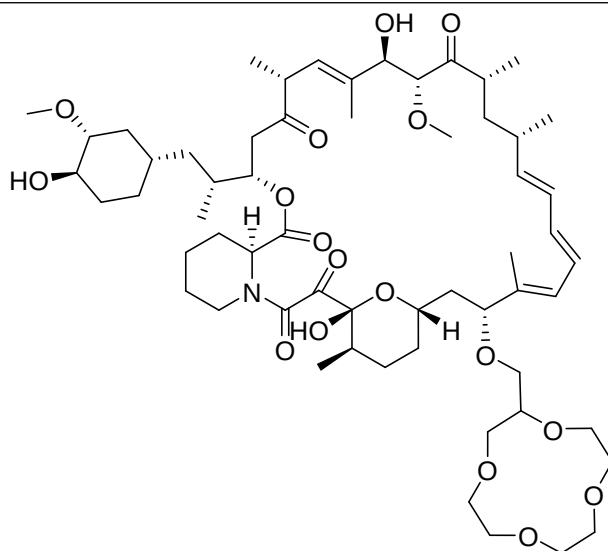
I-108



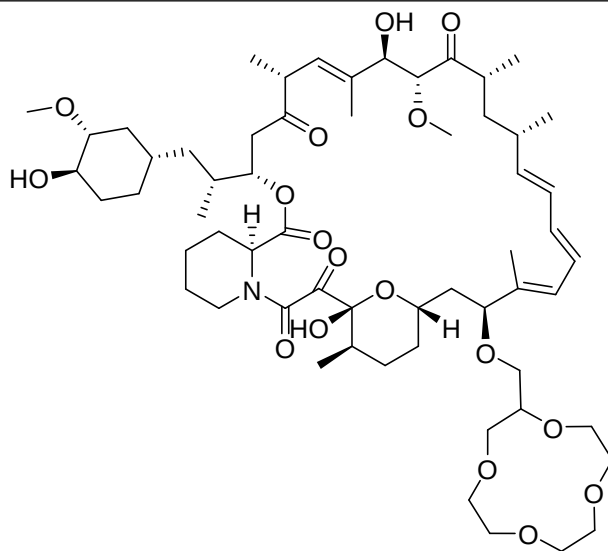
I-109



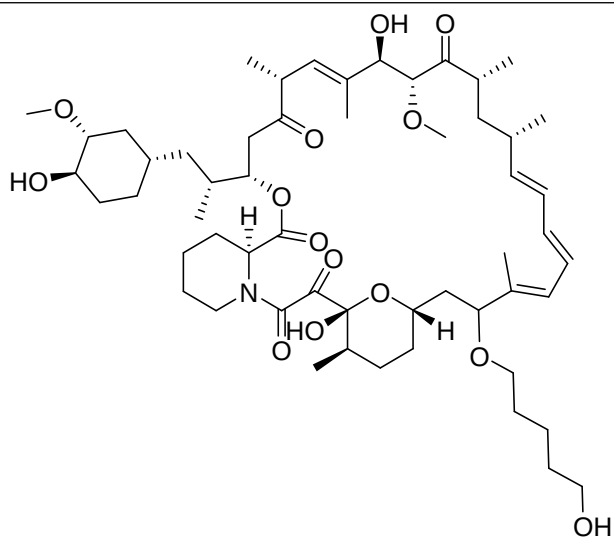
I-110



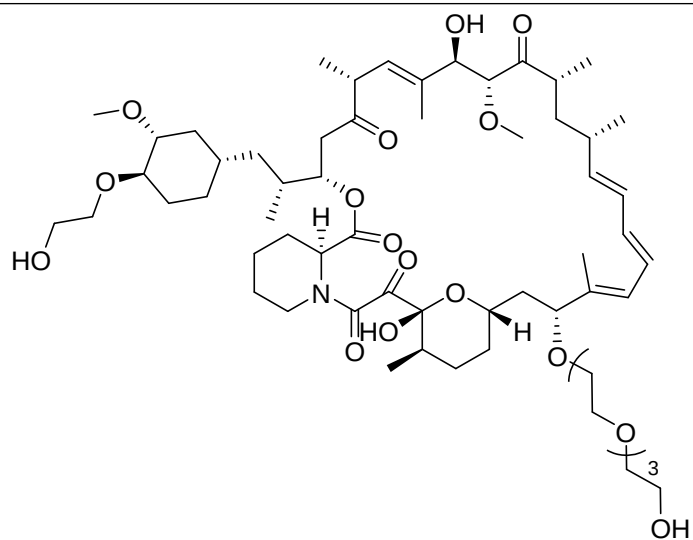
I-111



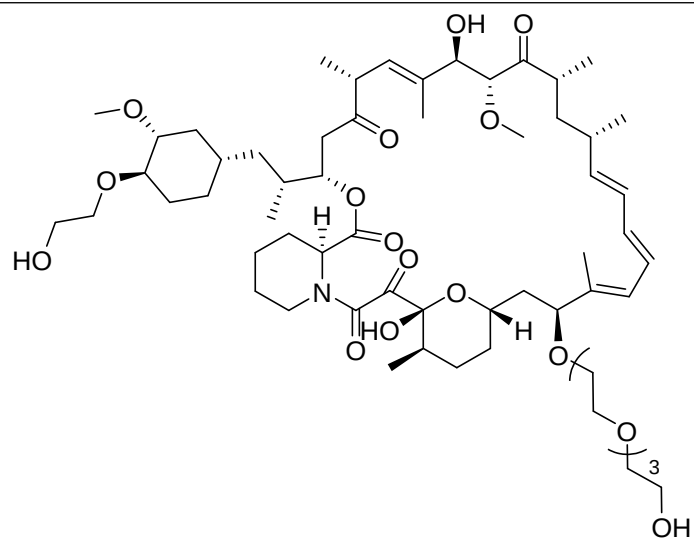
I-112



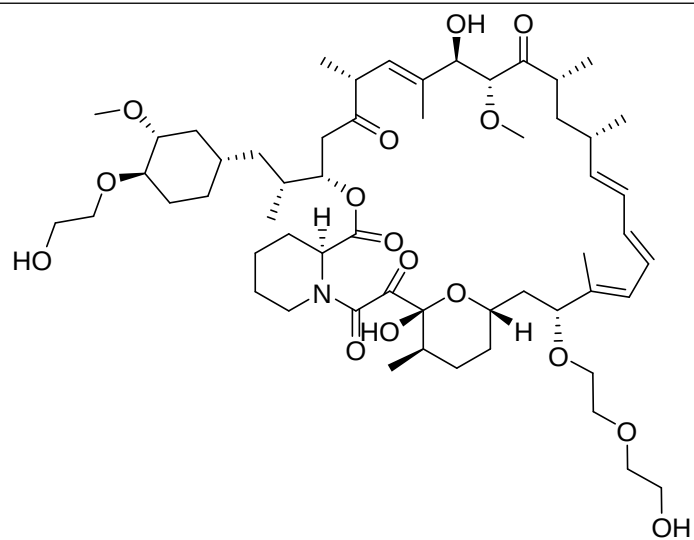
I-113



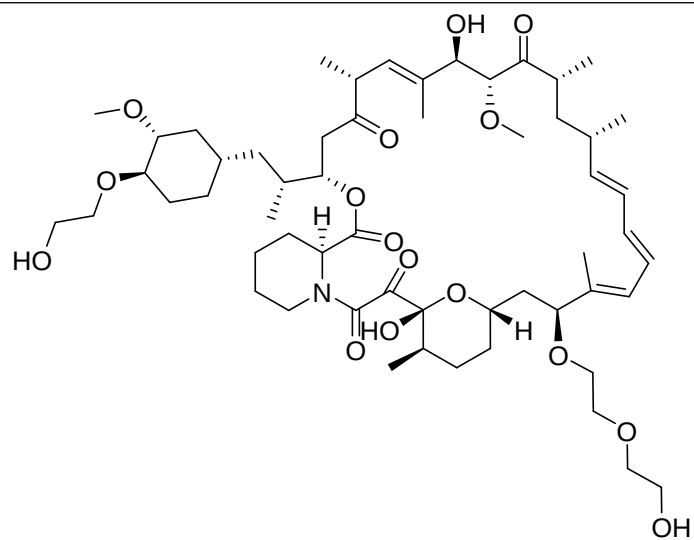
I-114



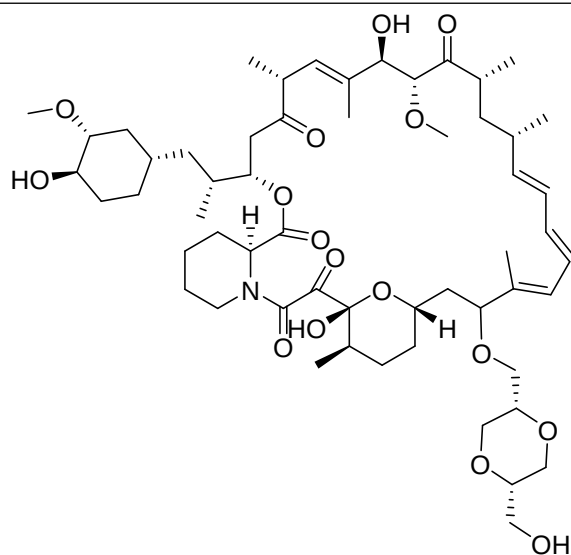
I-115



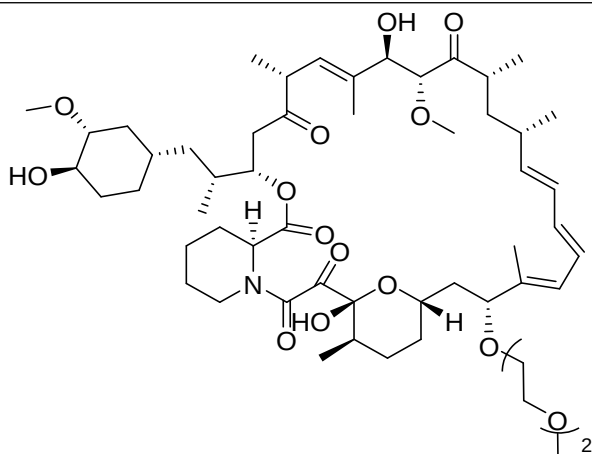
I-116



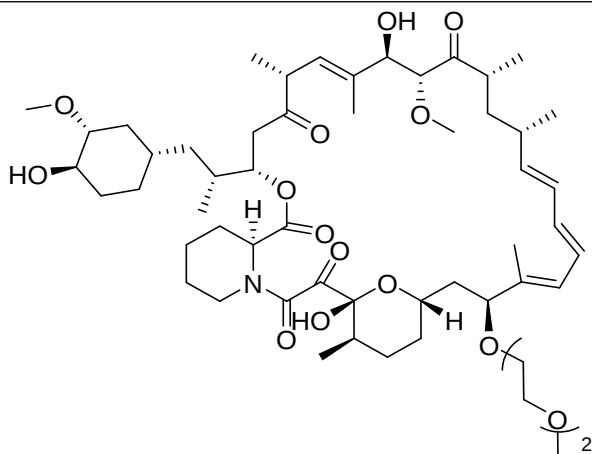
I-117



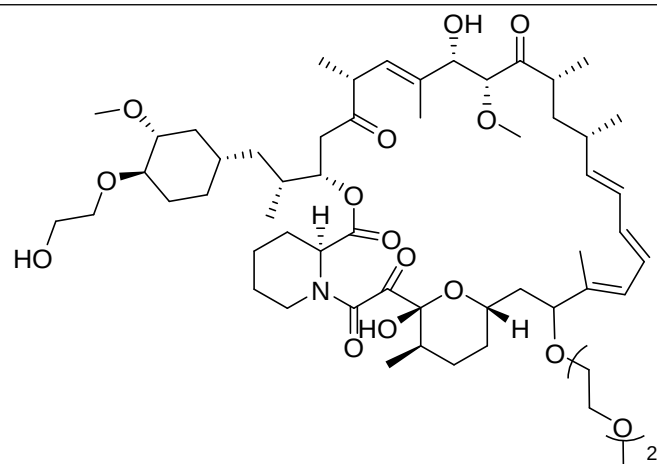
I-118



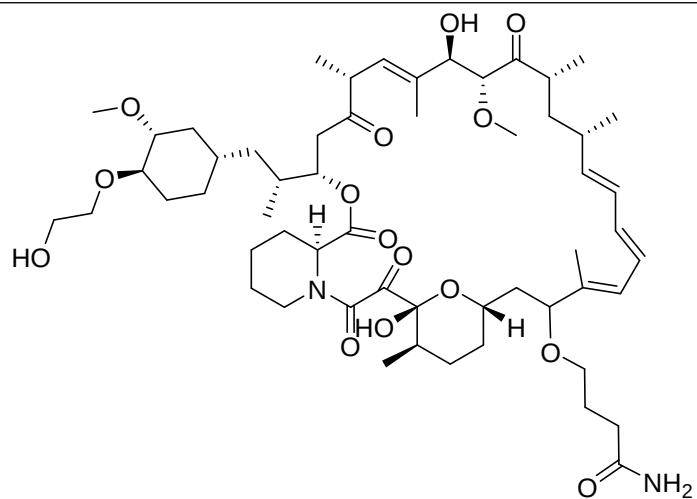
I-119



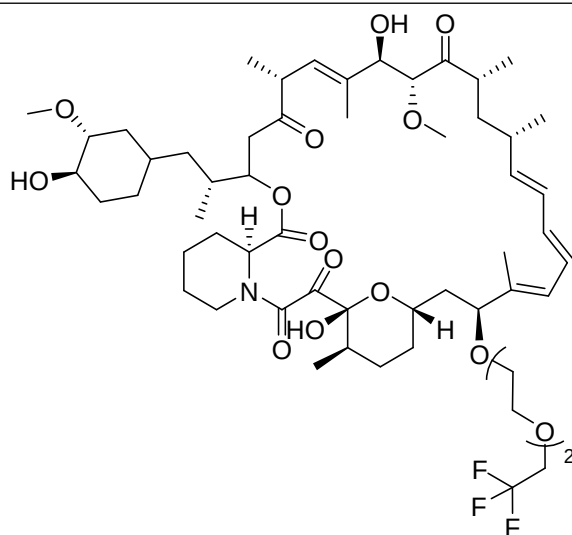
I-120



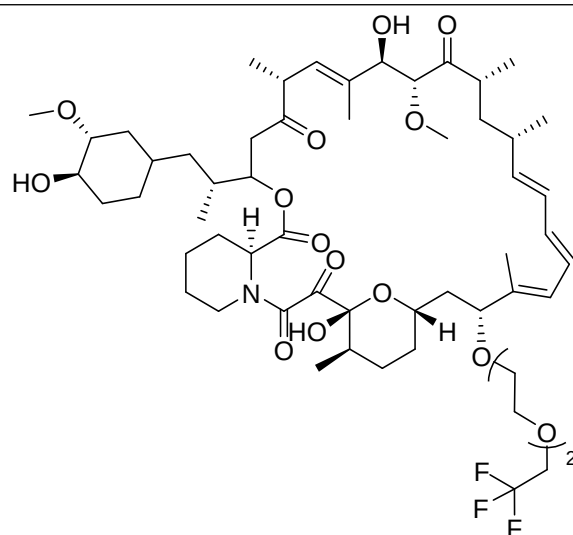
I-121



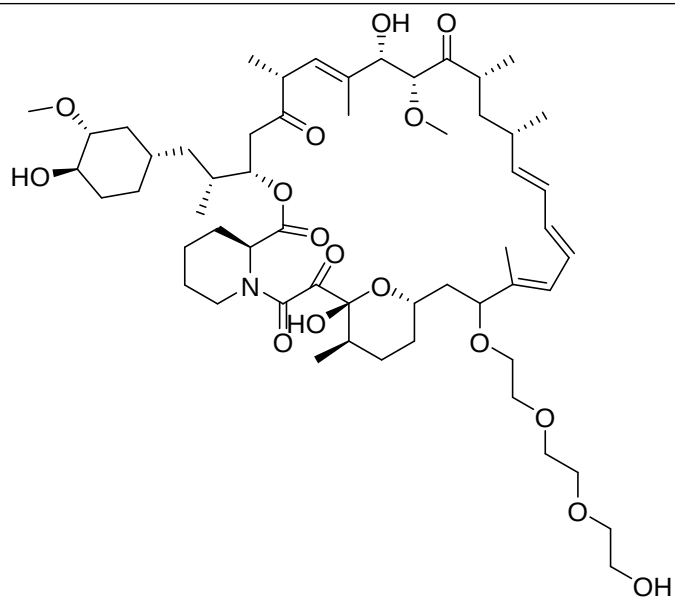
I-123



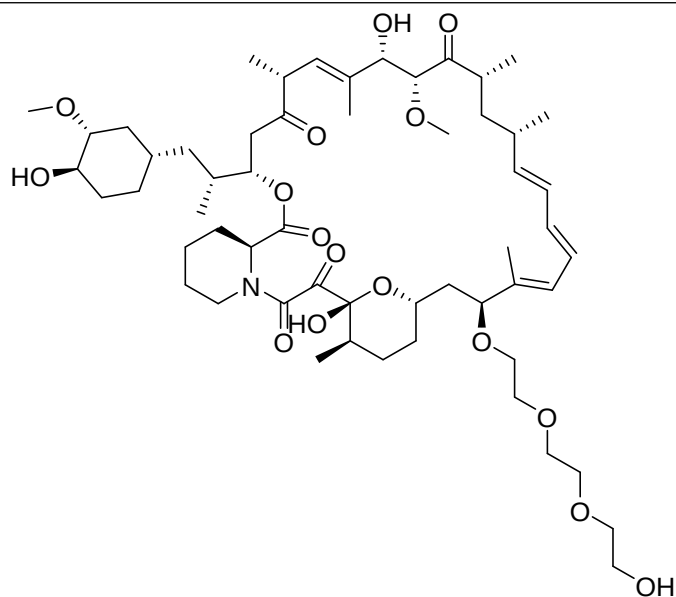
I-125



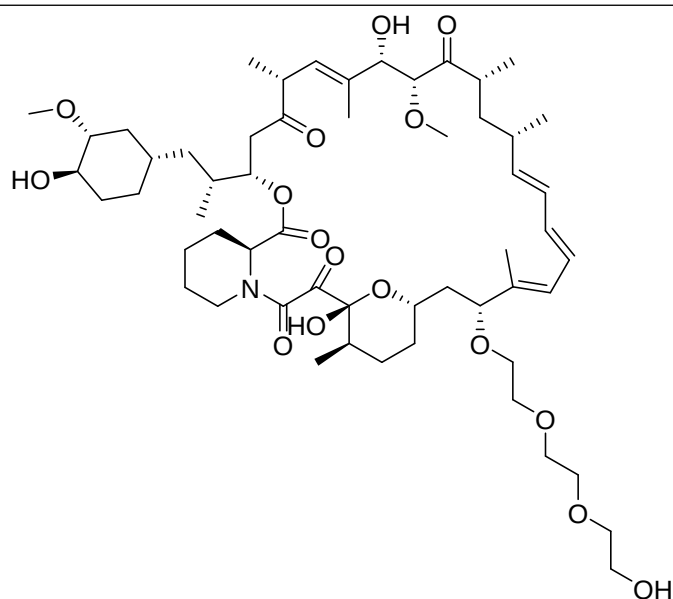
I-126



I-127



I-128



I-129

[00163] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto expuesto en la **Tabla 1** anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se apreciará que la presente invención también proporciona un compuesto indicado en la **Tabla 1** anterior, como una mezcla racémica en la posición C7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, se apreciará que los compuestos indicados en la **Tabla 1** anterior, como mezclas

racémicas en la posición hidroxilo C7, se pueden separar en diastereómeros mediante varios métodos, por ejemplo, cromatografía quiral.

4. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

[00164] Según otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir mTORC1 de forma cuantificable, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir mTORC1 de forma cuantificable, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, se formula una composición de esta invención para su administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas realizaciones, se formula una composición de esta invención para la administración oral a un paciente.

[00165] El término "paciente", como se usa en este documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero y lo más preferiblemente un ser humano.

[00166] El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que está formulado. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de esta invención incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, como albúmina de suero humano, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

[00167] Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", tal como se utiliza en la presente memoria, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las

composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usyo agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

[00168] Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluidas emulsiones y suspensiones. Otros tensoactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse para los propósitos de formulación.

[00169] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral, incluidas, entre otras, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de las tabletas para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuyo se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

[00170] Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclyo el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto

para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[00171] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse tópicamente, especialmente cuyo el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluidas enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos.

[00172] La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (ver arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden utilizar parches transdérmicos tópicos.

[00173] Para aplicaciones tópicas, siempre que se puedan formular composiciones farmacéuticamente aceptables en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[00174] Para uso oftálmico, siempre que las composiciones farmacéuticamente aceptables se puedan formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril con pH ajustado isotónico o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril con pH ajustado isotónico, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en un ungüento como vaselina.

[00175] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleo alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

[00176] Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Estas formulaciones se pueden administrar con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

[00177] La cantidad de compuestos de la presente invención que se pueden combinar con los materiales portadores para producir una composición en una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

[00178] También debe entenderse que una dosis y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo. de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

[00179] Como se usa en este documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratyo" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir el progreso de una enfermedad o desorden, o uno o más síntomas del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

[00180] Los compuestos proporcionados son inhibidores de mTORC1 y, por lo tanto, son útiles para tratar uno o más desórdenes asociados con la actividad de mTORC1. Por tanto, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un desorden mediado por mTORC1 que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo

necesite un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00181] Como se usa en este documento, los términos desórdenes, enfermedades y/o condiciones "mediados por mTORC1" como se usan en este documento significan cualquier enfermedad u otra condición deletérea en la que se sabe que mTORC1 desempeña un papel. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento o la reducción de la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que mTORC1 juega un papel. En determinadas realizaciones, un desorden, enfermedad y/o condición mediada por mTORC1 se selecciona de los descritos por Matt Kaeberlin, *Scientifica*, vol. 2013, número de artículo 849186.

[00182] Los métodos descritos en este documento incluyen métodos para el tratamiento del cáncer en un sujeto. Como se usa en este contexto, "tratar" significa aliviar o mejorar al menos un síntoma o parámetro clínico del cáncer. Por ejemplo, un tratamiento puede resultar en una reducción del tamaño del tumor o de la tasa de crecimiento. Un tratamiento no necesita curar el cáncer o causar remisión el 100% del tiempo, en todos los sujetos.

[00183] Como se usa en este documento, el término "cáncer" se refiere a células que tienen la capacidad de crecimiento autónomo, es decir, un estado o condición anormal caracterizado por un crecimiento celular que prolifera rápidamente. El término pretende incluir todos los tipos de crecimientos cancerosos o procesos oncogénicos, tejidos metastásicos o células, tejidos u órganos transformados de manera maligna, independientemente del tipo histopatológico o etapa de invasividad. El término "tumor" como se usa en este documento se refiere a células cancerosas, por ejemplo, una masa de células cancerosas.

[00184] Los cánceres que pueden tratarse o diagnosticarse utilizo los métodos descritos en este documento incluyen malignidades de los diversos sistemas de órganos, tales como pulmón, mama, tiroides, linfoides, gastrointestinal y del tracto genitourinario, así como adenocarcinomas que incluyen malignidades tales como la mayoría de los cánceres de colon, carcinoma de células renales, cáncer de próstata y/o tumores testiculares, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de intestino delgado y cáncer de esófago.

[00185] En algunas realizaciones, los métodos descritos en este documento se usan para tratar o diagnosticar un carcinoma en un sujeto. El término "carcinoma" es reconocido en la técnica y se refiere a neoplasias de tejidos epiteliales o endocrinos que incluyen carcinomas del sistema respiratorio, carcinomas del sistema gastrointestinal, carcinomas del sistema genitourinario, carcinomas testiculares, carcinomas de mama, carcinomas prostáticos, carcinomas del sistema endocrino y melanomas. En algunas realizaciones, el cáncer es

carcinoma o melanoma renal. Los carcinomas ejemplares incluyen los que se forman a partir de tejido del cuello uterino, pulmón, próstata, mama, cabeza y cuello, colon y ovario. El término también incluye carcinosarcomas, por ejemplo, que incluyen tumores malignos compuestos de tejidos carcinomatosos y sarcomatosos. Un "adenocarcinoma" se refiere a un carcinoma derivado de tejido glandular o en el que las células tumorales forman estructuras glandulares reconocibles.

[00186] El término "sarcoma" es reconocido en la técnica y se refiere a tumores malignos de derivación mesenquimatosas.

[00187] En algunas realizaciones, los cánceres que se tratan mediante los métodos descritos en este documento son cánceres que tienen niveles aumentados de mTORC1 o una expresión o actividad aumentada de un mTORC1 en relación con tejidos normales u otros cánceres de los mismos tejidos; Los métodos conocidos en la técnica y descritos en este documento pueden usarse para identificar esos cánceres. En algunas realizaciones, los métodos incluyen obtener una muestra que comprende células del cáncer, determinar la actividad de mTORC1 en la muestra y administrar un tratamiento como se describe en este documento (por ejemplo, un inhibidor de mTORC1 proporcionado). En algunas realizaciones, el cáncer es uno que se muestra en este documento que tiene niveles aumentados de actividad de mTORC1.

[00188] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar uno o más desórdenes, enfermedades y/o condiciones en las que el desorden, enfermedad o condición incluye, pero no se limita a, un trastorno proliferativo celular.

Trastornos proliferativos celulares

[00189] La presente invención presenta métodos y composiciones para el diagnóstico y pronóstico de trastornos proliferativos celulares (por ejemplo, cáncer) y el tratamiento de estos trastornos inhibiendo la actividad de mTORC1. Los trastornos proliferativos celulares descritos en este documento incluyen, por ejemplo, cáncer, obesidad y enfermedades dependientes de la proliferación. Dichos trastornos pueden diagnosticarse usando métodos conocidos en la técnica.

Cáncer

[00190] Los cánceres incluyen, sin limitación, leucemias (por ejemplo, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, eritroleucemia aguda, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica), policitemia vera, linfoma (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin o enfermedad no Hodgkin), macroglobulinemia

de Waldenstrom, mieloma múltiple, enfermedad de cadenas pesadas y tumores sólidos como sarcomas y carcinomas (por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, cáncer de mama, cáncer de oreoato-carcinoma, rabciniosarcoma cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma de embriones, carcinoma biliar carcinoma, tumor de Wilm, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de testículo, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma de la acústica, oligodewanioma , melanoma, neuroblas toma y retinoblastoma). En algunas realizaciones, el cáncer es melanoma o cáncer de mama.

Enfermedades fibróticas

[00191] Fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La vía PI3K se activa en focos fibróticos, las lesiones cardinales de la FPI. El inhibidor de la quinasa mTOR GSK2126458 reduce la señalización de la vía PI3K y las respuestas funcionales en fibroblastos pulmonares derivados de la FPI y la inhibición de la mTOR reduce la expresión de colágeno en modelos de pacientes con FPI. En el modelo de bleomicina de fibrosis pulmonar, el tratamiento con rapamicina es antifibrótico y la rapamicina también disminuye la expresión de la α -actina del músculo liso y fibronectina por los fibroblastos in vitro.

[00192] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (*ver* Mercer, P.F. *et al.*, Thorax., 71 (8): 701-11 (2016); Patel, A. S., *et al.*, PLoS One, 7(7): e41394 (2012) Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00193] Fibrosis renal. mTORC1 se activa en miofibroblastos, un tipo de célula patógena importante en la fibrosis renal. Inhibición de mTOR con rapamicina en un modelo murino de fibrosis renal (UUO), expresión atenuada de marcadores de fibrosis y daño tubulointersticial.

[00194] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la fibrosis renal (ver Jiang, L., *et al.*, J Am Soc Nephrol, 24(7): 1114-26 (2013); Wu, M.J. *et al.*, Kidney International, 69(11): 2029-36 (2006); Chen, G. *et al.*, PLoS One, 7(3): e33626 (2012); Liu, C.F. *et al.*, Clin Invest Med, 37(34): E142-53 (2014)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la fibrosis renal, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00195] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la esclerodermia (ver Mitra, A., *et al.*, J Invest Dermatol. 135(11): 2873-6 (2015)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la esclerodermia, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00196] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la cicatrización hipertrófica y la enfermedad queloide (véase Syed, F., *et al.*, Am J Pathol. 181(5): 1642-58 (2012)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la cicatrización hipertrófica y la enfermedad queloide, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00197] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la fibrosis cardíaca (ver Yano, T., *et al.*, J Mol Cell Cardiol. 91: 6-9 (2016)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la fibrosis cardíaca, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otras enfermedades proliferativas

[00198] Otras enfermedades proliferativas incluyen, por ejemplo, obesidad, hiperplasia prostática benigna, psoriasis, queratinización anormal, trastornos linfoproliferativos (por ejemplo, un trastorno en el que hay una proliferación anormal de células del sistema linfático), artritis reumatoide crónica, arteriosclerosis, reestenosis, y retinopatía diabética. Las enfermedades proliferativas que se incorporan aquí como referencia incluyen las descritas en la patente de EE.UU. Nos. 5,639,600 y 7,087,648.

Otros desórdenes

[00199] Otros desórdenes incluyen enfermedades de almacenamiento lisosómico, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Pompe, enfermedad de Gaucher, mucopolisacaridosis, deficiencia múltiple de sulfatasa; enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la deficiencia de alfa1-anti-tripsina y la atrofia muscular espinal bulbar.

[00200] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar el asma (*ver* Hua, W., *et al.*, *Respirology*, 20(7): 1055-65 (2015)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar el asma, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00201] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar una enfermedad de almacenamiento lisosómico (*ver* ardiello, M., *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1371(1): 3–14 (2016); Awad, O., *et al.*, *Hum Mol Genet.* 24(20): 5775-88 (2015); Spampinato, C., *et al.*, *EMBO Mol Med.*, 5(5): 691-706 (2013); Medina, D.L., *et al.*, *Dev Cell.*, 21(3): 421-30 (2011)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad por almacenamiento lisosómico, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00202] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la enfermedad de Parkinson (*ver* Decressac, M., *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 110(19):E1817-26 (2013)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la enfermedad de Parkinson, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00203] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la enfermedad de Alzheimer (*ver* Polito, V.A., *et al.*, *EMBO Mol Med.* 6(9):1142-60 (2014)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00204] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la enfermedad de Huntington (*ver* Tsunemi, T., *et al.*, *Sci Transl Med.*, 4(142): 142ra97 (2012)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona

un método para tratar la enfermedad de Huntington, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00205] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la deficiencia de alfa-1-anti-tripsina (*ver* Pastore, N. *et al.*, EMBO Mol Med., 5(3): 397-412 (2013)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la deficiencia de alfa1-anti-tripsina, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00206] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la atrofia muscular bulbar espinal (*ver* Cortes, C.J., *et al.*, Nat Neurosci., 17(9): 1180-9 (2014)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la atrofia muscular bulbar espinal, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00207] En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención se une a FKBP12 para formar un complejo. En algunas realizaciones, el complejo entre un compuesto de la presente invención y FKBP12 interactúa con el dominio de unión a FK506-rapamicina de mTOR.

[00208] En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención se une a FKBP12 e interfiere con la interacción proteína-proteína entre FRAP y FKBP12. En algunas realizaciones, el grupo R1 de un compuesto de la presente invención interactúa tanto con FRAP como con FKBP12.

[00209] La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de la actividad de mTORC1 y se demostró que inhiben selectivamente mTORC1 sobre mTORC2 medido por inhibición de pS6K (una medida de la actividad de mTORC1) y activación de pAKT (una medida de la actividad de mTORC2). En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 selectivamente sobre mTORC2. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado no inhibe mTORC2 de forma mensurable. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado tiene una CI_{50} de activación de pAKT de $>10\mu M$. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 con una selectividad >10 veces sobre mTORC2. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 con una selectividad >20 veces sobre mTORC2. En algunas realizaciones, un compuesto

proporcionado inhibe mTORC1 con una selectividad >50 veces sobre mTORC2. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 con una selectividad >100 veces sobre mTORC2. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 con una selectividad >150 veces sobre mTORC2. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 con una selectividad >200 veces sobre mTORC2. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 con una selectividad >500 veces sobre mTORC2. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 con una selectividad >1000 veces sobre mTORC2.

[00210] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 selectivamente sobre mTORC2 después de un tratamiento crónico o exposición. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 selectivamente sobre mTORC2 después de aproximadamente 24 horas de tratamiento o exposición. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 selectivamente sobre mTORC2 después de aproximadamente 36 horas de tratamiento o exposición. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 selectivamente sobre mTORC2 después de aproximadamente 48 horas de tratamiento o exposición. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 selectivamente sobre mTORC2 después de aproximadamente 72 horas de tratamiento o exposición. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 selectivamente sobre mTORC2 después de aproximadamente 96 horas de tratamiento o exposición. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 selectivamente sobre mTORC2 después de aproximadamente 120 horas de tratamiento o exposición. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 selectivamente sobre mTORC2 después de aproximadamente 144 horas de tratamiento o exposición. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe mTORC1 selectivamente sobre mTORC2 después de aproximadamente una semana de tratamiento o exposición.

[00211] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es menos inmunosupresor que los rapálogos existentes. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es menos inmunosupresor que la rapamicina. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es menos inmunosupresor que everolimus. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es menos inmunosupresor que temsirolimus. En algunas realizaciones, un

compuesto proporcionado es menos inmunosupresor que ridaforolimus. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es menos inmunosupresor que el umirolimus.

[00212] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado suprime la producción de interferón gamma (IFN- γ) menos que los rapálogos. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado suprime la producción de IFN- γ menos que la rapamicina. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado suprime la producción de IFN- γ menos que everolimus. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado suprime la producción de IFN- γ menos que el temsirolimus. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado suprime la producción de IFN- γ menos que el ridaforolimus. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado suprime la producción de IFN- γ menos que el umirolimus.

[00213] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado disminuye la expresión de biomarcadores de fibrosis en el tejido que ha sido dañado. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado disminuye la expresión de colágeno I (*COL1A2*) en el tejido que ha sido dañado. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado disminuye la expresión de colágeno III (*COL3A1*) en el tejido que ha sido dañado. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado disminuye la expresión de fibronectina (*FN1*) en el tejido que ha sido dañado.

[00214] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado disminuye la propensión de las células inmunitarias a infiltrarse en el tejido dañado. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado disminuye la propensión de las células de macrófagos a infiltrarse en el tejido dañado.

[00215] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado induce menos tolerancia a la glucosa que los rapálogos. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado induce menos tolerancia a la glucosa que la rapamicina. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado induce menos tolerancia a la glucosa que everolimus. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado induce menos tolerancia a la glucosa que el temsirolimus. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado induce menos tolerancia a la glucosa que ridaforolimus. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado induce menos tolerancia a la glucosa que el umirolimus. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado no induce tolerancia a la glucosa significativamente más que un placebo o un vehículo solo.

[00216] Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno asociado con mTORC1 que comprende administrar al paciente un compuesto que inhibe mTORC1 en el que dicho compuesto no inhibe mTORC2. Dichos compuestos pueden emplearse para indicaciones en las que la rapamicina y los rapálogos

demonstraron un beneficio en modelos animales o en el contexto de una enfermedad humana. Tales indicaciones incluyen:

[00217] *Tratamiento de enfermedades metabólicas (obesidad y resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2).* La inhibición de la vía mTORC1 conduce a la extensión de la vida útil en levaduras, moscas y ratones, y la restricción calórica mejora la longevidad y la sensibilidad a la insulina. Se ha propuesto que el mecanismo subyacente funciona mediante la regulación de la activación de mTORC1. Se ha demostrado que la resistencia a la insulina inducida por rapamicina está mediada por la inhibición de mTORC2 y se prevé que el inhibidor selectivo de mTORC1 mejora la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa.

[00218] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar enfermedades metabólicas (obesidad y resistencia a la insulina en diabetes tipo 2) (ver Yu, Z., *et al.*, J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 70(4), 410-20 (2015); Fok, W.C., *et al.*, Aging Cell 13 (2): 311-9 (2014); Shum, M., *et al.*, Diabetologia, 59(3):592-603 (2016); Lamming, D.W., *et al.*, Science 335(6076): 1638-43 (2012)). En consecuencia, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de enfermedades metabólicas (obesidad y resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2), en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00219] *Neurofibromatosis.* La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es causada por mutaciones en el gen NF1. Su producto proteico, la neurofibromina, funciona como supresor de tumores y, en última instancia, produce una regulación positiva constitutiva de mTOR. Se ha demostrado que los inhibidores de mTOR reducen el tamaño del tumor e inducen un efecto antiproliferativo en el neurofibroma plexiforme asociado a NF1.

[00220] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la neurofibromatosis (ver Franz, D.N. y col., Curr Neurol Neurosci Rep., 12 (3): 294-301 (2012); Varin, J. y col., Oncotarget., 7: 35753-67 (2016)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la neurofibromatosis, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00221] *Miocardiopatía y distrofia del músculo esquelético, modelo de distrofia muscular de Emery-Dreifuss (LMNA^{-/-}).* Las mutaciones en LMNA dan como resultado varias enfermedades humanas que incluyen distrofia muscular de cinturas (LGMD1B), distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EDMD2/3), miocardiopatía dilatada (DCM) y enfermedad del sistema de conducción (CMD1A), lipodistrofia, Charcot-Marie-Tooth enfermedad y síndrome

de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS). Los ratones *Lmna*^{-/-} tienen una actividad de mTORC1 elevada y el tratamiento a corto plazo con rapamicina en ratones *Lmna*^{-/-} da como resultado una señalización reducida de mTORC1, una mejor función del músculo cardíaco y esquelético y una supervivencia mejorada en ~ 50%.

[00222] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la cardiomiopatía y la distrofia del músculo esquelético (ver Ramos, F., *et al.*, Sci Transl Med., 4(144): 144ra103 (2012); Bonne, G. & Quijano-Roy, S., Hyb Clin Neurol., 113: 1367-76 (2013)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar cardiomiopatía y distrofia del músculo esquelético, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00223] *Síndrome de Leigh*. Los ratones knockout (KO) *Ndufs4* se utilizan como modelo del síndrome de Leigh y exhiben hiperactivación de mTORC1 y defectos metabólicos. El tratamiento de ratones KO *Ndufs4* con rapamicina alargó la vida útil, mejora el defecto metabólico y neurológico asociado con esta enfermedad.

[00224] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar el síndrome de Leigh (véase Johnson, S.C., *et al.*, Science, 342(6165): 1524-8 (2013)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar el síndrome de Leigh, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00225] *Oncología*. Se ha demostrado que la inhibición de mTOR con rapálogos tiene actividad antitumoral en modelos de cáncer murino y en pacientes con cáncer. Los ejemplos de tipos de cáncer sensibles incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular, cánceres de mama, linfomas de células del manto, carcinoma de pulmón, esclerosis tuberosa y linfangioleiomiomatosis.

[00226] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar el cáncer y los trastornos oncológicos (ver Ilagan, E. y manning, B.D., Trends Cancer, 2 (5): 241-51 (2016)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer y los trastornos oncológicos, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00227] *Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)*. La presente invención proporciona inhibidores que inducen la autofagia para eliminar las proteínas citoplasmáticas degradadas, y

la enfermedad de NASH se caracteriza por depósitos de lípidos, inflamación y fibrosis en el hígado. La inhibición de la vía mTORC1 induce la autofagia y regula negativamente la SREBP-1 para disminuir la biosíntesis de lípidos y reducir el almacenamiento de lípidos.

[00228] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (*ver* Puri, P. & Chyra, A., J Clin Exp Hepatol, 4(1): 51-9 (2014)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00229] [00229] *Esclerosis tuberosa (TSC) y linfangioleiomiomatosis (LAM)*. La falla en la regulación de mTOR es fundamental para la patogénesis del trastorno hereditario del complejo de escleriosis tuberosa (TSC) y la enfermedad pulmonar relacionada, la linfangioleiomiomatosis (LAM). Ambas enfermedades son causadas por mutaciones de TSC1 o TSC2 que conducen a una actividad inapropiada de señalización aguas abajo de mTORC1. Los pacientes con TSC desarrollan tumores no malignos en muchos órganos, incluido el cerebro, mientras que los pacientes con LAM, en su mayoría mujeres, acumulan células anormales parecidas a músculos en ciertos órganos o tejidos, especialmente los pulmones, los ganglios linfáticos y los riñones. Los rapálogos, everolimus y sirolimus, están actualmente aprobados para el tratamiento de TSC y LAM, respectivamente, por la FDA de EE. UU.

[00230] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la escleriosis tuberosa y la linfangioleiomiomatosis (*véase* Wyer, S.A., *et al.*, J. Clin. Invest., 121(4): 1231–41 (2011); Taveira-DaSilva, A.M. & Moss, J., J. Clin Epidemiol., 7: 249-57 (2015)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la escleriosis tuberosa y la linfangioleiomiomatosis, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00231] *Senescencia y enfermedades del envejecimiento*. La rapamicina suprime el complejo TORC1 de los mamíferos, que regula la traducción y prolonga la vida útil en diversas especies, incluidos los ratones. Se demostró que la rapamicina inhibe el fenotipo proinflamatorio de las células senescentes. A medida que las células senescentes se acumulan con la edad, el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) puede alterar los tejidos y contribuir a patologías relacionadas con la edad, incluido el cáncer. La inhibición de mTOR suprimió la secreción de citocinas inflamatorias por las células senescentes. La rapamicina redujo los niveles de citocinas, incluida la *IL6*, y suprimió la traducción de la citocina *IL1A*.

unida a la membrana. La IL1A reducida disminuye la actividad transcripcional de NF-κB, que controla el SASP. Por tanto, los inhibidores de mTORC1 podrían mejorar las patologías relacionadas con la edad, incluido el cáncer en la vejez, al suprimir la inflamación asociada a la senescencia.

[00232] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la senescencia y las enfermedades del envejecimiento (*ver* Laberge, R.M., *et al.*, Nature Cell Biology, 17(8): 1049–61 (2015); Nacarelli, T., *et al.*, Free Radic Biol Med., 95: 133-54 (2016)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la senescencia y las enfermedades del envejecimiento, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00233] *Nefropatía diabética y complicaciones relacionadas con el riñón de la diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.* La nefropatía diabética es una complicación renal de la diabetes tipo 1 y tipo 2, que afecta a casi el 40% de las personas con diabetes. Los altos niveles de glucosa obligan a los riñones a trabajar excesivamente para filtrar la sangre, lo que resulta en daño renal. Los estudios sugieren que la vía mTOR está altamente activada en pacientes con neuropatía diabética y puede desempeñar un papel en los cambios patológicos y la disfunción renal debido a la hiperglucemia crónica. Además, la inhibición de mTOR puede atenuar la hiperinsulinemia.

[00234] En algunas realizaciones, el método de inhibir la actividad de mTORC1 se usa para tratar la nefropatía diabética o las complicaciones relacionadas con el riñón de la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 (*ver* Mori, H., *et al.*, Biochem. Res. Commun. 384(4): 471-5 (2009)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la nefropatía diabética o las complicaciones renales de la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o farmacéuticamente aceptable. sal del mismo.

[00235] *Enfermedad poliquística del riñón.* La enfermedad renal poliquística (PKD) se caracteriza por el desarrollo y acumulación de quistes renales destructivos que eventualmente resultan en insuficiencia renal. La PKD puede ser autosómica dominante (ADPKD) o recesiva (ARPKD). Se ha observado una vía de señalización disfuncional de mTOR en ADPKD y ARPKD. Por tanto, la normalización de la vía mTORC1 puede mejorar el desarrollo de quistes y la progresión de la enfermedad.

[00236] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la PKD (*ver* Torres, V.E., *et al.*, Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5(7): 1312-29

(2010)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la PKD en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, PKD es autosómica dominante. En algunas realizaciones, la PKD es autosómica recesiva.

[00237] *Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS) y otras enfermedades asociadas con la esclerosis del riñón.* La GEFS es el trastorno glomerular primario más común que causa enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en los Estados Unidos. A medida que avanza la enfermedad, hay un desajuste de las células de podocitos en la cápsula de Bowman y el área de superficie de la membrana basal glomerular que cubren. Los estudios han demostrado que el control del tamaño de los podocitos está regulado por mTOR y que la activación de mTOR contribuye a la progresión de la enfermedad. Además, se ha demostrado que la activación constitutiva de mTORC1 causa lesiones similares a FSGS en experimentos de derribo de ratones. Por lo tanto, la inhibición de mTORC1 podría mejorar (FSGS) u otras enfermedades asociadas con la esclerosis del riñón al normalizar o aumentar la actividad autofágica.

[00238] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar FSGS u otras enfermedades asociadas con la esclerosis del riñón (*ver* Zschiedrich, S. *et al.*, J. Am. Soc. Nephrol. 28(7): 2144-57 (2017)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la FSGS u otras enfermedades asociadas con la esclerosis del riñón en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00239] *Degeneración macular relacionada con la edad.* La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es una de las principales causas de ceguera caracterizada por la muerte de fotorreceptores en la mácula. Los posibles mecanismos de progresión de la AMD incluyen estrés oxidativo que conduce a depósitos de proteínas y orgánulos disfuncionales, lo que lleva a hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina, desdiferenciación y eventual atrofia. mTOR está implicado en la desdiferenciación del epitelio pigmentario de la retina. Por tanto, la inhibición de mTORC1 puede mejorar la AMD bloqueando la hipertrofia y la desdiferenciación.

[00240] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la degeneración macular relacionada con la edad (*ver* Kolosova, N.G., *et al.*, Am. J. Path. 181(2): 472-7 (2012) y Zhen, C. & Vollrath, D., Aging 3(4): 346-47 (2011)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar

la degeneración macular relacionada con la edad en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00241] *Edema macular diabético.* El edema macular diabético (EMD) es una de las principales causas de ceguera en personas con diabetes y afecta aproximadamente al 35% de las personas con diabetes. Los estudios sugieren que la patogenia del EMD es una enfermedad inflamatoria que involucra varias citocinas y quimiocinas. El estrés inflamatorio y oxidativo crónico puede contribuir a la progresión del EMD. Por tanto, la inhibición de mTORC1 puede mejorar los síntomas y la progresión del EMD disminuyendo la respuesta inflamatoria.

[00242] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar EMD (ver Okamoto, T., et al., PLOS ONE, (11)(1): e0146517, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146517> (2016)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar EMD en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00243] *Retinopatía diabética.* La retinopatía diabética (RD) es una enfermedad ocular común que representa alrededor de 5% de la ceguera en adultos y se relaciona con hiperglucemia crónica y defectos en las vías de señalización de la insulina. Los pacientes con RD sufren lesiones persistentes en los vasos sanguíneos y neuronas de la retina por inflamación, especies reactivas de oxígeno y estrés del retículo endoplásmico causado por la hiperglucemia crónica. De manera significativa, se ha demostrado que la rapamicina bloquea la acción del factor 1 inducible por hipoxia inducida por insulina (HIF-1) y la senescencia de las células retinianas, e induce la autofagia y podría ser beneficiosa para promover la apoptosis de los vasos sanguíneos nacientes y prevenir la angiogénesis. Por tanto, la inhibición de mTORC1 puede mejorar los síntomas y la progresión de la RD al disminuir la inflamación e inhibir las vías de señalización patógenas.

[00244] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la RD (ver Di Rosa, M., et al., Curr. Neuropharmacol. 14(8): 810-25 (2016)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la RD en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00245] *Glaucoma.* El glaucoma es una neuropatía óptica común asociada con el envejecimiento y la presión intraocular elevada, y es la principal causa de ceguera irreversible. Los estudios sugieren que la desregulación de la autofagocitosis dependiente de mTOR puede

ser un factor en la progresión de la enfermedad. Por tanto, la inhibición de mTORC1 puede retardar la progresión o mejorar el glaucoma normalizy o aumenty la autofagia.

[00246] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar el glaucoma (*ver* Porter, K., *et al.*, Biochim. Biophys. Acta. 1852(3): 379-85 (2014)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar el glaucoma en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00247] *Restauración de la función inmunológica.* Se ha demostrado que la inhibición de mTORC1 reduce la expresión del receptor de muerte programada-1 (PD-1) en los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, promoviendo la señalización de las células T. Por tanto, la inhibición de mTORC1 puede restaurar la función inmunitaria mejory la respuesta inmunitaria adaptativa.

[00248] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para restaurar la función inmune (*ver* Mannick, J.B., *et al.*, Sci. Trans. Med. 6(268): ppra179 (2014)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para restaurar la función inmunitaria en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00249] *Tratamiento de infecciones del tracto respiratorio y/o urinario.* La inhibición de mTORC1 puede reducir las infecciones mediante la regulación positiva de la expresión y respuesta de genes antivirales. Por tanto, la inhibición de mTORC1 puede mejorar la capacidad del sistema inmunológico de un paciente para defenderse de las infecciones respiratorias y/o del tracto urinario.

[00250] En algunas realizaciones, el método de inhibir la actividad de mTORC1 se usa para tratar infecciones del tracto respiratorio y/o urinario. (Mannick, J.B., *et al.*, Sci. Trans. Med. 10(449): eaaq1564 (2018)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para restaurar la función inmunitaria en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00251]

[00252] *Insuficiencia cardíaca.* La actividad de mTORC1 es esencial para la hipertrofia cardíaca en respuesta al estrés, pero puede provocar alteraciones cardíacas como resultado de la remodelación cardíaca después de un infarto. La inhibición de mTORC1 reduce la remodelación cardíaca y la insuficiencia cardíaca en respuesta a la sobrecarga de presión. Por

tanto, la inhibición de mTORC1 puede reducir la insuficiencia cardíaca en pacientes que han sufrido daño del miocardio.

[00253] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la insuficiencia cardíaca (*ver* Sciarretta, S. *et al.*, *Circ. Res.* 122(3): 489-505 (2018)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la insuficiencia cardíaca en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00254] *Osteoartritis.* La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa crónica que provoca la pérdida de cartílago e inflamación de las articulaciones. La mTOR puede desempeñar un papel importante en la homeostasis del colágeno y en el recambio y remodelación del cartílago. Por tanto, la inhibición de mTORC1 puede ralentizar la progresión o mejorar los síntomas de la osteoartritis al normalizar el recambio del cartílago.

[00255] En algunas realizaciones, el método para inhibir la actividad de mTORC1 se usa para tratar la osteoartritis (*ver* Pal, B., *et al.*, *Drugs R&D*, 15(1): 27-36 (2017))). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la osteoartritis en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00256] *Hipertensión arterial pulmonar.* La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad progresiva y mortal asociada con un aumento de la resistencia vascular pulmonar. La proliferación y migración de las células del músculo liso arterial pulmonar están implicadas en el avance del engrosamiento de la pared arterial, lo que exacerba la vasoconstricción. Por tanto, la inhibición de mTORC1 puede aliviar la HAP al reducir la remodelación vascular.

[00257] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la HAP (*ver* Ma, X., *et al.*, *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 25(2): 206-11 (2017)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la HAP en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00258] *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.* La autofagia reducida da como resultado la acumulación de proteínas y otros materiales celulares que aceleran la senescencia celular en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por tanto, la inhibición de mTORC1 puede retrasar la progresión o mejorar los síntomas de la EPOC normalizy o aumenty la autofagia.

[00259] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar la EPOC (*ver* Fujii, S., *et al.*, *Oncoimmunology* 1(5): 630-41 (2012)). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la EPOC en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00260] Las indicaciones terapéuticas adicionales en las que la inhibición de mTORC puede ser beneficiosa son: enfermedad cardiovascular (síndrome coronario agudo), oclusiones coronarias con stents liberadores, enfermedad renal poliquística y enfermedad renal asociada con formación de quistes o cystogénesis), neurofibromatosis, epilepsia asociada. con mutaciones TSC1 y/o TSC2, hígado poliquístico, paquioniquia congénita, síndrome x frágil, ataxia de Friedrich, síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad ocular que incluye degeneración macular neovascular relacionada con la edad, uveítis, edema macular diabético, crecimiento de fibroblastos que incluye fibrosis pulmonar, insuficiencia renal / fibrosis, síndrome metabólico, enfermedades del sistema inmunológico que incluyen senescencia inmunitaria, nefritis lúpica, trombocitopenia inmunitaria crónica, esclerosis múltiple, cáncer que incluye linfoma, tumores asociados con mutaciones TSC1/2, angiomiolipoma asociado. con mutaciones TSC1 / 2, cáncer de mama, cáncer hepatocelular, leucemia, glioma, carcinoma adenoide quístico, senescencia, autismo y artritis reumatoide vascular.

[00261] En algunas realizaciones, el método de inhibición de la actividad de mTORC1 se usa para tratar enfermedad cardiovascular (síndrome coronario agudo), oclusiones coronarias con stents eluyentes, enfermedad renal poliquística, neurofibromatosis, epilepsia asociada con mutaciones TSC1 y/o TSC2, hígado poliquístico, paquioniquia congénita, síndrome x frágil, ataxia de Friedrich, síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad ocular que incluye degeneración macular neovascular relacionada con la edad, uveítis, edema macular diabético, crecimiento de fibroblastos que incluye fibrosis pulmonar, insuficiencia renal / fibrosis, síndrome metabólico, enfermedades del sistema inmunológico incluyendo senescencia inmunitaria, nefritis lúpica, trombocitopenia inmunitaria crónica, esclerosis múltiple, cáncer incluyendo linfoma, tumores asociados con mutaciones TSC1/2, angiomiolipoma asociado con mutaciones TSC1/2, cáncer de mama, cáncer hepatocelular, leucemia, glioma, carcinoma adenoide quístico, senescencia, autismo y artritis reumatoide vascular.

[00262] Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar enfermedad cardiovascular (síndrome coronario agudo), oclusiones coronarias con stents eluyentes, enfermedad renal poliquística, neurofibromatosis, epilepsia asociada. con mutaciones TSC1 y/o TSC2, hígado poliquístico, paquioniquia congénita,

síndrome x frágil, ataxia de Friedrich, síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad ocular que incluye degeneración macular neovascular relacionada con la edad, uveítis, edema macular diabético, crecimiento de fibroblastos que incluye fibrosis pulmonar, insuficiencia renal/fibrosis, síndrome metabólico, enfermedades del sistema inmunológico que incluyen senescencia inmunitaria, nefritis lúpica, trombocitopenia inmunitaria crónica, esclerosis múltiple, cáncer que incluye linfoma, tumores asociados con mutaciones TSC1/2, angiomiolipoma asociado con mutaciones TSC1/2, cáncer de mama, cáncer hepatocelular, leucemia, glioma, carcinoma adenoide quístico, senescencia, autismo y artritis reumatoide vascular, en un paciente que lo necesite, que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o farmacéuticamente aceptable sal del mismo.

[00263] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un aerosol oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté traty. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[00264] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, bencilo. alcohol, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

[00265] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usyo agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente

o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

[00266] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporo agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

[00267] Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto por inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formyo matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapyo el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

[00268] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclyo los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos. a temperatura corporal y por lo tanto se derriten en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[00269] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como

almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes como glicerol, d) agentes desintegrantes como agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución como parafina, f) aceleradores de la absorción como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

[00270] También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blyas y duras usyo excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blyas y duras usyo excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[00271] Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para comprimidos y otros auxiliares para comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores. Pueden contener

opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[00272] Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda ser necesario. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o distribuyendo el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

[00273] El término "muestra biológica", como se usa en este documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

[00274] En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un desorden mediado por mTORC1 en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto según la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos trastornos se describen en detalle en este documento.

[00275] Dependiendo de la condición particular, o enfermedad, a tratar, también pueden estar presentes en las composiciones de esta invención agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar esa condición. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o condición particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad o condición que se está tratando".

[00276] Un compuesto de la presente invención también puede usarse ventajosamente en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de la

topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que se dirigen/disminuyen la actividad de una proteína o lípido quinasa y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-yrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; Inhibidores de Hsp90 como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxigeldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (Temodal®); inhibidores de la proteína del huso de quinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; Inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina. El término "inhibidor de aromatasa", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, por ejemplo, la conversión de los sustratos yrostenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, roglutimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetokonazol, vorozol, fadrozol y letrozol. El exemestano se comercializa con el nombre comercial Aromasin™. El formestano se comercializa con el nombre comercial Lentaron™. El fadrozol se comercializa con el nombre comercial Afema™. El anastrozol se comercializa con el nombre comercial Arimidex™. El letrozol se comercializa con los nombres comerciales Femara™ o Femar™. La aminoglutetimida se comercializa con el nombre comercial Orimeten™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de la aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de hormonas, tales como tumores de mama.

[00277] El término "antiestrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno e hidrocloreto de

raloxifeno. El tamoxifeno se comercializa con el nombre comercial Nolvadex™. El clorhidrato de raloxifeno se comercializa con el nombre comercial Evista™. Fulvestrant se puede administrar con el nombre comercial Faslodex™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos al receptor de estrógeno, tales como tumores de mama.

[00278] El término "anti-yrógeno" como se usa en este documento se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de hormonas yrogénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (Casodex™). El término "agonista de gonadorelina" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se puede administrar con el nombre comercial Zoladex™.

[00279] El término "inhibidor de topoisomerasa I" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a topotecán, gimatecán, irinotecán, camptoteciano y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148. El irinotecán se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada Camptosar™. Topotecan se comercializa con el nombre comercial Hycamptin™.

[00280] El término "inhibidor de la topoisomerasa II" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, antraciclinas tales como doxorrubicina (incluida la formulación liposomal, tal como Caelyx™), daunorrubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se comercializa con el nombre comercial de Etopophos™. El tenipósido se comercializa con el nombre comercial VM 26-Bristol La doxorrubicina se comercializa con el nombre comercial Acriblastin™ o Adriamycin™. La epirubicina se comercializa con el nombre comercial Farmorubicin™. Se comercializa la idarubicina. bajo el nombre comercial Zavedos™. La mitoxantrona se comercializa con el nombre comercial de Novantron.

[00281] El término "agente activo de microtúbulos" se refiere a compuestos estabilizadores de microtúbulos, desestabilizadores de microtúbulos e inhibidores de polimerización de microtublinas que incluyen, pero no se limitan a taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel; alcaloides de la vinca, tales como vinblastina o sulfato de vinblastina, vincristina o sulfato de vincristina y vinorelbina; discodermolida; cochicina y epotilonas y sus derivados. El paclitaxel se comercializa con el nombre comercial Taxol™. El docetaxel se comercializa con el nombre comercial Taxotere™. El sulfato de vinblastina se comercializa con el nombre comercial de Vinblastin R.P™. El sulfato de vincristina se comercializa con el nombre comercial Farmistin™.

[00282] El término "agente alquilante" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se comercializa con el nombre comercial Ciclostin™. La ifosfamida se comercializa con el nombre comercial Holoxan™.

[00283] El término "inhibidores de histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye, pero no se limita a, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA).

[00284] El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico tales como pemetrexed. La capecitabina se comercializa con el nombre comercial Xeloda™. La gemcitabina se comercializa con el nombre comercial Gemzar™.

[00285] El término "compuesto de platino" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, carboplatino, cis-platin, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Carboplat™. El oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Eloxatin™.

[00286] El término "compuestos que se dirigen/disminuyen una actividad de proteína o lípido quinasa; o una actividad de proteína o lípido fosfatasa; o compuestos antiangiogénicos adicionales" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, proteína tirosina quinasa y/o serina y/o inhibidores de treonina quinasa o inhibidores de lípido quinasa, tales como a) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, tales como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tales como imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento I similar a la insulina (IGF-IR), tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad quinasa del receptor IGF-I, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor IGF-I o sus factores de crecimiento; d) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasas del receptor Trk o inhibidores de efrina B4; e) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasas del receptor Axl; f) compuestos que se dirigen,

disminuyen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Ret; g) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Kit/SCFR, tales como imatinib; h) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de las tirosina quinasas del receptor C-kit, que son parte de la familia PDGFR, tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasas del receptor c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, tales como imatinib; i) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo, quinasa BCR-Abl) y mutantes, tales como compuestos que tienen como objetivo disminuir o inhibir la actividad de la familia c-Abl miembros y sus productos de fusión génica, tales como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); j) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la proteína quinasa C (PKC) y de la familia de serina/treonina quinasas Raf, miembros de la familia MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK y TEC, y/o miembros de la familia de quinasas dependientes de ciclina (CDK) que incluyen derivados de estaurosporina, tales como midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosine; Ilmofofina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531 / LY379196; compuestos de isoquinolina; FTI; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK); k) los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de proteína-tirosina quinasa, tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de proteína-tirosina quinasa incluyen mesilato de imatinib (Gleevec™) o tirfostina tal como Tyrphostin A23/RG- 50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; enantiómero de tirfostina B44 (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (éster adamantílico del ácido 4-{(2,5-dihidroxifenil)metil}amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina); l) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de receptores tirosina quinasas (EGFR1 ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de receptores de tirosina quinasas de EGF, como el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, CP 358774, ZD 1839 , ZM 105180; trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-

569, GW-2016, E1,1, E2,4, E2,5, E6,2, E6. 4, E2,11, E6,3 o E7,6,3, y derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina; m) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen el dominio extracelular de c-Met o unirse a HGF, n) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad quinasa de uno o más miembros de la familia JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 y/o pan-JAK), incluidos, entre otros, PRT-062070, SB-1578, baricitinib, pacritinib, momelotinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348, tofacitinib y ruxolitinib; o) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad quinasa de PI3 quinasa (PI3K), incluidos, entre otros, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765 e idelalisib; y; y q) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben los efectos de señalización de la proteína hedgehog (Hh) o las vías del receptor suavizado (SMO), que incluyen, entre otros, ciclopamina, vismodegib, itraconazol, erismodegib e IPI-926 (saridegib).

[00287] El término "inhibidor de PI3K" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, compuestos que tienen actividad inhibidora contra una o más enzimas en la familia de las fosfatidilinositol-3-quinazas, que incluyen, pero no se limitan a, PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101 y p87. Ejemplos de inhibidores de PI3K útiles en esta invención incluyen, pero no se limitan a, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765 e idelalisib.

[00288] El término "inhibidor de Bcl-2" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la proteína 2 del linfoma de células B (Bcl-2), incluyendo pero no limitado a ABT-199, ABT-731, ABT-737, apogossipol, inhibidores de pan-Bcl-2 de Ascenta, curcumina (y sus análogos), inhibidores duales de Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (y análogos del mismo; ver WO 2008/118802), navitoclax (y análogos del mismo, ver Patente de Estados Unidos No. 7,390,799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), obatoclax (y análogos del mismo, ver WO 2004/106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), compuestos de la serie TW (Univ. de Michigan) y venetoclax. En algunas realizaciones, el inhibidor de Bcl-2 es un terapéutico de molécula pequeña. En algunas realizaciones, el inhibidor de Bcl-2 es un peptidomimético.

[00289] El término "inhibidor de BTK" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina quinasa de Bruton (BTK), que incluyen, pero no se limitan a AVL-292 e ibrutinib.

[00290] El término "inhibidor de SYK" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina quinasa del bazo (SYK), incluidos, entre otros, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 y fostamatinib.

[00291] En los documentos WO 2008/039218 y WO 2011/090760 se pueden encontrar ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de BTK y condiciones tratables por tales compuestos en combinación con compuestos de esta invención, la totalidad de los cuales se incorporan aquí como referencia.

[00292] En los documentos WO 2003/063794, WO 2005/007623 y WO 2006/078846, se pueden encontrar más ejemplos de compuestos inhibidores de SYK y condiciones tratables por dichos compuestos en combinación con compuestos de esta invención, la totalidad de los cuales se incorporan aquí como referencia.

[00293] Se pueden encontrar ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de PI3K y condiciones tratables por tales compuestos en combinación con compuestos de esta invención en WO 2004/019973, WO 2004/089925, WO 2007/016176, patente de EE.UU. N° 8,138,347, WO 2002/088112, WO 2007/084786, WO 2007/129161, WO 2006/122806, WO 2005/113554 y WO 2007/044729, la totalidad de los cuales se incorporan aquí como referencia.

[00294] En los documentos WO 2009/114512, WO 2008/109943, WO 2007/053452, WO 2000/142246 y WO 2007/070514, se pueden encontrar ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de JAK, y condiciones tratables por dichos compuestos en combinación con compuestos de esta invención, la totalidad de los cuales se incorporan en este documento como referencia.

[00295] Otros compuestos anti-angiogénicos incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de proteína o lípido quinasa, por ejemplo, talidomida (Thalomid™) y TNP-470.

[00296] Los ejemplos de inhibidores de proteasoma útiles para su uso en combinación con compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, bortezomib, disulfiram, epigallocatequina-3-galato (EGCG), salinosporamida A, carfilzomib, ONX-0912, CEP-18770, y MLN9708.

[00297] Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, tales como ácido okadaico o un derivado del mismo.

[00298] Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoico, α - γ - o δ - tocoferol o α - γ - o δ -tocotrienol.

[00299] El término inhibidor de ciclooxigenasa como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético 5-alquil sustituido y derivados, tales como celecoxib (Celebrex TM), rofecoxib (VioxxTM), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, tal como ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, lumiracoxib.

[00300] El término "bisfosfonatos" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibyrónico, risedrónico y zoledrónico. El ácido etridónico se comercializa con el nombre comercial DidronelTM. El ácido clodrónico se comercializa con el nombre comercial BonafosTM. El ácido tiludrónico se comercializa con el nombre comercial SkelidTM. El ácido pamidrónico se comercializa con el nombre comercial ArediaTM. El ácido alendrónico se comercializa con el nombre comercial FosamaxTM. El ácido ibyrónico se comercializa con el nombre comercial BondranatTM. El ácido risedrónico se comercializa con el nombre comercial ActonelTM. El ácido zoledrónico se comercializa con el nombre comercial ZometaTM. El término "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben la diana mamífera de la rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa como sirolimus (Rapamune®), everolimus (CerticanTM), CCI-779 y ABT578.

