(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 945 560**

(51) Int. CI.:

C07D 498/18 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2019 PCT/US2019/029737**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2019 WO19212990**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2019 E 19723571 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2023 EP 3788049**

(54) Título: **Análogos de rapamicina unidos en C40, C28 y C-32 como inhibidores de mTOR**

(30) Prioridad:

01.05.2018 US 201862665435 P
30.10.2018 US 201862752874 P
18.04.2019 US 201962836036 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2023

(73) Titular/es:

REVOLUTION MEDICINES, INC. (100.0%)
700 Saginaw Drive
Redwood City, CA 94063, US

(72) Inventor/es:

PITZEN, JENNIFER;
GLIEDT, MICAH JAMES EVANS;
BURNETT, G. LESLIE;
AGGEN, JAMES BRADLEY;
KISS, GERT;
CREGG, JAMES JOSEPH;
SEMKO, CHRISTOPHER MICHAEL;
WON, WALTER;
WANG, GANG;
LEE, JULIE CHU-LI;
THOTTUMKARA, ARUN P.;
GILL, ADRIAN LIAM y
MELLEM, KEVIN T.

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de rapamicina unidos en C40, C28 y C-32 como inhibidores de mTOR

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. N.º 62/665.435, presentada el 1 de mayo de 2018, y la solicitud provisional de EE. UU. N.º 62/752.874, presentada el 30 de octubre de 2018, y la solicitud provisional de EE. UU. N.º 62/836.036, presentada el 18 de abril de 2019.

REFERENCIA A UN LISTADO DE SECUENCIAS

El Listado de secuencias asociado a la presente solicitud se proporciona en formato de texto en lugar de una copia en papel. El nombre del archivo de texto que contiene el Listado de secuencias es REME_008_01WO_SeqList_ST25.txt. El archivo de texto tiene aproximadamente 40 kilobytes, se creó el 26 de abril de 2019 y se presenta electrónicamente por EFS-Web.

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

La presente divulgación se refiere a inhibidores de mTOR. Específicamente, las realizaciones se refieren a compuestos y composiciones que inhiben mTOR, a métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por mTOR y a métodos de síntesis de estos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

La diana de mamífero de rapamicina (mTOR) es una serina-treonina cinasa relacionada con las cinasas lipídicas de la familia de fosfoinositida 3-cinasa (PI3K). mTOR existe en dos complejos, mTORC1 y mTORC2, que están regulados diferencialmente, tienen distintas especificidades por sustrato y son diferencialmente sensibles a la rapamicina. mTORC1 integra señales de receptores de los factores de crecimiento con estado nutricional celular y controla el nivel de traducción de ARNm dependiente de caperuza, modulando la actividad de componentes traduccionales clave, tales como la proteína de unión a caperuza y el oncogén eIF4E.

La señalización de mTOR se ha descifrado cada vez con más detalle. La farmacología diferente de los inhibidores de mTOR ha sido particularmente informativa. Se entiende ahora que el primer inhibidor de mTOR informado, la rapamicina, es un inhibidor incompleto de mTORC1. La rapamicina es un inhibidor selectivo de mTORC1 mediante la unión al dominio de unión a rapamicina (FRB) FK506 de cinasa de mTOR con la ayuda de la proteína 12 de unión a FK506 (FKBP12). El dominio de mTOR de FRB está accesible en el complejo de mTORC1, pero menos que en el complejo de mTORC2. Es interesante señalar que se sabe que la potencia de las actividades inhibidoras contra mTORC1 aguas abajo por el tratamiento de rapamicina es diversa entre los sustratos de mTORC1. Por ejemplo, la rapamicina inhibe fuertemente la fosforilación del sustrato de mTORC1 S6K e, indirectamente, la fosforilación de la proteína ribosómica aguas abajo S6 que controla la biogénesis ribosómica. Por otra parte, la rapamicina muestra solo actividad inhibidora parcial contra la fosforilación de 4E-BP1, un regulador importante de eIF4E que controla el inicio de la traducción dependiente de CAP. Como resultado, son de interés inhibidores más completos de la señalización de mTORC1.

Se informó de una segunda clase de inhibidores del "sitio de ATP" de la cinasa mTOR. Esta clase de inhibidores de mTOR se denominará TORi (inhibidor de TOR del sitio de ATP). Las moléculas compiten con ATP, el sustrato para la reacción de cinasa, en el sitio activo de la cinasa mTOR (y, por lo tanto, también son inhibidores del sitio activo de mTOR). Como resultado, estas moléculas inhiben la fosforilación aguas abajo de una variedad más amplia de sustancias.

Aunque la inhibición de mTOR puede tener el efecto de bloquear la fosforilación de 4E-BP1, estos agentes también pueden inhibir mTORC2, que conduce a un bloqueo de la activación de Akt debido a la inhibición de la fosforilación de Akt S473.

En el presente documento se desvelan, entre otras cosas, inhibidores de mTOR. En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento son inhibidores más selectivos de mTORC1 frente a mTORC2. En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento son inhibidores más selectivos de mTORC2 frente a mTORC1. En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento no presentan diferencia de selectividad entre mTORC1 y mTORC2.

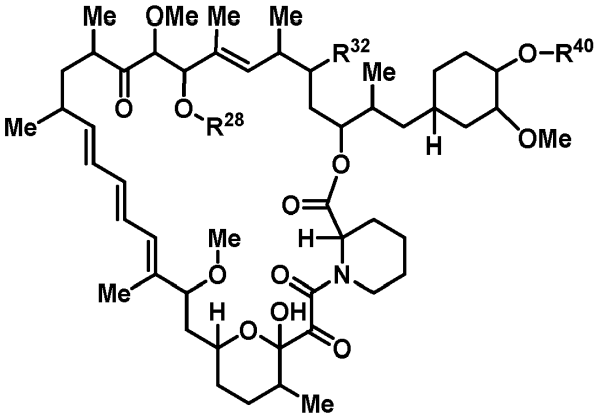
El documento de patente US 2016/279108 A1 desvela inhibidores de mTOR dirigidos. El documento de patente WO 2009/131631 A1 desvela análogos de rapamicina como agentes antineoplásicos. El documento de patente WO 2007/068462 A2 desvela un agente para el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino. El documento de patente US 5 480 989 A desvela carbamatos de rapamicina. Vanessa S. Rodrik-Outmezguine et al. desvelan, en NATURE, (2016), vol. 534, no. 7606, páginas 272-276, "Overcoming mTOR resistance mutations with a new-

generation mTOR inhibitor". El documento de patente WO 94/25072 A1 desvela conjugados y anticuerpos de rapamicina. El documento de patente WO 94/11380 A1 desvela ésteres de carbonato de rapamicina como inmunosupresores. El documento de patente WO 95/14023 A1 desvela análogos semisintéticos de rapamicina (macrólidos) que son inmunomoduladores. El documento de patente US 6 342 507 B1 desvela compuestos de rapamicina deuterados, método y usos de los mismos. El documento de patente WO 2009/122176 A2 desvela ésteres de carbonato de rapamicina.

SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad de mTOR, y preparados farmacéuticos que comprenden dichos compuestos. Los compuestos de la presente invención son los de los Ejemplos 1-152 que siguen, y sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención también se refiere a dichos compuestos para su uso en un método de tratamiento, prevención o reducción del riesgo de una enfermedad o trastorno mediado por mTOR. En el presente documento también se desvela un proceso para la preparación de compuestos de la presente invención.

También se desvela en el presente documento (pero no es parte de la invención) un compuesto de la fórmula Ic:



(Ic)

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

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

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

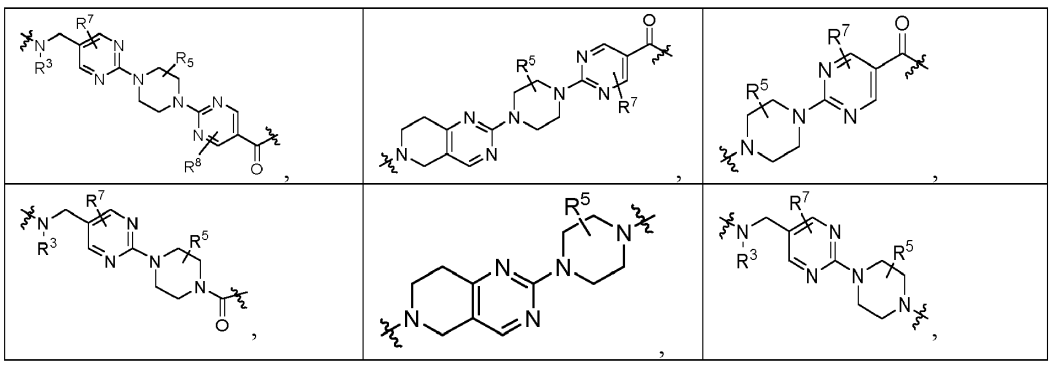
R^{40} es -H o -C(=Z^1)-R^{40a};

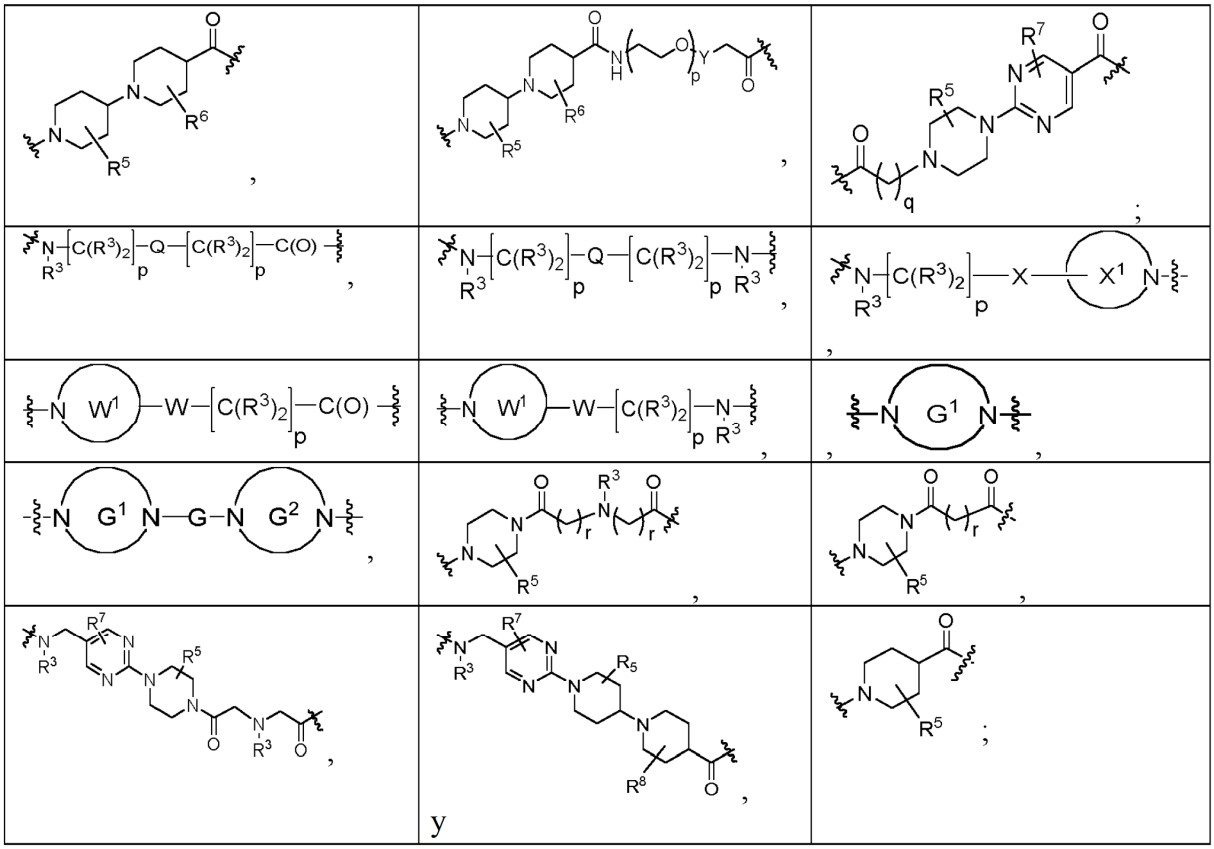
en donde cuando R^{28} y R^{40} son H, entonces R^{32} no es =O;

cada Z^1 es independientemente O o S;

R^{28a}, R^{32a} y R^{40a} son independientemente -A^1-L^1-A^2-B; -A^3-A^2-B; -L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B; -O-alquilo (C_1-C_6); o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo de -O-arilo (C_6-C_{10}) está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de -NO_2 y halógeno;

A^1 y A^2 están independientemente ausentes o se seleccionan de





en donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como está dibujado, está unido a -C(=Z^1)- o L^2; y en donde el enlace en el lado derecho del resto A^2, como está dibujado, está unido a B o L^3;

cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

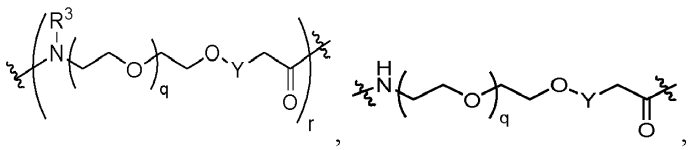
cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

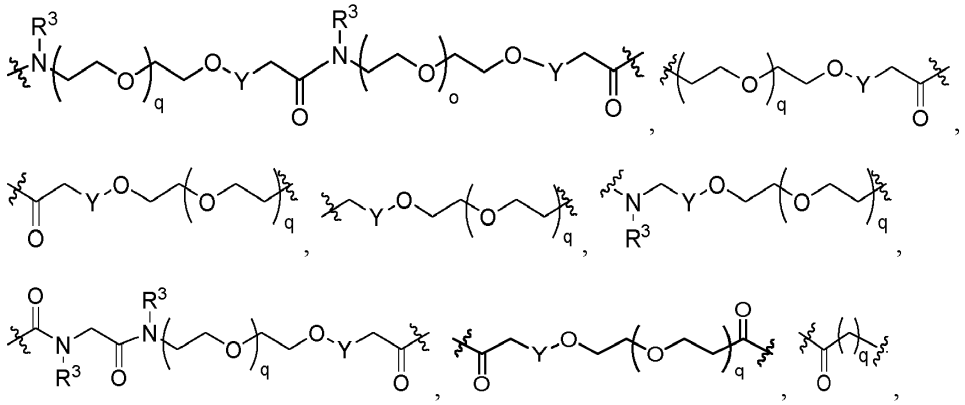
cada W^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

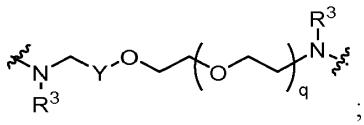
cada G^1 y G^2 son independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

cada L^1 se selecciona independientemente de



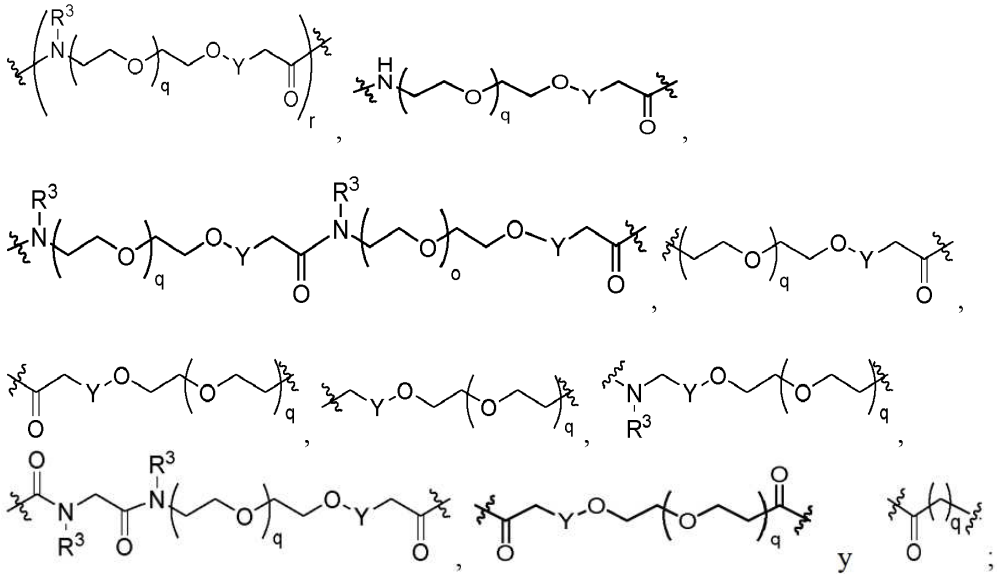


y



;

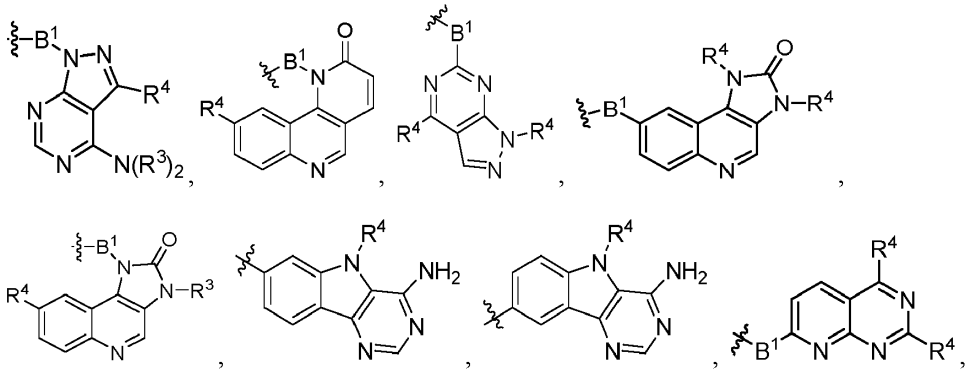
L^2 y L^3 están independientemente ausentes o se seleccionan de

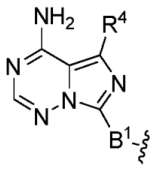
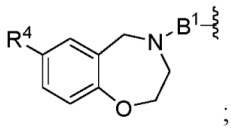


y

;

cada B se selecciona independientemente de




y

;

cada B^1 se selecciona independientemente de

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-arileno (C_6-C_{10})-$(C(R^3)_2)_n$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-,

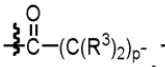
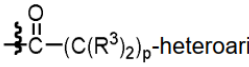
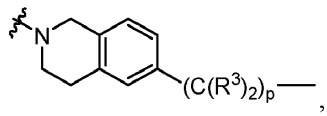
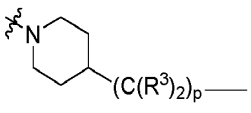
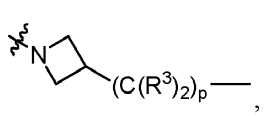
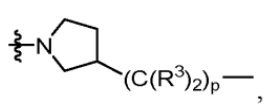
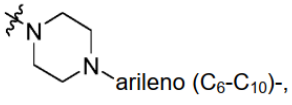
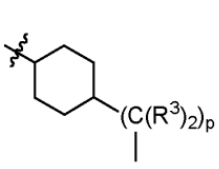
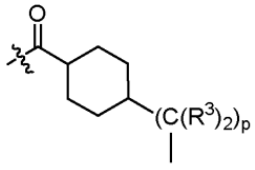
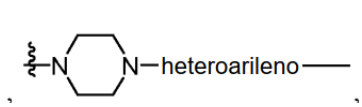
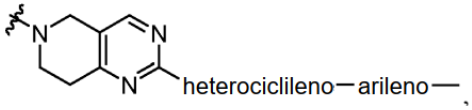
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-$(C(R3)_2)_n$-,

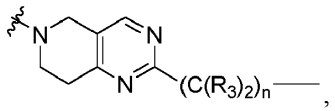
arileno (C_6-C_{10})-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,

heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,


,






arileno (C_6-C_{10})-,

,


,

heterociclileno—arileno—
,



NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-C(O)-, y

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-$(C(R^3)_2)_n$-, en donde el enlace

en el lado izquierdo de B^1, como está dibujado, está unido a A^2, L^3 o L^1; y en donde el heteroarileno, heterociclileno y arileno están cada uno independientemente opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o hidroxilo;

cada R^3 es independientemente H o alquilo (C_1-C_6);

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

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

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

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

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

cada Y es independientemente $-C(R^3)_2$ o un enlace;

cada n es independientemente un número entero de uno a 12;

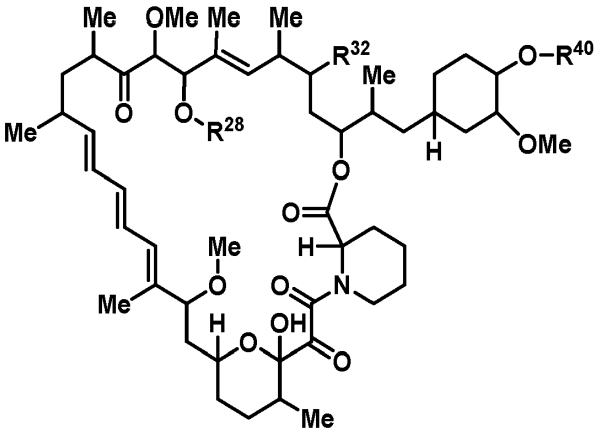
cada o es independientemente un número entero de cero a 30;

cada p es independientemente un número entero de cero a 12;

cada q es independientemente un número entero de cero a 30; y

cada r es independientemente un número entero de uno a 6.

También se desvela en el presente documento (pero no es parte de la invención) un compuesto de la fórmula Ia:



(Ia)

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

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

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

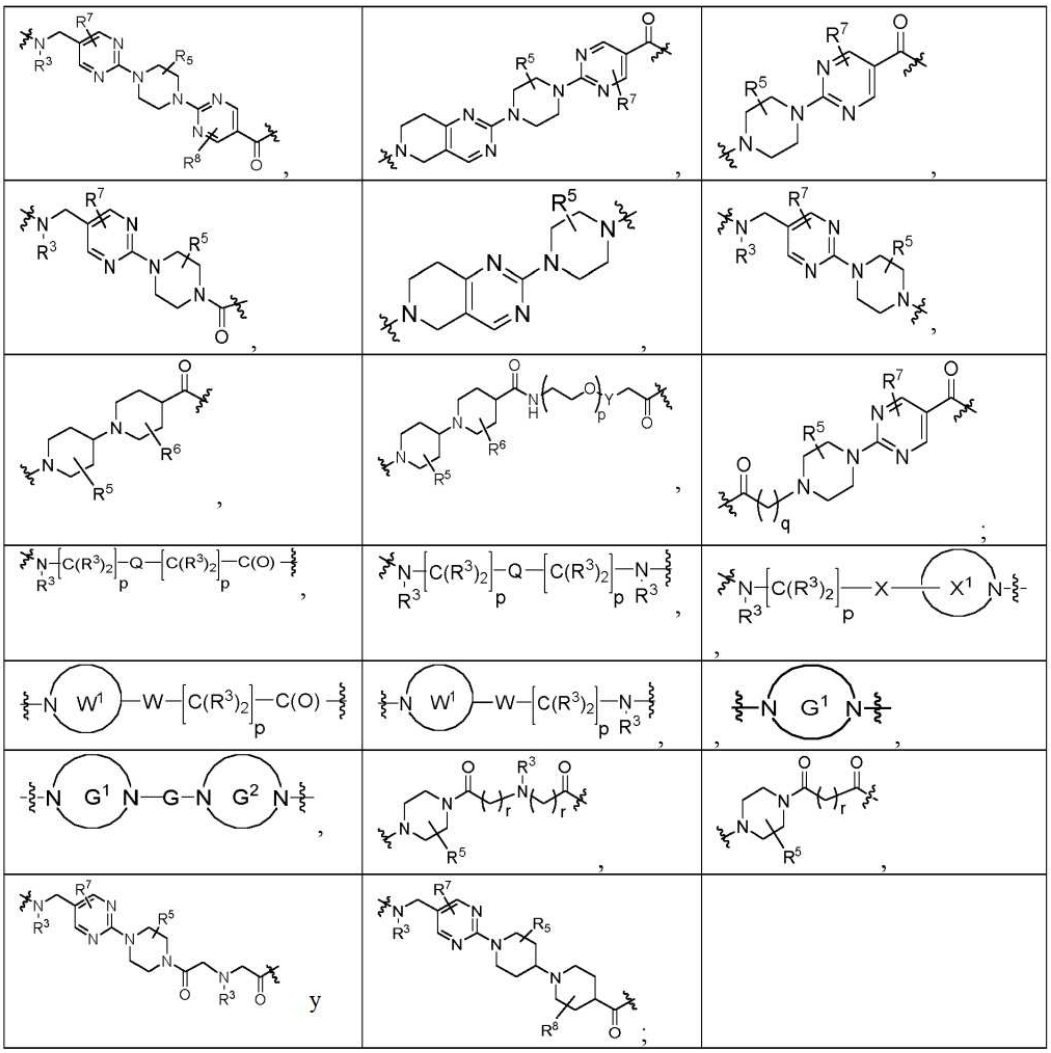
R^{40} es -H o -C(=Z^1)-R^{40a};

en donde cuando R^{28} y R^{40} son H, entonces R^{32} no es =O;

cada Z^1 es independientemente O o S;

R^{28a}, R^{32a} y R^{40a} son independientemente -A^1-L^1-A^2-B; -A^3-A^2-B; -L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B; -O-alquilo (C_1-C_6); o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo de -O-arilo (C_6-C_{10}) está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de -NO_2 y halógeno;

A^1 y A^2 están independientemente ausentes o se seleccionan de



en donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como está dibujado, está unido a -C(=Z^1)- o L^2; y en donde el enlace en el lado derecho del resto A^2, como está dibujado, está unido a B o L^3;

cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

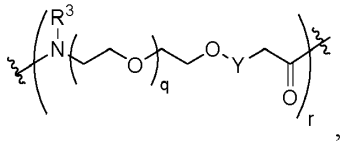
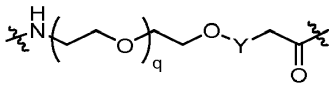
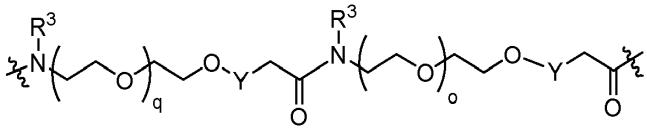
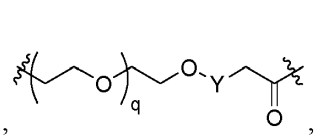
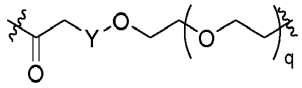
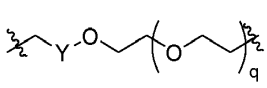
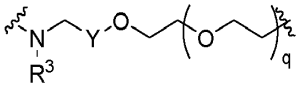
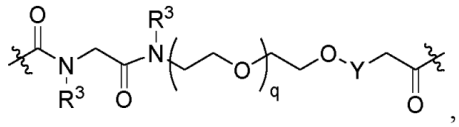
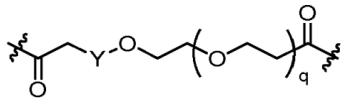
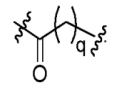
cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada W^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

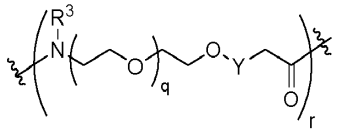
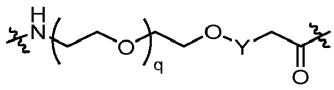
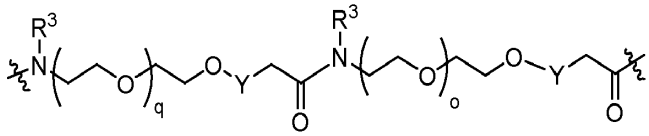
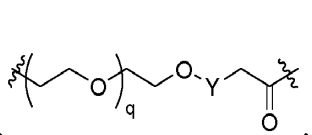
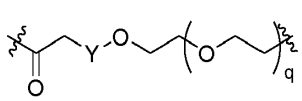
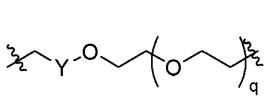
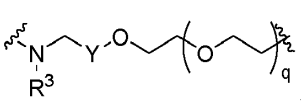
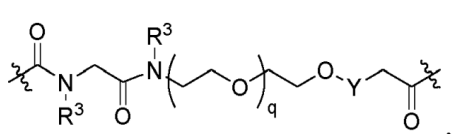
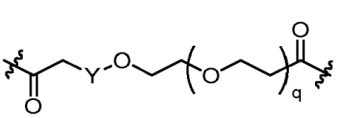
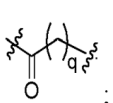
cada G^1 y G^2 son independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

cada L^1 se selecciona independientemente de

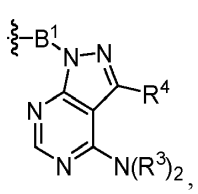
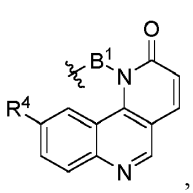
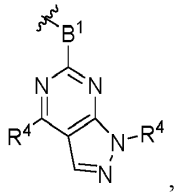
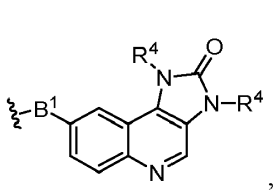
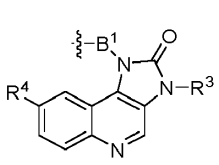
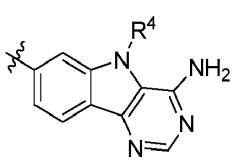
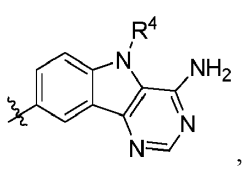
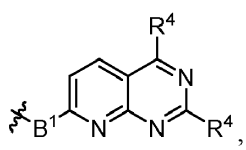
y ;

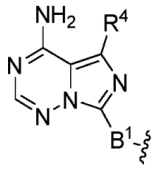
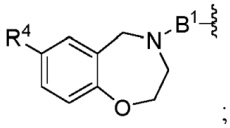
L^2 y L^3 están independientemente ausentes o se seleccionan de

y ;

cada B se selecciona independientemente de

 y  ;

cada B^1 se selecciona independientemente de

-§-

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-,

-§-

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-arileno (C_6-C_{10})-$(C(R^3)_2)_n$-,

-§-

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-,

-§-

arileno (C_6-C_{10})-,

-§-

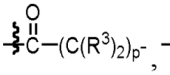
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-,

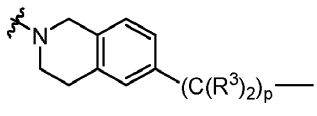
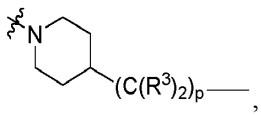
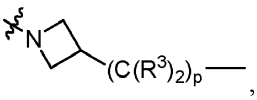
-§-

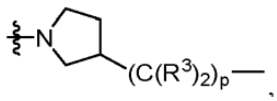
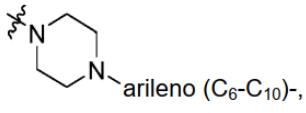
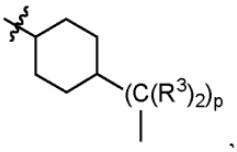
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,

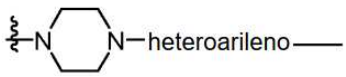
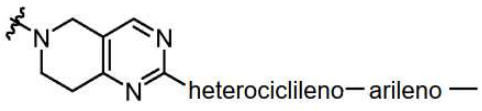
-§-

heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,

 , -heteroarileno-,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

y

-§-

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-C(O)-, en donde el enlace

-§-

en el lado izquierdo de B^1, como está dibujado, está unido a A^2, L^3 o L^1; y en donde el heteroarileno, heterociclileno y arileno están cada uno independientemente opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o hidroxilo;

cada R^3 es independientemente H o alquilo (C_1-C_6);

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

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

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

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

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

cada Y es independientemente -$C(R^3)_2$ o un enlace;

cada n es independientemente un número entero de uno a 12;

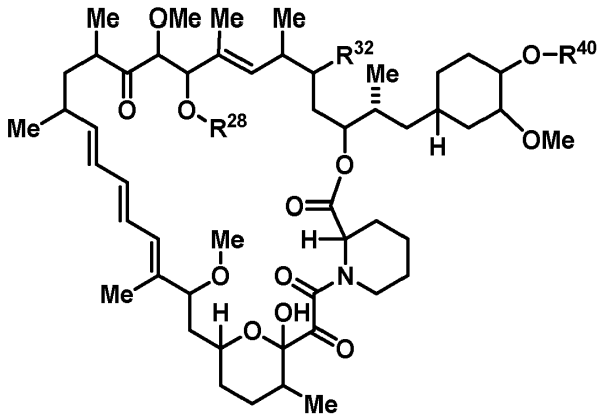
cada o es independientemente un número entero de cero a 30;

cada p es independientemente un número entero de cero a 12;

cada q es independientemente un número entero de cero a 30; y

cada r es independientemente un número entero de uno a 6.

También se desvela en el presente documento (pero no es parte de la invención) un compuesto de la fórmula I:



(I)

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

R^{32} es -H, =O o -OR^3;

R^{28} es -H o -$C(=Z^1)$-R^{28a};

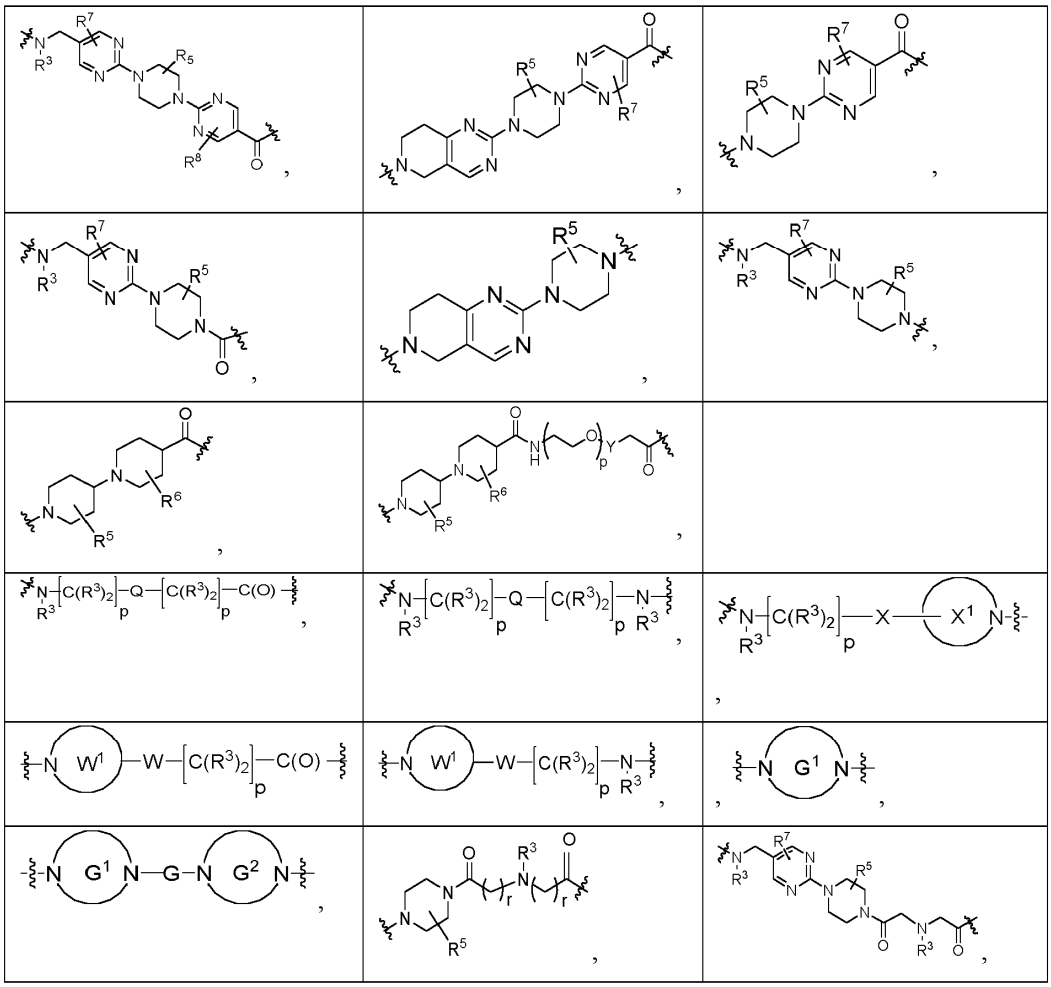
R^{40} es -H o -$C(=Z^1)$-R^{40a};

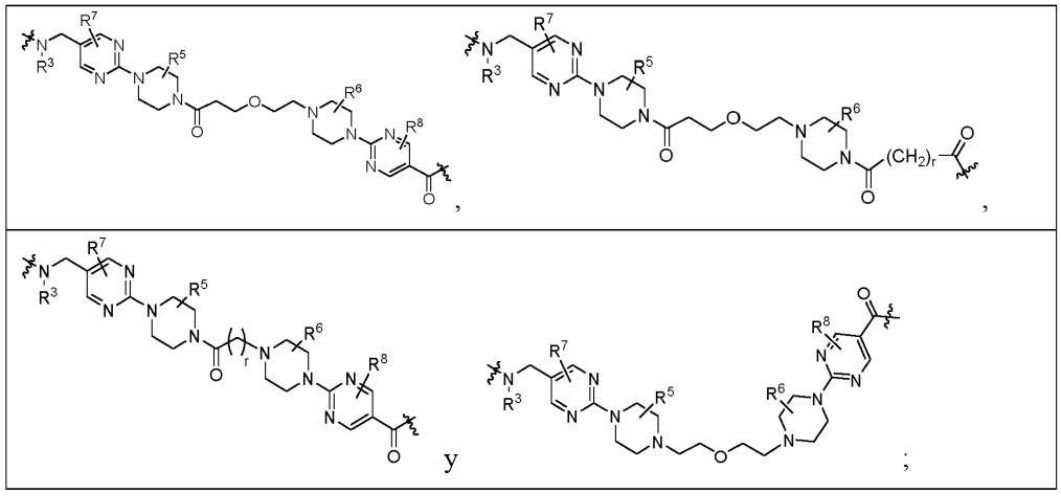
en donde al menos uno de R^{28} y R^{40} no es H;

Z^1 es independientemente O o S;

R^{28a} y R^{40a} son independientemente $-A^1-L^1-A^2-B$; $-A^3-A^2-B$; —$-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$; -O-alquilo (C_1-C_6); o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo de -O-arilo (C_6-C_{10}) está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de $-NO_2$ y halógeno;

A^1 y A^2 están independientemente ausentes o se seleccionan de





en donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como está dibujado, está unido a $-C(=Z^1)-$ o L^2; y en donde el enlace en el lado derecho del resto A^2, como está dibujado, está unido a B o L^3;

cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

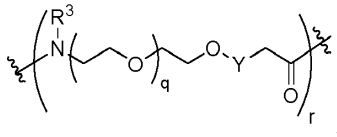
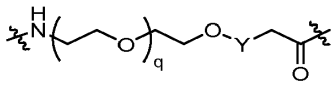
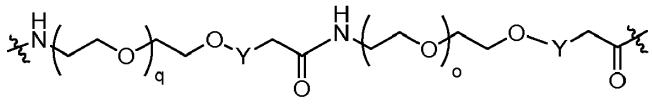
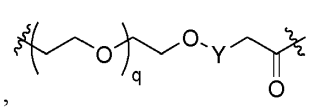
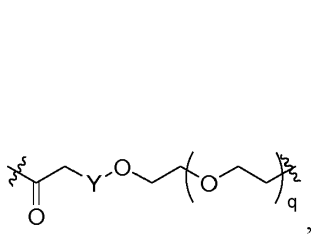
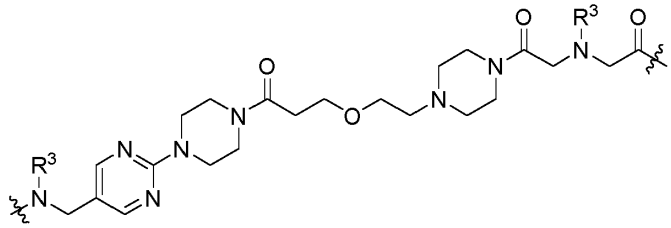
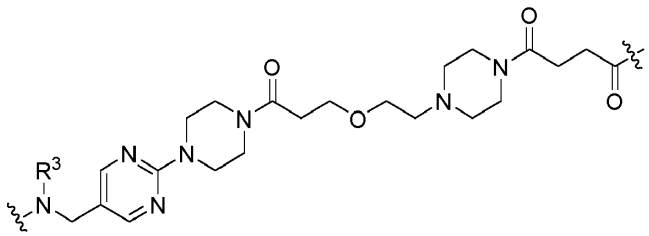
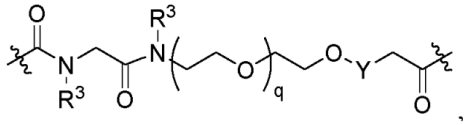
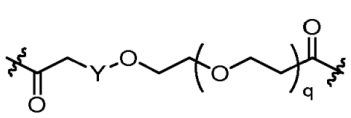
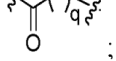
cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada W^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

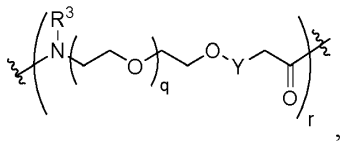
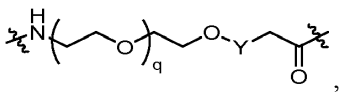
cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

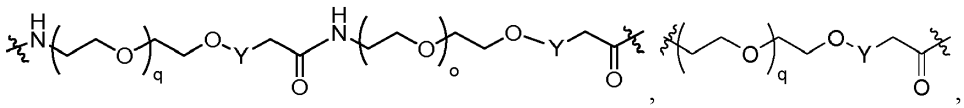
cada G^1 y G^2 son independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

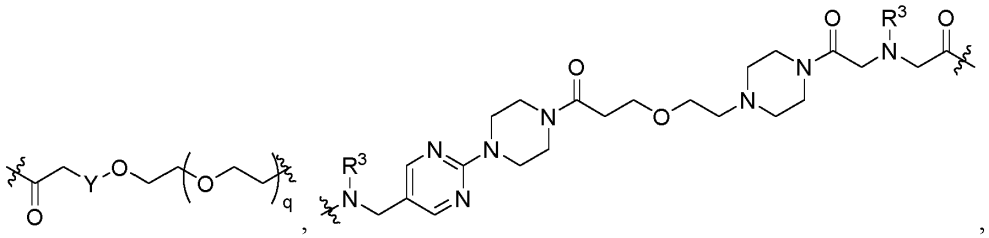
cada L^1 se selecciona independientemente de

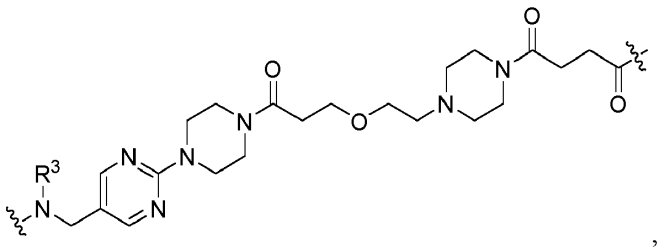

,

,

,

,

,

,

,

,

y

;

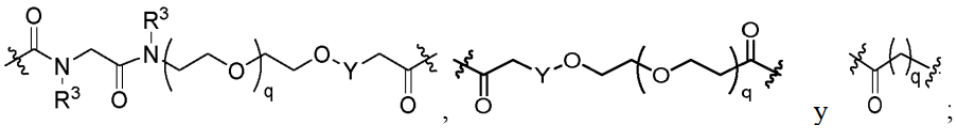
L^2 y L^3 están independientemente ausentes o se seleccionan de


,

,

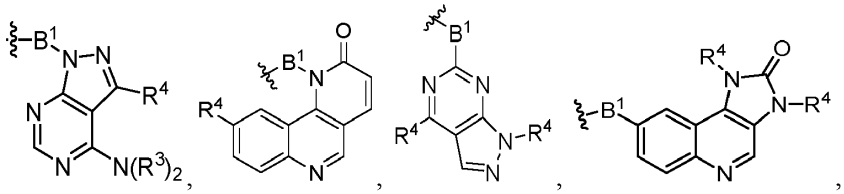


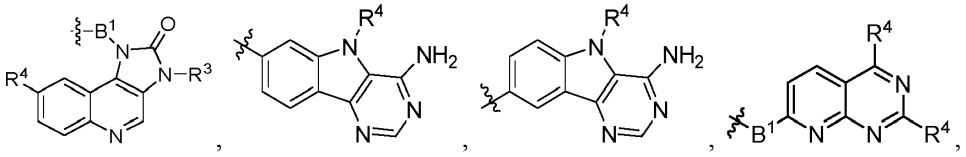


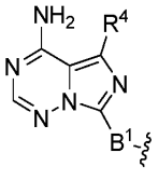




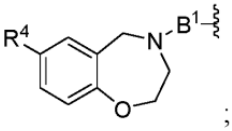
cada B se selecciona independientemente de







y



;

cada B^1 se selecciona independientemente de

-⧘-

$NR^3-(C(R^3)_2)_n-$,

-⧘-

$NR^3-(C(R^3)_2)_n-$arileno $(C_6-C_{10})-(C(R^3)_2)_n-$,

-⧘-

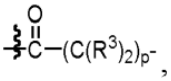
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-,

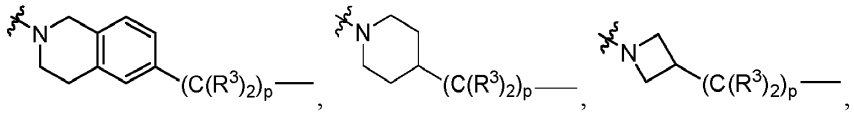
arileno (C_6-C_{10})-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,

heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,





y

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-C(O)-, en donde el enlace

en el lado izquierdo de B^1, como está dibujado, está unido a A^2, L^3 o L^1; y en donde el heteroarileno, heterociclileno y arileno están cada uno independientemente opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o hidroxilo;

cada R^3 es independientemente H o alquilo (C_1-C_6);

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

cada R^5 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), $-C(O)OR^3$ o $-N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$;

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

cada R^7 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -C(O)OR^3 o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^8 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -C(O)OR^3 o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada Y es independientemente -$C(R^3)_2$ o un enlace;

cada n es independientemente un número entero de uno a 12;

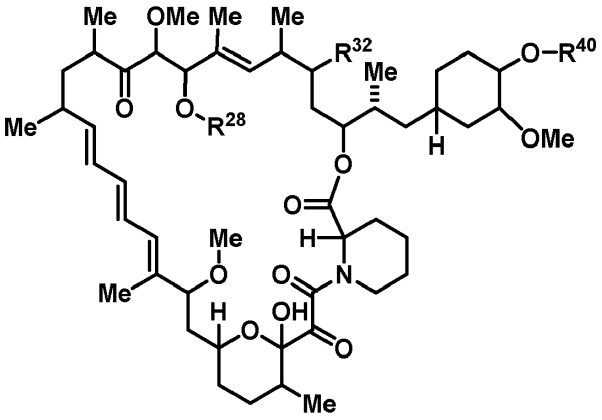
cada o es independientemente un número entero de cero a 30;

cada p es independientemente un número entero de cero a 12;

cada q es independientemente un número entero de cero a 30; y

cada r es independientemente un número entero de uno a 6.

También se desvela en el presente documento (pero no es parte de la invención) un compuesto de la fórmula II:



(II)

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

R^{32} es -H, =O o -OR^3;

R^{28} es -H o -C(=Z^1)-R^{28a};

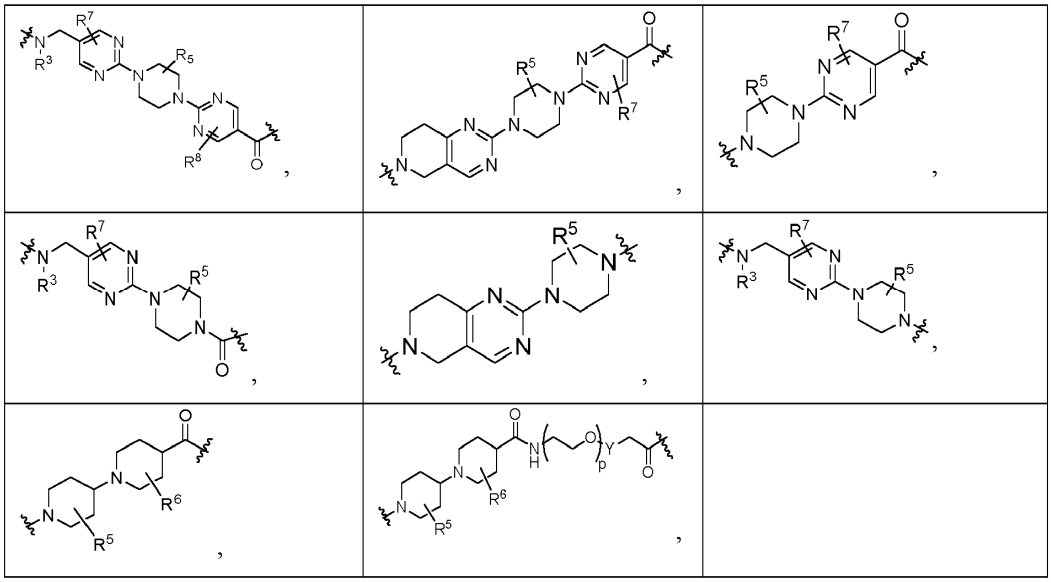
R^{40} es -H o -C(=Z^1)-R^{40a};

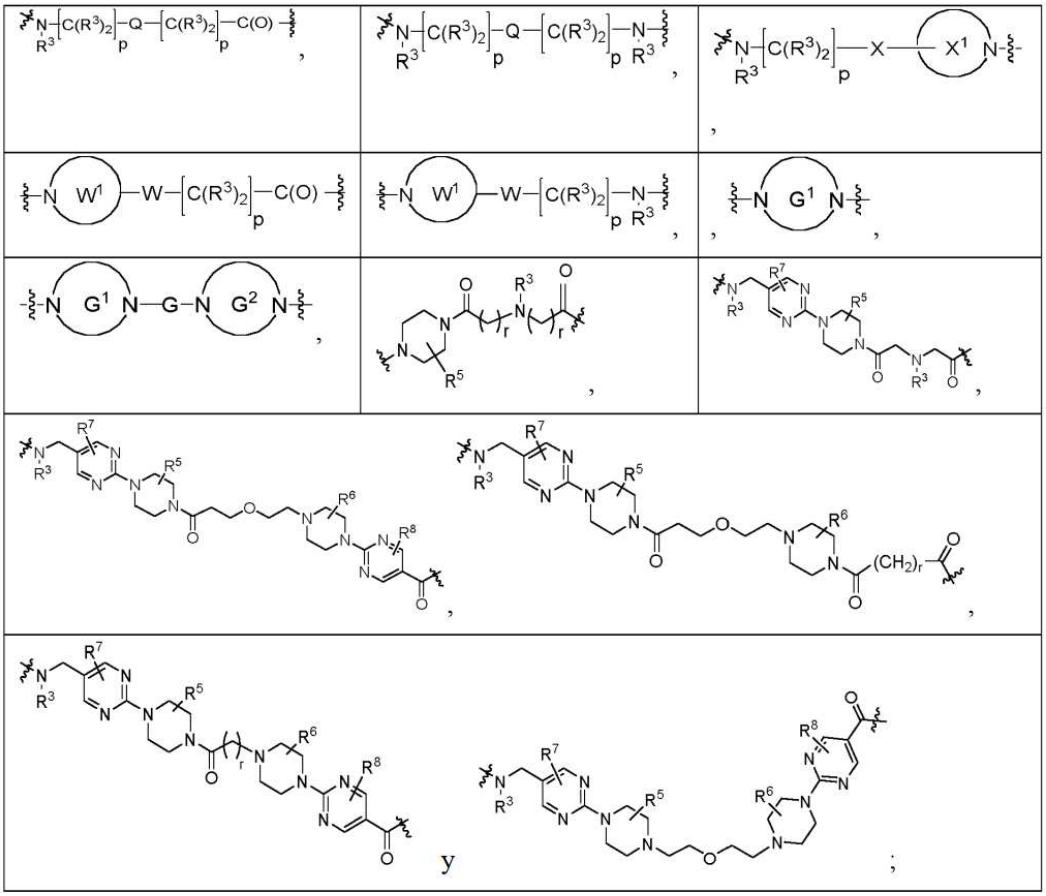
en donde al menos uno de R^{28} y R^{40} no es H;

Z^1 es independientemente O o S;

R^{28a} y R^{40a} son independientemente -A^1-L^1-A^2-B; -A^3-A^2-B; -O-alquilo (C_1-C_6); o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo de -O-arilo (C_6-C_{10}) está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de -NO_2 y halógeno;

A^1 y A^2 están independientemente ausentes o se seleccionan de





en donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como está dibujado, está unido a -C(=Z^1)-; y en donde el enlace en el lado derecho del resto A^2, como está dibujado, está unido a B;

cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

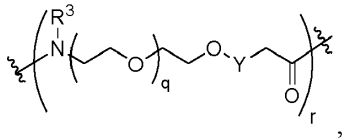
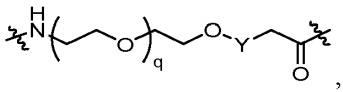
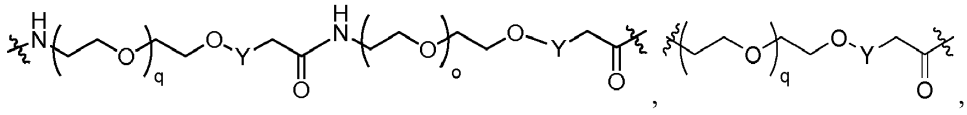
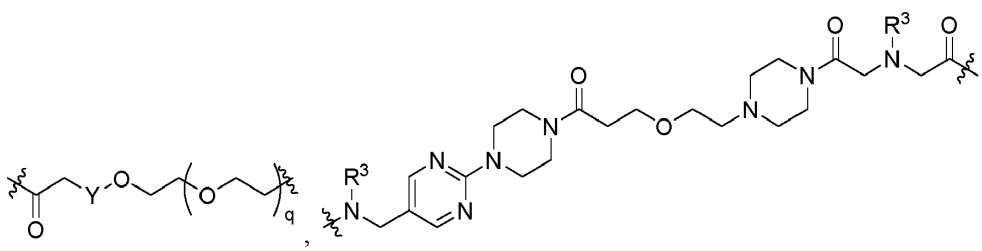
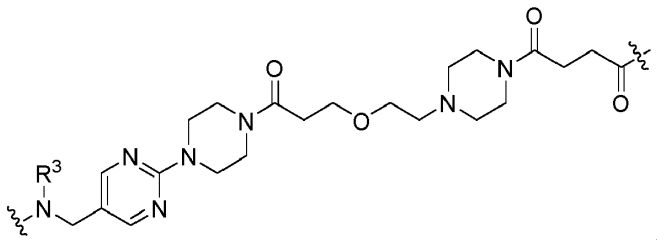
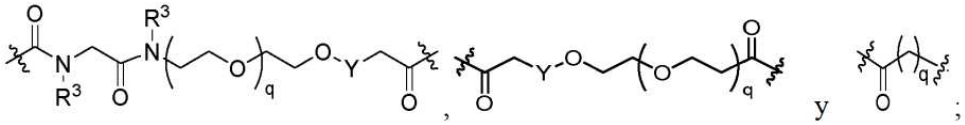
cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada W^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

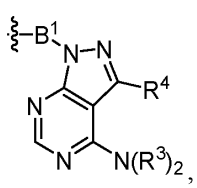
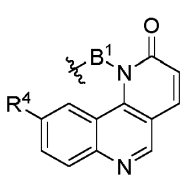
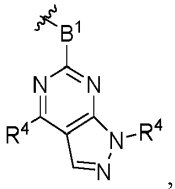
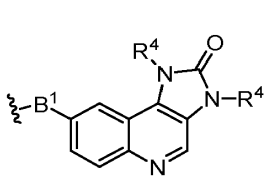
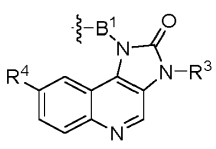
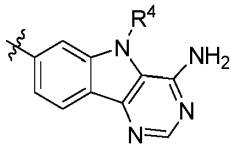
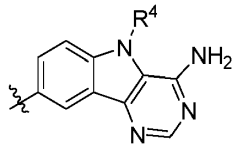
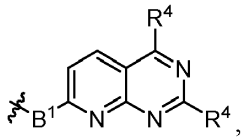
cada G^1 y G^2 son independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

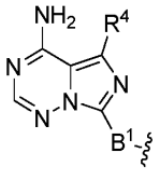
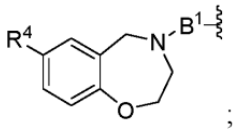
cada L^1 se selecciona independientemente de


,

,

,

,

,

y

;

cada B se selecciona independientemente de


,

,

,

,

,

,

,

,


y

;

cada B^1 se selecciona independientemente de

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-arileno (C_6-C_{10})-$(C(R^3)_2)_n$-,

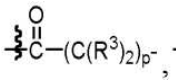
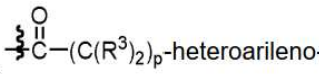
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-,

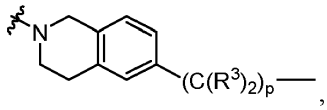
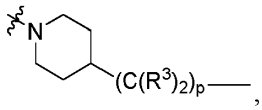
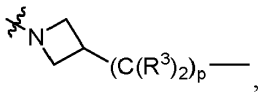
arileno (C_6-C_{10})-,

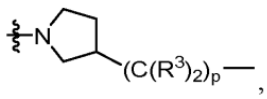
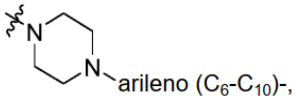
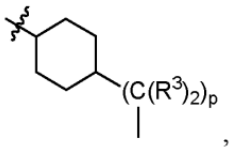
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-,

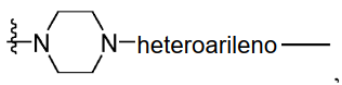
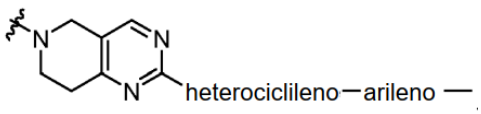
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,

heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,


,



,

,

,


,

,

,


,

,

y

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-C(O)-, en donde el enlace

-}-

en el lado izquierdo de B^1, como está dibujado, está unido a A^2 o L^1; y en donde el heteroarileno, heterociclileno y arileno están cada uno independientemente opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o hidroxilo;

cada R^3 es independientemente H o alquilo (C_1-C_6);

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

cada R^5 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^6 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^7 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^8 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada Y es independientemente $C(R^3)_2$ o un enlace;

cada n es independientemente un número entero de uno a 12;

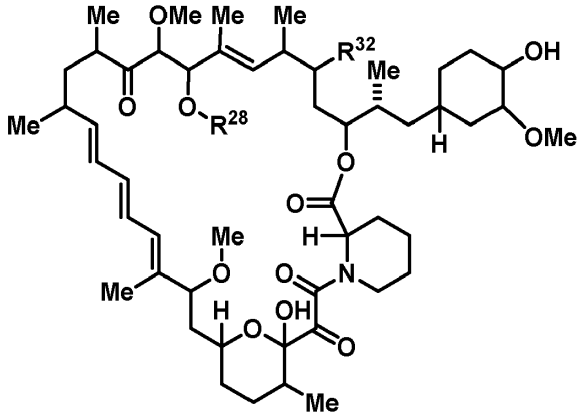
cada o es independientemente un número entero de cero a 30;

cada p es independientemente un número entero de cero a 12;

cada q es independientemente un número entero de cero a 30; y

cada r es independientemente un número entero de uno a 6.

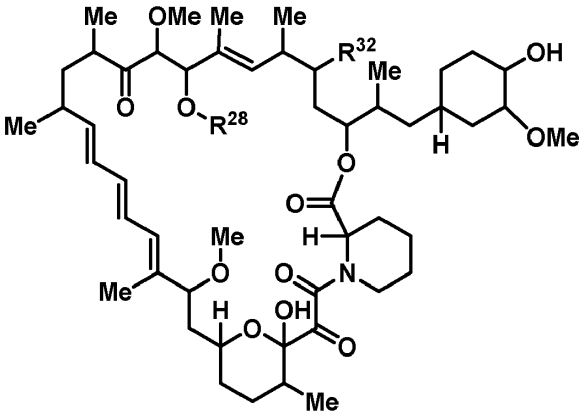
Un compuesto de la fórmula I o II se puede representar por la estructura de la fórmula I-28:



(I-28)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

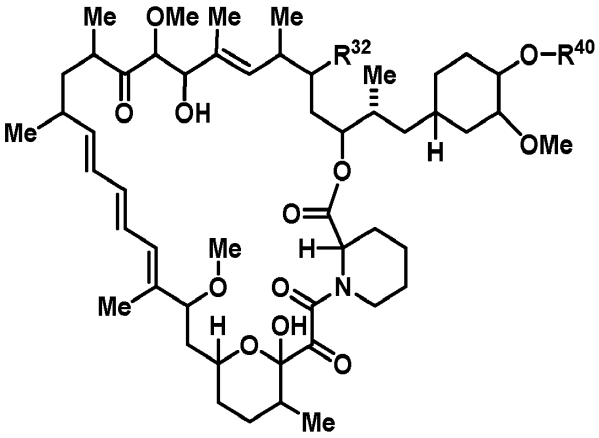
Un compuesto de la fórmula Ia, Ic, I o II se puede representar por la estructura de la fórmula I-28b:



(I-28b)

o una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

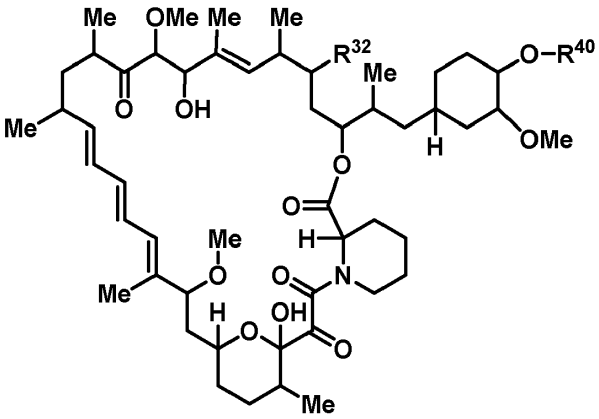
En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula I o II se representa por la estructura de la fórmula I-40:



(I-40)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

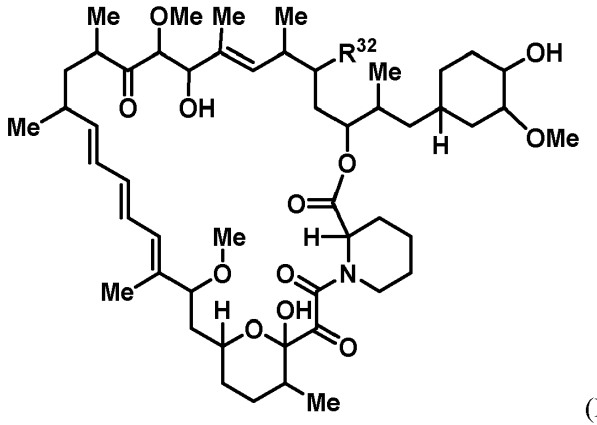
Un compuesto de la fórmula Ia, Ic, I o II se puede representar por la estructura de la fórmula I-40b:



(I-40b)

o una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la fórmula Ia, Ic, I o II se puede representar por la estructura de la fórmula I-32b:



(I-32b)

o una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método de tratamiento, prevención o reducción del riesgo de una enfermedad o trastorno mediado por mTOR. El método puede comprender administrar al sujeto que padece o susceptible de desarrollar una enfermedad o trastorno mediado por mTOR una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de dichos compuestos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición puede comprender un tensioactivo. La composición farmacéutica puede ser eficaz para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una enfermedad o trastorno mediado por mTOR en un sujeto en necesidad del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

La presente divulgación se refiere a inhibidores de mTOR. Específicamente, las realizaciones se refieren a compuestos y composiciones que inhiben mTOR, a métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por mTOR y a métodos de síntesis de estos compuestos.

Los detalles de la divulgación se exponen en la descripción adjunta que sigue. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o prueba de la presente divulgación, ahora se describen métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la divulgación serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular también pueden incluir el plural, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto habitual en la técnica a la que pertenece la presente divulgación.

Términos

Los artículos "un" y "una" se usan en la presente divulgación y se refieren a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo, a menos que se indique lo contrario. A modo de ejemplo, "un elemento" puede significar un elemento o más de un elemento, a menos que se indique lo contrario.

El término "o" significa "y/o", a menos que se indique lo contrario. El término "y/o" significa o "y" u "o", o ambos, a menos que se indique lo contrario.

El término "opcionalmente sustituido", a menos que se especifique de otro modo, significa que un grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4 o 5 o más, o cualquier intervalo derivable en su interior) de los sustituyentes listados para ese grupo, en el que dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En una realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 1 sustituyente. En otra realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 2 sustituyentes. En otra realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 3 sustituyentes. En otra realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 4 sustituyentes. En otra realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 5 sustituyentes.

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca de otro modo, una cadena de carbono no cíclica lineal (es decir, no ramificada) o ramificada completamente saturada (o carbono), o combinación de los mismos, que puede incluir radicales di- y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado (es decir, C_1-C_{10} significa uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales de hidrocarburo saturado

incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, (ciclohexil)metilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.

El término "alquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca de otro modo, un radical divalente derivado de un alquilo. Normalmente, un grupo alquilo (o alquileno) tendrá desde 1 hasta 24 átomos de carbono, tal como aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono.

El término "alquenilo" significa un grupo de hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que pueden ser lineal o ramificado que tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ciertos grupos alquenilo tienen 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado puede significar que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquenilo lineal. Los grupos alquenilo a modo de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo e i-butenilo. Los ejemplos adicionales incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo y 3-(1,4-pentadienilo). Un grupo alquenilo C_2-C_6 es un grupo alquenilo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono.

El término "alquenileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca de otro modo, un radical divalente derivado de un alqueno.

El término "alquinilo" significa un grupo de hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que pueden ser lineal o ramificado que tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ciertos grupos alquinilo tienen 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado puede significar que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquinilo lineal. Los grupos alquinilo a modo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo y n-pentinilo. Los ejemplos adicionales incluyen 1-propinilo, 3-propinilo y 3-butinilo. Un grupo alquinilo C_2-C_6 es un grupo alquinilo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono.

El término "alquinileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca de otro modo, un radical divalente derivado de un alquino.

El término "cicloalquilo" significa un anillo de carbono monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado, que contiene 3-18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norbornanilo, norbornenilo, biciclo[2.2.2]octanilo o biciclo[2.2.2]octenilo. Un cicloalquilo C_3-C_8 es un grupo cicloalquilo que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo puede estar condensado (por ejemplo, decalina) o puenteado (por ejemplo, norbornano).

Un "cicloalquileno", solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un cicloalquilo.

Los términos "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 24 miembros que contiene carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, fósforo, nitrógeno y azufre y en donde no hay átomos π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre el anillo carbono o heteroátomo(s). Los anillos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo, azetadinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo y homotropanilo. Un anillo de heterociclilo o heterocicloalquilo también puede estar condensado o puenteado, por ejemplo, puede ser un anillo bicíclico.

Un "heterociclileno" o "heterocicloalquileno", solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" o "heterociclo".

El término "arilo" significa, a menos que se establezca de otro modo, un sustituyente de hidrocarburo aromático poliinsaturado, que puede ser un único anillo o múltiples anillos (preferentemente desde 1 hasta 3 anillos) que están condensados juntos (es decir, un arilo de anillo condensado) o unido covalentemente. Un arilo de anillo condensado se puede referir a múltiples anillos condensados juntos, en donde al menos uno de los anillos condensados es un anillo de arilo.

Un "arileno", solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un arilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo (o anillos) que contiene al menos un heteroátomo, tal como N, O o S, en donde el (los) átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el (los) átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Por lo tanto, el término "heteroarilo" incluye grupos heteroarilo de anillo condensados (es decir, múltiples anillos condensados juntos en donde al menos uno de los anillos condensados es un anillo heteroaromático). Un anillo heteroarileno 5,6-condensado se refiere a dos anillos condensados juntos, en donde un anillo tiene 5 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y en donde al menos un anillo es un anillo de heteroarilo. Asimismo, un anillo heteroarileno 6,6-condensado se refiere a dos anillos condensados juntos, en donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y en donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Y un anillo heteroarileno 6,5-condensado se refiere a dos anillos condensados juntos, en donde un anillo tiene 6 miembros y el

otro anillo tiene 5 miembros, y en donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Un grupo heteroarilo se puede unir al resto de la molécula mediante un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos de arilo y heteroarilo anteriormente mencionados se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos en el presente documento.

El término "heteroarilo" también puede incluir sistemas de múltiples anillos condensados que tienen al menos dicho anillo aromático, cuyos sistemas de múltiples anillos condensados se describen además más adelante. El término también puede incluir sistemas de múltiples anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en donde un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, se puede condensar con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar, por ejemplo, un tal naftiridinilo, como 1,8-naftiridinilo), heterociclos (para formar, por ejemplo, un 1,2,3,4-tetrahidronaftiridinilo, tal como 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de múltiples de anillos condensados. Los anillos del sistema de múltiples de anillos condensados se pueden conectar entre sí por enlaces condensados, espiro y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. Se debe entender que los anillos individuales de los sistemas de múltiples anillos condensados se pueden conectar en cualquier orden los unos con respecto a los otros. También se debe entender que el punto de unión de un sistemas de múltiples anillos condensados (como se ha definido anteriormente para un heteroarilo) puede estar en cualquier posición de los sistemas de múltiples anillos condensados que incluye una porción de heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo del sistema de múltiples anillos condensados y en cualquier átomo adecuado del sistema de múltiples anillos condensados que incluye un átomo de carbono y heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno).

Un "heteroarileno", solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un heteroarilo.

Ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tienilo, furanilo, indolilo, benzoxadiazolilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, tianaftanilo, pirrolopiridinilo, indazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, piridopirazinilo, quinazolinonilo, benzoisoxazolilo, imidazopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofenilo, fenilo, naftilo, bifenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furiltienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzotiadiazolilo, isotiazolilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo o quinolilo. Los ejemplos anteriores pueden estar sustituidos o sin sustituir y radicales divalentes de cada ejemplo de heteroarilo anterior son ejemplos no limitantes de heteroarileno. Un resto heteroarilo puede incluir un heteroátomo de anillo (por ejemplo, O, N o S). Un resto heteroarilo puede incluir dos heteroátomos de anillo opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N o S). Un resto heteroarilo puede incluir tres heteroátomos de anillo opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N o S). Un resto heteroarilo puede incluir cuatro heteroátomos de anillo opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N o S). Un resto heteroarilo puede incluir cinco heteroátomos de anillo opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N o S). Un resto arilo puede tener un único anillo. Un resto arilo puede tener dos anillos opcionalmente diferentes. Un resto arilo puede tener tres anillos opcionalmente diferentes. Un resto arilo puede tener cuatro anillos opcionalmente diferentes. Un resto heteroarilo puede tener un anillo. Un resto heteroarilo puede tener dos anillos opcionalmente diferentes. Un resto heteroarilo puede tener tres anillos opcionalmente diferentes. Un resto heteroarilo puede tener cuatro anillos opcionalmente diferentes. Un resto heteroarilo puede tener cinco anillos opcionalmente diferentes.

Los términos "halo" o "halógeno," por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se establezca de otro modo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como "haloalquilo" pueden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C_1-C_4)" puede incluir, pero no se limita a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, 1-fluoro-2-bromoetilo y similares.

El término "hidroxilo", como se usa en el presente documento, significa -OH.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un resto alquilo como se define en el presente documento, sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, grupos hidroxi. En ciertos casos, el mismo átomo de carbono no lleva más de un grupo hidroxi. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

El término "oxo", como se usa en el presente documento, significa un oxígeno que está doblemente unido a un átomo de carbono.

Un grupo sustituyente, como se usa en el presente documento, puede ser un grupo seleccionado de los siguientes restos:

1. (A) oxo, halógeno, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, alquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

2. (B) alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de:

   (i) oxo, halógeno, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, alquilo sin sustituir, sin sustituir heteroalquilo, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

   (ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de:

      (a) oxo, halógeno, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, alquilo sin sustituir, sin sustituir heteroalquilo, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

      (b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de: oxo, halógeno, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, alquilo sin sustituir, sin sustituir heteroalquilo, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir.

Una "cantidad eficaz", cuando se usa a propósito de un compuesto, es una cantidad eficaz para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto como se describe en el presente documento.

El término "vehículo", como se usa en la presente divulgación, engloba vehículos, excipientes y diluyentes y puede significar un material, composición o vehículo, tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación líquido o sólido, implicado en llevar o transportar un agente farmacéutico de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo de un sujeto.

El término "tratar", con respecto a un sujeto, se refiere a mejorar al menos un síntoma del trastorno del sujeto. Tratar puede incluir curar, mejorar o al menos aliviar parcialmente el trastorno.

El término "previenen" o "prevenir", con respecto a un sujeto, se refiere a evitar que una enfermedad o trastorno aqueje a un sujeto. Prevenir puede incluir tratamiento profiláctico. Por ejemplo, prevenir puede incluir administrar al sujeto un compuesto desvelado en el presente documento antes de que un sujeto esté aquejado de una enfermedad y la administración evitará que el sujeto esté aquejado de la enfermedad.

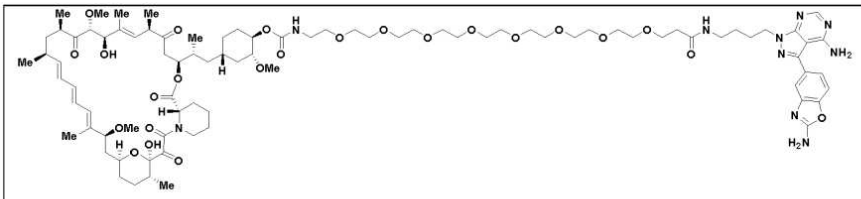
El término "trastorno" se usa en la presente divulgación y significa, y se usa indistintamente con, los términos enfermedad, afección o padecimiento, a menos que se indique lo contrario.

El término "administrar", "que administra" o "administración", como se usa en la presente divulgación, se refiere a o administrar directamente un compuesto desvelado o sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del compuesto desvelado o una composición a un sujeto, o administrar un derivado o análogo de profármaco del compuesto o sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

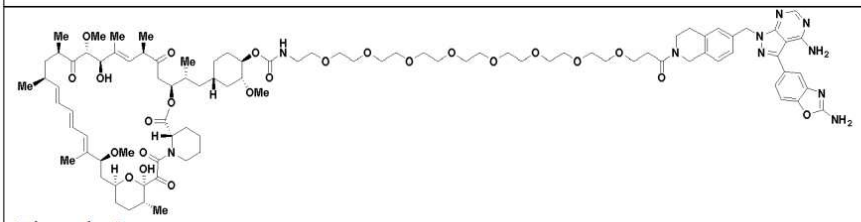
Un "paciente" o "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino o macaco de la India.

Compuestos

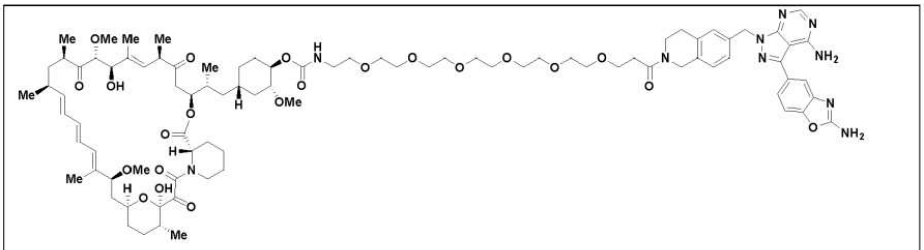
La presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



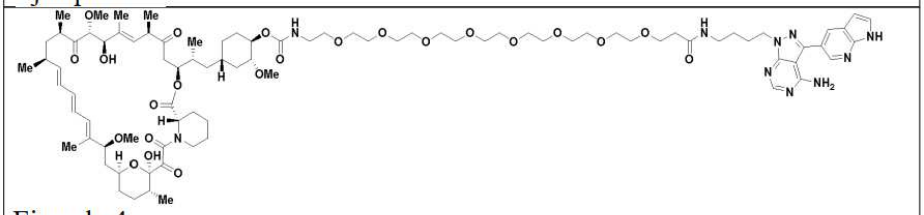
Ejemplo 1



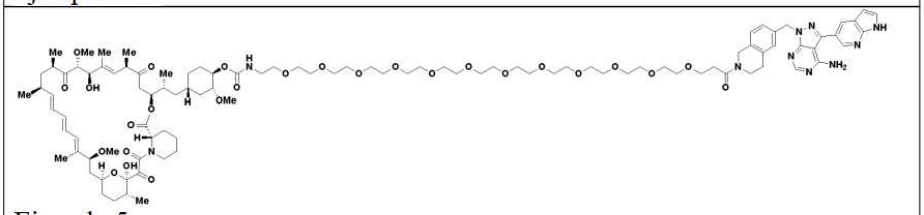
Ejemplo 2



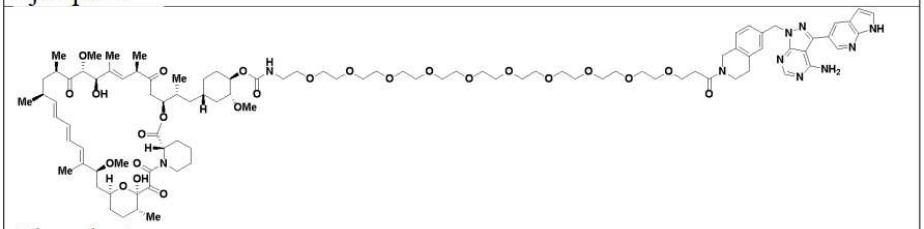
Ejemplo 3



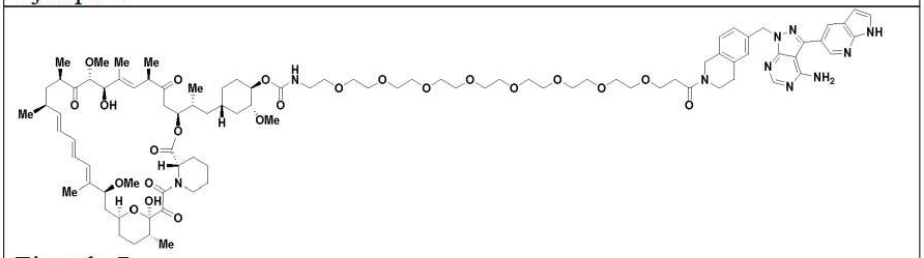
Ejemplo 4



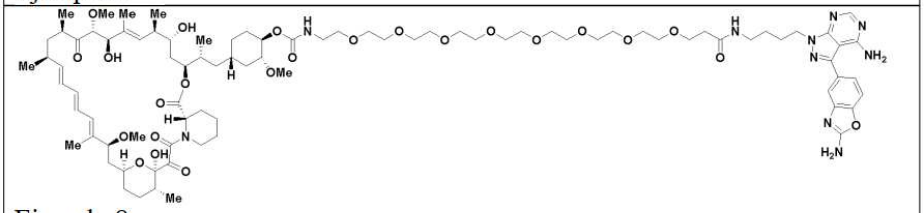
Ejemplo 5



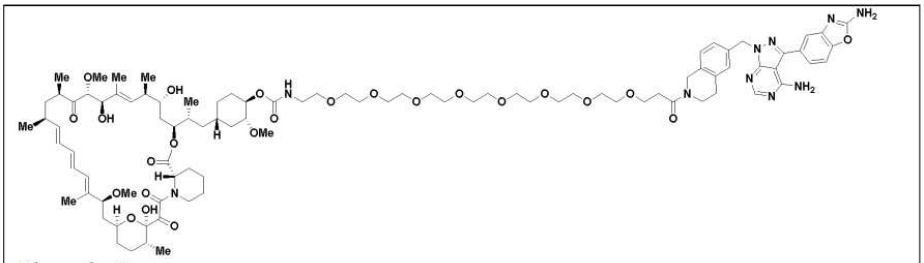
Ejemplo 6



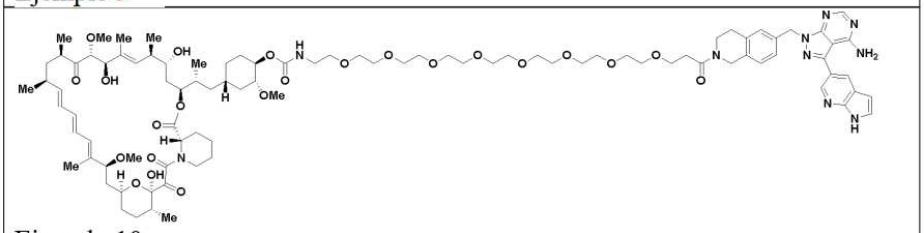
Ejemplo 7



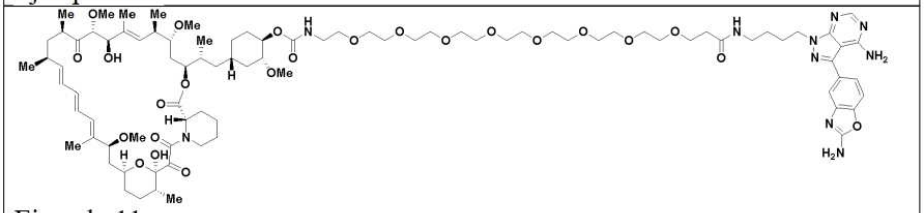
Ejemplo 8



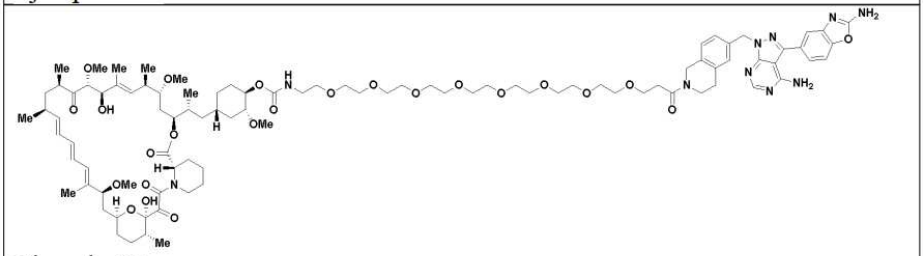
Ejemplo 9



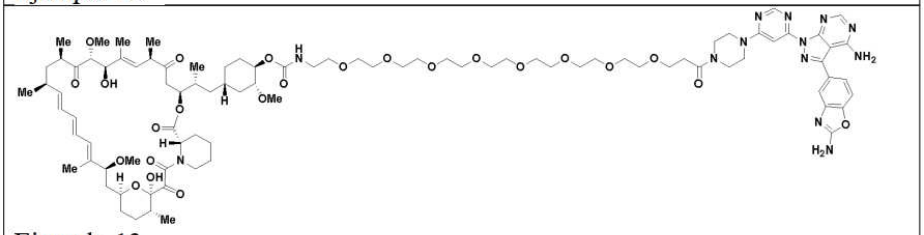
Ejemplo 10



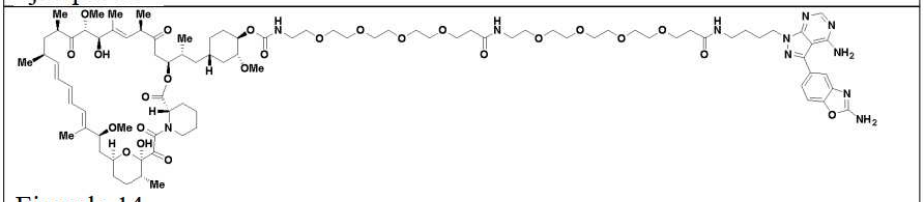
Ejemplo 11



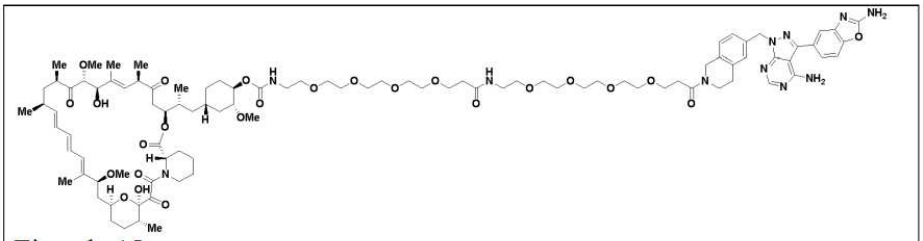
Ejemplo 12



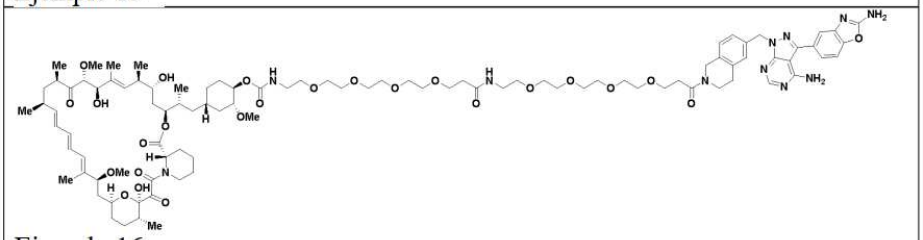
Ejemplo 13



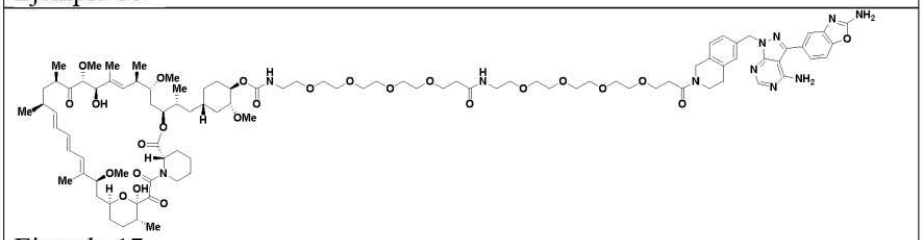
Ejemplo 14



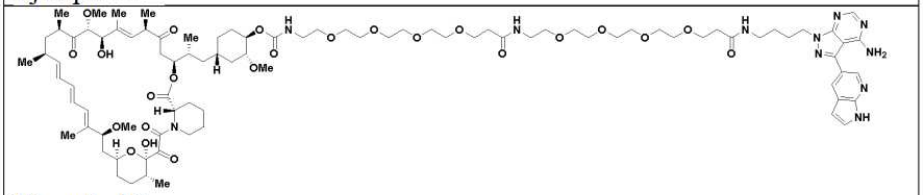
Ejemplo 15



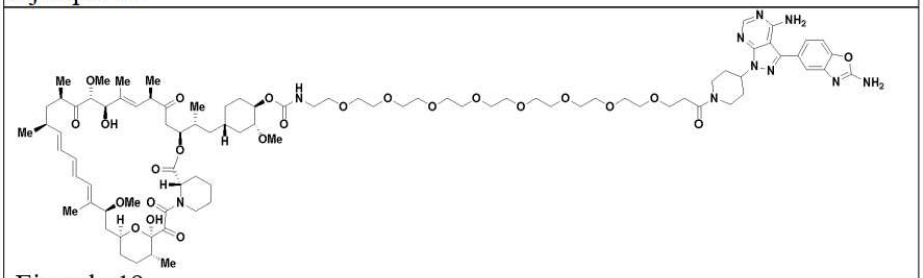
Ejemplo 16



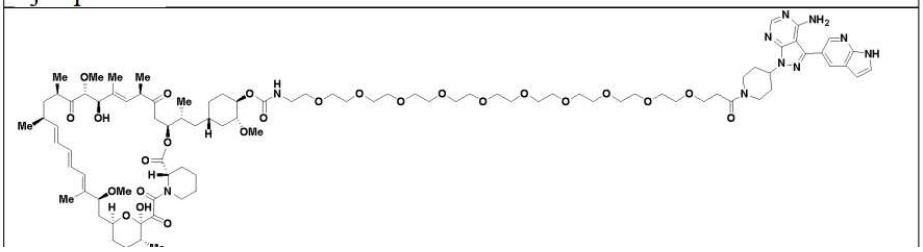
Ejemplo 17



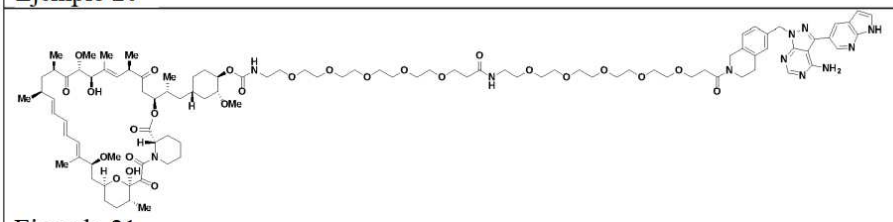
Ejemplo 18



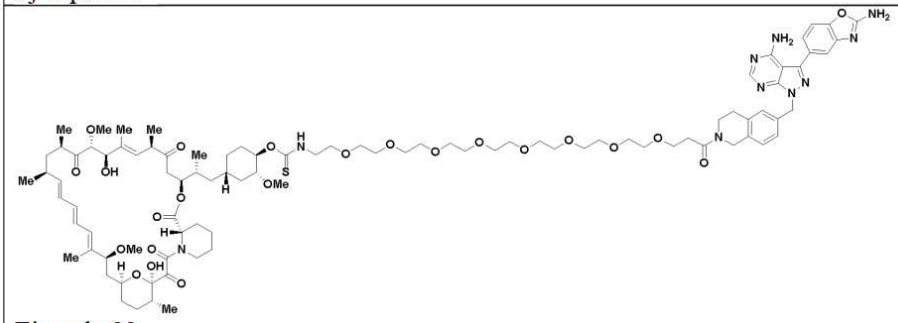
Ejemplo 19



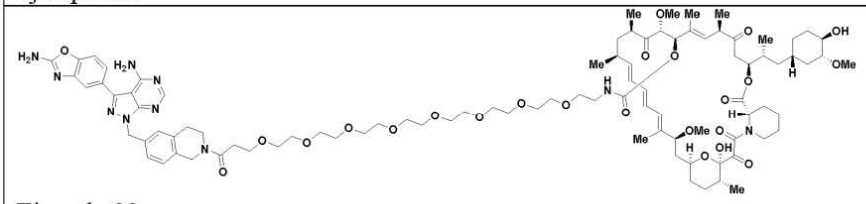
Ejemplo 20



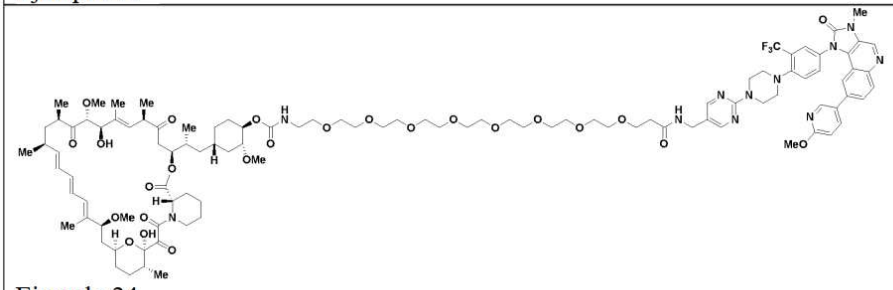
Ejemplo 21



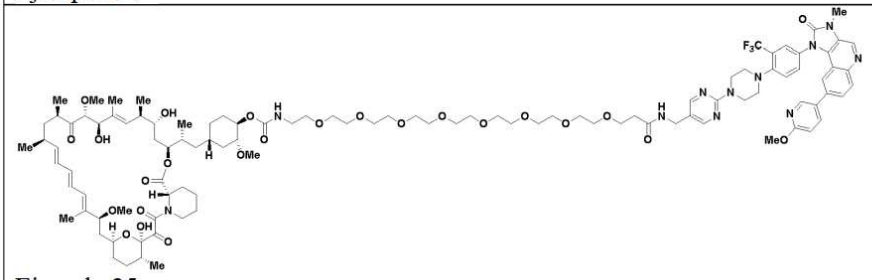
Ejemplo 22



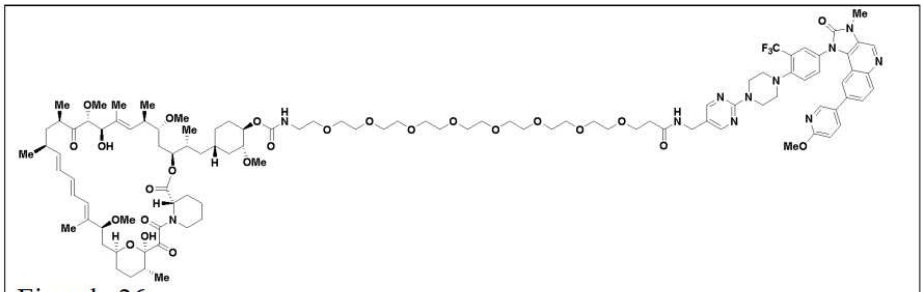
Ejemplo 23



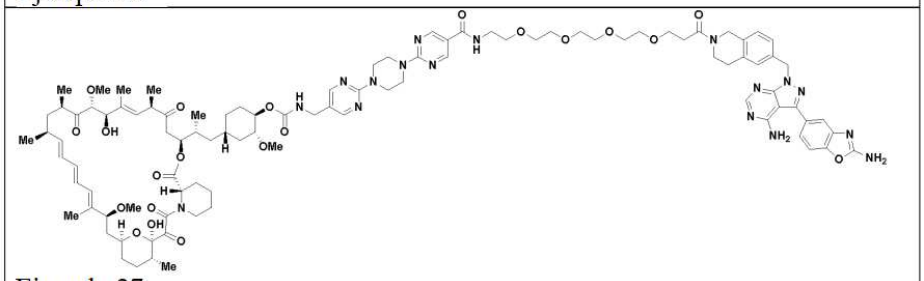
Ejemplo 24



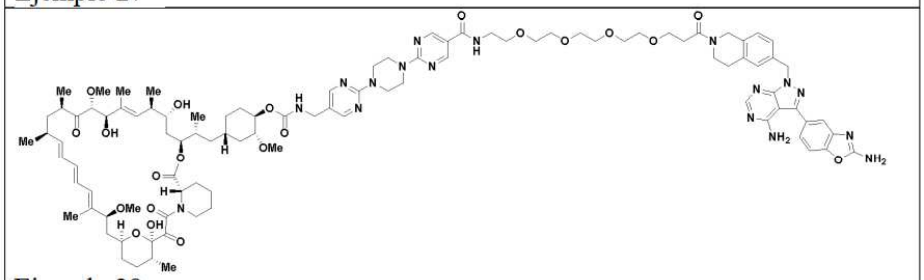
Ejemplo 25



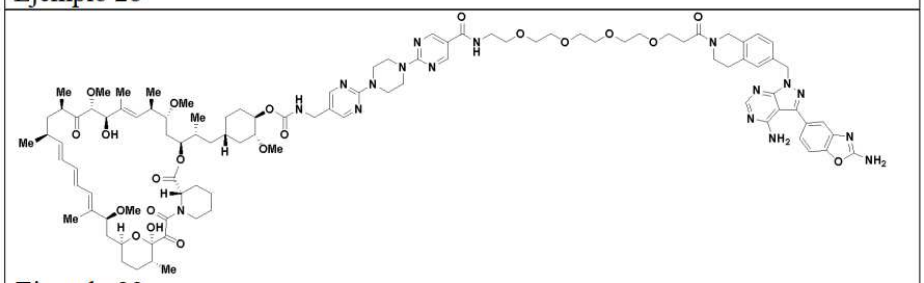
Ejemplo 26



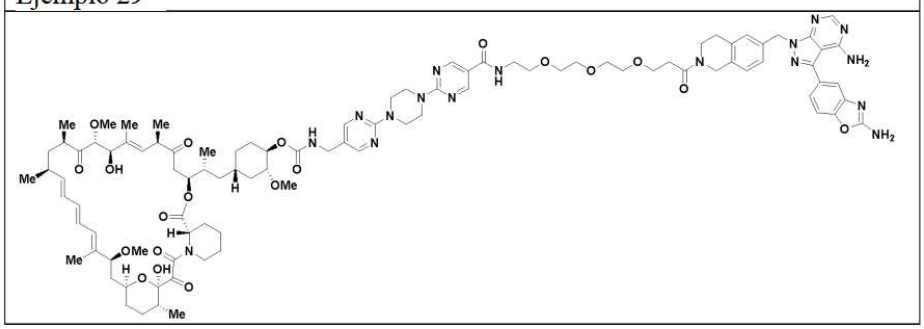
Ejemplo 27



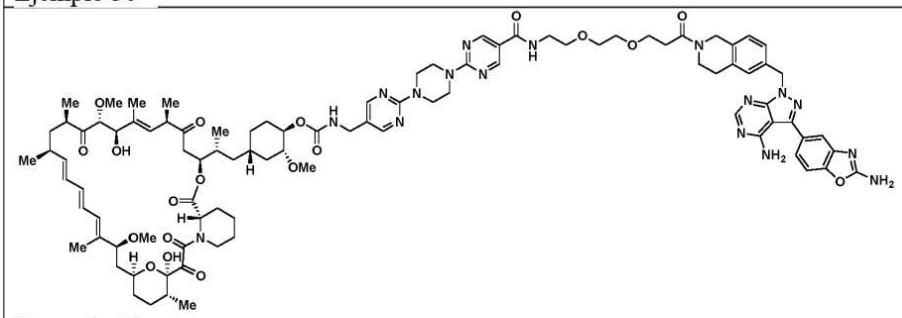
Ejemplo 28



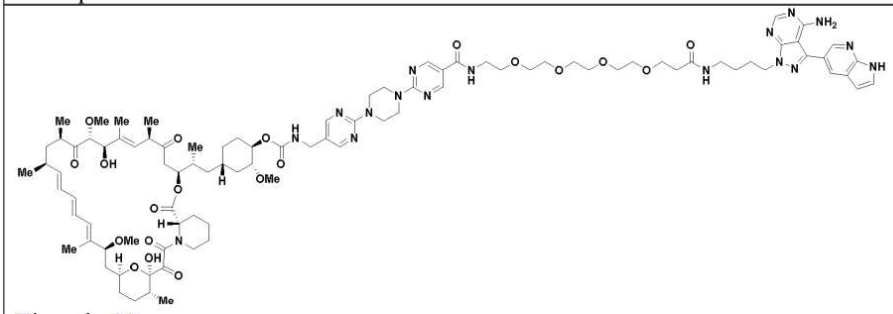
Ejemplo 29



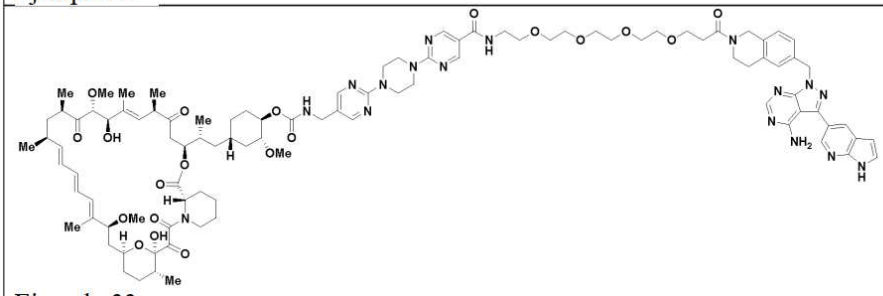
Ejemplo 30



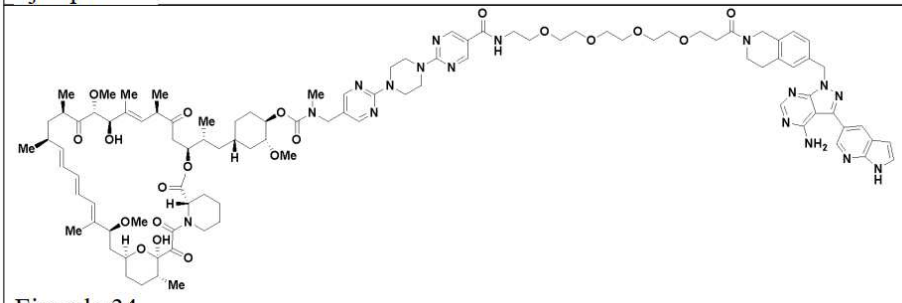
Example 31



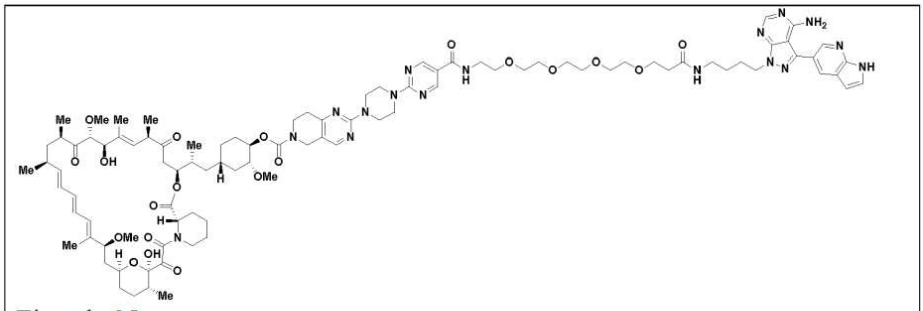
Ejemplo 32



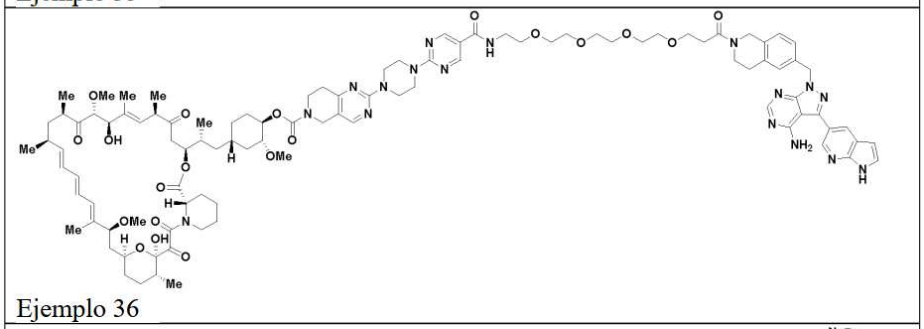
Ejemplo 33



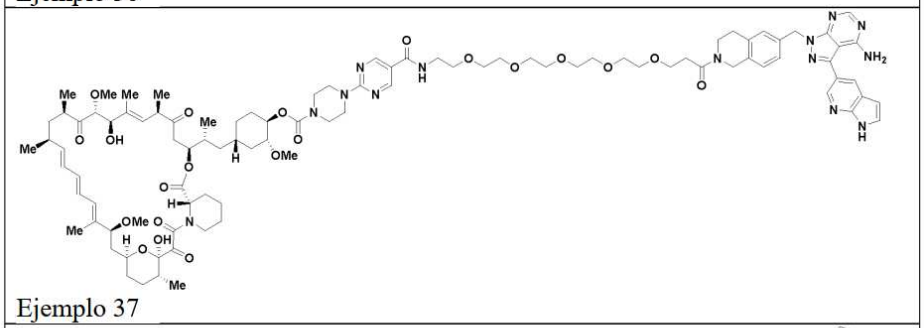
Ejemplo 34



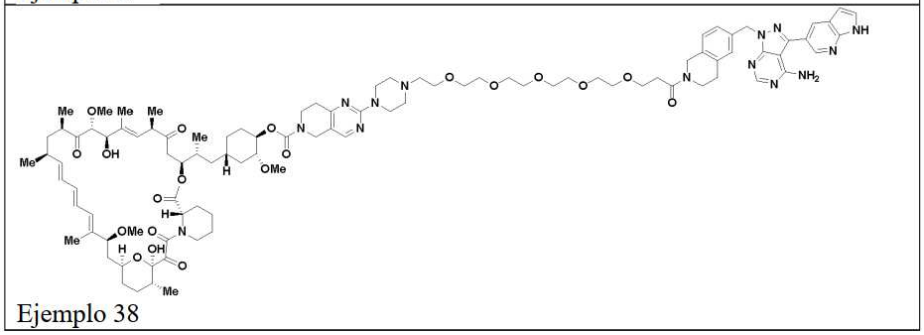
Ejemplo 35



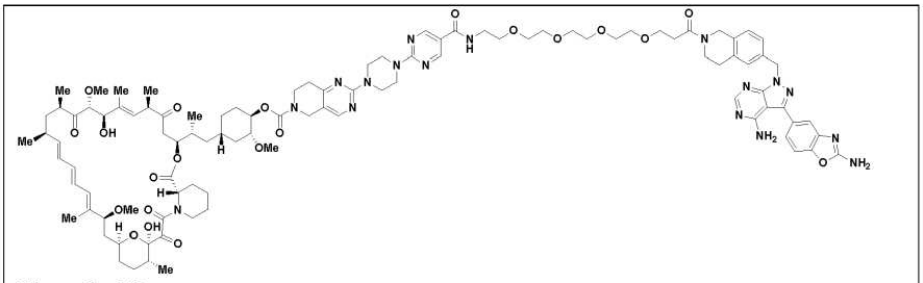
Ejemplo 36



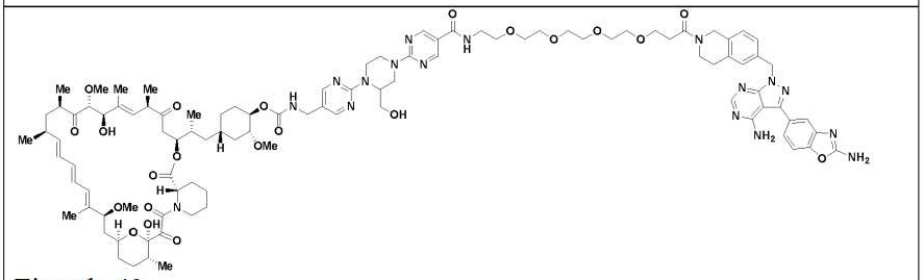
Ejemplo 37



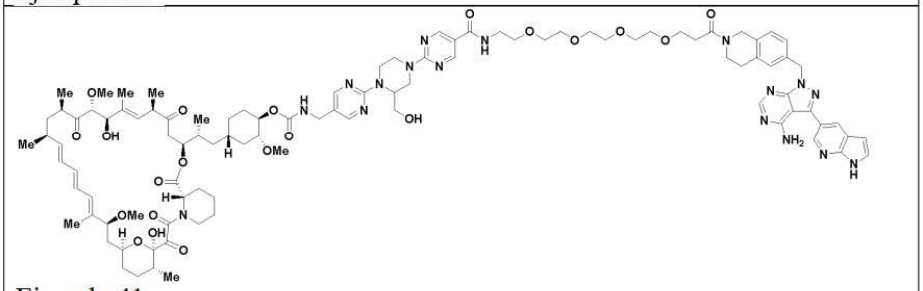
Ejemplo 38



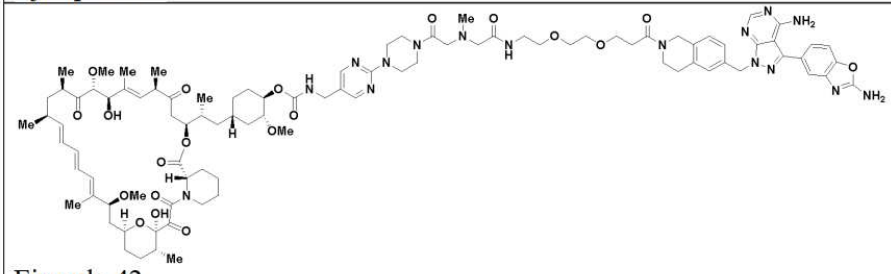
Ejemplo 39



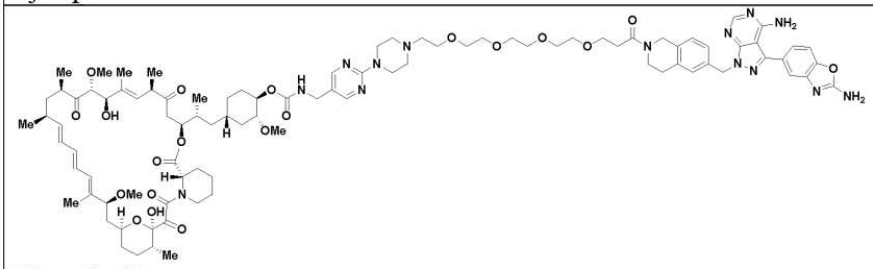
Ejemplo 40



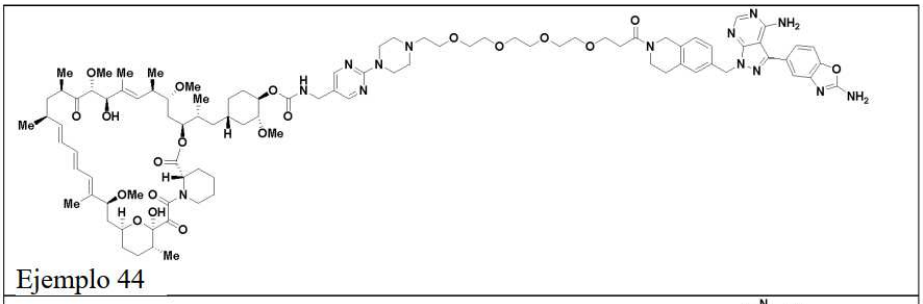
Ejemplo 41



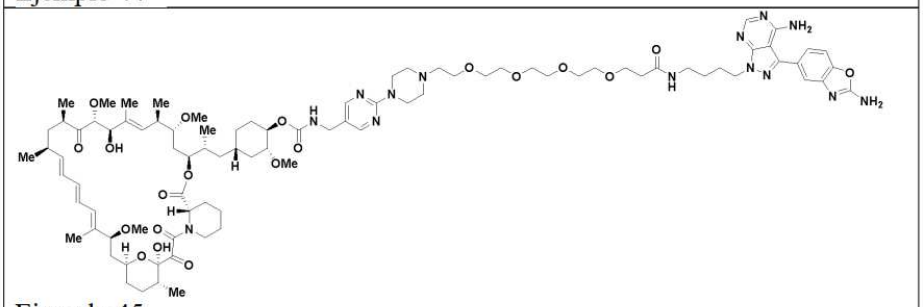
Ejemplo 42



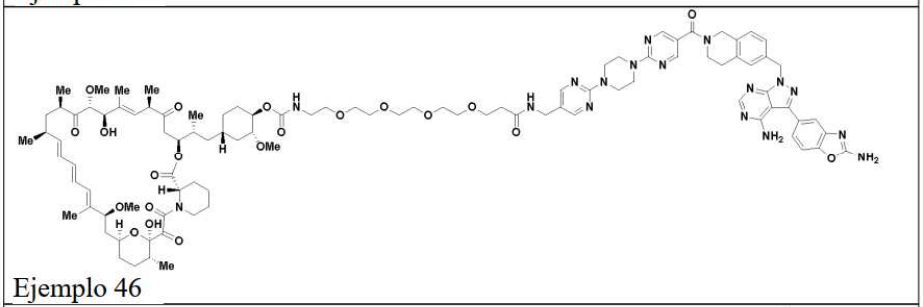
Ejemplo 43



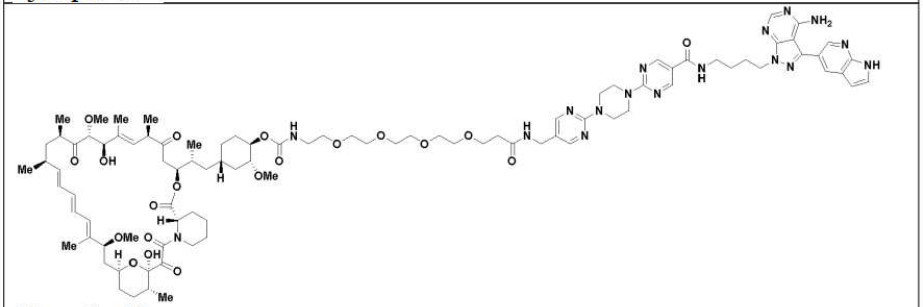
Ejemplo 44



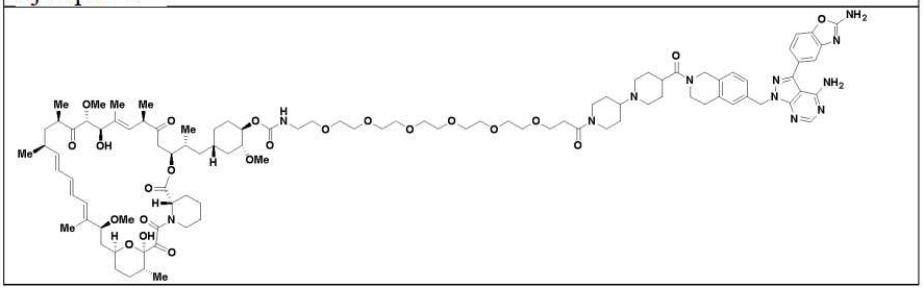
Ejemplo 45



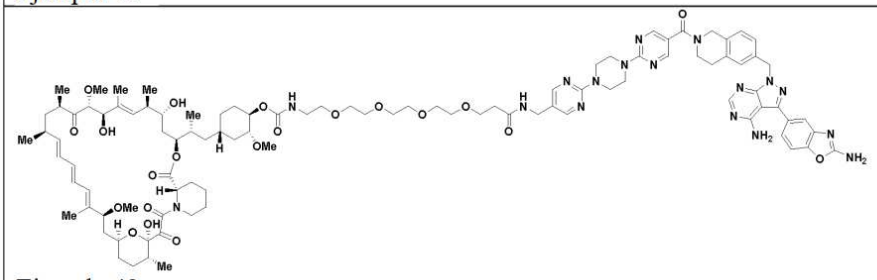
Ejemplo 46



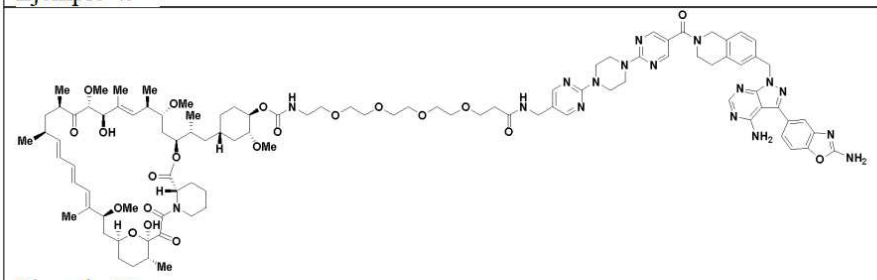
Ejemplo 47



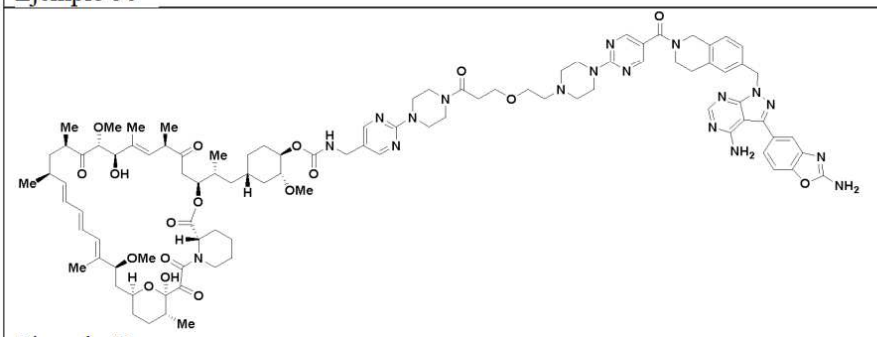
Ejemplo 48



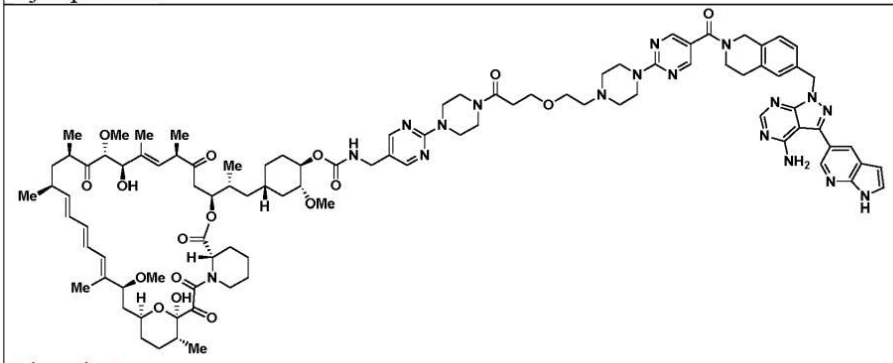
Ejemplo 49



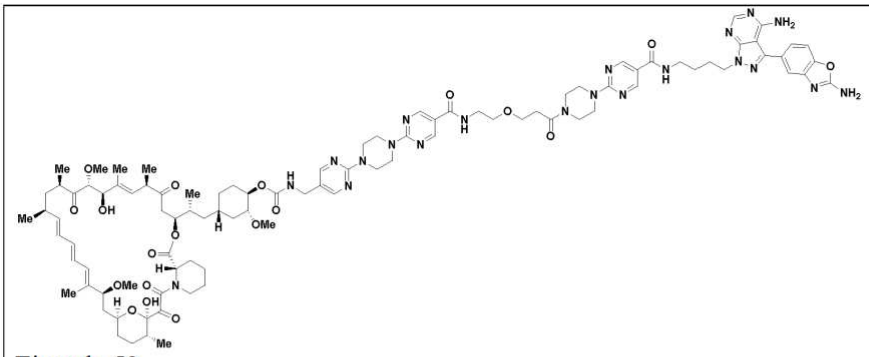
Ejemplo 50



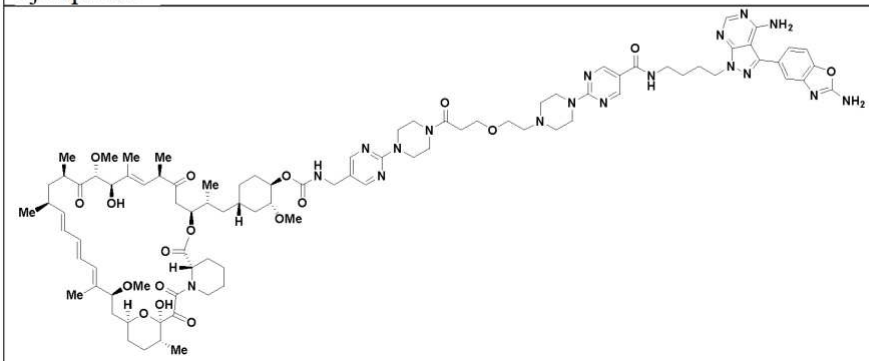
Ejemplo 51



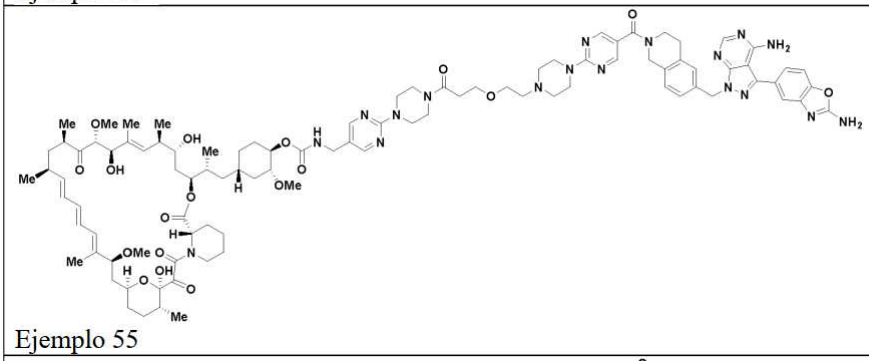
Ejemplo 52



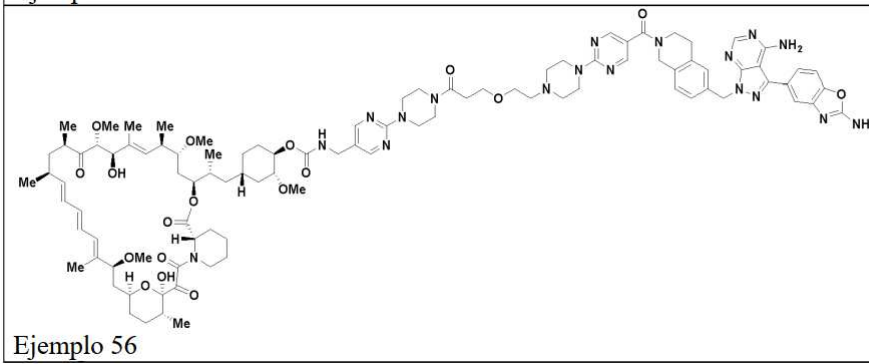
Ejemplo 53



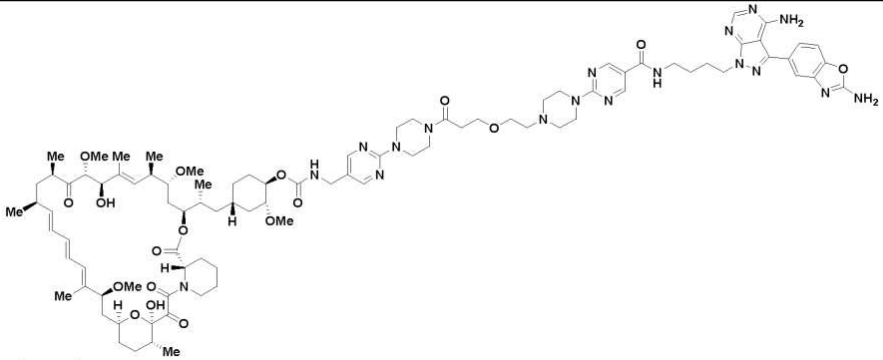
Ejemplo 54



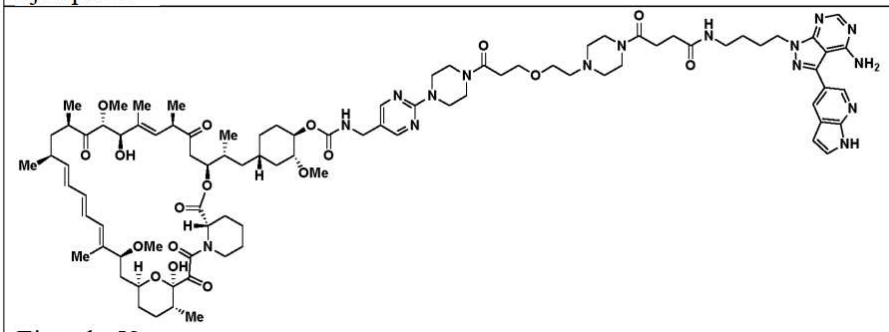
Ejemplo 55



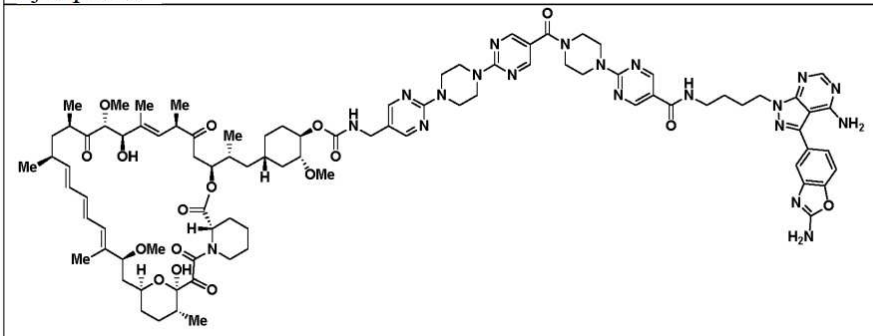
Ejemplo 56



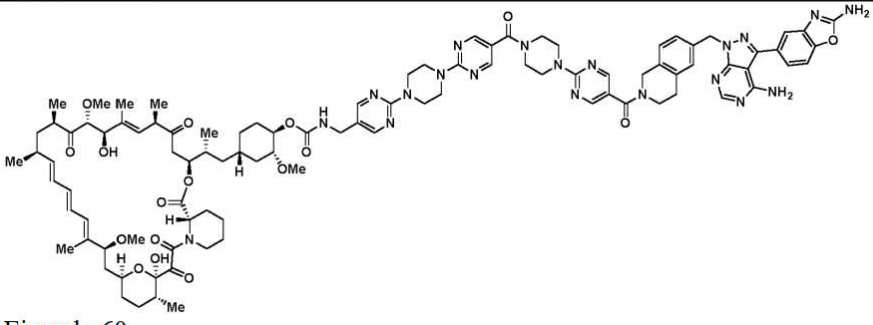
Ejemplo 57



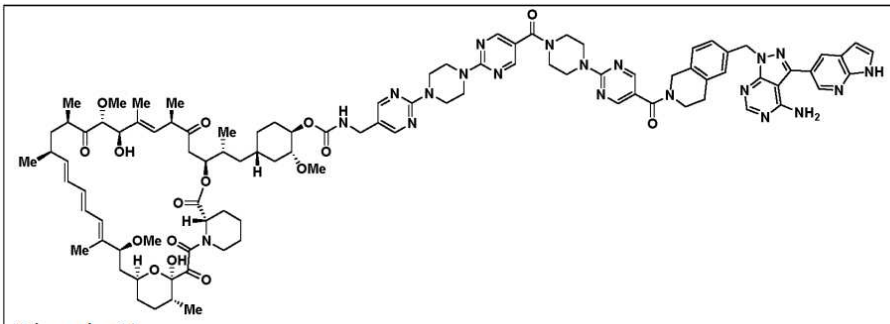
Ejemplo 58



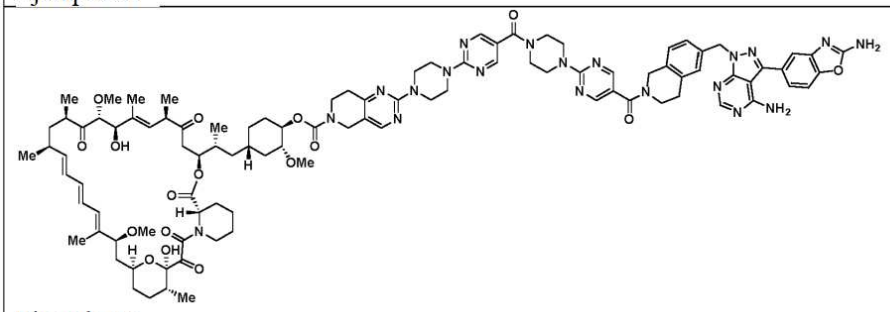
Ejemplo 59



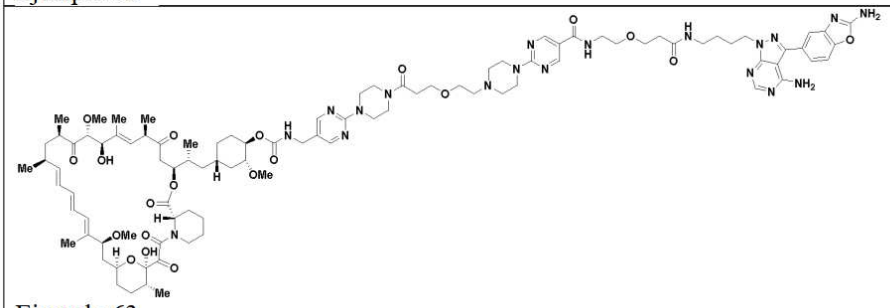
Ejemplo 60



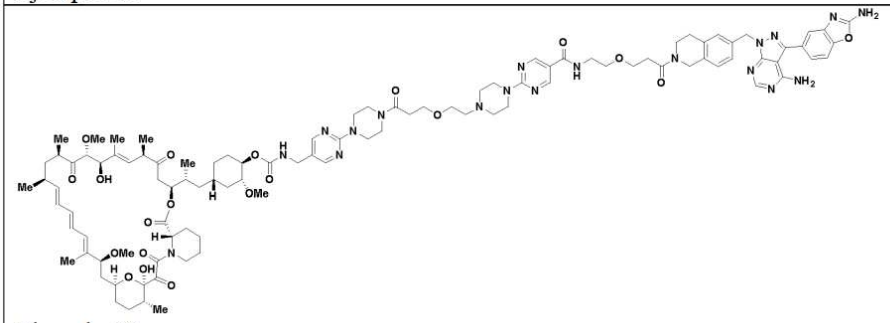
Ejemplo 61



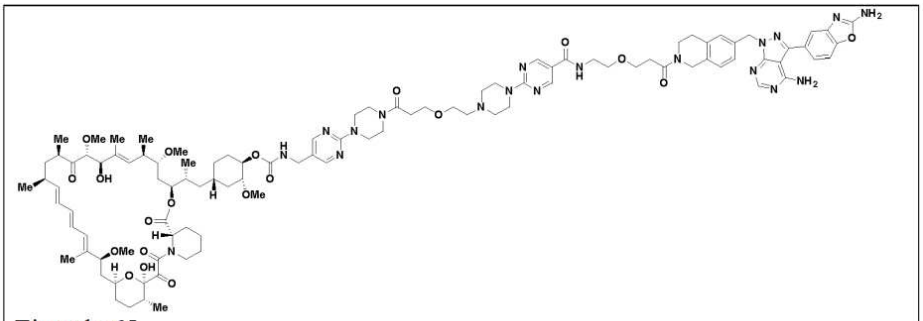
Ejemplo 62



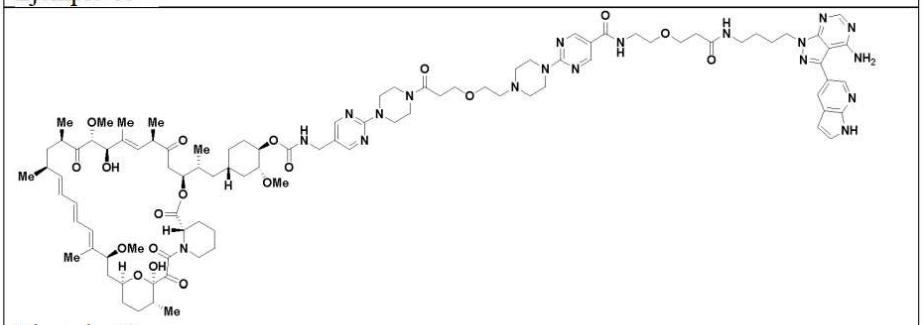
Ejemplo 63



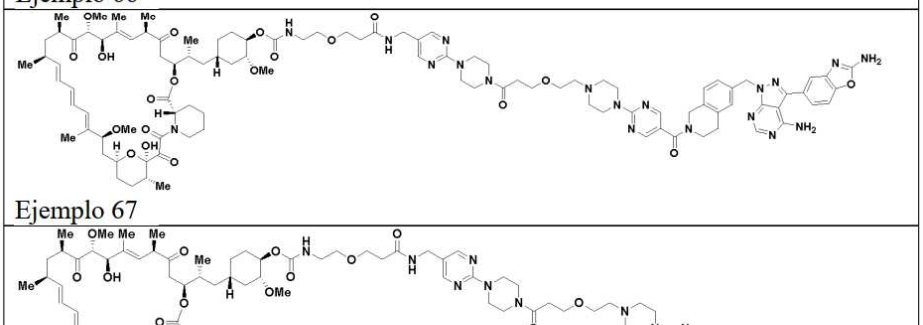
Ejemplo 64



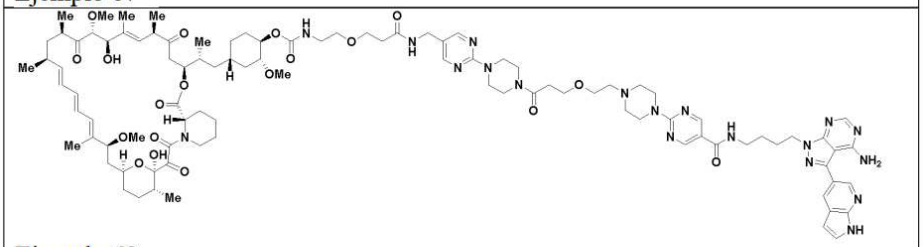
Ejemplo 65



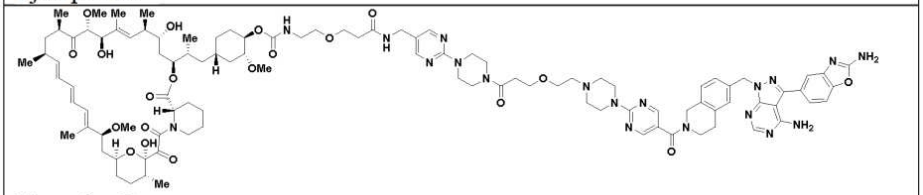
Ejemplo 66



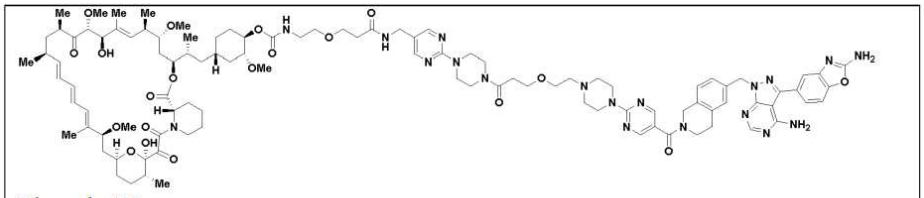
Ejemplo 67



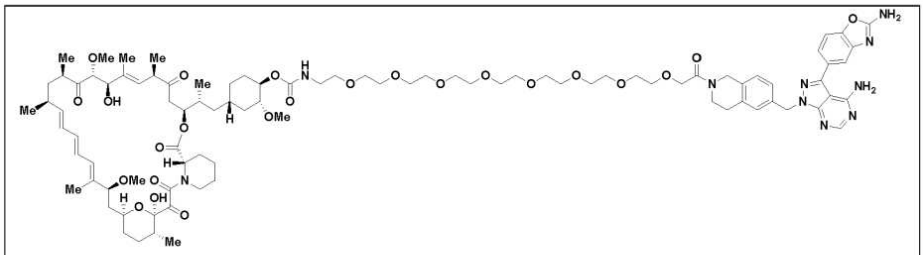
Ejemplo 68



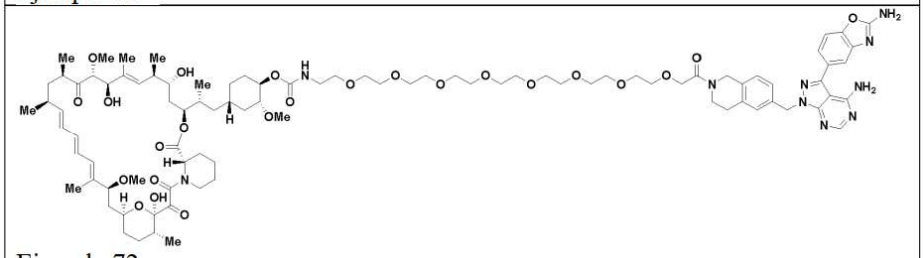
Ejemplo 69



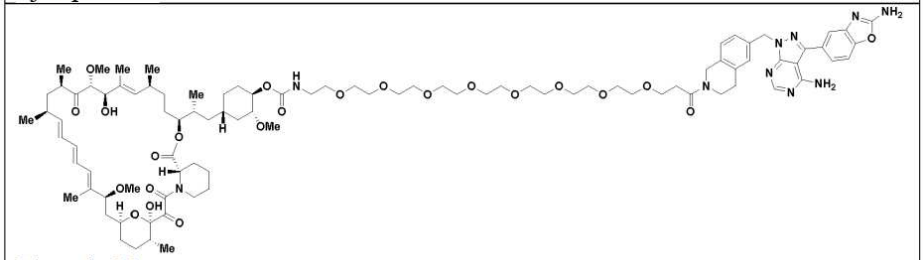
Ejemplo 70



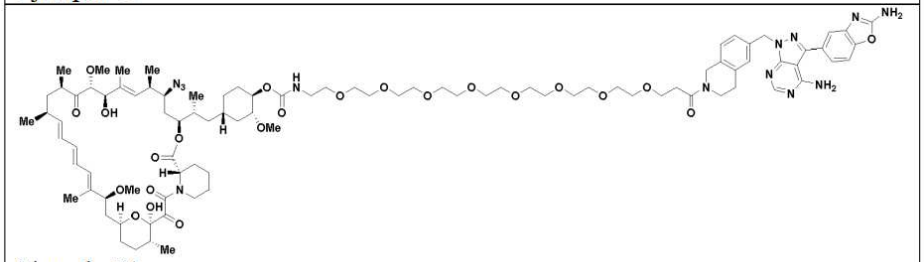
Ejemplo 71



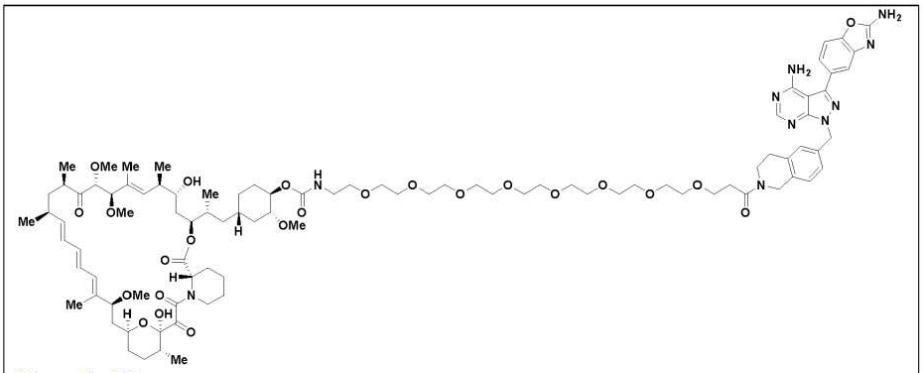
Ejemplo 72



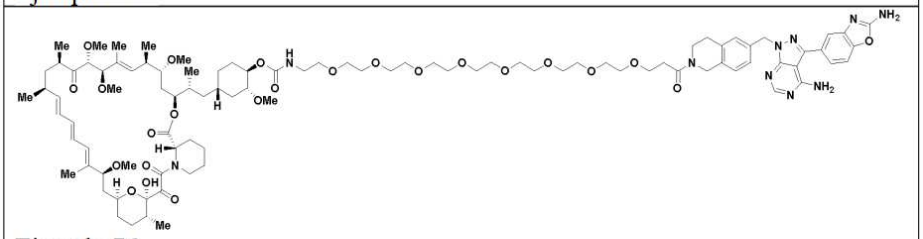
Ejemplo 73



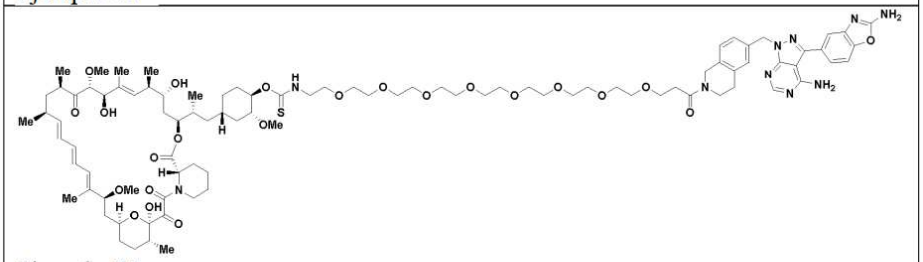
Ejemplo 74



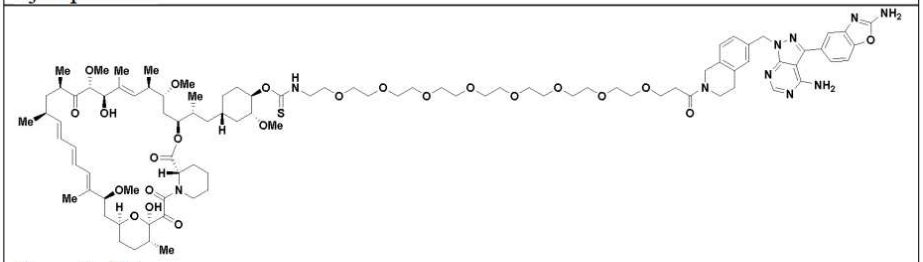
Ejemplo 75



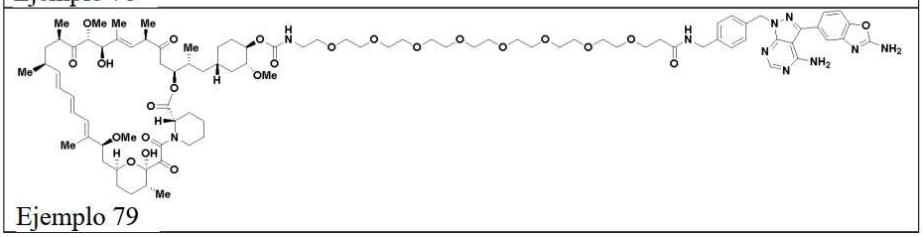
Ejemplo 76



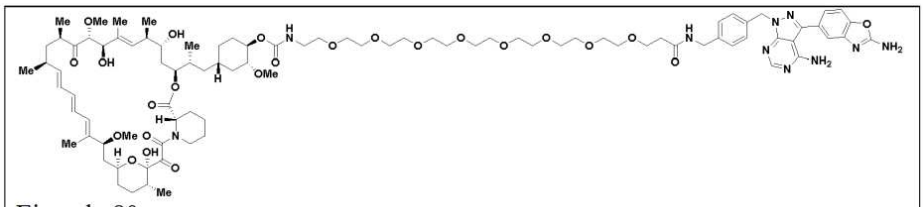
Ejemplo 77



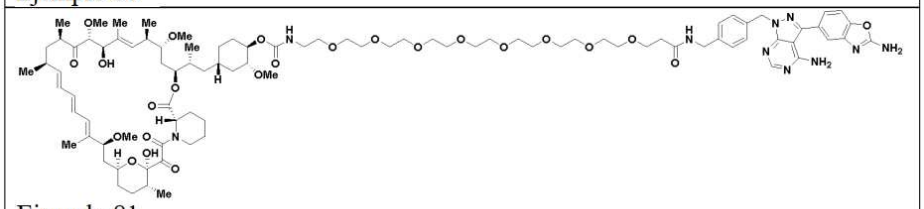
Ejemplo 78



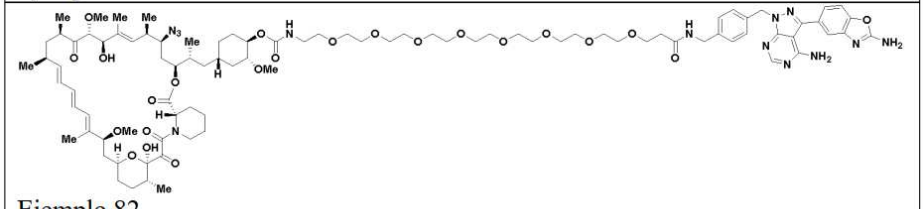
Ejemplo 79



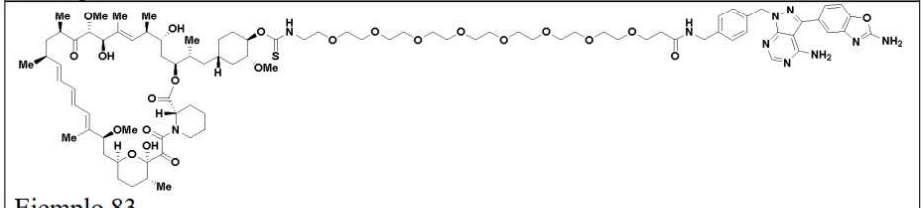
Ejemplo 80



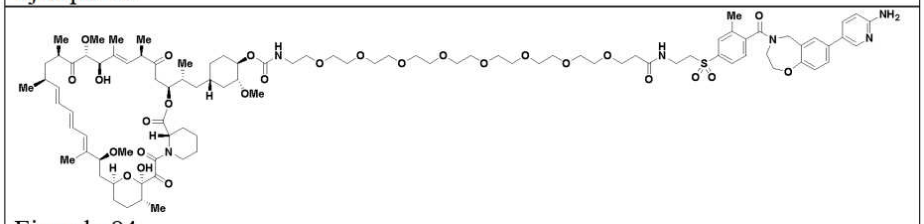
Ejemplo 81



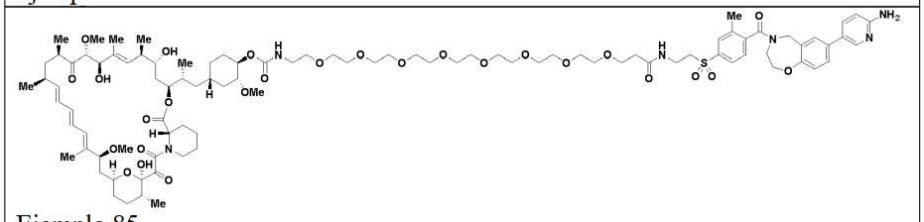
Ejemplo 82



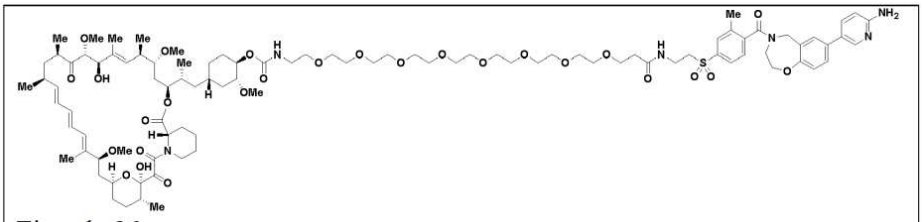
Ejemplo 83



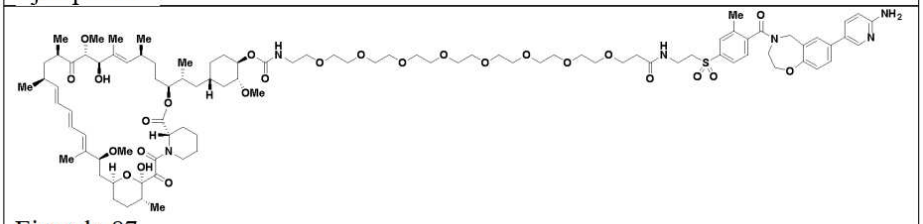
Ejemplo 84



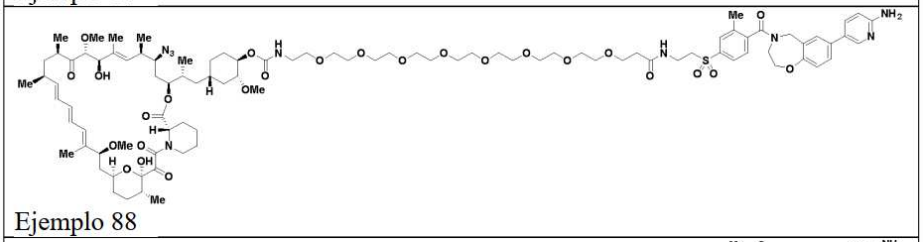
Ejemplo 85



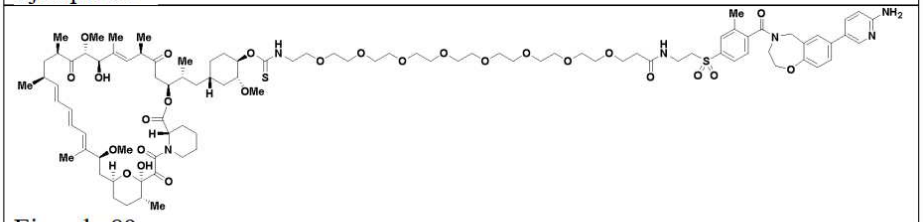
Ejemplo 86



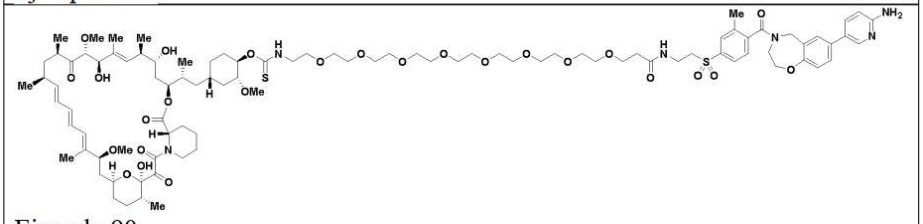
Ejemplo 87



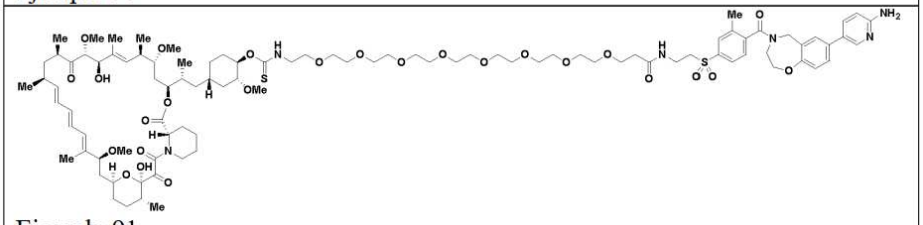
Ejemplo 88



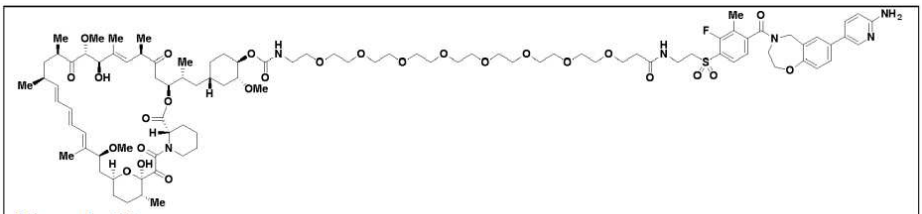
Ejemplo 89



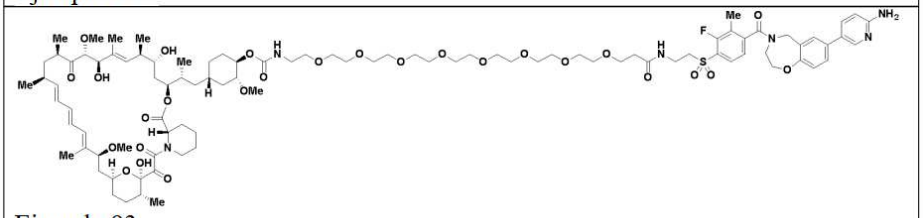
Ejemplo 90



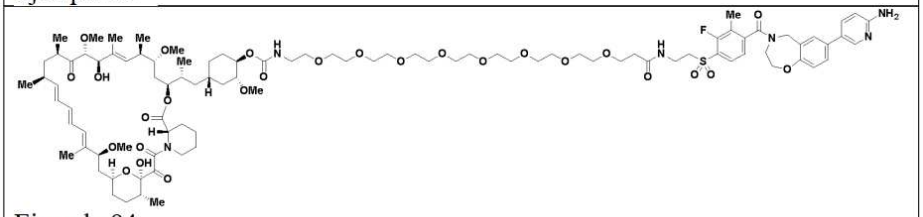
Ejemplo 91



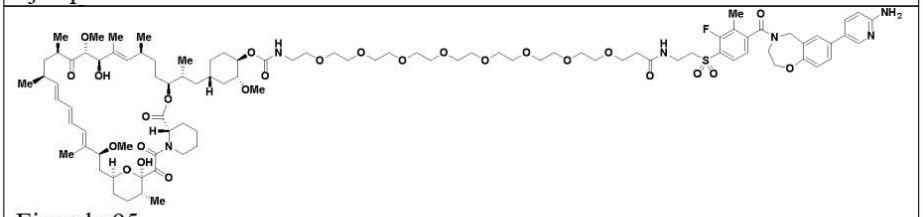
Ejemplo 92



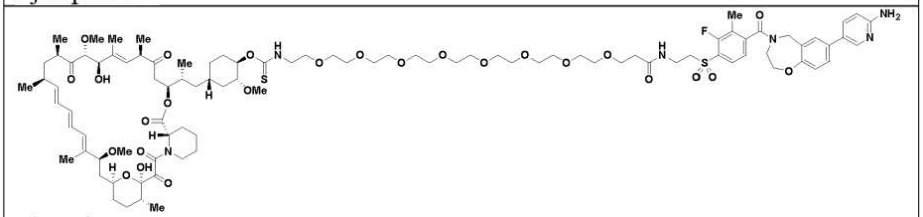
Ejemplo 93



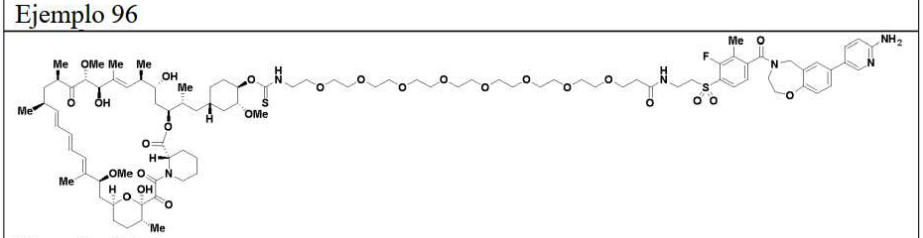
Ejemplo 94



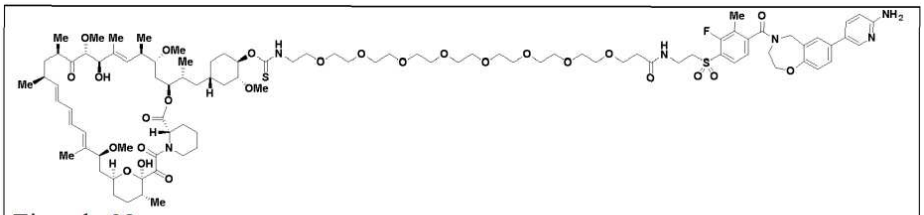
Ejemplo 95



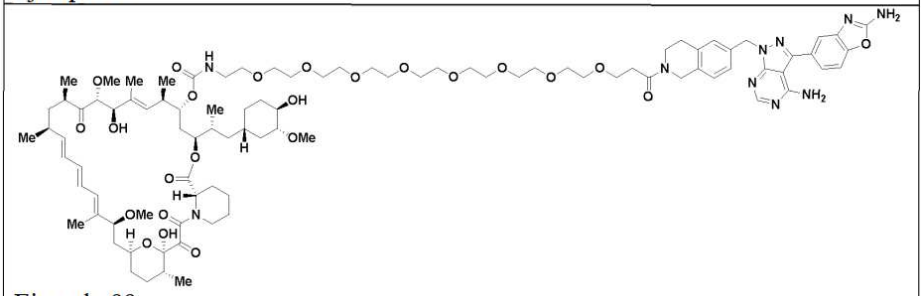
Ejemplo 96



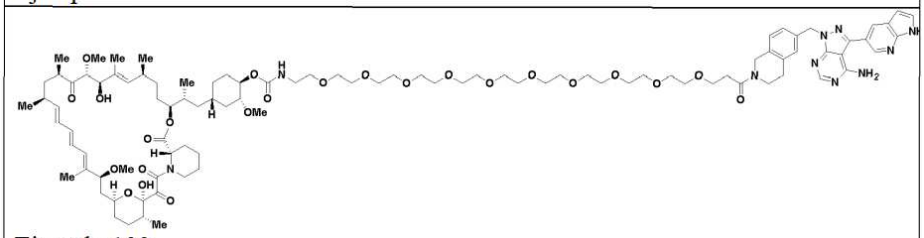
Ejemplo 97



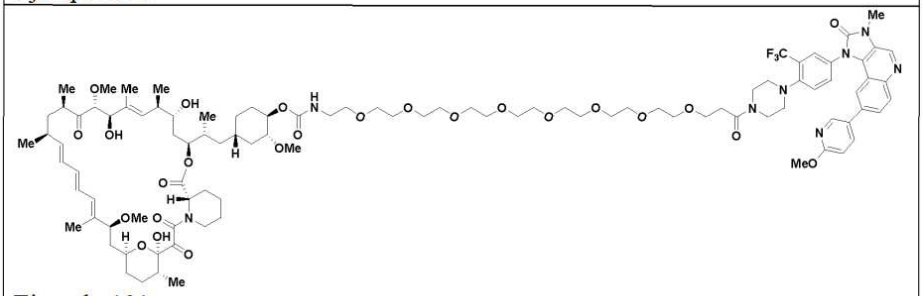
Ejemplo 98



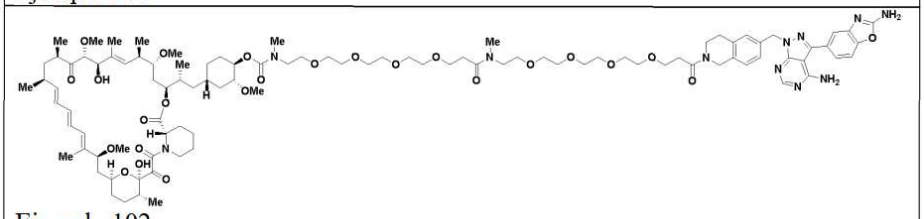
Ejemplo 99



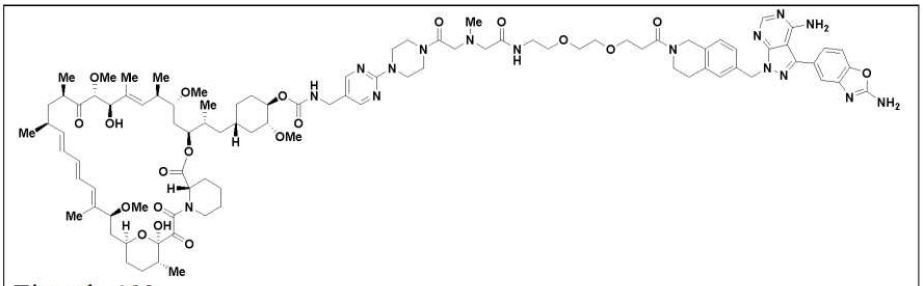
Ejemplo 100



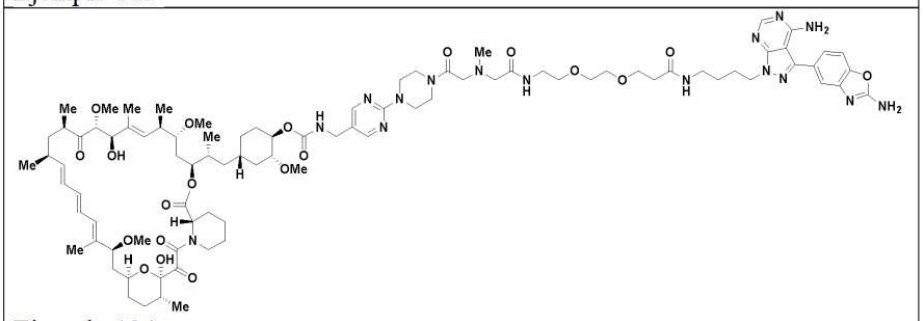
Ejemplo 101



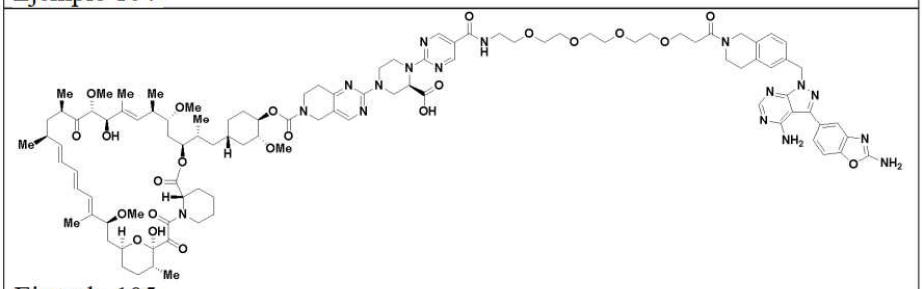
Ejemplo 102



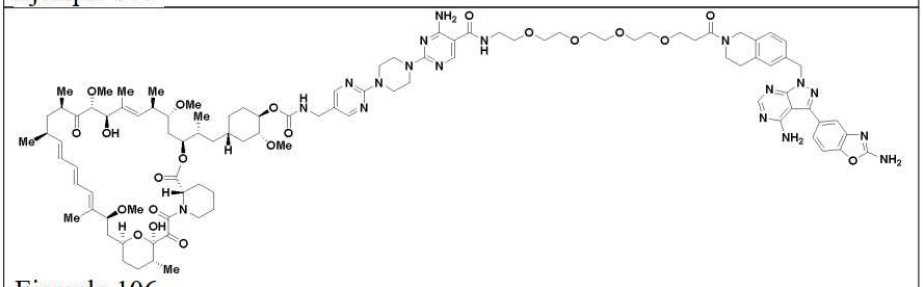
Ejemplo 103



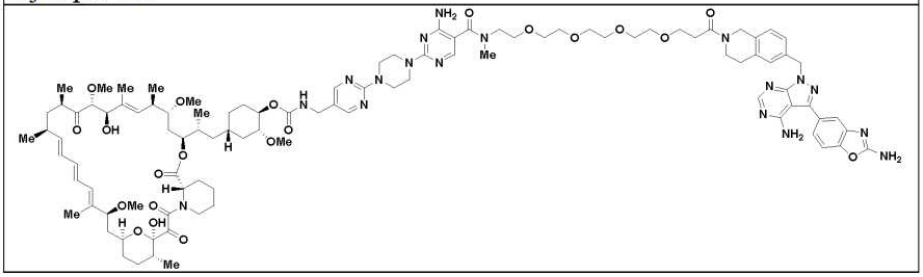
Ejemplo 104



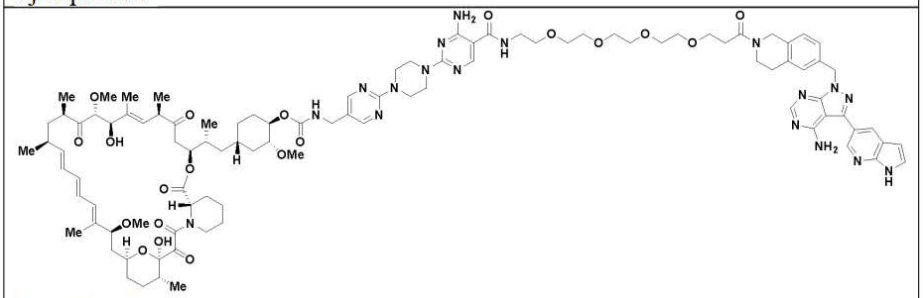
Ejemplo 105



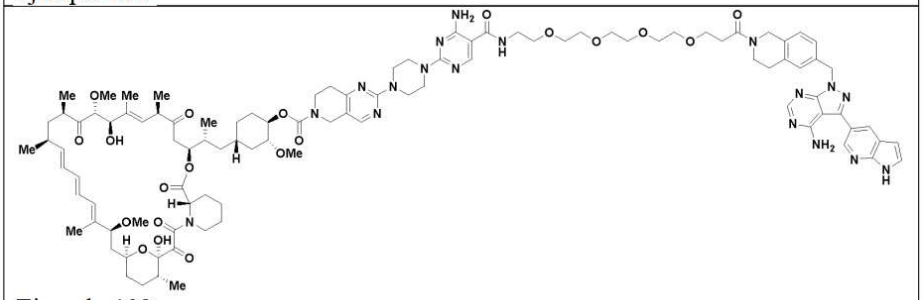
Ejemplo 106



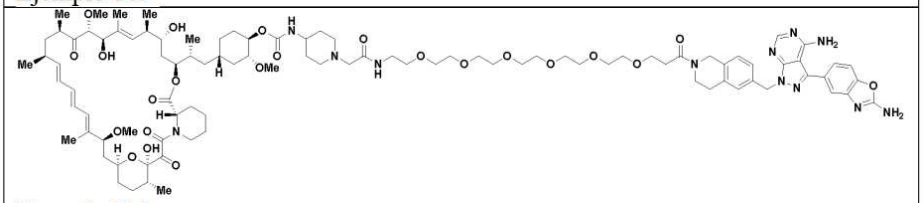
Ejemplo 107



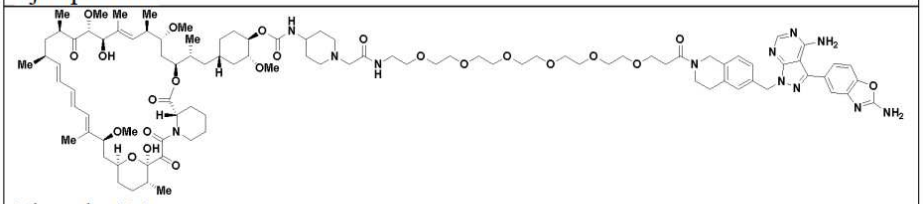
Ejemplo 108



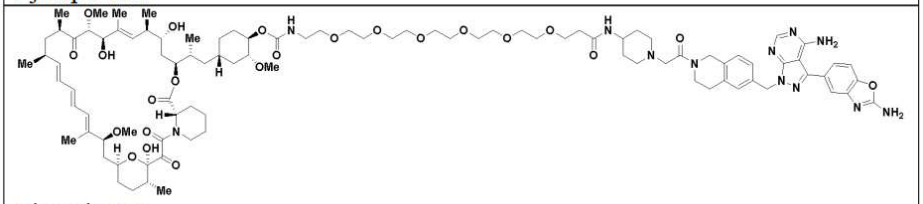
Ejemplo 109



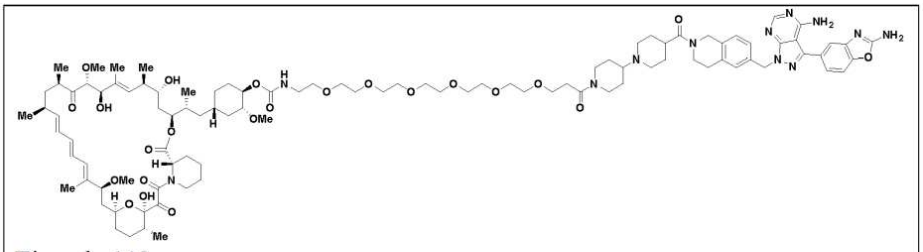
Ejemplo 110



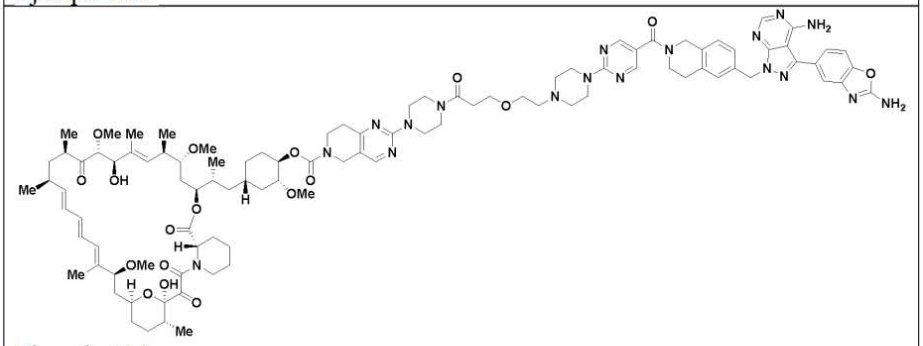
Ejemplo 111



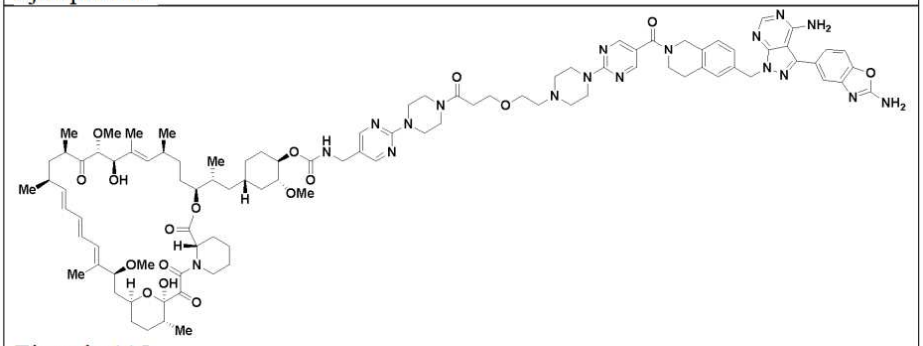
Ejemplo 112



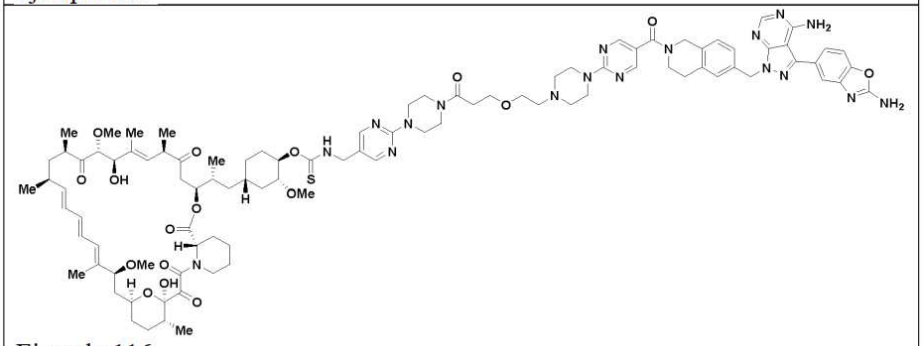
Ejemplo 113



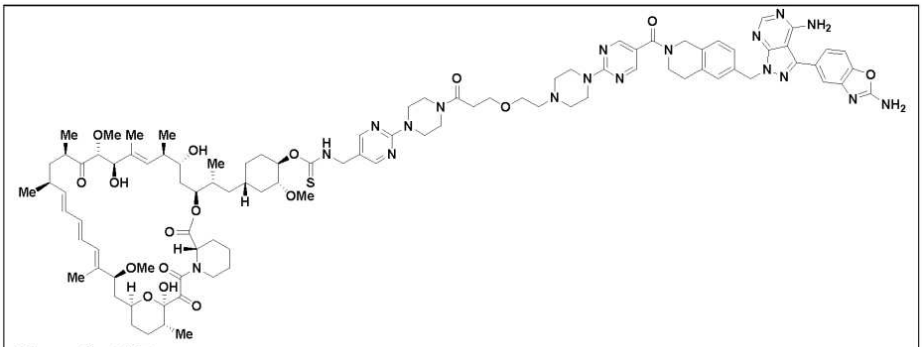
Ejemplo 114



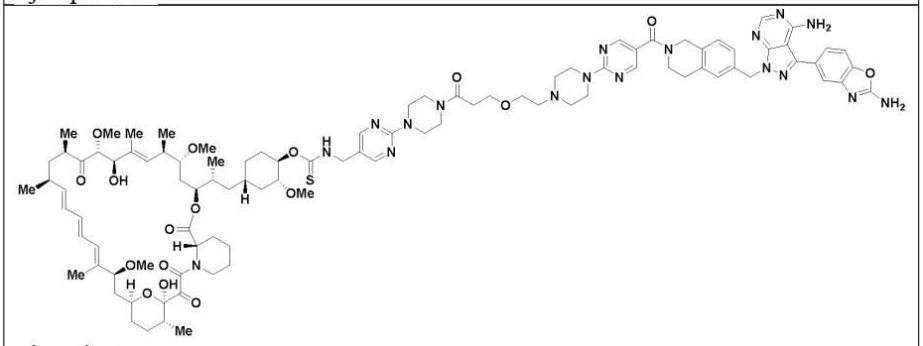
Ejemplo 115



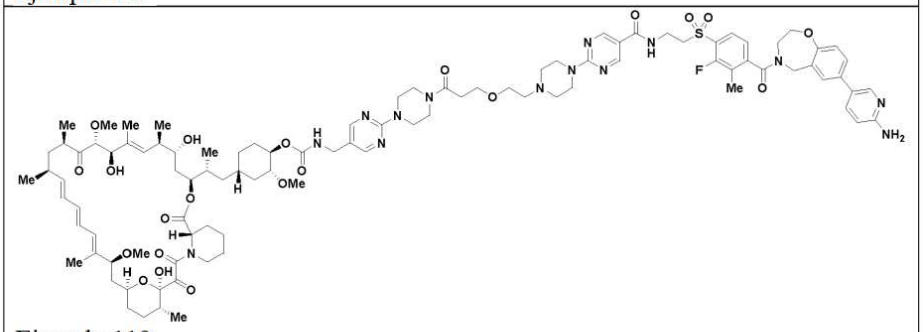
Ejemplo 116



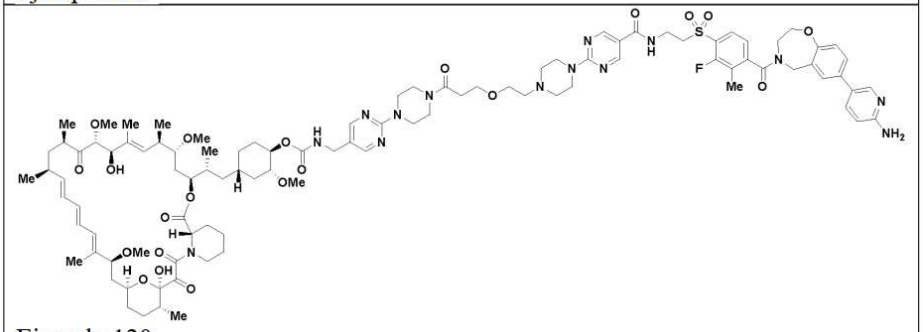
Ejemplo 117



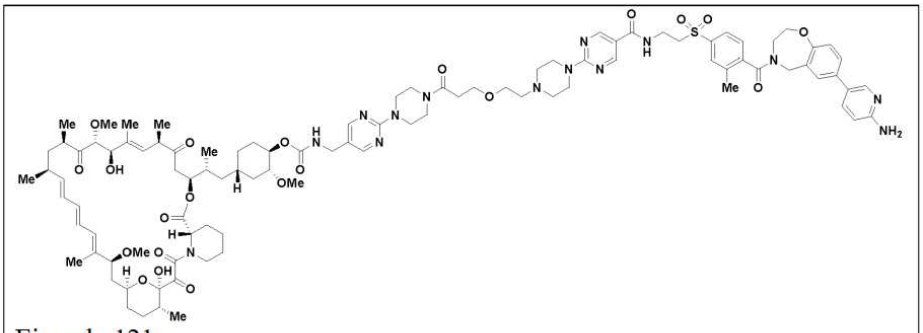
Ejemplo 118



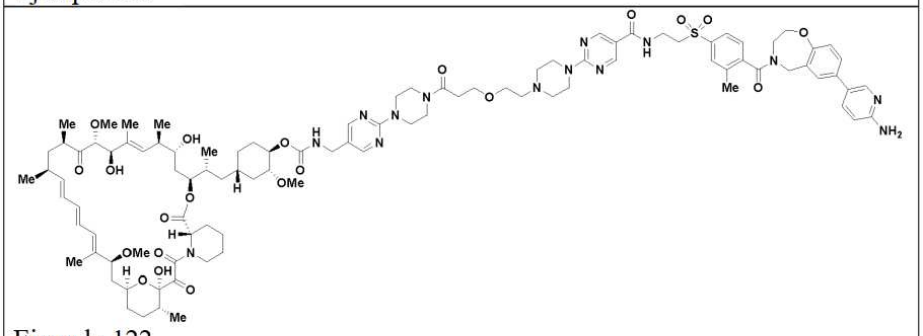
Ejemplo 119



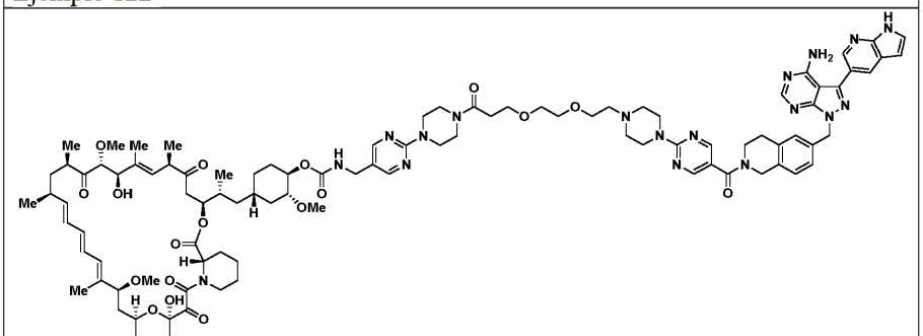
Ejemplo 120



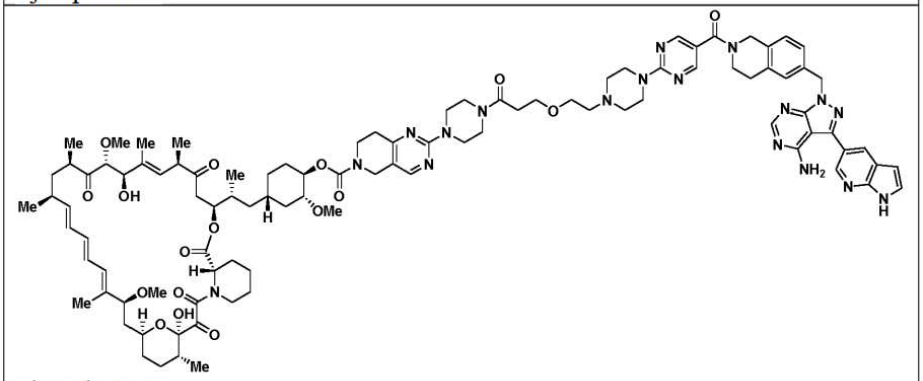
Ejemplo 121



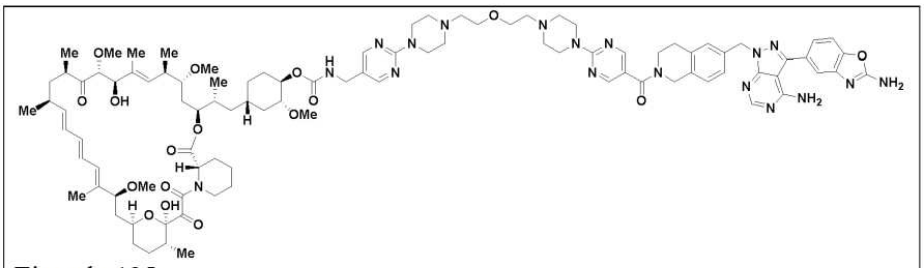
Ejemplo 122



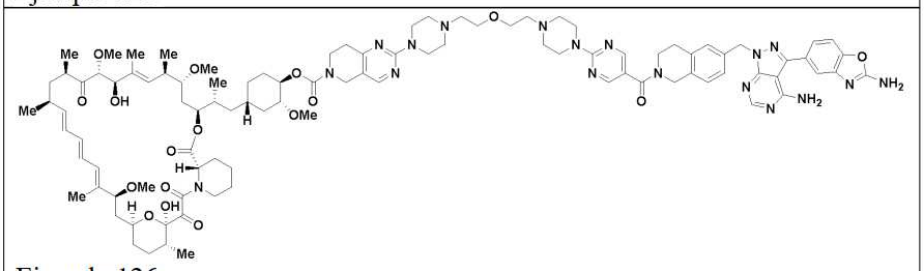
Ejemplo 123



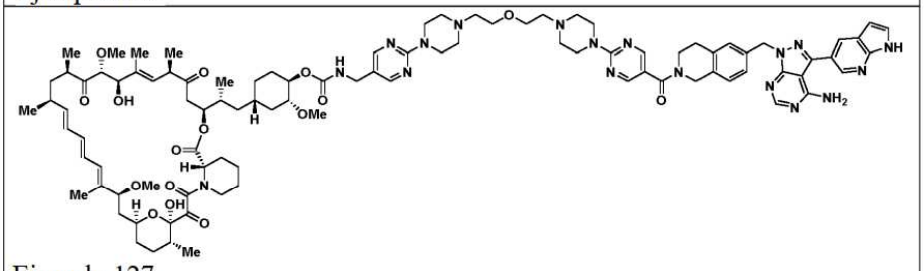
Ejemplo 124



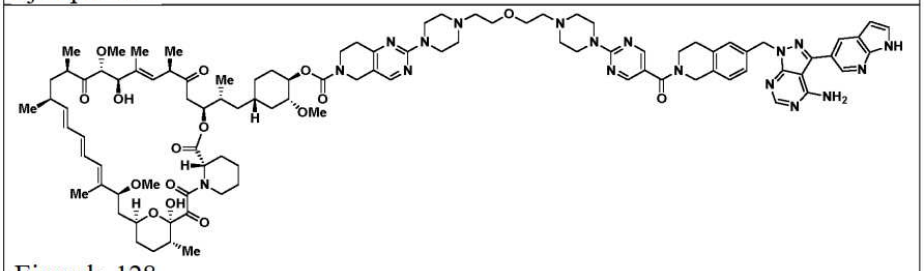
Ejemplo 125



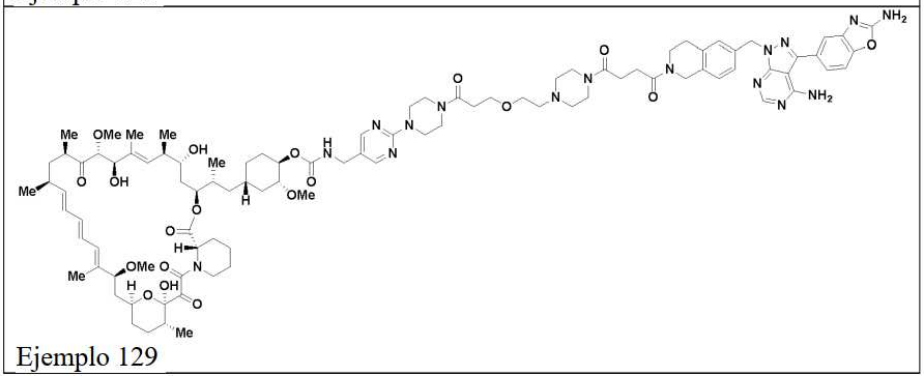
Ejemplo 126



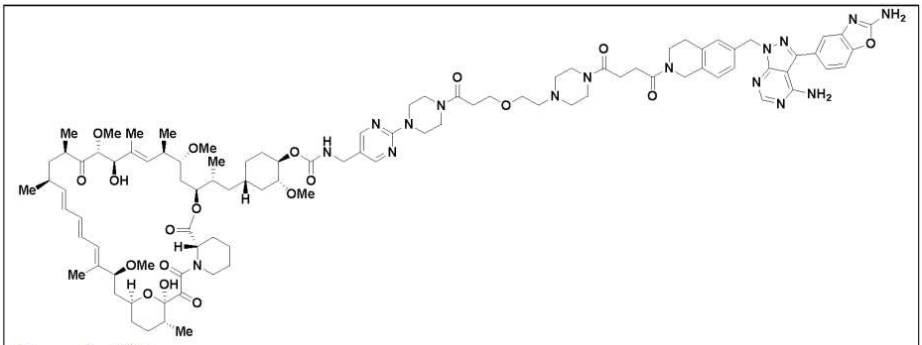
Ejemplo 127



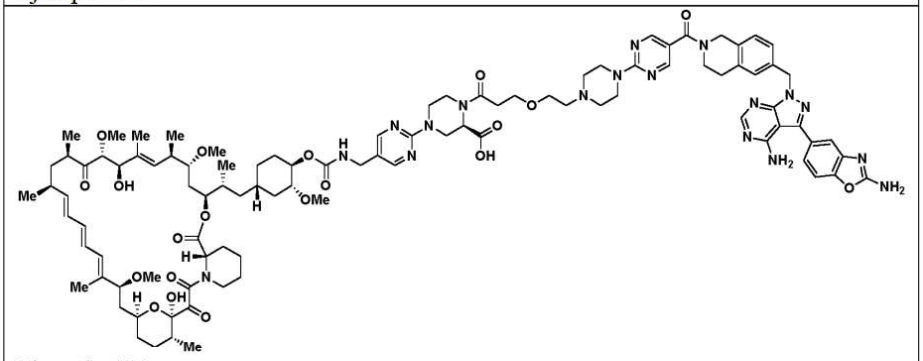
Ejemplo 128



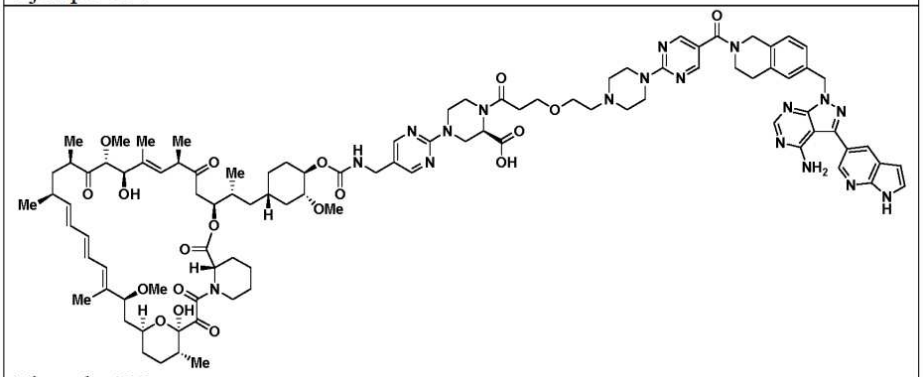
Ejemplo 129



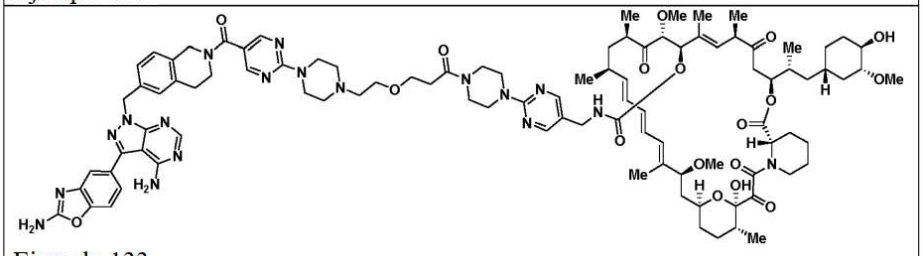
Ejemplo 130



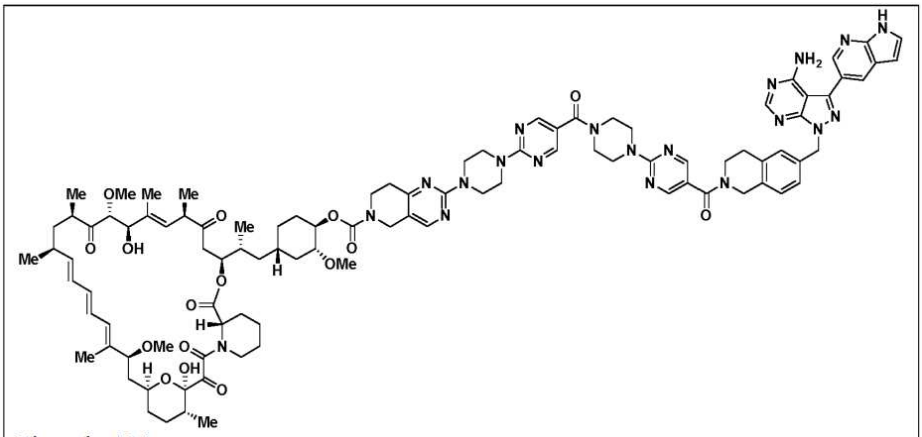
Ejemplo 131



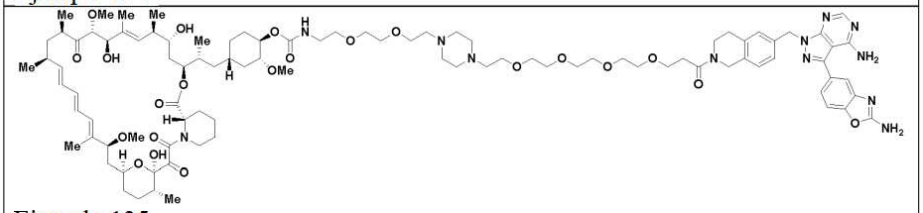
Ejemplo 132



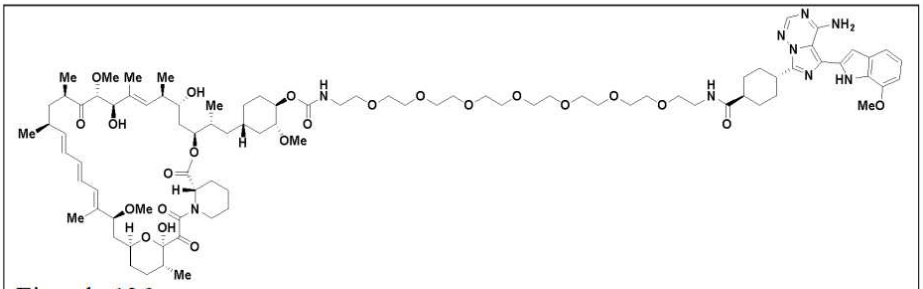
Ejemplo 133



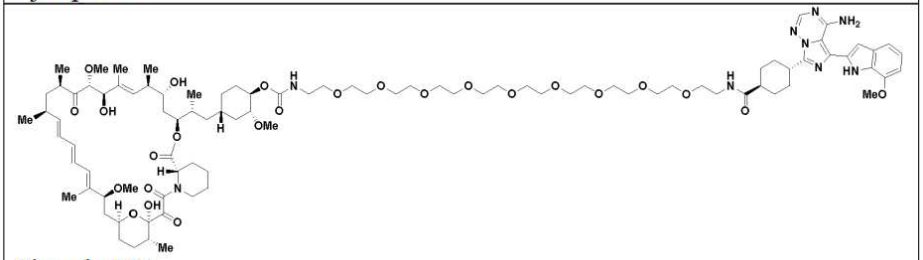
Ejemplo 134



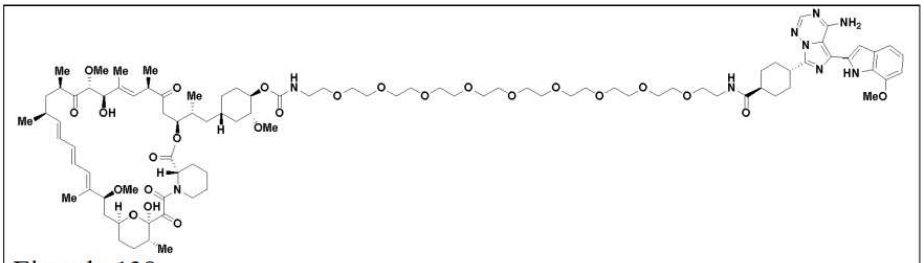
Ejemplo 135



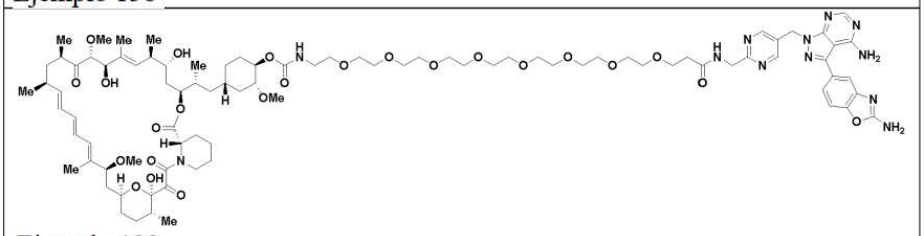
Ejemplo 136



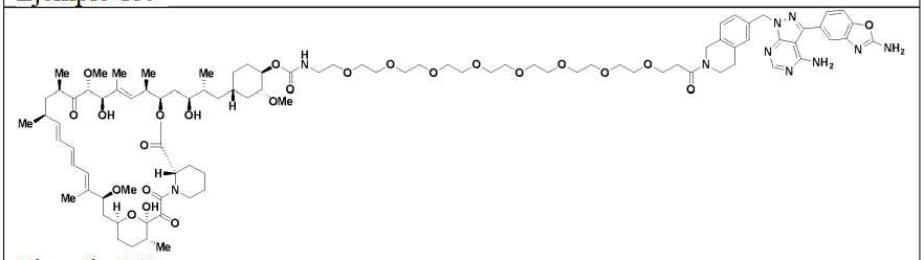
Ejemplo 137



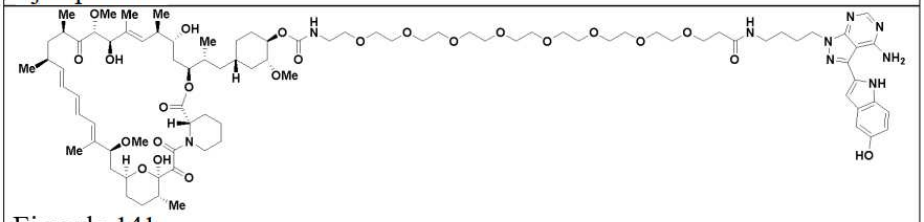
Ejemplo 138



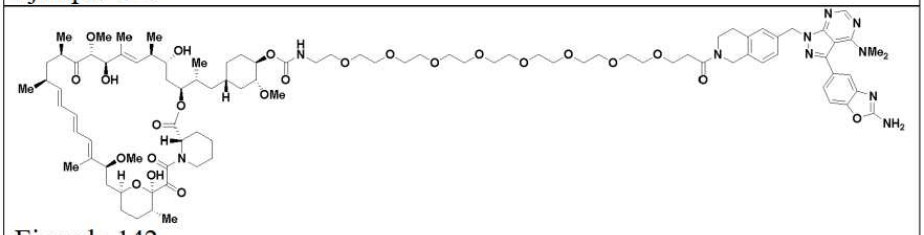
Ejemplo 139



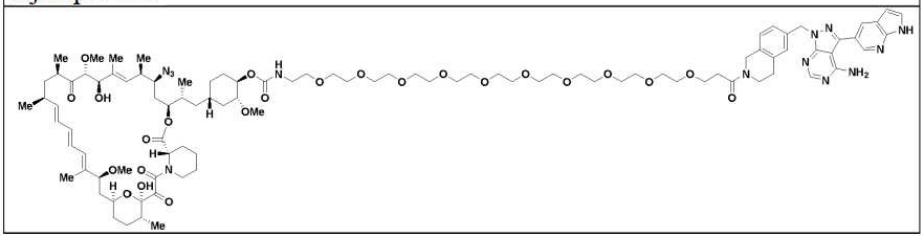
Ejemplo 140



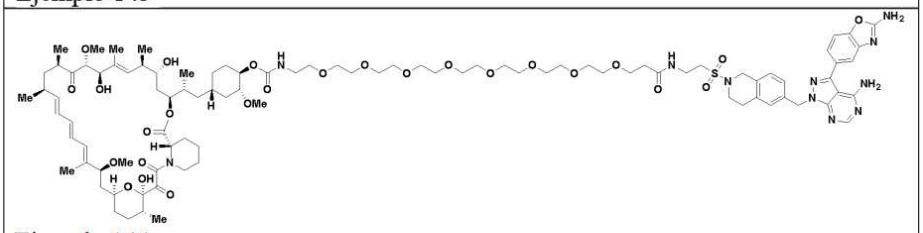
Ejemplo 141



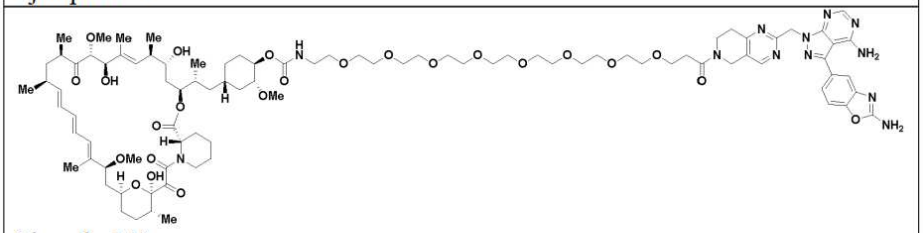
Ejemplo 142



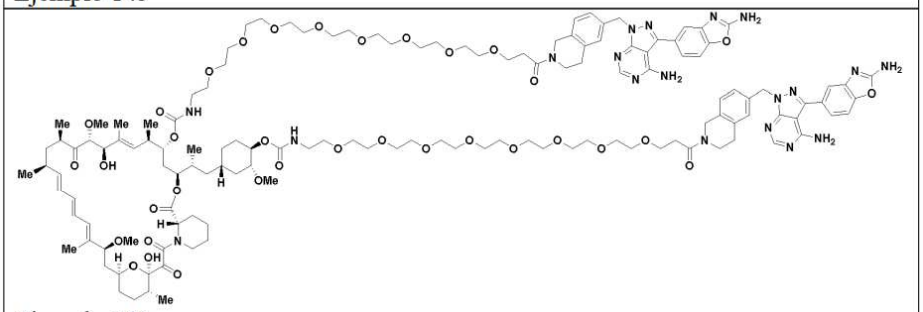
Ejemplo 143



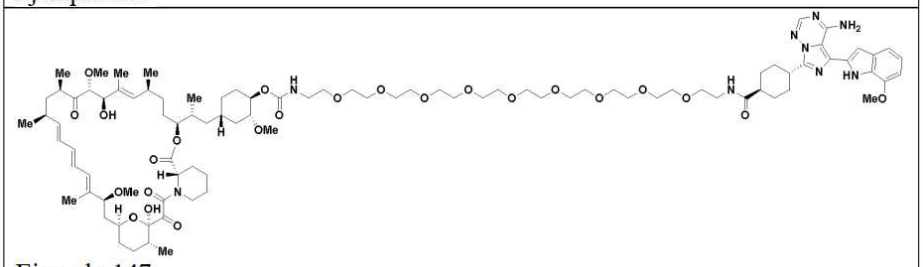
Ejemplo 144



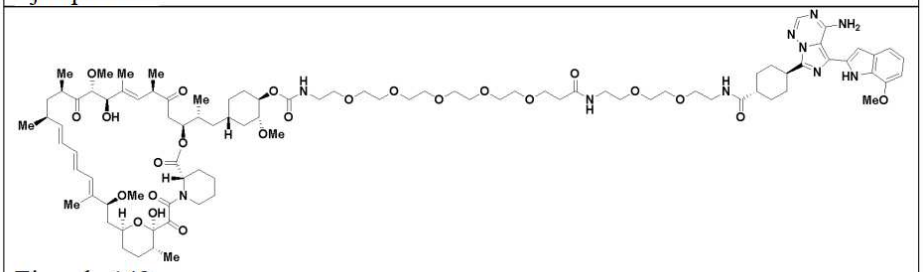
Ejemplo 145



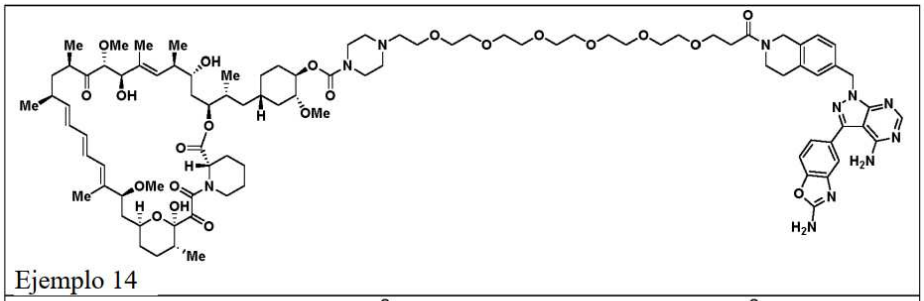
Ejemplo 146



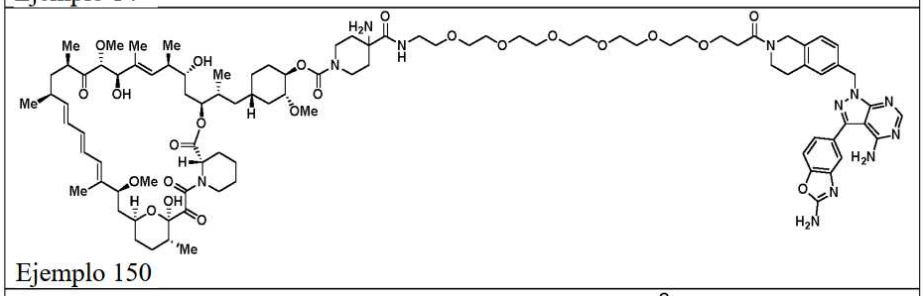
Ejemplo 147



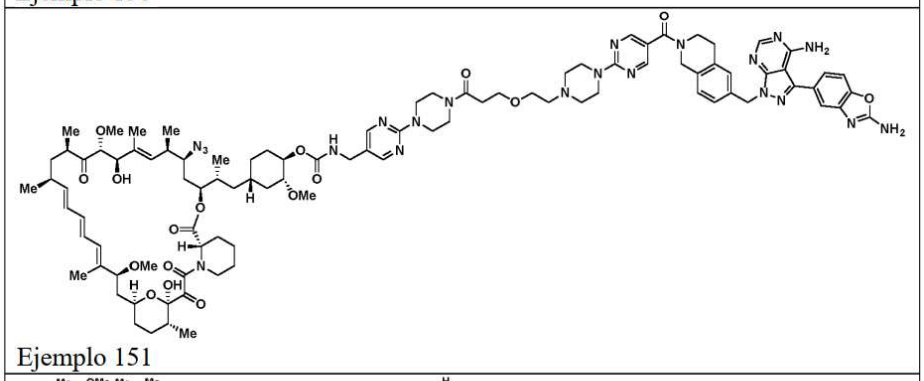
Ejemplo 148



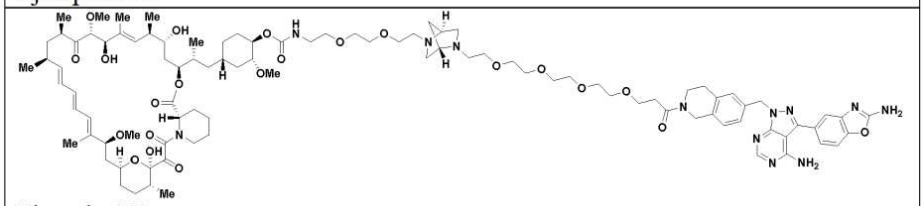
Ejemplo 14



Ejemplo 150



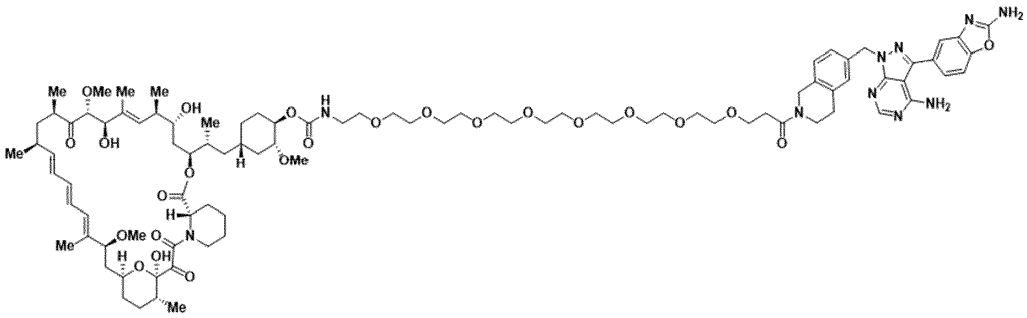
Ejemplo 151



Ejemplo 152

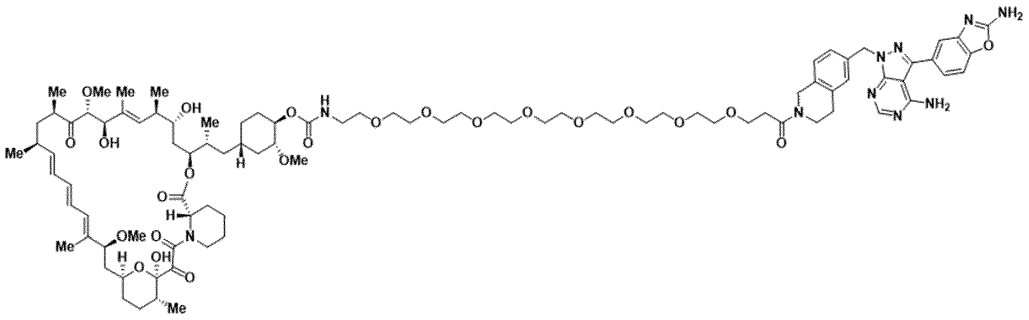
o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula



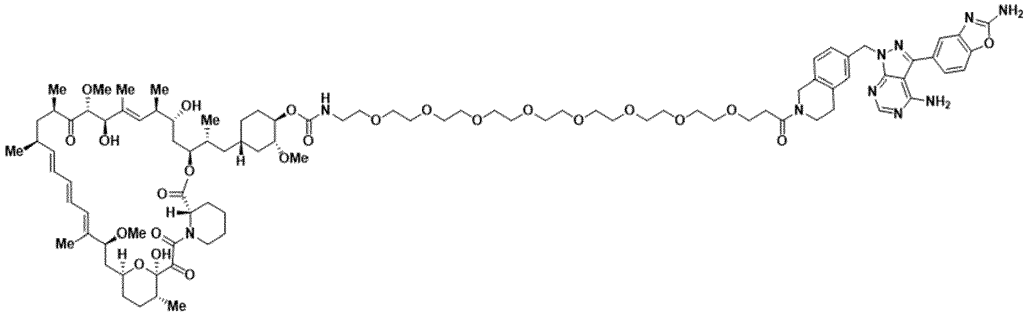
o un estereoisómero del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula



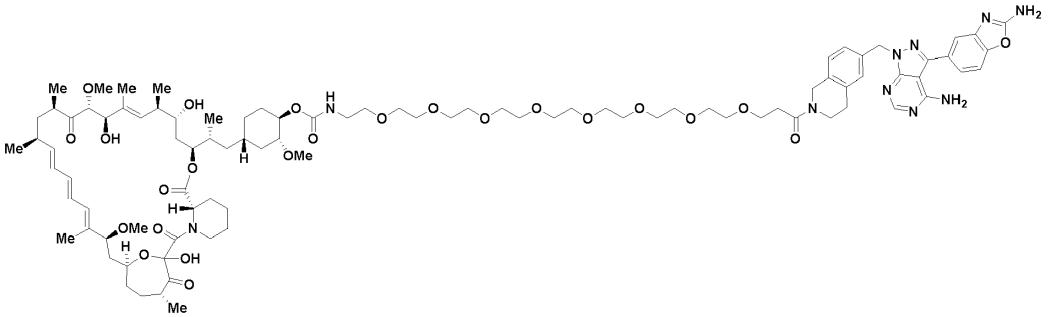
o un tautómero del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula



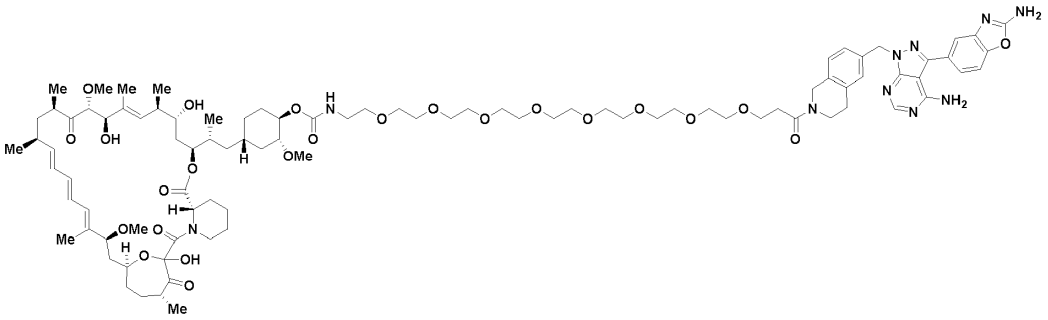
o un isómero de oxepano del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula



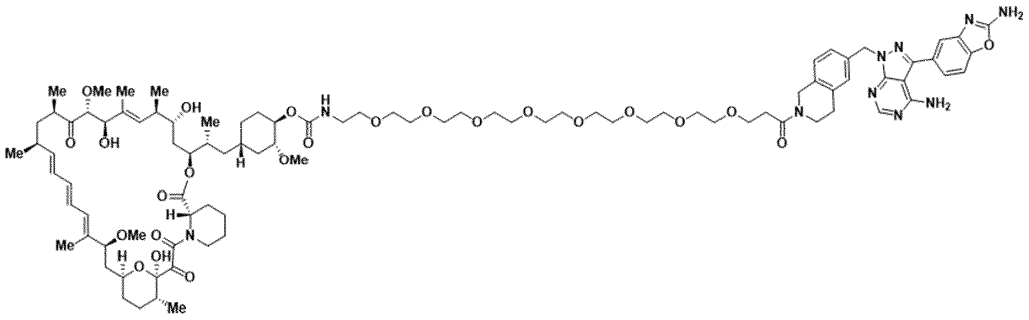
o un estereoisómero del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula

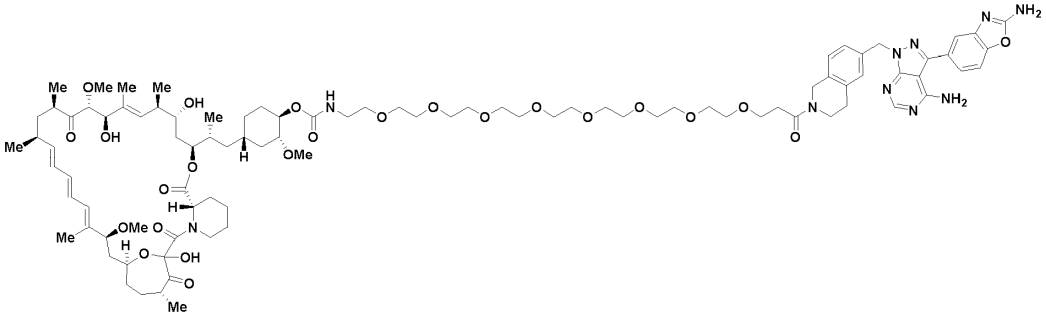


o un tautómero del mismo

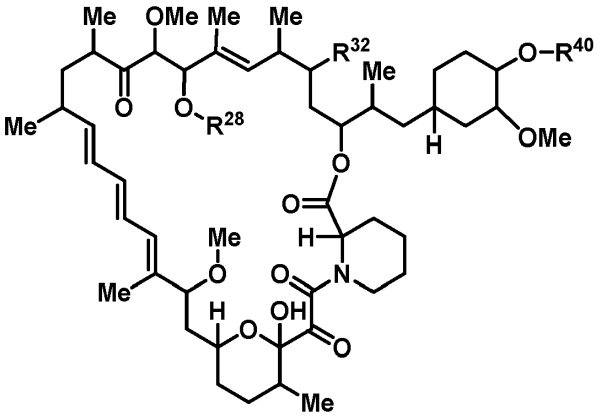
En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula



En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula



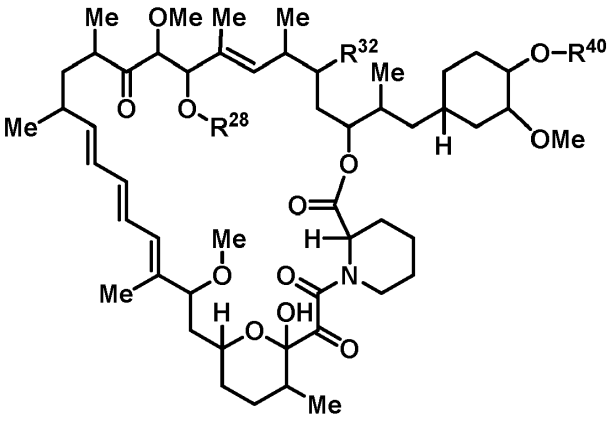
También se describe un compuesto que tiene la estructura de la fórmula Ic,



(Ic)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{32}, R^{28} y R^{40} se describen como antes.

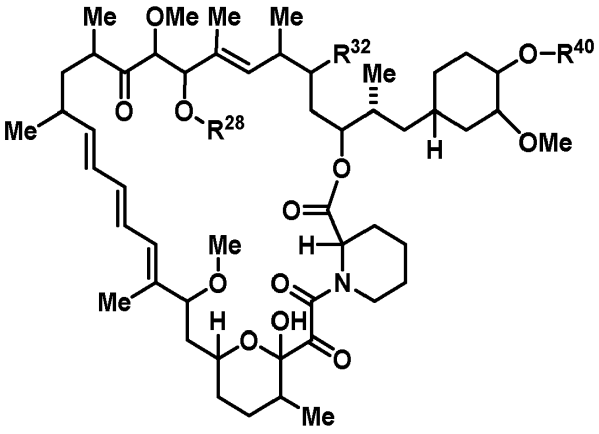
También se describe un compuesto que tiene la estructura de la fórmula Ia,



(Ia)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{32}, R^{28} y R^{40} se describen como antes.

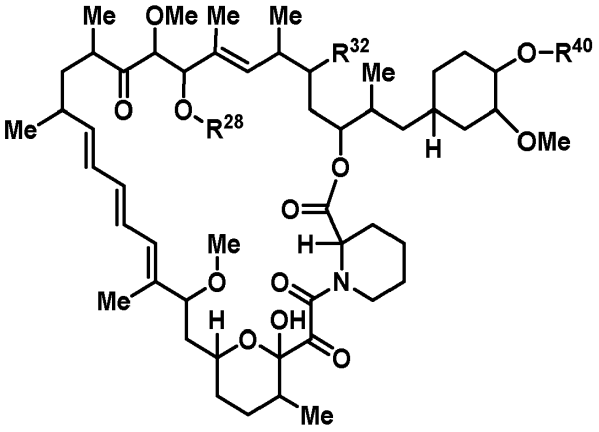
También se describe un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I,



(I)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{32}, R^{28} y R^{40} se describen como antes.

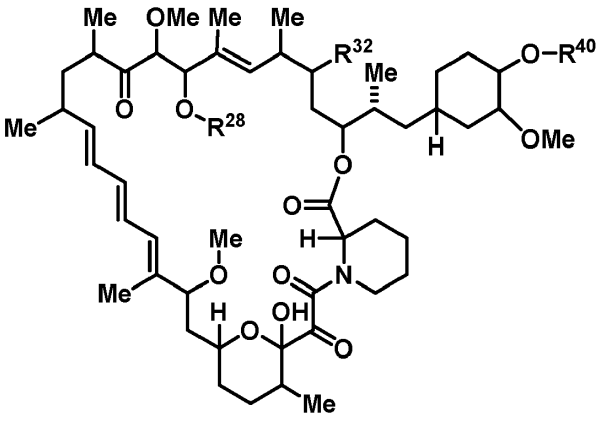
También se describe un compuesto que tiene la estructura de la fórmula Ib:



(Ib)

o una sal y o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{32}, R^{28} y R^{40} se describen como antes para la fórmula I.

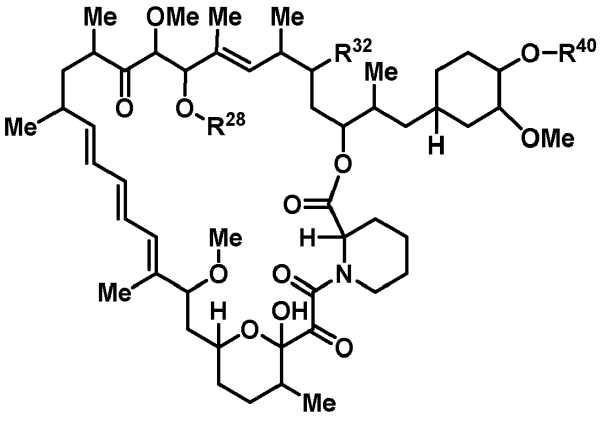
También se describe un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II,



(II)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{32}, R^{28} y R^{40} se describen como antes.

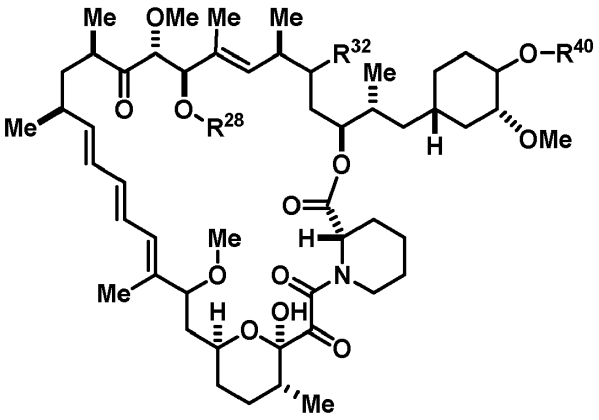
También se describe un compuesto que tiene la estructura de la fórmula IIb:



(IIb)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{32}, R^{28} y R^{40} se describen como antes para la fórmula II.

También se describe un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



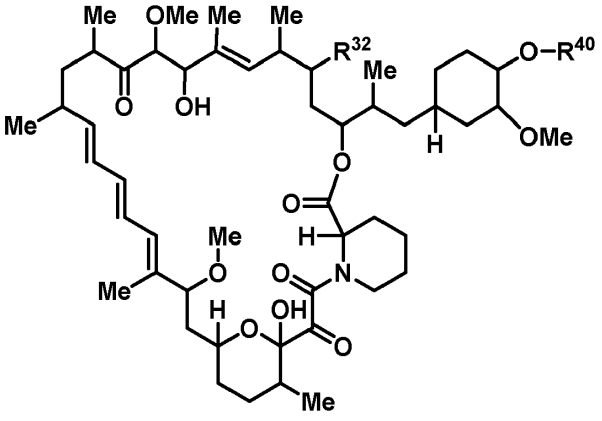
o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

R^{32} puede ser =O. R^{32} puede ser $-OR^3$. R^{32} puede ser H. R^{32} puede ser $-N_3$.

Como se ha descrito anteriormente, cada R^3 es independientemente H o alquilo (C_1-C_6). R^3 puede ser H. R^3 puede ser alquilo (C_1-C_6). R^3 puede ser metilo.

R^{28} puede ser H. R^{28} puede ser alquilo (C_1-C_6). R^{40} puede ser H.

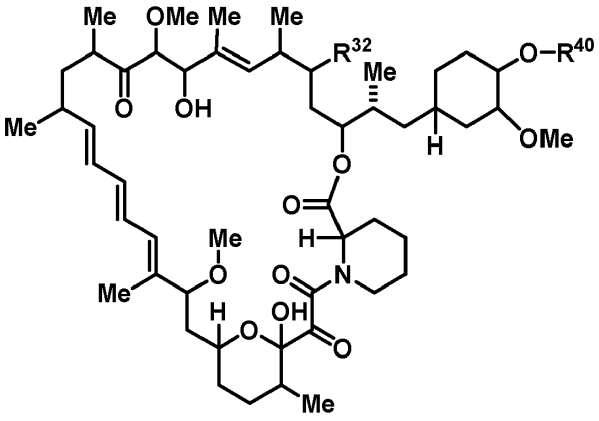
También se describe un compuesto representado por la estructura de la fórmula I-40b:



(I-40b)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{32} y R^{40} se describen como antes para la fórmula Ia, Ic, I, o II.

También se describe un compuesto representado por la estructura de la fórmula I-40:



(I-40)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{32} y R^{40} se describen como antes.

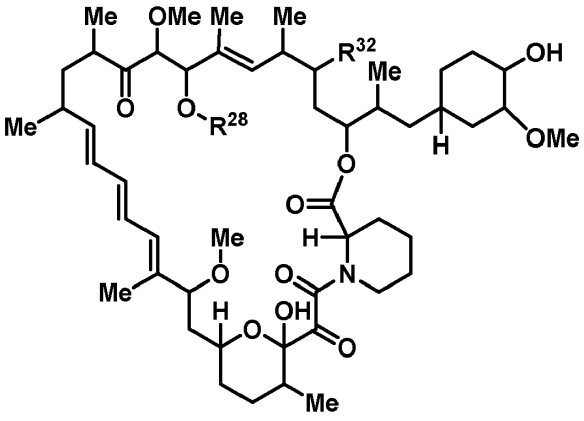
R^{40} puede ser $-C(=Z^1)-R^{40a}$. Z^1 puede ser O. Z^1 puede ser S.

R^{40a} puede ser -O-alquilo (C_1-C_6) o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de NO_2 y halógeno.

R^{40a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$. R^{40a} puede ser $-A^1-A^2-B$. R^{40a} puede ser $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

R^{40a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^1 y A^2 están ausentes. R^{40a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^2 está ausente. R^{40a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^1 está ausente. R^{40a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$. R^{40a} puede ser $-A^1A^2-B$. R^{40a} puede ser $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^2 y A^1 están ausentes. R^{40a} puede ser $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^2 está ausente. R^{40a} puede ser $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^3 está ausente.

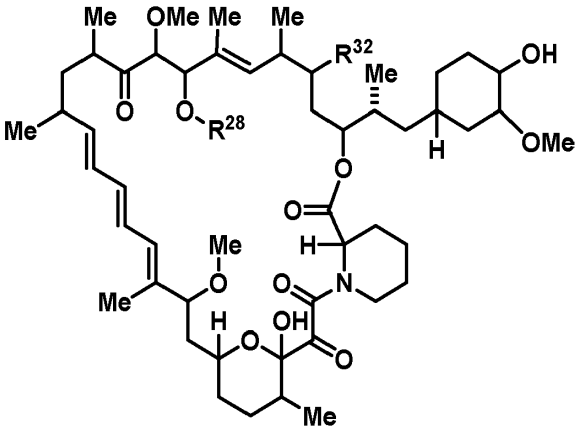
También se describe un compuesto representado por la estructura de la fórmula I-28b:



(I-28b)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{32} y R^{28} se describen como antes para la fórmula Ia, Ic, I, o II.

También se describe un compuesto representado por la estructura de la fórmula I-28:



(I-28)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{32} y R^{28} se describen como antes.

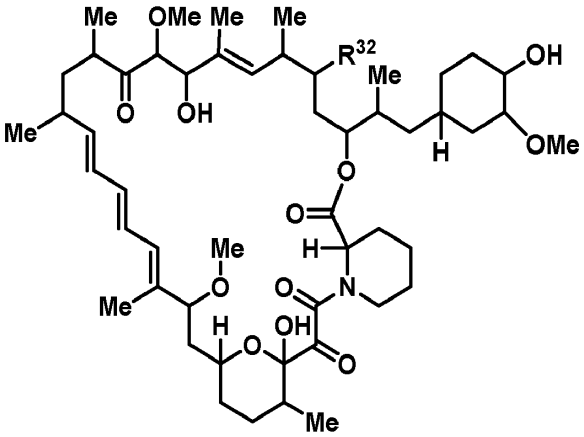
R^{28} puede ser $-C(=Z^1)-R^{28a}$. Z^1 puede ser O. Z^1 puede ser S.

R^{28a} puede ser -O-alquilo (C_1-C_6) o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de NO_2 y halógeno.

R^{28a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$. R^{28a} puede ser $-A^1A^2-B$. R^{28a} puede ser $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

R^{28a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^1 y A^2 están ausentes. R^{28a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^2 está ausente. R^{28a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^1 está ausente. R^{28a} puede ser - $A^1-L^1-A^2-B$. R^{28a} es $-A^1-A^2-B$. R^{28a} puede ser $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^2 y A^1 están ausentes. R^{28a} puede ser $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^2 está ausente. R^{28a} puede ser $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^3 está ausente.

También se describe un compuesto representado por la estructura de la fórmula I-32b:



(I-32b)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{32} se describe como antes para la fórmula Ia, Ic, I o II.

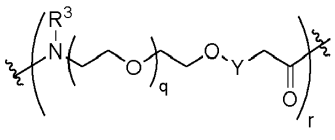
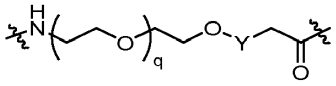
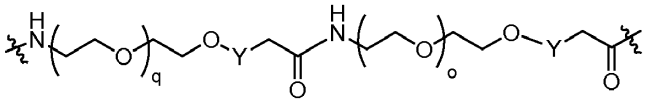
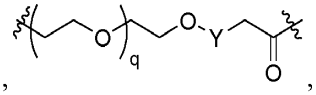
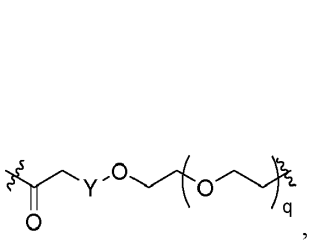
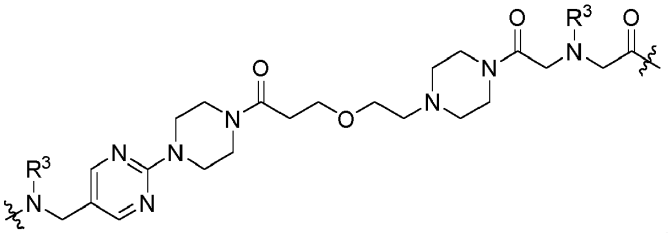
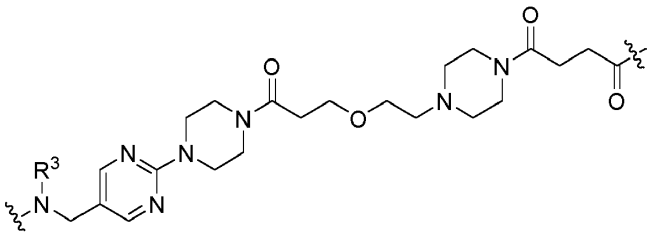
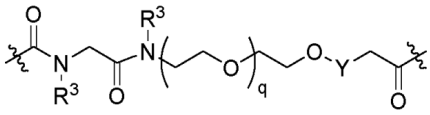
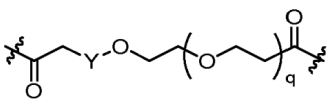
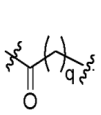
R^{32} puede ser $-O-C(=Z^1)-R^{32a}$. Z^1 es O. Z^1 puede ser S.

R^{32a} puede ser -O-alquilo (C_1-C_6) o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de NO_2 y halógeno.

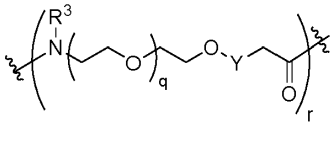
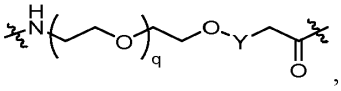
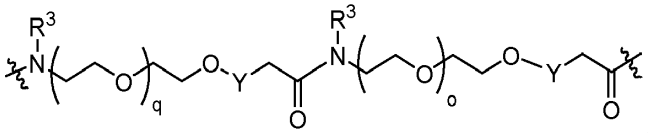
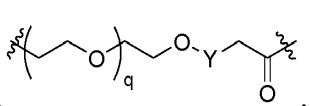
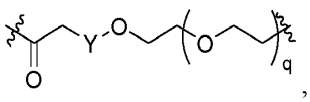
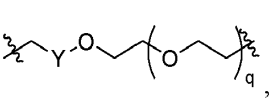
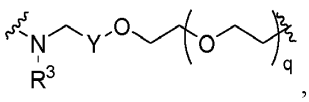
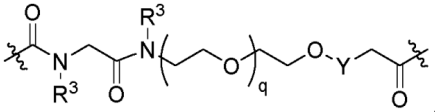
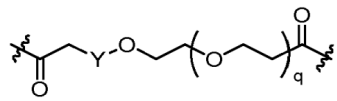
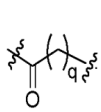
R^{32a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$. R^{32a} puede ser $-A^1-A^2-B$. R^{32a} puede ser $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

R^{32a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^1 y A^2 están ausentes. R^{32a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^2 está ausente. R^{32a} puede ser $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^1 está ausente. R^{32a} puede ser - $A^1-L^1-A^2-B$. R^{32a} puede ser $-A^1-A^2-B$. R^{32a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^2 y A^1 están ausentes. R^{32a} puede ser $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^2 está ausente. R^{32a} puede ser $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^3 está ausente.

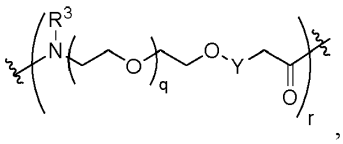
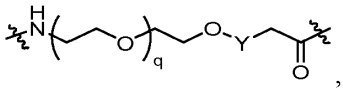
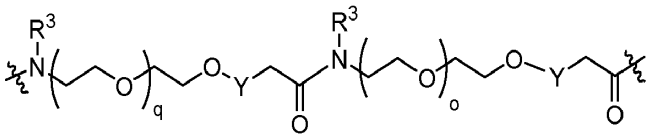
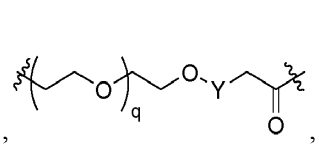
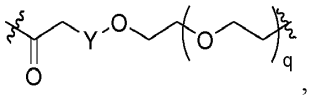
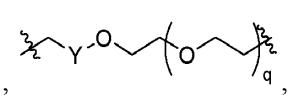
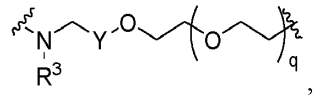
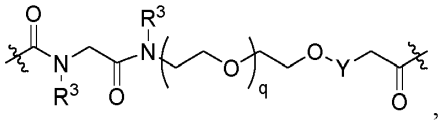
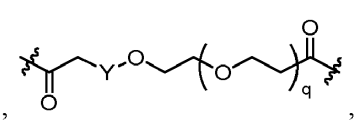
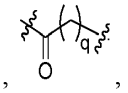
Como se ha descrito anteriormente, cada L^1 se selecciona independientemente de

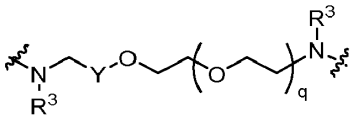
Como se ha descrito anteriormente para la fórmula Ia, cada L^1 se selecciona independientemente de

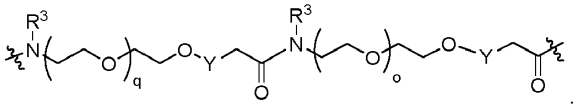
Como se ha descrito anteriormente para la fórmula Ic, cada L^1 se selecciona independientemente de

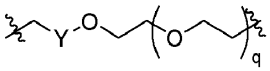
y



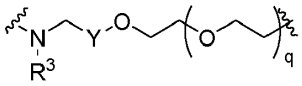
L[1] puede ser



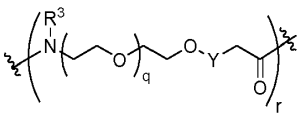
L[1] puede ser



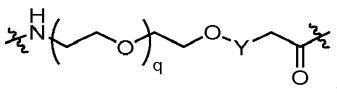
L[1] puede ser



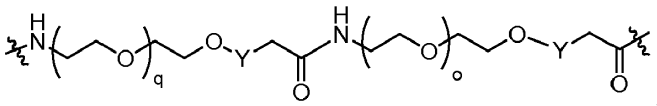
L[1] puede ser



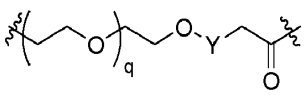
L[1] puede ser



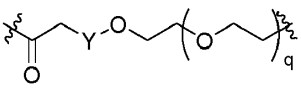
L[1] puede ser



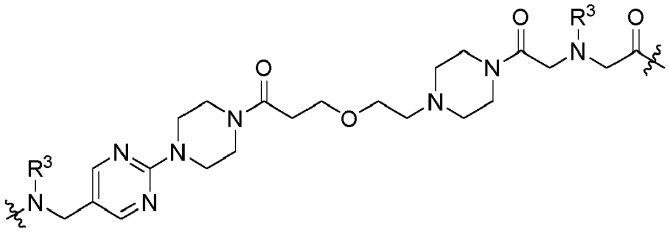
L^1 puede ser



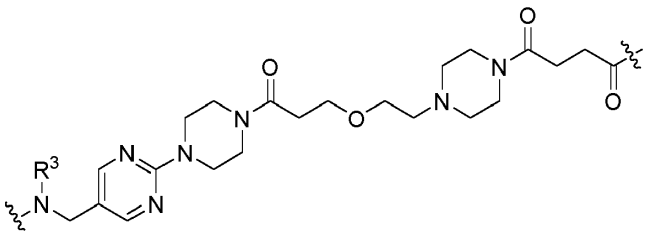
. L^1 puede ser



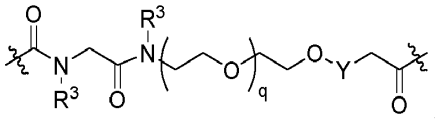
L^1 puede ser



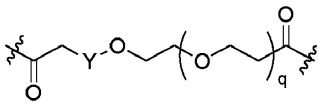
L^1 puede ser



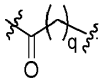
L^1 puede ser



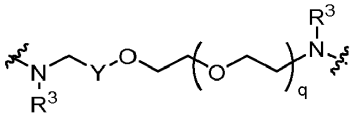
L^1 puede ser



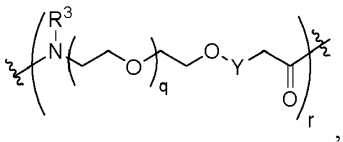
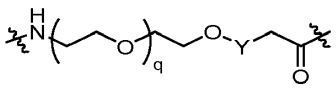
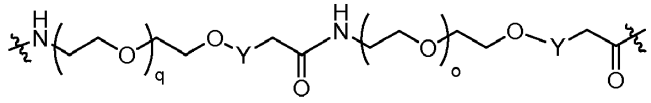
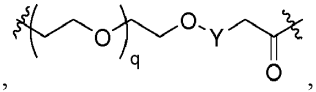
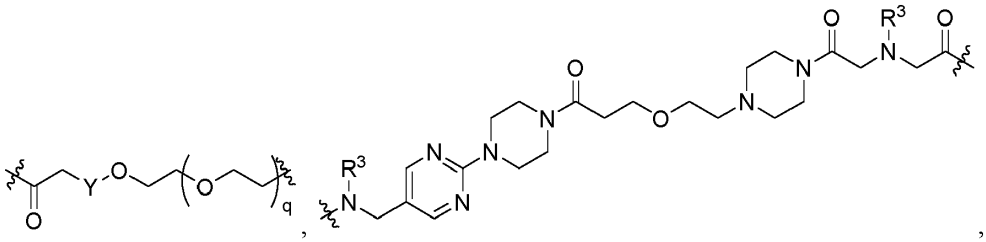
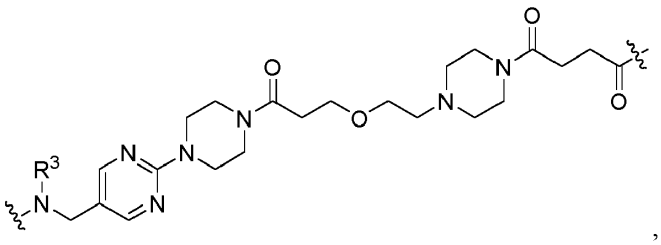
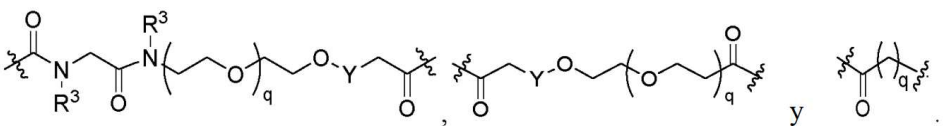
L^1 puede ser



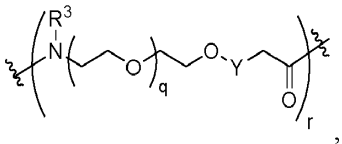
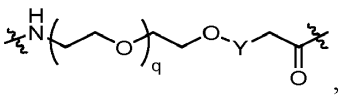
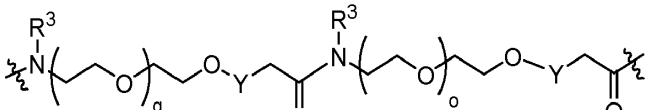
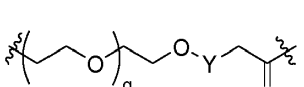
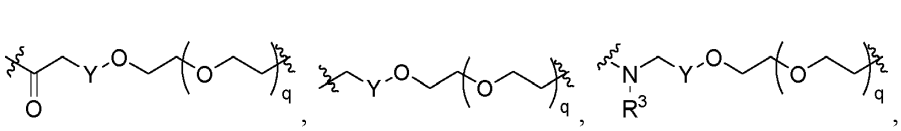
L^1 puede ser

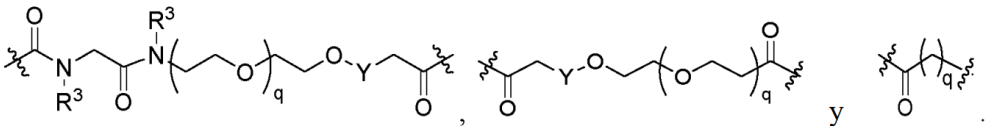


Como se ha descrito anteriormente, L^2 y L^3 están independientemente ausentes o se seleccionan de

Como se ha descrito anteriormente para la fórmula Ia y Ic, L^2 y L^3 están independientemente ausentes o se seleccionan de

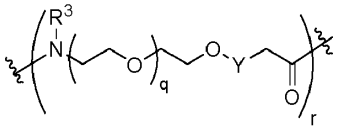








y

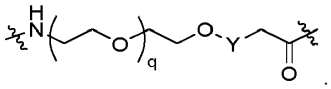
.

L^2 puede estar ausente. L^2 puede ser



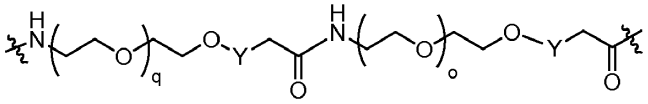
.

L^2 puede ser



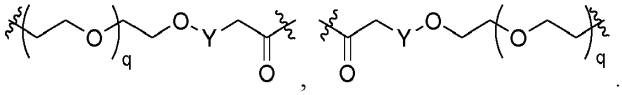
.

L^2 puede ser



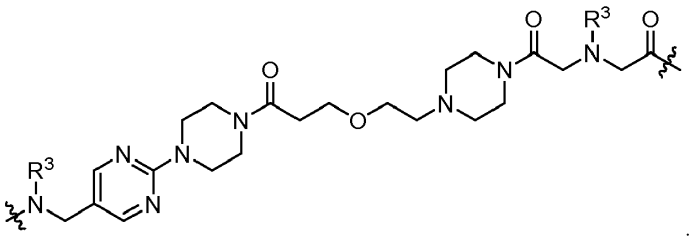
.

L^2 puede ser



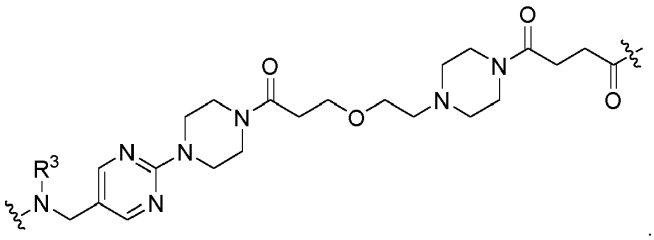
.

L^2 puede ser



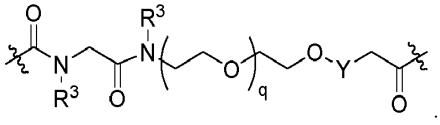
.

L^2 puede ser



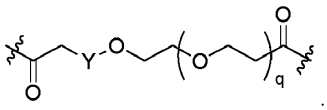
.

L^2 puede ser

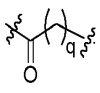


.

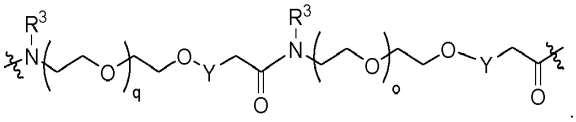
L^2 puede ser



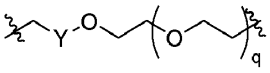
L^2 puede ser



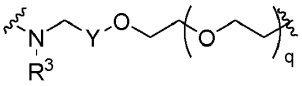
L^2 puede ser



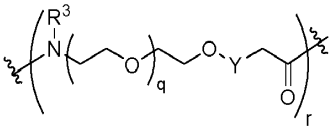
L^2 puede ser



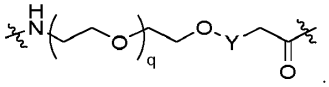
L^2 puede ser



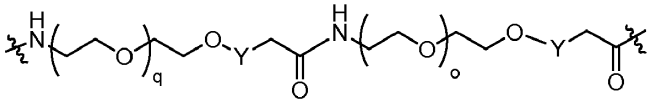
L^3 puede estar ausente. L^3 puede ser



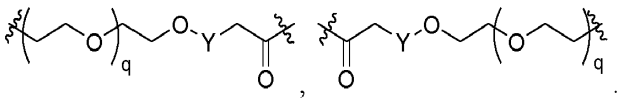
L^3 puede ser



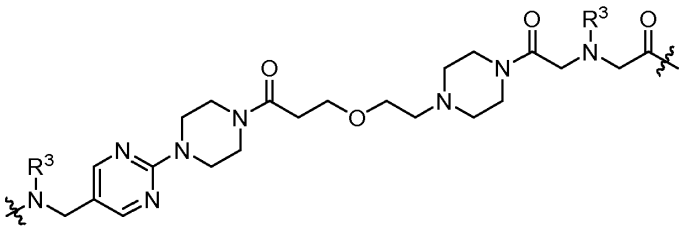
L^3 puede ser



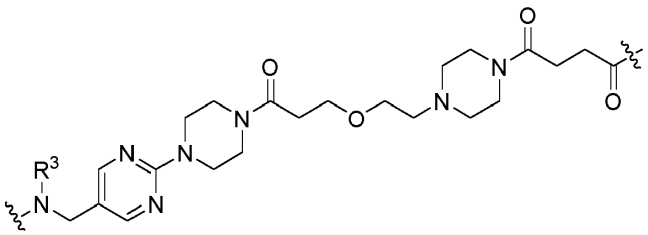
L^3 puede ser



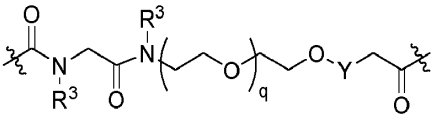
L^3 puede ser



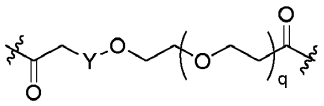
L^3 puede ser



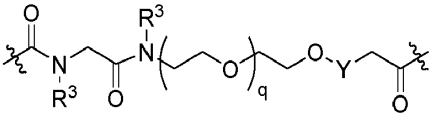
L^3 puede ser



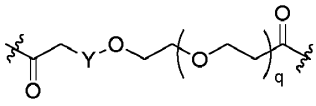
L^3 puede ser



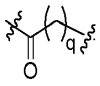
L^2 puede ser



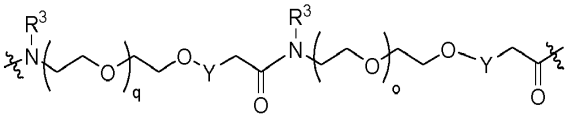
L^2 puede ser



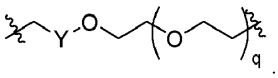
L^2 puede ser



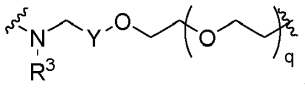
L^3 puede ser



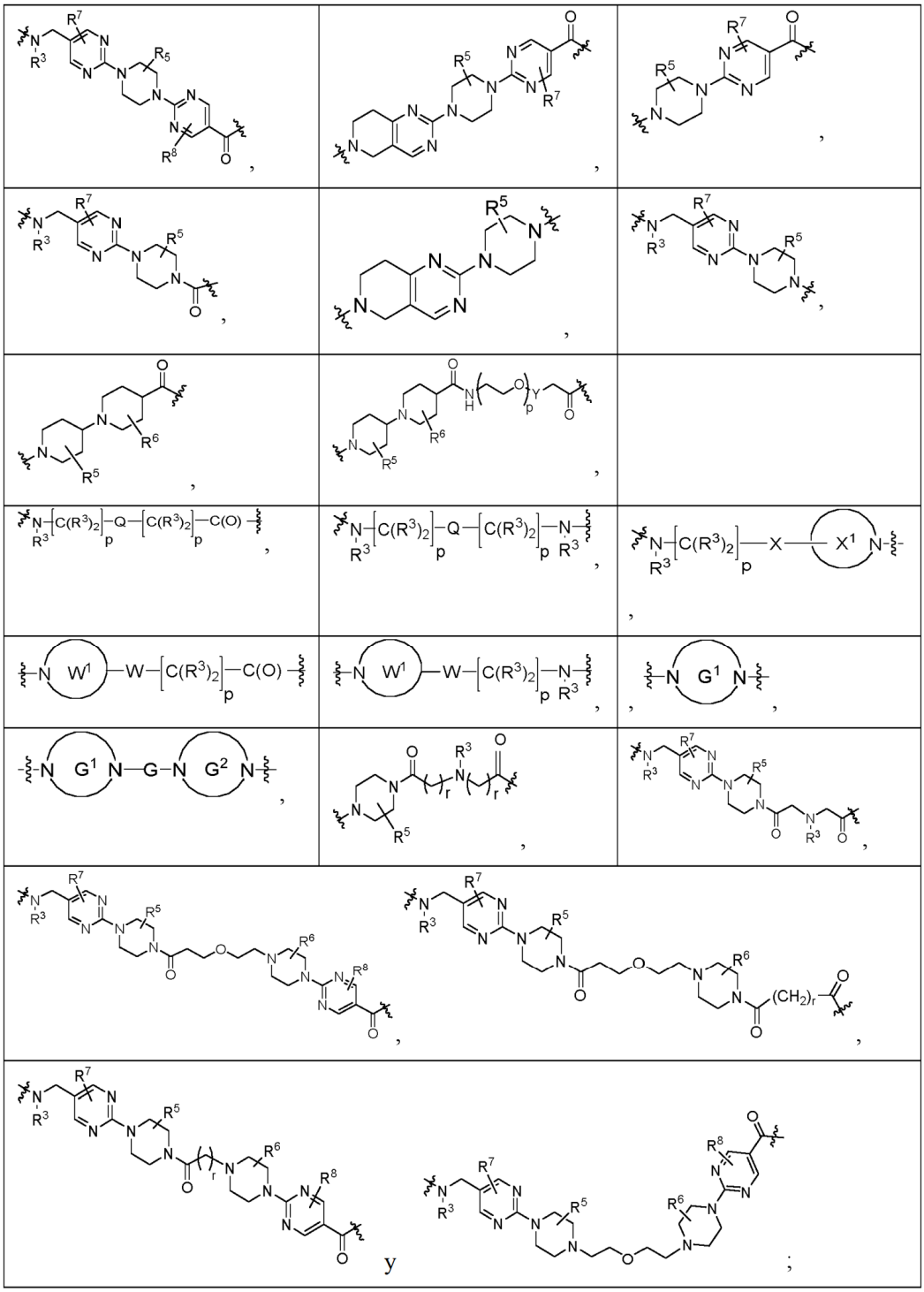
L^3 puede ser



L^3 puede ser



Como se ha descrito anteriormente, A^1 y A^2 están independientemente ausentes o se seleccionan de



cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

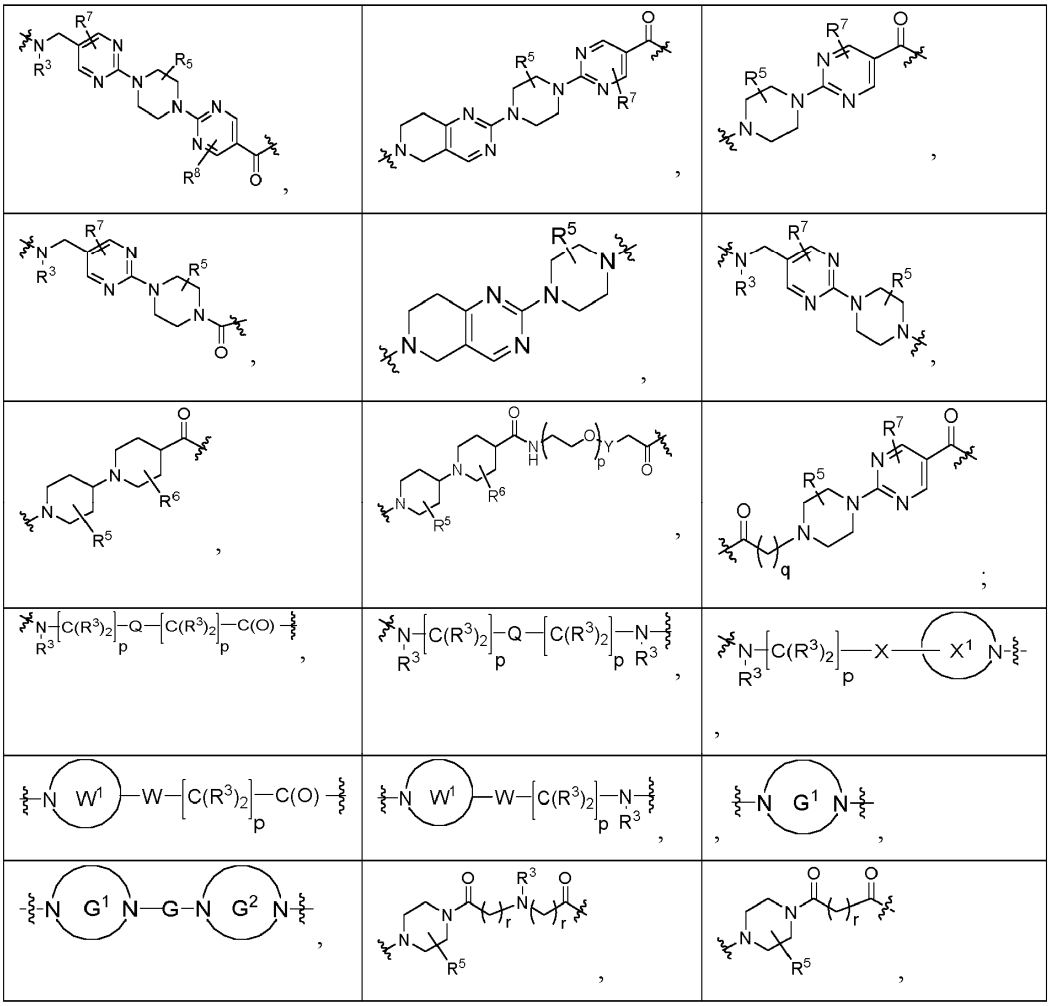
cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

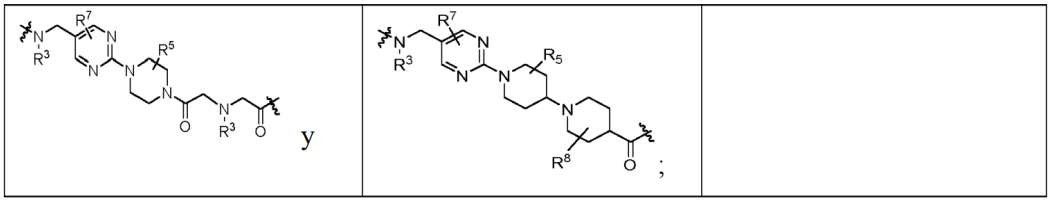
cada W^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada G^1 y G^2 son independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno.

Como se ha descrito anteriormente para la fórmula Ia, A^1 y A^2 están independientemente ausentes o se seleccionan de





cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

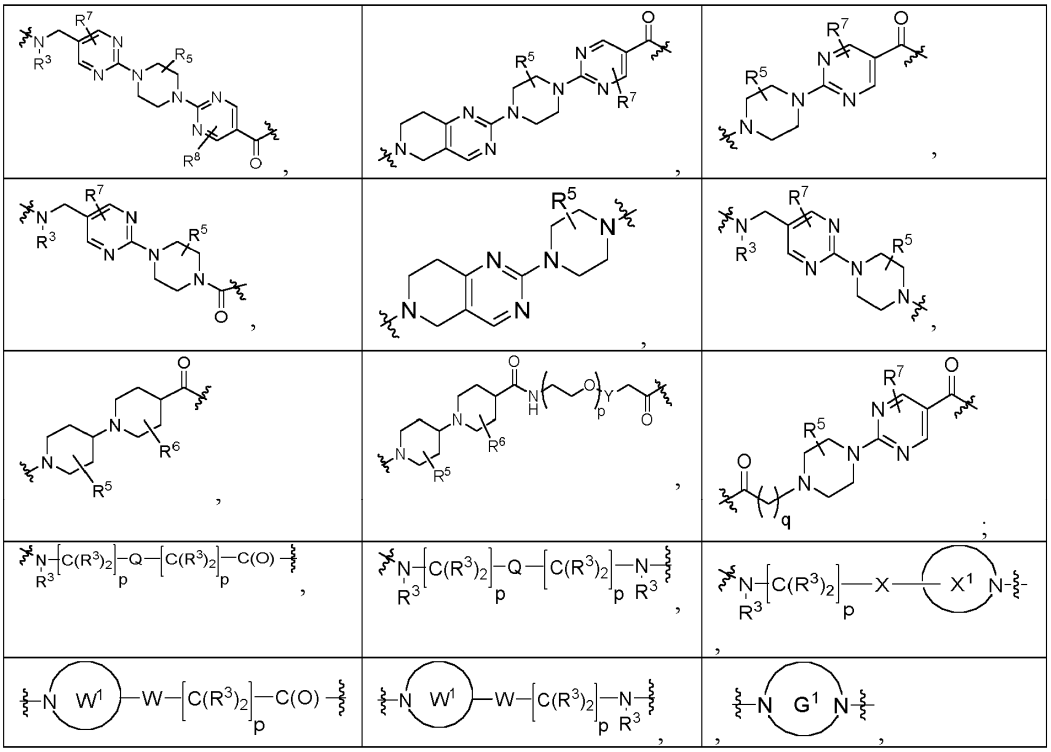
cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

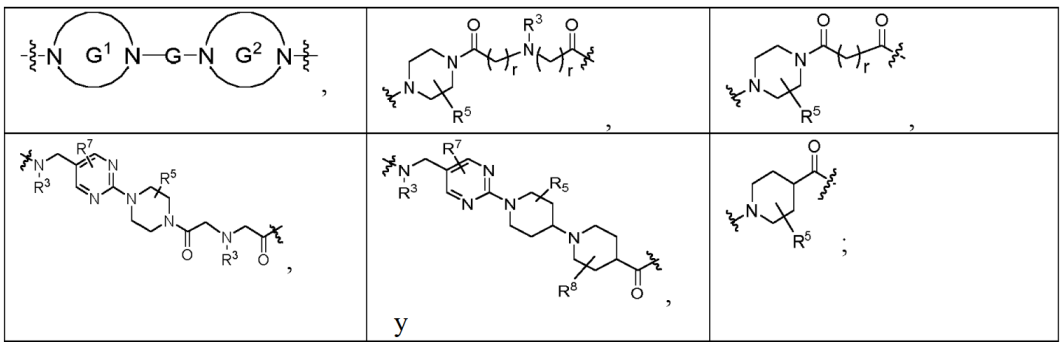
cada W^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada G^1 y G^2 son independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno.

Como se ha descrito anteriormente para la fórmula Ic, A^1 y A^2 están independientemente ausentes o se seleccionan de





cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

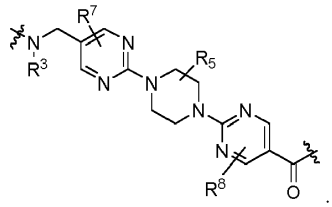
cada W^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

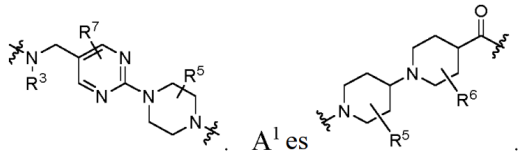
cada G^1 y G^2 son independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

Para la fórmula I, el enlace en el lado izquierdo de A^1, como está dibujado, está unido a $-C(=Z^1)-$ o L^2; y el enlace en el lado derecho del resto A^2, como está dibujado, está unido a B o L^3. Para la fórmula II, el enlace en el lado izquierdo de A^1, como está dibujado, está unido a $-C(=Z^1)-$; y el enlace en el lado derecho del resto A^2, como está dibujado, está unido a B. Para la fórmula Ia y Ic, el enlace en el lado izquierdo de A^1, como está dibujado, está unido a $-C(=Z^1)-$ o L^2; y en donde el enlace en el lado derecho del resto A^2, como está dibujado, está unido a B o L^3.

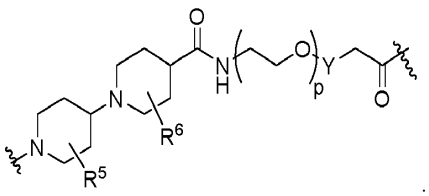
A^1 puede estar ausente. A^1 puede ser



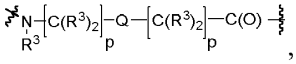
A^1 puede ser



A^1 puede ser

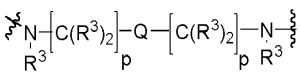


A^1 puede ser



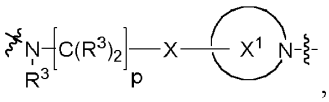
en donde cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno.

A^1 puede ser



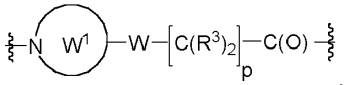
en donde cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno.

A^1 puede ser



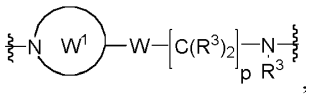
en donde cada X está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno; y cada X^1 es un anillo de heteroarileno o heterociclileno.

A^1 puede ser



en donde cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno; y cada W^1 es un anillo de heteroarileno o heterociclileno.

A^1 puede ser

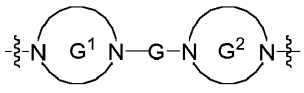


en donde cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno; y cada W^1 es un anillo de heteroarileno o heterociclileno.

A^1 puede ser

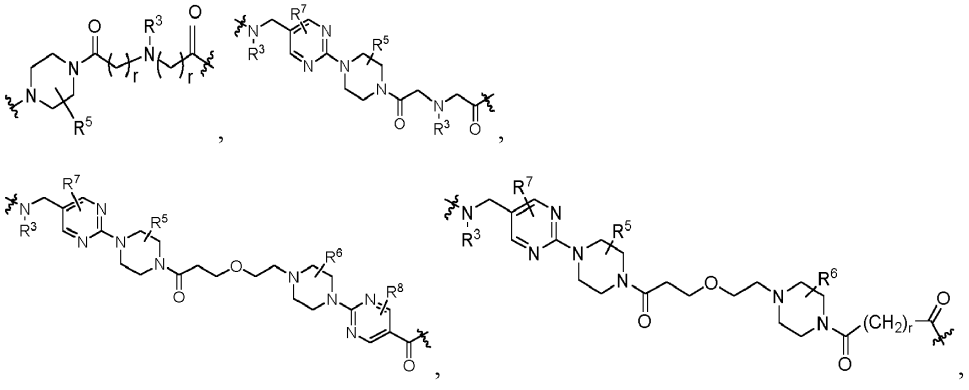
en donde cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno.

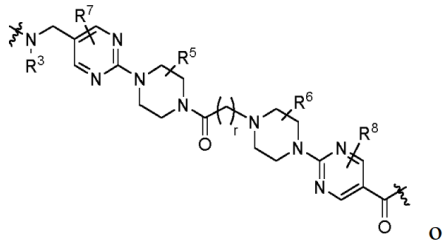
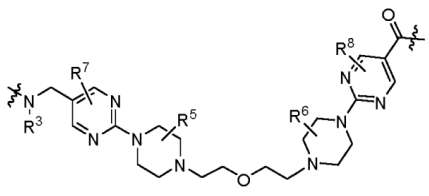
A^1 puede ser



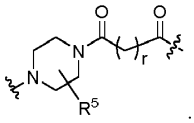
en donde cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno; y cada G^1 y G^2 son independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno.

A^1 puede ser

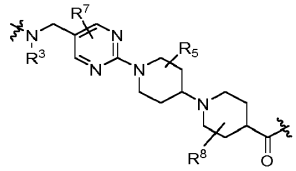


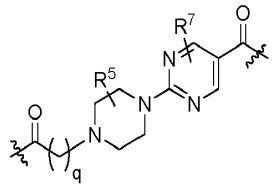
A^1 puede ser



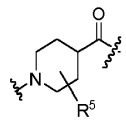
A^1 puede ser



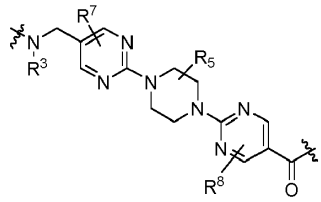
A^1 puede ser



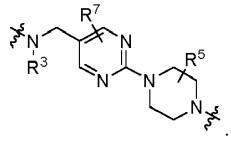
A^1 puede ser



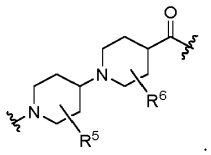
A^2 puede estar ausente. A^2 puede ser



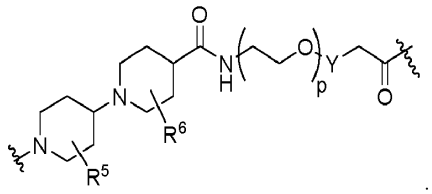
. A^2 puede ser



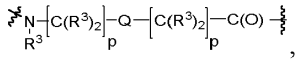
A^2 puede ser



A^2 puede ser

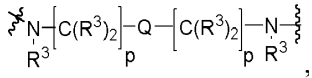


A^2 puede ser



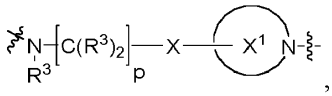
en donde cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno.

A^2 puede ser



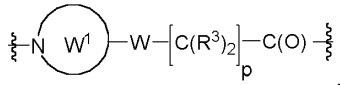
en donde cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno.

A^2 puede ser



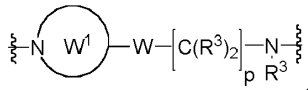
en donde cada X está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno; y cada X^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno.

A^2 puede ser



en donde cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno; y cada W^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno.

A^2 puede ser

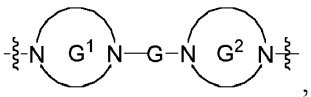


en donde cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno; y cada W^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno.

A^2 puede ser

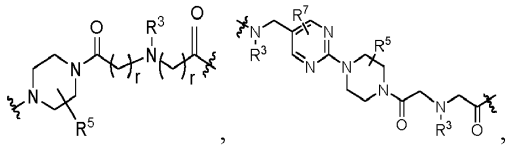
en donde cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno.

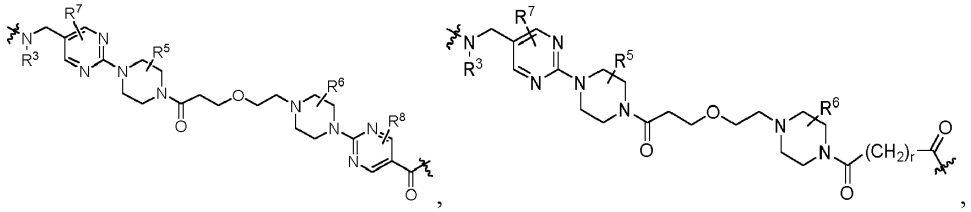
A^2 puede ser

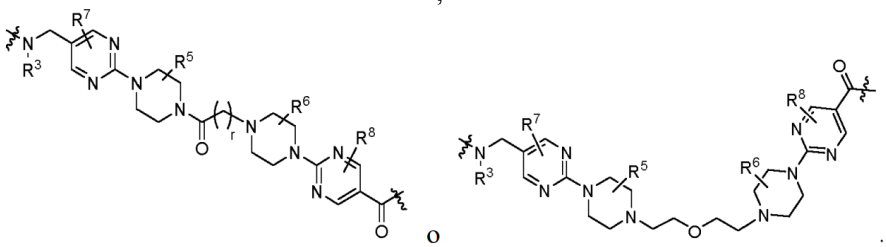


en donde cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno; y cada G^1 y G^2 son independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno.

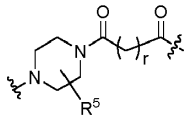
A^2 puede ser



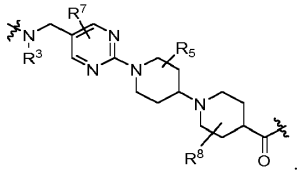




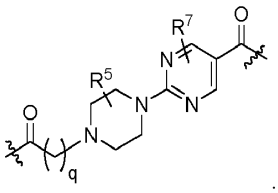
A^2 puede ser



A^2 puede ser

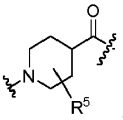


A^2 puede ser



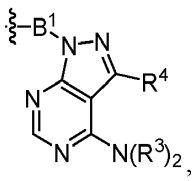
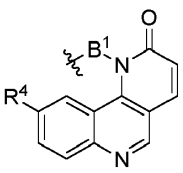
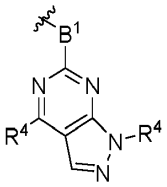
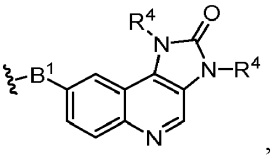
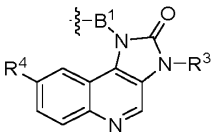
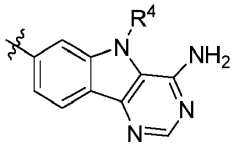
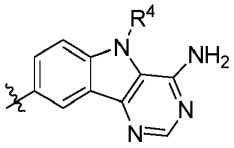
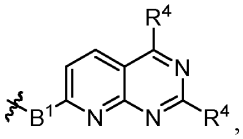
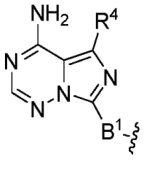
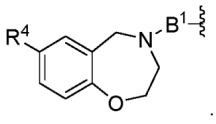
.

A^2 puede ser

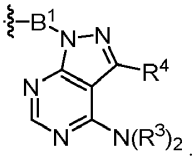


.

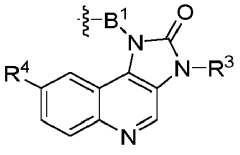
Como se ha descrito anteriormente, cada B se selecciona independientemente de


,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

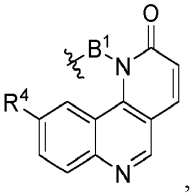
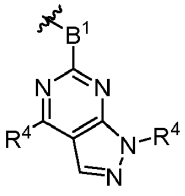
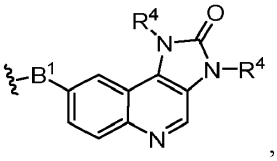
B puede ser

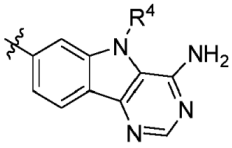
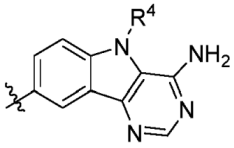
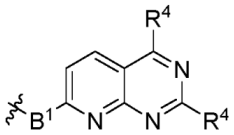
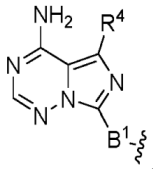

.

B puede ser

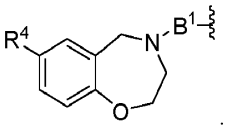

.

B puede ser


,

,

,

B puede ser



Como se ha descrito anteriormente, cada B^1 se selecciona independientemente de

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-arileno (C_6-C_{10})-$(C(R^3)_2)_n$-,

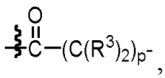
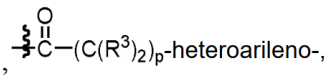
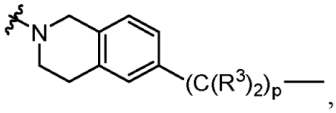
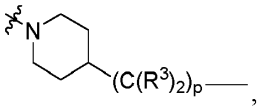
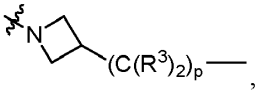
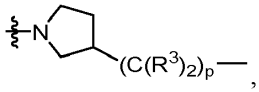
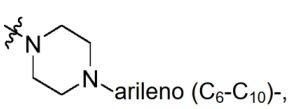
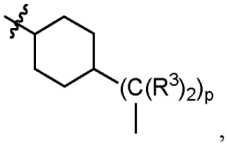
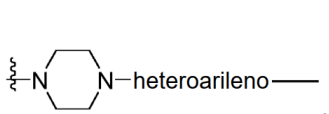
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-,

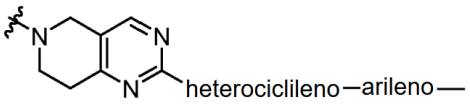
arileno (C_6-C_{10})-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,

heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,



y

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-C(O)-, en donde el enlace

en el lado izquierdo de B^1, como está dibujado, está unido a A^2 o L^1; y en donde el heteroarileno, heterociclileno y arileno están cada uno independientemente opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o hidroxilo.

Como se ha descrito anteriormente para la fórmula Ic, cada B^1 se selecciona independientemente de

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-arileno (C_6-C_{10})-$(C(R^3)_2)_n$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-,

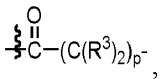
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-$(C(R^3)_2)_n$-,

arileno (C_6-C_{10})-,

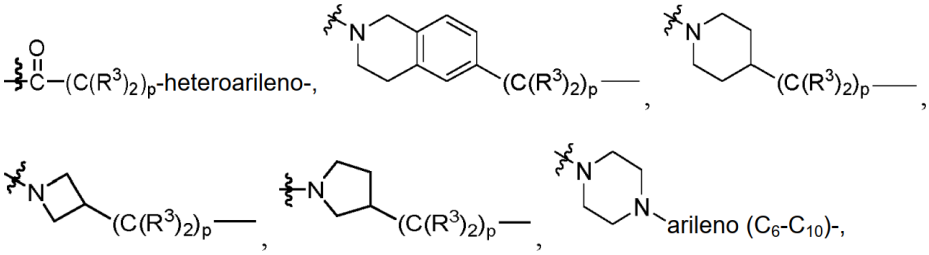
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-,

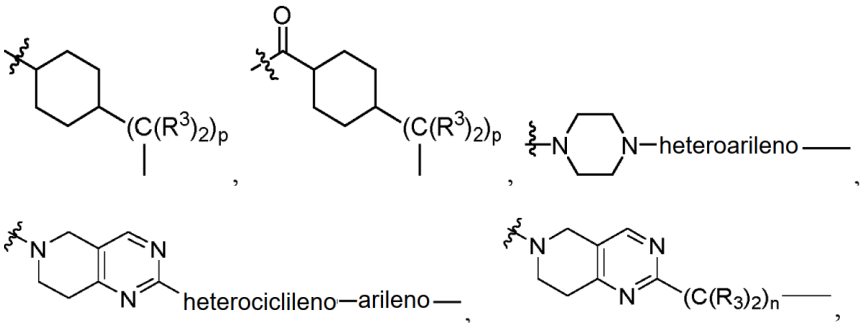
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,

heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,



,





NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-C(O)-, y

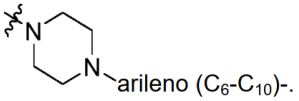
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-$(C(R^3)_2)_n$ -; en donde el enlace

en el lado izquierdo de B^1, como está dibujado, está unido a A^2, L^3 o L^1; y en donde el heteroarileno, heterociclileno y arileno están cada uno independientemente opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o hidroxilo.

B^1 puede ser

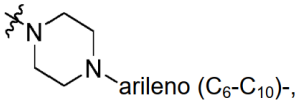
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-.

B^1 puede ser



arileno (C_6-C_{10})-.

B^1 puede ser



arileno (C_6-C_{10})-,

en donde arileno se sustituye opcionalmente con haloalquilo.

B^1 puede ser

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-arileno (C_6-C_{10})-$(C(R^3)_2)_n$-,

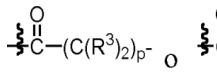
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-,

arileno (C_6-C_{10})-,

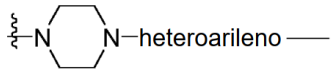
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)$.-heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-, o

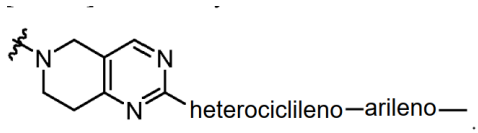
heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-. En ciertas realizaciones, B^1 es



B^1 puede ser



B^1 puede ser

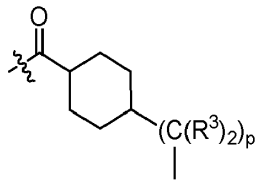


B^1 puede ser

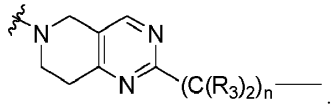
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-C(O)-.

B^1 puede ser

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-$(C(R^3)_2)_n$-. B^1 puede ser



B^1 puede ser



B^1 puede ser

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-$(C(R^3)_2)_n$ -.

En B^1, el heteroarilo, heterociclilo y arileno se pueden sustituir opcionalmente con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o hidroxilo.

R^3 puede ser H. R^3 puede ser alquilo (C_1-C_6).

R^4 puede ser H. R^4 puede ser alquilo (C_1-C_6). R^4 puede ser halógeno. R^4 puede ser heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, o arilo (C_6-C_{10}), en donde el heteroarilo, heterociclilo y arilo se sustituyen opcionalmente con $-N(R^3)_2$, $-OR^3$, halógeno, alquilo (C_1-C_6), -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo, -alquileno (C_1-C_6)-CN o $-C(O)NR^3$-heteroarilo. R^4 puede ser $-C(O)NR^3$-heterociclilo. R^4 puede ser heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$.

Como se ha descrito anteriormente, cada R^5 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), $-C(O)OR^3$ o $-N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En ciertas realizaciones, R^5 es H. En ciertas realizaciones, R^5 es alquilo (C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En ciertas realizaciones, R^5 es $-C(O)OR^3$. En ciertas realizaciones, R^5 es $-N(R^3)_2$.

Como se ha descrito anteriormente, cada R^6 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), $-C(O)OR^3$ o $-N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En ciertas realizaciones, R^6 es H. En ciertas realizaciones, R^6 es alquilo (C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En ciertas realizaciones, R^6 es $-C(O)OR^3$. En ciertas realizaciones, R^6 es $-N(R^3)_2$.

Como se ha descrito anteriormente, cada R^7 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), $-C(O)OR^3$ o $-N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En ciertas realizaciones, R^7 es H. En ciertas realizaciones, R^7 es alquilo (C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En ciertas realizaciones, R^7 es $-C(O)OR^3$. En ciertas realizaciones, R^7 es $-N(R^3)_2$.

Como se ha descrito anteriormente, cada R^8 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), $-C(O)OR^3$ o $-N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En ciertas realizaciones, R^8 es H. En ciertas realizaciones, R^8 es alquilo (C_1-C_6), en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$. En ciertas realizaciones, R^8 es $-C(O)OR^3$. En ciertas realizaciones, R^8 es $-N(R^3)_2$.

Como se ha descrito anteriormente, cada Y es independientemente $C(R^3)_2$ o un enlace. En ciertas realizaciones, Y es $C(R^3)_2$. En ciertas realizaciones, Y es CH_2. En ciertas realizaciones, Y es un enlace.

n puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, o cualquier intervalo derivable en su interior. Por ejemplo, n puede ser 1, 2, 3 o 4. Alternativamente, n puede ser 5, 6, 7 u 8. Alternativamente, n puede ser 9, 10, 11 o 12.

o puede ser un número entero de cero a 10, o cualquier intervalo derivable en su interior. Por ejemplo, o puede ser 0, 1, 2, 3, 4 o 5. Alternativamente, o puede ser 6, 7, 8, 9 o 10. Alternativamente, o puede ser uno a 7. Alternativamente, o puede ser uno a 8. Alternativamente, o puede ser uno a 9. Alternativamente, o es 3 a 8.

o puede ser un número entero de cero a 30, o cualquier intervalo derivable en su interior. Por ejemplo, o puede ser un número entero de cero a 30, 29, 28, 27 o 26. Alternativamente, o puede ser un número entero de cero a 25, 24, 23, 22 o 21. Alternativamente, o puede ser un número entero de cero a 20, 19, 18, 17 o 16. Alternativamente, o puede ser un número entero de cero a 15, 14, 13, 12 o 11.

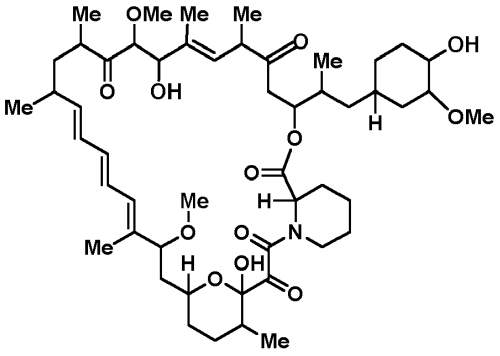
p puede ser 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o cualquier intervalo derivable en su interior. Por ejemplo, p puede ser 7, 8, 9, 10, 11 o 12. Alternativamente, p puede ser 0, 1, 2 o 3. Alternativamente, p puede ser 4, 5 o 6.

q puede ser un número entero de cero a 10, o cualquier intervalo derivable en su interior. Por ejemplo, q puede ser 0, 1, 2, 3, 4 o 5. Alternativamente, q puede ser 6, 7, 8, 9 o 10. Alternativamente, q puede ser uno a 7. Alternativamente, q puede ser uno a 8. Alternativamente, q puede ser uno a 9. Alternativamente, q puede ser 3 a 8.

q puede ser un número entero de cero a 30, o cualquier intervalo derivable en su interior. Por ejemplo, q puede ser un número entero de cero a 30, 29, 28, 27 o 26. Alternativamente, q puede ser un número entero de cero a 25, 24, 23, 22 o 21. Alternativamente, q puede ser un número entero de cero a 20, 19, 18, 17 o 16. Alternativamente, q puede ser un número entero de cero a 15, 14, 13, 12 u 11.

r puede ser un número entero de uno a 6. Por ejemplo, r puede ser uno. Alternativamente, r puede ser 2. Alternativamente, r puede ser 3. Alternativamente, r puede ser 4. Alternativamente, r puede ser 5. Alternativamente, r puede ser 6.

Como se ha descrito anteriormente, cuando R^{28} y R^{40} son H, entonces R^{32} no es =O. En ciertas realizaciones, el compuesto no es rapamicina, como se muestra a continuación:



En la fórmula Ia o Ic, R^{32} puede ser -O-C(=Z^1)-R^{32a}. R^{32} puede ser -O-C(=Z^1)-R^{32a}; en donde R^{32a} es -A^1-L^1-A^2-B; -A^1-A^2-B; o -L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B. En Fórmula Ia o Ic, R^{28} puede ser -C(=Z^1)-R^{28a}. R^{28} puede ser -C(=Z^1)-R^{28a}; en donde R^{28a} es -A^1-L^1- A^2-B; -A^1-A^2-B; o -L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B. En Fórmula Ia o Ic, R^{40} puede ser -C(=Z^1)-R^{40a}. R^{40} puede ser -C(=Z^1)-R^{40a}. en donde R^{40a} es -A^1-L^1-A ^{2}-B; -A^1-A^2-B; o -L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B.

También se describe en el presente documento un compuesto de la fórmula Ia o Ic, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una, dos, o tres de las siguientes características:

a) R^{32} es -O-C=(Z^1-R^{32a};

b) R^{28} es -C(=Z^1)-R^{28a};

c) R^{40} es -C(=Z^1)-R^{40a}.

También se describe en el presente documento un compuesto de la fórmula Ia o Ic, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una, dos, o tres de las siguientes características:

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

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

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

También se describe en el presente documento un compuesto de la fórmula Ia o Ic, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una, dos, o tres de las siguientes características:

a) R^{40} es -C(=Z^1)-R^{40a};

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

c) R^{32} es -OR^3, tal como -OH.

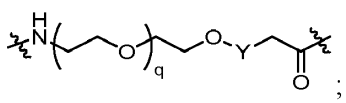
También se describe en el presente documento un compuesto de la fórmula Ia o Ic, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una, dos, tres o cuatro de las siguientes características:

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

b) A^1 está ausente;

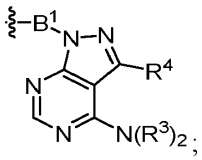
c) A^2 está ausente;

d) L^1 es



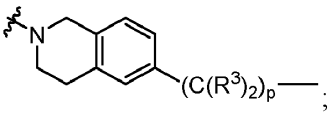
;

e) B es



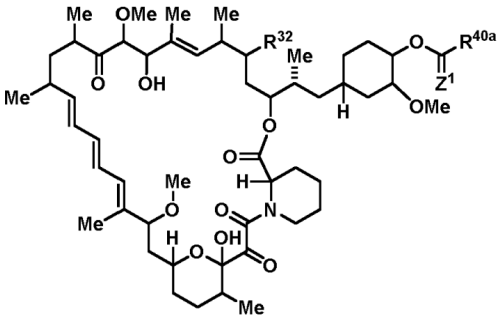
f) B^1 es

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$- o

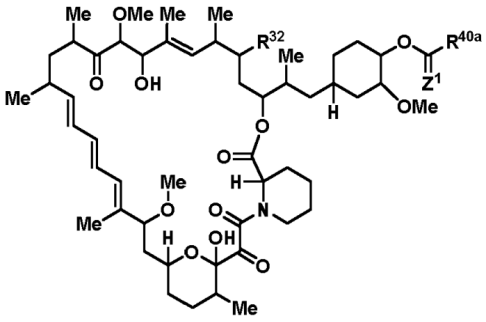


g) R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$.

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula:



o

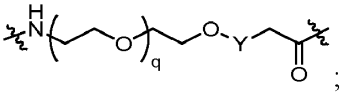


o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una, dos, tres o cuatro de las siguientes características:

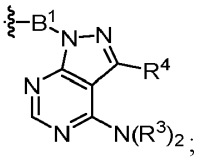
a) Z^1 es O;

b) A^1 está ausente;

c) L^1 es

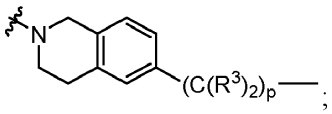


d) B es



e) B^1 es

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$- o

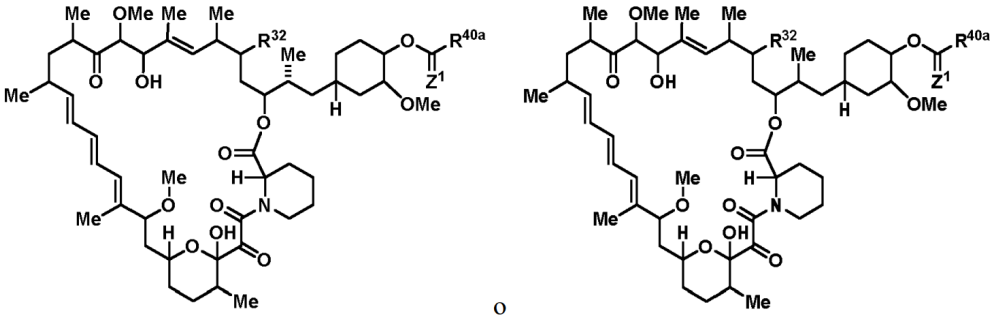


f) R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$; y

g) R^{32} es =O.

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

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula:

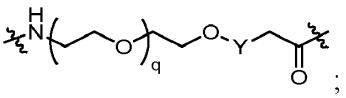


o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una, dos, tres o cuatro de las siguientes características:

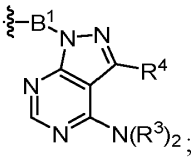
a) Z^1 es O;

b) A^1 está ausente;

c) L^1 es

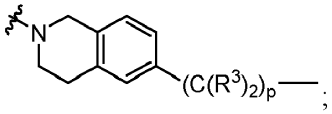


d) B es



e) B^1 es

$NR^3-(C(R^3)_2)_n-$ o

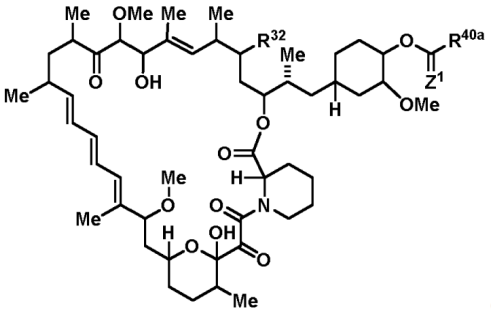
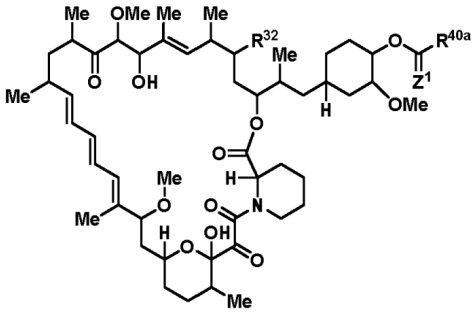


f) R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$; y

g) R^{32} es -OH.

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

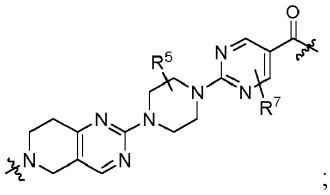
También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula:

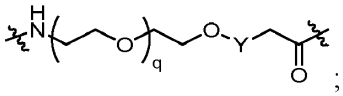
o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una, dos, tres o cuatro de las siguientes características:

a) Z^1 es O;

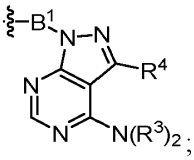
b) A^1 es



c) L^1 es

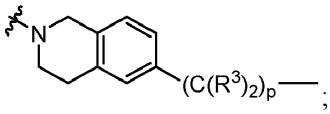


d) B es



e) B^1 es

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$- o

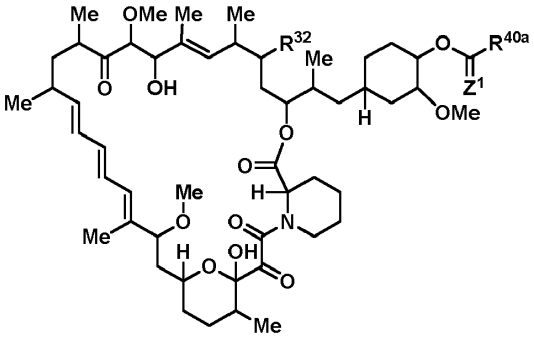


f) R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$ o $-OR^3$; y

g) R^{32} es =O.

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

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula:

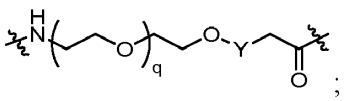


o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una, dos, tres o cuatro de las siguientes características:

a) Z^1 es O;

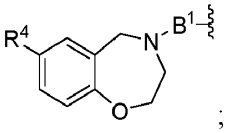
b) A^1 está ausente;

c) L^1 es



;

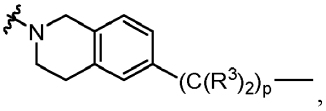
d) B es



;

e) B^1 es

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$- ,



,

o

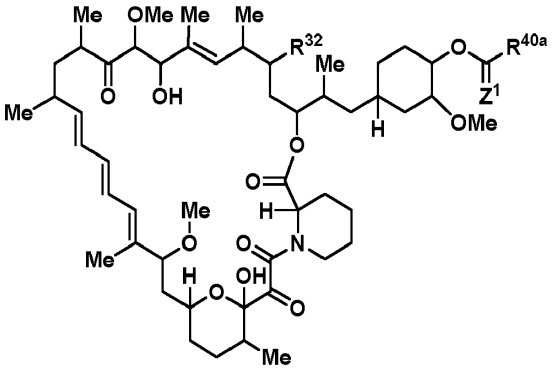
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-S(O)$_2$-arileno-C(O)-, en donde el arileno se sustituye opcionalmente con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o hidroxilo;

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

g) R^{32} es -OH.