[00301] El término "inhibidor de heparanasa", como se usa en este documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88. El término "modificador de la respuesta biológica", como se usa en este documento, se refiere a una linfoquina o interferones.

[00302] El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas de Ras", como H-Ras, K-Ras o N-Ras, como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras; por ejemplo, un "inhibidor de la farnesil transferasa" como L-744832, DK8G557 o R115777 (ZarnestraTM). El término "inhibidor de la telomerasa", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de la telomerasa, como la telomestatina.

[00303] El término "inhibidor de metionina aminopeptidasa", como se usa en este documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad

de la metionina aminopeptidasa incluyen, pero no se limitan a, bengamida o un derivado de la misma.

[00304] El término "inhibidor del proteasoma", como se usa en este documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, pero no se limitan a, Bortezomib (Velcade™) y MLN 341.

[00305] El término "inhibidor de metaloproteínasa de matriz" o (inhibidor de "MMP") como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, batimastat inhibidor peptidomimético de hidroxamato y su análogo marimastat biodisponible por vía oral (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

[00306] El término "compuestos usados en el tratamiento de neoplasias hematológicas" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de tirosina quinasa similares a FMS, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R); interferón, 1-β-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la quinasa del linfoma anaplásico.

[00307] Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de receptores quinasas Flt-3R, tales como PKC412, midostaurina, a derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

[00308] El término "inhibidores de HSP90", como se usa en este documento, incluye, pero no se limita a, compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; degradando, dirigiendo, disminuyendo o inhibiendo las proteínas cliente HSP90 a través de la ruta del proteosoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90, tales como 17-alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con la geldanamicina; inhibidores de radicol y HDAC.

[00309] El término "anticuerpos antiproliferativos" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos

multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpos siempre que presenten la actividad biológica deseada.

[00310] Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con terapias estándar de leucemia, especialmente en combinación con terapias usadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de la LMA, tales como daunorrubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarubicina, carboplatino y PKC412.

[00311] Otros compuestos antileucémicos incluyen, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado 2'-alfa-hidroxirribosa (arabinósido) de desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) tales como butirato de sodio y ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona desacetilasas. Inhibidores de HDAC específicos incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricostatina A y compuestos descritos en la patente de EE.UU. No. 6,552,065 que incluye, pero no se limita a, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil){2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente la sal de lactato. Los antagonistas del receptor de somatostatina, como se usan en este documento, se refieren a compuestos que se dirigen, tratan o inhiben el receptor de somatostatina, como octreótido y SOM230. Los enfoques que dañan las células tumorales se refieren a enfoques como la radiación ionizante. El término "radiación ionizante" mencionado anteriormente y en lo sucesivo significa radiación ionizante que se produce como rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no se limita a, la radioterapia y es conocida en la técnica (*ver* Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles y Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4ª Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)).

[00312] También se incluyen ligantes de EDG e inhibidores de ribonucleótido reductasa. El término "aglutinantes de EDG", como se usa en este documento, se refiere a una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de linfocitos, como FTY720. El término "inhibidores de la ribonucleótido reductasa" se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina

o purina que incluyen, entre otros, fludarabina y/o arabinósido de citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptapurina (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de la ribonucleótido reductasa son especialmente derivados de hidroxiaurea o 2-hidroxi-1*H*-isoindol-1,3-diona.

[00313] También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF tales como 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, succinato de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina; Angiostatin™; Endostatin™; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, tales como rhuMab y RHUFab, aptámero de VEGF tal como Macugon; Inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 de VEGFR-2, angiozima (RPI 4610) y bevacizumab (Avastin™).

[00314] La terapia fotodinámica, como se usa en este documento, se refiere a la terapia que usa ciertos productos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos, como Visudyne™ y porfímero de sodio.

[00315] Los esteroides angiostáticos como se usan en este documento se refieren a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisol, cortexolona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrasona y dexatasona.

[00316] Los implantes que contienen corticosteroides se refieren a compuestos, tales como fluocinolona y dexametasona.

[00317] Otros compuestos quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, alcaloides vegetales, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de la respuesta biológica, preferiblemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; shRNA o siRNA; o compuestos diversos o compuestos con otro mecanismo de acción o desconocido.

[00318] La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición real del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

[00319] Un compuesto de la presente invención también puede usarse en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o radiación. En

ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado se usa como radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que exhiben poca sensibilidad a la radioterapia.

[00320] Un compuesto de la presente invención puede administrarse solo o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticos, tomyo la posible terapia de combinación la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros compuestos terapéuticos siendo escalonados o administrados independientemente uno del otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros compuestos terapéuticos. Un compuesto de la presente invención puede administrarse además o adicionalmente, especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica o una combinación de estas. La terapia a largo plazo es igualmente posible como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros posibles tratamientos son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o incluso la terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes de riesgo.

[00321] Estos agentes adicionales pueden administrarse por separado de una composición que contiene el compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados junto con un compuesto de esta invención en una única composición. Si se administra como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, normalmente dentro de las cinco horas entre sí.

[00322] Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o juntas en una forma de dosificación unitaria única. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[00323] La cantidad tanto de un compuesto de la invención como de un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que puede combinarse con los materiales portadores para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención deben formularse de

modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

[00324] En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que utilice solo ese agente terapéutico. En tales composiciones, se puede administrar una dosis de entre 0,01 y 1,000 µg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

[00325] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas actualmente variará de aproximadamente el 50% al 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

[00326] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional administrado en combinación con un compuesto de la presente invención es otro inhibidor de mTOR. En algunas realizaciones, el inhibidor de mTOR adicional inhibe mTOR uniendo el sitio catalítico activo de mTOR. Ejemplos de tales inhibidores de mTOR adicionales incluyen: dactolisib, 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (WO 2006/122806), vistusertib (AZD2014; WO 2009/153597); AZD8055 (WO 2009/153597; XL388 (publicación de solicitud de patente estadounidense 2010/0305093); sapanisertib (MLN0128; INK128; WO 2015/051043); DS3078; apitolisib (GDC0980; WO 2008/070740); omipalisib (GSK-2126458 ; WO 2008/14446); NVP-BGT226 (Chang, KY, *et al.*, Clin. Cancer Res. 17 (22): 7116-26 (2011)); voxtalisib (XL765; SAR245409; WO 2007/044813); PF04691502 (WO 2008/032162); gedatolisib (PF05212384; PKI-587; WO 2009/143313); SF1126 (WO 2004/089925); GSK1059615 (WO 2007/136940); BI-860585; OSI 027 (WO 2007/061737); VS 5584 (WO 2010/114484); CC-223 (WO 2010/062571); DCBCI-0901 (Lee, Y.E., *et al.*, Mol. Canc. Thera. 12 (Supl. 11): Resumen nº C270 (2013)) ;); LY3023414 (WO 2012/097039); P529 (WO 2007/133249); panulisib (P7170; WO 2012/007926); DS-7423 (Kashiyama, T., *et al.*, PLoS One 9(2): e87220 (2014)); Mesilato de PWT33567 (VCD-597; WO 2010/110685); ME-344 (NV-128; Navarro, P., *et al.*, Cell Rep. 15(12):2705-18 (2016)); ABTL0812 (WO 2010/106211); WYE-132; EXEL-3885 (Eur J Cancer Supl. 6 (12): Abst 322 (2008)); EXEL-4431 (Eur J Cancer Supl. 6 (12): Abst 322 (2008)); AR-mTOR-26 (101st Annu Meet Am Assoc

Cancer Res (AACR) (17-21 de abril, Washington, D.C.) 2010, Abst 4484); NV-128 (A.B. Alvero et al., Mol Cancer Ther. 10(8): 1385-93 (2011)); salinomicina (VS-507; Gupta, P.B., *et al.*, Cell 138(4): 645-59 (2009)); BN-107; BN-108; WAY-600; WYE-687; WYE-354 (Yu, K., *et al.*, Cancer Res. 69(15): 6232-40 (2009)); Ku-063794 (Garcia-Martinez, J.M., *et al.*, Biochem. J. 421(1): 29-42 (2009)); torkinib (PP242; Apsel, B., *et al.*, Nat. Chem. Biol. 4(11): 691-99 (2008)); PP30; CZ415 (REF); INK1069; EXEL-2044; EXEL-7518; SB2158; SB2280; AR-mTOR-1 (Wallace, E.M., *et al.*, Mol. Canc. Thera. 8(12 Suppl): Abst. B267 (2009)).

[00327] La referencia a cualquier inhibidor de mTOR adicional particular en este documento también comprende cualquier sal, estereoisómero, tautómero, solvato, hidratos y polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

[00328] Los compuestos de esta invención, o las composiciones farmacéuticas de los mismos, también se pueden incorporar en composiciones para revestir un dispositivo médico implantable, como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Los stents vasculares, por ejemplo, se han utilizado para superar la reestenosis (nuevo estrechamiento de la pared del vaso después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que utilizan stents u otros dispositivos implantables corren el riesgo de formación de coágulos o activación plaquetaria. Estos efectos no deseados se pueden prevenir o mitigar recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasas. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de esta invención son otra realización de la presente invención.

EJEMPLIFICACIÓN

[00329] Como se representa en los ejemplos siguientes, en ciertas realizaciones ejemplares, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales describen la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales y otros métodos conocidos por un experto en la técnica, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento (*ver también* Luengo, J.I. *et al.*, Chem. Biol., 2(7): 471-81 (1995); y Grinfeld, A.A. *et al.*, Tet. Lett., 35(37): 6835-38 (1994)).

[00330] **Lista de abreviaturas utilizadas en la sección experimental.**

CH₃CN: acetonitrilo

DCE: dicloroetano

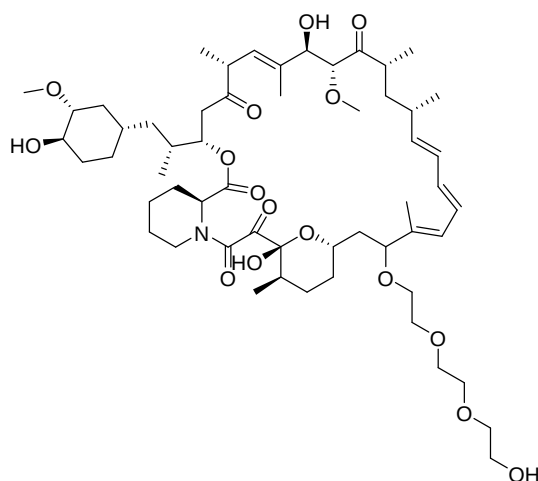
DCM: diclorometano

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

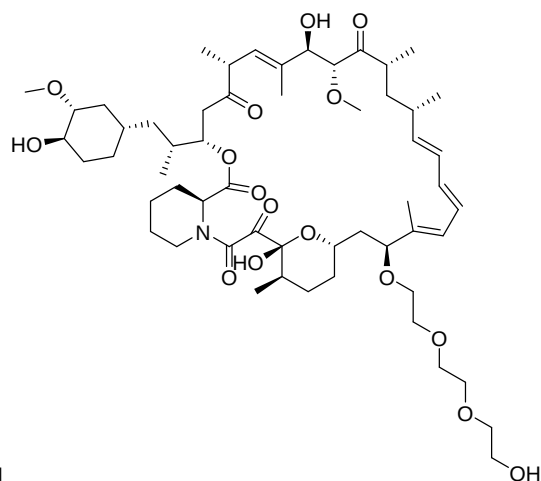
DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido
ESI: ionización por electrospray
EtOAc: acetato de etilo
EtOH: etanol
h: horas
HBr: bromuro de hidrógeno
HF: fluoruro de hidrógeno
HND-8: resina de intercambio iónico ácida (por ejemplo, Amberlyst)
H₂O: agua
HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
MeOH: metanol
min: minutos
mL: mililitros
mM: milimolar
mmol: milimoles
MS: espectrometría de masas
N₂: gas nitrógeno
NaHCO₃: bicarbonato de sodio
NaI: yoduro de sodio
NaN₃: azida de sodio
NaOH: hidróxido de sodio
Na₂SO₄: sulfato de sodio
NH₄Cl: cloruro amónico
RMN: Resonancia magnética nuclear
°C: grados Celsius
prep-HPLC: cromatografía líquida preparativa de alta resolución
PPh₃: trifenilfosfina
p-TsOH: ácido para toluenosulfónico
rt: temperatura ambiente
TEA: trietilamina
TFA: ácido trifluoroacético
THF: tetrahidrofurano

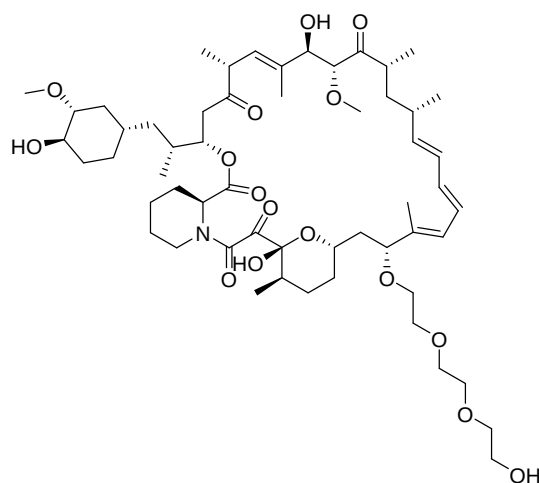
[00331] [00331] Ejemplo 1: Síntesis de
 (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-45,55-dihidroxi-43-[2-
 [2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-
 metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-
 azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-28, I-29
 y I-30):



I-28

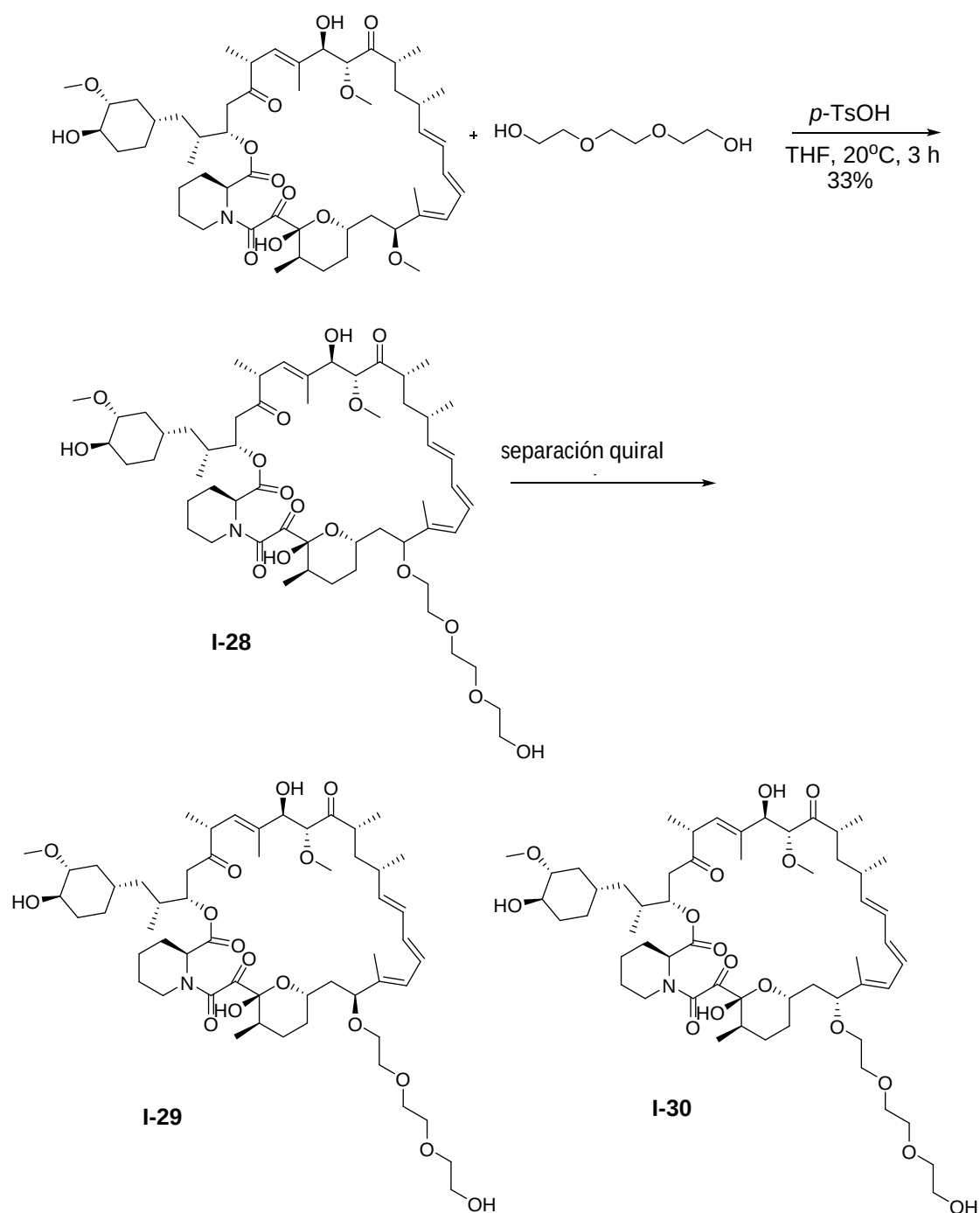


I-29



I-30

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

[00332] 2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etanol (5 mL) se añadió a una solución de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico hidratado (0,52 g, 2,73 mmol) en THF (15 ml) a 25°C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, luego se añadió a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, luego se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN /agua pura:7:3) para obtener (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39R, 41S, 44S, 45R, 46R, 55S -45,55-

dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-44 -[(1S)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-28**: 0,19 g, rendimiento del 33,7%) como un sólido blanco. MS (EI⁺, *m/z*): 1054,4 [M+Na]⁺. Se enviaron 1,5 g de este material para separación quiral que proporcionó **I-29** (0,6 g) e **I-30** (0,2 g).

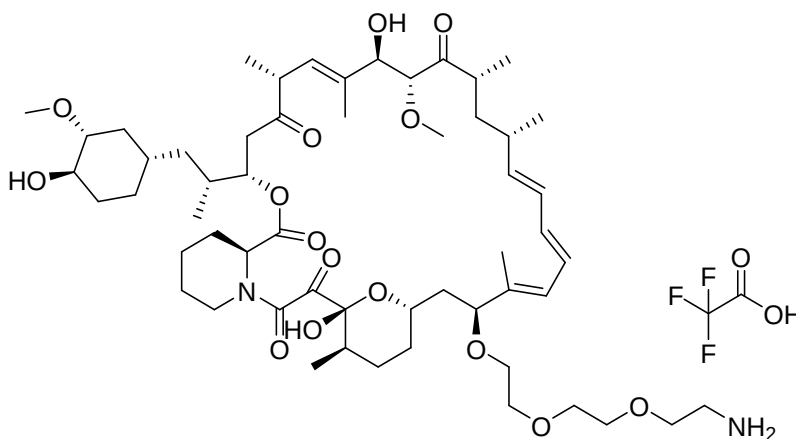
[00333] [00333] El método de separación quiral:

| | | |
|-----------------------|---|-----------------------------|
| Columna | : | CHIRALPAK IC (IC00CD-TB016) |
| Tamaño de la columna: | : | 0,46 cm de D.I. × 15 cm L |
| Fase móvil | : | Hexano/EtOH = 60/40 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : | 1,0 ml/min |
| Longitud de onda | : | UV 254 nm |
| Temperatura | : | 35 °C |
| Equipo de HPLC | : | Shimadzu LC-20AD CP-HPLC-05 |

[00334] **I-29**:¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,41 – 6,20 (m, 2H), 6,13 (dd, *J* = 15,0, 10,3 Hz, 1H), 5,92 (dd, *J* = 32,7, 11,0 Hz, 1H), 5,51 (dd, *J* = 15,1, 8,9 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 26,5, 20,5 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,19 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 36,4 Hz, 1H), 3,80 – 3,51 (m, 12H), 3,50 – 3,24 (m, 12H), 2,87-2,51 (m, 6H), 2,29 (t, *J* = 34,7 Hz, 2H), 2,12 – 1,87 (m, 5H), 1,84 – 1,66 (m, 13H), 1,53 – 1,15 (m, 9H), 1,15 – 0,77 (m, 18H), 0,65 (dt, *J* = 20,2, 10,1 Hz, 1H).

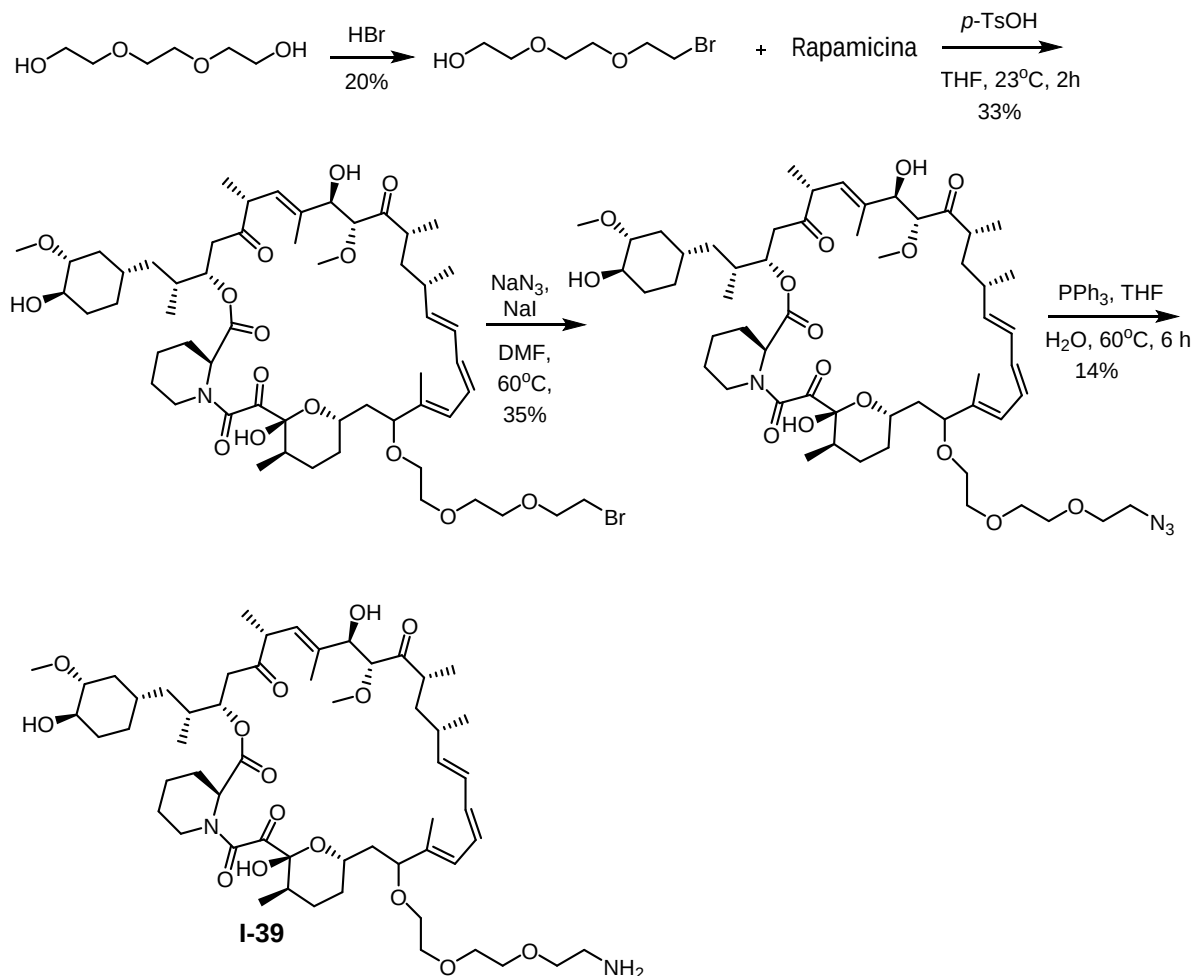
[00335] Ejemplo 2: Síntesis de sal de ácido

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etoxi]-45,55-dihidroxi-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona trifluoroacético (**I-39**):



I-39

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: 2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etanol:

[00336] Se añadió bromuro de hidrógeno (86,21 g, 1,07 mmol, 115 ml) a una solución de 2-[2-(2-hidroxi)etoxi]etanol (100 g, 665,90 mmol) en tolueno (1,15 L) y el resultado la mezcla se agitó a reflujo durante 18 horas, luego se desechó la capa de agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaOH, se concentró al vacío y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH: DCM = 1:20) para obtener 2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etanol (20 g, 14% rendimiento) como líquido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,83 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,77 – 3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,64 – 3,61 (m, 2H), 3,49 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,51 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H).

Paso 2: (21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,34*R*,35*S*,36*R*,37*R*,39*R*,41*S*,44*S*,45*R*,46*R*,55*S*)-43-[2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi]-45,55-dihidroxi-44-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxi-

ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona:

[00337] Se añadió 2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etanol (0,12 g, 0,547 mmol, 2 ml) a una solución de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) y ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,5 g, 2,73 mmol) en THF (7 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. A continuación, se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ helada y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura = 7:3) para obtener (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi]-45,55-dihidroxi-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (0,2 g, 33,4% de rendimiento, ¹HRMN muestra una impureza de rapamicina) como un sólido blanco. MS (EI⁺, m/z): 1116,4 [M+Na]⁺.

Paso 3: (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-azidoetoxi)etoxi]etoxi]-45,55-dihidroxi-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-68,69-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona:

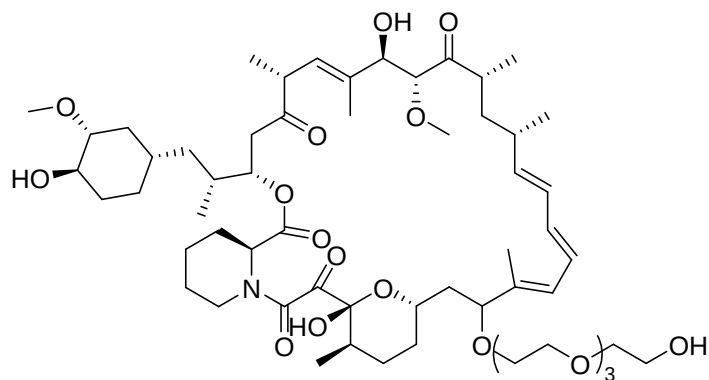
[00338] Una solución de NaN₃ (1,07 g, 16,44 mmol), NaI (0,33 g, 2,19 mmol) y (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi]-45,55-dihidroxi-44-[(1S)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (0,6 g, 0,548 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 60°C durante 1,5 horas. Después, la reacción se inactivó con EtOAc (50 ml) y la mezcla se lavó con una solución acuosa de NH₄Cl (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN /agua pura = 4:1) para obtener (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-azidoetoxi)etoxi]etoxi]-45,55-dihidroxi-44-[(1S)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-68,69-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (0,3 g, rendimiento del 51,8%) como un sólido amarillo claro. MS (EI⁺, m/z): 1079,4[M+Na]⁺.

Paso 4: Sal de ácido (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etoxi]-45,55-dihidroxi-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona trifluoroacético:

[00339] Se añadió lentamente trifenilfosfina (0,186 g, 0,7 mmol) a una solución de (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39R, 41S, 44S, 45R, 46R, 55S) - 43- [2- [2- (2-azidoetoxi) etoxi] etoxi] -45,55-dihidroxi-44 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi -34,35,36,37,47,48-hexametil-68,69-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47), 26 (48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (0,25 g, 0,24 mmol) en THF (5 mL) trifenilfosfina. La solución resultante se agitó a 60°C durante 2 horas y luego se añadieron 0,05 ml de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, luego se concentró. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/TFA al 0,02% en agua (2:3) para obtener (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39R, 41S, 44S, 45R, 46R, 55S) -43- [2- [2- (2-aminoetoxi)etoxi] etoxi] -45,55-dihidroxi-44 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi -34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53 -pentona (**I-39**: 0,035 g, rendimiento del 14%) como un sólido blanco. MS (EI⁺, *m/z*): 1031,4[M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,82 (s, 3H), 6,42 (dd, *J* = 33,7, 19,3 Hz, 2H), 6,25 – 6,09 (m, 2H), 5,46 (dd, *J* = 14,7, 9,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,08 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,00 – 4,92 (m, 1H), 4,08 – 3,92 (m, 2H), 3,78 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,63 – 3,38 (m, 16H), 3,36 – 3,08 (m, 12H), 2,99 (dd, *J* = 22,3, 17,1 Hz, 2H), 2,87 – 2,73 (m, 2H), 2,37 (dd, *J* = 17,9, 8,4 Hz, 1H), 2,30-1,75(m, 4H), 1,7-1,49 (m, 15H), 1,51 – 1,01 (m, 6H), 1,01– 0,65 (m, 18H), 0,63 – 0,56 (m, 1H).

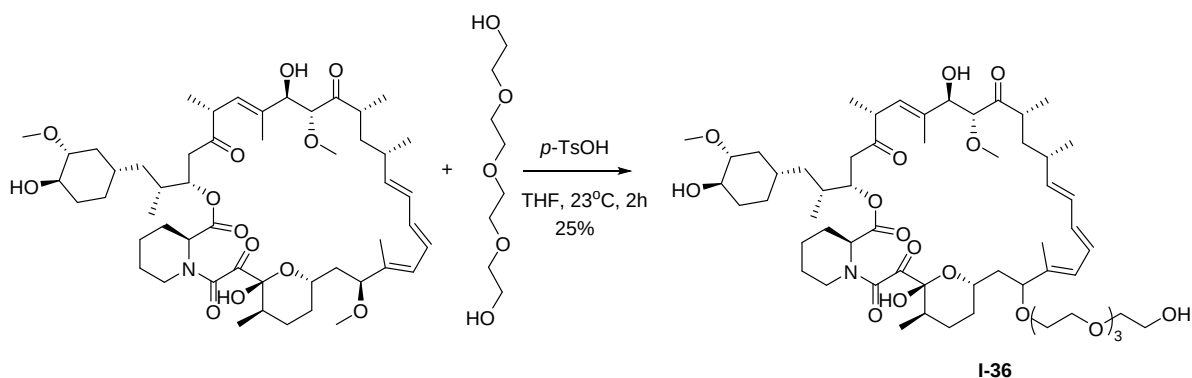
[00340] Ejemplo 3: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41R,43S,46S,47R,48R,57S)-47,57-dihidroxi-45-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-46-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(49),26(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-36**):**



I-36

Esquema sintético:



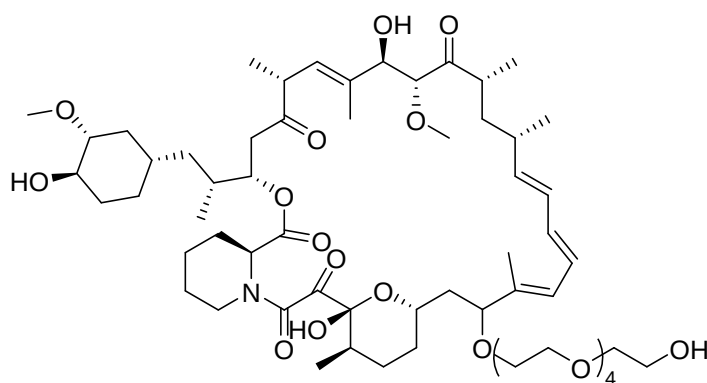
I-36

Procedimientos y caracterización:

[00341] Se añadió 2- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] etanol (1,06 g, 5,47 mmol, 5 ml) a una solución de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) y ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,21 g, 1,09 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se añadió a una solución acuosa saturada de NaHCO_3 enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH_3CN /agua pura = 3:2) para obtener (21E, 23E, 25E, 26E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41R, 43S, 46S, 47R, 48R, 57S) -47,57-dihidroxi-45- [2- [2- [2- (2-hidroxietoxi)etoxi] etoxi] etoxi] -46 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (49), 26 (50) -tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (**I-36**: 0,15 g, rendimiento del 25,5%) como un sólido blanco. MS (EI^+ , m/z): 1098,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,40 – 5,92 (m, 4H), 5,73 – 5,35 (m, 3H), 5,25 – 5,05 (m, 2H), 4,31 – 4,12 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 25,7, 6,3 Hz, 1H), 3,87 – 3,53 (m, 15H), 3,52 – 3,17 (m, 11H), 2,99 – 2,46 (m, 6H), 2,36 – 1,93 (m, 9H), 1,90 – 1,54 (m, 13H), 1,52 – 1,17 (m, 9H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,68 – 0,58 (m, 1H).

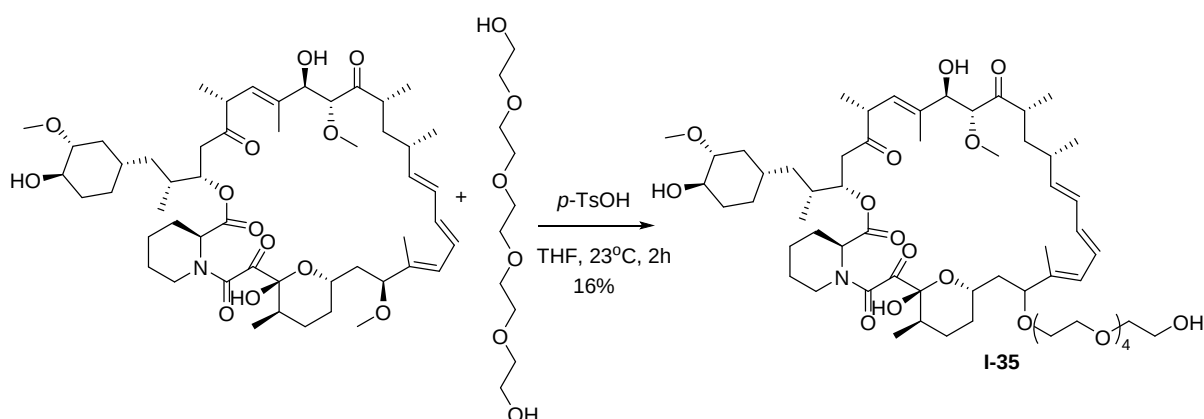
[00342] Ejemplo 4: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43R,45S,47R,48S,49R,50R,59S)-49,59-dihidroxi-47-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-48-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-50-metoxi-38,39,40,41,51,52-hexametil-70,71-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(51),26(52)-tetraeno-53,54,55,56,57-pentona (I-35):



I-35

Esquema sintético:



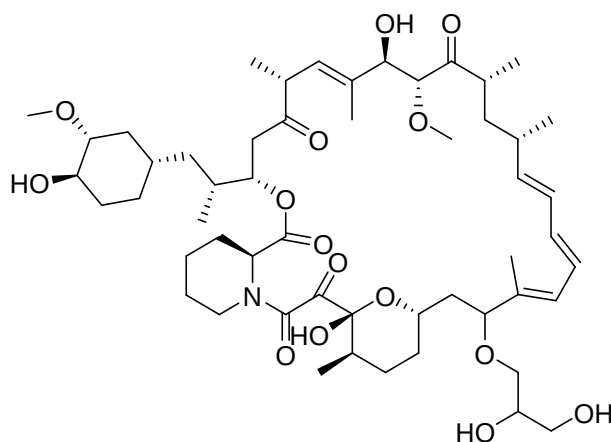
Procedimientos y caracterización:

[00343] Se añadió 2- [2- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] etoxi] etanol (0,08 g, 0,33 mmol, 2 mL) a una solución de rapamicina (0,3 g, 0,328 mmol) y ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,31 g, 1,64 mmol) en THF (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se añadió a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y luego se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura: 3:2) para obtener (21E, 23E, 25E, 26E, 38R, 39S, 40R, 41R, 43R, 45S, 47R, 48S, 49R, 50R 59S)-49,59-dihidroxi-47- [2- [2- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] -48 - [(1S) -2 - [(1S, 3R,

4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -50-metoxi-38,39,40,41,51,52-hexametil-70,71-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (51), 26 (52) -tetraeno-53,54,55,56,57-pentona (**I-35**: 0,06 g, 16, 3% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (EI⁺, *m/z*): 1042,4[M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,42 – 5,81 (m, 4H), 5,58 – 4,81 (m, 4H), 4,31 – 4,11 (m, 1H), 4,01 – 3,51 (m, 22H), 3,49 – 3,13 (m, 11H), 3,01 – 2,43 (m, 6H), 2,29 (t, *J* = 30,6 Hz, 2H), 2,15 – 1,88 (m, 7H), 1,76 – 1,55 (m, 12H), 1,51 – 1,18 (m, 9H), 1,15 – 0,74 (m, 18H), 0,66 (dd, *J* = 23,9, 12,0 Hz, 1H).

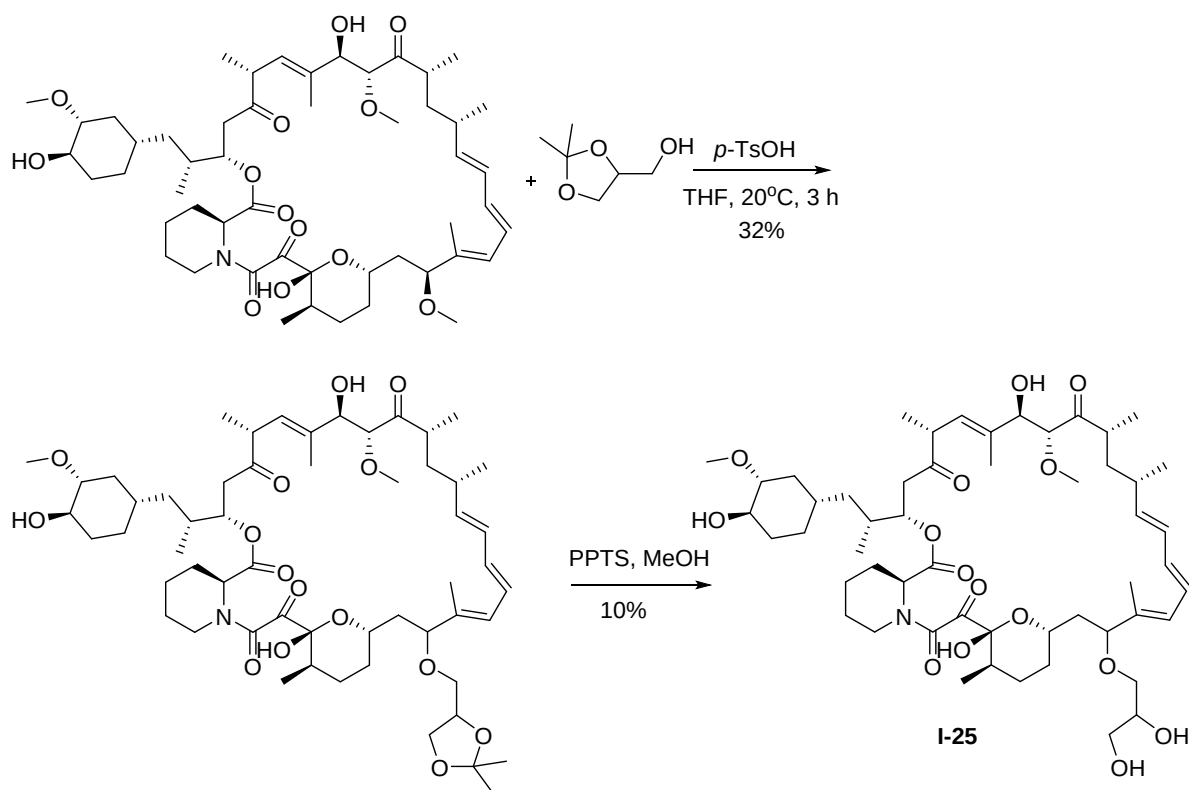
[00344] Ejemplo 5: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35R,37S,39S,40S,41R,42R,52S)-39-(2,3-dihidroxiopropoxi)-41,52-dihidroxi-40-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-42-metoxi-30,31,32,33,43,44-hexametil-64,65-dioxa-53-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(43),26(44)-tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (I-25):



I-25

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: (24E,26E,28E,29E,32R,33S,34R,35R,37R,39S,41S,42S,44R,45R,55S)-41-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-44,55-dihidroxi-42-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-32,33,34,35,46,47-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-24,26,28(46),29(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona:

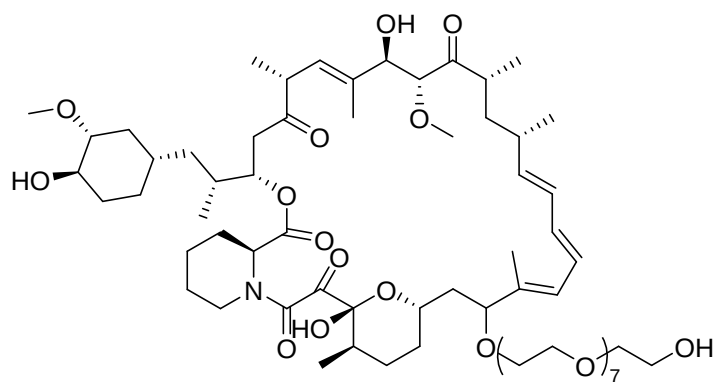
[00345] Se añadió (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (1 ml) a una solución de rapamicina (0,2 g, 0,22 mmol) y ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,1 g, 0,547 mmol) en THF (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se añadió a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y luego se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura: 7: 3) para obtener (24E, 26E, 28E, 29E, 32R, 33S, 34R, 35R, 37R, 39S, 41S, 42S, 44R, 45R, 55S) -41 - [(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metoxi] -44,55-dihidroxi-42 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4 -hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-32,33,34,35,46,47-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-24,26,28 (46), 29 (47) -tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (0,07 g, 32% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (EI⁺, m/z): 1036,4[M+Na]⁺.

Paso 2: (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35R,37S,39S,40S,41R,42R,52S)-39-(2,3-dihidroxipropoxi)-41,52-dihidroxi-40-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-42-metoxi-30,31,32,33,43,44-hexametil-64,65-dioxa-53-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(43),26(44)-tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (I-25):

[00346] Se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico-piridina (0,037 g, 0,148 mmol) a una solución de (24E, 26E, 28E, 29E, 32R, 33S, 34R, 35R, 37R, 39S, 41S, 42S, 44R, 45R, 55S) - 41 - [(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metoxi] -44,55-dihidroxi-42 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-32,33,34,35,46,47-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-24,26, 28 (46), 29 (47) -tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (0,05 g, 0,05 mmol) en MeOH (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la evaporación del metanol, el residuo se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron con el material bruto resultante purificado por cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura = 1:1) para dar (21E, 23E, 25E, 26E, 30R, 31S, 32R, 33R, 35R, 37S, 39S, 40S, 41R, 42R, 52S) -39- (2,3-dihidroxipropoxi) -41,52-dihidroxi-40 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) - 4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -42-metoxi-30,31,32,33,43,44-hexametil-64,65-dioxa-53-azatriciclohexatriaconta-21,23, 25 (43), 26 (44) -tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (**I-25**: 0,005 g, rendimiento del 10%) como un sólido blanco. MS (EI⁺, m/z): 996,5[M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,21-5,97 (m, 4H), 5,77 – 4,78 (m, 5H), 4,53 – 4,12 (m, 2H), 4,05 – 3,11 (m, 19H), 3,07 – 2,88 (m, 2H), 2,65-2,5 (m, 4H), 2,39 – 1,91 (m, 7H), 1,89 – 1,69 (m, 12H), 1,52 – 1,20 (m, 9H), 1,17 – 0,76 (m, 18H), 0,73 – 0,61 (m, 1H).

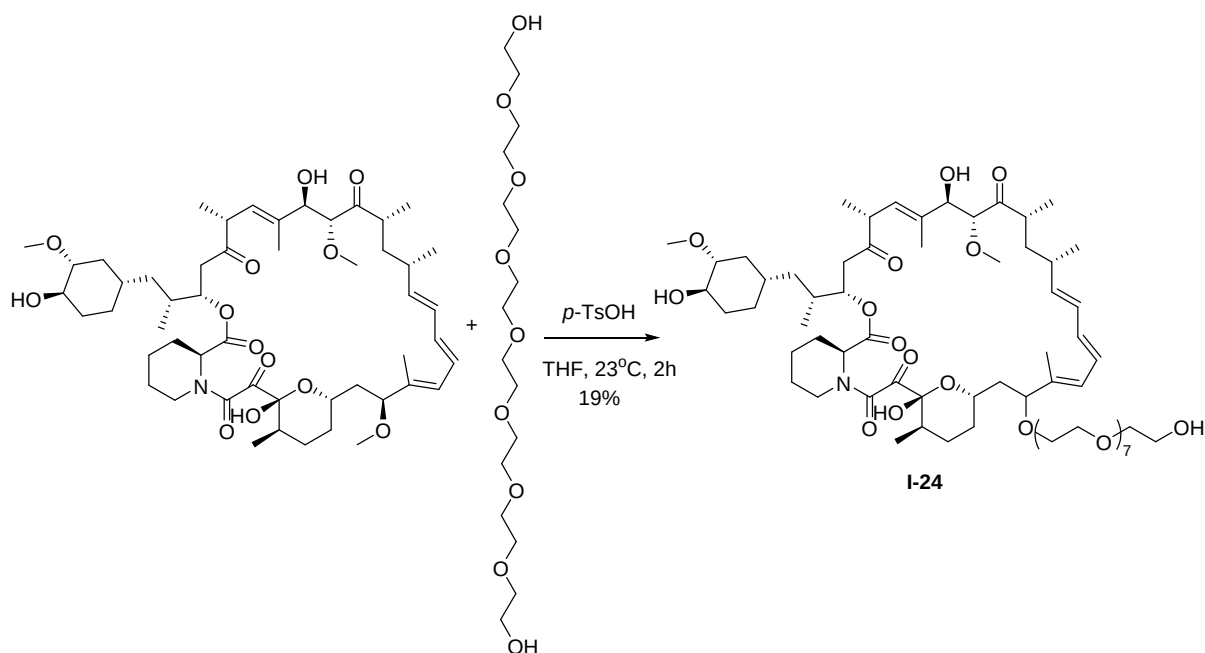
[00347] Ejemplo 6: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,42R,43S,44R,45R,47S,49S,51S,52S,53R,54R,63R)-53,63-dihidroxi-51-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-52-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-54-metoxi-42,43,44,45,55,56-hexametil-74,75-dioxa-64-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(55),26(56)-tetraeno-57,58,59,60,61-pentona (I-24):



I-24

Esquema sintético:



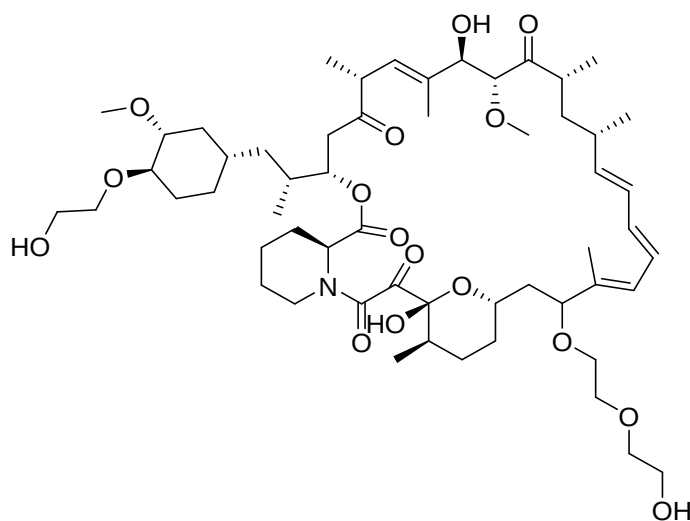
Procedimientos y caracterización:

[00348] Una solución de rapamicina (0,5 g, 547 mmol) y 2- [2-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] etanol (0,2 g, 0,547 mmol, 3 ml) y ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,52 g, 2,73 mmol) en THF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se inactivó con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ enfriada con hielo y se concentraron. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura = 7:3) para obtener (21E, 23E, 25E, 26E, 42R, 43S, 44R, 45R, 47S, 49S, 51S, 52S, 53R, 54R, 63R) -53,63-dihidroxi-51- [2- [2- [2- [2- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] -52 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -54-metoxi-42,43,44 , 45,55,56-hexametil-74,75-dioxa-64-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (55), 26 (56) -tetraeno-57,58,59,60,61-pentona (**I-24**: 0,13 g,

19%) como un sólido blanco. MS (EI⁺, *m/z*): 1275,6[M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,45 – 5,80 (m, 4H), 5,57 – 5,05 (m, 4H), 4,85 – 4,08 (m, 2H), 3,90 – 3,50 (m, 34H), 3,47 – 3,24 (m, 13H), 2,97 – 2,44 (m, 7H), 2,39 – 2,06 (m, 2H), 2,03 – 1,84 (m, 6H), 1,78 – 1,58 (m, 13H), 1,53 – 1,16 (m, 9H), 1,14 – 0,78 (m, 18H), 0,67-0,53 (m, 1H).

[00349] Ejemplo 7: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,38S,41S,43S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-42-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-43-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-hidroxietoxi)-2-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-23):



I-23

Esquema sintético:

agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con EtOAc (200 mL), luego se lavó con NaHCO₃ saturado (200 mL), agua (200 mL), salmuera (200 mL) y luego la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar trifluorometanosulfonato de 2- [terc-butil (dimetil) silil] oxietil (5,5 g, 78,6% de rendimiento) como un aceite marrón. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,50 – 4,42 (t, 2H), 3,85 – 3,80 (t, 2H), 0,84 – 0,78 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Paso 2: (27E,29E,31E,32E,36R,37S,38R,39R,40S,43S,44S,45S,47R,48R,57R)-45-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-2-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47,57-dihidroxi-44,48-dimetoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-67,68-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-27,29,31(49),32(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona:

[00351] Se disolvieron rapamicina (2 g, 2,19 mmol) y DIPEA (2,26 g, 17,50 mmol, 3,05 ml) en tolueno (60 ml) y después se calentaron a 60 °C. A continuación, se añadió trifluorometanosulfonato de 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil (5,40 g, 17,50 mmol) en N₂ y después se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se vertió en NaHCO₃ saturado enfriado con hielo (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y luego se concentraron al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura = 4:1) para producir (27E, 29E, 31E, 32E, 36R, 37S, 38R, 39R, 40S, 43S, 44S, 45S, 47R, 48R, 57R) -45 - [(1R) -2 - [(1S, 2R, 3R) -3- [2- [terc-butilo(dimetil) silil] oxietoxi] -2-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -47,57-dihidroxi-44,48-dimetoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-67,68-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-27,29,31(49),32(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (0,75 g, rendimiento 32%) como un aceite incoloro. ESI-MS (EI⁺, m/z): 1095,5 [M+Na]⁺.

Paso 3: (22E,24E,26E,27E,31R,32S,33R,34R,35S,38S,39S,40S,42R,43R,52R)-42,52-dihidroxi-40-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-hidroxietoxi)-2-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-39,43-dimetoxi-31,32,33,34,44,45-hexametil-62,63-dioxa-53-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(44),27(45)-tetraeno-46,47,48,49,50-pentona:

[00352] Una solución de TEA·3HF (4,65 g, 28,87 mmol) y (27E, 29E, 31E, 32E, 36R, 37S, 38R, 39R, 40S, 43S, 44S, 45S, 47R, 48R, 57R) -45 - [(1R) -2 - [(1S, 2R, 3R) -3- [2- [terc-butil (dimetil) silil] etoxi] -2-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -47,57-dihidroxi-44,48-dimetoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-67,68-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-27,29,31 (49), 32 (50) -tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (3,05 g, 2,89 mmol) en THF (50 ml) se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se vertió en NaHCO₃ saturado enfriado con hielo (100 ml) y luego se extrajo

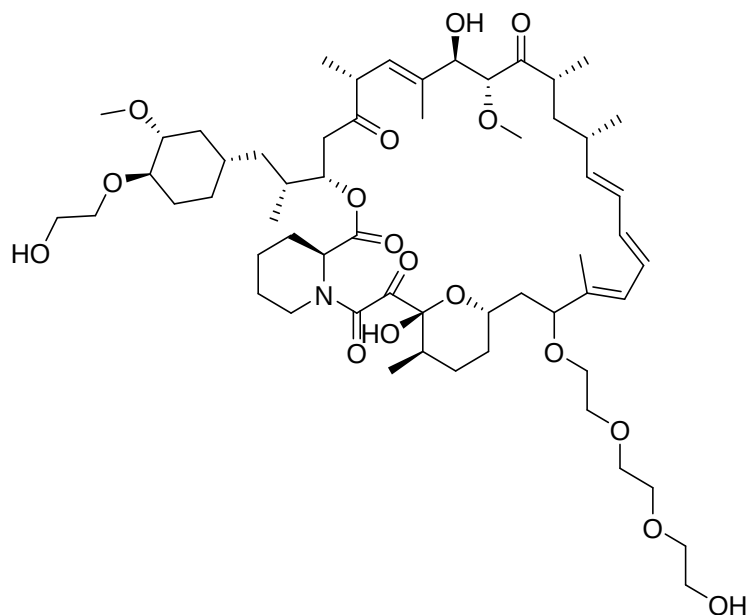
con EtOAc (150 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, luego se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura: 7: 3) para producir (22E, 24E, 26E, 27E, 31R, 32S, 33R, 34R, 35S, 38S, 39S, 40S, 42R, 43R, 52R) -42,52-dihidroxi-40 - [(1R) -2 - [(1S, 2R, 3R) -3- (2-hidroxietoxi) -2-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -39, 43-dimetoxi-31,32,33,34,44,45-hexametil-62,63-dioxa-53-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (44), 27 (45) -tetraeno-46,47,48, 49,50-pentona (1,5 g, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 980,5 [M+Na]⁺.

Paso 4: (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,38S,41S,43S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-42-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-43-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-hidroxietoxi)-2-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-23):

[00353] Una mezcla de (22E, 24E, 26E, 27E, 31R, 32S, 33R, 34R, 35S, 38S, 39S, 40S, 42R, 43R,52R) -42,52-dihidroxi-40 - [(1R) -2 - [(1S, 2R, 3R) -3- (2-hidroxietoxi) -2-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-39,43-dimetoxi-31,32,33,34,44,45-hexametil-62,63-dioxa-53-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (44), 27 (45) -tetraeno-46,47,48,49,50-pentona (0,5 g, 0,52 mmol), 2- (2-hidroxietoxi) etanol (2,77 g, 26,09 mmol) y p-toluenosulfónico Se agitó hidrato de ácido (0,54 g, 3,13 mmol) en THF (6 ml) a 20°C durante 2 horas. La mezcla se vertió en NaHCO₃ saturado enfriado con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y luego se lavaron con agua y salmuera, luego se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura = 1:1) para producir (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 38S, 41S, 43S, 45R, 46R, 55R) 45,55-dihidroxi-42- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] -43 - [(1R) -2 - [(1S, 2R, 3R) -3- (2-hidroxietoxi) -2-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-23**: 0,1 g, 19% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1054,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,63 – 5,86 (m, 4H), 5,70 – 5,00 (m, 4H), 4,87 – 4,15 (m, 2H), 4,02 – 3,54 (m, 14H), 3,50 – 3,26 (m, 11H), 3,24 – 3,02 (m, 3H), 2,76 – 2,46 (m, 3H), 2,38 – 1,86 (m, 8H), 1,84 – 1,54 (m, 14H), 1,47 (m, 3H), 1,25 (m, 6H), 1,00 (m, 16H), 0,69 (dt, *J* = 34,1, 12,1 Hz, 1H).

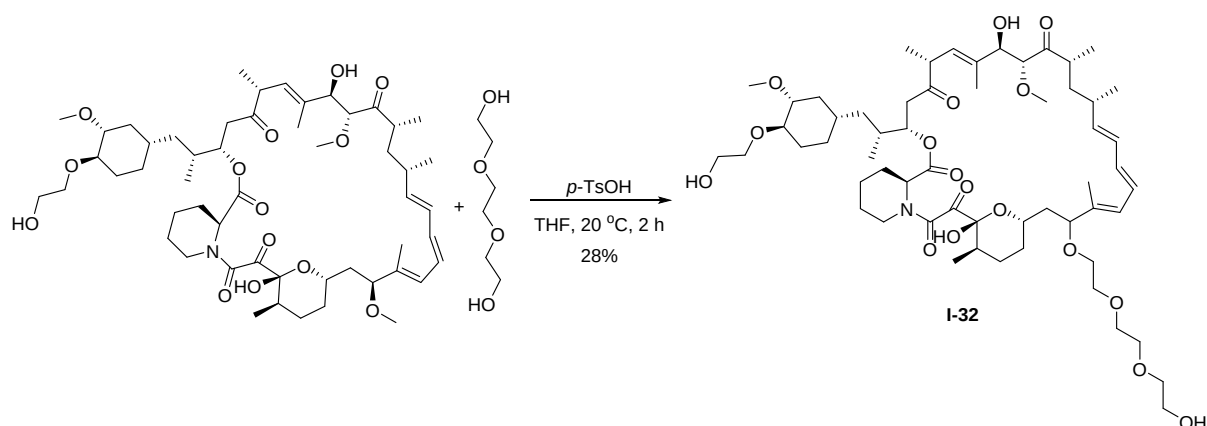
[00354] Ejemplo 8: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,40S,43S,45S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-44-[2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi]-45-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-hidroxietoxi)-2-metoxi-

ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(49),26(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (**I-32**):



I-32

Esquema sintético:

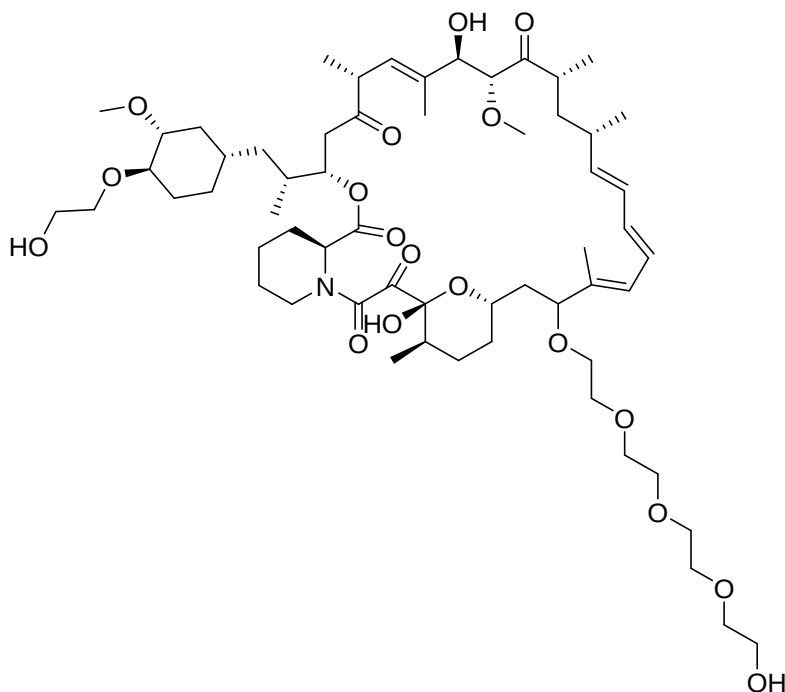


Procedimientos y caracterización:

[00355] Se agitó una mezcla de everolimus (3,92 g, 26,09 mmol) y ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,45 g, 2,61 mmol) en THF (10 ml) a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en NaHCO₃ saturado helado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y luego se lavaron con agua y salmuera, luego se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura = 1:1) para producir (21E, 23E, 25E, 26E, 36R, 37S, 38R, 39R, 40S, 43S, 45S, 47R, 48R, 57R) - 47,57-dihidroxi-44- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] -45 - [(1R) -2 - [(1S, 2R, 3R) -3- (2-hidroxietoxi) - 2-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (49) , 26 (50) -tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (**I-32**: 0,155

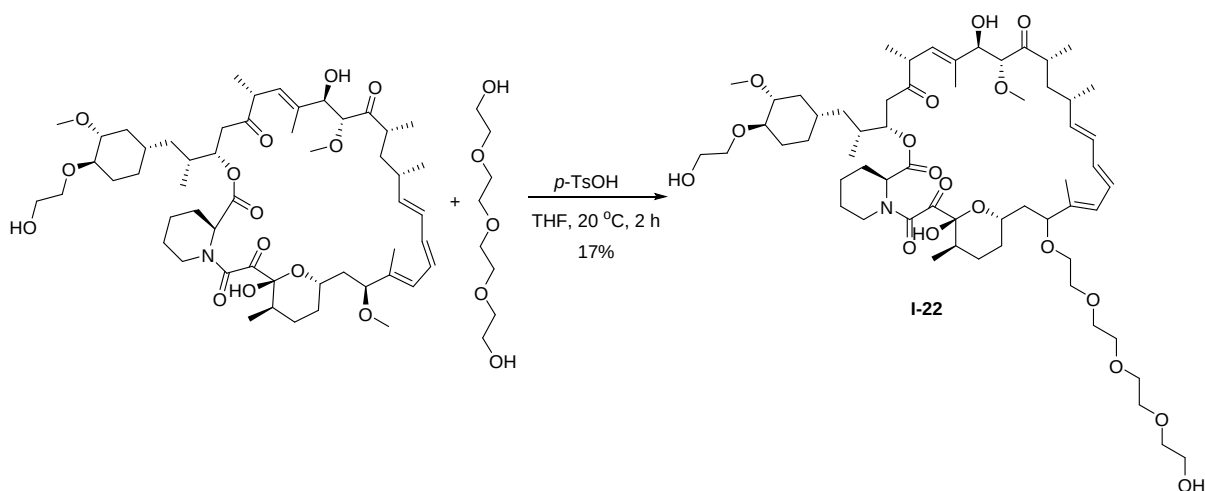
g, 28% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI^+ , m/z): 1098,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,49 – 5,83 (m, 4H), 5,67 – 5,35 (m, 2H), 5,33 – 5,01 (m, 2H), 4,92 – 4,08 (m, 2H), 4,05 – 3,51 (m, 17H), 3,52 – 3,23 (m, 11H), 3,23 – 3,01 (m, 3H), 2,66 (m, 4H), 2,40 – 1,95 (m, 5H), 1,95 – 1,55 (m, 17H), 1,52 – 1,13 (m, 9H), 1,13 – 0,79 (m, 16H), 0,71 (dd, $J = 23,8, 11,9$ Hz, 1H).

[00356] Ejemplo 9: Síntesis de
(21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,42S,45S,47S,49R,50R,59R)-49,59-dihidroxi-46-[2-
[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-47-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-hidroxietoxi)-2-
metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-50-metoxi-38,39,40,41,51,52-hexametil-70,71-dioxa-60-
azatriciclohexatriaconta-21,23,25(51),26(52)-tetraeno-53,54,55,56,57-pentona (I-22):



I-22

Esquema sintético:

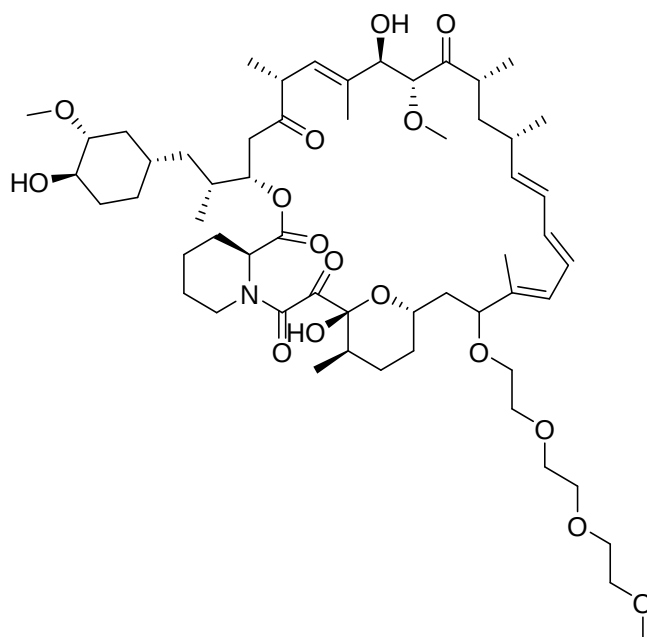


Procedimientos y caracterización:

[00357] [00357] Una mezcla de everolimus (0,5 g, 0,52 mmol), 2- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] etanol (2,03 g, 10,44 mmol) y *p*-toluensulfónico (0,54 g, 3,13 mmol) en THF (6 ml) a 20°C durante 2 h. La mezcla se vertió en NaHCO₃ saturado helado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y luego se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura = 1:1) para producir (21E, 23E, 25E, 26E, 38R, 39S, 40R, 41R, 42S, 45S, 47S, 49R, 50R, 59R) 49,59-dihidroxi-46- [2- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] etoxi] -47 - [(1R) -2 - [(1S, 2R, 3R) -3- (2-hidroxietoxi) -2-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -50-metoxi-38,39,40,41,51,52-hexametil-70,71-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23 , 25 (51), 26 (52) -tetraeno-53,54,55,56,57-pentona (**I-22**: 0,1 g, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1043,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,71 – 5,78 (m, 4H), 5,77 – 5,01 (m, 4H), 4,65 – 3,88 (m, 3H), 3,87 – 3,50 (m, 20H), 3,50 – 3,00 (m, 14H), 2,77 – 1,95 (m, 11H), 1,89 – 1,53 (m, 13H), 1,53 – 0,79 (m, 27H), 0,76 – 0,62 (m, 1H).