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

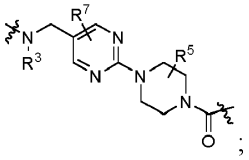
También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula:



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

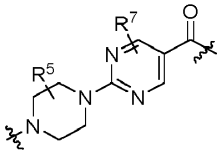
a) Z^1 es O;

b) A^1 es

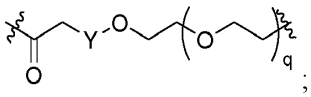


;

c) A^2 es

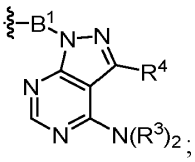


d) L^1 es



;

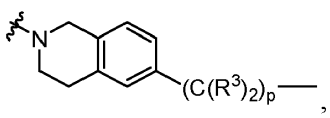
e) B es



;

f) B^1 es

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-,



,

o

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-C(O)-, en donde el arileno se sustituye opcionalmente con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o hidroxilo;

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

h) R^{32} es -OH.

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

En la fórmula Ia o Ic, R^{40a} puede ser cualquier resto orgánico, que puede tener un peso molecular (por ejemplo, la suma de las masas atómicas de los átomos del sustituyente) inferior a 15 g/mol, 50 g/mol, 100 g/mol, 150 g/mol, 200 g/mol, 250 g/mol, 300 g/mol, 350 g/mol, 400 g/ moles, 450 g/mol o 500 g/mol.

Los compuestos de la divulgación pueden incluir sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados en el presente documento. "Sales farmacéuticamente aceptables" representativas pueden incluir, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como las sales de acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, setionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metil sulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, 1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato, pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

"Sal farmacéuticamente aceptable" también puede incluir tanto sales de adición de ácido como de base. "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" puede referirse a las sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo no deseables, y que se pueden formar con ácidos inorgánicos tales como, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" puede referirse a las sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo no deseables. Estas sales se pueden preparar a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Sales derivadas de bases inorgánicas pueden incluir, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Por ejemplo, las sales inorgánicas pueden incluir, pero no se limitan a, sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas pueden incluir, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que existen de forma natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, decanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares.

A menos que se establezca de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pueden incluir compuestos que solo se diferencian en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura, excepto por la sustitución de un átomo de hidrógeno por deuterio o tritio o la sustitución de un átomo de carbono por ^{13}C o ^{14}C, o la sustitución de un átomo de nitrógeno por ^{15}N, o la sustitución de un átomo de oxígeno con ^{17}O o ^{18}O, están dentro del alcance de la divulgación. Dichos compuestos isotópicamente marcados son útiles como herramientas de investigación o diagnóstico.

En algunas realizaciones, uno o más átomos de deuterio se pueden introducir en el resto de PEG de cualquier compuesto de la presente invención. Los mecanismos de dichas modificaciones se conocen en la técnica a partir de materiales de partida comercialmente disponibles, tales como elementos estructurales de hidroxilamina

isotópicamente enriquecida. En algunas realizaciones, un tritio o un deuterio se puede introducir en la posición C32 de compuestos de la presente invención usando, por ejemplo, un agente reductor isotópicamente puro comercialmente disponible y métodos conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, se puede introducir ^{14}C en el resto de carbamato C40 de los compuestos de la presente invención usando materiales comercialmente disponibles y métodos conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, un isótopo, tal como deuterio o tritio, se puede introducir en el sustituyente R^{40a} de un compuesto de la fórmula Ia, Ic, I o II, usando materiales de partida comercialmente disponibles y métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Métodos de síntesis de los compuestos desvelados

Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar mediante una variedad de métodos, que incluyen química habitual. Rutas de síntesis adecuadas se representan en los esquemas dados a continuación.

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica, como se expone en parte por los siguientes esquemas de síntesis y ejemplos. En los esquemas descritos a continuación, es bien entendido que grupos protectores de grupos sensibles o reactivos se emplean donde sea necesario según los principios generales o la química. Los grupos protectores se manipulan según métodos convencionales de síntesis orgánica (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999). Estos grupos se retiran en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, debe estar de acuerdo con la preparación de los compuestos de la presente invención, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por métodos que evitan el uso de reacciones de cicloadición catalizadas por metal que requieren el uso de compuestos que contienen azida. Los compuestos que contienen azida presentan posibles riesgos de seguridad asociados a su preparación y almacenamiento (por ejemplo, explosión debido a descomposición de alta energía). Por tanto, los esquemas de reacción en el presente documento pueden evitan el uso de metales de cobre o rutenio en la penúltima o última etapas de síntesis, que puede ser ventajoso. El evitar el uso de metales de cobre o rutenio en la penúltima o última etapas de síntesis reduce las posibilidades de contaminación de los compuestos finales con impurezas metálicas no deseables.

Como la rapamicina puede ser un material de partida caro, son ventajosos buenos rendimientos de las reacciones. Los esquemas de reacción en el presente documento proporcionan mejores rendimientos que otros esquemas de reacción. En los esquemas de reacción en el presente documento, no hay necesidad de alquilar en el C40-hidroxilo de la rapamicina, que es ventajoso para proporcionar hasta 5 veces mejor rendimiento global en la preparación de compuestos bivalentes a partir de rapamicina en comparación con otros esquemas de reacción.

Hay una mejora sintética adicional asociada a mejores rendimientos. Evitar la necesidad de alquilar en el C40-hidroxilo da hasta 5 veces mejor rendimiento global en la preparación de compuestos bivalentes partir de rapamicina.

Los expertos en la técnica reconocerán si hay un estereocentro en alguno de los compuestos de la presente divulgación. Por consiguiente, la presente divulgación puede incluir tanto posibles estereoisómeros (a menos que se especifique en la síntesis) como puede incluir no solo compuestos racémicos, sino los enantiómeros individuales y/o diaestereómeros también. Cuando un compuesto se desea como un enantiómero individual o diaestereómero, se puede obtener por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o cualquier producto intermedio conveniente. La redisolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida se puede efectuar por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Preparación de compuestos

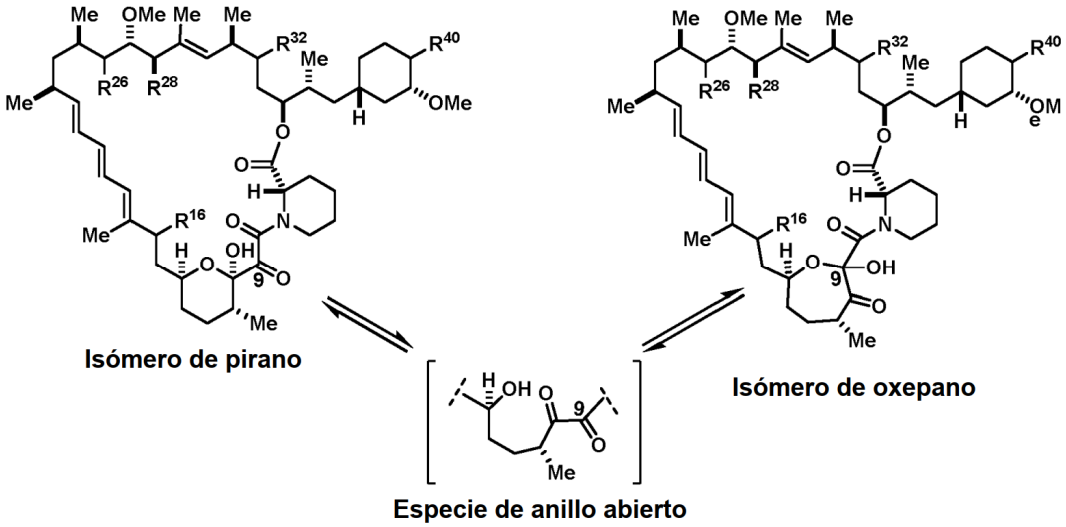
Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o sintetizar usando procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar de varias formas bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones en ellos, como se aprecia por los expertos en la técnica. Estos métodos pueden incluir, pero no se limitan a, los métodos descritos a continuación.

El término "tautómeros" puede referirse a un conjunto de compuestos que tiene el mismo número y tipo de átomos, pero se diferencian en la conectividad del enlace y están en equilibrio entre sí. Un "tautómero" es un único miembro de este conjunto de compuestos. Normalmente, se dibuja un único tautómero, pero se puede entender que esta estructura individual puede representar todos los posibles tautómeros que podrían existir. Los ejemplos pueden incluir

tautomería enol-cetona. Cuando una cetona se dibuja, se puede entender que tanto las formas de enol como de cetona son parte de la divulgación.

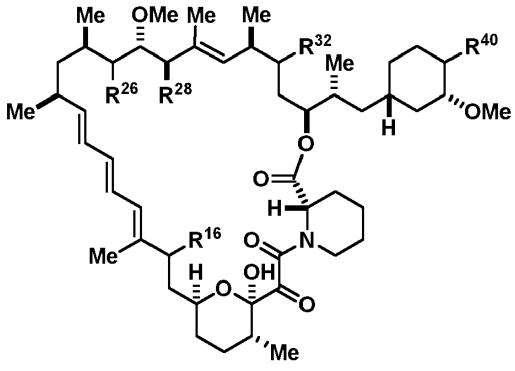
Además de los tautómeros que pueden existir en todos los grupos amida, carbonilo y oxima dentro de los compuestos de la presente invención, los compuestos en esta familia se interconvierten fácilmente por una especie de anillo abierto entre dos formas isoméricas principales, conocidos como los isómeros de pirano y oxepano (mostrados a continuación). Esta interconversión se puede promover por iones magnesio, condiciones ligeramente ácidas, o sales de alquilamina, como se describe en las siguientes referencias: i) Hughes, P. F.; Musser, J.; Conklin, M.; Russo, R. 1992. Tetrahedron Lett. 33(33): 4739-32. ii) Zhu, T. 2007. Patente de EE. UU. 7.241.771; Wyeth. iii) Hughes, P.F. 1994. Patente de EE. UU. 5.344.833; American Home Products Corp. El esquema que sigue muestra una interconversión entre los isómeros de pirano y oxepano en compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb.



Como esta interconversión ocurre en condición suave, y la posición en equilibrio termodinámico puede variar entre diferentes miembros de los compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb, se contemplan ambos isómeros para los compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb. Por brevedad, se muestra la forma de isómero de pirano de todos los productos intermedios y compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb.

Enfoques de ensamblaje general para rapálogos bifuncionales

Con referencia a los esquemas que siguen, la rapamicina es la fórmula RAP,



(RAP)

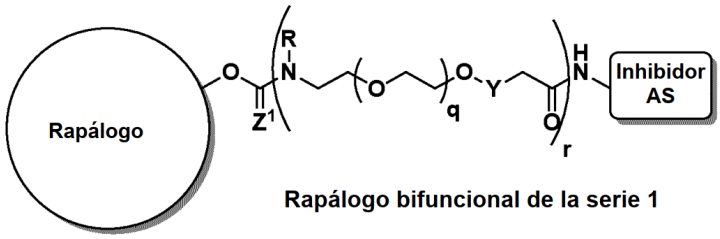
donde R^{16} es $-OCH_3$; R^{26} es =O; R^{28} es -OH; R^{32} es =O; y R^{40} es -OH. Un "rapálogo" se refiere a un análogo o derivado de rapamicina. Por ejemplo, con referencia a los esquemas que siguen, un rapálogo puede ser rapamicina que está sustituida en cualquier posición, tal como R^{16}, R^{26}, R^{28}, R^{32} o R^{40}. Un inhibidor de sitio activo (inhibidor AS) es un inhibidor de sitio activo de mTOR. En ciertas realizaciones, el inhibidor AS se representa por B, en la fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb.

Rapálogos bifuncionales de la serie 1

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 1 se muestra en el Esquema 1 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7 y r = 1 a

6. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 1. Rapálogos bifuncionales de la serie 1

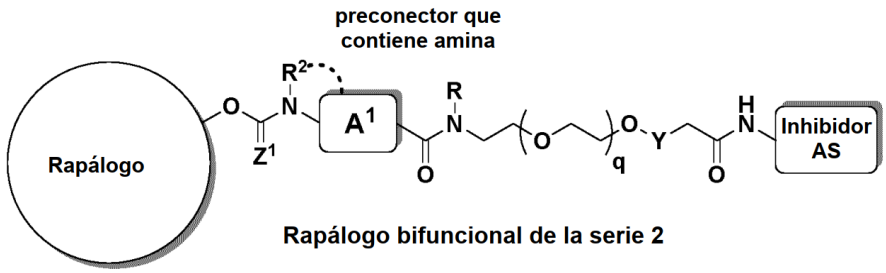


Rapálogo bifuncional de la serie 1

Rapálogos bifuncionales de la serie 2

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 2 se muestra en el Esquema 2 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. La amina preconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 2. Rapálogos bifuncionales de la serie 2

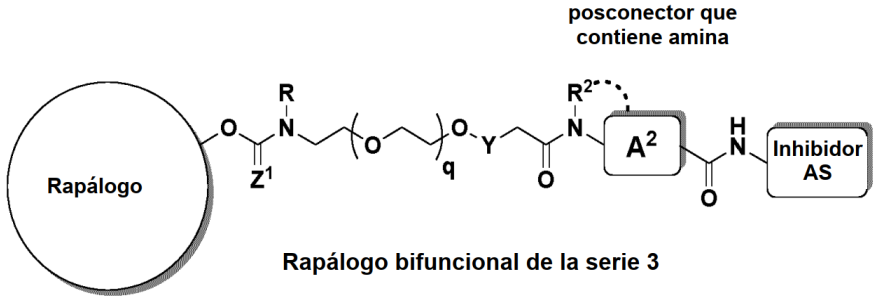


Rapálogo bifuncional de la serie 2

Rapálogos bifuncionales de la serie 3

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 3 se muestra en el Esquema 3 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. La amina posconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 3. Rapálogos bifuncionales de la serie 3

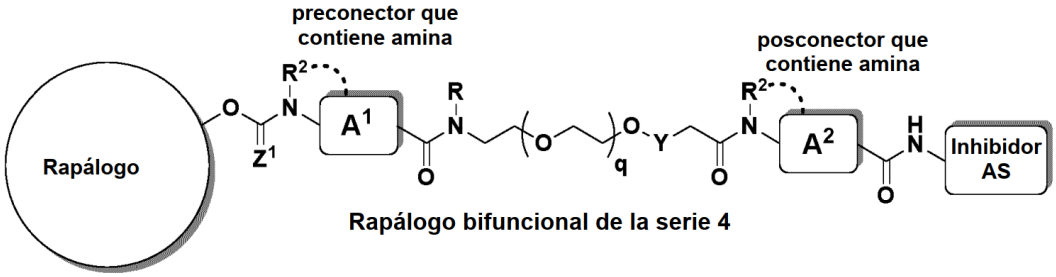


Rapálogo bifuncional de la serie 3

Rapálogos bifuncionales de la serie 4

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 4 se muestra en el Esquema 4 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. Las aminas pre- y posconectoras pueden cada una incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

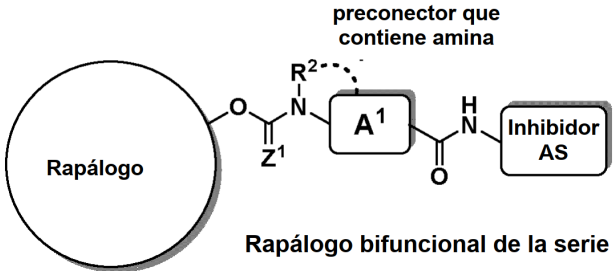
Esquema 4. Rapálogos bifuncionales de la serie 4



Rapálogos bifuncionales de la serie 5

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 5 se muestra en el Esquema 5 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, la amina preconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

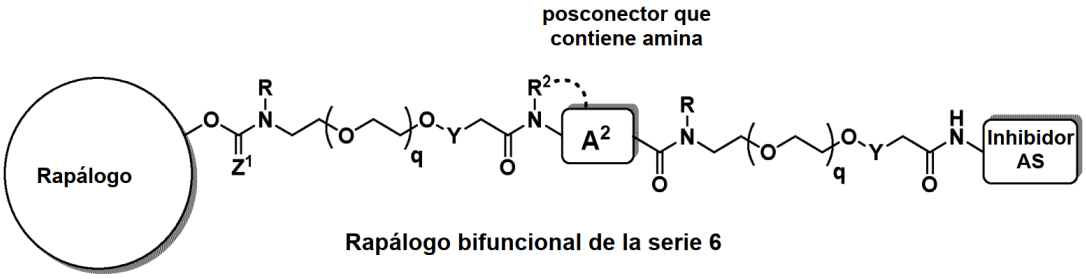
Esquema 5. Rapálogos bifuncionales de la serie 5



Rapálogos bifuncionales de la serie 6

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 6 se muestra en el Esquema 6 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. Las aminas conectoras pueden incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. La amina posconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 6. Rapálogos bifuncionales de la serie 6

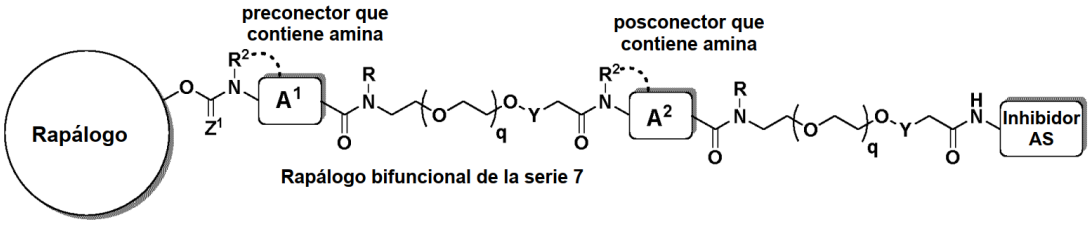


Rapálogo bifuncional de la serie 6

Rapálogos bifuncionales de la serie 7

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 7 se muestra en el Esquema 7 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. Las aminas pre- y posconectoras pueden cada una incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 7. Rapálogos bifuncionales de la serie 7

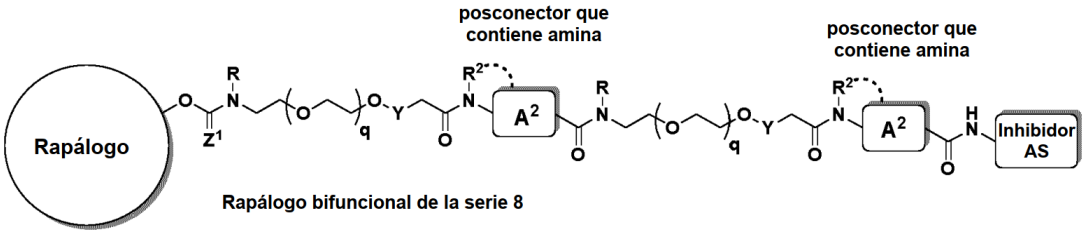


Rapálogo bifuncional de la serie 7

Rapálogos bifuncionales de la serie 8

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 8 se muestra en el Esquema 8 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. La amina posconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I, Ia, Ib, Ic, II o IIb), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 8. Rapálogos bifuncionales de la serie 8



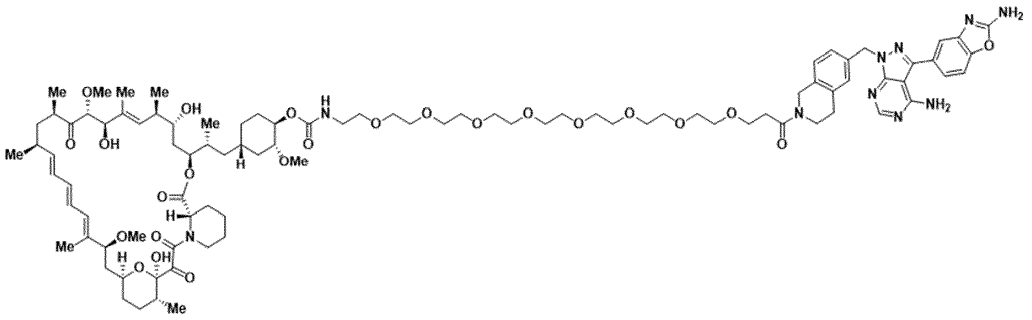
Rapálogo bifuncional de la serie 8

Composiciones farmacéuticas

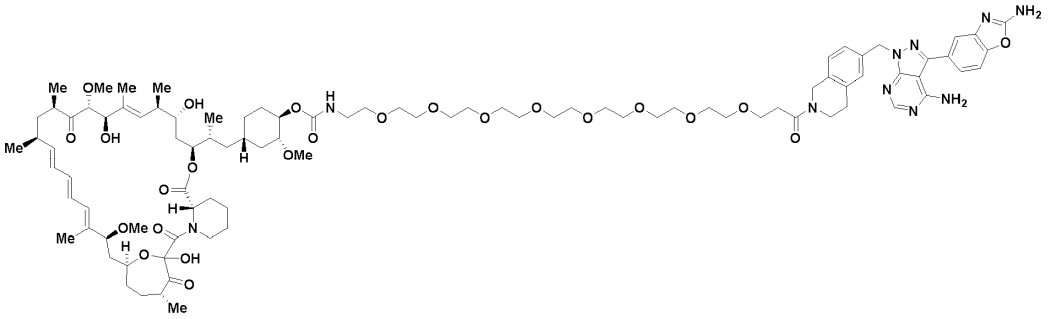
Otro aspecto proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la presente invención, o sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

En algunas realizaciones, la composición comprende una mezcla de

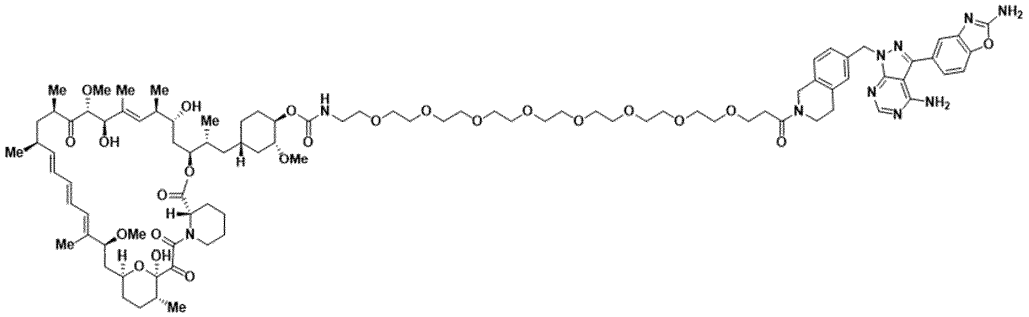


o un estereoisómero o tautómero del mismo y

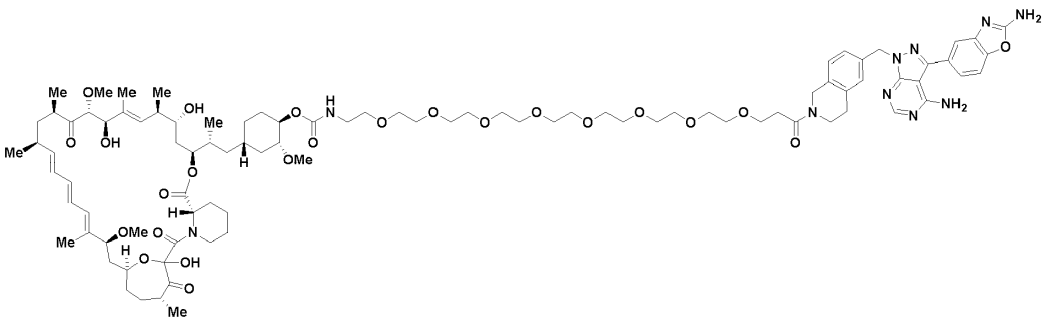


o un estereoisómero o tautómero del mismo. En algunas de dichas realizaciones, la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la composición comprende una mezcla de



y



En algunas de dichas realizaciones, la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La administración de los compuestos desvelados o composiciones se puede llevar a cabo por cualquier modo de administración para agentes terapéuticos. Estos modos pueden incluir administración sistémica o local, tal como modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, yugal, rectal, tópica, intratecal o intracraneal.

En ciertas realizaciones, la administración puede incluir administración por vía oral, administración como un supositorio, contacto tópico, administración intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratecal, intracraneal, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una minibomba osmótica, a un sujeto. La administración puede ser por cualquier vía, que incluye parenteral y transmucosa (por ejemplo, yugal, sublingual, palatal, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intrarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero no se limitan a, el uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc. Las composiciones de la presente divulgación se pueden administrar por vía transdérmica, por una vía tópica, formuladas como bastoncillos aplicadores, disoluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, gelatinas, pinturas, polvos y aerosoles. Los preparados orales incluyen comprimidos, píldoras, polvo, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, líquidos, pastillas para chupar, sellos, geles, jarabes, suspensiones, suspensiones, etc., adecuados para ingestión por el paciente. Los preparados en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Los preparados en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o disoluciones de agua/propilenglicol. Las composiciones de la presente divulgación pueden incluir además componentes para proporcionar liberación sostenida y/o comodidad. Dichos componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos para vehículos de fármaco finamente divididos. Estos componentes se tratan en mayor detalle en las patentes de EE. UU. N.º 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162; y 4.861.760. Las composiciones de la presente divulgación también se pueden administrar como microesferas para la liberación lenta en el cuerpo. Por ejemplo, las microesferas se pueden administrar por inyección intradérmica de microesferas que contienen fármaco, que se liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, J. Biomater Set Polym. Ed. 7:623-645, 1995); como formulaciones en gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); o como microesferas para administración por vía oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). En otra realización, las formulaciones de las composiciones de la presente divulgación se pueden administrar usando liposomas que se fusionan con la membrana celular o son endocitados, es decir, empleando ligandos de receptor unidos al liposoma, que se unen a receptores de la proteína de la membrana superficial de la célula, dando como resultado la endocitosis. Usando liposomas, particularmente donde la superficie del liposoma lleva ligandos receptores específicos de células diana, o se dirigen de otro modo preferentemente hacia un órgano específico, la administración de las composiciones de la presente invención se pueden centrar en las células diana *in vivo* (véanse, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46: 1576-1587, 1989). Las composiciones de la presente divulgación también se pueden administrar como nanopartículas.

Dependiendo del modo de administración previsto, los compuestos desvelados o composiciones farmacéuticas pueden ser una forma farmacéutica sólida, semisólida o líquida, tal como, por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación con el tiempo, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, algunas veces en dosis unitarias y de acuerdo con prácticas farmacéuticas convencionales. Asimismo, también se pueden administrar en forma intravenosa (tanto en embolada como en infusión), intraperitoneal, intratecal, subcutánea o intramuscular, y todas usando formas bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas.

Composiciones farmacéuticas ilustrativas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden un compuesto de la divulgación y un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como a) un diluyente, por ejemplo, agua purificada, aceites de triglicéridos, tales como aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o mezclas de los mismos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de alazor, aceites de pescado, tales como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de los mismos, ácidos grasos omega-3 o derivados de los mismos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro sódico y/o polietilenglicol; para comprimidos también; c) un aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un disgregante, por ejemplo, almidones, agar, metil celulosa, bentonita, goma xantana, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, aromatizante y edulcorante; f) un emulsionante o dispersante, tal como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproil 909, Labrafac, Labrafil, Peceol, transcutol, Capmul MCM, Capmul PG-12, Captex 355, Gelucire, TGPS de vitamina E u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que potencia la absorción del compuesto, tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200.

Se pueden preparar composiciones líquidas, particularmente inyectables, por ejemplo, por disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto desvelado se disuelve en o se mezcla con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para así formar una disolución

o suspensión isotónica inyectable. Se pueden usar proteínas tales como albúmina, partículas de quilomicrones o proteínas séricas para solubilizar los compuestos desvelados.

Los compuestos desvelados también se pueden formular como un supositorio que se puede preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas; usando polialquilenglicoles, tales como propilenglicol, como vehículo.

Los compuestos desvelados también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas realizaciones, una película de componentes lipídicos se hidrata con una disolución acuosa de fármaco dando una forma de capa lipídica que encapsula el fármaco, como se describe, por ejemplo, en la patente de EE. UU. N.º 5.262.564.

Los compuestos desvelados también se pueden administrar usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan los compuestos desvelados. Los compuestos desvelados también se pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármaco direccionable. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspanamida-fenol, o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con restos de palmitoílo. Además, los compuestos desvelados se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útil en logra la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. En una realización, los compuestos desvelados no se unen covalentemente a un polímero, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico, o un poliacrilato.

Se usa, en general, administración inyectable parenteral para inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como disoluciones líquidas o suspensiones o formas sólidas adecuadas para disolver en líquido antes de inyección.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente divulgación y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir adicionalmente un excipiente, diluyente o tensioactivo.

Las composiciones se pueden preparar según métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 99 %, desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 90 %, o desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 20 % del compuesto desvelado en peso o volumen.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en combinación entre sí, con otros agentes activos que se sabe que son útiles en el tratamiento de cáncer, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria, enfermedad metabólica, enfermedad neurodegenerativa, infección fúngica o rechazo de trasplante, o con agentes complementarios que pueden no ser eficaces solos, pero pueden contribuir a la eficacia del agente activo. Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en combinación con otros agentes activos que se sabe que son agentes de longevidad o antienvejecimiento.

En realizaciones de las composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica puede incluir un segundo agente (por ejemplo, agente terapéutico). En realizaciones de las composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica puede incluir un segundo agente (por ejemplo, agente terapéutico) en una cantidad terapéuticamente eficaz. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un agente antineoplásico. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un agente inmunoterapéutico. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un agente inmuno-oncológico. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un agente anti-enfermedad autoinmunitaria. En realizaciones, el segundo agente es un agente anti-enfermedad inflamatoria. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un agente anti-enfermedad neurodegenerativa. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un agente anti-enfermedad metabólica. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un agente anti-enfermedad cardiovascular. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un agente antienvejecimiento. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un agente de longevidad. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un agente de tratamiento o prevención del rechazo de trasplante. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un agente de tratamiento o prevención de infección fúngica. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un represor del sistema inmunitario. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un modulador de mTOR. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un inhibidor de mTOR. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un inhibidor de sitio activo de mTOR. En ciertas realizaciones, el segundo agente es una rapamicina. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un análogo de rapamicina. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un inhibidor de la vía de mTOR. En ciertas realizaciones, el segundo agente es un inhibidor de CDK4/6; anti-PD1/PD-L1, inhibidor de PI3K; o inhibidor de Ras.

"Agente antineoplásico" o "fármaco antineoplásico" se usa según su significado llano y corriente y se refiere a una composición (por ejemplo, compuesto, fármaco, antagonista, inhibidor, modulador) que tiene propiedades

antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de células. En algunas realizaciones, un agente antineoplásico es un quimioterapéutico. En algunas realizaciones, un agente antineoplásico es un agente autorizado por la FDA o agencia reguladora similar de un país distinto de los EE. UU. para tratar el cáncer. Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a, rapamicina, análogo de rapamicina, bevacizumab, PP242, ГN 128, MLN0128, antiandrógenos (por ejemplo, Casodex, flutamida, MDV3100 o ARN-509), inhibidores de MEK (por ejemplo, MEK1, MEK2, o MEK1 y MEK2) (por ejemplo, XL518, CI-1040, PD035901, selumetinib/ AZD6244, GSK1 120212/ trametinib, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, busulfán, melfalán, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosoureas, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, cardemustina, lomustina, semustina, estreptozocina), triazenos (decarbazina)), antimetabolitos (por ejemplo, 5-azatioprina, leucovorina, capecitabina, fludarabina, gemcitabina, pemetrexed, raltitrexed, análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina), etc.), alcaloides de planta (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, paclitaxel, docetaxel, etc.), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido (VP 16), fosfato de etopósido, tenipósido, etc.), antibióticos antitumorales (por ejemplo, doxorubicina, adriamicina, daunorubicina, epirubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compuestos basados en platino (por ejemplo, cisplatino, oxaloplatino, carboplatino), antracenodiona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiurea), derivado de metilhidracina (por ejemplo, procarbazina), supresor corticosuprarrenal (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), inhibidores de la señalización de proteínas cinasas activadas por mitógeno (por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002), inhibidores de mTOR, anticuerpos (por ejemplo, rituxan), 5-aza-2'-desoxicitidina, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec.RTM.), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), bortezomib, trastuzumab, anastrozol; inhibidores de la angiogénesis; antiandrógeno, antiestrógeno; oligonucleótidos antisentido; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; arginina desaminasa; antagonistas de BCR/ABL; derivados de beta-lactama; inhibidor de bFGF; bicalutamida; derivados de camptotecina; inhibidores de caseína cinasas (ICOS); análogos de clomifeno; citarabina dacliximab; dexametasona; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; finasterida; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; gadolinio texapirina; nitrato de galio; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor de receptores del factor de crecimiento similar a la insulina-1; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alfa-interferón de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasa de la matriz; inhibidor de MIF; mifepristona; ARN bicatenario de emparejamiento incorrecto; anticuerpo monoclonal; extracto de pared celular micobacteriana; moduladores de la óxido nítrico; oxaliplatino; panomifeno; pentrozol; inhibidores de la fosfatasa; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; prednisona; inhibidores del proteasoma; modulador inmunitario basado en proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; inhibidores de transferasa de la proteína ras farnesil; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; ribozimas; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión al antígeno monocatenario; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; inhibidores de estromelisina; glucosaminoglicanos sintéticos; metyoduro de tamoxifeno; inhibidores de la telomerasa; hormona estimulante tiroidea; inhibidores de la traducción; inhibidores de tirosina cinasas; antagonistas de receptores de urocinasa; esteroides (por ejemplo, dexametasona), finasterida, inhibidores de la aromatasa, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), tales como goserelina o leuprolida, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinilestradiol), antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (por ejemplo, flutamida), inmunoestimulantes (por ejemplo, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisol, interleucina-2, alfa-interferón, etc.), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR y anti-VEGF), inmunotoxinas (por ejemplo, conjugado anticuerpo monoclonal anti-CD33-caliqueamicina, conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD22-exotoxina de pseudomonas, etc.), radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD20 conjugado con ^{111}In, ^{90}Y o ^{131}I, etc.), triptolida, homoharringtonina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, topotecán, itraconazol, vindesina, cerivastatina, vincristina, desoxiadenosina, sertralina, pitavastatina, irinotecán, clofazimina, 5-noniloxitriptamina, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, inhibidores de EGFR, terapia dirigida al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o terapéutico (por ejemplo, gefitinib (Iressa™), erlotinib (Tarceva™), cetuximab (Erbitux™), lapatinib (Tykerb™), panitumumab (Vectibix™), vandetanib (Caprelsa™), afatinib/BIBW2992, CI-1033/canertinib, neratinib/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinib/PF299804, OSI-420/desmetil erlotinib, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenib, imatinib, sunitinib, dasatinib, pirrolobenzodiacepinas (por ejemplo, tomaimicina), carboplatino, análogos de CC-1065 y CC-1065 que incluyen amino-CBI, mostazas nitrogenadas (tales como clorambucilo y melfalán), dolastatina y análogos de dolastatina (incluyendo auristatinas: por ejemplo, monometil auristatina E), antibióticos de antraciclina (tales como doxorubicina, daunorubicina, etc.), duocarmicinas y análogos de duocarmicina, enediínas (tales como neocarcinostatina y

caliqueamicinas), derivados de leptomicina, maitansinoides y análogos de maitansinoides (por ejemplo, mertansina), metotrexato, mitomicina C, taxoides, alcaloides de la vinca (tales como vinblastina y vincristina), epotilonas (por ejemplo, epotilona B), camptotecina y sus análogos clínicos topotecán e irinotecán, GNK128, PP242, PP121, MLN0128, AZD8055, AZD2014, VP-BEZ235, BGT226, SFI 126, Torin 1, Torin 2, WYE 687, sal de WYE 687 (por ejemplo, clorhidrato), PF04691502, PI-103, CC-223, OSI-027, XL388, KU-0063794, GDC-0349, PKI-587, rapamicina, deforolimus (AP23573, MK-8669, ridaforolimus), temsirolimus (CCI-779), ABT478, everolimus (RAD001) o similares.

mTOR y métodos de tratamiento

El término "mTOR" se refiere a la proteína "diana mecanística de rapamicina (serina/treonina cinasa)" o "diana de mamífero de rapamicina". El término "mTOR" se puede referir a la secuencia de nucleótidos o secuencia de proteínas de mTOR humano (por ejemplo, Entrez 2475, Uniprot P42345, RefSeq NM_004958 o RefSeq NP_004949) (SEQ ID NO: 1). El término "mTOR" puede incluir tanto la forma natural de las secuencias de nucleótidos o proteínas, así como cualquier mutante de las mismas. En algunas realizaciones, "mTOR" es mTOR natural. En algunas realizaciones, "mTOR" es una o más formas mutantes. El término "mTOR" XYZ puede referirse a una secuencia de nucleótidos o proteína de una mTOR mutante en donde el aminoácido numerado Y de mTOR que normalmente tiene un aminoácido X en la natural, tiene en su lugar un aminoácido Z en el mutante. En realizaciones, un mTOR es mTOR humana. En realizaciones, mTOR tiene la secuencia de nucleótidos correspondiente al número de referencia GL206725550 (SEQ ID NO:2). En realizaciones, mTOR tiene la secuencia de nucleótidos correspondiente a RefSeq NM_004958.3 (SEQ ID NO:2). En realizaciones, mTOR tiene la secuencia de proteínas correspondiente al número de referencia GL4826730 (SEQ ID NO: 1). En realizaciones, mTOR tiene la secuencia de proteínas correspondiente a RefSeq NP_004949.1 (SEQ ID NO: 1). En realizaciones, mTOR tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

MLGTGPAAATTAATTSSNVSVLQQFASGLKSRNEETRAKAAKELQHYVTMELREMSQEESTRFYDQLNHHI
FELVSSSDANERKGGILAIASLIGVEGGNATRIGRFANYLRNLLPSNDPWMEMASKAIGRLAMAGDTF
TAEYVEFEVKRALEWLGADRNEGRRHAAVLVLRELAISVPTFFFQQVQPFFDNIFVAVWDPKQAIREGAV
AALRACLILTTQREPKEMQKPQWYRHTFEEAEKGFDETLAKEKGMNRDDRIHGALLILNELVRISSMEGE
RLREEMEEITQQQLVHDKYCKDLMGFGTKPRHITPFTSFQAVQPQQSNALVGLLGYSSHQGLMGFGTSPS
PAKSTLVESRCCRDLMEEKFDQVCQWVLKCRNSKNSLIQMTILNLLPRLAAFRPSAFTDTQYLQDTMNHV
LSCVKKEKERTAAFQALGLLSVAVRSEFKVYLPRVLDIIRAALPPKDFAHKRQKAMQVDATVFTCISMLA
RAMGPGIQQDIKELLEPMLAVGLSPALTAVLYDLSRQIPQLKKDIQDGLLKMLSLVLMHKPLRHPGMPKG
LAHQLASPGLTTLPEASDVGSITLALRTLGSFEFEGHSLTQFVRHCADHFLNSEHKEIRMEAARTCSRLL
TPSIHLISGHAHVVSQTAVQVVADVLSKLLWGITDPDPDIRYCVLASLDERFDAHLAQAENLQALFVAL
NDQVFEIRELAICTVGRLSSMNPAFVMPFLRKMLIQILTELEHSGIGRIKEQSARMLGHLVSNAPRLIRP
YMEPILKALILKLKDPDPDPNPGVINNVLATIGELAQVSGLEMRKWVDELFIIIMDMLQDSSLLAKRQVA
LWTLGQLVASTGYVVEPYRKYPTLLEVLLNFLKTEQNQGTRREAIRVLGLLGALDPYKHKVNIGMIDQSR
DASAVSLSESKSSQDSSDYSTSEMLVNMGNLPLDEFYPAVSMVALMRIFRDQSLSHHHTMVVQAITFIFK
SLGLKCVQFLPQVMPTFLNVIRVCDGAIREFLFQQLGMLVSFVKSHIRPYMDEIVTLMREFWVMNTSIQS
TIILLIEQIVVALGGEFKLYLPQLIPHMLRVFMHDNSPGRIVSIKLLAAIQLFGANLDDYLHLLLPPIVK
LFDAPEAPLPSRKAALETVDRLTESLDFTDYASRIIHPIVRTLDQSPELRSTAMDTLSSLVFQLGKKYQI
FIPMVNKVLVRHRINHQRYDVLICRIVKGYTLADEEEDPLIYQHRMLRSGQGDALASGPVETGPMKKLHV
STINLQKAWGAARRVSKDDWLEWLRRLSLELLKDSSSPSLRSCWALAQAYNPMARDLFNAAFVSCWSELN
EDQQDELIRSIELALTSQDIAEVTQTLLNLAEFMEHSDKGPLPLRDDNGIVLLGERAAKCRAYAKALHYK
ELEFQKGPTPAILESLISINNKLQQPEAAAGVLEYAMKHFGELEIQATWYEKLHEWEDALVAYDKKMDTN
KDDPELMLGRMRCLEALGEWGQLHQQCCEKWTLVNDETQAKMARMAAAAAWGLGQWDSMEEYTCMIP

RDTHDGAFYRAVLALHQDLFSLAQQCIDKARDLLDAELTAMAGESYSRAYGAMVSCHMLSELEEVIQYKL
VPERREIIRQIWWERLQGCQRIVEDWQKILMVRSLVVSPHEDMRTWLKYASLCGKSGRLALAHKTLVLLLG
VDPSRQLDHPLPTVHPQVTYAYMKNMWKSARKIDAFQHMQHFVQTMQQQAQHAIATEDQQHKQELHKL
MARCFLKLGEWQLNLQGINESTIPKVLQYYSAATEHDRSWYKAWHAWAVMNFEAVLHYKHQNQARDEK
KKLRHASGANITNATTAATTAATATTTASTEGSNSESEAESTENSPTPSPLQKKVTEDLSKTLLMYTVPAVQG
FFR SISLSRGNNLQDTLRVLTLWFDYGHWPDVNEALVEGVKAIQIDTWLQVIPQLIARIDTPRPLVGRLIHQL
LTDIGRYHPQALIYPLTVASKSTTTARHNAANKILKNMCEHSNTLVQQAMMVSEELIRVAILWHEMWHEG
LEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQ
A WDLYYHVFRRISKQLPQLTSLELQYVSPKLLMCRDLELAVPGTYDPNQPIIRIQSIAPSLQVITSKQRPR
KLTLMGSNGHEFVFLLKGHEDLRQDERVMQLFGLVNTLLANDPTSLRKNLSIQRYAVIPLSTNSGLIGWV
PHCDTLHALIRDYREKKKILLNIEHRIMLRMAPDYDHLTLMQKVEVFEHAVNNTAGDDLAKLLWLKSPSS
EVWFDRRTNYTRSLAVMSMVGYILGLGDRHPSNLMLDRLSGKILHIDFGDCFEVAMTREKFPEKIPFRLT
RMLTNAMEVTGLDGNYRITCHTVMEVLREHKDSVMAVLEAFVYDPLLNWRLMDTNTKGNKRSRTRTDSY
S AGQSVEILDGVELGEPAHKKTGTTVPESIHSFIGDGLVKPEALNKKAIQIINRVRDKLTGRDFSHDDTLD
VPTQVELLIKQATSHENLCQCYIGWCPFW

(SEQ ID NO: 1)

En realizaciones, mTOR es un mTOR mutante. En realizaciones, mTOR mutante está asociado con una enfermedad que no está asociada a mTOR natural. En realizaciones, mTOR puede incluir al menos una mutación de aminoácido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 mutaciones, o cualquier intervalo derivable en su interior) en comparación con la secuencia anterior.

El término "mTORC1" se refiere al complejo de proteína que incluye mTOR y Raptor (proteína reguladora asociada a mTOR). mTORC1 también puede incluir MLST8 (proteína 8 letal de mamífero con SEC 13), PRAS40 y/o DEPTOR. mTORC1 puede funcionar de sensor de nutrientes/energía/rédox y regulador de la síntesis de proteínas. El término "vía de mTORC1" o "vía de transducción de señales de mTORC1" se puede referir a una vía celular que incluye mTORC1. Una vía de mTORC1 incluye los componentes de la vía aguas arriba y aguas abajo de mTORC1. Una vía de mTORC1 es una vía de señalización que se modula por modulación de la actividad de mTORC1. En realizaciones, una vía de mTORC1 es una vía de señalización que se modula por modulación de la actividad de mTORC1, pero no por modulación de la actividad de mTORC2. En realizaciones, una vía de mTORC1 es una vía de señalización que se modula a un mayor grado por la modulación de la actividad de mTORC1 que por la modulación de la actividad de mTORC2.

El término "mTORC2" se refiere al complejo de proteína que incluye mTOR y RICTOR (acompañante insensible a la rapamicina de mTOR). mTORC2 también puede incluir GβL, mSIN1 (proteína 1 que interactúa con la proteína cinasa activada por estrés de mamífero), Protor 1/2, DEPTOR, TTI1 y/o TEL2. mTORC2 puede regular el metabolismo celular y el citoesqueleto. El término "vía de mTORC2" o "vía de transducción de señales de mTORC2" puede referirse a una vía celular que incluye mTORC2. Una vía de mTORC2 incluye los componentes de la vía aguas arriba y aguas abajo de mTORC2. Una vía de mTORC2 es una vía de señalización que se modula por modulación de la actividad de mTORC2. En realizaciones, una vía de mTORC2 es una vía de señalización que se modula por modulación de la actividad de mTORC2, pero no por modulación de la actividad de mTORC1. En realizaciones, una vía de mTORC2 es una vía de señalización que se modula a un mayor grado por modulación de la actividad de mTORC2 que por modulación de la actividad de mTORC1.

El término "rapamicina" o "sirolimus" se refiere a un macrólido producido por las bacterias *Streptomyces hygroscopicus*. La rapamicina puede prevenir la activación de linfocitos T y linfocitos B. La rapamicina tiene el nombre de la IUPAC (3S,6R,7E,9R,10A,12R,14S,15E,17E,19E,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34a*S*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]-oxaazaciclohentriacontino-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-pentona. La rapamicina tiene el número CAS 53123-88-9. La rapamicina se puede producir sintéticamente (por ejemplo, por síntesis química) o mediante el uso de un método de producción que no incluye el uso de *Streptomyces hygroscopicus*.

"Análogo" se usa según su significado llano y corriente dentro de la química y biología y se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro compuesto (es decir, un denominado compuesto de "referencia"), pero se diferencia en composición, por ejemplo, en la sustitución de un átomo por un átomo de un elemento diferente, o en presencia de un grupo funcional particular o la sustitución de un grupo funcional por otro grupo funcional, o la estereoquímica absoluta de uno o más centros quirales del compuesto de referencia, que incluye isómeros del mismo.

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

Los términos "inhibidor de sitio activo de mTOR" y "mimético de ATP" se refieren a un compuesto que inhibe la actividad de mTOR (por ejemplo, actividad de cinasa) y se une al sitio activo de mTOR (por ejemplo, el sitio de unión a ATP, que se solapa con el sitio de unión a ATP, bloqueando el acceso por ATP al sitio de unión a ATP de mTOR). Los ejemplos de inhibidores de sitio activo de mTOR incluyen, pero no se limitan a, ГНК128, PP242, PP121, MLN0128, AZD8055, AZD2014, NVP-BEZ235, BGT226, SF1126, Torin 1, Torin 2, WYE 687, sal de WYE 687 (por ejemplo, clorhidrato), PF04691502, PI-103, CC-223, OSI-027, XL388, KU-0063794, GDC-0349 y PKI-587. En realizaciones, un inhibidor de sitio activo de mTOR es un TORi. En algunas realizaciones, "inhibidor de sitio activo" puede referirse a "inhibidor de sitio activo de mTOR".

El término "FKBP" se refiere a la proteína peptidil-prolil cis-trans isomerasa. Para ejemplos no limitantes de FKBP, véase Cell Mol Life Sci. 2013 Sep;70(18):3243-75. En realizaciones, "FKBP" puede referirse a "FKBP-12" o "FKBP 12" o "FKBP 1 A". En realizaciones, "FKBP" puede referirse a la proteína humana. En el término "FKBP" se incluyen las formas naturales y mutantes de la proteína. En realizaciones, "FKBP" puede referirse a la proteína humana natural. En realizaciones, "FKBP" puede referirse al ácido nucleico humano natural. En realizaciones, FKBP es una FKBP mutante. En realizaciones, la FKBP mutante está asociada con una enfermedad que no está asociada a FKBP natural. En realizaciones, la FKBP incluye al menos una mutación de aminoácido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 mutaciones, o cualquier intervalo derivable en su interior) en comparación con FKBP natural.

El término "FKBP-12" o "FKBP 12" o "FKBP1A" puede referirse a la proteína "peptidil-prolil cis-trans isomerasa FKBP 1 A". En realizaciones, "FKBP-12" o "FKBP 12" o "FKBP 1 A" puede referirse a la proteína humana. En el término "FKBP-12" o "FKBP 12" o "FKBP 1 A" se incluyen las formas naturales y mutantes de la proteína. En realizaciones, "FKBP-12" o "FKBP 12" o "FKBP 1 A" puede referirse a la proteína asociada a Entrez Gene 2280, OMIM 186945, UniProt P62942 y/o RefSeq (proteína) NP_000792 (SEQ ID NO:3). En realizaciones, los números de referencia inmediatamente anteriores pueden referirse a la proteína, y ácidos nucleicos asociados, conocida a partir de la fecha de presentación de la presente solicitud. En realizaciones, "FKBP-12" o "FKBP 12" o "FKBP 1 A" puede referirse a la proteína humana natural. En realizaciones, "FKBP-12" o "FKBP 12" o "FKBP1A" puede referirse al ácido nucleico humano natural. En realizaciones, la FKBP-12 es una FKBP-12 mutante. En realizaciones, la FKBP-12 mutante está asociada con una enfermedad que no está asociada con FKBP-12 natural. En realizaciones, la FKBP-12 puede incluir al menos una mutación de aminoácido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 mutaciones, o cualquier intervalo derivable en su interior) en comparación con FKBP-12 natural. En realizaciones, la FKBP-12 tiene la secuencia de proteínas correspondiente al número de referencia GE206725550. En realizaciones, la FKBP-12 tiene la secuencia de proteínas correspondiente a RefSeq NP_000792.1 (SEQ ID NO:3).

El término "4E-BP1" o "4EBP1" o "EIF4EBP1" se refiere a la proteína "proteína 1 de unión al factor de inicio de la traducción eucariota 4E". En realizaciones, "4E-BP1" o "4EBP1" o "EIF4EBP 1" puede referirse a la proteína humana. En el término "4E-BP 1" o "4EBP 1" o "EIF4EBP1" se incluyen las formas naturales y mutantes de la proteína. En realizaciones, "4E-BP1" o "4EBP1" o "EIF4EBP1" puede referirse a la proteína asociada a Entrez Gene 1978, OMIM 602223, UniProt Q13541 y/o RefSeq (proteína) NP_004086 (SEQ ID NO:4). En realizaciones, los números de referencia inmediatamente anteriores pueden referirse a la proteína, y ácidos nucleicos asociados, conocida a partir de la fecha de presentación de la presente solicitud. En realizaciones, "4E-BP 1" o "4EBP1" o "EIF4EBP1" puede referirse a la proteína humana natural. En realizaciones, "4E-BP1" o "4EBP1" o "EIF4EBP1" puede referirse al ácido nucleico humano natural. En realizaciones, la 4EBP1 es una 4EBP1 mutante. En realizaciones, la 4EBP1 mutante está asociada con una enfermedad que no está asociada con 4EBP1 natural. En realizaciones, la 4EBP1 puede incluir al menos una mutación de aminoácido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 mutaciones, o cualquier intervalo derivable en su interior) en comparación con 4EBP1 natural. En realizaciones, 4EBP1 tiene la secuencia de proteínas correspondiente al número de referencia GL4758258. En realizaciones, 4EBP1 tiene la secuencia de proteínas correspondiente a RefSeq NP_004086.1 (SEQ ID NO: 4).

El término "Akt" se refiere a la proteína cinasa específica de serina/treonina implicada en procesos celulares, tales como el metabolismo de la glucosa, la apoptosis, la proliferación y otras funciones, también conocida como "proteína cinasa B" (PKB) o "Akt1". En realizaciones, "Akt" o "AM" o "PKB" puede referirse a la proteína humana. En el término "Akt" o "Akt1" o "PKB" se incluyen las formas naturales y mutantes de la proteína. En realizaciones, "Akt" o "Akt1" o "PKB" puede referirse a la proteína asociada a Entrez Gene 207, OMIM 164730, UniProt P31749 y/o RefSeq (proteína) NP_005154 (SEQ ID NO:5). En realizaciones, los números de referencia inmediatamente anteriores pueden referirse a la proteína, y ácidos nucleicos asociados, conocida a partir de la fecha de presentación de la presente solicitud. En realizaciones, "Akt" o "Akt1" o "PKB" puede referirse a la proteína humana natural. En realizaciones, "Akt" o "Akt1" o "PKB" puede referirse al ácido nucleico humano natural. En realizaciones, Akt es una Akt mutante. En realizaciones, la Akt mutante está asociada con una enfermedad que no está asociada con una Akt natural. En realizaciones, la Akt puede incluir al menos una mutación de aminoácido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 mutaciones, o cualquier intervalo derivable en su interior) en

comparación con Akt natural. En realizaciones, la Akt tiene la secuencia de proteínas correspondiente al número de referencia GI: 62241011. En realizaciones, la Akt tiene la secuencia de proteínas correspondiente a RefSeq NP_005154.2 (SEQ ID NO:5).

La presente invención proporciona un compuesto de uno cualquiera de los Ejemplos 1-152 o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en un método de tratamiento, prevención o reducción del riesgo de una enfermedad o trastorno mediado por mTOR. El método puede comprender administrar al sujeto que padece o susceptible de desarrollar una enfermedad o trastorno mediado por mTOR una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de dichos compuestos.

En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer o una enfermedad mediada por inmunidad. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de tumores cerebrales y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, cánceres neurológicos, cánceres del bazo, cánceres pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer endometrial, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de huesos, cánceres musculares, cánceres de tejido blando, cáncer intestinal o de recto, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de las vías biliares, cáncer ocular, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos. En algunas realizaciones, el trastorno es cirrosis hepática. En algunas realizaciones, la enfermedad mediada por la inmunidad se selecciona de resistencia por trasplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestino delgado, extremidad, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedad injerto contra huésped causada por trasplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis. En ciertas realizaciones, la enfermedad es complejo de esclerosis tuberosa (TSC). En ciertas realizaciones, la enfermedad es tumor neuroendocrino pancreático (PNET), linfoma de células del manto (MCL), cáncer colorrectal o cáncer de intestino (CRC), cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de las vías genitourinarias o carcinoma de células renales (RCC).

La presente invención también proporciona un compuesto de uno cualquiera de los Ejemplos 1-152 o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de cáncer. El método puede comprender administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de dichos compuestos. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de tumores cerebrales y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, cánceres neurológicos, cánceres del bazo, cánceres pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer endometrial, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de huesos, cánceres musculares, cánceres de tejido blando, cáncer intestinal o de recto, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de las vías biliares, cáncer ocular, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos. En algunas realizaciones, el trastorno es cirrosis hepática. En ciertas realizaciones, la enfermedad es complejo de esclerosis tuberosa (TSC). En ciertas realizaciones, la enfermedad es tumor neuroendocrino pancreático (PNET), linfoma de células del manto (MCL), cáncer colorrectal o cáncer de intestino (CRC), cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de las vías genitourinarias o carcinoma de células renales (RCC).

En ciertas realizaciones, el cáncer incluye cánceres y carcinomas humanos, sarcomas, adenocarcinomas, linfomas, leucemias, etc., que incluyen cánceres sólidos y linfoides, cáncer de riñón, mama, pulmón, vejiga, colon, ovario, próstata, páncreas, estómago, cerebro, cabeza y cuello, piel, uterino, testicular, glioma, esófago y de hígado, que incluye hepatocarcinoma, linfoma, que incluye linfoma linfoblástico agudo B, linfomas no Hodgkin (por ejemplo, linfomas de Burkitt, de células pequeñas y de células grandes), linfoma de Hodgkin, leucemia (incluyendo LMA, LLA y LMC), o mieloma múltiple. En ciertas realizaciones, la enfermedad es mieloma múltiple. En ciertas realizaciones, la enfermedad es cáncer de mama. En ciertas realizaciones, la enfermedad es cáncer de mama triple negativo.

En ciertas realizaciones, el cáncer incluye cáncer, neoplasia o tumores malignos encontrados en mamíferos (por ejemplo, seres humanos), que incluyen leucemia, carcinomas y sarcomas. Los cánceres a modo de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto o método proporcionado en el presente documento incluyen cáncer de próstata, tiroides, sistema endocrino, cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón, pulmón no microcítico, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero, meduloblastoma, cáncer colorrectal, cáncer pancreático. Los ejemplos adicionales pueden incluir enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, rabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, insulinoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinario, lesiones premalignas de piel, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer de las vías genitourinarias, hipercalcemia maligna, cáncer endometrial, cáncer corticosuprarrenal, neoplasias del páncreas endocrino o exocrino, cáncer de tiroides medular, carcinoma tiroideo medular, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides papilar, carcinoma hepatocelular o cáncer de próstata.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es leucemia. El término "leucemia" se refiere ampliamente a enfermedades malignas progresivas de los órganos hematopoyéticos y, en general, se caracteriza por una proliferación y desarrollo distorsionados de leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. La leucemia se clasifica, en general, clínicamente basándose en (1) la duración y el carácter de la enfermedad - aguda o crónica; (2) el tipo de célula implicado; mieloide (mielógena), linfoide (linfógena) o monocítica; y (3) el aumento o no aumento en el número de células aberrantes en la sangre - leucémica o aleucémica (subleucémica). Las leucemias a modo de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto o método proporcionado en el presente documento incluyen, por ejemplo, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de linfocitos T del adulto, leucemia aleucémica, una leucemia leucocitémica, leucemia basófila, leucemia de blastocitos, leucemia bovina, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutánea, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfógena, leucemia linfoide, leucemia de células de linfosarcoma, leucemia de mastocitos, leucemia de megacariocitos, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia de mieloblastos, leucemia mielocítica, leucemia granulocítica mieloide, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, leucemia plasmacítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica o leucemia de células no diferenciadas.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es sarcoma. El término "sarcoma" se refiere, en general, a un tumor que está constituido por una sustancia como el tejido conjuntivo embrionario y, en general, está compuesto por células estrechamente concentradas incorporadas en una sustancia fibrilar o homogénea. Los sarcomas que se pueden tratar con un compuesto o método proporcionado en el presente documento incluyen un condrosarcoma, fibrosarcoma, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abernethy, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, sarcoma cloroma, coriocarcinoma, sarcoma embrionario, sarcoma de tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma de estroma, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblastoico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado idiopático múltiple, sarcoma inmunoblástico de linfocitos B, linfoma, sarcoma inmunoblástico de linfocitos T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de célula de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma de mesenquimoma maligno, sarcoma parostal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma seroquístico, sarcoma sinovial o sarcoma telangiectásico.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es melanoma. El término "melanoma" se refiere a un tumor que surge del sistema de melanocitos de la piel y otros órganos. Los melanomas que se pueden tratar con un compuesto o método proporcionado en el presente documento incluyen, por ejemplo, melanoma acral lentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungueal o melanoma de extensión superficial.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es carcinoma. El término "carcinoma" se refiere a un nuevo crecimiento maligno constituido de células epiteliales que tienden a infiltrar los tejidos circundantes y dar lugar a metástasis. Los carcinomas a modo de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto o método proporcionado en el presente documento incluyen, por ejemplo, carcinoma tiroideo medular, carcinoma tiroideo medular familiar, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenoquístico, carcinoma quístico adenoide, carcinoma adenomatoso, carcinoma de la corteza suprarrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoescamosas, carcinoma broncoalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma coloide, comedocarcinoma, carcinoma del cuerpo, carcinoma cribriforme, carcinoma en coraza, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma canalicular, carcinoma durum, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma epidermoide, carcinoma epitelial adenoide, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcere, carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células de la granulosa, carcinoma de la matriz del pelo, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionario infantil, carcinoma in situ, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma medular, carcinoma mucinoso, carcinoma mucíparo, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucoso, carcinoma mucoso, carcinoma mixomatodes, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células pequeñas, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma espinocelular, carcinoma pultáceo, carcinoma de células renales de riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatodes, carcinoma schneideriano, carcinoma escirroso, carcinoma del escroto, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma simple, carcinoma de células pequeñas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esferoides, carcinoma de células del huso, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma en collar, carcinoma telangiectásico, carcinoma telangiectodes, carcinoma de células transitorias, carcinoma tuberoso, carcinoma tuberoso, carcinoma verrucoso o carcinoma velloso.

La presente invención también proporciona un compuesto de una cualquiera de los Ejemplos 1-152 o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la inmunidad. El método puede comprender administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de dichos compuestos. En algunas realizaciones, la enfermedad mediada por la inmunidad se selecciona de resistencia por trasplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestino delgado, extremidad, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedad injerto contra huésped causada por trasplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es enfermedad autoinmunitaria. Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad autoinmunitaria" se refiere a una enfermedad o afección en la que el sistema inmunitario de un sujeto tiene una respuesta inmunitaria aberrante contra una sustancia que no causa normalmente una respuesta inmunitaria en un sujeto sano. Los ejemplos de enfermedades autoinmunitarias que se pueden tratar con un compuesto, composición farmacéutica o método descrito en el presente documento incluyen encefalomielitis aguda diseminada (ADEM), leucoencefalitis aguda hemorrágica necrotizante, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípidos (APS), angioedema autoinmune, anemia aplásica autoinmune, disautonomía autoinmune, hepatitis autoinmune, hiperlipidemia autoinmune, inmunodeficiencia autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno (AIED), miocarditis autoinmune, ooforitis autoinmune, pancreatitis autoinmune, retinopatía autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune (ATP), enfermedad tiroidea autoinmune, urticaria autoinmune, neuropatías axonales o neuronales, enfermedad de Baló, enfermedad de Behcet, pénfigo ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Castleman, celiaquía, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), osteomielitis crónica multifocal recurrente (CRMO), síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial / penfigoide mucoso benigno, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogans, enfermedad de aglutininas frías, bloqueo auriculoventricular congénito, miocarditis de Coxsackie, enfermedad de CREST, crioglobulinemia esencial mixta, neuropatías desmielinizantes, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), lupus discoide, síndrome de Dressler, endometriosis, esofagitis eosinofílica, fascitis eosinofílica, eritema nodoso, encefalomielitis alérgica experimental, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangitis (GPA) (antiguamente llamada granulomatosis de Wegener), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, hipogammaglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), nefropatía de IgA, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, lipoproteínas inmunorreguladoras, miositis por cuerpos de inclusión, cistitis intersticial, artritis juvenil, diabetes juvenil (diabetes de tipo 1), miositis juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, conjuntivitis lignea, enfermedad por IgA lineal (LAD), lupus (SLE), enfermedad de Lyme, crónica, enfermedad de Meniere, poliangitis microscópica, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (MCTD), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica (Devic), neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos pediátricos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a Streptococcus), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, pars planitis (uveítis periférica), pénfigo, neuropatía periférica, encefalomielitis perivenosa, anemia perniciosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares autoinmunes de tipo I, II y III, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome de postinfarto de miocardio, síndrome postpericardiotomía, dermatitis por progesterona, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis psoriásica, fibrosis pulmonar idiopática, pioderma gangrenoso, aplasia pura de la serie roja, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, autoinmunidad del esperma y testicular, síndrome del hombre rígido, endocarditis subaguda bacteriana (SBE), síndrome de Susac, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, púrpura trombocitopénica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, diabetes de tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad indiferenciada de tejido conjuntivo (UCTD), uveítis, vasculitis, dermatosis vesiculobulosa, vitíligo o granulomatosis de Wegener (es decir, granulomatosis con poliangitis (GPA)).

La presente invención también proporciona un compuesto de uno cualquiera de los Ejemplos 1-152 o una sal, tautómero, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una afección senil. El método puede comprender administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de dichos compuestos. En ciertas realizaciones, la afección senil se selecciona de sarcopenia, atrofia de la piel, atrofia muscular progresiva, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, hipertensión arterial, disfunción eréctil, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular senil, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, reducida esperanza de vida, deterioro de la función renal y sordera parcial senil, incapacidad de movilidad relacionada con el envejecimiento (por ejemplo, fragilidad), deterioro cognitivo, demencia senil, deterioro de la memoria, rigidez de los tendones, disfunción cardíaca, tal como hipertrofia cardíaca y disfunción sistólica y diastólica, inmunosenescencia, cáncer, obesidad y diabetes.

En ciertas realizaciones, las composiciones o compuestos desvelados se pueden usar con respecto a la inmunosenescencia. La inmunosenescencia puede referirse a una disminución en la función inmunitaria que da como resultado una alteración de la respuesta inmunitaria, por ejemplo, al cáncer, vacunación, patógenos infecciosos, entre otros. Implica tanto a la capacidad del hospedador para responder a infecciones como al desarrollo de la memoria inmunitaria a largo plazo, especialmente por vacunación. La deficiencia inmunitaria es ubicua y se encuentra en tanto especies de larga vida como de corta en función de su edad con respecto a la esperanza de vida en vez del tiempo cronológico. Se considera un factor contribuyente importante al aumento de la frecuencia de morbilidad y mortalidad entre los ancianos. La inmunosenescencia no es un fenómeno de deterioro aleatorio, quizás parece que repite inversamente un patón evolutivo y la mayoría de los parámetros afectados por la inmunosenescencia parecen estar bajo el control genético. La inmunosenescencia también puede ser algunas veces concebida como resultado del desafío continuo de la exposición inevitable a una variedad de antígenos, tales como virus y bacterias. La inmunosenescencia es una afección multifactorial que conduce a muchos problemas de salud patológicamente significativos, por ejemplo, en la población de edad avanzada. Los cambios biológicos dependientes de la edad, tales como reducción de células madre hematopoyéticas, un aumento en linfocitos PD1+, una disminución en el número total de fagocitos y células NK y una disminución en la inmunidad humoral, contribuyen a la aparición de inmunosenescencia. En un aspecto, la inmunosenescencia se pueden medir en un individuo midiendo la longitud de los telómeros en células inmunitarias (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. N.º 5.741.677). La inmunosenescencia también se puede determinar documentando en un individuo un número inferior al normal de linfocitos T CD4 y/o CD8 intactos, repertorio de linfocitos T, el número de linfocitos T que expresan PD1, por ejemplo, un número inferior a normal de linfocitos T PD-1 negativos, o respuesta a la vacunación en un sujeto superior o igual a 65 años de edad. En ciertas realizaciones, la modulación selectiva de mTOR de ciertas poblaciones de linfocitos T puede mejorar la eficacia de una vacuna en la población en envejecimiento y potencia la eficacia de la inmunoterapia del cáncer. La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la inmunosenescencia que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos desvelados.

En ciertas realizaciones, una enfermedad que se puede tratar con un compuesto, composición farmacéutica o método descrito en el presente documento es rechazo de trasplante de órgano o tejido (por ejemplo, trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea; enfermedad injerto contra huésped), reestenosis, síndromes de hamartomas (por ejemplo, esclerosis tuberosa o enfermedad de Cowden), linfangioleiomiomatosis, retinitis pigmentosa, encefalomielitis, diabetes mellitus dependiente de insulina, lupus, dermatomiositis, artritis, enfermedades reumáticas, leucemia linfoblástica aguda resistente a esteroides, fibrosis, esclerodermia, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis quística, hipertensión pulmonar, esclerosis múltiple, síndrome de VHL, complejo de Carney, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de poliposis juvenil, síndrome de Birt-Hogg-Duke, cardiomiopatía hipertrófica familiar, síndrome de Wolf-Parkinson-White, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, demencias provocadas por mutaciones tau, ataxia espinocerebelosa de tipo 3, enfermedad de las neuronas motoras causada por mutaciones SOD1, lipofucinosis neuronal ceroidea / enfermedad de Batten (neurodegeneración pediátrica), degeneración macular húmeda, degeneración macular seca, atrofia muscular progresiva (atrofia, caquexia), miopatías (por ejemplo, enfermedad de Danon), infección bacteriana, infección vírica, M. tuberculosis, estreptococo del grupo A, VHS tipo I, infección por HIV, neurofibromatosis (por ejemplo, neurofibromatosis tipo 1) o síndrome de Peutz-Jeghers.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa. Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad neurodegenerativa" se refiere a una enfermedad o afección en la que se altera la función del sistema nervioso de un sujeto. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas que se pueden tratar con un compuesto, composición farmacéutica o método descrito en el presente documento incluyen enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia telangiectasia, enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), encefalopatía espongiforme bovina (BSE), enfermedad de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Huntington, demencia asociada al VIH, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe, kuru, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa de tipo 3), esclerosis múltiple, atrofia multisistémica, narcolepsia, neuroborreliosis, enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, esclerosis lateral primaria, enfermedades priónicas, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, degeneración combinada subaguda de médula espinal secundaria a anemia perniciosa, esquizofrenia, ataxia espinocerebelosa (múltiples tipos con características variables), atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski o tabes dorsal.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad metabólica. Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad metabólica" se refiere a una enfermedad o afección en la que se altera el metabolismo o sistema metabólico de un sujeto (por ejemplo, función de almacenamiento o utilización de energía). Los ejemplos de enfermedades metabólicas que se pueden tratar con un compuesto, composición farmacéutica o método descrito en el presente documento incluyen diabetes (por ejemplo, tipo I o tipo II), obesidad, síndrome metabólico, o una enfermedad mitocondrial (por ejemplo, disfunción de mitocondrias o función mitocondrial aberrante).

En ciertas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad fúngica. Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad fúngica" se refiere a una enfermedad o afección asociada a una infección por hongo del sujeto. Los ejemplos de enfermedades fúngicas que se pueden tratar con un compuesto, composición farmacéutica o método descrito en el presente documento incluyen infección con Mucor circinelloides, cigomicetos, Cryptococcus neoformans, Candida albicans, levadura y Saccharomyces cerevisiae, entre otros.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria. Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad inflamatoria" se refiere a una enfermedad o afección caracterizada por inflamación aberrante (por ejemplo, un aumento del nivel de inflamación en comparación con un control, tal como una persona sana que no padece una enfermedad). Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen lesión cerebral traumática, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia grave, diabetes juvenil, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjogren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pénfigo ampolloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Addison, vitíligo, asma, asma alérgica, acné vulgar, celiaquía, prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplante, cistitis intersticial, aterosclerosis y dermatitis atópica.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad cardiovascular. Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad cardiovascular" se refiere a una enfermedad o afección en la que se altera la función del sistema cardiovascular de un sujeto. Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares que se pueden tratar con un compuesto, composición farmacéutica o método descrito en el presente documento incluyen insuficiencia cardíaca congestiva; síndromes arritmogénicos (por ejemplo, taquicardia paroxística, retardada después de despolarizaciones, taquicardia ventricular, taquicardia súbita, arritmias inducidas por el ejercicio, síndromes de QT largo, o taquicardia bidireccional); trastornos tromboembólicos (por ejemplo, trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón); aterosclerosis; reestenosis; enfermedad arterial periférica; cirugía de injerto de revascularización coronaria; enfermedad de las arterias carótidas; arteritis; miocarditis; inflamación cardiovascular; inflamación vascular; enfermedad cardíaca coronaria (CHD); angina inestable (UA); angina inestable refractaria; angina estable (SA); angina estable crónica; síndrome coronario agudo (ACS); infarto de miocardio (primer o recurrente); infarto agudo de miocardio (AMI); infarto de miocardio; infarto de miocardio sin onda Q; infarto de miocardio sin STE; enfermedad de las arterias coronarias; enfermedad cardíaca isquémica; isquemia cardíaca; isquemia; muerte súbita isquémica; ataque isquémico transitorio; accidente cerebrovascular; enfermedad arterial oclusiva periférica; trombosis venosa; trombosis venosa profunda; tromboflebitis; embolia arterial; trombosis de las arterias coronarias; trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral; embolia renal; embolia pulmonar; trombosis (por ejemplo, asociada a válvulas prostéticas u otros implantes, catéteres permanentes, prótesis endovasculares, derivación cardiopulmonar, hemodiálisis); trombosis (por ejemplo, asociada a aterosclerosis, cirugía, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, hormonas o embarazo); o arritmias cardíacas (por ejemplo, arritmias supraventriculares, arritmias auriculares, aleteo auricular o fibrilación auricular).

También se describe en el presente documento un método de tratamiento de una enfermedad asociada a un nivel aberrante de actividad de mTOR en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. La enfermedad puede ser causada por una regulación por incremento de mTOR. El método puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en el presente documento. El método puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un modulador de mTOR (por ejemplo, inhibidor) como se ha descrito anteriormente).

También se describe una o más composiciones o compuestos como se describe en el presente documento para su uso como un medicamento. En realizaciones, el medicamento es útil para tratar una enfermedad causada por una regulación por incremento de mTOR. El uso puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en el presente documento. El uso puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un modulador de mTOR (por ejemplo, inhibidor) como se ha descrito anteriormente).

También se describe una o más composiciones o compuestos como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad causada por niveles aberrantes de actividad de mTORC1 en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. La enfermedad puede ser causada por una regulación por incremento de mTORC1. El uso puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en el presente documento. El uso puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un modulador de mTORC1 (por ejemplo, inhibidor) como se ha descrito anteriormente).

La regulación por incremento de mTOR puede dar como resultado un aumento de la cantidad de actividad de mTOR en comparación con niveles normales de actividad de mTOR en un sujeto particular o una población de sujetos sanos. El aumento de la cantidad de actividad de mTOR puede dar como resultado, por ejemplo, excesivas cantidades de proliferación celular, provocando así el estado de enfermedad.

El sujeto de tratamiento para la enfermedad es normalmente un mamífero. El mamífero tratado con el compuesto (por ejemplo, compuesto descrito en el presente documento, modulador de mTOR (por ejemplo, inhibidor)) puede ser un humano, humano no primate y/o mamífero no humano (por ejemplo, roedor, canino).

El medicamento puede ser útil para tratar un enfermedad asociada a la actividad de mTORC1 en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. El uso puede incluir administrar una o más composiciones o compuestos como se describe en el presente documento al sujeto.

En otro aspecto, se proporciona una o más composiciones o compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a la actividad de mTOR en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. En realizaciones, el uso puede incluir administrar una o más composiciones o compuestos como se describe en el presente documento, que incluyen realizaciones (por ejemplo, un aspecto, realización, ejemplo, tabla, figura o reivindicación) al sujeto.

En realizaciones, la enfermedad asociada a la actividad de mTOR o enfermedad asociada a niveles aberrantes de actividad de mTOR es cáncer. En realizaciones, la enfermedad asociada a la actividad de mTOR o enfermedad asociada a niveles aberrantes de actividad de mTOR es una enfermedad autoinmunitaria. En realizaciones, la enfermedad asociada a la actividad de mTOR o enfermedad asociada a niveles aberrantes de actividad de mTOR es una enfermedad inflamatoria. En realizaciones, la enfermedad asociada a la actividad de mTOR o enfermedad asociada a niveles aberrantes de actividad de mTOR es una enfermedad neurodegenerativa. En realizaciones, la enfermedad asociada a la actividad de mTOR o enfermedad asociada a niveles aberrantes de actividad de mTOR es una enfermedad metabólica. En realizaciones, la enfermedad asociada a la actividad de mTOR o enfermedad asociada a niveles aberrantes de actividad de mTOR es rechazo de trasplante. En realizaciones, la enfermedad asociada a la actividad de mTOR o enfermedad asociada a niveles aberrantes de actividad de mTOR es infección fúngica. En realizaciones, la enfermedad asociada a la actividad de mTOR o enfermedad asociada a niveles aberrantes de actividad de mTOR es una enfermedad cardiovascular.

En realizaciones, la enfermedad asociada a la actividad de mTOR o enfermedad asociada a niveles aberrantes de actividad de mTOR es envejecimiento. En realizaciones, la enfermedad asociada a la actividad de mTOR o enfermedad asociada a niveles aberrantes de actividad de mTOR es la muerte de una enfermedad senil. En realizaciones, la enfermedad asociada a la actividad de mTOR o enfermedad asociada a niveles aberrantes de actividad de mTOR es una afección senil. En ciertas realizaciones, la afección senil se selecciona del grupo que consiste en sarcopenia, atrofia de la piel, atrofia muscular progresiva, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, hipertensión arterial, disfunción eréctil, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular senil, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, reducida esperanza de vida, deterioro de la función renal y sordera parcial senil, incapacidad de movilidad relacionada con el envejecimiento (por ejemplo, fragilidad), deterioro cognitivo, demencia senil, deterioro de la memoria, rigidez de los tendones, disfunción cardíaca, tal como hipertrofia cardíaca y disfunción sistólica y diastólica, inmunosenescencia, cáncer, obesidad y diabetes. En ciertas realizaciones, la modulación selectiva de mTOR de ciertas poblaciones de linfocitos T puede mejorar la eficacia de una vacuna en la población en envejecimiento y potenciar la eficacia de la inmunoterapia del cáncer. La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la inmunosenescencia que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos desvelados.

En realizaciones, la enfermedad asociada a la actividad de mTOR o enfermedad asociada a niveles aberrantes de actividad de mTOR es el cáncer (por ejemplo, carcinomas, sarcomas, adenocarcinomas, linfomas, leucemias, cánceres sólidos, cánceres linfoides; cáncer de riñón, mama, pulmón, vejiga, colon, gastrointestinal, ovario, próstata, páncreas, estómago, cerebro, cabeza y cuello, piel, uterino, esófago, hígado; cáncer testicular, glioma, hepatocarcinoma, linfoma, que incluye linfoma linfoblástico agudo B, linfomas no Hodgkin (por ejemplo, linfomas de Burkitt, de células pequeñas y de células grandes), linfoma de Hodgkin, leucemia (incluyendo LMA, LLA y LMC), mieloma múltiple y cáncer de mama (por ejemplo, triple negative cáncer de mama).

En realizaciones, la enfermedad asociada a la actividad de mTOR o enfermedad asociada a niveles aberrantes de actividad de mTOR es encefalomielitis aguda diseminada (ADEM), leucoencefalitis aguda hemorrágica necrotizante, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípidos (APS), angioedema autoinmune, anemia aplásica autoinmune, disautonomía autoinmune, hepatitis autoinmune, hiperlipidemia autoinmune, inmunodeficiencia autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno (AIED), miocarditis autoinmune, ooforitis autoinmune, pancreatitis autoinmune, retinopatía autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune (ATP), enfermedad tiroidea autoinmune, urticaria autoinmune, neuropatías axonales o neuronales, enfermedad de Baló, enfermedad de Behcet, pénfigo ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Castleman, celiaquía, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), osteomielitis crónica multifocal recurrente (CRMO), síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial / penfigoide mucoso benigno, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogans, enfermedad de aglutininas frías, bloqueo auriculoventricular congénito, miocarditis de Coxsackie, enfermedad de CREST, crioglobulinemia esencial mixta, neuropatías desmielinizantes, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), lupus discoide, síndrome de Dressler, endometriosis, esofagitis

eosinofílica, fascitis eosinofílica, eritema nodoso, encefalomielitis alérgica experimental, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangitis (GPA) (antiguamente llamada granulomatosis de Wegener), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, hipogammaglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), nefropatía de IgA, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, lipoproteínas inmunorreguladoras, miositis por cuerpos de inclusión, cistitis intersticial, artritis juvenil, diabetes juvenil (diabetes de tipo 1), miositis juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, conjuntivitis lignea, enfermedad por IgA lineal (LAD), lupus (SLE), enfermedad de Lyme, crónica, enfermedad de Meniere, poliangitis microscópica, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (MCTD), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica (Devic), neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos pediátricos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a Streptococcus), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, pars planitis (uveítis periférica), pénfigo, neuropatía periférica, encefalomielitis perivenosa, anemia perniciosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares autoinmunes de tipo I, II y III, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome de postinfarto de miocardio, síndrome postpericardiotomía, dermatitis por progesterona, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis psoriásica, fibrosis pulmonar idiopática, pioderma gangrenoso, aplasia pura de la serie roja, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, autoinmunidad del esperma y testicular, síndrome del hombre rígido, endocarditis subaguda bacteriana (SBE), síndrome de Susac, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, púrpura trombocitopénica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, diabetes de tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad indiferenciada de tejido conjuntivo (UCTD), uveítis, vasculitis, dermatosis vesiculobulosa, vitíligo, granulomatosis de Wegener (es decir, granulomatosis con poliangitis (GPA)), lesión cerebral traumática, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia grave, diabetes juvenil, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjogren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pénfigo ampolloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Addison, vitíligo, asma, asma alérgica, acné vulgar, celiaquía, prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplante, cistitis intersticial, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia telangiectasia, enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), encefalopatía espongiforme bovina (BSE), enfermedad de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Huntington, demencia asociada al VIH, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe, kuru, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa de tipo 3), esclerosis múltiple, atrofia multisistémica, narcolepsia, neuroborreliosis, enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, esclerosis lateral primaria, enfermedades priónicas, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, degeneración combinada subaguda de médula espinal secundaria a anemia perniciosa, esquizofrenia, ataxia espinocerebelosa (múltiples tipos con características variables), atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, tabes dorsal, diabetes (por ejemplo, tipo I o tipo II), obesidad, síndrome metabólico, una enfermedad mitocondrial (por ejemplo, disfunción de mitocondrias o función mitocondrial aberrante), infección fúngica, rechazo de trasplante, o una enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva; síndromes arritmogénicos (por ejemplo, taquicardia paroxística, retardada después de despolarizaciones, taquicardia ventricular, taquicardia súbita, arritmias inducidas por el ejercicio, síndromes de QT largo, o taquicardia bidireccional); trastornos tromboembólicos (por ejemplo, trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón); aterosclerosis; reestenosis; enfermedad arterial periférica; cirugía de injerto de revascularización coronaria; enfermedad de las arterias carótidas; arteritis; miocarditis; inflamación cardiovascular; inflamación vascular; enfermedad cardíaca coronaria (CHD); angina inestable (UA); angina inestable refractaria; angina estable (SA); angina estable crónica; síndrome coronario agudo (ACS); infarto de miocardio (primer o recurrente); infarto agudo de miocardio (AMI); infarto de miocardio; infarto de miocardio sin onda Q; infarto de miocardio sin STE; enfermedad de las arterias coronarias; enfermedad cardíaca isquémica; isquemia cardíaca; isquemia; muerte súbita isquémica; ataque isquémico transitorio; accidente cerebrovascular; enfermedad arterial oclusiva periférica; trombosis venosa; trombosis venosa profunda; tromboflebitis; embolia arterial; trombosis de las arterias coronarias; trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral; embolia renal; embolia pulmonar; trombosis (por ejemplo, asociada a válvulas prostéticas u otros implantes, catéteres permanentes, prótesis endovasculares, derivación cardiopulmonar, hemodiálisis); trombosis (por ejemplo, asociada a aterosclerosis, cirugía, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, hormonas o embarazo); o arritmias cardíacas (por ejemplo, arritmias supraventriculares, arritmias auriculares, aleteo auricular o fibrilación auricular).

También se describe un método de tratamiento de una enfermedad que incluye administrar una cantidad eficaz de una o más composiciones o compuestos como se describe en el presente documento. También se describe una o

más composiciones o compuestos como se describe en el presente documento para su uso como un medicamento (por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad). En un aspecto se proporciona una o más composiciones o compuestos como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, que incluye administrar una cantidad eficaz de una o más composiciones o compuestos como se describe en el presente documento). En realizaciones, la enfermedad es el cáncer. En realizaciones, la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria. En realizaciones, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria. En realizaciones, la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa. En realizaciones, la enfermedad es una enfermedad metabólica. En realizaciones, la enfermedad es infección fúngica. En realizaciones, la enfermedad es rechazo de trasplante. En realizaciones, la enfermedad es una enfermedad cardiovascular.

En realizaciones, la enfermedad es cáncer (por ejemplo, carcinomas, sarcomas, adenocarcinomas, linfomas, leucemias, cánceres sólidos, cánceres linfoides; cáncer de riñón, mama, pulmón, vejiga, colon, ovario, próstata, páncreas, estómago, cerebro, cabeza y cuello, piel, uterino, esófago, hígado; cáncer testicular, glioma, hepatocarcinoma, linfoma, que incluye linfoma linfoblástico agudo B, linfomas no Hodgkin (linfomas de Burkitt, de células pequeñas y de células grandes), linfoma de Hodgkin, leucemia (incluyendo LMA, LLA y LMC), mieloma múltiple y cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo).

En realizaciones, la enfermedad es encefalomielitis aguda diseminada (ADEM), leucoencefalitis aguda hemorrágica necrotizante, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípidos (APS), angioedema autoinmune, anemia aplásica autoinmune, disautonomía autoinmune, hepatitis autoinmune, hiperlipidemia autoinmune, inmunodeficiencia autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno (AIED), miocarditis autoinmune, ooforitis autoinmune, pancreatitis autoinmune, retinopatía autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune (ATP), enfermedad tiroidea autoinmune, urticaria autoinmune, neuropatías axonales o neuronales, enfermedad de Baló, enfermedad de Behcet, pénfigo ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Castleman, celiaquía, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), osteomielitis crónica multifocal recurrente (CRMO), síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial / penfigoide mucoso benigno, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogans, enfermedad de aglutininas frías, bloqueo auriculoventricular congénito, miocarditis de Coxsackie, enfermedad de CREST, crioglobulinemia esencial mixta, neuropatías desmielinizantes, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), lupus discoide, síndrome de Dressler, endometriosis, esofagitis eosinofílica, fascitis eosinofílica, eritema nodoso, encefalomielitis alérgica experimental, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangitis (GPA) (antiguamente llamada granulomatosis de Wegener), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, hipogammaglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), nefropatía de IgA, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, lipoproteínas inmunorreguladoras, miositis por cuerpos de inclusión, cistitis intersticial, artritis juvenil, diabetes juvenil (diabetes de tipo 1), miositis juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, conjuntivitis lignea, enfermedad por IgA lineal (LAD), lupus (SLE), enfermedad de Lyme, enfermedad de Meniere, poliangitis microscópica, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (MCTD), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica (Devic), neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos pediátricos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a Streptococcus), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, pars planitis (uveítis periférica), pénfigo, neuropatía periférica, encefalomielitis perivenosa, anemia perniciosa, síndrome de POEMS, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares autoinmunes de tipo I, II y III, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome de postinfarto de miocardio, síndrome postpericardiotomía, dermatitis por progesterona, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis psoriásica, fibrosis pulmonar idiopática, pioderma gangrenoso, aplasia pura de la serie roja, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, autoinmunidad del esperma y testicular, síndrome del hombre rígido, endocarditis subaguda bacteriana (SBE), síndrome de Susac, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, púrpura trombocitopénica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, diabetes de tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad indiferenciada de tejido conjuntivo (UCTD), uveítis, vasculitis, dermatosis vesiculobulosa, vitíligo, granulomatosis de Wegener (es decir, granulomatosis con poliangitis (GPA)), lesión cerebral traumática, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia grave, diabetes juvenil, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pénfigo ampolloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Addison, vitíligo, asma, asma alérgica, acné vulgar, celiaquía, prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplante, cistitis intersticial, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia telangiectasia, enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), encefalopatía espongiforme bovina (BSE), enfermedad de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal,

síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Huntington, demencia asociada al VIH, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe, kuru, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa de tipo 3), esclerosis múltiple, atrofia multisistémica, narcolepsia, neuroborreliosis, enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, esclerosis lateral primaria, enfermedades priónicas, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, degeneración combinada subaguda de médula espinal secundaria a anemia perniciosa, esquizofrenia, ataxia espinocerebelosa (múltiples tipos con características variables), atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, tabes dorsal, diabetes (por ejemplo, tipo I o tipo II), obesidad, síndrome metabólico, una enfermedad mitocondrial (por ejemplo, disfunción de mitocondrias o función mitocondrial aberrante), infección fúngica, rechazo de trasplante, o una enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva; síndromes arritmogénicos (por ejemplo, taquicardia paroxística, retardada después de despolarizaciones, taquicardia ventricular, taquicardia súbita, arritmias inducidas por el ejercicio, síndromes de QT largo, o taquicardia bidireccional); trastornos tromboembólicos (por ejemplo, trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón); aterosclerosis; reestenosis; enfermedad arterial periférica; cirugía de injerto de revascularización coronaria; enfermedad de las arterias carótidas; arteritis; miocarditis; inflamación cardiovascular; inflamación vascular; enfermedad cardíaca coronaria (CHD); angina inestable (UA); angina inestable refractaria; angina estable (SA); angina estable crónica; síndrome coronario agudo (ACS); infarto de miocardio (primer o recurrente); infarto agudo de miocardio (AMI); infarto de miocardio; infarto de miocardio sin onda Q; infarto de miocardio sin STE; enfermedad de las arterias coronarias; enfermedad cardíaca isquémica; isquemia cardíaca; isquemia; muerte súbita isquémica; ataque isquémico transitorio; accidente cerebrovascular; enfermedad arterial oclusiva periférica; trombosis venosa; trombosis venosa profunda; tromboflebitis; embolia arterial; trombosis de las arterias coronarias; trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral; embolia renal; embolia pulmonar; trombosis (por ejemplo, asociada a válvulas prostéticas u otros implantes, catéteres permanentes, prótesis endovasculares, derivación cardiopulmonar, hemodiálisis); trombosis (por ejemplo, asociada a aterosclerosis, cirugía, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, hormonas o embarazo); o arritmias cardíacas (por ejemplo, arritmias supraventriculares, arritmias auriculares, aleteo auricular o fibrilación auricular). En realizaciones, la enfermedad es una enfermedad poliquística. En realizaciones, la enfermedad es enfermedad renal poliquística. En realizaciones, la enfermedad es estenosis. En realizaciones, la enfermedad es reestenosis. En realizaciones, la enfermedad es proliferación de la neoíntima. En realizaciones, la enfermedad es hiperplasia de la neoíntima.

En otro aspecto, se proporciona una o más composiciones o compuestos desvelados en el presente documento para su uso en el tratamiento de envejecimiento en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. En realizaciones, el uso puede incluir administrar una o más composiciones o compuestos como se describe en el presente documento, que incluyen realizaciones (por ejemplo, un aspecto, realización, ejemplo, tabla, figura o reivindicación) al sujeto.

En otro aspecto, se proporciona una o más composiciones o compuestos para su uso en prolongar la esperanza de vida o inducir la longevidad en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. En realizaciones, el uso puede incluir administrar una o más composiciones o compuestos como se describe en el presente documento, que incluyen realizaciones (por ejemplo, un aspecto, realización, ejemplo, tabla, figura o reivindicación) al sujeto.

En un aspecto, se proporciona una o más composiciones o compuestos como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad poliquística en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. La enfermedad poliquística puede ser enfermedad renal poliquística. El uso puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en el presente documento. El uso puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un modulador de mTOR (por ejemplo, inhibidor) como se ha descrito anteriormente).

En un aspecto, se proporciona una o más composiciones o compuestos como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento de estenosis en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. La estenosis puede ser reestenosis. El uso puede incluir administrar al sujeto una o más composiciones o compuestos descritos en el presente documento. En realizaciones, la una o más composiciones o compuestos se administran en una prótesis endovascular que eluye fármaco. El uso puede incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones o compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un modulador de mTOR (por ejemplo, inhibidor) como se ha descrito anteriormente).

En realizaciones, la enfermedad es una enfermedad descrita en el presente documento y el compuesto es un compuesto descrito en el presente documento y la composición es una composición descrita en el presente documento.

Métodos de modulación de mTOR

En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento son inhibidores más selectivos de mTORC1 frente a mTORC2. En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento son inhibidores más selectivos de mTORC2 frente a mTORC1. En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento no presentan diferencia de selectividad entre mTORC1 y mTORC2.

En el presente documento también se desvela un método de modulación de la actividad de mTORC1 en un sujeto en necesidad del mismo, que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El método puede incluir inhibir la actividad de mTORC1. El método puede incluir inhibir la actividad de mTORC1 y no inhibir la actividad de mTORC2.

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

También se describe un método de modulación de la actividad de mTORC2 en un sujeto en necesidad del mismo, que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El método puede incluir inhibir la actividad de mTORC2. El método puede incluir inhibir la actividad de mTORC2 y no inhibir la actividad de mTORC1.

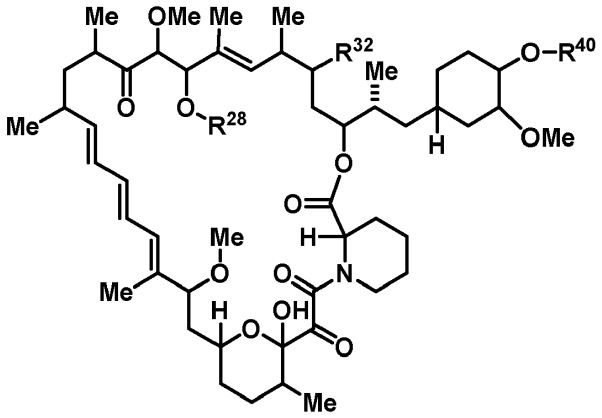
El método puede incluir inhibir la actividad de mTORC2 más que inhibir la actividad de mTORC1. El método puede incluir inhibir la actividad de mTORC2 al menos 1,1 veces más que inhibir la actividad de mTORC1 (por ejemplo, al menos 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,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

En algunas realizaciones, mTOR es en una célula. En algunas realizaciones, la célula es una célula de mamífero, tal como una célula humana. La célula se pueden aislar *in vitro,* formar parte de un tejido *in vitro,* o puede formar parte de un organismo.

Divulgaciones adicionales

En el presente documento también se desvelan Compuestos I-1 a I-59, Realizaciones I-60 a I-71, Compuestos II-1 a II-71 y Realizaciones II-72 a II-83, del siguiente modo:

Compuesto I-1. Un compuesto de la fórmula I:



(I)

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

R^{32} es -H, =O o $-OR^3$;

R^{28} es -H o $-C(=Z^1)-R^{28a}$;

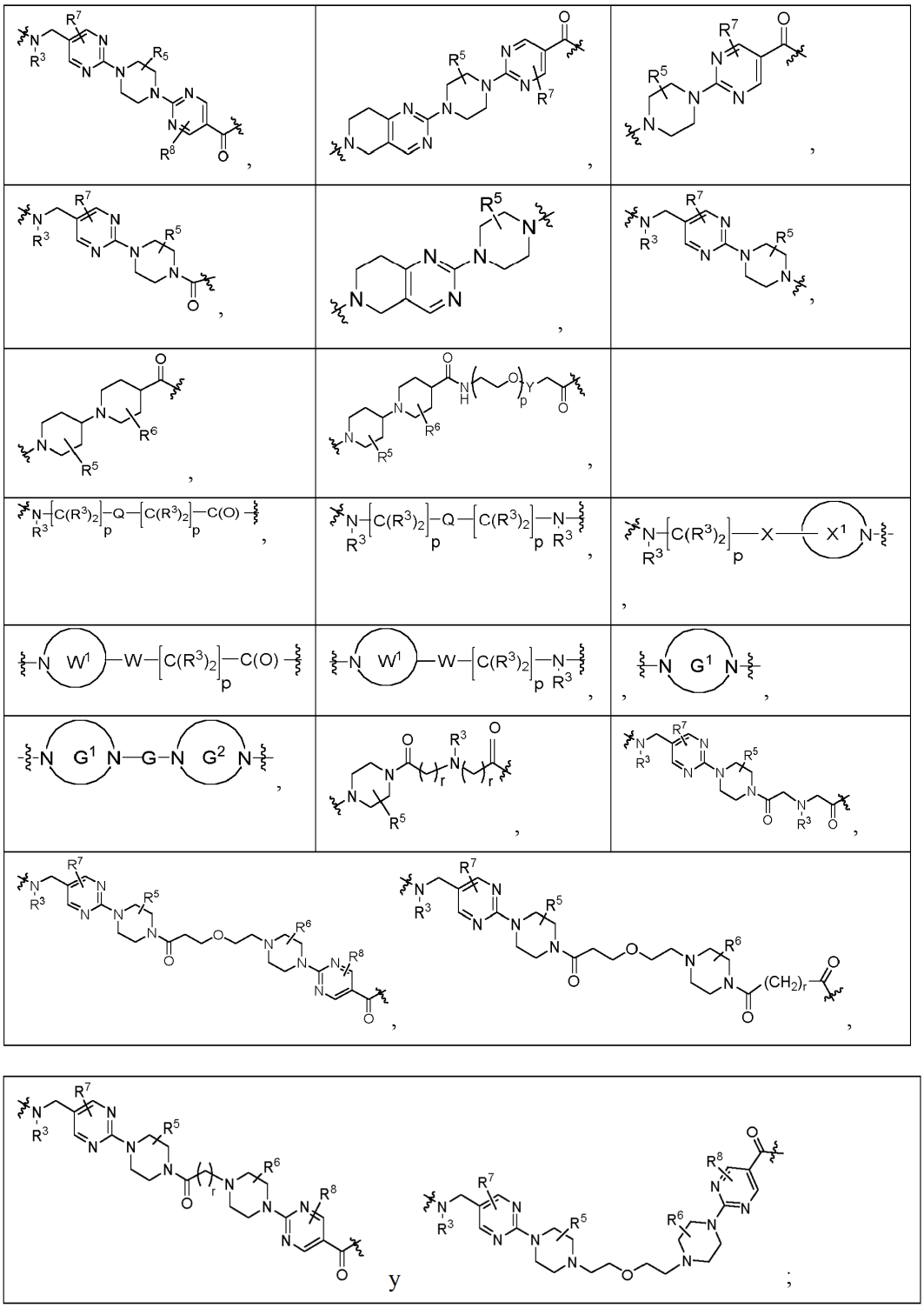
R^{40} es -H o $-C(=Z^1)-R^{40a}$;

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

Z^1 es O o S;

R^{28a} y R^{40a} son independientemente $-A^1-L^1-A^2-B$; $-A^1-A^2-B$; $--L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$; -O-alquilo (C_1-C_6); o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de $-NO_2$ y halógeno;

A^1 y A^2 están independientemente ausentes o se seleccionan de



en donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como está dibujado, está unido a $-C(=Z^1)-$ o L^2; y en donde el enlace en el lado derecho del resto A^2, como está dibujado, está unido a B o L^3;

cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

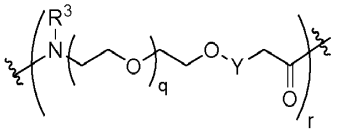
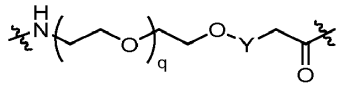
cada X^1 es un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

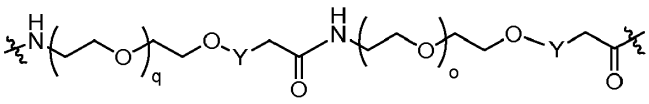
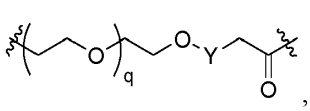
cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

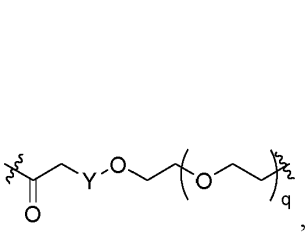
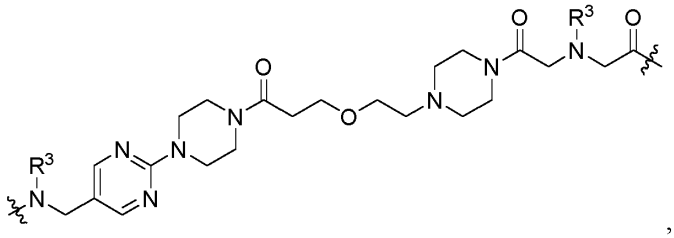
cada W^1 es un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

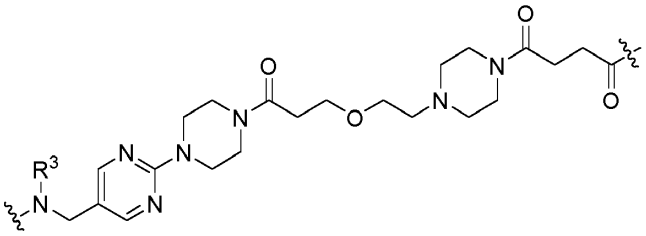
cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

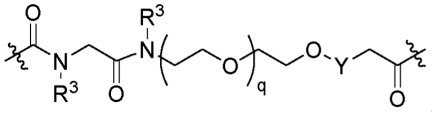
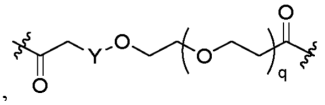
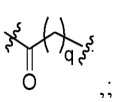
cada G^1 y G^2 son independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno; L^1 se selecciona de


,

,

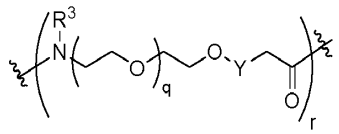
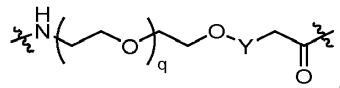

,

,

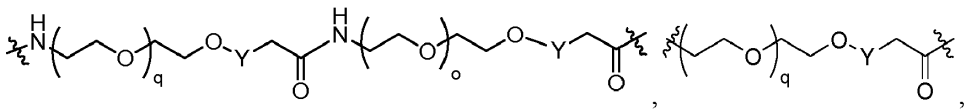

,

,

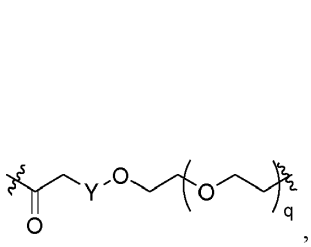
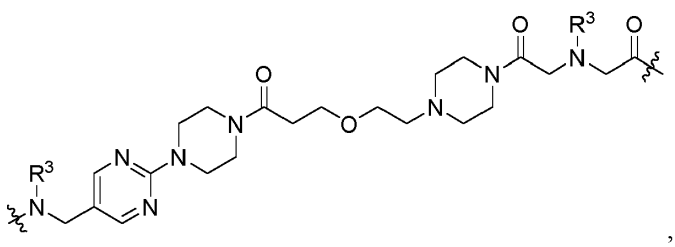
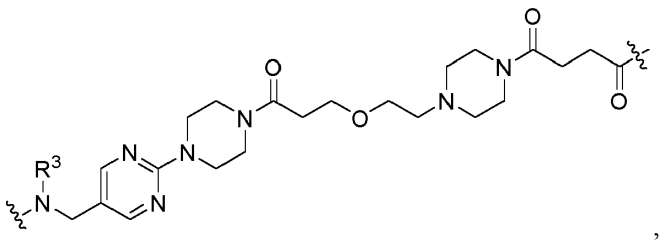
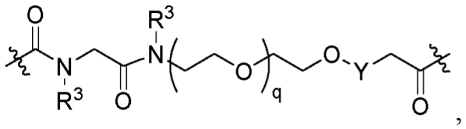
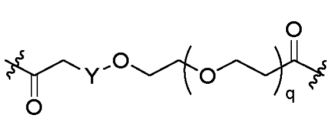
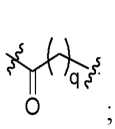

,


,

y

,;

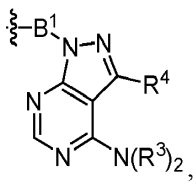
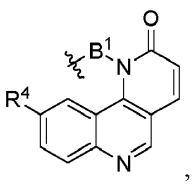
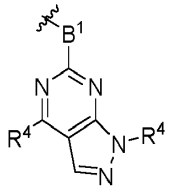
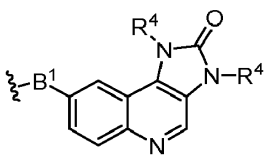
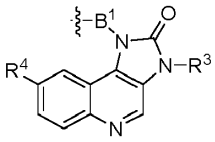
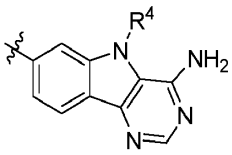
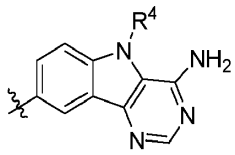
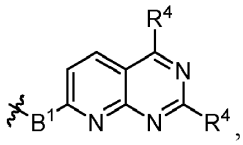
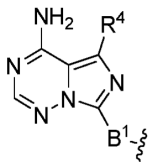
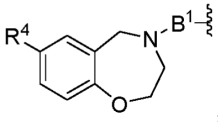
L^2 y L^3 están independientemente ausentes o se seleccionan de


,

,


,

,

,

,

,

,

y

;

B se selecciona de


,

,

,

,

,

,

,

,

y

;

B^1 se selecciona de

-§–

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-,

-§–

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-arileno (C_6-C_{10})-$(C(R^3)_2)_n$-,

-§-

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-,

-§-

arileno (C_6-C_{10})-,

-§-

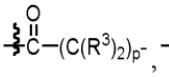
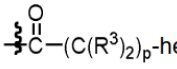
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-,

-§-

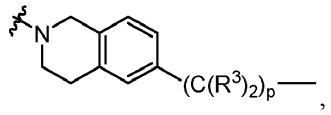
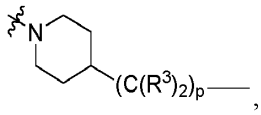
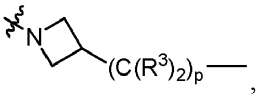
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,

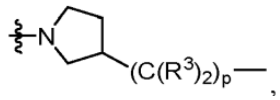
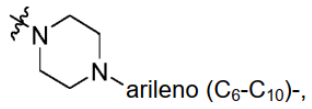
-§-

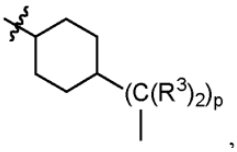
heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,

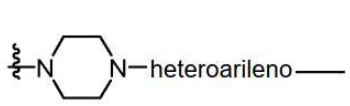

,


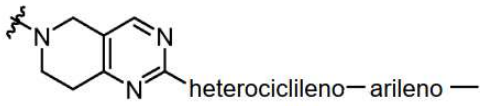
,


,

,

,


,


,

,





y

-§-

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-C(O) -, en donde el enlace

-§-

en el lado izquierdo de B^1, como está dibujado, está unido a A^2, L^3 o L^1; y en donde el heteroarileno, heterociclileno y arileno se sustituyen opcionalmente con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o hidroxilo;

cada R^3 es independientemente H o alquilo (C_1-C_6);

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

cada R^5 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^6 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^7 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -C(O)OR^3 o -N(R^3)$_2$, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con -N(R^3)$_2$ o -OR^3;

cada R^8 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -C(O)OR^3 o -N(R^3)$_2$, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con -N(R^3)$_2$ o -OR^3;

cada Y es independientemente C(R^3)$_2$ o un enlace;

cada n es independientemente un número de uno a 12;

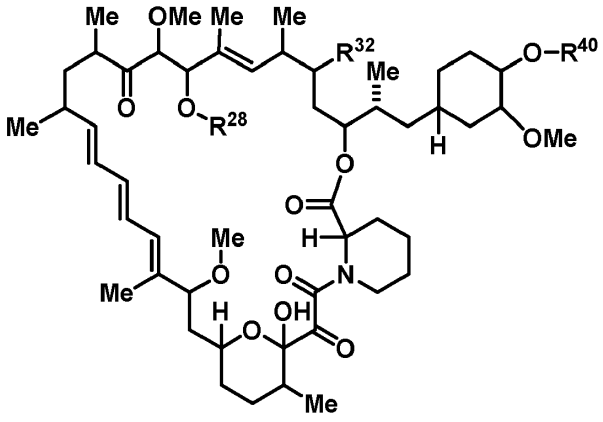
cada o es independientemente un número de cero a 30;

cada p es independientemente un número de cero a 12;

cada q es independientemente un número de cero a 30; y

cada r es independientemente un número de uno a 6.

Compuesto I-2. Un compuesto de la fórmula II:



(II)

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

R^{32} es -H, =O o -OR^3;

R^{28} es -H o -C(=Z^1)-R^{28a};

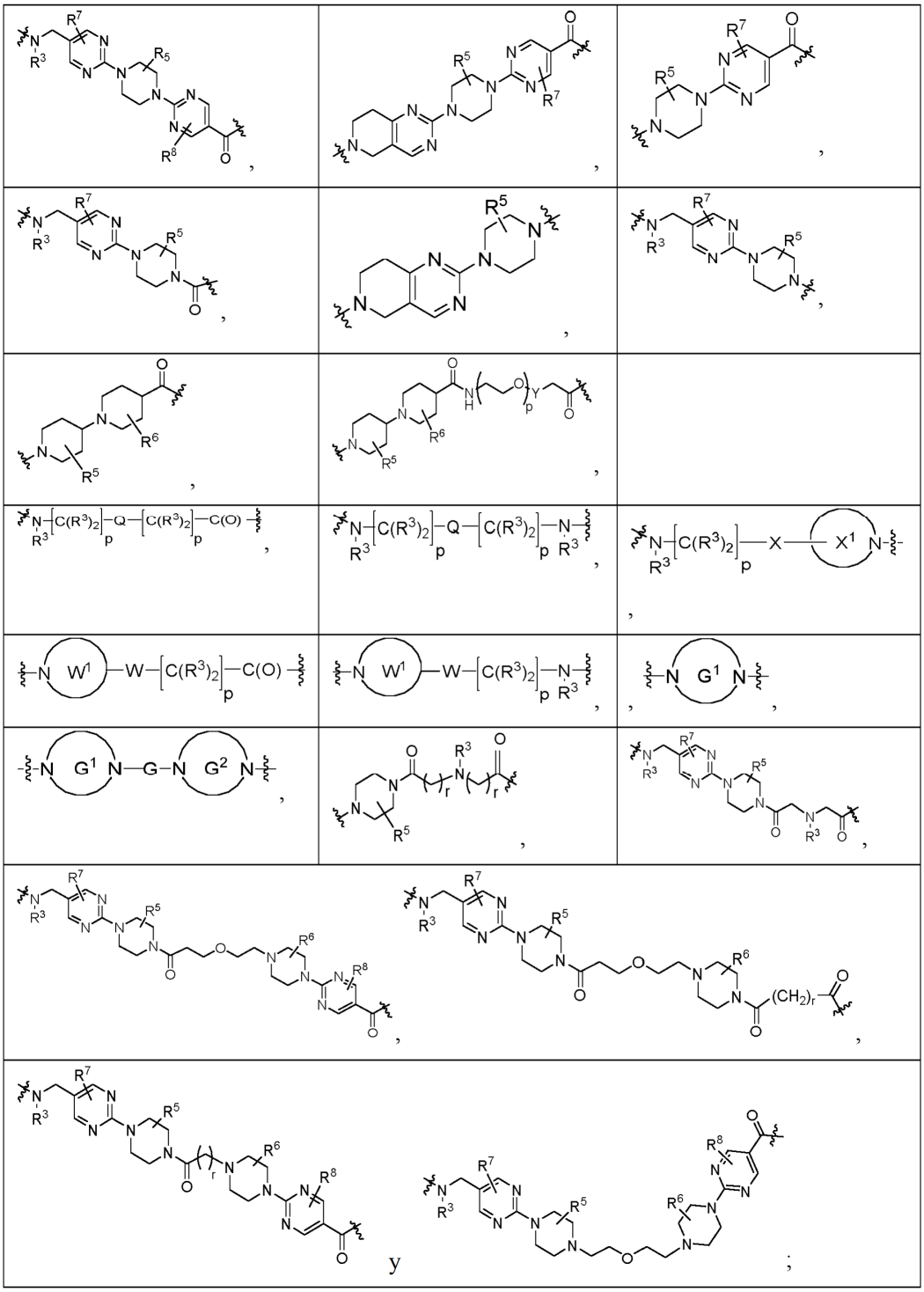
R^{40} es -H o -C(=Z^1)-R^{40a};

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

Z^1 es O o S;

R^{28a} y R^{40a} son independientemente -A^1-L^1-A^2-B; -A^1-A^2-B; -O-alquilo (C_1-C_6); o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de -NO_2 y halógeno;

A^1 y A^2 están independientemente ausentes o se seleccionan de



en donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como está dibujado, está unido a -C(=Z^1)-; y en donde el enlace en el lado derecho del resto A^2, como está dibujado, está unido a B;

cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

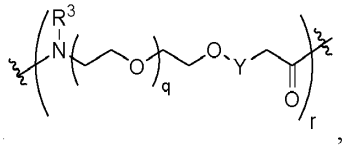
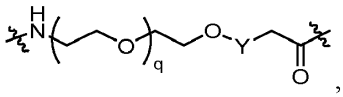
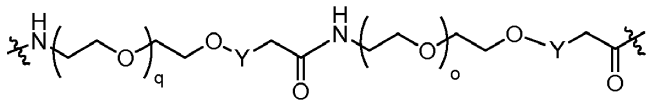
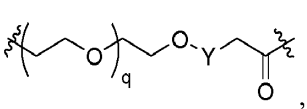
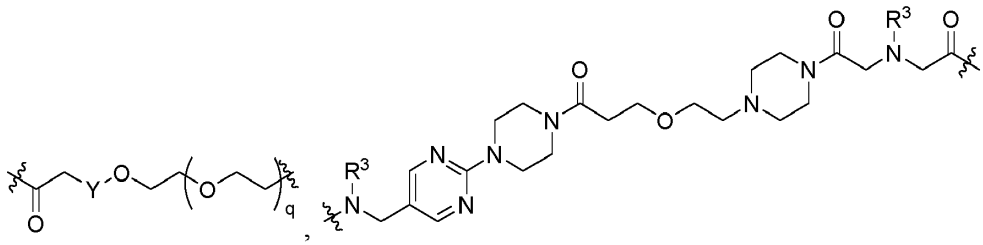
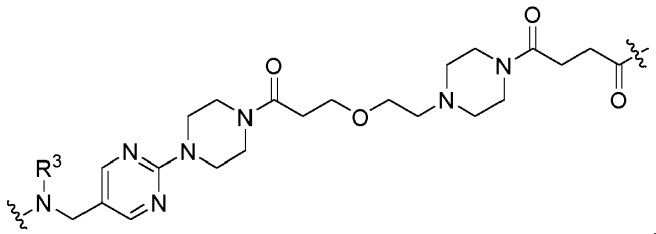
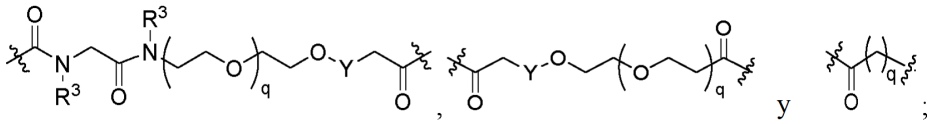
cada X^1 es un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada W^1 es un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

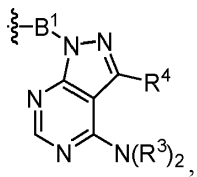
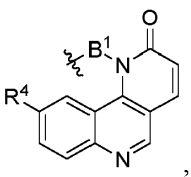
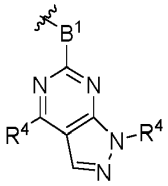
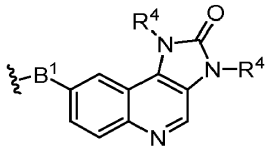
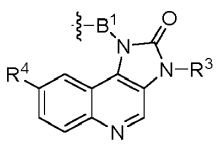
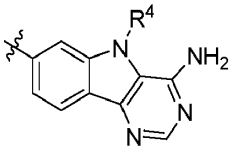
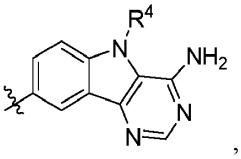
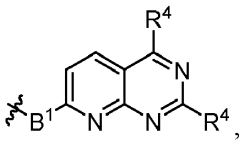
cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

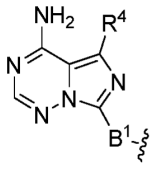
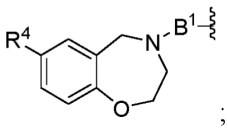
cada G^1 y G^2 son independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno; L^1 se selecciona de


,

,

,

,

,

,

y

;

B se selecciona de


,

,

,

,

,

,

,

,

 y  ;

B^1 se selecciona de

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-arileno (C_6-C_{10})-$(C(R^3)_2)_n$-,

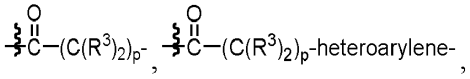
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-,

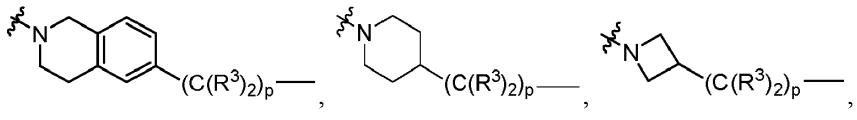
arileno (C_6-C_{10})-,

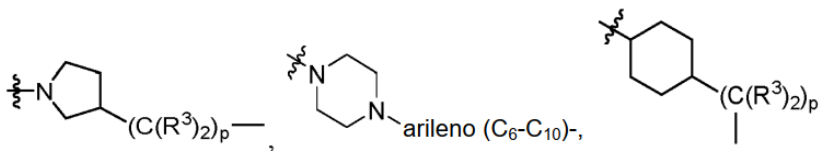
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-,

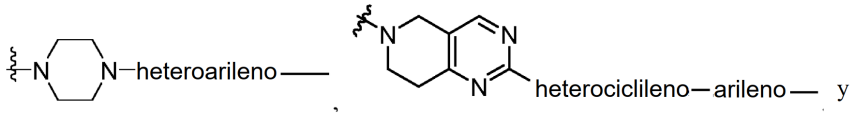
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,

heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,







 y

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-C(O) -, en donde el enlace

en el lado izquierdo de B^1, como está dibujado, está unido a A^2 o L^1; y en donde el heteroarileno, heterociclileno y arileno se sustituyen opcionalmente con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o hidroxilo;

cada R^3 es independientemente H o alquilo (C_1-C_6);

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

cada R^5 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^6 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^7 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^8 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada Y es independientemente $C(R^3)_2$ o un enlace;

cada n es independientemente un número de uno a 12;

cada o es independientemente un número de cero a 30;

cada p es independientemente un número de cero a 12;

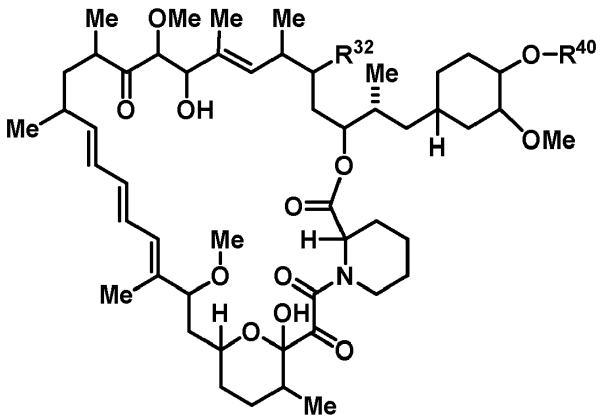
cada q es independientemente un número de cero a 30; y

cada r es independientemente un número de uno a 6.

Compuesto I-3. Compuesto I-1 o I-2, en donde R^{32} es =O.

Compuesto I-4. Compuesto I-1 o I-2, en donde R^{32} es -OR^3.

Compuesto I-5. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-4, en donde los compuestos se representan por la estructura de la fórmula I-40:



(I-40)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Compuesto I-6. Compuesto I-5, en donde Z^1 es O.

Compuesto I-7. Compuesto I-5, en donde Z^1 es S.

Compuesto I-8. Uno cualquiera de los Compuestos I-5 a I-7, en donde R^{40a} es -A^1-L^1-A^2-B, en donde A^1 y A^2 están ausentes.

Compuesto I-9. Uno cualquiera de los Compuestos I-5 a I-7, en donde R^{40a} es -A^1-L^1-A^2-B, en donde A^2 está ausente.

Compuesto I-10. Uno cualquiera de los Compuestos I-5 a I-7, en donde R^{40a} es -A^1-L^1-A^2-B, en donde A^1 está ausente.

Compuesto I-11. Uno cualquiera de los Compuestos I-5 a I-7, en donde R^{40a} es -A^1-L^1-A^2-B.

Compuesto I-12. Uno cualquiera de los Compuestos I-5 a I-7, en donde R^{40a} es -A^1-A^2-B.

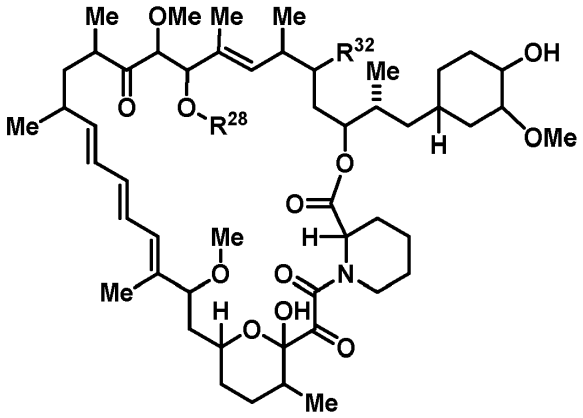
Compuesto I-13. Uno cualquiera de los Compuestos I-5 a I-7, en donde R^{40a} es -L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B, en donde L^2 y A^1 están ausentes.

Compuesto I-14. Uno cualquiera de los Compuestos I-5 a I-7, en donde R^{40a} es -L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B, en donde L^2 está ausente.

Compuesto I-15. Uno cualquiera de los Compuestos I-5 a I-7, en donde R^{40a} es --L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B, en donde L^3 está ausente.

Compuesto I-16. Uno cualquiera de los Compuestos I-5 a I-7, en donde R^{40a} es -O-alquilo (C_1-C_6) o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de -NO_2 y halógeno.

Compuesto I-17. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-4, en donde los compuestos se representan por la estructura de la fórmula I-28:



(I-28)

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Compuesto I-18. Compuesto I-17, en donde Z^1 es O.

Compuesto I-19. Compuesto I-17, en donde Z^1 es S.

Compuesto I-20. Uno cualquiera de los Compuestos I-17 a I-19, en donde R^{28a} es -A^1-L^1-A^2-B, en donde A^1 y A^2 están ausentes.

Compuesto I-21. Uno cualquiera de los Compuestos I-17 a I-19, en donde R^{28a} es -A^1-L^1-A^2-B, en donde A^2 está ausente.

Compuesto I-22. Uno cualquiera de los Compuestos I-17 a I-19, en donde R^{28a} es -A^1-L^1-A^2-B, en donde A^1 está ausente.

Compuesto I-23. Uno cualquiera de los Compuestos I-17 a I-19, en donde R^{28a} es -A^1-L^1-A^2-B.

Compuesto I-24. Uno cualquiera de los Compuestos I-17 a I-19, en donde R^{28a} es -A^1-A^2-B.

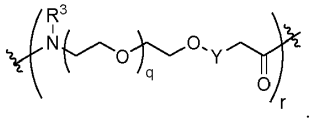
Compuesto I-25. Uno cualquiera de los Compuestos I-17 a I-19, en donde R^{28a} es -L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B, en donde L^2 y A^1 están ausentes.

Compuesto 1-26. Uno cualquiera de los Compuestos I-17 a I-19, en donde R^{28a} es -L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B, en donde L^2 está ausente.

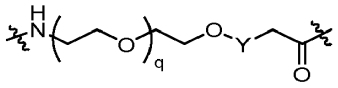
Compuesto I-27. Uno cualquiera de los Compuestos I-17 a I-19, en donde R^{28a} es --L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B, en donde L^3 está ausente.

Compuesto I-28. Uno cualquiera de los Compuestos I-17 a I-19, en donde R^{28a} es -O-alquilo (C_1-C_6) o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de -NO_2 y halógeno.

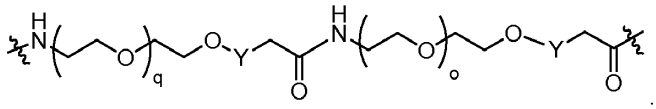
Compuesto I-29. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-11, I-13 a I-15, I-17 a I-23, y I-25 a I-27, en donde L^1 es



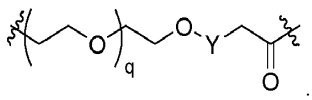
Compuesto I-30. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-11, I-13 a I-15, I-17 a I-23, y I-25 a I-27, en donde L^1 es



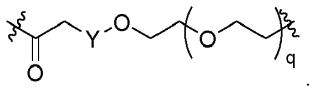
Compuesto I-31. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-11, I-13 a I-15, I-17 a I-23, y I-25 a I-27, en donde L^1 es



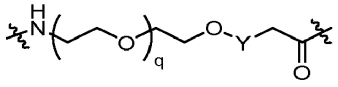
Compuesto I-32. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-11, I-13 a I-15, I-17 a I-23, y I-25 a I-27, en donde L^1 es



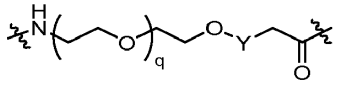
Compuesto I-33. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-11, I-13 a I-15, I-17 a I-23, y I-25 a I-27, en donde L^1 es



Compuesto I-34. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-15, I-17 a I-19, y I-27, en donde L^2 es

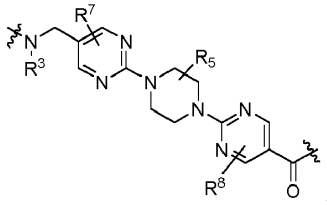


Compuesto I-35. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-13 a I-14, I-17 a I-19, y I-25 a I-26, en donde L^3 es

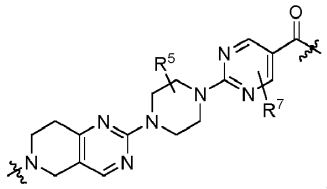


Compuesto I-36. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-8, I-10, I-13, I-17 a I-19, I-20, I-22, I-25 y I-29 a 1-35, en donde A^1 está ausente.

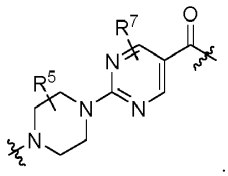
Compuesto I-37. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, 1-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a 1-35, en donde A^1 es



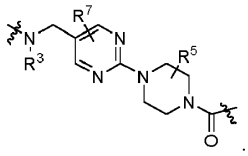
Compuesto I-38. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, 1-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a 1-35, en donde A^1 es



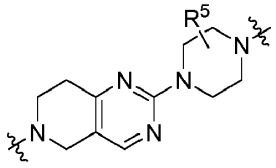
Compuesto I-39. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, 1-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a 1-35, en donde A^1 es



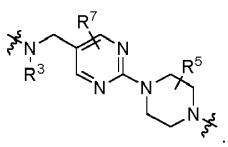
Compuesto I-40. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, 1-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a 1-35, en donde A^1 es



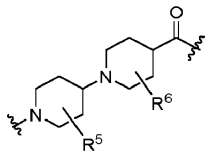
Compuesto I-41. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, 1-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a 1-35, en donde A^1 es



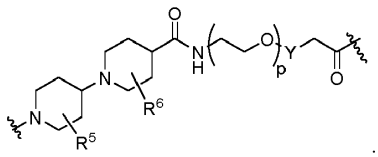
Compuesto I-42. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, 1-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a 1-35, en donde A^1 es



Compuesto I-43. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, 1-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a 1-35, en donde A^1 es.

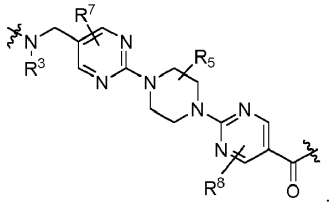


Compuesto I-44. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-9, I-11 a I-12, I-14 a I-15, 1-17 a I-19, I-21, I-23 a I-24, I-26 a I-27, y I-29 a 1-35, en donde A^1 es

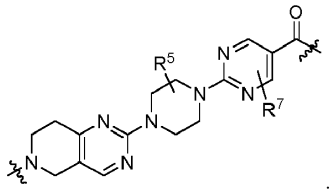


Compuesto I-45. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-9, I-17 a I-21, y I-29 a I-44, en donde A^2 está ausente.

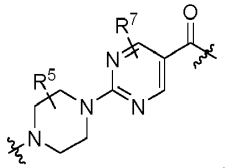
Compuesto I-46. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44,en donde A^2 es



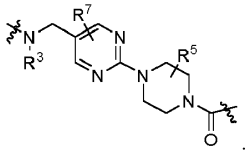
Compuesto I-47. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44,en donde A^2 es



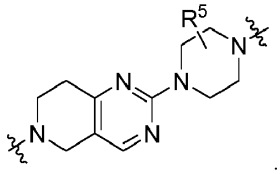
Compuesto I-48. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44,en donde A^2 es



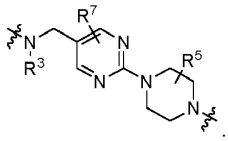
Compuesto I-49. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44,en donde A^2 es



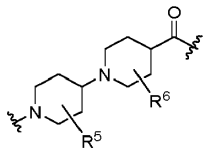
Compuesto I-50. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44,en donde A^2 es.



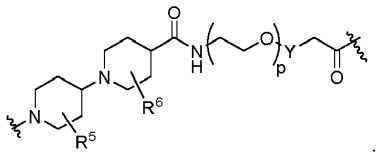
Compuesto I-51. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44,en donde A^2 es



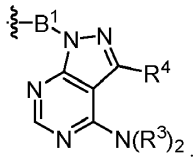
Compuesto I-52. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44,en donde A^2 es.



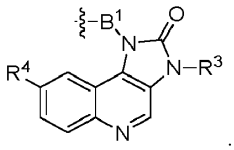
Compuesto I-53. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-7, I-10 a I-15, I-17 a I-19, I-22 a I-27 y I-29 a I-44,en donde A^2 es



Compuesto I-54. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-53, en donde B es



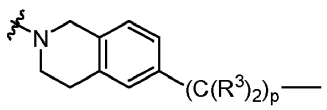
Compuesto I-55. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-53, en donde B es



Compuesto I-56. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-53, en donde B^1 es

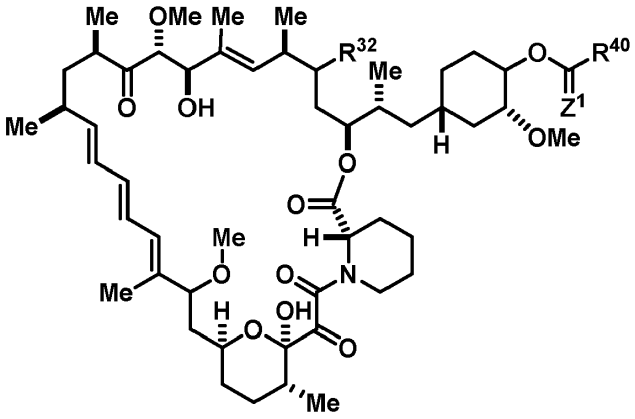
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-.

Compuesto I-57. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-53, en donde B^1 es

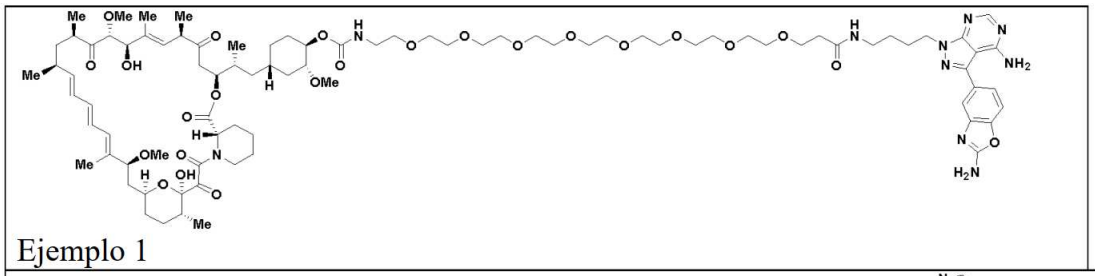


Compuesto I-58. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-57, en donde R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$, $-OR^3$, halógeno, alquilo (C_1-C_6), -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo, -alquileno (C_1-C_6)-CN o $-C(O)NR^3$-heteroarilo.