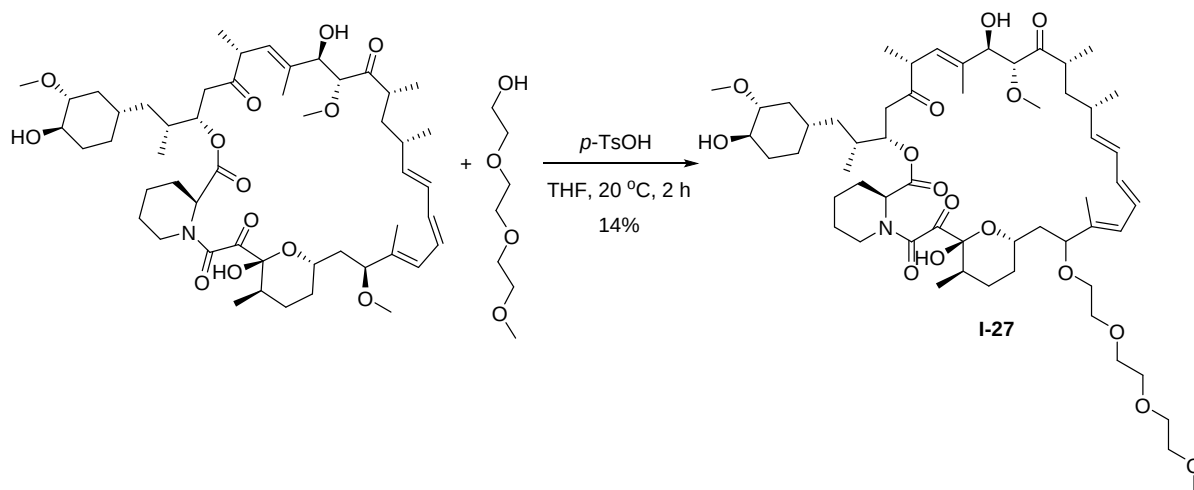
[00358] Ejemplo 10: Síntesis de

(22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,39S,42S,44S,46R,47R,56R)-46,56-dihidroxi-44- [(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-hidroxi-2-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-43-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]-35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(48),27(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (**I-27**):



I-27

Esquema sintético:



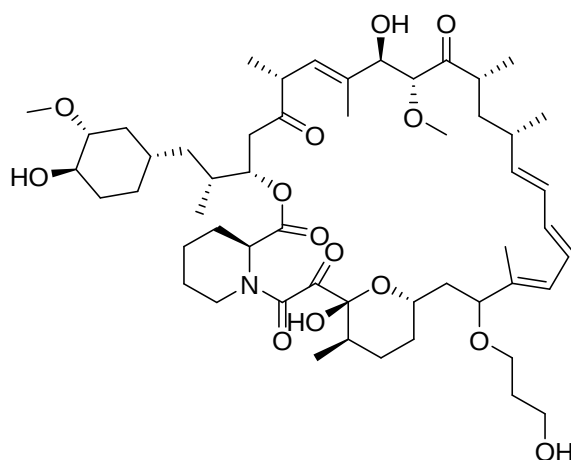
Procedimientos y caracterización:

[00359] Una mezcla de rapamicina (1 g, 1,09 mmol), 2- [2- (2-metoxietoxi) etoxi] etanol (8,98 g, 54,69 mmol) y ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,94 g, 5,47 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se vertió en NaHCO_3 saturado helado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y luego se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa ($\text{CH}_3\text{CN}/$ agua pura = 4:1) para producir (22E, 24E, 26E, 27E, 35R, 36S, 37R, 38R, 39S, 42S, 44S, 46R, 47R, 56R) 46,56-dihidroxi-44 - [(1R) -2 - [(1S, 2R, 3R) -3-hidroxi-2-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -47-metoxi-43- [2 - [2- (2-metoxietoxi) etoxi] etoxi] - 35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (48), 27 (49)

-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (I-27: 0,16 g, rendimiento del 14%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI^+ , m/z): 1068,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,50 – 5,81 (m, 4H), 5,73 – 5,05 (m, 4H), 4,85 – 3,98 (m, 3H), 3,90 – 3,10 (m, 27H), 3,02 – 2,24 (m, 7H), 1,98 (m, 6H), 1,82 – 1,55 (m, 13H), 1,54 – 1,16 (m, 9H), 1,16 – 0,78 (m, 17H), 0,75 – 0,59 (m, 1H).

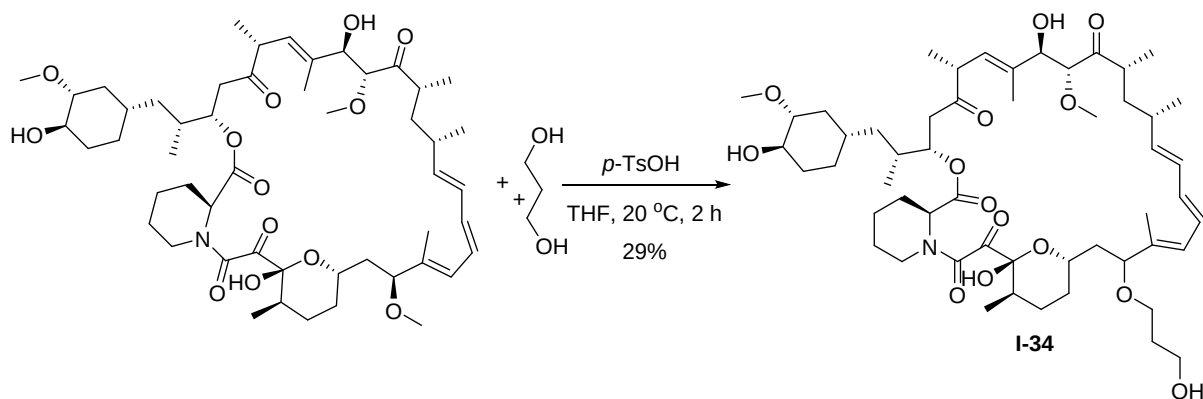
[00360] Ejemplo 11: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,31R,32S,33R,34R,35S,38S,40S,42R,43R,52R)-42,52-dihidroxi-40-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-hidroxi-2-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-39-(3-hidroxipropoxi)-43-metoxi-31,32,33,34,44,45-hexametil-63,64-dioxa-53-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(44),26(45)-tetraeno-46,47,48,49,50-pentona (I-34):



I-34

Esquema sintético:



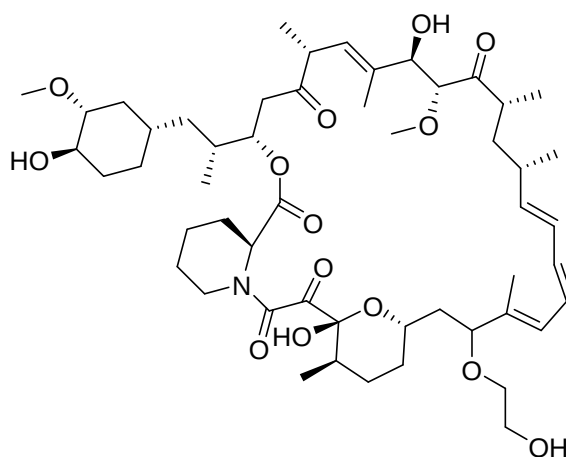
Procedimientos y caracterización:

[00361] Una mezcla de rapamicina (0,5 g, 0,55 mmol), propano-1,3-diol (13,13 g, 172,48 mmol, 12,5 mL) y ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,47 g, 2,74 mmol) en THF (37,5 mL) se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en NaHCO_3 saturado helado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua

y salmuera, luego se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/ agua pura = 7:3) para producir (21E, 23E, 25E, 26E, 31R, 32S, 33R, 34R, 35S, 38S, 40S, 42R, 43R, 52R) -42,52-dihidroxi-40 - [(1R) -2 - [(1S, 2R, 3R) -3-hidroxi-2-metoxi -ciclohexil] -1-metil-etil] -39- (3-hidroxipropoxi) -43-metoxi-31,32,33,34,44,45-hexametil-63,64-dioxa-53-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(44),26(45)-tetraeno-46,47,48,49,50-pentona (0, 15 g, rendimiento del 29%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 980,3 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,58 – 5,84 (m, 4H), 5,72 – 4,83 (m, 4H), 4,65 – 4,06 (m, 2H), 4,03 – 3,63 (m, 5H), 3,62 – 3,05 (m, 12H), 3,03 – 2,40 (m, 6H), 2,42 – 1,91 (m, 7H), 1,89 – 1,56 (m, 17H), 1,53 – 1,27 (m, 6H), 1,25 – 0,76 (m, 19H), 0,62 (m, 1H).

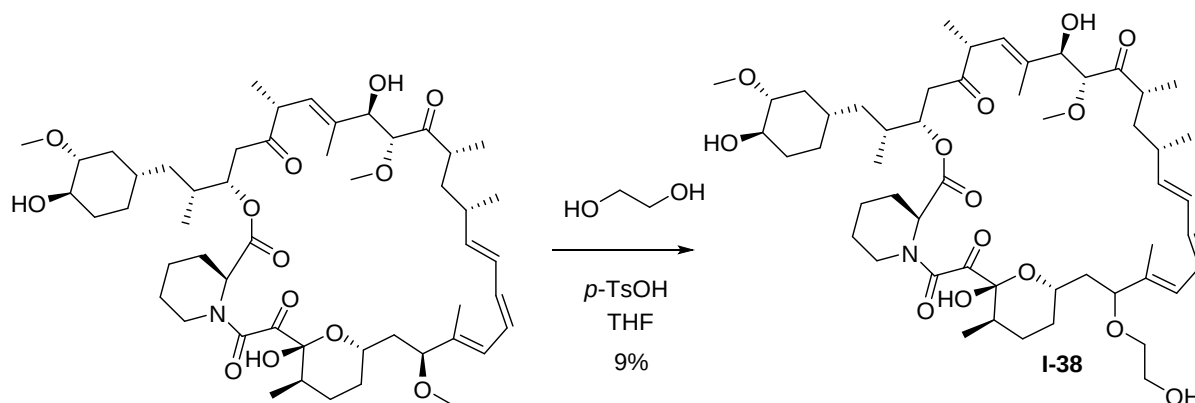
Ejemplo 12: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35R,37S,40S,41R,42R,51S)-41,51-dihidroxi-39-(2-hidroxietoxi)-40-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-42-metoxi-30,31,32,33,43,44-hexametil-62,63-dioxa-52-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(43),26(44)-tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (I-38):



I-38

Esquema sintético:

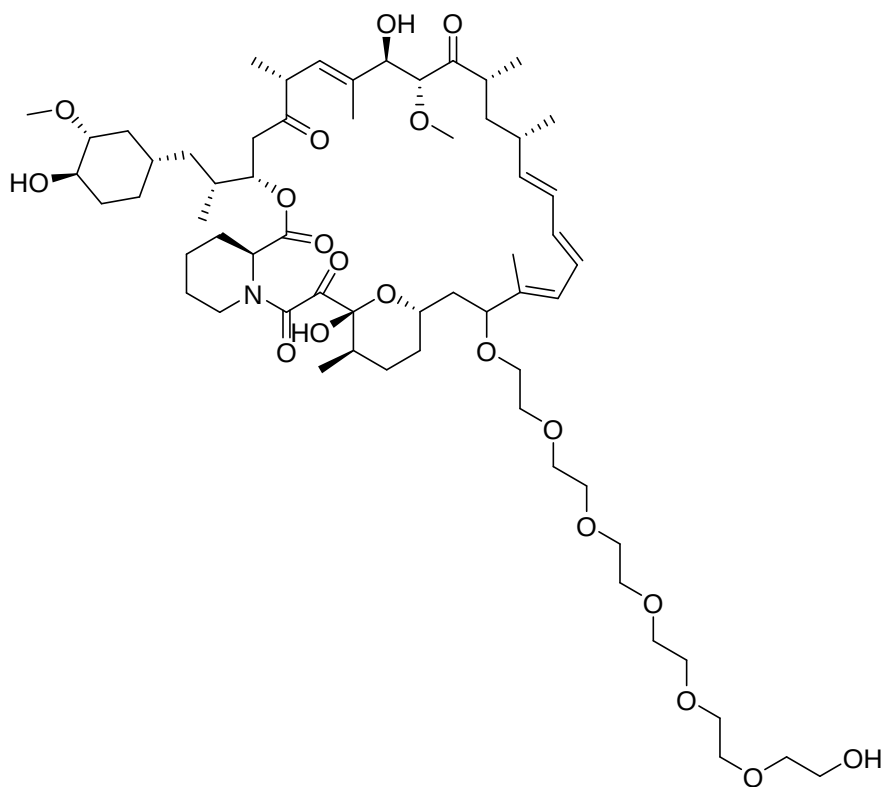


Procedimientos y caracterización:

[00362] Se añadió ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,31 g, 1,64 mmol) a una mezcla de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) y etilenglicol (3 mL) en THF (10 mL) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 17 horas, luego la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se ajustó a pH 9 usyo una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (aproximadamente 50 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y luego el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura = 5,5:4,5). A continuación, el disolvente se eliminó mediante liofilización produciendo (21E, 23E, 25E, 26E, 30R, 31S, 32R, 33R, 35R, 37S, 40S, 41R, 42R, 51S) -41,51-dihidroxi-39- (2-hidroxietoxi) -40 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -42-metoxi-30,31,32,33, 43,44-hexametil-62,63-dioxa-52-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (43), 26 (44) -tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (0,05 g, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (EI⁺, *m/z*): 966,3 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,47-5,91 (m, 4H), 5,60-5,13 (m, 4H), 4,85-3,92 (m, 3H), 3,88-3,68 (m, 4H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,46-3,29 (m, 10H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,76-2,53 (m, 4H), 2,35-1,83 (m, 8H), 1,80-1,64 (m, 12H), 1,53-1,16 (m, 9H), 1,14-0,82 (m, 18H), 0,67-0,57 (m, 1H).

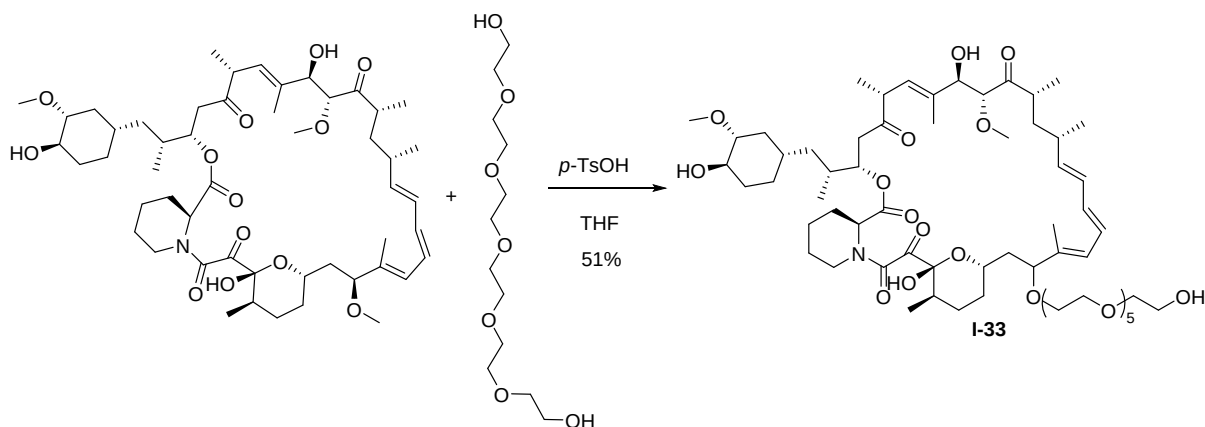
[00363] Ejemplo 13: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45R,47S,50S,51R,52R,61S)-51,61-dihidroxi-49-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-50-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-52-metoxi-40,41,42,43,53,54-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(53),26(54)-tetraeno-55,56,57,58,59-pentona (I-33):



I-33

Esquema sintético:



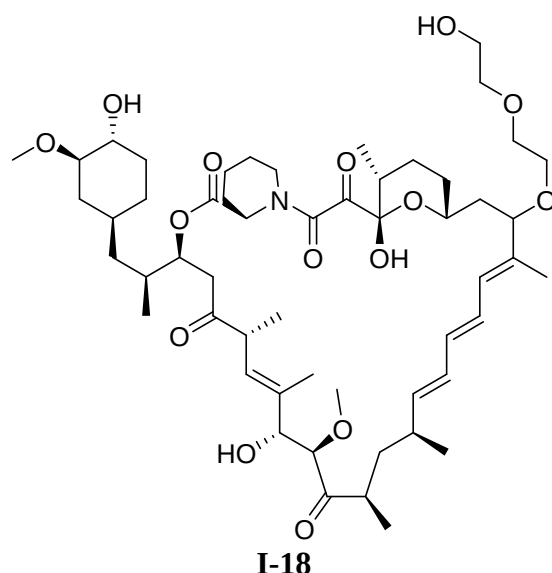
Procedimientos y caracterización:

[00364] Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico hidratado (0,19 g, 1,02 mmol) a una mezcla de rapamicina (0,31 g, 0,34 mmol) y hexaetilenglicol (2 ml) en THF (6 ml) a 15 °C. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 17 horas, luego la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se ajustó a pH 9 usyo una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (aproximadamente 100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura = 3:2). A continuación, se eliminó el disolvente mediante liofilización. (21E, 23E, 25E, 26E, 40R, 41S, 42R, 43R, 45R, 47S, 50S, 51R, 52R, 61S) -51,61-dihidroxi-49- [2- [2- [2- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] -50 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1- metil-etil] -52-metoxi-40,41,42,43,53,54-

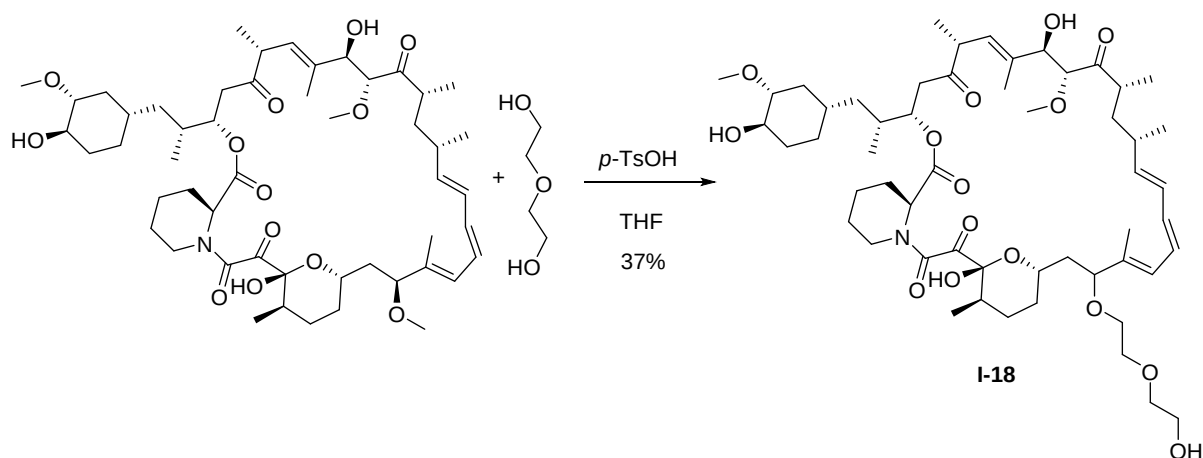
hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (53), 26 (54) -tetraeno-55 Se obtuvo, 56,57,58,59-pentona (**I-33**: 0,21 g, rendimiento del 51%) como un sólido blanco. MS (EI^+ , m/z): 1186,8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,39-5,94 (m, 4H), 5,55-5,14 (m, 4H), 4,93-3,75 (m, 2H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,67-3,55 (m, 22H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,41-3,16 (m, 12H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,59-2,44 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,78-1,54 (m, 13H), 1,50-1,12 (m, 9H), 1,08-0,83 (m, 18H), 0,71-0,62 (m, 1H).

[00365] Ejemplo 14: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,32R,33S,34R,35R,37R,39S,42S,43R,44R,53S)-43,53-dihidroxi-41-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-42-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-44-metoxi-32,33,34,35,45,46-hexametil-64,65-dioxa-54-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(45),26(46)-tetraeno-47,48,49,50,51-pentona (I-18**):**



Esquema sintético:

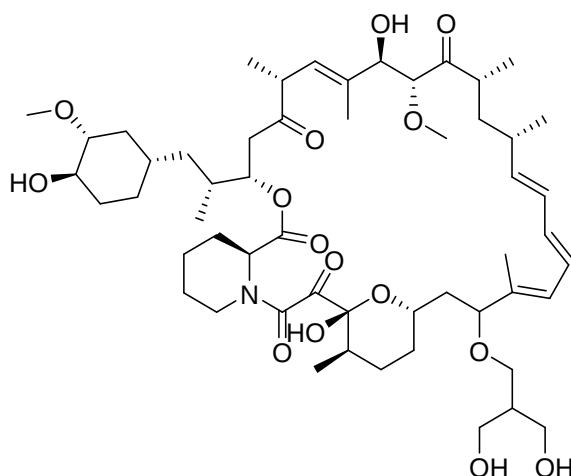


Procedimientos y caracterización:

[00366] Se añadió ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,187 g, 0,98 mmol) a una mezcla de rapamicina (0,3 g, 0,33 mmol) y dietilenglicol (2 ml) en THF (6 ml) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 17 horas, luego la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se ajustó a pH 9 usyo una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (aproximadamente 50 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante fase inversa (CH₃CN/agua pura = 3:2). Los disolventes se eliminaron por liofilización, dyo (21E, 23E, 25E, 26E, 32R, 33S, 34R, 35R, 37R, 39S, 42S, 43R, 44R, 53S) -43,53-dihidroxi-41- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] -42 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -44-metoxi-32,33 , 34,35,45,46-hexametil-64,65-dioxa-54-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (45), 26 (46) -tetraeno-47,48,49,50,51-pentona (**I-18**: 0,126 g, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (EI⁺, *m/z*): 1010,7 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,40-5,95 (m, 4H), 5,55-5,14 (m, 4H), 4,85-4,17 (m, 2H), 4,05-3,57 (m, 10H), 3,53-3,15 (m, 12H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,76-2,48 (m, 4H), 2,36-1,84 (m, 7H), 1,79-1,56 (m, 14H), 1,49-1,14 (m, 9H), 1,10-0,81 (m, 18H), 0,70-0,61 (m, 1H).

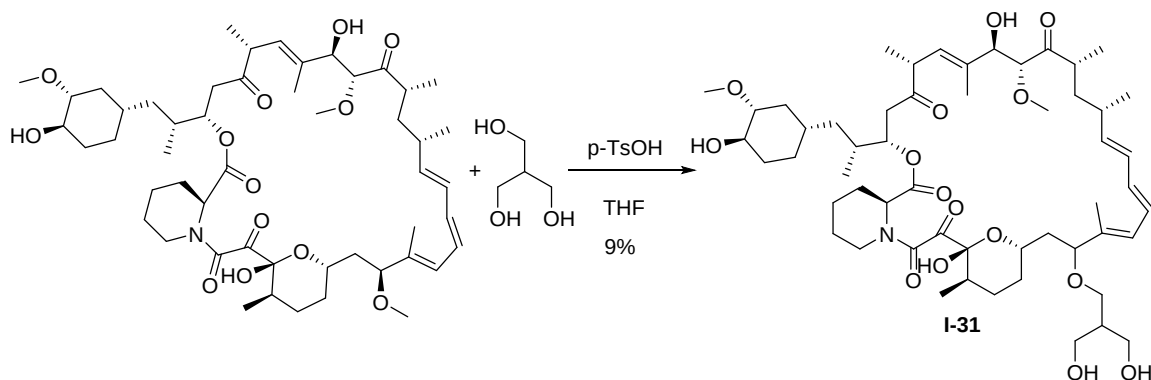
[00367] Ejemplo 15: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,31R,32S,33R,34R,36R,38S,41S,42R,43R,53S)-42,53-dihidroxi-40-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]-41-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-43-metoxi-31,32,33,34,44,45-hexametil-65,66-dioxa-54-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(44),26(45)-tetraeno-46,47,48,49,50-pentona (I-31):



I-31

Esquema sintético:

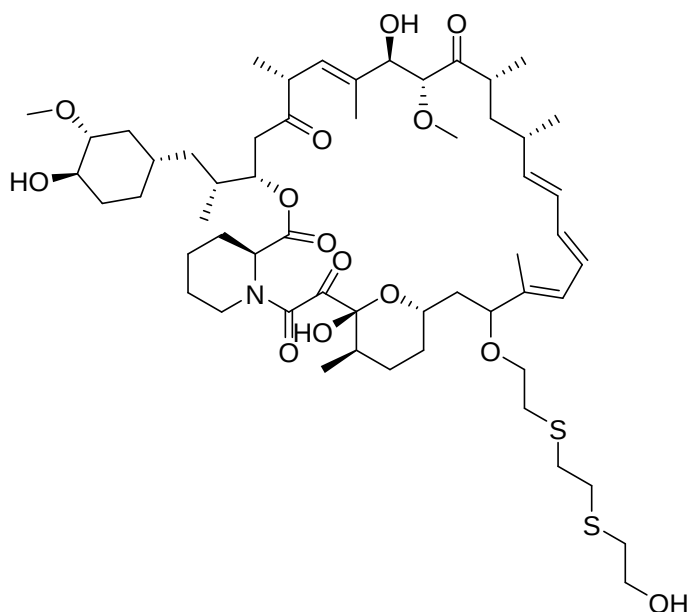


Procedimientos y caracterización:

[00368] Se añadió ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,31 g, 1,64 mmol) a una mezcla de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) y 2- (hidroximetil) propano-1,3-diol (0,58 g, 5,47 mmol) en THF (10 ml) a 15°C. La mezcla resultante se agitó a 15°C durante 17 horas, luego la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se ajustó a pH 9 usyo una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (aproximadamente 50 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura = 3:2). El disolvente se eliminó por liofilización, dyo (21E, 23E, 25E, 26E, 31R, 32S,33R, 34R, 36R, 38S, 41S, 42R, 43R, 53S) -42,53-dihidroxi-40- [3-hidroxi-2- (hidroximetil)propoxi] -41 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -43-metoxi-31,32,33,34 , 44,45-hexametil-65,66-dioxa-54-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (44), 26 (45) -tetraeno-46,47,48,49,50-pentona (**I-31**: 0,054 g, rendimiento del 9%) como un sólido blanco. MS (EI⁺, *m/z*): 1010,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,37-5,96 (m, 4H), 5,56-5,15 (m, 4H), 4,86-4,17 (m, 2H), 3,85-3,47 (m, 10H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,75-2,58 (m, 3H), 2,35-2,22 (m, 3H), 2,11-1,94 (m, 6H), 1,84-1,46 (m, 23H), 1,35-1,12 (m, 9H), 1,11-0,88 (m, 18H), 0,67-0,65 (m, 1H).

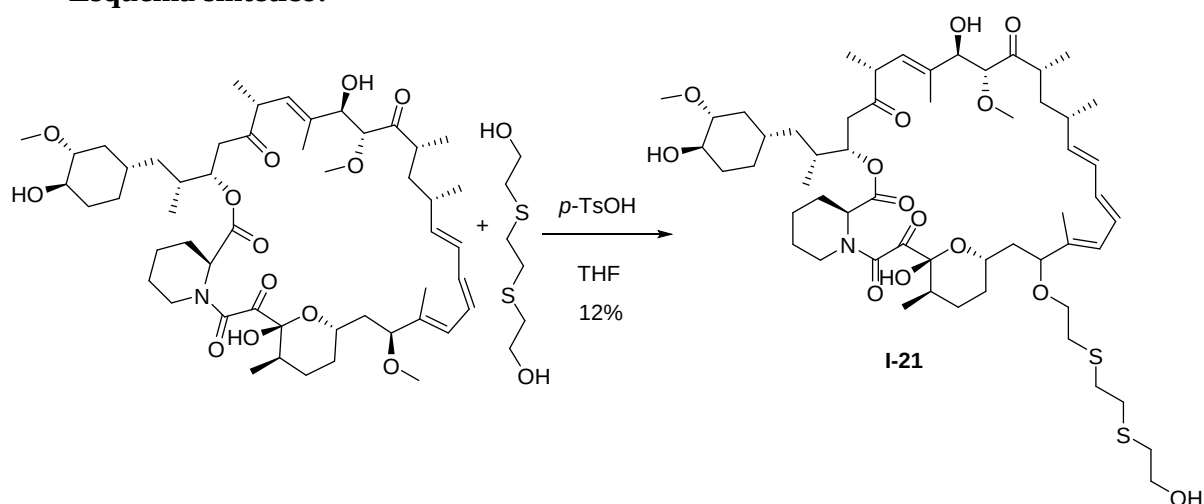
[00369] Ejemplo 16: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietilsulfanil)etilsulfanil]etoxi]-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-21**):



I-21

Esquema sintético:

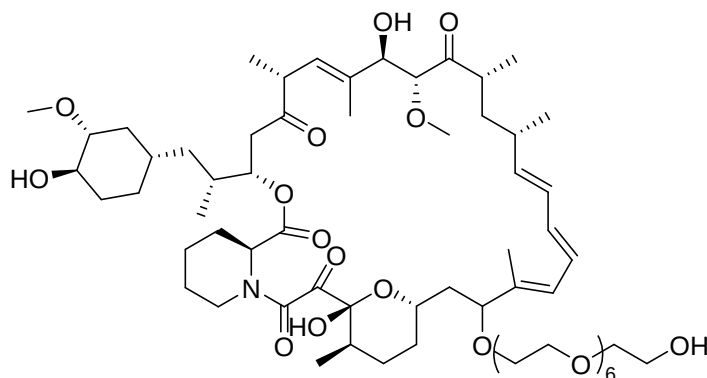


Procedimientos y caracterización:

[00370] Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico hidratado (0,62 g, 3,28 mmol) a una mezcla de rapamicina (1 g, 1,09 mmol) y 2- [2- (2-hidroxietilsulfanil) etilsulfanil] etanol (1,99 g, 10,94 mmol) en THF (20 ml) a 15 ° C. La mezcla resultante se agitó a 15°C durante 17 horas, luego la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se ajustó a pH 9 usyo una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (aproximadamente 50 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura = 3:2). Los disolventes se eliminaron por liofilización produciendo (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39R, 41S, 44S, 45R, 46R, 55S) -45,55-dihidroxi-43- [2- [2 - (2-hidroxietilsulfanil) etilsulfanil] etoxi] -44 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-21**: 0,15 g, 0,133 mmol, rendimiento del

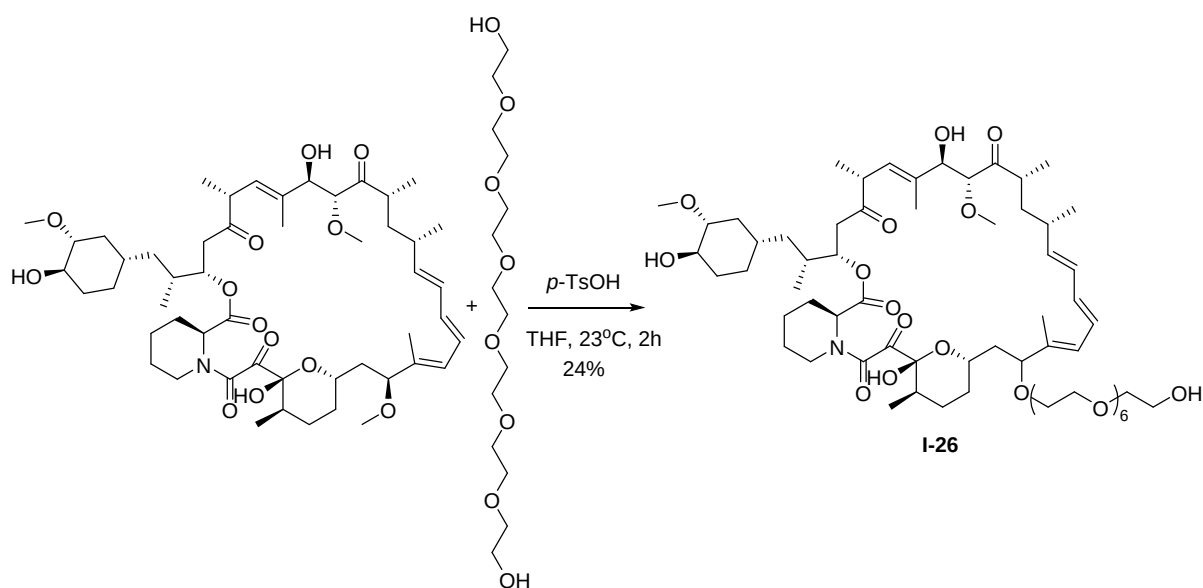
12%) como un sólido amarillo. MS (EI⁺, *m/z*): 1086,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,39-5,95 (m, 4H), 5,54-5,19 (m, 4H), 4,81-4,17 (m, 2H), 3,96-3,73 (m, 4H), 3,59-3,14 (m, 12H), 2,96-2,55 (m, 14H), 2,35-1,87 (m, 6H), 1,81-1,59 (m, 13H), 1,53-1,13 (m, 11H), 1,16-0,84 (m, 18H), 0,71-0,63 (m, 1H).

[00371] Ejemplo 17: Síntesis de
(21E,23E,25E,26E,42R,43S,44R,45R,47S,49S,51S,52S,53R,54R,63R)-53,63-dihidroxi-51-
2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-52-[(1R)-2-
[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-54-metoxi-42,43,44,45,55,56-
hexametil-74,75-dioxa-64-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(55),26(56)-tetraeno-
57,58,59,60,61-pentona (I-26):



I-26

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

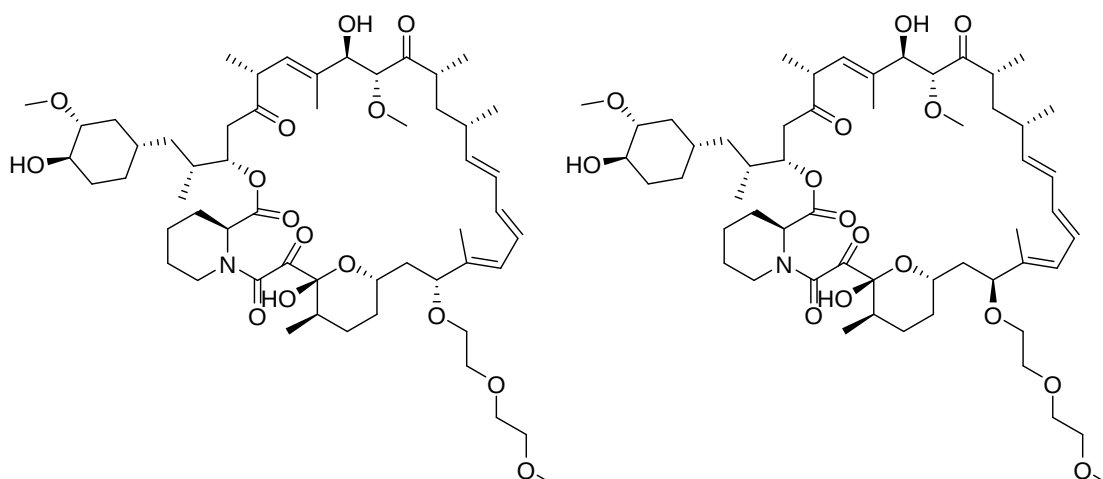
[00372] Se añadió lentamente ácido *p*-toluenosulfónico hidratado (0,52 g, 2,73 mmol) a una solución de rapamicina (0,5 g, 0,55 mmol) y 2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]

etoxi] etoxi] etoxi] etanol (3,57 g, 10,94 mmol) en THF (10 ml). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 17 horas y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN/agua pura = 7:3) para obtener (21E, 23E, 25E, 26E, 42R, 43S, 44R, 45R, 47S, 49S, 51S, 52S, 53R, 54R, 63R) -53,63-dihidroxi-51- [2- [2- [2- [2- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] -52 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -54-metoxi-42,43,44,45,55,56-hexametil-74,75-dioxa-64-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (55), 26 (56) -tetraeno-57, 58,59,60,61-pentona (**I-26**: 0,16 g, rendimiento del 24%) como un sólido blanco. MS (EI⁺, *m/z*): 1230,6[M+Na]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,46 – 5,74 (m, 4H), 5,61 – 4,74 (m, 4H), 4,05-4,5 (m, 2H), 4,02 – 3,51 (m, 35H), 3,43 – 3,16 (m, 14H), 2,99 – 2,42 (m, 8H), 2,4-1,6 (m, 7H), 1,61-1,1 (m, 12H), 1,13 – 0,79 (m, 18H), 0,74 – 0,61 (m, 1H).

[00373] Ejemplo 19: Síntesis de

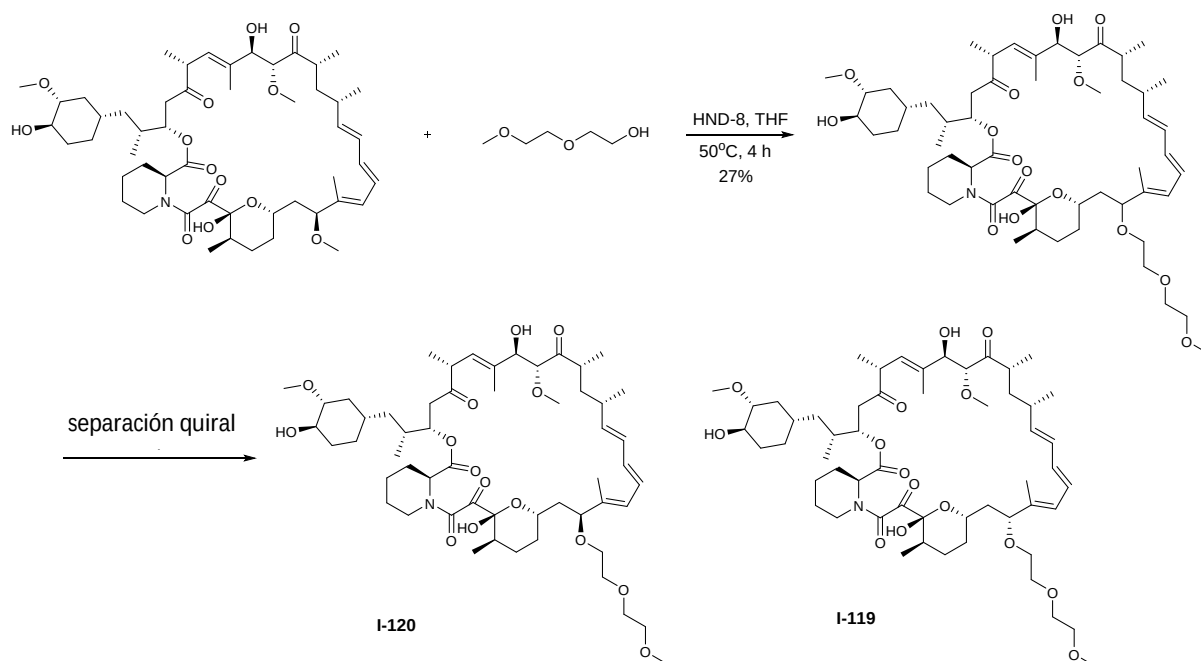
(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-42-[R-2-(2-metoxietoxi)etoxi]-33,34,35,36,46,47-hexametil-64,65-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(46),27(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-119**) y (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-42-[S-2-(2-metoxietoxi)etoxi]-33,34,35,36,46,47-hexametil-64,65-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(46),27(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-120**):



I-119

I-120

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-42-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-33,34,35,36,46,47-hexametil-64,65-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(46),27(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona :

[00374] A una mezcla de rapamicina (2 g, 2,19 mmol), 2-(2-metoxietoxi)etanol (4 ml) en THF (30 ml) se le añadió HND-8 (240 mg, 2,19 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 4 h bajo N₂, luego se filtró y se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN: H₂O = 3: 1) para proporcionar (22E, 24E, 26E, 27E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 43S, 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-42 - [2- (2-metoxietoxi) etoxi] -33,34,35,36,46,47-hexametil-64,65-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (46), 27 (47) - tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (0,6 g, rendimiento del 27%) como un sólido de color amarillo claro. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1024,3 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,56 – 5,82 (m, 4H), 5,47 (ddd, *J* = 37,4, 17,7, 9,4 Hz, 2H), 5,31 – 5,06 (m, 2H), 4,82 – 4,50 (m, 1H), 4,32 – 3,94 (m, 2H), 3,92 – 3,71 (m, 2H), 3,70 – 3,44 (m, 8H), 3,43 – 3,26 (m, 12H), 3,20 (dd, *J* = 27,0, 16,2 Hz, 1H), 3,00 – 2,22 (m, 7H), 2,18 – 1,56 (m, 19H), 1,54 – 1,25 (m, 7H), 1,24 – 0,81 (m, 19H), 0,67 (dd, *J* = 23,8, 11,9 Hz, 1H).

Paso 2: Síntesis de (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-

metoxi-42-[R-2-(2-metoxietoxi)etoxi]-33,34,35,36,46,47-hexametil-64,65-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(46),27(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (I-119) y (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-42-[S-2-(2-metoxietoxi)etoxi]-33,34,35,36,46,47-hexametil-64,65-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(46),27(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (I-120):

[00375] (22E, 24E, 26E, 27E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 43S, 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-42- [2- (2-metoxietoxi) etoxi] -33,34,35,36, 46,47-hexametil-64,65-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (46), 27 (47) -tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (0,095 g, 0,095 mmol) se purificó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar (22E, 24E, 26E, 27E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 43S, 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-42- [R-2- (2-metoxietoxi) etoxi] -33 , 34,35,36,46,47-hexametil-64,65-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (46), 27 (47) -tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-119**: 13,2 mg, rendimiento del 14%) y (22E, 24E, 26E, 27E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 43S, 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi -43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-42- [S-2- (2 - metoxietoxi) etoxi] -33,34,35,36,46,47-hexametil-64,65-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (46), 27 (47) -tetraeno-48,49, 5 0,51,52-pentona (**I-120**: 18,1 mg, 19% de rendimiento), ambos como sólidos blancos.

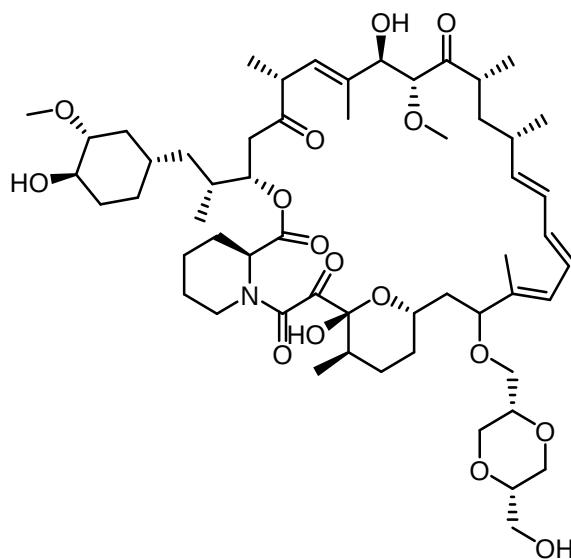
[00376] El método de separación quiral se enumera a continuación:

| | |
|--------------------------------|--|
| Instrumento | : Gilson-281 |
| Columna | : CHIRALPAK IC 20 × 250 mm, 10 um (Daicel) |
| Temperatura de la columna | : 35 °C |
| Fase móvil: n-Hexano | : Etanol = 60:40 |
| Velocidad de flujo | : 50 ml/min |
| Longitud de onda de detección: | 214 nm |
| Duración del ciclo | : 18 min |
| Solución de muestra | : 95 mg disueltos en 7 ml de metanol |
| Volumen de inyección | : 0,5 ml (carga: 7,1 mg/inyección) |

[00377] **I-119**: ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1024,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,42 – 5,92 (m, 4H), 5,75 – 5,05 (m, 4H), 4,49 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,15 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,88 – 3,73 (m, 1H), 3,69 – 3,46 (m, 8H), 3,45 – 3,29 (m, 11H), 3,22 (dd, *J* = 10,1, 6,5 Hz, 2H), 2,99 – 2,77 (m, 3H), 2,68 (dt, *J* = 28,5, 11,1 Hz, 3H), 2,61 – 2,22 (m, 4H), 2,05 (ddd, *J* = 21,5, 15,3, 7,5 Hz, 5H), 1,88 – 1,65 (m, 12H), 1,53 – 1,30 (m, 7H), 1,17 – 0,78 (m, 19H), 0,73 – 0,57 (m, 1H).

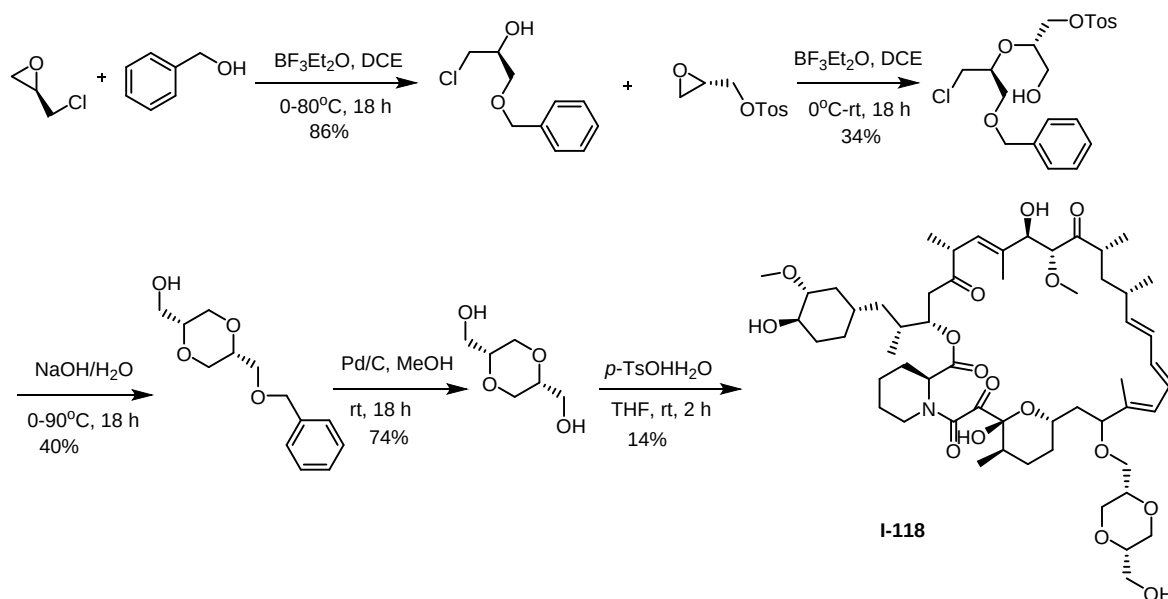
[00378] I-120: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1024,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,43 – 6,18 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,0, 10,0$ Hz, 1H), 5,91 (dd, $J = 31,6, 10,6$ Hz, 1H), 5,56 – 5,36 (m, 2H), 5,27 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,16 (dt, $J = 18,2, 9,1$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,20 (dd, $J = 21,1, 11,1$ Hz, 1H), 3,96 – 3,71 (m, 3H), 3,70 – 3,43 (m, 9H), 3,42 – 3,26 (m, 14H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 2,77 – 2,62 (m, 3H), 2,58 (dd, $J = 16,9, 6,3$ Hz, 1H), 2,34 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H), 2,15 – 1,84 (m, 5H), 1,83 – 1,64 (m, 7H), 1,34 (dddd, $J = 22,7, 19,4, 18,1, 9,1$ Hz, 12H), 1,16 – 0,80 (m, 19H), 0,66 (dt, $J = 16,8, 8,4$ Hz, 1H).

[00379] Ejemplo 20: Síntesis de
(23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,36S,39S,41S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-41-
[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-hidroxi-2-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-40-[[[(2S,5S)-5-
(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]-46-metoxi-32,33,34,35,47,48-hexametil-68,69-
dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(47),28(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona
(I-118):



I-118

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (S)-1-(benciloxi)-3-cloropropan-2-ol:

[00380] Se agitó una solución de (2R)-2-(clorometil) oxirano (1 g, 10,81 mmol) y fenilmetanol (2,34 g, 21,62 mmol) en DCE (10 ml) a ta durante 1 h. luego se enfrió a 0 °C, se añadió lentamente eterato de trifluoruro de boro (76,7 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta, se agitó durante la noche y luego se calentó a reflujo durante 2 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de NaHCO_3 al 10% y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc = 10: 1) para proporcionar el producto deseado (1,8 g, rendimiento del 86%) como un aceite incoloro. ESI-MS (EI^+ , m/z): 218,1 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,27 (m, 5H), 4,64 (s, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 4H), 2,75 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H).

Paso 2: Síntesis de (S)-2-((S)-1-(benciloxi)-3-cloropropan-2-iloxi)-3-hidroxipropil 4-metilbencenosulfonato:

[00381] Una solución de (2S)-1-benciloxi-3-cloro-propan-2-ol (6 g, 29,9 mmol) y [(2S)-oxiran-2-il] metil 4-metilbencenosulfonato (6,83 g, 29,9 mmol) en DCE (100 ml) se agitó a ta durante 1 h, luego se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente eterato de trifluoruro de boro (254,6 mg, 1,79 mmol). La reacción se calentó a ta, se agitó a ta durante la noche, se calentó a reflujo durante 2 h y luego se enfrió a ta. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (100 ml x 2). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron luego con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 8% en PE) para producir [(2S) -2 - [(1S) -1- (benciloximetil) -2-cloro-etoxi] -3-hidroxi-propil] 4 -metilbencenosulfonato (4,4 g, rendimiento del 34%) como un aceite incoloro. ESI-MS (EI⁺, m/z): 429,1 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de ((2R,5R)-5-(benciloximetil)-1,4-dioxan-2-il)metanol:

[00382] Una solución de [(2S) -2 - [(1S) -1- (benciloximetil) -2-cloro-etoxi] -3-hidroxi-propil] 4-metilbencenosulfonato (0,78 g, 1,82 mmol), NaOH (0,22 g, 5,46 mmol) en H₂O (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, luego se calentó a 90 °C durante 4 h, se enfrió a ta y se agitó durante la noche, luego se calentó a 90 ° C durante otras 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl 1N y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener [(2R, 5R) -5- (benciloximetil) -1,4-dioxan-2-il] metanol (4,4 g , rendimiento del 41%) como un aceite incoloro. Este material se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS (EI⁺, m/z): 239,1 [M+H]⁺.

Paso 4: Síntesis de ((2R,5R)-1,4-dioxano-2,5-diil)dimetanol:

[00383] A una solución de [(2R, 5R) -5- (benciloximetil) -1,4-dioxan-2-il] metanol (2,4 g, 10 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió Pd/C (0,86 g). La mezcla se dejó agitar a ta durante la noche bajo un globo de hidrógeno y luego se filtró a través de un tapón corto de celite, lavyo con etanol. Los lavados orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar (2R, 5R) -1,4-dioxano-2,5-diil) dimetanol (1,2 g, 74% de rendimiento) como un aceite. ESI-MS (EI⁺, m/z): 149,2 [M+H]⁺.

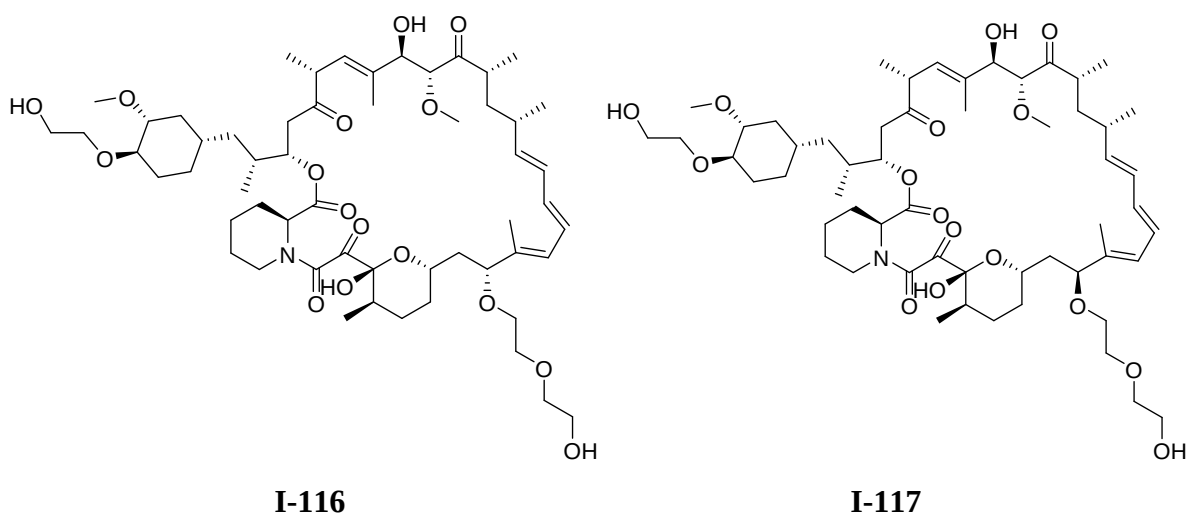
Paso 5: Síntesis de (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,36S,39S,41S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-41-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-hidroxi-2-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-40-[[[(2S,5S)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]-46-metoxi-32,33,34,35,47,48-hexametil-68,69-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(47),28(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-118):

[00384] A una solución de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (0,471 g, 2,73 mmol) en THF (15 ml) se le añadió [(2R, 5R) -5- (hidroximetil) -1,4-dioxan-2-il] metanol (0,81 g, 5,47 mmol) a 25 °C. Después de agitar a ta durante 2 h, la reacción se interrumpió con una solución acuosa de NaHCO₃ fría y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2).

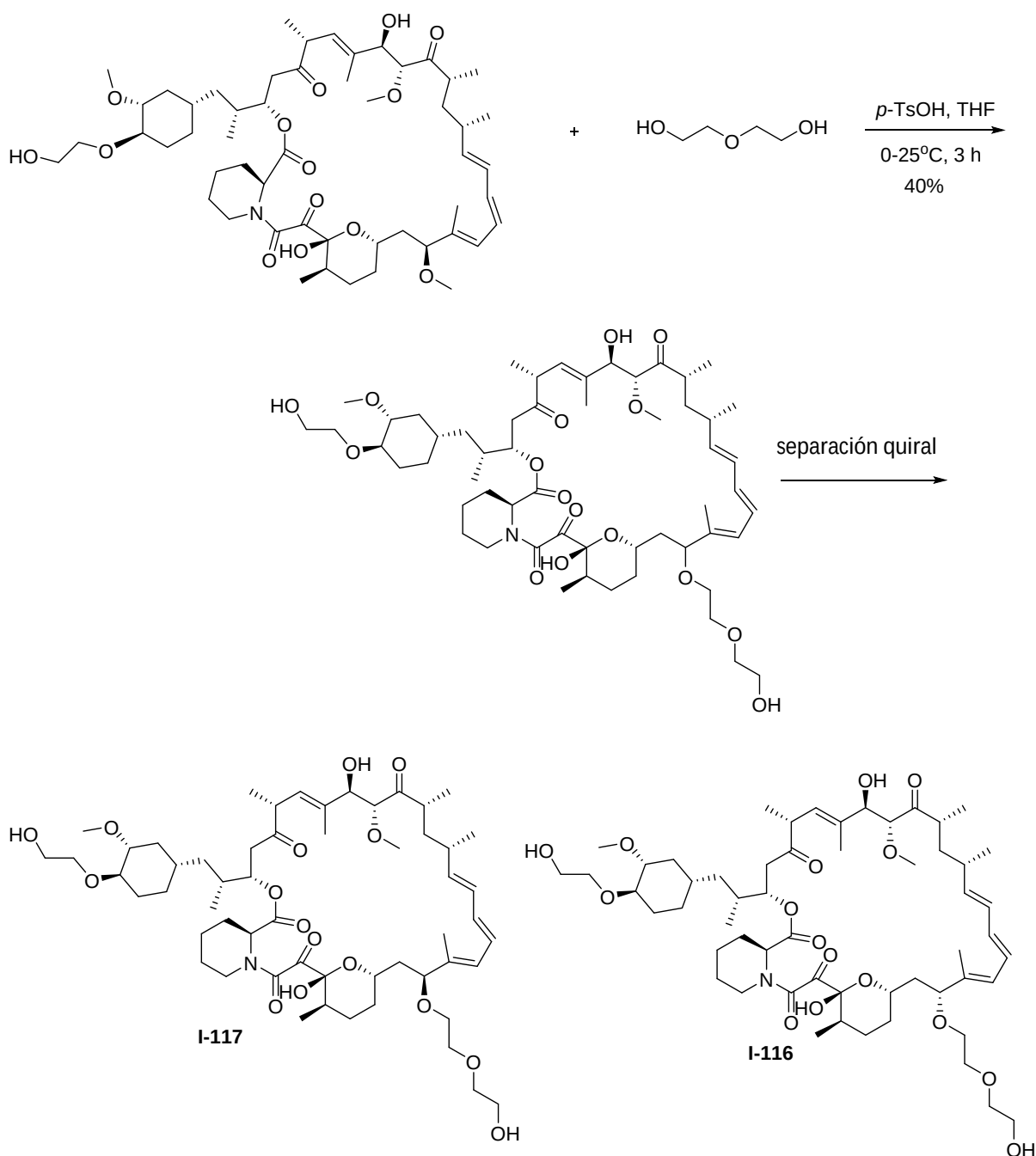
Las capas orgánicas combinadas se secaron luego sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O = 65:35) seguido de cromatografía en gel de sílice (hexano: DCM: EtOAc: MeOH = 8:8:3:1) para obtener (23E, 25E, 27E, 28E, 32R, 33S, 34R, 35R, 36S, 39S, 41S, 45R, 46R, 55R)-45,55-dihidroxi-41 - [(1R) -2 - [(1S, 2R, 3R) -3- hidroxietoxi-2-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -40 - [[(2S, 5S) -5- (hidroximetil) -1,4-dioxan-2-il] metoxi] -46-metoxi-32, 33,34,35,47,48-hexametil-68,69-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-23,25,27 (47), 28 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-118**: 80 mg, rendimiento del 14%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1052,9 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,46 – 5,86 (m, 4H), 5,69 – 5,06 (m, 4H), 4,16 (ddd, *J* = 56,1, 52,0, 39,5 Hz, 3H), 3,94 – 3,49 (m, 10H), 3,48 – 3,11 (m, 12H), 3,08 – 2,46 (m, 7H), 2,40 – 1,93 (m, 7H), 1,73 (dd, *J* = 16,9, 10,5 Hz, 13H), 1,52 – 1,17 (m, 8H), 1,16 – 0,79 (m, 18H), 0,65 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H).

[00385] Ejemplo 21: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-116**) y (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R, 55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-117**):



Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,34*R*,35*S*,36*R*,37*R*,39*S*,41*S*,44*S*,45*R*,46*R*,55*R*)-45,55-dihidroxi-43-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-44-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexitriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona:

[00386] Se desgasificó con N₂ una solución de everolimus (1 g, 1,04 mmol) en THF (15 ml). Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (0,895 g, 5,20 mmol) a 0 °C seguido de 2- (2-hidroxi-etoxi) etanol (2,8 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h bajo N₂, luego a 25 °C durante 3 h. La reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (40 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml),

se lavó con agua (30 ml x 2) y salmuera (40 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (MeOH: DCM = 1:15) y luego cromatografía en fase inversa (C18, CH₃CN: H₂O= 7:3) para obtener (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 44S, 45R, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi-43- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] -44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa -56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (0,43 g, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ESI-MS (EI⁺, *m/z*):1053,9 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,47 – 5,85 (m, 4H), 5,40 (ddd, *J* = 99,7, 51,9, 29,1 Hz, 4H), 4,80 (d, *J* = 22,0 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 42,5 Hz, 1H), 4,05 – 3,54 (m, 13H), 3,52 – 3,01 (m, 14H), 2,67 (ddd, *J* = 46,8, 27,3, 6,8 Hz, 4H), 2,17 (dd, *J* = 82,0, 45,9 Hz, 6H), 1,70 (dt, *J* = 21,0, 15,8 Hz, 12H), 1,34 (dd, *J* = 105,2, 26,3 Hz, 11H), 1,15 – 0,79 (m, 18H), 0,76 – 0,64 (m, 1H).

Paso 2: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-116) y (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-117):

[00387] 90 mg de (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 44S, 45R, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi-43- [2- (2- hidroxietoxi) etoxi] -44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2- hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34 , 35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona se purificó mediante HPLC quiral preparativa y se obtuvieron los epímeros resultantes: (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 43R, 44S, 45R, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi -43- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] -44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil -etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49, 50,51,52,53-pentona (**I-116**: 14 mg, rendimiento del 16%) y (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 43S, 44S, 45R, 46R , 55R) -45,55-dihidroxi-43- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] -44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3 -metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-

49,50,51,52,53-pentona (**I-117**: 15 mg, 17% de rendimiento), ambos como sólidos blancos.

[00388] El método de separación quiral se enumera a continuación:

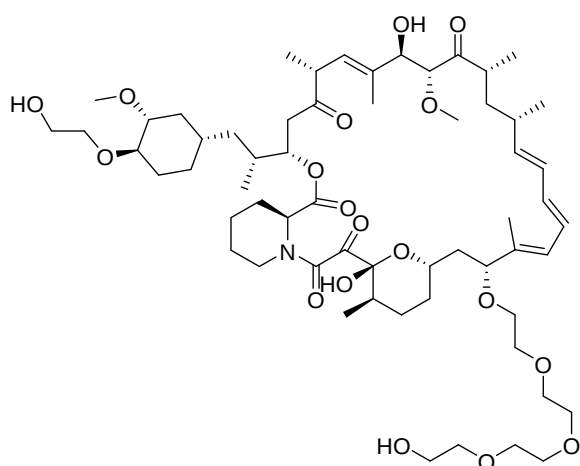
| | |
|-------------------------------|----------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC |
| Tamaño de la columna | : 5,0 cm D.I. × 25 cm L |
| Concentración de la solución: | 11,5 mg/ml |
| Inyección | : 10 ml |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 50/50(V/V) |
| Velocidad de flujo | : 60 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |

[00389] **I-116**: ESI-MS (EI^+ , m/z):1054,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, , CDCl_3) δ 6,42 – 5,90 (m, 4H), 5,79 (ddd, $J = 51,6, 30,9, 16,6$ Hz, 1H), 5,54 – 5,08 (m, 4H), 5,03 – 4,88 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 61,6$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 57,6, 29,0$ Hz, 2H), 3,99 (dd, $J = 26,5, 6,0$ Hz, 1H), 3,89 – 3,55 (m, 12H), 3,54 – 2,96 (m, 15H), 2,87 – 2,47 (m, 4H), 2,38 – 1,92 (m, 8H), 1,86 – 1,67 (m, 11H), 1,51 – 1,30 (m, 6 H), 1,14 – 0,80 (m, 18H), 0,76 – 0,64 (m, 1H).

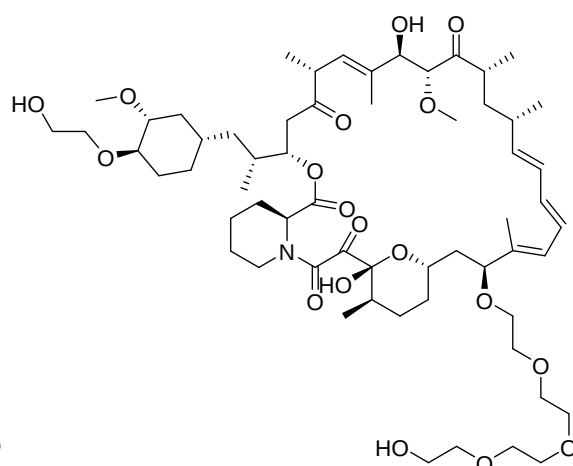
[00390] **I-117**: ESI-MS (EI^+ , m/z):1053,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, , CDCl_3) δ 6,41 – 6,22 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,1, 10,1$ Hz, 1H), 5,94 (dd, $J = 22,3, 10,8$ Hz, 1H), 5,52 (dt, $J = 18,4, 9,2$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,12 (dt, $J = 46,3, 5,6$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 1H), 3,91 – 3,52 (m, 15H), 3,49 – 3,25 (m, 12H), 3,23 – 3,03 (m, 3H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,65 (ddd, $J = 23,4, 16,9, 6,0$ Hz, 3H), 2,39 – 2,15 (m, 2H), 2,16 – 1,85 (m, 5H), 1,82 – 1,64 (m, 10H), 1,47 (dd, $J = 26,8, 15,9$ Hz, 5H), 1,38 – 1,16 (m, 6H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,07 – 1,03 (m, 3H), 1,00 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,88 (ddd, $J = 34,0, 16,9, 5,0$ Hz, 6H), 0,71 (dd, $J = 23,9, 11,8$ Hz, 1H).