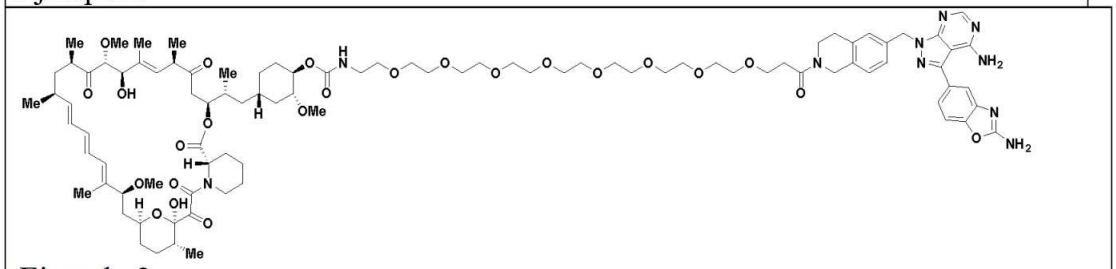
Compuesto I-59. Uno cualquiera de los Compuestos I-1 a I-58, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



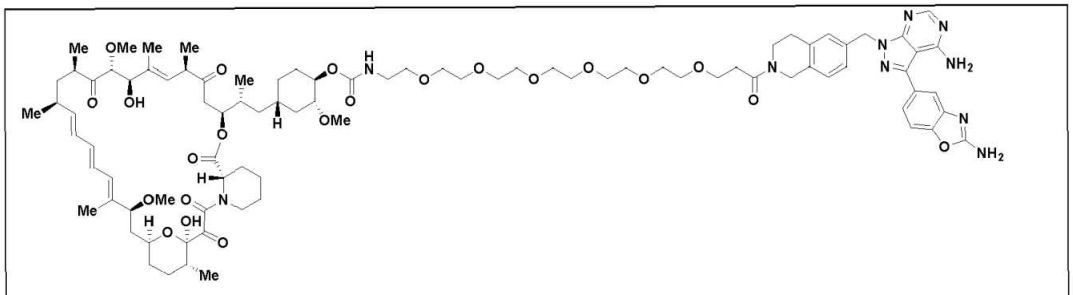
Realización I-60. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



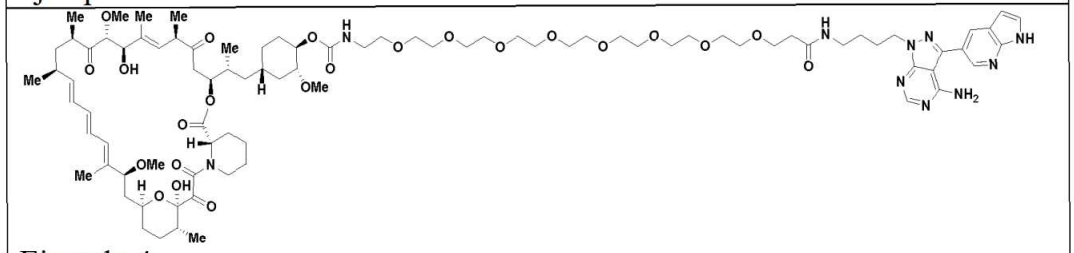
Ejemplo 1



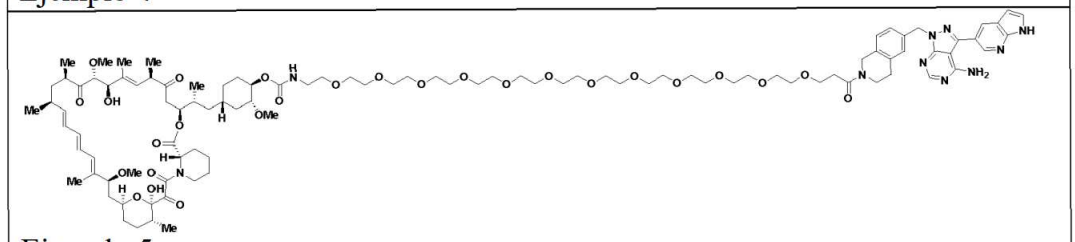
Ejemplo 2



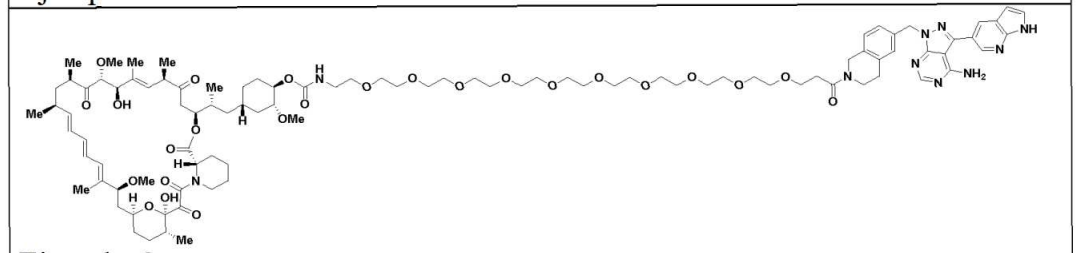
Ejemplo 3



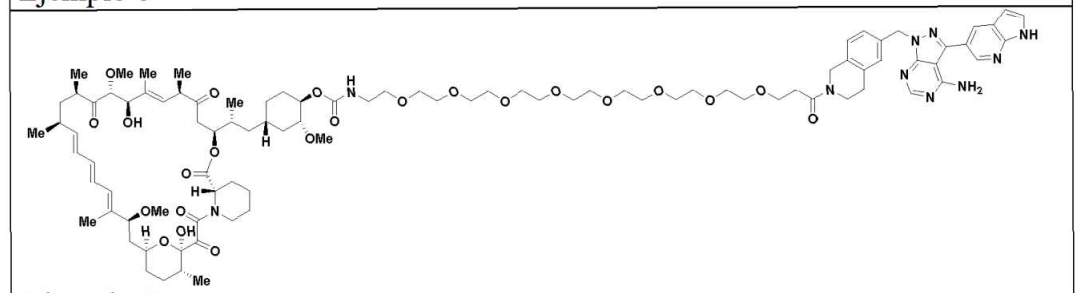
Ejemplo 4



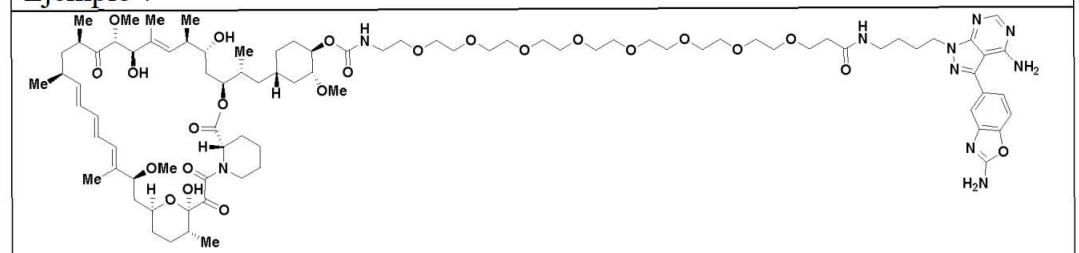
Ejemplo 5



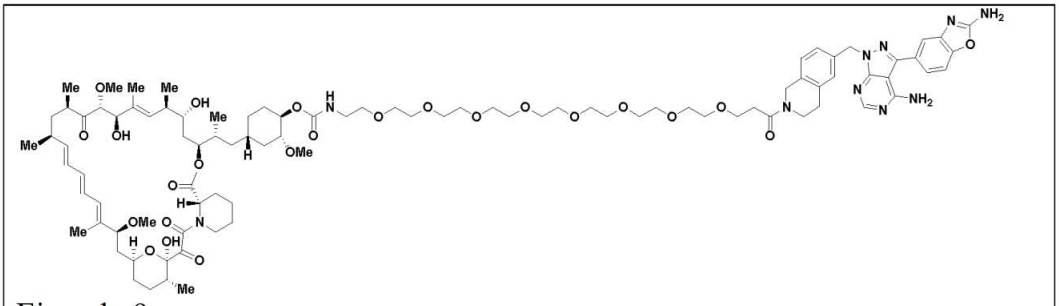
Ejemplo 6



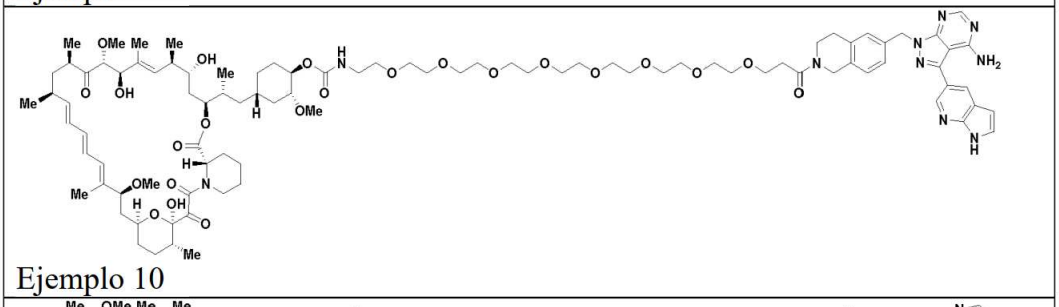
Ejemplo 7



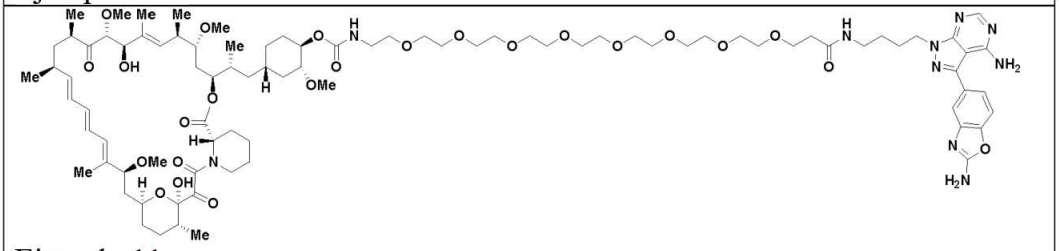
Ejemplo 8



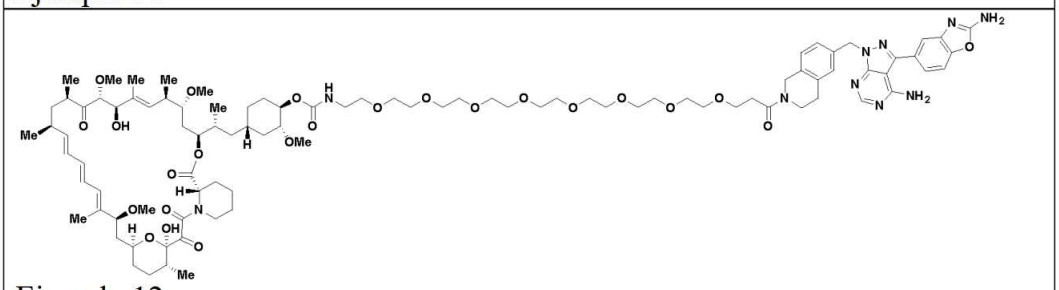
Ejemplo 9



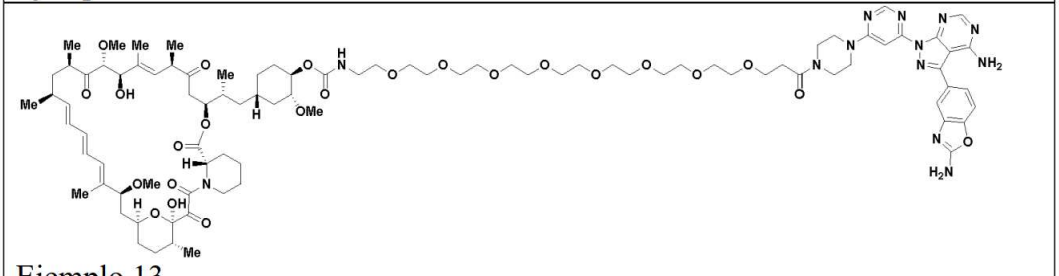
Ejemplo 10



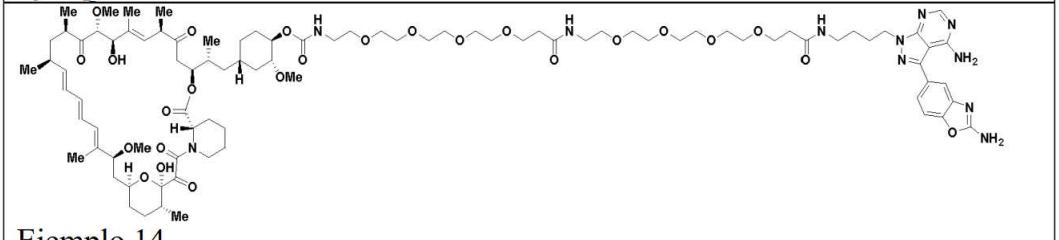
Ejemplo 11



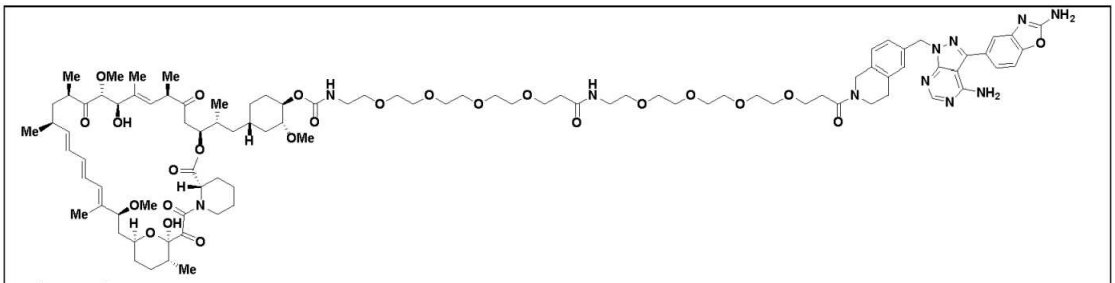
Ejemplo 12



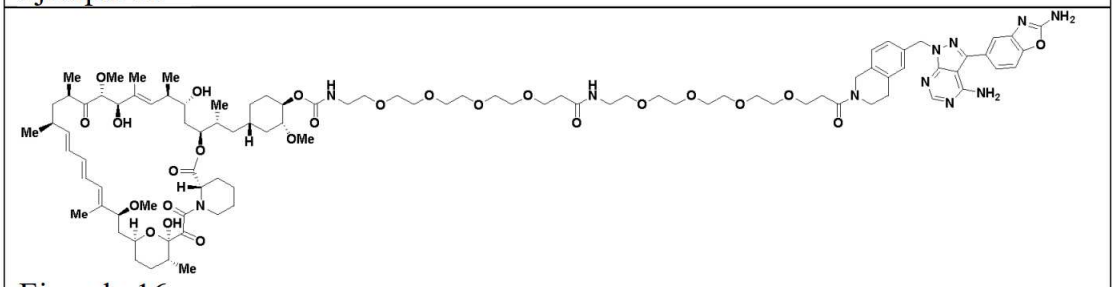
Ejemplo 13



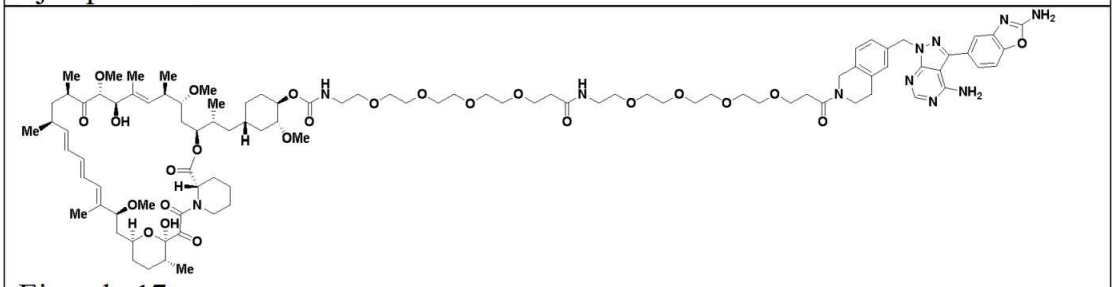
Ejemplo 14



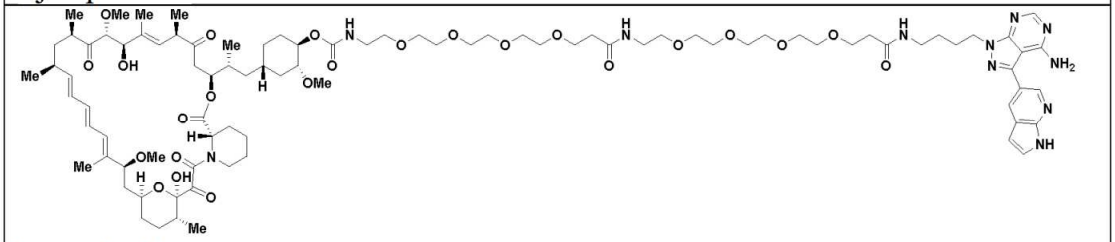
Ejemplo 15



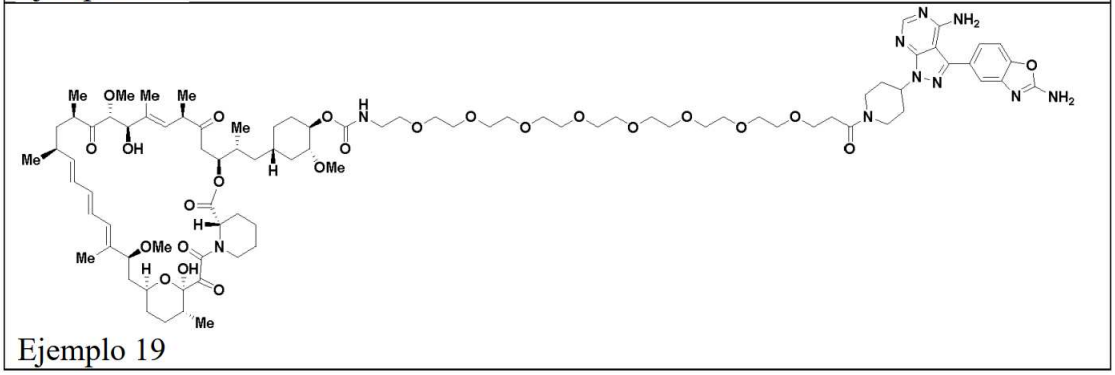
Ejemplo 16



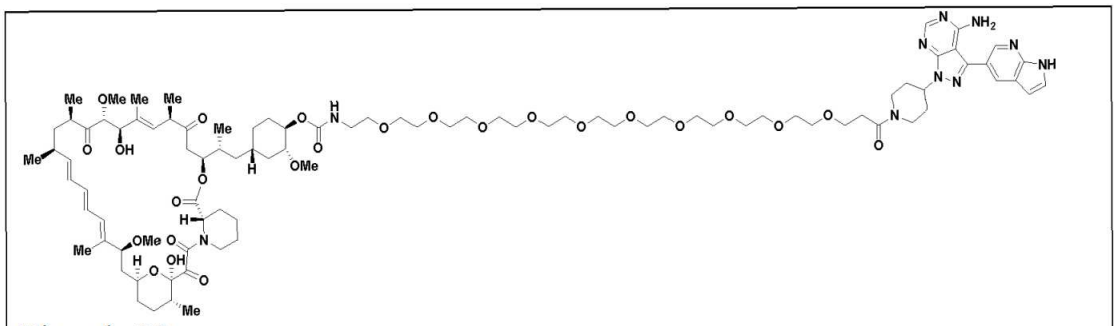
Ejemplo 17



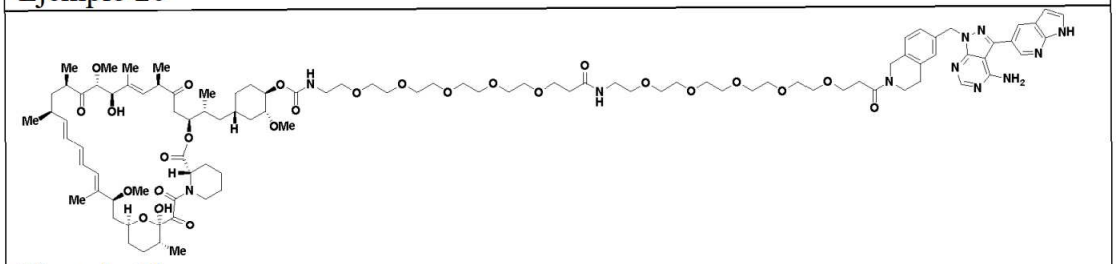
Ejemplo 18



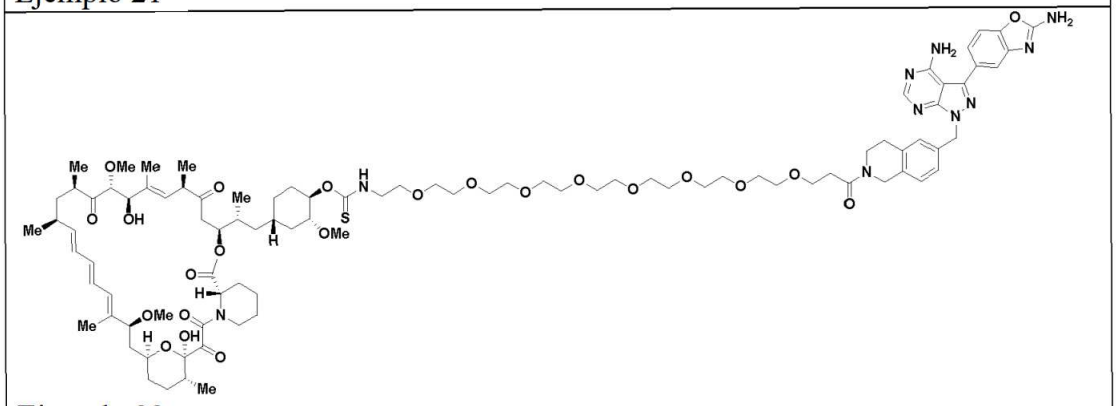
Ejemplo 19



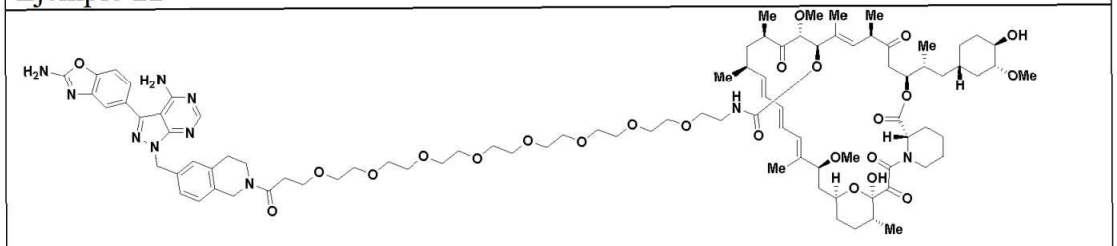
Ejemplo 20



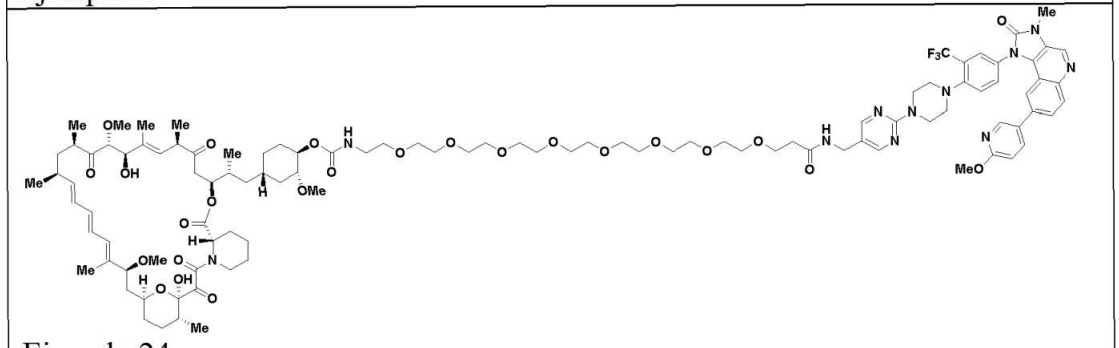
Ejemplo 21



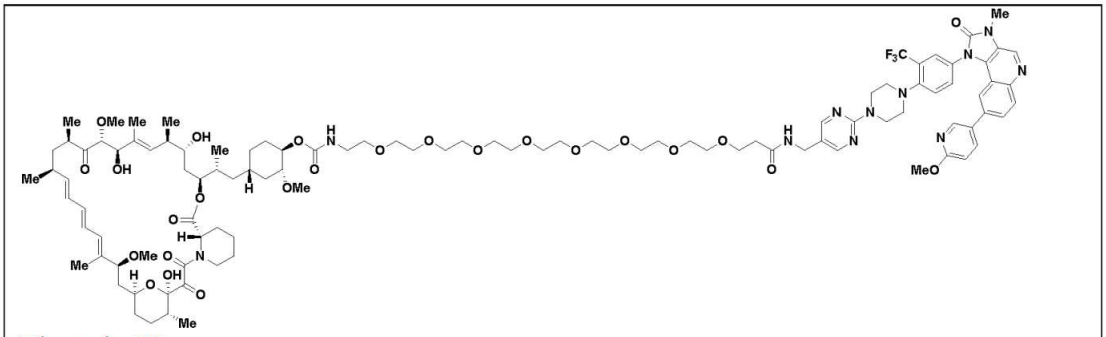
Ejemplo 22



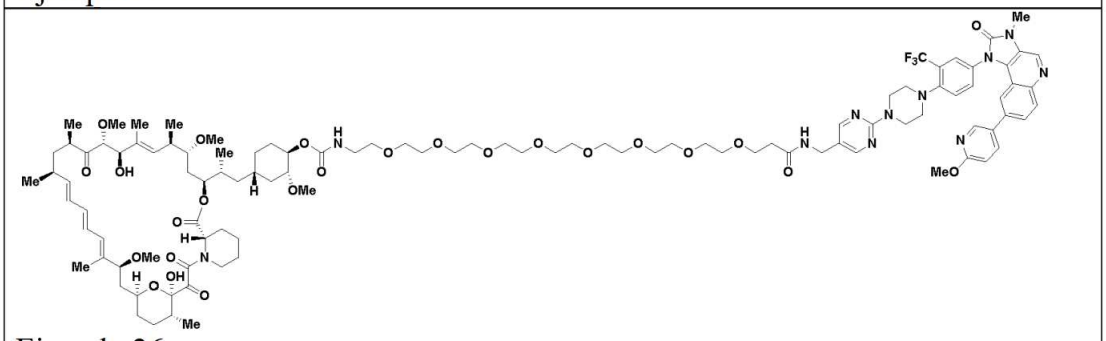
Ejemplo 23



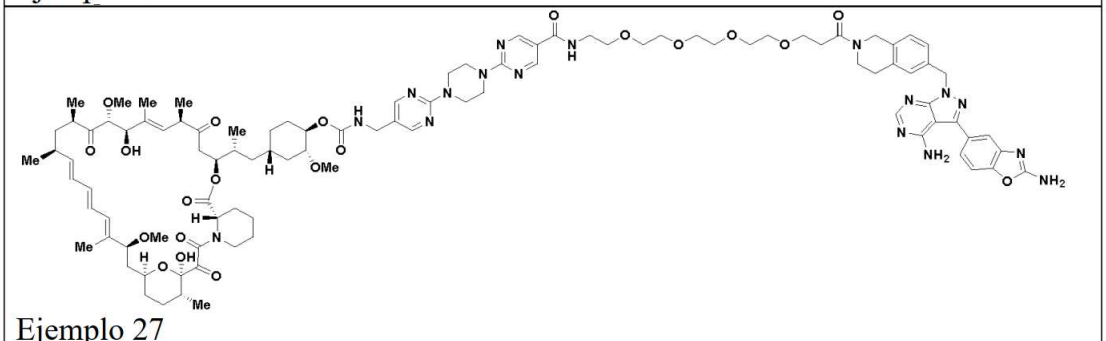
Ejemplo 24



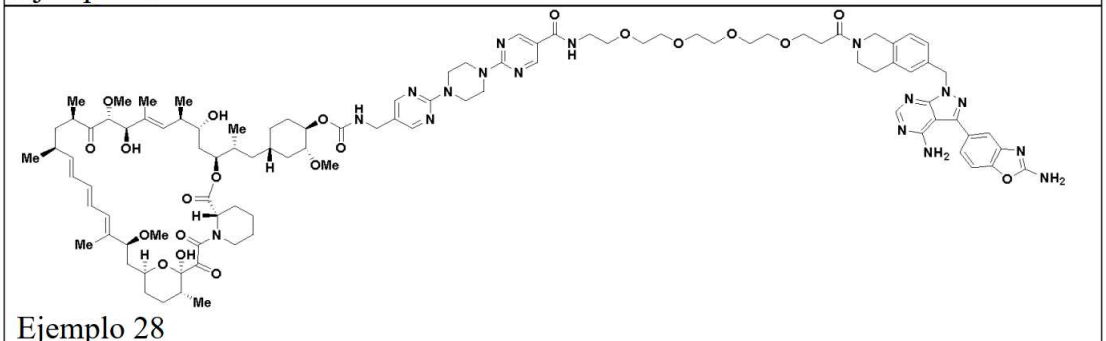
Ejemplo 25



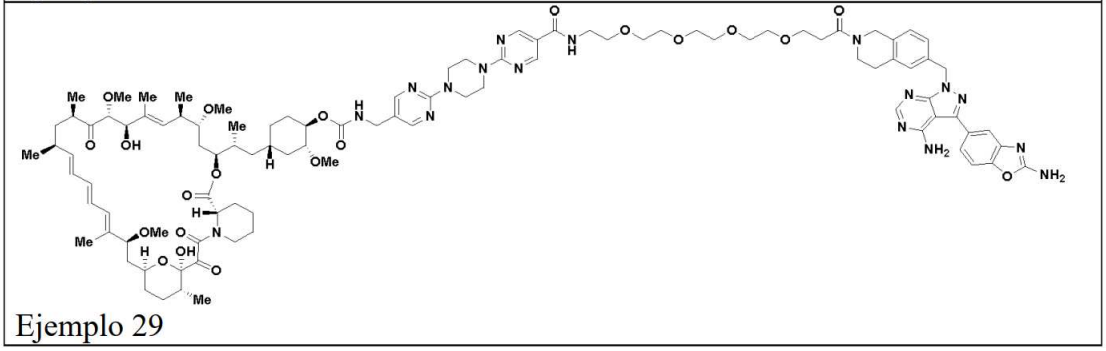
Ejemplo 26



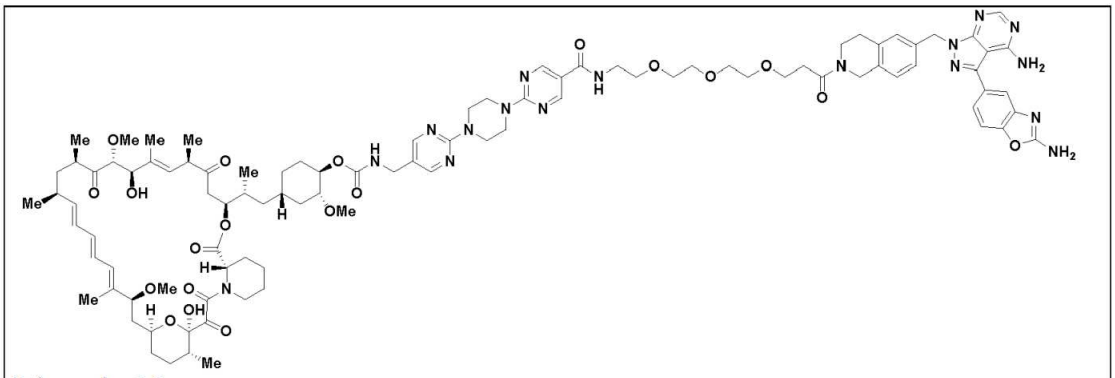
Ejemplo 27



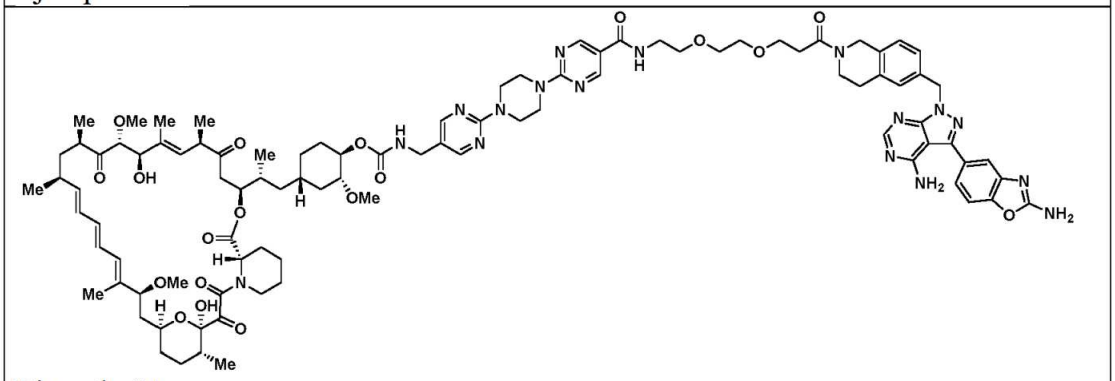
Ejemplo 28



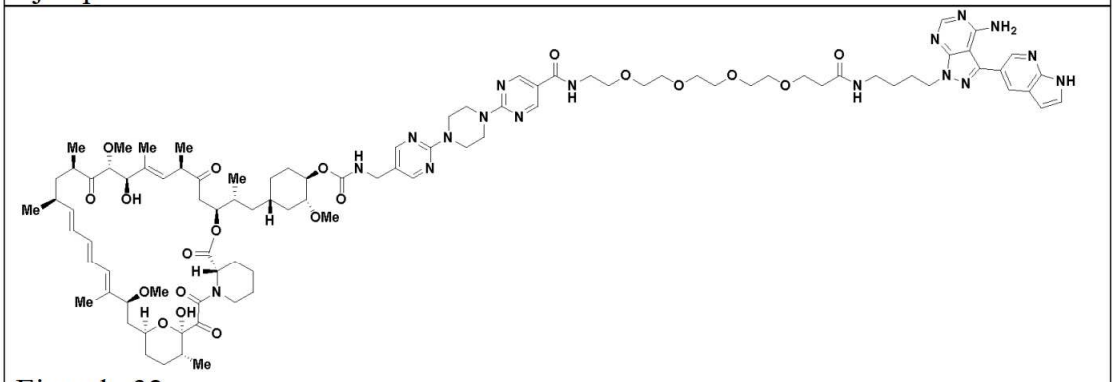
Ejemplo 29



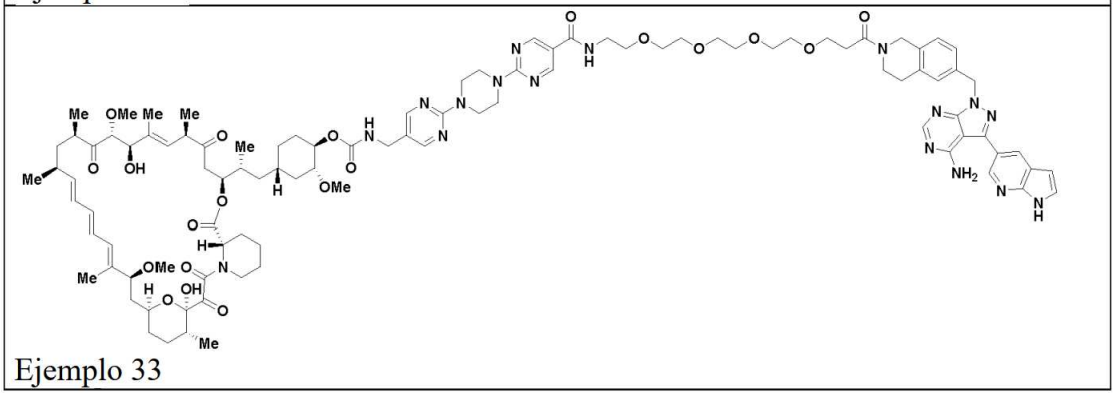
Ejemplo 30



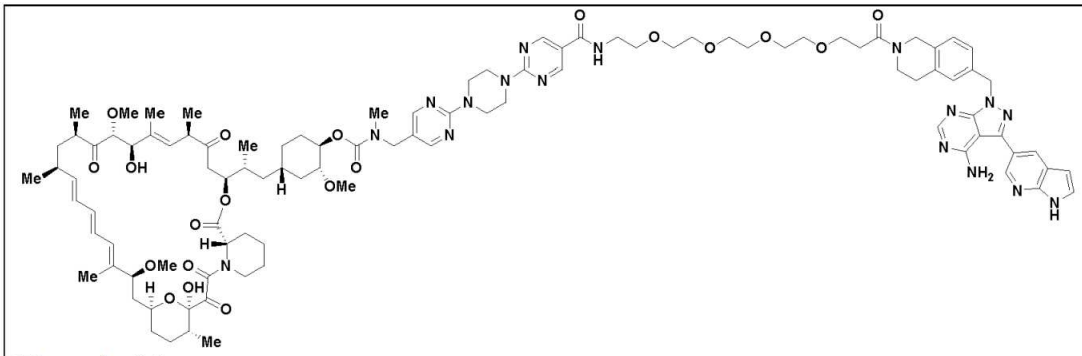
Ejemplo 31



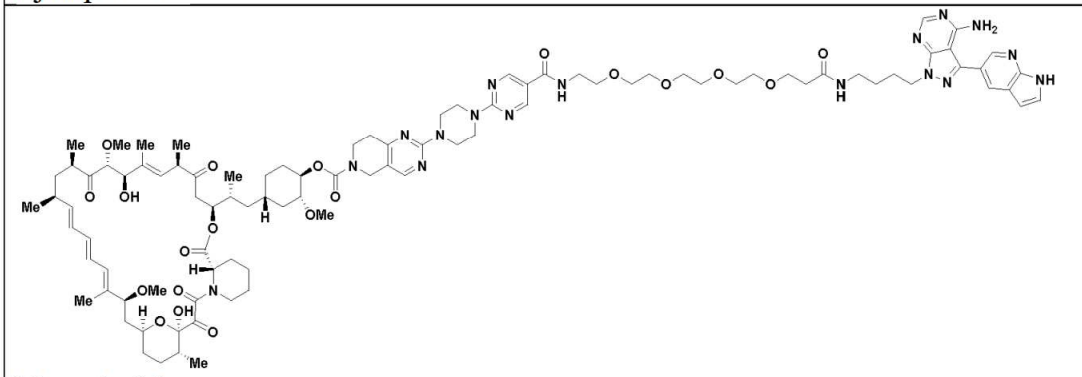
Ejemplo 32



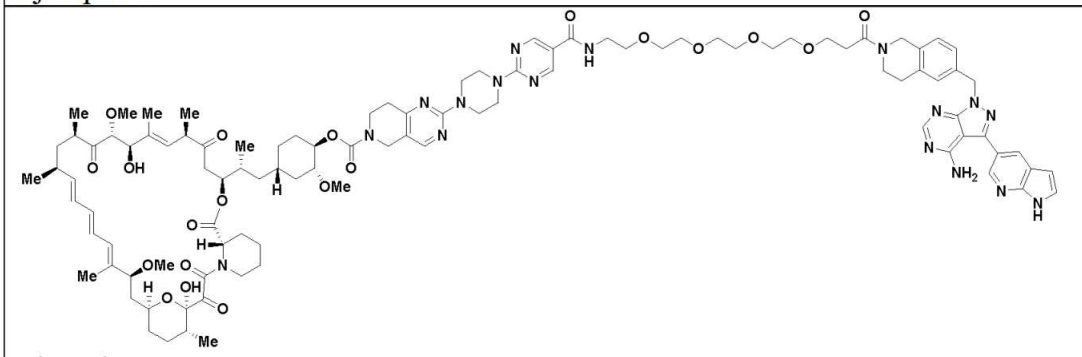
Ejemplo 33



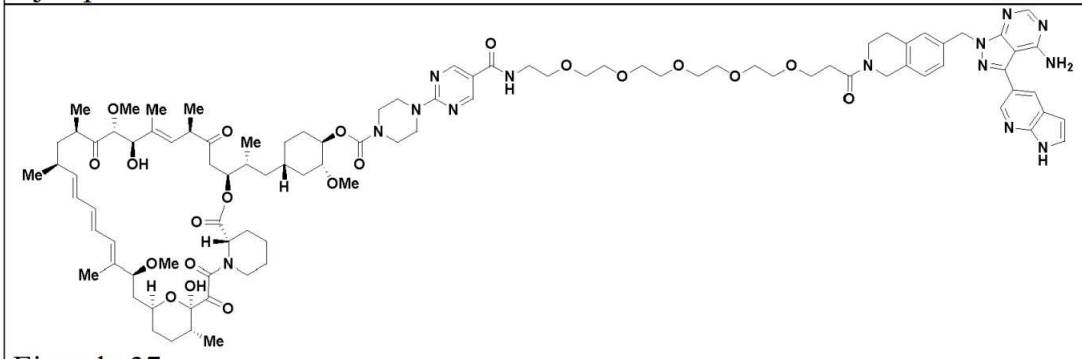
Ejemplo 34



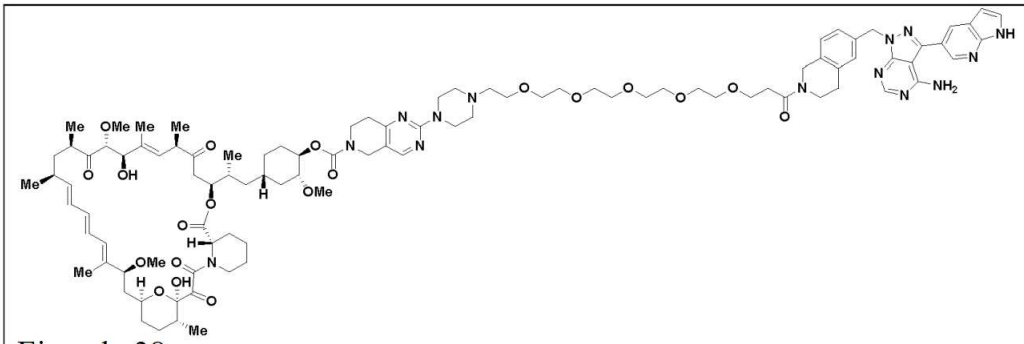
Ejemplo 35



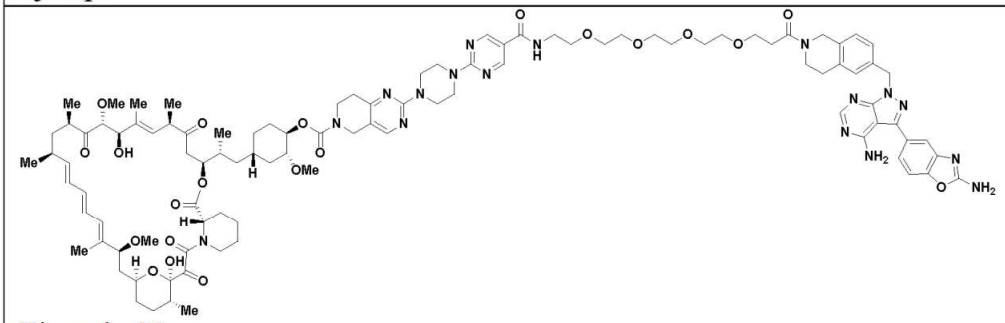
Ejemplo 36



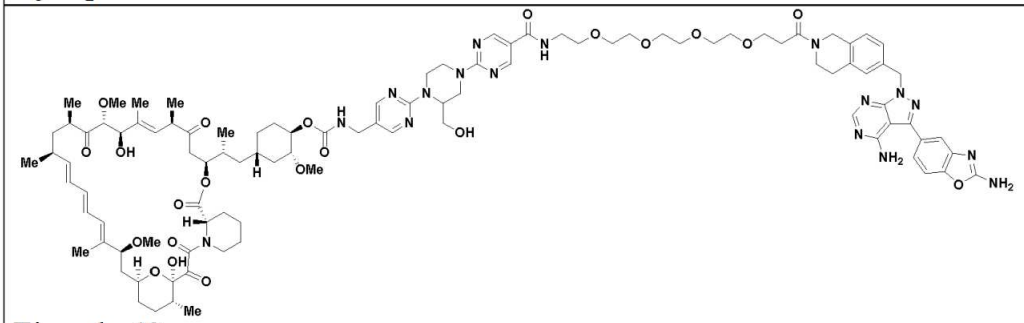
Ejemplo 37



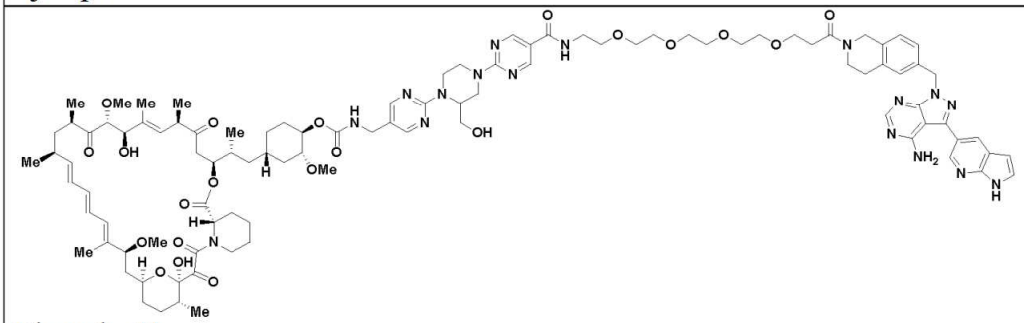
Ejemplo 38



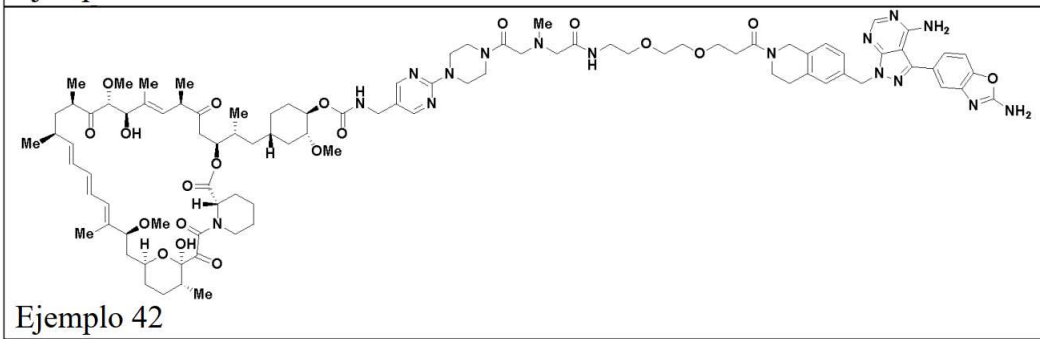
Ejemplo 39



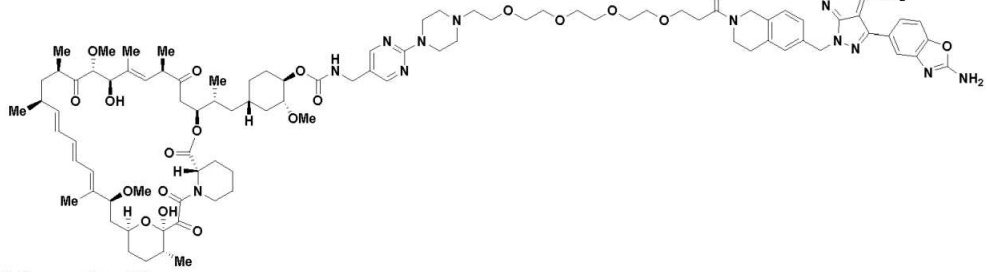
Ejemplo 40



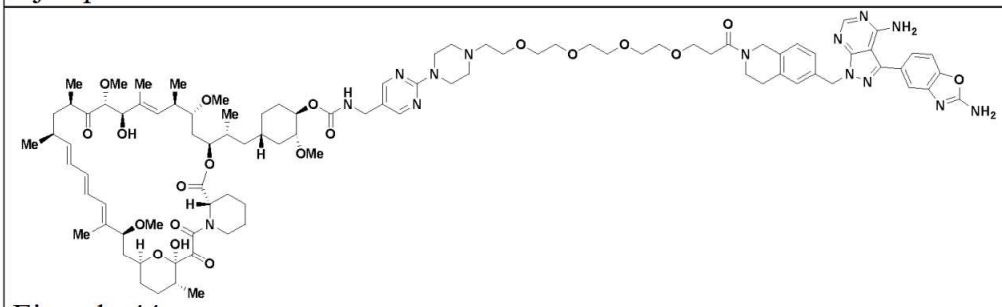
Ejemplo 41



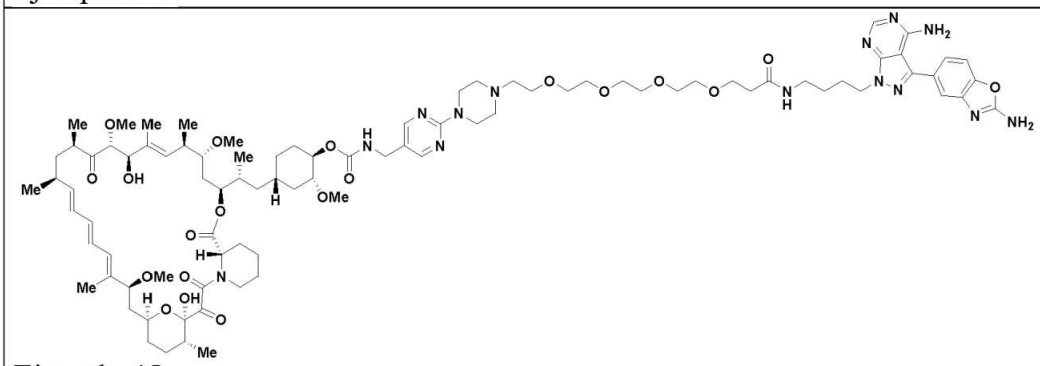
Ejemplo 42



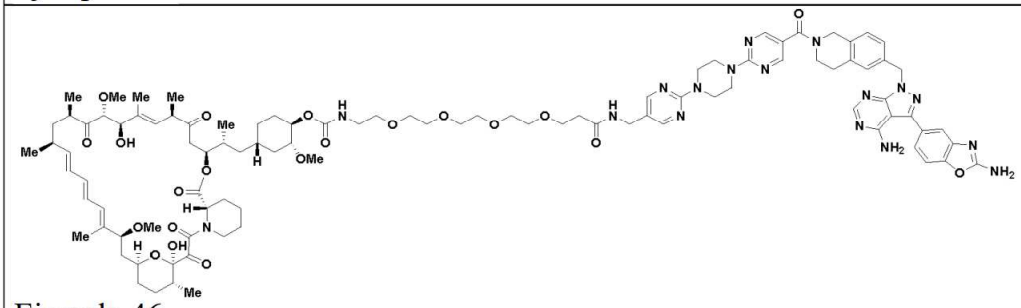
Ejemplo 43



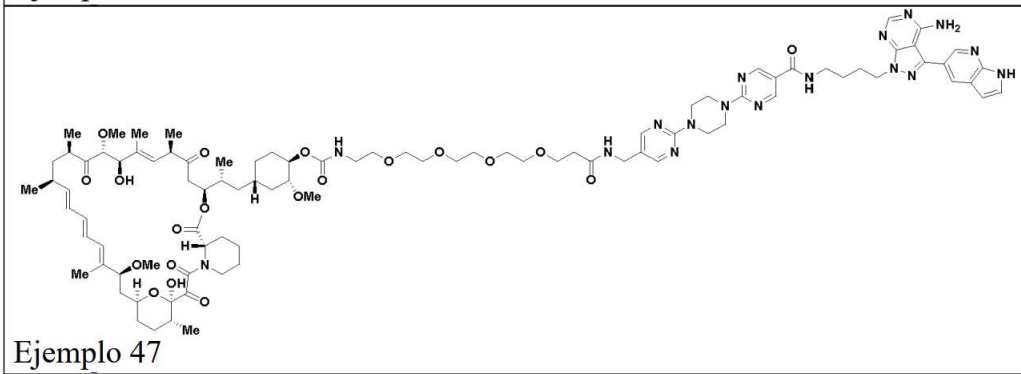
Ejemplo 44



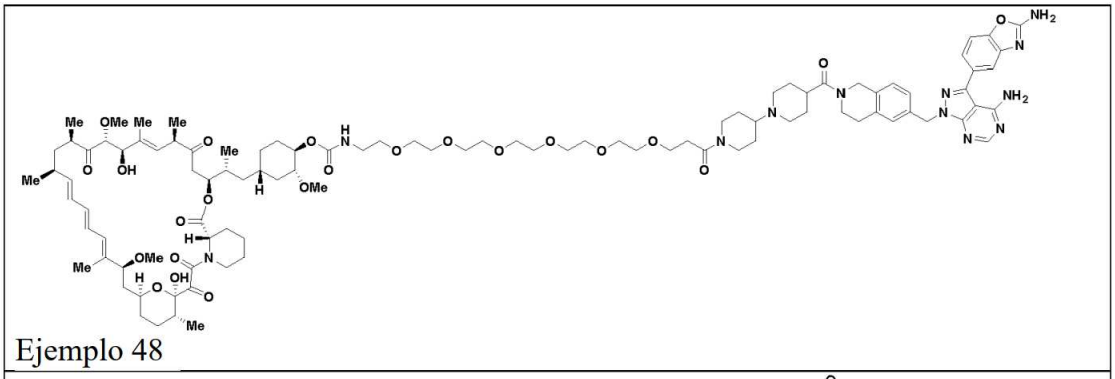
Ejemplo 45



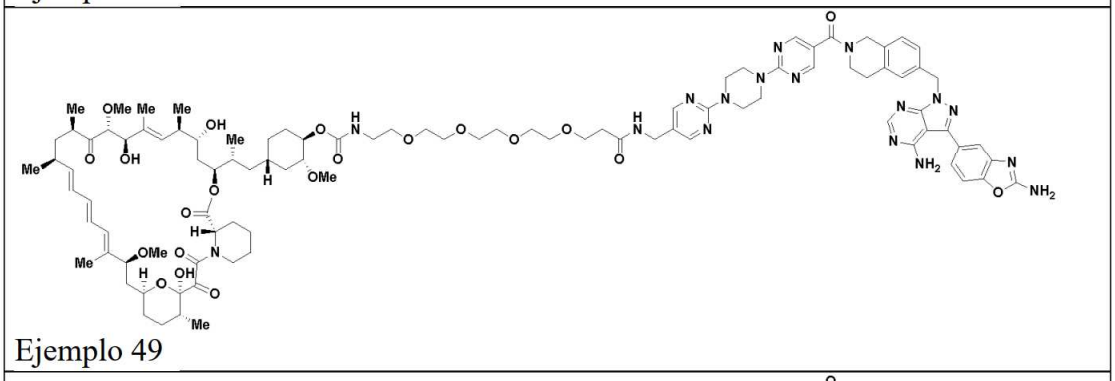
Ejemplo 46



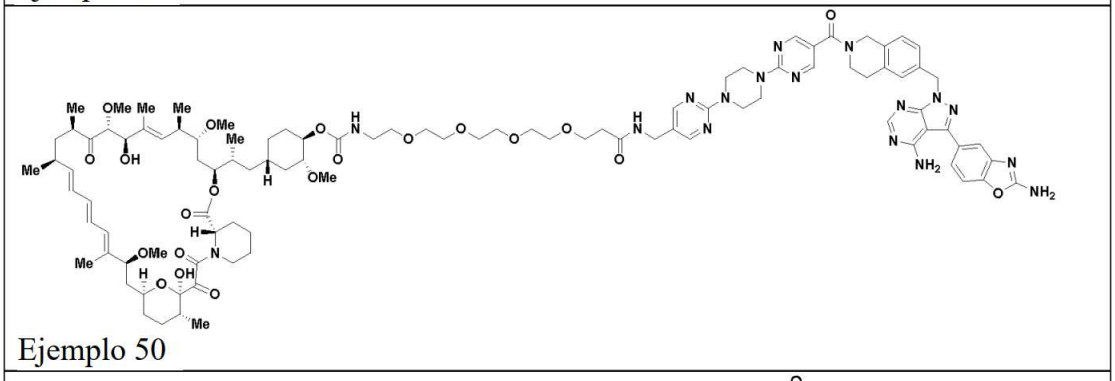
Ejemplo 47



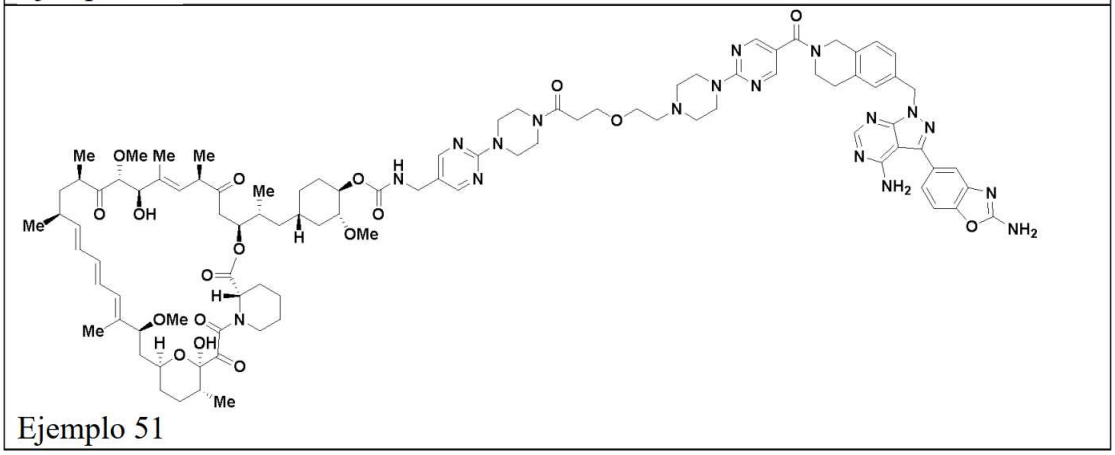
Ejemplo 48



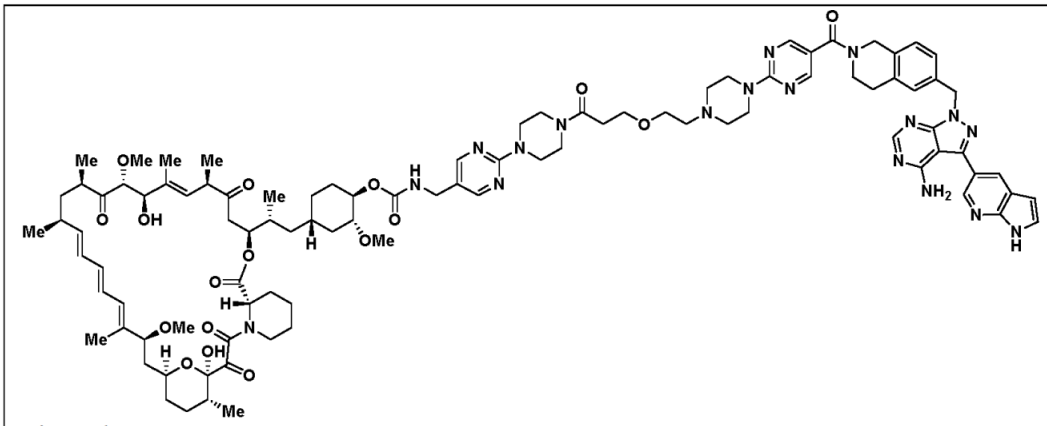
Ejemplo 49



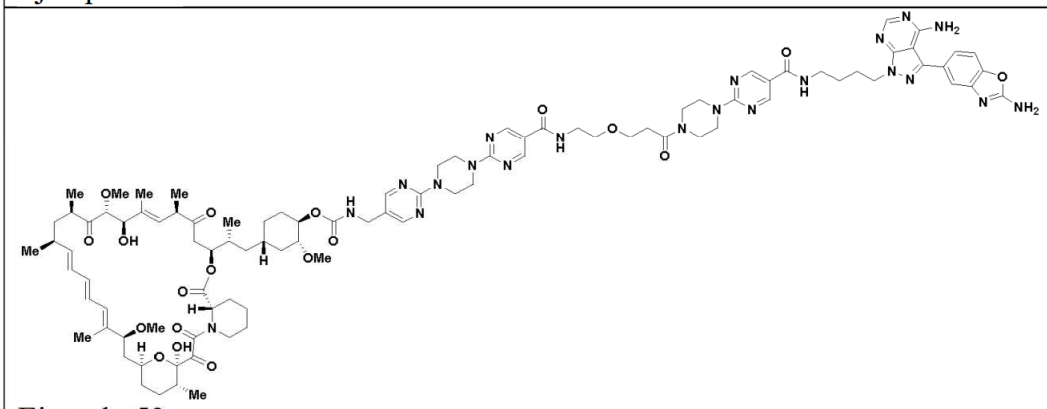
Ejemplo 50



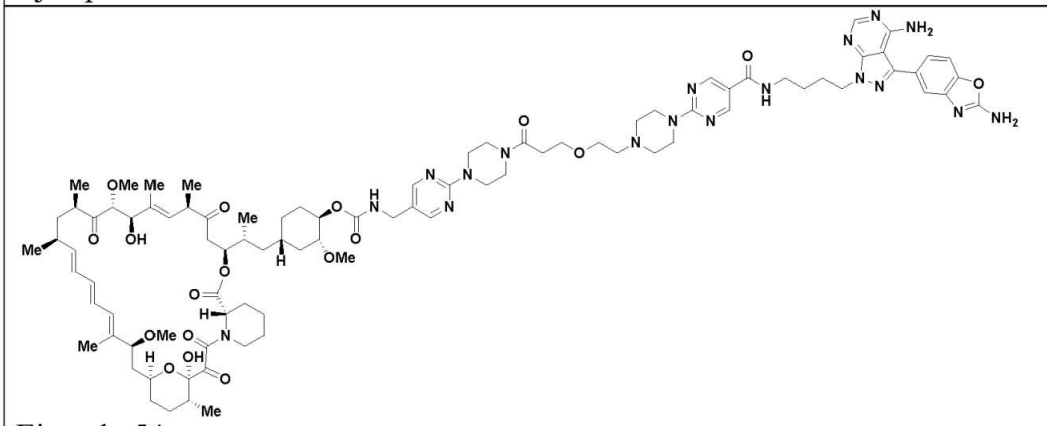
Ejemplo 51



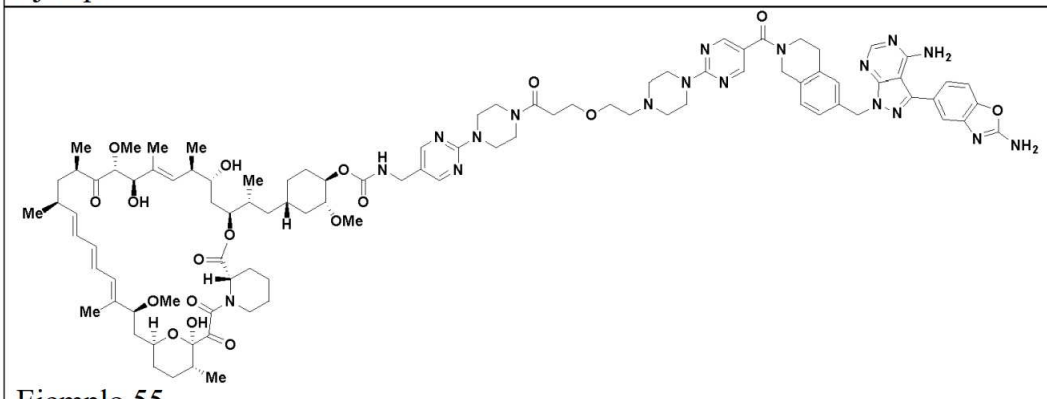
Ejemplo 52



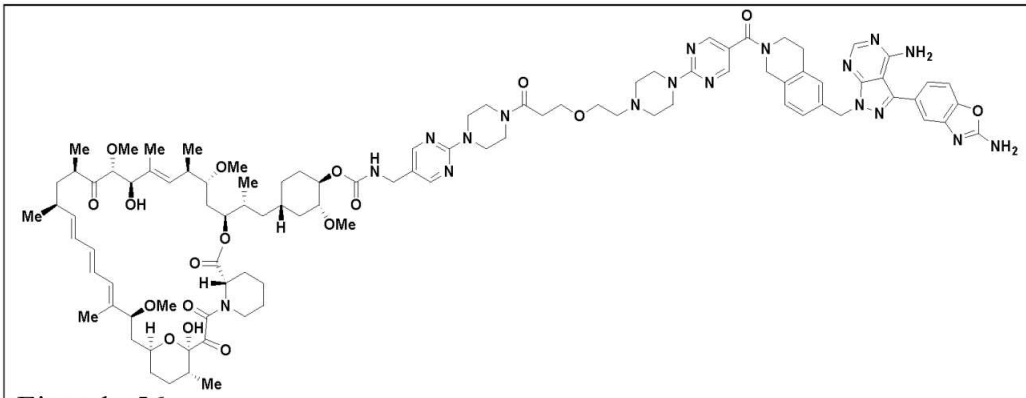
Ejemplo 53



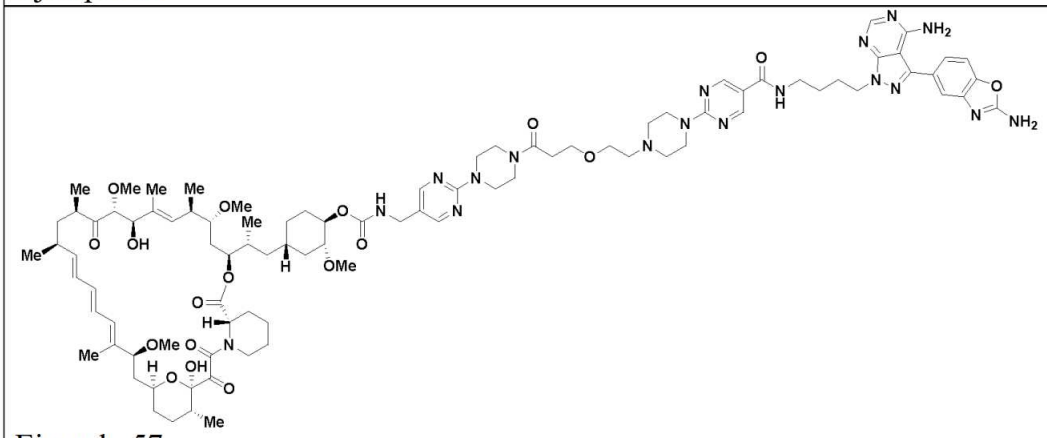
Ejemplo 54



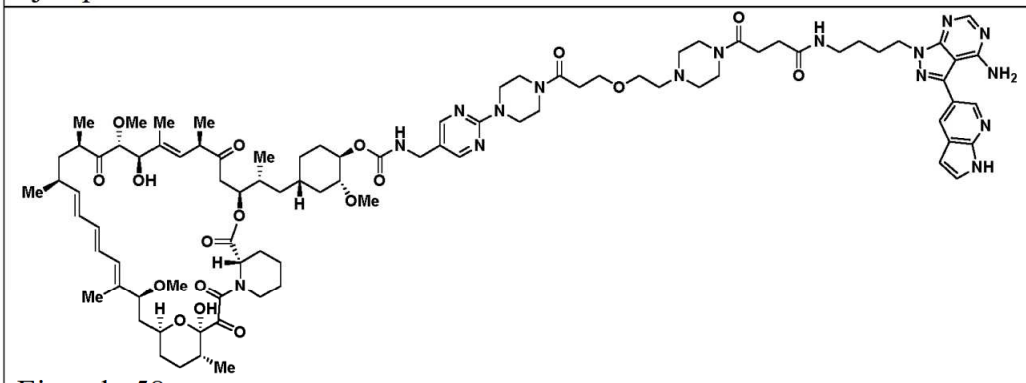
Ejemplo 55



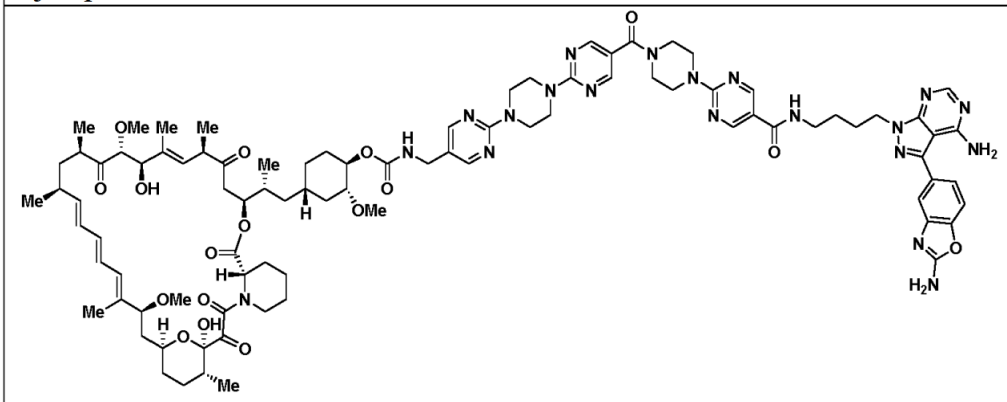
Ejemplo 56



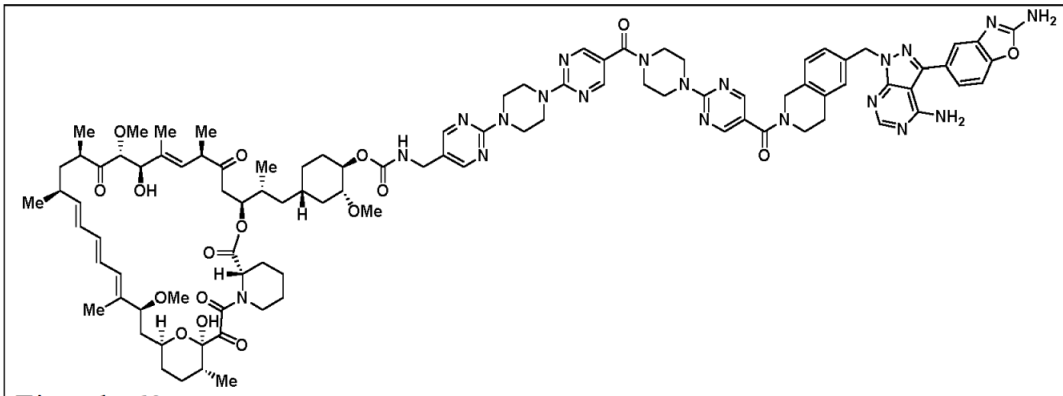
Ejemplo 57



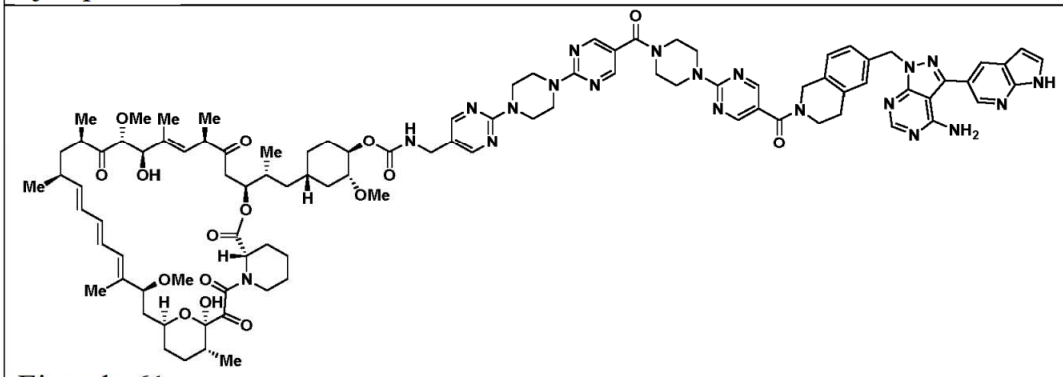
Ejemplo 58



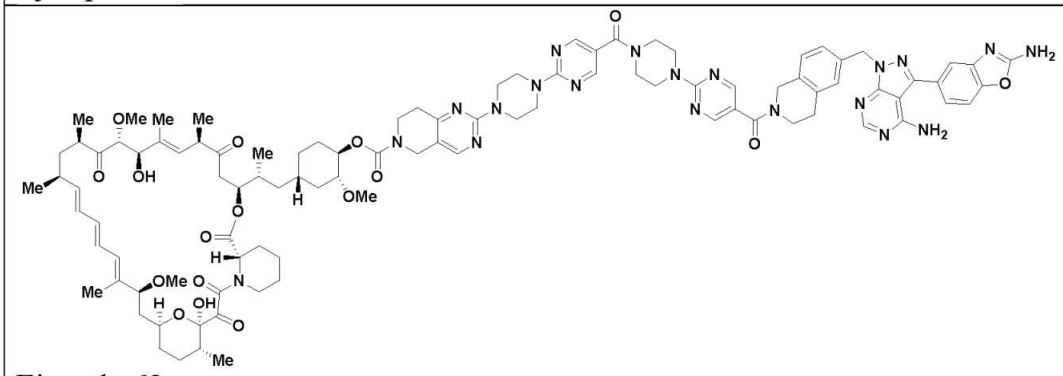
Ejemplo 59



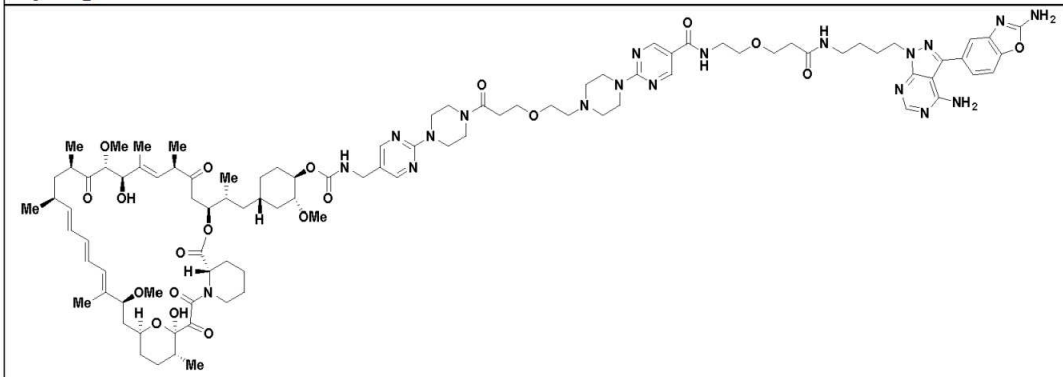
Ejemplo 60



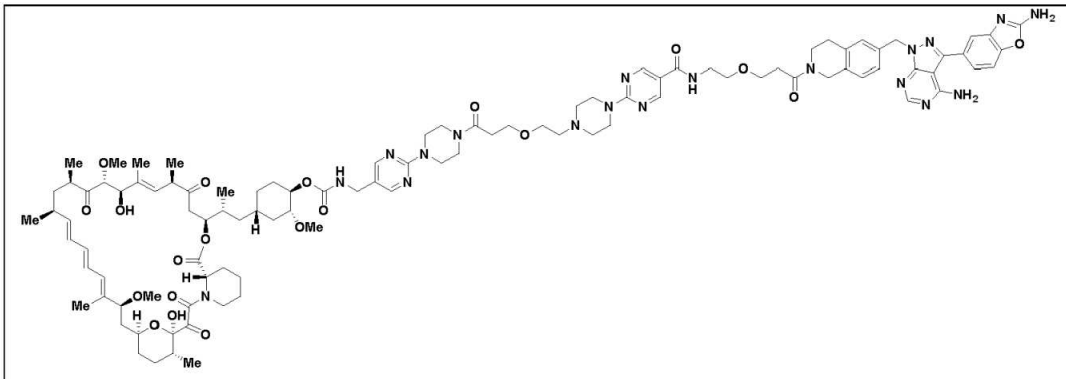
Ejemplo 61



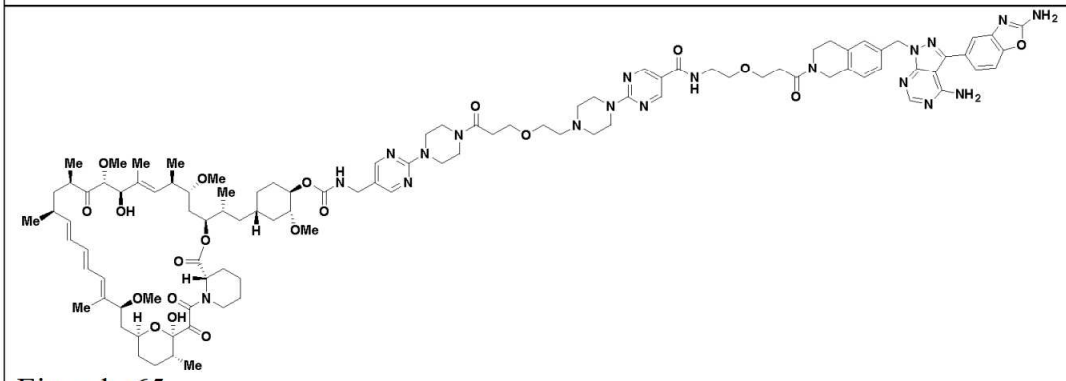
Ejemplo 62



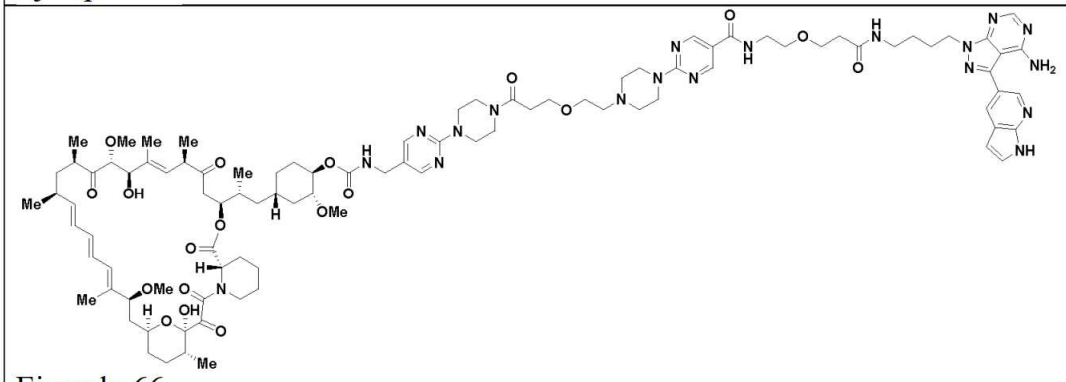
Ejemplo 63



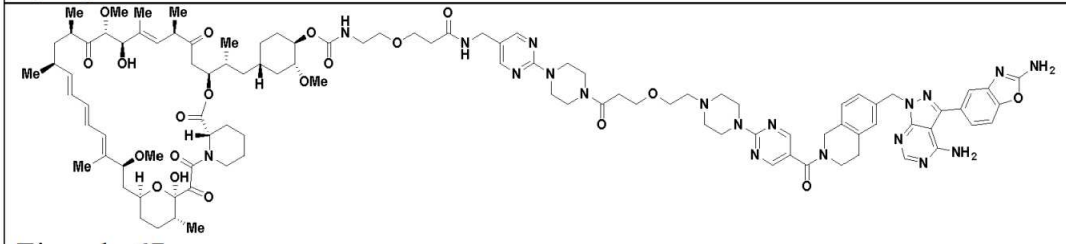
Ejemplo 64



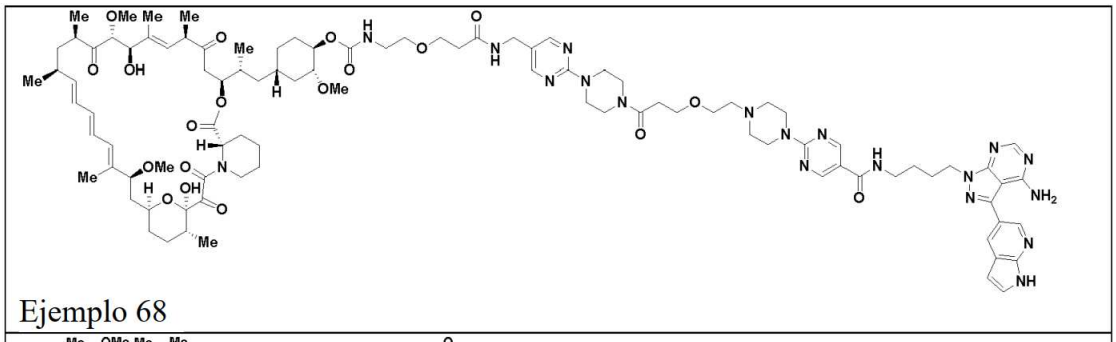
Ejemplo 65



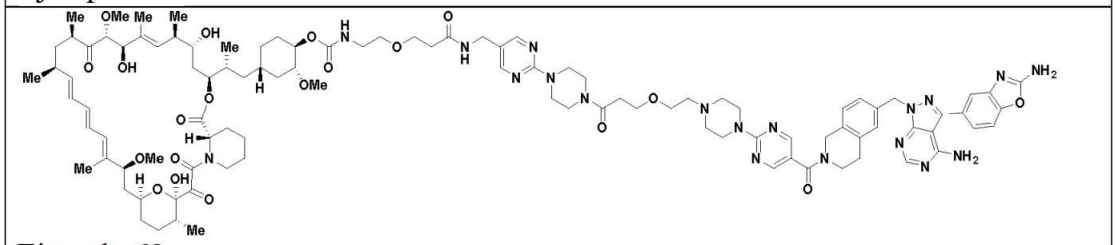
Ejemplo 66



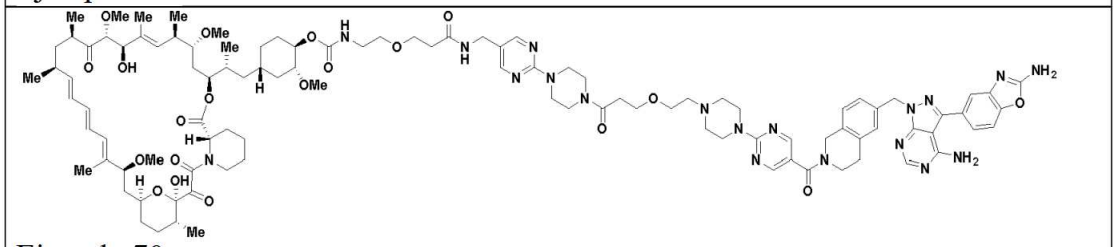
Ejemplo 67



Ejemplo 68



Ejemplo 69



Ejemplo 70

o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo.

Realización I-61. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Realización I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Realización I-62. Un compuesto de la Realización I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, prevención o reducción del riesgo de una enfermedad o afección mediada por mTOR.

Realización I-63. El compuesto para el uso de una cualquiera de la Realización I-62, en donde la enfermedad es cáncer o una enfermedad mediada por inmunidad.

Realización I-64. El compuesto para el uso de la Realización I-63, en donde el cáncer se selecciona de tumores cerebrales y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, cánceres neurológicos, cánceres del bazo, cánceres pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer endometrial, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de huesos, cánceres musculares, cánceres de tejido blando, cáncer intestinal o de recto, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de las vías biliares, cáncer ocular, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos.

Realización I-65. El compuesto para el uso de la Realización I-63, en donde la enfermedad mediada por la inmunidad se selecciona de resistencia por trasplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestino delgado, extremidad, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedad injerto contra huésped causada por trasplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis.

Realización I-66. Un compuesto de la Realización I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer.

Realización I-67. El compuesto para el uso de la Realización I-66, en donde el cáncer se selecciona de tumores cerebrales y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, cánceres neurológicos, cánceres del bazo, cánceres pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer endometrial, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de huesos, cánceres musculares, cánceres de tejido blando, cáncer intestinal o de recto, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de las vías biliares, cáncer ocular, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos.

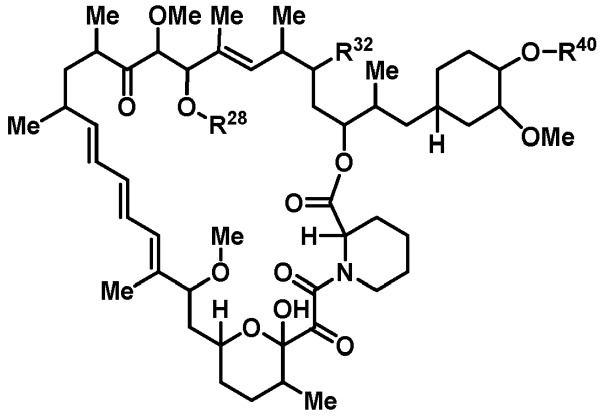
Realización I-68. Un compuesto de la Realización I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por inmunidad.

Realización I-69. El compuesto para el uso de la Realización I-68, en donde la enfermedad mediada por la inmunidad se selecciona de resistencia por trasplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestino delgado, extremidad, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedad injerto contra huésped causada por trasplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis.

Realización I-70. Un compuesto de la Realización I-60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección senil.

Realización I-71. El compuesto para el uso de la Realización I-70, en donde la afección senil se selecciona de sarcopenia, atrofia de la piel, atrofia muscular progresiva, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, hipertensión arterial, disfunción eréctil, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular senil, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, reducida esperanza de vida, deterioro de la función renal y sordera parcial senil, incapacidad de movilidad relacionada con el envejecimiento (por ejemplo, fragilidad), deterioro cognitivo, demencia senil, deterioro de la memoria, rigidez de los tendones, disfunción cardíaca, tal como hipertrofia cardíaca y disfunción sistólica y diastólica, inmunosenescencia, cáncer, obesidad y diabetes.

Compuesto II-1. Un compuesto de la fórmula Ic:



(Ic)

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

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

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

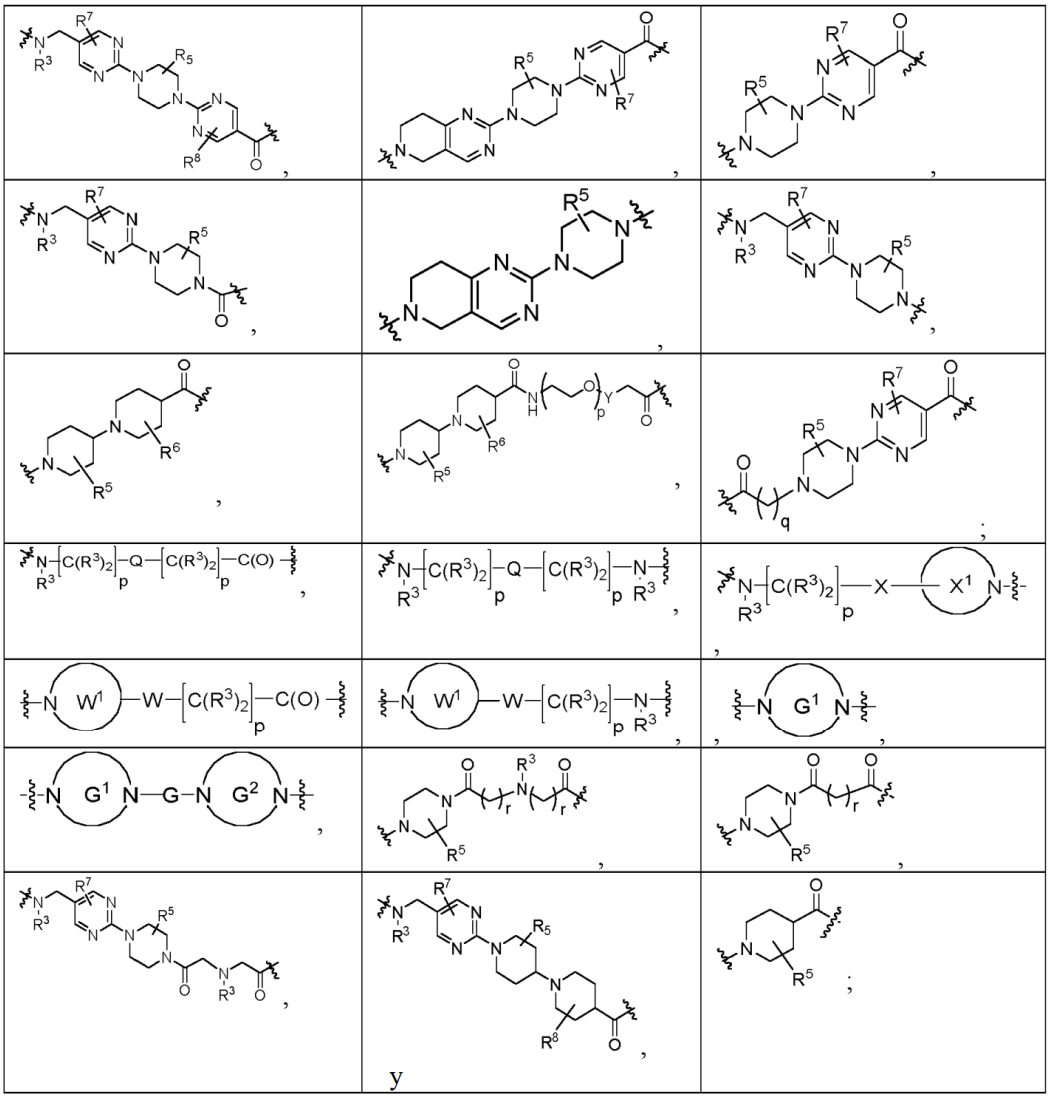
R^{40} es -H o $-C(=Z^1)-R^{40a}$;

en donde cuando R^{28} y R^{40} son H, entonces R^{32} no es =O;

cada Z^1 es independientemente O o S;

R^{28a}, R^{32a} y R^{40a} son independientemente $-A^1-L^1-A^2-B$; $-A^1-A^2-B$; $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$; -O-alquilo (C_1-C_6); o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo de -O-arilo (C_6-C_{10}) está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de $-NO_2$ y halógeno;

A^1 y A^2 están independientemente ausentes o se seleccionan de



en donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como está dibujado, está unido a -C(=Z^1)- o L^2; y en donde el enlace en el lado derecho del resto A^2, como está dibujado, está unido a B o L^3;

cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

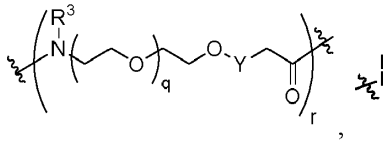
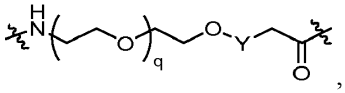
cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

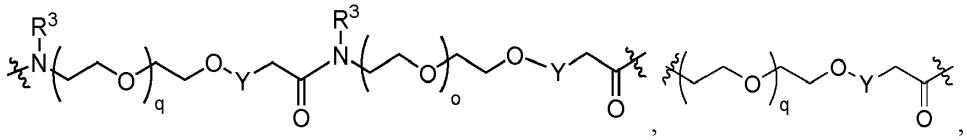
cada W^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

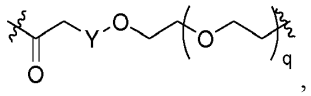
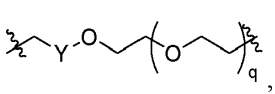
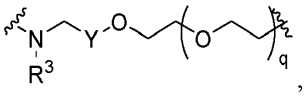
cada G^1 y G^2 son independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

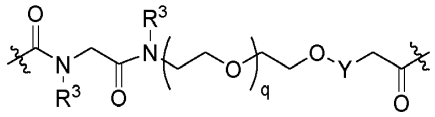
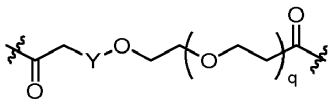
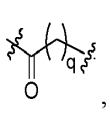
cada L^1 se selecciona independientemente de


,

,

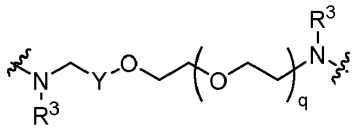

,

,

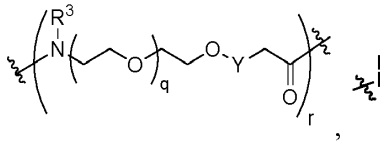
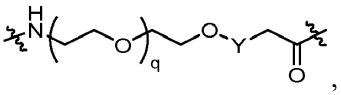

,

,

,

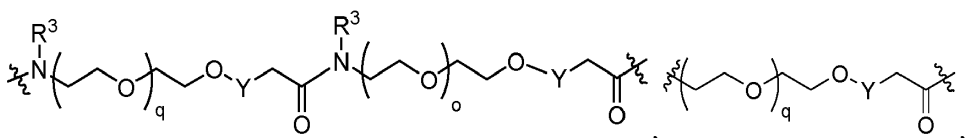

,

,

,

y

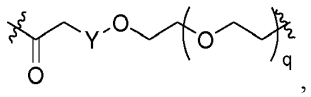
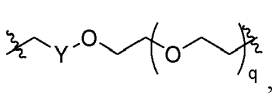
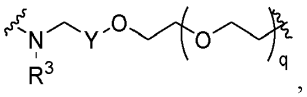

;

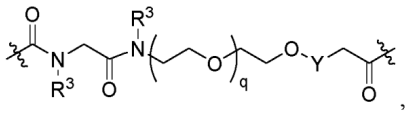
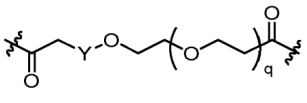
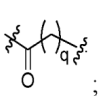
L^2 y L^3 están independientemente ausentes o se seleccionan de


,

,

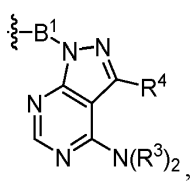
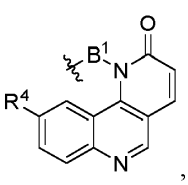
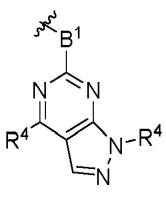
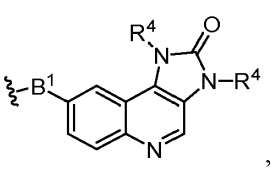

,

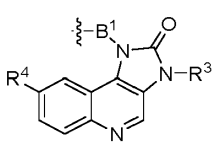
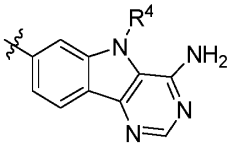
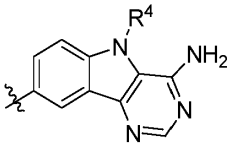
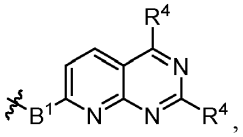
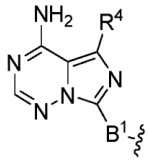
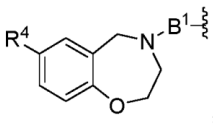
,


,

,

,


,

y

;

cada B se selecciona independientemente de


,

,

,

,






y

;

cada B^1 se selecciona independientemente de

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-arileno (C_6-C_{10})-$(C(R^3)_2)_n$-,

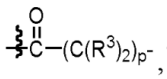
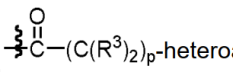
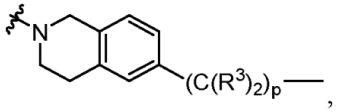
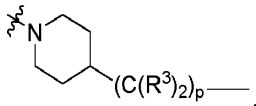
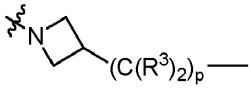
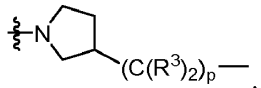
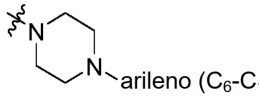
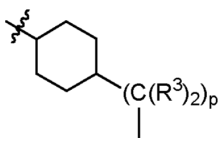
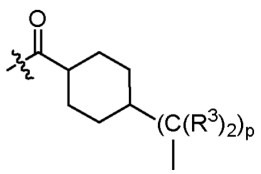
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-,

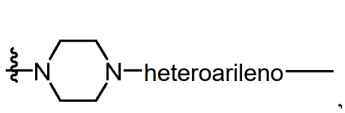
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-$(C(R^3)_2)_n$-,

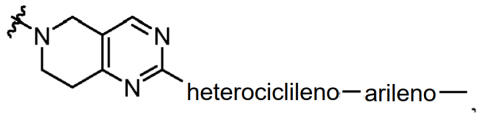
arileno (C_6-C_{10})-, -NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-,

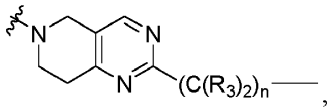
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,

heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,








arileno (C_6-C_{10})-,









NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-C(O)-, y

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-$(C(R^3)_2)_n$ -, en donde el enlace

en el lado izquierdo de B^1, como está dibujado, está unido a A^2, L^3 o L^1; y en donde el heteroarileno, heterociclileno y arileno están cada uno independientemente opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o hidroxilo;

cada R^3 es independientemente H o alquilo (C_1-C_6);

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

cada R^5 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -C(O)OR^3 o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^6 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -C(O)OR^3 o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^7 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -C(O)OR^3 o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^8 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -C(O)OR^3 o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada Y es independientemente $C(R^3)_2$ o un enlace;

cada n es independientemente un número entero de uno a 12;

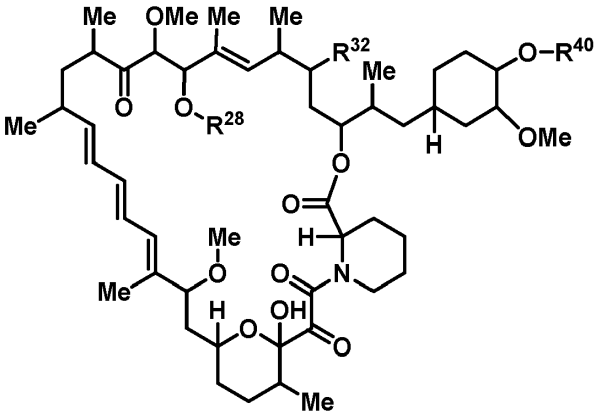
cada o es independientemente un número entero de cero a 30;

cada p es independientemente un número entero de cero a 12;

cada q es independientemente un número entero de cero a 30; y

cada r es independientemente un número entero de uno a 6.

Compuesto II-1A. Un compuesto de la fórmula Ia:



(Ia)

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

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

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

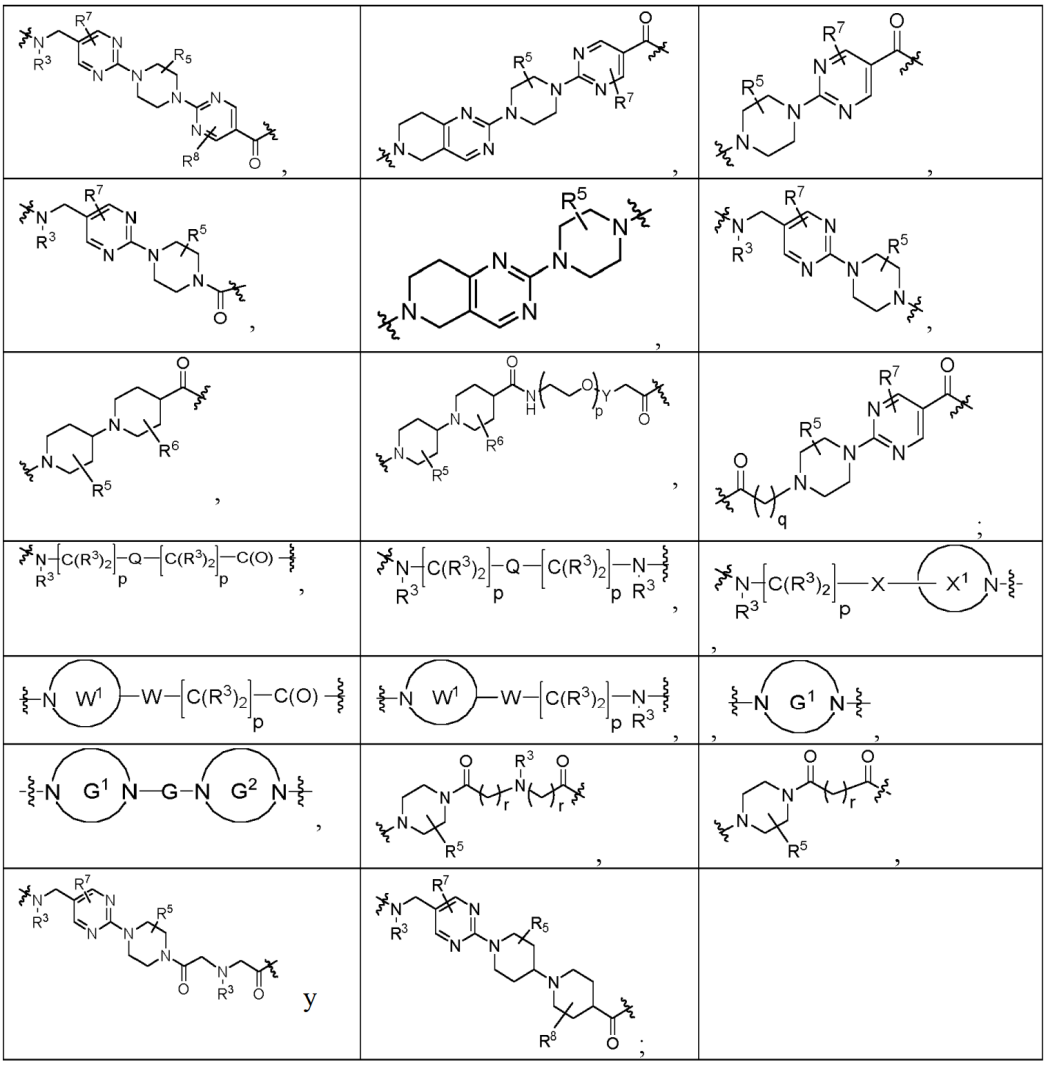
R^{40} es -H o $-C(=Z^1)-R^{40a}$;

en donde cuando R^{28} y R^{40} son H, entonces R^{32} no es =O;

cada Z^1 es independientemente O o S;

R^{28a}, R^{32a} y R^{40a} son independientemente $-A^1-L^1-A^2-B$; $-A^1-A^2-B$; $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$; -O-alquilo (C_1-C_6); o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo de -O-arilo (C_6-C_{10}) está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de $-NO_2$ y halógeno;

A^1 y A^2 están independientemente ausentes o se seleccionan de



en donde el enlace en el lado izquierdo de A^1, como está dibujado, está unido a -C(=Z^1)- o L^2; y en donde el enlace en el lado derecho del resto A^2, como está dibujado, está unido a B o L^3;

cada Q es independientemente 1 a 3 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada X^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

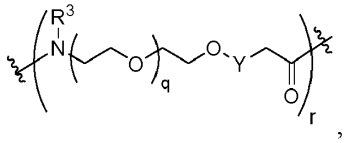
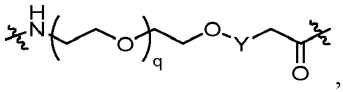
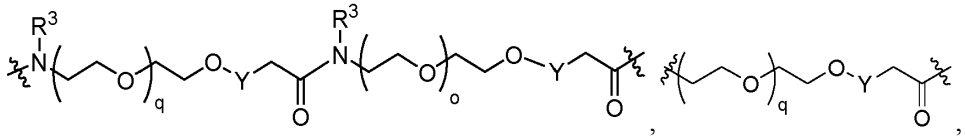
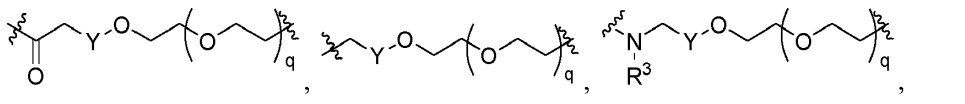
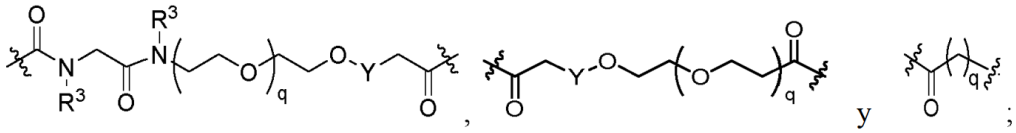
cada W está independientemente ausente o es 1 a 2 anillos seleccionados de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada W^1 es independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

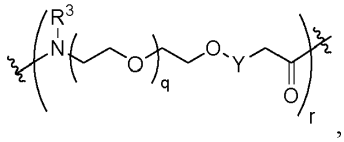
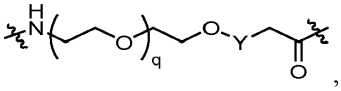
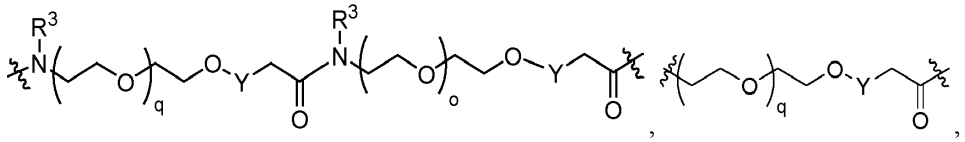
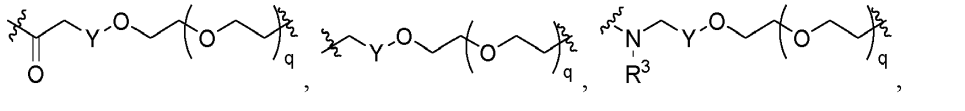
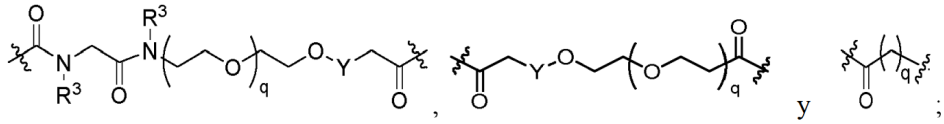
cada G está independientemente ausente o es un anillo seleccionado de arileno, cicloalquileno, heteroarileno y heterociclileno;

cada G^1 y G^2 son independientemente un anillo de heteroarileno o heterociclileno;

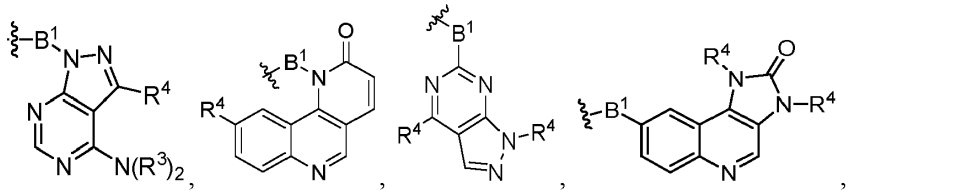
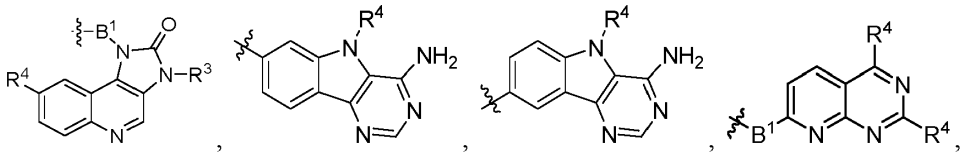
cada L^1 se selecciona independientemente de

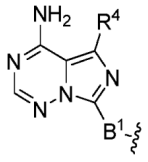
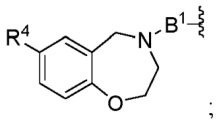






L^2 y L^3 están independientemente ausentes o se seleccionan de

cada B se selecciona independientemente de

 y  ;

B^1 se selecciona de

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-,

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-arileno (C_6-C_{10})-$(C(R^3)_2)_n$-,

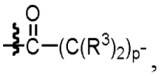
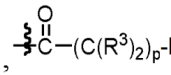
-NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-,

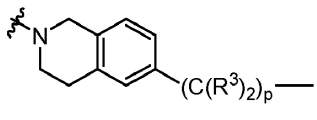
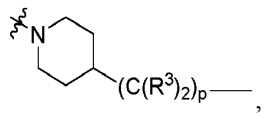
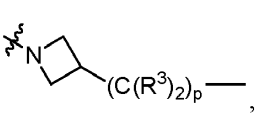
-arileno (C_6-C_{10})-,

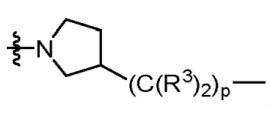
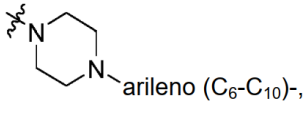
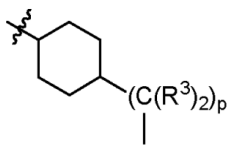
NR^3-$(C(R3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-,

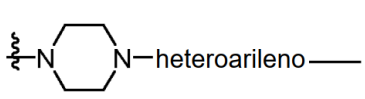
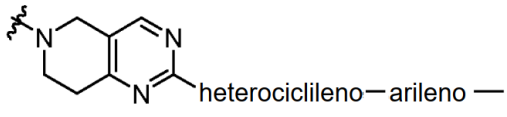
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,

heteroarileno-heterociclileno-arileno (C_6-C_{10})-,

 , 

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 , 

y

NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$-arileno-C(O)-, en donde el enlace

-§-

en el lado izquierdo de B^1, como está dibujado, está unido a A^2, L^3 o L^1; y en donde el heteroarileno, heterociclileno y arileno se sustituyen opcionalmente con alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o hidroxilo;

cada R^3 es independientemente H o alquilo (C_1-C_6);

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

cada R^5 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^6 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^7 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada R^8 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), -$C(O)OR^3$ o -$N(R^3)_2$, en donde el alquilo de alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con -$N(R^3)_2$ o -OR^3;

cada Y es independientemente $C(R^3)_2$ o un enlace;

cada n es independientemente un número entero de uno a 12;

cada o es independientemente un número entero de cero a 30;

cada p es independientemente un número entero de cero a 12;

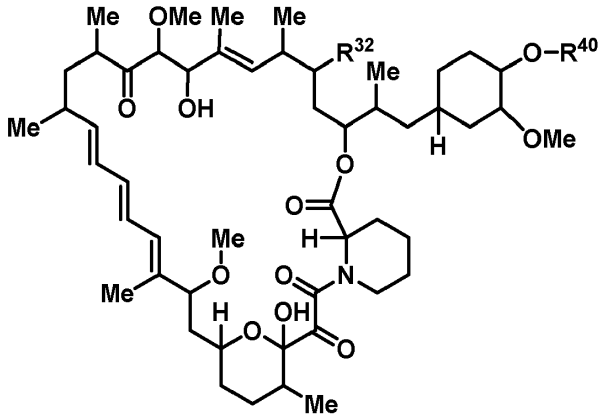
cada q es independientemente un número entero de cero a 30; y

cada r es independientemente un número entero de uno a 6.

Compuesto II-2. Compuesto II-1, en donde R^{32} es =O.

Compuesto II-3. Compuesto II-1, en donde R^{32} es -OR^3.

Compuesto II-4. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-3, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se representa por la estructura de la fórmula (I-40b):



(I-40b)

en donde R^{40} es -$C(=Z^1)$-R^{40a}.

Compuesto II-5. Compuesto II-4, en donde Z^1 es O.

Compuesto II-6. Compuesto II-4, en donde Z^1 es S.

Compuesto II-7. Uno cualquiera de los Compuestos II-4 a II-6, en donde R^{40a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^1 y A^2 están ausentes.

Compuesto II-8. Uno cualquiera de los Compuestos II-4 a II-6, en donde R^{40a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^2 está ausente.

Compuesto II-9. Uno cualquiera de los Compuestos II-4 a II-6, en donde R^{40a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^1 está ausente.

Compuesto II-10. Uno cualquiera de los Compuestos II-4 a II-6, en donde R^{40a} es $-A^1-L^1-A^2-B$.

Compuesto II-11. Uno cualquiera de los Compuestos II-4 a II-6, en donde R^{40a} es $-A^1-A^2-B$.

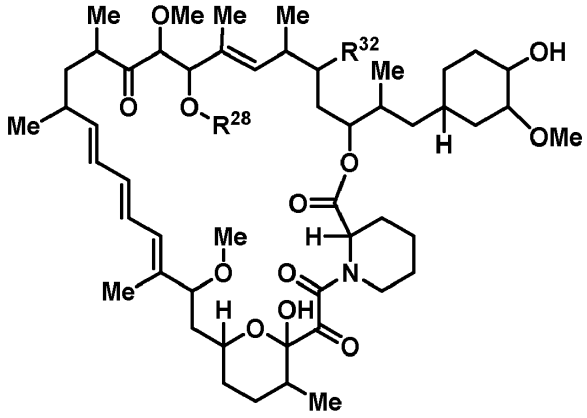
Compuesto II-12. Uno cualquiera de los Compuestos II-4 a II-6, en donde R^{40a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^2 y A^1 están ausentes.

Compuesto II-13. Uno cualquiera de los Compuestos II-4 a II-6, en donde R^{40a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^2 está ausente.

Compuesto II-14. Uno cualquiera de los Compuestos II-4 a II-6, en donde R^{40a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^3 está ausente.

Compuesto II-15. Uno cualquiera de los Compuestos II-4 a II-6, en donde R^{40a} es -O-alquilo (C_1-C_6) o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo de -O-arilo (C_6-C_{10}) está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de $-NO_2$ y halógeno.

Compuesto II-16. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-3, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los compuestos se representan por la estructura de la fórmula (I-28b):



(I-28b)

en donde R^{28} es $-C(=Z^1)-R^{28a}$.

Compuesto II-17. Compuesto II-16, en donde Z^1 es O.

Compuesto II-18. Compuesto II-16, en donde Z^1 es S.

Compuesto II-19. Uno cualquiera de los Compuestos II-16 a II-18, en donde R^{28a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^1 y A^2 están ausentes.

Compuesto II-20. Uno cualquiera de los Compuestos II-16 a II-18, en donde R^{28a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^2 está ausente.

Compuesto II-21. Uno cualquiera de los Compuestos II-16 a II-18, en donde R^{28a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^1 está ausente.

Compuesto II-22. Uno cualquiera de los Compuestos II-16 a II-18, en donde R^{28a} es $-A^1-L^1-A^2-B$.

Compuesto II-23. Uno cualquiera de los Compuestos II-16 a II-18, en donde R^{28a} es $-A^1-A^2-B$.

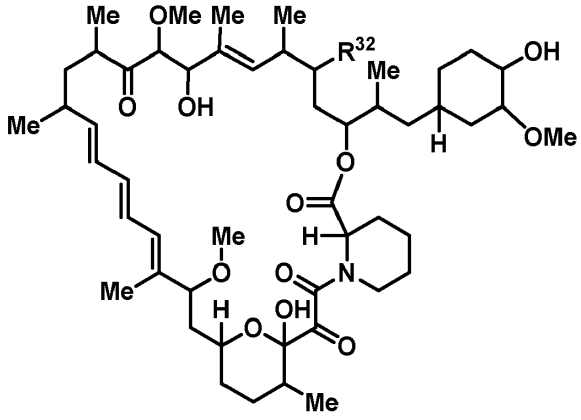
Compuesto II-24. Uno cualquiera de los Compuestos II-16 a II-18, en donde R^{28a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^2 y A^1 están ausentes.

Compuesto II-25. Uno cualquiera de los Compuestos II-16 a II-18, en donde R^{28a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^2 está ausente.

Compuesto II-26. Uno cualquiera de los Compuestos II-16 a II-18, en donde R^{28a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^3 está ausente.

Compuesto II-27. Uno cualquiera de los Compuestos II-16 a II-18, en donde R^{28a} es -O-alquilo (C_1-C_6) o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo de -O-arilo (C_6-C_{10}) está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de $-NO_2$ y halógeno.

Compuesto II-28. Compuesto II-1, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se representa por la estructura de la fórmula (I-32b):



(I-32b)

en donde R^{32} es $-O-C(=Z^1)-R^{32a}$.

Compuesto II-29. Compuesto II-28, en donde Z^1 es O.

Compuesto II-30. Compuesto II-28, en donde Z^1 es S.

Compuesto II-31. Uno cualquiera de los Compuestos II-28 a II-30, en donde R^{32a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^1 y A^2 están ausentes.

Compuesto II-32. Uno cualquiera de los Compuestos II-28 a II-30, en donde R^{32a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^2 está ausente.

Compuesto II-33. Uno cualquiera de los Compuestos II-28 a II-30, en donde R^{32a} es $-A^1-L^1-A^2-B$, en donde A^1 está ausente.

Compuesto II-34. Uno cualquiera de los Compuestos II-28 a II-30, en donde R^{32a} es $-A^1-L^1-A^2-B$.

Compuesto II-35. Uno cualquiera de los Compuestos II-28 a II-30, en donde R^{32a} es $-A^1-A^2-B$.

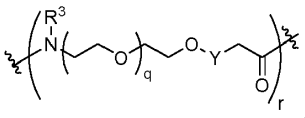
Compuesto II-36. Uno cualquiera de los Compuestos II-28 a II-30, en donde R^{32a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^2 y A^1 están ausentes.

Compuesto II-37. Uno cualquiera de los Compuestos II-28 a II-30, en donde R^{32a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^2 está ausente.

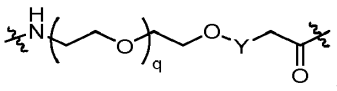
Compuesto II-38. Uno cualquiera de los Compuestos II-28 a II-30, en donde R^{32a} es $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, en donde L^3 está ausente.

Compuesto II-39. Uno cualquiera de los Compuestos II-28 a II-30, en donde R^{32a} es -O-alquilo (C_1-C_6) o -O-arilo (C_6-C_{10}); en donde el arilo de -O-arilo (C_6-C_{10}) está sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de $-NO_2$ y halógeno.

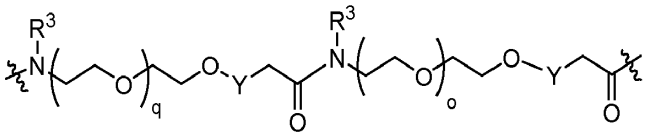
Compuesto II-40. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-10, II-12 a II-22, II-24 a II-35, y II-36 a II-39, en donde L^1 es



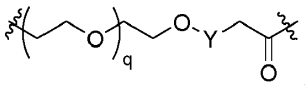
Compuesto II-41. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-10, II-12 a II-22, II-24 a II-35, y II-36 a II-39, en donde L^1 es



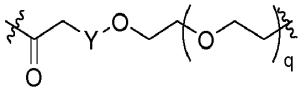
Compuesto II-42. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-10, II-12 a II-22, 24-35, y 36-39, en donde L^1 es



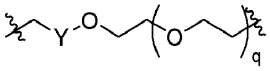
Compuesto II-43. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-10, II-12 a II-22, II-24 a II-35, y II-36 a II-39, en donde L^1 es



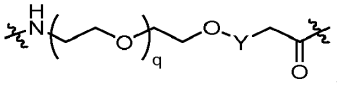
Compuesto II-44. Uno cualquiera de los Compuestos II- 1 a II-10, II-12 a II-22, II-24 a II-35, y II-36 a II-39, en donde L^1 es



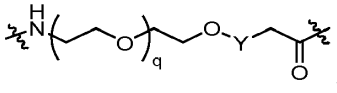
Compuesto II-45. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-10, II-12 II-22, 11-24 a II-35, y II-36 a II-39, en donde L^1 es



Compuesto II-46. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-12 a II-18, II-24 a II-30, y II-36 a II-45, en donde L^2 es

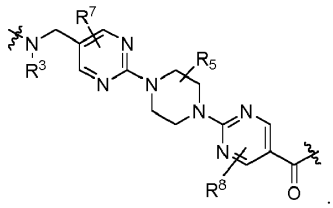


Compuesto II-47. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-12 a II-18, II-24 a II-30, y II-36 a II-45, en donde L^3 es

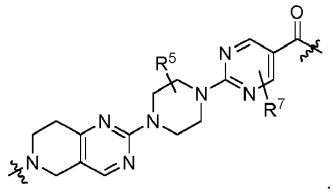


Compuesto II-48. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-7, II-9, II-12, II-16 a II-19, II-21, II-24, II-28 a II-31, II-33, II-36, y II-39 a II-45, en donde A^1 está ausente.

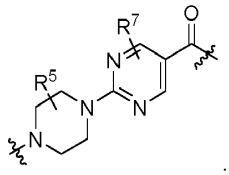
Compuesto II-49. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, en donde A^1 es



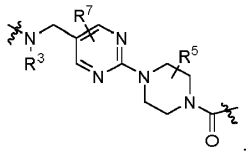
Compuesto II-50. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 t o II-35, y II-37 a II-45, en donde A^1 es



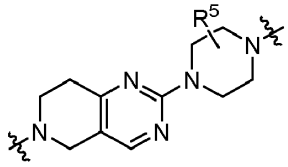
Compuesto II-51. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, en donde A^1 es



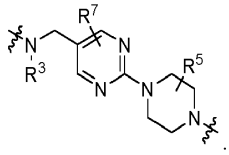
Compuesto II-52. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, en donde A^1 es



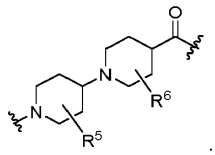
Compuesto II-53. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, en donde A^1 es



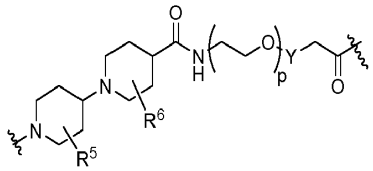
Compuesto II-54. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, en donde A^1 es



Compuesto II-55. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, en donde A^1 es.

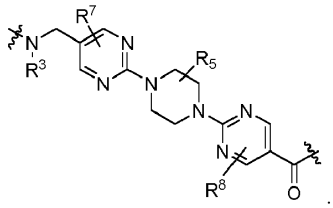


Compuesto II-56. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-8, II-10 a II-11, II-13 a II-18, II-20, II-22 a II-23, II-25 a II-30, II-32, II-34 a II-35, y II-37 a II-45, en donde A^1 es

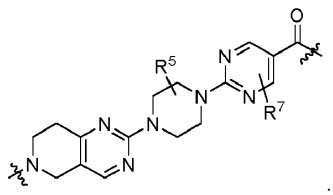


Compuesto II-57. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-8, II-15 a II-20, II-27 a II-32, y II-39 a II-45, en donde A^2 está ausente.

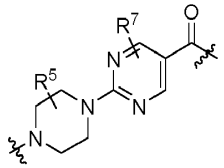
Compuesto II-58. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, en donde A^2 es



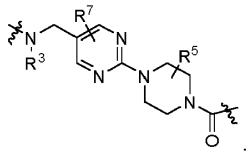
Compuesto II-59. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, en donde A^2 es



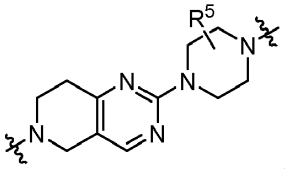
Compuesto II-60. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, en donde A^2 es



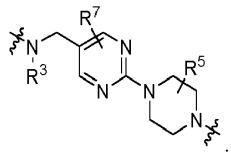
Compuesto II-61. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, en donde A^2 es



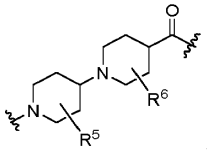
Compuesto II-62. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a Ii-45, en donde A^2 es.



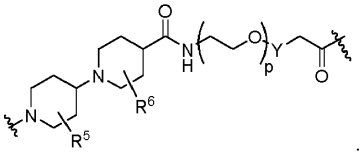
Compuesto II-63. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, en donde A^2 es



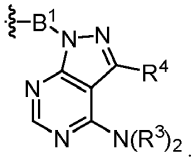
Compuesto II-64. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, en donde A^2 es.



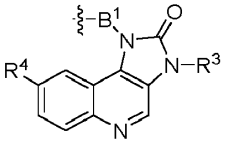
Compuesto II-65. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-6, II-9 a II-18, II-21 a II-30, y II-33 a II-45, en donde A^2 es



Compuesto II-66. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-65, en donde B es



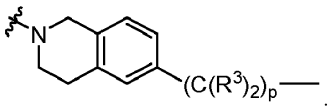
Compuesto II-67. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-65, en donde B es



Compuesto II-68. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-65, en donde B^1 es

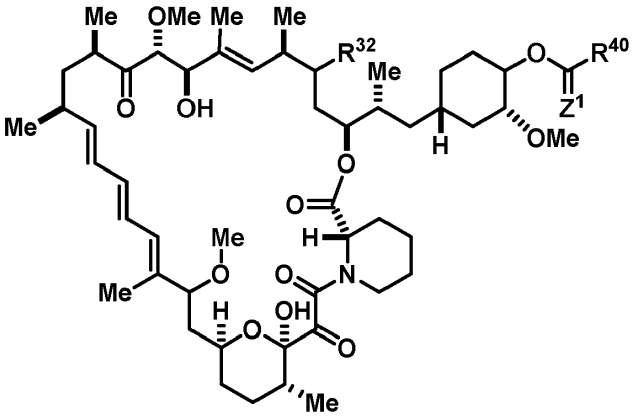
NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-.

Compuesto II-69. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-65, en donde B^1 es

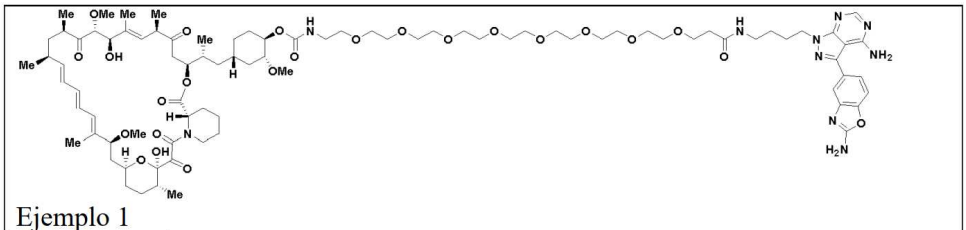


Compuesto II-70. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-69, en donde R^4 es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con $-N(R^3)_2$, $-OR^3$, halógeno, alquilo (C_1-C_6), -alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo, -alquileno (C_1-C_6)-CN o $-C(O)NR^3$-heteroarilo.

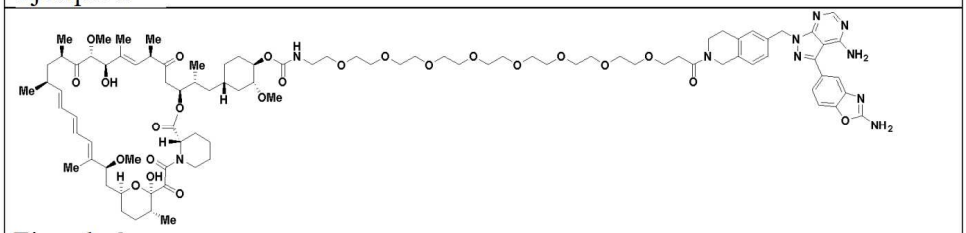
Compuesto II-71. Uno cualquiera de los Compuestos II-1 a II-70, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



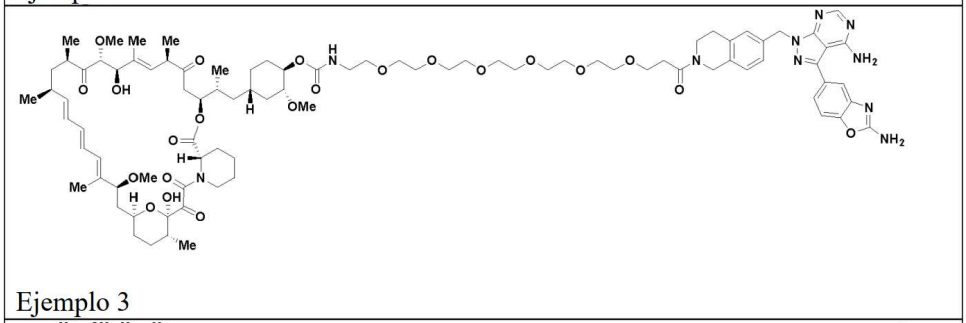
Realización II-72. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