[00391] Ejemplo 22: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,49R,50R,59R)-49,59-dihidroxi-47-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-50-metoxi-38,39,40,41,51,52-hexametil-70,71-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(51),26(52)-tetraeno-53,54,55,56,57-pentona (**I-114**) y (21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,49R,50R,59R)-49,59-dihidroxi-47-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-50-metoxi-38,39,40,41,51,52-hexametil-70,71-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(51),26(52)-tetraeno-53,54,55,56,57-pentona (**I-115**):

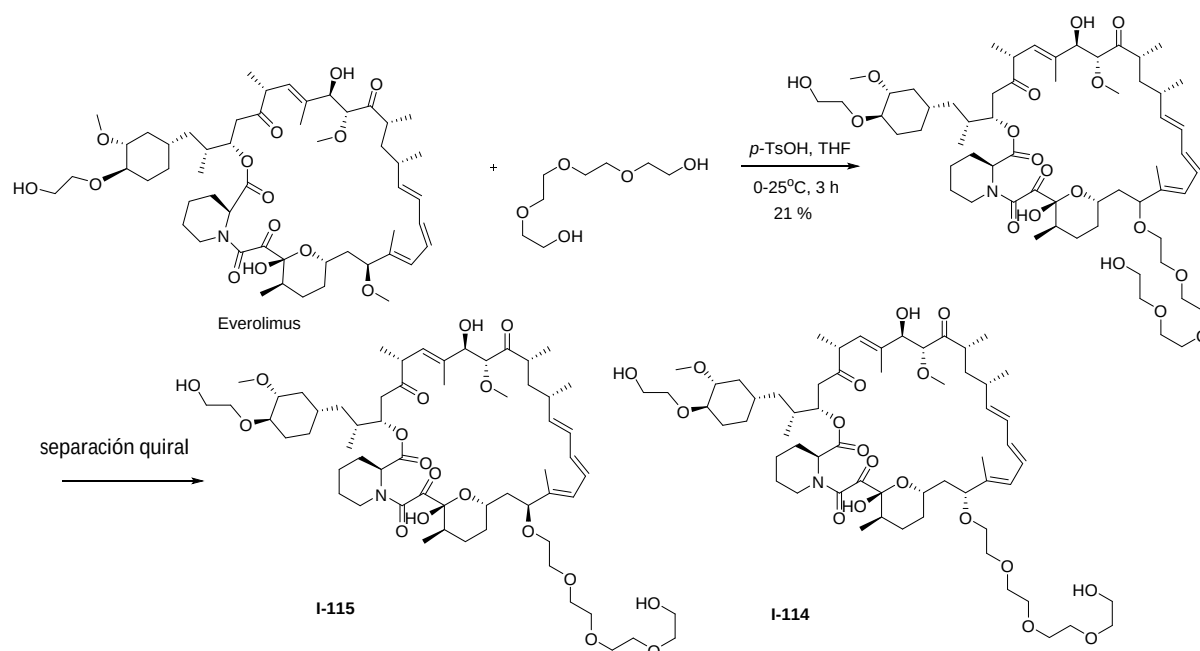


I-114



I-115

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: : Síntesis de (21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,48S,49R,50R,59R)-49,59-dihidroxi-47-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-50-metoxi-38,39,40,41,51,52-hexametil-70,71-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(51),26(52)-tetraeno-53,54,55,56,57-pentona:

[00392] Una mezcla de everolimus (1 g, 1,04 mmol), 2- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] etanol (4,05 g, 20,87 mmol) y p-toluenosulfónico Se agitó ácido (0,898 g, 5,22 mmol) en THF (20 mL) a 20 °C durante 2 h. Después, la mezcla se vertió en NaHCO₃ saturado frío (30 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo

resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN: H₂O= 6: 4) para producir (21E, 23E, 25E, 26E, 38R, 39S, 40R, 41R, 43S, 45S, 48S, 49R, 50R, 59R) -49,59-dihidroxi-47- [2- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] etoxi] -48 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4 - (2-hidroxi-etoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -50-metoxi-38,39,40,41,51,52-hexametil-70,71-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21 , 23,25 (51), 26 (52) -tetraeno-53,54,55,56,57-pentona (0,25 g, 21% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*):1142,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,41 – 5,85 (m, 4H), 5,78 (s, 1H), 5,60 – 4,98 (m, 4H), 4,22 (t, *J* = 27,1 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 17,7, 6,4 Hz, 1H), 3,87 – 3,54 (m, 21H), 3,51 – 3,03 (m, 15H), 2,72 – 2,45 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,16 – 1,96 (m, 4H), 1,89 – 1,56 (m, 10H), 1,51 – 1,17 (m, 8H), 1,17 – 0,81 (m, 18H), 0,78 – 0,62 (m, 1H).

Paso 2: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,49R,50R,59R)-49,59-dihidroxi-47-[2-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-50-metoxi-38,39,40,41,51,52-hexametil-70,71-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(51),26(52)-tetraeno-53,54,55,56,57-pentona (I-114) y (21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,49R,50R,59R)-49,59-dihidroxi-47-[2-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-50-metoxi-38,39,40,41,51,52-hexametil-70,71-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(51),26(52)-tetraeno-53,54,55,56,57-pentona (I-115):

[00393] 1,5 g de (21E, 23E, 25E, 26E, 38R, 39S, 40R, 41R, 43S, 45S, 48S, 49R, 50R, 59R) -49,59-dihidroxi-47- [2- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] etoxi] -48 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxi-etoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil -etil] -50-metoxi-38,39,40,41,51,52-hexametil-70,71-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (51), 26 (52) -tetraeno-53, 54,55,56,57-pentona se purificó mediante HPLC quiral preparativa y los epímeros resultantes se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: DCM: EtOAc: MeOH = 8:8:3:1,2) para obtener (21E, 23E, 25E, 26E, 38R, 39S, 40R, 41R, 43S, 45S, 47R, 48S, 49R, 50R, 59R) -49,59-dihidroxi-47- [2- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] etoxi] -48 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxi-etoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -50-metoxi 38,39,40,41,51,52-hexametil-70,71-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (51), 26 (52) -tetraeno-53,54,55,56,57- pentona (**I-114**: 300 mg, rendimiento del 20%) y (21E, 23E, 25E, 26E, 38R, 39S, 40R, 41R, 43S, 45S, 47S, 48S, 49R, 50R, 59R) -49,59- dihidroxi-47- [2- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] etoxi] -48 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxi-etoxi) -3-

metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -50-metoxi-38,39,40,41,51,52-hexametil-70,71-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (51), 26 (52) -tetraeno-53,54,55,56,57-pentona (**I-115**: 563 mg, 38% de rendimiento) como sólidos blancos.

[00394] Condiciones de análisis quiral:

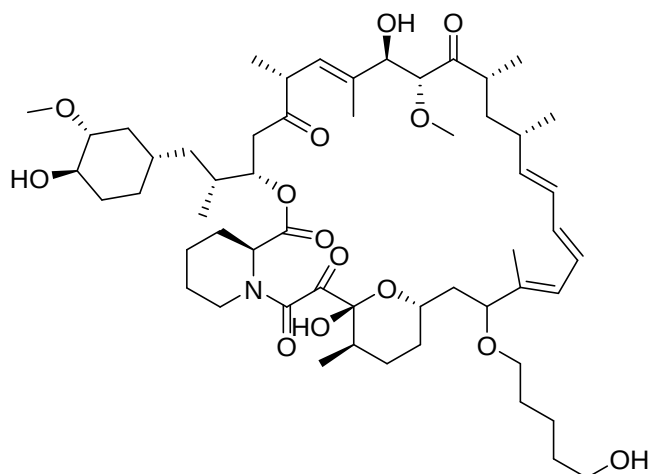
Columna : CHIRALPAK IC-3 (IC30CE-NJ008)
Tamaño de la columna: 0,46 cm D.I. × 15 cm L
Inyección : 20,0 ul
Fase móvil : Hexano/EtOH = 60/40 (V/V)
Velocidad de flujo : 1,0 ml/min
Longitud de onda : UV 254 nm
Temperatura : 35 °C
Equipo de HPLC : Shimadzu LC-20AT

[00395] **I-114**: ESI-MS (EI^+ , m/z):1142,5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,42 – 5,91 (m, 4H), 5,60 – 5,08 (m, 4H), 4,19 (dd, $J = 43,8, 32,6$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 27,1, 6,3$ Hz, 1H), 3,85 – 3,54 (m, 21H), 3,53 – 3,01 (m, 12H), 2,93 – 2,80 (m, 1H), 2,75 – 2,45 (m, 3H), 2,30 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,03 (dd, $J = 37,0, 32,8$ Hz, 13H), 1,84 – 1,69 (m, 12H), 1,50 – 1,18 (m, 5H), 1,16 – 0,82 (m, 18H), 0,71 (dt, $J = 23,8, 12,1$ Hz, 1H).

[00396] **I-115**: ESI-MS (EI^+ , m/z):1142,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,36 (dd, $J = 14,7, 10,9$ Hz, 1H), 6,23 (dd, $J = 14,7, 10,6$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J = 15,0, 10,5$ Hz, 1H), 5,92 (dd, $J = 45,2, 10,5$ Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,43 (dd, $J = 15,6, 9,6$ Hz, 2H), 5,21 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,10 (dd, $J = 9,9, 5,9$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,80 – 3,49 (m, 21H), 3,48 – 3,13 (m, 12H), 3,11 – 3,01 (m, 1H), 2,73 – 2,50 (m, 3H), 2,34 – 2,19 (m, 2H), 2,01 (ddd, $J = 62,0, 34,6, 28,2$ Hz, 12H), 1,80 – 1,54 (m, 10H), 1,51 – 1,37 (m, 5H), 1,35 – 1,12 (m, 6H), 1,05 (dd, $J = 6,4, 5,0$ Hz, 6H), 0,97 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,91 – 0,82 (m, 6H), 0,74 – 0,67 (m, 1H).

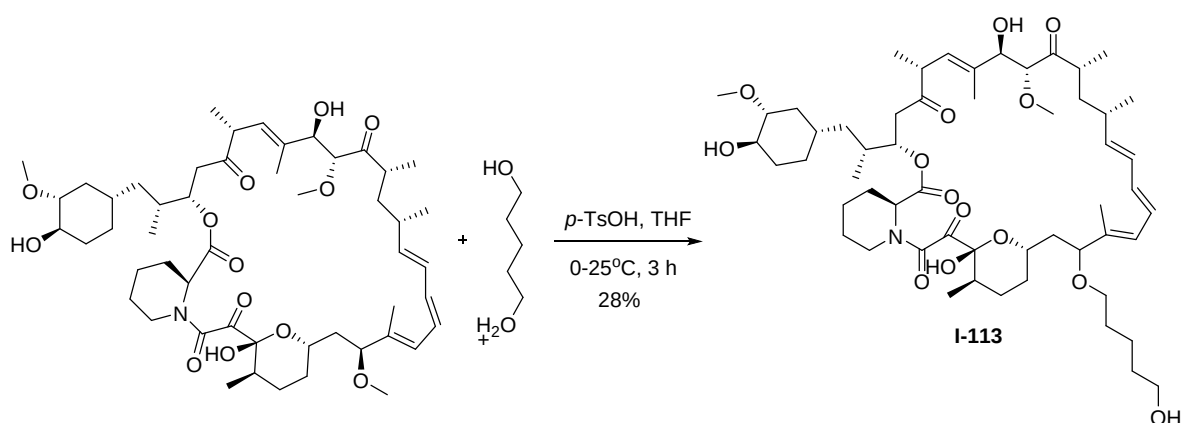
[00397] Ejemplo 23: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-42-(5-hidroxipentoxi)-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-65,66-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-113**):



I-113

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

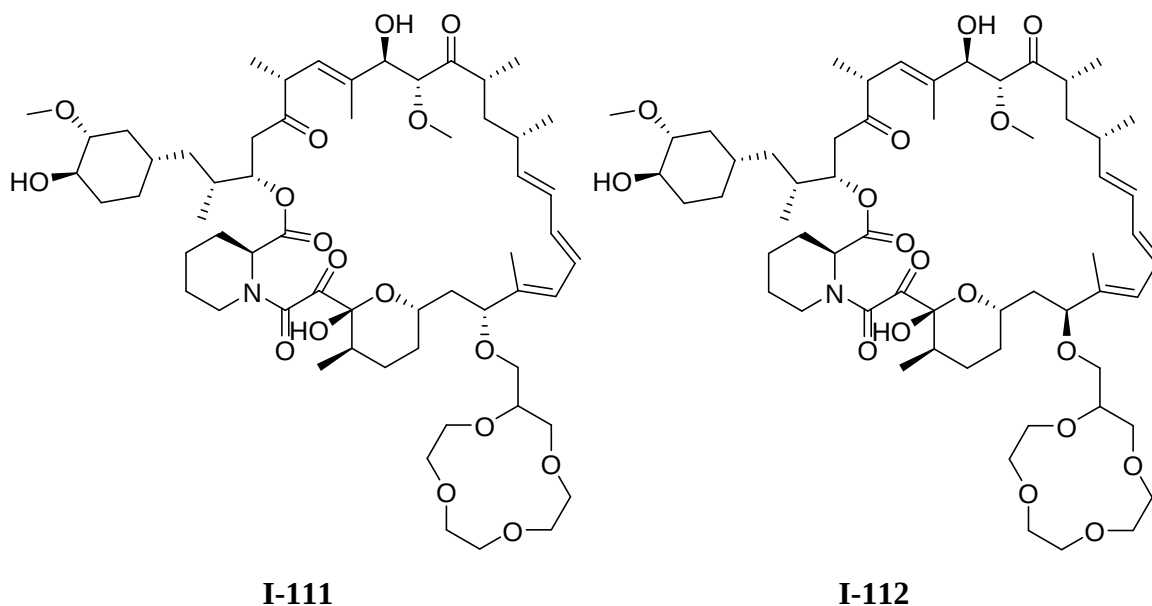
Paso 1: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-42-(5-hidroxipentoxi)-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-65,66-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (I-113):

[00398] A una solución de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (0,52 g, 2,73 mmol) y pentano-1,5-diol (3 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 2 h, luego se vertió en una solución acuosa fría de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O con un rendimiento del 10% al 72%) para producir (21E, 23E, 25E, 26E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 43S, 44R, 45R, 54R)-44,54-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] - 42- (5-hidroxipentoxi) -45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-65,66-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (46), 26 (47) - tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-113**: 150 mg, rendimiento del 28%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, m/z):1008,0 [M+Na]⁺.

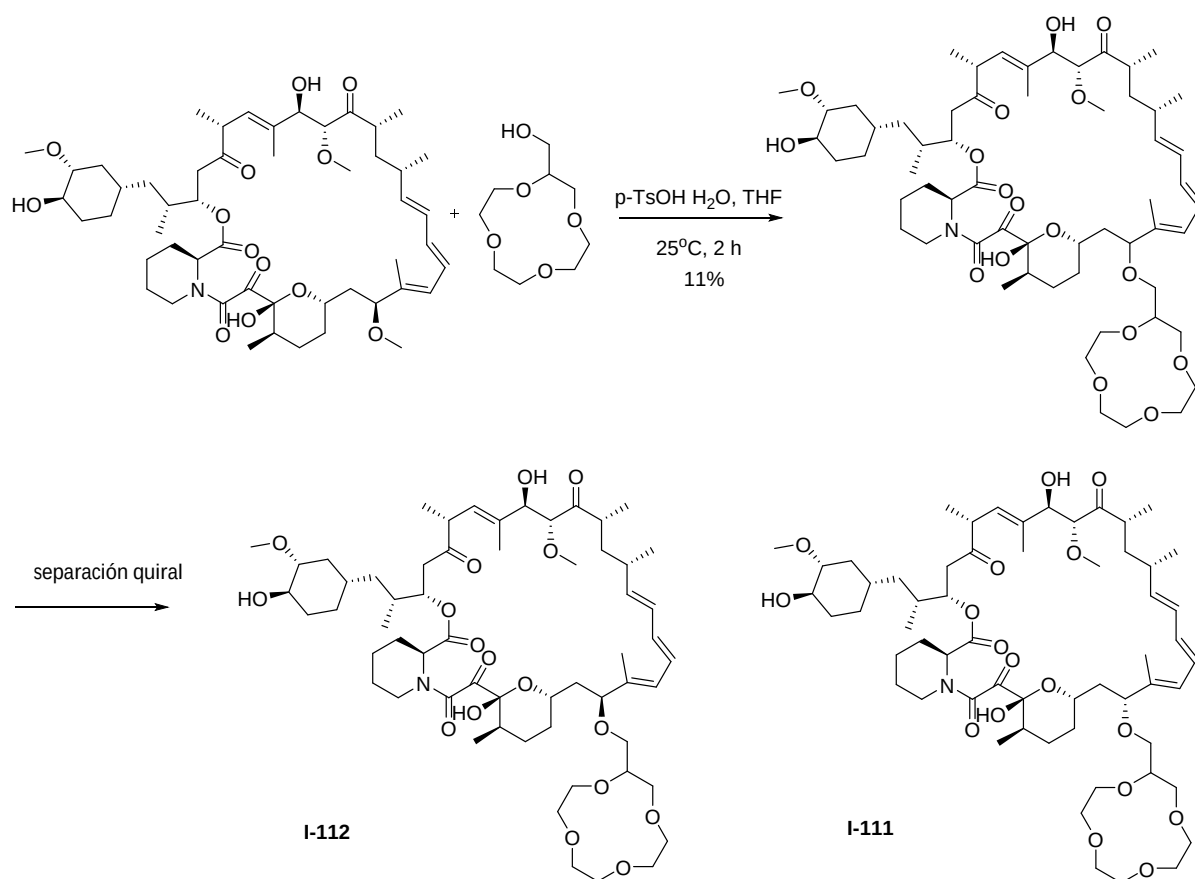
¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,42 – 5,82 (m, 4H), 5,58 – 5,37 (m, 2H), 5,32 – 5,02 (m, 2H), 4,78 (t, J = 25,9 Hz, 1H), 4,31 – 4,08 (m, 1H), 4,00 – 3,53 (m, 5H), 3,53 – 3,05 (m, 12H), 2,99 – 2,80 (m, 2H), 2,77 – 2,51 (m, 3H), 2,48 – 2,23 (m, 2H), 2,15 – 1,89 (m, 4H), 1,89 – 1,16 (m, 32H), 1,15 – 0,78 (m, 18H), 0,65 (dt, J = 24,1, 12,0 Hz, 1H).

[00399] Ejemplo 24: Síntesis de

(28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,48R,49R,58R)-48,58-dihidroxi-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-49-metoxi-36,37,38,39,50,51-hexametil-45-(1,4,7,10-tetraoxaciclododec-2-ilmetoxi)-72,73-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-28,30,32(50),33(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (I-111) y (28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,48R,49R,58R)-48,58-dihidroxi-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-49-metoxi-36,37,38,39,50,51-hexametil-45-(1,4,7,10-tetraoxaciclododec-2-ilmetoxi)-72,73-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-28,30,32(50),33(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (I-112):



Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,48R,49R,58R)-48,58-dihidroxi-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-49-metoxi-36,37,38,39,50,51-hexametil-45-(1,4,7,10-tetraoxaciclododec-2-ilmetoxi)-72,73-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-28,30,32(50),33(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona:

[00400] A una solución de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (0,471 g, 2,73 mmol) en THF (15 ml) se le añadió 1,4,7,10-tetraoxaciclododec-2-ilmetanol (2,25 g, 10,9 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h, luego se vertió en una solución acuosa de NaHCO₃ enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O = 7: 3) para obtener (28E, 30E, 32E, 33E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 46S, 48R, 49R, 58R) -48,58-dihidroxi-46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -49-metoxi-36 , 37,38,39,50,51-hexametil-45- (1,4,7,10-tetraoxaciclododec-2-ilmetoxi) -72,73-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-28,30,32(50),33(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (70 mg, rendimiento del 11%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, m/z):1110,5 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,41 – 5,82 (m, 4H), 5,54 – 5,04 (m, 4H), 4,72 (d, J = 22,1 Hz, 1H), 4,35

– 4,09 (m, 1H), 3,92 – 3,51 (m, 18H), 3,48 – 3,03 (m, 14H), 2,99 – 2,51 (m, 5H), 2,34 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 62,6 Hz, 4H), 1,72 (ddd, J = 43,8, 30,6, 28,9 Hz, 12H), 1,53 – 1,17 (m, 10H), 1,14 – 0,81 (m, 18H), 0,70 – 0,62 (m, 1H).

Paso 2: Síntesis de (28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,48R,49R,58R)-48,58-dihidroxi-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-49-metoxi-36,37,38,39,50,51-hexametil-45-(1,4,7,10-tetraoxaciclododec-2-ilmetoxi)-72,73-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-28,30,32(50),33(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (I-112) y (28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,48R,49R,58R)-48,58-dihidroxi-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-49-metoxi-36,37,38,39,50,51-hexametil-45-(1,4,7,10-tetraoxaciclododec-2-ilmetoxi)-72,73-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-28,30,32(50),33(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (I-111):

[00401] (28E, 30E, 32E, 33E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 46S, 48R, 49R, 58R) -48,58-dihidroxi-46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -49-metoxi-36,37,38,39,50,51-hexametil-45- (1,4, 7,10-tetraoxaciclododec-2-ilmetoxi) -72,73-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-28,30,32 (50), 33 (51) -tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (170 mg) se purificó mediante HPLC quiral preparativa y los epímeros resultantes se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: DCM: EtOAc: MeOH = 3:3:1:0,5) para obtener (28E, 30E, 32E, 33E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 45S, 46S, 48R, 49R, 58R) -48,58-dihidroxi-46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3- metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -49-metoxi-36,37,38,39,50,51-hexametil-45- (1,4,7,10-tetraoxaciclododec-2-ilmetoxi) -72, 73-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-28,30,32(50),33(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (**I-112**: 55 mg, 32% de rendimiento) y (28E, 30E, 32E, 33E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 45R, 46S, 48R, 49R, 58R) -48,58-dihidroxi-46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -49-metoxi-36,37,38,39,50,51-hexametil-45- (1,4,7,10-tetraoxaciclododec-2-ilmetoxi) -72,73-dioxa-59-azatriciclohexatriaconta-28,30,32(50),33(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (**I-111**: 11 mg, rendimiento del 6%), ambos como sólidos blancos.

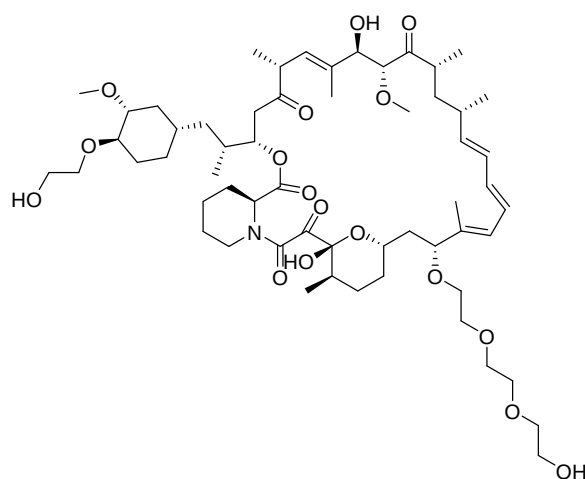
[00402] Método de análisis quiral:

| | |
|-----------------------|-------------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC (IC00CE-OL002) |
| Tamaño de la columna: | 0,46 cm D.I. × 25 cm L |
| Inyección | : 100,0 µl |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 60/40 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 1,0 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |

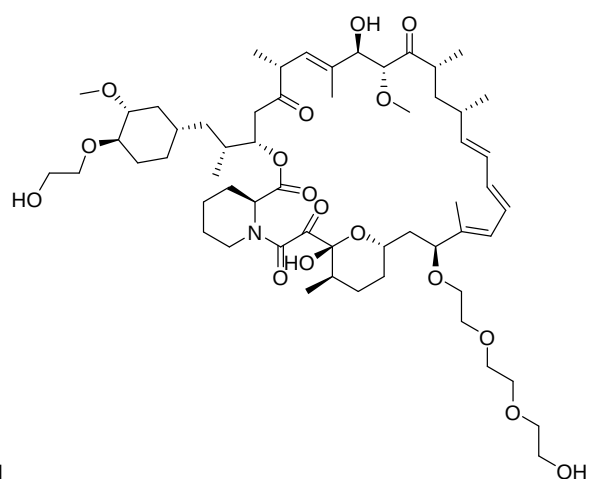
[00403] I-112: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1109,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,40 – 6,03 (m, 3H), 5,90 (dd, $J = 37,1, 9,8$ Hz, 1H), 5,54 – 5,06 (m, 4H), 4,71 (d, $J = 22,4$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 20,9$ Hz, 1H), 3,93 – 3,52 (m, 17H), 3,50 – 3,24 (m, 11H), 3,14 – 3,02 (m, 1H), 2,93 (dt, $J = 31,2, 12,0$ Hz, 1H), 2,63 (tdd, $J = 17,0, 14,2, 5,5$ Hz, 3H), 2,37 – 2,18 (m, 2H), 1,94 (ddd, $J = 31,3, 24,3, 22,1$ Hz, 5H), 1,71 (dt, $J = 22,5, 10,1$ Hz, 11H), 1,51 – 1,17 (m, 13H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,67 (dd, $J = 23,7, 11,9$ Hz, 1H).

[00404] I-111: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,46 – 5,78 (m, 4H), 5,75 – 5,14 (m, 4H), 4,58 (d, $J = 31,9$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 66,8$ Hz, 1H), 3,87 – 3,47 (m, 16H), 3,43 – 3,14 (m, 10H), 2,94 (s, 1H), 2,80 – 2,54 (m, 3H), 2,26 (ddd, $J = 110,3, 80,5, 42,6$ Hz, 6H), 1,81 – 1,49 (m, 18H), 1,46 – 1,25 (m, 10H), 1,18 – 0,77 (m, 18H), 0,72 – 0,61 (m, 1H).

[00405] Ejemplo 25: Síntesis de
(21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-
45-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-
ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-
azatriciclohexatriaconta-21,23,25(49),26(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-109) y
(21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-45-
[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-
ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-
azatriciclohexatriaconta-21,23,25(49),26(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-110):

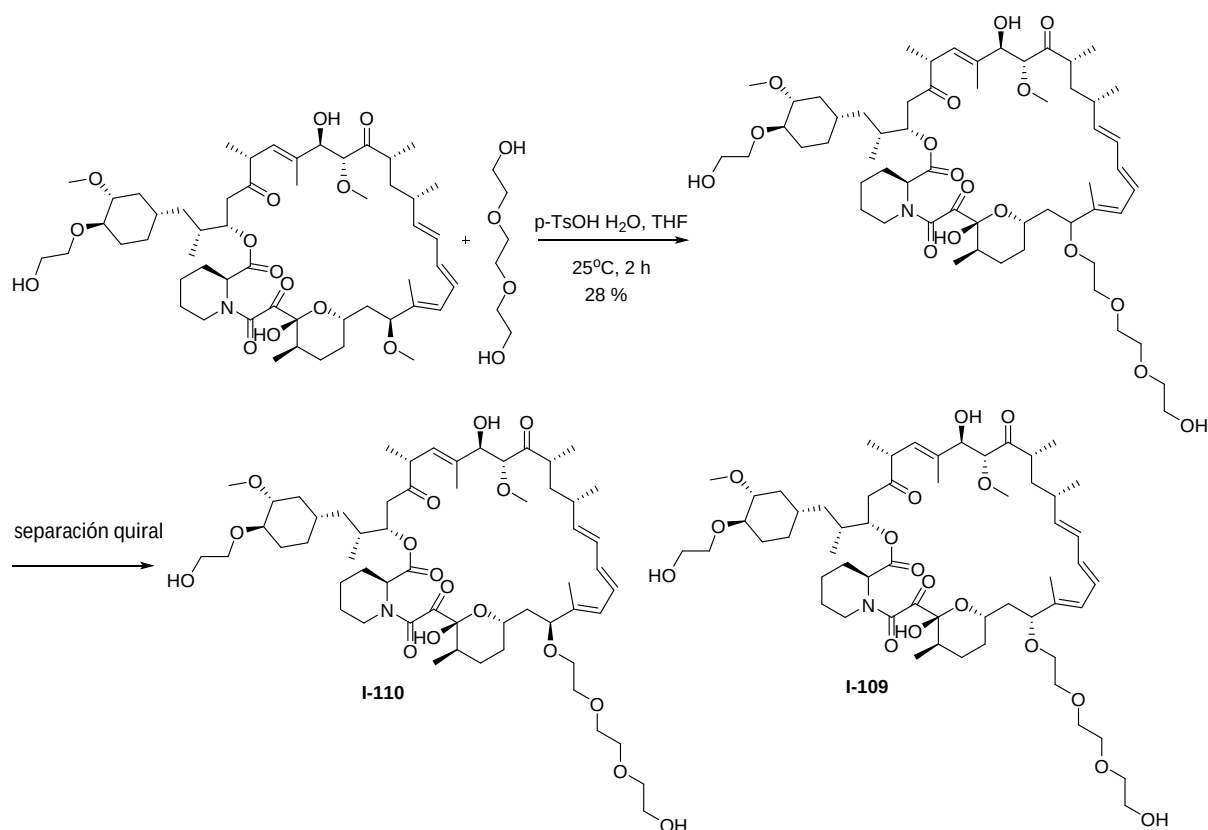


I-109



I-110

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-45-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(49),26(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona:

[00406] Una mezcla de everolimus (0,5 g, 0,522 mmol), 2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etanol (3,92 g, 26,09 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,45 g, 2,61 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 20°C durante 2 h. La mezcla se vertió luego en una solución sat. NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo restante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O= 6,5:3,5) para producir (21E, 23E, 25E, 26E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 46S, 47R, 48R, 57R)-47,57-dihidroxi-45-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21, 23,25 (49), 26 (50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (0,155 g, 28%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, m/z):1098,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,42 – 5,87 (m, 4H), 5,63 – 5,34 (m, 2H), 5,32 – 5,00 (m, 2H), 4,85 (s,

1H), 4,35 – 4,09 (m, 1H), 4,05 – 3,49 (m, 18H), 3,49 – 3,01 (m, 14H), 2,66 (dddd, $J = 31,3$, 24,8, 21,2, 13,0 Hz, 4H), 2,33 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,06 (dd, $J = 39,9$, 10,6 Hz, 3H), 1,77 – 1,53 (m, 13H), 1,51 – 1,14 (m, 10H), 1,14 – 0,81 (m, 18H), 0,71 (dd, $J = 23,8$, 11,9 Hz, 1H).

Paso 2: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-45-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(49),26(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-110) y (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-45-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(49),26(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-109):

[00407] 170 mg de (21E, 23E, 25E, 26E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 46S, 47R, 48R, 57R) -47,57-dihidroxi-45- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] -46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] - 48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (49), 26 (50) -tetraeno-51,52,53, 54,55-pentona purificada mediante HPLC quiral preparativa y los epímeros resultantes purificados mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: DCM: EtOAc: MeOH = 3:3:1:0,8) para obtener (21E, 23E, 25E, 26E, 36R , 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 45S, 46S, 47R, 48R, 57R) -47,57-dihidroxi-45- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] -46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -48-metoxi-36,37,38,39,49, 50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (49), 26 (50) -tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (**I-110**: 37 mg, 21 % de rendimiento) y (21E, 23E, 25E, 26E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 45R, 46S, 47R, 48R, 57R) -47,57-dihidroxi-45- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] -46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (49), 26 (50) -tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (**I-109**: 33 mg, 19% de rendimiento), ambos como sólidos blancos.

[00408] Método de análisis quiral:

| | |
|-----------------------|-------------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC (IC00CE-OL002) |
| Tamaño de la columna: | 0,46 cm D.I. × 25 cm L |
| Inyección | : 30,0 ul |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 60/40 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 1,0 ml/min |

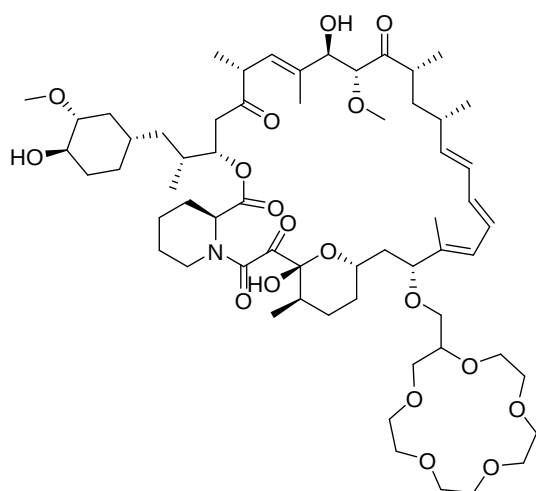
Longitud de onda : UV 254 nm
Temperatura : 35 °C
Equipo de HPLC : Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-06

[00409] I-110: ESI-MS (EI^+ , m/z):1098,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,41 – 6,18 (m, 2H), 6,12 (dd, $J = 15,0, 10,3$ Hz, 1H), 5,93 (dd, $J = 33,7, 10,6$ Hz, 1H), 5,47 (ddd, $J = 33,0, 20,8, 9,5$ Hz, 2H), 5,26 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,13 (dt, $J = 21,8, 10,8$ Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,19 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,94 – 3,52 (m, 19H), 3,49 – 3,25 (m, 12H), 3,24 – 3,02 (m, 3H), 2,76 (ddd, $J = 26,2, 16,6, 10,3$ Hz, 3H), 2,57 (dd, $J = 17,0, 6,3$ Hz, 1H), 2,29 (t, $J = 26,2$ Hz, 2H), 2,16 – 1,85 (m, 6H), 1,74 – 1,53 (m, 10H), 1,53 – 1,16 (m, 9H), 1,15 – 1,01 (m, 8H), 1,01 – 0,82 (m, 10H), 0,71 (dd, $J = 23,9, 12,0$ Hz, 1H).

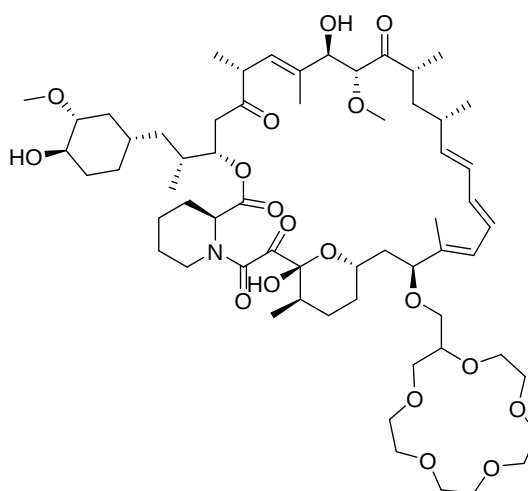
[00410] I-109: ESI-MS (EI^+ , m/z):1098,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,43 – 5,90 (m, 4H), 5,62 – 5,02 (m, 5H), 4,24 (d, $J = 63,6$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 21,5, 6,8$ Hz, 1H), 3,86 – 3,50 (m, 18H), 3,45 – 3,01 (m, 14H), 2,73 – 2,46 (m, 3H), 2,39 – 1,94 (m, 6H), 1,91 – 1,69 (m, 10H), 1,50 – 1,31 (m, 12H), 1,16 – 0,85 (m, 18H), 0,69 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H).

[00411] Ejemplo 26: Síntesis de

(30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,50R,51R,60R)-50,60-dihidroxi-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-51-metoxi-38,39,40,41,52,53-hexametil-47-(1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadec-2-ilmetoxi)-75,76-dioxa-61-azatriciclohexatriaconta-30,32,34(52),35(53)-tetraeno-54,55,56,57,58-pentona (I-107): (30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,50R,51R,60R)-50,60-dihidroxi-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-51-metoxi-38,39,40,41,52,53-hexametil-47-(1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadec-2-ilmetoxi)-75,76-dioxa-61-azatriciclohexatriaconta-30,32,34(52),35(53)-tetraeno-54,55,56,57,58-pentona (I-108):

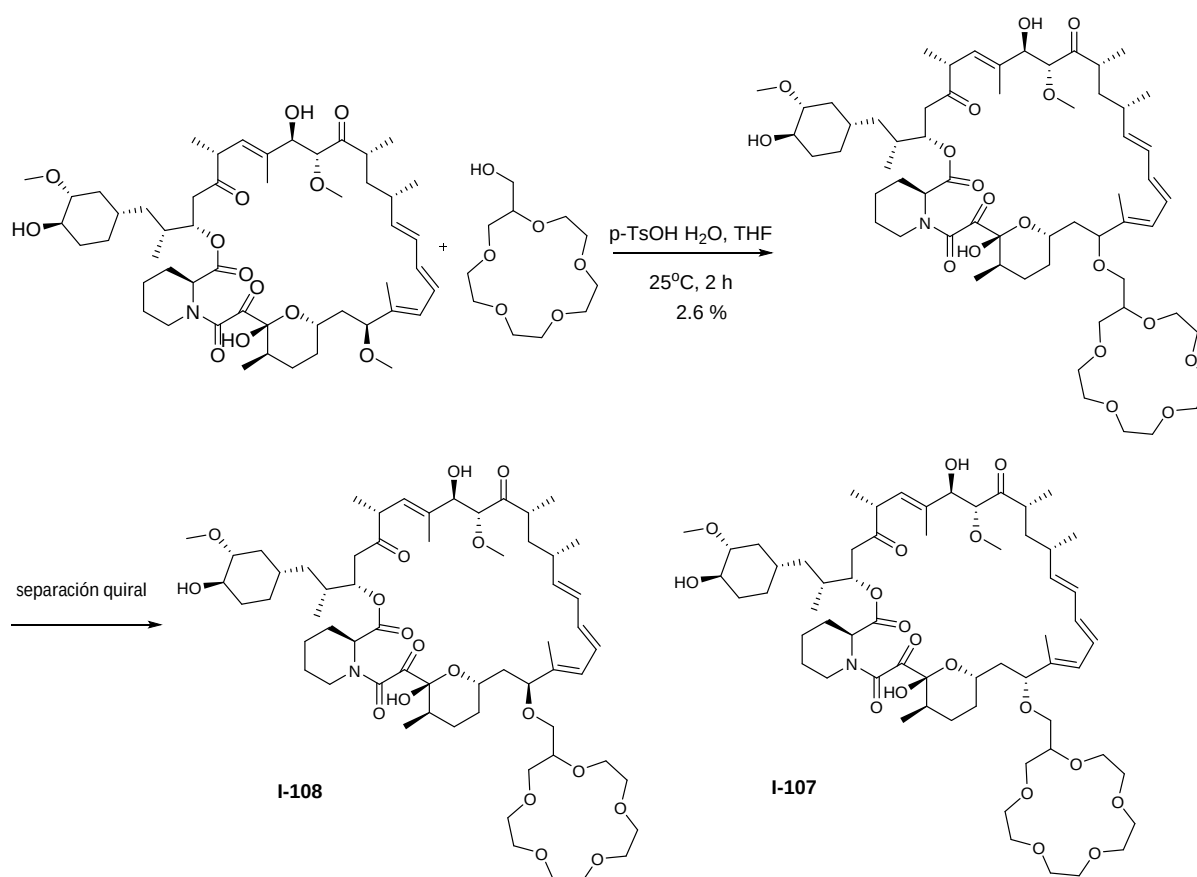


I-107



I-108

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,48S,50R,51R,60R)-50,60-dihidroxi-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-51-metoxi-38,39,40,41,52,53-hexametil-47-(1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadec-2-ilmetoxi)-75,76-dioxa-61-azatriciclohexatriaconta-30,32,34(52),35(53)-tetraeno-54,55,56,57,58-pentona:

[00412] Una solución de rapamicina (2 g, 2,19 mmol), 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadec-2-ilmetanol (3,83 g, 15,31 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,88 g, 10,94 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 20°C durante 2 h. Después, la mezcla se vertió en NaHCO₃ saturado helado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O= 8: 2) para producir (30E, 32E, 34E, 35E, 38R, 39S, 40R, 41R, 43S, 45S, 48S, 50R, 51R, 60R) -50,60-dihidroxi-48 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -51-metoxi-38,39,40,41,52,53-hexametil-47- (1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadec-2-ilmetoxi) -75,76 -dioxo-61-azatriciclohexatriaconta-30,32,34 (52), 35 (53) -tetraeno-54,55,56,57,58-pentona (80 mg, rendimiento del 2,6%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*):1154,0 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,16 (tdt, *J* = 40,0, 33,8, 20,7 Hz, 4H), 5,54 – 5,03 (m, 4H), 4,21 (t, *J* = 22,5 Hz, 1H), 3,90 – 3,46 (m, 22H), 3,44 – 3,04 (m, 12H), 2,74 (dddd, *J* = 27,8, 22,2, 13,7, 4,7 Hz, 5H), 2,37 – 1,56 (m, 22H), 1,50 – 1,16 (m, 8H), 1,13 – 0,81 (m, 18H), 0,67 (dd, *J* = 23,8, 11,9 Hz, 1H).

Paso 2: Síntesis de (30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,50R,51R,60R)-50,60-dihidroxi-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-51-metoxi-38,39,40,41,52,53-hexametil-47-(1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadec-2-ilmetoxi)-75,76-dioxo-61-azatriciclohexatriaconta-30,32,34(52),35(53)-tetraeno-54,55,56,57,58-pentona (I-108) y (30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,50R,51R,60R)-50,60-dihidroxi-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-51-metoxi-38,39,40,41,52,53-hexametil-47-(1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadec-2-ilmetoxi)-75,76-dioxo-61-azatriciclohexatriaconta-30,32,34(52),35(53)-tetraeno-54,55,56,57,58-pentona (I-107):

[00413] 130 mg de (30E, 32E, 34E, 35E, 38R, 39S, 40R, 41R, 43S, 45S, 48S, 50R, 51R, 60R) -50,60-dihidroxi-48 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -51-metoxi-38,39,40,41,52,53-hexametil-47- (1 , 4,7,10,13-pentaoxaciclopentadec-2-ilmetoxi) -75,76-dioxo-61-azatriciclohexatriaconta-30,32,34 (52), 35 (53) -tetraeno-54,55,56,57, Se purificó 58-pentona mediante HPLC quiral preparativa y los epímeros resultantes se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: DCM: EtOAc: MeOH = 3:3:1:0,5) para obtener (30E, 32E, 34E, 35E, 38R, 39S, 40R, 41R, 43S, 45S, 47S, 48S, 50R, 51R, 60R) -50,60-dihidroxi-48 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3 -metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -51-metoxi-38,39,40,41,52,53-hexametil-47- (1,4,7,10,13-

pentaoxaciclopentadec-2-ilmetoxi) -75,76-dioxa-61-azatriciclohexatriaconta-30,32,34 (52), 35 (53) -tetraeno-54,55,56,57,58-pentona (**I-108**: 18 mg, 13% de rendimiento) y (30E, 32E, 34E, 35E, 38R, 39S, 40R, 41R, 43S, 45S, 47R, 48S, 50R, 51R, 60R) -50,60-dihidroxi-48 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -51-metoxi-38,39,40,41,52,53-hexametil-47- (1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadec-2-ilmetoxi) -75,76-dioxa-61-azatriciclohexatriaconta-30,32, 34 (52), 35 (53) -tetraeno-54,55,56,57,58-pentona (**I-107**: 16 mg, 12% de rendimiento), ambos como sólidos blancos.

[00414] Método de análisis quiral:

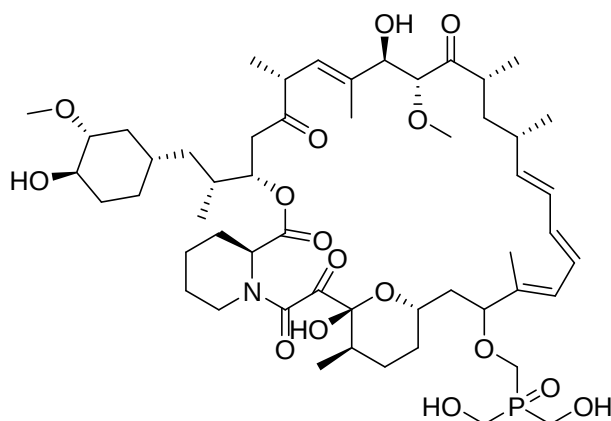
| | |
|-----------------------|-------------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC (IC00CE-OL002) |
| Tamaño de la columna: | 0,46 cm D.I. × 25 cm L |
| Inyección | : 100,0 ul |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 60/40 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 1,0 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |
| Equipo de HPLC | : Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-06 |

[00415] **I-108**: ESI-MS (EI^+ , m/z):1153,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,31 (dt, $J = 25,1, 14,5$ Hz, 2H), 6,17 – 6,08 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,55 – 5,37 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 5,16 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 28,0$ Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,93 – 3,48 (m, 25H), 3,44 – 3,26 (m, 12H), 3,20 – 3,03 (m, 1H), 2,94 (dd, $J = 16,5, 7,7$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 17,9, 12,1$ Hz, 3H), 2,56 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 2,33 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,13 – 1,84 (m, 5H), 1,81 – 1,67 (m, 8H), 1,50 – 1,17 (m, 8H), 1,14 – 0,81 (m, 20H), 0,67 (dd, $J = 23,6, 11,9$ Hz, 1H).

[00416] **I-107**: ESI-MS (EI^+ , m/z):1153,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,40-5,95 (m, 4H), 5,58-5,11 (m, 4H), 4,30 – 4,12 (m, 1H), 3,88-3,51 (m, 25H), 3,42-3,12 (m, 12H), 2,99 – 2,53 (m, 5H), 2,50 – 1,90 (m, 5H), 1,83 – 1,65 (m, 14H), 1,44 – 1,30 (m, 8H), 1,12 – 0,76 (m, 18H), 0,74 – 0,62 (m, 1H).

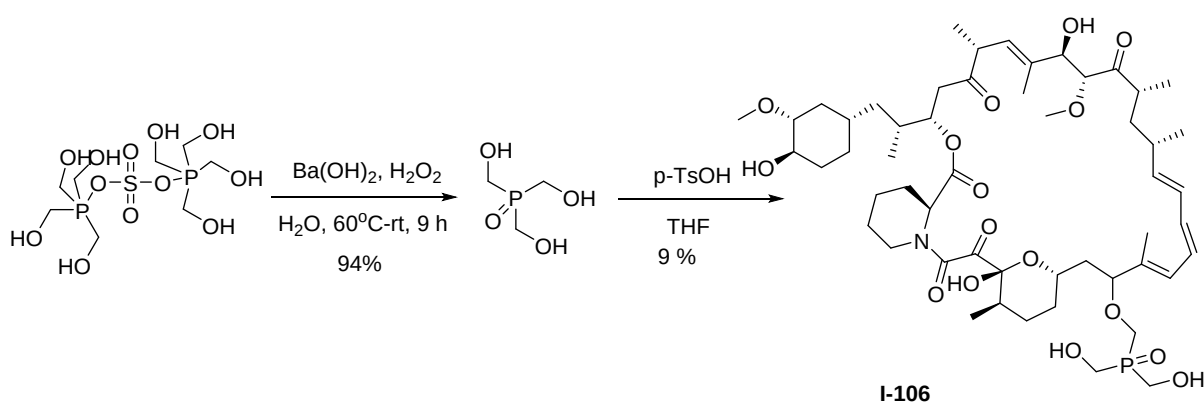
[00417] Ejemplo 27: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,41S,42R,43R,52R)-40-[bis(hidroxiometil) fosforilmetoxi]-42,52-dihidroxi-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-43-metoxi-31,32,33,34,44,45-hexametil-65,66-dioxa-53-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(44),26(45)-tetraeno-46,47,48,49,50-pentona (**I-106**):



I-106

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de Bis(hidroximetil)fosforilmetanol:

[00418] Se disolvió Ba (OH) 2 (8,43 g, 49,23 mmol) en 50 ml de agua destilada a 60 °C. Se añadió gota a gota sulfato de tetrakis (hidroximetil) fosfonio (20 g, 49,23 mmol) a la solución que luego se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de eliminar el BaSO₄ mediante centrifugación, se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (solución al 30%, 98,45 mmol) y la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se lavó con cloroformo y luego se obtuvo el producto deseado eliminando el agua a presión reducida (6,5 g, rendimiento del 94%) como un aceite. ESI-MS (EI⁺, *m/z*):141,1 [M+H]⁺. ¹HRMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,35 (bs, 3H), 3,97 (s, 6H).

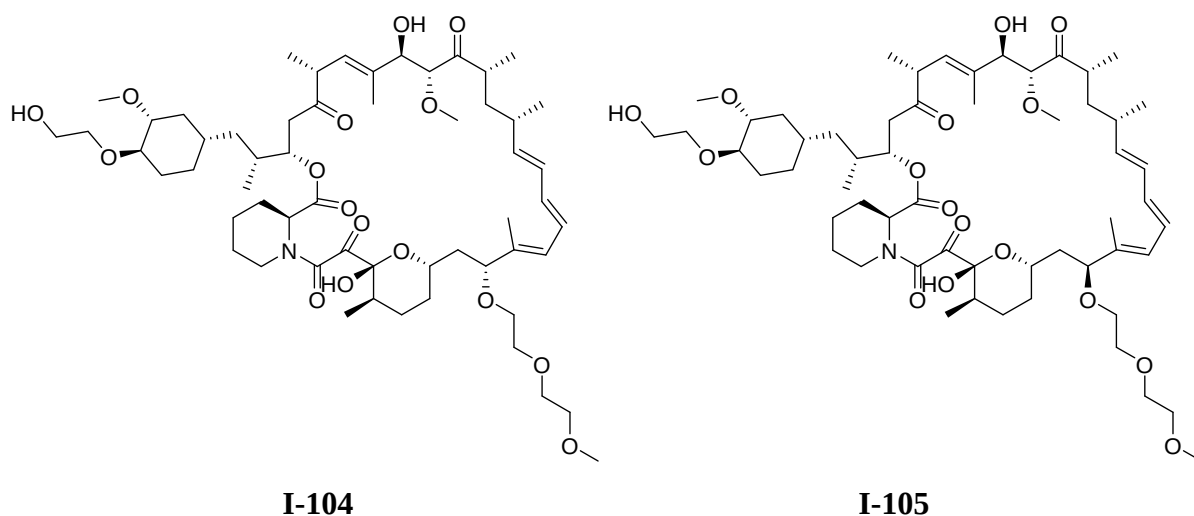
Paso 2: Síntesis de (21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,31*R*,32*S*,33*R*,34*R*,36*S*,38*S*,41*S*,42*R*,43*R*,52*R*)-40-[bis(hidroximetil)fosforilmetoxi]-42,52-dihidroxi-41-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-43-metoxi-31,32,33,34,44,45-hexametil-65,66-dioxa-53-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(44),26(45)-tetraeno-46,47,48,49,50-pentona (I-106):

[00419] Una mezcla de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol), bis (hidroximetil) fosforilmetanol

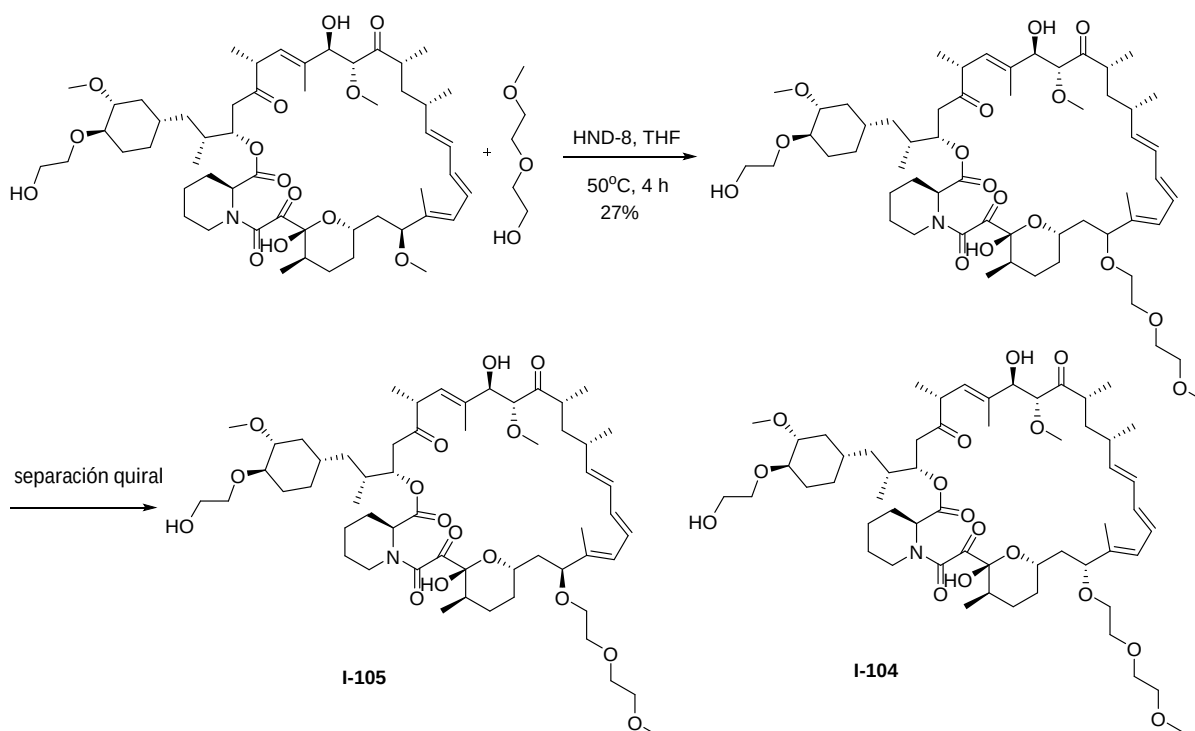
(0,766 g, 5,47 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (0,52 g, 2,73 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 25 °C durante 4 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), luego se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O= 7: 3) para producir (21E, 23E, 25E, 26E, 31R, 32S, 33R, 34R, 36S, 38S, 41S, 42R, 43R, 52R) -40- [bis (hidroximetil) fosforilmetoxi] -42,52-dihidroxi-41 - [(1R)-2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil -etil] -43-metoxi-31,32,33,34,44,45-hexametil-65,66-dioxa-53-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (44), 26 (45) -tetraeno-46, 47,48,49,50-pentona (**I-106**: 50 mg, rendimiento del 9%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*):1043,9 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,47 – 5,91 (m, 4H), 5,58 – 5,08 (m, 4H), 4,51 – 3,63 (m, 12H), 3,59 – 3,16 (m, 14H), 2,80 (d, *J* = 138,1 Hz, 6H), 2,38 – 1,91 (m, 8H), 1,50 – 0,77 (m, 35H), 0,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H).

[00420] Ejemplo 28: Síntesis de

(22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,56R)-46,56-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-44-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(48),27(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (**I-104**) y (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-44-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(48),27(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (**I-105**):



Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-46,56-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-44-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(48),27(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona:

[00421] Se degasificó una mezcla de everolimus (5 g, 5,22 mmol) y 2- (2-metoxietoxi) etanol (15 ml) en THF (80 ml) con N₂ y después se calentó a 50°C. Se añadió HND-8 (600 mg) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 h bajo N₂, luego se filtró y se diluyó con EtOAc. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN: H₂O de 0% -100% de rendimiento) para producir (22E, 24E, 26E, 27E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 45S, 46R, 47R, 56R) -46,56-dihidroxi-45 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxi-etoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil- etil] -47-metoxi-44- [2- (2-metoxietoxi) etoxi] -35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (48), 27 (49) -tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (1,5 g, 27% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*):1068,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,40 – 5,85 (m, 4H), 5,56 – 5,36 (m, 2H), 5,21 (ddd, *J* = 16,0, 11,7, 5,6 Hz, 2H), 4,21 (dd, *J* = 25,8, 15,5 Hz, 2H), 3,94 – 3,26 (m, 28H), 3,25 – 3,02 (m, 4H), 2,76 – 2,40 (m, 3H), 2,34 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 2,19 – 2,06 (m, 2H), 2,01 – 1,67 (m, 13H), 1,54 – 1,30 (m, 7H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,72 (dd, *J* = 23,1, 11,7 Hz, 1H).

Paso 2: Síntesis de (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-44-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(48),27(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (I-105) y (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,56R)-46,56-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-44-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(48),27(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (I-104):

[00422] 120 mg de (22E, 24E, 26E, 27E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 45S, 46R, 47R, 56R) -46,56-dihidroxi-45 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxi-etoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -47-metoxi-44- [2- (2-metoxietoxi) etoxi] -35 , 36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (48), 27 (49) -tetraeno-50,51,52,53,54-pentona se purificó mediante HPLC quiral preparativa para obtener (22E, 24E, 26E, 27E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 44S, 45S, 46R, 47R, 56R) -46,56-dihidroxi-45 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxi-etoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -47-metoxi-44- [2- (2-metoxietoxi) etoxi] -35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (48), 27 (49) -tetraeno-50,51,52,53 , 54-pentona (**I-105**: 17 mg, rendimiento del 20%) y (22E, 24E, 26E, 27E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 44R, 45S, 46R, 47R, 56R) -46 , 56-dihidroxi-45 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxi-etoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -47-metoxi-44 - [2- (2-metoxietoxi) etoxi] -35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (48), 27 (49) -tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (**I-104**: 15 mg, rendimiento del 16%), ambos como sólidos blancos.

[00423] Método de separación quiral:

| | |
|-----------------------|-------------------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC |
| Tamaño de la columna: | 2,5 cm D.I. × 25 cm de largo, 10 µm |
| Solución muestra | : 14 mg/ml en fase móvil |
| Inyección | : 15 µl |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 50/50 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 60 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |

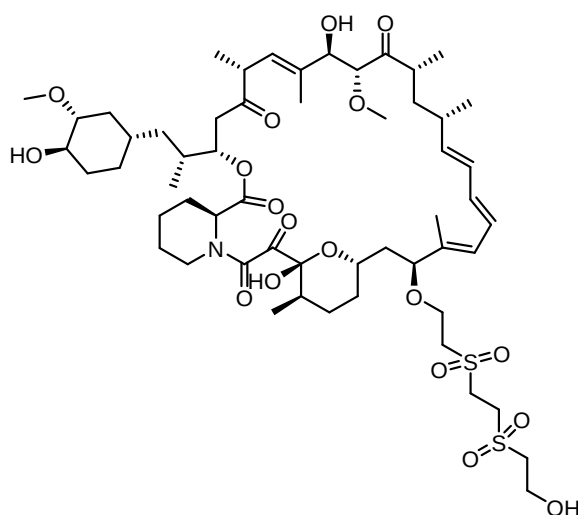
[00424] **I-105**: ESI-MS (EI⁺, *m/z*):1068,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,42 – 6,19 (m, 2H), 6,13 (dd, *J* = 15,1, 10,0 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 33,0, 10,5 Hz, 1H), 5,56 – 5,38 (m, 2H), 5,27 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,15 (dt, *J* = 15,2, 7,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,93 – 3,25 (m, 30H), 3,24 – 3,03 (m, 3H), 2,72 (dd, *J* = 16,7, 5,6 Hz, 2H), 2,57 (dd,

$J = 16,8, 6,5$ Hz, 1H), 2,34 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 2,13 – 1,84 (m, 6H), 1,82 – 1,67 (m, 7H), 1,47 (dd, $J = 24,1, 16,7$ Hz, 4H), 1,25 (ddd, $J = 24,1, 20,2, 10,0$ Hz, 7H), 1,14 – 0,81 (m, 18H), 0,72 (dd, $J = 23,9, 12,1$ Hz, 1H).

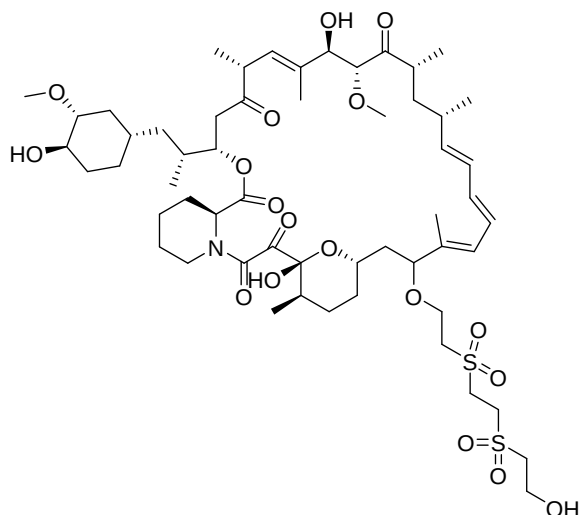
[00425] I-104: ESI-MS (EI^+ , m/z):1068,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,19 (m, 4H), 5,56 – 5,36 (m, 2H), 5,28 – 5,07 (m, 2H), 4,83 (d, $J = 4,9$ Hz, 4H), 4,28 (s, 1H), 4,21 – 4,09 (m, 1H), 4,04 – 3,51 (m, 15H), 3,46 – 3,29 (m, 11H), 3,27 – 2,91 (m, 5H), 2,76 – 2,42 (m, 3H), 2,31 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,18 – 1,70 (m, 13H), 1,53 – 1,19 (m, 8H), 1,16 – 0,84 (m, 18H), 0,76 – 0,60 (m, 1H).

[00426] Ejemplo 29: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietilsulfonil)etilsulfonil]etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-95) y (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietilsulfonil)etilsulfonil]etoxi]-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-102):

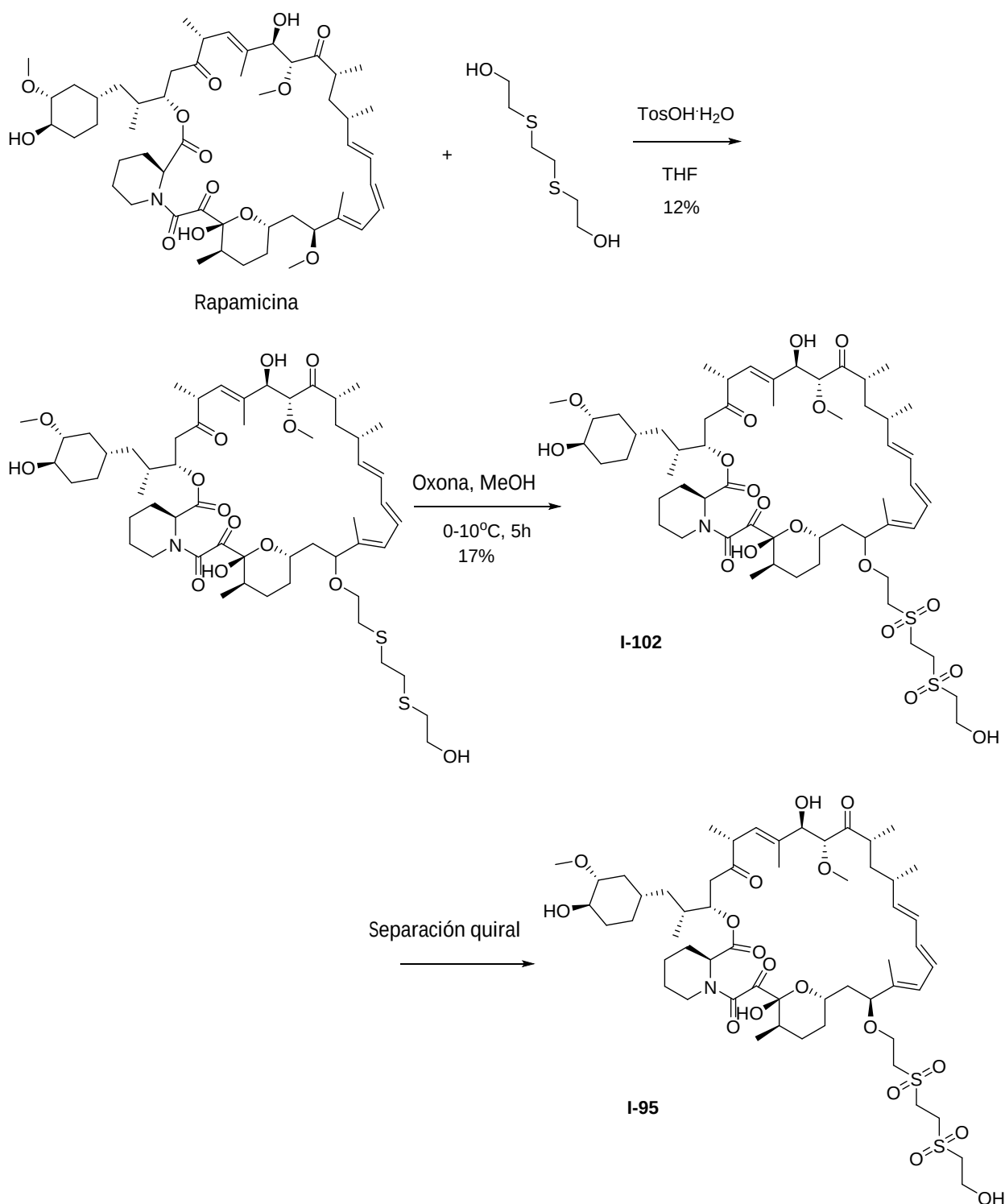


I-95



I-102

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietilsulfanil)etilsulfanil]etoxi]-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona:

[00427] A una mezcla de rapamicina (1 g, 1,09 mmol), se añadió 2- [2- (2-

hidroxietilsulfanil] etilsulfanil] etanol (2 g, 10,94 mmol) en THF (20 ml) 4- ácido metilbencenosulfónico monohidratado (0,62 g, 3,28 mmol) a 15 ° C. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 17 h, luego se diluyó con EtOAc (100 ml) y se ajustó a pH 9 usyo una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (aproximadamente 50 ml). Luego, la capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O = 6: 4) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39R, 41S, 44S, 45R, 46R, 55S) -45,55-dihidroxi-43- [2- [2- (2-hidroxietilsulfanil) etilsulfanil] etoxi] -44 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4 -hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (150 mg, 12% de rendimiento) como un sólido amarillo. ESI-MS (EI⁺, *m/z*):1086,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,39-5,95 (m, 4H), 5,54-5,19 (m, 4H), 4,81-4,17 (m, 2H), 3,96-3,73 (m, 4H), 3,59-3,14 (m, 12H), 2,96-2,55 (m, 14H), 2,35-1,87 (m, 6H), 1,81-1,59 (m, 13H), 1,53-1,13 (m, 11H), 1,16-0,84 (m, 18H), 0,71-0,63 (m, 1H).

Paso 2: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietilsulfonil)etilsulfonil]etoxi]-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-102):

[00428] A una solución de (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39R, 41S, 44S, 45R, 46R, 55S) -45,55-dihidroxi-43- [2- [2- (2 -hidroxietilsulfonil) etilsulfonil] etoxi] -44 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34, 35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (170 mg, 0,16 mmol) en metanol (8 ml) se añadió Oxona (393 mg, 0,64 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a 10 °C y se agitó durante 5 h. La reacción se filtró y luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, usyo acetonitrilo-agua al 5-60%) para producir (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39R, 41S, 44S, 45R, 46R, 55S) -45,55-dihidroxi-43- [2- [2- (2-hidroxietilsulfonil) etilsulfonil] etoxi] -44 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-102**, 30 mg, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*):1150,8 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,40 – 5,90 (m, 4H), 5,57 – 5,08 (m, 5H), 4,14 (s, 4H), 3,68 (tdd, *J* = 37,6, 33,2, 11,6 Hz, 11H), 3,48 – 3,13 (m, 20H), 2,95 (s, 2H), 2,68 (dd, *J* = 36,4, 30,5 Hz, 5H), 2,37 – 1,70 (m, 12H), 1,31 (dd, *J* = 78,6, 46,8

Hz, 7H), 1,13 – 0,81 (m, 18H), 0,67 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H).

Paso 3: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietilsulfonil)etilsulfonil]etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-95):

[00429] 90 mg de (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39R, 41S, 44S, 45R, 46R, 55S) -45,55-dihidroxi-43- [2- [2- (2-hidroxietilsulfonil) etilsulfonil] etoxi] -44 - [(1S) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi 34,35,36,37,47,48-hexametil-70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona se purificó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 43S, 44S, 45R, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi-43- [2- [2- (2-hidroxietilsulfonil) etilsulfonil] etoxi] -44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51 , 52,53-pentona (**I-95**: 15 mg, rendimiento del 16%) como un sólido blanco.

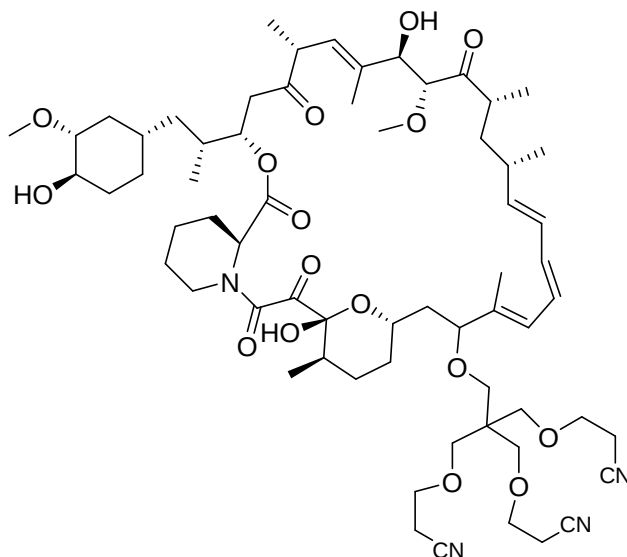
[00430] Método de análisis quiral:

| | |
|-----------------------|-------------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC (IC00CD-NA012) |
| Tamaño de la columna: | 0,46 cm D.I. × 15 cm L |
| Inyección | : 10,0 ul |
| Fase móvil | : EtOH = 100% |
| Velocidad de flujo | : 0,5 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |
| Equipo de HPLC | : Shimadzu LC-20AD CP-HPLC-06 |

[00431] **I-95**: ESI-MS (EI^+ , m/z):1150,3 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,32 (td, $J = 24,8, 14,8$ Hz, 2H), 6,13 (dd, $J = 14,9, 9,9$ Hz, 1H), 5,98 (dd, $J = 22,1, 10,3$ Hz, 1H), 5,56 – 5,31 (m, 2H), 5,26 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,16 (dd, $J = 11,9, 5,5$ Hz, 3H), 3,92 – 3,49 (m, 11H), 3,44 – 3,17 (m, 15H), 2,93 (dd, $J = 14,1, 5,5$ Hz, 1H), 2,78 – 2,50 (m, 5H), 2,36 – 2,17 (m, 2H), 2,01 (ddd, $J = 21,5, 18,0, 9,0$ Hz, 5H), 1,84 – 1,65 (m, 11H), 1,49 – 1,16 (m, 12H), 1,14 – 0,82 (m, 14H), 0,66 (dd, $J = 23,8, 12,0$ Hz, 1H).

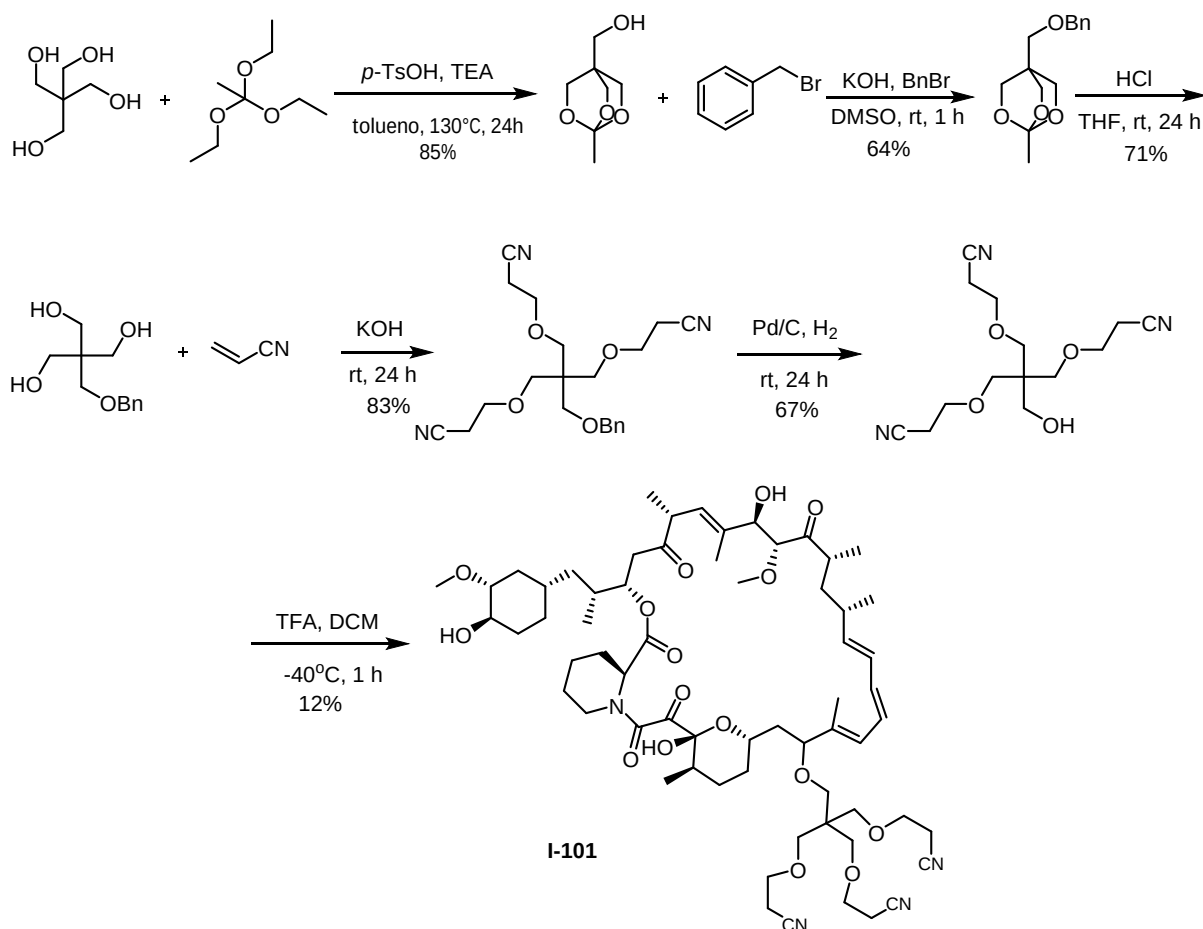
[00432] Ejemplo 29: Síntesis de
3-[2,2-bis(2-cianoetoximetil)-3-

[[(21E,23E,25E,26E,41R,42S,43R,44R,46S,48S,51S,52R,53R,62R)-52,62-dihidroxi-51-
 [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-53-metoxi-
 41,42,43,44,54,55-hexametil-56,57,58,59,60-pentaoxo-76,77-dioxa-67-
 azatriciclohexatriaconta-21,23,25(54),26(55)-tetraen-50-il]oxi]propoxi]propanonitrilo (I-
 101):



I-101

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (1-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2,2,2]octan-4-il)metanol:

[00433] Se utilizó una solución de 2,2-bis (hidroximetil) propano-1,3-diol (20 g, 146,9 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,25 g, 1,47 mmol) en tolueno (200 mL). se añadió 1,1,1-trietoxietano (27 ml, 146,9 mmol) a reflujo. Después, la reacción se agitó a 130°C hasta que la solución se volvió transparente, se añadieron unas gotas de TEA y la reacción se filtró mientras aún estaba caliente. El filtrado se enfrió y luego se concentró para proporcionar (1-metil-2,6,7-trioxabicyclo [2,2,2] octan-4-il) metanol (20 g, 85% de rendimiento) como cristales incoloros. ¹HRMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,79 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,22 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,29 (s, 3H).

Paso 2: Síntesis de 4-(benciloximetil)-1-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2,2,2]octane:

[00434] Se añadió (1-metil-2,6,7-trioxabicyclo [2,2,2] octan-4-il) metanol sólido (1,5 g, 9,37 mmol) a una suspensión agitada de polvo fino KOH (2,47 g, 44 mmol) y BnBr (1,86 g, 10,86 mmol) en DMSO (5 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 1 hora, luego se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó

mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc:PE = 1:10) para producir 4- (benciloximetil) -1-metil-2,6,7-trioxabicyclo [2,2,2] octano (1,5 g, Rendimiento del 64%) como un sólido de color amarillo claro. ESI-MS (EI⁺, *m/z*):251,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,25 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 4,01 (s, 6H), 3,19 (s, 2H), 1,45 (s, 3H).

Paso 3: Síntesis de 2-(benciloximetil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol:

[00435] Una solución de 4- (benciloximetil) -1-metil-2,6,7-trioxabicyclo [2,2,2] octano (2 g, 8 mmol) y cloruro de hidrógeno (2 mL, 2M en agua) en THF (20 ml) se agitó a rt durante la noche, luego se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O = 1: 3) para proporcionar 2- (benciloximetil) -2- (hidroximetil) propano-1,3-diol (1,3 g, rendimiento del 72%) como un aceite amarillo espeso. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 227,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,26 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,46 (s, 2H), 3,40 (bs, 3H).

Paso 4: Síntesis de 3-[2-(benciloximetil)-3-(2-cianoetoxi)-2-(2-cianoetoximetil)

propoxi]propanonitrilo:

[00436] A una mezcla de 2- (benciloximetil) -2- (hidroximetil) propano-1,3-diol (4,9 g, 21,66 mmol) y KOH (98 mg, 1,75 mmol) se añadió lentamente acrilonitrilo (11,49 g, 216,56 mmol), aseguro que la temperatura interna de reacción no supere los 30 °C. Después, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución acuosa de HCl 1N y se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 3- [2- (benciloximetil) -3- (2-cianoetoxi) -2- (2-cianoetoximetil) propoxi] propanonitrilo (7 g , Rendimiento del 84%) como un sólido amarillo. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 386,3 [M+H]⁺.

Paso 5: Síntesis de 3-[2,2-bis(2-cianoetoximetil)-3-hidroxi-propoxi]propanonitrilo:

[00437] A una solución de 3- [2- (benciloximetil) -3- (2-cianoetoxi) -2- (2-cianoetoximetil) propoxi] propanonitrilo (5 g, 12,97 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd/C (1,59 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo un globo de hidrógeno, luego se filtró a través de una capa de celite y se lavó con etanol. La solución resultante se concentró para proporcionar 3- [2,2-bis (2-cianoetoximetil) -3-hidroxi-propoxi] propanonitrilo (2,6 g, 68% de rendimiento) como un aceite incoloro. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 296,2 [M+H]⁺.

Paso 6: Síntesis de 3-[2,2-bis(2-cianoetoximetil)-3-

**[[(21E,23E,25E,26E,41R,42S,43R,44R,46S,48S,51S,52R,53R,62R) -52,62-dihidroxi-51-
 [(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-53-metoxi-
 41,42,43,44,54,55-hexametil-56,57,58,59,60-pentaoxo-76,77-dioxa-67-
 azatriciclohexatriaconta-21,23,25(54),26(55)-tetraen-50-il]oxi]propoxi]propanonitrilo (I-
 101):**

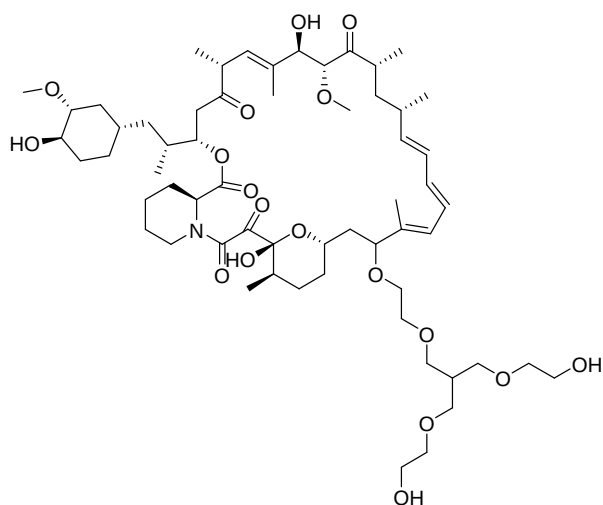
[00438] A una solución de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2,4 ml) a -40°C. La reacción se agitó a -40 °C durante 10 min, luego se añadió 3- [2,2-bis (2-cianoetoximetil) -3-hidroxi-propoxi] propanonitrilo (0,48 g, 1,64 mmol). Después de agitar durante 1 hora más, la reacción se diluyó con DCM (3 ml) y se vertió en una solución acuosa fría de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O = 8: 2) para proporcionar 3- [2,2-bis (2-cianoetoximetil) -3 - [[(21E, 23E, 25E, 26E, 41R, 42S, 43R, 44R, 46S, 48S, 51S, 52R, 53R, 62R) -52,62-dihidroxi-51 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi -ciclohexil] -1-metil-etil] -53-metoxi-41,42,43,44,54,55-hexametil-56,57,58,59,60-pentaoxo-76,77-dioxa-67-azatriciclohexatriaconta -21,23,25 (54), 26 (55) -tetraen-50-il] oxi] propoxi] propanonitrilo (**I-101**: 80 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1198,8 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,42 – 5,87 (m, 4H), 5,35 (ddd, J = 120,9, 41,2, 32,5 Hz, 4H), 4,24 (dd, J = 29,5, 16,4 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,87 – 3,60 (m, 7H), 3,56 – 3,01 (m, 18H), 2,88 (d, J = 59,1 Hz, 2H), 2,74 – 2,42 (m, 9H), 2,34 (s, 2H), 2,23 – 1,84 (m, 5H), 1,82 – 1,65 (m, 13H), 1,53 – 1,22 (m, 10H), 1,16 – 0,84 (m, 18H), 0,72 – 0,61 (m, 1H).

[00439] Ejemplo 30: Síntesis de

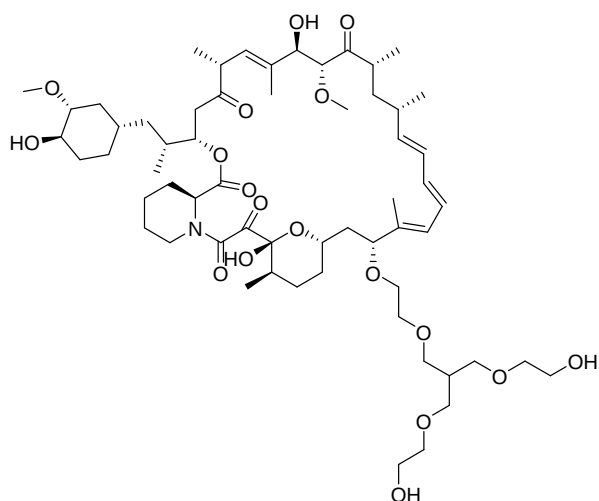
**(21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,47S,48R,49R,59R)-48,59-dihidroxi-46-[2-
 [3-(2-hidroxi-etoxi)-2-(2-hidroxi-etoximetil)propoxi]etoxi]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-
 hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-49-metoxi-37,38,39,40,50,51-hexametil-71,72-
 dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(50),26(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona
 (I-100) y**

**(21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46R,47S,48R,49R,59R)-48,59-dihidroxi-
 46-[2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2-(2-hidroxi-etoximetil)propoxi]etoxi]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-
 hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-49-metoxi-37,38,39,40,50,51-hexametil-71,72-
 dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(50),26(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona
 (I-64) y (21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46S,47S,48R,49R,59R)-48,59-
 dihidroxi-46-[2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2-(2-hidroxi-etoximetil)propoxi]etoxi]-47-[(1R)-2-**

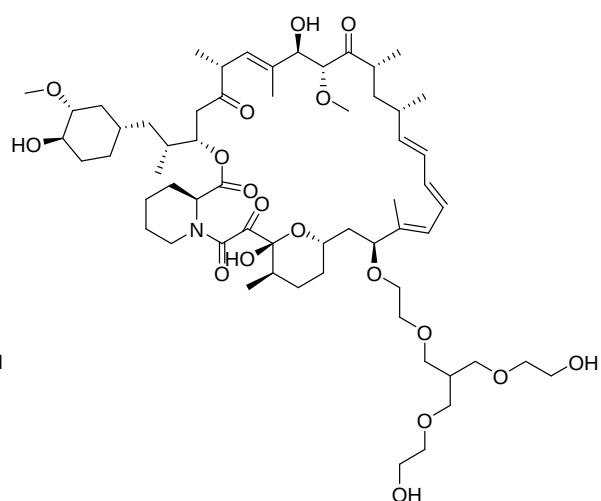
[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-49-metoxi-37,38,39,40,50,51-hexametil-71,72-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(50),26(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (I-65):



I-100

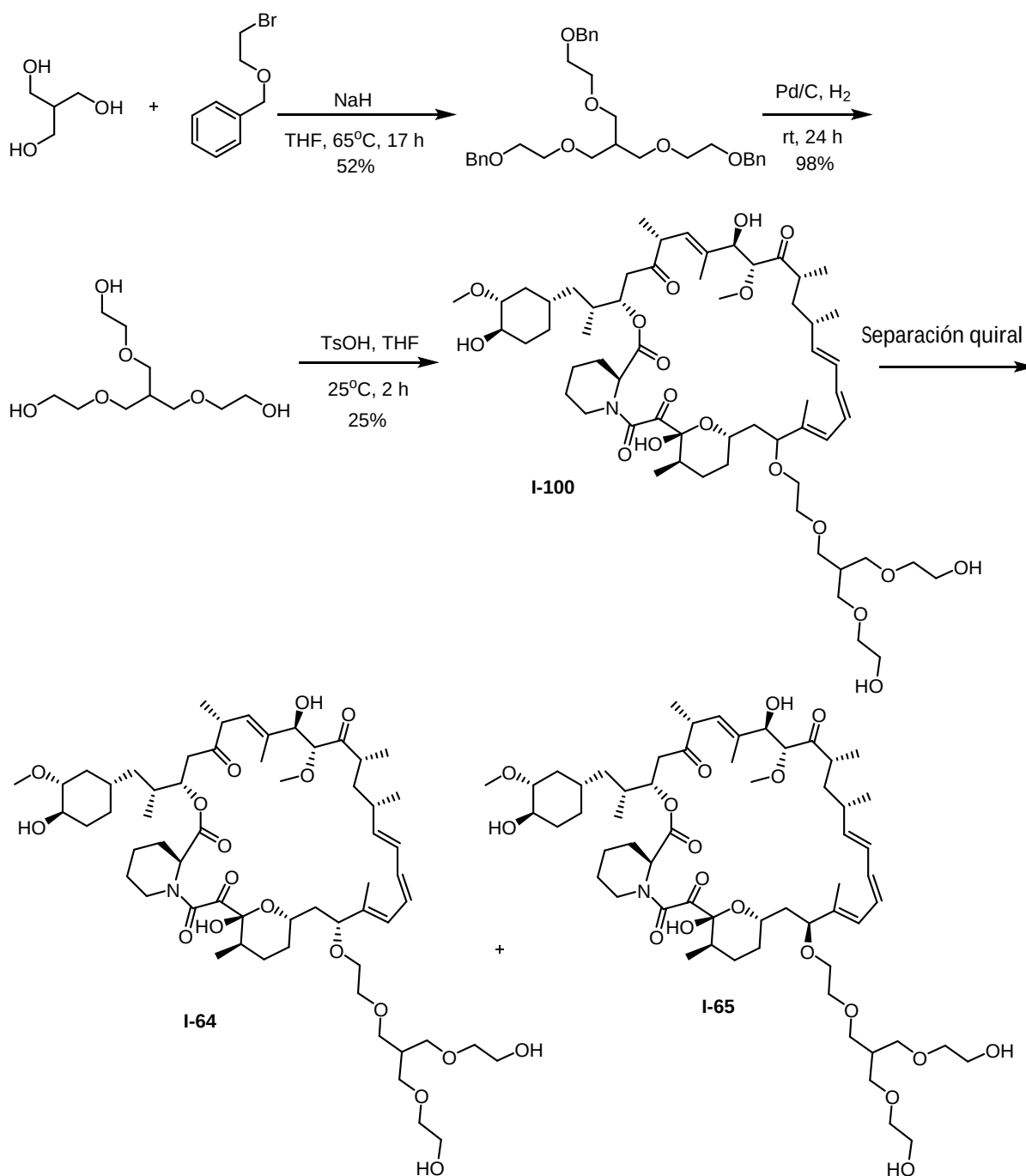


I-64



I-65

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de 7-((2-(benciloxi)etoxi)metil)-1,13-difenil-2,5,9,12-tetraoxatridecane:

[00440] A una solución de 2- (hidroximetil) propano-1,3-diol (2 g, 18,85 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (9,05 g, 376, 93 mmol). y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 h y luego se enfrió a ta. Luego se añadió 2-bromoetoximetilbenceno (40,54 g, 188,47 mmol) y la mezcla se calentó a 65 oC durante 17 h. La reacción se inactivó con agua helada (50 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron, filtraron, concentraron y luego se purificaron por

cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc = 20: 1) para producir 2- [3- (2-benciloxietoxi) -2- (2-benciloxietoximetil) propoxi] etoximetilbenceno (5 g, rendimiento del 52%) como un líquido incoloro. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 509,0 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 2,2'-(2-((2-hidroxi)metil)propane-1,3-diil)bis(oxi)dietanol:

[00441] A una solución de 2- [3- (2-benciloxietoxi) -2- (2-benciloxietoximetil) propoxi] etoximetilbenceno (2 g, 3,93 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C (2 , 41 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo un globo de hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y luego se lavó con etanol. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 2,2'-((2-((2-hidroxi) metil) propano-1,3-diil) bis (oxi)) bis (etan-1-ol) (0 , 92 g, rendimiento del 98%). ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3,65 (dd, *J* = 5,7, 3,4 Hz, 6H), 3,53 – 3,48 (m, 12H), 2,22-2,14 (m, 1H).

Paso 3: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,47S,48R,49R,59R)-48,59-dihidroxi-46-[2-[3-(2-hidroxi)etoxi]-2-(2-hidroxi)etoximetil]propoxi]etoxi]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-49-metoxi-37,38,39,40,50,51-hexametil-71,72-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(50),26(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (I-100):

[00442] A una solución de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,47 g, 2,73 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 2- [3- (2-hidroxi)etoxi) -2- (2-hidroxi)etoximetil) propoxi] etanol (1,3 g, 5,47 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h, luego se vertió en una solución acuosa de NaHCO₃ enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN: H₂O: 7: 3) seguido de cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH = 15:1) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 37R, 38S, 39R, 40R, 42S, 44S, 47S, 48R, 49R, 59R) -48,59-dihidroxi-46- [2- [3- (2-hidroxi)etoxi) -2- (2-hidroxi)etoximetil) propoxi] etoxi] -47- [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -49-metoxi-37,38,39,40,50,51-hexametil -71,72-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (50), 26 (51) -tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (**I-100**, 150 mg, rendimiento del 25%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1142,0 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,21 (dddd, *J* = 32,0, 27,8, 21,3, 10,2 Hz, 3H), 6,05 – 5,84 (m, 1H), 5,57 – 5,36 (m, 2H), 5,29 – 4,97 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,20 (dd, *J* = 36,3, 30,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,66 (m, 6H), 3,62 – 3,22 (m, 29H), 3,00 – 2,43 (m, 9H), 2,36 – 1,85 (m, 9H), 1,77 – 1,51 (m, 6H), 1,52 – 1,17 (m, 9H), 1,16 – 0,79 (m, 18H), 0,65 (dt, *J* = 21,9, 11,0 Hz, 1H).

Paso 4: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46S,47S,48R,49R,59R)-48,59-dihidroxi-46-[2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2-(2-hidroxi-etoximetil)propoxi]etoxi]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-49-metoxi-37,38,39,40,50,51-hexametil-71,72-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(50),26(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (I-65) y (21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46R,47S,48R,49R,59R)-48,59-dihidroxi-46-[2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2-(2-hidroxi-etoximetil)propoxi]etoxi]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-49-metoxi-37,38,39,40,50,51-hexametil-71,72-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(50),26(51)-tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (I-64):

[00443] 140 mg de (21E, 23E, 25E, 26E, 37R, 38S, 39R, 40R, 42S, 44S, 47S, 48R, 49R, 59R) -48,59-dihidroxi-46- [2- [3- (2-hidroxi-etoxi) -2- (2-hidroxi-etoximetil) propoxi] etoxi] -47 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil -etil] -49-metoxi-37,38,39,40,50,51-hexametil-71,72-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (50), 26 (51) -tetraeno-52, 53,54,55,56-pentona se purificó mediante HPLC quiral preparativa y los epímeros resultantes se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: DCM:EtOAc:MeOH = 3:3:1:1) para obtener (21E, 23E, 25E, 26E, 37R, 38S, 39R, 40R, 42S, 44S, 46S, 47S, 48R, 49R, 59R) -48,59-dihidroxi-46- [2- [3- (2-hidroxi-etoxi) -2- (2-hidroxi-etoximetil) propoxi] etoxi] -47 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -49-metoxi-37,38,39,40,50,51-hexametil-71,72-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (50), 26 (51) -tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (**I -65**: 35,2 mg, rendimiento del 25%) y (21E, 23E, 25E, 26E, 37R, 38S, 39R, 40R, 42S, 44S, 46R, 47S, 48R, 49R, 59R) -48,59-dihidroxi -46- [2- [3- (2-hidroxi-etoxi) -2- (2-hidroxi-etoximetil) propoxi] etoxi] -47 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -49-metoxi-37,38,39,40,50,51-hexametil-71,72-dioxa-60-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (50), 26 (51) -tetraeno-52,53,54,55,56-pentona (**I-64**: 16 mg, 11% de rendimiento), ambos como sólidos blancos.

[00444] Método de separación quiral:

| | |
|----------------------------|-----------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC |
| Tamaño de la columna | : 2,5 cm D.I. × 25 cm L |
| Concentración de solución: | 1,4 mg/ml |
| Inyección | : 7 µl |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 60/40 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 30 ml/ min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |

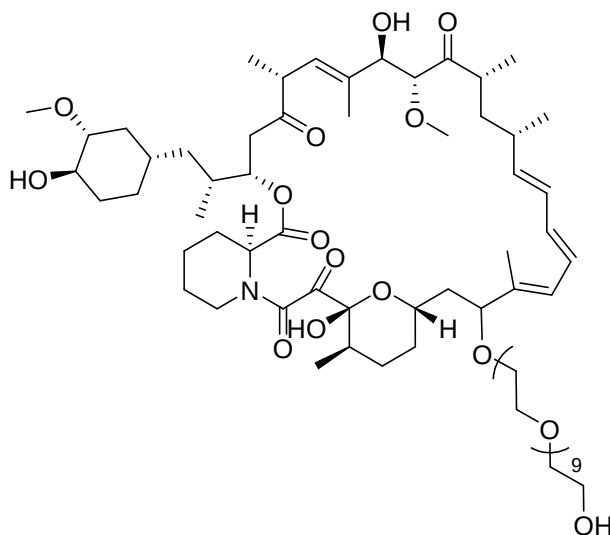
Temperatura : 35 °C

[00445] I-65: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1142,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,42 – 6,18 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 14,9, 10,1$ Hz, 1H), 5,93 (dd, $J = 23,9, 11,0$ Hz, 1H), 5,54 – 4,89 (m, 6H), 4,80 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,80 – 3,66 (m, 5H), 3,63 – 3,48 (m, 11H), 3,47 – 3,21 (m, 11H), 2,99 – 2,47 (m, 6H), 2,38 – 2,15 (m, 3H), 2,14 – 1,85 (m, 5H), 1,84 – 1,64 (m, 12H), 1,46 (dd, $J = 28,7, 18,7$ Hz, 5H), 1,35 – 1,15 (m, 7H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,66 (dd, $J = 23,7, 11,8$ Hz, 1H).

[00446] I-64: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1142,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,34 – 5,86 (m, 4H), 5,41 (ddd, $J = 54,0, 26,4, 18,2$ Hz, 2H), 5,16 (dd, $J = 9,6, 5,0$ Hz, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,20 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,14 – 4,02 (m, 1H), 3,93 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,87 – 3,72 (m, 1H), 3,64 (d, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,57 – 3,36 (m, 14H), 3,36 – 3,22 (m, 8H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 2,92–2,33 (m, 8H), 2,32 – 2,11 (m, 3H), 2,11 – 1,85 (m, 5H), 1,82 – 1,63 (m, 11H), 1,48 – 1,25 (m, 9H), 1,09 – 0,72 (m, 18H), 0,66 – 0,50 (m, 1H).

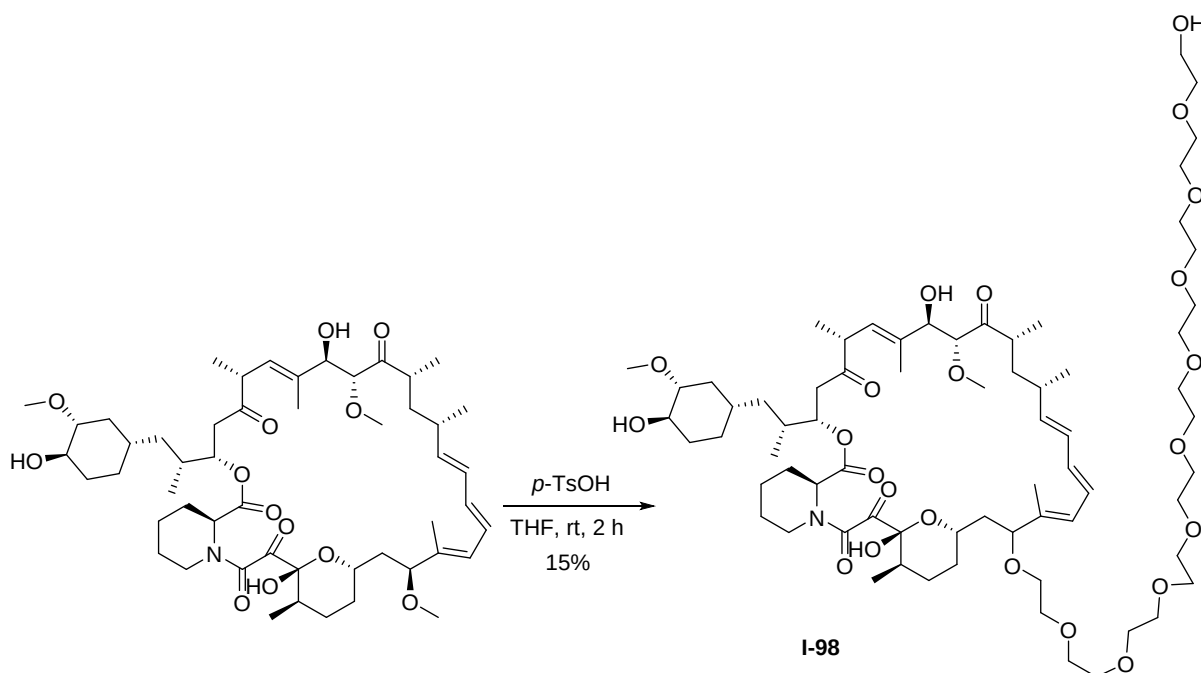
[00447] Ejemplo 31: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,48R,49S,50R,51R,53S,55S,58S,59R,60R,69R)-59,69-dihidroxi-57-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-58-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-60-metoxi-48,49,50,51,61,62-hexametil-80,81-dioxa-70-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(61),26(62)-tetraeno-63,64,65,66,67-pentona (I-98):



I-98

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,48R,49S,50R,51R,53S,55S,58S,59R,60R,69R)-59,69-dihidroxi-57-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-58-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-60-metoxi-48,49,50,51,61,62-hexametil-80,81-dioxa-70-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(61),26(62)-tetraeno-63,64,65,66,67-pentona (I-98):

[00448] A una solución de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,47 g, 2,73 mmol) en THF (15 ml) se le añadió 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etanol (2,51 g, 5,47 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. A continuación, la reacción se vertió en una solución acuosa fría de NaHCO₃ que luego se extrajo con EtOAc. Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN: agua pura = 7:3) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 48R, 49S, 50R, 51R, 53S, 55S, 58S, 59R, 60R, 69R) -59,69-dihidroxi-57-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-58-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hidroxi-3-metoxi ciclohexil] -1-metil-etil] -60-metoxi-48,49,50,51,61,62-hexametil-80,81-dioxa-70-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (61), 26 (62)) -tetraeno-63,64,65,66,67-pentona (**I-98**: 115 mg, rendimiento del 15%) como un aceite espeso. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1362,9 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,40 – 5,83 (m, 4H), 5,55-5,35 (m, 2H), 5,32 – 5,03 (m, 2H), 4,31 – 4,10 (m, 1H), 3,93 (dd, *J* = 70,7, 6,3 Hz, 1H), 3,78 – 3,15 (m, 53H), 2,97 – 2,41 (m, 5H), 2,32 (s, 2H), 2,15 – 1,55 (m, 18H), 1,52 – 1,16 (m, 10H), 1,14 – 0,81 (m, 18H), 0,73 – 0,58 (m,

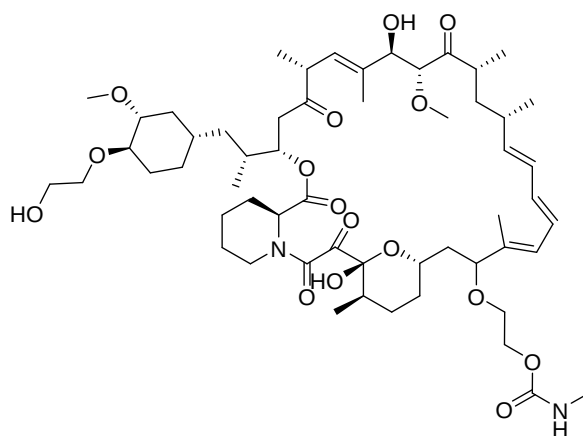
1H).

[00449] Ejemplo 32: Síntesis de 2-

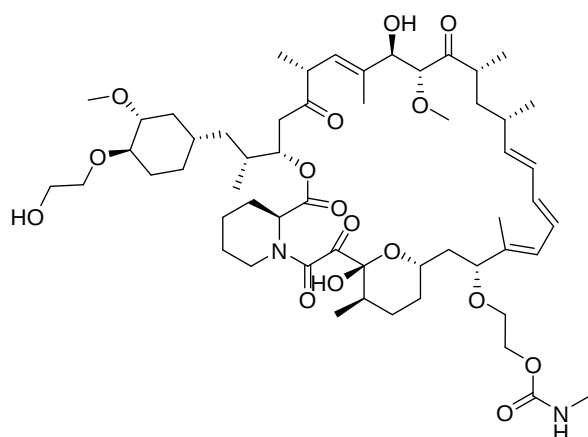
**[[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,55R)-44,55-dihidroxi-43-
[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-
33,34,35,36,46,47-hexametil-48,49,50,51,52-pentaoxo-67,68-dioxa-57-
azatriciclohexatriaconta-22,24,26(46),27(47)-tetraen-42-il]oxi]etil N-metilcarbamato (I-
81) y**

**2-[[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42R,43S,44R,45R,55R)-44,55-
dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-
metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-48,49,50,51,52-pentaoxo-67,68-dioxa-57-
azatriciclohexatriaconta-22,24,26(46),27(47)-tetraen-42-il]oxi]etil N-metilcarbamato (I-
74) y**

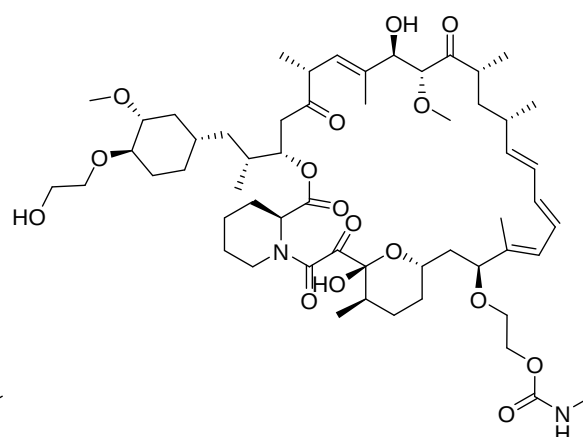
**2-[[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,55R)-44,55-
dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-
metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-48,49,50,51,52-pentaoxo-67,68-dioxa-57-
azatriciclohexatriaconta-22,24,26(46),27(47)-tetraen-42-il]oxi]etil N-metilcarbamato (I-
75):**



I-81

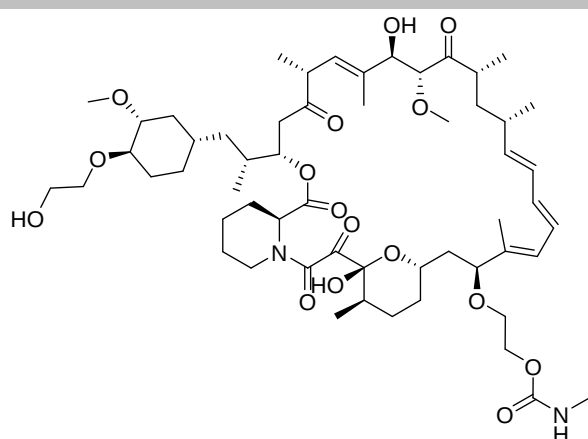
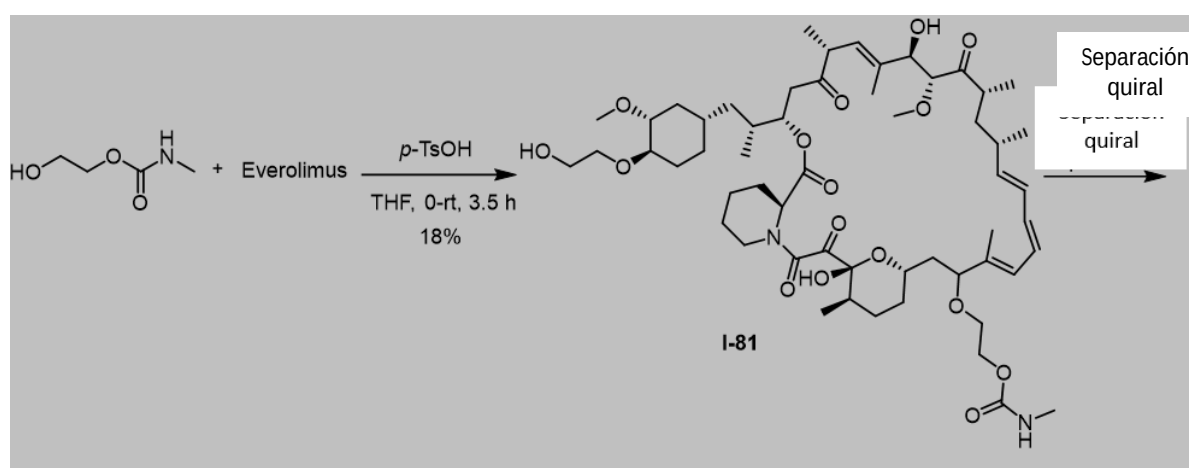


I-74

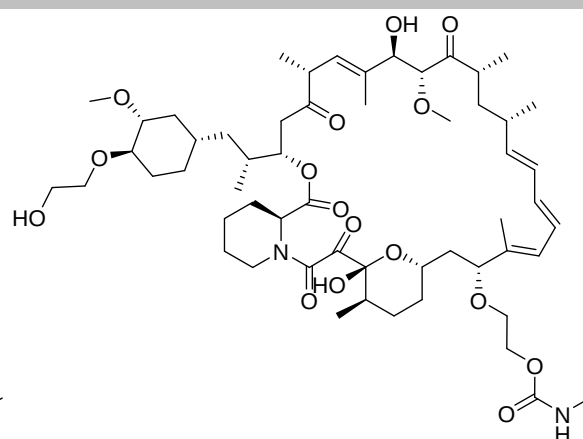


I-75

Esquema sintético:



I-75



I-74

Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de 2-[[[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,55R)-44,55-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-48,49,50,51,52-pentaoxo-67,68-dioxa-57-azatriciclohexitriaconta-22,24,26(46),27(47)-tetraen-42-il]oxi]etil N-metilcarbamato (I-

81):

[00450] A una solución desgasificada de everolimus (0,5 g, 0,52 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se le añadió ácido p-toluenosulfónico (0,45 g, 2,61 mmol) y 2 -hidroxietil N-metilcarbamato (2,80 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h bajo N₂, luego se calentó a 23 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla se vertió en NaHCO₃ saturado (40 ml) que se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 2), salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH = 10: 1) y luego se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN: H₂O = 7: 3) para proporcionar 2 - [[(22E, 24E, 26E, 27E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 43S, 44R, 45R, 55R) -44,55-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2- hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-48,49,50,51,52-pentaoxo-67,68 -dioxo-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (46), 27 (47) -tetraen-42-il] oxi] etil N-metilcarbamato (**I-81**: 100 mg, rendimiento del 18%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, m/z): 1067,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,50-5,91 (m, 4H), 5,58 – 4,97 (m, 4H), 4,70 (s, 1H), 4,51 (d, J = 40,4 Hz, 1H), 4,33 – 4,02 (m, 3H), 3,93 – 3,62 (m, 6H), 3,61 – 3,00 (m, 13H), 2,86 – 2,46 (m, 6H), 2,40 – 2,22 (m, 2H), 2,18-1,69 (m, 22H), 1,58-1,25 (m, 7H), 1,24 – 0,79 (m, 18H), 0,79 – 0,62 (m, 1H).

Paso 2: Síntesis de 2-

[[[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,55R)-44,55-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-48,49,50,51,52-pentaoxo-67,68-dioxo-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(46),27(47)-tetraen-42-il]oxi]etil N-metilcarbamato (I-75) y 2-[[[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42R,43S,44R,45R,55R)-44,55-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-48,49,50,51,52-pentaoxo-67,68-dioxo-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(46),27(47)-tetraen-42-il]oxi]etil N-metilcarbamato (I-74):

[00451] 120 mg de 2 - [[[(22E, 24E, 26E, 27E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 43S, 44R, 45R, 55R) -44,55-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-33,34,35,36,46, 47-hexametil-48,49,50,51,52-pentaoxo-67,68-dioxo-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (46), 27 (47) -tetraen-42-il] oxi] etil N -metilcarbamato se purificó mediante HPLC quiral preparativa y los epímeros resultantes se

purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: DCM: EtOAc: MeOH = 3:3:1:0,6) para proporcionar 2 - [[(22E, 24E, 26E, 27E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 42S, 43S, 44R, 45R, 55R) -44,55-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-48,49,50,51,52-pentaoxo-67,68-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (46), 27 (47) -tetraen-42-il] oxi] etil N-metilcarbamato (**I-75**: 18 mg, 15% de rendimiento) y 2 - [[(22E, 24E, 26E, 27E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 42R, 43S, 44R, 45R, 55R) -44,55-dihidroxi-43 - [(1R) -2- [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-48,49,50,51,52-pentaoxo-67,68-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (46), 27 (47) -tetraen-42-il] oxi] etil N-metilcarbamato (**I-74**: 20 mg, rendimiento del 16%), ambos como sólidos blancos.

[00452] Método de separación quiral:

| | |
|----------------------------|-----------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC |
| Tamaño de la columna | : 5,0 cm D.I. × 25 cm L |
| Concentración de solución: | 2,4 mg/ml |
| Inyección | : 8 ml |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 60/40 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 30 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |

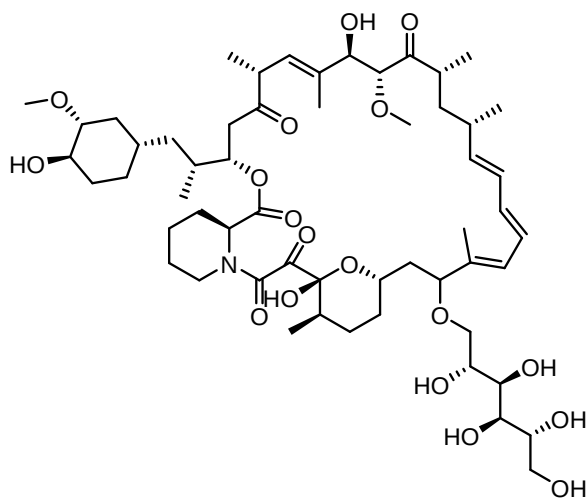
[00453] **I-75**: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1067,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,33 (dt, $J = 24,4, 14,6$ Hz, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,0, 9,9$ Hz, 1H), 5,93 (dd, $J = 24,5, 10,6$ Hz, 1H), 5,52 (dd, $J = 15,0, 8,8$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,35 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,29 – 4,07 (m, 3H), 3,93 – 3,63 (m, 6H), 3,62 – 3,47 (m, 3H), 3,46 – 3,25 (m, 11H), 3,23 – 3,01 (m, 3H), 2,79 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 2,74 – 2,62 (m, 2H), 2,57 (dd, $J = 16,5, 6,4$ Hz, 1H), 2,34 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 2,25 – 2,19 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,93 (dd, $J = 30,0, 22,7$ Hz, 5H), 1,83 – 1,65 (m, 7H), 1,55 – 1,42 (m, 5H), 1,28 (s, 6H), 1,15 – 0,83 (m, 18H), 0,72 (dd, $J = 23,6, 12,0$ Hz, 1H).

[00454] **I-74**: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1067,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,50-5,95 (m, 4H), 5,60 – 4,96 (m, 5H), 4,59 – 3,96 (m, 4H), 3,95 – 3,66 (m, 6H), 3,64 – 2,97 (m, 15H), 2,95 – 2,65 (m, 6H), 2,59 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,51 – 1,95 (m, 5H), 1,78 (q, $J = 6,8$ Hz, 12H), 1,55 – 1,29 (m, 11H), 1,15 – 0,83 (m, 18H), 0,69 (dd, $J = 23,6, 11,5$ Hz, 1H).

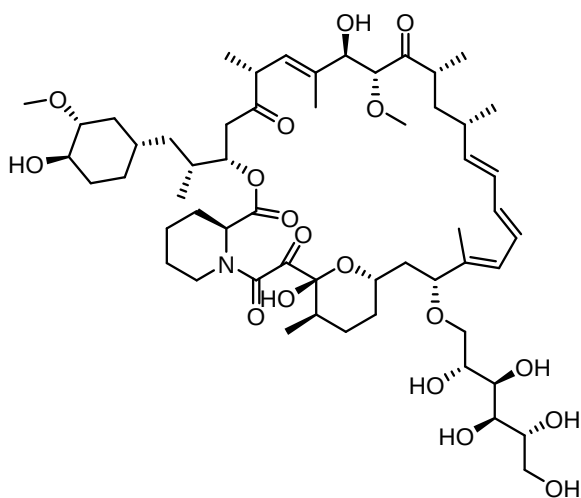
[00455] Ejemplo 33: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,40S,41R,42R,55R)-41,55-dihidroxi-40-

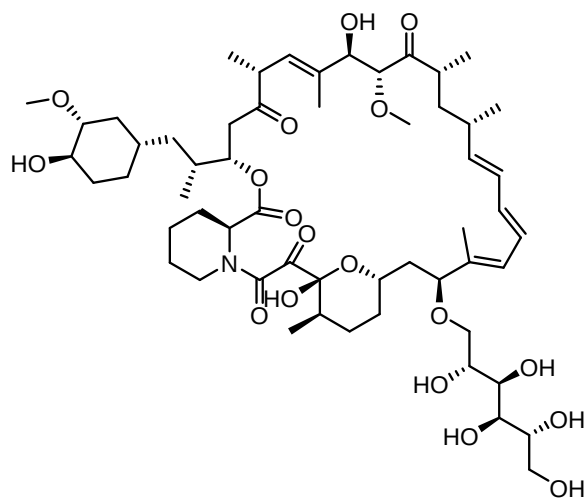
[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-42-metoxi-30,31,32,33,43,44-hexametil-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexoxi]-70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(43),26(44)-tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (I-63) y (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39R,40S,41R,42R,55R)-41,55-dihidroxi-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-42-metoxi-30,31,32,33,43,44-hexametil-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexoxi]-70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(43),26(44)-tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (I-57) y (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39S,40S,41R,42R,55R)-41,55-dihidroxi-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-42-metoxi-30,31,32,33,43,44-hexametil-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexoxi]-70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(43),26(44)-tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (I-58):



I-63

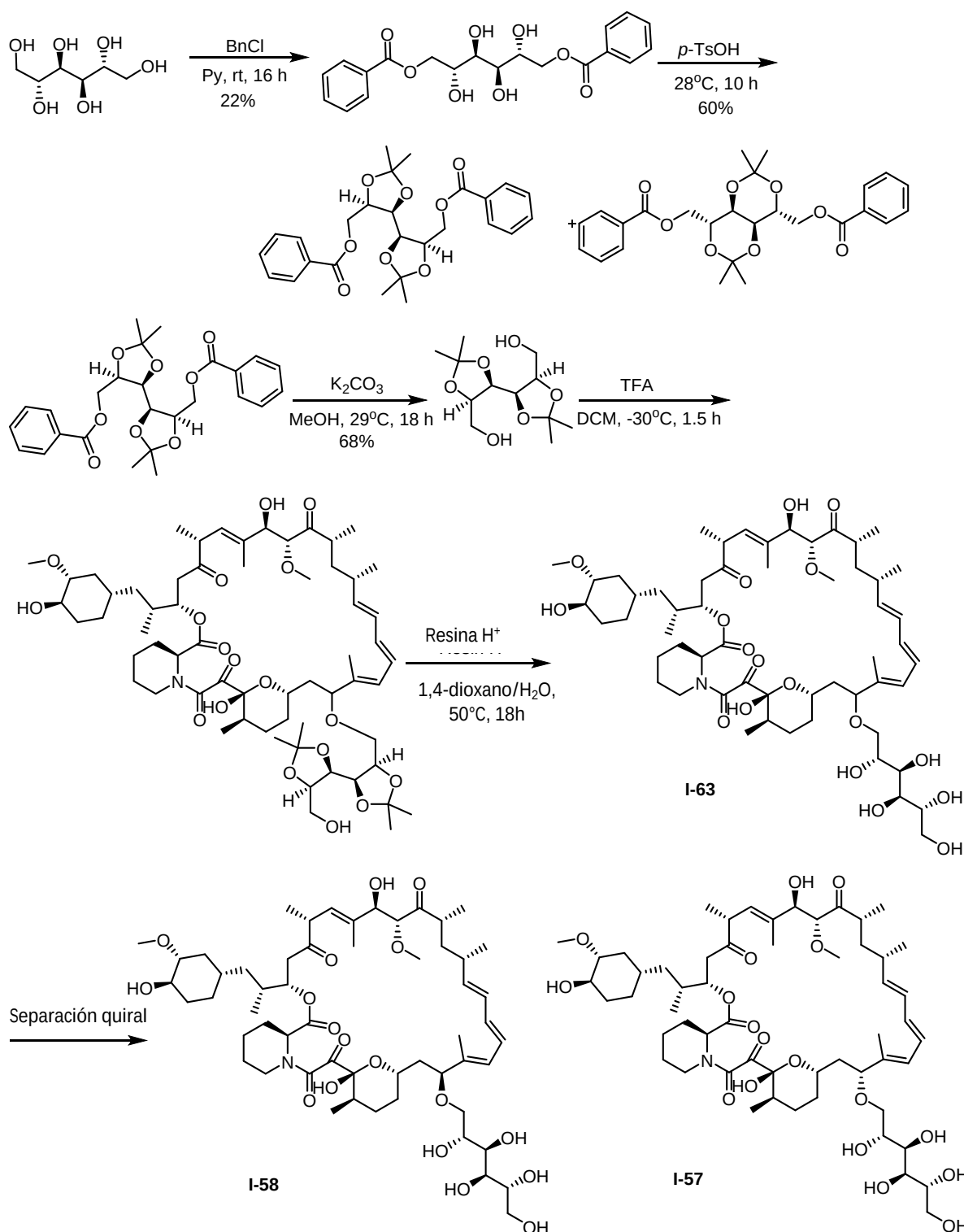


I-57



I-58

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tetrahidroxihexano-1,6-diil dibenzoato:

[00456] A una solución de (2R, 3R, 4R, 5R) -hexano-1,2,3,4,5,6-hexaol (10,0 g, 54,89 mmol, 1,0 eq) en piridina (25,39 g, 548,9 mmol, 10,0 eq) a 0°C se añadió cloruro de bencilo (7,72 g, 54,89 mmol, 1,0 eq). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con DCM (150 ml x 3). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de fase inversa (CH₃CN:H₂O = 40%~60% de rendimiento) para producir (2R, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5-tetrahidroxihexano-1,6-diil dibenzoato (4,7 g, rendimiento del 22%) como un sólido blanco.

ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 391,1 [M+H]⁺. ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 – 8,00 (m, 4H), 7,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 5,09 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,60 – 4,48 (m, 4H), 4,28 (dd, *J* = 11,2, 6,2 Hz, 2H), 3,87 (dt, *J* = 6,1, 5,3 Hz, 2H), 3,77 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H).

Paso 2: Síntesis de ((4R,4'R,5R,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi(1,3-dioxolano)-5,5'-diil)bis(metileno) dibenzoato y ((4R,4aR,8R,8aR)-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-[1,3]dioxino[5,4-d][1,3]dioxina-4,8-diil)bis(metileno) dibenzoato:

[00457] Una solución de [(2R, 3R, 4R, 5R)-6-benzoiloxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-hexil] benzoato (5 g, 12,81 mmol) y p-TsOH (1, 22 g, 6,40 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (50 ml) se agitó a 28 ° C durante 10 h. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc:PE = 1:10 a 1:2) para proporcionar tanto [(4R, 5R) -5 - [(4R, 5R) -5- (benzoiloximetil) -2,2- benzoato de dimetil-1,3-dioxolan-4-il] -2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil (2,4 g, 40% de rendimiento) y [(4R, 4aR, 8R, 8aR) -4- (benzoiloximetil) -2,2,6,6-tetrametil-4,4a, 8,8a-tetrahidro- [1,3] dioxino [5,4-d] [1,3] dioxin-8 -il] metil benzoato 1,2 g, 20% de rendimiento) como sólidos blancos. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 493,2 [M+Na]⁺.

[00458] Benzoato de [(4R,5R)-5-[(4R, 5R) -5- (benzoiloximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] -2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metilo: ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,98 (dd, *J* = 11,6, 4,5 Hz, 4H), 7,67 (dd, *J* = 11,7, 4,3 Hz, 2H), 7,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 4,42 – 4,33 (m, 4H), 4,08 – 3,94 (m, 4H), 1,33 (s, 6H), 1,26 (s, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,52, 133,44, 129,47, 129,15, 128,78, 100,61, 67,89, 67,60, 64,25, 24,24, 23,45.

[00459] Benzoato de [(4R,4aR,8R,8aR)-4-(benzoiloximetil)-2,2,6,6-tetrametil-4,4a,8,8a-tetrahidro-[1,3]dioxino[5,4-d][1,3]dioxin-8-il]metil: ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,03 – 7,92 (m, 4H), 7,67 (dd, *J* = 10,6, 4,3 Hz, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 4,57 (dd, *J* = 11,1, 5,9 Hz, 2H), 4,53 – 4,44 (m, 4H), 4,39 (dd, *J* = 11,5, 7,3 Hz, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,29 (s, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,45, 133,42, 129,52, 129,17, 128,75, 108,39, 74,49, 73,77, 64,17, 27,04, 25,27.

Paso 3: Síntesis de ((4R,4'R,5R,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi(1,3-dioxolano)-5,5'-

diil)dimetanol:

[00460] Una mezcla de Benzoato de [(4R, 5R)-5-[(4R, 5R)-5-(benzoiloximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] -2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil (8,5 g, 18,07 mmol) y K₂CO₃ (7,48 g, 54,20 mmol) en THF (25 mL) y CH₃OH (25 mL) se agitó a 29 °C durante 18 h. La reacción se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/PE = 1:1) para producir [(4R, 5R) -5 - [(4R, 5R) -5- (hidroximetil) -2,2-dimetil- 1,3-dioxolan-4-il] -2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metanol (3,2 g, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 285,1 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,73 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,55 – 3,35 (m, 6H), 1,29 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Paso 4: Síntesis de (25E,27E,29E,30E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,49R,50R,61R)-49,61-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-43-[[[(4R,5R)-5-[(4R,5R)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-50-metoxi-34,35,36,37,51,52-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-25,27,29(51),30(52)-tetraeno-53,54,55,56,57-pentona:

[00461] A una solución de rapamicina (0,5 g, 0,547 mol) en DCM (16 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,2 ml) a -40 °C. Después de agitar durante 10 minutos Se añadió [(4R, 5R) -5 - [(4R, 5R) -5- (hidroximetil) -2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] -2,2-dimetil- 1,3-dioxolan-4-il] metanol (0,43 g, 1,64 mmol) y la reacción se agitó a -30 °C durante 1,5 h, luego se diluyó con DCM (10 mL) y se vertió en una solución acuosa fría de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN/H₂O = 7:3) para proporcionar (25E, 27E, 29E, 30E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 44S, 49R, 50R, 61R) - 49,61-dihidroxi-44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -43 - [[[(4R , 5R) -5 - [(4R, 5R) -5- (hidroximetil) -2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] -2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-50-metoxi-34,35,36,37,51,52-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-25,27,29 (51), 30 (52) -tetraeno-53 , 54,55,56,57-pentona (150 mg, rendimiento del 24%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1166,4 [M+Na]⁺. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,52 – 5,69 (m, 4H), 5,48 – 5,10 (m, 4H), 4,51 (d, *J* = 40,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,94 (dd, *J* = 26,3, 5,8 Hz, 4H), 3,52 – 3,12 (m, 13H), 2,98 – 2,45 (m, 8H), 2,41 – 2,17 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,76 (dt, *J* = 29,0, 14,4 Hz, 15H), 1,50 – 1,31 (m, 24H), 1,14 – 0,77 (m, 18H), 0,62 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H).

Paso 5: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,40S,41R,42R,55R)-

41,55-dihidroxi-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-42-metoxi-30,31,32,33,43,44-hexametil-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexoxi]-70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(43),26(44)-tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (I-63):

[00462] A una solución de (25E, 27E, 29E, 30E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 44S, 49R, 50R, 61R) -49,61-dihidroxi-44 - [(1R) - 2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -43 - [[(4R, 5R) -5 - [(4R, 5R) -5- (hidroximetil) -2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] -2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metoxi] -50-metoxi-34,35,36, 37,51,52-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-25,27,29(51), 30 (52) -tetraeno-53,54,55,56,57-pentona (500 mg, 0,437 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y H₂O (6 mL) se añadió Dowex 50W-X8 (1,0 g) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 24 h, luego se filtró y purificó por fase inversa. cromatografía (C18, CH₃CN:H₂O = 4: 6) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 30R, 31S, 32R, 33R, 35S, 37S, 40S, 41R, 42R, 55R) -41,55-dihidroxi 40 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -42-metoxi-30,31,32,33,43, 44-hexametil-39 - [(2R, 3R, 4R, 5R) -2,3,4,5,6-pentahidroxihexoxi] -70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (43), 26 (44) -tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (I-63: 70 mg, rendimiento del 15%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1086,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,51 – 5,91 (m, 4H), 5,61 – 4,98 (m, 5H), 4,24 (d, J = 22,2 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 34,1, 28,6 Hz, 9H), 3,59 – 3,17 (m, 19H), 3,00 – 2,49 (m, 5H), 2,38 – 2,22 (m, 1H), 2,05 (d, J = 33,7 Hz, 3H), 1,82 – 1,68 (m, 11H), 1,29 (ddd, J = 46,4, 34,9, 8,8 Hz, 12H), 1,09 – 0,77 (m, 18H), 0,70 – 0,56 (m, 1H).

Paso 6: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39S,40S,41R,42R,55R)-41,55-dihidroxi-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-42-metoxi-30,31,32,33,43,44-hexametil-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexoxi]-70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(43),26(44)-tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (I-58) y (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39R,40S,41R,42R,55R)-41,55-dihidroxi-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-42-metoxi-30,31,32,33,43,44-hexametil-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexoxi]-70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(43),26(44)-tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (I-57):

[00463] [00463] 90 mg de (21E, 23E, 25E, 26E, 30R, 31S, 32R, 33R, 35S, 37S, 40S, 41R, 42R, 55R) -41,55-dihidroxi-40 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -42-metoxi-30,31,32,33,43,44-hexametil-39 - [(2R, 3R, 4R, 5R) -2,3,4,5,6-

pentahidroxihexoxi] -70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (43), 26 (44) - tetraeno-45, 46,47,48,49-pentona se purificó mediante HPLC quiral preparativa y los epímeros resultantes se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: DCM:EtOAc:MeOH = 3:3:1:1) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 30R, 31S, 32R, 33R, 35S, 37S, 39S, 40S, 41R, 42R, 55R) -41,55-dihidroxi-40 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4 -hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -42-metoxi-30,31,32,33,43,44-hexametil-39 - [(2R, 3R, 4R, 5R) -2, 3,4,5,6-pentahidroxihexoxi] -70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (43), 26 (44) -tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (**I-58**: 15 mg, 17%) y (21E, 23E, 25E, 26E, 30R, 31S, 32R, 33R, 35S, 37S, 39R, 40S, 41R, 42R, 55R) -41,55-dihidroxi-40- [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -42-metoxi-30,31,32,33 , 43,44-hexametil-39 - [(2R, 3R, 4R, 5R) -2,3,4,5,6-pentahidroxihexoxi] -70,71-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (43), 26 (44) -tetraeno-45,46,47,48,49-pentona (**I-57**: 8 mg, rendimiento del 9%), ambos como sólidos blancos.

[00464] Método de análisis quiral:

| | |
|-----------------------|---------------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC-3 (IC30CE-NJ008) |
| Tamaño de la columna: | 0,46 cm D.I. × 25 cm L |
| Inyección | : 50,0 ul |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 50/50 (V/V) |
| Caudal | : 0,8 ml / min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |
| Equipo de HPLC | : Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-06 |

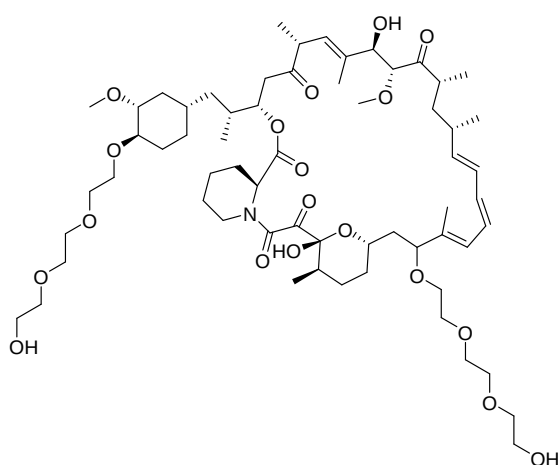
[00465] **I-58**: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1086,3 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,45 – 5,93 (m, 4H), 5,59 – 4,88 (m, 5H), 4,23 (d, J = 26,4 Hz, 1H), 4,00 – 3,48 (m, 14H), 3,46 – 3,23 (m, 11H), 2,93 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,79 – 2,49 (m, 3H), 2,38 – 1,84 (m, 8H), 1,66 (t, J = 14,8 Hz, 9H), 1,50 – 1,17 (m, 11H), 1,16 – 0,79 (m, 18H), 0,64 (dd, J = 23,7, 11,8 Hz, 1H).

[00466] **I-57**: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1086,3 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,49- 5,98 (m, 4H), 5,52- 5,11 (m, 5H), 4,32- 4,23 (m, 1H), 4,08 – 3,11 (m, 14H), 3,05 – 2,43 (m, 9H), 2,37 – 1,95 (m, 8H), 1,91 – 1,53 (m, 17H), 1,46 – 0,54 (m, 30H).