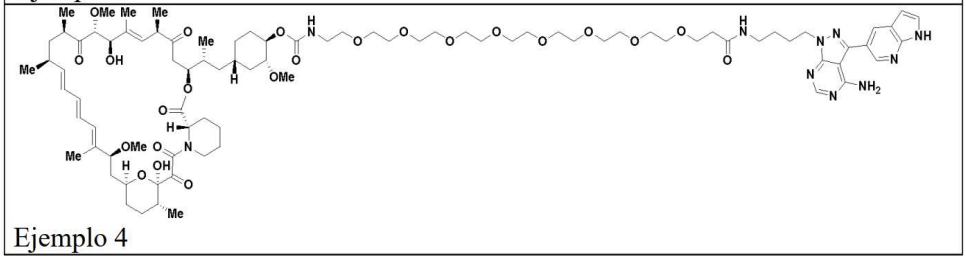
Ejemplo 1



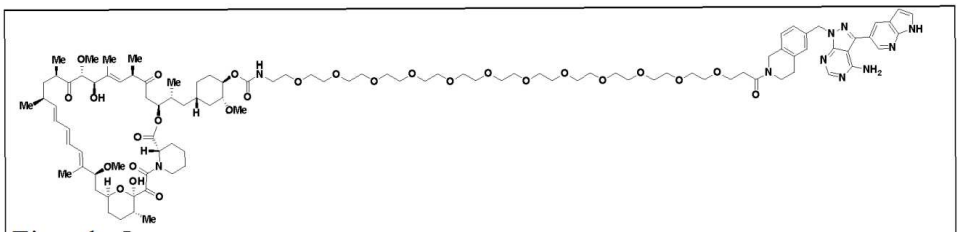
Ejemplo 2



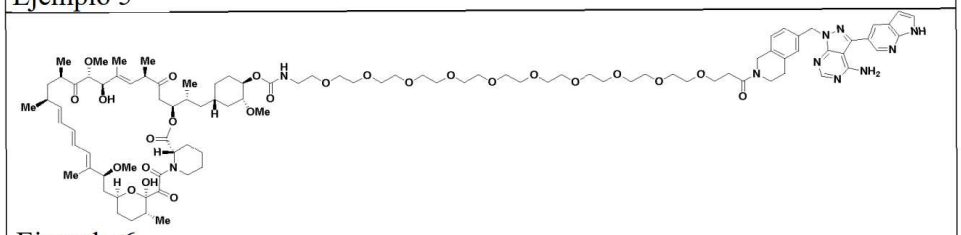
Ejemplo 3



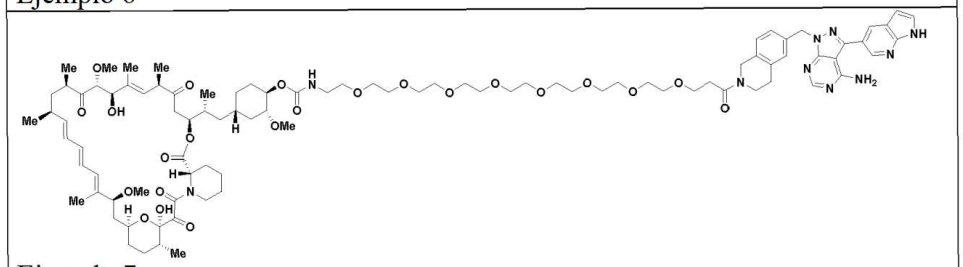
Ejemplo 4



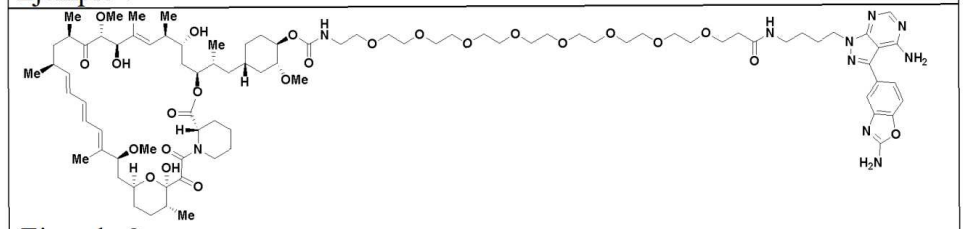
Ejemplo 5



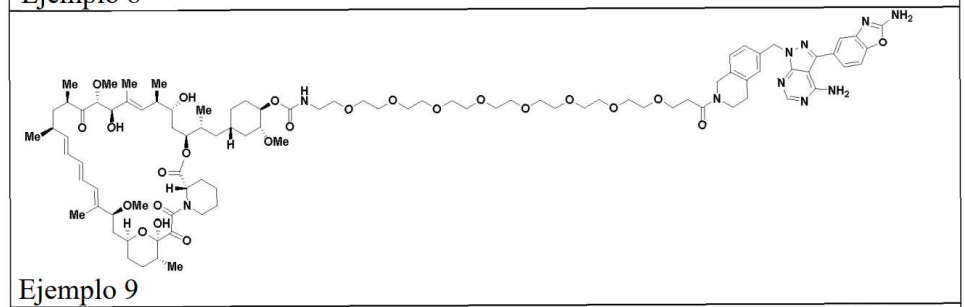
Ejemplo 6



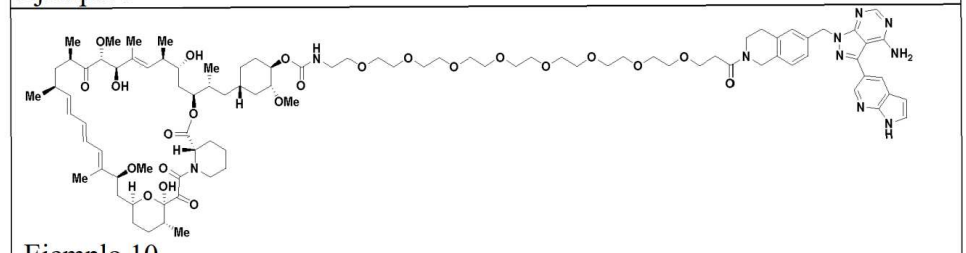
Ejemplo 7



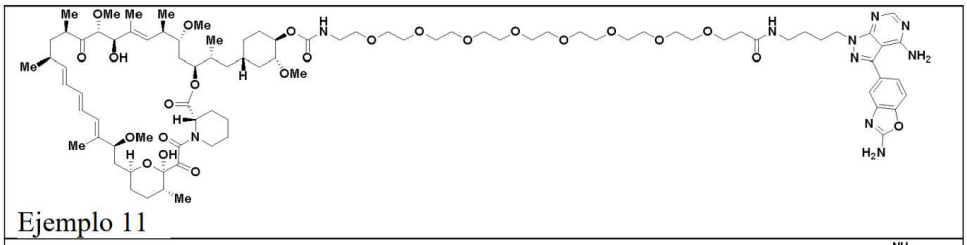
Ejemplo 8



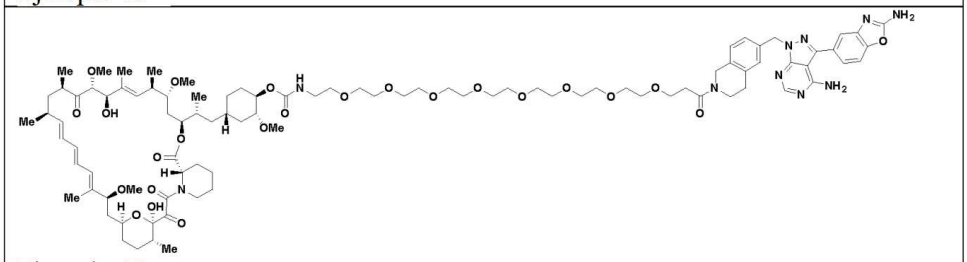
Ejemplo 9



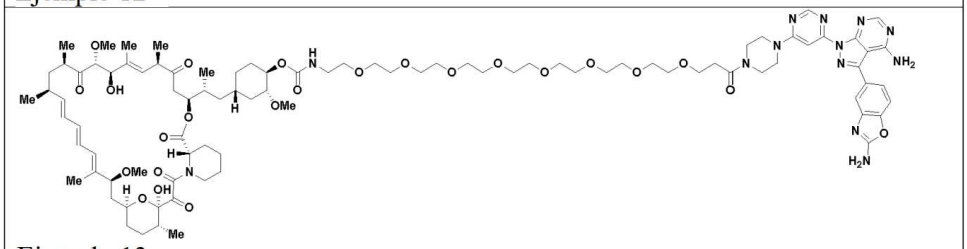
Ejemplo 10



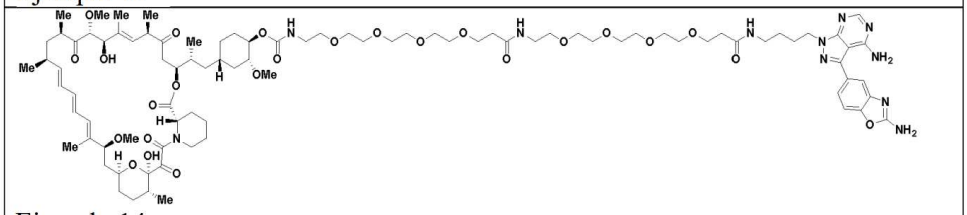
Ejemplo 11



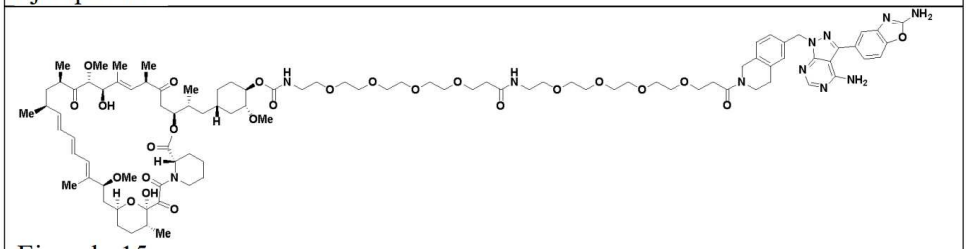
Ejemplo 12



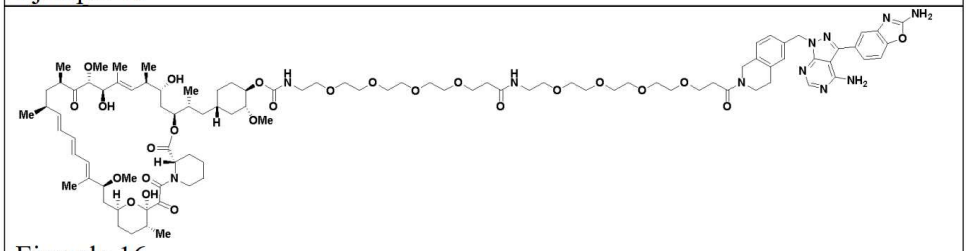
Ejemplo 13



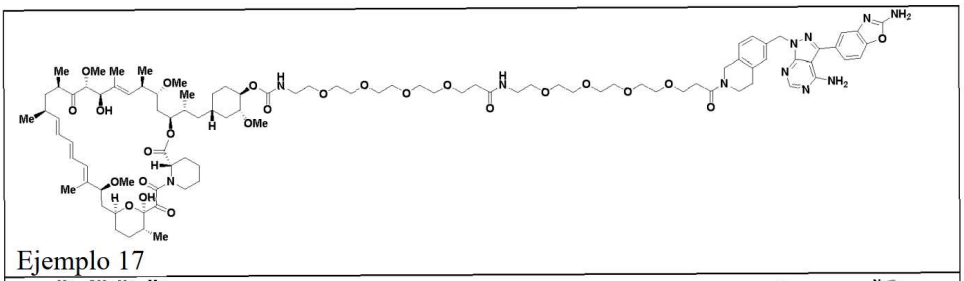
Ejemplo 14



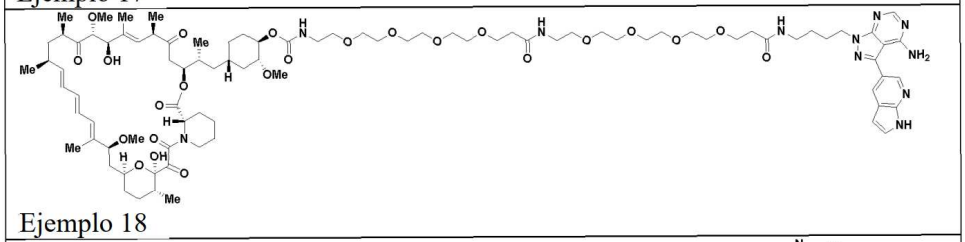
Ejemplo 15



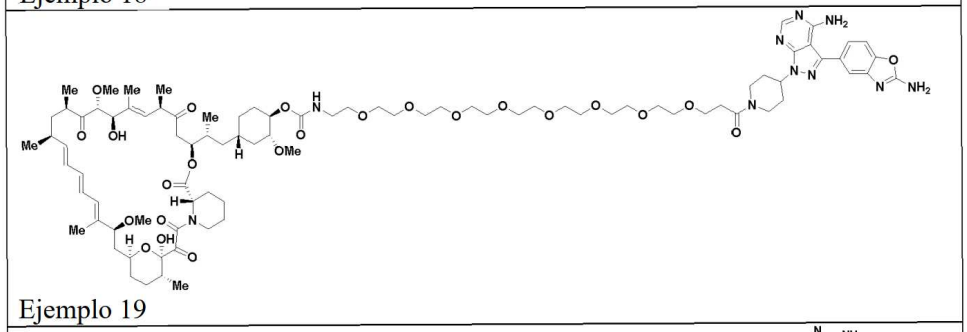
Ejemplo 16



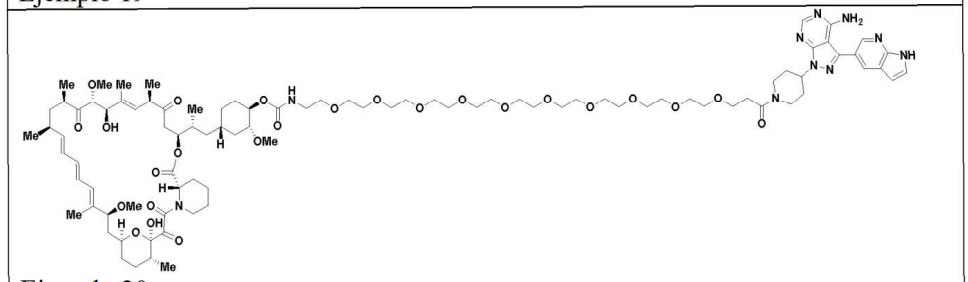
Ejemplo 17



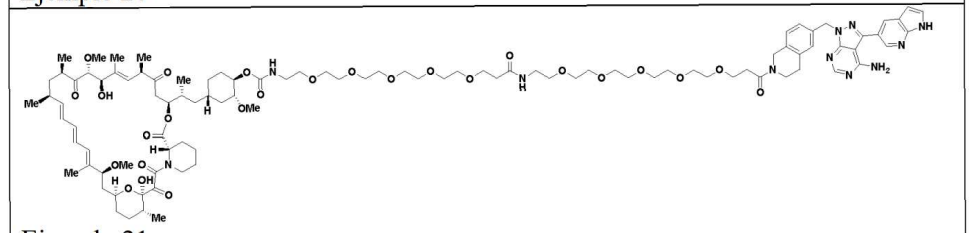
Ejemplo 18



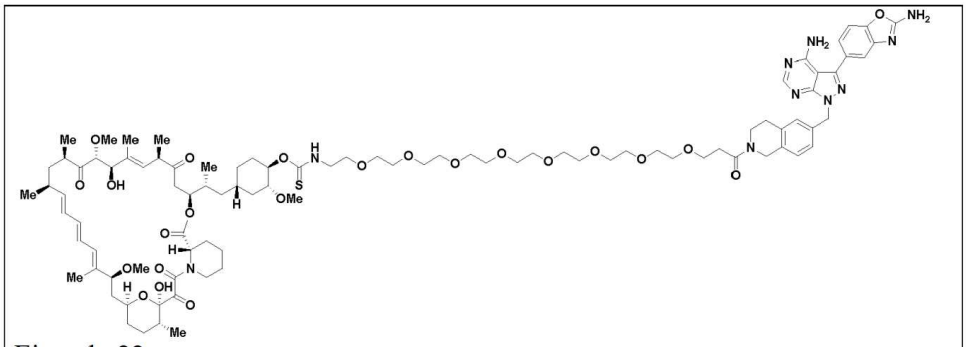
Ejemplo 19



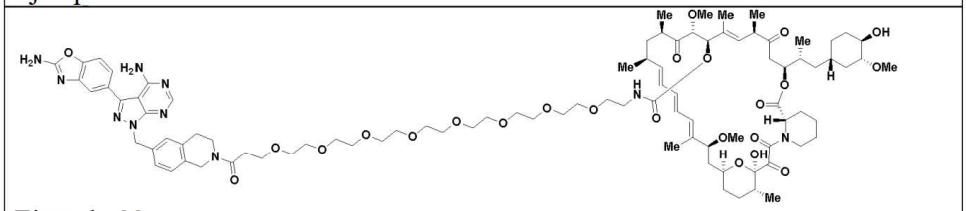
Ejemplo 20



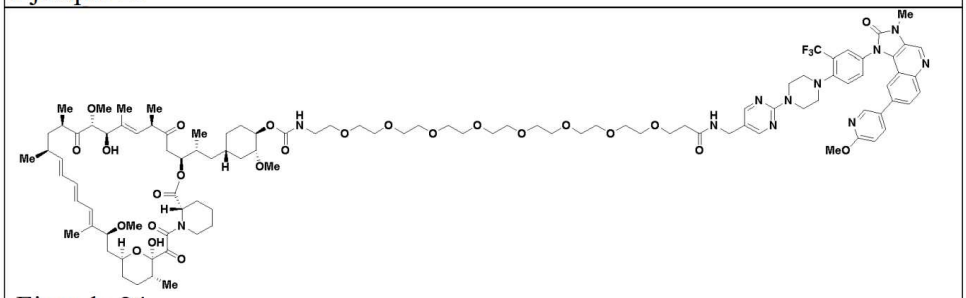
Ejemplo 21



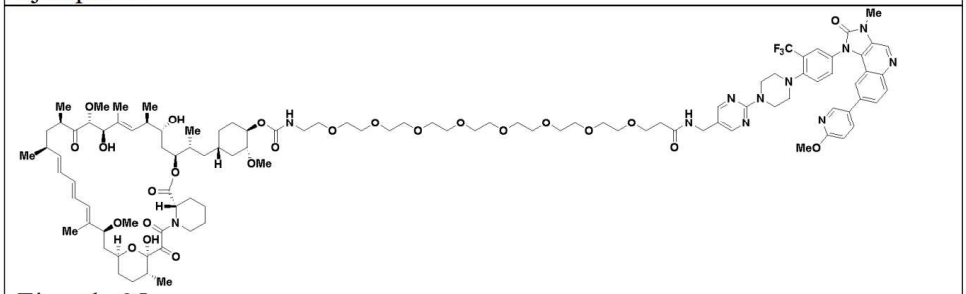
Ejemplo 22



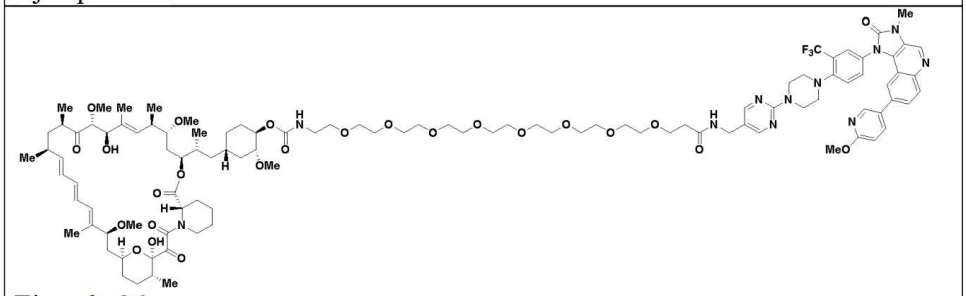
Ejemplo 23



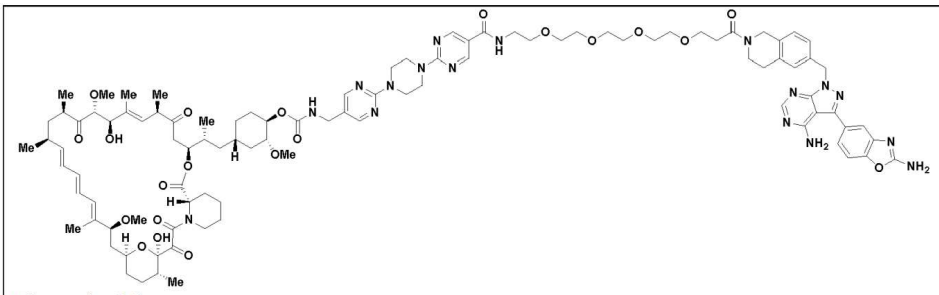
Ejemplo 24



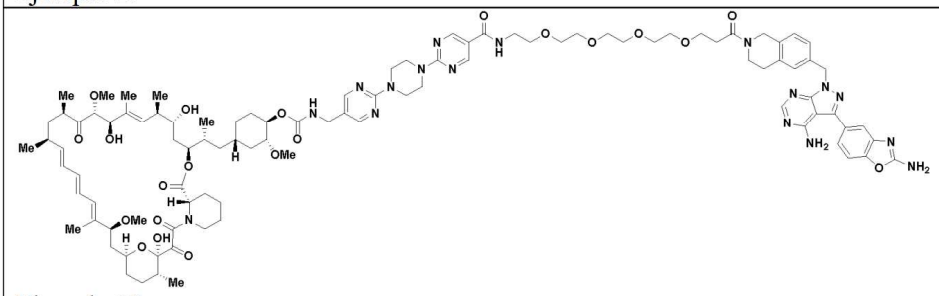
Ejemplo 25



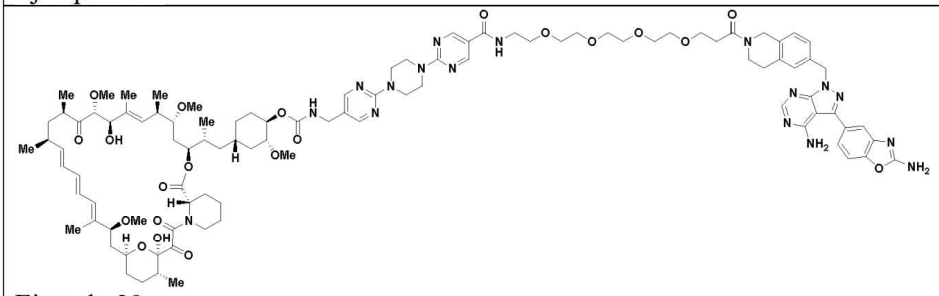
Ejemplo 26



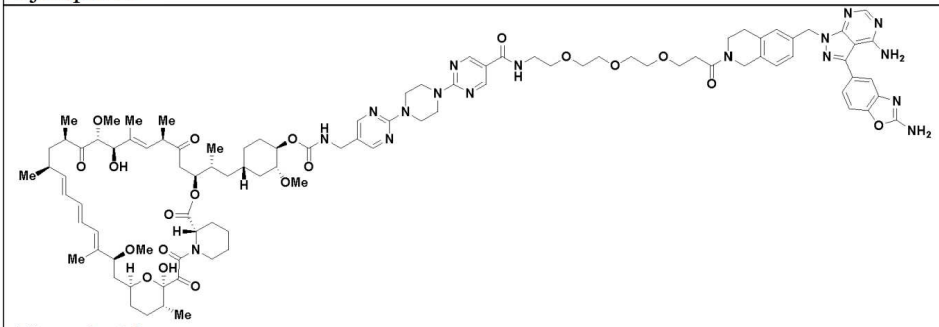
Ejemplo 27



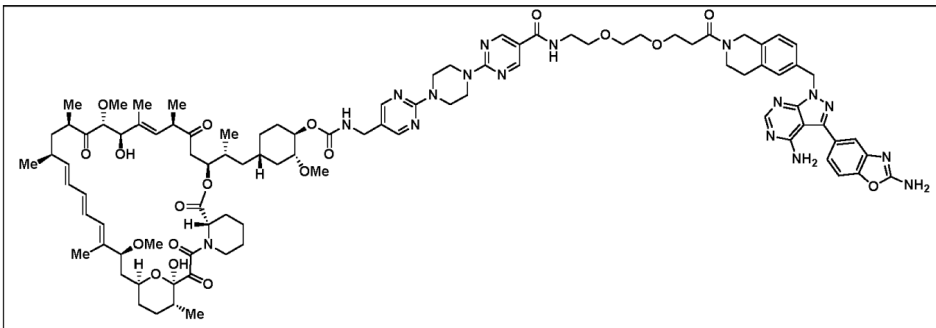
Ejemplo 28



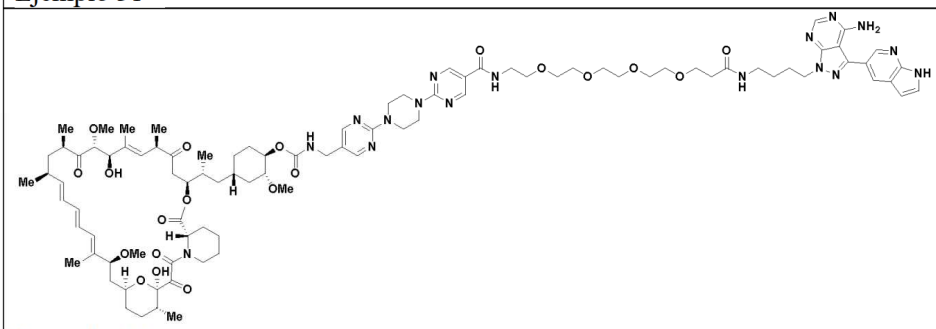
Ejemplo 29



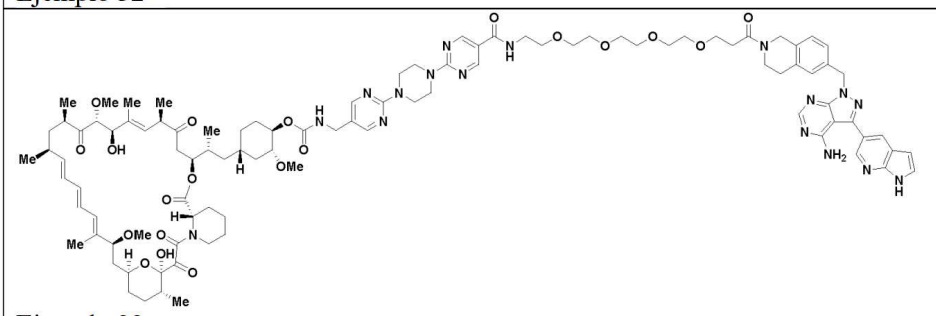
Ejemplo 30



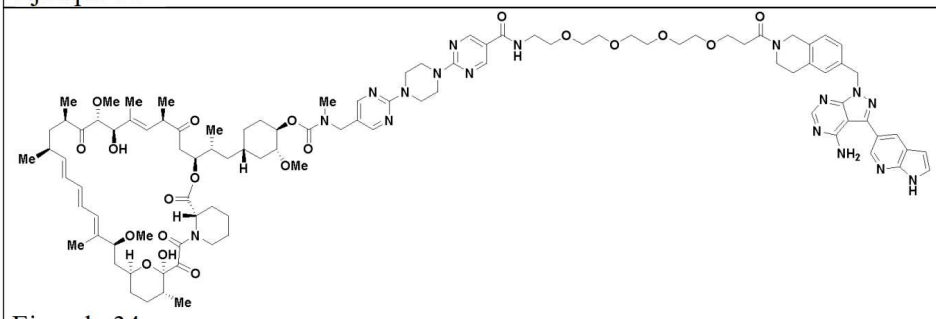
Ejemplo 31



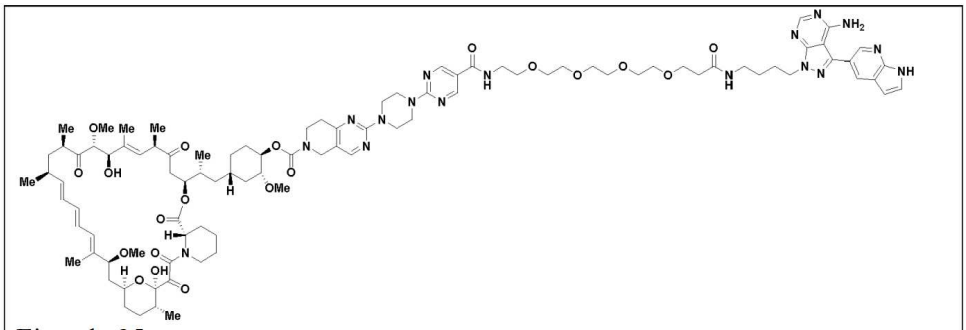
Ejemplo 32



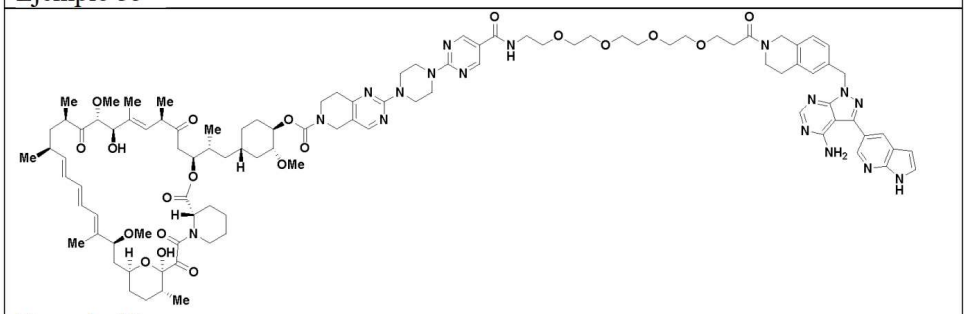
Ejemplo 33



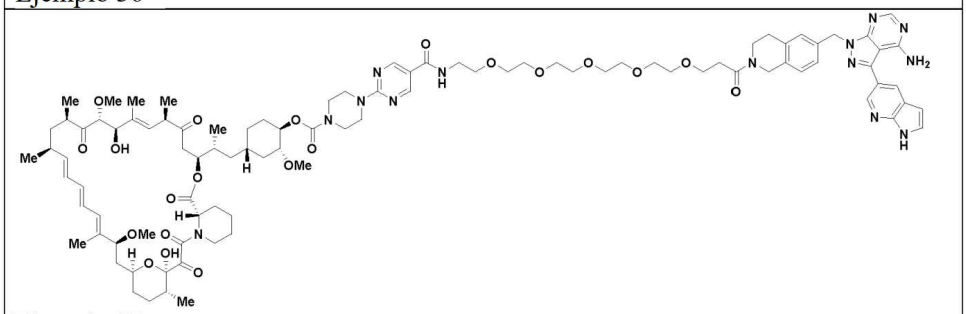
Ejemplo 34



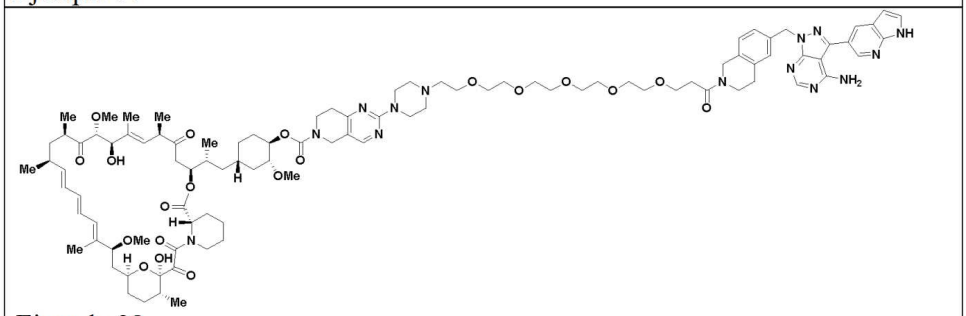
Ejemplo 35



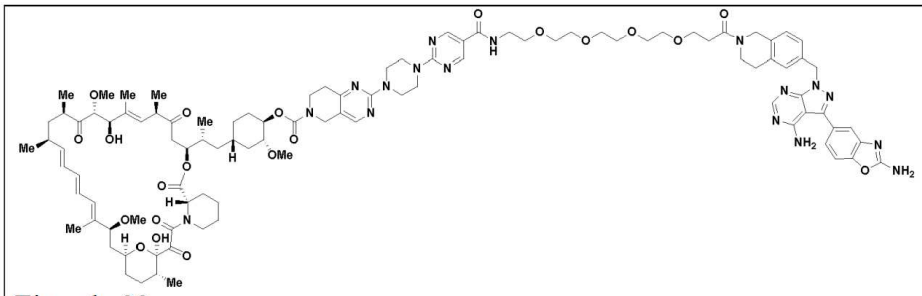
Ejemplo 36



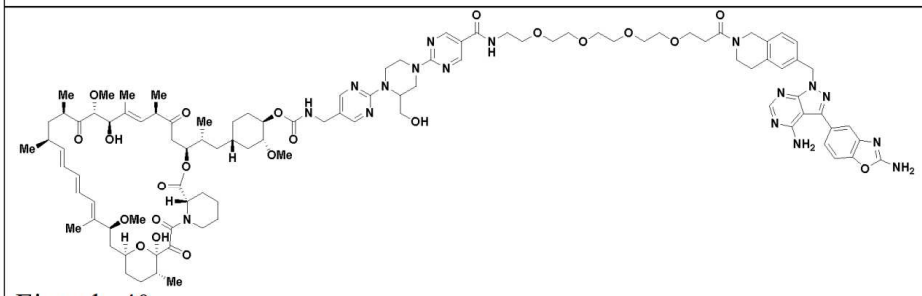
Ejemplo 37



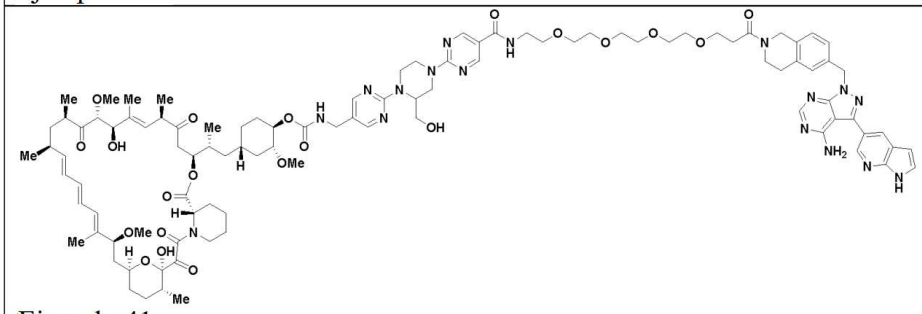
Ejemplo 38



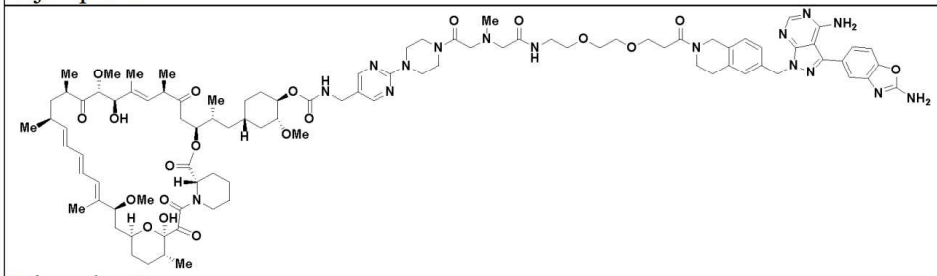
Ejemplo 39



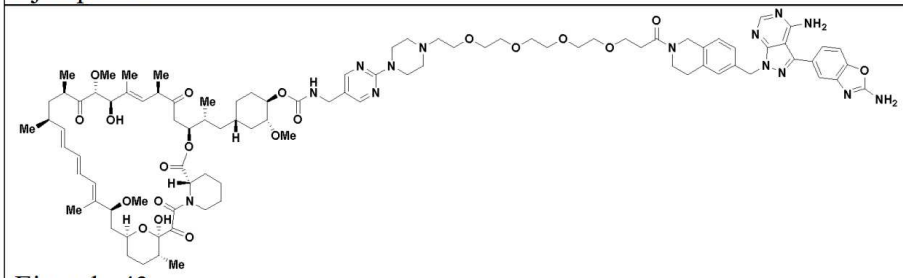
Ejemplo 40



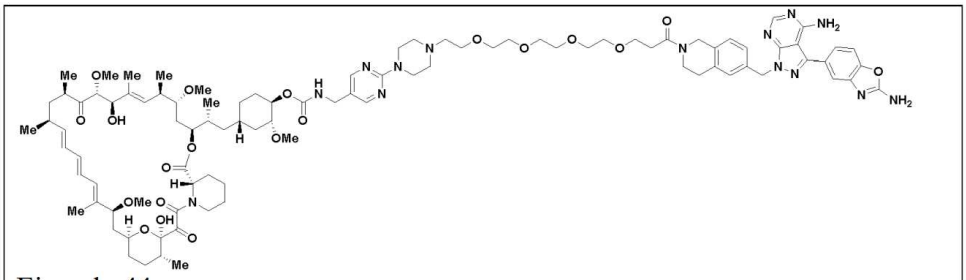
Ejemplo 41



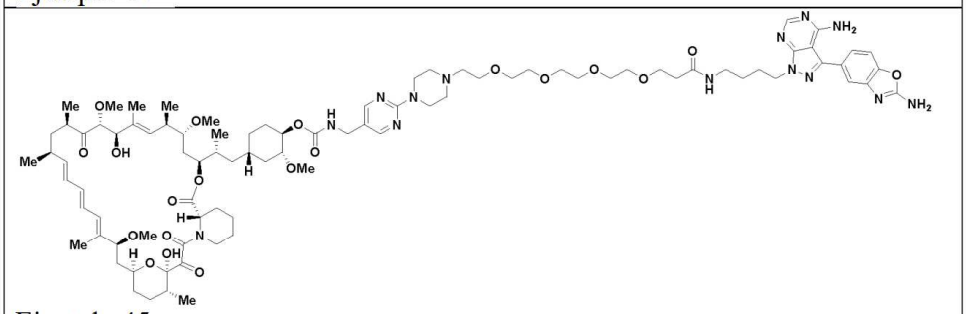
Ejemplo 42



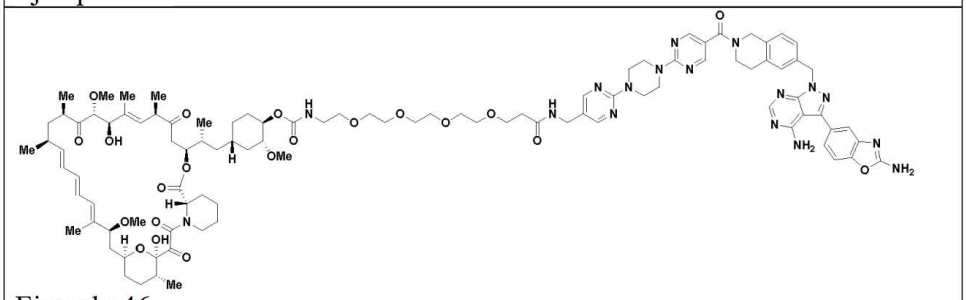
Ejemplo 43



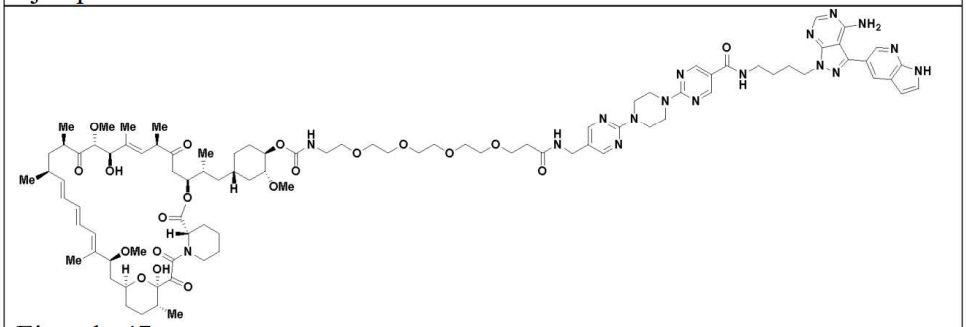
Ejemplo 44



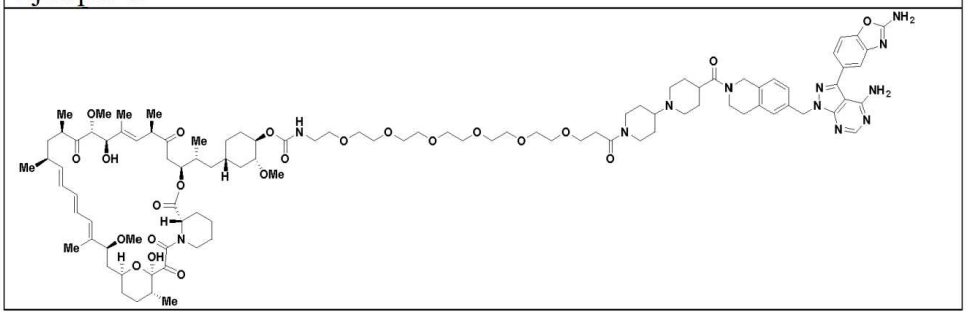
Ejemplo 45



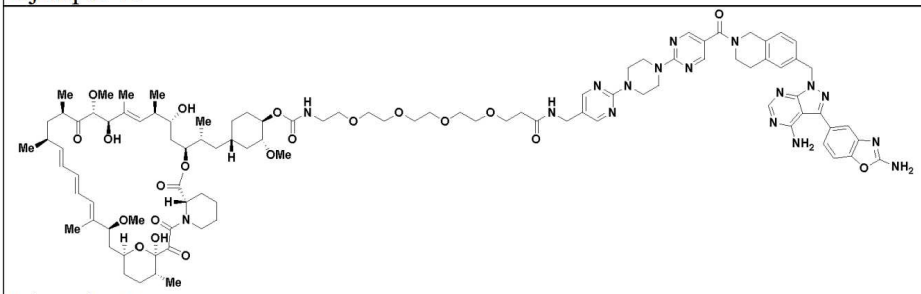
Ejemplo 46



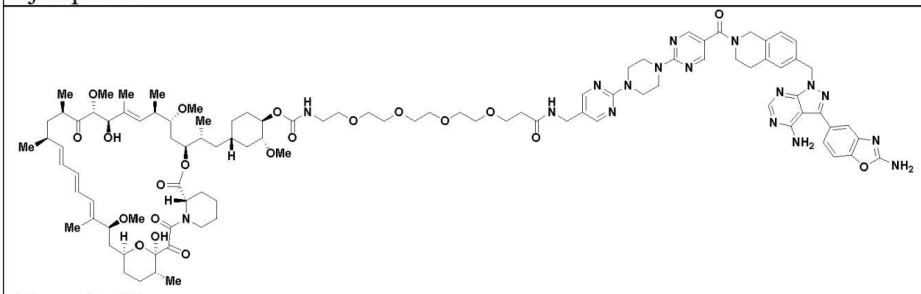
Ejemplo 47



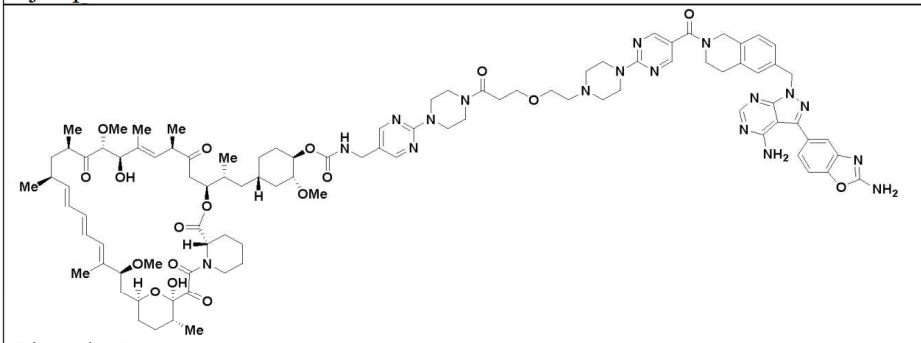
Ejemplo 48



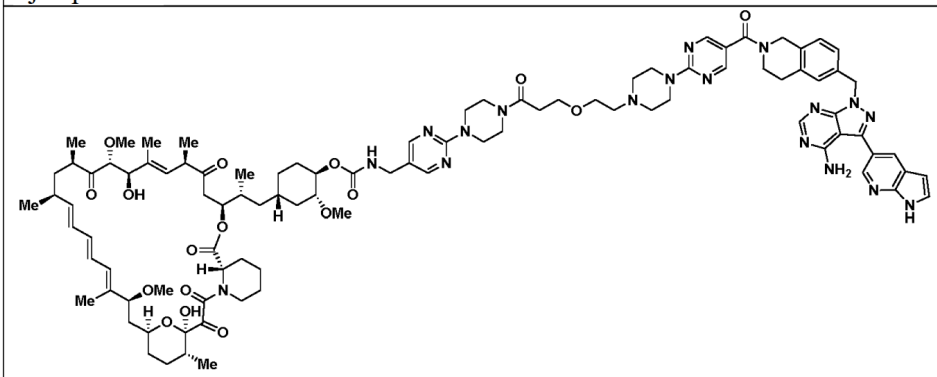
Ejemplo 49



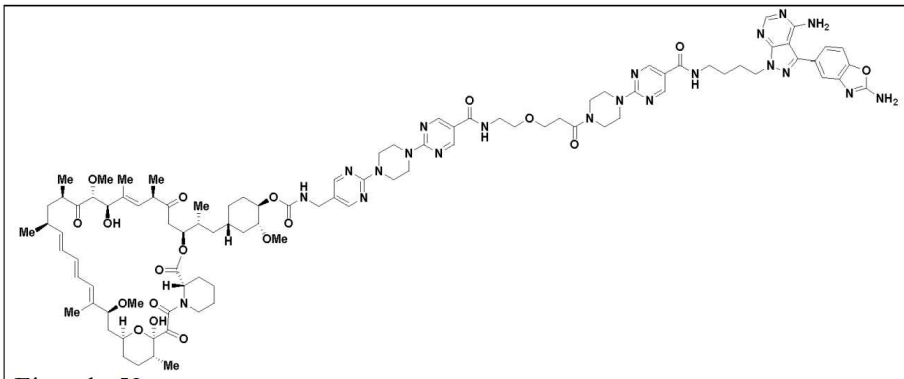
Ejemplo 50



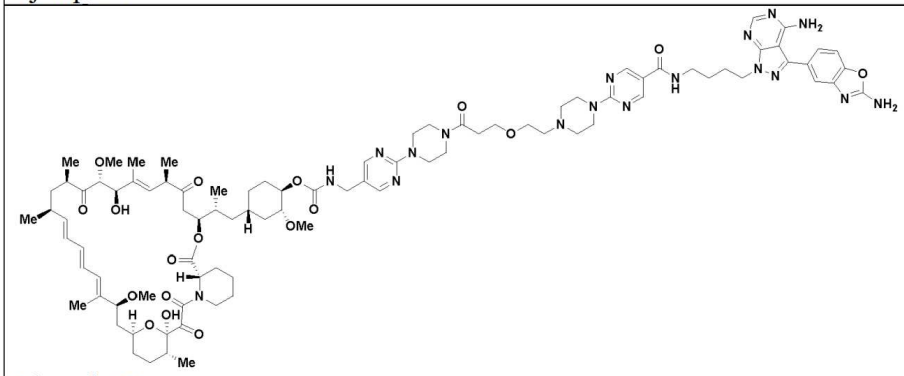
Ejemplo 51



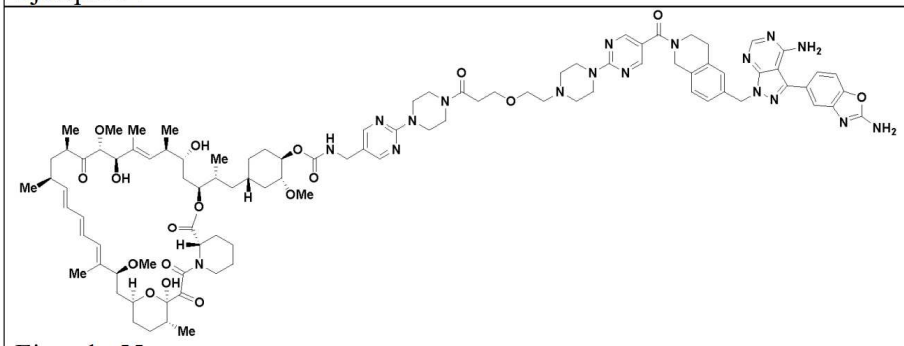
Ejemplo 52



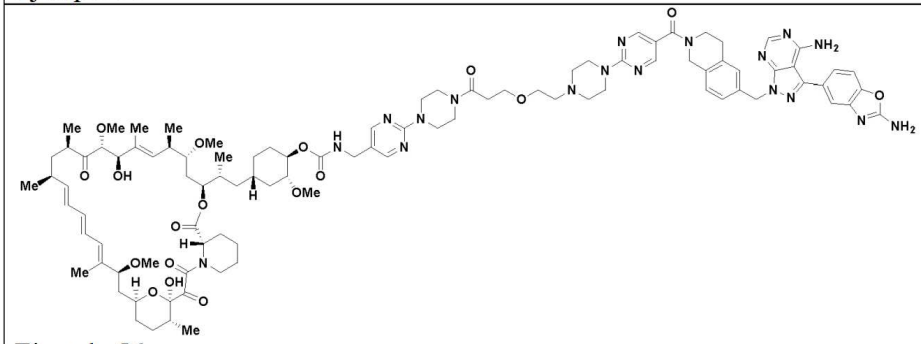
Ejemplo 53



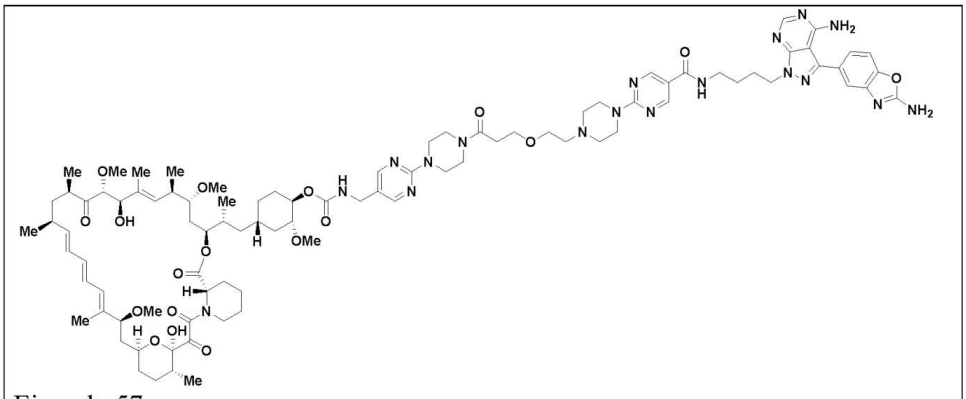
Ejemplo 54



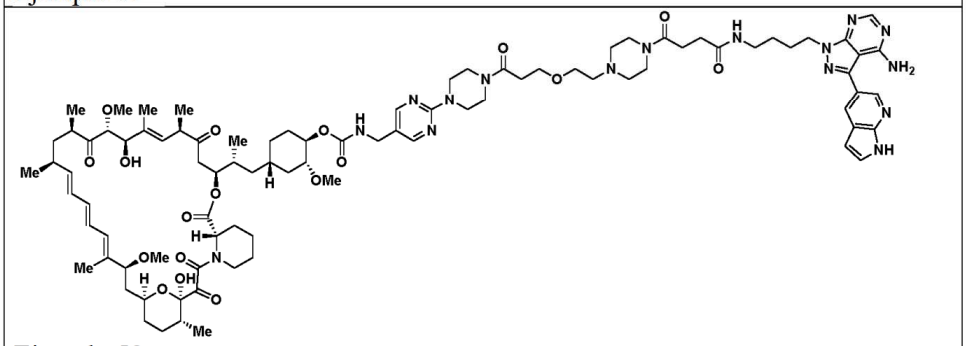
Ejemplo 55



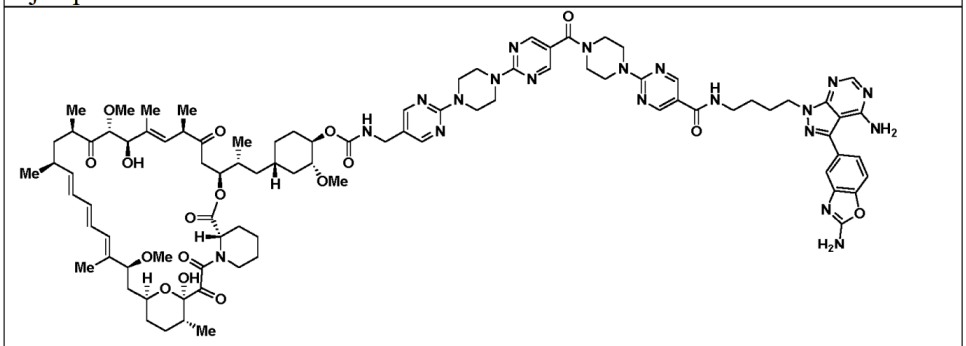
Ejemplo 56



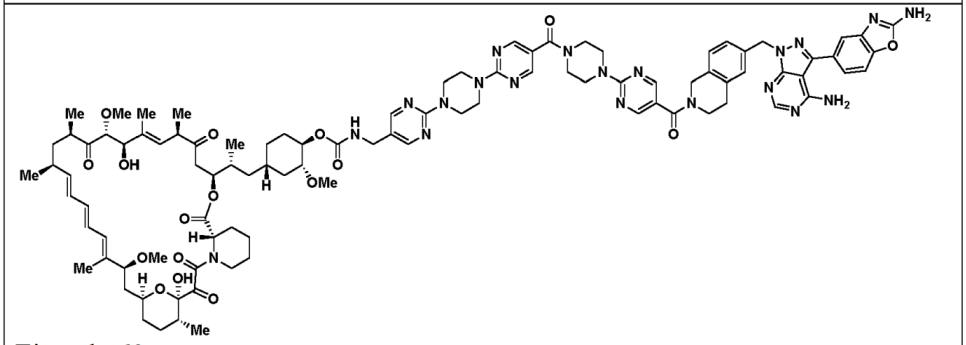
Ejemplo 57



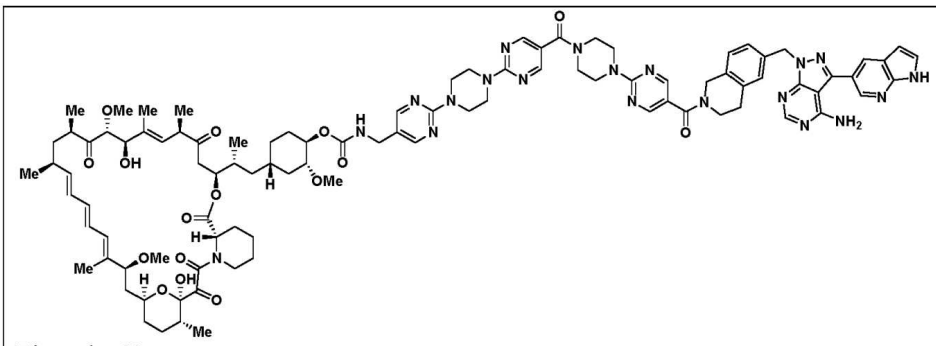
Ejemplo 58



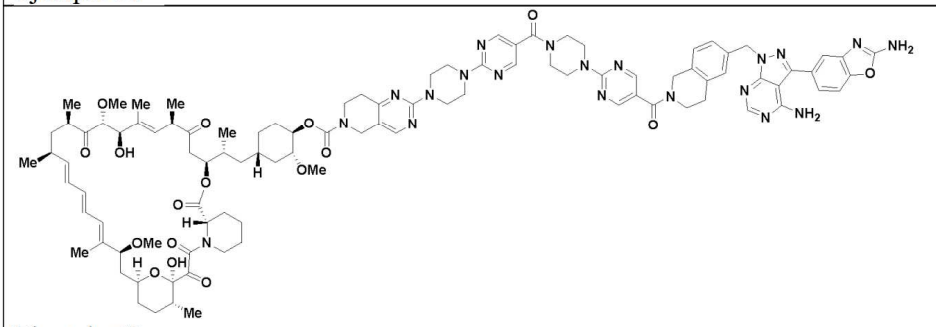
Ejemplo 59



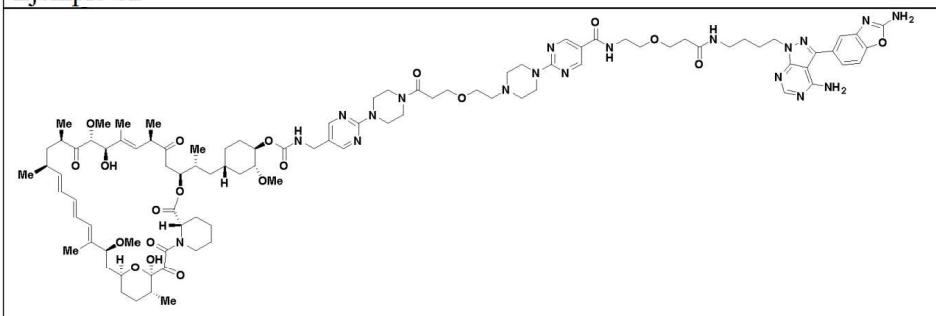
Ejemplo 60



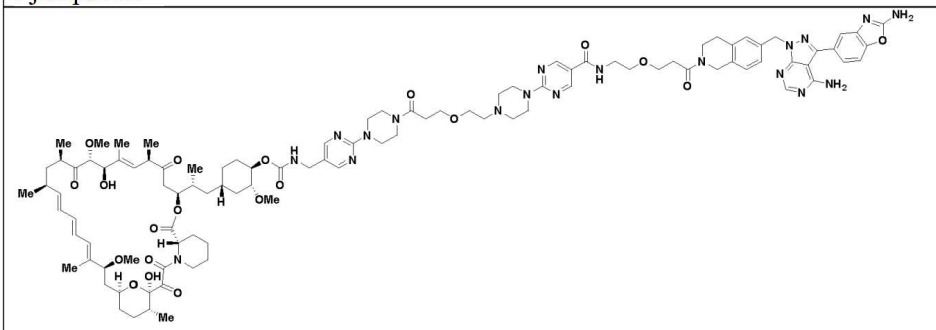
Ejemplo 61



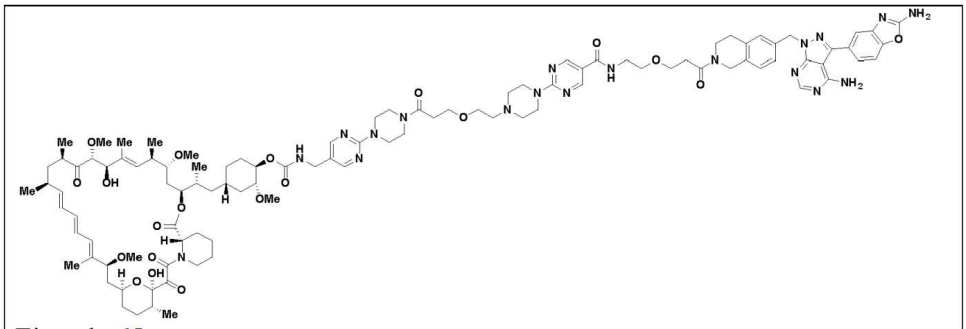
Ejemplo 62



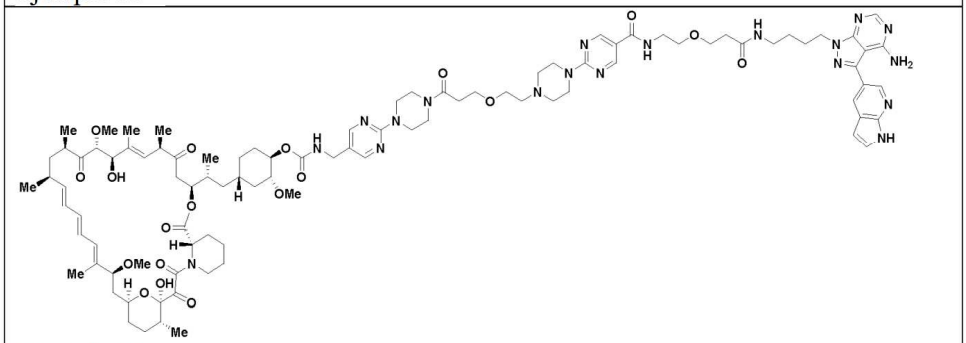
Ejemplo 63



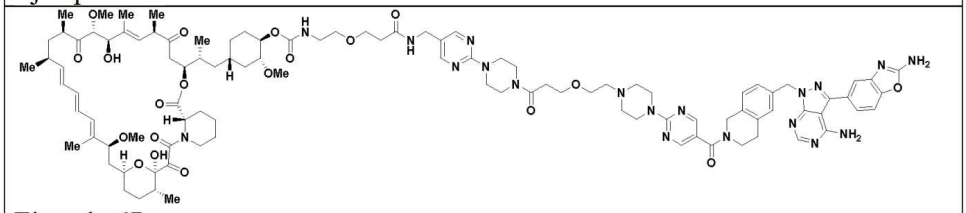
Ejemplo 64



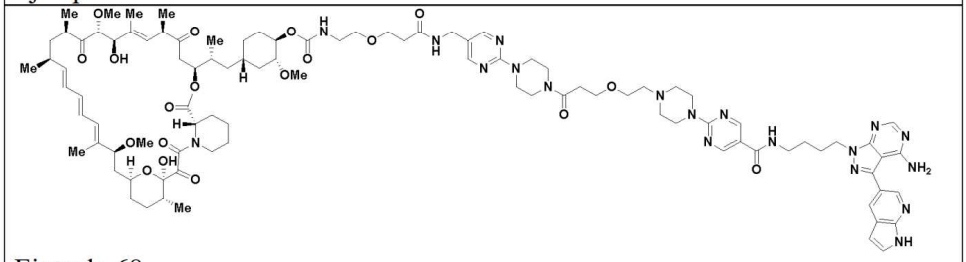
Ejemplo 65



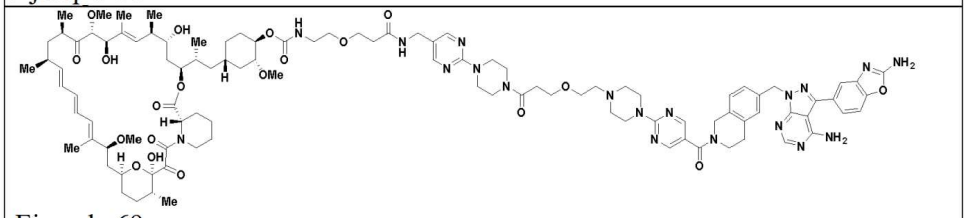
Ejemplo 66



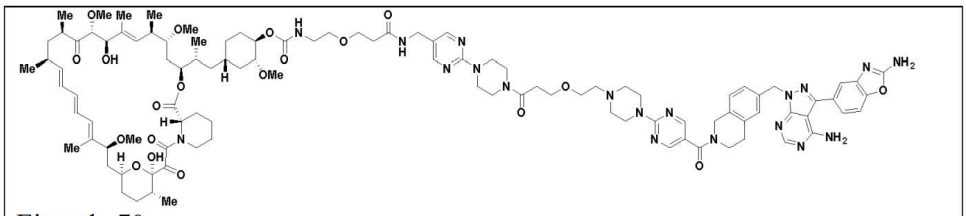
Ejemplo 67



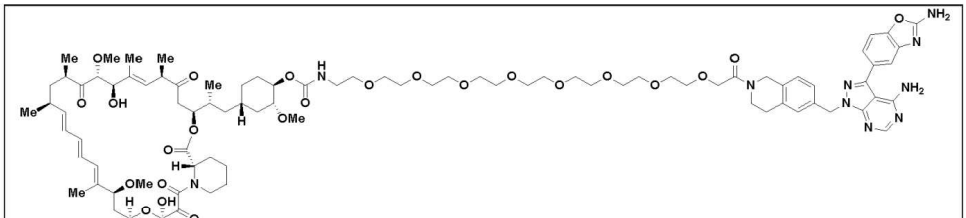
Ejemplo 68



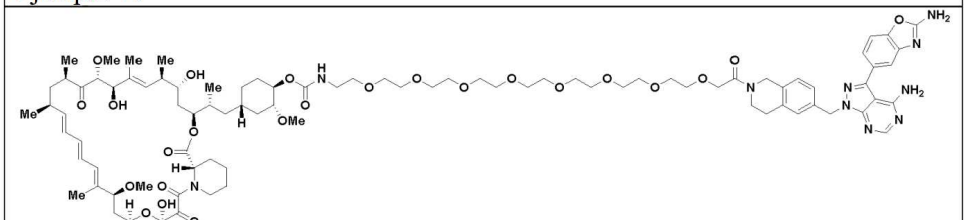
Ejemplo 69



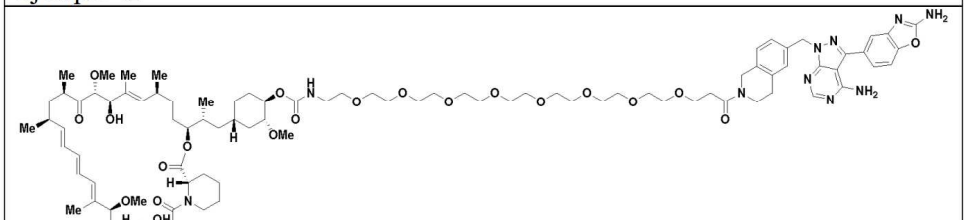
Ejemplo 70



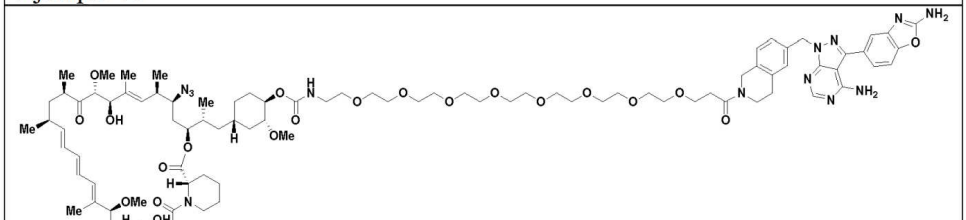
Ejemplo 71



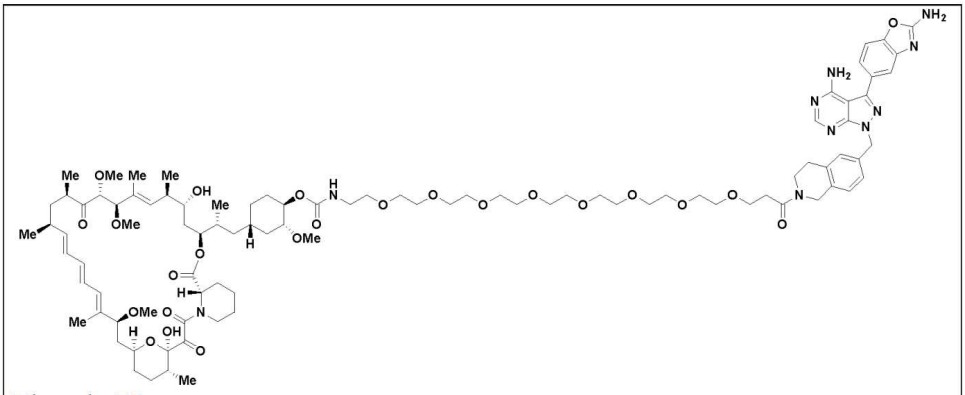
Ejemplo 72



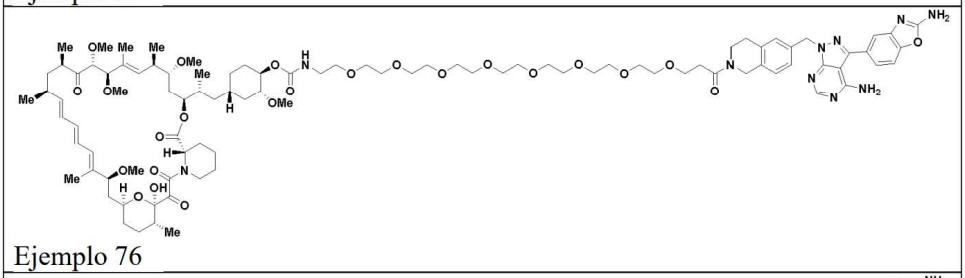
Ejemplo 73



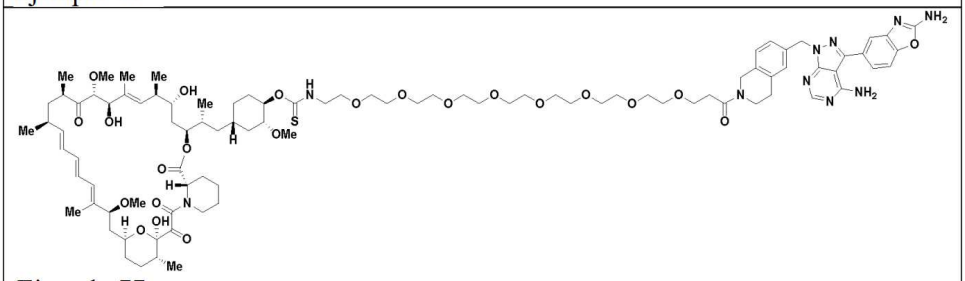
Ejemplo 74



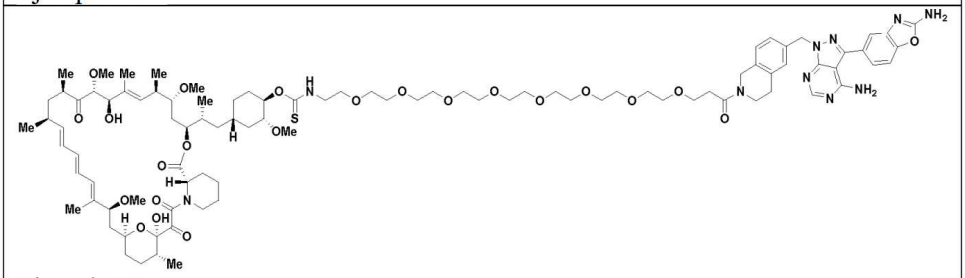
Ejemplo 75



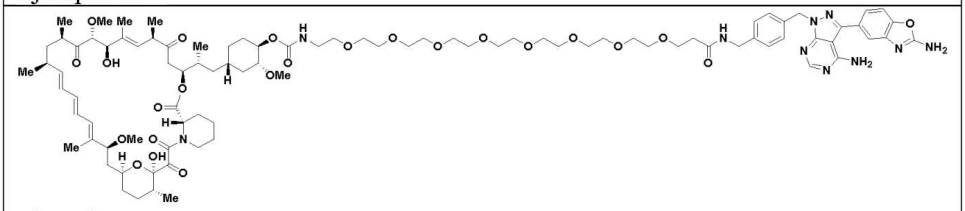
Ejemplo 76



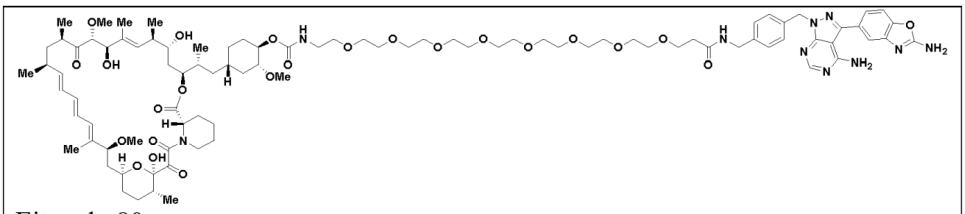
Ejemplo 77



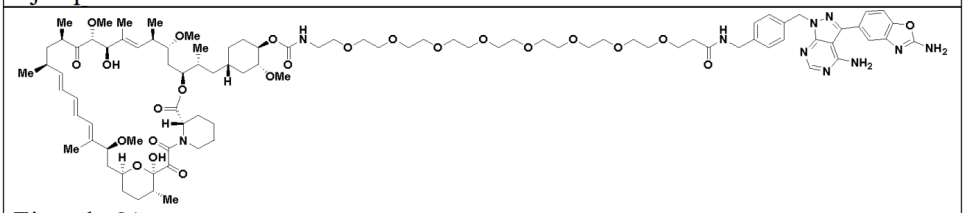
Ejemplo 78



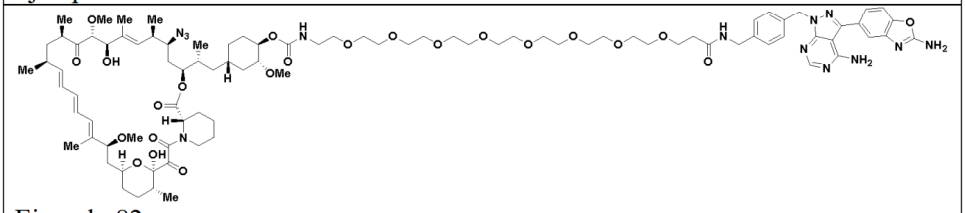
Ejemplo 79



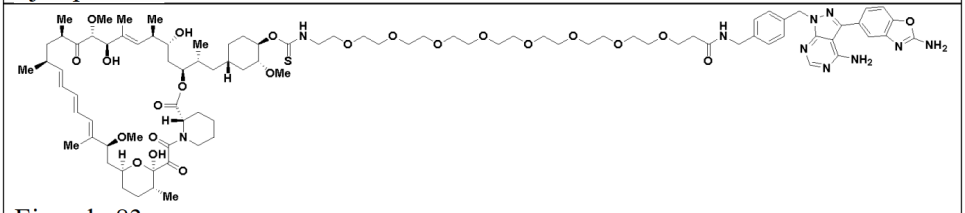
Ejemplo 80



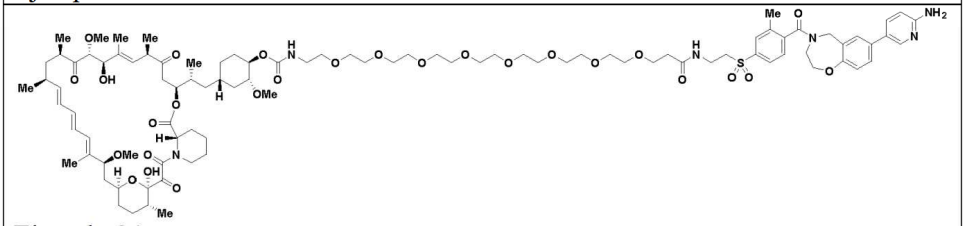
Ejemplo 81



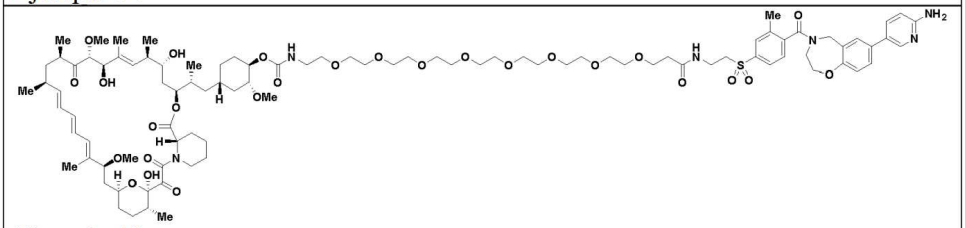
Ejemplo 82



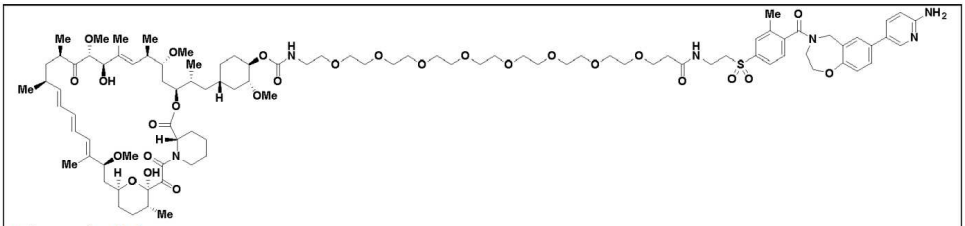
Ejemplo 83



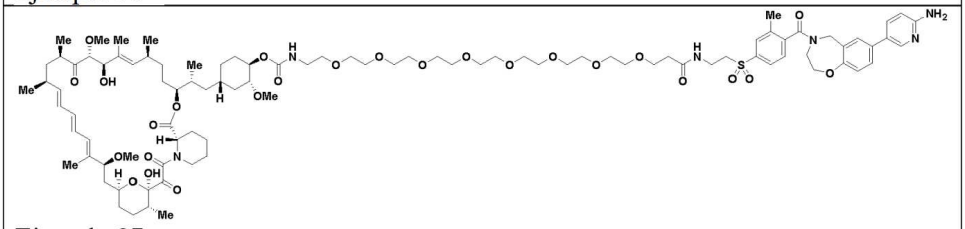
Ejemplo 84



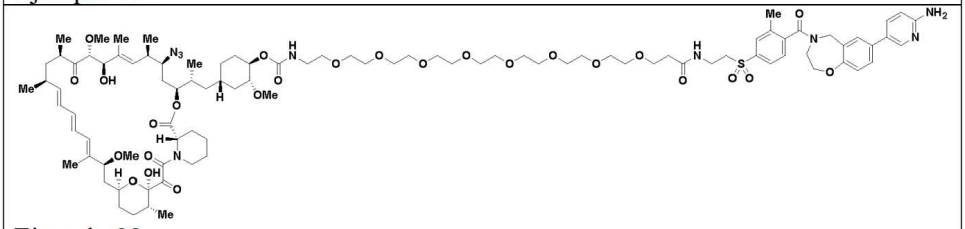
Ejemplo 85



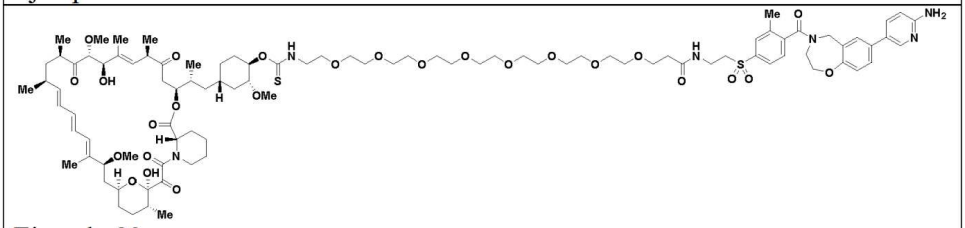
Ejemplo 86



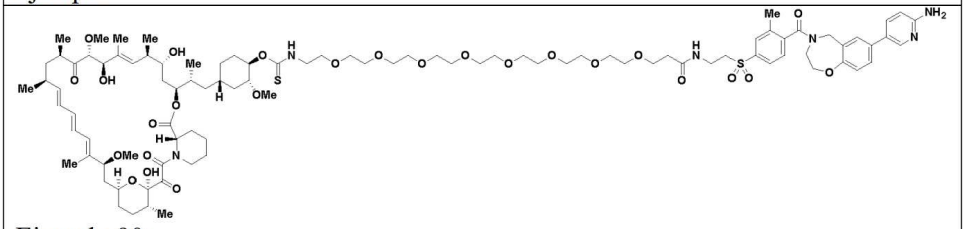
Ejemplo 87



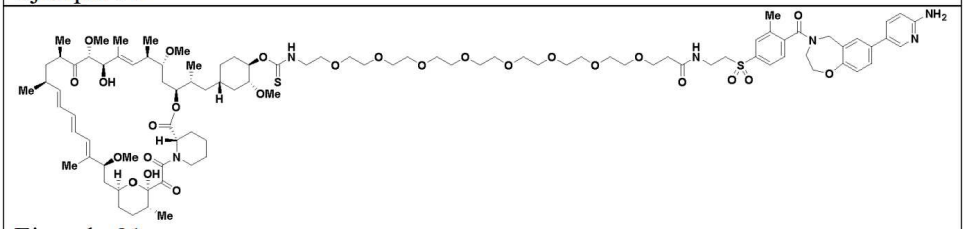
Ejemplo 88



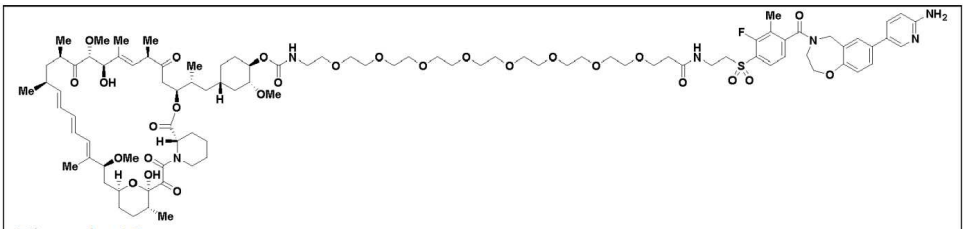
Ejemplo 89



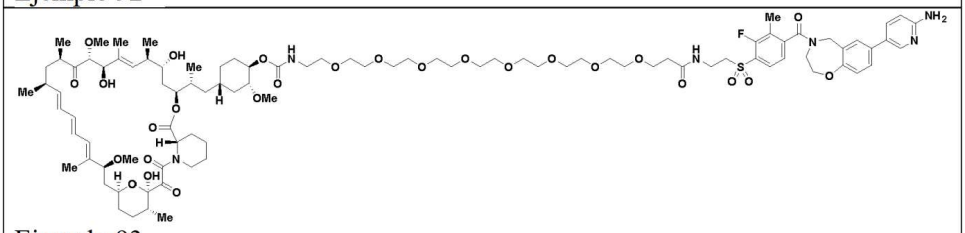
Ejemplo 90



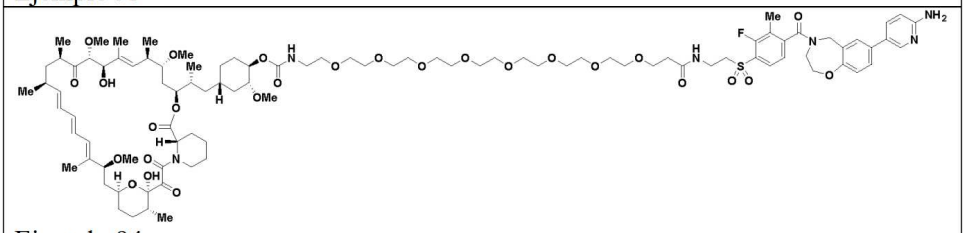
Ejemplo 91



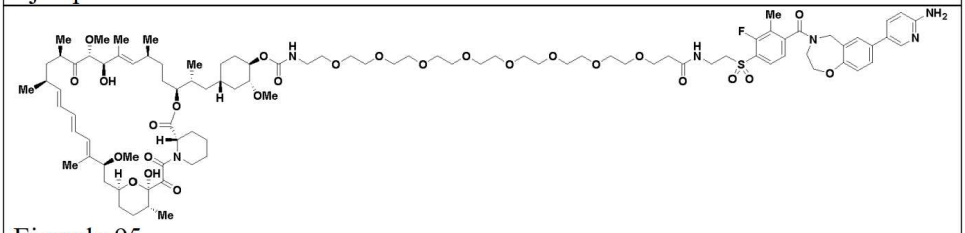
Ejemplo 92



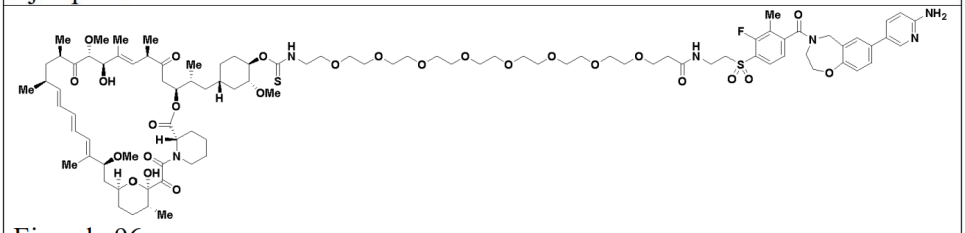
Ejemplo 93



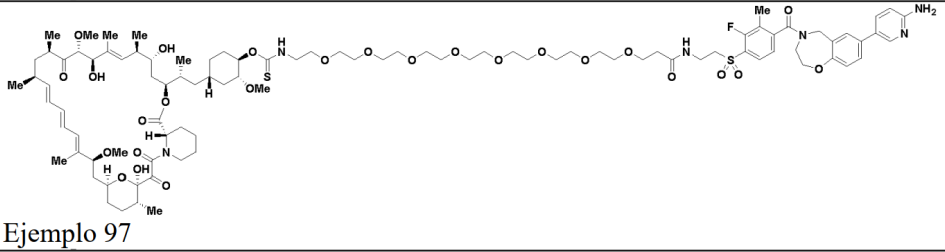
Ejemplo 94



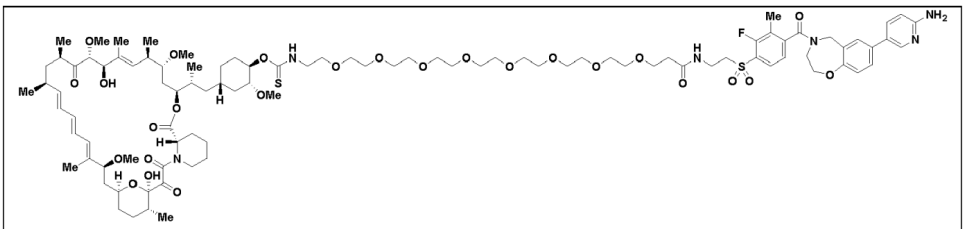
Ejemplo 95



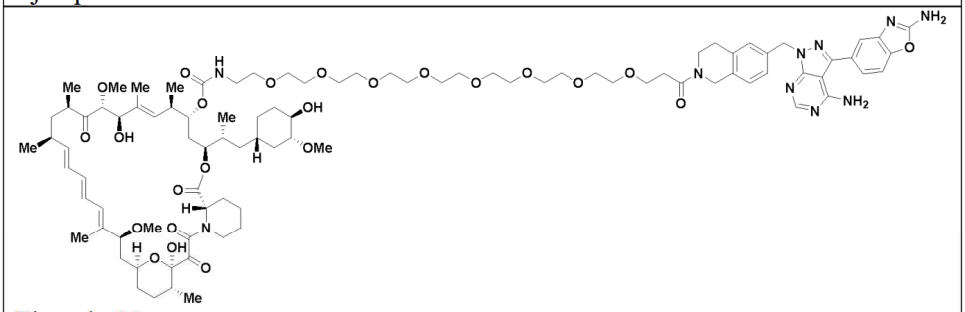
Ejemplo 96



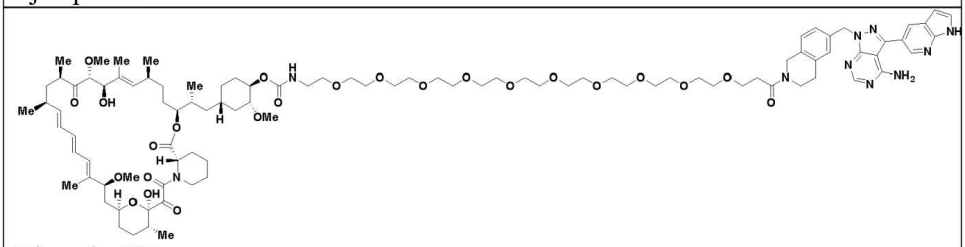
Ejemplo 97



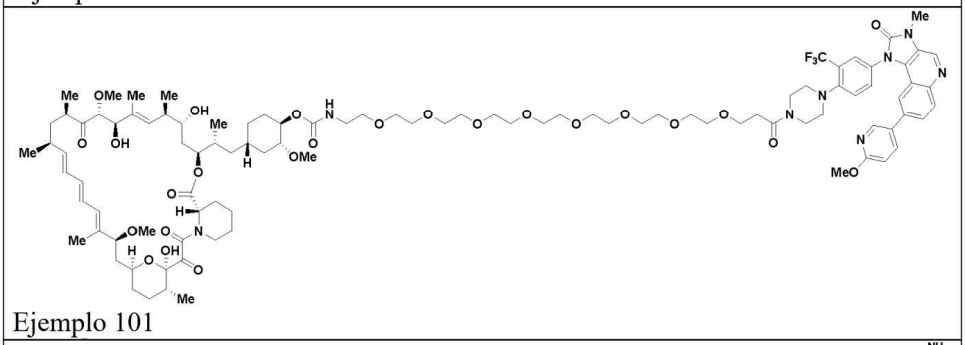
Ejemplo 98



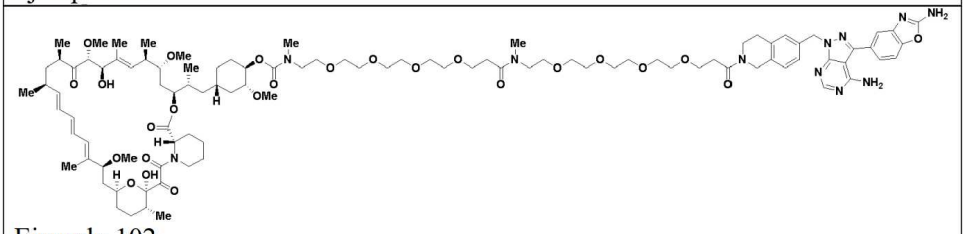
Ejemplo 99



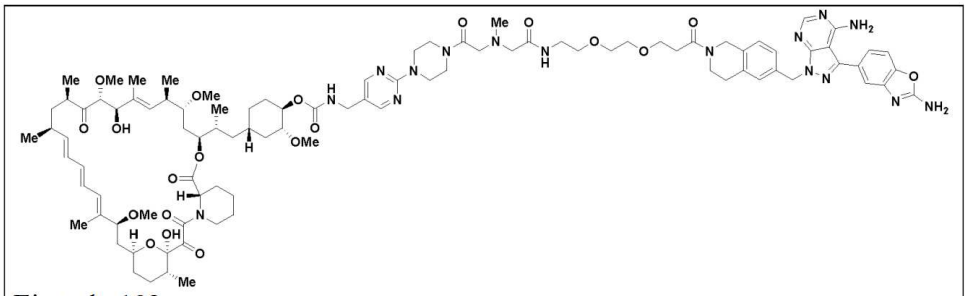
Ejemplo 100



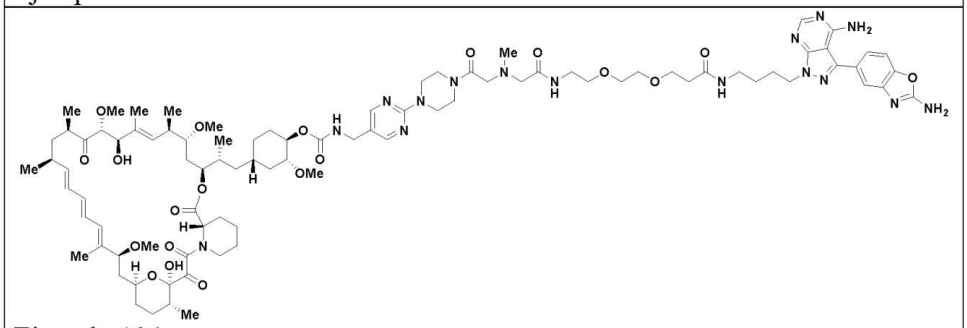
Ejemplo 101



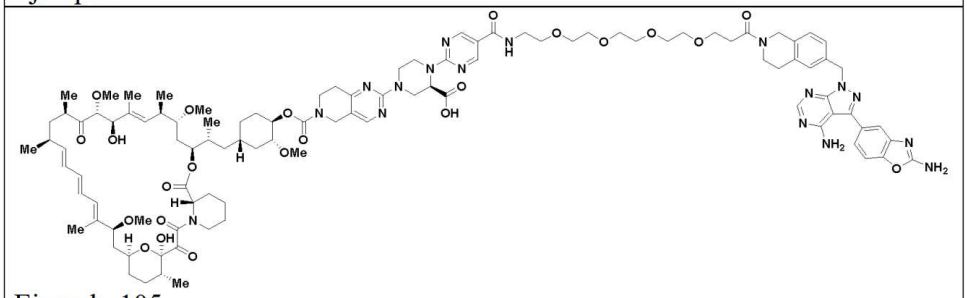
Ejemplo 102



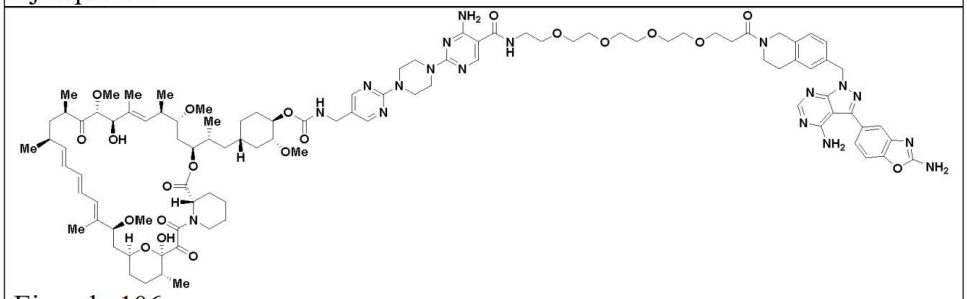
Ejemplo 103



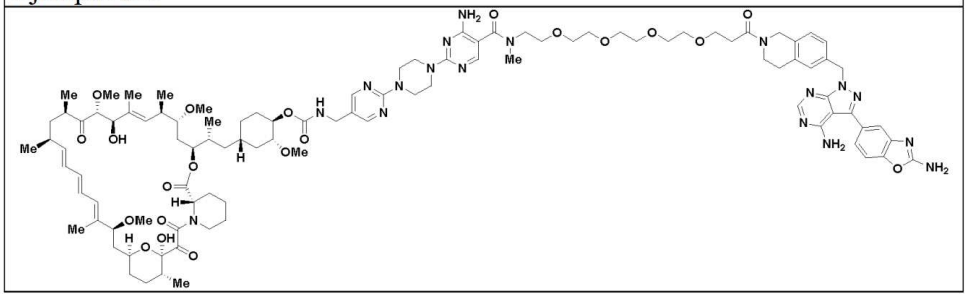
Ejemplo 104



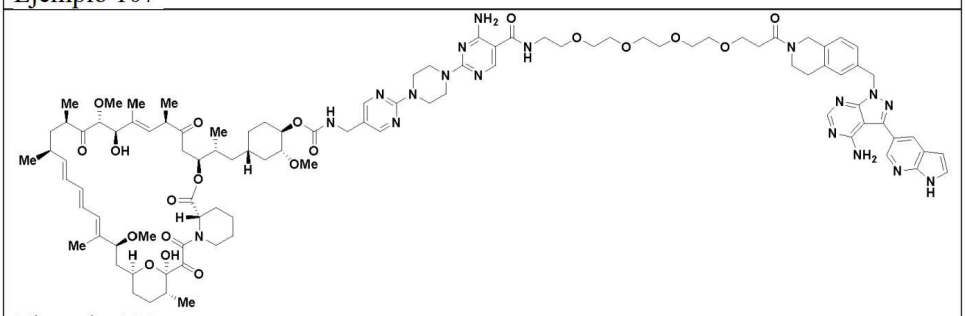
Ejemplo 105



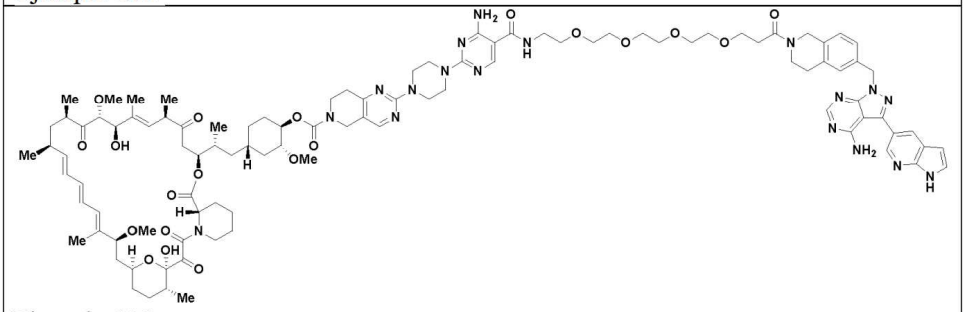
Ejemplo 106



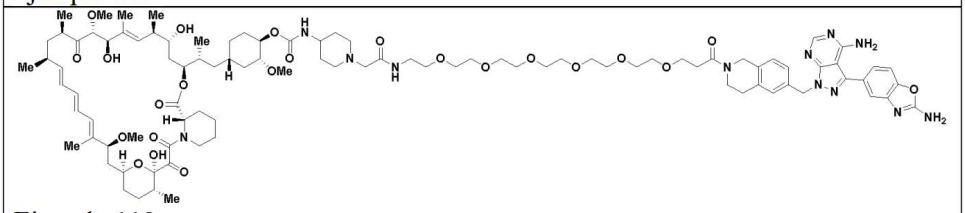
Ejemplo 107



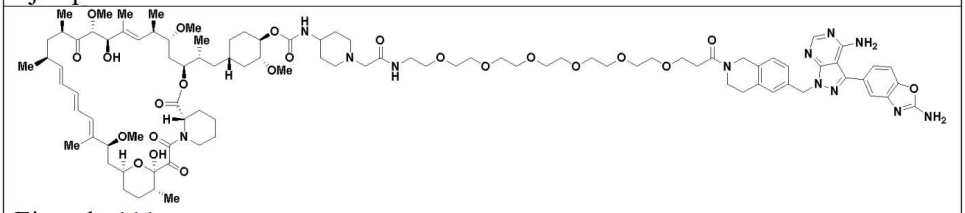
Ejemplo 108



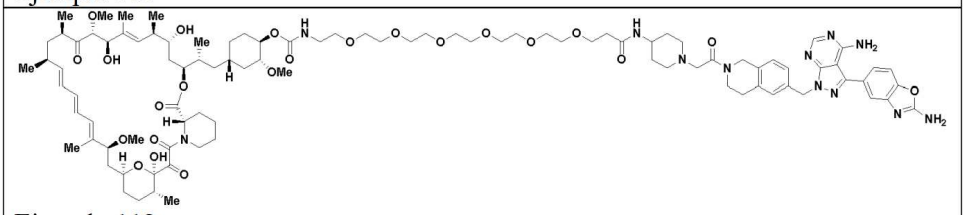
Ejemplo 109



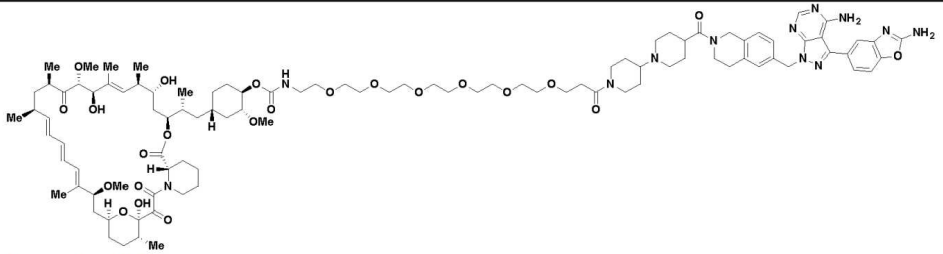
Ejemplo 110



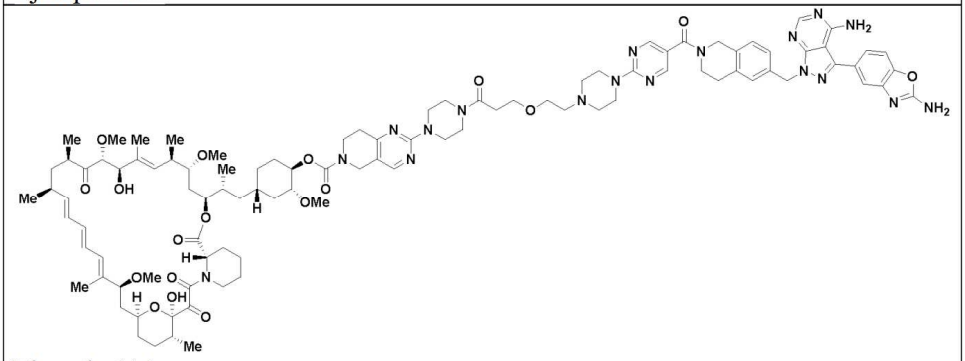
Ejemplo 111



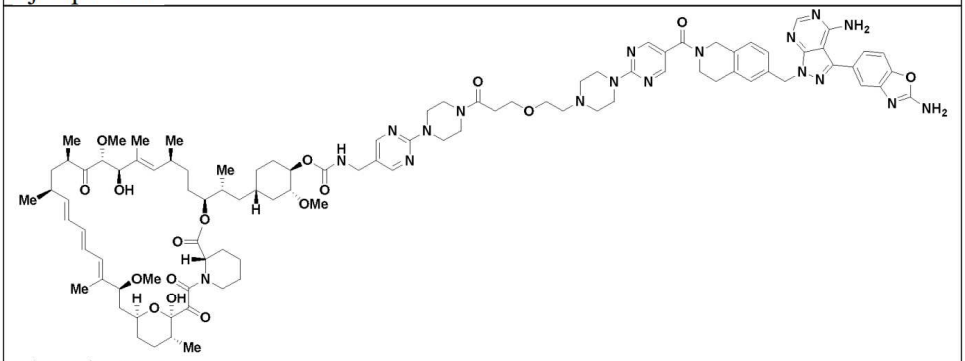
Ejemplo 112



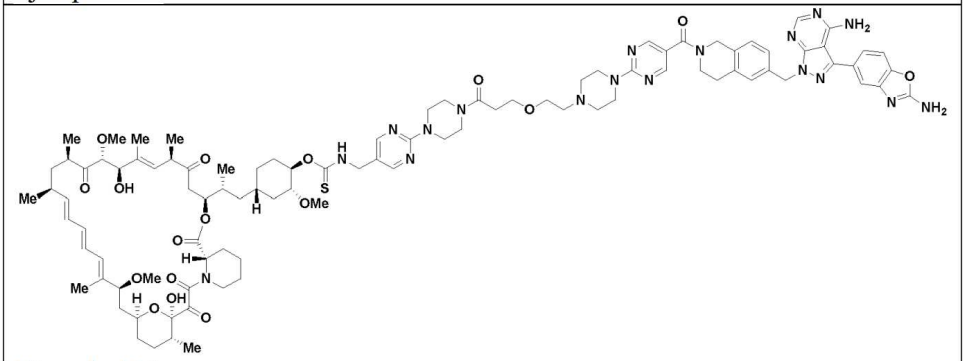
Ejemplo 113



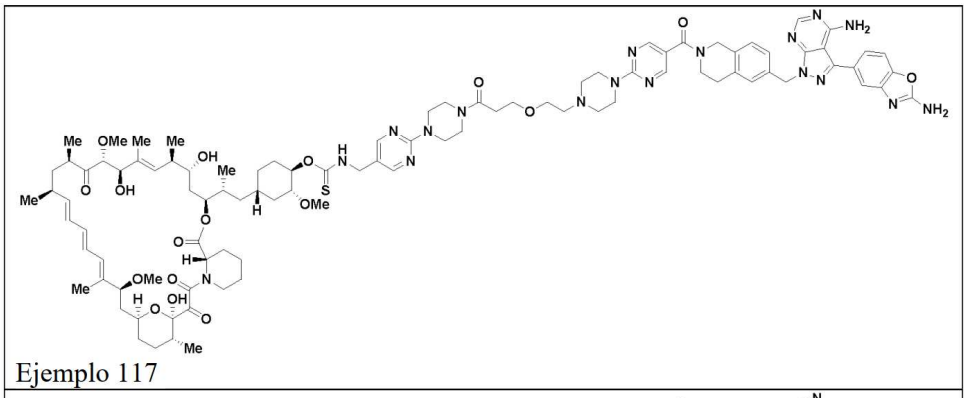
Ejemplo 114



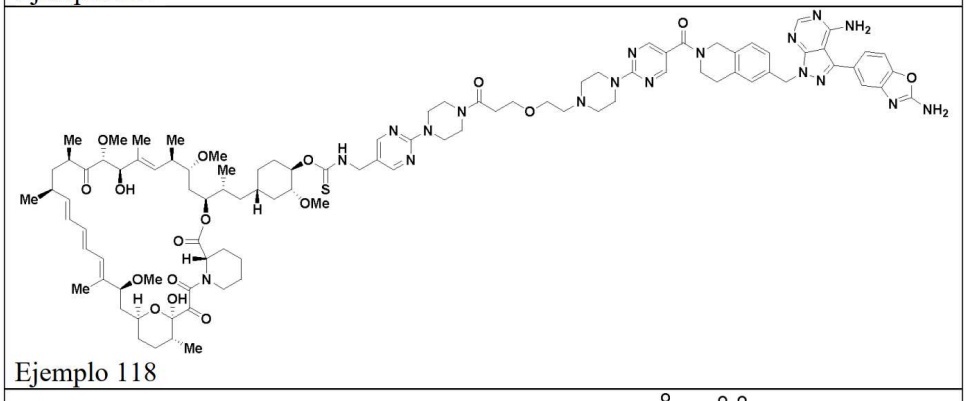
Ejemplo 115



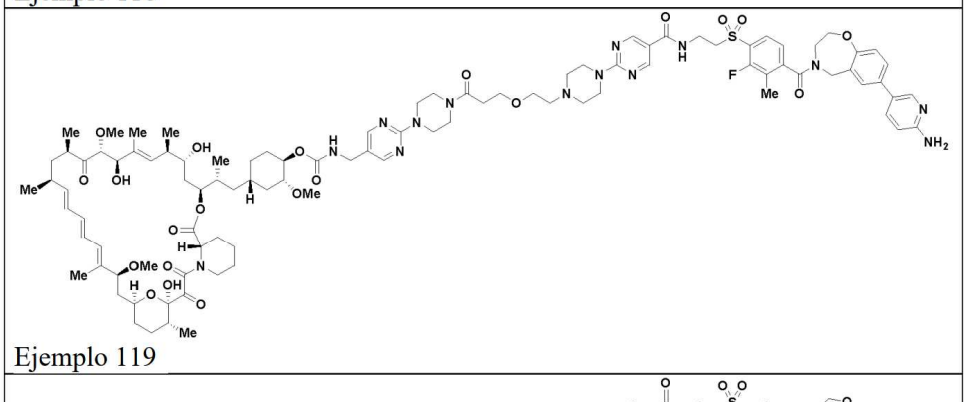
Ejemplo 116



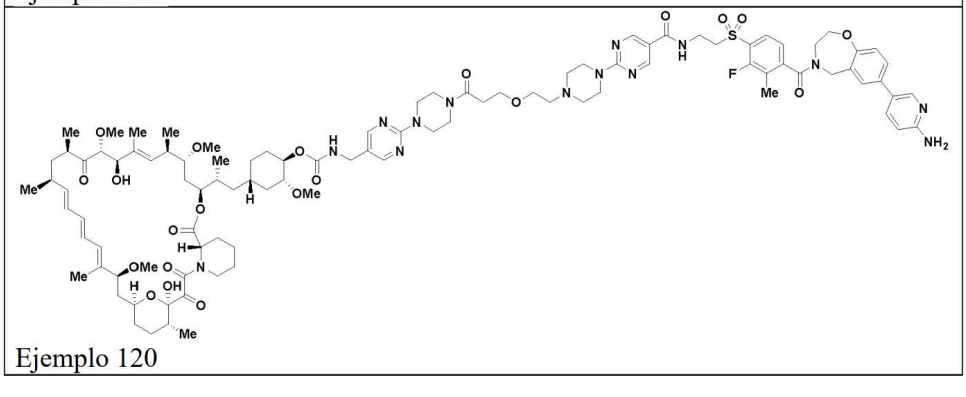
Ejemplo 117



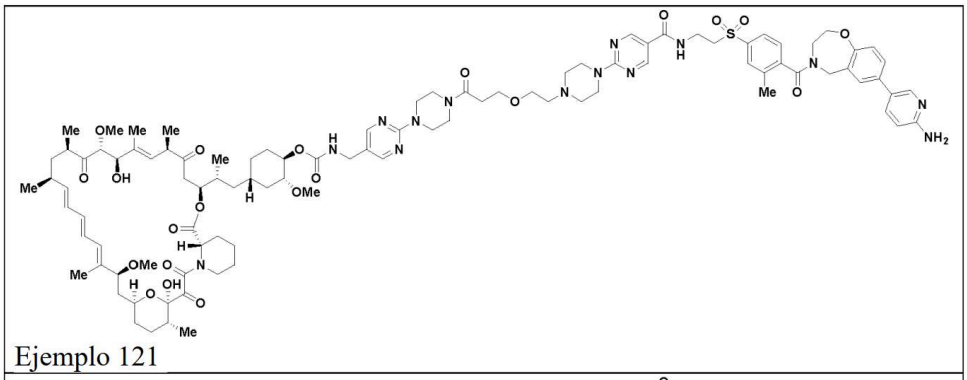
Ejemplo 118



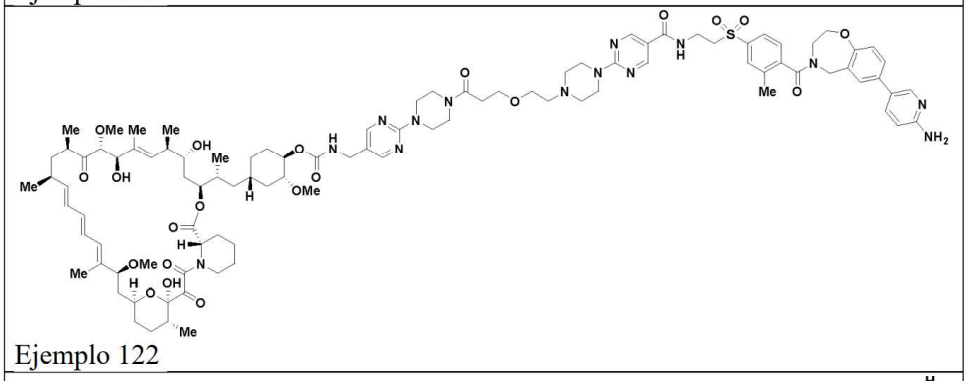
Ejemplo 119



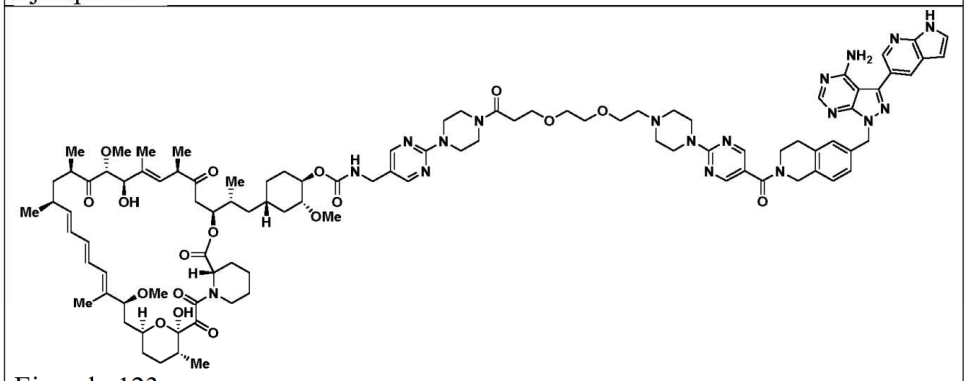
Ejemplo 120



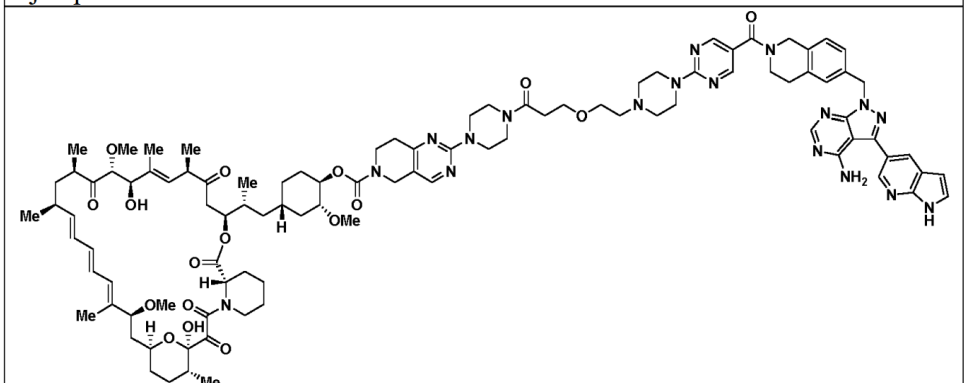
Ejemplo 121



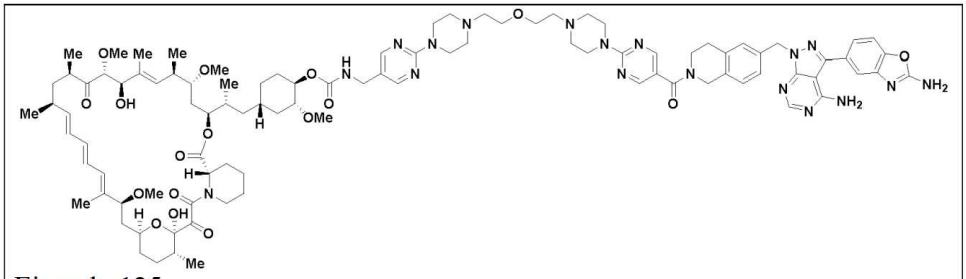
Ejemplo 122



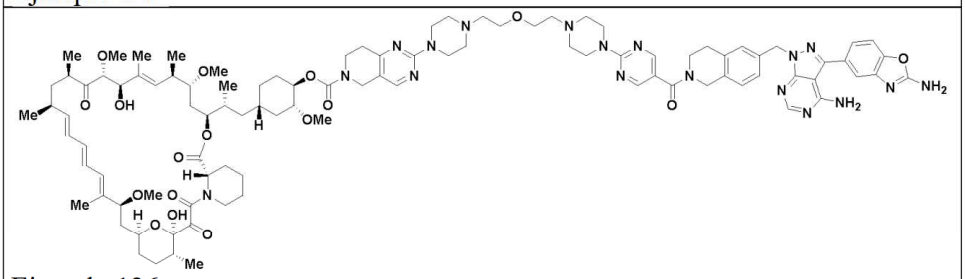
Ejemplo 123



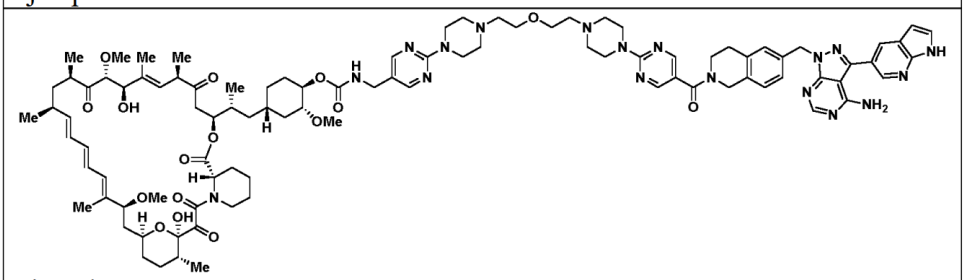
Ejemplo 124



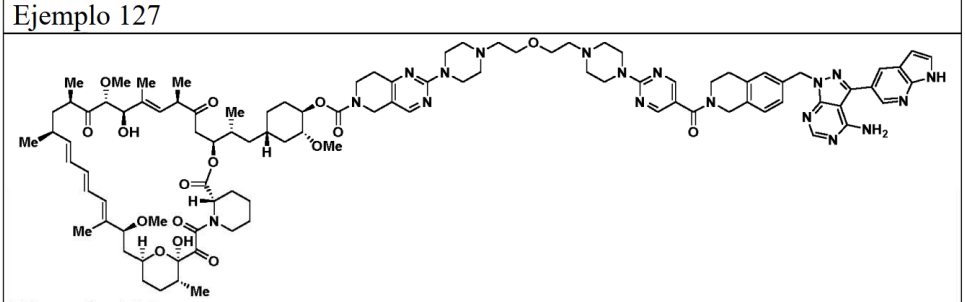
Ejemplo 125



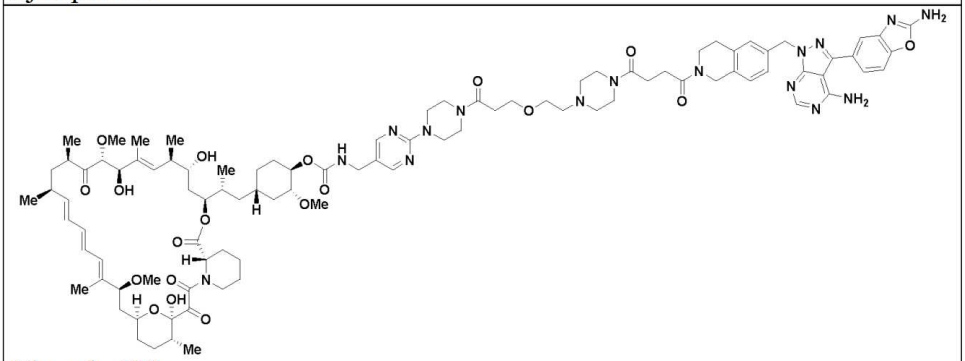
Ejemplo 126



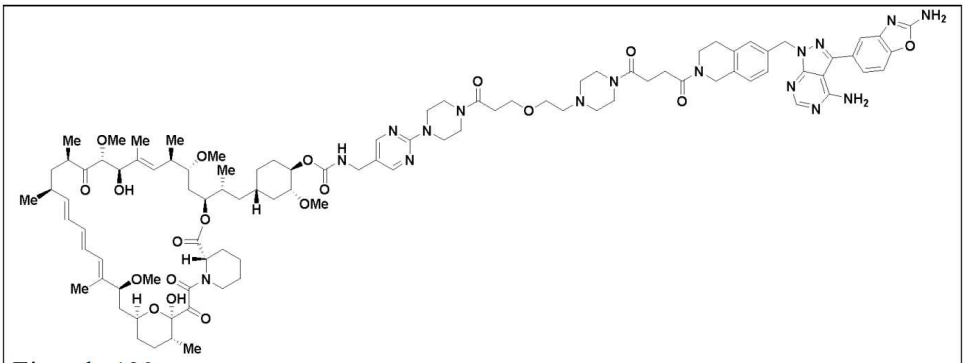
Ejemplo 127



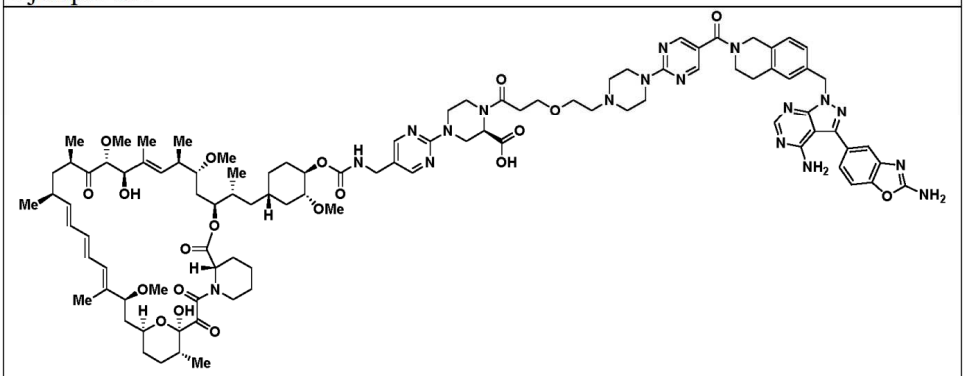
Ejemplo 128



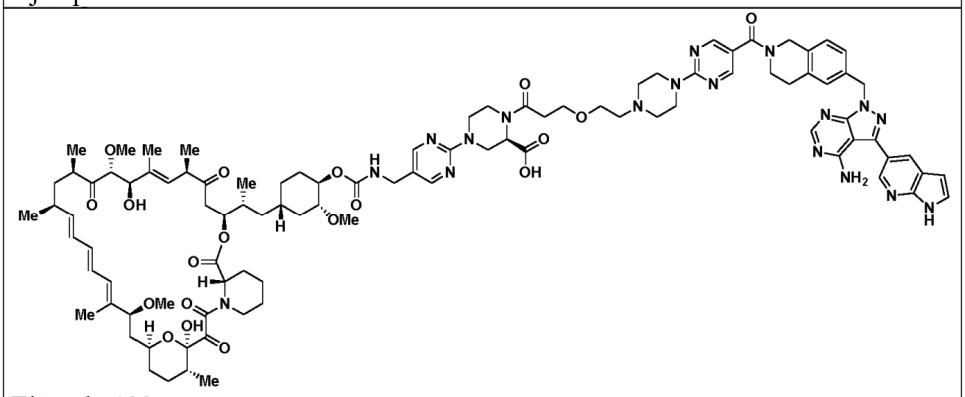
Ejemplo 129



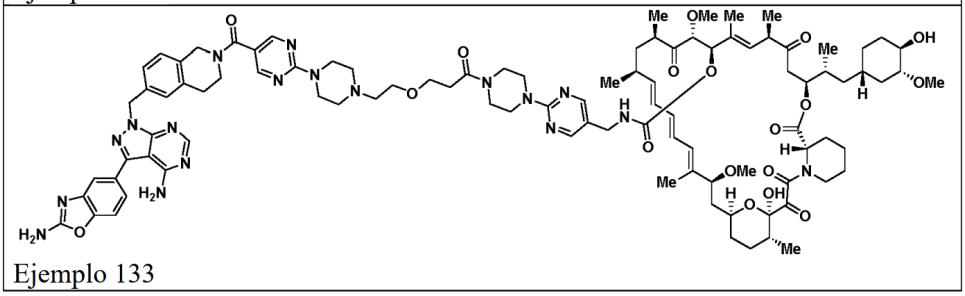
Ejemplo 130



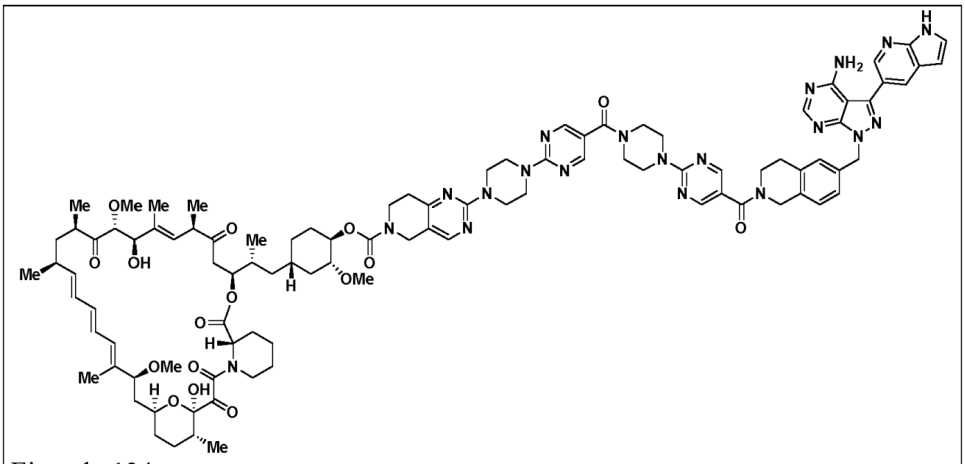
Ejemplo 131



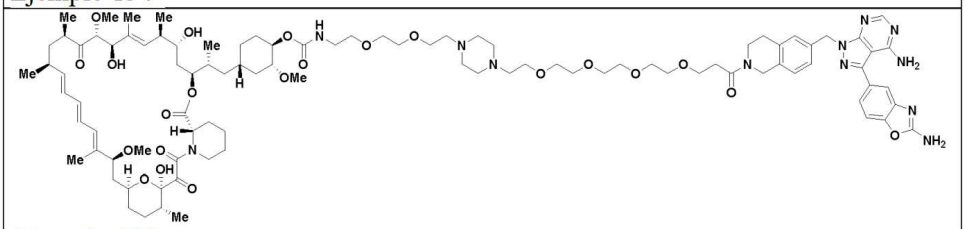
Ejemplo 132



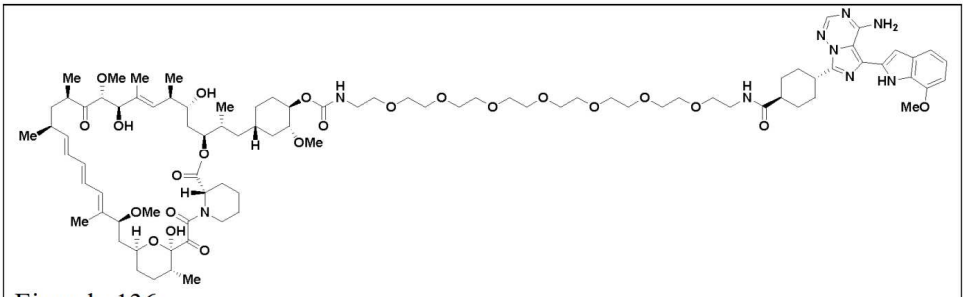
Ejemplo 133



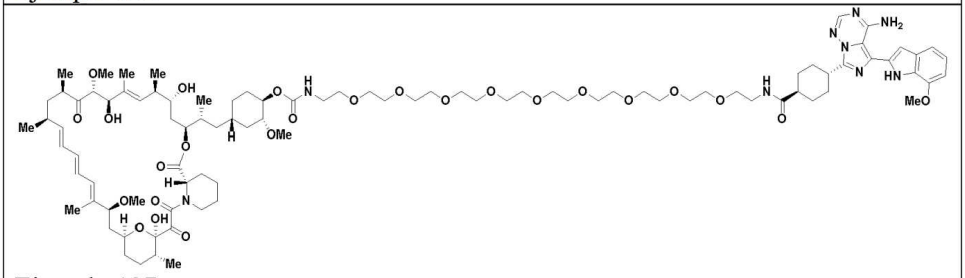
Ejemplo 134



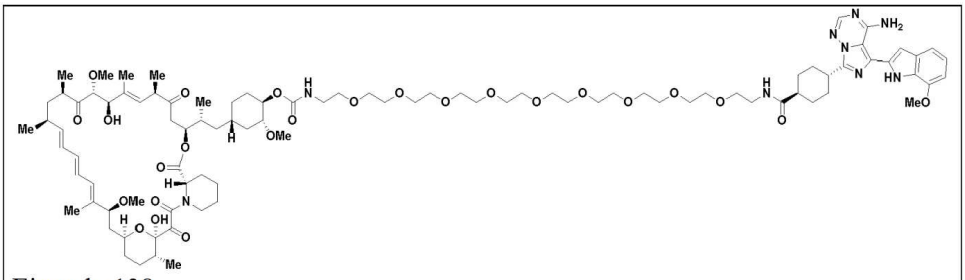
Ejemplo 135



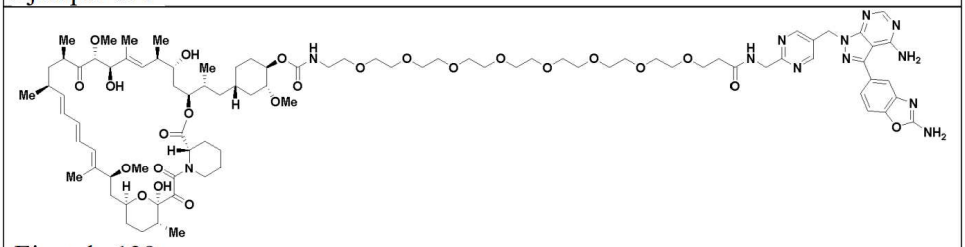
Ejemplo 136



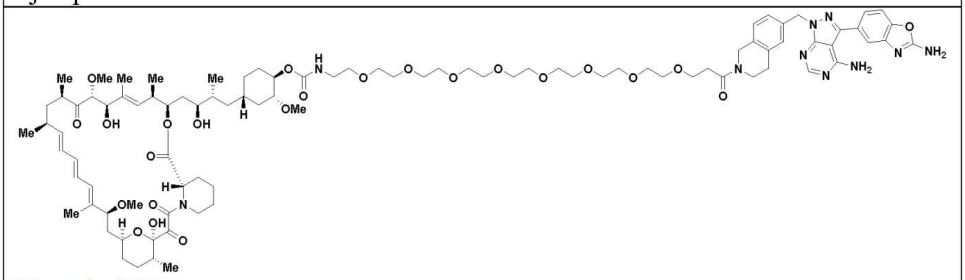
Ejemplo 137



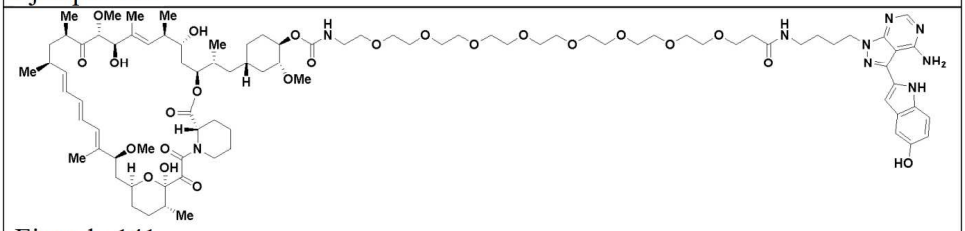
Ejemplo 138



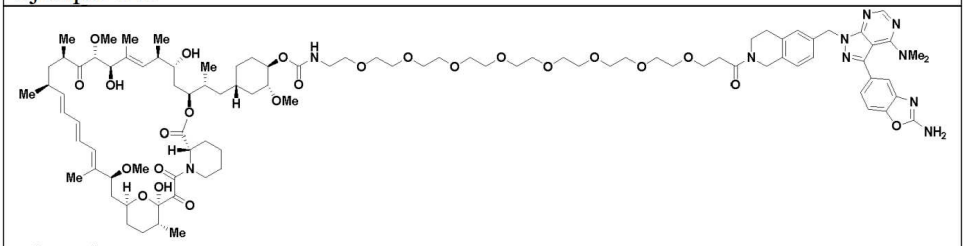
Ejemplo 139



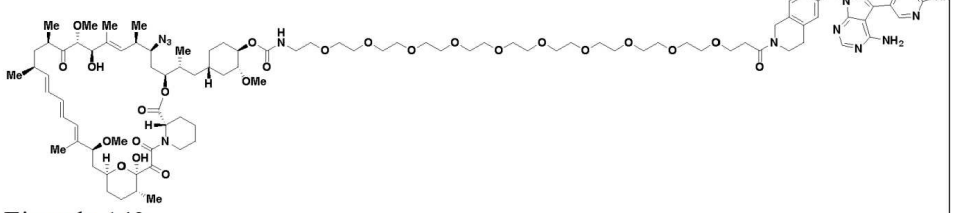
Ejemplo 140



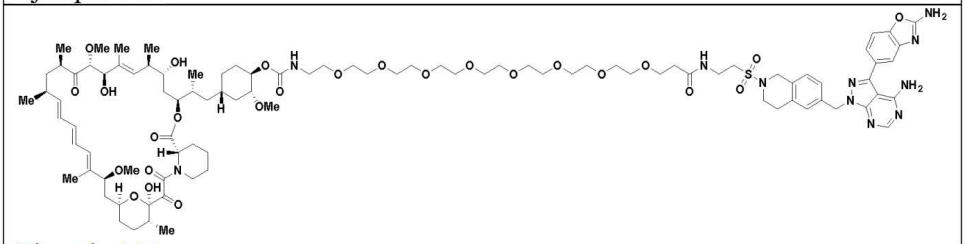
Ejemplo 141



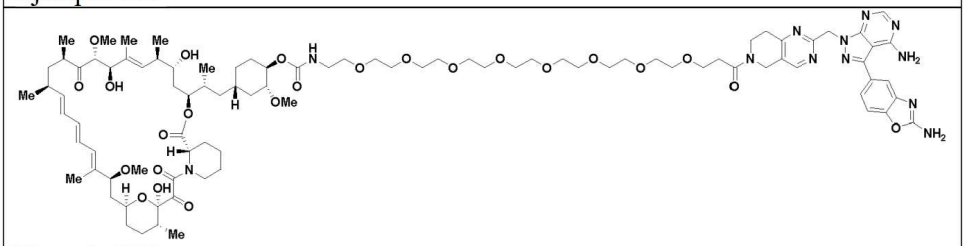
Ejemplo 142



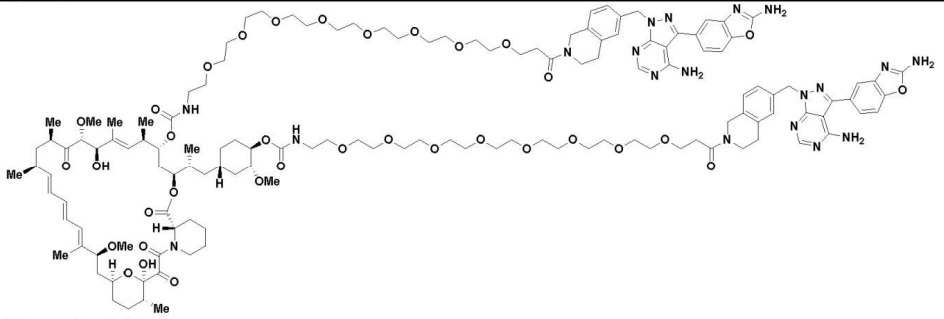
Ejemplo 143



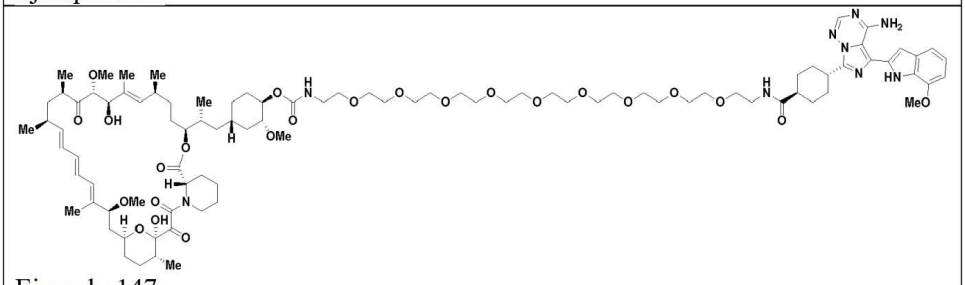
Ejemplo 144



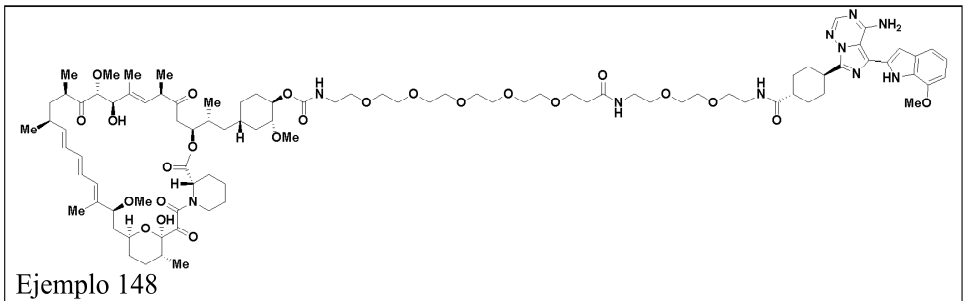
Ejemplo 145



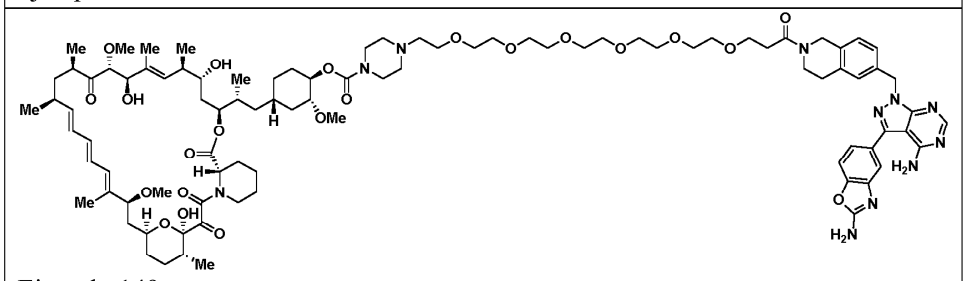
Ejemplo 146



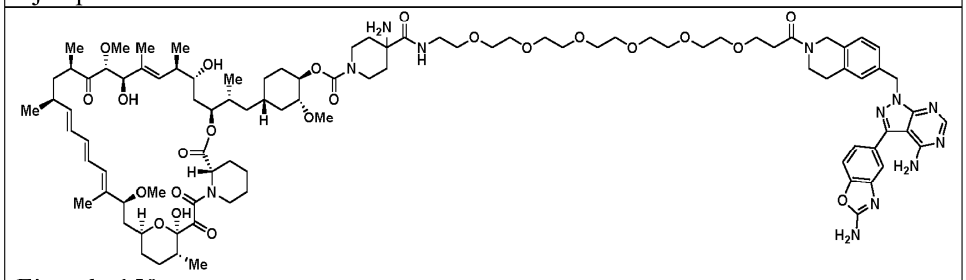
Ejemplo 147



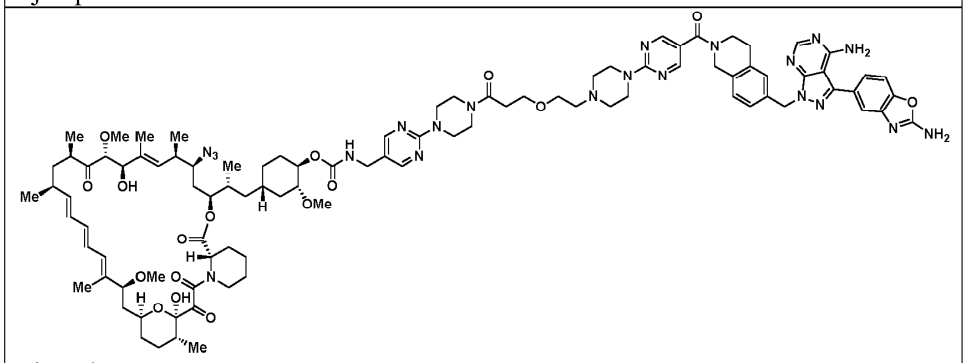
Ejemplo 148



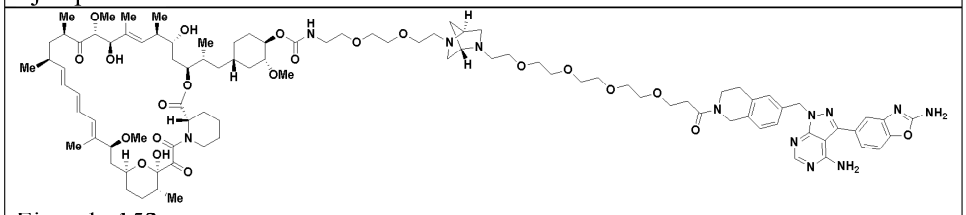
Ejemplo 149



Ejemplo 150



Ejemplo 151



Ejemplo 152

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización II-73. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Realización II-72, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Realización II-74. Un compuesto de la Realización II-72, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, prevención o reducción del riesgo de una enfermedad o afección mediada por mTOR.

Realización II-75. El compuesto para el uso de la Realización II-74, en donde la enfermedad es cáncer o una enfermedad mediada por inmunidad.

Realización II-76. El compuesto para el uso de la Realización II-75, en donde el cáncer se selecciona de tumores cerebrales y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, cánceres neurológicos, cánceres del bazo, cánceres pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer endometrial, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de huesos, cánceres musculares, cánceres de tejido blando, cáncer intestinal o de recto, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de las vías biliares, cáncer ocular, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos.

Realización II-77. El compuesto para el uso de la Realización II-75, en donde la enfermedad mediada por la inmunidad se selecciona de resistencia por trasplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestino delgado, extremidad, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedad injerto contra huésped causada por trasplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis.

Realización II-78. Un compuesto de la Realización II-72, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por inmunidad .

Realización II-79. El compuesto para el uso de la Realización II-78, en donde el cáncer se selecciona de tumores cerebrales y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, cánceres neurológicos, cánceres del bazo, cánceres pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer endometrial, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de huesos, cánceres musculares, cánceres de tejido blando, cáncer intestinal o de recto, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de las vías biliares, cáncer ocular, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos.

Realización II-80. Un compuesto de la Realización II-72, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por inmunidad.

Realización II-81. El compuesto para el uso de la Realización II-80, en donde la enfermedad mediada por la inmunidad se selecciona de resistencia por trasplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestino delgado, extremidad, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedad injerto contra huésped causada por trasplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis.

Realización II-82. Un compuesto de la Realización II-72, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección senil.

Realización II-83. El compuesto para el uso de la Realización II-82, en donde la afección senil se selecciona de sarcopenia, atrofia de la piel, atrofia muscular progresiva, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, hipertensión arterial, disfunción eréctil, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular senil, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, reducida esperanza de vida, deterioro de la función renal y sordera parcial senil, incapacidad de movilidad relacionada con el envejecimiento (por ejemplo, fragilidad), deterioro cognitivo, demencia senil, deterioro de la memoria, rigidez de los tendones, disfunción cardíaca, tal como hipertrofia cardíaca y disfunción sistólica y diastólica, inmunosenescencia, cáncer, obesidad y diabetes.

Ejemplos

La divulgación se ilustra además por los siguientes ejemplos y ejemplos de síntesis, que no se deben interpretar como limitantes del alcance o espíritu de la presente divulgación a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Se debe entender que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones y que no pretenden limitar el alcance de la divulgación. Se debe entender además que se puede recurrir a diversas otras realizaciones, modificaciones y equivalentes de las mismas que puedan ser sugeridas ellas mismas a los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente divulgación y/o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Las definiciones usadas en los siguientes ejemplos y en cualquier parte en el presente documento son:

CH_2Cl_2, DCM

Cloruro de metileno, diclorometano

CH_3CN, MeCN

Acetonitrilo

DIPEA

Diisopropiletilamina o base de Hunig

DMA

Dimetilacetamida

DME

Dimetoxietano

DMF

N,N-Dimetilformamida

EDCI

1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

EtOAc

Acetato de etilo

h

hora

H_2O

Agua

HCl

Ácido clorhídrico

HOBt

Hidroxibenzotriazol

HPLC

Cromatografía de líquidos de alta resolución

LCMS

Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas

MeOH

Metanol

MTBE

Metil terc-butil éter

Na_2SO_4

Sulfato de sodio

PEG

Polietilenglicol

TBDMS

terc-butildimetilsililo

TFA

Ácido trifluoroacético

THF

Tetrahidrofurano

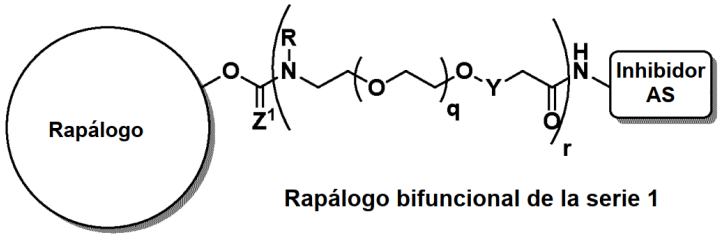
TMS

Tetrametilsilano

Rapálogos bifuncionales de la serie 1

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 1 se muestra en el Esquema 1 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7 y r = 1 a 6. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I y II), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 1. Rapálogos bifuncionales de la serie 1

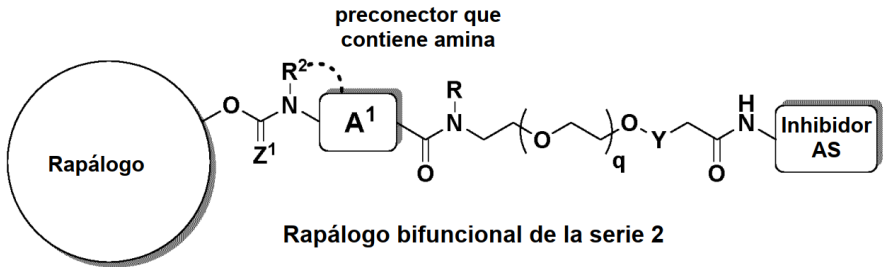


Rapálogo bifuncional de la serie 1

Rapálogos bifuncionales de la serie 2

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 2 se muestra en el Esquema 2 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. La amina preconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I y II), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 2. Rapálogos bifuncionales de la serie 2

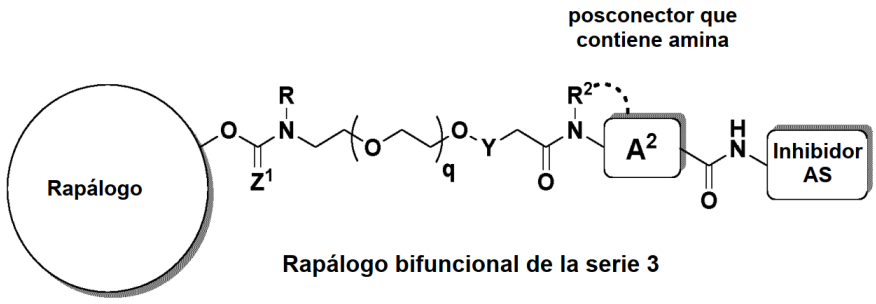


Rapálogo bifuncional de la serie 2

Rapálogos bifuncionales de la serie 3

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 3 se muestra en el Esquema 3 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. La amina posconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I y II), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 3. Rapálogos bifuncionales de la serie 3

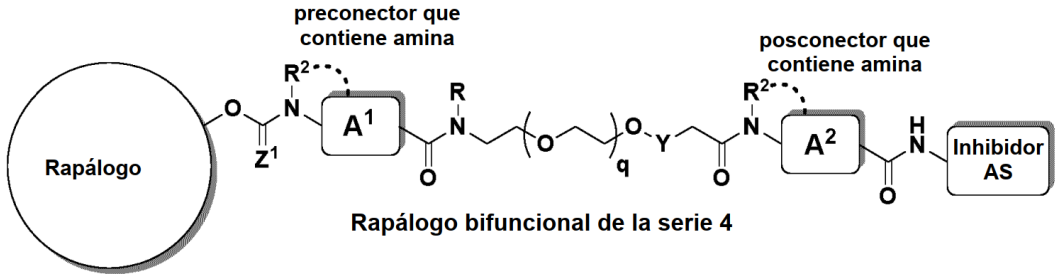


Rapálogo bifuncional de la serie 3

Rapálogos bifuncionales de la serie 4

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 4 se muestra en el Esquema 4 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. Las aminas pre- y posconectoras pueden cada una incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I y II), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 4. Rapálogos bifuncionales de la serie 4

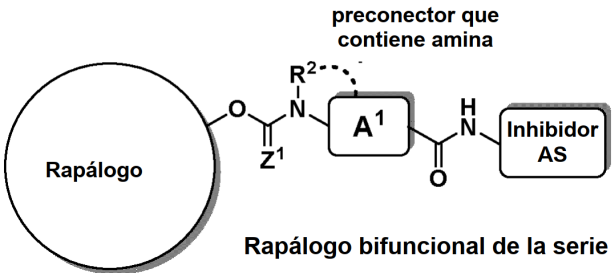


Rapálogo bifuncional de la serie 4

Rapálogos bifuncionales de la serie 5

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 5 se muestra en el Esquema 5 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, la amina preconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I y II), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 5. Rapálogos bifuncionales de la serie 5

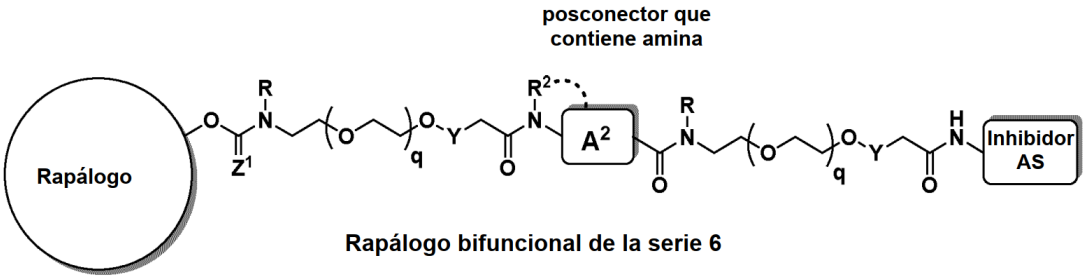


Rapálogo bifuncional de la serie 5

Rapálogos bifuncionales de la serie 6

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 6 se muestra en el Esquema 6 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. Las aminas conectoras pueden incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. La amina posconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I y II), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 6. Rapálogos bifuncionales de la serie 6

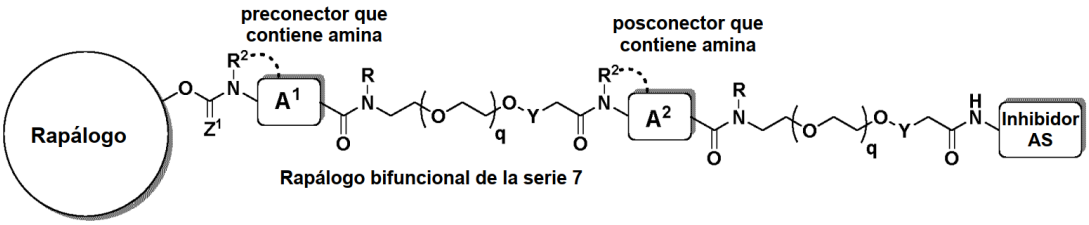


Rapálogo bifuncional de la serie 6

Rapálogos bifuncionales de la serie 7

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 7 se muestra en el Esquema 7 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. Las aminas pre- y posconectoras pueden cada una incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I y II), que incluye variaciones que se encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 7. Rapálogos bifuncionales de la serie 7



Rapálogo bifuncional de la serie 7

Rapálogos bifuncionales de la serie 8

Una estructura general de los rapálogos bifuncionales de la serie 8 se muestra en el Esquema 8 que sigue. Para estos tipos de rapálogos bifuncionales, el conector puede incluir variaciones donde q = 0 a 30, tal como q = 1 a 7. La amina conectora puede incluir sustituciones, tales como R = H y grupos alquilo C1-C6. La amina posconectora puede incluir sustituciones, tales como R^2 = H, grupos alquilo C1-C6 y cicloalquilo que incluye anillos de 4 a 8 miembros. El resto carbamato, donde Z^1 = O o S, se puede unir al rapálogo en R^{40} o R^{28} (fórmula I y II), que incluye variaciones que se

encuentran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos. Un inhibidor de sitio activo de mTOR se puede unir al conector por una amina primaria o secundaria, y puede incluir variaciones que se encuentran en la Tabla 2 en la sección de Ejemplos.

Esquema 8. Rapálogos bifuncionales de la serie 8

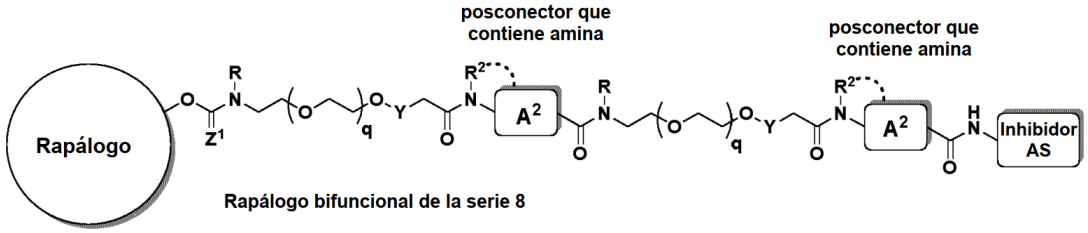
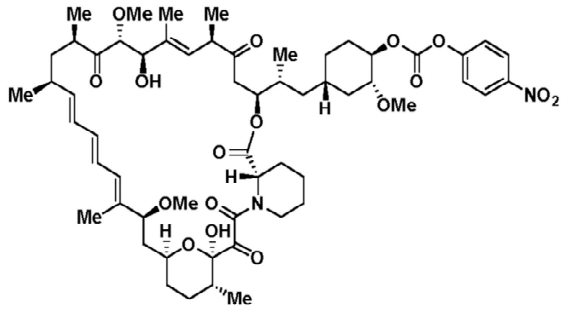
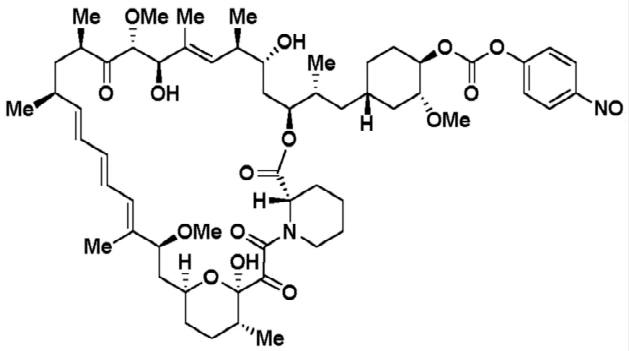
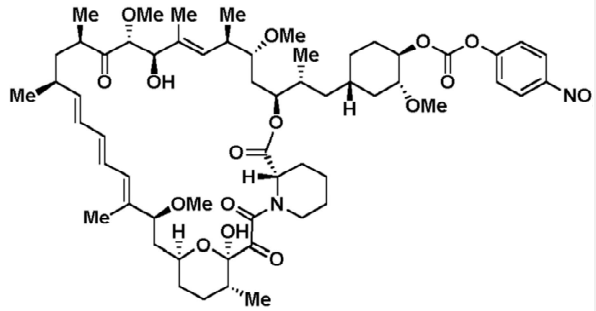
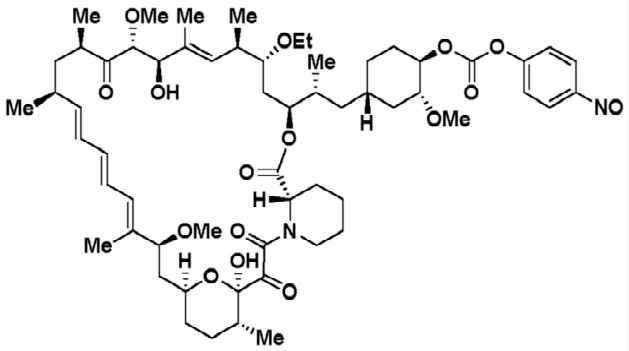
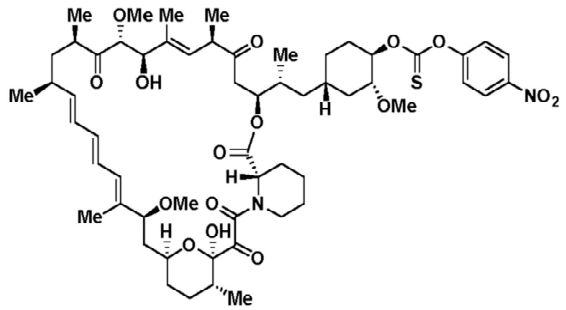
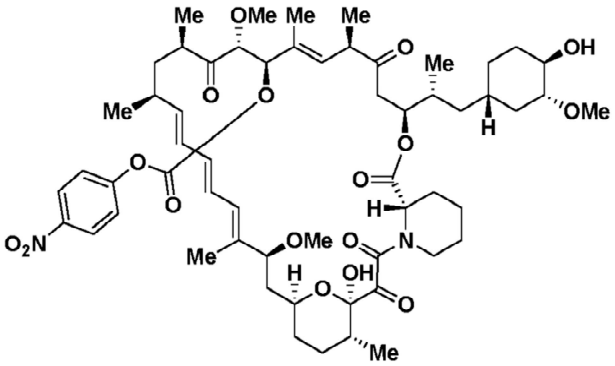
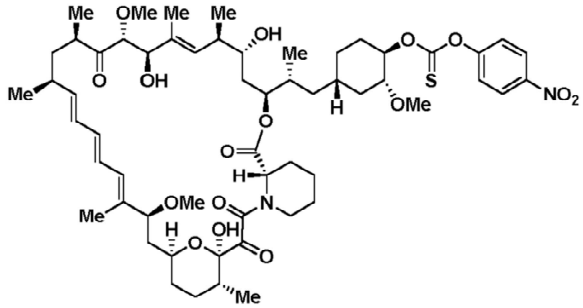
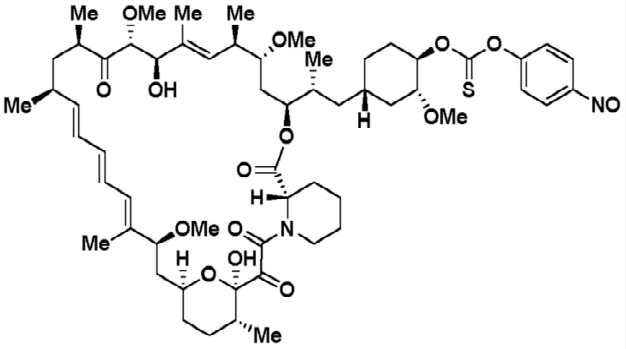
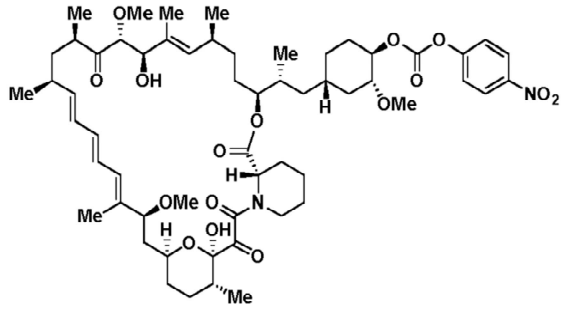
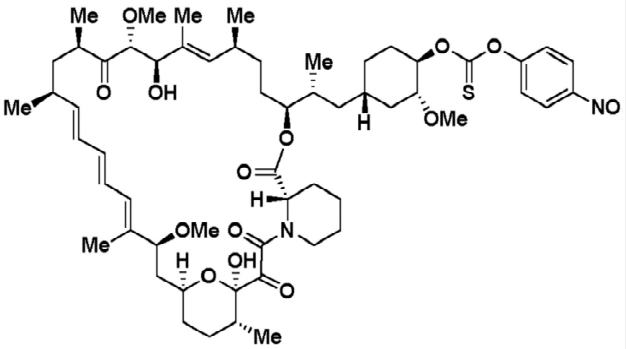
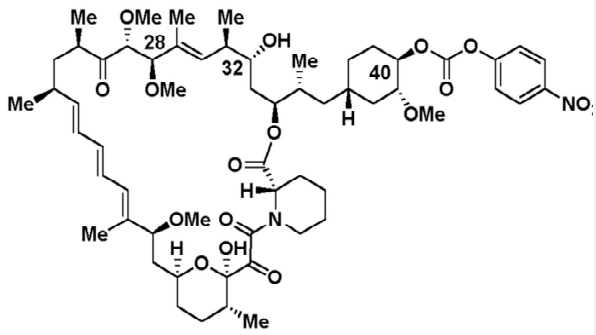
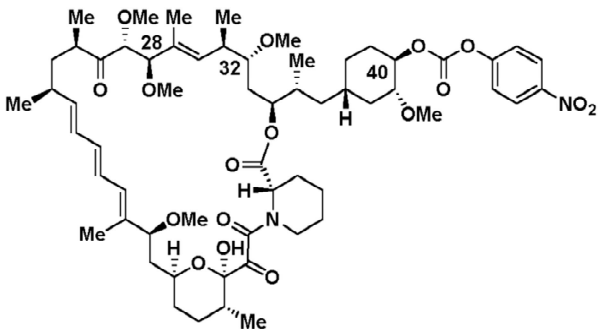
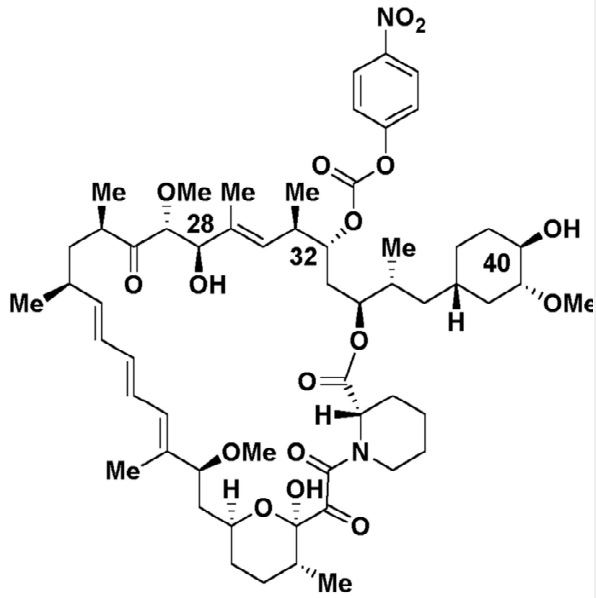
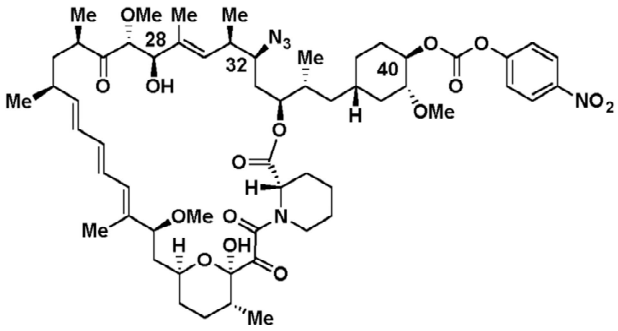
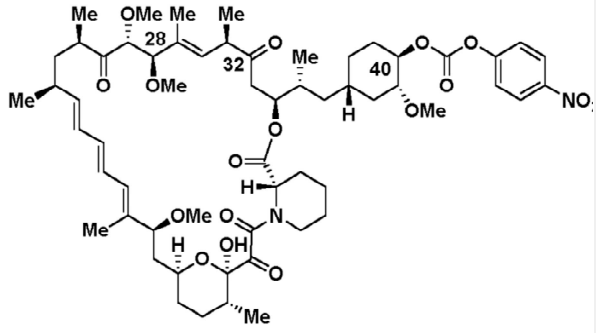
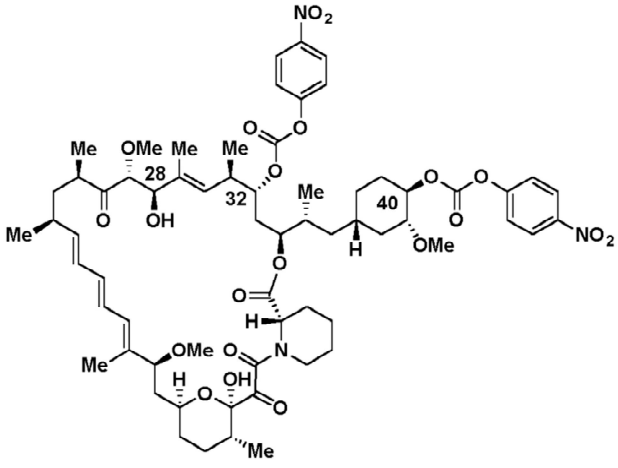


Tabla 1. Monómeros de rapálogos que contienen carbonato y tiocarbonato.

Rapálogo que contiene carbonato	Rapálogo que contiene carbonato
 Monómero 1	 Monómero 2
 Monómero 3	 Monómero 4

Rapálogo que contiene carbonato	Rapálogo que contiene carbonato
 Monómero 5	 Monómero 6
 Monómero 7	 Monómero 8
 Monómero 9	 Monómero 10

Rapálogo que contiene carbonato	Rapálogo que contiene carbonato
 Monómero 11	 Monómero 12
 Monómero 13	 Monómero 14
 Monómero 15	 Monómero 16

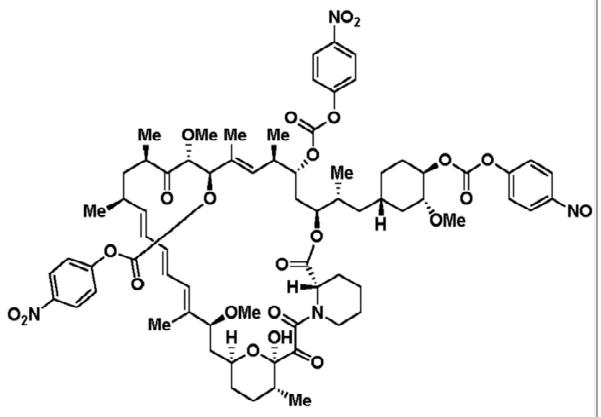
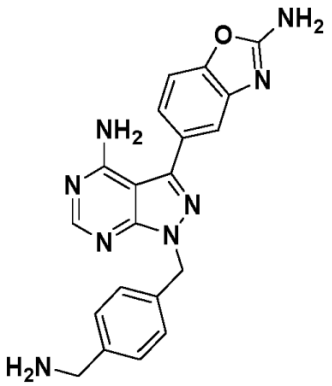
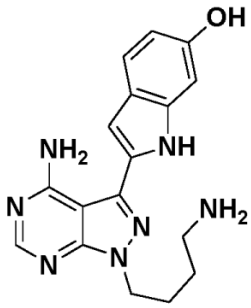
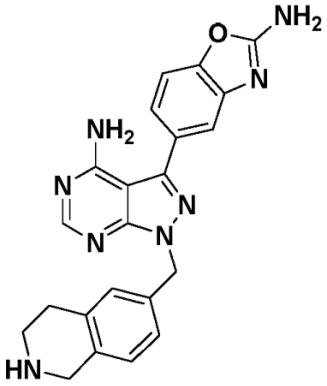
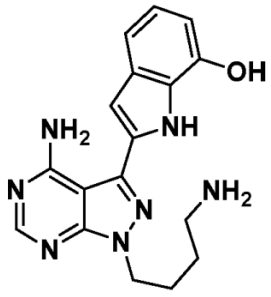
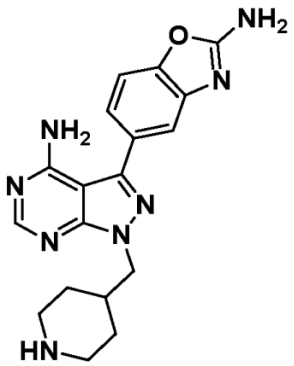
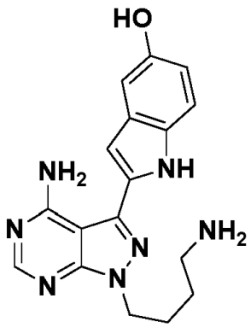
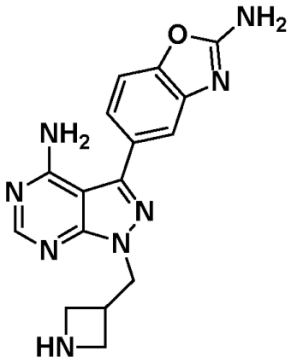
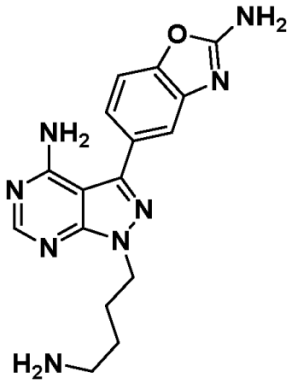
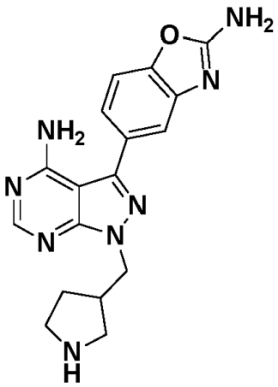
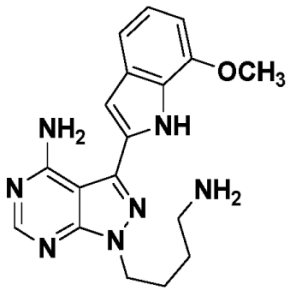
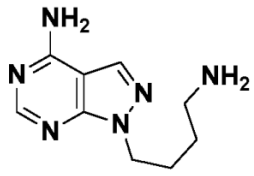
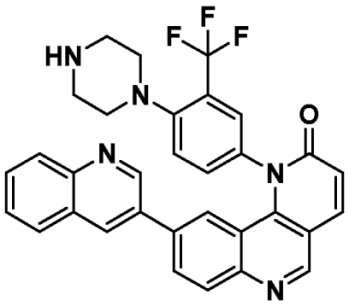
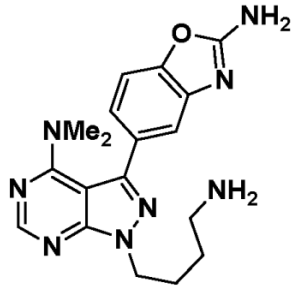
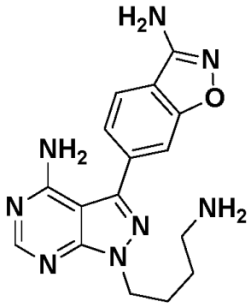
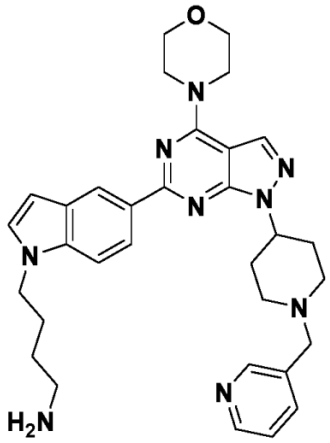
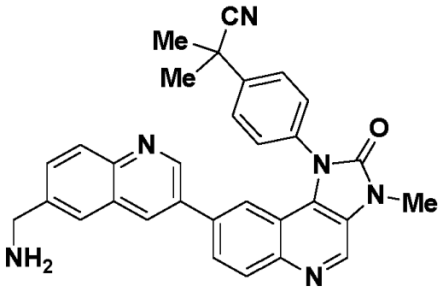
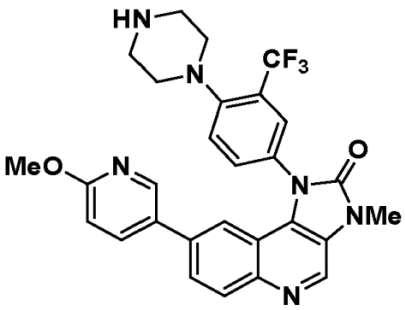
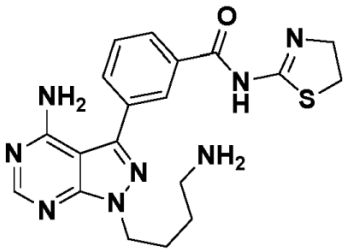
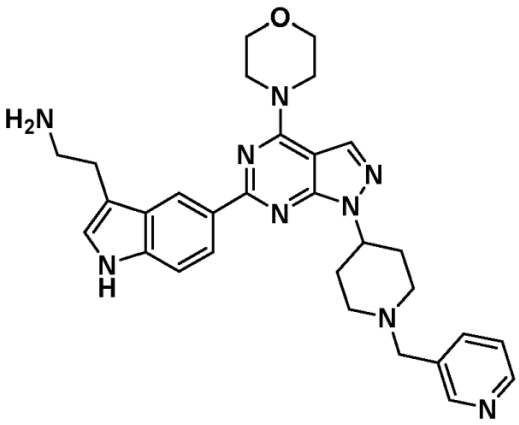
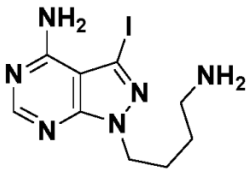
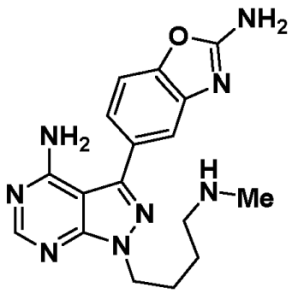
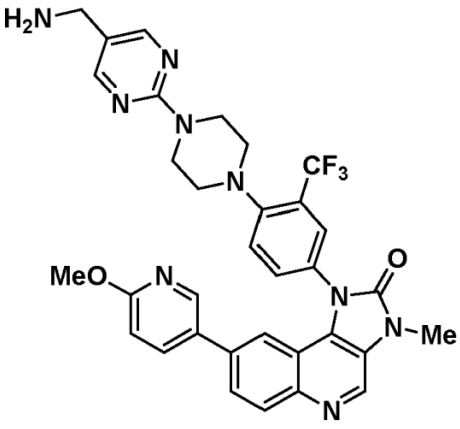
Rapálogo que contiene carbonato	Rapálogo que contiene carbonato
 Monómero 17	

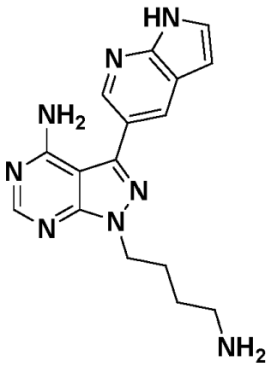
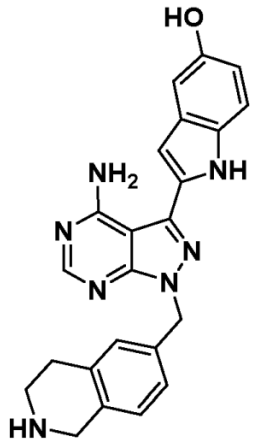
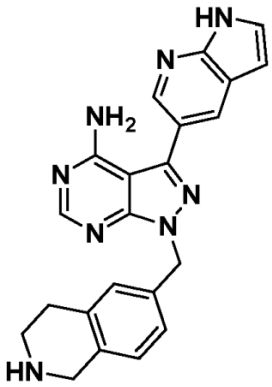
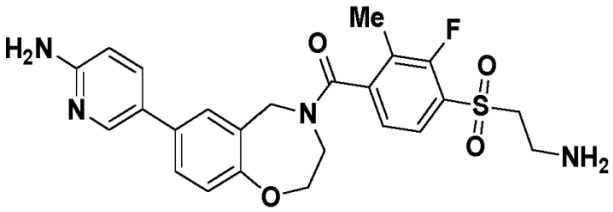
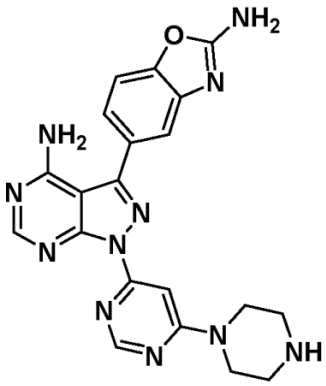
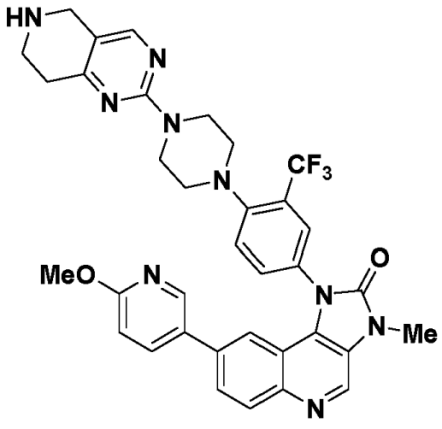
Tabla 2. Monómeros de inhibidor de sitio activo.

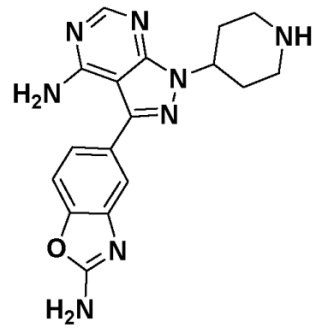
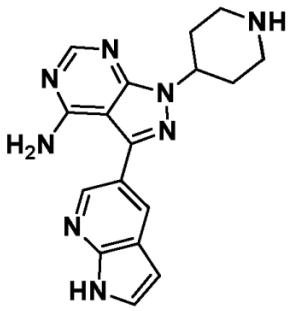
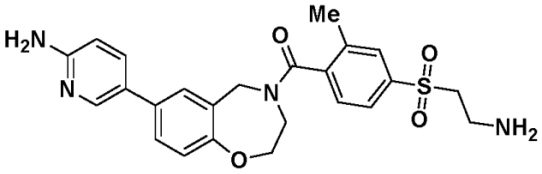
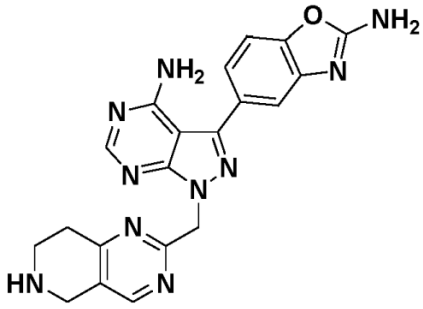
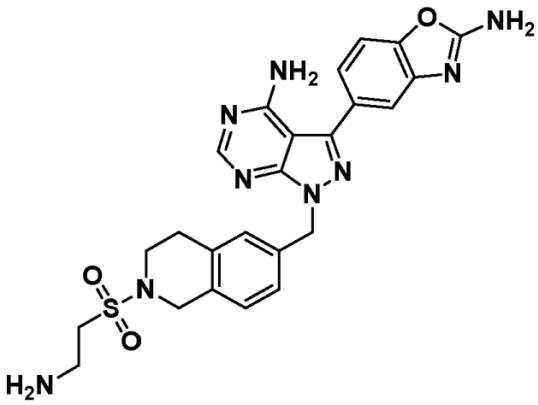
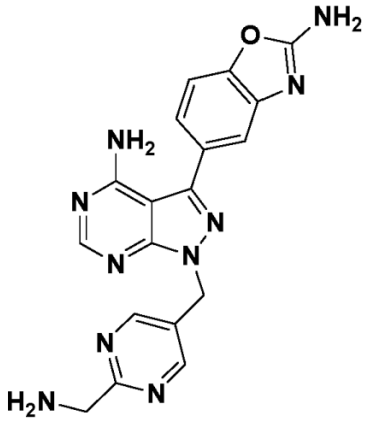
Monómeros de inhibidor de sitio activo	Monómeros de inhibidor de sitio activo
 Monómero A	 Monómero B
 Monómero C	 Monómero D

Monómeros de inhibidor de sitio activo	Monómeros de inhibidor de sitio activo
 Monómero E	 Monómero F
 Monómero G	 Monómero H
 Monómero I	 Monómero J

Monómeros de inhibidor de sitio activo	Monómeros de inhibidor de sitio activo
 Monómero K	 Monómero L
 Monómero M	 Monómero N
 Monómero O	 Monómero P

Monómeros de inhibidor de sitio activo	Monómeros de inhibidor de sitio activo
 Monómero Q	 Monómero R
 Monómero S	 Monómero T
 Monómero U	 Monómero V

Monómeros de inhibidor de sitio activo	Monómeros de inhibidor de sitio activo
 Monómero W	 Monómero X
 Monómero Y	 Monómero Z
 Monómero AA	 Monómero AB

Monómeros de inhibidor de sitio activo	Monómeros de inhibidor de sitio activo
 Monómero AC	 Monómero AD
 Monómero AE	 Monómero AF
 Monómero AG	 Monómero AH

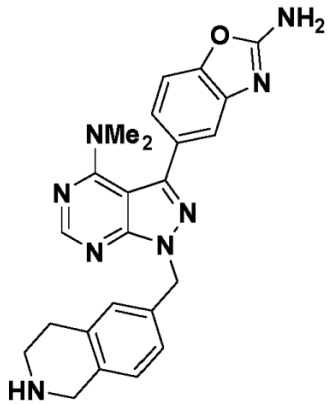
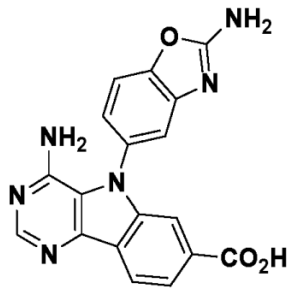
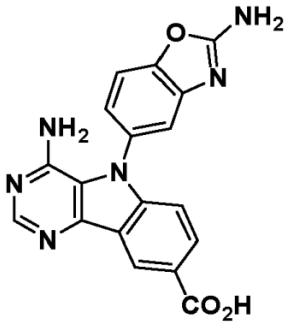
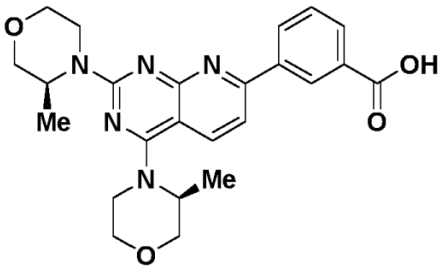
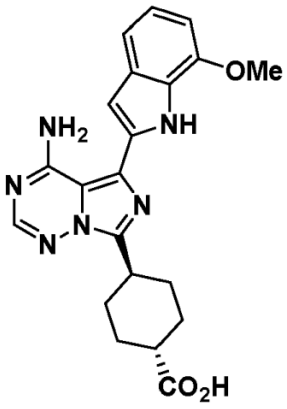
Monómeros de inhibidor de sitio activo	Monómeros de inhibidor de sitio activo
 Monómero AI	

Tabla 3. Monómeros de inhibidor de sitio activo

Inhibidor de sitio activo	Inhibidor de sitio activo
 Monómero AJ	 Monómero AK
 Monómero AL	 Monómero AM

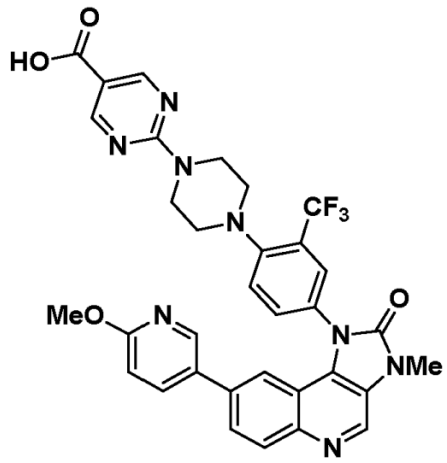
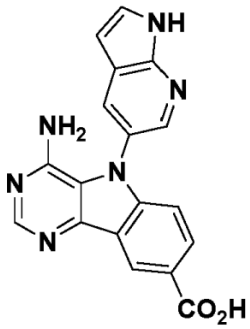
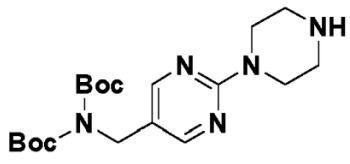
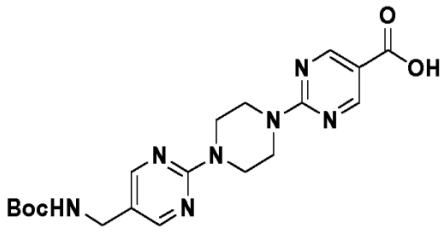
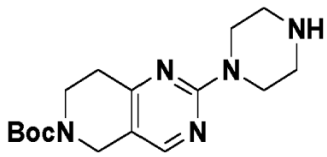
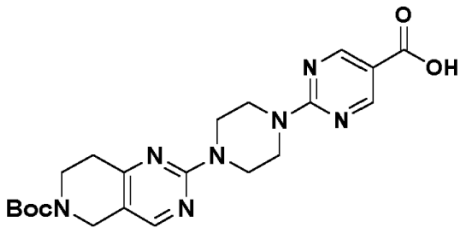
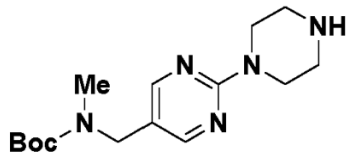
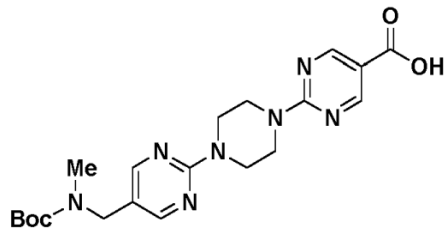
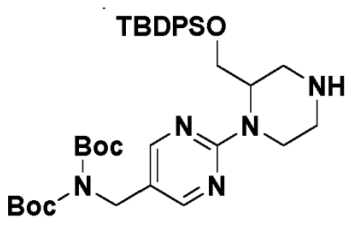
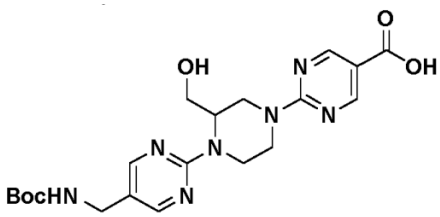
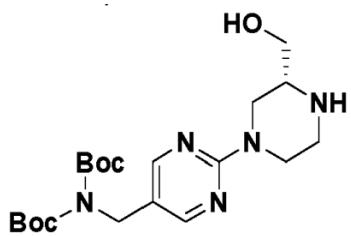
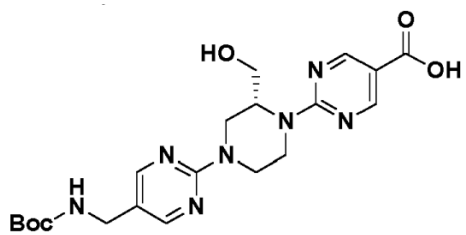
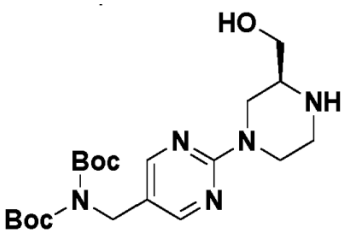
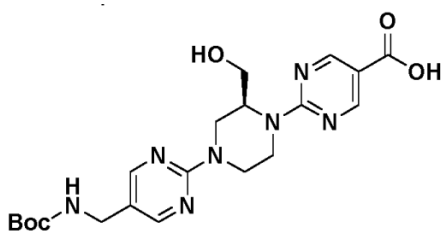
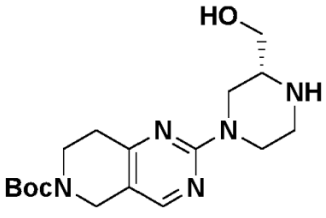
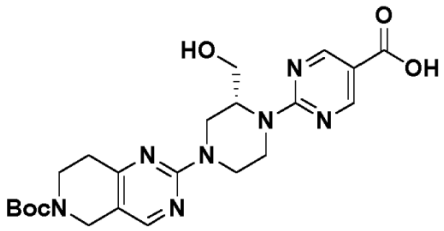
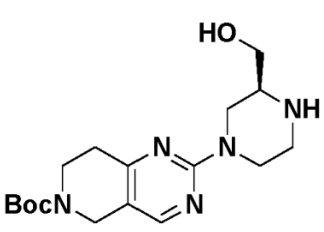
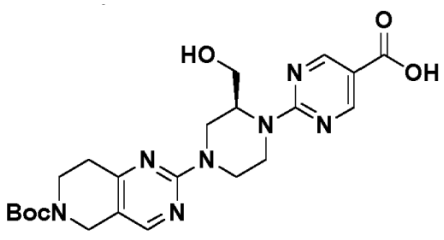
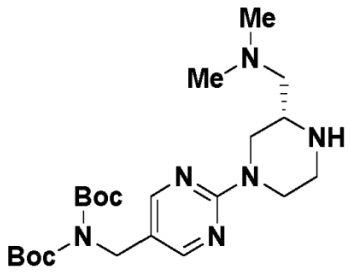
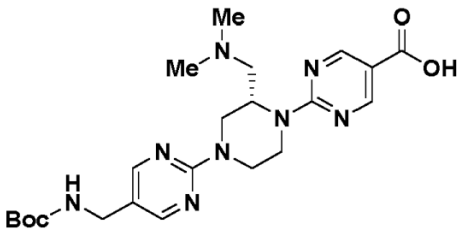
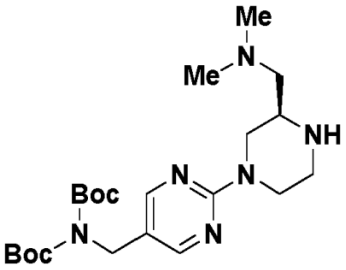
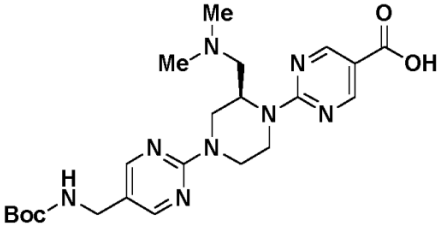
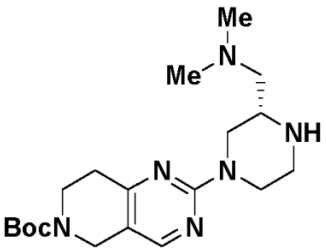
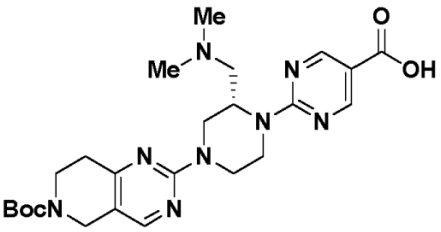
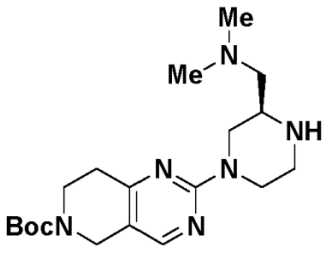
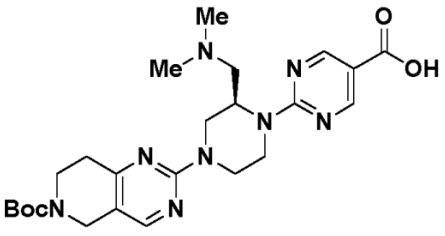
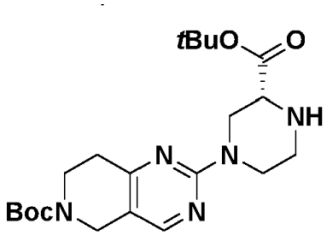
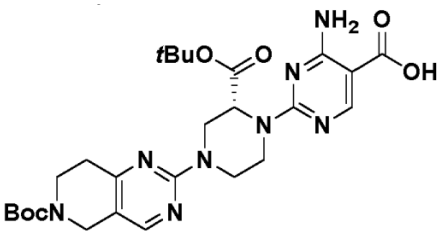
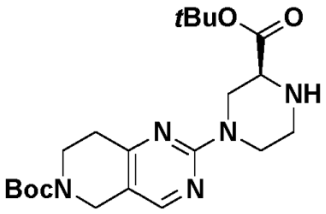
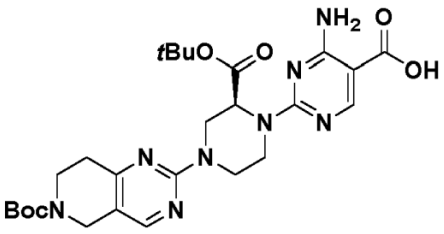
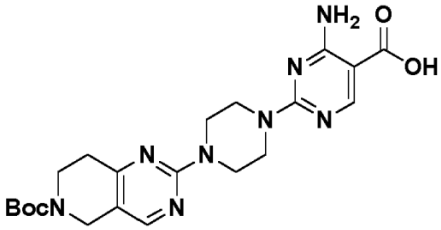
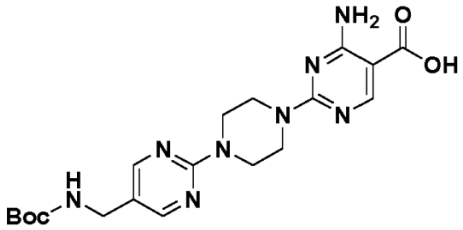
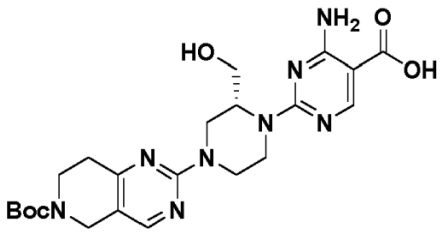
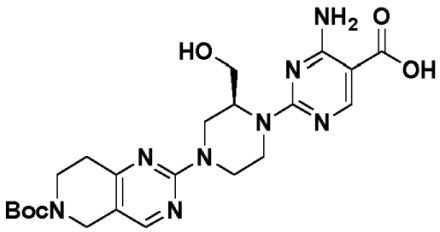
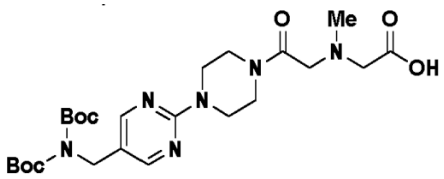
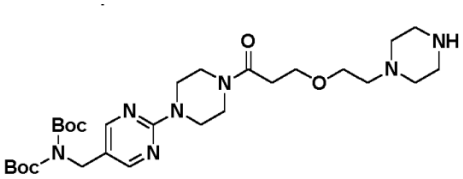
Inhibidor de sitio activo	Inhibidor de sitio activo
 Monómero AN	 Monómero AO

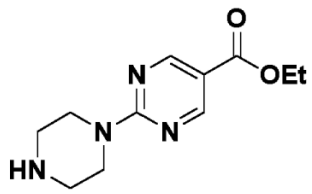
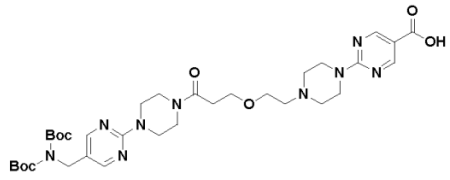
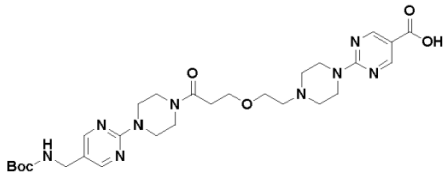
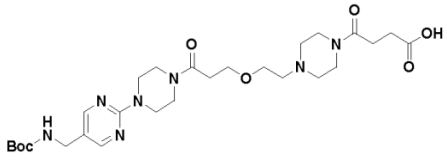
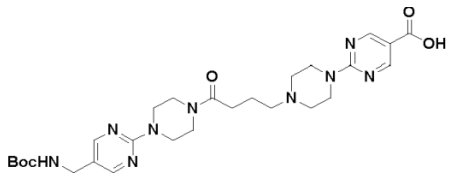
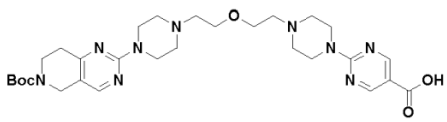
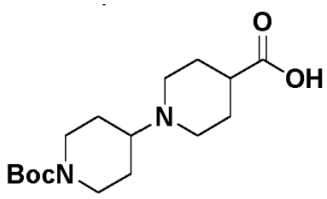
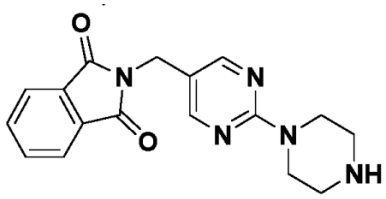
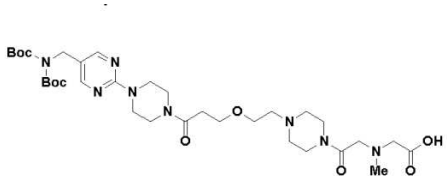
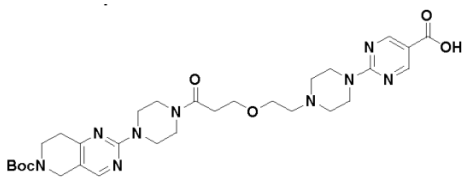
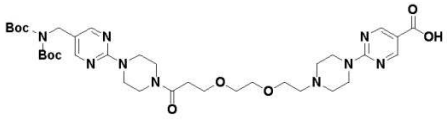
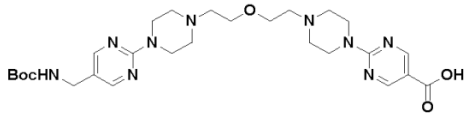
Tabla 4. Pre- y posconectores que contienen amina.

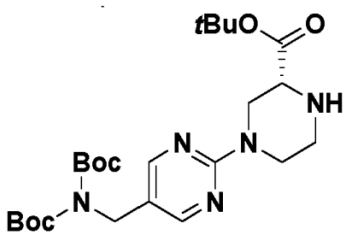
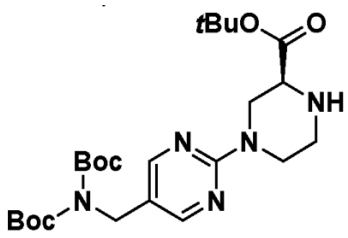
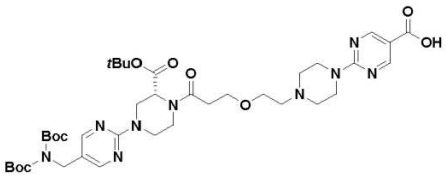
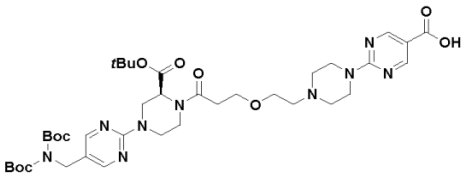
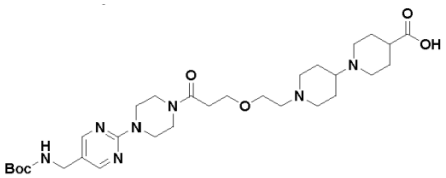
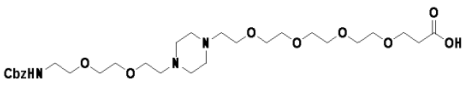
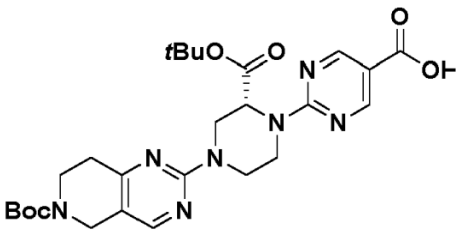
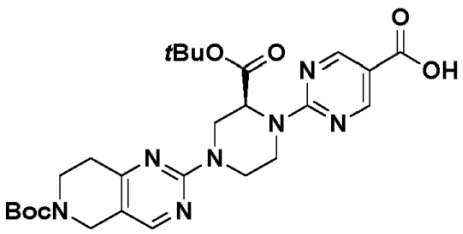
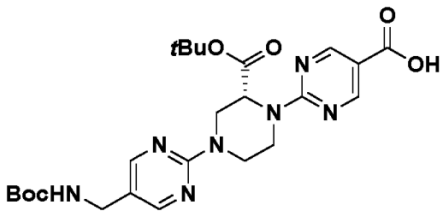
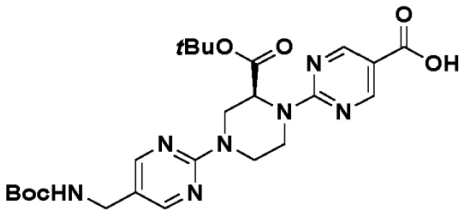
Bloque que contiene amida	Bloque que contiene amida
 Elemento estructural A	 Elemento estructural B
 Elemento estructural C	 Elemento estructural D
 Elemento estructural E	 Elemento estructural F

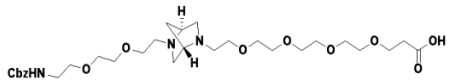
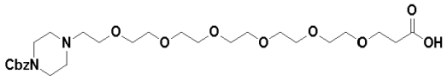
Bloque que contiene amida	Bloque que contiene amida
 Elemento estructural G	 Elemento estructural H
 Elemento estructural I	 Elemento estructural J
 Elemento estructural K	 Elemento estructural L
 Elemento estructural M	 Elemento estructural N
 Elemento estructural O	 Elemento estructural P

Bloque que contiene amida	Bloque que contiene amida
 Elemento estructural Q	 Elemento estructural R
 Elemento estructural S	 Elemento estructural T
 Elemento estructural U	 Elemento estructural V
 Elemento estructural W	 Elemento estructural X

Bloque que contiene amida	Bloque que contiene amida
 Elemento estructural Y	 Elemento estructural Z
 Elemento estructural AA	 Elemento estructural AB
 Elemento estructural AC	 Elemento estructural AD
 Elemento estructural AE	 Elemento estructural AF
 Elemento estructural AG	 Elemento estructural AH

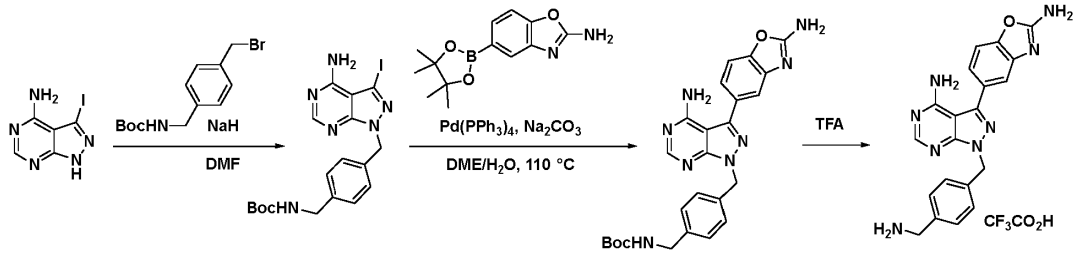
Bloque que contiene amida	Bloque que contiene amida
 Elemento estructural AI	 Elemento estructural AJ
 Elemento estructural AK	 Elemento estructural AL
 Elemento estructural AM	 Elemento estructural AN
 Elemento estructural AO	 Elemento estructural AP
 Elemento estructural AQ	 Elemento estructural AR
 Elemento estructural AS	 Elemento estructural AT

Bloque que contiene amida	Bloque que contiene amida
 Elemento estructural AU	 Elemento estructural AV
 Elemento estructural AW	 Elemento estructural AX
 Elemento estructural AY	 Elemento estructural AZ
 Elemento estructural BA	 Elemento estructural BB
 Elemento estructural BC	 Elemento estructural BD

Bloque que contiene amida	Bloque que contiene amida
	
Elemento estructural BE	Elemento estructural BF

Preparación de monómero de inhibidor de sitio activo

Monómero A. Sal de ácido trifluoroacético de 5-(4-amino-1-(4-(aminometil)bencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina.



***Etapa 1*: Síntesis de 4-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (3,8 g, 14,56 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (20 ml) se añadió NaH (582,27 mg, 14,56 mmoles, 60 % en peso, 1,0 equiv) a 0 °C y la disolución de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, entonces se añadió 4-(bromometil)bencilcarbamato de terc-butilo (4,59 g, 15,29 mmoles, 1,05 equiv) a la reacción a 0 °C y la disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución se vertió en H_2O (80 ml) y se filtró el sólido que precipitó. La torta sólida se lavó con H_2O (2 × 10 ml) y luego se secó a presión reducida dando 4-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)bencilcarbamato de terc-butilo (5 g, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{18}H_{21}IN_6O_2$: 503,07; observado 503,2.

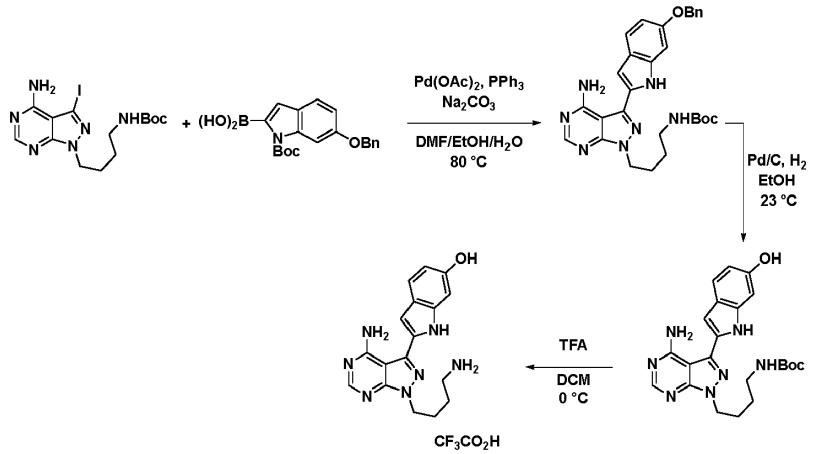
***Etapa 2:* Síntesis de 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)bencilcarbamato de *terc*-butilo**

A una suspensión bifásica de 4-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)bencilcarbamato de terc-butilo (5 g, 7,68 mmoles, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (2,40 g, 9,22 mmoles, 1,2 equiv) y $Pd(PPh_3)_4$ (887,66 mg, 768,16 µmoles, 0,1 equiv) en DME (100 ml) y H_2O (50 ml) se añadió Na_2CO_3 (1,91 g, 23,04 mmoles, 3,0 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, el filtrado se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→20 % de MeOH/EtOAc) dando 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)bencilcarbamato de terc-butilo (4,5 g, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{25}H_{26}N_8O_3$: 487,22; observado 487,2.

***Etapa 3:* Síntesis de 5-(4-amino-1-(4-(aminometil)bencil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

A una disolución de 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)bencilcarbamato de terc-butilo (4,5 g, 6,29 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (50 ml) se añadió TFA (30,80 g, 270,12 mmoles, 20 ml, 42,95 equiv) a 0 °C. La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida dando un residuo, que se disolvió en 10 ml de MeCN, luego se vertió en MTBE (100 ml). Entonces se filtró el sólido que precipitó y la torta sólida se secó a presión reducida dando 5-[4-amino-1-[[4-(aminometil)fenil]metil]pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-1,3-benzoxazol-2-amina (2,22 g, 71 % de rendimiento, TFA) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{20}H_{18}N_8O$: 387,16; observado 387,1.

Monómero B. Sal de ácido trifluoroacético de 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-ol.



***Etapa 1*: Síntesis de N-(4-{4-amino-3-[6-(benciloxi)-1H-indol-2-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}butil)carbamato de *terc*-butilo**

A una mezcla de (4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 694 µmoles, 1,0 equiv) y ácido (6-(benciloxi)-1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-2-il)borónico (763 mg, 2,08 mmoles, 3,0 equiv) en DMF (2,6 ml), EtOH (525 µl) y H_2O (350 µl) se añadieron $Pd(OAc)_2$ (15,5 mg, 69 µmoles, 0,1 equiv), trifenilfosfina (36,1 mg, 138 µmoles, 0,2 equiv) y carbonato sódico (440 mg, 4,16 mmoles, 6,0 equiv). La reacción se calentó a 80 °C durante 20 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se enfrió rápidamente con H_2O (10 ml) y EtOAc (10 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaCl ac. sat. (1 × 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (20→85 % de EtOAc/heptano) proporcionando el producto (201 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido naranja. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{29}H_{33}N_7O_3$: 528,27; observado 528,2.

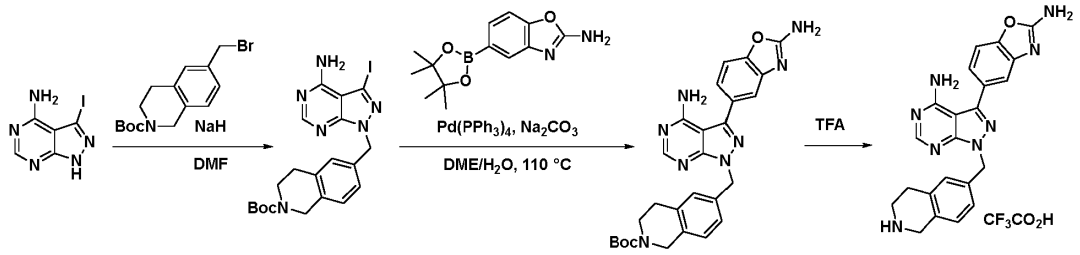
***Etapa 2:* Síntesis de (4-(4-amino-3-(6-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de N-(4-{4-amino-3-[6-(benciloxi)-1H-indol-2-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}butil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 equiv) en EtOH se añade Pd/C (10 % en moles). La reacción se purga con H_2 y se deja que la reacción se agite bajo una atmósfera de H_2 hasta que se consuma el material de partida, como se ha determinado por LCMS. La reacción se diluye entonces con EtOAc, se filtra sobre Celite y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice proporcionando el producto deseado.

***Etapa 3:* Síntesis de 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-ol**

A una disolución de (4-(4-amino-3-(6-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 equiv) en DCM anhidro se añade TFA (50 equiv.) gota a gota a 0 °C. La reacción se agita a 0 °C y se calienta hasta temperatura ambiente. Una vez la reacción está completa, como se ha determinado por LCMS, la reacción se concentra a presión reducida. El residuo se tritura con MeCN, luego se añade gota a gota en MTBE durante 10 min. El sobrenadante se retira y el precipitado se recoge por filtración bajo N_2 dando 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-ol.

Monómero C. Sal de ácido trifluoroacético de 5-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina.



***Etapa 1*: Síntesis de 6-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5 g, 19,16 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (50,0 ml) se añadió NaH (766,22 mg, 19,16 mmoles, 60 % en peso, 1,0 equiv) a 4 °C. La mezcla se agitó a 4 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (6,87 g, 21,07 mmoles, 1,1 equiv) en DMF (30 ml) a 4 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió entonces hasta 4 °C y se añadió H_2O (400 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración dando 6-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (9,7 g, 76 % de rendimiento) en bruto como un sólido amarillo claro. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa directamente.

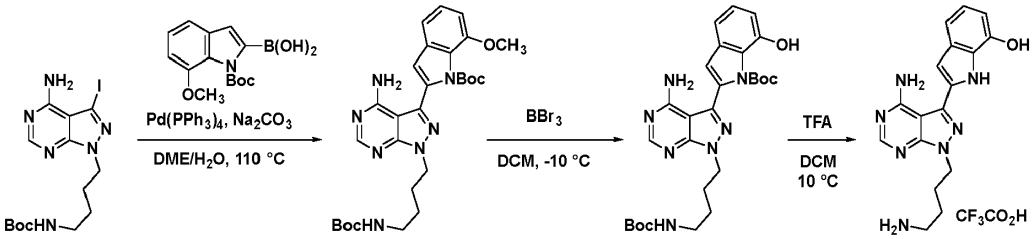
Etapa 2: **Síntesis de 6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión bifásica de 6-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (9,7 g, 14,63 mmoles, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (4,57 g, 17,55 mmoles, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (7,75 g, 73,14 mmoles, 5,0 equiv) en DME (120,0 ml) y H_2O (60 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,69 g, 1,46 mmoles, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (100 ml) y H_2O (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 × 60 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (80 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1→100 % de EtOAc/éter de petróleo, luego 20-50 % de MeOH/EtOAc) proporcionando 6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Etapa 3: **Síntesis de 5-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]piramidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

A TFA puro (32,5 ml, 438,97 mmoles, 50,0 equiv) se añadió 6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 8,78 mmoles, 1,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se concentró a presión reducida. El residuo aceitoso se trituró con MeCN (8 ml), luego se añadió gota a gota en MTBE (350 ml) durante 10 min. El sobrenadante se retiró y entonces el precipitado se recogió por filtración bajo N_2 dando 5-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (5,72 g, rendimiento superior al 100 %, TFA) como un sólido rosa claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{22}H_{20}N_8O$: 413,18; observado 413,2.

Monómero D. Sal de ácido trifluoroacético de 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-7-ol.



Etapa 1**: Síntesis de 2-(4-amino-1-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una mezcla de (4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 equiv) y ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-7-metoxi-1H-indol-2-il)borónico (3,0 equiv) en DME y H_2O se añade $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 equiv) y carbonato sódico (6,0 equiv). La reacción se calienta a 80 °C hasta que se completa, como se ha determinado por LCMS y análisis por CCF. La reacción se inactiva entonces con H_2O y EtOAc. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación y la fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con NaCl ac. sat., se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto deseado se aísla después de la cromatografía sobre gel de sílice.

Etapa 2: **Síntesis de 2-(4-amino-1-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-7-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo**

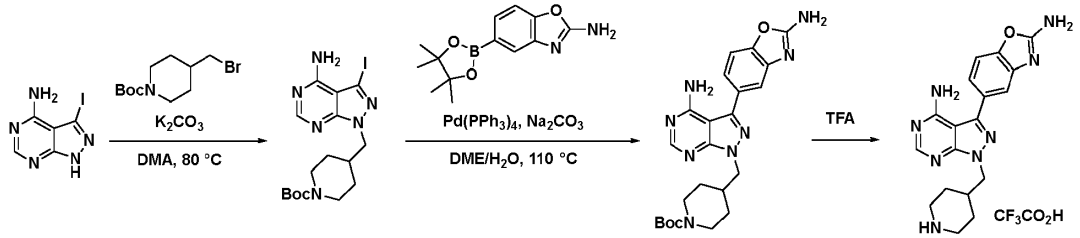
A una disolución de 2-(4-amino-1-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 equiv) en DCM a -10 °C se añade BBr_3 (2,0 equiv). La reacción se deja con agitación hasta que se consume el material de partida, como se ha determinado por LCMS. La reacción se inactiva por adición lenta de NaHCO3 ac. sat., se transfiere a un embudo de decantación y la mezcla se extrae con DCM. La

fase orgánica se lava con NaCl ac. sat., se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto deseado se aísla después de la cromatografía sobre gel de sílice.

Etapa 3: **Síntesis de 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-7-ol**

A una disolución de 2-(4-amino-1-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-7-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 equiv) en DCM a 0 °C se añade TFA gota a gota. La reacción se agita a 0 °C y se calienta hasta temperatura ambiente. Una vez la reacción está completa, como se ha determinado por LCMS, la reacción se concentra a presión reducida. El residuo se tritura con MeCN, luego se añade gota a gota en MTBE durante 10 min. El sobrenadante se retira y el precipitado se recoge por filtración bajo N_2 dando 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-7-ol.

Monómero E. Sal de ácido trifluoroacético de 5-(4-amino-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina.



Etapa 1**: Síntesis de 4-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (3 g, 11,49 mmoles, 1,0 equiv) en DMA (30 ml) se añadió 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,36 g, 12,07 mmoles, 1,05 equiv) y K_2CO_3 (4,77 g, 34,48 mmoles, 3,0 equiv), entonces la reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró para retirar K_2CO_3 y el filtrado se vertió en H_2O (200 ml). Entonces se filtró un sólido precipitado dando 4-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{16}H_{23}IN_6O_2$: 459,10; observado 459,1.

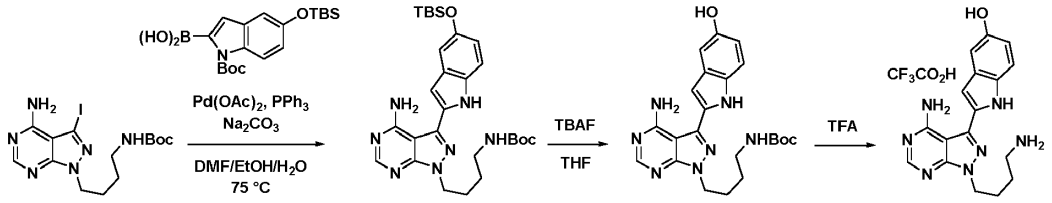
Etapa 2: **Síntesis de 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión bifásica de 4-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 6,55 mmoles, 1,0 equiv) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (2,04 g, 7,86 mmoles, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (3,47 g, 32,73 mmoles, 5,0 equiv) en DME (60 ml) y H_2O (30 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (756,43 mg, 654,60 µmoles, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h y los dos lotes se combinaron juntos. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc (500 ml) y H_2O (500 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 × 300 ml). Todos las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida dando 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{23}H_{28}N_8O_3$: 465,24; observado 465,2.

Etapa 3: **Síntesis de 5-(4-amino-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

Se agitó una disolución de 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 5,38 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (25 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para retirar el TFA. El residuo se añadió a MTBE (400 ml) y un sólido precipitado, que entonces se filtró dando 5-(4-amino-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (2,7 g, rendimiento superior al 100 %, TFA) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{18}H_{20}N_8O$: 365,18; observado 365,1.

Monómero F. Sal de ácido trifluoroacético de 2-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-ol.



***Etapa 1*: Síntesis de (4-(4-amino-3-(5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo**

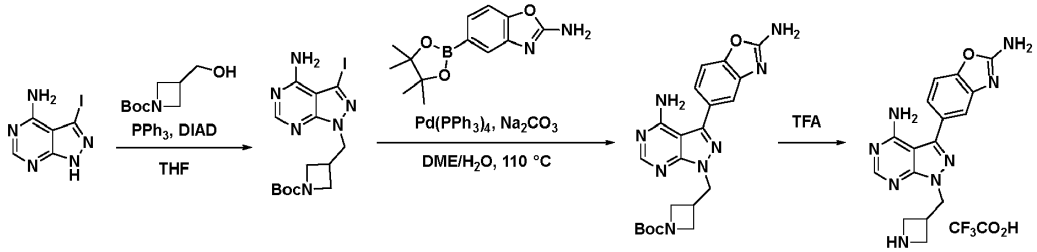
A una disolución de (4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,31 mmoles, 1,0 equiv) en dioxano (10,5 ml) y H_2O (3,5 ml) se añadió ácido (1-(terc-butoxicarbonil)-5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)borónico (1,54 g, 2,78 mmoles, 1,2 equiv), K_3PO_4 (1,47 g, 6,94 mmoles, 3,0 equiv), $Pd_2(dba)_3$ (211,84 mg, 231,34 µmoles, 0,1 equiv) y SPhos (189,95 mg, 462,69 µmoles, 0,2 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. El tubo cerrado se calentó a 150 °C durante 20 min en un microondas. Esto se repitió para 9 lotes adicionales. Los 10 lotes se combinaron y la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc (60 ml) y H_2O (80 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (1→75% de EtOAc/éter de petróleo). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida dando (4-(4-amino-3-(5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (10 g, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

***Etapa 2:* Síntesis de (4-(4-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo**

A una mezcla de (4-(4-amino-3-(5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (10 g, 18,12 mmoles, 1,0 equiv) en THF (100 ml) se añadió TBAF•3H_2O (1 M, 54,37 ml, 3,0 equiv) en una porción a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó durante 1 h y entonces se añadió H_2O (100 ml) a la mezcla de reacción. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1→67 % de EtOAc/ éter de petróleo) proporcionando (4-(4-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (7 g, 87 % de rendimiento) como un sólido rosa claro.

***Etapa 3:* Síntesis de 2-[4-amino-1-(4-aminobutil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-1H-indol-5-ol**

A TFA (50,0 ml, 675,26 mmoles, 38,9 equiv) se añadió (4-(4-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (7,6 g, 17,37 mmoles, 1,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 40 min y entonces se concentró a presión reducida. El residuo aceitoso se trituró con MeCN (20 ml), luego se añadió gota a gota en MTBE (300 ml) durante 10 min. El sobrenadante se retiró y entonces el precipitado se recogió por filtración bajo N_2 dando 2-[4-amino-1-(4-aminobutil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-1H-indol-5-ol (7,79 g, 91 % de rendimiento, TFA) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{17}H_{19}N_7O$: 338,17; observado 338,2. **Monómero G. Sal de ácido trifluoroacético de 5-(4-amino-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina.**



***Etapa 1*: Síntesis de 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (4 g, 15,32 mmoles, 1,0 equiv), 3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,01 g, 16,09 mmoles, 1,05 equiv) y PPh_3 (6,03 g, 22,99 mmoles, 1,5 equiv) en THF (80 ml) enfriada a 0 °C se añadió DIAD (4,47 ml, 22,99 mmoles, 1,5 equiv), gota a gota. Después de completarse la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se vertió en H_2O (200 ml) y entonces se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 × 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida dando un

residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→100 % de EtOAc/ éter de petróleo) dando 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,2 g, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{14}H_{19}IN_6O_2$: 431,07; observado 431,0.

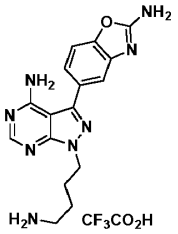
Etapa 2: **Síntesis de 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión bifásica de 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 9,30 mmoles, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 -dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (2,90 g, 11,16 mmoles, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (4,93 g, 46,49 mmoles, 5,0 equiv) en DME (100 ml) y H_2O (50 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,07 g, 929,71 µmoles, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró y el filtrado se extrajo por EtOAc (3 × 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→20 % de MeOH/EtOAc) dando 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,5 g, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{21}H_{24}N_8O_3$: 437,20; observado 437,2.

Etapa 3: **Síntesis de 5-(4-amino-1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin- 3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

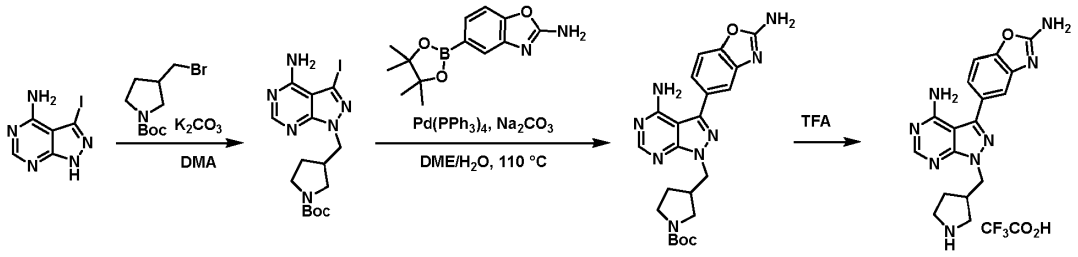
A una disolución de 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,29 g, 6,87 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (20 ml) se añadió TFA (7,50 ml, 101,30 mmoles, 14,7 equiv) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida dando un residuo. El residuo se disolvió en MeCN (6 ml) y luego se vertió en MTBE (80 ml). Precipitó un sólido, que se filtró, y la torta sólida se secó a presión reducida dando 5-[4-amino-1-(azetidin-3-ilmetil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-1,3-benzoxazol-2-amina (4,34 g, rendimiento superior al 100 %, TFA) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{16}H_{16}N_8O$: 337,15; observado 337,1.

Monómero H. Sal de ácido trifluoroacético de 5-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]-oxazol-2-amina.



Este monómero se sintetizó siguiendo los procedimientos brevemente expuestos en Nature 2015, 534, 272-276.

Monómero I. Sal de ácido trifluoroacético de 5-(4-amino-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina.



Etapa 1**: Síntesis de 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Una suspensión de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (4,5 g, 17,24 mmoles, 1,0 equiv), 3-(bromometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,78 g, 18,10 mmoles, 1,05 equiv) y K_2CO_3 (7,15 g, 51,72 mmoles, 3,0 equiv) en DMA (40 ml) se calentó hasta 85 °C. La reacción se agitó a 85 °C durante 3 h, momento en el que la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente. Entonces, se añadió H_2O (80 ml) a la reacción, y precipitó un sólido. La mezcla se filtró, y la torta sólida se lavó con H_2O (2 × 40 ml), y luego se secó a presión reducida dando 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6 g, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{15}H_{21}IN_6O_2$: 445,08; observado 445,1.

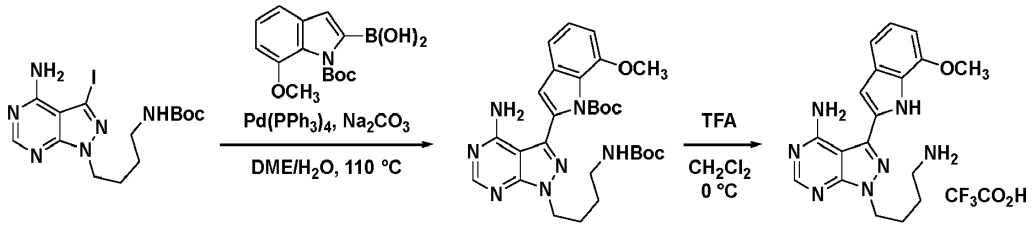
Etapa 2: **Síntesis de 3-[[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión bifásica de 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 9,00 mmoles, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (2,81 g, 10,80 mmoles, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (4,77 g, 45,02 mmoles, 5,0 equiv) en DME (120 ml) y H_2O (60 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,04 g, 900,35 µmoles, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→20 % de MeOH/EtOAc) dando 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{22}H_{26}N_8O_3$: 451,21, observado 451,2.

Etapa 3: **Síntesis de 5-(4-amino-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

A una disolución de 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 6,66 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (40 ml) se añadió TFA (20 ml) a 0 °C, gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La disolución de reacción se concentró entonces a presión reducida dando un residuo. El residuo se disolvió en MeCN (4 ml), luego se vertió en MTBE (100 ml), y precipitó un sólido. El sólido se filtró y la torta se secó a presión reducida dando 5-(4-amino-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (4,00 g, rendimiento superior al 100 %, TFA) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{17}H_{18}N_8O$: 351,17; observado 351,2.

Monómero J. Sal de ácido trifluoroacético 1-(4-aminobutil)-3-(7-metoxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.



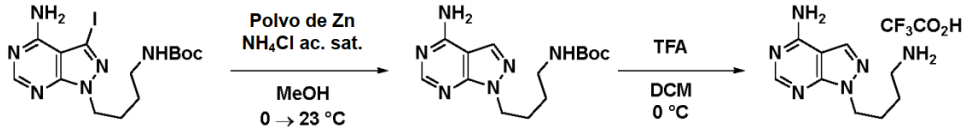
Etapa 1**: Síntesis de 2-(4-amino-1-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo**

A una mezcla de (4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 equiv) y ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-7-metoxi-1H-indol-2-il)borónico (3,0 equiv) en DME y H_2O se añade $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 equiv) y carbonato sódico (6,0 equiv). La reacción se calienta a 80 °C hasta que se completa, como se ha determinado por LCMS y análisis por CCF. La reacción se inactiva entonces con H_2O y EtOAc. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación y la fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con NaCl ac. sat., se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto deseado se aísla después de la cromatografía sobre gel de sílice.

Etapa 2: **Síntesis de 1-(4-aminobutil)-3-(7-metoxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

A una disolución de 2-(4-amino-1-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-7-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 equiv) en DCM a 0 °C se añade TFA gota a gota. La reacción se agita a 0 °C y se calienta hasta temperatura ambiente. Una vez la reacción está completa, como se ha determinado por LCMS, la reacción se concentra a presión reducida. El residuo se tritura con MeCN, luego se añade gota a gota en MTBE durante 10 min. El sobrenadante se retira y el precipitado se recoge por filtración bajo N_2 dando 1-(4-aminobutil)-3-(7-metoxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.

Monómero K. Síntesis de sal de ácido trifluoroacético 1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.



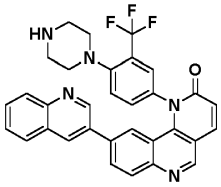
Etapa 1**: Síntesis de (4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo**

A una mezcla de (4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 694 µmoles, 1,0 equiv) en MeOH (14 ml) a 0 °C se añadió polvo de cinc (226 mg, 3,46 mmoles, 5,0 equiv). Se añadió NH_4Cl ac. sat. (14 ml) a la mezcla de reacción y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se inactivó por EtOAc (40 ml) y H_2O (10 ml) y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ ac. sat. (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto (210 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro que se usó sin más purificación. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{14}H_{22}N_6O_2$: 307,19; observado 307,1.

Etapa 2: **Síntesis de 1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

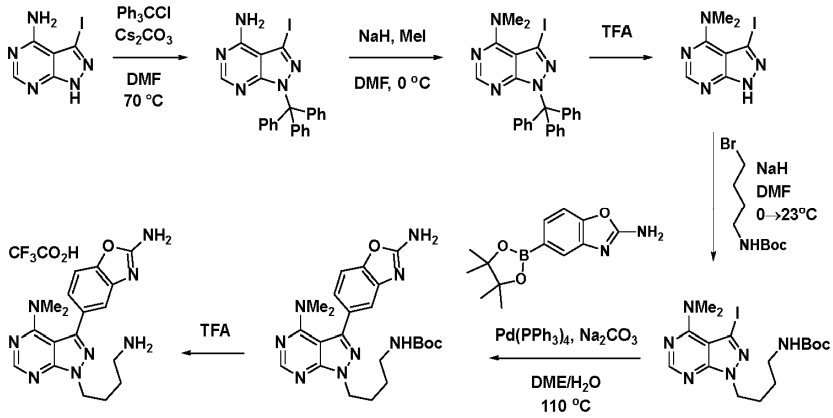
A una disolución de (4-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (210 mg, 691 µmoles) en DCM (3,5 ml) a 0 °C se añadió TFA (3,5 ml), gota a gota. Después de 3 h, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida proporcionando la sal de trifluoroacetato del producto (220 mg, 99 % de rendimiento) como un aceite marrón, que se usó sin más purificación. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_9H_{14}N_6$: 207,13; observado 207,1.

Monómero L. 1-[4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-9-(quinolin-3-il)-1H,2H-benzo[h] 1,6-naftiridin-2-ona



La preparación de este monómero se ha informado previamente en la bibliografía. Véanse las siguientes referencias: i) Liu, Qingsong; Chang, Jae Won; Wang, Jinhua; Kang, Seong A.; Thoreen, Carson C.; Markhard, Andrew; Hur, Wooyoung; Zhang, Jianming; Sim, Taebo; Sabatini, David M.; et al From Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(19), 7146-7155. ii) Gray, Nathanael; Chang, Jae Won; Zhang, Jianming; Thoreen, Carson C.; Kang, Seong Woo Anthony; Sabatini, David M.; Liu, Qingsong de la solicitud internacional PCT (2010), WO 2010044885A2.

Monómero M. Sal de ácido trifluoroacético de 5-(1-(4-aminobutil)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina.



***Etapa 1*: Síntesis de 3-yodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

Se trató una suspensión de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (10,5 g, 40,23 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (170,0 ml) con Cs_2CO_3 (19,7 g, 60,34 mmoles, 1,5 equiv) y [cloro(difenil)metil]benceno (13,5 g, 48,27 mmoles, 1,2 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se añadió a H_2O (1200 ml). El precipitado se filtró y se lavó con H_2O. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→60 % de EtOAc/ éter de petróleo) proporcionando 3-yodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (15,40 g, 73,5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2: **Síntesis de 3-yodo-*N,N*-dimetil-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-d]pirirnidin-4-amina**

A una suspensión de NaH (2,98 g, 74,50 mmoles, 60 % en peso, 2,5 equiv) en DMF (150 ml) se añadió la disolución de 3-yodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (15,0 g, 29,80 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió entonces yodometano (16,92 g,

119,20 mmoles, 7,42 ml, 4,0 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en que se añadió H_2O (1400 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 min adicionales a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (1 %→25 % de EtOAc/éter de petróleo) dos veces proporcionando 3-yodo-*N,N*-dimetil-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (9,0 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 3: **Síntesis de 3-yodo-*N,N*-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

A una disolución enfriada de TFA (19,1 ml, 258,1 mmoles, 15,0 equiv) en DCM (100,0 ml) se añadió 3-yodo-*N,N*-dimetil-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (9,10 g, 17,12 mmoles, 1,0 equiv) a 4 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se vertió en H_2O (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 50 ml). A la fase acuosa se añadió entonces una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ hasta que la disolución estuvo a pH 8. El precipitado resultante se recogió por filtración dando 3-yodo-*N,N*-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (3,40 g, 68,7 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 4: **Síntesis de (4-(4-(dimetilamino)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo**

A una suspensión de 3-yodo-*N,N*-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,7 g, 5,88 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (20 ml) se añadió NaH (247 mg, 6,17 mmoles, 60 % en peso, 1,05 equiv) a 4 °C. La mezcla se agitó a 4 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió entonces N-(4-bromobutil)carbamato de *terc*-butilo (2,22 g, 8,82 mmoles, 1,81 ml, 1,5 equiv) en DMF (10 ml) a 4 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se añadió entonces H_2O (100 ml) a 4 °C. La mezcla se agitó durante 30 min adicionales a 4 °C y el precipitado resultante se recogió por filtración dando el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→75 % de EtOAc/éter de petróleo) proporcionando (4-(4-(dimetilamino)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 5: **Síntesis de (4-(3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo**

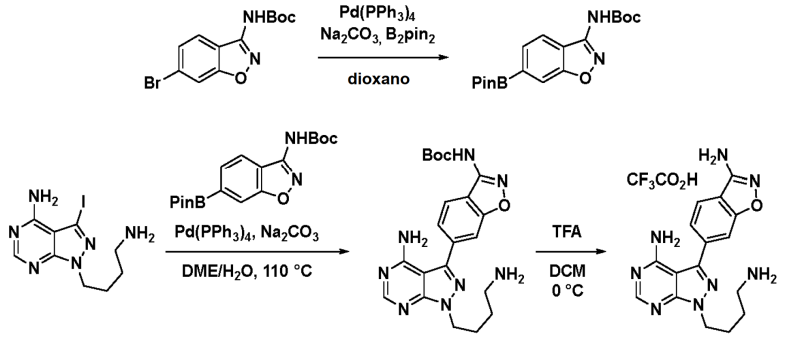
A una suspensión bifásica de (4-(4-(dimetilamino)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (4,0 g, 8,69 mmoles, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (3,4 g, 13,03 mmoles, 1,5 equiv) y Na_2CO_3 (4,6 g, 43,45 mmoles, 5,0 equiv) en DME (80,0 ml) y H_2O (40,0 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,0 g, 868,98 µmoles, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre EtOAc (300 ml) y H_2O (600 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 × 60 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 % de EtOAc/hexanos seguido de 20 % de MeOH/EtOAc). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida dando (4-(3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]piramidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (3,2 g, 78,9 % de rendimiento) como un sólido marrón claro.

Etapa 6: **Síntesis de 5-(1-(4-aminobutil)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

A TFA (20,82 ml, 281,27 mmoles, 36,5 equiv) se añadió (4-(3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (3,6 g, 7,72 mmoles, 1,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min, momento en el que la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo aceitoso se trituró con MeCN (8 ml) y MTBE (60 ml) durante 10 min. El sobrenadante se retiró y entonces el precipitado se recogió por filtración bajo N_2 dando 5-(1-(4-aminobutil)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (4,0 g, en bruto, TFA) como un sólido marrón claro.

A NaOH 1 M (107,2 ml, 14,7 equiv) se añadió 5-(1-(4-aminobutil)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (3,5 g, en bruto, TFA) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min y entonces la fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió TFA (539,37 µl, 7,28 mmoles, 1,0 equiv) y se concentró a presión reducida. Entonces se añadió MeCN (10 ml), seguido de MTBE (150 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración dando 5-(1-(4-aminobutil)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (1,3 g, 36,6 % de rendimiento, TFA) como un producto marrón claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{18}H_{22}N_8O$: 367,19; observado 367,1.

Monómero N. Sal de ácido trifluoroacético de 6-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo-[d]isoxazol-3-amina.



***Etapa 1*: Síntesis de (6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)carbamato de terc-butilo (1,0 equiv) en dioxano se añade $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 equiv), carbonato sódico (6,0 equiv) y bis(pinacolato)diboro (3,0 equiv). La mezcla de reacción se agita y se calienta hasta que se completa, como se ha determinado por LCMS y análisis por CCF. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se enfría rápidamente con $NaHCO_3$ ac. sat. y la mezcla se transfiere a un embudo de decantación. La fase acuosa se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con NaCl ac. sat., se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto deseado se aísla después de la purificación por cromatografía en gel de sílice.

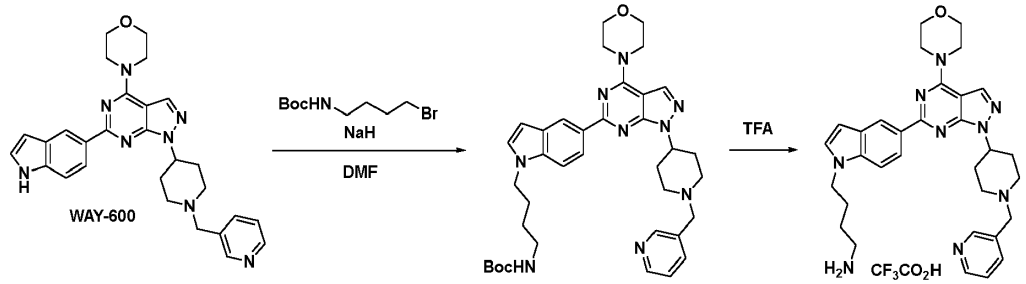
***Etapa 2:* Síntesis de (4-(4-amino-3-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)benzo[d]isoxazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo**

A una mezcla de (4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 equiv) y (6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)carbamato de *terc*-butilo (3,0 equiv) en DME y H_2O se añade $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 equiv) y carbonato sódico (6,0 equiv). La reacción se calienta a 80 °C hasta que se completa, como se ha determinado por LCMS y análisis por CCF. La reacción se inactiva entonces con H_2O y EtOAc. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación y la fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con NaCl ac. sat., se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto deseado se aísla después de la cromatografía sobre gel de sílice.

***Etapa 3:* Síntesis de 6-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo-[d]isoxazol-3-amina**

A una disolución de (4-(4-amino-3-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)benzo[d]isoxazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 equiv) en DCM a 0 °C se añade TFA, gota a gota. La reacción se agita a 0 °C y se calienta hasta temperatura ambiente. Una vez la reacción está completa, como se ha determinado por LCMS, la reacción se concentra a presión reducida. El residuo se tritura con MeCN, luego se añade gota a gota en MTBE durante 10 min. El sobrenadante se retira y el precipitado se recoge por filtración bajo N_2 dando 6-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo-[d]isoxazol-3-amina.

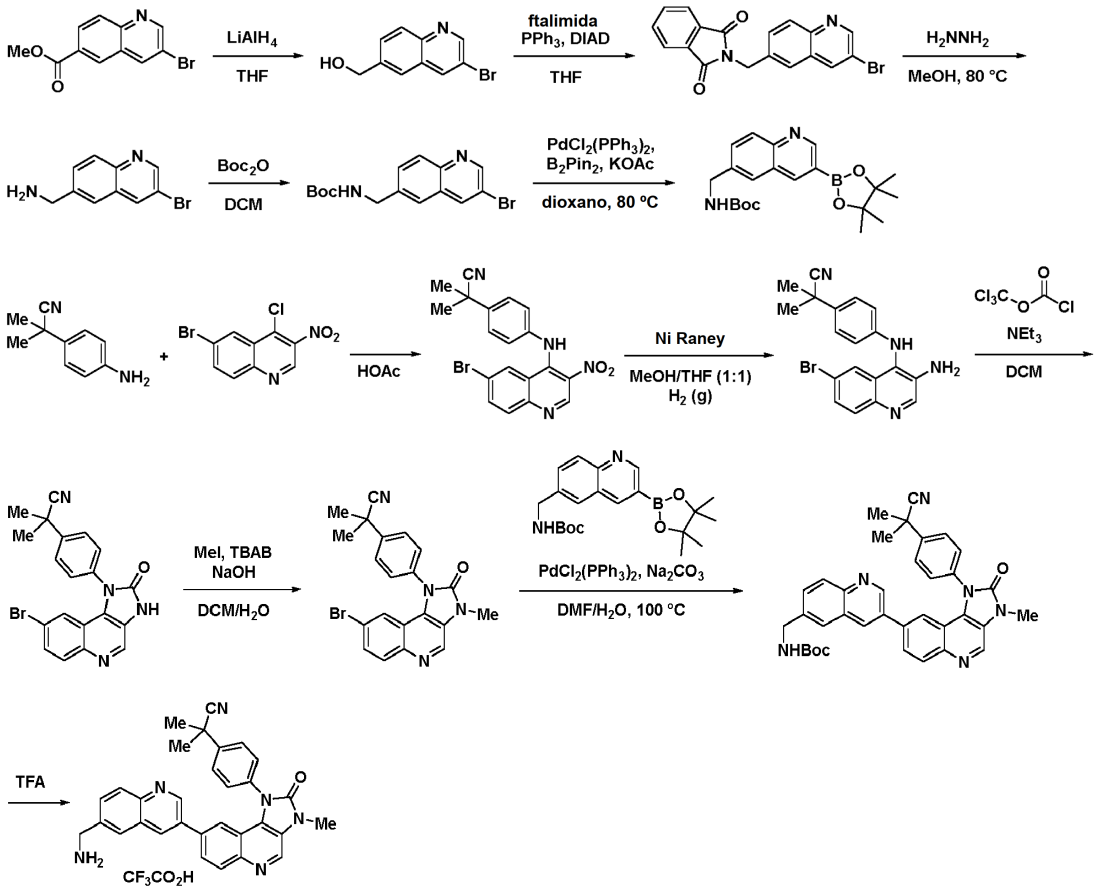
Monómero O. Sal de ácido trifluoroacético de 4-(5-(4-morfolino-1-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-1H-indol-1-il)butan-1-amina.



La síntesis de este monómero avanza por alquilación de WAY-600 (CAS# 1062159-35-6) con (4-bromobutil)carbamato de *terc*-butilo en condiciones básicas, seguido de desprotección de Boc usando TFA para producir la sal de TFA.

Referencia para la preparación de WAY-600: Discovery of Potent and Selective Inhibitors of the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Kinase: Nowak, P.; Cole, D.C.; Brooijmans, N.; Bursavich, M.G.; Curran, K.J.; Ellingboe, J.W.; Gibbons, J.J.; Hollander, I.; Hu, Y.; Kaplan, J.; Malwitz, D.J.; Toral-Barza, L.; Verheijen, J.C.; Zask, A.; Zhang, W.-G.; Yu, K. 2009; Journal of Medicinal Chemistry, Volumen 52, edición 22, 7081-89.

Monómero P. Sal de ácido trifluoroacético de 2-(4-(8-(6-(aminometil)quinolin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo.

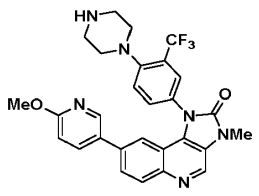


La síntesis de este monómero avanza primero por síntesis del componente de acoplamiento de la reacción de Suzuki (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolane)quinolin-6-il)-*N*-boc-metanamina a partir de 3-bromoquinolina-6-carboxilato de metilo. La reducción del éster metílico con hidruro de litio y aluminio seguido de reacción de Mitsunobu con ftalimida y escisión de hidracina proporciona la amina bencílica. La protección de la amina bencílica con dicarbonato de di-*terc*-butilo, seguido de una reacción de borilación de Miyaura proporciona (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)quinolin-6-il)-*N*-boc-metanamina.

Una reacción S_NAr de 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanonitrilo con 6-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina proporciona la amino-nitro-piridina sustituida. La reducción del grupo nitro con Ni Raney bajo una atmósfera de hidrógeno, seguido de ciclación con cloroformiato de triclorometilo proporciona la urea sustituida con arilo. La sustitución de N-H libre de la urea con yoduro de metilo mediada por bromuro de tetrabutilamonio e hidróxido sódico seguido de acoplamiento de Suzuki de (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolane)quinolin-6-il)-N-boc-metanamina y luego Boc-desprotección usando TFA produce la sal de TFA.

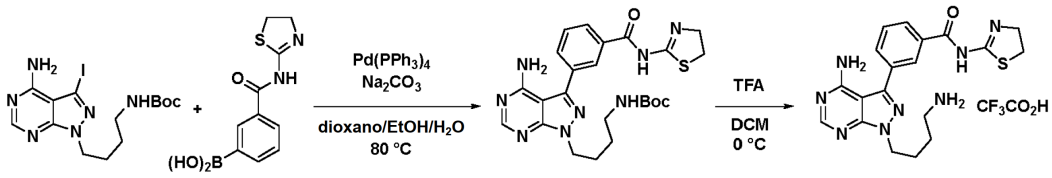
Referencia para la preparación de 2-[4-(8-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo: Vannucchi, A.M.; Bogani, C.; Bartalucci, N. 2016. JAK PI3K/mTOR combination therapy. Documento de patente US9358229. Novartis Pharma AG, Incyte Corporation.

Monómero Q. 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-[4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Este monómero es un producto químico disponible comercialmente como BGT226(CAS# 1245537-68-1). En el momento en que se hizo la presente solicitud, estaba disponible para su compra de varios vendedores como la amina libre.

Monómero R. Sal de ácido trifluoroacético de 3-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4,5-dihidrotiazol-2-il)benzamida.



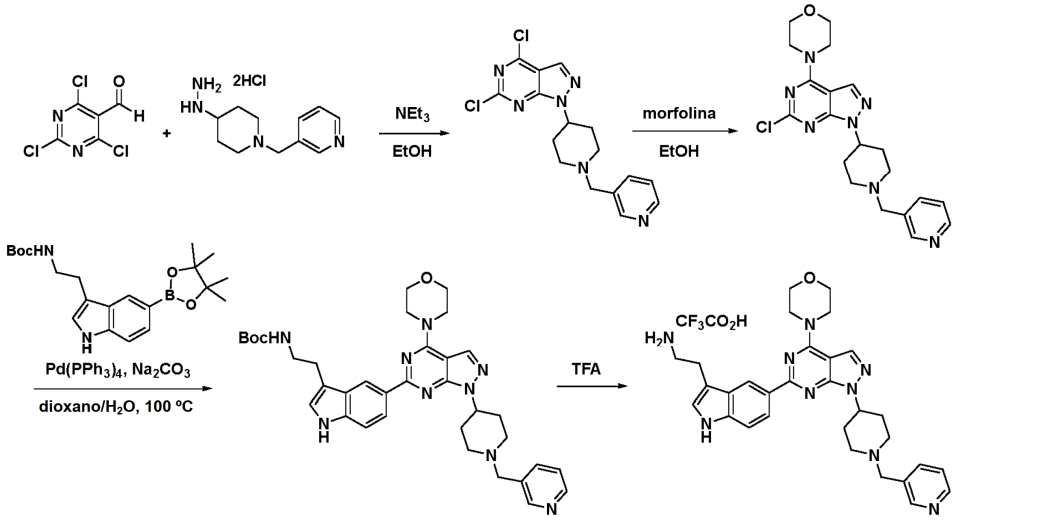
***Etapa 1*: Síntesis de (4-(4-amino-3-(3-((4,5-dihidrotiazol-2-il)carbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de ácido (3-((4,5-dihidrotiazol-2-il)carbamoil)fenil)borónico (500 mg, 1,15 mmoles, 1,0 equiv) y (4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (575 mg, 2,30 mmoles, 2,0 equiv) en dioxano (19,1 ml), EtOH (3,8 ml), y H_2O (2,3 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (265 mg, 230 µmoles, 0,2 equiv) y carbonato sódico (730 mg, 6,89 mmoles, 6,0 equiv). La mezcla de reacción se sonicó hasta que se formó una disolución amarilla clara, que posteriormente se calentó a 80 °C durante 14 h. La reacción se diluyó entonces con NaCl ac. sat. (30 ml) y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto deseado se aisló como un sólido amarillo (324 mg, 53 % de rendimiento) después de la cromatografía en gel de sílice (0→15 % de MeOH/DCM). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{24}H_{30}N_8O_3S$: 511,22; observado 511,2.

***Etapa 2:* Síntesis de 3-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4,5-dihidrotiazol-2-il)benzamida**

A una disolución de (4-(4-amino-3-(3-((4,5-dihidrotiazol-2-il)carbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (324 mg, 614 µmol) en DCM (4,1 ml) a 0 °C se añadió TFA (1,5 ml), gota a gota. Después de 1 h, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida proporcionando la sal de trifluoroacetato del producto como un sólido amarillo (320 mg, 99 % de rendimiento). Se usó sin más purificación. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{19}H_{22}N_8OS$: 411,16; observado 411,1

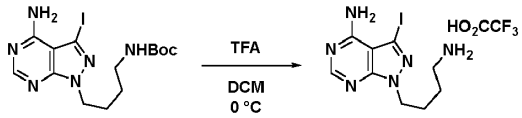
Monómero S. 2-(5-(4-morfolino-1-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-1H-indol-3-il)etan-1-amina.



La síntesis de este monómero avanza por condensación de 2,4,6-tricloropirimidin-5-carbaldehído con clorhidrato de 3-((4-hidracinailpiperidin-1-il)metil)piridina. La reacción del producto con morfolina seguido de una reacción de Suzuki con éster borónico da la amina protegida con Boc. La desprotección final con TFA da el monómero. Esta vía de síntesis sigue estrechamente la preparación informada de estructuras altamente relacionadas en las siguientes referencias: i) Nowak, Pawel; Cole, Derek C.; Brooijmans, Natasja; Curran, Kevin J.; Ellingboe, John W.; Gibbons, James J.; Hollander, Irwin; Hu, Yong Bo; Kaplan, Joshua; Malwitz, David J.; et al From Journal of Medicinal Chemistry (2009), 52(22), 7081-7089. ii) Zask, Arie; Nowak, Pawel Wojciech; Verheijen, Jeroen; Curran, Kevin J.; Kaplan, Joshua;

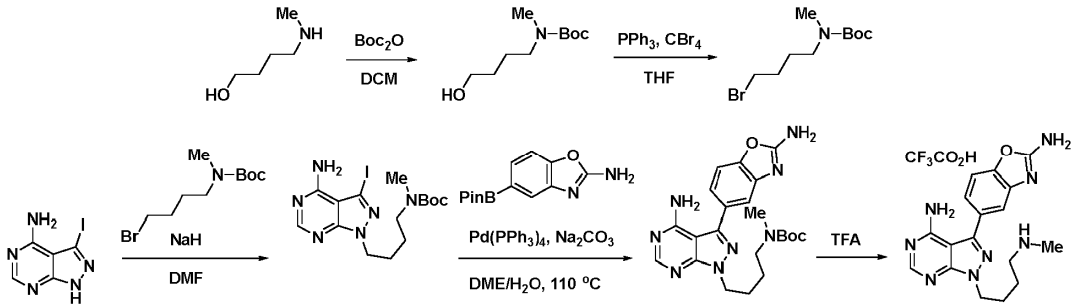
Malwitz, David; Bursavich, Matthew Gregory; Cole, Derek Cecil; Ayral-Kaloustian, Semiramis; Yu, Ker; et al. de la solicitud internacional PCT (2008), documento de patente WO 2008115974 A2 20080925.

Monómero T. Sal de ácido trifluoroacético de 1-(4-aminobutil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.



A una mezcla de (4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (496 mg, 1,14 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (5,7 ml) a 0 °C se añadió TFA (1,5 ml) gota a gota. La reacción se dejó con agitación a 0 °C durante 1 h, momento en el que la reacción se concentró a presión reducida proporcionando un sólido amarillo (505 mg, 99 % de rendimiento) que se sacó on sin más purificación. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_9H_{13}IN_6$: 333,02; observado 332,9.

Monómero U. Sal de ácido trifluoroacético de 5-(4-amino-1-(4-(metilamino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina.



***Etapa 1*: Síntesis de (4-hidroxibutil)(metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de 4-(metilamino)butan-1-ol (0,5 g, 4,85 mmoles, 104,2 ml, 1,0 equiv) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se añadió BoczO (1,06 g, 4,85 mmoles, 1,11 ml, 1,0 equiv). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y entonces la mezcla se concentró a presión reducida a 30 °C. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100/1 a 3/1 de éter de petróleo/EtOAc) proporcionando (4-hidroxibutil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,9 g, 91,4 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

***Etapa 2:* Síntesis de (4-bromobutil)(metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de (4-hidroxibutil)(metil)carbamato de terc-butilo (0,9 g, 4,43 mmoles, 1,0 equiv) en THF (20 ml) a temperatura ambiente se añadió PPh_3 (2,21 g, 8,41 mmoles, 1,9 equiv) y CBr_4 (2,79 g, 8,41 mmoles, 1,9 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h y entonces la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 4/1 de éter de petróleo/EtOAc) proporcionando (4-bromobutil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,1 g, 93,3 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

***Etapa 3:* Síntesis de (4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)(metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una suspensión de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,9 g, 3,45 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (10 ml) a 4 °C se añadió NaH (137,92 mg, 3,45 mmoles, 60 % en peso, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 4 °C durante 30 min y entonces se añadió una disolución de (4-bromobutil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,01 g, 3,79 mmoles, 25,92 ml, 1,1 equiv) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, momento en el que se añadió H_2O (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 0/1 de éter de petróleo/EtOAc) proporcionando (4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,2 g, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{15}H_{23}IN_6O_2$: 447,10; observado 447,1.

***Etapa 4:* Síntesis de (4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)(metil)carbamato de *terc*-butilo**

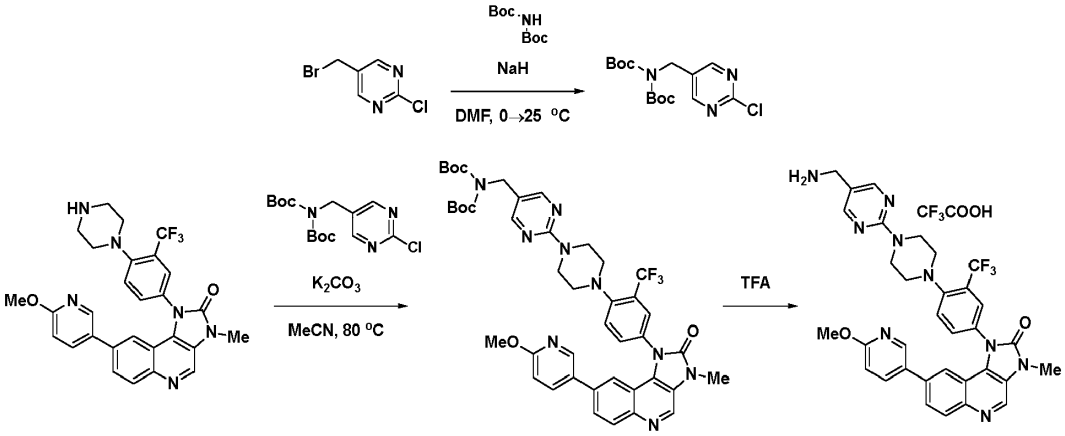
A una suspensión bifásica de (4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)butil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,2 g, 2,69 mmoles, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (1,19 g, 3,23 mmoles, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (1,42 g, 13,44 mmoles, 5,0 equiv) en DME (20 ml) y H_2O (10 ml) a temperatura ambiente se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (310,71 mg, 268,89 µmoles, 0,1 equiv) bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3

h y entonces la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc (20 ml) y H_2O (15 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 4/1 EtOAc/MeOH) dando (4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,78 g, 62,5 % de rendimiento) como un sólido naranja.

Etapa 5: **Síntesis de 5-(4-amino-1-(4-(metilamino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-3-il) benzo[d]oxazol-2-amina**

Una disolución de (4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,78 g, 1,72 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (5 ml) a temperatura ambiente se agitó durante 30 min. La disolución se concentró a presión reducida y el residuo aceitoso se trituró con MeCN (1 ml) y entonces se añadió a MTBE (100 ml). El sobrenadante se retiró y entonces el precipitado se recogió por filtración bajo N_2 dando bis-trifluorosulfonato de 5-(4-amino-1-(4-(metilamino)butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (0,959 g, 93 % de rendimiento) como un sólido naranja. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{17}H_{20}N_8O$: 353,18; observado 353,1.

Monómero V. 1-(4-(4-(5-(aminometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-c] quinolin-2-ona.



Etapa 1**: Síntesis de N-*terc*-butoxicarbonil-N-[(2-cloropirimidin-5-il)metil] carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de N-*terc*-butoxicarbonilcarbamato de *terc*-butilo (7,33 g, 33,74 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (80 ml) se añadió NaH (1,62 g, 40,49 mmoles, 60 % en peso, 1,2 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y entonces se añadió 5-(bromometil)-2-cloropirimidina (7 g, 33,74 mmoles, 1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y entonces la mezcla se vertió en NH_44Cl sat. (300 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 80 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20:1 a 1:1 de éter de petróleo/EtOAc) proporcionando de N-*terc*-butoxicarbonil-N-[(2-cloro pirimidin-5-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (7,0 g, 60,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{15}H_{22}ClN_3O_4$: 344,14; observado 344,2.

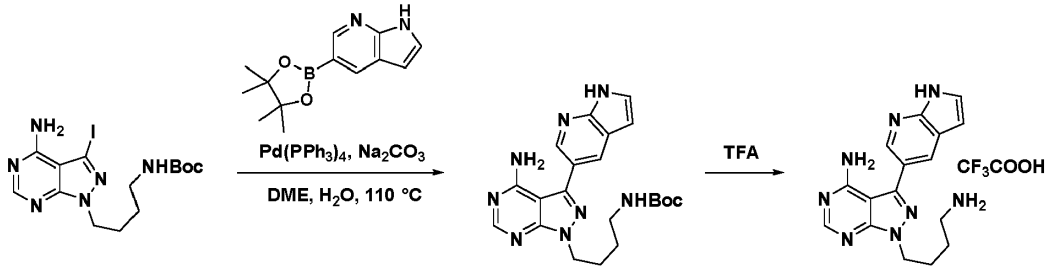
Etapa 2: **Síntesis de N-*terc*-butoxicarbonil-N-[[2-[4-[4-[8-(6-metoxi-3-piridil)-3-metil-2-oxo-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]pirimidin-5-il]metil]carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de 8-(6-metoxi-3-piridil)-3-metil-1-[4-piperazin-1-il-3-(trifluorometil)fenil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (0,4 g, 748,32 µmoles, 1,0 equiv) en MeCN (7 ml) se añadió N-*terc*-butoxicarbonil-N-[(2-cloropirimidin-5-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (514,55 mg, 1,50 mmoles, 2,0 equiv) y K_2CO_3 (413,69 mg, 2,99 mmoles, 4 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 14 h y entonces la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó lavando con MTBE (5 ml) dando N-*terc*-butoxicarbonil-N-[[2-[4-[4-[8-(6-metoxi-3-piridil)-3-metil-2-oxo-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]pirimidin-5-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (0,57 g, 90,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{43}H_{46}F_3N_9O_6$: 842,36; observado 842,7

Etapa 3: **Síntesis de 1-[4-[4-[5-(aminometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-8-(6-metoxi-3-piridil)-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona**

Una disolución de N-*terc*-butoxicarbonil-N-[[2-[4-[4-[8-(6-metoxi-3-piridil)-3-metil-2-oxo-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]pirimidin-5-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (0,95 g, 1,13 mmoles, 1 equiv) en TFA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que el disolvente se concentró. El residuo se disolvió en MeCN (10 ml) y entonces la disolución se añadió a MTBE (150 ml), gota a gota. El precipitado se recogió dando trifluorometanosulfonato de 1-[4-[4-[5-(aminometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-8-(6-metoxi-3-piridil)-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (0,778 g, 84,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{33}H_{30}F_3N_9O_2$: 642,26; observado 642,4

Monómero W. 1-(4-aminobutil)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.



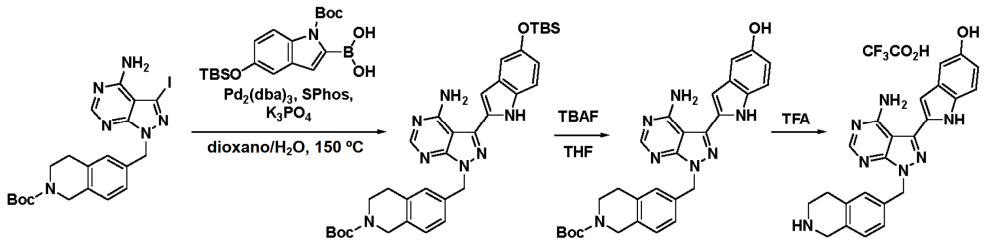
***Etapa 1*: Síntesis de N-[4-[4-amino-3-(1H-indol-5-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]butil]carbamato de *terc*-butilo**

A una suspensión bifásica de N-[4-(4-amino-3-yodo-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil]carbamato de *terc*-butilo (8 g, 18,51 mmoles, 1 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,42 g, 22,21 mmoles, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (9,81 g, 92,54 mmoles, 5 equiv) en diglima (160 ml) y H_2O (80 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (2,14 g, 1,85 mmoles, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se repartió entre EtOAc (500 ml) y H_2O (500 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 × 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, entonces se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 0/1 de éter de petróleo/EtOAc entonces 4/1 EtOAc/MeOH) dando N-[4-[4-amino-3-(1H-indol-5-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]butil]carbamato de *terc*-butilo (6,6 g, 84,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{22}H_{27}N_7O_2$: 422,22; observado 423,3.

***Etapa 2:* Síntesis de 1-(4-aminobutil)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

A N-[4-[4-amino-3-(1H-indol-5-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]butil]carbamato de *terc*-butilo (6,6 g, 15,66 mmoles, 1 equiv) se añadió TFA (66 ml), que entonces se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para retirar el TFA y entonces se añadió MTBE (400 ml) al residuo. La suspensión se agitó durante 15 min, momento en el que se filtró el sólido amarillo, y la torta sólida se secó a presión reducida dando 1-(4-aminobutil)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (10,2 g, 97,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{16}H_{18}N_8$: 323,17; observado 323,1.

Monómero X. 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-ol.



***Etapa 1*: Síntesis de 6-((4-amino-3-(5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 6-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 1,97 mmoles, 1,0 equiv) en dioxano (10,5 ml) y H_2O (3,5 ml) se añadió ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-((*tert*butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)borónico (1,16 g, 2,96 mmoles, 1,5 equiv), K_3PO_4 (1,26 g, 5,92 mmoles, 3,0 equiv), $Pd_2(dba)_3$ (180,85 mg, 197,50 µmoles, 0,1 equiv) y SPhos (162,16 mg, 394,99 µmoles, 0,2 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. El tubo cerrado se calentó a 150 °C durante 20 min bajo microondas. Entonces se enfrió la mezcla de reacción y 6 lotes separados se combinaron juntos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y H_2O (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 × 80 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La disolución se filtró y el filtrado

se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100/1 a 1/4 éter de petróleo/EtOAc) dando 6-((4-amino-3-(5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (6,17 g, 82,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

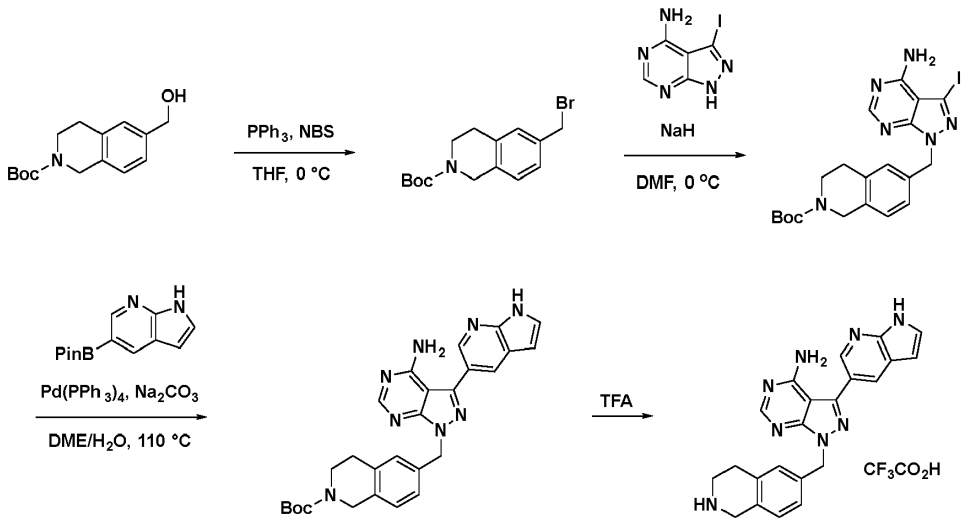
Etapa 2: **Síntesis de 6-((4-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una mezcla de 6-((4-amino-3-(5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (6,17 g, 9,86 mmoles, 1,0 equiv) en THF (100 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (1 M, 10,84 ml, 1,1 equiv) en una porción a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y entonces se añadió a H_2O (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 80 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 80 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/1 a 0/1 de éter de petróleo/EtOAc) proporcionado 6-((4-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 79,3 % de rendimiento) como un sólido rosa claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{28}H_{29}N_7O_3$: 512,24; observado 512,3.

Etapa 3: **Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-ol**

A una disolución de 6-((4-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, 8,80 mmoles, 1,0 equiv) en MeOH (50 ml) se añadió HCl en MeOH (4 M, 50 ml, 22,7 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y entonces se concentró a presión reducida. Al producto en bruto se añadió EtOAc (100 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración bajo N_2 dando 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-ol (4,1 g, 85,0 % de rendimiento, 3HCl) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{23}H_{21}N_7O$: 412,19; observado 412,1.

Monómero Y. 2,2,2-Trifluoroacetato de 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.



***Etapa 1*: Síntesis de 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)- carboxilato de *terc*-butilo**

Una disolución de NBS (34,07 g, 191,39 mmoles, 4 equiv) en THF (200 ml) se añadió en porciones a una disolución de 6-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (12,6 g, 47,85 mmoles, 1,0 equiv) y trifenilfosfina (37,65 g, 143,55 mmoles, 3,0 equiv) en THF (200 ml) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (150 ml) y la mezcla se lavó con H_2O (200 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100/1 a 10/1 de éter de petróleo/EtOAc) proporcionando 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (8,56 g, 54,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Etapa 2: **Síntesis de 6-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (9,5 g, 36,40 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (110 ml) se añadió NaH (1,46 g, 36,40 mmoles, 60 % en peso, 1,0 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min at que puna una disolución de *terc*-butil 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (12,47 g, 38,22 mmoles, 1,05 equiv) en DMF (40 ml) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y entonces H_2O (1000 ml) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y entonces el precipitado resultante se recogió por filtración dando 6-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (17,8 g, 76,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro, que se usó la siguiente etapa directamente. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{20}H_{23}IN_6O_2$: 507,10; observado 507,1.

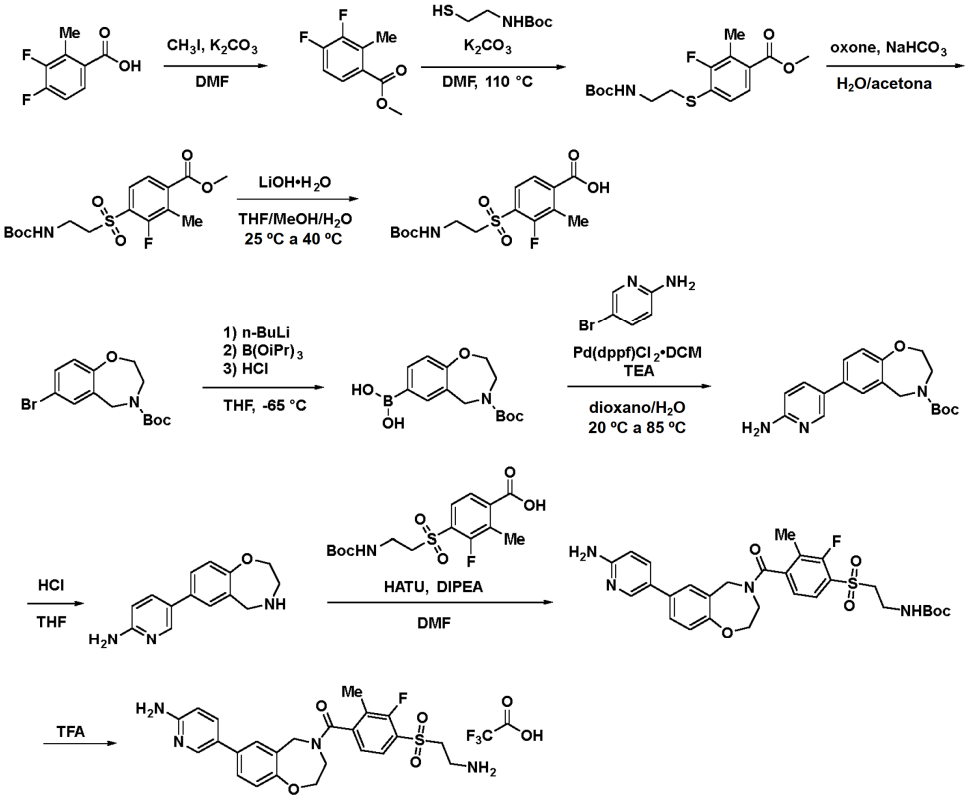
Etapa 3: **Síntesis de 6-((4-amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión bifásica de 6-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (6,5 g, 10,14 mmoles, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridina (2,97 g, 12,16 mmoles, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (5,37 g, 50,68 mmoles, 5,0 equiv) en diglima (100 ml) y H_2O (50 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,17 g, 1,01 mmoles, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre EtOAc (100 ml) y H_2O (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0/1 a 1/4 MeOH/EtOAc) proporcionando 6-((4-amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]piramid in-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (3,77 g, 72,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{27}H_{28}N_8O_2$: 497,24; observado 497,3.

Etapa 4: **Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

Se añadió 6-((4-amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (3,77 g, 7,59 mmoles, 1,0 equiv) a TFA (85,36 ml, 1,15 moles, 151,8 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Entonces se concentró a presión reducida y el residuo aceitoso se trituró con MeCN (3 ml), entonces se añadió gota a gota en MTBE (200 ml) durante 5 min. El sobrenadante se retiró y entonces el precipitado se recogió por filtración bajo N_2 dando el producto, que se disolvió en MeCN (20 ml), y finalmente se concentró a presión reducida dando 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (4,84 g, 85,0 % de rendimiento, 3TFA) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{22}H_{20}N_8$: 397,19; observado 397,2.

Monómero Z. 2,2,2-Trifluoroacetato de (4-((2-aminoetil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilfenil)(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona.



***Etapa 1*: Síntesis de 3,4-difluoro-2-metilbenzoato de metilo**

A una disolución de ácido 3,4-difluoro-2-metilbenzoico (2 g, 11,62 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (20 ml) se añadió K_2CO_3 (4,82 g, 34,86 mmoles, 3,0 equiv) y yodometano (3,26 ml, 52,29 mmoles, 4,5 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución de 3,4-difluoro-2-metilbenzoato de metilo en DMF (20 ml) se usó directamente en la siguiente etapa.

***Etapa 2:* Síntesis de 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)tio)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo**

A una disolución de 3,4-difluoro-2-metilbenzoato de metilo (2,16 g, 11,28 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (20 ml) se añadió (2-mercaptoetil)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 11,28 mmoles, 1 equiv) y K_2CO_3 (3,12 g, 22,56 mmoles, 2,0 equiv) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 110 °C durante 12 h, momento en el que la mezcla se añadió a H_2O (50 ml). La disolución acuosa se extrajo entonces con EtOAc (3 × 30 ml) y la fase orgánica se combinó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 3/1 de éter de petróleo/EtOAc) proporcionando 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)tio)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (3,0 g, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

***Etapa 3:* Síntesis de 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo**

A una disolución de 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)tio)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (3,3 g, 9,61 mmoles, 1,0 equiv), NaOH (2 M, 4,80 ml, 1,0 equiv) y $NaHCO_3$ (2,42 g, 28,83 mmoles, 3,0 equiv) en acetona (30 ml) se añadió peroximonosulfato de potasio (12,35 g, 20,08 mmoles, 2,1 equiv). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y entonces la mezcla se acidificó hasta pH 5 mediante la adición de HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 3/1 de éter de petróleo/EtOAc) proporcionando 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (2,1 g, 58,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M-56 + H] calculado para $C_{16}H_{22}FNO_6S$: 320,12; observado 320,1

***Etapa 4:* Síntesis de ácido 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-3-fluoro- 2-metilbenzoico**

A una disolución de 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (2,1 g, 5,59 mmoles, 1,0 equiv) en THF (20 ml), MeOH (10 ml) y H_2O (10 ml) se añadió LiOH•H_2O (704,16 mg, 16,78 mmoles, 3,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 h. La mezcla se concentró entonces a presión reducida para retirar el THF y el MeOH. La fase acuosa se neutralizó con HCl 0,5N y entonces se extrajo con EtOAc (5 × 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 20 ml), se secó con Na_2SO_4

anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida dando ácido 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilbenzoico (2,01 g, 97,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M-100 + H] calculado para $C_{15}H_{20}FNO_6S$: 262,11; observado 262,1.

***Etapa 5*: Síntesis de ácido (4-(*terc*-butoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)borónico**

A una disolución de 7-bromo-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepino-4(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 12,19 mmoles, 1,0 equiv) en THF (80 ml) a -60 °C se añadió $B(OiPr)_3$ (4,58 g, 24,38 mmoles, 5,60 ml, 2,0 equiv), seguido de la adición gota a gota de *n*-BuLi (2,5 M, 12,19 ml, 2,5 equiv) en *n*-hexano. La reacción se agitó a -65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (12,25 ml) y se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida dando ácido (4-(*terc*-butoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)borónico (3,5 g, en bruto) como un aceite amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS (ESI) *m/z:* [M-100 + H] calculado para $C_{14}H_{20}BNO_5$: 194,15; observado 194,2.

***Etapa 6*: Síntesis de 7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepino-4(5H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de ácido (4-(*terc*-butoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)borónico (4,2 g, 14,33 mmoles, 1,0 equiv) en H_2O (20 ml) y dioxano (60 ml) se añadió 5-bromopiridin-2-amina (2,48 g, 14,33 mmoles, 1,0 equiv), Pd(dppf)Cl_2•DCM (1,17 g, 1,43 mmoles, 0,1 equiv) y Et_3N (4,35 g, 42,99 mmoles, 5,98 ml, 3,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 85 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y el residuo se vertió en H_2O (15 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 40 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 40 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 1/8 éter de petróleo/EtOAc) proporcionando 7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepino-4(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (3,3 g, 65,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{19}H_{23}N_3O_3$: 342,18; observado 342,2.

***Etapa 7*: Síntesis de 5-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)piridin-2-amina**

A una disolución de 7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepino-4(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (3,3 g, 9,67 mmoles, 1,0 equiv) en THF (40 ml) se añadió HCl en EtOAc (4 M, 100 ml, 41,38 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 × 15 ml) y entonces se secó a presión reducida dando 5-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)piridin-2-amina (3 g, 95,1 % de rendimiento, 2HCl) como un sólido amarillo claro.

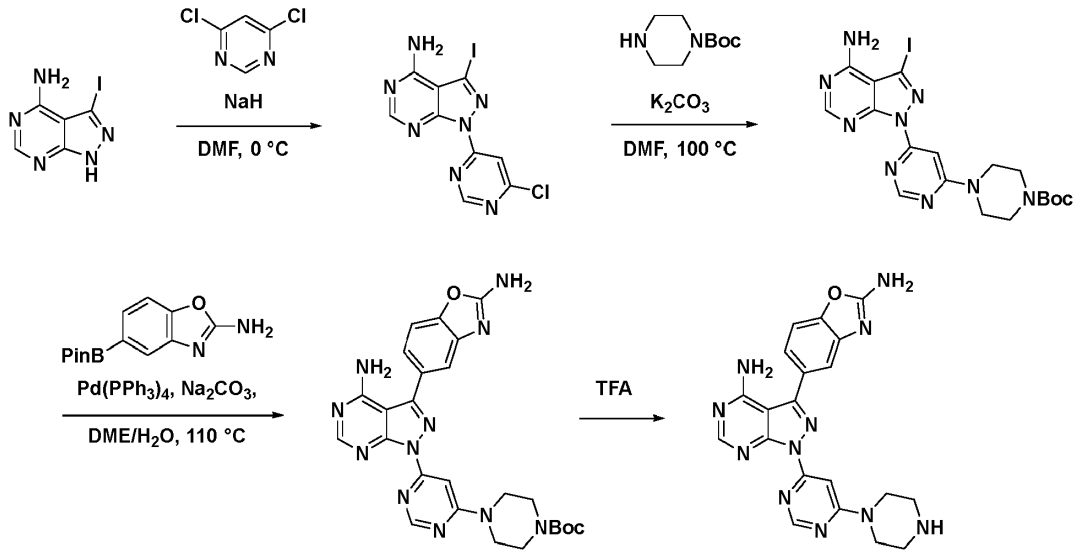
***Etapa 8*: Síntesis de (2-((4-(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepino-4-carbonil)-2-fluoro-3-metilfenil)sulfonil)etil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de ácido 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilbenzoico (690,08 mg, 1,91 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (10 ml) se añadió HATU (1,09 g, 2,86 mmoles, 1,5 equiv) y DIPEA (1,66 ml, 9,55 mmoles, 5 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y entonces se añadió 5-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)piridin-2-amina (0,6 g, 1,91 mmoles, 1,0 equiv, 2HCl). La mezcla se agitó durante 2 h, momento en el que se añadió H_2O (40 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y el precipitado resultante se recogió por filtración dando el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 10/1 EtOAc/MeOH) proporcionando (2-((4-(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepino-4-carbonil)-2-fluoro-3-metilfenil)sulfonil)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,538 g, 47,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{29}H_{33}FN_4O_6S$: 585,22; observado 585,3.

***Etapa 9*: Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de (4-((2-aminoetil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilfenil)(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona**

Una disolución (2-((4-(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepino-4-carbonil)-2-fluoro-3-metilfenil)sulfonil)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,538 g, 920,20 µmoles, 1,0 equiv) en TFA (10,35 ml, 139,74 mmoles, 151,85 equiv) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces se concentró la disolución a presión reducida. El residuo aceitoso se trituró con MeCN (1 ml) y entonces se añadió gota a gota en MTBE (30 ml) durante 10 min. El sobrenadante se retiró y entonces el precipitado se recogió por filtración bajo N_2 dando 2,2,2-trifluoroacetato de (4-((2-aminoetil)sulfonil)-3-fluoro-2-metilfenil)(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona (0,50 g, 87,4 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{24}H_{25}FN_4O_4S$: 485,17; observado 485,1.

Monómero AA. Sal de ácido trifluoroacético de 5-(4-amino-1-(6-(piperazin-1-il)pirimidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina.



***Etapa 1*: Síntesis de 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

A una suspensión de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5 g, 19,16 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (60 ml) se añadió NaH (804,53 mg, 20,11 mmoles, 60 % en peso, 1,05 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción entonces se añadió 4,6-dicloropirimidina (3,42 g, 22,99 mmoles, 1,2 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, momento en el que la mezcla de reacción se añadió a H_2O (600 ml). La suspensión se filtró entonces dando el producto (7,1 g, 99,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_9H_5ClIN_7$: 373,94; observado 373,9.

***Etapa 2:* Síntesis de 4-(6-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5 g, 13,39 mmoles, 1,0 equiv) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,99 g, 16,06 mmoles, 1,2 equiv) en DMF (50 ml) se añadió K_2CO_3 (3,70 g, 26,77 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 h, momento en el que se añadió a H_2O (500 ml). La suspensión se filtró entonces dando el producto (6,2 g, 88,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{18}H_{22}IN_9O_2$: 524,09; observado 524,2.

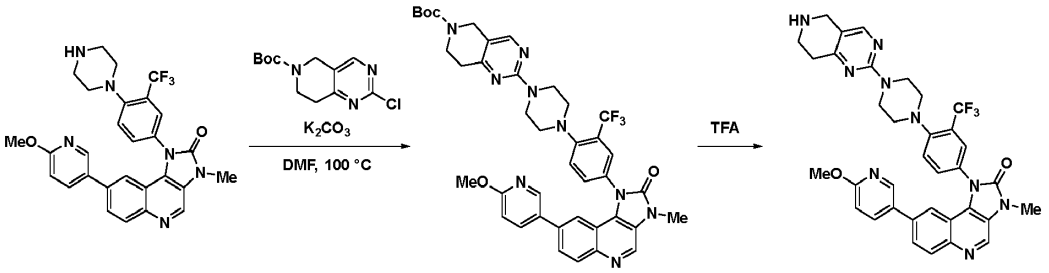
***Etapa 3*: Síntesis de 4-(6-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión bifásica de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (3,08 g, 11,85 mmoles, 1,0 equiv), 4-(6-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,2 g, 11,85 mmoles, 1,0 equiv) y Na_2CO_3 (6,28 g, 59,24 mmoles, 5,0 equiv) en H_2O (100 ml) y DME (200 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,37 g, 1,18 mmoles, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 24 h y entonces la mezcla se filtró dando una torta sólida. El sólido se añadió a dioxano (20 ml) y se agitó a 110 °C durante 60 min, entonces se filtró dando el producto (3,5 g, 55,8 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{25}H_{27}N_{11}O_3$: 530,24; observado 530,3.

***Etapa 4:* Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 5-(4-amino-1-(6-(piperazin-1-il)pirimidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

Una disolución de 4-(6-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,5 g, 6,61 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida y el material resultante en bruto se disolvió en MeCN (20 ml) y se añadió gota a gota a MTBE (500 ml). El sólido resultante se filtró entonces dando el producto (5,5 g, 91,9 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{20}H_{19}N_{11}O$: 430,19; observado 430,1.

Monómero AB. Sal de ácido trifluoroacético de 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(4-(4-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona.



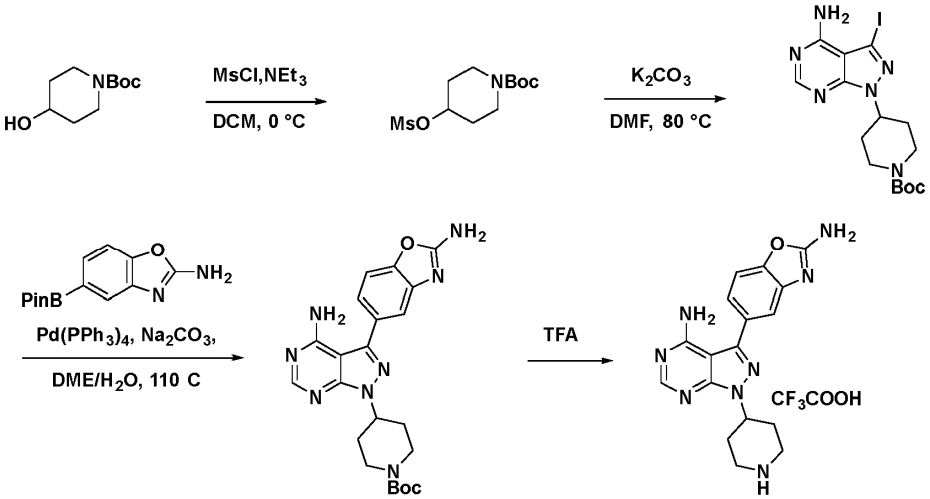
***Etapa 1*: Síntesis de 2-(4-(4-(8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)-7, 8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una mezcla de 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona (0,3 g, 561,24 µmoles, 1,0 equiv) y 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (151,38 mg, 561,24 µmoles, 1,0 equiv) en DMF (5 ml) se añadió K_2CO_3 (193,92 mg, 1,40 mmoles, 2,5 equiv). La mezcla se agitó a 100 °C durante 14 h, momento en el que se añadió H_2O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 40 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (30/1 a 15/1 DCM/MeOH) dando el producto (0,30 g, 69,6 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{40}H_{40}F_3N_9O_4$: 768,33; observado 768,5.

***Etapa 2*: Síntesis de 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(4-(4-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona**

Una disolución de 2-(4-(4-(8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,8 g, 1,04 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en MeCN (5 ml), entonces la disolución se añadió gota a gota a MTBE (150 ml). El precipitado se filtró y el sólido se secó a presión reducida dando el producto (600 mg, 70,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{35}H_{32}F_3N_9O_2$: 668,27; observado 668,3.

Monómero AC. Sal de ácido trifluoroacético 5-(4-amino-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina.



***Etapa 1*: Síntesis de 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 19,87 mmoles, 1,0 equiv) y Et_3N (3,87 ml, 27,82 mmoles, 1,4 equiv) en DCM (40 ml) se añadió MsCl (2,15 ml, 27,82 mmoles, 1,4 equiv) a 0 °C. Entonces la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió H_2O (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto (5,62 g, rendimiento en bruto del 101 %) como un sólido amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

***Etapa 2*: Síntesis de 4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5 g, 19,16 mmoles, 1,0 equiv) y 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,62 g, 20,11 mmoles, 1,05 equiv) en DMF (100 ml) se añadió K_2CO_3 (5,29 g, 38,31 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se añadió entonces a H_2O (400 ml) a 0 °C. El precipitado resultante se filtró dando el producto (5,0 g, 58,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{15}H_{21}IN_6O_2$: 445,09; observado 445,1.

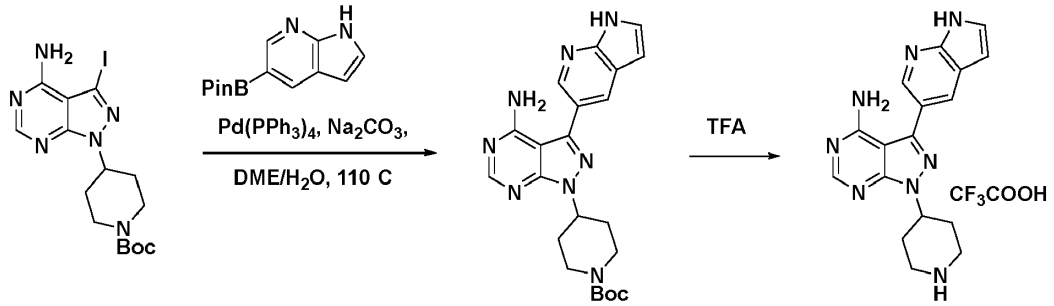
***Etapa 3*: Síntesis de 4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión de 4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 11,25 mmoles, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (3,51 g, 13,51 mmoles, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (5,96 g, 56,27 mmoles, 5,0 equiv) en H_2O (50 ml) y DME (100 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,30 g, 1,13 mmoles, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre EtOAc (100 ml) y H_2O (100 ml) y entonces la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc (30 ml) y se filtró dando el producto (3,6 g, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{22}H_{26}N_8O_3$: 451,22; observado 451,3.

***Etapa 4*: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 5-(4-amino-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

Una disolución de 4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 3,11 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La disolución de reacción se concentró a presión reducida y el sólido en bruto se disolvió en MeCN (20 ml). La disolución se añadió gota a gota a MTBE (100 ml) y el sólido resultante se filtró dando el producto (1,6 g, 85,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{17}H_{18}N_8O_3$: 351,17; observado 351,1.

Monómero AD. Sal de ácido trifluoroacético de 1-(piperidin-4-il)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.



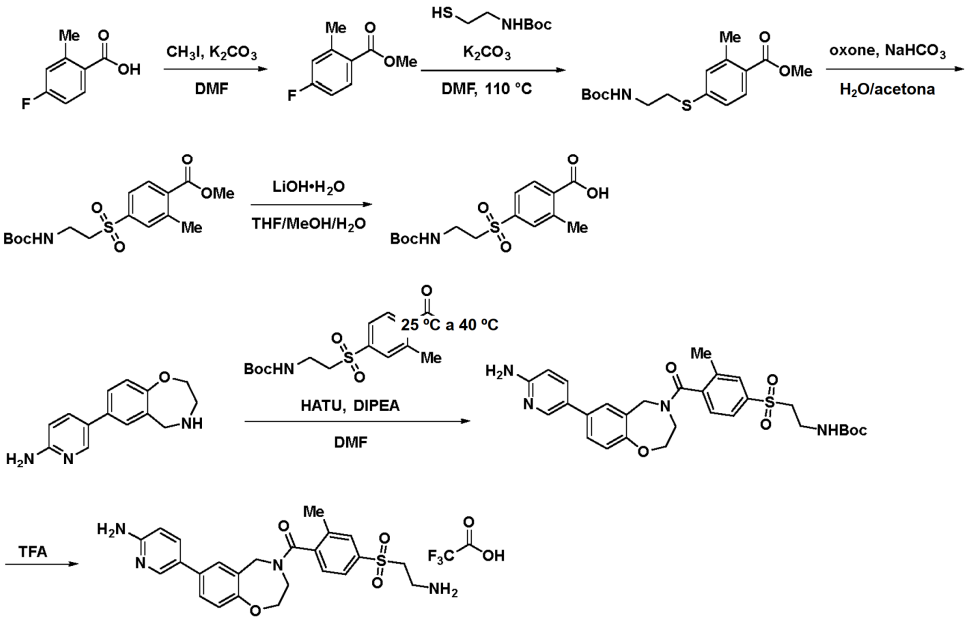
***Etapa 1*: Síntesis de 4-(4-amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión de 5-(4,4,5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (857,12 mg, 3,51 mmoles, 1,2 equiv), 4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,3 g, 2,93 mmoles, 1,0 equiv) y Na_2CO_3 (1,55 g, 14,63 mmoles, 5,0 equiv) en DME (20 ml) y H_2O (10 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (338,13 mg, 292,62 µmoles, 0,1 equiv) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre EtOAc (50 ml) y H_2O (50 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre anhidro Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc (10 ml), se filtró, la torta sólida se secó a presión reducida dando el producto (1,0 g, 78,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

***Etapa 2*: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 1-(piperidin-4-il)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

Una disolución de 4-(4-amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 3,45 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La disolución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se disolvió en MeCN (20 ml). La disolución se añadió gota a gota a MTBE (100 ml) y el sólido resultante se filtró dando el producto (1,19 g, 74,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{17}H_{18}N_8$: 335,18; observado 335,1.

Monómero AE. (4-((2-aminoetil)sulfonil)-2-metilfenil)(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona.



***Etapa 1*: Síntesis de 4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo**

A una disolución de ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico (86 g, 557,94 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (900 ml) se añadió K_2CO_3 (231,33 g, 1,67 moles, 3,0 equiv) y yodometano (79,19 g, 557,94 mmoles, 34,73 ml, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución de 4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo en DMF (900 ml) se usó directamente en la siguiente etapa.

***Etapa 2:* Síntesis de 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)tio)-2-metilbenzoato de metilo**

A una disolución de 4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (93,8 g, 557,94 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (900 ml) se añadió (2-mercaptoetil)carbamato de *terc*-butilo (98,91 g, 557,97 mmoles, 1,0 equiv) y K_2CO_3 (154,23 g, 1,12 moles, 2,0 equiv). La reacción se agitó a 110 °C durante 12 h, momento en el que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a H_2O (1000 ml). La fase acuosa se extrajo entonces con EtOAc (3 × 600 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→25 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado como un aceite incoloro (144 g, 79 % de rendimiento).

***Etapa 3*: Síntesis de 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-2-metilbenzoato de metilo**

A dos lotes separados que contenían una disolución de 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)tio)-2-metilbenzoato de metilo (72 g, 221,25 mmoles, 1,0 equiv), NaOH (2 M, 110,6 ml, 1,0 equiv) y NaHCO3 (55,76 g, 663,75 mmoles, 3,0 equiv) en acetona (750 ml) se añadió peroximonosulfato de potasio (284,28 g, 462,41 mmoles, 2,1 equiv). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, momento en el que los dos lotes se combinaron y entonces la mezcla se acidificó hasta pH 5 mediante la adición de HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 1500 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 500 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→25 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado como un sólido blanco (120 g, 76 % de rendimiento).

***Etapa 4*: Síntesis de ácido 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-2-metilbenzoico**

A una disolución de 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-2-metilbenzoato de metilo (35 g, 97,92 mmoles, 1,0 equiv) en THF (200 ml), MeOH (100 ml) y H_2O (100 ml) se añadió LiOH•H_2O (12,33 g, 293,77 mmoles, 3,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla se concentró entonces a presión reducida para retirar el THF y el MeOH. La fase acuosa se neutralizó con HCl 0,5 N y el precipitado resultante se aisló por filtración. La torta sólida se lavó con H_2O (3 × 20 ml) proporcionando el producto deseado como un sólido blanco (25 g, 74 % de rendimiento).

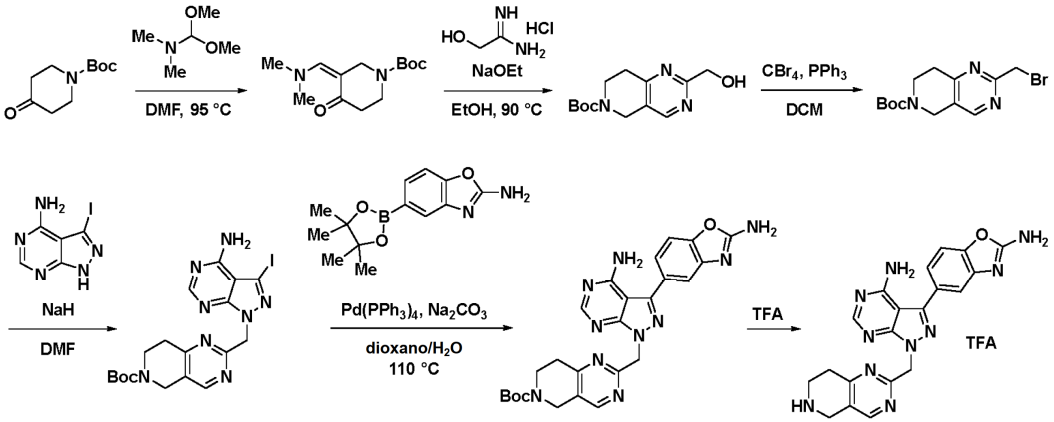
***Etapa 5:* Síntesis de (2-((4-(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepino-4-carbonil)-3-metilfenil)sulfonil)etil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de ácido 4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfonil)-2-metilbenzoico (9,7 g, 28,25 mmoles, 1,0 equiv) y 5-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)piridin-2-amina (8,88 g, 28,25 mmoles, 1,0 equiv, 2HCl) en DMF (120 ml) se añadió HATU (16,11 g, 42,37 mmoles, 1,5 equiv) y DIPEA (18,25 g, 141,24 mmoles, 24,60 ml, 5,0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que la mezcla de reacción se vertió en H_2O (1000 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y el precipitado resultante se recogió por filtración dando el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con EtOAc (100 ml), se filtró y la torta sólida se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado como un sólido blanco (14 g, 87 % de rendimiento).

***Etapa 6*: Síntesis de (4-((2-aminoetil)sulfonil)-2-metilfenil)(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metanona**

Una disolución (2-((4-(7-(6-aminopiridin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepino-4-carbonil)-3-metilfenil)sulfonil)etil)carbamato de *terc*-butilo (19 g, 33,53 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La disolución se concentró entonces a presión reducida. El residuo se trituró con MeCN (30 ml) y entonces se añadió gota a gota en MTBE (600 ml) y se agitó durante 20 min. La suspensión se filtró y el sólido resultante se disolvió en MeCN (30 ml) y se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo claro (24 g, sal de TFA). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{24}H_{26}N_4O_4S$:467,18; observado 467,1.

Monómero AF. 5-(4-amino-1-((5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina.



***Etapa 1*: Síntesis de 3-((dimetilamino)metileno)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de (*Z*)-*terc*-butilo**

Una disolución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 75,28 mmoles, 1,0 equiv) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (11,00 ml, 82,81 mmoles, 1,1 equiv) en DMF (105 ml) se agitó a 95 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30 ml) y se lavó con salmuera (3 × 30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo (10,1 g, 53 % de rendimiento).

***Etapa 2:* Síntesis de 2-(hidroximetil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de NaOEt (1,98 g, 29,10 mmoles, 1,0 equiv) en EtOH (70 ml) se añadió 3-((dimetilamino)metileno)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de (*Z*)-*terc*-butilo (7,4 g, 29,10 mmoles, 1,0 equiv) y clorhidrato de 2-hidroxiacetimidamida (3,54 g, 32,01 mmoles, 1,1 equiv). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 12 h, momento en el que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió con EtOAc (40 ml) y se lavó con NaHCO3 sat. (40 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (25 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado como un sólido amarillo (7,24 g, 94 % de rendimiento).

***Etapa 3:* Síntesis de 2-(bromometil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 2-(hidroximetil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (6,24 g, 23,52 mmoles, 1,0 equiv) y PPh_3 (12,34 g, 47,04 mmoles, 2,0 equiv) en DCM (140 ml) se añadió CBr_4 (14,82 g, 44,69 mmoles, 1,9 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, momento en el que mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y H_2O (20 ml), la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se secaron y se concentraron

a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (14 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado como un sólido amarillo (3,6 g, 47 % de rendimiento).

***Etapa 4*: Síntesis de 2-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,59 g, 6,09 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (15 ml) se añadió NaH (243,73 mg, 6,09 mmoles, 60 % en peso, 1,0 equiv) a 0 °C. La suspensión se agitó durante 30 min y entonces se añadió 2-(bromometil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 6,70 mmoles, 1,1 equiv). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se vertió en H_2O a 0 °C y el precipitado se recogió por filtración proporcionando el producto deseado como un sólido marrón (2,5 g, 66 % de rendimiento).

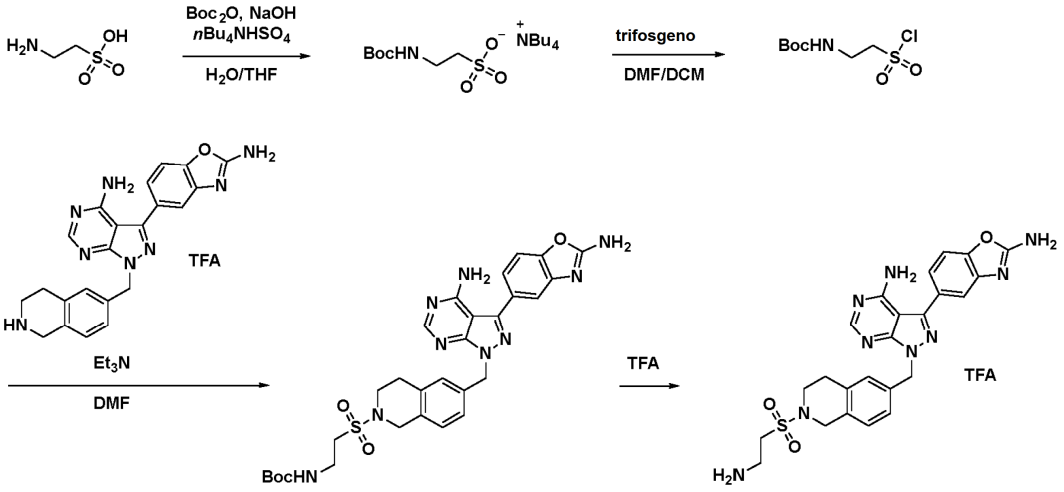
***Etapa 5*: Síntesis de 2-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 2-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (4,55 g, 8,95 mmoles, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (2,79 g, 10,74 mmoles, 1,2 equiv) y Na_2CO_3 (4,74 g, 44,76 mmoles, 5,0 equiv) en dioxano (70 ml) y H_2O (35 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,03 g, 895,11 µmoles, 0,1 equiv). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 3 h, momento en el que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O a 0 °C. El precipitado se filtró, y la torta sólida se secó a presión reducida. El producto en bruto se lavó con EtOAc (50 ml) proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo claro (3,14 g, 68 % de rendimiento).

***Etapa 6*: Síntesis de 5-(4-amino-1-((5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

Una disolución de 2-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (3,14 g, 6,10 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se añadió disuelto en MeCN (7 ml) y se añadió a MTBE (700 ml). El precipitado se recogió por filtración proporcionando el producto deseado como un sólido marrón (4,25 g, 92 % de rendimiento, 3 TFA). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{20}H_{18}N_{10}O$: 415,18; observado 415,1.

Monómero AG. 5-(4-amino-1-((2-((2-aminoetil)sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina.



***Etapa 1*: Síntesis de sal de tetrabutilamonio de N-Boc taurina**

A una disolución de ácido 2-aminoetanosulfónico (10,00 ml, 79,91 mmoles, 1,0 equiv) en THF (60 ml) y NaOH acuoso (2 M, 40 ml, 1,0 equiv) se añadió Boc_2O (18,31 g, 83,90 mmoles, 1,05 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, momento en el que la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase acuosa se diluyó con H_2O (450 ml), se trató con $LiOH•H_2O$ (3,35 g, 79,83 mmoles, 1,0 equiv) y nBu_4NHSO_4 (27,13 g 79,90 mmoles, 1,0 equiv) y se agitó durante 30 min. Esta mezcla se extrajo con DCM (3 × 80 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto deseado como un aceite incoloro (34,26 g, 91 % de rendimiento).

***Etapa 2*: Síntesis de (2-(clorosulfonil)etil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de sal de tetrabutilamonio de *N*-Boc taurina (4,7 g, 10,05 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (42 ml) se añadió DMF (77,32 µl, 1,00 mmol, 0,1 equiv) seguido de una disolución de trifosgeno (0,5 M, 8,04 ml, 0,4 equiv) en DCM a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La disolución de (2-(clorosulfonil)etil)carbamato de *terc*-butilo (2,45 g, en bruto) en DCM se usó directamente en la siguiente etapa.

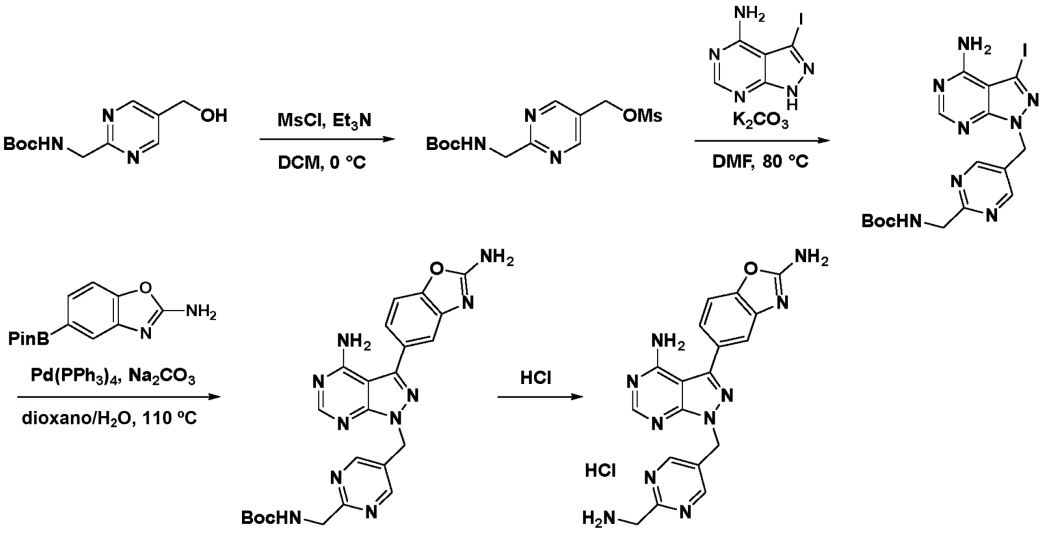
***Etapa 3*: Síntesis de (2-((6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil)etil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de 5-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (6,04 g, 9,44 mmoles, 1,0 equiv, 2TFA) en DMF (40 ml) se añadió Et_3N (7,88 ml, 56,63 mmoles, 6,0 equiv). Se añadió una disolución de (2-(clorosulfonil)etil)carbamato de *terc*-butilo en DCM (42 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el DCM y la disolución resultante se purificó por cromatografía de fase inversa (15→45 % de MeCN/H_2O) proporcionando el producto deseado como un sólido blanco (5,8 g, 83 % de rendimiento, TFA). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{29}H_{33}N_9O_5S$: 620,24; observado 620,3.

***Etapa 4*: Síntesis de 5-(4-amino-1-((2-((2-aminoetil)sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

Una disolución de (2-((6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil)etil)carbamato de *terc*-butilo (5,8 g, 9,36 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (48 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el que la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en MeCN (30 ml) y se añadió gota a gota en MTBE (200 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y se filtró, la torta de filtración se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo (3,6 g, 62 % de rendimiento, 2,2TFA). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{24}H_{25}N_9O_3S$: 520,19; observado 520,1.

Monómero AH. ((5-((4-Amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirimidin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo



***Etapa 1*: Síntesis de metanosulfonato de (2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-5-il)metilo**

A una disolución de ((5-(hidroximetil)pirimidin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (4,2 g, 17,55 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (42 ml) a 0 °C se añadió Et_3N (7,33 ml, 52,66 mmoles, 3,0 equiv) seguido de MsCl (2,41 g, 21,06 mmoles, 1,63 ml, 1,2 equiv). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, y entonces se añadió H_2O (15 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (5 × 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto deseado (5,5 g, 98,7 % de rendimiento) como un sólido incoloro.

***Etapa 2*: Síntesis de ((5-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirimidin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de metanosulfonato de (2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-5-il)metilo (5,47 g, 17,24 mmoles, 1,2 equiv) y 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (3,75 g, 14,37 mmoles, 1,0 equiv) en DMF

(55 ml) a temperatura ambiente se añadió K_2CO_3 (5,96 g, 43,10 mmoles, 3 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h, momento en el que se vertieron H_2O (100 ml) y salmuera (20 ml) en la mezcla de reacción. La disolución se extrajo con EtOAc (10 × 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→30 % de EtOAc/MeOH) dio el producto deseado (2 g, 28,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

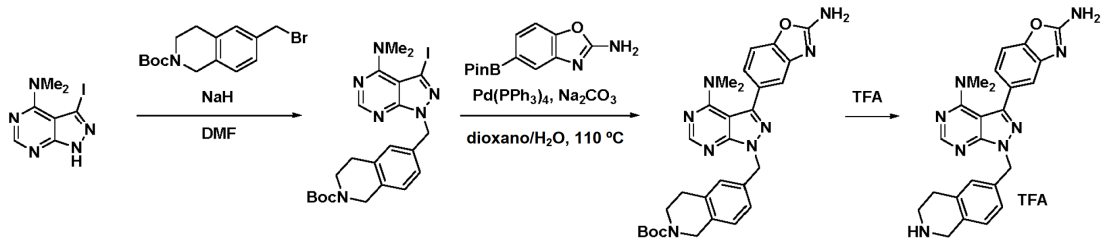
***Etapa 3*: Síntesis de ((5-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirimidin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de ((5-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirimidin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2 g, 4,15 mmoles, 1,0 equiv), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzoxazol-2-amina (1,13 g, 4,35 mmoles, 1,05 equiv) y Na_2CO_3 (688,39 mg, 8,29 mmoles, 2,0 equiv) en dioxano (20 ml) y H_2O (10 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (479,21 mg, 414,70 µmoles, 0,1 equiv). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h, momento en el que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y la torta sólida se lavó con MeOH (3 × 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para retirar el MeOH y entonces se añadió gota a gota en H_2O (50 ml). La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtración se lavó con H_2O (3 × 10 ml). La torta sólida se agitó en MeOH (20 ml) durante 30 min. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtración se lavó con MeOH (3 × 8 ml). La torta de filtración se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado (1,03 g, 48,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{23}H_{24}N_{10}O_3$: 489,21; observado 489,2.

***Etapa 4*: Síntesis de 5-(4-amino-1-{[2-(aminometil)pirimidin-5-il]metil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1,3-benzoxazol-2-amina**

A ((5-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirimidin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,205 mmoles, 1,0 equiv) se añadió HCl conc. (850 µl, 10,2 mmoles, 50 equiv). La reacción se agitó durante 1 h y entonces se vertió en acetona (3 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetona y se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado (80 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{18}H_{16}N_{10}O$: 389,16; observado 389,0.

Monómero AI. Sal de ácido trifluoroacético de 5-(4-(dimetilamino)-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina



***Etapa 1*: Síntesis de 6-((4-(dimetilamino)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 3-yodo-*N*,*N*-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (3,6 g, 12,45 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (36 ml) a 0 °C se añadió NaH (523,00 mg, 13,08 mmoles, 60 % en peso, 1,05 equiv). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió entonces una disolución de 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (4,47 g, 13,70 mmoles, 1,1 equiv) en DMF (18 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió entonces a H_2O fría (200 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración proporcionando el producto deseado (6 g, 71,9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

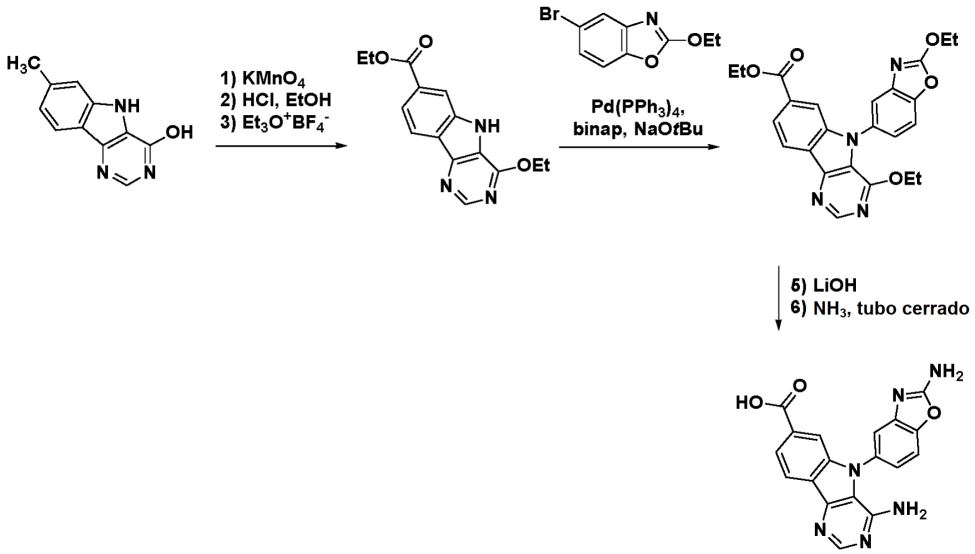
***Etapa 2*: Síntesis de 6-((3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 6-((4-(dimetilamino)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 2,96 mmoles, 1,0 equiv) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (922,81 mg, 3,55 mmoles, 1,2 equiv) en dioxano (24 ml) y H_2O (12 ml) se añadió Na_2CO_3 (1,57 g, 14,78 mmoles, 5,0 equiv) y $Pd(PPh_3)_4$ (341,66 mg, 295,66 µmoles, 0,1 equiv). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en H_2O fría (200 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración. La purificación por cromatografía en gel de sílice (5→100 % éter de petróleo/EtOAc) dio el producto deseado (1,2 g, 72,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

***Etapa 3*: Síntesis de 5-(4-(dimetilamino)-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

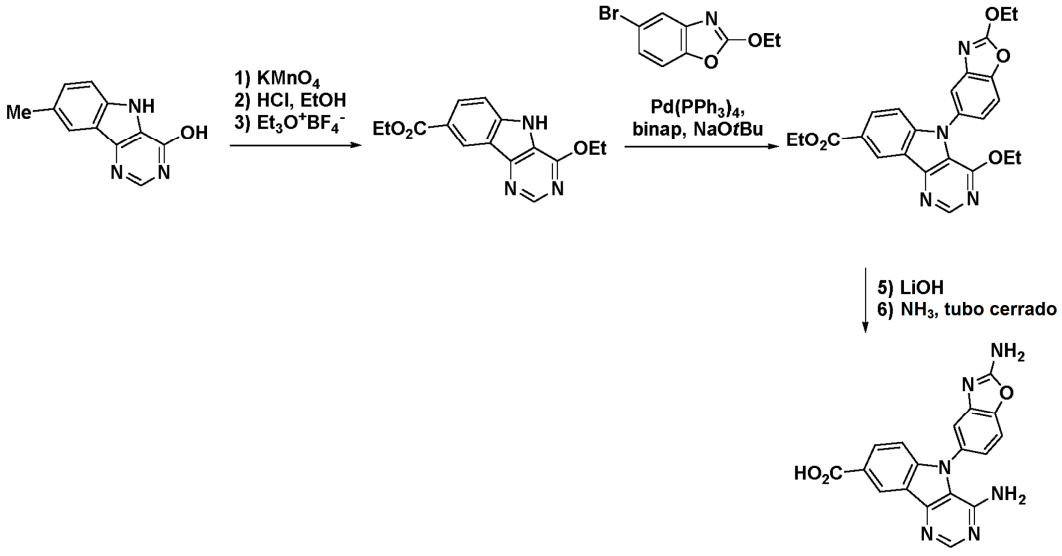
Una disolución de 6-((3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, 3,14 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida. El residuo se añadió a MeCN (10 ml) y la disolución se añadió gota a gota en MTBE (200 ml). El sólido resultante se disolvió en MeCN (30 ml) y la disolución se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado (1,67 g, 92,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{24}H_{24}N_8O$: 441,22; observado 441,2.

Monómero AJ. Ácido 4-amino-5-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-5H-pirimido[5,4-b]indol-7-carboxílico



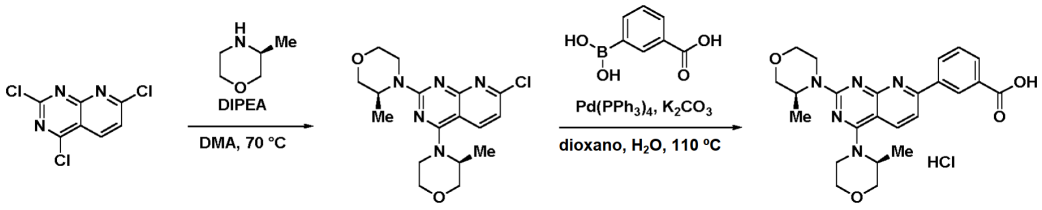
Este monómero se puede preparar a partir de 7-metil-5H-pirimido[5,4-b]indol-4-ol por oxidación bencílica al ácido carboxílico, conversión en el éster etílico, seguido de *O*-etilación con tetrafluoroboroato de trietiloxonio. La arilación mediada por paladio, seguida de hidrólisis de éster y amoniólisis final, proporciona el monómero.

Monómero AK. Ácido 4-amino-5-(2-aminobenzo[d]oxazo-5-il)-5H-pirimido[5,4-b]indol-8-carboxílico.



Este monómero se puede preparar siguiendo una vía similar a aquella para preparar el monómero previo, pero usando el material de partida isomérico de 8-metil-5H-pirimido[5,4-b]indol-4-ol. La oxidación bencílica al ácido carboxílico, conversión en el éster etílico, seguida de *O*-etilación con tetrafluoroboroato de trietiloxonio y arilación mediada por paladio, seguida de hidrólisis de éster y amoniólisis final, proporciona el monómero.

Monómero AL. Ácido 3-(2,4-bis((*S*)-3-metilmorfolino)-4a,8a-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico.



***Etapa 1*: Síntesis de (3*S*)-4-[7-cloro-2-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d] pirimidin-4-il] 3-metil-morfolina**

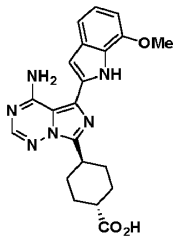
A una disolución de 2,4,7-tricloropirido[2,3-d]pirimidina (4,0 g, 17,06 mmoles, 1,0 equiv) en DMA (10 ml) se añadió (3S)-3-metilmorfolina (4,31 g, 42,65 mmoles, 2,5 equiv) y DIPEA (5,51 g, 42,65 mmoles, 7,43 ml, 2,5 equiv). La disolución de reacción se calentó hasta 70 °C durante 48 h. La suspensión de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O fría (50 ml) para precipitar un sólido. El sólido se filtró y la torta de filtración se aclaró con H_2O, y se secó a presión reducida dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0→100 % éter de petróleo/EtOAc) dando (3*S*)-4-[7-cloro-2-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d] pirimidin-4-il] 3-metil-morfolina (3,5 g, 56,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{17}H_{22}ClN_5O_2$: 364,15; observado 364,2

***Etapa 2:* Síntesis de ácido 3-[2,4-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]benzoico**

A una disolución de (3*S*)-4-[7-cloro-2-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-3-metil-morfolina (2 g, 5,50 mmoles, 1,0 equiv) y ácido 3-boronobenzoico (1,09 g, 6,60 mmoles, 1,2 equiv) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió una disolución de K_2CO_3 (911,65 mg, 6,60 mmoles, 1,2 equiv) en H_2O (4 ml), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (317,60 mg, 274,85 µmoles, 0,05 equiv). La disolución se desgasificó durante 10 min y se rellenó con N_2, entonces la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C bajo N_2 durante 5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se acidificó por HCl (2 N) a pH 3, y la fase acuosa se lavó con EtOAc (3 × 20 ml). La fase acuosa se concentró a presión reducida dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 %→100 % de éter de petróleo/EtOAc) dando clorhidrato de ácido 3-[2,4-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]benzoico (2,5 g, 89,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{24}H_{27}N_5O_4$: 450,21; observado 450,2.

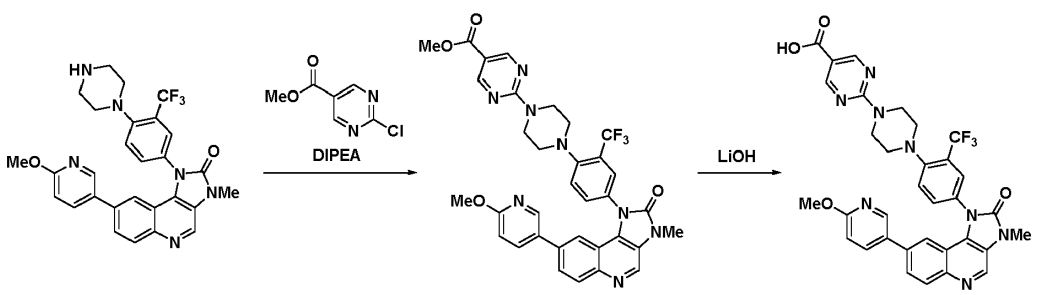
Referencia para la preparación de este monómero: Menear, K.; Smith, G.C.M.; Malagu, K.; Duggan, H.M.E.; Martin, N.M.B.; Leroux, F.G.M. 2012. Pyrido-, pyrazo- and pyrimido-pyrimidine derivatives as mTOR inhibitors. US8101602. Kudos Pharmaceuticals, Ltd.