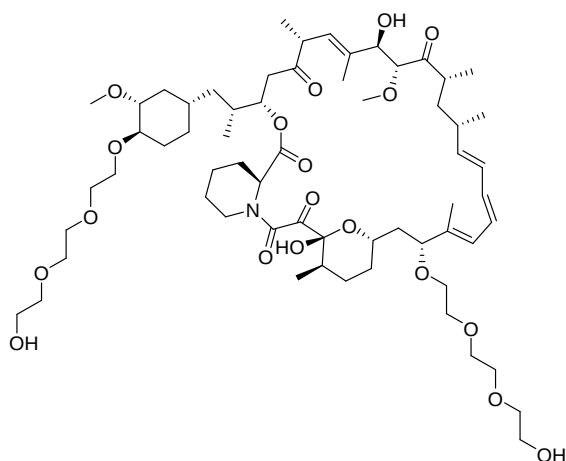
[00467] Ejemplo 34: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,50S,51R,52R,61R)-51,61-dihidroxi-49-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-52-metoxi-40,41,42,43,53,54-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(53),26(54)-tetraeno-55,56,57,58,59-

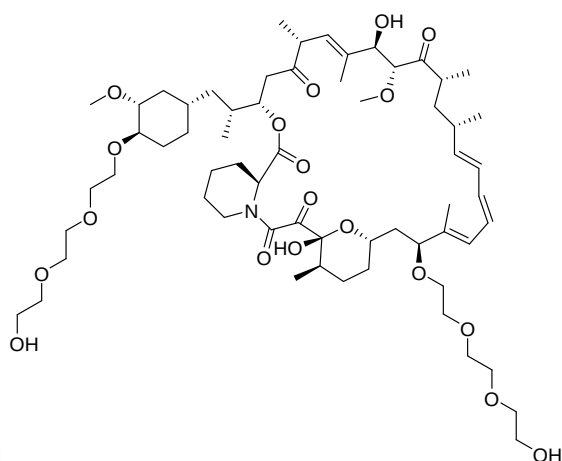
pentona (I-78) y (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,49R,50S,51R,52R,61R)-51,61-dihidroxi-49-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-52-metoxi-40,41,42,43,53,54-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(53),26(54)-tetraeno-55,56,57,58,59-pentona (I-72) y (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,49S,50S,51R,52R,61R)-51,61-dihidroxi-49-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-52-metoxi-40,41,42,43,53,54-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(53),26(54)-tetraeno-55,56,57,58,59-pentona (I-73):



I-78



I-72



I-73

Esquema sintético:

[00468] A una solución de 2-(2-hidroxietoxi)etanol (50 g, 471,2 mmol) en piridina (49,6 mL) a 0 °C se le añadió terc-butil-cloro-difenil-silano (30 g, 109,2 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 1 h, luego se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc:PE = 1:8) para proporcionar 2- [2- [terc-butil (difenil) silil] oxietoxi] etanol (29,9 g, rendimiento del 80%) como un incoloro petróleo. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 367,2 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 – 7,64 (m, 4H), 7,46 – 7,33 (m, 6H), 3,81 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,73 – 3,66 (m, 2H), 3,63 – 3,54 (m, 4H), 2,32 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 1,06 (s, 9H).

Paso 2: Síntesis de 2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]etil trifluorometanosulfonato:

[00469] A una solución de 2- [2- [terc-butil (difenil) silil] oxietoxi] etanol (7,6 g, 22 mmol) y DIPEA (5,76 mL) en DCM (50 mL) a 0 °C, bajo N₂, se añadió 1,1-difluoroetanosulfonato de trifluorometilsulfonil (3,92 ml). La mezcla se diluyó luego con DCM (150 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (150 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-[2-[terc-butil (difenil) silil] oxietoxi] etil trifluorometanosulfonato (10,21 g, rendimiento del 97%) como un aceite marrón que se usó sin ninguna purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69-7,66 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 6H), 4,58 (t, *J* = 4,8Hz, 2H), 3,83-3,80 (m, 4H), 3,64-3,61 (t, *J* = 5,6Hz, 2H), 1,05 (s, 9H).

Paso 3: Síntesis de (35E,37E,39E,40E,50R,51S,52R,53R,55S,57S,59S,60S,61R,62R,71R)-60-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]etoxi]etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-61,71-dihidroxi-59,62-dimetoxi-50,51,52,53,63,64-hexametil-81,82-dioxa-73-azatriciclohexatriaconta-35,37,39(63),40(64)-tetraeno-65,66,67,68,69-pentona:

[00470] Una mezcla de everolimus (2 g, 2,09 mmol), 2- [2- [terc-butil (difenil) silil] oxietoxi] etil trifluorometanosulfonato (9,95 g, 20,87 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (5,82 mL) en tolueno (50 mL) se agitó a 60 °C durante 18 h, luego se vertió en NaHCO₃ saturado helado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (40 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 3) y salmuera (50 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 5:1 a 3:1) para proporcionar (35E, 37E, 39E, 40E, 50R, 51S, 52R, 53R, 55S, 57S, 59S, 60S, 61R, 62R, 71R) -60 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- [2- [2- [2- [terc-butil (difenil) silil] oxietoxi] etoxi] etoxi] -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -61,71-dihidroxi-59,62-dimetoxi-50,51,52,53,63,64-

hexametil-81,82-dioxa-73-azatriciclohexatriaconta-35,37,39(63),40(64)-tetraeno-65,66,67,68,69-pentona (1,7 g, rendimiento del 63%) como un sólido amarillo. ESI-MS (EI^+ , m/z): 1307,5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Paso 4: Síntesis de (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-44,47-dimetoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(48),27(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona:

[00471] A una solución de (35E, 37E, 39E, 40E, 50R, 51S, 52R, 53R, 55S, 57S, 59S, 60S, 61R, 62R, 71R) -60 - [(1R) -2 - [(1S, 3R , 4R) -4- [2- [2- [2- [terc-butil (difenil) silil] oxietoxi] etoxi] etoxi] -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -61,71-dihidroxi -59,62-dimetoxi-50,51,52,53,63,64-hexametil-81,82-dioxa-73-azatriciclohexatriaconta-35,37,39 (63), 40 (64) -tetraeno-65,66 A 67,68,69-pentona (322 mg, 0,251 mmol) en THF (10 ml) se le añadió piridina HF (248,5 mg, 2,51 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 3 h, luego se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetona: PE = 1:3) para proporcionar (22E, 24E, 26E, 27E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 44S, 45S, 46R, 47R , 56R) -46,56-dihidroxi-45 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] -3-metoxi ciclohexil] -1-metil-etil] -44,47-dimetoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (48), 27 (49) -tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (114 mg, 44% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ESI-MS (EI^+ , m/z): 1069,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Paso 5: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,50S,51R,52R,61R)-51,61-dihidroxi-49-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-52-metoxi-40,41,42,43,53,54-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(53),26(54)-tetraeno-55,56,57,58,59-pentona (I-78):

[00472] Una mezcla de (22E, 24E, 26E, 27E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 44S, 45S, 46R, 47R, 56R) -46,56-dihidroxi-45 - [(1R) -2- [(1S, 3R, 4R) -4- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] -3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-44,47-dimetoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (48), 27 (49) -tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (0 , 95 g, 0,908 mmol), 2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etanol (2 ml) y ácido p-toluenosulfónico (0,78 g, 4,54 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado enfriado con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se concentraron y purificaron mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O = 6,5:1) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 40R, 41S, 42R, 43R, 45S, 47S, 50S, 51R, 52R, 61R) -51,61-dihidroxi-49- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] -50 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -52-metoxi-40,41,42,43,53,54-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-21,23, 25 (53), 26 (54) -tetraeno-55,56,57,58,59-pentona (**I-78**: 0,317 g, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, m/z): 1186,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,39-5,95 (m, 4H), 5,59-5,34 (m, 2H), 5,26-5,09 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,29-4,15 (m, 1H), 4,00-3,49 (m, 28H), 3,48-3,34 (m, 9H), 3,16-3,0 (m, 4H), 2,80-2,52 (m, 3H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,07-1,88 (m, 4H), 1,79-1,72 (m, 5H), 1,66(s, 3H), 1,51-1,38 (m, 4H), 1,37-1,22 (m, 7H), 1,21-0,84 (m, 20H), 0,76-0,64 (m, 1H).

Paso 6: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,49S,50S,51R,52R,61R)-51,61-dihidroxi-49-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]etoxi]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-52-metoxi-40,41,42,43,53,54-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(53),26(54)-tetraeno-55,56,57,58,59-pentona (I-73**) y (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,49R,50S,51R,52R,61R)-51,61-dihidroxi-49-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]etoxi]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-52-metoxi-40,41,42,43,53,54-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(53),26(54)-tetraeno-55,56,57,58,59-pentona (**I-72**):**

[00473] 330 mg de (21E, 23E, 25E, 26E, 40R, 41S, 42R, 43R, 45S, 47S, 50S, 51R, 52R, 61R) -51,61-dihidroxi-49- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] -50 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] -3-metoxi ciclohexil] -1-metil-etil] -52-metoxi-40,41,42,43,53,54-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (53), 26 (54) -tetraeno-55,56,57,58,59-pentona se purificó mediante HPLC quiral preparativa y los epímeros resultantes se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:DCM:EtOAc:MeOH = 3:3:1:1) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 40R, 41S, 42R, 43R, 45S, 47S, 49S, 50S, 51R, 52R, 61R) -51,61-dihidroxi-49- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] -50 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] -3-metoxi-ciclohexil] -1- metil-etil] -52-metoxi-40,41,42,43,53,54-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (53), 26 (54) -tetraeno-55 , 56,57,58,59-pentona (**I-73**: 77 mg, 23% de rendimiento) y (21E, 23E, 25E, 26E, 40R, 41S, 42R, 43R, 45S, 47S, 49R, 50S,

51R, 52R, 61R) -51,61-dihidroxi-49- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] -50 - [(1R) -2- [(1S, 3R, 4R) -4- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -52-metoxi-40,41,42 , 43,53,54-hexametil-72,73-dioxa-62-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (53), 26 (54) -tetraeno-55,56,57,58,59-pentona (**I-72**: 50 mg, 15% de rendimiento), ambos como sólidos blancos.

[00474] Método de separación quiral:

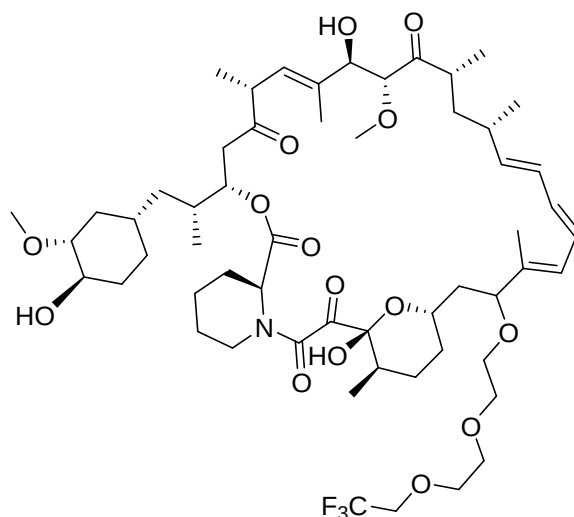
| | |
|----------------------------|-----------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC |
| Tamaño de la columna | : 2,5 cm D.I. × 25 cm L |
| Concentración de solución: | 6,5 mg/ml |
| Inyección | : 7 ml |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 60/40 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 40 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |

[00475] **I-73**: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1186,6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,42 – 6,06 (m, 3H), 5,92 (dd, $J = 29,5, 10,8$ Hz, 1H), 5,55 – 5,37 (m, 2H), 5,26 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,23 (d, $J = 24,9$ Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,81 – 3,22 (m, 36H), 3,19 – 2,99 (m, 3H), 2,78 – 2,48 (m, 3H), 2,33 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,10 – 1,87 (m, 5H), 1,76 – 1,55 (m, 13H), 1,46 (s, 4H), 1,39 – 1,18 (m, 5H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,71 (dd, $J = 23,5, 11,7$ Hz, 1H).

[00476] **I-72**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,42 – 5,92 (m, 4H), 5,61 – 5,04 (m, 5H), 4,24 (d, $J = 53,9$ Hz, 2H), 3,99 (dd, $J = 13,8, 6,9$ Hz, 1H), 3,83 – 2,90 (m, 36H), 2,75 – 2,46 (m, 3H), 2,16 (ddd, $J = 109,4, 53,2, 24,9$ Hz, 7H), 1,86 – 1,69 (m, 7H), 1,52 – 1,16 (m, 17H), 1,15 – 0,80 (m, 18H), 0,66 (dd, $J = 23,9, 11,6$ Hz, 1H).

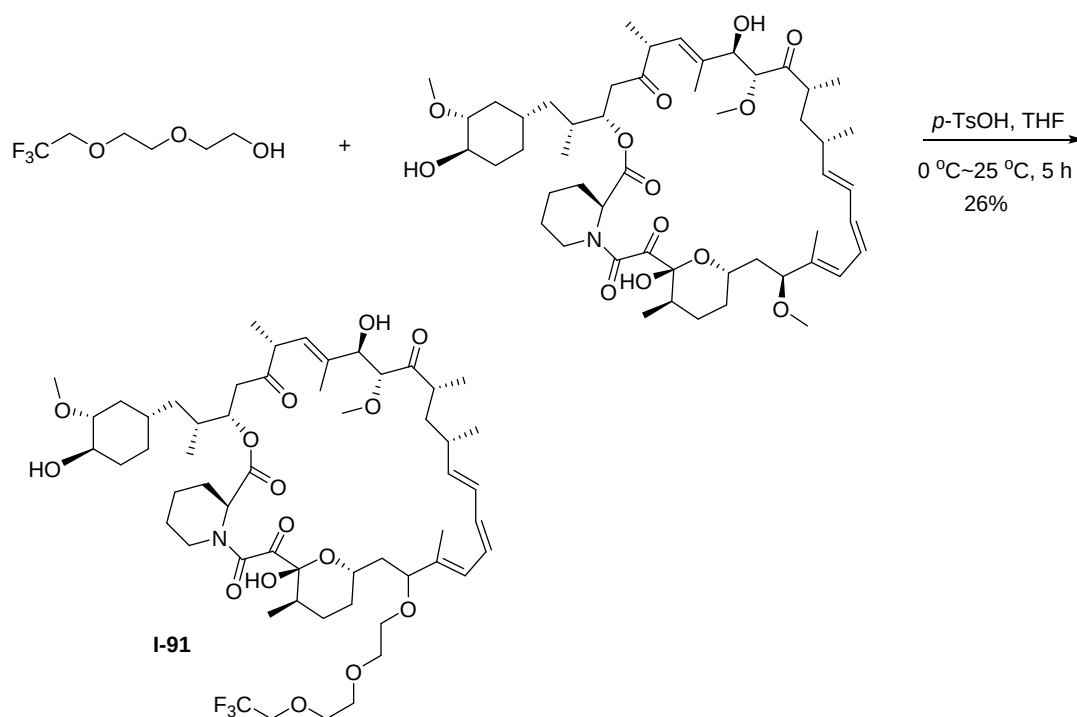
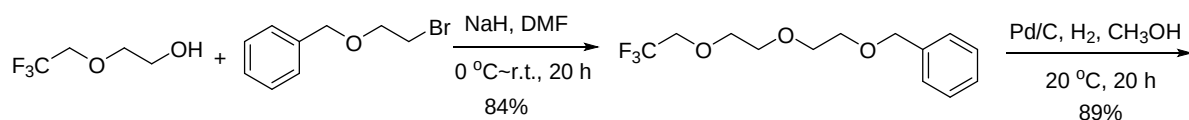
[00477] Ejemplo 35: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-91**):



I-91

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoximetilbenceno:

[00478] A una suspensión de hidruro de sodio (12,49 g, 520,5 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió 2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etanol (5 g, 34,7 mmol) en DMF (10 mL) bajo atmósfera de N₂ a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h, luego se añadió gota a gota 2-

bromoetoximetilbenceno (18,66 g, 86,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 3), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 25:1 a 20:1) para proporcionar 2- [2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etoxi] etoximetilbenceno (8,1 g, rendimiento del 84%) como líquido incoloro. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7,37 – 7,26 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 3,90 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 3,79 (dd, J = 5,6, 3,5 Hz, 2H), 3,71 – 3,61 (m, 6H).

Paso 2: Síntesis de 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]:

[00479] A una solución de 2- [2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etoxi] etoximetilbenceno (0,5 g, 1,8 mmol) en CH₃OH (10 ml) se le añadió Pd/C (0,43 g) y la reacción se agitó en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente (20 °C) durante 20 h. El Pd/C se eliminó mediante filtración y el filtrado resultante se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: CH₃OH = 50:1) para proporcionar 2- [2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etoxi] etanol (0,30 g, rendimiento del 89%) en forma de aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,91 (q, J = 8,7 Hz, 2H), 3,80 (dd, J = 5,6, 3,4 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 5,5, 3,5 Hz, 2H), 3,62 (dd, J = 5,2, 3,9 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 5,7 Hz, 1H (OH)). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃, (trifluorometilbenceno as styard) δ - 74,33 (t, J = 8,8 Hz).

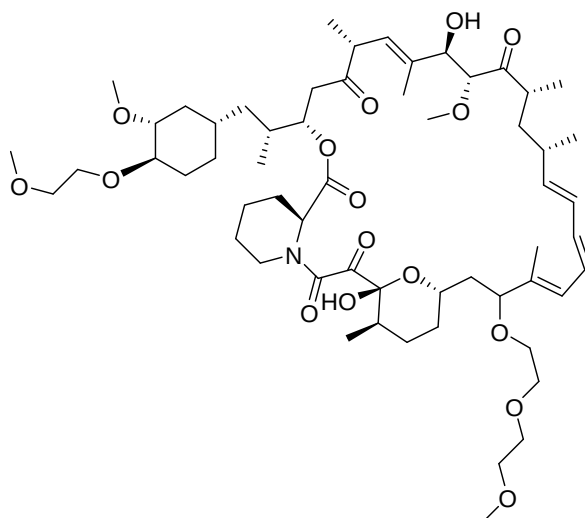
Paso 3: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona:

[00480] A una solución desgasificada de (22E, 24E, 26E, 27E, 29R, 30S, 31R, 32R, 34S, 36S, 38S, 39S, 40R, 41R, 50R) -40,50-dihidroxi-39 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -38,41-dimetoxi-29,30,31,32,42,43- hexametil-60,61-dioxa-51-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(42),27(43) -tetraeno-44,45,46,47,48-pentona (0,1 g, 0,11 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se añadió ácido p-toluenosulfónico (94 mg, 0,547 mmol) y 2- [2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etoxi] etanol (0,2 g, 1,09 mmol). La mezcla resultante se agitó a 23°C durante 5 h bajo N₂, luego se vertió en NaHCO₃ saturado (40 ml) y luego se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 2), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN: H₂O = rendimiento del 0% al 65%) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 43S, 44R, 45R , 54R) -44,54-dihidroxi-43 -

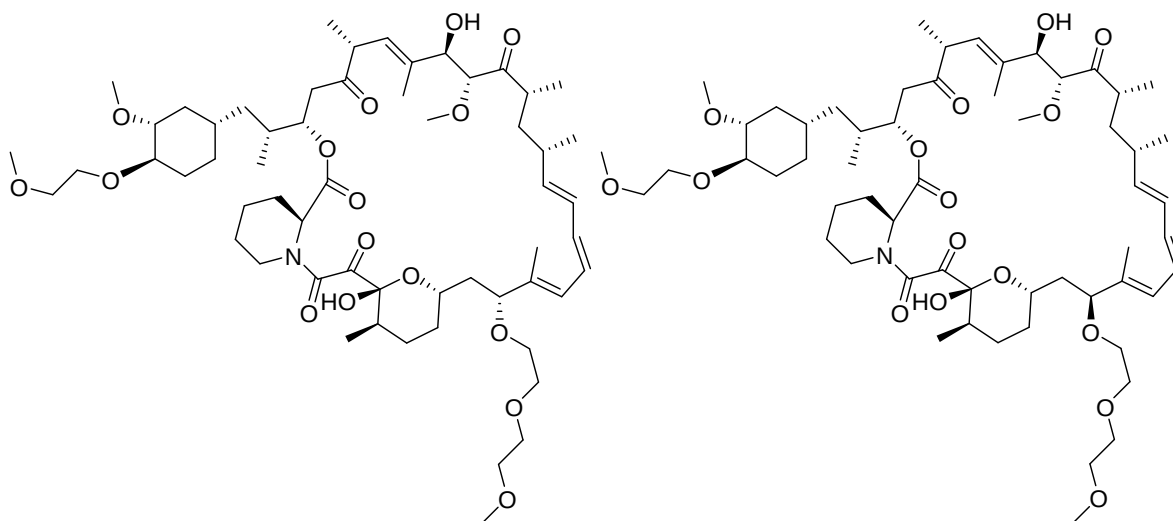
[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (46),26 (47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-91**: 30 mg, rendimiento del 26%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI^+ , m/z): 1093,5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,38-5,90 (m, 4H), 5,46-5,05 (m, 4H), 4,5-4,4 (m, 1H), 4,21-4,11 (m, 2H), 3,91-3,52 (m, 6H), 3,34-3,25 (m, 8H), 3,07 (s, 1H), 2,84-2,59 (m, 5H), 2,31-1,91 (m, 6H), 1,77-1,54 (m, 22H), 1,43-1,19 (m, 10H), 1,04-0,80 (m, 16H), 0,60 (q, $J = 12\text{Hz}$, 1H).

[00481] Ejemplo 36: Síntesis de

(23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-48-metoxi-45-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil]-1-metil-etil]-36,37,38,39,49,50-hexametil-66,67-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(49),28(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (**I-92**) y (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-48-metoxi-45-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil]-1-metil-etil]-36,37,38,39,49,50-hexametil-66,67-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(49),28(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (**I-90**) y (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-48-metoxi-45-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil]-1-metil-etil]-36,37,38,39,49,50-hexametil-66,67-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(49),28(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (**I-89**):



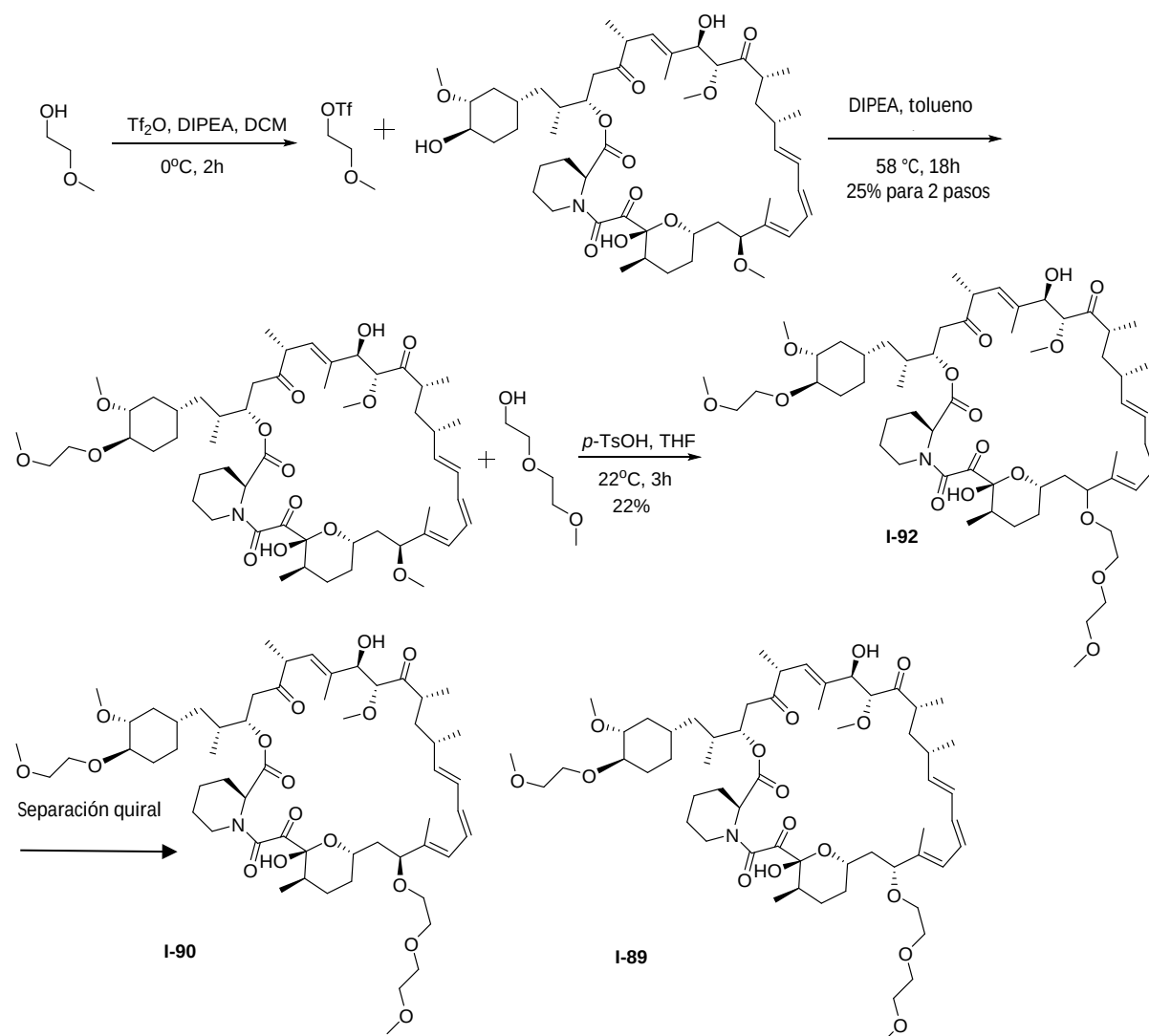
I-92



I-89

I-90

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de 2-metoxietil trifluorometanosulfonato:

[00482] Una solución de 2-metoxietanol (3 g, 39,42 mmol) y DIPEA (10,30 mL, 59,14 mmol) en DCM (60 mL) se enfrió a 0 °C bajo N₂ y anhídrido trifluorometanosufónico (7,28 mL, 43,37 mmol,) añadido gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se diluyó con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución sat. NaHCO₃ (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir trifluorometanosulfonato de 2-metoxietil como un aceite marrón. Esto se usó en el siguiente paso sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,62 – 4,58 (t, J=4,4Hz, 2H), 3,70 – 3,65 (t, J=4,4Hz, 2H), 3,39 (s, 3H).

Paso 2: Síntesis de (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-dihidroxi-41,44-dimetoxi-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil]-1-metil-etil]-32,33,34,35,45,46-hexametil-62,63-dioxa-54-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(45),28(46)-tetraeno-47,48,49,50,51-pentona:

[00483] Una mezcla de rapamicina (2 g, 2,19 mmol), trifluorometanosulfonato de 2-metoxietil y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (6,48 mL, 37,19 mmol) en tolueno (60 mL) se agitó a 58 °C durante 18 h, luego se diluyó con EtOAc (100 mL), se vertió en NaHCO₃ saturado helado (150 mL), se lavó con agua helada dos veces (250 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetona: PE = 1:6) para proporcionar (23E, 25E, 27E, 28E, 32R, 33S, 34R, 35R, 37S, 39S, 41S, 42S, 43R, 44R, 53R) -43,53-dihidroxi-41,44-dimetoxi-42 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -3-metoxi-4- (2-metoxietoxi) ciclohexil] -1-metil-etil] -32,33,34,35,45,46-hexametil-62,63-dioxa-54-azatriciclohexatriaconta-23,25,27 (45), 28 (46) -tetraeno-47,48,49,50, 51-pentona (0,53 g, rendimiento del 25%) como un sólido de color marrón claro. ESI-MS (EI⁺, m/z): 994,5 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,42-6,11 (m, 3H), 5,96 (m, 1H), 5,58-5,40 (m, 2H), 5,29-5,14 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 5H), 5,59-3,50 (m, 3H), 3,46-3,43 (m, 4H), 3,38-3,30 (m, 6H), 3,17-3,05 (m, 4H), 2,80-2,56 (m, 3H), 2,06-1,92 (m, 4H), 1,86-1,75 (m, 6H), 1,69-1,59 (m, 10H), 1,51-1,42 (m, 5H), 1,31-1,15 (m, 8H), 1,11-1,04 (m, 6H), 1,00-0,83 (m, 10H), 0,72 (q, J = 12Hz, 1H).

Paso 3: Síntesis de (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-48-metoxi-45-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil]-1-metil-etil]-36,37,38,39,49,50-hexametil-66,67-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(49),28(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-92):

[00484] Una solución de (23E, 25E, 27E, 28E, 32R, 33S, 34R, 35R, 37S, 39S, 41S, 42S,

43R, 44R, 53R) -43,53-dihidroxi-41,44-dimetoxi 42 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -3-metoxi-4- (2-metoxietoxi) ciclohexil] -1-metil-etil] -32,33,34,35,45,46 -hexametil-62,63-dioxa-54-azatriciclohexatriaconta-23,25,27 (45), 28 (46) -tetraeno-47,48,49,50,51-pentona (0,45 g, 0,463 mmol) en THF (25 ml) se desgasificó con N₂, se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (0,4 g, 2,31 mmol) a 0 °C, seguido de 2- (2-metoxietoxi) etanol (4 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h bajo N₂, luego a 25 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en una solución de NaHCO₃ saturado helado. (50 ml), se extrajo con EtOAc (80 ml x 2), la capa orgánica se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O de 10% ~ 75% de rendimiento) para producir (23E, 25E, 27E, 28E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 46S, 47R, 48R, 57R) -47,57-dihidroxi-48-metoxi-45- [2- (2-metoxietoxi) etoxi] -46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -3-metoxi-4 - (2-metoxietoxi) ciclohexil] -1-metil-etil] -36,37,38,39,49,50-hexametil-66,67-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27 (49), 28 (50) -tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (**I-92**: 0,11 g 22% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1082,5 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,32-5,99 (m, 3H), 5,89-5,78 (m, 1H), 5,48-5,07 (m, 4H), 4,70-4,51 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 3H), 3,57-5,43 (m, 8H), 3,41-3,37 (m, 4H), 3,35-3,21 (m, 12H), 3,14-3,97 (m, 3H), 2,68-2,45 (m, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 4H), 1,68-1,52 (m, 15H), 1,44-1,34 (m, 4H), 1,26-1,14 (m, 5H), 1,05-0,94 (m, 8H), 0,92-0,77 (m, 10H), 0,65 (q, *J* = 12Hz, 1H).

Paso 4: Síntesis de (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-48-metoxi-45-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil]-1-metil-etil]-36,37,38,39,49,50-hexametil-66,67-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(49),28(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-90) y (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-48-metoxi-45-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil]-1-metil-etil]-36,37,38,39,49,50-hexametil-66,67-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(49),28(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-89):

[00485] 1,16 g de (23E, 25E, 27E, 28E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 46S, 47R, 48R, 57R) -47,57-dihidroxi-48-metoxi-45- [2- (2-metoxietoxi) etoxi] -46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -3-metoxi-4- (2-metoxietoxi) ciclohexil] -1-metil-etil] - 36,37,38,39,49,50-hexametil-66,67-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27 (49), 28 (50) -tetraeno-51,52,53,54,55- pentona se purificó mediante HPLC quiral preparativa y los epímeros resultantes se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: DCM:EtOAc:MeOH = 3:3:1:0,3) para obtener (23E,

25E, 27E, 28E, 36R, 37S 38R, 39R, 41S, 43S, 45S, 46S, 47R, 48R, 57R) -47,57-dihidroxi-48-metoxi-45- [2- (2-metoxietoxi) etoxi] -46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -3-metoxi-4- (2-metoxietoxi) ciclohexil] -1-metil-etil] -36,37,38,39,49,50-hexametil-66,67-dioxa -58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27 (49), 28 (50) -tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (**I-90**: 340 mg, 28% de rendimiento) y (23E, 25E, 27E, 28E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 45R, 46S, 47R, 48R, 57R) -47,57-dihidroxi-48-metoxi-45- [2- (2-metoxietoxi) etoxi] - 46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -3-metoxi-4- (2-metoxietoxi) ciclohexil] -1-metil-etil] -36,37,38,39,49,50-hexametil-66,67-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27 (49), 28 (50) -tetraeno-51,52,53, 54,55-pentona (**I-89**: 135 mg, rendimiento del 11%), ambos como sólidos blancos.

[00486] Método de separación quiral:

| | |
|----------------------------|-----------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC |
| Tamaño de la columna | : 2,5 cm D.I. × 25 cm L |
| Concentración de solución: | 2,5 mg/ml |
| Inyección | : 3 ml |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 60/40 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 30 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |

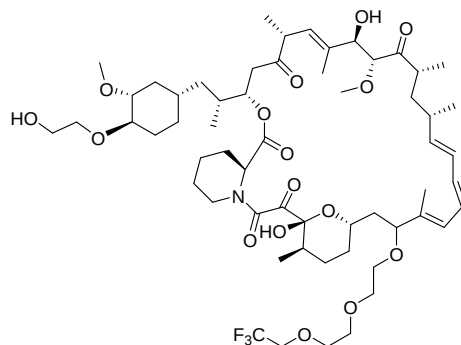
[00487] **I-90**: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1082,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,40 – 6,22 (m, 2H), 6,14 (dt, $J = 15,0, 9,8$ Hz, 1H), 5,90 (dd, $J = 32,4, 10,7$ Hz, 1H), 5,56 – 5,32 (m, 2H), 5,27 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,80 – 3,24 (m, 29H), 3,22 – 3,01 (m, 3H), 2,72 (dd, $J = 16,9, 5,8$ Hz, 2H), 2,57 (dd, $J = 16,8, 6,4$ Hz, 1H), 2,30 (t, $J = 21,1$ Hz, 2H), 1,93 (ddd, $J = 26,1, 21,2, 9,8$ Hz, 6H), 1,82 – 1,64 (m, 8H), 1,50 (dd, $J = 22,1, 10,9$ Hz, 6H), 1,37 – 1,15 (m, 6H), 1,15 – 0,82 (m, 18H), 0,71 (q, $J = 8,0, 20,0$ Hz, 1H).

[00488] **I-89**: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1082,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,41 – 5,93 (m, 4H), 5,59 – 5,37 (m, 2H), 5,20 (dd, $J = 23,8, 19,2$ Hz, 2H), 4,55 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,15 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,91 – 3,27 (m, 28H), 3,27 – 2,85 (m, 5H), 2,76 – 2,24 (m, 5H), 2,18 – 1,55 (m, 14H), 1,54 – 1,20 (m, 10H), 1,16 – 0,82 (m, 18H), 0,75 – 0,61 (m, 1H).

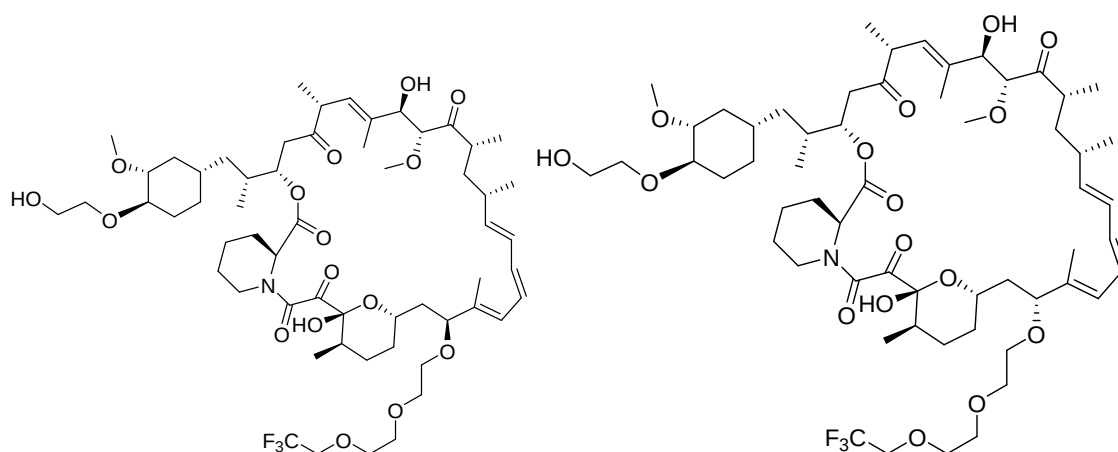
[00489] Ejemplo 37: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-46,56-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-44-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(48),26(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (**I-86**) y

(21E,23E,25E,26E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-44-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(48),26(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (I-85):



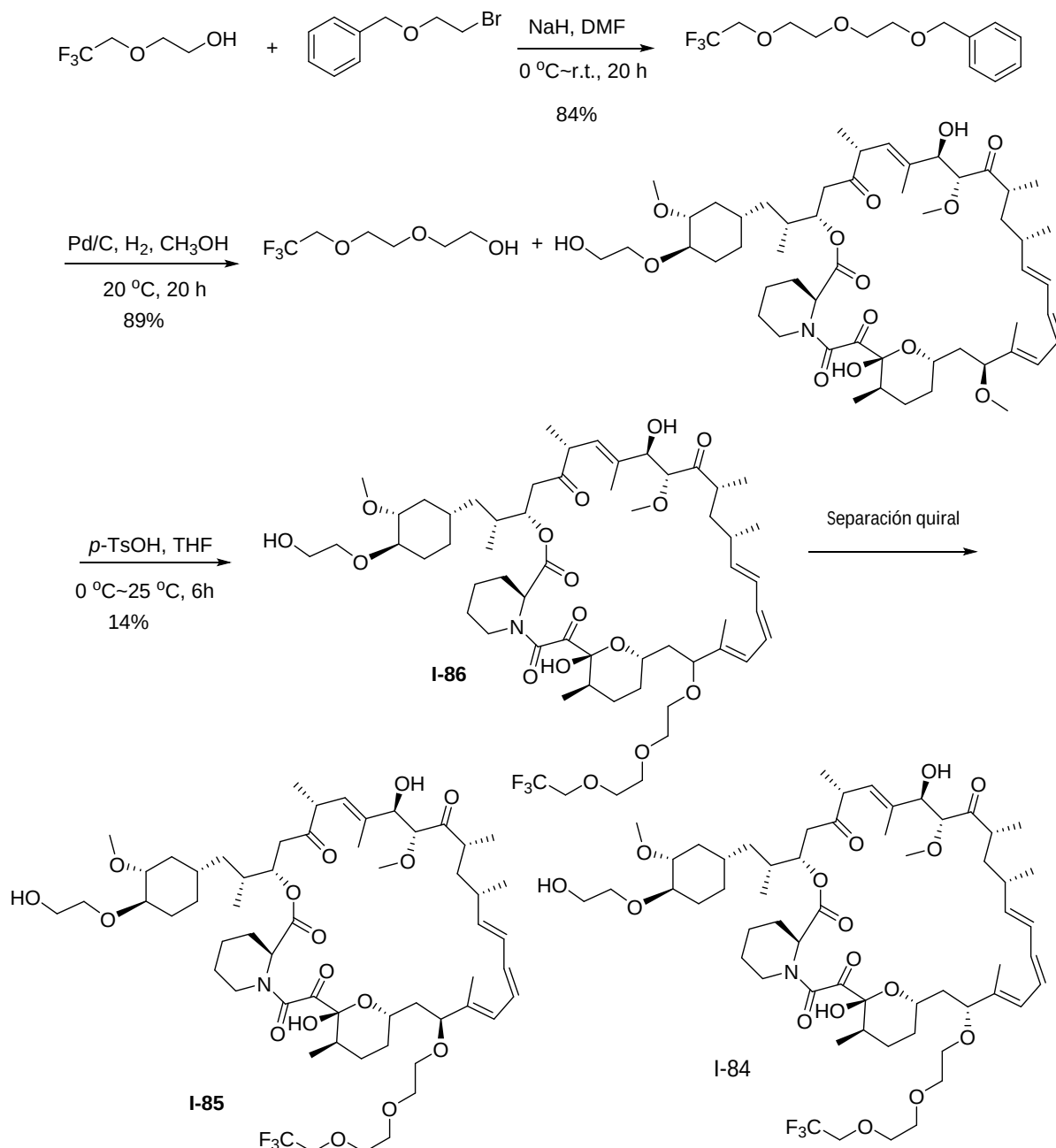
I-86



I-85

I-84

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoximetilbenceno:

[00490] A una suspensión de hidruro de sodio (12,49 g, 520,5 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió 2-(2,2,2-trifluoroetoxi) etanol (5 g, 34,7 mmol) en DMF (10 mL) bajo N₂ a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C 1h, luego se añadió gota a gota 2-bromoetoximetilbenceno (18,66 g, 86,75 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 3), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc = 25: 1 a 20: 1) para obtener 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoximetilbenceno (8,1 g, 83,9% rendimiento) como líquido

incoloro. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 7,37 – 7,26 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 3,90 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 3,79 (dd, J = 5,6, 3,5 Hz, 2H), 3,71 – 3,61 (m, 6H).

Paso 2: Síntesis de 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]:

[00491] A una solución de 2- [2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etoxi] etoximetilbenceno (0,5 g, 1,80 mmol) en CH_3OH (10 mL) se le añadió Pd/C (436,45 mg). A continuación, esta mezcla se agitó en atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 20 h, se filtró y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: CH_3OH = 50: 1) para obtener 2- [2-(2,2,2-trifluoroetoxi) etoxi] etanol (0,30 g, rendimiento del 89%) en forma de aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,91 (q, J = 8,7 Hz, 2H), 3,80 (dd, J = 5,6, 3,4 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 5,5, 3,5 Hz, 2H), 3,62 (dd, J = 5,2, 3,9 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 5,7 Hz, 1H (OH)). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3 , (trifluorometil)benceno as styard) δ - 74,33 (t, J = 8,8 Hz).

Paso 3: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-46,56-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-44-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(48),26(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (I-86):

[00492] Se desgasificó una solución de everolimus (0,5 g, 0,52 mmol) en THF (5 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,45 g, 2,61 mmol) a 0 °C seguido de 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etanol (0,98 g, 5,22 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h en N_2 , luego a 23 °C durante 6 h, se vertió en NaHCO_3 saturado (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 2), salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ de 0% a 70% de rendimiento) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 45S, 46R, 47R , 56R) - 46,56-dihidroxi-45 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxi-etoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] - 47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-44- [2- [2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etoxi] etoxi] -67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta- 21,23,25 (48), 26 (49) -tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (**I-86**: 0,08 g, rendimiento del 14%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI^+ , m/z): 1136,5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 6,44-5,88 (m, 4H), 5,73-5,06 (m, 4H), 4,52-4,32 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,71-3,51 (m, 6H), 3,42-3,21 (m, 16H), 3,13-2,98 (m, 4H), 2,63-2,42 (m, 4H), 2,32-2,14 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 3H), 1,86-

1,55 (m, 16H), 1,44-1,35 (m, 4H), 1,24-1,15 (m, 5H), 1,06-0,78 (m, 17H), 0,65-0,51 (m, 1H).

Paso 4: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-44-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(48),26(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (I-85):

[00493] 100 mg de (21E, 23E, 25E, 26E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 45S, 46R, 47R, 56R) -46,56-dihidroxi-45 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil- 44- [2- [2- (2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(48),26(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona se purificó mediante HPLC quiral preparativa que proporcionó (21E, 23E, 25E, 26E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 44S, 45S, 46R, 47R, 56R) -46,56-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S , 3R, 4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil]-47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-44-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (48), 26 (49) -tetraeno-50,51,52, 53,54-pentona (**I-85**: 14,3 mg, rendimiento del 14,3%) como un sólido blanco.

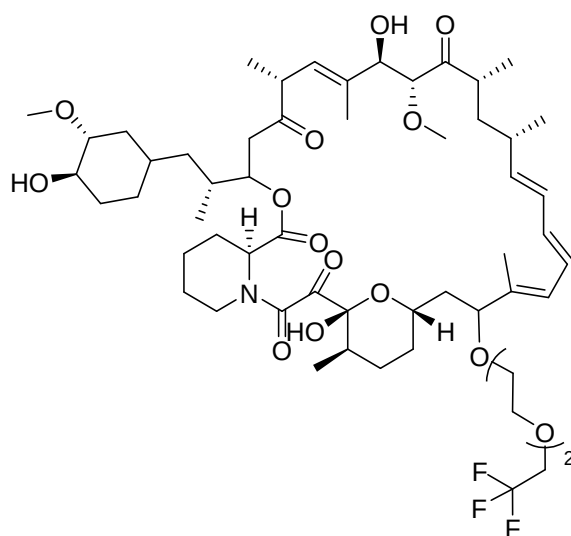
[00494] Método de separación quiral:

| | |
|----------------------------|-----------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC |
| Tamaño de la columna | : 5,0 cm D.I. × 25 cm L |
| Concentración de solución: | 2,4 mg/ml |
| Inyección | : 5 ml |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 70/30 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 30 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |

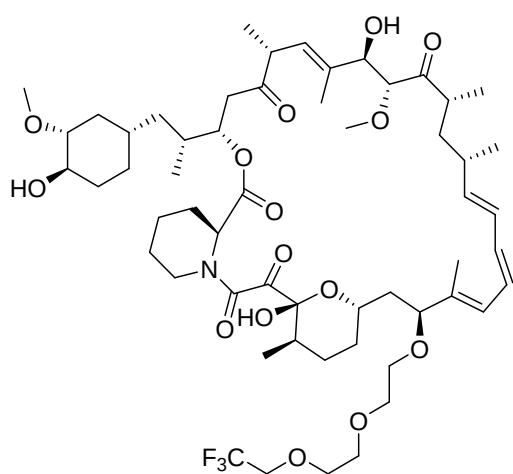
[00495] **I-85**: ESI-MS (EI⁺, m/z): 1136,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,42 – 6,06 (m, 3H), 5,92 (dd, J = 30,3, 10,3 Hz, 1H), 5,56 – 5,06 (m, 5H), 4,74 (s, 1H), 4,18 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,82 – 3,51 (m, 12H), 3,49 – 3,25 (m, 11H), 3,22 – 3,03 (m, 2H), 2,72 (dd, J = 16,6, 5,5 Hz, 2H), 2,57 (dd, J = 17,0, 6,5 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,25 – 2,18 (m, 1H), 2,13 – 1,85 (m, 5H), 1,69 (dd, J = 35,2, 8,9 Hz, 10H), 1,47 (dd, J = 20,5, 13,6 Hz, 5H), 1,26 (s, 7H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,71 (dd, J = 23,9, 12,0 Hz, 1H).

[00496] **Ejemplo 38: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-**

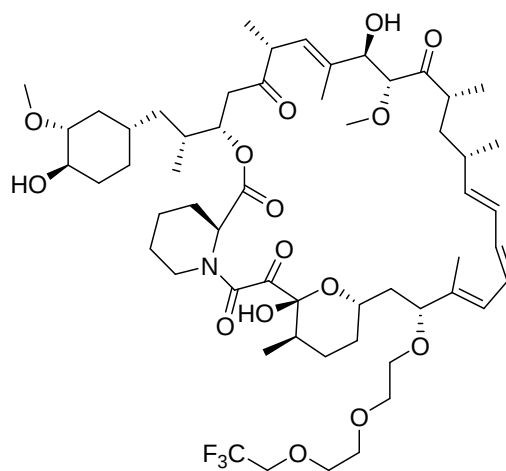
33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (I-91) y (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (I-85) y (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42R,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona:



I-91

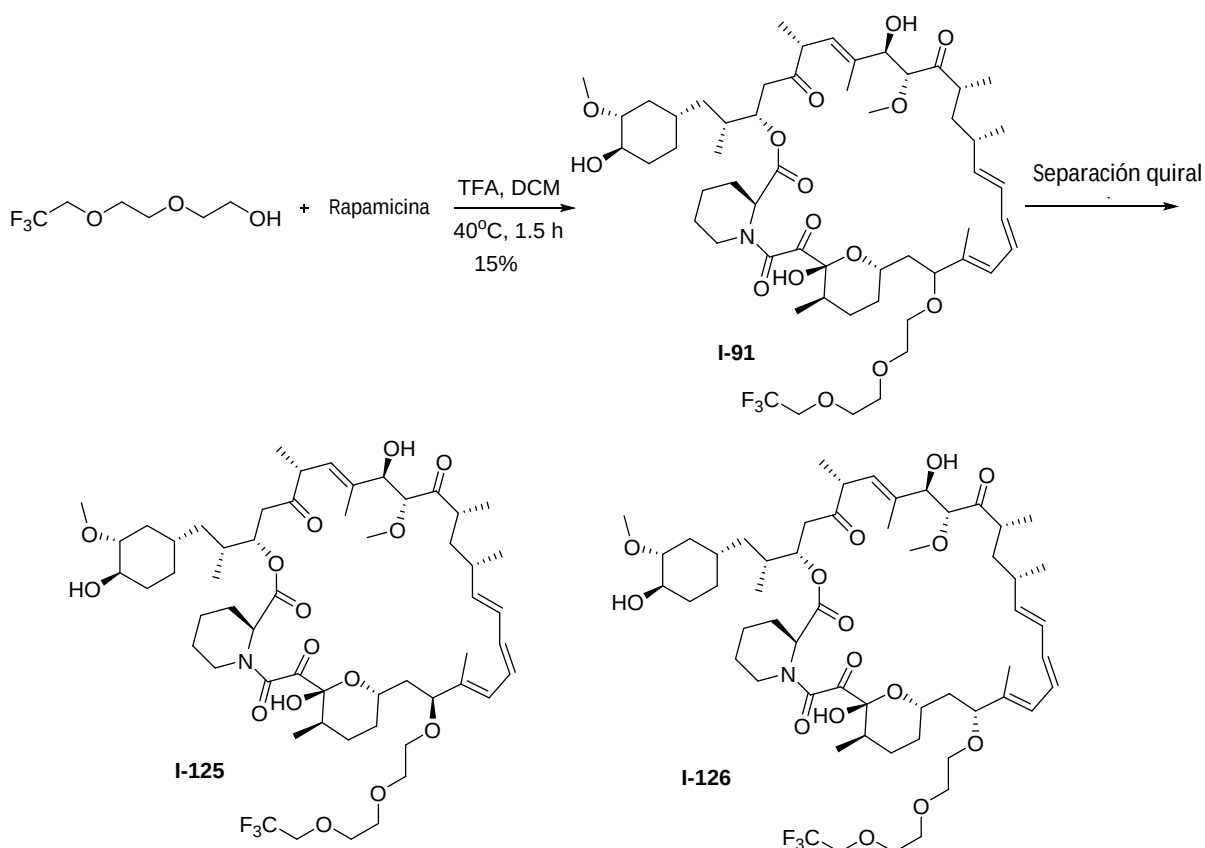


I-125



I-126

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etanol:

[00497] 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etanol fue el mismo que en el Ejemplo 37.

Paso 2: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (I-91):

[00498] Se desgasificó una solución de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) en DCM (20 ml) a -40 °C y se añadió ácido trifluoroacético (1,67 ml). Después de agitar durante 10 min se añadió 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etanol (0,2 g, 1,09 mmol). La mezcla se agitó a -40 °C durante 40 min más. Luego se vertió en NaHCO₃ helado (acuoso 60 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O = 65:35) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 43S, 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42- [2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi] -65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25

(46), 26 (47) -tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-91**: 85 mg, rendimiento del 15%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI^+ , m/z): 1092,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,45 – 5,76 (m, 4H), 5,40 (ddd, $J = 24,9, 15,2, 8,0$ Hz, 2H), 5,25 – 4,99 (m, 2H), 4,57 – 4,01 (m, 3H), 3,98 – 3,45 (m, 7H), 3,43 – 2,99 (m, 11H), 2,95 – 2,37 (m, 6H), 2,26 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 2,08 – 1,76 (m, 6H), 1,75-1,52 (m, 14 H) 1,48 – 1,10 (m, 10H), 1,07 – 0,74 (m, 18H), 0,60 (dd, $J = 23,5, 12,0$ Hz, 1H).

Paso 3: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42R,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona(I-126):

[00499] 159 mg de (21E, 23E, 25E, 26E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 43S, 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42- [2 - [2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etoxi]etoxi] - 65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona se purificó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar (21E,23E,25E,26E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 42S, 43S, 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42- [2- [2- (2 , 2,2-trifluoroetoxi) etoxi] etoxi] -65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (46), 26 (47) -tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-125**: 48,5 mg, 30% de rendimiento) y (21E, 23E, 25E, 26E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 42R, 43S, 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi-43 - [(1R)-2-[(1S, 3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-33,34,35,36, 46,47-hexametil-42- [2- [2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etoxi] etoxi] -65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (46), 26 (47)) -tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-126**: 43 mg, rendimiento del 27%) como un sólido blanco.

[00500] Método de separación quiral:

| | |
|----------------------------|--------------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC |
| Tamaño de la columna | : 5,0 cm D.I. $\times$ 25 cm L |
| Concentración de solución: | 3,0 mg/ml |
| Inyección | : 3 ml |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 70/30 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 30 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |

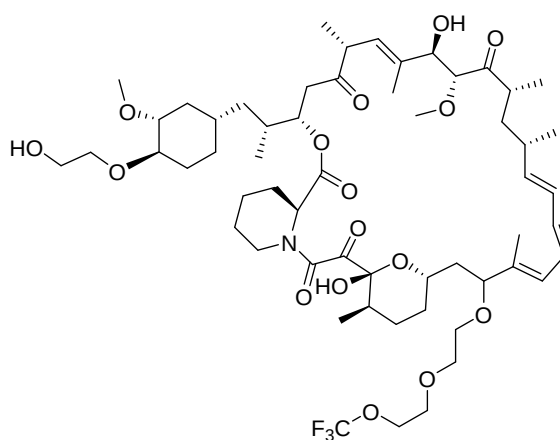
[00501] **I-125**: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1092,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,36 – 6,13 (m, 2H), 6,06 (dd, $J = 15,0, 10,0$ Hz, 1H), 5,85 (dd, $J = 29,4, 10,8$ Hz, 1H), 5,49 – 5,37

(m, 1H), 5,33 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 5,08 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,11 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,94 – 3,64 (m, 7H), 3,63 – 3,46 (m, 5H), 3,42 – 3,18 (m, 12H), 2,93 – 2,79 (m, 2H), 2,71-2,43 (m, 4H), 2,27 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H), 2,08-1,85 (m, 6H), 1,83 – 1,61 (m, 11H), 1,48 – 1,21 (m, 8H), 1,08 – 0,74 (m, 18H), 0,65 – 0,54 (m, 1H).

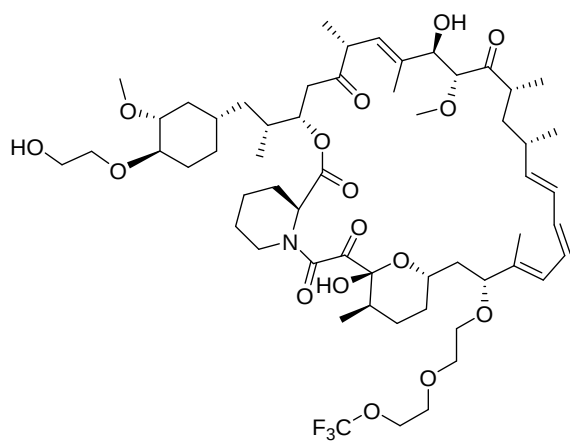
[00502] I-126: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1092,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,41 – 6,07 (m, 3H), 6,00 – 5,81 (m, 1H), 5,56 – 5,05 (m, 4H), 4,75 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,98 – 3,52 (m, 11H), 3,50 – 3,22 (m, 12H), 2,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,77 – 2,50 (m, 4H), 2,38 – 2,16 (m, 2H), 2,12 – 1,83 (m, 5H), 1,69 (dd, $J = 39,3, 11,0$ Hz, 12H), 1,49 – 1,17 (m, 11H), 1,15 – 0,80 (m, 18H), 0,74 – 0,60 (m, 1H).

[00503] Ejemplo 39: Síntesis de

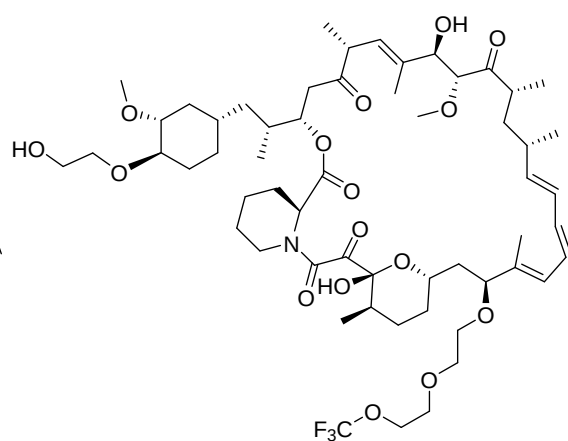
(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]etoxi]-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-88) y (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]etoxi]-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-82) y (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]etoxi]-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-83):



I-88

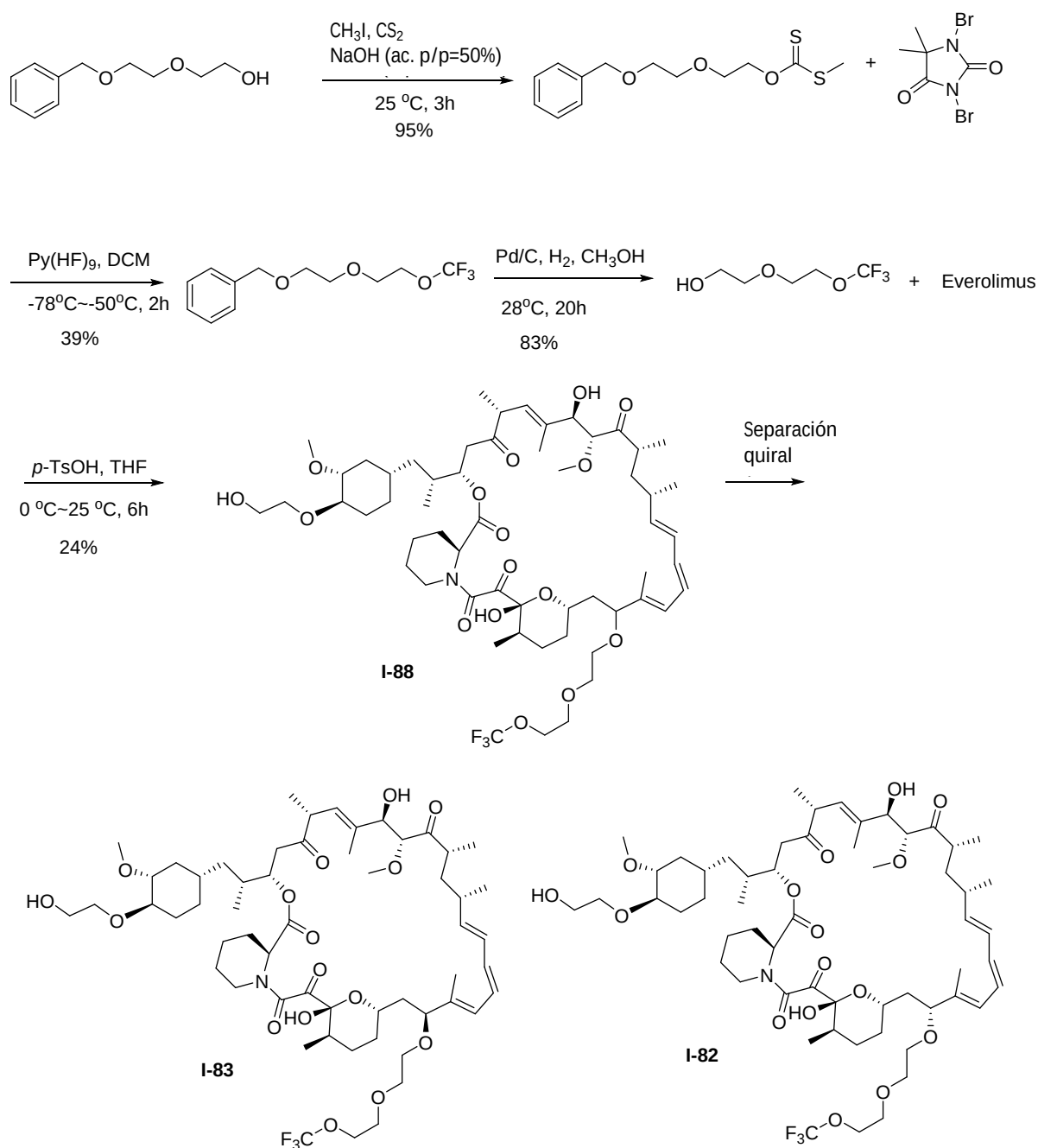


I-82



I-83

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de O-[2-(2-benciloxietoxi)etil] metilsulfanilmetanotioato:

[00504] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1000 ml de dos bocas equipado con una barra de agitación magnética con 2-(2-benciloxietoxi)etanol (12 g, 61,2 mmol) y cloruro de bencil(trietil)amonio (1,0 g, 4,87 mmol). Se añadió una solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio (141 ml) mediante un embudo de goteo. Después de agitar la mezcla durante 10 min, se añadió gota a gota CS₂ (141 ml, 2,34 mol), seguido de yodometano (22,0 g, 154 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml). Se eliminó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (100 ml x 3). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc:PE = 1:3) para obtener O-[2-(2-benciloxietoxi)etil]metilsulfanilmetanotioato (16,8 g, rendimiento del 95%) como un aceite amarillo. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 308,9 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,32 (dt, *J* = 18,3, 6,8 Hz, 5H), 4,74 – 4,62 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 2H), 3,60 (ddd, *J* = 8,7, 6,2, 3,6 Hz, 4H), 2,56 (s, 3H).

Paso 2: Síntesis de 2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]etoximetilbenceno:

[00505] A una suspensión de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-imidazolidin-2,4-diona (29,95 g, 104,75 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió (HF)₉/Py piridinio poli (fluoruro de hidrógeno) (49,36 mL, 209,49 mmol) y O-[2-(2-benciloxietoxi)etil]metilsulfanilmetanotioato (10 g, 34,92 mmol) a -78 °C, y la mezcla se agitó a -50 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NaHCO₃ y NaHSO₃, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 25:1) para proporcionar el producto bruto. Luego, el crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a 50:1 a 40:1) para obtener 2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]etoximetilbenceno (3,6 g, 39% de rendimiento) como líquido incoloro. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 287,1 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,22 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 4,10 (t, *J* = 4,8Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 4,8Hz, 2H), 3,72 – 3,62 (m, 4H).

Paso 3: Síntesis de 2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]etanol:

[00506] A una solución de 2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]etoximetilbenceno (3,4 g, 12,87 mmol) en CH₃OH (60 ml) se le añadió Pd/C (3,13 g). Luego, esta mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 20 h, se filtró, se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: CH₃OH = 50: 1) para proporcionar 2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]etanol (1,87 g, rendimiento del 83%) como líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,11 – 4,03 (m, 2H), 3,69 (dt, *J* = 4,4, 2,3 Hz, 4H), 3,61-3,54 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -61,11 (s).

Paso 4: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxi)etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]etoxi]-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-88):

[00507] A una solución desgasificada de everolimus (0,5 g, 0,52 mmol) en THF (30 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (0,45 g, 2,61 mmol) a 0 °C seguido de 2-[2-(trifluorometoxi) etoxi] etanol (0,91 g, 5,22 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h bajo N₂, luego a 23 °C durante 6 h. La reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 2), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN: H₂O = rendimiento del 0% al 70%) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 44S, 45R, 46R, 55R)-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(trifluorometoxi) etoxi] etoxi]-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47), 26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-88**: 141 mg, rendimiento del 24%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, m/z): 1122,3 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,39-5,88 (m, 4H), 5,73-5,05 (m, 5H), 4,52-3,83(m, 5H), 3,70-3,50 (m, 6H), 3,43-3,21 (m, 8H), 3,12-2,93 (m, 4H), 2,80-2,44 (m, 4H), 2,31-2,16 (m, 4H), 2,05-1,59 (m, 20H), 1,43-1,34 (m, 4H), 1,21-1,09 (m, 6H), 1,01-0,78 (m, 17H), 0,62-0,51 (m, 1H).

Paso 5: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(trifluorometoxi) etoxi]etoxi]-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-83) y (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]etoxi]-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-82):

[00508] 130 mg de (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 44S, 45R, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi-44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil- 43- [2- [2- (trifluorometoxi)etoxi] etoxi] -66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona se purificó mediante HPLC quiral preparatoria para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 43R, 44S, 45R, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi-44 - [(1R) -2 - [(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(trifluorometoxi) etoxi] etoxi] -66,67-dioxa-57-

azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-82: 19 mg, rendimiento del 14,6%) y (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 43S, 44S, 45R, 46R, 55R) -45,55- dihidroxi-44 - [(1R)-2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35, 36,37,47,48-hexametil-43- [2- [2-(trifluorometoxi) etoxi] etoxi] -66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) - tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-83: 12 mg, rendimiento del 9,2%), ambos como sólidos blancos.

[00509] Método de análisis quiral:

| | |
|-----------------------|-------------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC (IC00CE-OL002) |
| Tamaño de la columna: | 0,46 cm D.I. × 25 cm L |
| Inyección | : 40,0 ul |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 60/40 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 1,0 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |
| Equipo de HPLC | : Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-07 |

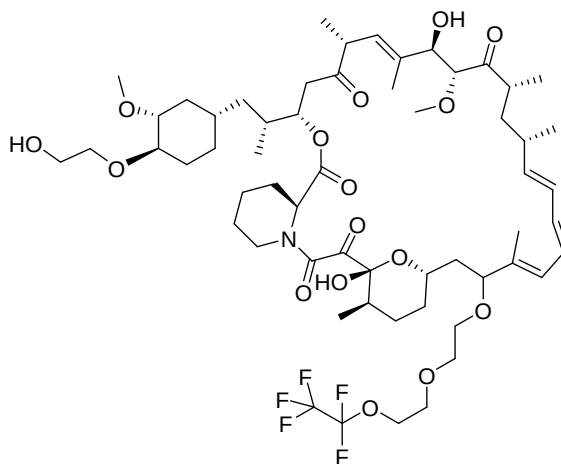
[00510] I-82: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1122,4 $[M+Na]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,43 – 5,83 (m, 4H), 5,57 – 5,13 (m, 5H), 4,31 – 4,04 (m, 3H), 3,91 – 3,53 (m, 11H), 3,49 – 3,00 (m, 19H), 2,76 – 2,52 (m, 3H), 2,25 (dd, J = 34,2, 26,6 Hz, 3H), 2,12 – 1,96 (m, 5H), 1,75 (dd, J = 35,2, 24,7 Hz, 8H), 1,52 – 1,34 (m, 8H), 1,15 – 0,79 (m, 18H), 0,72 (d, J = 12,1 Hz, 1H).

[00511] I-83: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1122,4 $[M+Na]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,54 – 6,41 (m, 1H), 6,18 (tdd, J = 29,7, 22,4, 12,7 Hz, 3H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 5,46 – 5,30 (m, 2H), 5,19 (dd, J = 25,5, 20,6 Hz, 2H), 4,62 – 4,40 (m, 1H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 34,8, 4,5 Hz, 1H), 3,83 – 3,62 (m, 4H), 3,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,50 – 2,95 (m, 13H), 2,62 (dt, J = 55,5, 38,6 Hz, 2H), 2,42 – 2,17 (m, 3H), 2,16 – 1,57 (m, 24H), 1,54 – 1,27 (m, 10H), 1,12 – 0,80 (m, 18H), 0,71 – 0,62 (m, 1H).

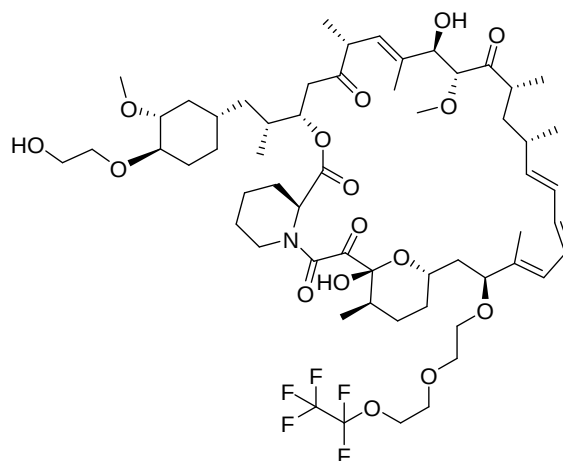
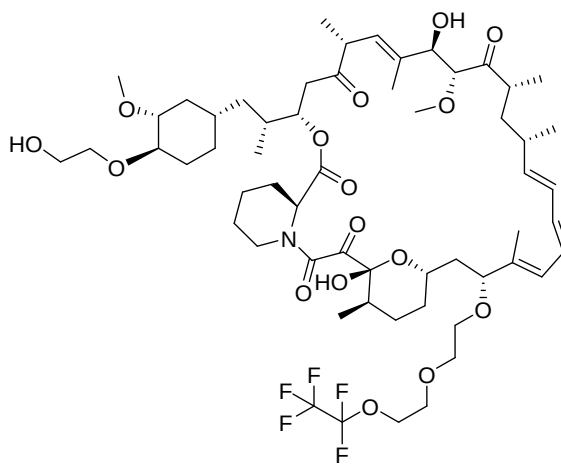
[00512] Ejemplo 40: Síntesis de

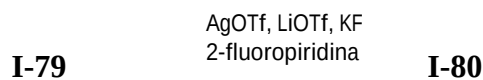
(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)etoxi]etoxi]-67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-87) y (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)etoxi]

etoxi]-67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-79) y
 (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)etoxi]etoxi]-67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-80):

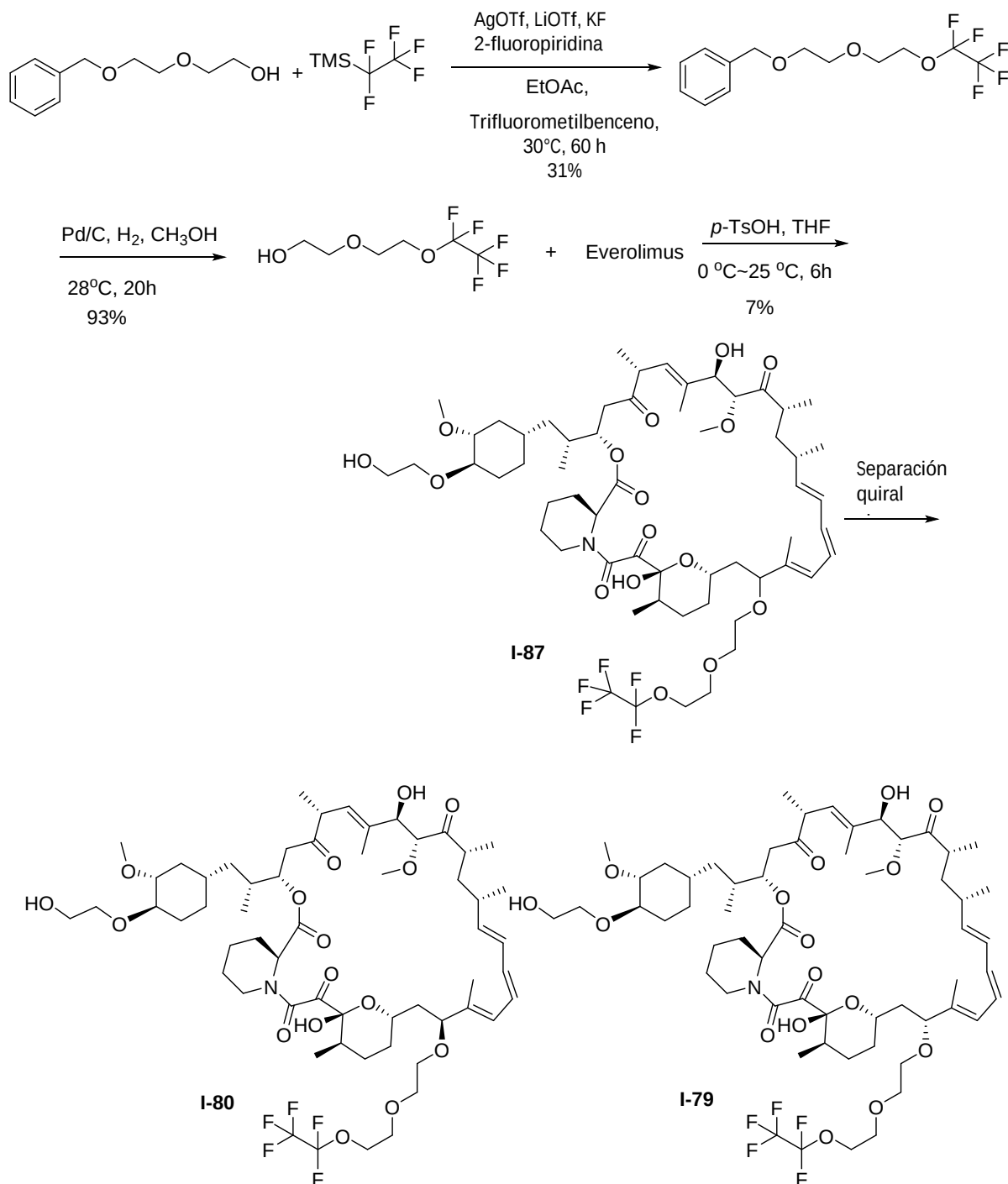


I-87





Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de 2-[2-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)etoxi]etoximetilbenceno:

[00513] Se mezclaron en atmósfera de nitrógeno, trifluorometano sulfonato de plata (19,64 g, 76,44 mmol), trifluorometano sulfonato de litio (3,97 g, 25,48 mmol), bis (tetrafluoroborato) de 1- (clorometil) -4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano (18,05 g, 50,96 mmol) y fluoruro de potasio (5,92 g, 101,92 mmol). A continuación se añadieron 2- (2-benciloxietoxi) etanol (5

g, 25,48 mmol), trimetil (1,1,2,2,2-pentafluoroetil) silano (14,69 g, 76,44 mmol), EtOAc (20 mL) , trifluorometilbenceno (20 mL) y 2-fluoropiridina (7,42 g, 76,44 mmol), bajo atmósfera de N₂ en este orden. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N₂ durante 60 h a 30° C y luego se filtró a través de un tapón de sílice (eluyendo con EtOAc). El filtrado se recogió y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc = 25: 1) para obtener 2-[2-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi) etoxi] etoximetilbenceno (2,5 g, 31% de rendimiento) como un líquido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 – 7,24 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 4,17 – 4,11 (m, 2H), 3,76 – 3,72 (m, 2H), 3,71 – 3,65 (m, 2H), 3,65 – 3,60 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -90,77 (s), -86,02 (s).

Paso 2: Síntesis de 2-[2-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)etoxi]etanol:

[00514] A una solución de 2- [2- (1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi) etoxi] etoximetilbenceno (0,757 g, 2,41 mmol) en CH₃OH (10 mL) se le añadió Pd/C (0 , 58 g). La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 20 h, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:CH₃OH = 50:1) para obtener 2- [2- (1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi) etoxi] etanol (0,5 g, rendimiento del 93%) como líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,13 – 4,06 (m, 2H), 3,69 (dd, *J* = 5,4, 4,1 Hz, 4H), 3,54 (dd, *J* = 5,2, 3,9 Hz, 2H), 2,47 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -86,21 (d, *J* = 1,2 Hz), -90,98 (d, *J* = 1,2 Hz).

Paso 3: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)etoxi]etoxi]-67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-87):

[00515] A una solución de everolimus (0,5 g, 0,52 mmol) en THF (10 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (0,45 g, 2,61 mmol) a 0 °C, seguido de 2 - [2- (1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi) etoxi] etanol (0,58 g, 2,61 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h bajo N₂, luego a 22 °C durante 6 h, se vertió en una solución de NaHCO₃ saturada. (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 2), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN: H₂O = rendimiento del 0% al 70%) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 44S, 45R, 46R , 55R) -45,55-dihidroxi-44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-

ciclohexil] -1-metil-etil] - 46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43- [2- [2- (1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi) etoxi] etoxi] -67,68-dioxa- 58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-87**: 40 mg, 7% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1172,3 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,45-5,95 (m, 4H), 5,79-5,13 (m, 5H), 4,59-4,17 (m, 3H), 3,98-3,59 (m, 8H), 3,50-3,28 (m, 10H), 3,20-3,00 (m, 5H), 2,89-2,49 (m, 4H), 2,37-2,22 (m, 4H), 2,10-1,61 (m, 20H), 1,51-1,23 (m, 8H), 1,06-0,85 (m, 16H), 0,71-0,63 (m, 1H).

Paso 4: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)etoxi]etoxi]-67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-80) y (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)etoxi]etoxi]-67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-79):

[00516] [00516] 95 mg de (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 44S, 45R, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi-44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil- 43- [2- [2- (1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi) etoxi] etoxi] -67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) - tetraeno-49,50,51,52,53-pentona se envió para la separación quiral para obtener (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 43S, 44S, 45R, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi-44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46- metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-43- [2- [2- (1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi) etoxi]etoxi] -67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-80**: 7,2 mg, 7,5% de rendimiento) y (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 43R, 44S, 45R, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi-44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48 -hexametil-43- [2- [2- (1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi) etoxi] etoxi] -67,68-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-79**: 5,1 mg, 5,3% de rendimiento) como un sólido blanco.

[00517] Método de separación quiral:

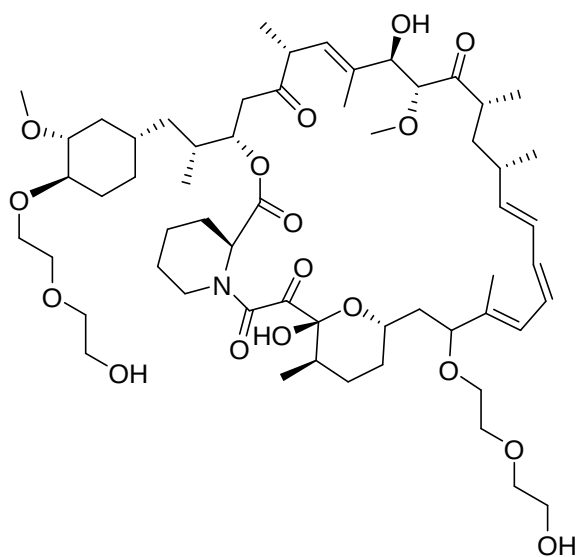
| | |
|----------------------------|-----------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC |
| Tamaño de la columna | : 5,0 cm D.I. × 25 cm L |
| Concentración de solución: | 0,79 mg/ml |
| Inyección | : 5 ml |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 70/30 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 30 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |

[00518] I-80: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1150,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,42 – 5,80 (m, 4H), 5,58 – 5,05 (m, 5H), 4,74 (s, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 3H), 3,92 – 3,51 (m, 10H), 3,48 – 3,24 (m, 12H), 3,13 (ddd, $J = 24,2, 17,1, 11,3$ Hz, 3H), 2,64 (ddd, $J = 23,4, 16,8, 6,0$ Hz, 3H), 2,42 – 2,15 (m, 3H), 2,14 – 1,88 (m, 6H), 1,84 – 1,64 (m, 14H), 1,54 – 1,39 (m, 5H), 1,17 – 0,81 (m, 18H), 0,71 (dd, $J = 23,8, 12,1$ Hz, 1H).

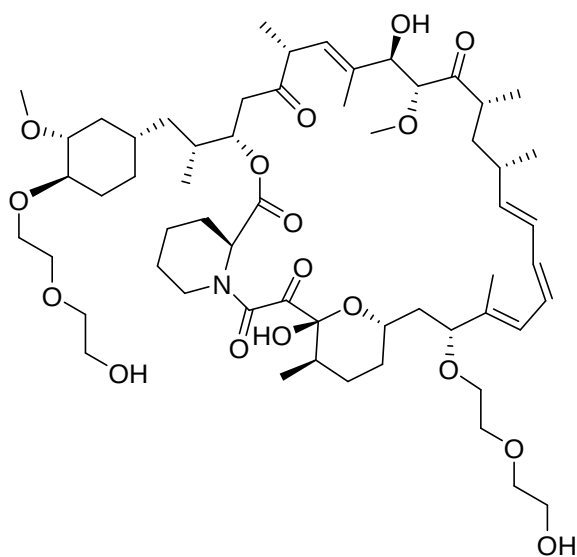
[00519] I-79: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1172,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,42 – 5,90 (m, 4H), 5,54 – 5,03 (m, 6H), 4,31 – 3,96 (m, 5H), 3,88 – 3,01 (m, 22H), 2,94 – 2,37 (m, 5H), 2,39 – 1,94 (m, 7H), 1,68 (dd, $J = 28,2, 19,2$ Hz, 8H), 1,52 – 1,31 (m, 6H), 1,14 – 1,00 (m, 6H), 0,97 – 0,62 (m, 19H).

[00520] Ejemplo 41: Síntesis de

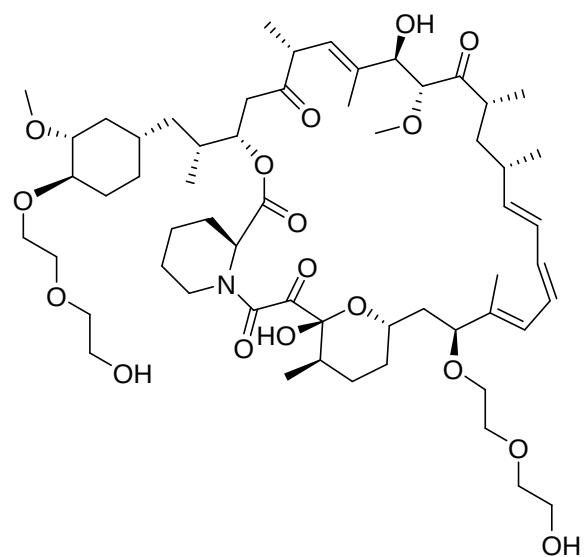
(21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-45-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(49),26(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-76) y (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-45-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(49),26(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-66) y (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-45-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(49),26(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-67):



I-76

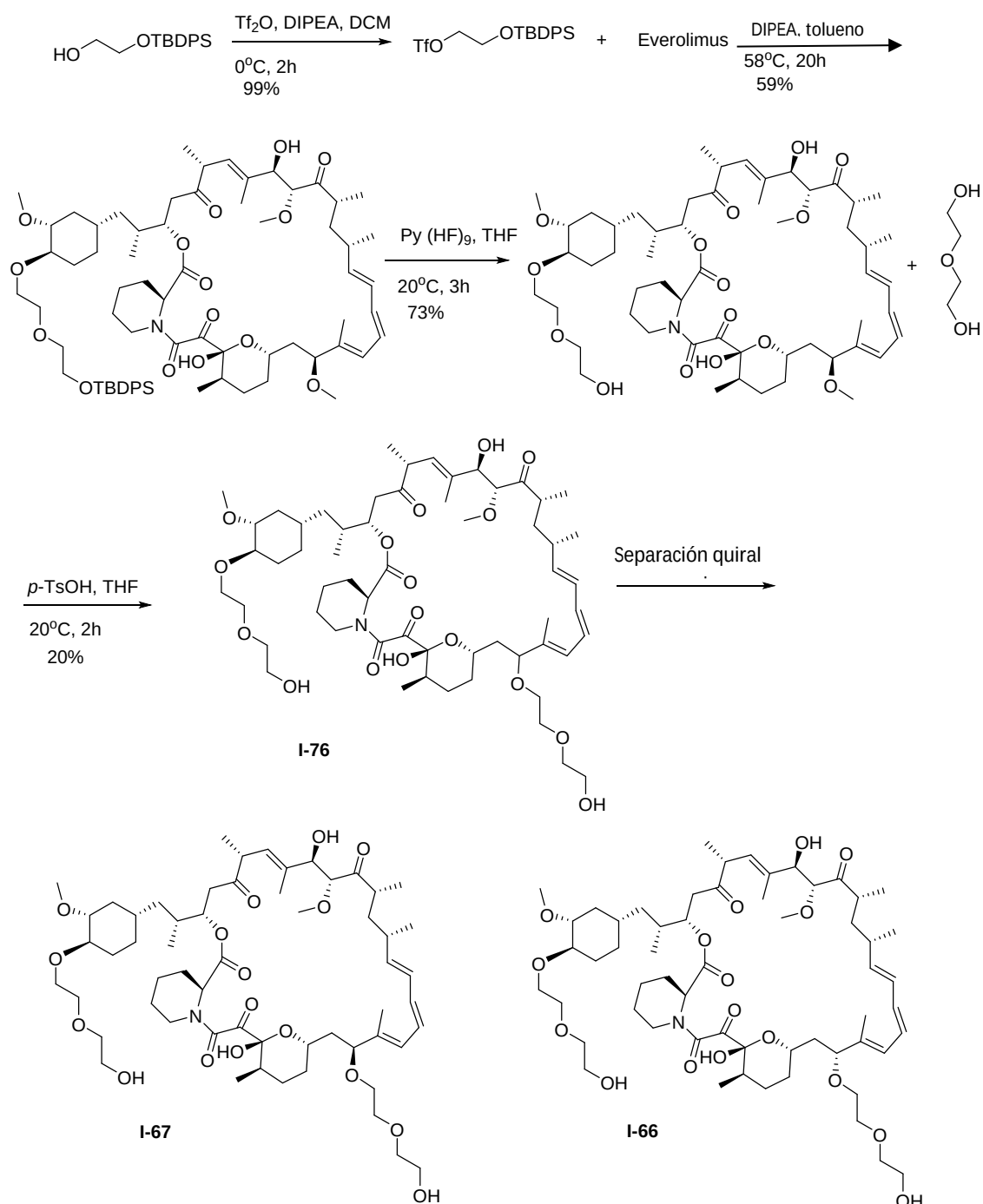


I-66



I-67

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de 2-[terc-butil(difenil)silil]oxietil trifluorometanosulfonato:

[00521] Se enfrió una solución de 2- [terc-butil (difenil) silil] oxietanol (4,3 g, 14,31 mmol) y DIPEA (2,77 g, 21,47 mmol) en DCM (40 mL) a 0 °C bajo N₂ y anhídrido trifluorometanosulfónico (4,44 g, 15,74 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, luego se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada (50 ml), agua (50 ml x 3) y salmuera (50 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar trifluorometanosulfonato de 2-[terc-butil(difenil)

silil] oxietil (6,19 g, rendimiento del 99%) como un aceite marrón. Esto se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 4H), 7,45-7,38 (m, 6H), 4,56 (t, *J* = 4,4Hz, 2H), 3,91 (t, *J* = 4,4Hz, 2H).

Paso 2: Síntesis de (35E,37E,39E,40E,48R,49S,50R,51R,53S,55S,57S,58S,59R,60R,69R)-58-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-59,69-dihidroxi-57,60-dimetoxi-48,49,50,51,61,62-hexametil-79,80-dioxa-71-azatriciclohexatriaconta-35,37,39(61),40(62)-tetraeno-63,64,65,66,67-pentona:

[00522] Una solución de everolimus (1,5 g, 1,57 mmol), trifluorometanosulfonato de 2-[terc-butil (difenil) silil] oxietil y DIPEA (3,27 mL, 18,78 mmol) en tolueno (20 mL)) se agitó a 45 °C durante 18 h. La mezcla se vertió luego en una solución de NaHCO₃ saturada (50 mL), se lavó con agua helada dos veces (60 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 2:1, luego PE: acetona = 4: 1) para obtener (35E, 37E, 39E, 40E, 48R, 49S, 50R, 51R, 53S , 55S, 57S, 58S, 59R, 60R, 69R) -58 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- [2- [2- [terc-butil (difenil) silil] oxietoxi] etoxi] -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -59,69-dihidroxi-57,60-dimetoxi-48,49,50,51,61,62-hexametil-79,80-dioxa-71-azatriciclohexatriaconta-35,37,39 (61), 40 (62) -tetraeno-63,64,65,66,67-pentona (1,15 g, 59% de rendimiento) como un sólido marrón. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1263,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62-7,60 (m, 4H), 7,35-7,28 (m, 6H), 6,35-5,80 (m, 4H), 5,51-5,09 (m, 4H), 4,75 (s, 1H), 4,37-4,02 (m, 2H), 3,87-3,49 (m, 11H), 3,37-3,26 (m, 8H), 3,10-2,96 (m, 5H), 2,76-2,48 (m, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 3H), 1,67-1,39 (m, 18H), 1,26-1,08 (m, 7H), 1,04-0,76 (m, 26H), 0,64 (q, *J* = 11,2Hz, 1H).

Paso 3: Síntesis de (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-42,45-dimetoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-64,65-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(46),27(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona:

[00523] (35E, 37E, 39E, 40E, 48R, 49S, 50R, 51R, 53S, 55S, 57S, 58S, 59R, 60R, 69R) -58 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) - 4- [2- [2- [terc-butil (difenil) silil] oxietoxi] etoxi] -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -59,69-dihidroxi-57,60-dimetoxi-48, 49,50,51,61,62-hexametil-79,80-dioxa-71-azatriciclohexatriaconta-35,37,39 (61), 40 (62) -tetraeno-63,64,65,66,67-pentona (1,15 g, 0,93 mmol) se disolvió en THF (10 ml). Se añadió hidrófluoruro de piridinio (0,437 ml, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se

diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada (ac., 40 mL x 2) hasta pH 10, luego se lavó con agua hasta neutralidad, salmuera (40 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: acetona = 4: 1 a 2: 1) para obtener (22E, 24E, 26E, 27E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 42S, 43S, 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] -3-metoxi-ciclohexil] -1 -metil-etil] -42,45-dimetoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-64,65-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (46), 27 (47) - tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (680 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1024,3 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,35-5,80 (m, 4H), 5,51-5,09 (m, 4H), 4,75 (s, 1H), 4,37-4,02 (m, 2H), 3,87-3,49 (m, 11H), 3,37-3,26 (m, 8H), 3,10-2,96 (m, 5H), 2,76-2,48 (m, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 3H), 1,67-1,39 (m, 18H), 1,26-1,08 (m, 7H), 1,04-0,76 (m, 17H), 0,64 (q, *J* = 11,2Hz, 1H).

Paso 4: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-45-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(49),26(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-76):

[00524] A una solución de (22E, 24E, 26E, 27E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 42S, 43S, 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -42,45-dimetoxi-33,34, 35,36,46,47-hexametil-64,65-dioxa-55-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (46), 27 (47) -tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (0, 65 g, 0,65 mmol) en THF (6 mL) bajo N₂ a 0 °C se añadió *p*-TsOH (0,56 g, 3,24 mmol) seguido de 2- (2-hidroxi-etoxi) etanol (1,38 g, 12,97 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min, luego a 20 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en NaHCO₃ saturado (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 2), salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 50% a 100% EtOAc, luego a DCM: CH₃OH = 95: 5 a 90:10) luego se purificó por cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O = 50:50) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 46S, 47R, 48R, 57R) -47,57-dihidroxi-45- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] -46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -48- metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (49), 26 (50) - tetraeno-51,52,53,54, 55-pentona (**I-76**: 140 mg, rendimiento del 20%) como un sólido blanco.

ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1098,5 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,31-5,80 (m, 4H), 5,46-4,74(m, 5H), 4,21-4,11 (m, 2H), 3,68-3,56 (m, 18H), 3,4-3,14 (m, 12H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,68-2,39 (m, 5H), 2,28-2,25 (d, 2H), 1,73-1,55 (m, 18H), 1,40-1,14 (m, 8H), 1,03-0,79 (m, 16H), 0,64 (q, *J* = 11,2Hz, 1H).

Paso 5: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-45-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(49),26(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-67) y

(21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-dihidroxi-45-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(49),26(50)-tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (I-66):

[00525] 140 mg de (21E, 23E, 25E, 26E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 46S, 47R, 48R, 57R) -47,57-dihidroxi-45- [2- (2- hidroxi-etoxi) etoxi] -46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- [2- (2- hidroxi-etoxi) etoxi] -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] - 48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (49), 26 (50) -tetraeno-51,52,53, 54,55-pentona purificada mediante HPLC quiral preparativa y los epímeros resultantes purificados mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: DCM:EtOAc:MeOH = 3:3:1:1) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 36R, 37S , 38R, 39R, 41S, 43S, 45S, 46S, 47R, 48R, 57R) -47,57-dihidroxi-45- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] -46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- [2- (2- hidroxi-etoxi) etoxi] -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (49), 26 (50) -tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (**I-67**: 25,3 mg, 18 , Rendimiento del 1%) y (21E, 23E, 25E, 26E, 36R, 37S, 38R, 39R, 41S, 43S, 45S, 46S, 47R, 48R, 57R) -47,57-dihidroxi-45- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] -46 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] -3 -metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -48-metoxi-36,37,38,39,49,50-hexametil-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (49), 26 (50) -tetraeno-51,52,53,54,55-pentona (**I-66**: 34 mg, rendimiento 24,3%), ambos como sólidos blancos.

[00526] Método de análisis quiral:

Columna : CHIRALPAK IC (IC00CD-OL002)

Tamaño de la columna: 0,46 cm D.I. × 25 cm L

Inyección : 100,0 ul

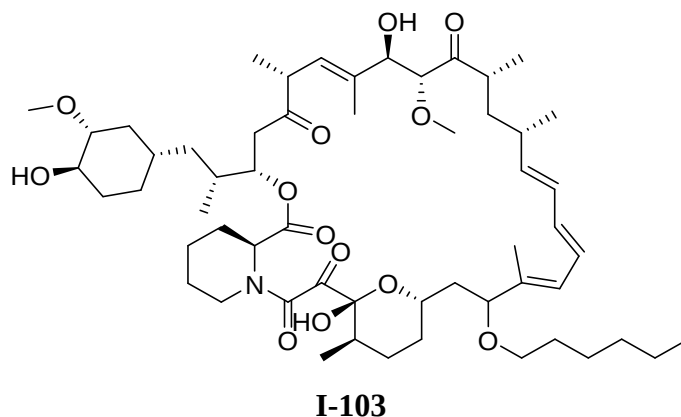
| | |
|--------------------|-------------------------------|
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 60/40 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 1,0 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |
| Equipo de HPLC | : Shimadzu LC-20AD CP-HPLC-08 |

[00527] I-67: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1098,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,49 – 6,19 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,0, 9,8$ Hz, 1H), 5,94 (dd, $J = 24,3, 10,5$ Hz, 1H), 5,58 – 5,45 (m, 1H), 5,41 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,37 – 5,24 (m, 1H), 5,13 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,19 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,92 – 3,52 (m, 16H), 3,51 – 3,25 (m, 11H), 3,25 – 2,99 (m, 3H), 2,72 (dd, $J = 16,9, 5,6$ Hz, 2H), 2,57 (dd, $J = 16,8, 6,3$ Hz, 1H), 2,39 – 2,18 (m, 2H), 1,95 (ddd, $J = 29,6, 22,0, 10,2$ Hz, 6H), 1,83 – 1,40 (m, 15H), 1,37 – 1,16 (m, 8H), 1,15 – 0,82 (m, 18H), 0,71 (dd, $J = 24,0, 12,0$ Hz, 1H).

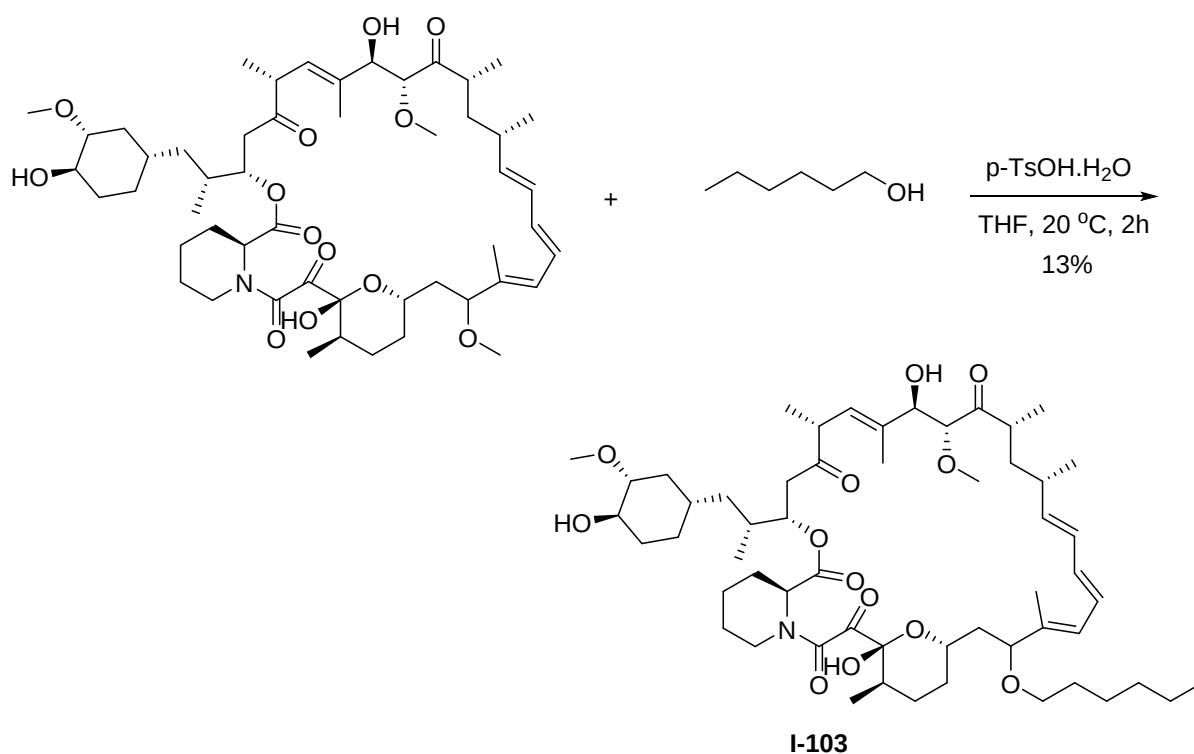
[00528] I-66: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1098,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,45 – 5,92 (m, 4H), 5,52 – 4,75 (m, 5H), 4,31 – 3,92 (m, 3H), 3,88 – 3,54 (m, 16H), 3,51 – 3,13 (m, 13H), 3,07 (s, 2H), 2,87 – 2,42 (m, 4H), 2,38 – 1,55 (m, 12H), 1,51 – 1,29 (m, 15H), 1,13 – 0,72 (m, 18H), 0,69 – 0,58 (m, 1H).

Ejemplo 42: Síntesis de

(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-43-hexoxi-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(47),27(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-103):



Esquema sintético:



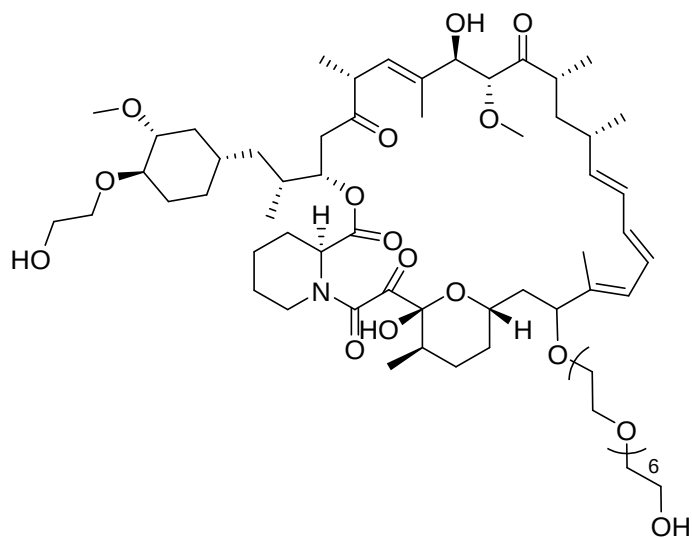
Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-43-hexoxi-45,55-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(47),27(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-103):

[00529] A una solución de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) y hexan-1-ol (56 mg, 0,547 mmol) en THF (10 mL) se le añadió ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (0,52 g, 2,73 mmol) lentamente. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 h bajo N₂, luego la mezcla se vertió en una solución acuosa helada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se secó, filtró y concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O = 78:22) para producir (22E, 24E, 26E, 27E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 43S, 44S, 45R, 46R, 55R) -43-hexoxi-45,55-dihidroxi-44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] - 46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (47), 27 (48) - tetraeno-49,50,51, 52,53-pentona (**I-103**: 72 mg, rendimiento del 13%) como un sólido blanco.. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1006,0 [M+Na]⁺. ¹H RMN(500 MHz, CDCl₃) δ 6,44 – 5,85 (m, 4H), 5,60 – 5,07 (m, 4H), 4,77 (s, 1H), 4,29 – 3,98 (m, 2H), 3,76 – 3,67 (m, 1H), 3,46 – 3,28 (m, 10H), 3,23 – 3,03 (m, 2H), 3,02 – 2,77 (m, 2H), 2,69 (m, 3H), 2,36 (d, J = 32,6 Hz, 2H), 2,17 – 1,90 (m, 4H), 1,66 – 1,44 (m, 22H), 1,35 – 1,21 (m, 11H), 1,17 – 0,84 (m, 22H), 0,72-0,65 (m, 1H).

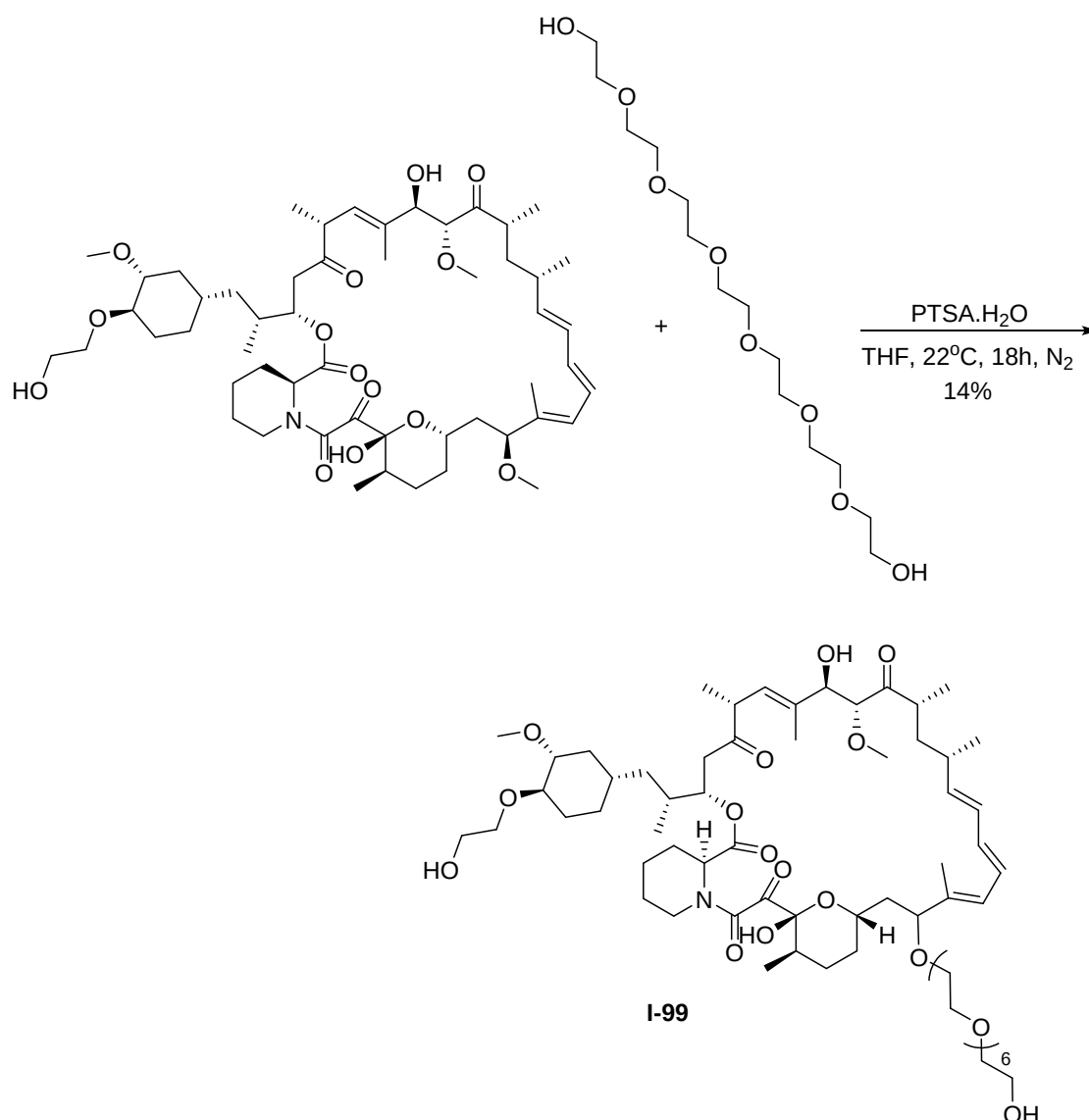
[00530] Ejemplo 43: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,44R,45S,46R,47R,49S,51S,54S,55R,56R,65R)-55,65-dihidroxi-53-[2-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-54-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-56-metoxi-44,45,46,47,57,58-hexametil-76,77-dioxa-66-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(57),26(58)-tetraeno-59,60,61,62,63-pentona (I-99):



I-99

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

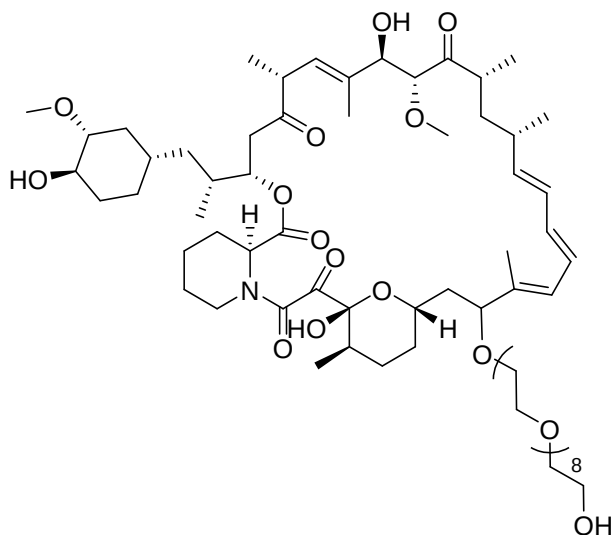
Paso 1: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,44R,45S,46R,47R,49S,51S,54S,55R,56R,65R)-55,65-dihidroxi-53-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-54-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-56-metoxi-44,45,46,47,57,58-hexametil-76,77-dioxa-66-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(57),26(58)-tetraeno-59,60,61,62,63-pentona (I-99):

[00531] A una solución de everolimus (0,5 g, 0,52 mmol) y 2-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] etanol (3,41 g, 10,44 mmol) en THF (15 ml) se añadió lentamente ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (0,52 g, 2,73 mmol). La mezcla resultante se agitó a 22°C durante 18 h bajo N₂ y luego se inactivó con solución acuosa de NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18,

CH₃CN: H₂O = 70:30) para producir (21E, 23E, 25E, 26E, 44R, 45S, 46R, 47R, 49S, 51S, 54S, 55R, 56R, 65R) -55,65-dihidroxi-53- [2- [2- [2- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] etoxi] -54 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -56-metoxi-44,45 , 46,47,57,58-hexametil-76,77-dioxa-66-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (57), 26 (58) -tetraeno-59,60,61,62,63-pentona (**I-99**: 93 mg, rendimiento del 14%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1274,9 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,42 – 5,82 (m, 4H), 5,64 – 5,06 (m, 4H), 4,81 (s, 1H), 4,30 – 4,08 (m, 1H), 3,81 – 3,53 (m, 35H), 3,46 – 3,26 (m, 12H), 3,22 – 3,05 (m, 4H), 2,76 – 2,65 (m, 2H), 2,39 – 2,22 (m, 2H), 2,14 – 1,97 (m, 3H), 1,75 – 1,55 (m, 13H), 1,52 – 1,39 (m, 4H), 1,30 – 1,13 (m, 6H), 1,08 – 0,82 (m, 17H), 0,76 – 0,65 (m, 1H).

[00532] Ejemplo 44: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,46R,47S,48R,49R,51S,53S,56S,57R,58R,67R)-57,67-dihidroxi-55-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-56-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-58-metoxi-46,47,48,49,59,60-hexametil-78,79-dioxa-68-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(59),26(60)-tetraeno-61,62,63,64,65-pentona (I-97**):**



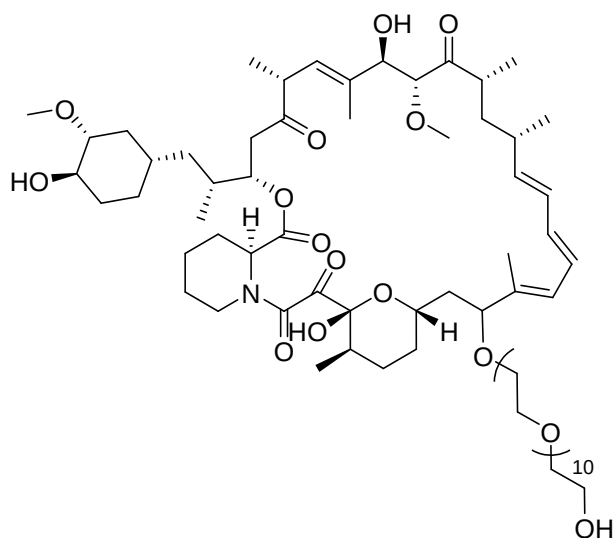
I-97

Esquema sintético:

1H), 4,51 – 3,94 (m, 2H), 3,75 – 3,18 (m, 46H), 3,02 – 2,86 (m, 2H), 2,82 – 2,61 (m, 3H), 2,39 – 2,18 (m, 2H), 2,20 – 1,91 (m, 6H), 1,78 – 1,54 (m, 16H), 1,51 – 1,19 (m, 11H), 1,09 – 0,82 (m, 17H), 0,74 – 0,62 (m, 1H).

[00534] Ejemplo 45: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,50R,51S,52R,53R,55S,57S,60S,61R,62R,71R)-61,71-dihidroxi-59-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-60-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-62-metoxi-50,51,52,53,63,64-hexametil-82,83-dioxa-72-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(63),26(64)-tetraeno-65,66,67,68,69-pentona (I-96):



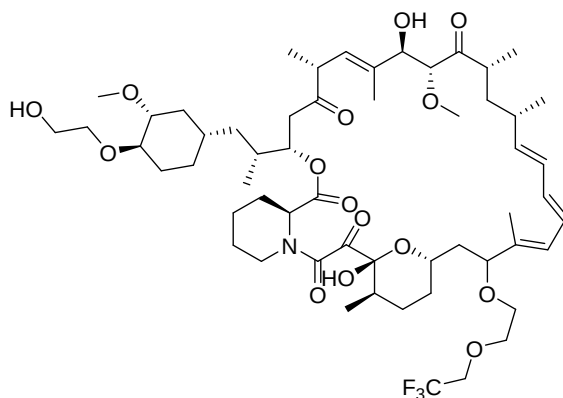
I-96

Esquema sintético:

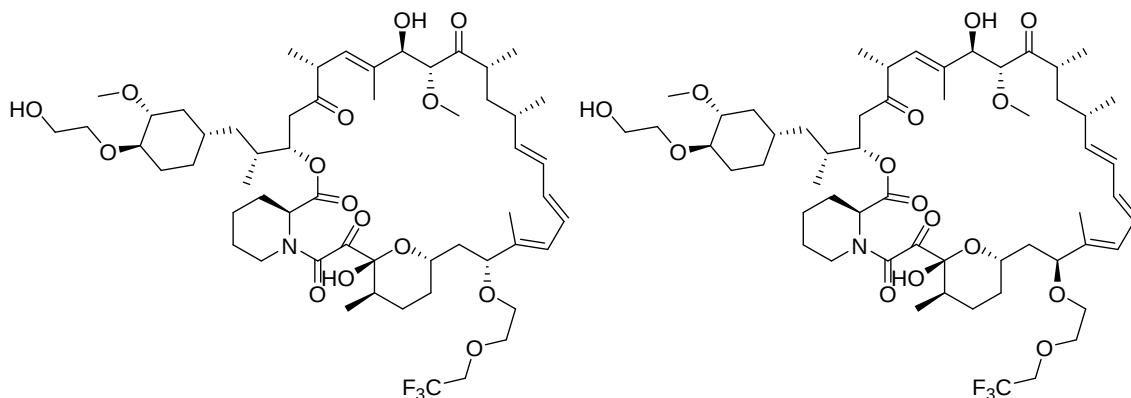
5,08 (m, 4H), 4,79 (s, 1H), 4,32 – 4,05 (m, 1H), 3,89 – 3,46 (m, 44H), 3,46 – 3,16 (m, 12H), 2,98 – 2,50 (m, 7H), 2,32 (s, 2H), 2,15 – 1,89 (m, 4H), 1,82 – 1,68 (m, 8H), 1,56 – 1,16 (m, 14H), 1,12 – 0,82 (m, 18H), 0,74 – 0,56 (m, 1H).

[00536] Ejemplo 46: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (I-77) y (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona y (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43R,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona:

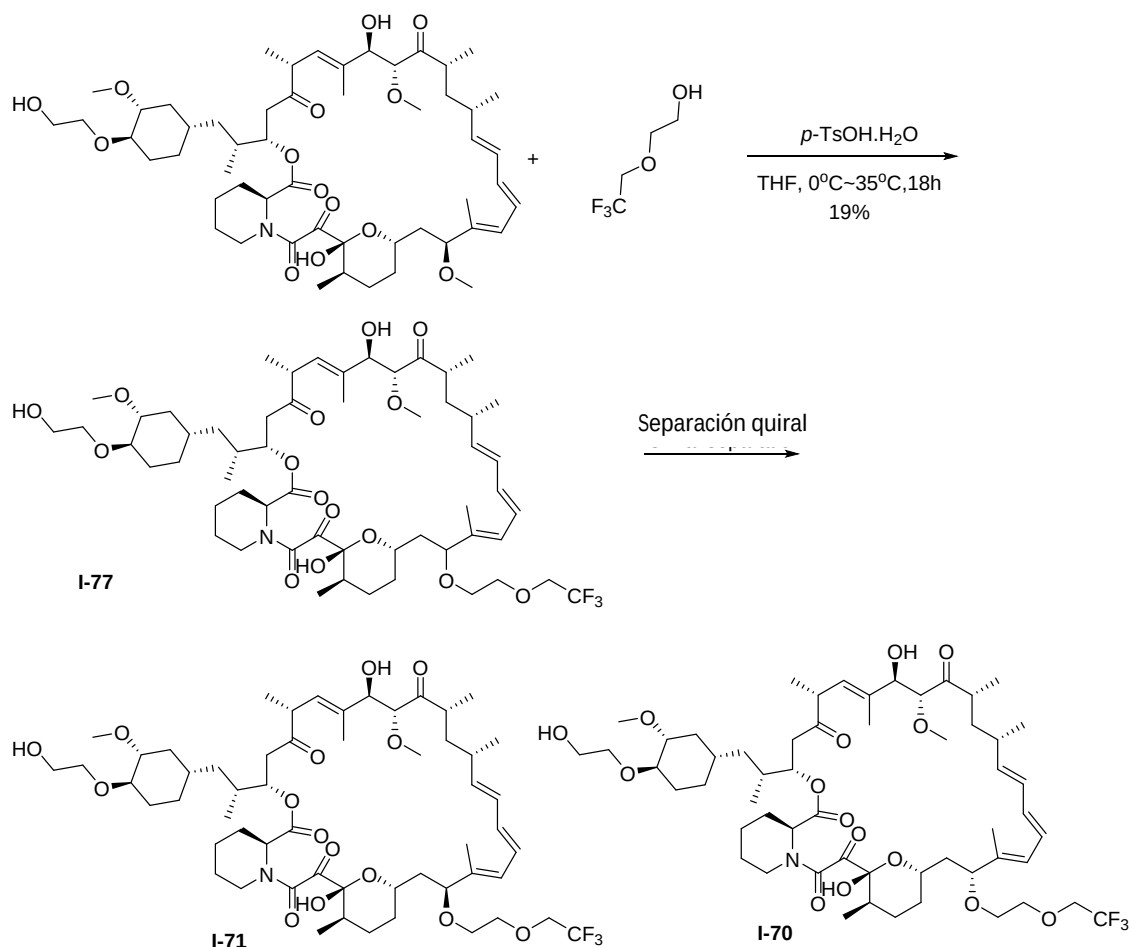


I-77



I-70

I-71

Esquema sintético:**Procedimientos y caracterización:**

Paso 1: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (I-77):

[00537] Se enfrió una solución de rapamicina (0,3 g, 0,313 mmol) y 2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etanol (0,9 g, 6,26 mmol) en THF (9 ml) a 0°C y se añadió $p\text{-TsOH}$ (0,27 g, 1,57 mmol). La mezcla resultante se agitó a 35°C durante 5 h bajo N_2 , luego se vertió en NaHCO_3 helado y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron, filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 57:43$) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 43S, 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi -

33,34,35,36,46,47-hexametil-42- [2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etoxi] -65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (46) , 26 (47) -tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-77**: 0,063 g, 19% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1092,3 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,55 – 5,88 (m, 4H), 5,72 – 5,03 (m, 4H), 4,78 (s, 1H), 4,63 – 4,34 (m, 1H), 4,32 – 4,09 (m, 1H), 4,00 – 2,81 (m, 21H), 2,77 – 2,43 (m, 3H), 2,41 – 2,17 (m, 2H), 2,18 – 1,93 (m, 3H), 1,93 – 1,54 (m, 18H), 1,54 – 1,14 (m, 10H), 1,13 – 0,79 (m, 16H), 0,78 – 0,63 (m, 1H).

Paso 2: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (I-71**) y (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43R,44R,45R,54R)-44,54-dihidroxi-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]-65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(46),26(47)-tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-70**):**

[00538] [00538] 100 mg de (21E, 23E, 25E, 26E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 43S, 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil- 42- [2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etoxi] -65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (46), 26 (47) - tetraeno-48,49,50,51,52-pentona se purificó mediante HPLC quiral preparativa y los epímeros resultantes purificado mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: DCM:EtOAc:MeOH = 3:3:1:0,3) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 42S, 43S , 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil -etil] -45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42- [2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etoxi] -65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21 , 23,25 (46), 26 (47) - tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-71**: 16 mg, rendimiento del 16%) y (21E, 23E, 25E, 26E, 33R, 34S, 35R, 36R, 38S, 40S, 42S, 43R, 44R, 45R, 54R) -44,54-dihidroxi-43 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2- hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -45-metoxi-33,34,35,36,46,47-hexametil-42- [2- (2,2,2-trifluoroetoxi) etoxi] -65,66-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (46), 26 (47) -tetraeno-48,49,50,51,52-pentona (**I-70**: 8 mg, rendimiento del 8%) como un sólido blanco.

[00539] Método de separación quiral:

| | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC |
| Tamaño de la columna | : 2,5 cm D.I. × 25 cm L |
| Concentración de la solución: | 2,0 mg/ml |
| Inyección | : 7 ml |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 70/30 (V/V) |
| Velocidad de flujo | : 40 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |

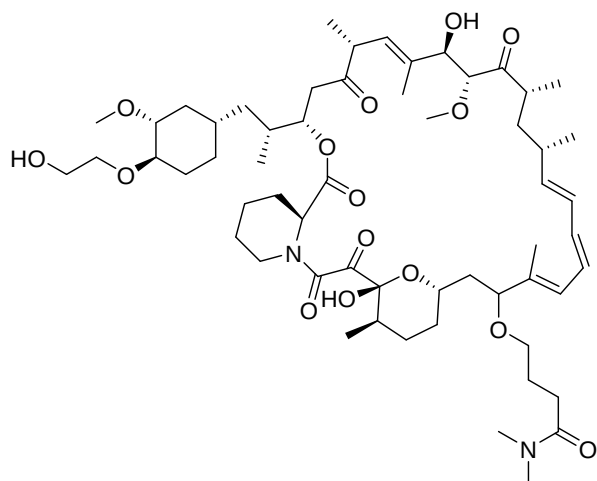
[00540] I-71: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1092,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,41 – 6,20 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,1, 9,7$ Hz, 1H), 5,93 (dd, $J = 22,9, 10,3$ Hz, 1H), 5,58 – 5,45 (m, 1H), 5,41 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,19 – 5,03 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,19 (dd, $J = 13,9, 5,9$ Hz, 1H), 3,95 – 3,63 (m, 10H), 3,63 – 3,53 (m, 2H), 3,52 – 3,25 (m, 11H), 3,24 – 3,01 (m, 3H), 2,72 (dd, $J = 16,8, 5,8$ Hz, 2H), 2,58 (dd, $J = 16,8, 6,3$ Hz, 1H), 2,31 (t, $J = 23,5$ Hz, 2H), 2,15 – 1,40 (m, 18H), 1,27 (ddd, $J = 32,5, 16,2, 6,3$ Hz, 8H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,70 (dt, $J = 17,8, 9,0$ Hz, 1H).

[00541] I-70: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1092,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,43 – 5,90 (m, 4H), 5,56 – 5,08 (m, 5H), 4,33 – 3,99 (m, 3H), 3,95 – 3,63 (m, 8H), 3,62 – 3,02 (m, 18H), 2,89 – 1,97 (m, 12H), 1,76 (dd, $J = 31,4, 24,8$ Hz, 8H), 1,40 (ddd, $J = 39,2, 29,5, 12,0$ Hz, 9H), 1,14 – 0,79 (m, 18H), 0,76 – 0,61 (m, 1H).

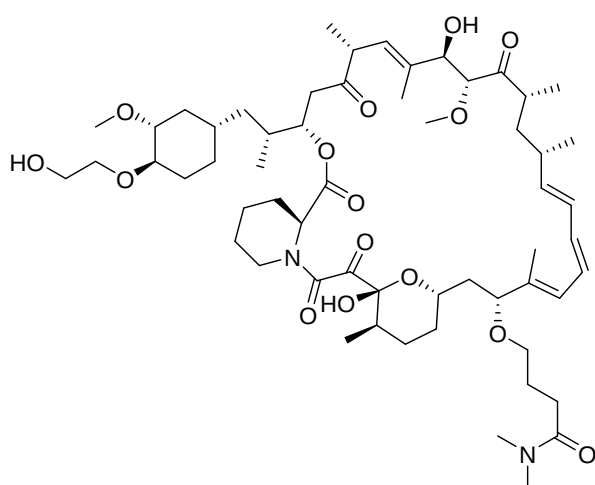
[00542] Ejemplo 47: Síntesis de 4-

[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,57R)-46,57-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-50,51,52,53,54-pentaoxo-69,70-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(48),28(49)-tetraen-44-il]oxi]-N,N-dimetil-butanamida (I-69) y

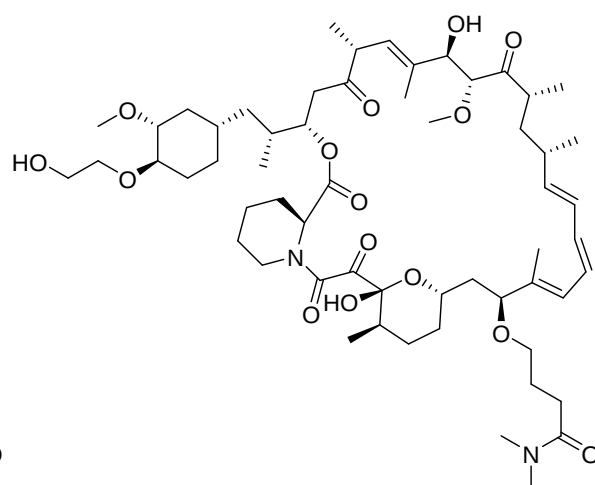
4-[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,57R)-46,57-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-50,51,52,53,54-pentaoxo-69,70-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(48),28(49)-tetraen-44-il]oxi]-N,N-dimetil-butanamida (I-61) y 4-[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,57R)-46,57-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-50,51,52,53,54-pentaoxo-69,70-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(48),28(49)-tetraen-44-il]oxi]-N,N-dimetil-butanamida (I-62):



I-69

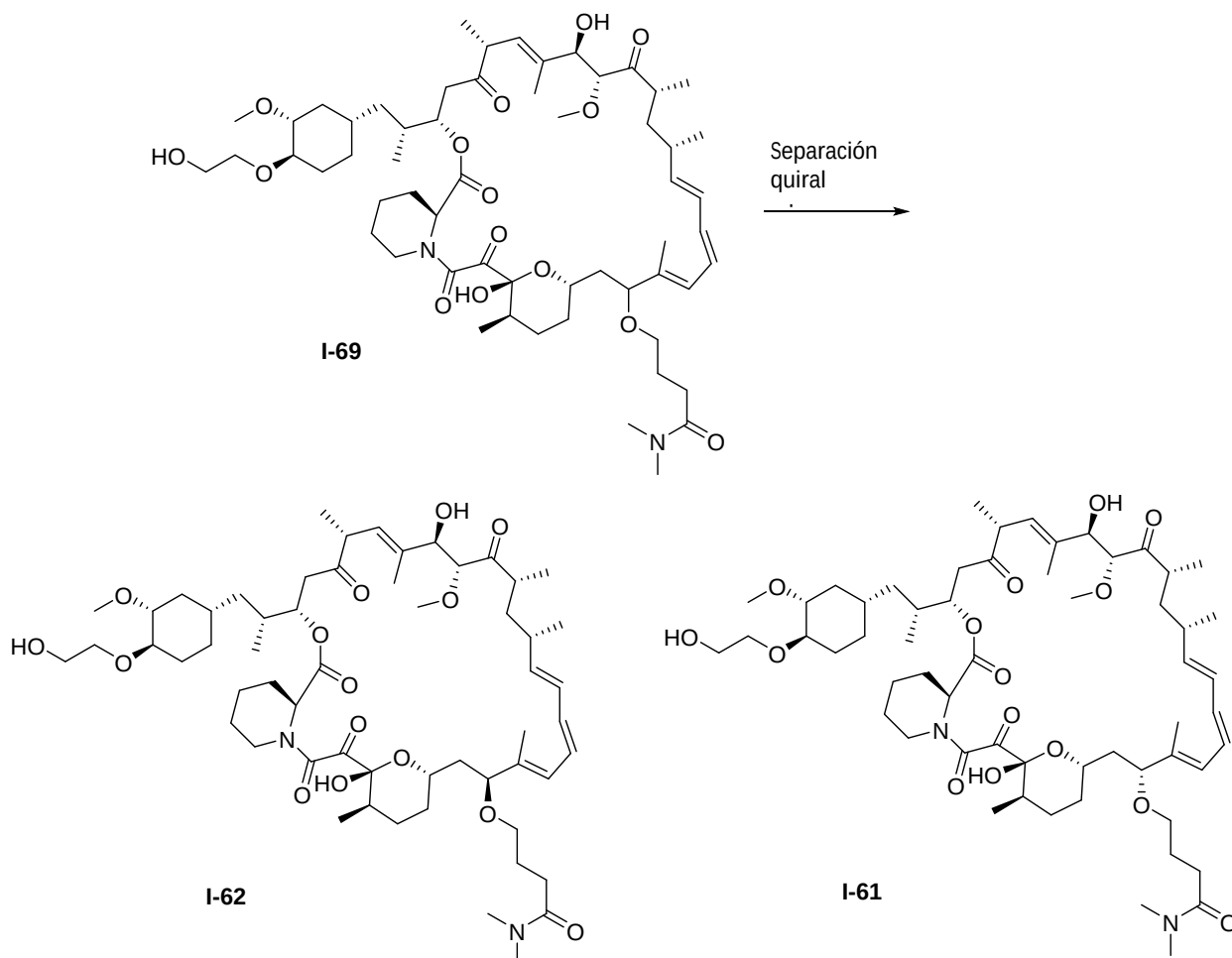
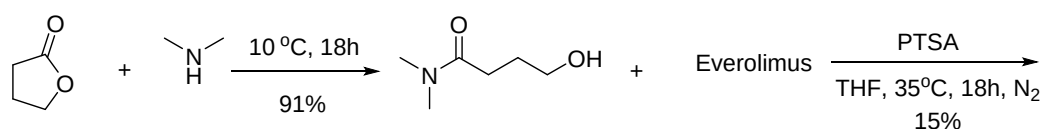


I-61



I-62

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de 4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida:

[00543] Se agitó una mezcla de tetrahidrofuran-2-ona (5 g, 58,1 mmol) y N-metilmetanamina (43,64 g, 290,4 mmol, 90 ml) a 10 °C durante 18 h, el disolvente se eliminó y luego se liofilizó para producir 4-hidroxi-N, N-dimetil-butanamida (6,9 g, 91% de rendimiento) como un aceite incoloro. ESI-MS (EI^+ , m/z): 132,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,67 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,49 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 2H).

Paso 2: Síntesis de 4-[[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,57R)-46,57-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-50,51,52,53,54-pentaoxo-69,70-dioxa-58-

azatriciclohexatriaconta-23,25,27(48),28(49)-tetraen-44-il]oxi]-N,N-dimetil-butanamida (I-69):

[00544] A una solución de everolimus (0,3 g, 0,313 mmol) en THF (9 mL) a 0 °C bajo N₂ se le añadió ácido p-toluenosulfónico (0,27 g, 1,57 mmol) y 4-hidroxi N, N-dimetil-butanamida (0,82 g, 6,26 mmol). La mezcla se calentó a 35°C y se agitó durante 18 h, luego se vertió en NaHCO₃ helado y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O = 55:45) para proporcionar 4 - [[(23E, 25E, 27E, 28E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 45S, 46R, 47R, 57R) -46,57-dihidroxi-45 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxi-etoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-50,51,52,53,54-pentaoxo-69,70-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27 (48), 28 (49) -tetraen-44-il] oxi] -N, N-dimetil-butanamida (**I-69**: 0,05 g, rendimiento del 15%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, m/z): 1079,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,52 – 5,78 (m, 4H), 5,67 – 5,05 (m, 4H), 4,75 (s, 1H), 4,48 – 4,09 (m, 2H), 4,04 – 3,51 (m, 7H), 3,52 – 3,12 (m, 12H), 3,12 – 2,88 (m, 7H), 2,82 – 2,27 (m, 6H), 2,22 – 1,53 (m, 23H), 1,54 – 1,13 (m, 10H), 1,12 – 0,80 (m, 15H), 0,79 – 0,61 (m, 1H).

Paso 3: Síntesis de 4-

[[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,57R)-46,57-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-50,51,52,53,54-pentaoxo-69,70-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(48),28(49)-tetraen-44-il]oxi]-N,N-dimetil-butanamida (I-62) y 4-[[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,57R)-46,57-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-50,51,52,53,54-pentaoxo-69,70-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(48),28(49)-tetraen-44-il]oxi]-N,N-dimetil-butanamida (I-61):

[00545] 120 mg de 4 - [[(23E, 25E, 27E, 28E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 45S, 46R, 47R, 57R) -46,57-dihidroxi-45 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxi-etoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -47-metoxi-35,36,37,38,48, 49-hexametil-50,51,52,53,54-pentaoxo-69,70-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27 (48), 28 (49) -tetraen-44-il] oxi] -N,N-dimetil-butanamida se purificó mediante HPLC quiral preparativa para proporcionar 4 - [[(23E, 25E, 27E, 28E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 44S, 45S, 46R, 47R, 57R) 46,57-dihidroxi-45

- [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-50,51,52,53,54-pentaoxo-69,70-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27 (48), 28 (49) - tetraen-44-il] oxi] -N, N-dimetil-butanamida (**I-62**: 34,3 mg, rendimiento del 29%) y 4 - [[(23E, 25E, 27E, 28E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 44R, 45S, 46R, 47R, 57R) -46,57-dihidroxi-45 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3 -metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -47-metoxi-35,36,37,38,48,49-hexametil-50,51,52,53,54-pentaoxo-69,70-dioxa-58 -azatriciclohexatriacont a-23,25,27 (48), 28 (49) - tetraen-44-il] oxi] -N,N-dimetil-butanamida (**I-61**: 24,2 mg, 20% de rendimiento), ambos como sólidos blancos.