Monómero AM. Ácido (1r,4r)-4-[4-amino-5-(7-metoxi-1H-indol-2-il)imidazo[4,3-f][1,2,4]triazin-7-il]ciclohexano-1-carboxílico



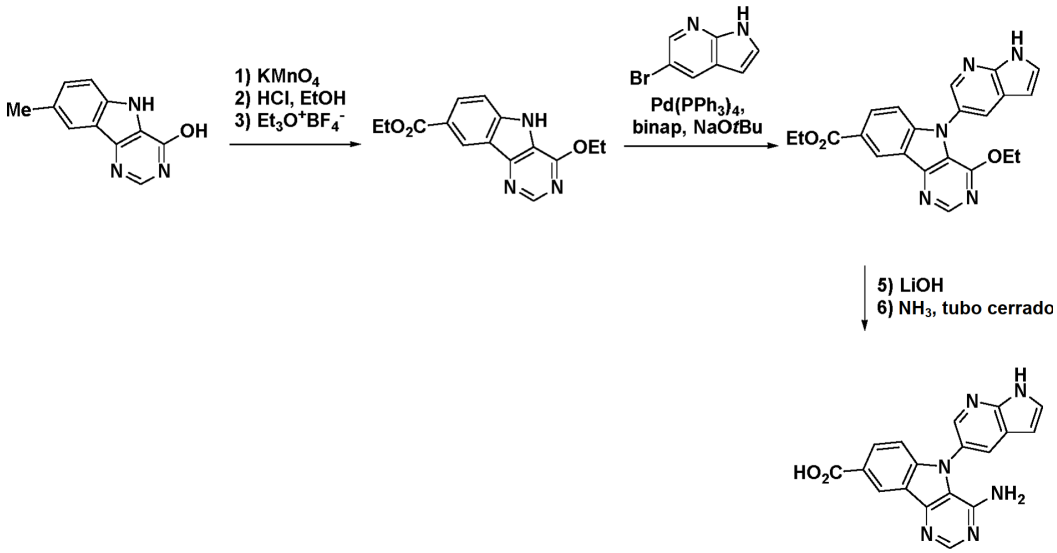
Este monómero, también conocido como OSI-027 (CAS N.º = 936890-98-1), es un compuesto comercialmente disponible. En el momento en que se preparó la presente solicitud, estuvo disponible para compra de varios vendedores.

Monómero AN. Ácido 2-(4-(4-(8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



La preparación de este monómero avanza haciendo reaccionar BGT226 con 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo, seguido de hidrólisis de éster, dando el monómero del título.

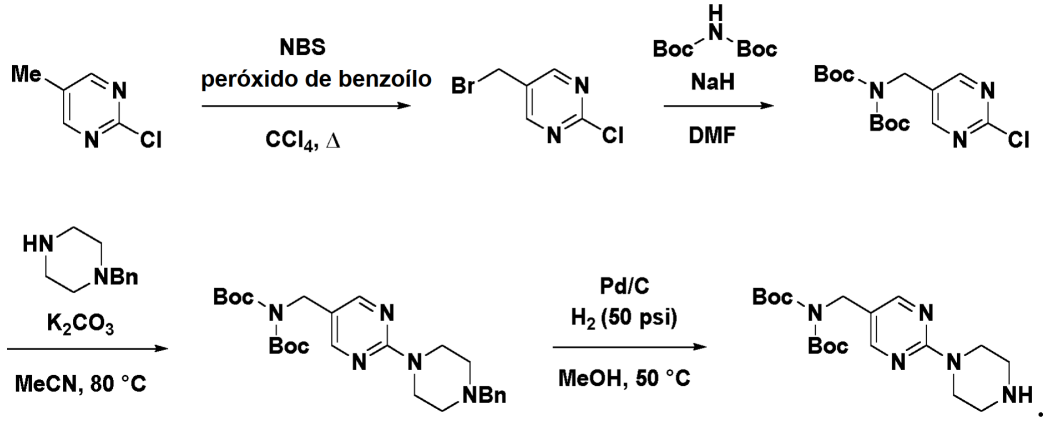
Monómero AO. Ácido 4-amino-5-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-5H-pirimido[5,4-b]indol-8-carboxílico



Este monómero se puede preparar a partir de 7-metil-5H-pirimido[5,4-b]indol-4-ol por oxidación bencílica al ácido carboxílico, conversión en el éster etílico, seguido de *O*-etilación con tetrafluoroboroato de trietiloxonio. La arilación mediada por paladio, seguida de hidrólisis de éster y amoniólisis final, proporciona el monómero.

Preparación de pre- y posconectores

Elemento estructural A. N-[(*terc*-butoxi)carbonil]-N-{[2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il]metil}carbamato de *terc*-butilo.



***Etapa 1*: Síntesis de 5-(bromometil)-2-cloropirimidina**

A una disolución de 2-cloro-5-metilpirimidina (92 g, 715,62 mmoles, 1,0 equiv) en CCl_4 (1000 ml) se añadió NBS (178,31 g, 1,00 moles, 1,4 equiv) y peróxido de benzoílo (3,47 g, 14,31 mmoles, 0,02 equiv). La mezcla se agitó a 76 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se filtró y la torta sólida se lavó con DCM (150 ml). La disolución resultante se concentró a presión reducida dando el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 0/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando el producto (70,8 g, rendimiento en bruto del 47,7 %) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_5H_4BrClN_2$: 206,93; observado 206,9.

***Etapa 2:* Síntesis de N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de N-*terc*-butoxicarbonilcarbamato de *terc*-butilo (36,89 g, 169,79 mmoles, 0,74 equiv) en DMF (750 ml) se añadió NaH (6,88 g, 172,09 mmoles, 60 % en peso, 0,75 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Entonces, se añadió 5-(bromometil)-2-cloropirimidina (47,6 g, 229,45 mmoles, 1,0 equiv) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15,5 h. La mezcla se vertió entonces en H_2O (1600 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 200 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 0/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando el producto (70 g, en bruto) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente.

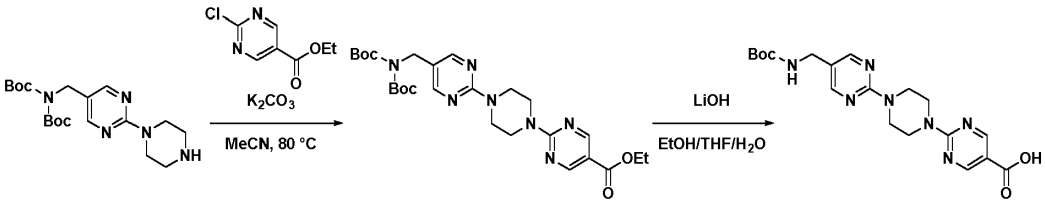
***Etapa 3*: Síntesis de N-*terc*-butoxicarbonil-N-[(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil]carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de 1-bencilpiperazina (30,44 g, 122,16 mmoles, 1,0 equiv, 2HCl) en MeCN (550 ml) se añadió N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (42 g, 122,16 mmoles, 1,0 equiv) y K_2CO_3 (84,42 g, 610,81 mmoles, 5,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 61 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc (150 ml) y la mezcla se filtró. La disolución resultante se concentró a presión reducida dando el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 0/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando el producto (45 g, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco.

***Etapa 4*: Síntesis de N-*terc*-butoxicarbonil-N-[(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil]carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de N-[[2-(4-bencilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]metil]-N-*terc*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo (24 g, 49,63 mmoles, 1,0 equiv) en MeOH (600 ml) se añadió Pd/C (24 g, 47,56 mmoles, 10 % en peso, 1,0 equiv) bajo argón. La mezcla se desgasificó a presión reducida y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 50 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (500 ml). La disolución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 0/1 de EtOAc/MeOH) dando el producto (25,5 g, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Elemento estructural B. Ácido 2-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



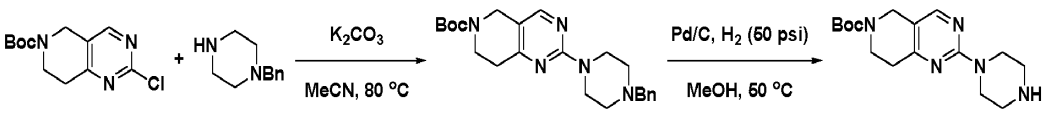
***Etapa 1*: Síntesis de 2-(4-(5-((bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

A una disolución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (2,37 g, 12,71 mmoles, 1,0 equiv) y N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (5 g, 12,71 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (80 ml) se añadió K_2CO_3 (5,27 g, 38,12 mmoles, 3,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en H_2O (200 ml) y la suspensión se filtró. El filtrado se lavó con H_2O (80 ml) y se secó a presión reducida dando el producto (6,1 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco.

***Etapa 2*: Síntesis de ácido 2-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

A una disolución de 2-(4-(5-((bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (5 g, 9,20 mmoles, 1,0 equiv) en H_2O (50 ml), EtOH (15 ml) y THF (50 ml) se añadió $LiOH•H_2O$ (1,54 g, 36,79 mmoles, 4,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. La mezcla se concentró entonces para retirar el THF y el EtOH y entonces la mezcla se diluyó con H_2O (55 ml) y se acidificó (pH=3) con HCl acuoso (1 N). La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con H_2O (36 ml). La torta de filtración se secó a presión reducida dando el producto (2,7 g, 69,3 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{19}H_{25}N_7O_4$: 416,21; observado 416,1.

Elemento estructural C. 2-(Piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo.



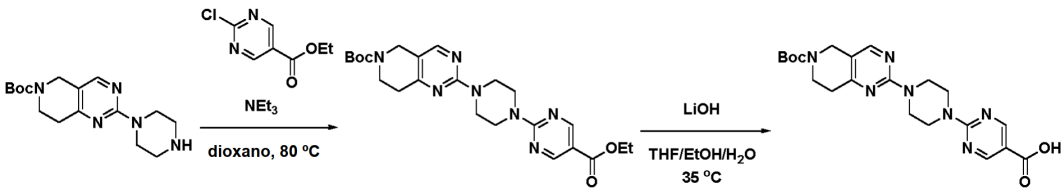
***Etapa 1*: Síntesis de 2-(4-bencilpiperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 55,61 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (150 ml) se añadió 1-bencilpiperazina (11,76 g, 66,73 mmoles, 1,2 equiv) y K_2CO_3 (46,12 g, 333,67 mmoles, 6,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 27 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 0/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando el producto (20,2 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{23}H_{31}N_5O_2$: 410,26; observado 410,1.

***Etapa 2*: Síntesis de 2-(piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 2-(4-bencilpiperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (8 g, 19,53 mmoles, 1,0 equiv) en MeOH (200 ml) se añadió Pd/C (8 g, 19,53 mmoles, 10 % en peso, 1,0 equiv) bajo argón. La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 50 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de filtración se lavó con MeOH (150 ml). La disolución resultante se concentró a presión reducida. El producto en bruto se lavó con éter de petróleo (60 ml) dando el producto (9,25 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{16}H_{25}N_5O_2$: 320,21; observado 320,2.

Elemento estructural D. Ácido 2-(4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



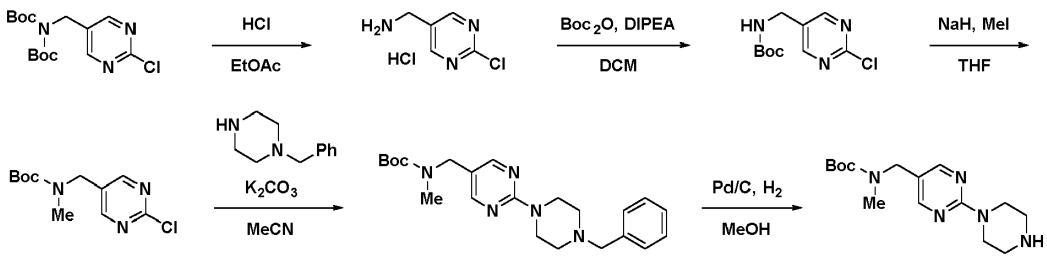
***Etapa 1*: Síntesis de 2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (4,09 g, 21,92 mmoles, 1,0 equiv) en dioxano (80 ml) se añadió 2-(piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (7 g, 21,92 mmoles, 1,0 equiv) y Et_3N (9,15 ml, 65,75 mmoles, 3,0 equiv). La mezcla se agitó a 90 °C durante 64 h. La disolución se vertió en H_2O (200 ml) y entonces la mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con H_2O (100 ml), seguido de éter de petróleo (60 ml). La torta de filtración se secó a presión reducida dando el producto (10,1 g, 92 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{23}H_{31}N_7O_4$: 470,25; observado 470,4.

***Etapa 2*: Síntesis de ácido 2-(4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

A una disolución de 2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (6,0 g, 12,78 mmoles, 1,0 equiv) en THF (40 ml), EtOH (20 ml) y H_2O (40 ml) se añadió $LiOH{\bullet}H_2O$ (1,07 g, 25,56 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 15 h. La mezcla se concentró entonces a presión reducida para retirar el THF y el EtOH. La mezcla se diluyó entonces con H_2O (500 ml) y se ajustó a pH 3 con HCl acuoso (1 N). La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con H_2O (80 ml), seguido de éter de petróleo (80 ml). La torta de filtración se secó a presión reducida dando el producto (3,8 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{21}H_{27}N_7O_4$: 442,22; observado 442,3.

Elemento estructural E. Metil((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.



***Etapa 1*: Síntesis de (2-cloropirimidin-5-il)metanamina**

A una disolución de N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (28 g, 81,44 mmoles, 1,0 equiv) en EtOAc (30 ml) se añadió HCl en EtOAc (260 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (100 ml). La torta sólida se secó a presión reducida dando el producto (14,3 g, 96,6 % de rendimiento, HCl) como un sólido blanco.

***Etapa 2*: Síntesis de ((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de (2-cloropirimidin-5-il)metanamina (13 g, 72,21 mmoles, 1,0 equiv, HCl) en DCM (130 ml) se añadió DIPEA (20,41 ml, 144,42 mmoles, 1,8 equiv) y Boc_2O (16,59 ml, 72,21 mmoles, 1,0 equiv), entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió a H_2O (100 ml) y entonces la fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 × 100 ml). Entonces se lavó fase orgánica combinada con NH_4Cl sat. (2 × 200 ml) y salmuera (2 × 200 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 1/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando el producto (12 g, 68,2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

***Etapa 3*: Síntesis de ((2-cloropirimidin-5-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de ((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (11 g, 45,14 mmoles, 1,0 equiv) y MeI (14,05 ml, 225,70 mmoles, 5,0 equiv) en THF (150 ml) se añadió NaH (1,99 g, 49,65 mmoles, 60 % en peso, 1,1 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h y entonces la reacción se inactivó con H_2O (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 3/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando el producto (9 g, 77,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

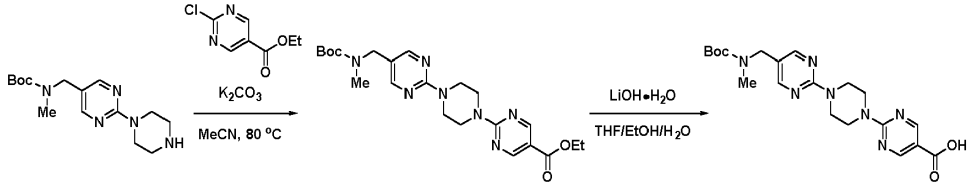
***Etapa 4*: Síntesis de ((2-(4-bencilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de ((2-cloropirimidin-5-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (9 g, 34,92 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (90 ml) se añadió 1-bencilpiperazina (8,70 g, 34,92 mmoles, 1,0 equiv, 2HCl) y K_2CO_3 (24,13 g, 174,61 mmoles, 5,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 h. Entonces se filtró la mezcla y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 1/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando el producto (12 g, 86,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

***Etapa 5*: Síntesis de metil((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de ((2-(4-bencilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (12 g, 30,19 mmoles, 1,0 equiv) en MeOH (120 ml) se añadió Pd/C (2 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 y entonces la mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 1/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando material semipuro (9 g) como un aceite amarillo. Se añadió éter de petróleo al residuo y la disolución se agitó a -60 °C hasta que apareció el sólido. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida dando el producto (4,07 g, 55,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{15}H_{25}N_5O_2$: 308,21; observado 308,1.

Elemento estructural F. Ácido 2-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



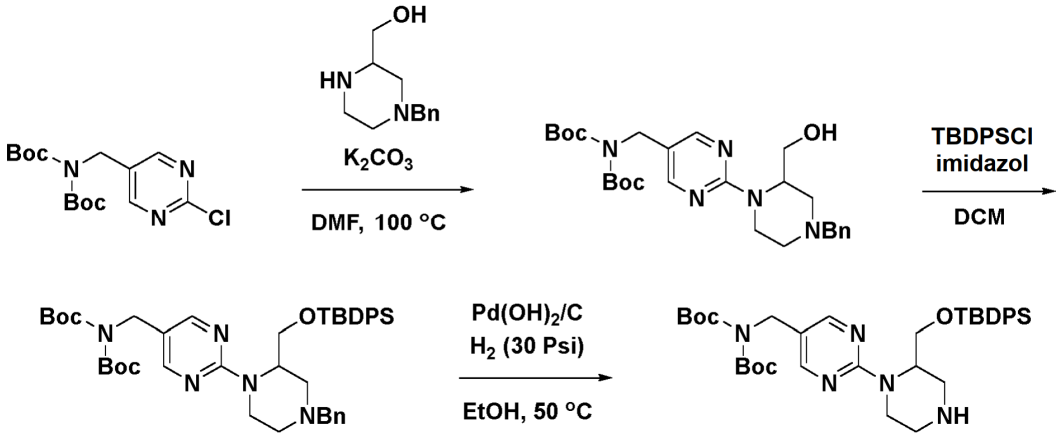
***Etapa 1*: Síntesis de 2-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

A una mezcla de metil((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (4,3 g, 13,99 mmoles, 1,0 equiv) y 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (2,87 g, 15,39 mmoles, 1,1 equiv) en MeCN (20 ml) se añadió K_2CO_3 (3,87 g, 27,98 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 1/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando el producto (4,7 g, 71,3 % de rendimiento) como un sólido blanco.

***Etapa 2*: Síntesis de ácido 2-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

A una disolución de 2-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (6 g, 13,11 mmoles, 1,0 equiv) en THF (100 ml), EtOH (30 ml) y H_2O (30 ml) se añadió LiOH•H_2O (1,10 g, 26,23 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró entonces a presión reducida para retirar el THF y el EtOH y entonces se neutralizó mediante la adición de HCl 1 N. El precipitado resultante se recogió por filtración dando el producto (5,11 g, 90,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{20}H_{27}N_7O_4$: 430,22; observado 430,2.

Elemento estructural G. N-terc-butoxicarbonil-N-((2-(2-((terc-butil(difenil)silil)oximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.



***Etapa 1*: Síntesis de N-((2-(4-bencil-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)-N-*terc*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (18,33 g, 53,32 mmoles, 1,1 equiv) y (4-bencilpiperazin-2-il)metanol (10 g, 48,48 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (100 ml) se añadió K_2CO_3 (13,40 g, 96,95 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió H_2O (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida dando el producto (7,3 g, 29,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{27}H_{39}N_5O_5$: 514,31; observado 514,5

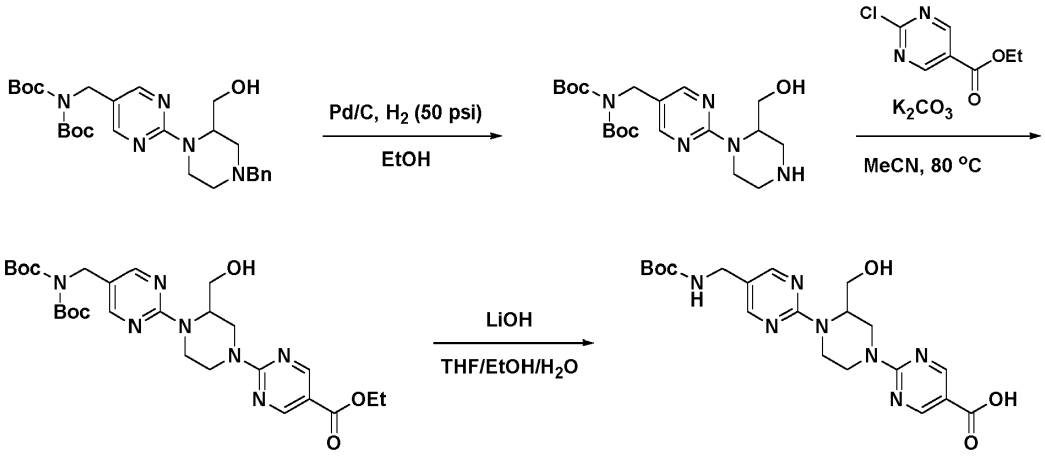
***Etapa 2*: Síntesis de N-((2-(4-bencil-2-((*terc*-butil(difenil)silil)oximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)-N-*terc*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de N-((2-(4-bencil-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)-N-*terc*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo (2,3 g, 4,48 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (30 ml) se añadió imidazol (609,69 mg, 8,96 mmoles, 2,0 equiv) y TBDPSCl (1,73 ml, 6,72 mmoles, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó entonces con H_2O (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 60 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20/1 a 3/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando el producto (4 g, 59,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{43}H_{57}N_5O_5Si$: 752,42; observado 752,4.

***Etapa 3:* Síntesis de N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-(2-((*terc*-butil(difenil)silil)oximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de N-((2-(4-bencil-2-((*terc*-butil(difenil)silil)oximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)-N-*terc*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo (3,3 g, 4,39 mmoles, 1,0 equiv) en EtOH (10 ml) se añadió $Pd(OH)_2/C$ (1 g, 10 % en peso). La mezcla se calentó hasta 50 °C bajo H_2 (30 psi) durante 30 h. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20/1 a 3/1 de EtOAc/EtOH) dando el producto (1,44 g, 45,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{36}H_{51}N_5O_5Si$: 662,38; observado 662,3.

Elemento estructural H. Ácido 2-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



***Etapa 1*: Síntesis de N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato *de terc*-butilo**

A una disolución de N-((2-(4-bencil-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)-N-*terc*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo (3 g, 5,84 mmoles, 1,0 equiv) en EtOH (40 ml) se añadió Pd/C (2 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2, luego se agitó bajo H_2 (50 psi) a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite y entonces se concentró a presión reducida dando el producto (1,6 g, en bruto) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{20}H_{33}N_5O_5$: 424,26; observado 424,3.

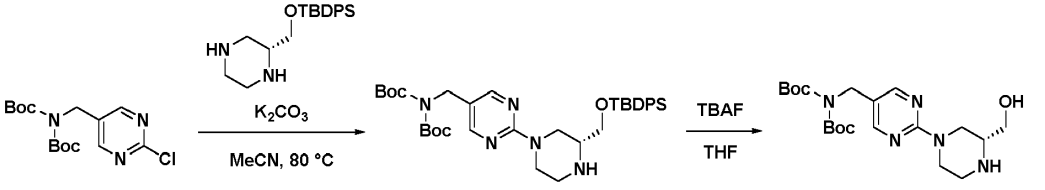
***Etapa 2*: Síntesis de 2-(4-(5-((bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

A una disolución de N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,4 g, 3,31 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (20 ml) se añadió K_2CO_3 (2,28 g, 16,53 mmoles, 5,0 equiv) y 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (616,84 mg, 3,31 mmoles, 1,0 equiv). La disolución se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (20/1 a 3/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando el producto (1,6 g, 66,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{27}H_{39}N_7O_7$: 574,30; observado 574,4.

***Etapa 3:* Síntesis de ácido 2-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pilimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

A una disolución de 2-(4-(5-((bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,4 g, 2,44 mmoles, 1,0 equiv) en THF (6 ml) y EtOH (6 ml) a 0 °C se añadió una disolución de $LiOH•H_2O$ (512,07 mg, 12,20 mmoles, 5,0 equiv) en H_2O (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Entonces se concentró la mezcla a presión reducida para retirar el THF y el EtOH. La fase acuosa se ajustó a pH 3 con HCl 0,1 M y la suspensión resultante se filtró. La torta sólida se secó a presión reducida dando el producto (613,14 mg, 55,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{20}H_{27}N_7O_5$: 446,22; observado 446,2.

Elemento estructural I. N-[(*terc*-butoxi)carbonil]-N-({2-[(3*R*)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}metil)carbamato de *terc*-butilo.



***Etapa 1*: Síntesis de (*R*)-*terc*-butil-N-*terc*-butoxicarbonil-((2-(3-(((*terc*-butildifenilsilil)-oxi)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato**

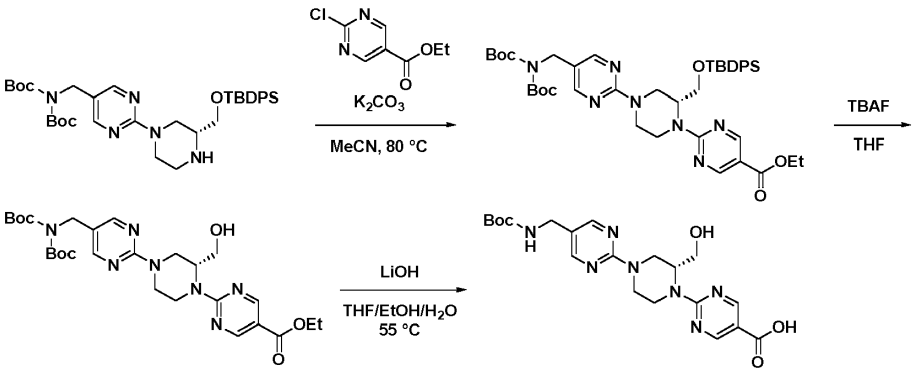
A una disolución de *terc*-butil-N-*terc*-butoxicarbonil-((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato (24,24 g, 70,51 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (300 ml) se añadió (*R*)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazina (25 g, 70,51 mmoles, 1,0 equiv)

y K_2CO_3 (29,24 g, 211,53 mmoles, 3,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml), se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→100 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (46,5 g, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de N-[(*terc*-butoxi)carbonil]-N-({2-[(3*R*)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}metil)carbamato de *terc*-butilo

A una disolución de (*R*)-*terc*-butil-N-*terc*-butoxicarbonil-((2-(3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato (12 g, 18,13 mmoles, 1,0 equiv) en THF (120 ml) se añadió TBAF (1 M, 23,93 ml, 1,3 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en H_2O (300 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se combinaron, se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→20 % de MeOH/DCM) dio el producto deseado (5 g, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Elemento estructural J. Ácido 2-{4-[5-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino)metil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}pirimidin-5-carboxílico.



***Etapa 1*: Síntesis de 2-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de (*R*)-etilo**

A una disolución de (*R*)-*terc*-butil-N-terc-butoxicarbonil-N-((2-(3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato (31,5 g, 45,21 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (350 ml) se añadió 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (8,44 g, 45,21 mmoles, 1,0 equiv) y K_2CO_3 (18,75 g, 135,63 mmoles, 3,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (150 ml) y se filtró para retirar las sales inorgánicas. El filtrado se concentró entonces a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→100 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (33,5 g, 89 % de rendimiento).

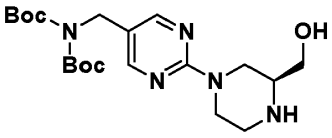
Etapa 2: Síntesis de 2-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de (*R*)-etilo

A una disolución de 2-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de (*R*)-etilo (36,5 g, 44,95 mmoles, 1,0 equiv) en THF (300 ml) se añadió TBAF (1 M, 59,33 ml, 1,32 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, momento en el que la mezcla de reacción se vertió en H_2O (500 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→100 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (17 g, 64 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

***Etapa 3*: Síntesis de ácido (*R*)-2-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

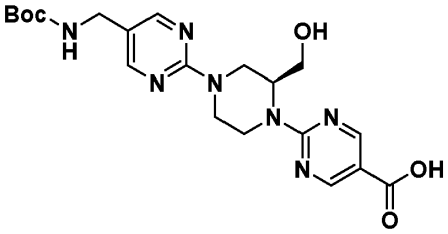
A una disolución de 2-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de (*R*)-etilo (17 g, 29,64 mmoles, 1,0 equiv) en H_2O (160 ml), EtOH (80 ml) y THF (160 ml) se añadió $LiOH•H_2O$ (4,97 g, 118,54 mmoles, 4,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. A la mezcla se añadió entonces $LiOH•H_2O$ (1,01 g, 24,00 mmoles, 0,81 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 9 h adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (150 ml) y se concentró a presión reducida para retirar el THF y el EtOH. La mezcla se acidificó (pH = 5) con HCl 1 N, se filtró y la torta de filtración se lavó con H_2O (2 × 30 ml). La torta de filtración se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado (9,2 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{20}H_{27}N_7O_5$: 446,22; observado 446,1.

Elemento estructural K. N-[(*terc*-butoxi)carbonil]-N-(12-[(3*S*)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}metil)carbamato de *terc*-butilo.



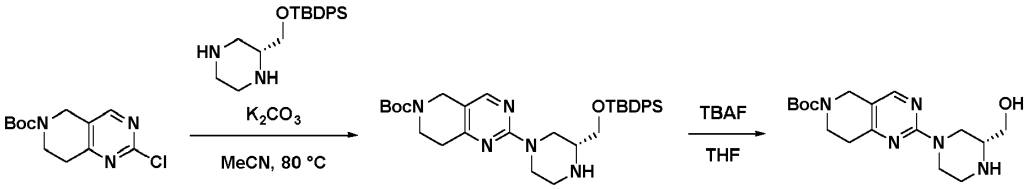
Este elemento estructural se prepara por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural I utilizando [(2*S*)-piperazin-2-il]metanol.

Elemento estructural L. Ácido 2-[(2*S*)-4-[5-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico.



Este elemento estructural se prepara a partir del Elemento estructural K por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural J.

Elemento estructural M. 2-[(3*R*)-3-(Hidroximetil)piperazin-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo.



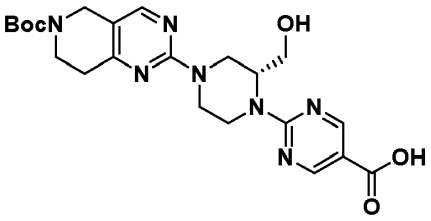
***Etapa 1*: Síntesis de 2-(3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-metil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**

A una disolución de (*R*)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazina (25 g, 70,51 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (250 ml) se añadió K_2CO_3 (29,24 g, 211,53 mmoles, 3,0 equiv) y 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (17,12 g, 63,46 mmoles, 0,9 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 17 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→100 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (31 g, 73,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{33}H_{45}N_5O_3Si$: 588,34; observado 588,2.

***Etapa 2*: Síntesis de 2-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**

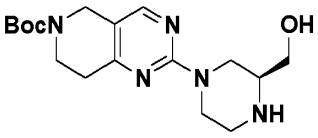
A una mezcla de 2-(3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (12 g, 20,41 mmoles, 1,0 equiv) en THF (120 ml) se añadió TBAF (1,0 M, 24,50 ml, 1,2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se vertió en H_2O (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→10 % de MeOH/DCM) dio el producto deseado (6 g, 84,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{17}H_{27}N_5O_3$: 350,22; observado 350,2.

Elemento estructural N. Ácido 2-[(2*R*)-4-{6-[(*terc*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico.



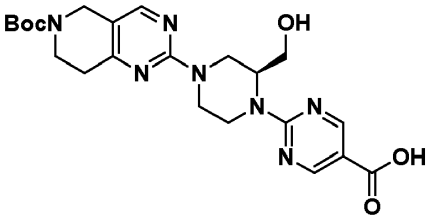
Este elemento estructural se prepara a partir del Elemento estructural M por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural J.

Elemento estructural O. 2-[(3*S*)-3-(Hidroximetil)piperazin-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo.



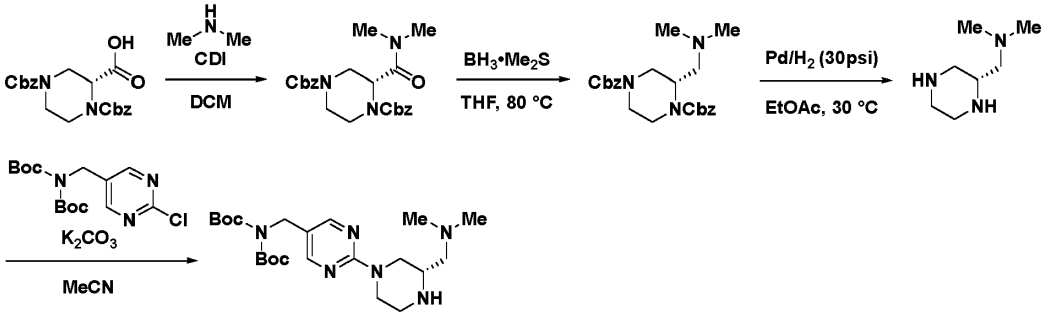
Este elemento estructural se prepara por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural I utilizando 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo y [(2*S*)-piperazin-2-il]metanol.

Elemento estructural P. Ácido 2-[(2*S*)-4-16-[(*terc*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico.



Este elemento estructural se prepara a partir del Elemento estructural O por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural J.

Elemento estructural Q. N-[(*terc*-Butoxi)carbonil]-N-({2-[(3*S*)-3-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}metil)carbamato de *terc*-butilo.



***Etapa 1*: Síntesis de 2-(dimetilcarbamoil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*R*)-dibencilo**

A una disolución de CDI (12,21 g, 75,30 mmoles, 1,2 equiv) en DCM (300 ml) a 0 °C se añadió ácido (*R*)-1,4-bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-carboxílico (25 g, 62,75 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, momento en el que se añadió dimetilamina (8,51 ml, 92,87 mmoles, 1,5 equiv, HCl). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se añadió entonces a H_2O (200 ml), y la fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 × 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se secaron, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (50→100 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (23,5 g, 88,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

***Etapa 2*: Síntesis de 2-((dimetilamino)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*S*)-dibencilo**

A una disolución de 2-(dimetilcarbamoil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*R*)-dibencilo (28 g, 65,81 mmoles, 1,0 equiv) en THF (300 ml) a 0 °C se añadió BH_3•Me_2S (10 M, 13,16 ml, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó entonces a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se añadió MeOH (50 ml). Después de agitar durante 1 h adicional, la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (50→100 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (18 g, 66,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

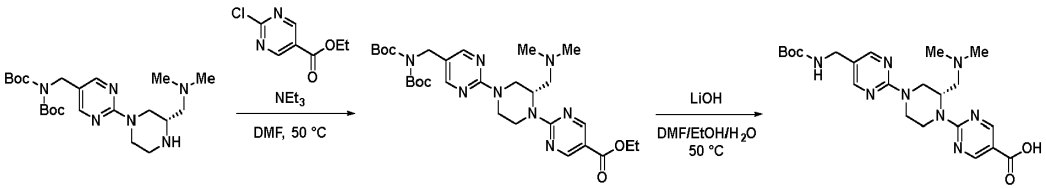
***Etapa 3*: Síntesis de (*R*)-N,N-dimetil-1-(piperazin-2-il)metanamina**

A una disolución de 2-((dimetilamino)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*S*)-dibencilo (18 g, 43,74 mmoles, 1,0 equiv) en EtOAc (200 ml) se añadió Pd/C (1,5 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó a presión reducida y se purgó con H_2 tres veces. La suspensión se agitó bajo H_2 (30 psi) a 30 °C durante 5 h. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado (6 g, 95,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

***Etapa 4*: Síntesis de N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-((3*S*)-3-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de (*R*)-N,N-dimetil-1-(piperazin-2-il)metanamina (2,8 g, 19,55 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (40 ml) se añadió N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (6,72 g, 19,55 mmoles, 1,0 equiv) y K_2CO_3 (5,40 g, 39,10 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 × 10 ml). El filtrado se concentró entonces a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→100 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado (5,3 g, 57,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{22}H_{38}N_6O_4$: 451,31; observado 451,2.

Elemento estructural R. Ácido 2-[(2*S*)-4-[5-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]-2-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico.



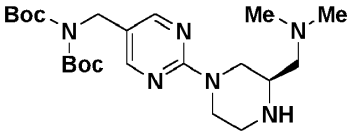
***Etapa 1*: Síntesis de 2-(4-(5-(((bi-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil) pirimidin-2-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de (*S*)-etilo**

A una disolución de ((2-(3-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butil-N-*terc*-butoxicarbonilo (3,26 g, 7,24 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (30 ml) se añadió Et_3N (3,02 ml, 21,71 mmoles, 3,0 equiv) y 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (1,47 g, 7,86 mmoles, 1,1 equiv). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h y entonces se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado (4,35 g, en bruto) como una disolución en DMF (30 ml), que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{29}H_{44}N_8O_6$: 601,35; observado 601,5.

***Etapa 2*: Síntesis de ácido (*S*)-2-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-pirimidin-2-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

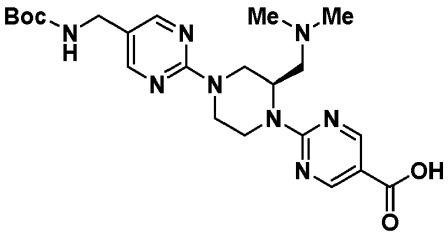
A una disolución de 2-(4-(5-(((bi-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-pirimidin-2-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de (*S*)-etilo (4,35 g, 7,24 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (30 ml) se añadió DMF (50 ml), EtOH (30 ml) y H_2O (30 ml). A la disolución se añadió entonces LiOH•H_2O (3 g, 71,50 mmoles, 9,9 equiv) a 50 °C. La reacción se agitó a 50 °C durante 36 h. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, se neutralizó con HCl 0,5 N y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (2→30 % de MeCN/H_2O) dio el producto deseado (1,15 g, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{22}H_{32}N_8O_4$: 473,26; observado 473,3.

Elemento estructural S. N-[(*terc*-Butoxi)carbonil]-N-({2-[(3*R*)-3-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}metil)carbamato de *terc*-butilo.



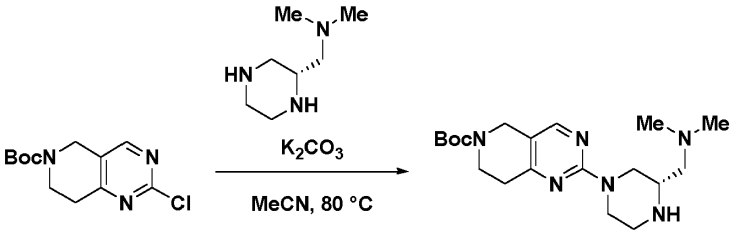
Este elemento estructural se prepara por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural I utilizando dimetil({[(2*S*)-piperazin-2-il]metil})amina.

Elemento estructural T. Ácido 2-[(2*R*)-4-[5-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]-2-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico.



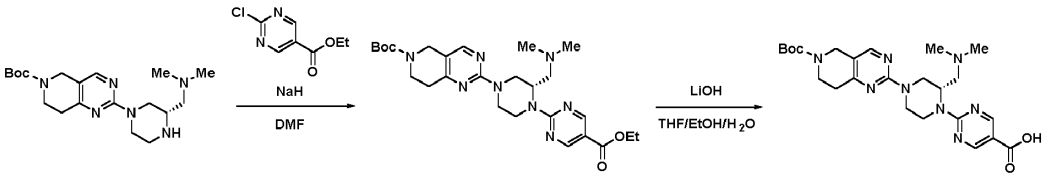
Este elemento estructural se prepara a partir del Elemento estructural S por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural J.

Elemento estructural U. 2-[(3*S*)-3-[(Dimetilamino)metil]piperazin-1-il]-SH,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo.



A una disolución de 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (4,80 g, 17,80 mmoles, 1,4 equiv) en MeCN (45 ml) se añadió K_2CO_3 (10,42 g, 75,40 mmoles, 3,0 equiv) y (*R*)-N,N-dimetil-1-(piperazin-2-il)metanamina (3,6 g, 25,13 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (50 ml). A la fase orgánica se añadió H_2O (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (8→67 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (6,5 g, 63,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Elemento estructural V. Ácido 2-[(2*S*)-4-{6-[(*terc*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-2-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico.



***Etapa 1*: Síntesis de 2-(3-((dimetilamino)metil)-4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo**

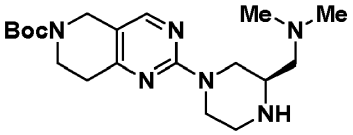
A una disolución de 2-(3-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (3 g, 7,97 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (70 ml) a 0 °C se añadió NaH (382,44 mg, 9,56 mmoles, 60 % en peso, 1,2 equiv). La suspensión se agitó a 0 °C durante 0,5 h, entonces se añadió 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (1,49 g, 7,97 mmoles, 1 equiv) en DMF (50 ml), gota a gota. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se enfrió entonces hasta 0 °C y se vertió en H_2O (360 ml). La suspensión se filtró, y la torta de filtración se lavó con H_2O (30 ml) y se secó a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de

sílice (6 %→33 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (1,8 g, 39,6 % de rendimiento) como un aceite marrón.

***Etapa 2*: Síntesis de ácido (*S*)-2-(4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

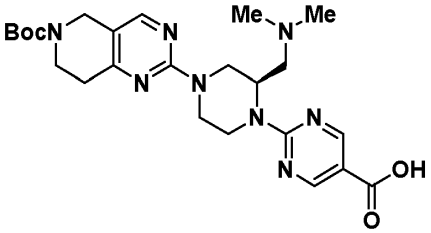
A una disolución de 2-(3-((dimetilamino)metil)-4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (1,1 g, 2,09 mmoles, 1,0 equiv) en THF (5 ml), EtOH (2,5 ml) y H_2O (2,5 ml) se añadió LiOH•H_2O (175,30 mg, 4,18 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el que el pH se ajustó a 7 mediante la adición de HCl 1 N a 0 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar el THF y el MeOH. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtración se lavó con H_2O (5 ml) y se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado (680 mg, 65,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{24}H_{34}N_8O_4$: 499,28; observado 499,2.

Elemento estructural W. 2-[(3R)-3-[(Dimetilamino)metil]piperazin-1-il]-SH,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo.



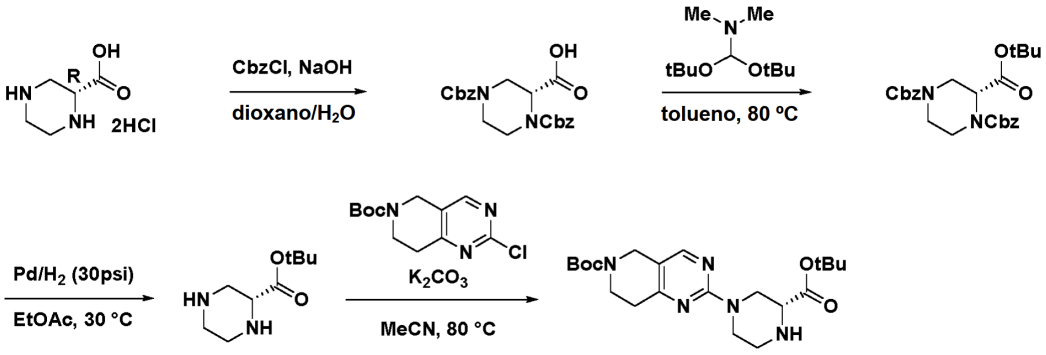
Este elemento estructural se prepara por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural I utilizando 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo y dimetil({[(2*S*)-piperazin-2-il]metil})amina.

Elemento estructural X. Ácido 2-[(2*R*)-4-{6-[(*terc*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-2-[(dimetilamino)metil]piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico.



Este elemento estructural se prepara a partir del Elemento estructural W por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural J.

Elemento estructural Y. (2*R*)-4-16-[(*terc*-Butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-2-carboxilato de *terc*-butilo.



***Etapa 1*: Síntesis de ácido (*R*)-1,4-bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-carboxílico**

A una disolución de ácido (*R*)-piperazin-2-carboxílico (70 g, 344,71 mmoles, 1,0 equiv, 2HCl) en dioxano (1120 ml) y H_2O (700 ml) se añadió 50 % de NaOH ac. hasta que la disolución tuvo pH=11. Se añadió cloroformiato de bencilo (156,82 ml, 1,10 moles, 3,2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la disolución se añadió entonces H_2O (1200 ml) y la fase acuosa se lavó con MTBE (3 × 800 ml). La fase acuosa se ajustó a pH=2 con HCl concentrado (12 N) y se extrajo con EtOAc (2 × 1000 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado (137 g, 99,8 %

de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_6$: 399,16; observado 399,2.

Etapa 2: **Síntesis de piperazin-1,2,4-tricarboxilato de (*R*)-1,4-dibencil-2-*terc*-butilo**

A una disolución de ácido (*R*)-1,4-bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-carboxílico (50 g, 125,50 mmoles, 1,0 equiv) en tolueno (500 ml) a 80 °C se añadió 1,1-di-*terc*-butoxi-N,N-dimetilmetanamina (57,17 ml, 238,45 mmoles, 1,9 equiv). La disolución se agitó a 80 °C durante 2 h, momento en el que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (300 ml) y H_2O (500 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 500 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0 %→25 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (35 g, 61,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{25}H_{30}N_2O_6$: 477,20; observado 477,1.

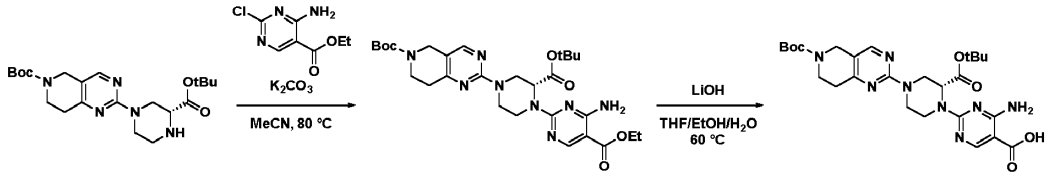
***Etapa 3*: Síntesis de piperazin-2-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**

A una disolución de piperazin-1,2,4-tricarboxilato de (*R*)-1,4-dibencil-2-*terc*-butilo (35 g, 77,01 mmoles, 1,0 equiv) en EtOAc (350 ml) se añadió Pd/C (10 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó a presión reducida y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (30 psi) a 30 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de Celite, el residuo se lavó con MeOH (5 × 200 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado (14 g, 79,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_9H_{19}N_2O_2$: 187,15; observado 187,1.

Etapa 4: **Síntesis de 2-(3-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**

A una disolución de (2R)-piperazin-2-carboxilato de *terc*-butilo (12 g, 64,43 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (200 ml) se añadió K_2CO_3 (17,81 g, 128,86 mmoles, 2,0 equiv) y 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (17,38 g, 64,43 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 12 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con EtOAc (3 × 150 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0 %→100 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (19 g, 69,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{21}H_{33}N_5O_4$: 420,26; observado 420,2.

Elemento estructural Z. Ácido 4-amino-2-[(2*R*)-2-[(*terc*-butoxi)carbonil]-4-{6-[(*terc*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico.



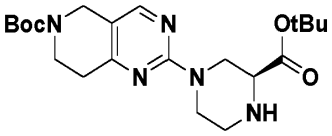
***Etapa 1*: Síntesis de 2-(4-(4-amino-5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)-3-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**

A una disolución con agitación de 2-(3-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (12 g, 28,60 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (150 ml) se añadió K_2CO_3 (7,91 g, 57,20 mmoles, 2,0 equiv) y 4-amino-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (6,92 g, 34,32 mmoles, 1,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h, momento en el que la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0 %→17 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (16 g, 91,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{28}H_{40}N_8O_6$: 585,32; observado 585,1.

Etapa 2: **Síntesis de ácido (*R*)-4-amino-2-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

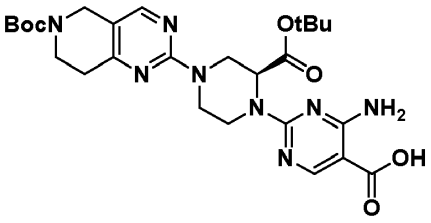
A dos lotes separados realizados en paralelo que contenía cada uno una disolución de 2-(4-(4-amino-5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)-3-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (7 g, 11,97 mmoles, 1,0 equiv) en THF (70 ml), EtOH (35 ml) y H_2O (35 ml) se añadió $LiOH•H_2O$ (2,01 g, 47,89 mmoles, 4,0 equiv). Las mezclas se agitaron a 60 °C durante 3 h, momento en el que las dos mezclas de reacción se combinaron, y se ajustaron a pH=7 con HCl 1 N. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar el THF y el EtOH, se filtró y el residuo se secó a presión reducida. El residuo se agitó en MTBE (100 ml) durante 10 min, se filtró y el residuo se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado (8,02 g, 55,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{26}H_{36}N_8O_6$:557,29; observado 557,3.

Elemento estructural AA. (2*S*)-4-{6-[(*terc*-Butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-2-carboxilato de *terc*-butilo.



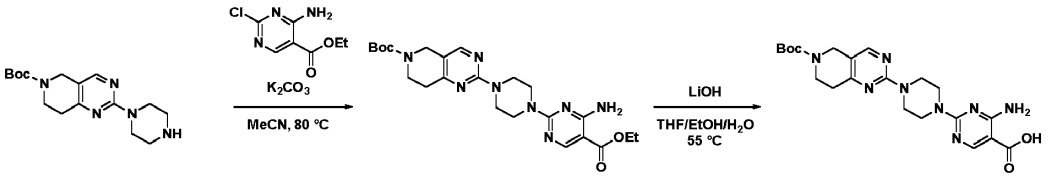
Este elemento estructural se prepara por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural I utilizando 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato y *terc*-butilo (2*S*)-piperazin-2-carboxilato de *terc*-butilo.

Elemento estructural AB. Ácido 4-amino-2-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxi)carbonil]-4-16-[(*terc*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico.



Este elemento estructural se prepara a partir del Elemento estructural AA por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural J utilizando 4-amino-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo.

Elemento estructural AC. Ácido 4-amino-2-(4-{6-[(*terc*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



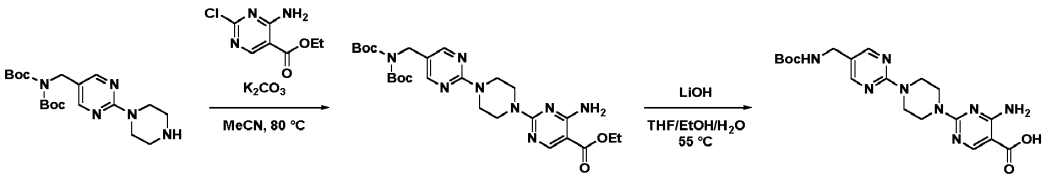
***Etapa 1*: Síntesis de 2-(4-(4-amino-5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 2-(piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (8,3 g, 25,99 mmoles, 1,0 equiv) y 4-amino-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (5,24 g, 25,99 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (100 ml) se añadió a K_2CO_3 (7,18 g, 51,97 mmoles, 2,0 equiv). La reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, se añadió DCM (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró, y la torta de filtración se lavó con DCM (6 × 100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con EtOAc (30 ml), se filtró y entonces la torta de filtración se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado (8,7 g, 65,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

***Etapa 2*: Síntesis de ácido 4-amino-2-(4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

A una disolución de 2-(4-(4-amino-5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (8,7 g, 17,95 mmoles, 1,0 equiv) en THF (120 ml), EtOH (60 ml) y H_2O (60 ml) se añadió $LiOH•H_2O$ (1,51 g, 35,91 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a 55 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida para retirar el EtOH y el THF, y la mezcla de reacción se ajustó a pH=6 mediante la adición de HCl 1 N. El precipitado se filtró, y la torta de filtración se lavó con H_2O (3 × 50 ml) y entonces se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado (7,3 g, 89,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{21}H_{28}N_8O_4$: 457,23; observado 457,2.

Elemento estructural AD. Ácido 4-amino-2-{4-[5-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il] piperazin-1-il} pirimidin-5-carboxílico.



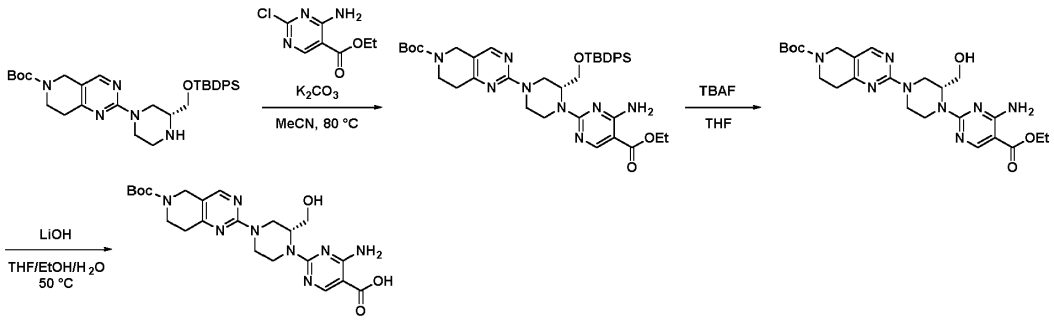
***Etapa 1*: Síntesis de 4-amino-2-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

A una disolución de *terc*-butil-N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato (8,3 g, 21,09 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (100 ml) se añadió 4-amino-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (4,04 g, 20,04 mmoles, 0,95 equiv) y K_2CO_3 (8,75 g, 63,28 mmoles, 3,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, se añadió DCM (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró, la torta de filtración se lavó con DCM (3 × 100 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0 %→100 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (8,35 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco.

***Etapa 2:* Síntesis de ácido 4-amino-2-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

A una disolución de 4-amino-2-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (8,3 g, 14,86 mmoles, 1,0 equiv) en H_2O (70 ml), EtOH (36 ml) y THF (80 ml) se añadió LiOH•H_2O (2,49 g, 59,43 mmoles, 4,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. La mezcla se concentró entonces a presión reducida para retirar el THF y el EtOH. La mezcla se diluyó con H_2O (55 ml) y se ajustó a pH=6 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se filtró, y la torta de filtración se lavó con H_2O (2 × 20 ml). La torta sólida se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado (5,5 g, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{19}H_{26}N_8O_4$: 431,22; observado 431,4.

Elemento estructural AE. Ácido 4-amino-2-[(2*R*)-4-16-[(*terc*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ill-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico.



***Etapa 1*: Síntesis de 2-(4-(4-amino-5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**

A una disolución de 2-(3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil) piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (17,2 g, 29,26 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (200 ml) se añadió K_2CO_3 (12,13 g, 87,78 mmoles, 3,0 equiv) y 4-amino-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (6,37 g, 31,60 mmoles, 1,08 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0 %→33 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (20,3 g, 90,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{40}H_{52}N_8O_5Si$: 753,39; observado 753,4.

***Etapa 2:* Síntesis de ácido (*R*)-4-amino-2-(4-(6-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

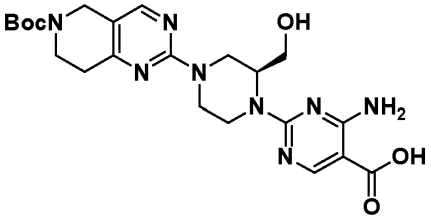
A una disolución de 2-(4-(4-amino-5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (20,3 g, 26,96 mmoles, 1,0 equiv) en THF (200 ml) se añadió TBAF (1,0 M, 50,75 ml, 1,9 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se vertió entonces en H_2O (200 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 100 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0 %→20 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (12 g,

85,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{24}H_{34}N_8O_5$: 515,28; observado 515,4.

Etapa 3: **Síntesis de ácido (*R*)-4-amino-2-(4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

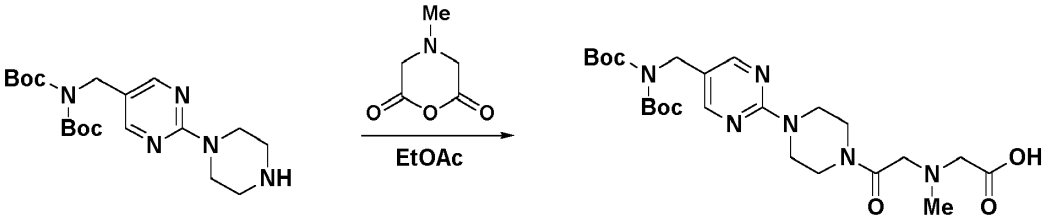
A una disolución de ácido (*R*)-4-amino-2-(4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (12 g, 23,32 mmoles, 1,0 equiv) en THF (100 ml), EtOH (30 ml) y H_2O (30 ml) se añadió LiOH•H_2O (5,87 g, 139,92 mmoles, 6,0 equiv). La mezcla se agitó a 50 °C durante 22 h. La mezcla se concentró entonces a presión reducida para retirar el THF y el EtOH. La fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N y el precipitado resultante se filtró. La torta de filtración se lavó con H_2O (50 ml) y se secó a presión reducida. El filtrado se extrajo con DCM (8 × 60 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se combinó con la torta de filtración inicial y el sólido se disolvió en DCM (150 ml) y se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado (9,76 g, 85,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{22}H_{30}N_8O_5$: 487,24; observado 487,2.

Elemento estructural AF. Ácido 4-amino-2-[(2*S*)-4-{6-[(*terc*-butoxi)carbonil]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico



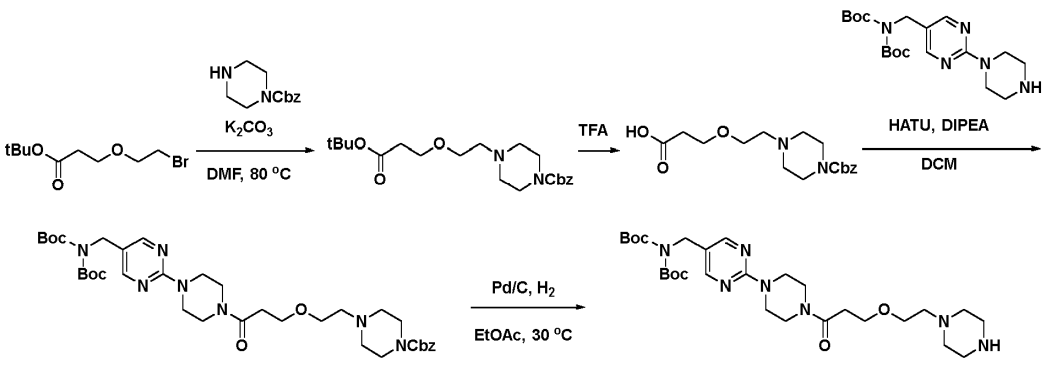
Este elemento estructural se prepara a partir del Elemento estructural O por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural J utilizando 4-amino-2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo.

Elemento estructural AG. Ácido 2-((2-(4-(5-((di-(*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)(metil)amino)acético.



A una disolución de N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (4,88 g, 12,39 mmoles, 1,0 equiv) en EtOAc (40 ml) se añadió 4-metilmorfolino-2,6-diona (1,6 g, 12,39 mmoles, 1,0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, entonces mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando el producto en bruto. El residuo se trituró con EtOAc (15 ml) y se filtró dando el producto (5,65 g, 87,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{24}H_{39}N_6O_7$: 523,28; observado 523,3.

Elemento estructural AH. N-*terc*-Butoxicarbonil-N-((2-(4-(3-(2-piperazin-1-iletoxi)propanoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.



***Etapa 1*: Síntesis de 4-(2-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo**

A una disolución de 3-(2-bromoetoxi)propanoato de *terc*-butilo (35 g, 138,27 mmoles, 1,0 equiv) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (31,14 ml, 138,27 mmoles, 1,0 equiv, HCl) en MeCN (420 ml) se añadió K_2CO_3 (57,33 g, 414,80 mmoles, 3,0 equiv). La reacción se agitó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (3 × 50 ml) y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida dando el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5/1 a 0/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando el producto (46 g, 84,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

***Etapa 2:* Síntesis de ácido 3-(2-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)etoxi)propanoico**

Una disolución de 4-(2-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (21 g, 53,50 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (160 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 4/1 de EtOAc/MeOH) dando el producto (20,4 g, 84,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{17}H_{24}N_2O_5$: 337,18; observado 337,1.

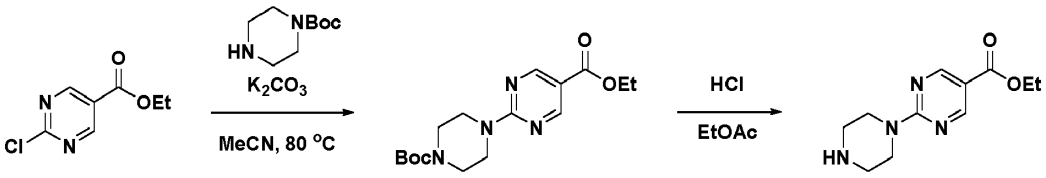
***Etapa 3:* Síntesis de 4-(2-(3-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo**

A una disolución de ácido 3-(2-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)etoxi)propanoico (20,2 g, 44,85 mmoles, 1,0 equiv, TFA) en DCM (500 ml) se añadió HATU (25,58 g, 67,27 mmoles, 1,5 equiv) y DIPEA (17,39 g, 134,55 mmoles, 23,44 ml, 3,0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y entonces se añadió *N-terc*-butoxicarbonil-N-((2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (14,12 g, 35,88 mmoles, 0,8 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y entonces se enfrió rápidamente con NH_4Cl sat. (500 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 300 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con anhidro Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0/1 de éter de petróleo/EtOAc a 10/1 DCM/MeOH) dando el producto (29 g, 90,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{36}H_{53}N_7O_8$: 712,41; observado 712,4.

***Etapa 4:* Síntesis de N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-(4-(3-(2-piperazin-1-iletoxi)propanoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**

A una disolución de 4-(2-(3-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-carboxilato (5 g, 7,02 mmoles, 1,0 equiv) en EtOAc (150 ml) se añadió Pd/C (2 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 y entonces se agitó bajo H_2 (30 psi) a 30 °C durante 3 h. La suspensión se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó con MeOH (15 × 100 ml) y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida dando el producto (12 g, 89,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{28}H_{47}N_7O_6$: 578,37; observado 578,5.

Elemento estructural AI. 2-(Piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo.



***Etapa 1*: Síntesis de 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

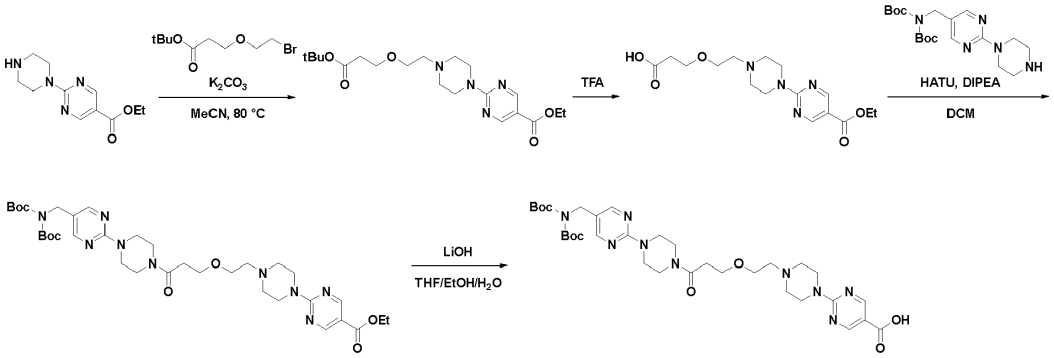
A una disolución de piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (11,94 g, 53,59 mmoles, 1,0 equiv, HCl) y 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (10 g, 53,59 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (100 ml) se añadió K_2CO_3 (7,41 g, 53,59 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 17 h y luego se vertió en H_2O (200 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con H_2O (80 ml) y se secó a presión reducida dando el producto (15,76 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco.

***Etapa 2:* Síntesis de 2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

A una disolución de 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (15,7 g, 46,67 mmoles, 1,0 equiv) en EtOAc (150 ml) se añadió HCl/EtOAc (150 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (100 ml). El sólido se

secó a presión reducida dando el producto (12,55 g, 96 % de rendimiento, HCl) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{11}H_{16}N_4O_2$: 237,14; observado 237,3.

Elemento estructural AJ. Ácido 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



***Etapa 1*: Síntesis de 2-(4-(2-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

A una disolución de 2-piperazin-1-ilpirimidin-5-carboxilato de etilo (17,92 g, 75,85 mmoles, 1,2 equiv) y 3-(2-bromoetoxi)propanoato de *terc*-butilo (16 g, 63,21 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (200 ml) se añadió K_2CO_3 (17,47 g, 126,42 mmoles, 2,0 equiv). La reacción se agitó a 80 °C durante 12 h y entonces la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se suspendió en éter de petróleo (200 ml) y se agitó durante 20 min a 0 °C y entonces se filtró. El sólido se secó a presión reducida dando el producto (19,4 g, 75,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

***Etapa 2:* Síntesis de ácido 3-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)propanoico**

Una disolución de 2-(4-(2-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (19,4 g, 47,49 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50/1 a 1/1 de EtOAc/MeOH) dando el producto (18 g, 81,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

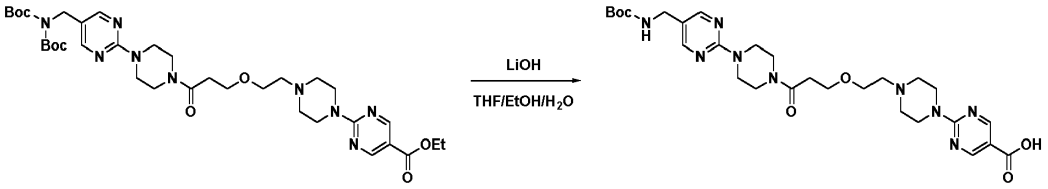
***Etapa 3:* Síntesis de 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

A una disolución de ácido 3-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)propanoico (13 g, 27,87 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (200 ml) se añadió HATU (15,90 g, 41,81 mmoles, 1,5 equiv) y DIPEA (19,42 ml, 111,49 mmoles, 4,0 equiv). La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 30 min y entonces se añadió *N-terc*-butoxicarbonil-N-[(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (10,97 g, 27,87 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a durante 2 h y luego se vertió en una disolución sat. de NH_4Cl (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 200 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100/1 a 9/1 de EtOAc/MeOH) dando el producto (17 g, 79,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

***Etapa 4:* Síntesis de ácido 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

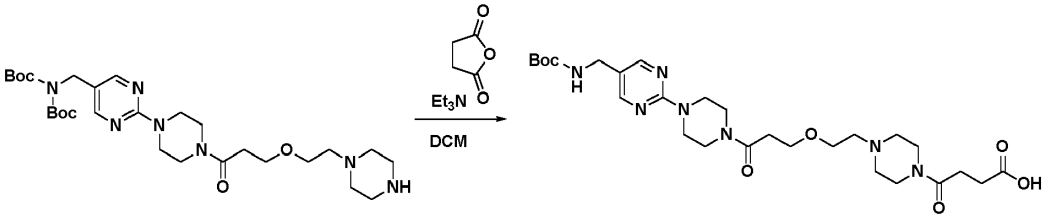
A una disolución de 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (11 g, 15,11 mmoles, 1,0 equiv) en THF (40 ml), EtOH (10 ml) y H_2O (20 ml) se añadió LiOH●H_2O (1,27 g, 30,23 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla se agitó entonces a 35 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 ml) y la fase acuosa se ajustó a pH = 7 mediante la adición de HCl (1 N). La mezcla se concentró entonces a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (20/1 a 3/1 de H_2O/MeCN) dando el producto (6,1 g, 67,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{33}H_{49}N_9O_8$: 700,38; observado 700,4.

Elemento estructural AK. Ácido 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



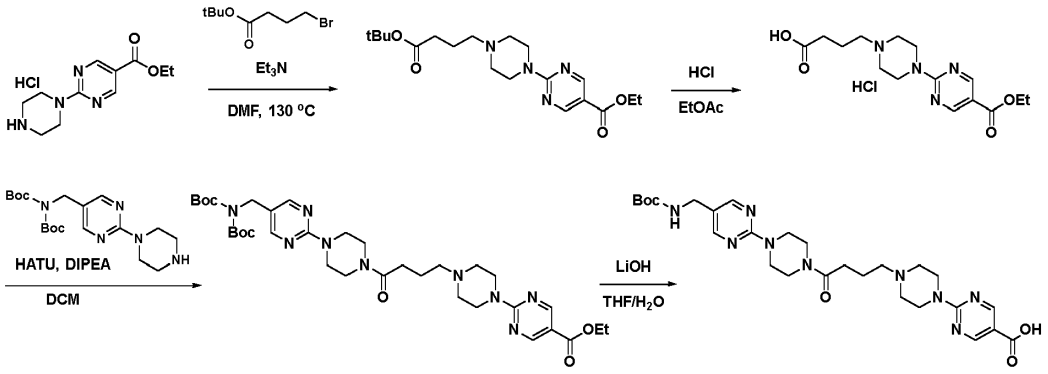
A una disolución de 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (5,4 g, 7,42 mmoles, 1,0 equiv) en THF (40 ml), EtOH (10 ml) y H_2O (10 ml) se añadió LiOH●H_2O (933,92 mg, 22,26 mmoles, 3,0 equiv). La mezcla se agitó entonces a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo entonces con EtOAc (2 × 50 ml) y la fase acuosa se ajustó a pH = 7 mediante la adición de HCl (1 N). La disolución se concentró entonces a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (20/1 a 3/1 de H_2O/MeCN) dando el producto (1,01 g, 22,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{28}H_{41}N_9O_6$: 600,33; observado 600,2.

Elemento estructural AL. Ácido 4-{4-[2-(3-{4-[5-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-oxopropoxi)etil]piperazin-1-il}-4-oxobutanoico.



A una disolución de N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-(4-(3-(2-piperazin-1-iletoxi)propanoil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 equiv) en DCM se añade anhídrido succínico (1,2 equiv) y Et_3N (2,0 equiv). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se consume el material de partida, como se ha determinado por análisis de LCMS. La mezcla de reacción se concentra entonces a presión reducida dando el producto en bruto. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice proporcionando el producto.

Elemento estructural AM. Ácido 2-(4-(4-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



***Etapa 1*: Síntesis de 2-(4-(4-(*terc*-butoxi)-4-oxobutil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

A una disolución de clorhidrato de 2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (10 g, 36,67 mmoles, 1,0 equiv, HCl) y 4-bromobutanoato de *terc*-butilo (8,18 g, 36,67 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (100 ml) se añadió Et_3N (15,31 ml, 110,00 mmoles, 3,0 equiv). La mezcla se agitó a 130 °C durante 14 h. La mezcla se vertió entonces en H_2O (400 ml) y la disolución se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5/1 a 1/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando el producto (9,5 g, 68,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{19}H_{30}N_4O_4$: 379,24; observado 379,2, 380,2.

***Etapa 2:* Síntesis de clorhidrato de ácido 4-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butanoico**

A una disolución de 2-(4-(4-(*terc*-butoxi)-4-oxobutil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (9,5 g, 25,10 mmoles, 1,0 equiv) en EtOAc (100 ml) se añadió HCl/EtOAc (500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h

y entonces la disolución se concentró a presión reducida dando el producto (9,6 g, 96,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{15}H_{22}N_4O_4$: 323,17; observado 323,2.

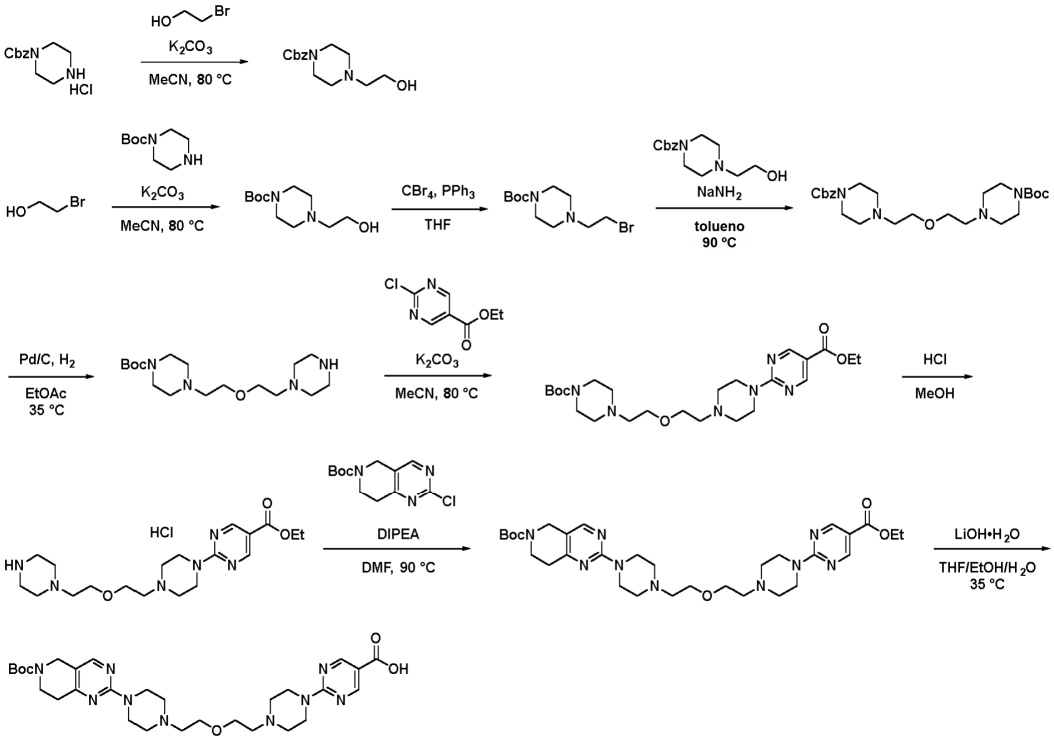
Etapa 3: **Síntesis de ácido etil-2-(4-(4-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

A una disolución de clorhidrato de ácido 4-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butanoico (5 g, 15,51 mmoles, 1,0 equiv) y N-*terc*-butoxicarbonil-N-((2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (6,10 g, 15,51 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (150 ml) se añadió DIPEA (8,11 ml, 46,53 mmoles, 3,0 equiv) y HATU (7,08 g, 18,61 mmoles, 1,2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y entonces la disolución se vertió en H_2O (600 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml) y entonces la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50/1 a 15/1 de DCM/MeOH) dando el producto (6,3 g, 58,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{34}H_{51}N_9O_7$: 698,40; observado 698,6.

Etapa 4: **Síntesis de ácido 2-(4-(4-(4-(5-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

A una disolución de 2-(4-(4-(4-(5-((bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (4,5 g, 6,45 mmoles, 1,0 equiv) en EtOH (7 ml) y THF (28 ml) se añadió una disolución de $LiOH•H_2O$ (541,17 mg, 12,90 mmoles, 2,0 equiv) en H_2O (7 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 8 h, entonces se añadió $LiOH•H_2O$ adicional (541 mg, 12,90 mmoles, 2,0 equiv). Después de agitar durante 8 h adicionales a 30 °C, la disolución se concentró a presión reducida. Se añadió H_2O (20 ml) y disolución se ajustó a pH 3 con HCl 1 N. La suspensión se filtró y el sólido se secó a presión reducida dando el producto (3,2 g, 79,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{27}H_{39}N_9O_5$: 570,32; observado 570,3.

Elemento estructural AN. Ácido 2-(4-(2-(2-(4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



***Etapa 1*: Síntesis de 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de bencilo**

A una disolución de clorhidrato de piperazin-1-carboxilato de bencilo (41,09 g, 160,04 mmoles, 1,0 equiv, HCl) en MeCN (200 ml) se añadió K_2CO_3 (66,36 g, 480,13 mmoles, 3,0 equiv) y 2-bromoetanol (20 g, 160,04 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, momento en el que se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (100 ml) y el filtrado se lavó entonces con H_2O (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (5→25 % de

MeOH/EtOAc) dio el producto deseado como un sólido amarillo (20 g, 47 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{14}H_{20}N_2O_3$: 265,16; observado 264,9.

Etapa 2: **Síntesis de 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (198,72 g, 1,07 moles, 1,0 equiv) en MeCN (1500 ml) se añadió 2-bromoetanol (240 g, 1,92 moles, 1,8 equiv) y K_2CO_3 (221,19 g, 1,60 moles, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, momento en el que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→714 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado como un sólido blanco (146 g, 59 % de rendimiento).

Etapa 3: **Síntesis de 4-(2-bromoetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (45 g, 195,39 mmoles, 1,0 equiv) en THF (600 ml) se añadió trifenilfosfina (97,38 g, 371,25 mmoles, 1,9 equiv) y CBr_4 (116,64 g, 351,71 mmoles, 1,8 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se combinaron dos lotes separados, y la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (1→25 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado como un sólido amarillo claro (31 g, 27 % de rendimiento).

Etapa 4: **Síntesis de 4-(2-(2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo**

A una disolución de 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (18 g, 68,10 mmoles, 1,0 equiv) en tolueno (200 ml) se añadió $NaNH_2$ (26,57 g, 680,99 mmoles, 10,0 equiv). Se añadió 4-(2-bromoetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25 g, 85,27 mmoles, 1,25 equiv) y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O (700 ml) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 240 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con H_2O (350 ml) y salmuera sat. (2 × 200 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→12 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado como un aceite amarillo claro (20 g, 62 % de rendimiento).

Etapa 5: **Síntesis de 4-(2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 4-(2-(2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (20 g, 41,96 mmoles, 1,0 equiv) en EtOAc (180 ml) se añadió Pd/C (8 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó a presión reducida y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (30 psi) a 35 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró entonces, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→100 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado como un aceite incoloro (10,8 g, 75 % de rendimiento).

Etapa 6: **Síntesis de 2-(4-(2-(2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etoxi)-etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

A una disolución de 4-(2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,8 g, 31,54 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (100 ml) se añadió K_2CO_3 (13,08 g, 94,61 mmoles, 3,0 equiv) y 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (5,88 g, 31,54 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h, momento en el que la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→9 % de MeOH/DCM) dio el producto deseado como un sólido blanco (13,6 g, 85 % de rendimiento).

Etapa 7**: Síntesis de ácido 2-(4-(2-(2-(4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

A una disolución de 2-(4-(2-(2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (13,6 g, 27,61 mmoles, 1,0 equiv) en MeOH (50 ml) se añadió una disolución de HCl en MeOH (4 M, 150 ml, 21,7 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, momento en el que la mezcla se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado en bruto como un sólido blanco (13,8 g, 4HCl) que se llevó directamente a la siguiente etapa. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{19}H_{32}N_6O_3$: 393,26; observado 393,3.

Etapa 8: **Síntesis de 2-(4-(2-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo**

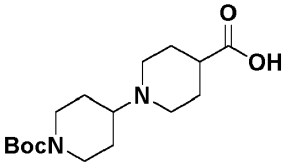
A una disolución con agitación de ácido 2-(4-(2-(2-(4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (10,2 g, 18,95 mmoles, 1,0 equiv, 4HCl) y DIPEA (16,50 ml, 94,74 mmoles, 5,0 equiv) en DMF (100 ml) se añadió 2-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (5,11 g, 18,95 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió a EtOAc (200 ml) y H_2O (400 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl acuoso (4 × 100 ml), salmuera (2 × 100 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por

cromatografía en gel de sílice (0→9 % de MeOH/DCM) dio el producto deseado como un sólido blanco (5,4 g, 45 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{31}H_{47}N_9O_5$: 626,38; observado 626,3.

Etapa 9: **Síntesis de ácido 2-(4-(2-(2-(4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

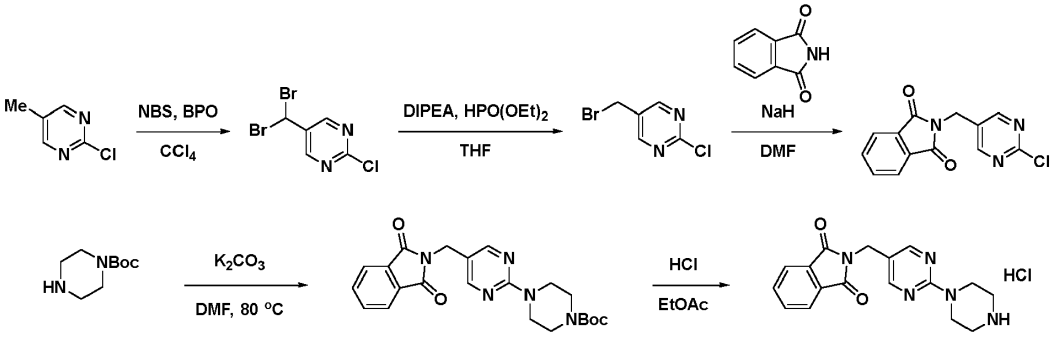
A una disolución de 2-(4-(2-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (5,4 g, 8,63 mmoles, 1,0 equiv) en THF (50 ml), EtOH (20 ml) y H_2O (20 ml) se añadió LiOH•H_2O (1,09 g, 25,89 mmoles, 3,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 12 h, momento en el que la mezcla se concentró a presión reducida para retirar el THF y el EtOH. La fase acuosa se neutralizó a pH = 7 con HCl 0,5 N y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el producto deseado como un sólido blanco (4,72 g, 92 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{29}H_{43}N_9O_5$: 598,35; observado 598,3.

Elemento estructural AO. Ácido 1'-[(*terc*-butoxi)carbonil]-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxílico.



En el momento de la presente solicitud este elemento estructural estaba comercialmente disponible (CAS N.º 201810-59-5).

Elemento estructural AP. Sal de clorhidrato de 2-((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)isoindolin-1,3-diona.



Etapa 1**: Síntesis de 2-cloro-5-(dibromometil)pirimidina**

A una disolución de 2-cloro-5-metilpirimidina (100 g, 777,85 mmoles, 1,0 equiv) en CCl_4 (1200 ml) se añadió NBS (304,58 g, 1,71 moles, 2,2 equiv) y AIBN (51,09 g, 311,14 mmoles, 0,4 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La disolución de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se vertió en H_2O (1500 ml). La disolución se diluyó con DCM (3 × 250 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto en bruto como un aceite marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: **Síntesis de 5-(bromometil)-2-cloropirimidina**

A una disolución de 2-cloro-5-(dibromometil)pirimidina (229 g, 799,72 mmoles, 1,0 equiv) en THF (600 ml) se añadió DIPEA (111,44 ml, 639,77 mmoles, 0,8 equiv) y 1-etoxifosfonoiloxietano (82,57 ml, 639,77 mmoles, 0,8 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla se vertió entonces en H_2O (1200 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1/0 a 0/1 de éter de petróleo/EtOAc) dando el producto como un aceite marrón, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 3: **Síntesis de 2-((2-cloropirimidin-5-il)metil)isoindolin-1,3-diona**

A una mezcla de isoindolin-1,3-diona (15 g, 101,95 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (126 ml) se añadió NaH (4,89 g, 122,34 mmoles, 60 % en peso, 1,2 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, entonces se añadió gota a gota una disolución de 5-(bromometil)-2-cloro-pirimidina (30,21 g, 101,95 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (24 ml) a la mezcla anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y entonces se enfrió hasta 0 °C y se enfrió rápidamente con NH_4Cl sat. (600 ml). La suspensión se filtró y el sólido se secó a presión

reducida dando el producto en bruto (27,4 g, 98,2 % de rendimiento) como un sólido gris, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{13}H_8ClN_3O_2$: 274,04; observado 274,0.

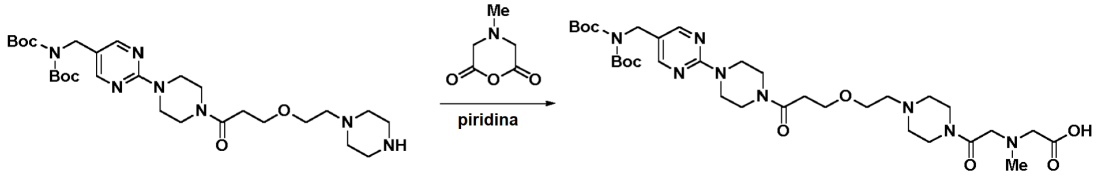
Etapa 4: **Síntesis de 4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 2-((2-cloropirimidin-5-il)metil)isoindolin-1,3-diona (27 g, 98,66 mmoles, 1,0 equiv) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,21 g, 108,52 mmoles, 1,1 equiv) en DMF (270 ml) se añadió K_2CO_3 (34,09 g, 246,64 mmoles, 2,5 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h y entonces la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O (1200 ml). La suspensión se filtró y el sólido se secó a presión reducida dando el producto en bruto (35,58 g, 85,2 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5: **Síntesis de 2-((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)isoindolin-1,3-diona**

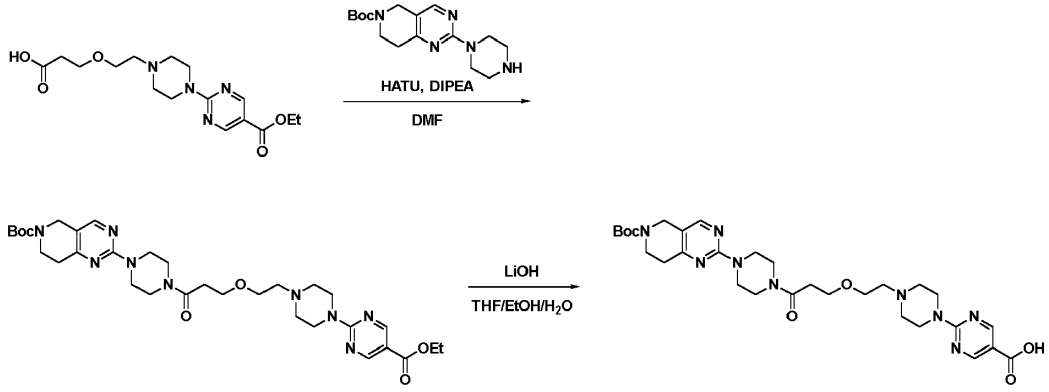
Una disolución de 4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 35,42 mmoles, 1 equiv) en HCl/EtOAc (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró y entonces la torta de filtración se lavó con EtOAc (20 ml) y se secó a presión reducida dando el producto (42,53 g, 92,5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Elemento estructural AQ. Ácido 2-[(2-{4-[2-(3-{4-[5-({bis[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-oxopropoxi)etil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)(metil)amino]acético.



A una disolución de N-[(*terc*-butoxi)carbonil]-N-{[2-(4-{3-[2-(piperazin-1-il)etoxi]propanoil}piperazin-1-il)pirimidin-5-il]metil}carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 519 µmoles, 1,0 equiv) en piridina (8 ml) a 0 °C se añadió 4-metilmorfolina-2,6-diona (80,3 mg, 622 µmoles, 1,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y entonces se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h adicionales. El disolvente se concentró a presión reducida y el sólido se repartió entre DCM y H_2O. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se concentró a presión reducida dando el producto (23,0 mg, 6,28 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{33}H_{54}N_8O_9$: 707,41; observado 707,4.

Elemento estructural AR. Ácido 2-(4-(2-(3-(4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



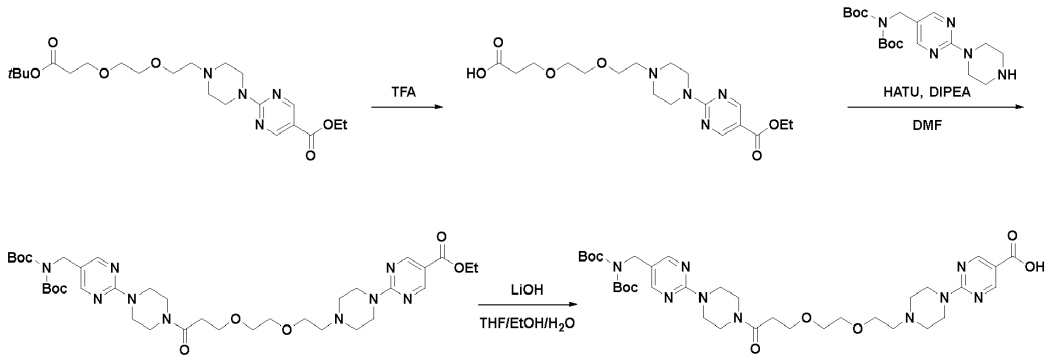
Etapa 1**: Síntesis de 2-(4-(3-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)propanoil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de ácido 3-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)propanoico (6 g, 12,86 mmoles, 1,0 equiv, TFA) en DMF (55 ml) se añadió HATU (6,36 g, 16,72 mmoles, 1,3 equiv) y DIPEA (11,20 ml, 64,32 mmoles, 5,0 equiv). Después de 0,5 h, se añadió 2-(piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (4,11 g, 12,86 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se agitó durante 3 h, momento en el que se filtró y la torta sólida se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado como un sólido blanco (7,5 g, 89 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{32}H_{47}N_9O_6$: 654,37; observado 654,4.

Etapa 2: **Síntesis de ácido 2-(4-(2-(3-(4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

A una disolución de 2-(4-(3-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)propanoil)piperazin-1-il)-7, 8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (7,2 g, 11,01 mmoles, 1,0 equiv) en THF (72 ml), EtOH (36 ml) y H_2O (36 ml) se añadió LiOH•H_2O (1,85 g, 44,05 mmoles, 4,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, momento en el que la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para retirar el THF y el EtOH. La fase acuosa se neutralizó a pH = 7 con HCl 1 N, y entonces se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (30 % de MeCN/H_2O) dio el producto deseado como un sólido blanco (3,85 g, 54 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{30}H_{43}N_9O_6$: 626,34; observado 626,3.

Elemento estructural AS. Ácido 2-(4-(2-(2-(3-(4-(5-((di-*terc*-butoxicarbonilamino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxo-propoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



***Etapa 1*: Síntesis de ácido 3-(2-(2-(4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1il)etoxi)etoxi)propanoico**

Una disolución de 2-(4-(2-(2-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (4 g, 8,84 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (12,29 ml, 166,00 mmoles, 18,8 equiv) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→720 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado como un aceite marrón (4,35 g, 95 % de rendimiento, sal de TFA).

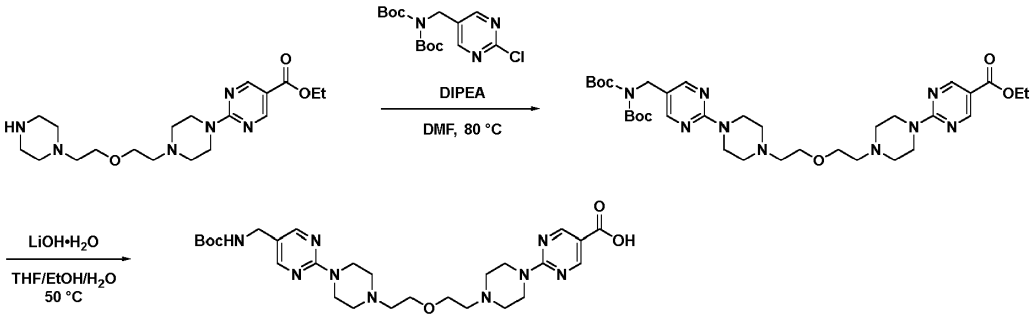
***Etapa 2:* Síntesis de 2-(4-(2-(2-(3-(4-(5-((bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

A una disolución de ácido 3-(2-(2-(4-(5-etoxicarbonilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etoxi)propanoico (3,8 g, 7,44 mmoles, 1,0 equiv, TFA) en DCM (30 ml) se añadió HATU (4,25 g, 11,17 mmoles, 1,5 equiv) y DIPEA (6,48 ml, 37,22 mmoles, 5,0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y entonces se añadió *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-((2-piperazin-lilpirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,93 g, 7,44 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, momento en el que la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→20 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado como un aceite marrón (4,14 g, 70 % de rendimiento).

***Etapa 3:* Síntesis de ácido 2-(4-(2-(2-(3-(4-(5-((di-*terc*-butoxicarbonilamino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxo-propoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

A una disolución de 2-(4-(2-(2-(3-(4-(5-((bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxo-propoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,4 g, 1,81 mmoles, 1,0 equiv) en THF (28 ml), EtOH (14 ml) y H_2O (14 ml) se añadió LiOH•H_2O (304,44 mg, 7,25 mmoles, 4,0 equiv). La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 min, momento en el que la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (10→40 % de MeCN/H_2O) dio el producto deseado como un sólido amarillo (500 mg, 43 % de rendimiento).

Elemento estructural AT. Ácido 2-{4-[2-(2-{4-[5-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino)metil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}etoxi)etil]piperazin-1-il}pirimidin-5-carboxílico.



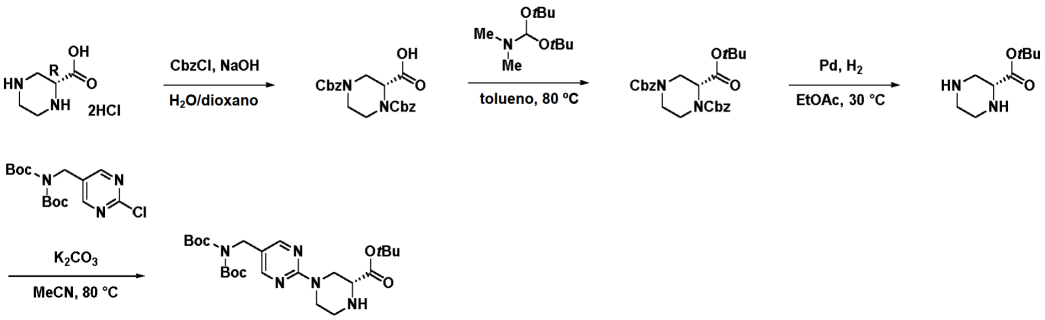
***Etapa 1*: Síntesis de *2-(4-(2-(2-(4-(5-(((*di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo**

A una disolución de clorhidrato de 2-(4-(2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (7,3 g, 13,56 mmoles, 1,0 equiv, 4HCl) en DMF (75 ml) se añadió DIPEA (14,17 ml, 81,36 mmoles, 6,0 equiv) y *terc-butil*-N-*terc*-butoxicarbonil-N-[(2-cloropirimidin-5-il)metil]carbamato (5,59 g, 16,27 mmoles, 1,2 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O (300 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl sat. (4 × 80 ml) y salmuera (150 ml), se secaron, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0 %→17 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado (7,7 g, 81,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{34}H_{53}N_9O_7$: 722,40; observado 722,4.

***Etapa 2:* Síntesis de ácido 2-(4-(2-(2-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

A una disolución de 2-(4-(2-(2-(4-(5-(((di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (7,7 g, 11,00 mmoles, 1,0 equiv) en THF (80 ml), EtOH (20 ml) y H_2O (40 ml) se añadió LiOH•H_2O (2,31 g, 55,01 mmoles, 5,0 equiv). La mezcla se agitó a 50 °C durante 26 h. La mezcla se concentró entonces a presión reducida para retirar el THF y el EtOH. La fase acuosa se neutralizó con HCl 0,5 N y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el producto deseado (4,67 g, 74,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M - H] calculado para $C_{27}H_{41}N_9O_5$: 570,31; observado 570,3.

Elemento estructural AU. 4-(5-(((*terc*-Butoxicarbonil-N-terc-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-2-carboxilato de *(R)-terc*-butilo.



***Etapa 1*: Síntesis de ácido (R)-1,4-bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-carboxílico**

A dos lotes separados que contenían una disolución de ácido (2*R*)-piperazin-2-carboxílico (70 g, 344,71 mmoles, 1 equiv, 2HCl) en H_2O (700 ml) y dioxano (1120 ml) se añadió 50 % de NaOH ac. hasta que pH = 11. Se añadió cloroformiato de bencilo (156,82 ml, 1,10 moles, 3,2 equiv) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se añadió H_2O (1200 ml). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3 × 1000 ml), se ajustó a pH = 2 con HCl conc. y luego se extrajo con EtOAc (2 × 1000 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto deseado (280 g, 86 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_6$: 399,16; observado 399,0.

***Etapa 2:* Síntesis de piperazin-1,2,4-tricarboxilato de (*R*)-1,4-dibencil-2-*terc*-butilo**

A una disolución de ácido (*R*)-1,4-bis((benciloxi)carbonil)piperazin-2-carboxílico (70 g, 175,70 mmoles, 1,0 equiv) en tolueno (700 ml) a 80 °C se añadió 1,1-di-*terc*-butoxi-*N,N*-dimetil-metanamina (80,04 ml, 333,83 mmoles, 1,9 equiv). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, momento en el que se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre

EtOAc (300 ml) y H_2O (500 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 500 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→25 de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado como un sólido blanco (50 g, 57 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{25}H_{30}N_2O_6$: 477,20; observado 476,9.

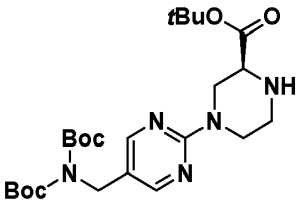
Etapa 3: **Síntesis de piperazin-2-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**

A una disolución de piperazin-1,2,4-tricarboxilato de (*R*)-1,4-dibencil-2-terc-butilo (50 g, 110,01 mmoles, 1 equiv) en EtOAc (20 ml) se añadió Pd/C (15 g, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó a presión reducida y se purgó con H_2 tres veces. La suspensión se agitó bajo H_2 (30 psi) a 30 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró entonces, el residuo se lavó con MeOH (5 × 200 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado como un aceite amarillo (17 g, 81 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_9H_{18}N_2O_2$: 187,15; observado 187,1.

Etapa 4: **Síntesis de 4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil-*N*-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-2-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**

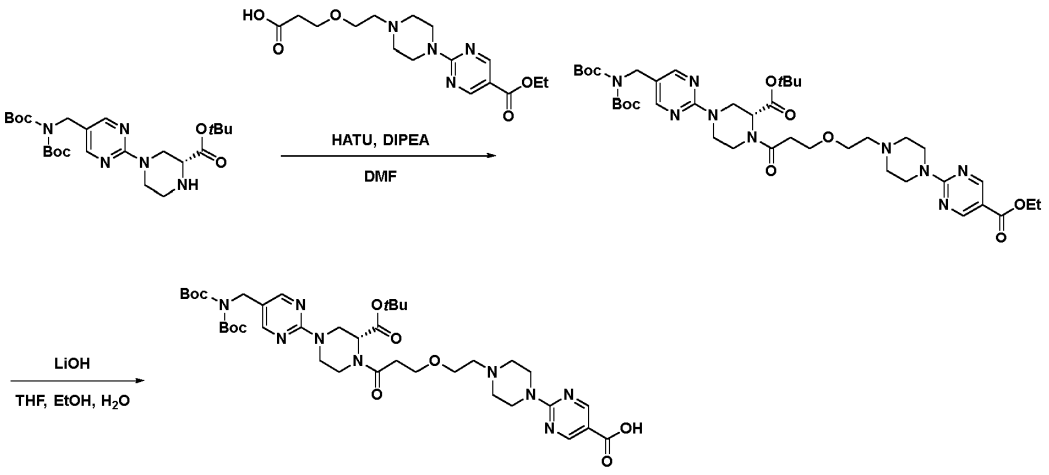
A una suspensión de piperazin-2-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (8 g, 23,27 mmoles, 1,0 equiv) y ((2-cloropirimidin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butil-*N*-terc-butoxicarbonilo (5,20 g, 27,92 mmoles, 1,2 equiv) en MeCN (100 ml) se añadió K_2CO_3 (6,43 g, 46,54 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 12 h, momento en el que se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→100 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado como un sólido amarillo (9,2 g, 73 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{24}H_{39}N_5O_6$:494,30; observado 494,1.

Elemento estructural AV. 4-(5-(((*terc*-Butoxicarbonil-N-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-2-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo.



Este elemento estructural se prepara por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural AU utilizando ácido (2*S*)-piperazin-2-carboxílico.

Elemento estructural AW. Ácido (*R*)-2-(4-(2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil-*N*-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



Etapa 1: **Síntesis de 2-(4-(2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil-*N*-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de (*R*)-etilo**

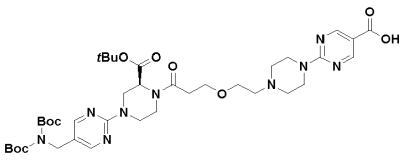
A una disolución de 4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil-*N*-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-2-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (5,3 g, 11,36 mmoles, 1,0 equiv, TFA) en DCM (80 ml) se añadió HATU (6,48 g, 17,05 mmoles,

1,5 equiv) y DIPEA (7,92 ml, 45,45 mmoles, 4,0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y entonces se añadió (2*R*)-4-(5-((bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-2-carboxilato de *terc*-butilo (5,61 g, 11,36 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h, momento en el que se añadió NH_4Cl sat. (80 ml). La fase orgánica se lavó con NH_4Cl sat. (5 × 80 ml), se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→9 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado como un sólido amarillo (8,4 g, 85 % de rendimiento).

Etapa 2: **Síntesis de ácido (*R*)-2-(4-(2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil-*N*-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

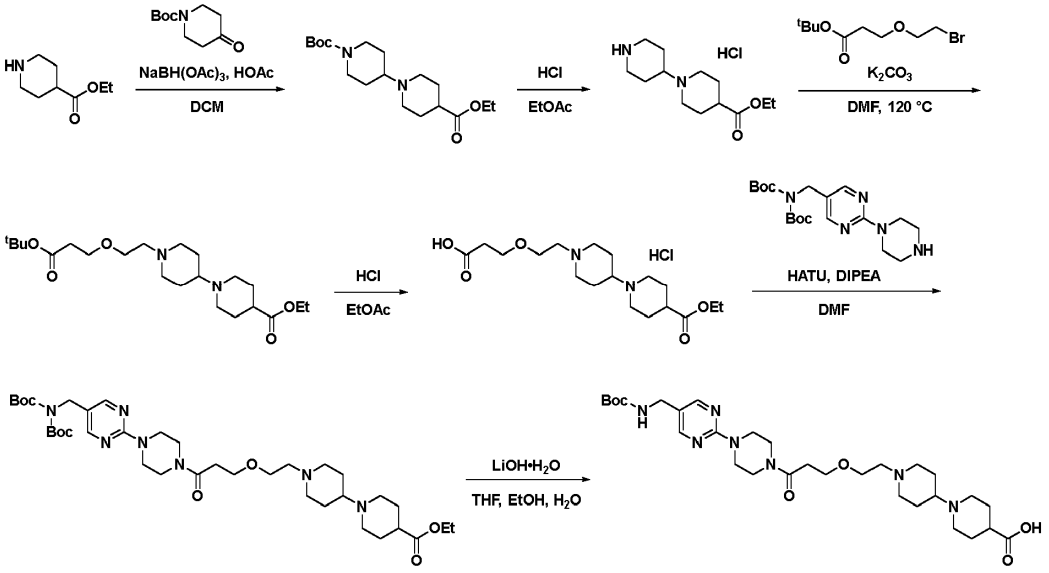
A dos lotes separados que contenían una disolución una disolución de 2-(4-(2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil-*N*-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de (*R*)-etilo (3,4 g, 4,11 mmoles, 1,0 equiv) en THF (16 ml), EtOH (8 ml) y H_2O (8 ml) se añadió $LiOH•H_2O$ (344,61 mg, 8,21 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Las dos mezclas de reacción se combinaron entonces y se ajustaron a pH = 7 con HCl 1 N. La disolución se concentró a presión reducida para retirar el THF y el EtOH. La disolución se filtró entonces, y el sólido resultante se purificó por cromatografía de fase inversa proporcionando el producto deseado como un sólido blanco (4 g, 59 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{38}H_{57}N_9O_{10}$: 800,43; observado 800,3.

Elemento estructural AX. Ácido (*S*)-2-(4-(2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil-*N*-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



Este elemento estructural se prepara a partir del Elemento estructural AV por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural AW.

Elemento estructural AY. Ácido 1'-(2-(3-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)-[1,4'-bipiperidina]-4-carboxílico.



***Etapa 1*: Síntesis de 4-etil[1,4'-bipiperidin]-1',4-dicarboxilato de 1'-*terc*-butilo**

A una disolución de piperidin-4-carboxilato de etilo (30 g, 150,57 mmoles, 1,0 equiv) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (23,67 g, 150,57 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (300 ml) se añadió HOAc (6,00 ml, 104,95 mmoles, 0,7 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se añadió $NaBH(OAc)_3$ (63,82 g, 301,13 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla se agitó durante 16 h, momento en el que se añadió H_2O (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (8→100 de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado como un aceite amarillo (30 g, 59 % de rendimiento).

Etapa 2: **Síntesis de [1,4'-bipiperidin]-4-carboxilato de etilo**

A una disolución de HCl en EtOAc (200 ml) se añadió 4-etil[1,4'-bipiperidin]-1',4-dicarboxilato de 1'-*terc*-butilo (20 g, 58,74 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró entonces a presión reducida proporcionando el producto en bruto deseado como un sólido blanco (15 g, sal de HCl).

Etapa 3: **Síntesis de 1'-(2-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropoxi)etil)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxilato de etilo**

A una disolución de 3-(2-bromoetoxi)propanoato de terc-butilo (6,46 g, 25,54 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (240 ml) se añadió K_2CO_3 (10,59 g, 76,61 mmoles, 3,0 equiv) y [1,4'-bipiperidina]-4-carboxilato de etilo (8 g, 25,54 mmoles, 1,0 equiv, 2HCl). La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h, momento en el que la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró la torta de filtración, se lavó con H_2O (20 ml), y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→11 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado como un aceite amarillo (6,6 g, 63 % de rendimiento).

Etapa 4: **Síntesis de ácido 3-(2-(4-(etoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)etoxi)propanoico**

A la disolución de HCl en EtOAc (70 ml) se añadió 1'-(2-(3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropoxi)etil)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxilato de etilo (6,6 g, 16,00 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, momento en el que la reacción se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado como un sólido blanco (6,5 g, 95 % de rendimiento, 2HCl).

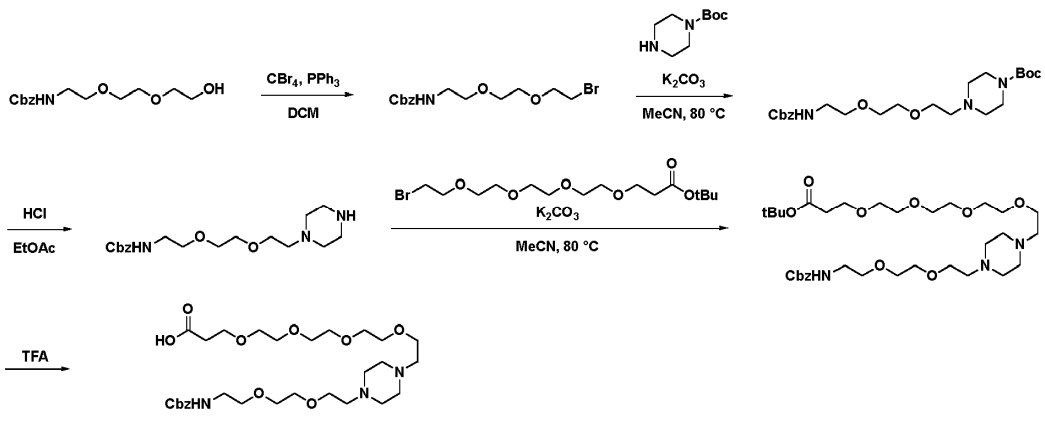
Etapa 5: **Síntesis de 1'-(2-(3-(4-(5-(((*N,N*-di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxilato de etilo**

A una disolución de *terc*-butil-*terc*-butoxicarbonil((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato (2,49 g, 6,33 mmoles, 1,5 equiv) en DMF (40 ml) se añadió DIPEA (9,74 ml, 55,89 mmoles, 6,0 equiv) y HATU (5,31 g, 13,97 mmoles, 1,5 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y entonces se añadió ácido 3-(2-(4-(etoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)etoxi)propanoico (4 g, 9,32 mmoles, 1,0 equiv, 2HCl). La mezcla se agitó a durante 1,5 h, momento en el que se añadieron H_2O (5 ml) y EtOAc (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el producto deseado como un aceite marrón (1,6 g, 23 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{37}H_{61}N_7O_8$: 732,47; observado 732,6.

Etapa 6: **Síntesis de ácido 1'-(2-(3-(4-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)-[1,4'-bipiperidina]-4-carboxílico**

A una disolución de 1'-(2-(3-(4-(5-(((*N,N*-di-*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-oxopropoxi)etil)-[1,4'-bipiperidin]-4-carboxilato de etilo (1,4 g, 1,91 mmoles, 1,0 equiv) en THF (7,5 ml), EtOH (3,8 ml) y H_2O (3,8 ml) se añadió $LiOH•H_2O$ (321,07 mg, 7,65 mmoles, 4,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el que la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (5→38 % de MeCN/H_2O) dio el producto deseado como un sólido amarillo (325 mg, 22 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{30}H_{49}N_7O_6$: 604,38; observado 604,3.

Elemento estructural AZ. Ácido 1-(4-{2-[2-(2-{[(benciloxi)carbonil]amino}etoxi)etoxi]etil}piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico.



***Etapa 1*: Síntesis de (2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo**

A una disolución de (2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo (10 g, 35,30 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (300 ml) a 0 °C se añadió PPh_3 (13,79 g, 52,59 mmoles, 1,49 equiv) y CBr_4 (17,44 g, 52,59 mmoles, 1,49 equiv). Entonces la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Entonces se filtró la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (1 %→25 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto deseado (10,8 g, 88,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

***Etapa 2:* Síntesis de 4-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de (2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo (10,8 g, 31,19 mmoles, 1,0 equiv) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,81 g, 31,19 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (100 ml) se añadió K_2CO_3 (4,31 g, 31,19 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Entonces se filtró la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0 %→50 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado (13,1 g, 93,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

***Etapa 3:* Síntesis de (2-(2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo**

Una disolución de 4-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,64 g, 12,49 mmoles, 1,0 equiv) en HCl/EtOAc (50 ml, 4 M) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida proporcionando el producto deseado (5,23 g, en bruto, HCl sal) como un aceite amarillo.

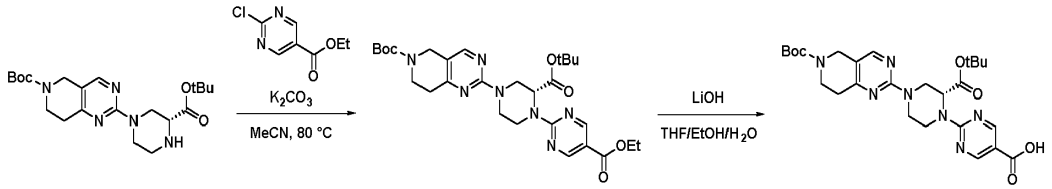
***Etapa 4:* Síntesis de 1-(4-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *terc*-butilo**

A una disolución de (2-(2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo (13,3 g, 31,34 mmoles, 1,0 equiv, 2HCl) y 1-bromo-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *terc*-butilo en MeCN (150 ml) se añadió K_2CO_3 (21,66 g, 156,71 mmoles, 5,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Entonces se filtró la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (1 %→17 % de MeOH/DCM) dio el producto deseado (5,4 g, 26,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

***Etapa 5:* Síntesis de ácido 1-(4-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico**

Una disolución de 1-(4-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *terc*-butilo (2,4 g, 3,66 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida proporcionando el producto deseado (3,03 g, sal de TFA) como un aceite amarillo.

Elemento estructural BA. Ácido (R)-2-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



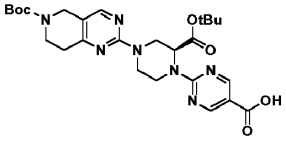
***Etapa 1*: Síntesis de 2-(3-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**

A dos lotes separados realizados en paralelo que contenía cada uno una disolución de 2-(3-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (6 g, 14,30 mmoles, 1,0 equiv) y K_2CO_3 (3,95 g, 28,60 mmoles, 2,0 equiv) en MeCN (80 ml) se añadió 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (3,20 g, 17,16 mmoles, 1,2 equiv). Las mezclas de reacción se agitaron a 80 °C durante 12 h. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se filtraron, el residuo se lavó con EtOAc (3 × 50 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0 %→17 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado (15 g, 91,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{28}H_{39}N_7O_6$: 570,31; observado 570,1.

***Etapa 2:* Síntesis de ácido (*R*)-2-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(6-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico**

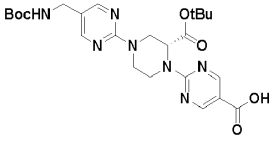
A una disolución de 2-(3-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (15 g, 26,33 mmoles, 1,0 equiv) en THF (80 ml), EtOH (40 ml) y H_2O (40 ml) se añadió LiOH●H_2O (2,21 g, 52,66 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se ajustó entonces a pH=6 con HCl 1 N. La suspensión resultante se filtró, y la torta sólida se secó a presión reducida proporcionando el producto deseado (10,87 g, 75,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{26}H_{35}N_7O_6$: 542,27; observado 542,1.

Elemento estructural BB. Ácido (*S*)-2-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxílico.



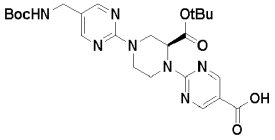
Este elemento estructural se prepara a partir del Elemento estructural AA por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural BA.

Elemento estructural BC. Ácido 2-[(2*R*)-2-[(*terc*-butoxi)carbonil]-4-[5-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico.



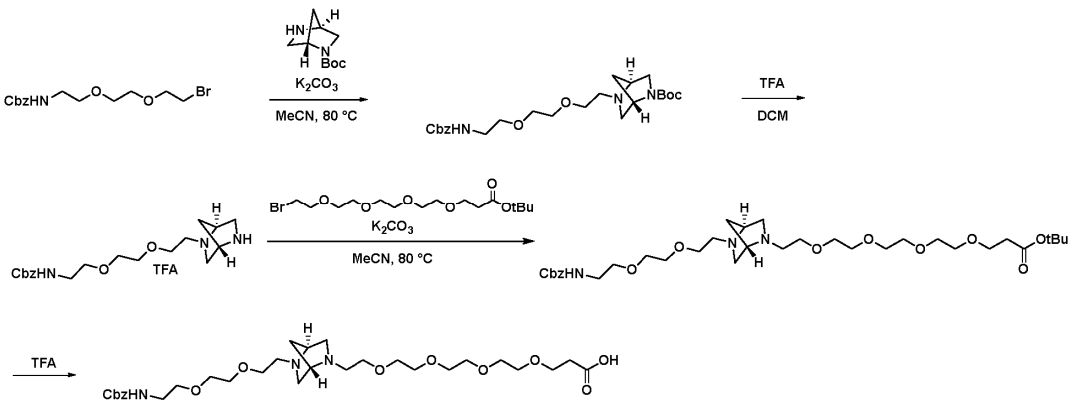
Este elemento estructural se prepara a partir del Elemento estructural AU por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural BA.

Elemento estructural BD. Ácido 2-[(2*S*)-2-[(*terc*-butoxi)carbonil]-4-[5-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico.



Este elemento estructural se prepara a partir del Elemento estructural AV por un proceso similar a aquél para el Elemento estructural BA.

Elemento estructural BE. 15-(6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-1-((1*S*,4*S*)-5-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-ona.



Etapa 1: **Síntesis de 5-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1*S*,4*S*)-*terc*-butilo**

A una disolución de 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1*S*,4*S*)-*terc*-butilo (2,85 g, 14,37 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (50 ml) se añadió K_2CO_3 (3,97 g, 28,75 mmoles, 2,0 equiv) y (2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo (4,98 g, 14,37 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. Entonces se filtró la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→710 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado (6,2 g, 93,0 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{24}H_{37}N_3O_6$: 464,27; observado 464,2.

Etapa 2: **Síntesis de (2-(2-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo**

A una disolución de 5-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1*S*,4*S*)-*terc*-butilo (6,2 g, 13,37 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (60 ml) se añadió TFA (20,7 ml, 279,12 mmoles, 20,9 equiv). La reacción se agitó durante 2 h, momento en el que la mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C proporcionando el producto en bruto deseado (10,5 g, 4TFA) como un aceite marrón claro, que se usó la siguiente etapa directamente. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{19}H_{29}N_3O_4$: 364,22; observado 364,2.

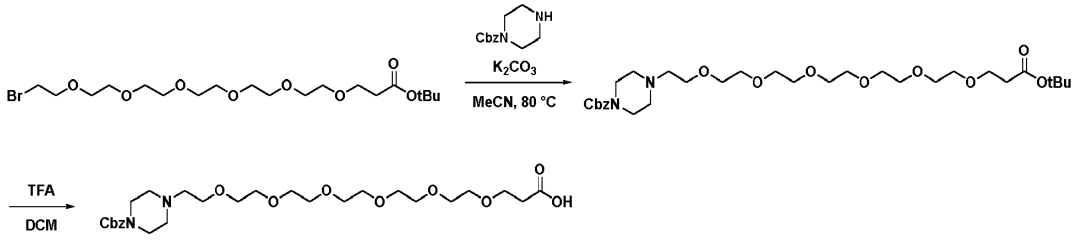
Etapa 3: **Síntesis de 1-((1*S*,4*S*)-5-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *terc*-butilo**

A una disolución de (2-(2-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi)etoxi)etil)carbamato de bencilo (5 g, 6,10 mmoles, 1,0 equiv, 4TFA) en MeCN (80 ml) se añadió K_2CO_3 (5,06 g, 36,61 mmoles, 6,0 equiv) y 1-bromo-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *terc*-butilo (2,35 g, 6,10 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. Entonces se filtró la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→15 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado (5,2 g, 92,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] calculado para $C_{34}H_{57}N_3O_{10}$: 668,4; observado 668,4.

Etapa 4: **Síntesis de ácido 1-((1*S*,4*S*)-5-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico**

Una disolución de 1-((1*S*,4*S*)-5-(3-oxo-1-fenil-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *terc*-butilo (5,2 g, 5,66 mmoles, 1,0 equiv) en TFA (47,3 ml, 638,27 mmoles, 112,75 equiv) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se concentró la mezcla a presión reducida a 45 °C. La purificación por cromatografía de fase inversa (2→35 % de MeCN/H_2O (0,05 % de NH_4OH)) dio el producto deseado (1,88 g, 54,3 % de rendimiento) como un aceite marrón claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{30}H_{49}N_3O_{10}$: 612,34; observado 612,3.

Elemento estructural BF. 21-(6-((4-Amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-1-(piperazin-1-il)-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-ona.



Etapa 1: **Síntesis de 4-(23,23-dimetil-21-oxo-3,6,9,12,15,18,22-heptaoxatetracosil)piperazin-1-carboxilato de bencilo**

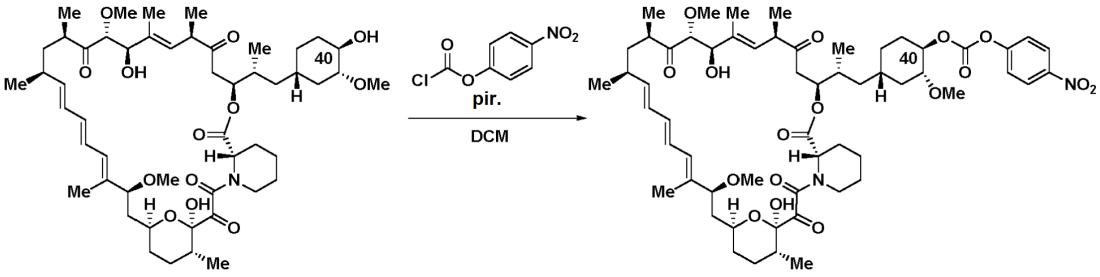
A una disolución de 1-bromo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-oato de *terc*-butilo (5 g, 10,56 mmoles, 1,0 equiv) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,62 ml, 11,62 mmoles, 1,1 equiv, HCl) en MeCN (50 ml) se añadió K_2CO_3 (4,38 g, 31,69 mmoles, 3,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 10 h. Entonces se filtró la mezcla, la torta sólida se lavó con EtOAc (3 × 3 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→10 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado (4 g, 61,8 % de rendimiento) como un líquido rojo.

Etapa 2: **Síntesis de ácido 1-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-1-oico**

A una disolución de 4-(23,23-dimetil-21-oxo-3,6,9,12,15,18,22-heptaoxatetracosil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,8 g, 2,94 mmoles, 1,0 equiv) en DCM(10 ml) se añadió TFA (10 ml). La disolución se agitó durante 0,5 h. La disolución se concentró entonces a presión reducida. Al residuo se añadió DCM (30 ml) y entonces la disolución se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado (1,6 g, 2,87 mmoles, TFA) como un líquido rojo.

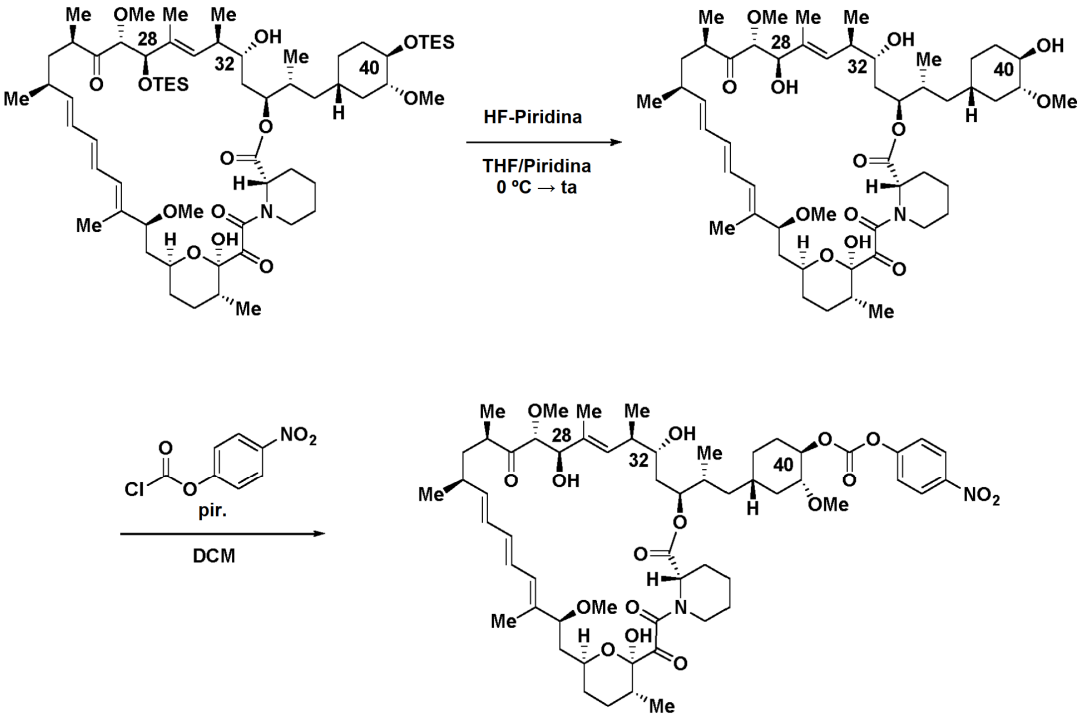
Preparación de monómeros de rapamicina.

Monómero 1. 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina.



A una disolución de rapamicina (30,10 g, 32,92 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (148,9 ml) se añadió piridina (29,6 ml, 367 mmoles, 11,1 equiv). La disolución se enfrió hasta -78 °C y entonces se añadió cloroformiato de *p*-nitrofenilo (12,48 g, 61,92 mmoles, 1,9 equiv). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió entonces DCM y la disolución se vertió entonces en H_2O. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→50 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el producto (23,1 g, 59,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{58}H_{82}N_2O_{17}$: 1101,55; observado 1101,6.

Monómero 2. 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina.



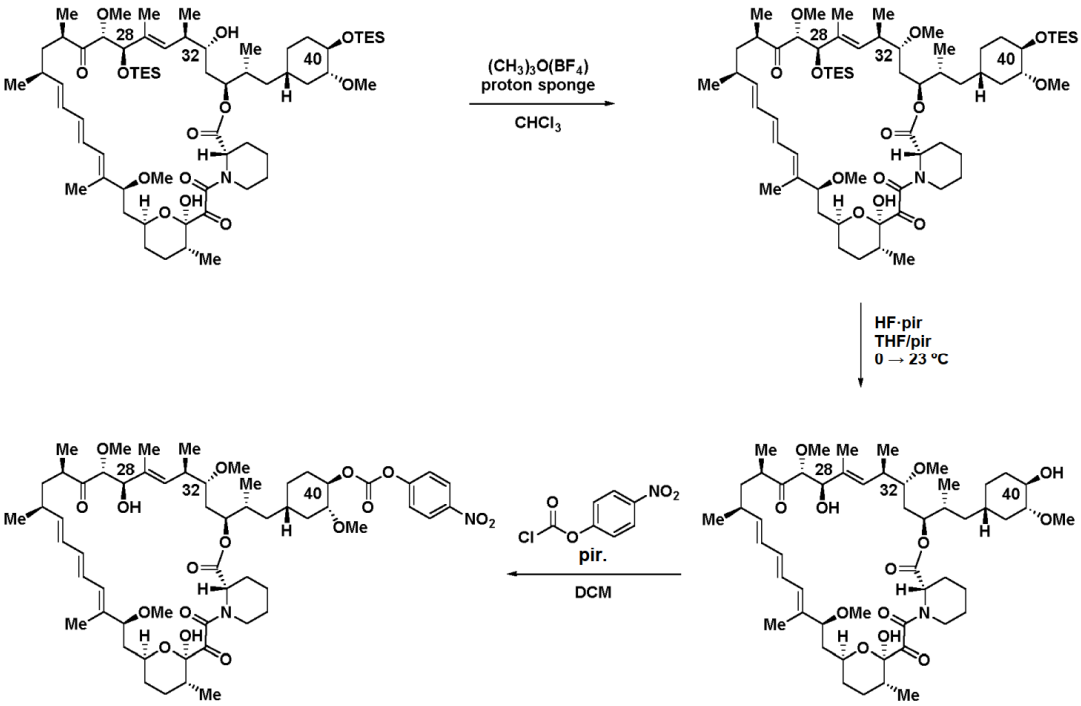
***Etapa 1*: Síntesis de 32(*R*)-hidroxi rapamicina**

Una disolución de 32(*R*)-hidroxi-28,40-bistrietilsilil rapamicina (3,64 g, 3,18 mmoles, 1 equiv) en THF (41,8 ml) se trató con piridina (20,8 ml, 258 mmoles, 81 equiv) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. La disolución se trató gota a gota con 70 % de HF-piridina (4,60 ml, 159 mmoles, 50 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente. Después de 5 h, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió cuidadosamente una disolución sat. helada de $NaHCO_3$ (400 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml) y las fases orgánicas se lavaron con porciones de 75 ml de H_2O, disolución sat. de $NaHCO_3$ y salmuera. La disolución orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró dando un aceite amarillo claro que produjo una espuma rígida a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (20→40 % de acetona/hexanos) dando el producto deseado como un sólido amorfo blanco (1,66 g, 57 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{51}H_{81}NO_{13}$: 938,56; observado 938,7; *m/z:* [M - H] calculado para $C_{51}H_{81}NO_{13}$: 914,56; observado 914,7.

***Etapa 2:* Síntesis de 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina**

A una suspensión de tamices moleculares en polvo de 4Å (6,0 g) en DCM (130 ml) se añadió 32(*R*)-hidroxi rapamicina (6,00 g, 6,55 mmoles, 1,0 equiv). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 min, se añadió piridina (5,99 ml, 74,0 mmoles, 11,3 equiv). La suspensión se enfrió hasta -15 °C y entonces se añadió 4-nitrofenilcloroformiato (1,78 g, 8,84 mmoles, 1,4 equiv). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 2 h y entonces se filtró y la almohadilla de filtro se lavó con DCM (140 ml). El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ sat. (130 ml), H_2O (130 ml) y salmuera (130 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (20→50 % de EtOAc/hexanos) dando el producto (4,44 g, 63 % de rendimiento) como una espuma rígida blanquecina. LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{58}H_{84}N_2O_{17}$: 1103,57; observado 1103,5.

Monómero 3. 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina.



***Etapa 1*: Síntesis de 32(*R*)-metoxi-28,40-bistrietilsilil rapamicina**

A una disolución con agitación de 32(*R*)-hidroxi-28,40-bistrietilsilil rapamicina (3,83 g, 3,34 mmoles, 1,0 equiv) en cloroformo (95,8 ml) se añadió Proton Sponge® (7,17 g, 33,5 mmoles, 10,0 equiv) junto con tamices moleculares de 4 Å recién secados (4 g). La disolución se agitó durante 1 h antes de la adición de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (4,95 g, 33,5 mmoles, 10,0 equiv, se secó calentando a presión reducida a 50 °C durante 1 h antes de uso) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, y entonces la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 M (2×), disolución acuosa sat. de $NaHCO_3$, luego se secó y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10→20 % de EtOAc/hexanos) dio el producto deseado como un aceite amarillo que estuvo contaminado con 3 % en peso de Proton Sponge®. El residuo se recogió en MTBE y se lavó con HCl acuoso 1 M, disolución acuosa sat. de $NaHCO_3$, se secó y luego se concentró a presión reducida proporcionando una espuma amarilla (3,15 g, 81,2 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M - TES + H_2O] calculado para $C_{64}H_{111}NO_{13}Si_2$: 1061,68; observado 1061,9.

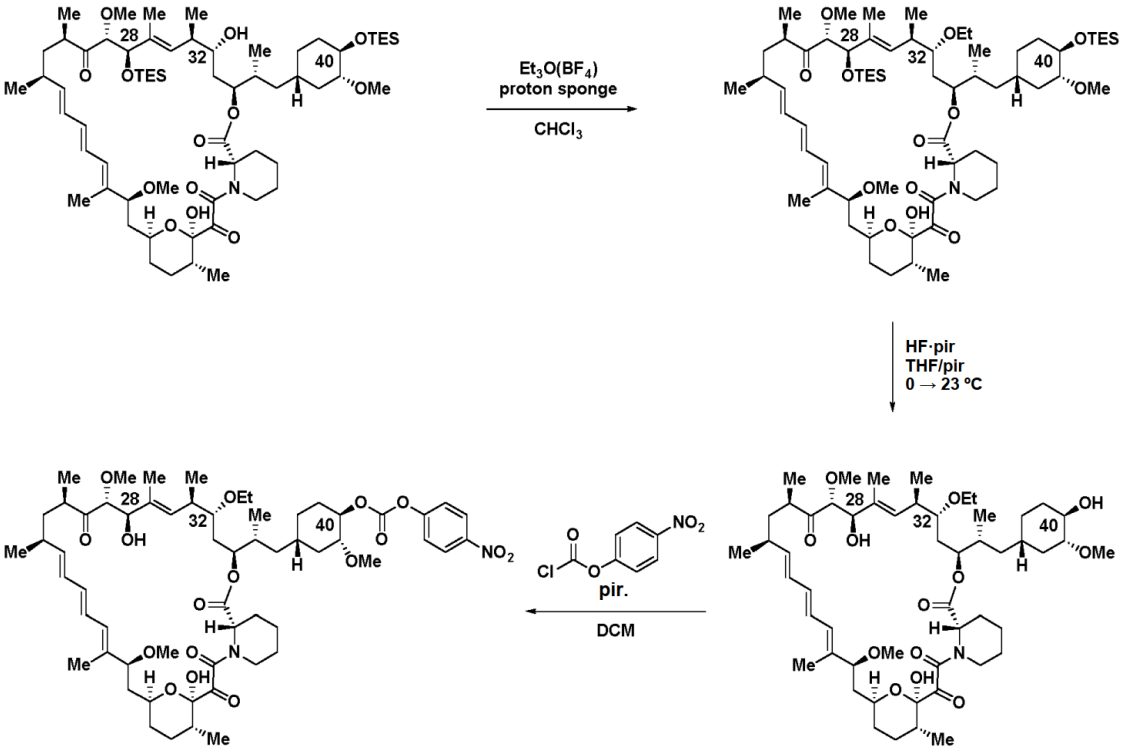
***Etapa 2:* Síntesis de 32(*R*)-metoxi rapamicina**

A una disolución con agitación de 32(*R*)-metoxi-28,40-bistrietilsilil rapamicina (1,11 g, 0,958 mmoles, 1,0 equiv) en THF (12,6 ml) y piridina (6,30 ml) en un vial de plástico se añadió 70 % de HF-piridina (2,22 ml, 76,6 mmoles, 80,0 equiv) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min antes de calentarse hasta temperatura ambiente durante 3 h, cuando la HPLC mostró el consumo completo de material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se vertió lentamente en helado disolución acuosa sat. de $NaHCO_3$ (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa sat. de $NaHCO_3$, salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo amarillo se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió gota a gota a H_2O (50 ml) produciendo un precipitado blanco. Después de agitar durante 15 min, la suspensión se filtró sobre un embudo de porosidad media y la torta se lavó con H_2O (2×). Entonces se disolvieron los sólidos en MeCN (50 ml) y se liofilizaron durante la noche proporcionando el producto como un sólido blanco (780 mg, 87 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{52}H_{83}NO_{13}$: 952,58; observado 952,4.

Etapa 3: **Síntesis de 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina**

A una disolución de 32(*R*)-metoxi rapamicina (4,50 g, 4,84 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (180 ml) se añadió tamices moleculares en polvo de 4Å (6,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y entonces se añadió piridina (3,91 ml, 48,4 mmoles, 10 equiv). La mezcla se enfrió hasta -10 °C y se añadió 4-nitrofenilcloroformiato (0,990 g, 4,91 mmoles, 1,0 equiv) en una porción. La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y después de 3 h la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió 4-nitrofenilcloroformiato (250 mg, 1,24 mmoles, 0,3 equiv). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y después de 1 h la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con DCM (140 ml). El filtrado se lavó con H_2O (120 ml) y $NaHCO_3$ sat. (2 × 120 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (20→50 % de EtOAc/hex) dando una espuma blanca rígida. El material se recogió en MeCN, tiempo durante el cual se formó un sólido blanco. El sólido se filtró, se lavó con MeCN adicional y se dejó secar al aire proporcionando el producto (4,51 g, 85 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* [M + Na] calculado para $C_{59}H_{86}N_2O_{17}$: 1117,58; observado 1117,6.

Monómeros 4. 32(*R*)-etoxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina.



Etapa 1**: Síntesis de 32(*R*)-etoxi-28,40-bistrietilsilil rapamicina**

Una disolución de 32(*R*)-hidroxi-28,40-bistrietilsilil rapamicina (773 mg, 0,675 mmoles, 1,0 equiv) en cloroformo (19 ml) se trató con *N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalenodiamina (1,85 g, 8,63 mmoles, 12,8 equiv) junto con tamices moleculares de 4Å recién secado. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se trató con tetrafluoroborato de trietiloxonio (1,51 g, 7,95 mmoles, 11,8 equiv) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, momento en el que la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite, lavando la almohadilla de filtro con DCM adicional. Los filtrados combinados se lavaron dos veces con HCl 1 M, una vez con disolución saturada de $NaHCO_3$ y se secaron sobre Na_2SO_4. La disolución se filtró y se concentró a un residuo. El residuo en bruto se trató con MTBE y se filtró para retirar el material insoluble polar. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (5→25 % de EtOAc/hex) proporcionando el producto como una espuma (516 mg, 65 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{65}H_{113}NO_{13}Si_2$ 1194,77; observado 1194,6.

Etapa 2: **Síntesis de 32(*R*)-etoxi rapamicina**

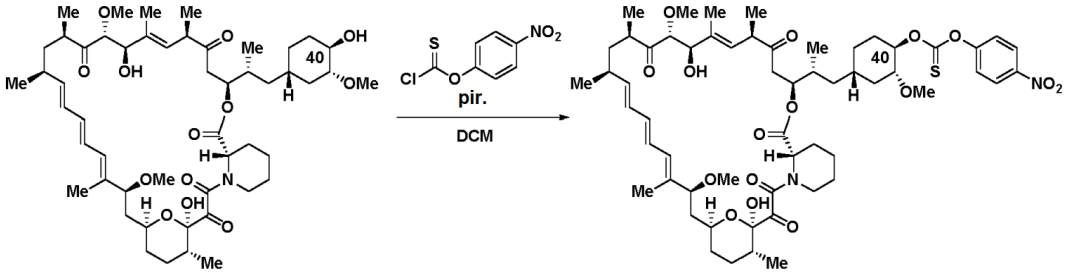
A una disolución de 32(*R*)-etoxietoxi-28,40-bistrietilsilil rapamicina (131 mg, 0,112 mmoles, 1,0 equiv) en THF (1,3 ml) a 0 °C se añadió piridina (271 µl, 3,35 mmoles, 3,4 equiv), seguido de 70 % de HF-piridina (51 µl, 1,8 mmoles, 1,8 equiv). Se tapó el matraz de reacción y se guardó en el frigorífico durante 3 días, momento en el que la mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado frío (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (2 × 20 ml), disolución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y salmuera. La disolución se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en MeOH (1,5 ml) y se añadió gota a

gota a H_2O (20 ml). Los sólidos se filtraron y se lavaron con H_2O adicional proporcionando el producto (53 mg, 51 % de rendimiento) como un polvo blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{53}H_{85}NO_{13}$: 966,59; observado 966,5.

Etapa 3: **Síntesis de 32(*R*)-etoxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina**

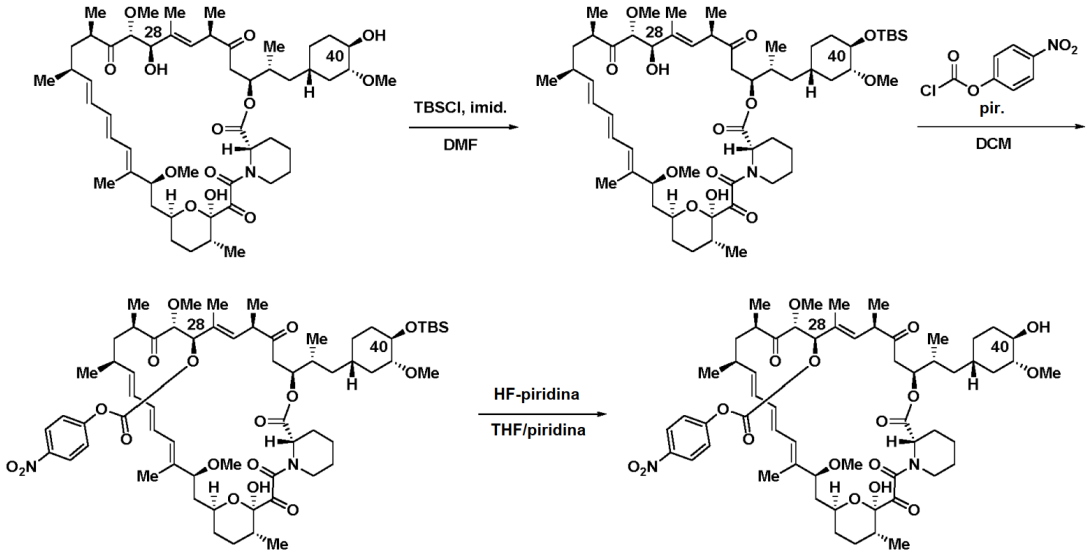
A una disolución 0,03 M de 32(*R*)-etoxi rapamicina (1,0 equiv) en DCM se añaden tamices moleculares en polvo de 4Å. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h y entonces se añade piridina (10 equiv). La mezcla se enfría hasta -10 °C y se añade 4-nitrofenilcloroformiato (1,0 equiv) en una porción. La reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que se consume la 32(R)-etoxi rapamicina, como se determina por análisis de LCMS. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lava con DCM. El filtrado se lava con H_2O y $NaHCO_3$ sat. Entonces se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida (20→50 % de EtOAc/hex) proporcionando el producto.

Monómero 5. 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)tiocarbonato rapamicina.



A una disolución de rapamicina (4,00 g, 4,38 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (20 ml) a -78 °C se añadió piridina (4,0 ml, 49 mmoles, 11,2 equiv), seguido por una disolución de O-(4-nitrofenil)clorotiocarbonato (1,19 g, 5,47 mmoles, 1,3 equiv) en DCM (8,0 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta -20 °C y se agitó durante 48 h. Entonces se añadió hexano (40 ml) y la suspensión resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (15/25/60 de EtOAc/DCM/hexano, luego 20/25/55 EtOAc/DCM/hexano) proporcionando el producto (3,09 g, 64,4 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{58}H_{82}N_2O_{16}S$: 1117,53; observado 1117,5.

Monómero 6. 28-*O*-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina.



***Etapa 1*: Síntesis de 40-*O*-*terc*-butildimetilsilil rapamicina**

A una disolución de rapamicina (1,00 g, 1,09 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente se añadió imidazol (0,22 g, 3,2 mmoles, 2,9 equiv), seguido de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (0,176 g, 1,17 mmoles, 1,07 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM (100 ml) y se lavó con 20 % de LiCl ac. (3 × 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20→40 % de EtOAc/hexanos) dando el producto (950 mg, 75 % de rendimiento) como un vidrio amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H_2O] calculado para $C_{57}H_{93}NO_{13}Si$: 1045,65; observado 1045,9.

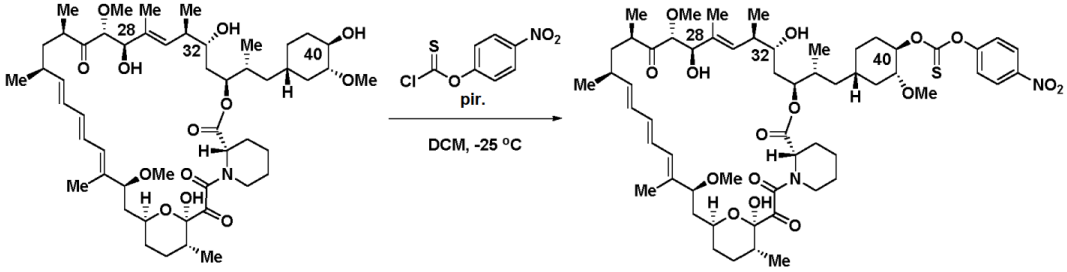
Etapa 2: **Síntesis de 28-*O*-(4-nitrofenoxicarbonil)-40-*O*-(*terc*-butildimetilsilil) rapamicina**

A una disolución de 40-*O*-*terc*-butildimetilsilil rapamicina (0,845 g, 0,822 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se añadió piridina (0,9 ml, 10 mmoles, 12,1 equiv), seguido de cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,373 g, 1,85 mmoles, 2,25 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM (150 ml) y la disolución se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ sat. (20 ml), 10 % de ácido cítrico (2 × 20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (30-7100 % de MeCN/H_2O) dando el producto (930 mg, 95 % de rendimiento) como una espuma amarilla pálida. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{64}H_{96}N_2O_{17}Si$: 1193,66; observado 1193,7.