[00546] Método de separación quiral:

| | |
|----------------------------|-------------------------|
| Columna | : CHIRALPAK IC |
| Tamaño de la columna | : 5,0 cm D.I. × 25 cm L |
| Concentración de solución: | 1 mg/ml |
| Inyección | : 5 ml |
| Fase móvil | : EtOH = 100% |
| Velocidad de flujo | : 50 ml/min |
| Longitud de onda | : UV 254 nm |
| Temperatura | : 35 °C |

[00547] I-62: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1079,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,30 (tt, $J = 34,4, 17,0$ Hz, 2H), 6,13 (dd, $J = 14,9, 10,0$ Hz, 1H), 5,91 (dd, $J = 28,8, 10,6$ Hz, 1H), 5,51 (dd, $J = 15,0, 8,9$ Hz, 1H), 5,45 – 5,37 (m, 1H), 5,27 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,82 – 3,64 (m, 5H), 3,62 – 3,52 (m, 2H), 3,47 – 3,25 (m, 11H), 3,24 – 3,14 (m, 2H), 3,10 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,71 (dd, $J = 16,7, 5,7$ Hz, 2H), 2,55 (dd, $J = 16,8, 6,6$ Hz, 1H), 2,44 – 2,25 (m, 4H), 2,14 – 1,63 (m, 17H), 1,33 (ddd, $J = 40,8, 27,4, 12,3$ Hz, 11H), 1,14 – 0,83 (m, 18H), 0,71 (dd, $J = 23,8, 11,9$ Hz, 1H).

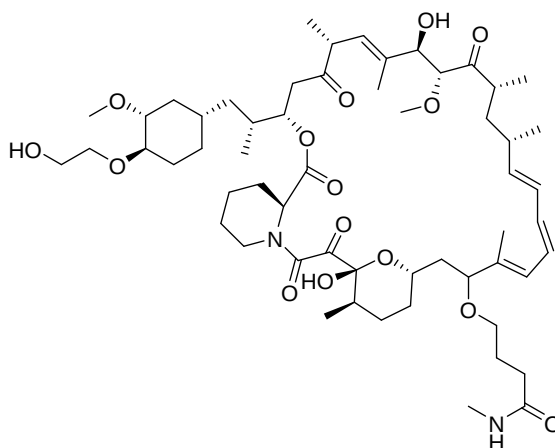
[00548] I-61: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1079,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,43 – 5,88 (m, 4H), 5,65 – 5,08 (m, 5H), 4,33 – 4,08 (m, 2H), 3,94 – 3,52 (m, 6H), 3,49 – 3,31 (m, 8H), 3,30 – 3,12 (m, 8H), 3,09 – 2,81 (m, 8H), 2,75 – 2,26 (m, 6H), 2,10 (d, $J = 63,9$ Hz, 3H), 1,88 – 1,65 (m, 14H), 1,35 (dt, $J = 49,7, 11,3$ Hz, 9H), 1,18 – 0,81 (m, 18H), 0,77 – 0,60 (m, 1H).

[00549] Ejemplo 48: Síntesis de 4-

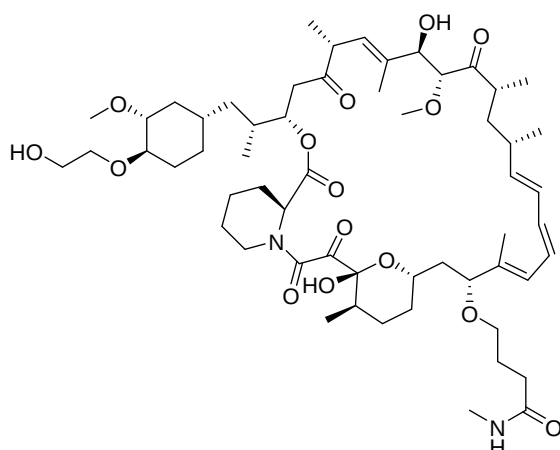
[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,57R)-46,57-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-

35,36,37,38,48,49-hexametil-50,51,52,53,54-pentaoxo-69,70-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-23,25,27(48),28(49)-tetraen-44-il]oxi]-N,N-dimetil-butanamida (I-68) y

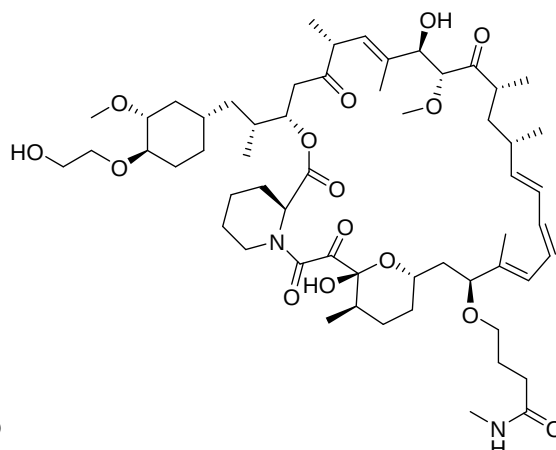
4-[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,56R)-45,56-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-49,50,51,52,53-pentaoxo-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(47),27(48)-tetraen-43-il]oxi]-N-metil-butanamida (I-59) y 4-[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,56R)-45,56-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-49,50,51,52,53-pentaoxo-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(47),27(48)-tetraen-43-il]oxi]-N-metil-butanamida (I-60):



I-68

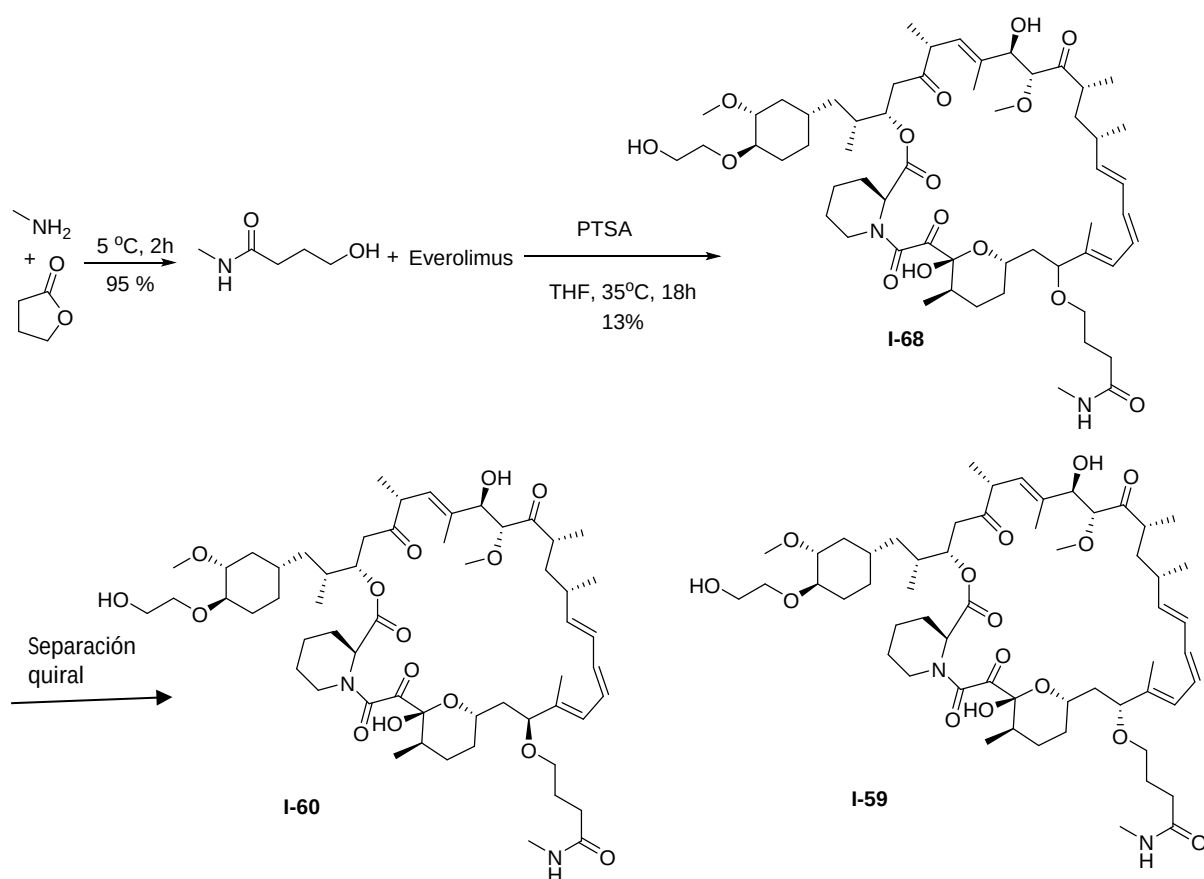


I-59



I-60

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de 4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida:

[00550] A una solución de metilamina (5,41 g, 174,24 mmol) en agua (30 ml) se le añadió gota a gota tetrahidrofuran-2-ona (5 g, 58.08 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 2 h, luego se concentró y liofilizó para producir 4-hidroxi-N-metil-butanamida (6,5 g, 95,5% de rendimiento) como un líquido espeso. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 118,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,02 (s, 1H), 3,69 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,36 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,88 (dt, *J* = 12,2, 6,1 Hz, 2H).

Paso 2: Síntesis de 4-[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,56R)-45,56-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-49,50,51,52,53-pentaoxo-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(47),27(48)-tetraen-43-il]oxi]-N-metil-butanamida (I-68):

[00551] Una solución de everolimus (1 g, 1,04 mmol) y 4-hidroxi-N-metil-butanamida (2,45 g, 20,87 mmol) en THF (30 mL) se enfrió a 0 °C bajo N₂ y se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (0,9 g, 5,22 mmol). La reacción se calentó a 35 °C y se agitó durante 18 h, luego se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (150 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con agua (80 ml), salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 80 g, CH₃CN:H₂O = 37:33) para proporcionar 4 - [[(22E, 24E, 26E, 27E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 44S, 45R, 46R, 56R) -45,56-dihidroxi-44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil -etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-49,50,51,52,53-pentaoxo-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (47), 27 (48) -tetraen-43-il] oxi] -N-metil-butanamida (**I-68**: 0,14 g, rendimiento del 13%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1065,3 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,50 – 5,85 (m, 4H), 5,78 – 4,96 (m, 5H), 4,78 (s, 1H), 4,33 – 4,03 (m, 2H), 3,98 – 3,64 (m, 5H), 3,63 – 3,49 (m, 2H), 3,49 – 2,90 (m, 13H), 2,90 – 2,48 (m, 6H), 2,41 – 1,94 (m, 7H), 1,93 – 1,54 (m, 18H), 1,53 – 1,11 (m, 10H), 1,11 – 0,80 (m, 16H), 0,78 – 0,54 (m, 1H).

Paso 3: Síntesis de 4-

[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,56R)-45,56-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-49,50,51,52,53-pentaoxo-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(47),27(48)-tetraen-43-il]oxi]-N-metil-butanamida (I-60) y 4-[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,56R)-45,56-dihidroxi-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-49,50,51,52,53-pentaoxo-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(47),27(48)-tetraen-43-il]oxi]-N-metil-butanamida (I-59):

[00552] 130 mg de 4 - [[(22E, 24E, 26E, 27E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 44S, 45R, 46R, 56R) -45,56-dihidroxi-44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-49,50,51,52,53-pentaoxo-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (47), 27 (48) -tetraen-43-il] oxi] -N- metil-butanamida se purificó mediante HPLC quiral preparativa y los epímeros resultantes se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: DCM:EtOAc:MeOH = 3:3:1:0,8) para proporcionar 4 - [[(22E, 24E, 26E, 27E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 43S, 44S, 45R, 46R, 56R) -45,56-dihidroxi-44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4 - (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-49,50,51,52,53-pentaoxo-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (47), 27 (48) -tetraen-43-il] oxi] -N-metil-butanamida (**I-60**: 25 mg, 19% de rendimiento) y 4 - [[(22E, 24E, 26E, 27E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 43R, 44S, 45R, 46R, 56R) -45,56-dihidroxi-44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi 34,35,36,37,47,48-hexametil-49,50,51,52,53-

pentaoxo-68,69-dioxa-58-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (47), 27 (48) - tetraen-43-il] oxi] - N-metil-butanamida (**I-59**: 36 mg, rendimiento del 27%), ambos como sólidos blancos.

[00553] Método de análisis quiral:

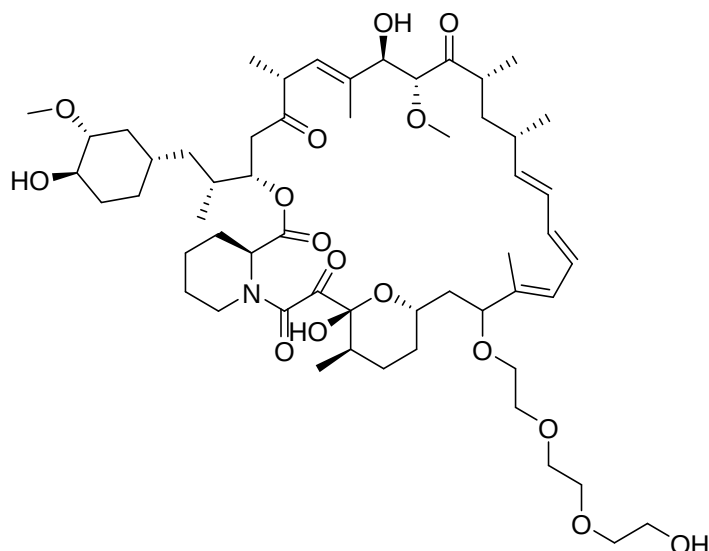
Columna : CHIRALPAK IC-3 (IC30CE-NJ008)
Tamaño de la columna: 0,46 cm D.I. × 25 cm L
Inyección : 50,0 ul
Fase móvil : Hexano/EtOH = 50/50 (V/V)
Velocidad de flujo : 1,0 ml/min
Longitud de onda : UV 254nm
Temperatura : 35 °C
Equipo de HPLC : Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-06

[00554] **I-60**: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1065,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,32 (ddd, $J = 31,4, 14,8, 10,2$ Hz, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,1, 9,9$ Hz, 1H), 6,00 – 5,85 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,51 (dd, $J = 14,9, 9,0$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,13 (dt, $J = 48,5, 24,3$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,92 – 3,63 (m, 6H), 3,61 – 3,50 (m, 2H), 3,46 – 3,25 (m, 10H), 3,22 – 3,00 (m, 3H), 2,79 (dd, $J = 4,8, 2,2$ Hz, 3H), 2,72 (dd, $J = 16,9, 5,5$ Hz, 2H), 2,55 (dd, $J = 16,8, 6,5$ Hz, 1H), 2,38 – 2,14 (m, 4H), 2,12 – 1,91 (m, 4H), 1,89 – 1,62 (m, 15H), 1,52 – 1,11 (m, 13H), 1,10 – 1,01 (m, 6H), 1,00 – 0,81 (m, 9H), 0,71 (dd, $J = 23,6, 12,1$ Hz, 1H).

[00555] **I-59**: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1065,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,37 – 5,81 (m, 4H), 5,66 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,60 – 4,89 (m, 4H), 4,16 (ddd, $J = 31,9, 15,6, 5,8$ Hz, 2H), 3,93 – 3,42 (m, 8H), 3,38 – 2,95 (m, 12H), 2,89 – 2,39 (m, 7H), 2,37 – 1,89 (m, 9H), 1,83 – 1,60 (m, 13H), 1,45 – 1,05 (m, 11H), 1,03 – 0,73 (m, 18H), 0,62 (dd, $J = 23,9, 12,1$ Hz, 1H).

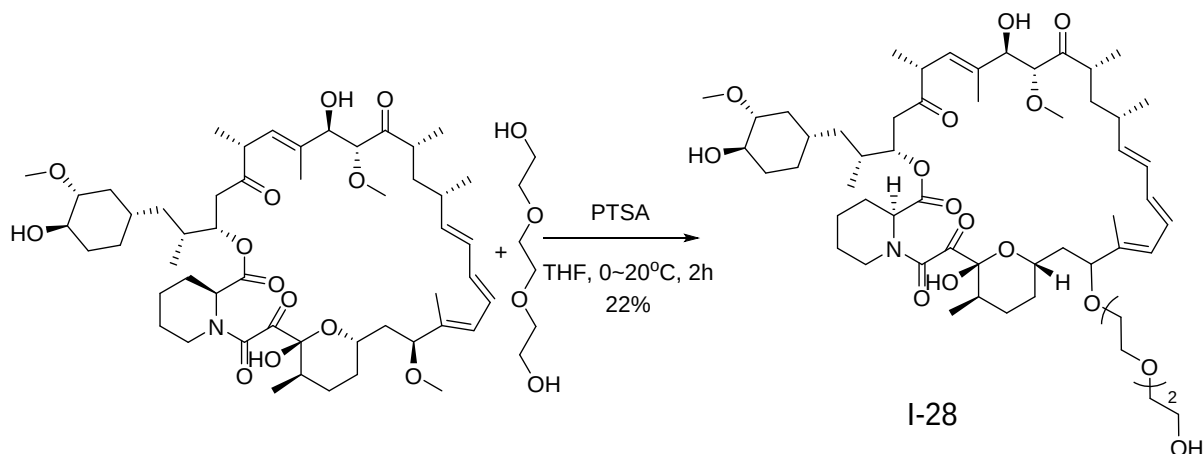
[00556] Ejemplo 49: Síntesis de

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-28**):



I-28

Esquema sintético:



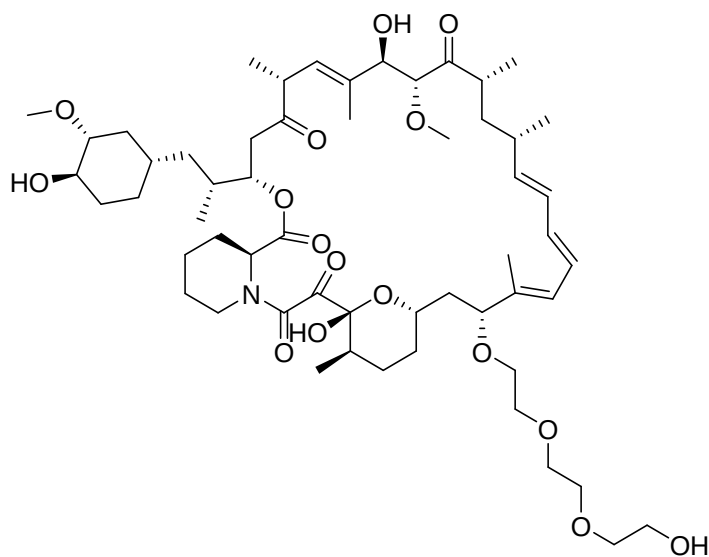
Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-28):

[00557] A una solución de rapamicina (0,5 g, 0,547 mmol) en THF (10 ml) a 20 °C bajo N₂ se le añadió ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (0,52 g, 2,73 mmol) lentamente y 2 - [2-(2-hidroxietoxi) etoxi] etanol (1,72 g, 11,49 mmol, 3 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h y luego se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (80 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 ml), salmuera (60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C-18, CH₃CN: H₂O = 75:25) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 44S, 45R, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi-43- [2-

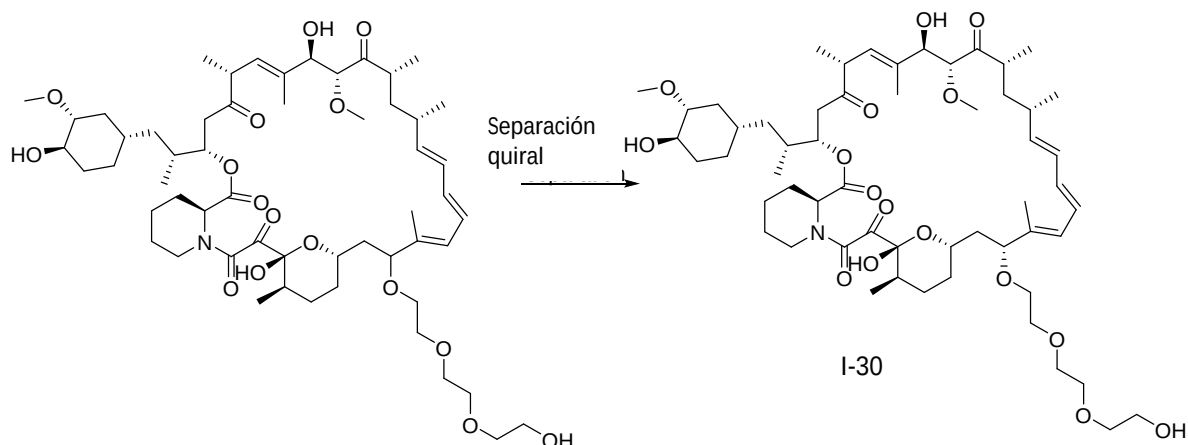
[2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] -44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3 -metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-28**: 125 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1054,5 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,44 – 5,87 (m, 4H), 5,52 – 5,12 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 4,34 – 4,11 (m, 1H), 4,05 – 3,83 (m, 1H), 3,80 – 3,53 (m, 13H), 3,50 – 3,22 (m, 12H), 3,01 – 2,49 (m, 6H), 2,39 – 1,87 (m, 6H), 1,82 – 1,68 (m, 8H), 1,44 – 1,15 (m, 13H), 1,11 – 0,85 (m, 18H), 0,71 – 0,57 (m, 1H).

[00558] Ejemplo 50: Síntesis de
(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-
43-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi
-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-
azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-30):



I-30

Esquema sintético:

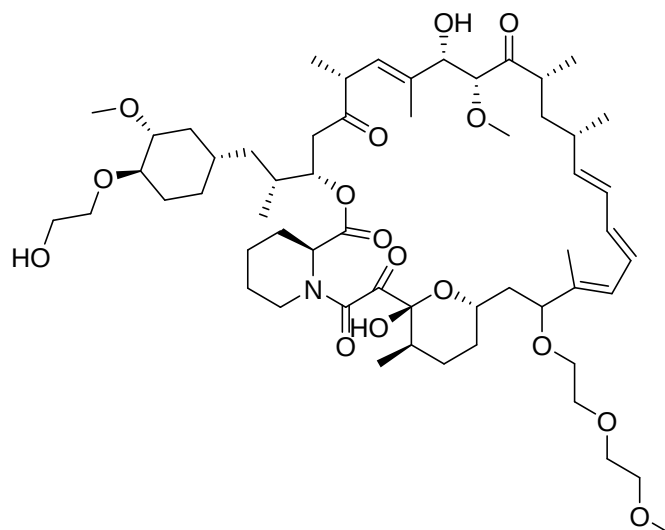


Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-30):

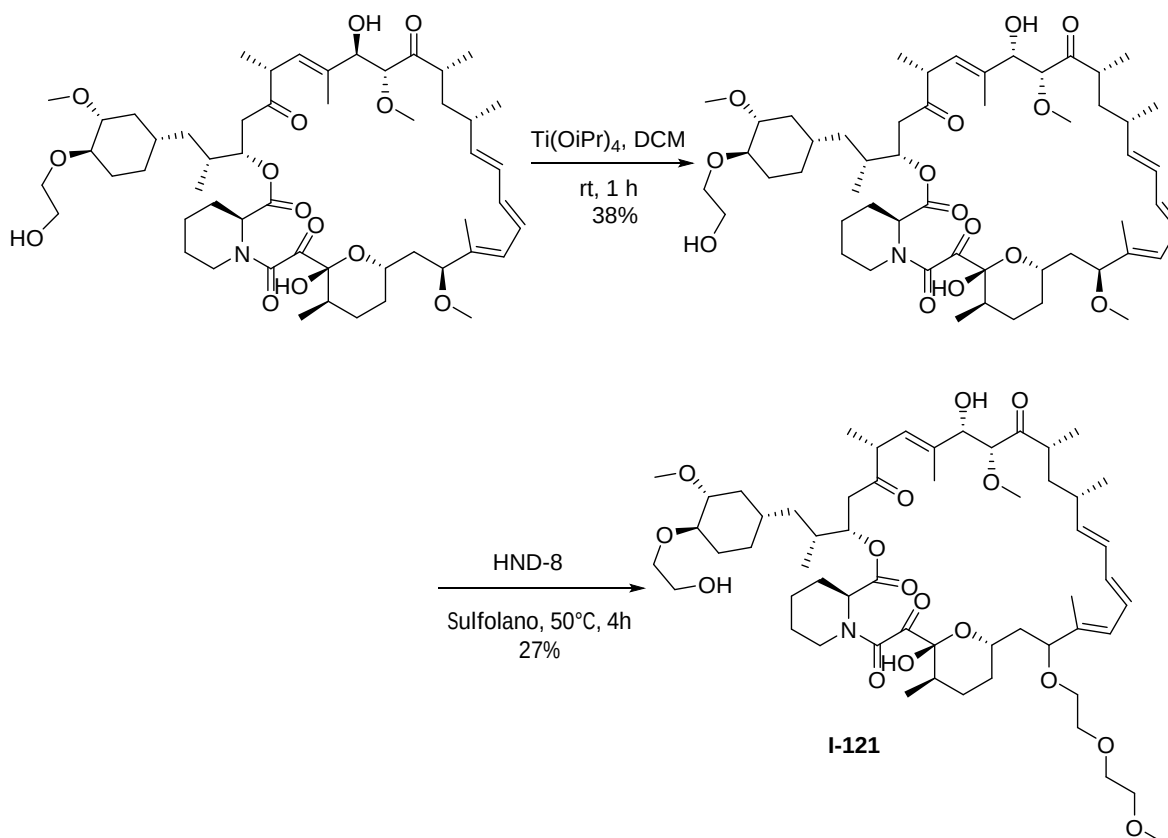
[00559] Se purificaron 7,0 g de la mezcla epimérica (Ejemplo 49; **I-28**) mediante HPLC quiral preparativa para obtener (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 43R, 44S, 45R, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi-43- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] -44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-30**: 1,113 g, rendimiento del 16%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI^+ , m/z): 1054,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,41 – 5,92 (m, 4H), 5,63 (ddd, J = 23,1, 15,1, 8,2 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 29,9, 10,3 Hz, 1H), 5,30 – 5,00 (m, 2H), 4,33 – 4,12 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 18,9, 6,6 Hz, 1H), 3,86 – 3,48 (m, 14H), 3,44 – 3,22 (m, 10H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,74 – 2,46 (m, 3H), 2,30 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 2,21 – 1,91 (m, 5H), 1,86 – 1,57 (m, 11H), 1,50 – 1,22 (m, 12H), 1,16 – 0,81 (m, 18H), 0,66 (dt, J = 23,8, 11,7 Hz, 1H).

[00560] **Ejemplo 51: Síntesis de (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46S,47R,56R)-46,56-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-44-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(48),27(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (I-121):**



I-121

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (22E,24E,26E,27E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,40S,41S,42S,43R,52R)-42,52-dihidroxi-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-40,43-dimetoxi-31,32,33,34,44,45-hexametil-62,63-dioxa-53-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(44),27(45)-tetraeno-46,47,48,49,50-pentona:

[00561] A una solución de everolimus (1 g, 1,04 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió

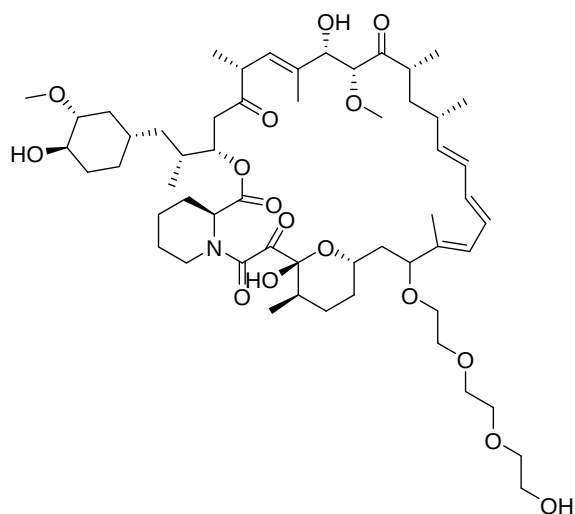
Ti(OiPr)₄ (0,89 g, 3,13 mmol) gota a gota a rt. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo pálido. Después de 30 min, la solución se vertió en un embudo de decantación que contenía una mezcla heterogénea de HCl 1N (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), H₂O (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: acetona = 2:1) para obtener (22E, 24E, 26E, 27E, 31R, 32S, 33R, 34R, 36S, 38S, 40S, 41S, 42S, 43R, 52R) -42,52-dihidroxi-41 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -40,43 -dimetoxi-31,32,33,34,44,45-hexametil-62,63-dioxa-53-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (44), 27 (45) -tetraeno-46,47,48,49 , 50-pentona (380 mg, 38% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,44 (dt, *J* = 13,9, 10,3 Hz, 2H), 6,33 – 6,06 (m, 3H), 5,54 – 4,85 (m, 5H), 4,48 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,10 – 3,91 (m, 2H), 3,89 – 3,79 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,54 – 3,41 (m, 5H), 3,38 – 3,28 (m, 8H), 3,19 (dt, *J* = 11,9, 7,6 Hz, 4H), 3,10 – 2,92 (m, 6H), 2,71 (t, *J* = 14,8 Hz, 1H), 2,43 – 1,78 (m, 6H), 1,75 – 1,44 (m, 10H), 1,38 – 0,90 (m, 14H), 0,89 – 0,67 (m, 13H), 0,66 – 0,56 (m, 1H).

Paso 2: Síntesis de (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,56R)-46,56-dihidroxi-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-47-metoxi-44-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26(48),27(49)-tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (I-121):

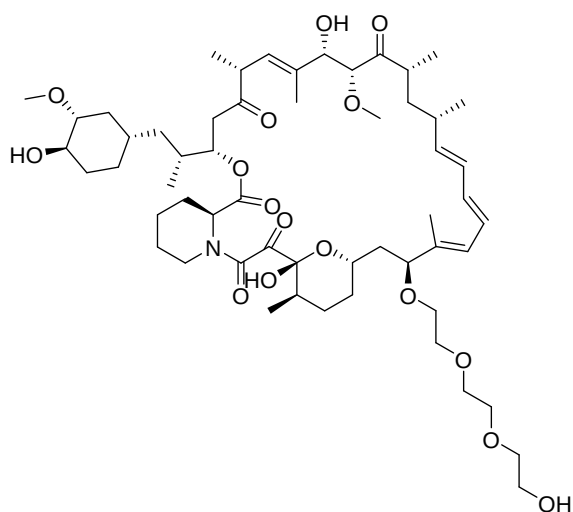
[00562] A una solución de 28-epi-everolimus (0,2 g, 0,208 mmol) y 2- (2-metoxietoxi) etanol (0,99 mL, 8,35 mmol) en sulfolano (5 mL) se añadió HND-8 (35 mg) a 50 °C bajo N₂. La solución resultante se agitó a 50°C durante 4 h, se filtró y se diluyó con agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml x 3), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN: H₂O = 6,5: 3,5) para proporcionar (22E, 24E, 26E, 27E, 35R, 36S, 37R, 38R, 40S, 42S, 45S, 56R) -46,56-dihidroxi-45 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4- (2-hidroxietoxi) -3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -47- metoxi-44- [2- (2-metoxietoxi) etoxi] -35,36,37,38,48,49-hexametil-66,67-dioxa-57-azatriciclohexatriaconta-22,24,26 (48), 27 (49) -tetraeno-50,51,52,53,54-pentona (**I-121**: 60 mg, rendimiento del 27%) como un sólido blanco. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1068,1 [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,57 – 6,35 (m, 2H), 6,31 – 5,88 (m, 3H), 5,61 – 5,38 (m, 1H), 5,28 – 4,82 (m, 4H), 4,47 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 40,4, 6,9 Hz, 2H), 3,88 – 3,73 (m, 2H), 3,59 – 3,40 (m, 12H), 3,30 (dd, *J* = 12,1, 8,2 Hz, 4H), 3,26 – 3,14 (m, 8H), 3,08 – 2,92 (m, 3H), 2,85 – 2,62 (m, 2H), 2,43 – 2,22 (m, 2H),

2,19 – 1,82 (m, 6H), 1,79 – 1,45 (m, 9H), 1,32 (dd, $J = 58,1, 21,2$ Hz, 5H), 1,19 – 0,92 (m, 10H), 0,90 – 0,57 (m, 15H).

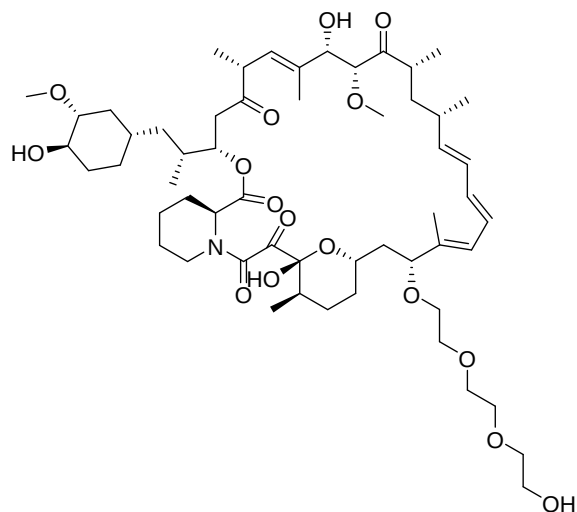
Ejemplo 52: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45S,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-127) y (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45S,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-128) y (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45S,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-129):



I-127

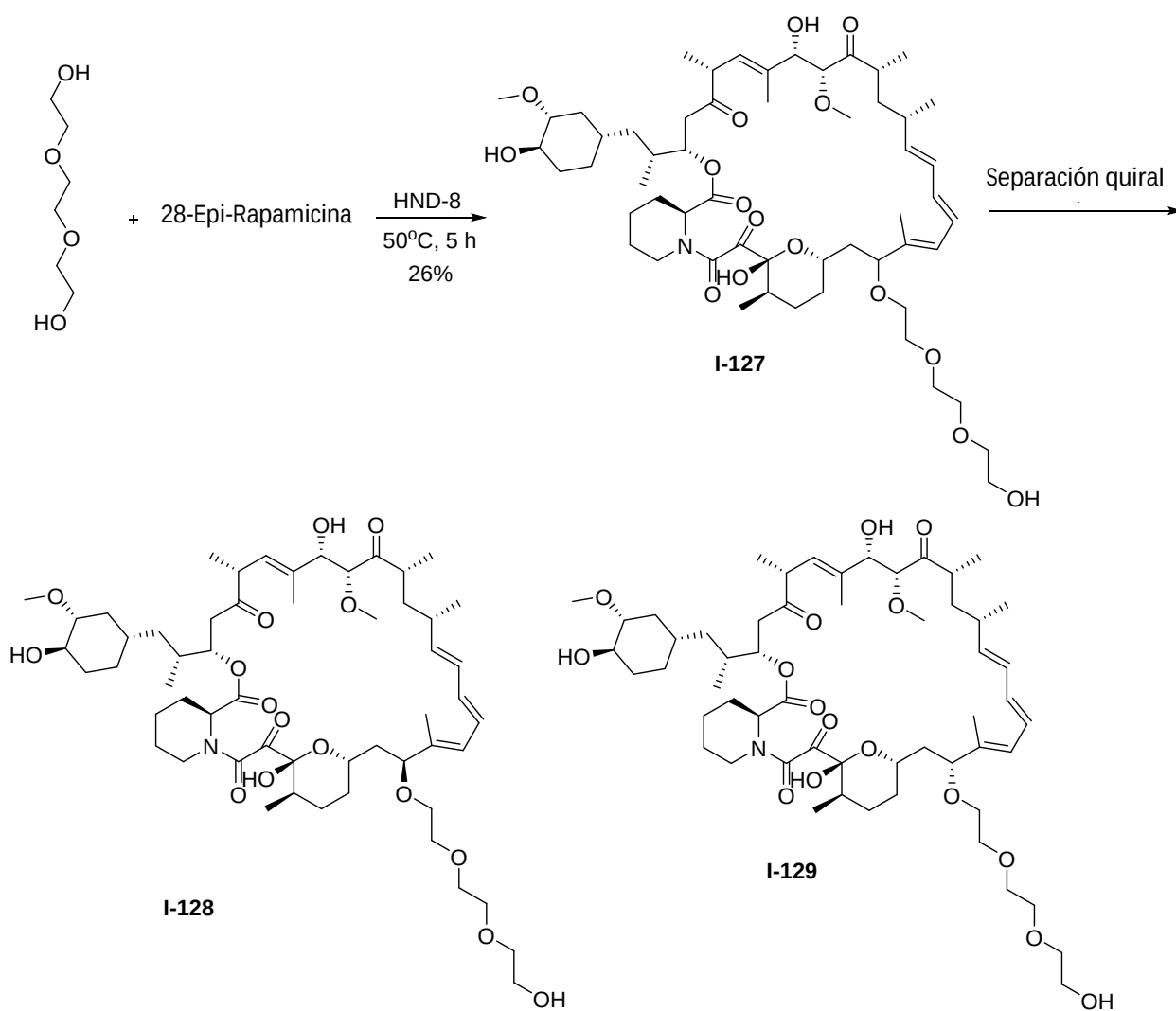


I-128



I-129

Esquema sintético:



Procedimientos y caracterización:

Paso 1: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45S,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-

ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-127):

[00563] A una solución de 28-epi-rapamicina (0,2 g, 0,22 mmol; ver Ejemplo 52) y 2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etanol (0,436 mL, 3,28 mmol) en sulfolano (5 ml) se añadió HND-8 (30 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. Al enfriar, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró, se lavó con agua (50 ml x 3) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH₃CN:H₂O de 0 a 70% de rendimiento) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 44S, 45S, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi-43- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] -44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3 -metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-127**: 60 mg, 26% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ESI-MS (EI⁺, *m/z*): 1054,4 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,61 – 6,32 (m, 2H), 6,30 – 5,98 (m, 3H), 5,65-5,38 (m, 1H), 5,28-4,89 (m, 4H), 4,68 – 4,53 (m, 2H), 4,11-3,91 (m, 2H), 3,89 – 3,71 (m, 2H), 3,54 – 3,44 (m, 9H), 3,44 – 3,40 (m, 3H), 3,31 – 3,28 (m, 4H), 3,27 – 3,11 (m, 6H), 2,86 – 2,66 (m, 3H), 2,20 – 1,82 (m, 7H), 1,80 – 1,58 (m, 13H), 1,42 – 1,06 (m, 9H), 1,05 – 0,68 (m, 18H), 0,56 (dd, *J* = 23,8, 12,0 Hz, 1H).

Paso 2: Síntesis de (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45S,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-128) y (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45S,46R,55R)-45,55-dihidroxi-43-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil]-1-metil-etil]-46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25(47),26(48)-tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (I-129):

[00564] 130 mg de (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 44S, 45S, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi-43- [2- [2- (2-hidroxietoxi) etoxi] etoxi] -44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi 34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53- pentona se purificó mediante HPLC quiral preparativa y los epímeros resultantes se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (hexano: DCM:EtOAc:MeOH = 3:3:1:0 a 3:3:1:0,8) para proporcionar (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 43S, 44S, 45S, 46R, 55R) -

45,55-dihidroxi-43- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] -44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47 , 48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-128**: 28 mg, 21,5% de rendimiento) y (21E, 23E, 25E, 26E, 34R, 35S, 36R, 37R, 39S, 41S, 43R, 44S, 45S, 46R, 55R) -45,55-dihidroxi-43- [2- [2- (2-hidroxi-etoxi) etoxi] etoxi] -44 - [(1R) -2 - [(1S, 3R, 4R) -4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil] -1-metil-etil] -46-metoxi-34,35,36,37,47,48-hexametil-66,67-dioxa-56-azatriciclohexatriaconta-21,23,25 (47), 26 (48) -tetraeno-49,50,51,52,53-pentona (**I-129**: 22 mg, rendimiento del 16,9%), ambos como sólidos blancos.

[00565] Método de separación quiral:

| | | |
|-----------------------|-------------------------------|------------------|
| Columna | : CHIRALPAK | IC(IC00CE-WF029) |
| Tamaño de la columna: | 0,46 cm D.I. × 25 cm L | |
| Inyección | : 10,0 µl | |
| Fase móvil | : Hexano/EtOH = 60/40(V/V) | |
| Velocidad de flujo | : 1,0 ml/min | |
| Longitud de onda | : UV 254nm | |
| Temperatura | : 35 °C | |
| Equipo de HPLC | : Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-06 | |

[00566] I-128: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1054,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,56 – 6,22 (m, 2H), 6,14 (dd, $J = 15,0, 10,3$ Hz, 1H), 6,00 (dd, $J = 17,9, 11,0$ Hz, 1H), 5,61 – 5,46 (m, 1H), 5,46 – 5,32 (m, 1H), 5,29 – 5,12 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 1H), 3,86 – 3,52 (m, 13H), 3,51 – 3,25 (m, 11H), 3,01 – 2,60 (m, 5H), 2,52 (dd, $J = 16,7, 7,1$ Hz, 2H), 2,39-1,87 (m, 7H), 1,74 (dt, $J = 13,3, 8,7$ Hz, 8H), 1,63 – 1,16 (m, 13H), 1,14 – 0,78 (m, 18H), 0,67 (dd, $J = 23,8, 12,0$ Hz, 1H).

[00567] I-129: ESI-MS (EI^+ , m/z): 1054,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6,46 – 5,89 (m, 4H), 5,60 – 4,93 (m, 5H), 4,15 (dd, $J = 50,5, 20,8$ Hz, 2H), 3,97 – 3,15 (m, 25H), 3,06 – 2,43 (m, 8H), 2,39 – 1,69 (m, 16H), 1,54 – 1,19 (m, 10H), 1,13 – 0,79 (m, 18H), 0,66 (dd, $J = 23,6, 11,7$ Hz, 1H).

Ejemplo 53: Ensayo AlphaLISA Ultra pS6K1

[00568] Protocolo de ensayo

1. Sembrar células MCF-7 en una placa Corning 3701 e incubar durante 20~24 horas. Se sembrarán 12.000 ~ 16.000 células en 36 µL de medio por pocillo.
2. Cambie el medio de cultivo con medio fresco e incube durante otras 2 horas.

3. Agregue 12 μ L (4X) de compuestos en la placa celular de HAMILTON. La concentración final de DMSO es 0,5%. Incubar durante 90 minutos.
4. Aspire 38 μ L de HAMILTON, 10 μ L en reposo por pocillo.
5. Agregue 10 μ L de tampón de lisis 2X usyo HAMILTON; el volumen total en los pocillos es de 20 μ L. Deje que las células se agiten durante 30 minutos. Cubra la placa con una lámina de plástico y almacene la placa a -80 ° C hasta el análisis.
6. Descongele el lisado celular a temperatura ambiente y transfiera 10 μ L de lisado a la placa de ensayo (Optiplate-384).
7. Agregue 5 μ L de perlas aceptoras en la placa de ensayo e incube durante 2 horas.
8. Agregue 5 μ L de perlas donantes e incube durante 2 horas.
9. Cuente la placa con el lector de placas multimodo EnSpire

Tabla 2: Reactivos/suministros clave

| Reactivos/materiales | Vendedor | No. Cat. | No. Lot. |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| MCF-7 | ATCC | HTB-22 | 5105360 |
| DMEM | Invitrogen | 12430-054 | 1677193 |
| FBS | Invitrogen | 10099-141 | 1660516 |
| 0,25% Tripsina-EDTA | Invitrogen | 25200-072 | 1638603 |
| Placa de 384 pocillos, cultivo de tejidos tratado | Corning | CLS3701 | 29214010 |
| Placas de almacenamiento de 384 pocillos Corning | Corning | CLS3656 | 29514036 |
| Torin1 | Selleck | S2827 | 01 |
| Rapamicina | SELLECK | S1039 | 08 |
| OptiPlate-384, MicroPlate blanco opaco de 384 pocillos | PerkinElmer | 6007299 | 8210-14501 |
| Kit de ensayo de quinasas AlphaLISA SureFire Ultra p-p70 S6 (Thr389) | PerkinElmer | ALSU-PP70-A10K | U0381 |

Ejemplo 54: Ensayo AlphaLISA Ultra pAKT

[00569] Protocolo de ensayo:

1. Células MCF-7 en placa Corning 3701 e incubar durante 20 ~24 horas. Se sembrarán 16.000 ~ 20.000 células en 36 μ L de medio por pocillo.
2. Cambie el medio de cultivo con medio fresco e incube durante otros 90 minutos.

3. Agregue 12 μ L (4X) de compuestos en la placa celular de HAMILTON. La concentración final de DMSO es 0,5%. Incubar durante 2 horas.
4. Aspire 38 μ L mediante HAMILTON, 10 μ L en reposo por pocillo.
5. Agregue 10 μ L de tampón de lisis 2X usyo HAMILTON; el volumen total en los pocillos es de 20 μ L. Deje que las células se agiten durante 30 minutos. Cubra la placa con una lámina de plástico y almacene la placa a -80 ° C hasta el análisis.
6. Descongele el lisado celular a temperatura ambiente y transfiera 10 μ L de lisado a la placa de ensayo (Optiplate-384).
7. Agregue 5 μ L de perlas aceptoras en la placa de ensayo e incube durante 2 horas.
8. Agregue 5 μ L de perlas donantes e incube durante 2 horas.
9. Cuento la placa con el lector de placas multimodo EnSpire

Table 3: Reactivos/suministros clave

| Reactivos/materiales | Vendedor | No. Cat. | No. Lot. |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| MCF-7 | ATCC | HTB-22 | 5105360 |
| DMEM | Invitrogen | 12430-054 | 1677193 |
| FBS | Invitrogen | 10099-141 | 1660516 |
| 0,25% Tripsina-EDTA | Invitrogen | 25200-072 | 1638603 |
| Placa de 384 pocillos, cultivo de tejidos tratado | Corning | CLS3701 | 29214010 |
| Placas de almacenamiento de 384 pocillos Corning | Corning | CLS3656 | 29514036 |
| Torin1 | Selleck | S2827 | 01 |
| Rapamicina | SELLECK | S1039 | 08 |
| OptiPlate-384, MicroPlate blanco opaco de 384 pocillos | PerkinElmer | 6007299 | 8210-14501 |
| Kits de ensayo AlphaLISA SureFire Ultra p-Akt 1/2/3 (Ser473) | PerkinElmer | ALSU-PAKT-B10K | U0329 |

Ejemplo 55: Ensayo pS6K1 y pAKT basado en Western Blot en puntos de tiempo de 24 y 48 horas

[00570] Protocolo de ensayo

1. Sembrar una placa de seis pocillos con 500.000 células PC3 por pocillo e incubar durante 20~24 horas.
2. Agregue compuestos a la placa de la celda. Incubar durante 24 a 48 horas.

4. La placa se coloca en hielo y el medio se retira por aspiración. Los pocillos se lavan con 1 ml de 1x PBS y luego se aspiran por completo.
5. Se añaden 110 µl de tampón de lisis Triton al 1% y se raspa vigorosamente cada pocillo.
6. Los homogeneizados de células se transfieren a tubos eppendorf de 1,5 ml en hielo y se centrifugan a 4 °C durante 10 minutos a 10.000 rpm.
7. La concentración de proteína de los lisados celulares resultantes se cuantificaron utilizo un ensayo de Bradford y las muestras se analizaron mediante transferencia Western en geles Bis/Tris al 4-12% con tampón 1x MES.
8. Los geles se transfirieron a membranas a 50 V durante 100 minutos, se bloquearon con tampón de bloqueo Odyssey durante 30 minutos y luego se incubaron durante la noche con anticuerpo primario (pS6K1 T389 Rabbit o pAkt S473 Rabbit) durante la noche a 4 °C en un rotador.
9. Las membranas se lavaron 3 veces con TBS-T con una incubación de 5 minutos entre cada lavado y luego se incubaron con anticuerpo secundario (LiCor IRDye 800 Donkey Anti Rabbit) durante al menos 30 minutos.
10. Las membranas se lavaron 3 veces con TBS-T con una incubación de 5 minutos entre cada lavado.
11. A continuación, los geles se incubaron durante 5 minutos con PBS a temperatura ambiente y luego se obtuvieron imágenes usyo un Li-Cor.

[00571] Los resultados de una transferencia Western representativa se resumen en la FIG.

1. Las células PC3 se trataron con rapamicina (0,1 µM y 0,01 µM) o I-29 (1 µM, 0,1 µM, 0,01 µM y 0,001 µM) durante 24 y 48 horas. Las transferencias demuestran claramente una reducción significativa en pS6K1 tanto para rapamicina como para **I-29** a las 24 y 48 horas, lo que indica la inhibición de la vía mTORC1. Es importante destacar que **I-29** no redujo los niveles de pAkt a las 24 o 48 horas. En contraste, la rapamicina exhibió inhibición de la fosforilación de S6K1 (S473) tanto a las 24 como a las 48 horas, lo que indica la inhibición de la vía mTORC2.

[00572] Los resultados de las transferencias Western representativas adicionales y los compuestos evaluados en ellos se resumen en la **FIG. 2** a la **FIG. 42**. Los métodos empleados fueron sustancialmente similares a los descritos anteriormente. Los compuestos se evaluaron en células PC3, células Jurkat, células de fibroblasto embrionario de ratón de tipo salvaje

(MEF), células MEF de esclerosis tuberosa 2 (TSC2) negativas (TSC -/-) y células MEF de esclerosis tuberosa 2 (TSC2) positivas (TSC +/+). Las células se incubaron con compuestos de la presente invención durante varios períodos de tiempo (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 90 minutos, 24 horas o 48 horas) y se evaluaron de acuerdo con metodologías conocidas, como las descritas en este documento.

[00573] La **Tabla 4** muestra la actividad inhibidora (CI_{50}) de compuestos seleccionados de esta invención en los ensayos pS6K1 y pAKT, y su solubilidad en tampón fosfato 100 mM (pH 7,4). Los números compuestos corresponden a los números compuestos en la **Tabla 1**.

[00574] Los compuestos de la presente invención que inhiben selectivamente mTORC1 sobre mTORC2, y retienen la selectividad durante al menos 24 horas, se indican con "SÍ" en la columna "mTORC1 selectivo a las 24 horas" de la **Tabla 4**. Compuestos que no son selectivos en la marca de 24 horas se indica con "NO" en la columna "selectivo de mTORC1 a las 24 horas" de la **Tabla 4**. Los compuestos que retienen parcialmente la selectividad para la inhibición de mTORC1 sobre mTORC2 se indican con "Parcial" en la columna "selectivo de mTORC1 a las 24 horas" de la **Tabla 4**. "N/A" significa "no ensayado".

[00575] Los compuestos denominados "+" exhiben solubilidades menores de 30 μ M ($x < 30 \mu$ M). Los compuestos denominados "++" exhiben solubilidad mayor o igual a 30 μ M y menor que 60 μ M (30μ M $\leq x < 60 \mu$ M). Los compuestos denominados "+++" exhiben solubiltitas mayores o iguales a 60 μ M (60μ M $\leq x$).

[00576] Los compuestos denominados "A" exhibieron una CI_{50} inferior a 0,1 nM ($x < 0,1$ nM). Los compuestos denominados "B" exhibieron una CI_{50} mayor o igual a 0,1 nM y menor que 1 nM ($0,1 \text{ nM} \leq x < 1,0 \text{ nM}$). Los compuestos denominados "C" exhibieron una CI_{50} mayor o igual a 1,0 nM y menor de 10 nM ($1,0 \text{ nM} \leq x < 10 \text{ nM}$). Los compuestos denominados "D" exhibieron una CI_{50} mayor o igual a 10 nM y menor que 100 nM ($10 \text{ nM} \leq x < 100 \text{ nM}$). Los compuestos denominados "E" exhibieron una CI_{50} mayor o igual a 100 nM ($100 \text{ nM} \leq x$).

Tabla 4: Assay Datos para compuestos ejemplares

| Número del Compuesto | pS6K1 en MCF7 a 90 min: CI_{50} | pAKT en MCF7 a 90 min: CI_{50} | mTORC1 selectivo a las 24 horas | Solubilidad acuosa a pH 7,4 (μ M) |
|----------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--|
| I-1 | B | E | SI | ++ |

| Número del Compuesto | pS6K1 en MCF7 a 90 min: CI₅₀ | pAKT en MCF7 a 90 min: CI₅₀ | mTORC1 selectivo a las 24 horas | Solubilidad acuosa a pH 7,4 (µM) |
|-----------------------------|--|---|--|---|
| I-2 | B | E | SI | ++ |
| I-3 | B | E | SI | ++ |
| I-4 | B | N/A | SI | N/A |
| I-5 | N/A | N/A | SI | N/A |
| I-6 | C | E | SI | N/A |
| I-7 | N/A | N/A | SI | N/A |
| I-8 | C | N/A | SI | N/A |
| I-9 | N/A | N/A | SI | N/A |
| I-10 | A | E | SI | N/A |
| I-11 | C | E | SI | N/A |
| I-12 | N/A | N/A | SI | N/A |
| I-13 | C | N/A | SI | N/A |
| I-14 | N/A | N/A | SI | N/A |
| I-15 | C | E | SI | ++ |
| I-16 | B | E | SI | ++ |
| I-17 | B | E | SI | ++ |
| I-19 | A | E | SI | ++ |

| Número del Compuesto | pS6K1 en MCF7 a 90 min: CI₅₀ | pAKT en MCF7 a 90 min: CI₅₀ | mTORC1 selectivo a las 24 horas | Solubilidad acuosa a pH 7,4 (µM) |
|-----------------------------|--|---|--|---|
| I-20 | B | E | SI | ++ |
| I-21 | A | E | SI | + |
| I-22 | B | E | SI | N/A |
| I-23 | A | E | SI | N/A |
| I-24 | A | E | SI | + |
| I-25 | B | E | SI | N/A |
| I-26 | B | E | SI | +++ |
| I-27 | B | E | SI | ++ |
| I-30 | B | E | SI | +++ |
| I-31 | B | E | SI | +++ |
| I-32 | B | E | SI | +++ |
| I-33 | C | E | SI | +++ |
| I-34 | B | E | NO | ++ |
| I-35 | B | E | SI | +++ |
| I-36 | C | E | SI | +++ |
| I-37 | C | E | SI | ++ |
| I-38 | A | E | NO | ++ |

| Número del Compuesto | pS6K1 en MCF7 a 90 min: CI₅₀ | pAKT en MCF7 a 90 min: CI₅₀ | mTORC1 selectivo a las 24 horas | Solubilidad acuosa a pH 7,4 (µM) |
|-----------------------------|--|---|--|---|
| I-39 | C | E | SI | N/A |
| I-29 | A | E | SI | ++ |
| I-57 | A | N/A | SI | N/A |
| I-58 | B | N/A | SI | N/A |
| I-59 | E | N/A | SI | N/A |
| I-60 | C | N/A | SI | N/A |
| I-61 | C | N/A | SI | N/A |
| I-62 | C | N/A | SI | N/A |
| I-63 | E | N/A | SI | N/A |
| I-64 | C | N/A | SI | N/A |
| I-65 | B | N/A | SI | N/A |
| I-66 | C | N/A | SI | N/A |
| I-67 | B | N/A | SI | N/A |
| I-68 | C | N/A | SI | N/A |
| I-69 | B | N/A | SI | N/A |
| I-70 | C | N/A | SI | N/A |
| I-71 | B | N/A | SI | N/A |

| Número del Compuesto | pS6K1 en MCF7 a 90 min: CI₅₀ | pAKT en MCF7 a 90 min: CI₅₀ | mTORC1 selectivo a las 24 horas | Solubilidad acuosa a pH 7,4 (µM) |
|-----------------------------|--|---|--|---|
| I-72 | C | N/A | SI | N/A |
| I-73 | C | N/A | SI | N/A |
| I-74 | B | N/A | NO | N/A |
| I-75 | A | N/A | SI | N/A |
| I-76 | C | N/A | SI | N/A |
| I-77 | A | N/A | SI | N/A |
| I-78 | C | N/A | SI | N/A |
| I-79 | C | N/A | SI | N/A |
| I-80 | B | N/A | SI | N/A |
| I-81 | C | N/A | SI | N/A |
| I-82 | B | N/A | SI | N/A |
| I-83 | N/A | N/A | SI | N/A |
| I-84 | B | N/A | SI | N/A |
| I-85 | N/A | N/A | SI | N/A |
| I-86 | A | N/A | SI | N/A |
| I-87 | A | N/A | SI | N/A |
| I-88 | A | N/A | SI | N/A |

| Número del Compuesto | pS6K1 en MCF7 a 90 min: CI₅₀ | pAKT en MCF7 a 90 min: CI₅₀ | mTORC1 selectivo a las 24 horas | Solubilidad acuosa a pH 7,4 (µM) |
|-----------------------------|--|---|--|---|
| I-89 | C | N/A | SI | N/A |
| I-90 | | N/A | SI | N/A |
| I-91 | A | N/A | SI | N/A |
| I-92 | B | N/A | SI | N/A |
| I-28 | N/A | N/A | SI | N/A |
| I-95 | N/A | N/A | SI | N/A |
| I-96 | B | N/A | SI | N/A |
| I-97 | C | N/A | SI | N/A |
| I-98 | C | N/A | SI | N/A |
| I-99 | B | N/A | SI | N/A |
| I-100 | C | N/A | SI | N/A |
| I-101 | B | N/A | SI | N/A |
| I-102 | D | N/A | SI | N/A |
| I-103 | B | N/A | SI | N/A |
| I-104 | B | N/A | SI | N/A |
| I-105 | A | N/A | SI | N/A |
| I-106 | B | N/A | SI | N/A |

| Número del Compuesto | pS6K1 en MCF7 a 90 min: CI ₅₀ | pAKT en MCF7 a 90 min: CI ₅₀ | mTORC1 selectivo a las 24 horas | Solubilidad acuosa a pH 7,4 (µM) |
|----------------------|--|---|---------------------------------|----------------------------------|
| I-107 | E | N/A | SI | N/A |
| I-108 | B | N/A | SI | N/A |
| I-109 | C | N/A | SI | N/A |
| I-110 | B | N/A | SI | N/A |
| I-111 | C | N/A | SI | N/A |
| I-112 | B | N/A | SI | N/A |
| I-113 | B | N/A | SI | N/A |
| I-114 | C | N/A | SI | N/A |
| I-115 | B | N/A | SI | N/A |
| I-116 | B | N/A | SI | N/A |
| I-117 | A | N/A | SI | N/A |
| I-118 | C | N/A | SI | N/A |
| I-119 | A | N/A | SI | N/A |
| I-120 | A | N/A | SI | N/A |

Ejemplo 56: Propiedades farmacocinéticas

[00577] Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de la presente invención en ratones C57Bl/6 y se compararon con rapamicina. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración de **I-29** o rapamicina (1 mg/kg IV, 10

mg/kg PO o 2 mg/kg IP). Se extrajo sangre de los animales a intervalos de tiempo durante hasta 48 horas después de la administración de los compuestos. La sangre completa de cada ratón se recogió individualmente en tubos de polipropileno y se centrifugó inmediatamente. Se prepararon rápidamente alótados del plasma separado para el análisis HPCL. Los resultados de los estudios de farmacocinética se resumen en la **Tabla 5**. El compuesto **I-29** muestra una biodisponibilidad oral mejorada en comparación con la rapamicina, así como un aclaramiento más bajo, una vida media más larga, una C_{max} aumentada y un AUC aumentada en comparación con la rapamicina.

Tabla 5: Comparación de las propiedades farmacocinéticas de rapamicina e I-29 en ratón

| | | I-29 | Rapamicina |
|--------------------|---------------------------------------|--------------|-------------------|
| 1 mg/kg IV | CL (L/hr/Kg) | 0,054 | 0,276 |
| | V_{ss} (L/Kg) | 0,863 | 1,73 |
| | Terminal T_½ (h) | 14,7 | 8,35 |
| | AUC_{ultimo} (h•ng/mL) | 17591 | 3616 |
| | AUC_{INF} (h•ng/mL) | 18393 | 3627 |
| | MRT_{INF} (h) | 15,9 | 6,27 |
| 10 mg/kg PO | T_{max} (h) | 0,25 | 3 |
| | C_{max} (ng/mL) | 3287 | 52,8 |
| | Terminal T_½ (h) | 11 | N/A |
| | AUC_{ultimo} (h•ng/mL) | 31236 | 292 |
| | AUC_{INF} (h•ng/mL) | 31726 | N/A |
| | F (%) | 17,2 | 0,8 |
| 2 mg/kg IP | T_{max} (h) | 0,25 | 0,25 |
| | C_{max} (ng/mL) | 2590 | 614 |
| | Terminal T_½ (h) | 12,6 | 4,8 |
| | AUC_{ultimo} (h•ng/mL) | 16607 | 2481 |
| | AUC_{INF} (h•ng/mL) | 16937 | 2544 |
| | F (%) | 46 | 35,1 |

Ejemplo 57: Evaluación del efecto del tratamiento crónico con I-29 sobre la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina en ratones flacos C57Bl/6

[00578] Se aleatorizaron ratones C57Bl/6 (n = 12; 8 semanas de edad) y se midieron las

medidas de referencia (peso, glucosa en ayunas e insulina en ayunas) cuatro (4) días antes de la administración de compuestos o vehículo. A continuación, los animales se trataron con **I-29** (10 mg / kg VO), rapamicina (10 mg / kg IP) o vehículo (VO o IP) durante 19 días. Los días 7 y 14 se pesaron los animales y se les administró glucosa y se evaluaron los niveles de insulina. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche el día 14 y el día 15 se evaluó la insulina en ayunas y una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (ipGTT). El día 19, los animales se sacrificaron una (1) hora después de la administración del compuesto o del vehículo. Se recolectaron tejidos para evaluar los niveles de compuestos y la farmacodinamia. El curso temporal del estudio se resume en la **FIG. 43**.

[00579] Los resultados de ipGTT se resumen en la **FIG. 44** y **FIG. 45**. En resumen, el tratamiento crónico con rapamicina durante 15 días indujo intolerancia a la glucosa en ratones C57Bl/6, como lo demuestran los niveles elevados de glucosa en comparación con Vh R. En comparación, **I-29** no indujo intolerancia a la glucosa.

Ejemplo 58: Evaluación del efecto de I-29, I-117 y Everolimus en el modelo de ratón con enfermedad renal aguda/enfermedad renal crónica (AKI / CKD)

[00580] Se aleatorizaron ratones C57Bl/6 (n = 15; machos; 10 semanas de edad). Después de 7 días de aclimatación, se realizó cirugía IR o simulada. Se permitió que los ratones se recuperaran durante un (1) día y, a partir del día 2, a los animales que recibieron la cirugía de IR se les administró vehículo, everolimus (10 mg/kg PO), **I-29** (10 mg/kg PO) o **I-117** (10 mg/kg VO). El día 9 se realizó uninefrectomía (Unx) o cirugía simulada. El día 29 se sacrificaron los animales.

[00581] La histología del riñón se evaluó mediante PAS, tinción tricrómica de Masson o rojo Sirius. Los resultados de la tinción con rojo Sirius se resumen en la **FIG. 46** y **FIG. 47**. Brevemente, el **I-29** mostró una reducción significativa de la fibrosis renal en comparación con el vehículo.

[00582] Se analizó ARNm de tejido renal en busca de marcadores inflamatorios y fibróticos (qPCR para TGF β , colágeno I, colágeno III, factor de unión a CCCTC (CTCF), fibronectina (FN) y alfa-actina de músculo liso (α -SMA)).

[00583] Se evaluó la inmunohistoquímica para colágeno I, colágeno IV, α -SMA, 4-hidroxinonenal (4-HNE) y macrófagos F4/80.

[00584] Se evaluó en plasma los niveles de compuestos y se evaluó la farmacodinámica del tejido renal.

[00585] Los resultados para la expresión de marcadores de fibrosis y la infiltración de

macrófagos en los riñones se resumen en la **FIG. 48** a la **FIG. 51**. En resumen, **I-29** redujo significativamente la expresión de ARNm de colágeno I, colágeno III y fibronectina. Además, **I-29** disminuyó significativamente la infiltración de macrófagos en el riñón.

Ejemplo 59: Evaluación del efecto sobre la producción de IFN- γ en la reacción de linfocitos mixtos alogénicos

[00586] Se evaluó el efecto de rapamicina, everolimus, **I-29** e **I-117** sobre la producción de IFN- γ en una reacción mixta de linfocitos alogénicos (por ejemplo, Eleftheriadis, T. et al., Int. J. Mol. Med., 37(5): 1412-20 (2016) <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2547>). Los valores de IC_{50} se resumen en la **Tabla 6**, a continuación, y la **FIG. 52**. Brevemente, **I-29** e **I-117** no inhibieron la producción de IFN- γ , mientras que rapamicina y everolimus inhibieron significativamente la producción de IFN- γ .

Tabla 6: Inhibición de IFN- γ

| | Rapamicina | Everolimus | I-29 | I-117 |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------|--------------|
| IC_{50}s (nM) | 2,4 | 15,2 | > 3000 | > 3000 |

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos, composiciones de los mismos y métodos para usarlos.