Etapa 3: **Síntesis de 28-*O*-(4-nitrofenoxicarbonil) rapamicina**

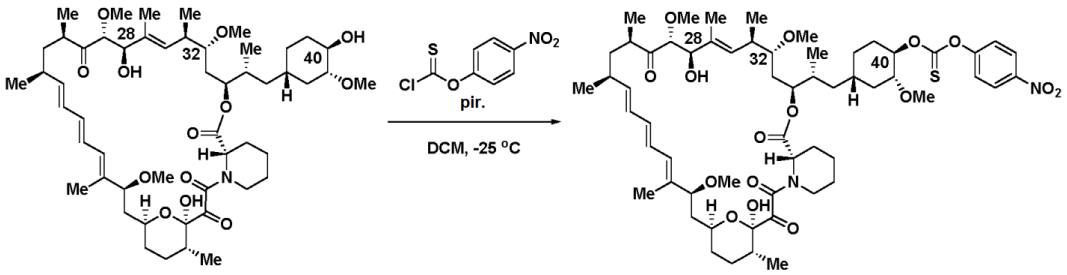
A una disolución de 28-*O*-(4-nitrofenoxicarbonil)-40-*O*-(*terc*-butildimetilsilil)rapamicina (0,930 g, 0,779 mmoles, 1,0 equiv) en THF (10,7 ml) se añadió piridina (3,78 ml, 46,8 mmoles, 60,1 equiv), seguido de la adición gota a gota de 70 % de HF-piridina (0,91 ml, 31,2 mmoles, 40,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Entonces se vertió lentamente la mezcla en $NaHCO_3$ acuosa sat. helado (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ sat. (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (30→100 % de MeCN/H_2O) dando el producto (200 mg, 24 % de rendimiento) como un polvo amarillo pálida. LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{58}H_{82}N_2O_{17}$: 1101,55; observado 1101,3.

Monómero 7. 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-O-(4-nitrofenil)tiocarbonato rapamicina.



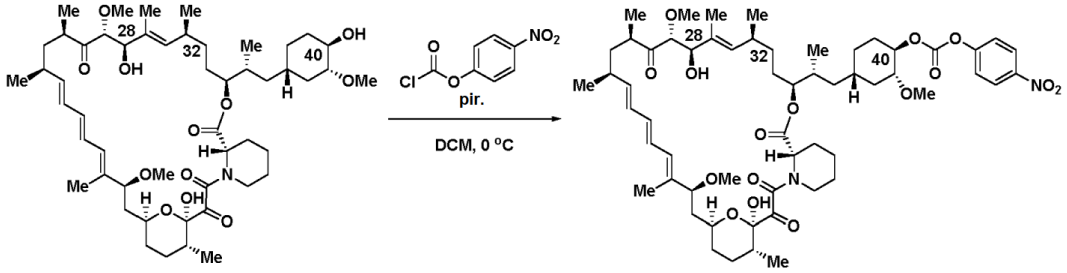
A una disolución de 32(*R*)-hidroxi rapamicina (2,80 g, 3,06 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (28 ml) se añadió piridina (27,6 ml, 34 mmoles, 11 equiv) y tamices moleculares de 4Å secados (2,8 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que la mezcla se enfrió hasta -25 °C y se añadió una disolución de *O*-(4-nitrofenil)clorotioformiato (0,798 g, 3,67 mmoles, 1,2 equiv) en DCM (6 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y después de 21 h se filtró a través de Celite. El filtrado se repartió entre DCM y H_2O y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos) dio el producto deseado como un sólido blanco (2,15 g, 64 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{58}H_{84}N_2O_{16}S$: 1119,54; observado 1120,0.

Monómero 8. 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)tiocarbonato rapamicina.



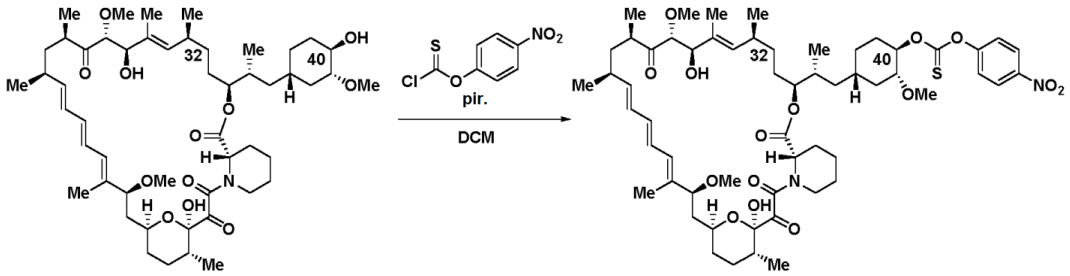
A una disolución de 32(*R*)-metoxi rapamicina (6,69 g, 7,19 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (67 ml) se añadió piridina (6,6 ml, 81 mmoles, 11 equiv) y tamices moleculares de 4Å secados (6,7 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que la mezcla se enfrió hasta -25 °C y se añadió una disolución de *O*-(4-nitrofenil)clorotioformiato (1,88 g, 8,63 mmoles, 1,20 equiv) en DCM (13 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y después de 21 h se filtró a través de Celite. El filtrado se repartió entre DCM y H_2O y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos) dio el producto deseado como un sólido blanco (5,1 g, 64 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{59}H_{86}N_2O_{16}S$: 1133,56; observado 1134,1.

Monómero 9. 32-desoxi 40(*R*)-*O*-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina.



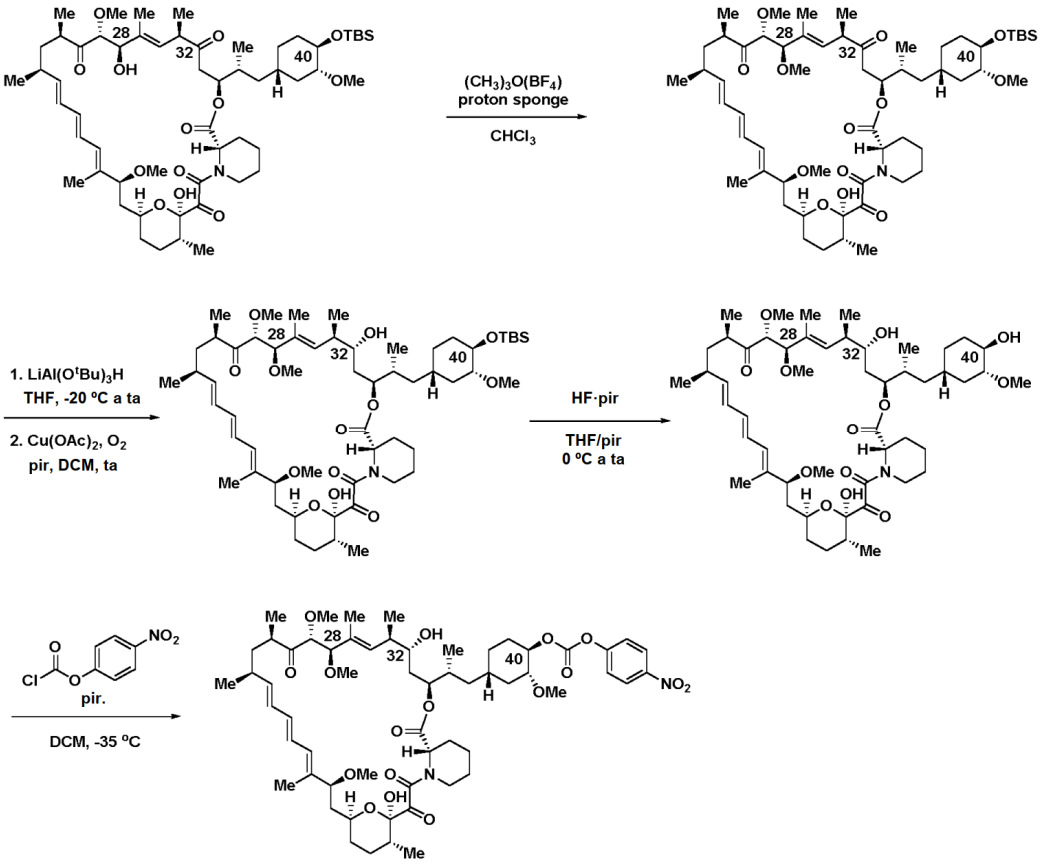
A una disolución de 32-desoxi rapamicina (0,623 g, 0,692 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (24,7 ml) se añadió tamices moleculares de 4 Å (600 mg). La suspensión se agitó durante 1 h y entonces se añadió piridina (557 µL, 6,92 mmoles, 10 equiv). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y entonces se añadió *O*-(4-nitrofenil)cloroformiato (175 mg, 1,03 mmoles, 1,7 equiv). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, momento en el que la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0→10 % de MeOH/DCM) dio el producto deseado como un sólido blanco (0,61 g, 82 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{58}H_{84}N_2O_{16}$: 1087,57; observado 1087,6.

Monómero 10. 32-desoxi 40(*R*)-O-(4-nitrofenil)tiocarbonato rapamicina.



A una disolución 0,2 M de 32-desoxi rapamicina (1,0 equiv) en DCM a -78 °C se añade piridina (11,2 equiv), seguido de una disolución 0,7 M de O-(4-nitrofenil)clorotiocarbonato (1,3 equiv) en DCM. La mezcla de reacción se calienta a -20 °C y se agita hasta que se consume del material de partida, como se ha determinado por análisis de LCMS. Entonces se añade hexano y la suspensión resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice proporcionando el producto.

Monómero 11. 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-hidroxi 40(R)-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina.



***Etapa 1*: Síntesis de 28(*R*)-metoxi 40(*R*)-O-terc-butildimetilsilil rapamicina**

A una disolución de 40(*R*)-*O*-*terc*-butildimetilsilil rapamicina (4,00 g, 4,89 mmoles, 1,0 equiv) en cloroformo (67 ml) se añadió Proton Sponge (11,2 ml, 52,3 mmoles, 13 equiv) y tamices moleculares secados de 4 Å (5,8 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (7,21 g, 48,8 mmoles, 12,5 equiv). Después de 4 h, la suspensión se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó sucesivamente o con acuosa HCl 2 N, H_2O, $NaHCO_3$ acuoso sat., luego se secó y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano) dio el producto deseado como un sólido blanco (2,1 g, 52 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{58}H_{95}NO_{13}Si$: 1064,65; observado 1065,26.

***Etapa 2:* Síntesis de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-O-terc-butildimetilsilil rapamicina**

A una disolución de 28(*R*)-metoxi 40(*R*)-*O*-terc-butildimetilsilil rapamicina (2,13 g, 2,04 mmoles, 1,0 equiv) en THF (31 ml) a -20 °C se añadió una disolución de hidruro de tri-*terc*-butoxialuminio y litio en THF (1 M, 4,09 ml, 4,09 mmoles, 2,0 equiv), gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y después de 3 h se añadió a una disolución de H_2O (4 ml), EtOAc (31 ml) y ácido cítrico acuoso 2 M (4 ml) a 0 °C. Después de 5 min, la mezcla se repartió, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se vertieron en una disolución acuosa sat. de $NaHCO_3$ (60 ml) a 0 °C. Las fases se repartieron, y la fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando un sólido blanco en bruto (2,32 g). El sólido en bruto se disolvió en DCM (12 ml) y entonces se añadieron piridina (241 µl, 2,98 mmoles, 1,5 equiv), tamices moleculares secados de 4Å (2,1 g) y acetato cúprico (0,27 g, 1,49 mmoles, 0,7 equiv). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se burbujeó con O_2 y entonces se mantuvo bajo una atmósfera de O_2 durante 30 min. Después de 2 h, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano) dio el producto deseado como un sólido blanco (307 mg, 14 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{58}H_{97}NO_{13}Si$: 1066,66; observado 1067,0.

***Etapa 3:* Síntesis de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-hidroxi rapamicina**

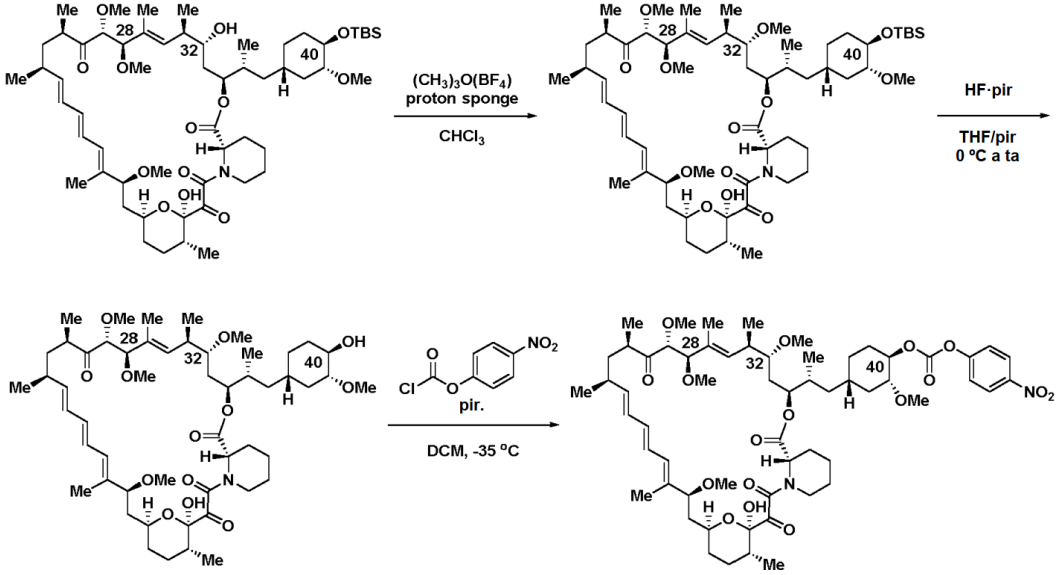
A una disolución de 28(R)-metoxi 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-O-terc-butildimetilsilil rapamicina (0,307 g, 0,294 mmoles, 1,0 equiv) en THF (4 ml) en un vial de polipropileno a 0 °C se añadió piridina (1,42 ml, 17,6 mmoles, 60,0 equiv), seguido de 70 % de HF-piridina (0,34 ml, 11,7 mmoles, 40 equiv). La disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 21 h, momento en el que la disolución se vertió en $NaHCO_3$ acuoso sat. a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2×) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso sat. y salmuera, luego se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano) dio

el producto deseado como un sólido blanco (146 mg, 53 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{52}H_{83}NO_{13}$: 952,58; observado 952,8.

Etapa 4: **Síntesis de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina**

A una disolución de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-hidroxi rapamicina (0,66 g, 0,71 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (3 ml) se añadió piridina (0,64 ml, 7,9 mmoles, 11 equiv) y tamices moleculares secados de 4 Å (0,66 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que la mezcla se enfrió hasta -35 °C y se añadió O-(4-nitrofenil)cloroformiato (0,17 g, 0,85 mmoles, 1,2 equiv). Después de 3 h, se añadió DCM (5 ml) y la suspensión se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con H_2O, se secó y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos) dio el producto deseado como un sólido blanco (0,44 g, 57 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{59}H_{86}N_2O_{17}$: 1117,58; observado 1118,0.

Monómero 12. 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina.



Etapa 1: **Síntesis de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-*O*-terc-butildimetilsilil rapamicina**

A una disolución de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-hidroxi 40(*R*)-*O*-terc-butildimetilsilil rapamicina (1,15 g, 1,10 mmoles, 1,0 equiv) en cloroformo (19 ml) se añadió Proton Sponge (3,22 ml, 15,0 mmoles, 14 equiv) y tamices moleculares secados de 4Å (2,3 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2,07 g, 14,0 mmoles, 12,7 equiv). Después de 4 h, la suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se lavó con HCl 1 N, H_2O y $NaHCO_3$ acuoso sat., se secó y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano) dio el producto deseado como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{59}H_{99}NO_{13}Si$: 1080,68; observado 1081,2.

Etapa 2: **Síntesis de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-metoxi rapamicina**

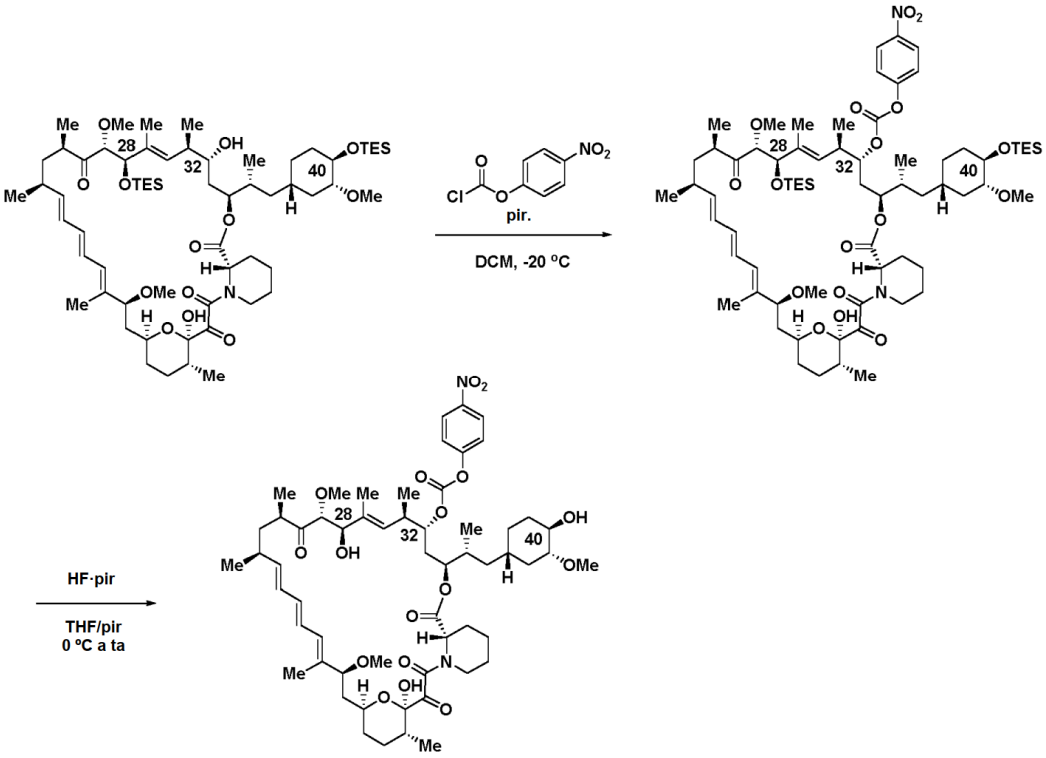
A una disolución de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-*O*-*terc*-butildimetilsilil rapamicina en THF (4 ml) en un vial de polipropileno a 0 °C se añadió piridina (1,13 ml, 14,2 mmoles, 12,9 equiv), seguido de 70 % de HF-piridina (0,27 ml, 9,42 mmoles, 8,6 equiv). La disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 41 h, momento en el que la disolución se vertió en $NaHCO_3$ acuoso sat. a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2×) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso sat. y salmuera, luego se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano) dio el producto deseado como un sólido blanco (516 mg, 49 % de rendimiento en 2 etapas). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{53}H_{85}NO_{13}$: 966,59; observado 967,0.

Etapa 3: **Síntesis de 28(*R*)-metoxi 32(*R*)-metoxi 40(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina**

A una disolución de 28(R)-metoxi 32(R)-metoxi rapamicina (0,30 g, 0,32 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (1,4 ml) se añadió piridina (0,29 ml, 3,5 mmoles, 11 equiv) y tamices moleculares secados de 4 Å (0,30 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que se enfrió hasta -35 °C y se añadió *O*-(4-nitrofenil)cloroformiato (0,08 g, 0,38 mmoles, 1,2 equiv). Después de 3 h, se añadió DCM (2 ml) y la suspensión se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con H_2O, se secó y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice

(EtOAc/hexanos) dio el producto deseado como un sólido blanquecino (0,20 g, 57 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{60}H_{88}N_2O_{17}$: 1131,60; observado 1132,1.

Monómero 13. 32(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina.



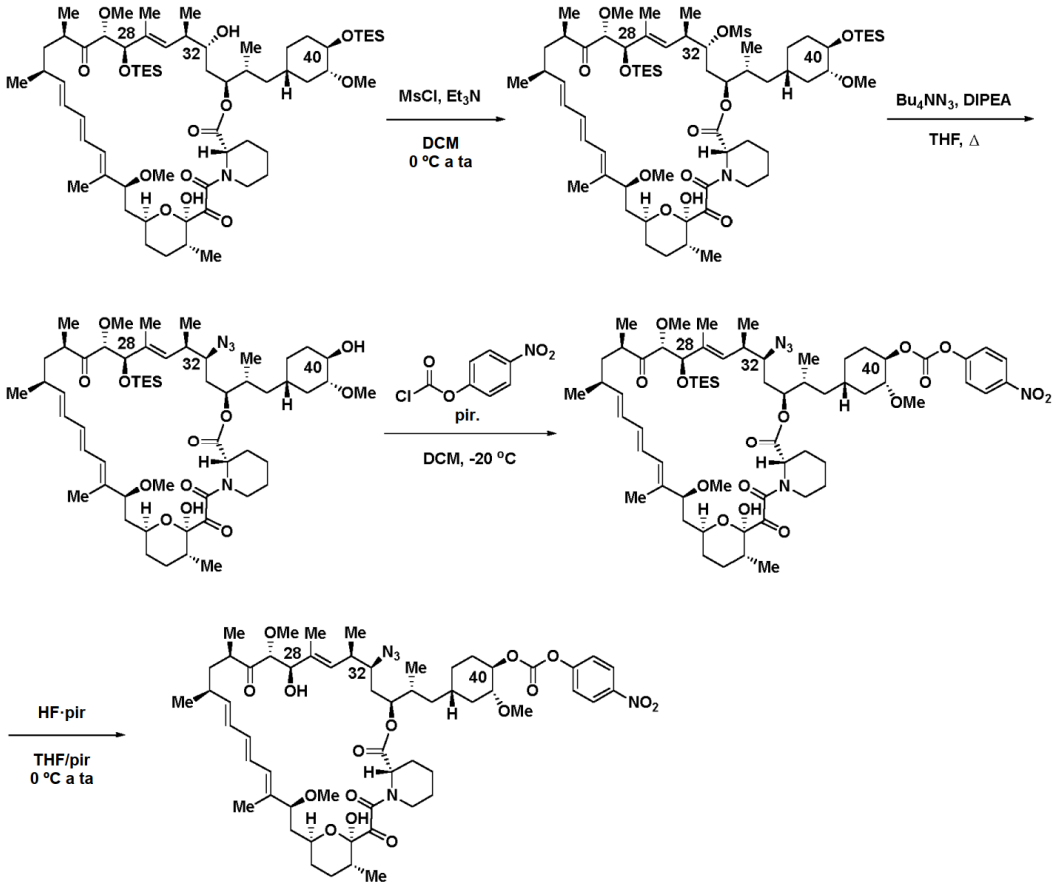
***Etapa 1*: Síntesis de 28,40-*O*-bis(trietilsilil) 32(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina**

A una disolución de 28,40-*O*-bis(trietilsilil) 32(*R*)-hidroxi rapamicina (0,602 g, 0,526 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (16 ml) a -20 °C se añadió piridina (0,82 ml, 10 mmoles, 19 equiv), seguido de *O*-(4-nitrofenil)cloroformiato (0,36 g, 1,8 mmoles, 3,4 equiv). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, momento en el que la disolución se diluyó con DCM (50 ml) y se vertió en H_2O (30 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida proporcionando una espuma amarilla tenue que se usó directamente en la siguiente etapa.

***Etapa 2:* Síntesis de 32(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina**

A una disolución de 28,40-*O*-bis(trietilsilil) 32(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina en THF (10 ml) en un vial de polipropileno a 0 °C se añadió piridina (1,70 ml, 21,0 mmoles, 40,0 equiv), seguido de 70 % de HF-piridina (0,46 ml, 15,8 mmoles, 30,0 equiv). La disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche, momento en el que la disolución se vertió en $NaHCO_3$ acuoso sat. a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO3 acuoso sat. y salmuera, luego se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (20→100 % de MeCN/H_2O) dio el producto deseado como un polvo blanquecino (420 mg, 74 % de rendimiento en 2 etapas). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{58}H_{84}N_2O_{17}$: 1103,57; observado 1104,0.

Monómero 14. 32(*S*)-azido 40-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina.



***Etapa 1*: Síntesis de 28,40-*O*-bis(trietilsilil) 32(*R*)-*O*-metanosulfonil rapamicina**

A una disolución de 28,40-*O*-bis(trietilsilil) 32(R)-hidroxi rapamicina (2,50 g, 2,18 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (25 ml) a 0 °C se añadió Et_3N (0,912 ml, 6,54 mmoles, 3,0 equiv), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,338 ml, 4,36 mmoles, 2,0 equiv). La disolución se agitó a 0 °C durante 3 h, momento en el que se añadió EtOAc y la disolución se lavó con $NaHCO_3$ acuoso sat. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida dando un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

***Etapa 2:* Síntesis de 28-O-trietilsilil 32(*S*)-azido rapamicina**

A una disolución de 28,40-*O*-bis(trietilsilil) 32(*R*)-O-metanosulonil rapamicina en THF (40 ml) se añadió DIPEA (0,761 ml, 4,37 mmoles, 2,0 equiv) y azida de tetrabutilamonio (3,72 g, 13,1 mmoles, 6,0 equiv). La disolución de reacción se calentó a reflujo durante 5,5 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La disolución se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso sat. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (30→100 % de MeCN/H_2O) dio el producto deseado como un vidrio claro (746 mg, 33 % de rendimiento en 2 etapas). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{57}H_{94}N_4O_{12}Si$: 1077,65; observado 1077,8.

***Etapa 3:* Síntesis de 28-*O*-trietilsilil 32(*S*)-azido 40(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina**

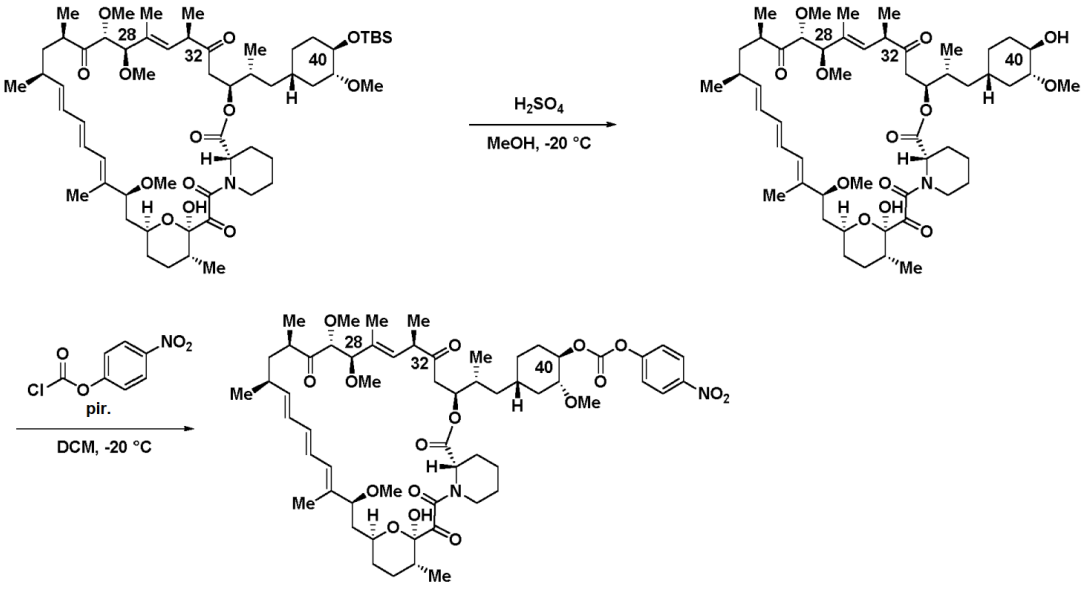
A una disolución de 28-*O*-trietilsilil 32(*S*)-azido rapamicina (0,505 g, 0,478 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (15 ml) se añadió piridina (0,75 ml, 9,3 mmoles, 19 equiv) y tamices moleculares de 4 Å. La suspensión se enfrió hasta -20 °C y se añadió O-(4-nitrofenil)cloroformiato (0,32 g, 1,6 mmoles, 3,4 equiv). La suspensión se agitó a -20 °C durante 2 h, momento en el que se diluyó con DCM (50 ml), se filtró y se vertió en H_2O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida dando una espuma amarilla pálida que se usó directamente en la siguiente etapa.

***Etapa 4:* Síntesis de 32(*S*)-azido 40-*O*-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina**

A una disolución de 28-*O*-trietilsilil 32(*S*)-azido 40(*R*)-(4-nitrofenil)carbonato rapamicina en THF (10 ml) en un vial de polipropileno a 0 °C se añadió piridina (1,55 ml, 19,1 mmoles, 40,0 equiv), seguido de 70 % de HF-piridina (0,42 ml, 14,4 mmoles; 30,0 equiv). La disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche, momento en el que la disolución se vertió en $NaHCO_3$ acuoso sat. a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×) y las fases

orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso sat. y salmuera, luego se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (30→7100 % de MeCN/H_2O) dio el producto deseado como un polvo blanquecino (410 mg, 77 % de rendimiento en 2 etapas). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{58}H_{83}N_5O_{16}$: 1128,57; observado 1129,0.

Monómero 15. 28-metoxi-40-*O*-(4-nitrofenoxi)carbonil rapamicina.



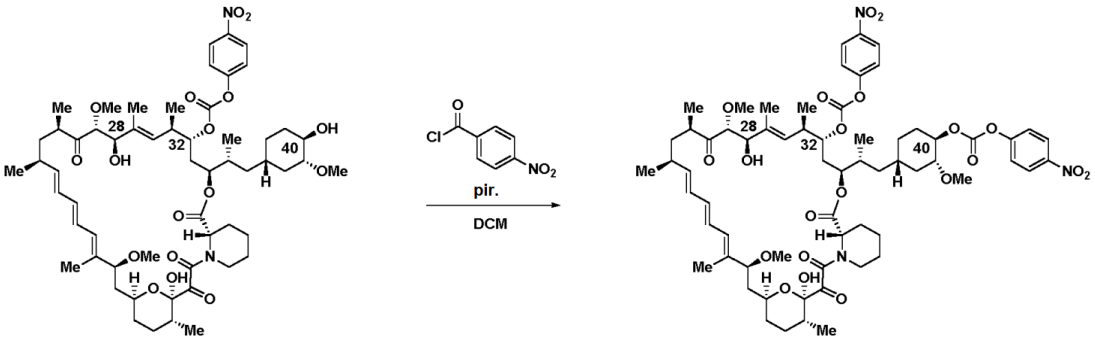
***Etapa 1*: Síntesis de 28-metoxi rapamicina**

A una disolución de 28-metoxi-40-*O*-(*terc*-butildimetil)silil rapamicina (0,500 g, 0,480 mmoles, 1,0 equiv) en MeOH (1,6 ml) a -20 °C se añadió H_2SO_4 (1,28 µl, 0,024 mmoles, 0,05 equiv). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en $NaHCO_3$ acuoso sat. (4 ml)/H_2O (4 ml). La fase acuosa se extrajo con MTBE (2 × 6 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (30-7100 % de MeCN/H_2O) dio el producto deseado como un polvo amarillo (270 mg, 61 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{52}H_{81}NO_{13}$: 950,5; observado 950,7.

***Etapa 2:* Síntesis de 28-metoxi-40-*O*-(4-nitrofenoxi)carbonil rapamicina**

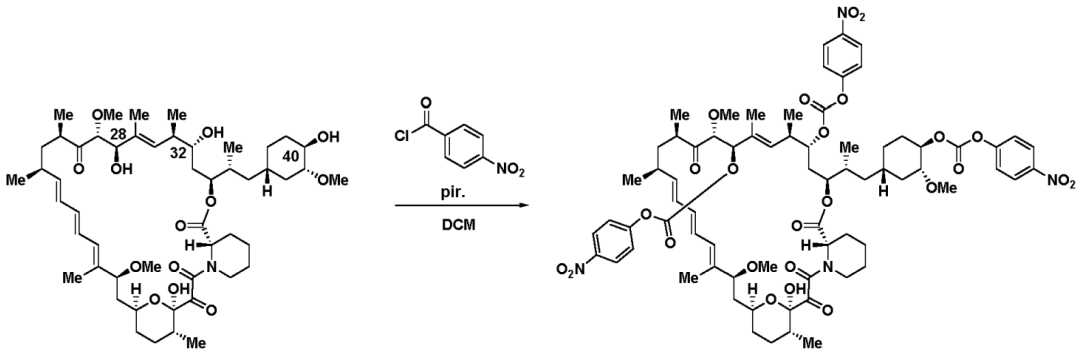
A una disolución de 28-metoxi rapamicina (0,210 g, 0,226 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (7,1 ml) a -20 °C se añadió piridina (0,35 ml, 4,4 mmoles, 19 equiv) y luego cloroformiato de *p*-nitrofenilo (0,15 g, 0,76 mmoles, 3,4 equiv). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 30 min y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se añadió cloroformiato de p-nitrofenilo (0,15 g, 0,76 mmoles, 3,4 equiv) y la reacción se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se vertió en H_2O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (9 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (50→100 % de MeCN/H_2O) dio el producto deseado como un polvo amarillo pálido (200 mg, 81 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{59}H_{84}N_2O_{17}$: 1115,6; observado 1115,8.

Monómero 16. 32(*R*),40-*O,O*-bis[(4-nitrofenoxi)carbonil] rapamicina.



A una disolución de 32(*R*)-*O*-[(4-nitrofenoxi)carbonil] rapamicina (675 mg, 0,624 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (13 ml) se añadió tamices moleculares en polvo de 4Å (675 mg). La suspensión se agitó durante 1 h, momento en el que se añadió piridina (0,56 ml, 6,90 mmoles, 11,1 equiv). La mezcla se enfrió hasta -15 °C y entonces se añadió cloroformiato de p-nitrofenilo (132 mg, 0,655 mmoles, 1,05 equiv) en una porción. La mezcla se calentó hasta 0 °C, se agitó durante 4 h y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM (25 ml). El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ acuoso sat. (15 ml), H_2O (15 ml) y salmuera (10 ml), se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (25→45 % de EtOAc/hexanos) dio el producto deseado como un sólido amarillo tenue (566 mg, 73 % de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{65}H_{87}N_3O_{21}$: 1268,57; observado 1269,3.

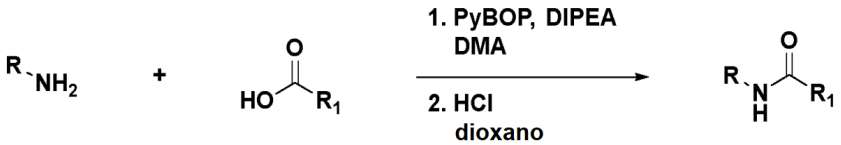
Monómero 17. 28(*R*),32(*R*),40(*R*)-*O,O,O*-tris[(4-nitrofenoxi)carbonil] rapamicina.



A una disolución de 32(*R*)-hidroxi rapamicina (1,00 g, 1,09 mmoles, 1,0 equiv) en DCM (22 ml) se añadió tamices moleculares en polvo de 4Å (1,0 g). La suspensión se agitó durante 45 min, momento en el que se añadió piridina (0,97 ml, 12,0 mmoles, 11,0 equiv). La mezcla se enfrió hasta -15 °C y entonces se añadió cloroformiato de *p*-nitrofenilo (550 mg, 2,73 mmoles, 2,5 equiv) en una porción. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 4 h y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloroformiato de *p*-nitrofenilo adicional (220 mg, 1,09 mmoles, 1,0 equiv) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió nuevamente a 0 °C y se añadió cloroformiato de *p*-nitrofenilo adicional (660 mg, 3,27 mmoles, 3,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y luego a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM (25 ml). El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ acuoso sat. (20 ml), H_2O (20 ml) y salmuera (15 ml), se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (5→15 % de EtOAc/DCM) dio el producto deseado como un sólido amarillo tenue (550 mg, 36 % de rendimiento). LC-MS (ESI) *m/z:* [M + Na] calculado para $C_{72}H_{90}N_4O_{25}$: 1433,58; observado 1434,3.

Procedimientos generales y ejemplos específicos.

Procedimiento general 1: Acoplamiento de un ácido carboxílico y una amina, seguido de desprotección de N-Boc.



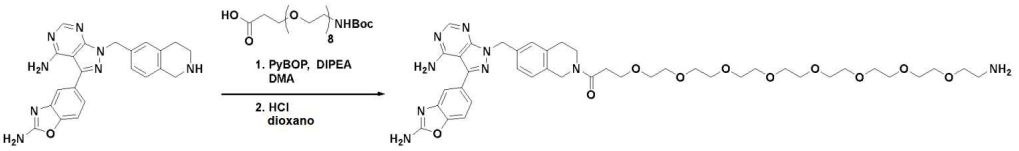
Etapa 1:

A una disolución 0,1 M de ácido carboxílico (1,0 equiv) en DMA se añadió una amina (1,2 equiv), DIPEA (4,0 equiv) y PyBOP (1,3 equiv). La reacción se dejó con agitación hasta que se consumió el ácido carboxílico, como se indica por LCMS. La mezcla de reacción se purificó entonces por cromatografía en gel de sílice proporcionando el producto.

Etapa 2:

A una disolución 0,07 M de la amina protegida con *N*-Boc (1,0 equiv) en dioxano se añadió HCl (4 M en dioxano) (50 equiv). La reacción se dejó con agitación hasta que se consumió la amina protegida con *N*-Boc, como se indica por LCMS. Entonces se concentró la reacción a un aceite, que luego se disolvió en H_2O y se liofilizó proporcionando el producto.

Producto intermedio A1-7. 1-Amino-27-(6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-27-ona



Etapa 1: **Síntesis de N-[27-(6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-27-oxo-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-1-il]carbamatocarbamato de *terc*-butilo**

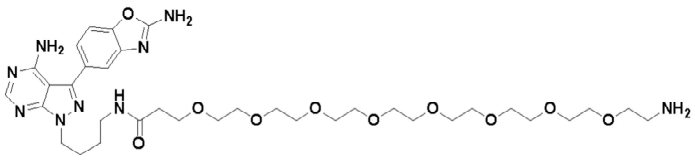
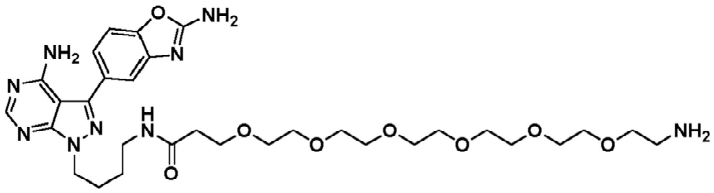
A una disolución de ácido 1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-27-oico (102 mg, 189 µmoles, 1,0 equiv) y 6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-io (120 mg, 227 µmoles, 1,2 equiv) en DMA (1,88 ml) se añadió DIPEA (131 µL, 756 µmoles, 4,0 equiv), seguido de PyBOP (127 mg, 245 µmoles, 1,3 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→20 % de MeOH/DCM) dando el producto (161,5 mg, 91 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{46}H_{65}N_9O_{12}$: 936,49; observado 936,3.

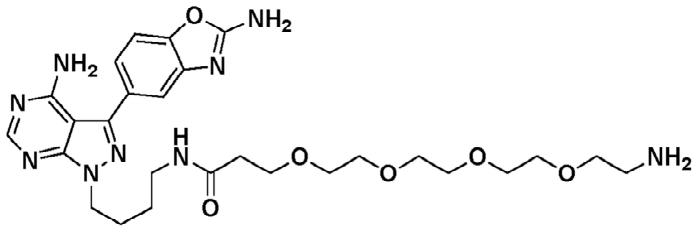
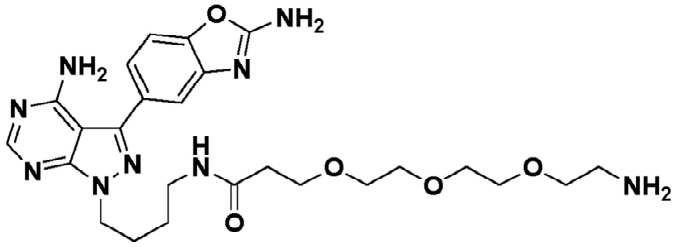
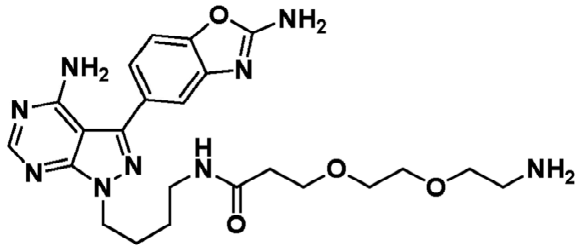
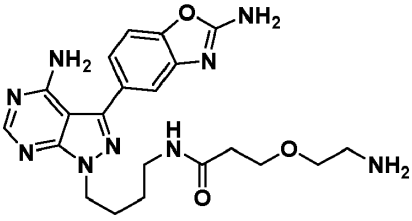
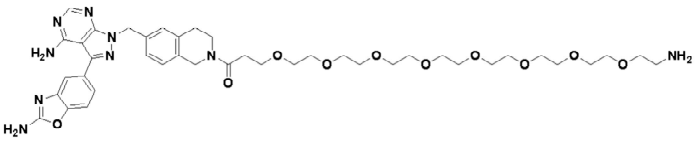
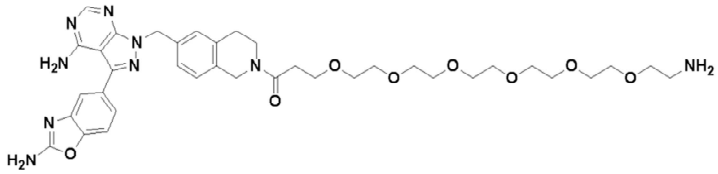
Etapa 2: **Síntesis de 1-amino-27-(6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-27-ona**

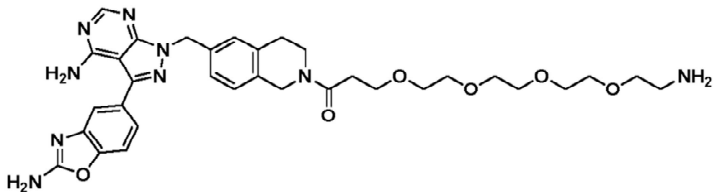
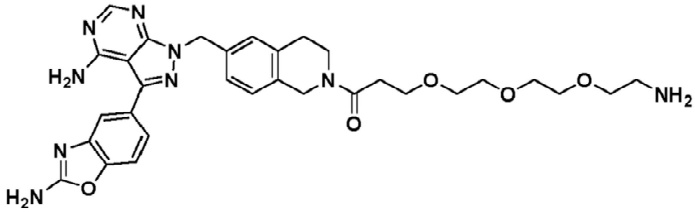
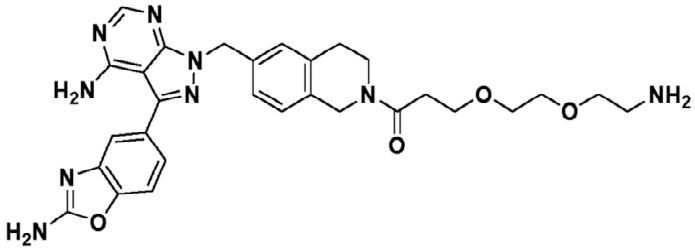
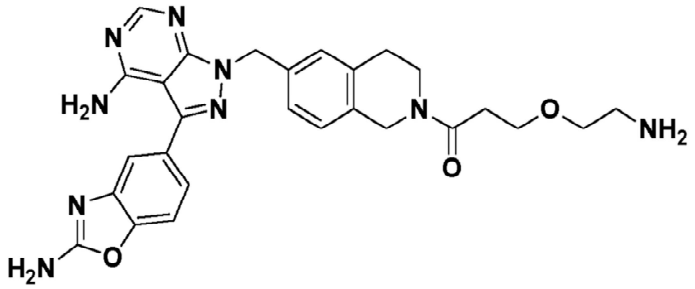
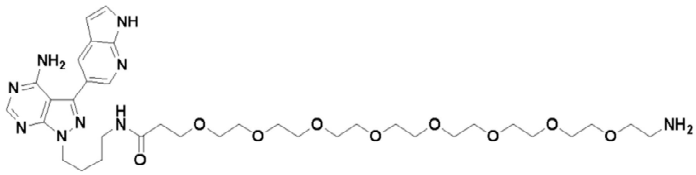
A una disolución de N-[27-(6-{ [4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-27-oxo-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,9 g, 0,9614 mmoles, 1,0 equiv) en dioxano (3,20 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 2,40 ml, 9,61 mmoles, 10,0 equiv). La reacción se agitó durante 2 h y entonces se concentró a presión reducida a un aceite. El aceite se destiló azeotrópicamente con DCM (3 × 15 ml) proporcionando el producto (881 mg, 105 % de rendimiento, HCl) como un sólido de color tostado, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{41}H_{57}N_9O_{10}$: 836,43; observado 836,3.

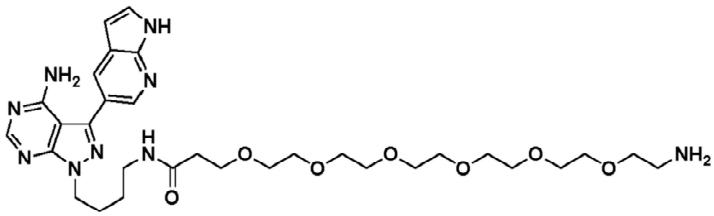
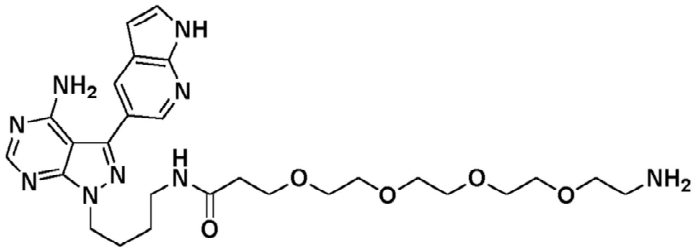
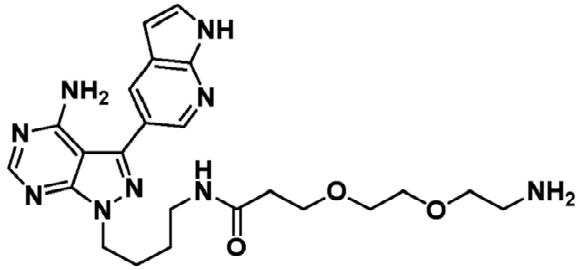
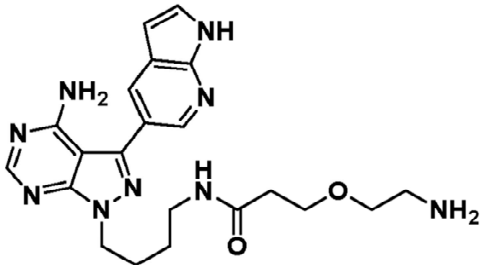
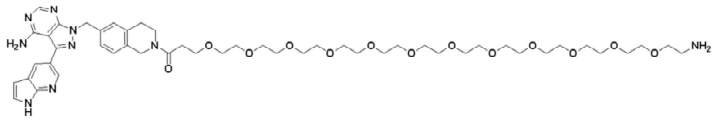
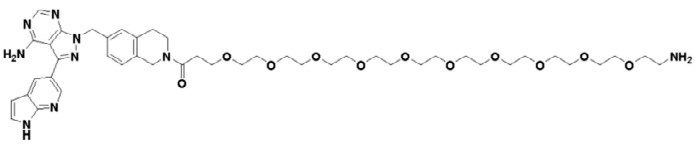
Siguiendo el Procedimiento general 1, pero usando el inhibidor de sitio activo que contiene amina apropiado en la Tabla 2 y ácido carboxílico de PEG, se prepararon los Productos intermedios A1 en la Tabla 5:

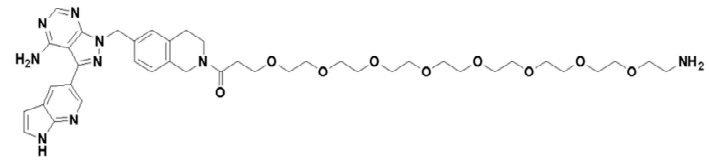
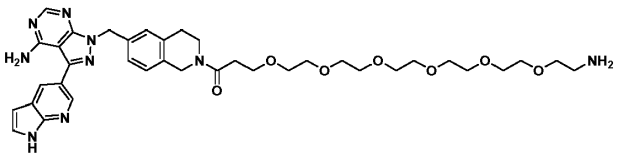
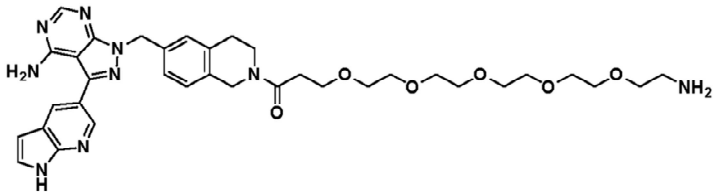
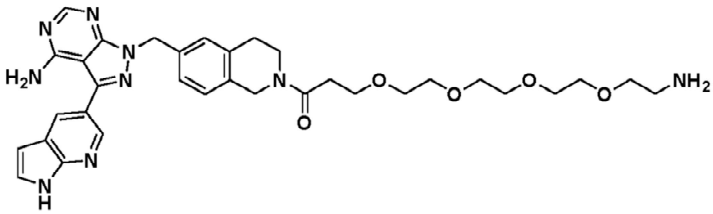
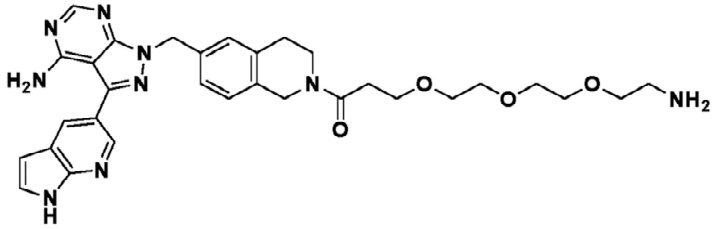
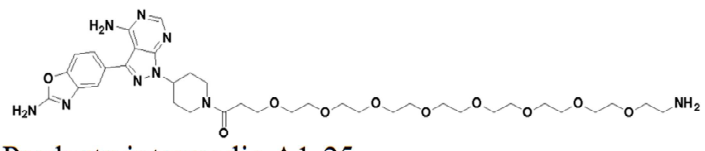
Tabla 5. Aminas adicionales preparadas

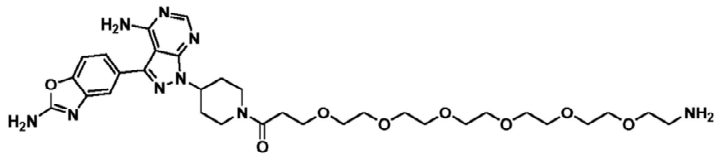
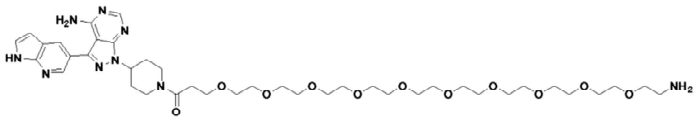
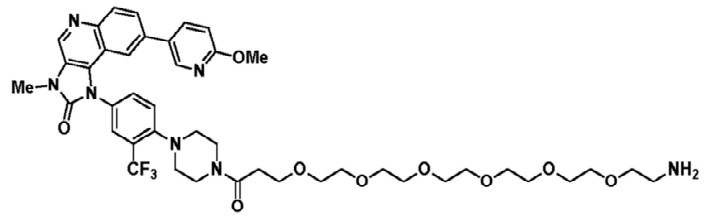
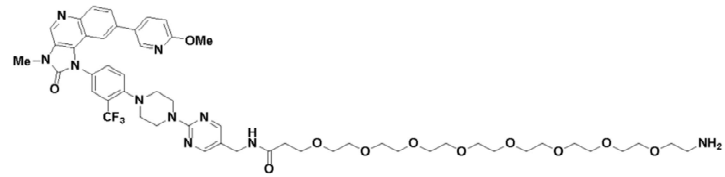
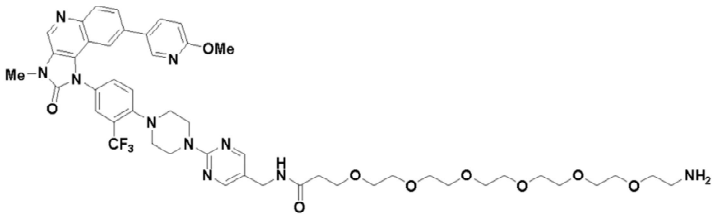
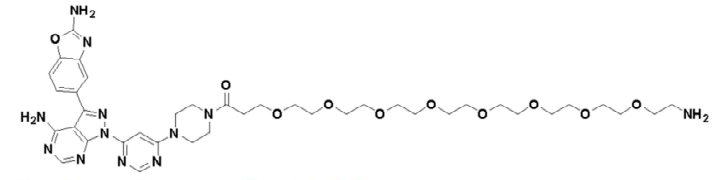
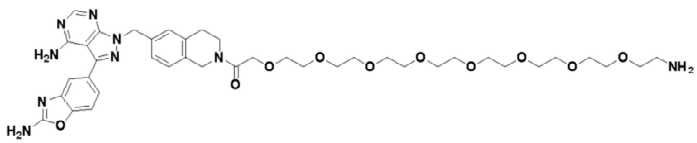
Estructura	**Fórmula molecular**	**MW calculado**	**MW observado**
 Producto intermedio A1-1	$C_{35}H_{55}N_9O_{10}$	[M + H] = 762,42	[M + H] = 762,3
 Producto intermedio A1-2	$C_{31}H_{47}N_9O_8$	[M + H] = 674,36	[M + H] = 674,3

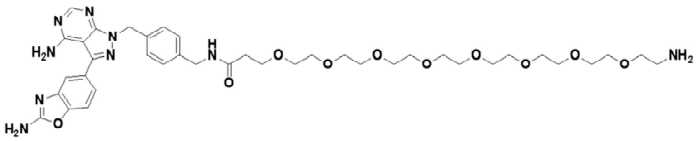
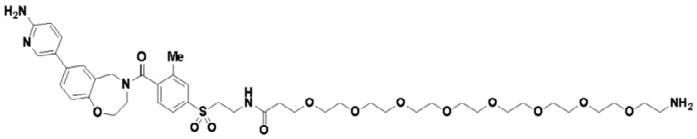
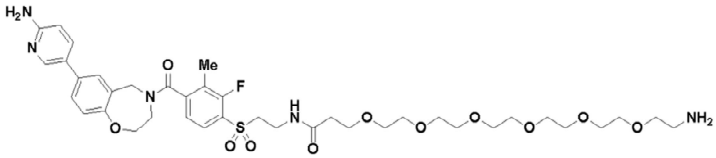
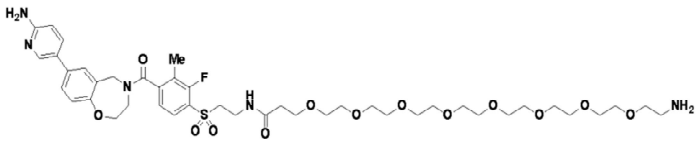
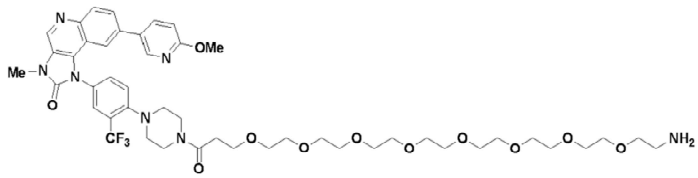
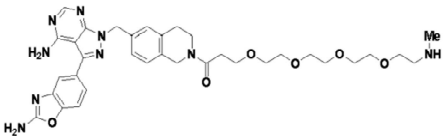
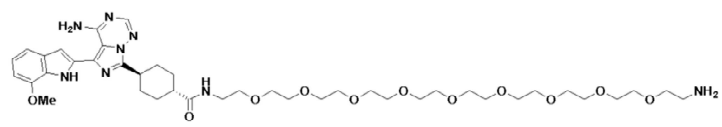
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio A1-3	$C_{27}H_{39}N_9O_6$	[M + H] = 586,31	[M + H] = 586,6
 Producto intermedio A1-4	$C_{25}H_{35}N_9O_5$	[M + H] = 542,29	[M + H] = 542,3
 Producto intermedio A1-5	$C_{23}H_{31}N_9O_4$	[M + H] = 498,26	[M + H] = 498,2
 Producto intermedio A1-6	$C_{21}H_{27}N_9O_3$	[M + H] = 454,23	[M + H] = 454,1
 Producto intermedio A1-7	$C_{41}H_{57}N_9O_{10}$	[M + H] = 836,43	[M + H] = 836,3
 Producto intermedio A1-8	$C_{37}H_{49}N_9O_8$	[M + H] = 748,38	[M + H] = 748,2

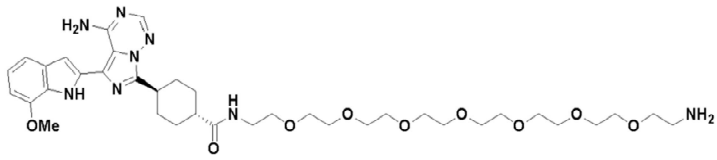
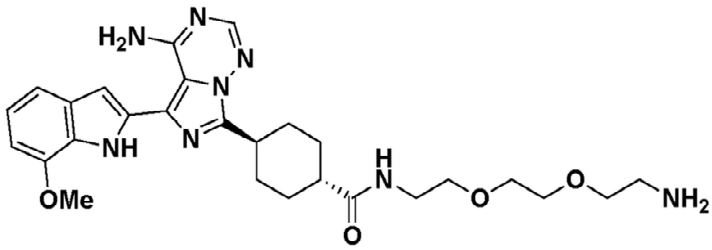
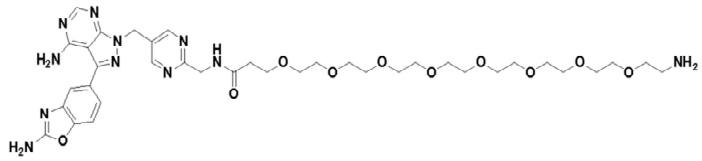
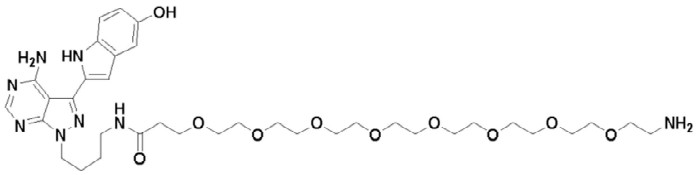
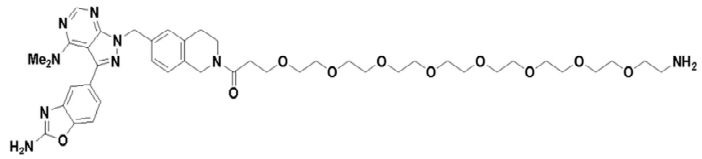
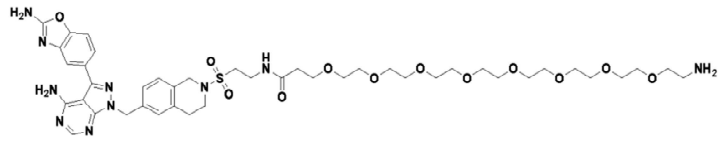
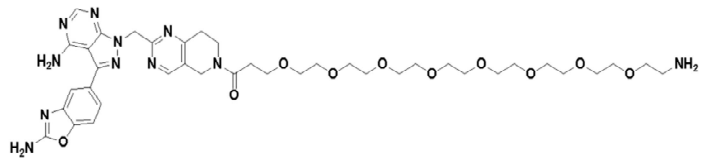
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio A1-9	$C_{33}H_{41}N_9O_6$	[M + H] = 660,33	[M + H] = 660,2
 Producto intermedio A1-10	$C_{31}H_{37}N_9O_5$	[M + H] = 616,30	[M + H] = 616,3
 Producto intermedio A1-11	$C_{29}H_{33}N_9O_4$	[M + H] = 572,28	[M + H] = 572,3
 Producto intermedio A1-12	$C_{27}H_{29}N_9O_3$	[M + H] = 528,25	[M + H] = 528,2
 Producto intermedio A1-13	$C_{35}H_{55}N_9O_9$	[M + H] = 746,42	[M + H] = 746,4

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio A1-14	$C_{31}H_{47}N_9O_7$	[M + H] = 658,37	[M + H] = 658,3
 Producto intermedio A1-15	$C_{27}H_{39}N_9O_5$	[M + H] = 570,32	[M + H] = 570,2
 Producto intermedio A1-16	$C_{23}H_{31}N_9O_3$	[M + H] = 482,26	[M + H] = 482,3
 Producto intermedio A1-17	$C_{21}H_{27}N_9O_2$	[M + H] = 438,24	[M + H] = 438,4
 Producto intermedio A1-18	$C_{49}H_{73}N_9O_{13}$	[M + H] = 996,54	[M + H] = 996,4
 Producto intermedio A1-19	$C_{45}H_{65}N_9O_{11}$	[M + H] = 908,49	[M + H] = 908,3

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio A1-20	$C_{41}H_{57}N_9O_9$	[M + H] = 820,44	[M + H] = 820,3
	$C_{37}H_{49}N_9O_7$	[M + H] = 732,39	[M + H] = 732,3
Producto intermedio A1-21			
 Producto intermedio A1-22	$C_{35}H_{45}N_9O_6$	[M + H] = 688,36	[M + H] = 688,3
 Producto intermedio A1-23	$C_{33}H_{41}N_9O_5$	[M + H] = 644,33	[M + H] = 644,3
 Producto intermedio A1-24	$C_{31}H_{37}N_9O_4$	[M + H] = 600,31	[M + H] = 600,4
 Producto intermedio A1-25	$C_{36}H_{55}N_9O_{10}$	[M + H] = 774,42	[M + H] = 774,7

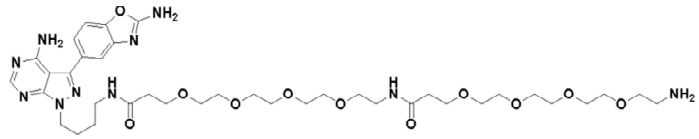
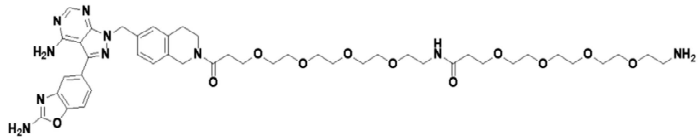
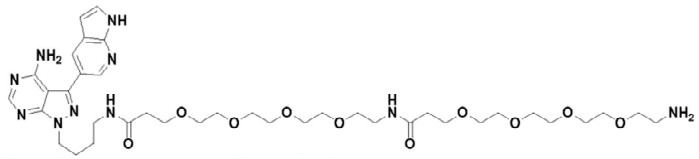
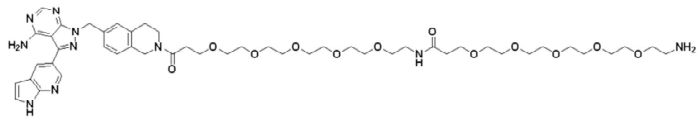
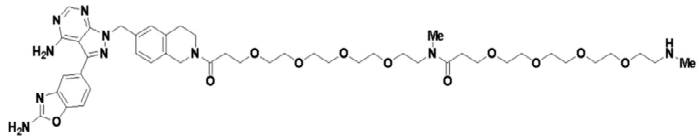
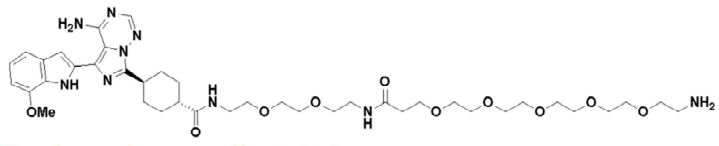
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio A1-26	$C_{32}H_{47}N_9O_8$	[M + H] = 686,36	[M + H] = 686,4
 Producto intermedio A1-27	$C_{40}H_{63}N_9O_{11}$	[M + H] = 846,47	[M + H] = 846,8
 Producto intermedio A1-28	$C_{43}H_{54}F_3N_7O_9$	[M + H] = 870,40	[M + H] = 870,4
 Producto intermedio A1-29	$C_{52}H_{67}F_3N_{10}O_{11}$	[M + H] = 1065,50	[M + H] = 1065,4
 Producto intermedio A1-30	$C_{48}H_{59}F_3N_{10}O_9$	[M + H] = 977,45	[M + H] = 977,4
 Producto intermedio A1-31	$C_{39}H_{57}F_3N_{12}O_{12}$	[M + H] = 853,43	[M + H] = 853,4
 Producto intermedio A1-32	$C_{40}H_{55}N_9O_{10}$	[M + H] = 822,42	[M + H] = 822,2

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio A1-33	$C_{39}H_{55}N_9O_{10}$	[M + H] = 810,42	[M + H] = 810,3
 Producto intermedio A1-34	$C_{43}H_{63}N_5O_{13}S$	[M + H] = 890,42	[M + H] = 890,3
 Producto intermedio A1-35	$C_{39}H_{54}FN_5O_{11}S$	[M + H] = 820,36	[M + H] = 820,3
 Producto intermedio A1-36	$C_{43}H_{62}FN_5O_{13}S$	[M + H] = 908,41	[M + H] = 908,3
 Producto intermedio A1-37	$C_{47}H_{62}F_3N_7O_{11}$	[M + H] = 958,46	[M + H] = 958,3
 Producto intermedio A1-38	$C_{34}H_{43}N_9O_6$	[M + H] = 674,34	[M + H] = 674,3
 Producto intermedio A1-39	$C_{41}H_{64}N_8O_{11}$	[M + H] = 845,48	[M + H] = 845,3

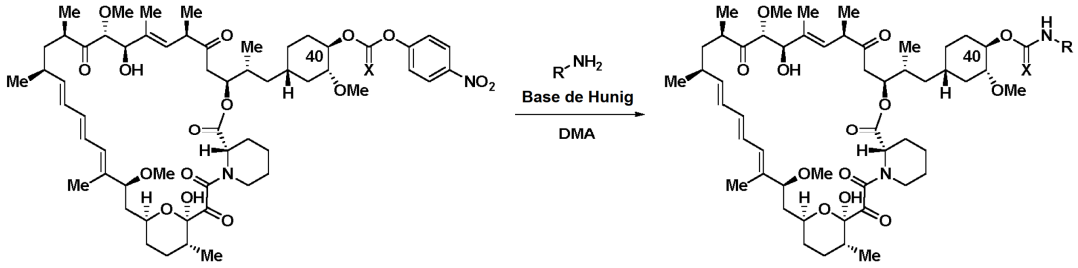
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio A1-40	$C_{37}H_{56}N_8O_9$	[M + H] = 757,43	[M + H] = 757,3
 Producto intermedio A1-41	$C_{27}H_{36}N_8O_4$	[M + H] = 537,29	[M + H] = 537,2
 Producto intermedio A1-42	$C_{37}H_{53}N_{11}O_{10}$	[M + H] = 812,41	[M + H] = 812,3
 Producto intermedio A1-43	$C_{36}H_{56}N_8O_{10}$	[M + H] = 761,42	[M + H] = 761,3
 Producto intermedio A1-44	$C_{43}H_{61}N_9O_{10}$	[M + H] = 864,46	[M + H] = 864,4
 Producto intermedio A1-45	$C_{43}H_{62}N_{10}O_{12}S$	[M + H] = 943,44	[M + H] = 943,3
 Producto intermedio A1-46	$C_{39}H_{55}N_{11}O_{10}$	[M + H] = 838,42	[M + H] = 838,3

Siguiendo el Procedimiento general 1, pero usando el Producto intermedio A1 apropiado en la Tabla 5 y ácido carboxílico de PEG, se prepararon los Productos intermedios A2 en la Tabla 6:

Tabla 6. Aminas adicionales preparadas

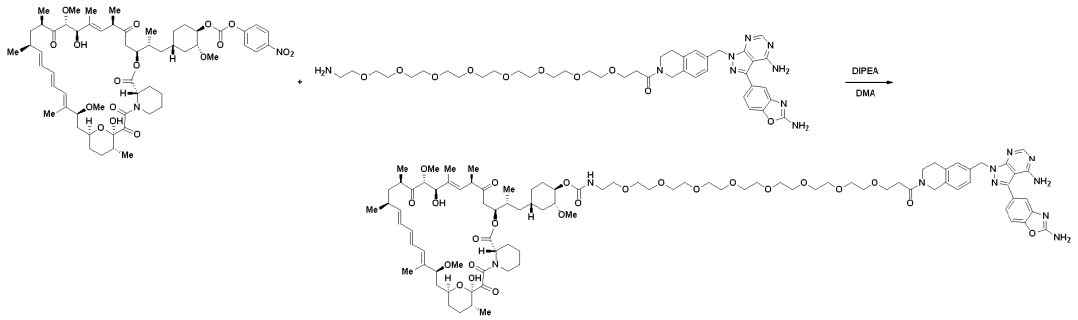
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio A2-1	$C_{38}H_{60}N_{10}O_{11}$	[M + H] = 833,45	[M + H] = 833,8
 Producto intermedio A2-2	$C_{44}H_{62}N_{10}O_{11}$	[M + H] = 907,47	[M + H] = 908,0
 Producto intermedio A2-3	$C_{38}H_{60}N_{10}O_{10}$	[M + H] = 817,46	[M + H] = 817,4
 Producto intermedio A2-4	$C_{48}H_{70}N_{10}O_{12}$	[M + H] = 979,53	[M + H] = 979,9
 Producto intermedio A2-5	$C_{46}H_{66}N_{10}O_{11}$	[M + H] = 935,50	[M + H] = 935,3
 Producto intermedio A2-6	$C_{40}H_{61}N_9O_{10}$	[M + H] = 828,46	[M + H] = 828,3

Procedimiento general 2: Acoplamiento de un monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo y un producto intermedio que contiene inhibidor de sitio activo que tiene una amina primaria o secundaria.



A una disolución 0,02 M de monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo (1,0 equiv) y un producto intermedio que contiene inhibidor de sitio activo (2,0 equiv) en DMA se añadió DIPEA (4,0 equiv). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Tras completarse como se ha determinado por análisis de LCMS, la mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa proporcionando el producto.

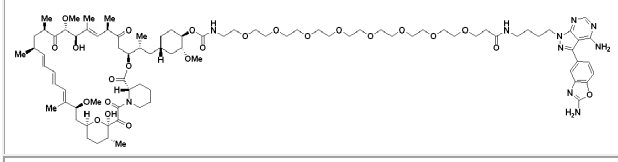
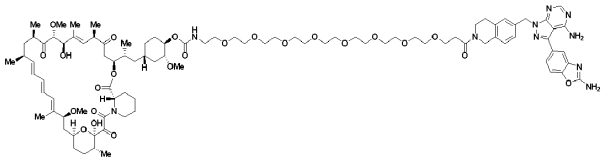
Ejemplo 2: Síntesis del compuesto de rapamicina bivalente de la serie 1

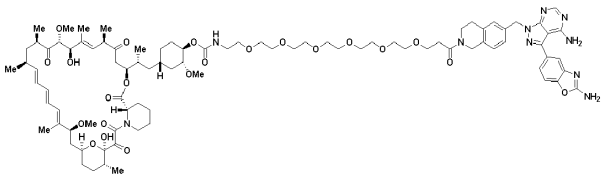
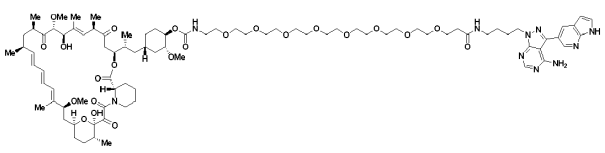
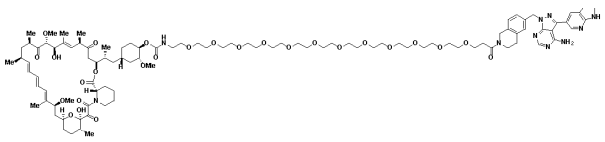
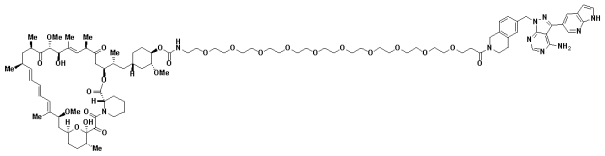
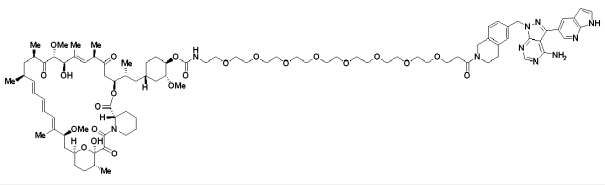
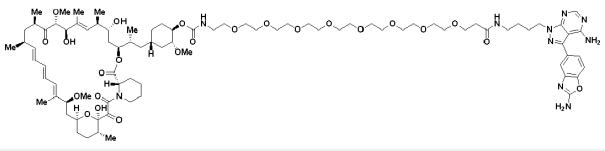
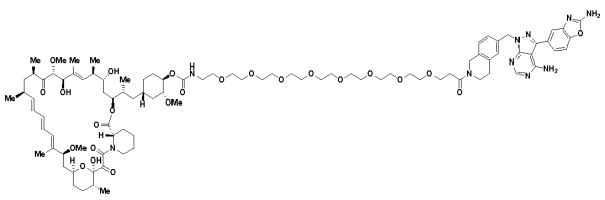


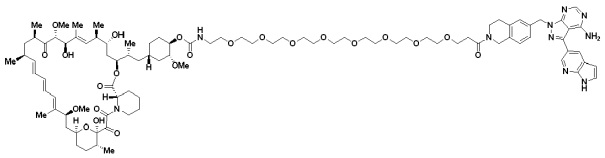
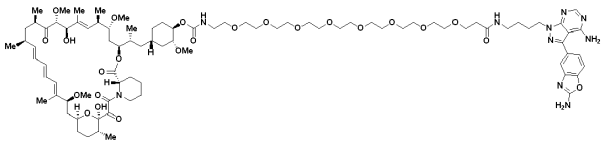
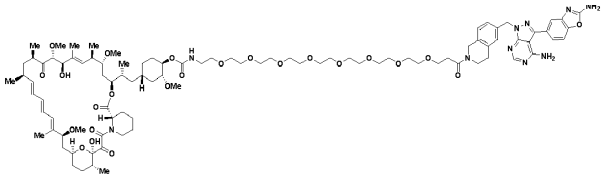
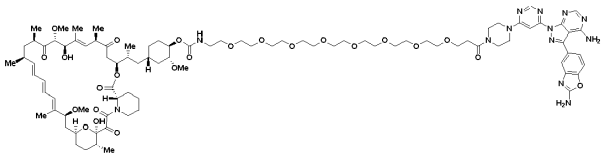
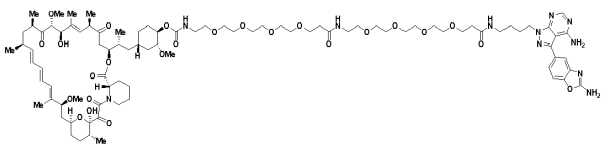
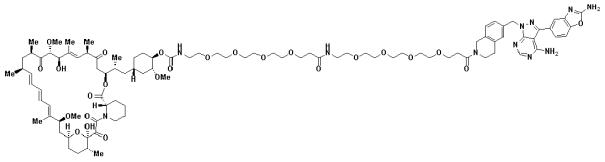
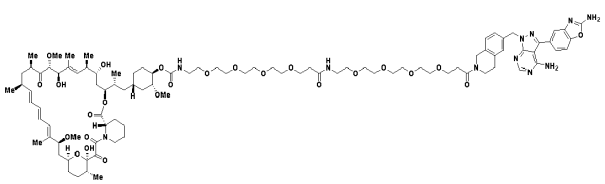
A una disolución de 40(R)-O-(carbonato de 4-nitrofenilo) rapamicina (25 mg, 23,16 µmoles, 1,0 equiv) y Producto intermedio A1-7 (42,0 mg, 46,32 µmoles, 2,0 equiv) en DMA (1,15 ml) se añadió DIPEA (16,0 µl, 92,64 µmoles, 4,0 equiv). La reacción se agitó durante 18 h, momento en el que la mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa (10→40→95 % de MeCN + 0,1 % de ácido fórmico/H_2O + 0,1 % de ácido fórmico) dando el producto (9,92 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{93}H_{134}N_{10}O_{24}$: 1775,97; observado 1775,7.

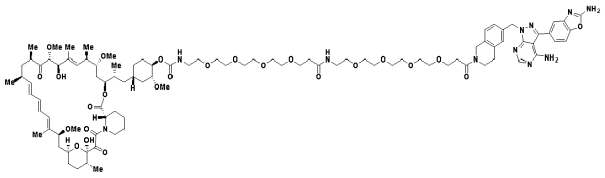
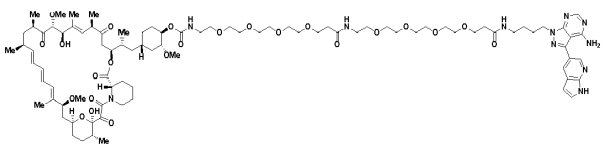
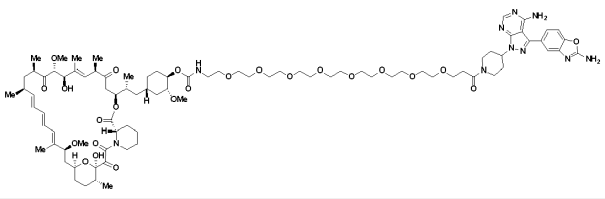
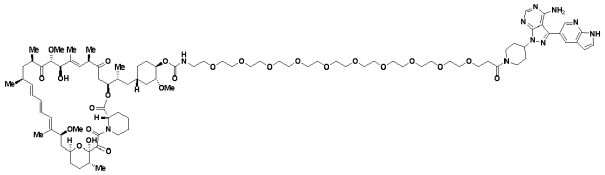
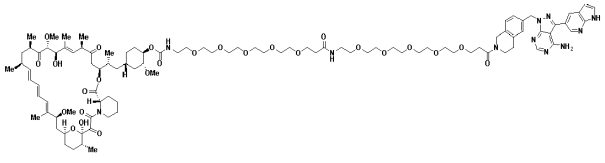
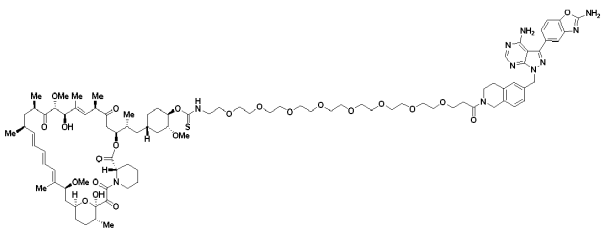
Siguiendo el Procedimiento general 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado en la Tabla 1 y los Productos intermedios A1 y A2 de las Tablas 5 y 6, se sintetizaron los análogos bivalentes de la serie 1 en la Tabla 7:

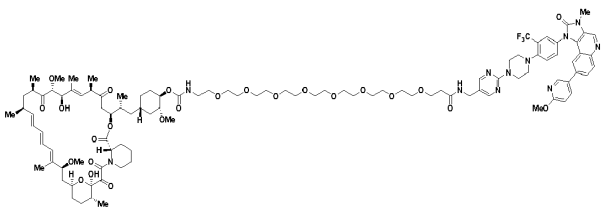
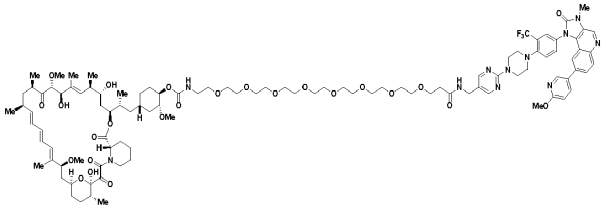
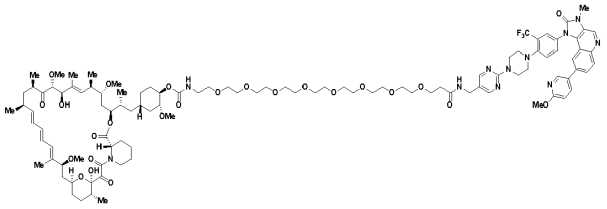
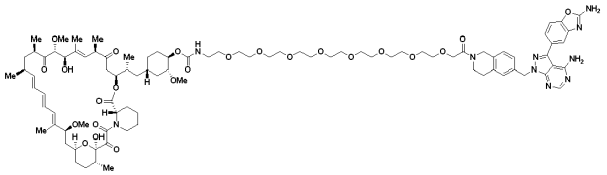
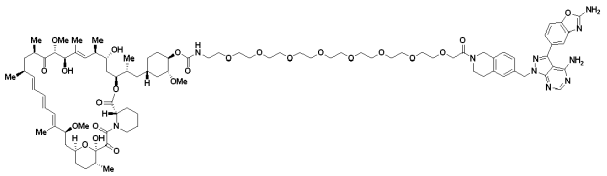
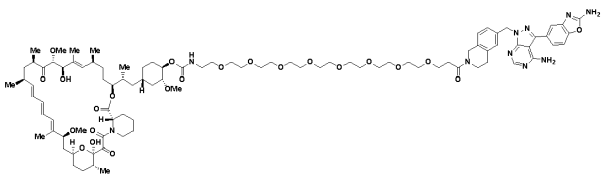
Tabla 7. Compuestos bivalentes de la serie 1:

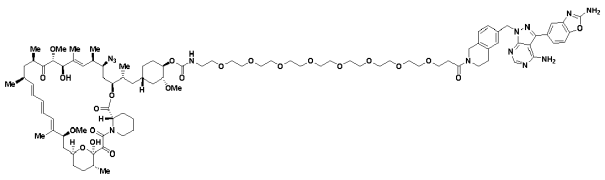
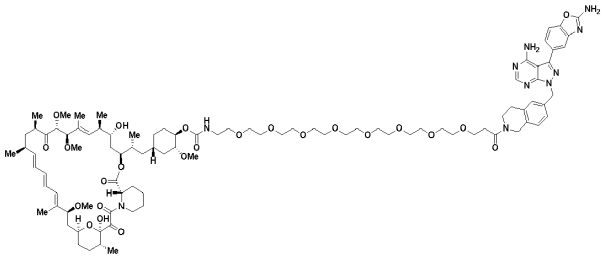
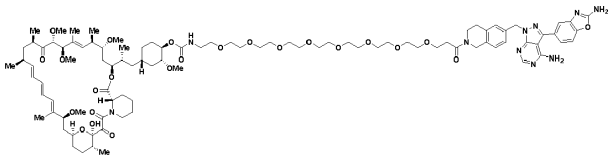
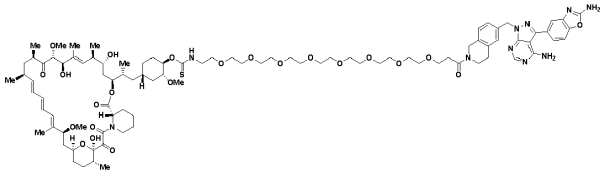
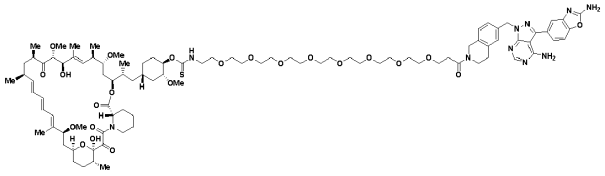
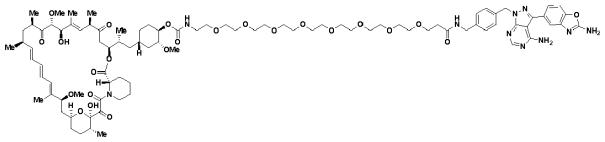
Estructura	**Fórmula molecular**	**MW calculado**	**MW observado**
	$C_{87}H_{132}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1701,95	[M + H] = 1701,8
Ejemplo 1			
	$C_{93}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1775,97	[M + H] = 1775,7
Ejemplo 2			

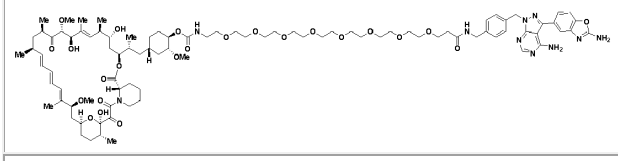
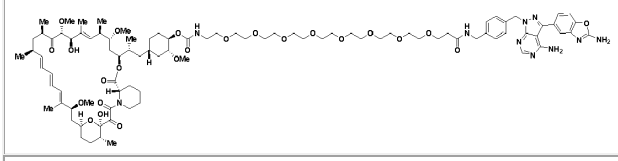
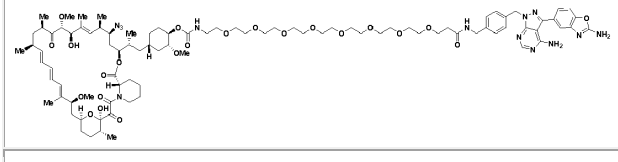
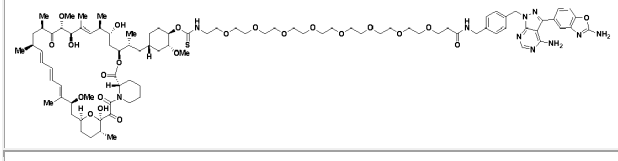
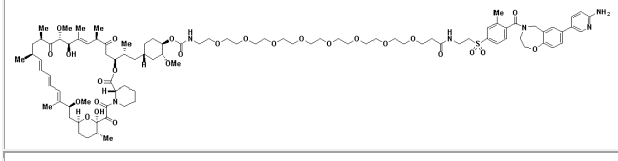
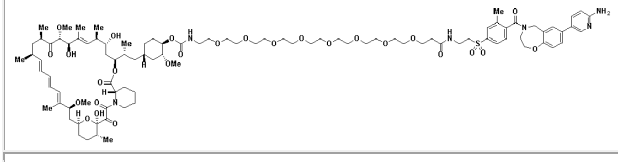
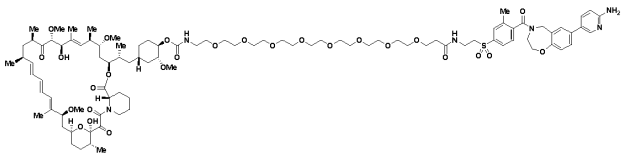
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 3	$C_{89}H_{126}N_{10}O_{22}$	[M + H] = 1687,91	[M + H] = 1687,8
 Ejemplo 4	$C_{87}H_{132}N_{10}O_{23}$	[M + H] = 1684,95	[M + H] = 1685,1
 Ejemplo 5	$C_{101}H_{150}N_{10}O_{27}$	[M + H] = 1936,08	[M + H] = 1936,4
 Ejemplo 6	$C_{97}H_{142}N_{10}O_{25}$	[M + H] = 1848,02	[M + H] = 1848,3
 Ejemplo 7	$C_{93}H_{134}N_{10}O_{23}$	[M + H] = 1759,97	[M + H] = 1760,1
 Ejemplo 8	$C_{87}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1703,97	[M + H] = 1703,7
 Ejemplo 9	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1777,98	[M + H] = 1777,7

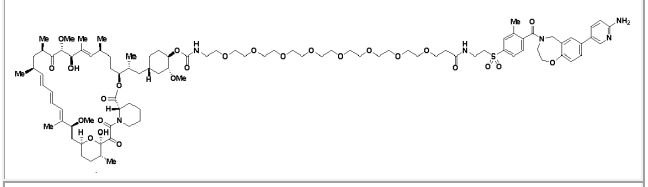
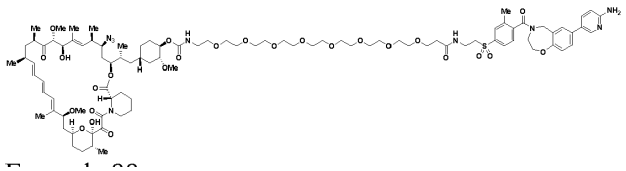
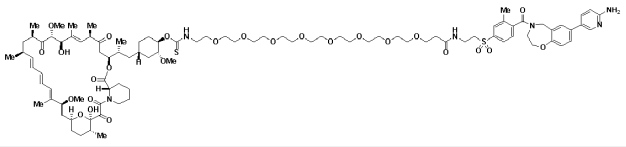
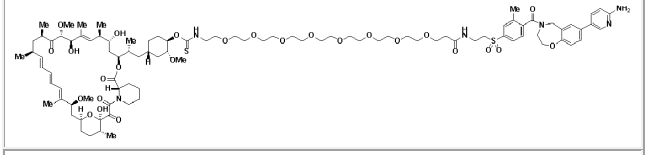
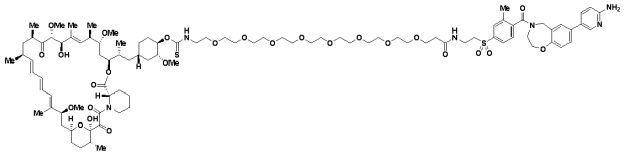
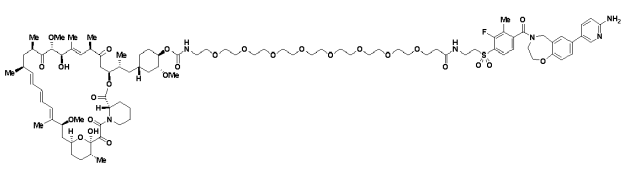
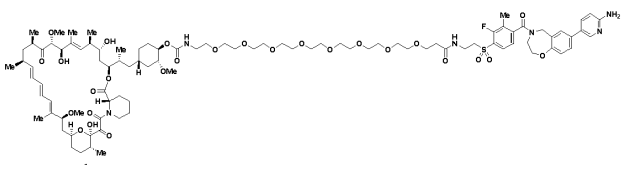
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 10	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{23}$	[M + H] = 1761,99	[M + H] = 1761,7
 Ejemplo 11	$C_{88}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1717,98	[M + H] = 1718,0
 Ejemplo 12	$C_{94}H_{138}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1792,00	[M + H] = 1791,9
 Ejemplo 13	$C_{91}H_{133}N_{13}O_{24}$	[M + H] = 1792,97	[M + H] = 1793,0
 Ejemplo 14	$C_{90}H_{137}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1772,99	[M + H] = 1772,9
 Ejemplo 15	$C_{96}H_{139}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1847,00	[M + H] = 1847,0
 Ejemplo 16	$C_{96}H_{141}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1849,02	[M + H] = 1848,9

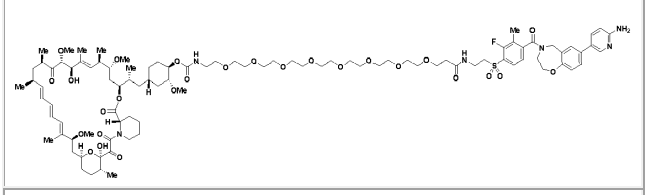
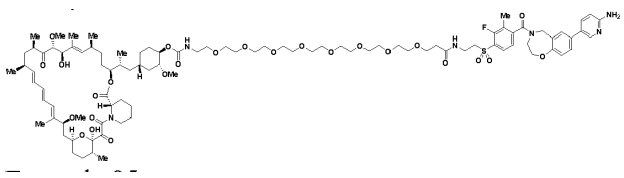
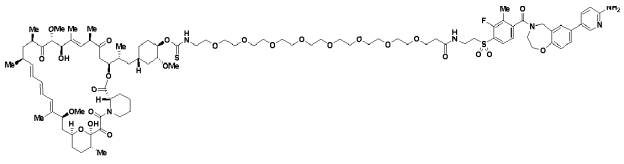
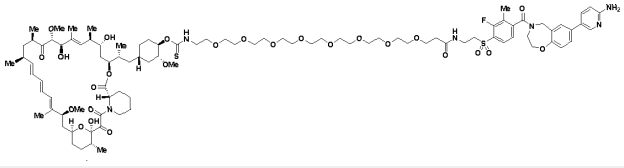
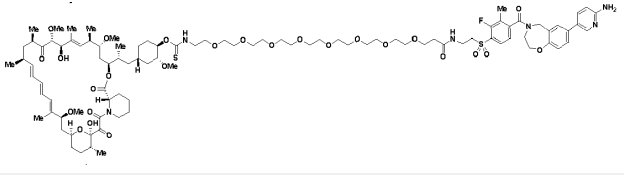
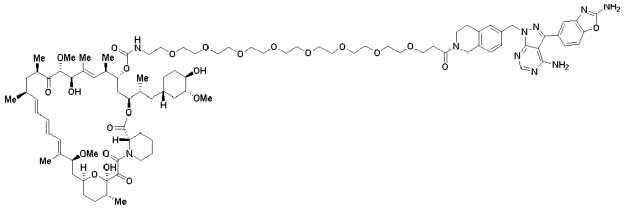
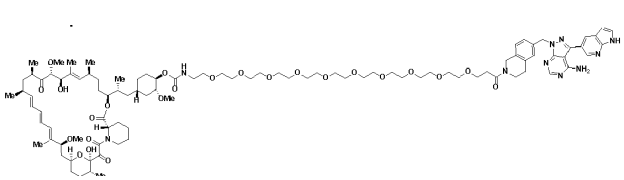
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 17	$C_{97}H_{143}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1863,04	[M + H] = 1863,0
 Ejemplo 18	$C_{90}H_{137}N_{11}O_{24}$	[M + H] = 1756,99	[M + H] = 1756,8
 Ejemplo 19	$C_{88}H_{132}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1713,95	[M + H] = 1713,9
 Ejemplo 20	$C_{92}H_{140}N_{10}O_{25}$	[M + H] = 1786,01	[M + H] = 1786,0
 Ejemplo 21	$C_{100}H_{147}N_{11}O_{26}$	[M + H] = 1919,06	[M + H] = 1919,0
 Ejemplo 22	$C_{93}H_{134}N_{10}O_{23}S$	[M + H] = 1791,94	[M + H] = 1791,8
	$C_{93}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1775,97	[M + H] = 1775,9

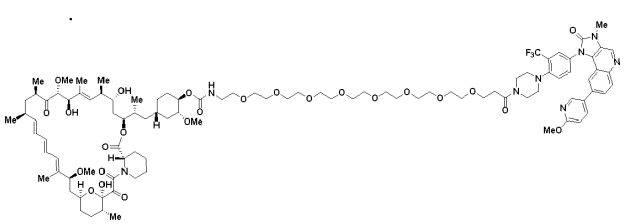
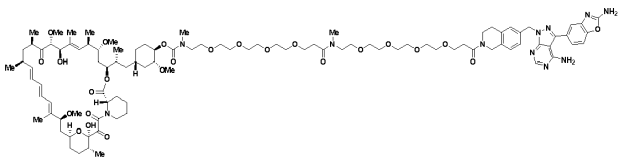
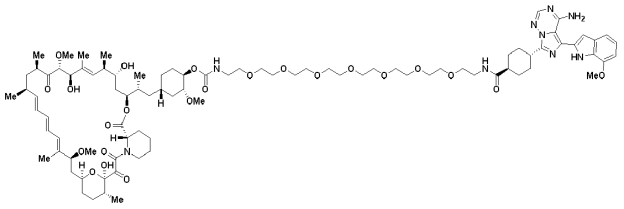
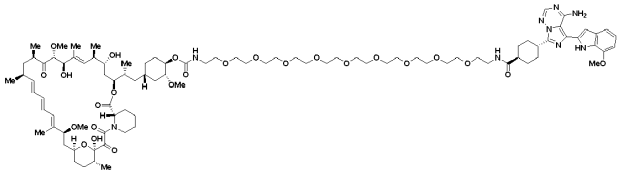
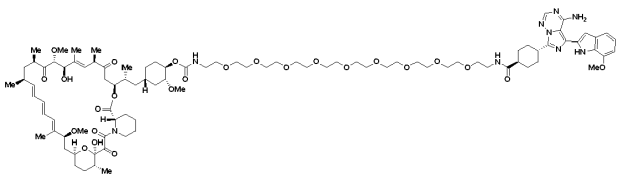
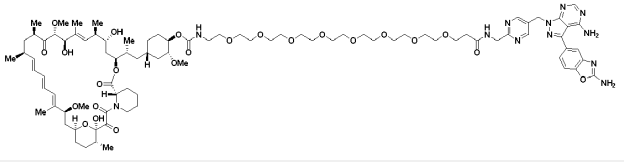
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
Ejemplo 23			
	$C_{104}H_{144}F_3N_{11}O_2$ 5	[M + 2H]/2 = 1003,03	[M+ 2H]/2 = 1003,5
Ejemplo 24			
	$C_{104}H_{146}F_3N_{11}O_2$ 5	[M + 2H]/2 = 1004,03	[M+ 2H]/2 = 1004,5
Ejemplo 25			
	$C_{105}H_{148}F_3N_{11}O_2$ 5	[M + 2H]/2 = 1011,04	[M+ 2H]/2 = 1011,5
Ejemplo 26			
	$C_{92}H_{132}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1761,95	[M + H] = 1761,8
Ejemplo 71			
	$C_{92}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1763,97	[M + H] = 1763,8
Ejemplo 72			
	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{23}$	[M + H] = 1761,99	[M + H] = 1762,0
Ejemplo 73			

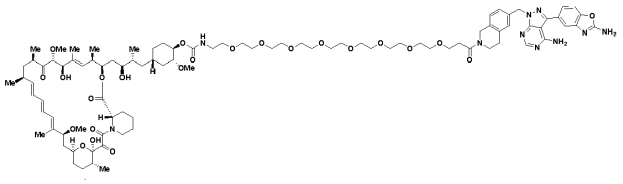
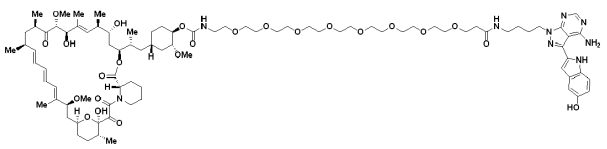
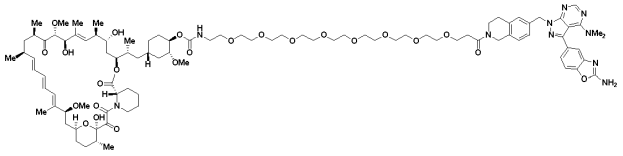
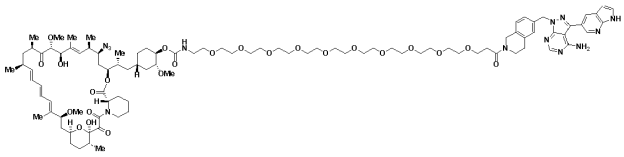
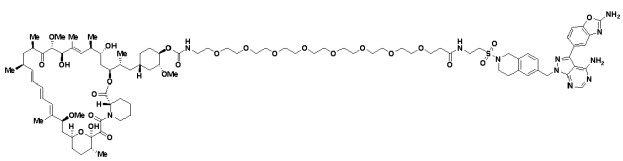
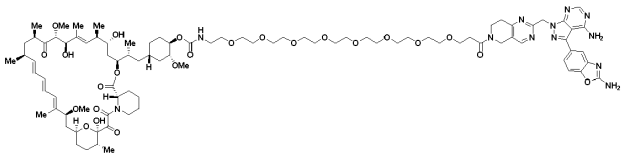
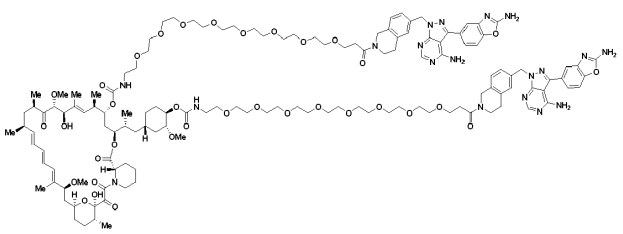
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
	$C_{93}H_{135}N_{13}O_{23}$	[M + H] = 1802,99	[M + H] = 1802,9
Ejemplo 74			
	$C_{94}H_{138}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1792,00	[M + H] = 1791,7
Ejemplo 75			
	$C_{95}H_{140}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1806,01	[M + H] = 1805,8
Ejemplo 76			
	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{23}S$	[M + H] = 1793,96	[M + H] = 1793,9
Ejemplo 77			
	$C_{94}H_{138}N_{10}O_{23}S$	[M + H] = 1807,97	[M + H] = 1807,9
Ejemplo 78			
	$C_{91}H_{132}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1749,95	[M + H] = 1749,9
Ejemplo 79			

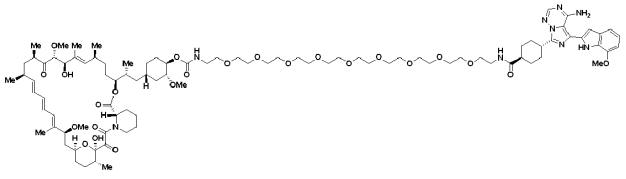
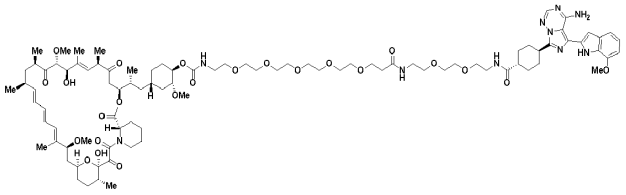
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 80	$C_{91}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1751,97	[M + H] = 1751,9
 Ejemplo 81	$C_{92}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1765,98	[M + H] = 1765,8
 Ejemplo 82	$C_{91}H_{133}N_{13}O_{23}$	[M + H] = 1776,97	[M + H] = 1776,9
 Ejemplo 83	$C_{91}H_{133}N_{10}O_{23}S$	[M + H] = 1766,93	[M + H] = 1766,8
 Ejemplo 84	$C_{95}H_{140}N_6O_{27}S$	[M + H] = 1829,96	[M + H] = 1830,0
 Ejemplo 85	$C_{95}H_{142}N_6O_{27}S$	[M + H] = 1831,97	[M + H] = 1831,9
 Ejemplo 86	$C_{96}H_{144}N_6O_{27}S$	[M + H] = 1845,99	[M + H] = 1846,0

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 87	$C_{95}H_{142}N_6O_{26}S$	[M + H] = 1815,98	[M + H] = 1815,8
 Ejemplo 88	$C_{95}H_{141}N_9O_{26}S$	[M + H] = 1856,98	[M + H] = 1856,8
 Ejemplo 89	$C_{95}H_{140}N_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1845,93	[M + H] = 1846,0
 Ejemplo 90	$C_{95}H_{142}N_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1847,95	[M + H] = 1847,9
 Ejemplo 91	$C_{96}H_{144}N_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1861,96	[M + H] = 1861,7
 Ejemplo 92	$C_{95}H_{139}FN_6O_{27}S$	[M + H] = 1847,95	[M + H] = 1848,0
 Ejemplo 93	$C_{95}H_{141}FN_6O_{27}S$	[M + H] = 1849,96	[M + H] = 1850,0

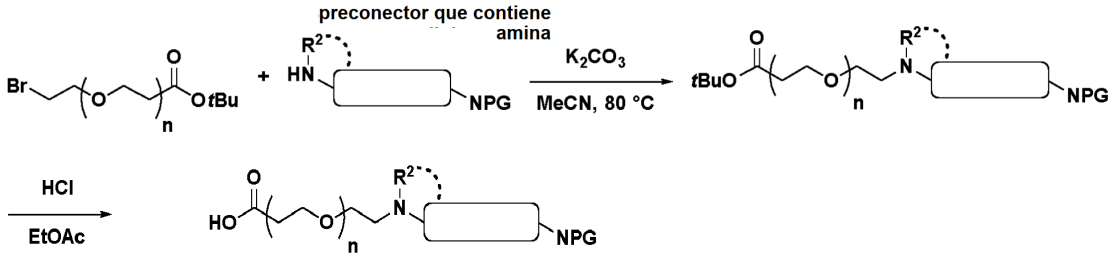
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 94	$C_{96}H_{143}FN_6O_{27}S$	[M + H] = 1863,98	[M + H] = 1864,0
 Ejemplo 95	$C_{95}H_{141}FN_6O_{26}S$	[M + H] = 1833,97	[M + H] = 1833,9
 Ejemplo 96	$C_{95}H_{139}FN_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1863,92	[M + H] = 1863,8
 Ejemplo 97	$C_{95}H_{141}FN_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1865,94	[M + H] = 1865,8
 Ejemplo 98	$C_{96}H_{143}FN_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1879,96	[M + H] = 1879,9
 Ejemplo 99	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1777,98	[M + H] = 1777,8
	$C_{97}H_{144}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1834,04	[M + H] = 1833,8

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
Ejemplo 100			
	$C_{99}H_{141}F_3N_8O_{25}$	[M + H] = 1900,00	[M + H] = 1899,9
Ejemplo 101			
	$C_{99}H_{147}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1891,06	[M + H] = 1890,9
Ejemplo 102			
	$C_{89}H_{135}N_9O_{23}$	[M + H] = 1698,97	[M + H] = 1698,8
Ejemplo 136			
	$C_{93}H_{143}N_9O_{25}$	[M + H] = 1787,03	[M + H] = 1786,7
Ejemplo 137			
	$C_{93}H_{141}N_9O_{25}$	[M + H] = 1785,01	[M + H] = 1784,9
Ejemplo 138			
	$C_{89}H_{132}N_{12}O_{24}$	[M + H] = 1753,96	[M + H] = 1753,7
Ejemplo 139			

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 140	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1777,98	[M + H] = 1777,7
 Ejemplo 141	$C_{88}H_{135}N_9O_{24}$	[M + H] = 1702,97	[M + H] = 1702,9
 Ejemplo 142	$C_{95}H_{140}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1806,01	[M + H] = 1805,8
 Ejemplo 143	$C_{97}H_{143}N_{13}O_{24}$	[M + H] = 1875,04	[M + H] = 1874,9
 Ejemplo 144	$C_{95}H_{141}N_{11}O_{26}S$	[M + H] = 1884,98	[M + H] = 1884,9
 Ejemplo 145	$C_{91}H_{134}N_{12}O_{24}$	[M + H] = 1779,97	[M + H] = 1779,8
	$C_{135}H_{191}N_{19}O_{35}$	[M + 2H]/2 = 1320,19	[M+ 2H]/2 = 1320,8

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
Ejemplo 146			
	$C_{93}H_{143}N_9O_{24}$	[M + H] = 1771,03	[M + H] = 1770,8
Ejemplo 147			
	$C_{92}H_{138}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1768,00	[M + H] = 1767,8
Ejemplo 148			

Procedimiento general 3: Acoplamiento de un éster de PEG que contiene haluro y un preconector que contiene amina, seguido de desprotección del éster.



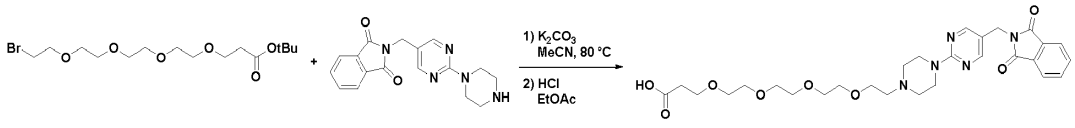
Etapa 1:

A una disolución 0,1 M de preconector que contiene amina (1,0 equiv) en MeCN se añadió K_2CO_3 (2,0 equiv), seguido de éster de PEG que contiene haluro (1,0 equiv). La reacción se agitó a 80 °C hasta que se consumió el preconector que contiene amina, como se indica por análisis de LCMS. La reacción se purificó entonces por cromatografía en gel de sílice proporcionando el producto.

Etapa 2:

una disolución 0,1 M de éster *terc*-butílico de PEG (1,0 equiv) en EtOAc se añadió una disolución de HCl en EtOAc. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el éster de PEG, como se indica por análisis de LCMS. La reacción se concentró entonces a presión reducida proporcionando el producto.

Producto intermedio B1-1. Ácido1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico



Etapa 1: **Síntesis de 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *terc*-butilo**

A una mezcla de 2-((2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)isoindolin-1,3-diona (7,97 g, 24,66 mmoles, 1,0 equiv) en MeCN (200 ml) se añadió K_2CO_3 (6,82 g, 49,31 mmoles, 2,0 equiv), seguido de 1-bromo-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *terc*-butilo (9,5 g, 24,66 mmoles, 1,0 equiv). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión

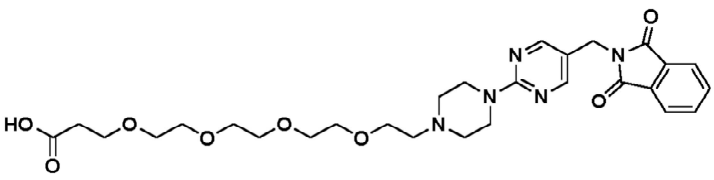
reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→20 % de EtOAc/MeOH) dando el producto (11,5 g, 74,3 % de rendimiento) como un líquido amarillo claro.

Etapa 2: **Síntesis de ácido 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico**

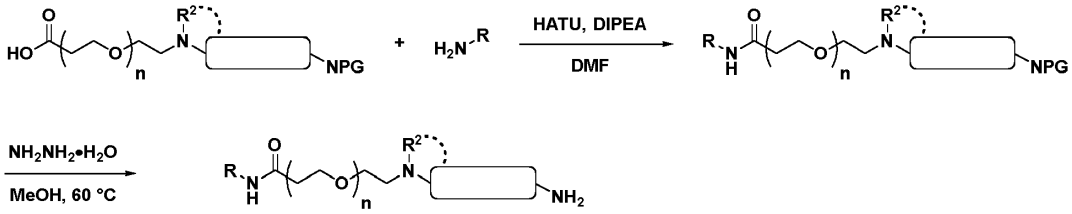
A una disolución de 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *terc*-butilo (3,5 g, 5,58 mmoles, 1,0 equiv) en EtOAc (50 ml) se añadió una disolución de HCl en EtOAc (500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró entonces a presión reducida dando el producto (5,3 g, 78,2 % de rendimiento, HCl) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{28}H_{37}N_5O_8$: 572,27; observado 572,4.

Siguiendo el Procedimiento general 3, pero usando el PEG que contiene haluro apropiado y preconectores que contienen amina en la Tabla 4, se prepararon los Productos intermedios B1 en la Tabla 8:

Tabla 8. Amina protegidas adicionales preparadas

Estructura	**Fórmula molecular**	**MW calculado**	**MW observado**
 Producto intermedio B1-1	$C_{28}H_{37}N_5U_8$	[M + H] = 572,27	[M + H] = 572,4

Procedimiento general 4: Acoplamiento de un ácido carboxílico de PEG y un inhibidor de sitio activo que contiene amina, seguido de desprotección de amina.



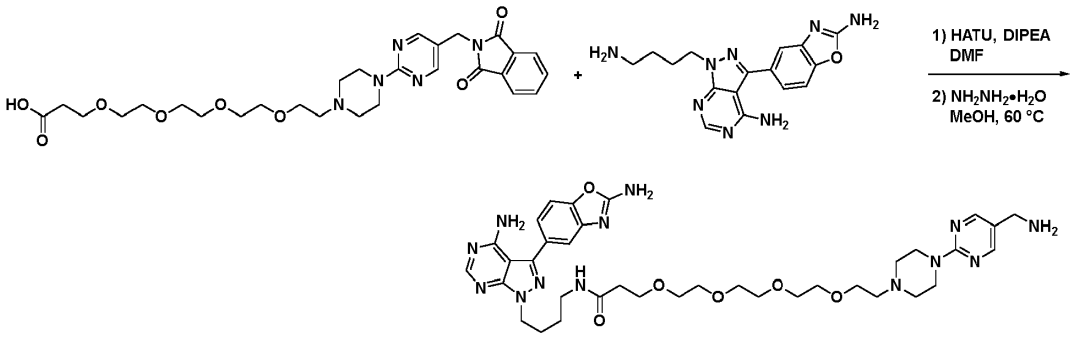
Etapa 1:

A una disolución 0,15 M de ácido carboxílico de PEG (1,0 equiv) en DMF se añadió HATU (1,3 equiv) y DIPEA (5,0 equiv). Después de agitar durante 30 min, se añadió el inhibidor de sitio activo que contiene amina (1,2 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el ácido carboxílico de PEG, como se indica por LCMS. La reacción se purificó entonces por cromatografía de fase inversa proporcionando el producto.

Etapa 2:

A una disolución 0,1 M de amina protegida con ftalimida (1,0 equiv) en MeOH a 0 °C se añadió $NH_2NH_2•H_2O$ (4,0 equiv). La mezcla resultante se agitó a 60 °C hasta que se consumió la amina protegida con ftalimida, como se indica por análisis de LCMS. La reacción se purificó entonces por cromatografía de fase inversa proporcionando el producto.

Producto intermedio B2-1. N-(4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)-1-(4-(5-(aminometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida



Etapa 1: **Síntesis de N-(4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)-1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida**

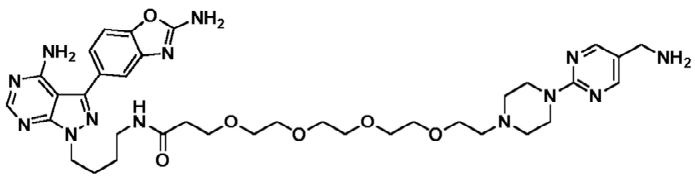
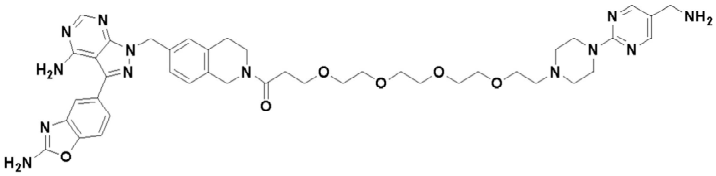
A una mezcla de ácido 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico (3 g, 4,93 mmoles, 1,0 equiv, HCl) en DMF (30 ml) se añadió HATU (12,11 µl, 6,41 mmoles, 1,3 equiv) y DIPEA (4,30 ml, 24,67 mmoles, 5,0 equiv). Después de 30 min, se añadió 5-(4-amino-1-(4-aminobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (4,03 g, 5,92 mmoles, 1,2 equiv, 3TFA). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces se purificó la mezcla de reacción por prep-HPLC ($MeCN/H_2O$) dando el producto (5,4 g, 81,2 % de rendimiento, 4TFA) como un sólido rojo claro. LCMS (ESI) *m/z:* [M + 2H]/2 calculado para $C_{44}H_{53}N_{13}O_8$: 446,71; observado 447,0.

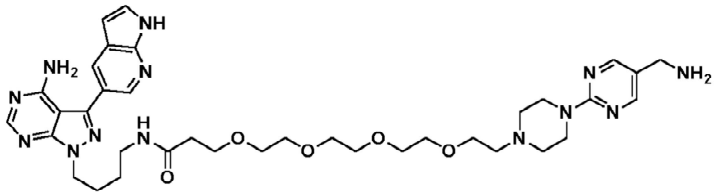
Etapa 2: **Síntesis de N-(4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)-1 -(4-(5 -(aminometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15 -amida**

A una mezcla de N-(4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)butil)-1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida (4 g, 2,97 mmoles, 1,0 equiv, 4TFA) en MeOH (25 ml) a 0 °C se añadió $NH_2NH_2•H_2O$ (588,63 µl, 11,87 mmoles, 4,0 equiv). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Entonces, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por prep-HPLC ($MeCN/H_2O$) dando el producto (700 mg, 24,5 % de rendimiento, TFA) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z:* [M + 2H]/2 calculado para $C_{36}H_{51}N_{13}O_6$: 381,71; observado 381,8.

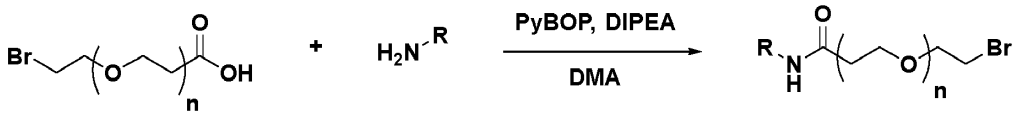
Siguiendo el Procedimiento general 4, pero usando el Producto intermedio B1 apropiado en la Tabla 8 y los inhibidores de sitio activo que contienen amina en la Tabla 2, se prepararon los productos intermedios B2 en la Tabla 9:

Tabla 9. Aminas adicionales preparadas

Estructura	**Fórmula molecular**	**MW calculado**	**MW observado**
 Producto intermedio B2-1	$C_{36}H_{51}N_{13}O_6$	[M + 2H]/2 = 381,71	[M+ 2H]/2 = 381,8
 Producto intermedio B2-2	$C_{42}H_{53}N_{13}O_6$	[M + H] = 836,43	[M + H] = 836,4

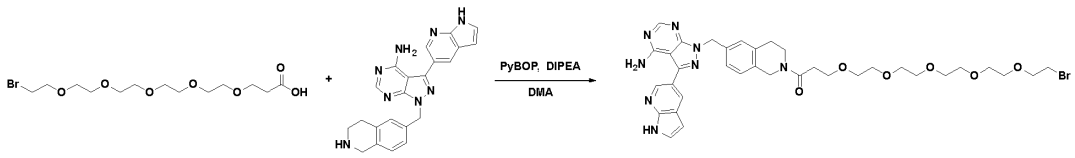
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio B2-3	$C_{36}H_{51}N_{13}O_5$	[M + 2H]/2 = 373,72	[M+ 2H]/2 = 737,7

Procedimiento general 5: Acoplamiento de un ácido carboxílico de PEG que contiene haluro y un inhibidor de sitio activo que contiene amina.



A una disolución 0,1 M de inhibidor de sitio activo que contiene amina (1,0 equiv) y ácido carboxílico que contiene PEG (1,2 equiv) en DMA se añadió DIPEA (4,0 equiv), seguido de PyBOP (1,3 equiv). La reacción se agitó hasta que se consumió el inhibidor de sitio activo que contiene amina, como se indica por LCMS. La reacción se purificó entonces por HPLC de fase inversa proporcionando el producto.

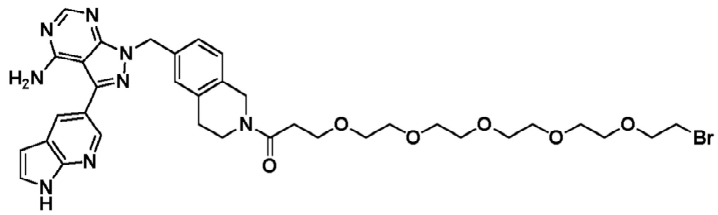
Producto intermedio B3-1. 18-{6-[(4-amino-3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-1-bromo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-ona

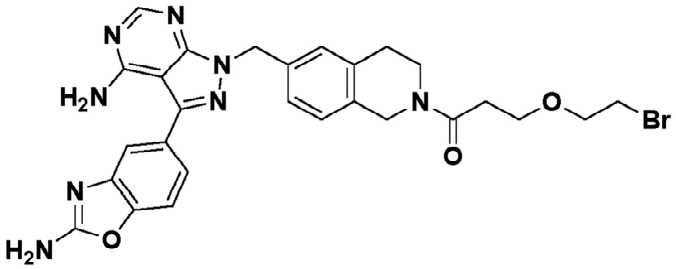


A una disolución de ácido 1-bromo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-oico (105 mg, 282 µmoles, 1,2 equiv) y 3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1-[(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (120 mg, 235 µmoles, 1,0 equiv) en DMA (2,34 ml) se añadió DIPEA (163 µl, 940 µmoles, 4,0 equiv), seguido de PyBOP (158 mg, 305 µmoles, 1,3 equiv). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se purificó por HPLC de fase inversa (10→98 % de MeCN + 0,1 % de ácido fórmico/H_2O + 0,1 % de ácido fórmico) proporcionando el producto (82,7 mg, 47 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{35}H_{43}BrN_8O_6$: 751,26; observado 751,2.

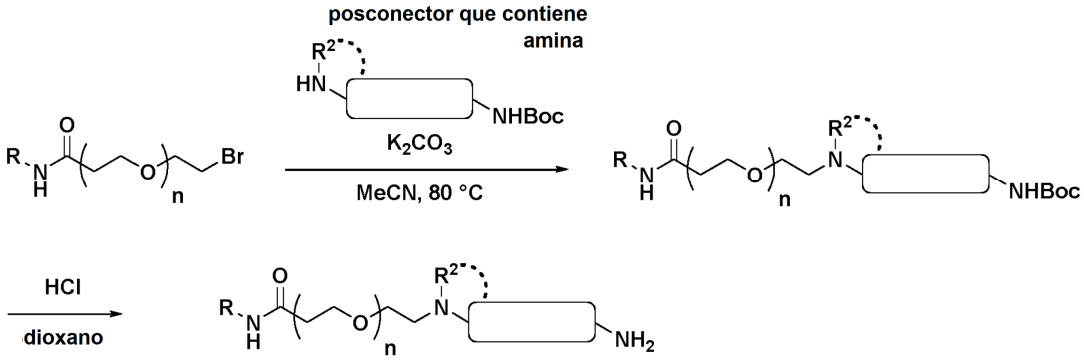
Siguiendo el Procedimiento general 5, pero usando el ácido carboxílico de PEG que contiene haluro apropiado e inhibidores de sitio activo que contiene amina en la Tabla 2, se prepararon los Productos intermedios B3 en la Tabla 10:

Tabla 10. Haluros de PEG adicionales preparados

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio B3-1	$C_{35}H_{43}BrN_8O_6$	[M + H] = 751,26	[M + H] = 751,2

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio B3-2	$C_{27}H_{27}BrN_8O_3$	[M + H] = 591,15	[M + H] = 591,2

Procedimiento general 6: Desplazamiento de un haluro de PEG con un posconector que contiene amina y desprotección de la amina.



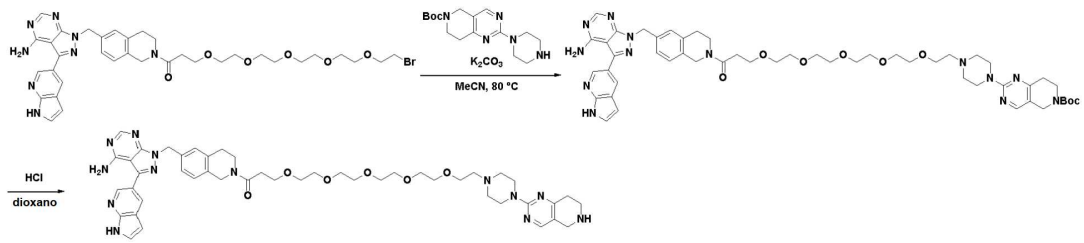
Etapa 1:

A una disolución 0,1 M de haluro que contiene PEG (1,0 equiv) en MeCN se añadió K_2CO_3 (3,0 equiv), seguido de posconector que contiene amina (1,2 equiv). La suspensión resultante se calentó hasta 80 °C y se agitó hasta que se consumió el haluro de PEG, como se indica por análisis de LCMS. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el producto.

Etapa 2:

A una disolución 0,07 M de amina protegida con *N*-Boc (1,0 equiv) en dioxano se añadió HCl (4 M en dioxano, 10,0 equiv). La reacción se agitó hasta que se consumió la amina protegida con *N*-Boc, como se indica por análisis de LCMS. La reacción se concentró entonces a presión reducida proporcionando el producto.

Producto intermedio B2-4. 18-{6-[(4-amino-3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-1-(4-{5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-1-il)-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-ona



***Etapa 1:* Síntesis de 2-[4-(18-{6-[(4-amino-3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-18-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-1-il)piperazin-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo**

A una suspensión de 18-{6-[(4-amino-3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-1-bromo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-ona (82,7 mg, 110 µmoles, 1,0 equiv) en MeCN

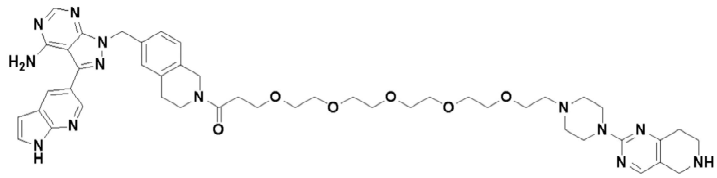
(1,09 ml) se añadió K_2CO_3 (45,6 mg, 330 µmoles, 3,0 equiv), seguido de 2-(piperazin-1-il)-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo (42,1 mg, 132 µmoles, 1,2 equiv). La suspensión resultante se calentó hasta 80 °C durante 8 h, luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→20 % de MeOH/DCM) proporcionando el producto (75,1 mg, 70 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] calculado para $C_{51}H_{67}N_{13}O_8$: 990,53; observado 990,5.

Etapa 2: **Síntesis de 18-{6-[(4-amino-3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-1-(4-{5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-1-il)-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-ona**

A una disolución de 2-[4-(18-{6-[(4-amino-3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il}-18-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-1-il)piperazin-1-il]-5H,6H,7H,8H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo (75,1 mg, 75,8 µmoles, 1,0 equiv) en dioxano (1 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 472 µl, 1,89 mmoles, 10,0 equiv). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, entonces se concentró a presión reducida proporcionando el producto. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] calculado para $C_{46}H_{59}N_{13}O_6$: 912,46; observado 912,5.

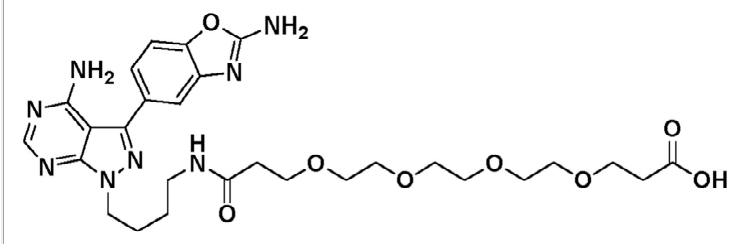
Siguiendo el Procedimiento general 6, pero usando el ácido carboxílico de PEG apropiado y los inhibidores de sitio activo que contienen amina en la Tabla 2, se prepararon los Productos intermedios B2 en la Tabla 11:

Tabla 11. Aminas adicionales preparadas

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio B2-4	$C_{46}H_{59}N_{13}O_6$	[M + H] = 890,48	[M + H] = 890,5

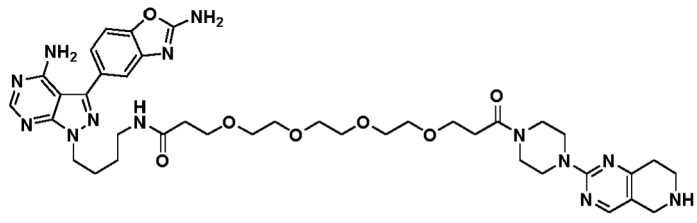
Siguiendo el Procedimiento general 1, pero usando el éster terc-butílico de PEG de ácido carboxílico apropiado e inhibidores de sitio activo que contienen amina en la Tabla 2, se prepararon los Productos intermedios B4 en la Tabla 12:

Tabla 12. Aminas adicionales preparadas

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio B4-1	$C_{28}H_{38}N_8O_8$	[M + H] = 615,29	[M + H] = 615,1

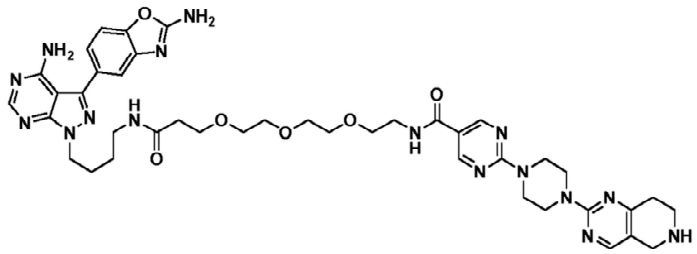
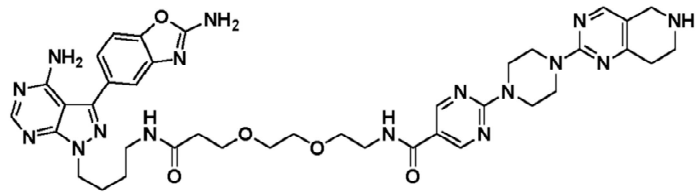
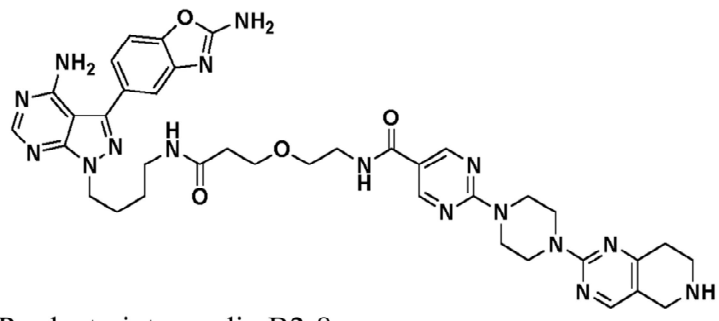
Siguiendo el Procedimiento general 1, pero usando los Productos intermedios B4 apropiados en la Tabla 12 y preconectores que contienen amina en la Tabla 4, se prepararon los Productos intermedios B2 en la Tabla 13:

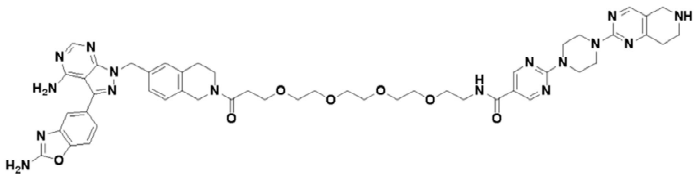
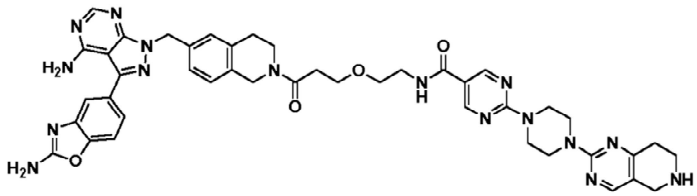
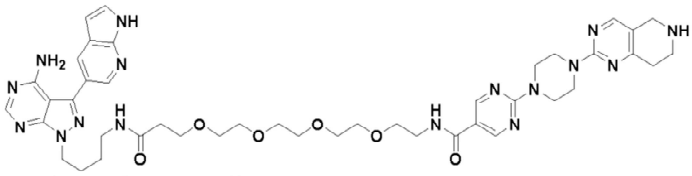
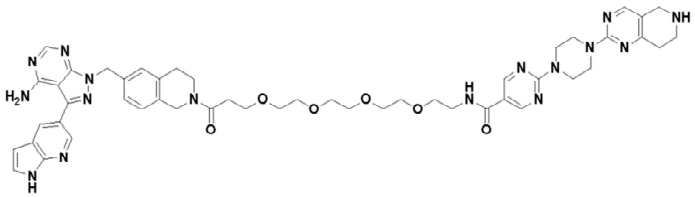
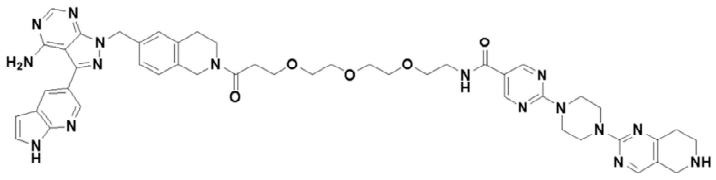
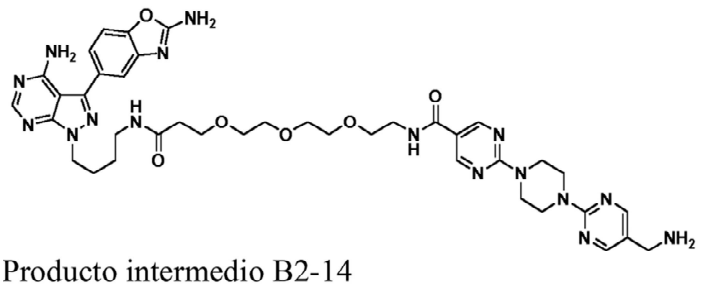
Tabla 13. Aminas adicionales preparadas

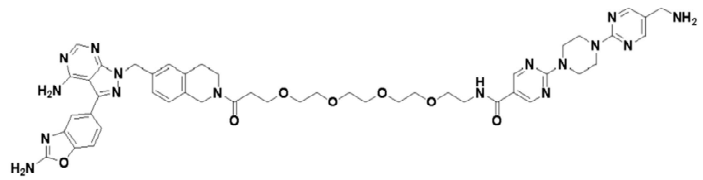
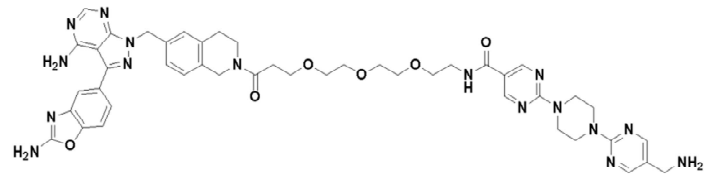
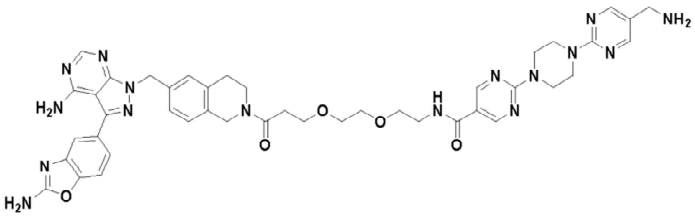
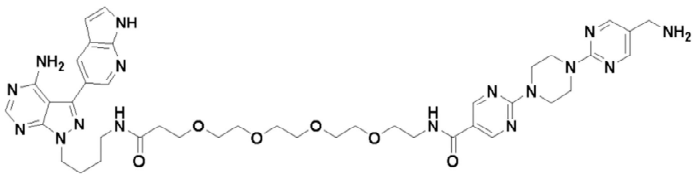
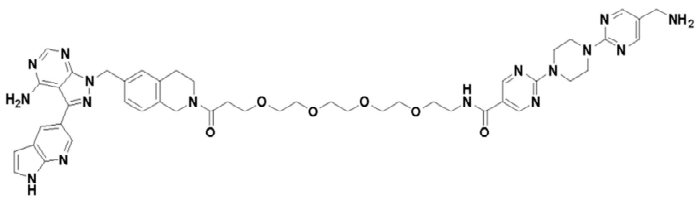
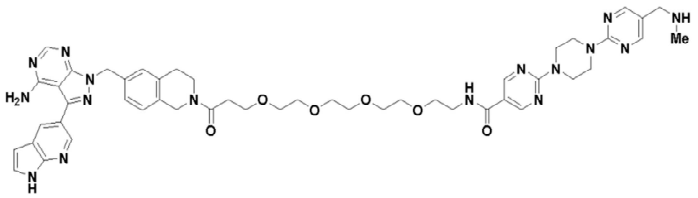
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio B2-5	$C_{39}H_{53}N_{13}O_7$	[M + H] = 816,43	[M + H] = 816,4

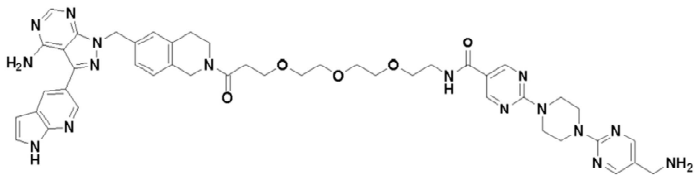
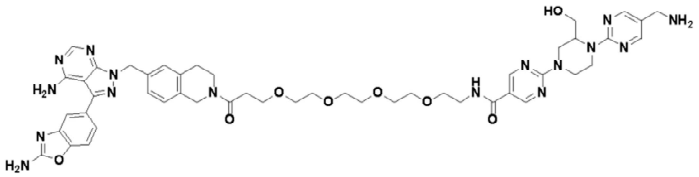
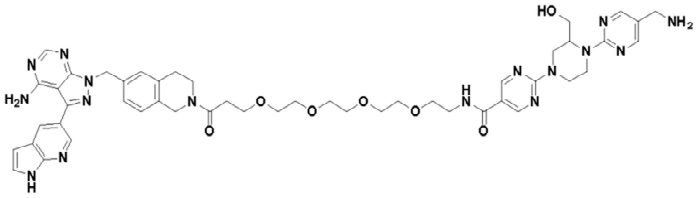
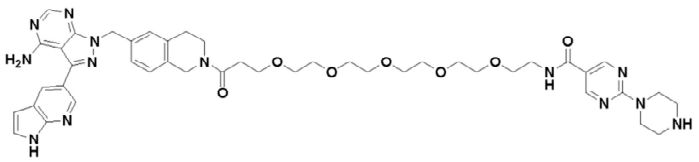
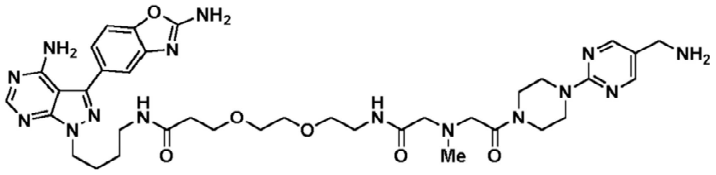
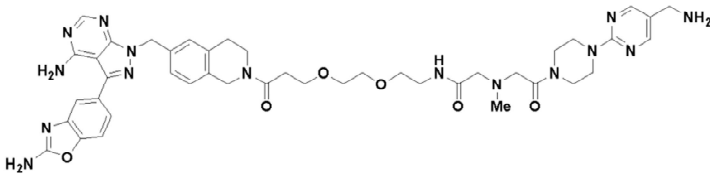
Siguiendo el Procedimiento general 1, pero usando los Productos intermedios A1 apropiados y preconectores que contienen amina en la Tabla 4, se prepararon los Productos intermedios B2 en la Tabla 14:

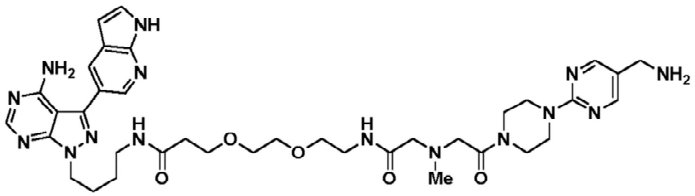
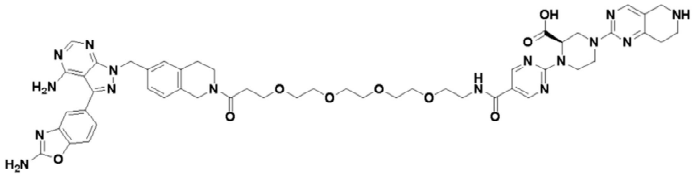
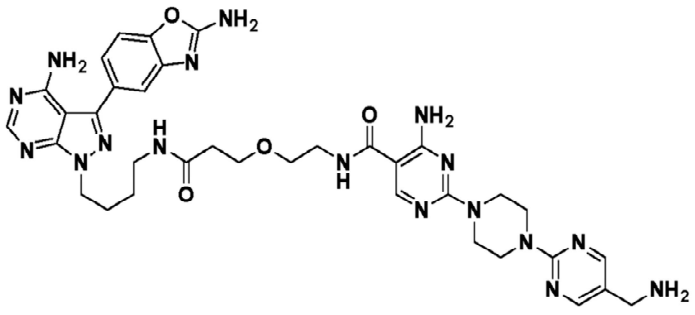
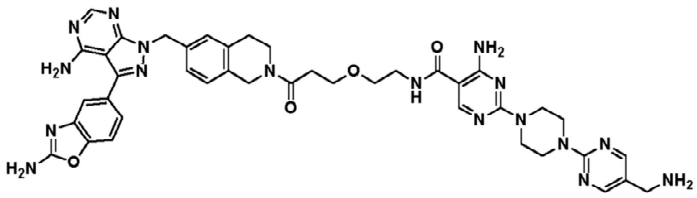
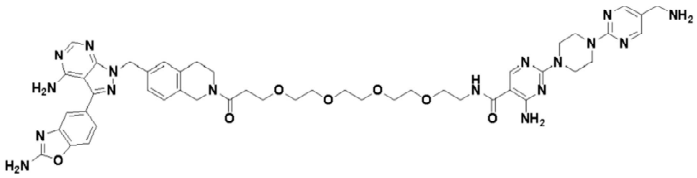
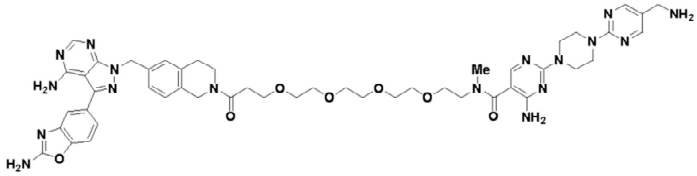
Tabla 14. Aminas adicionales preparadas

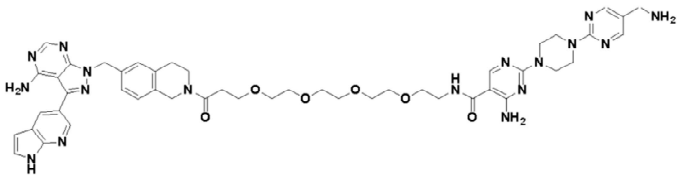
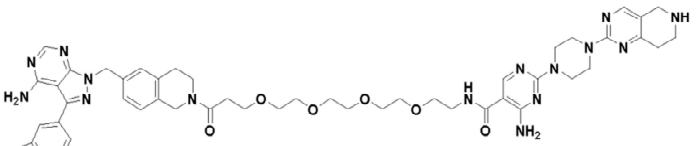
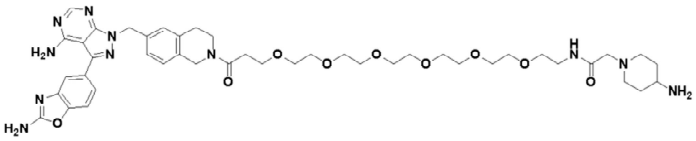
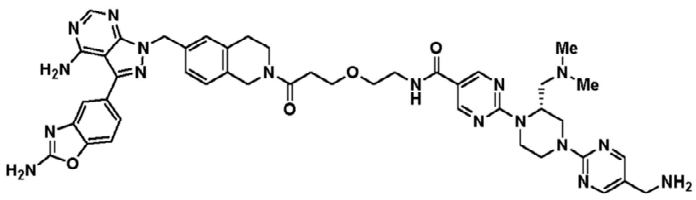
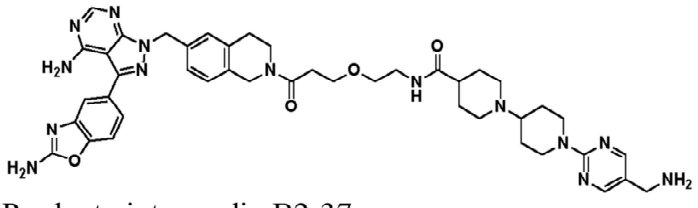
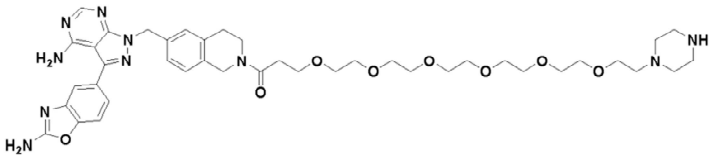
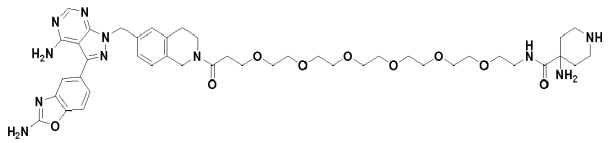
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio B2-6	$C_{41}H_{52}N_{16}O_6$	[M + H] = 865,44	[M + H] = 865,2
 Producto intermedio B2-7	$C_{39}H_{48}N_{16}O_5$	[M + H] = 821,41	[M + H] = 821,2
 Producto intermedio B2-8	$C_{37}H_{44}N_{16}O_4$	[M + H] = 777,38	[M + H] = 777,3

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio B2-9	$C_{49}H_{58}N_{16}O_7$	[M + H] = 983,48	[M + H] = 983,4
 Producto intermedio B2-10	$C_{43}H_{46}N_{16}O_4$	[M + H] = 851,40	[M + H] = 851,4
 Producto intermedio B2-11	$C_{43}H_{56}N_{16}O_6$	[M + H] = 893,47	[M + H] = 893,3
 Producto intermedio B2-12	$C_{49}H_{58}N_{16}O_6$	[M + Na] = 989,46	[M + Na] = 989,4
 Producto intermedio B2-13	$C_{47}H_{54}N_{16}O_5$	[M + H] = 923,46	[M + H] = 923,4
 Producto intermedio B2-14	$C_{39}H_{50}N_{16}O_6$	[M + H] = 839,42	[M + H] = 839,3

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio B2-15	$C_{47}H_{56}N_{16}O_7$	[M + H] = 957,46	[M + H] = 957,7
 Producto intermedio B2-16	$C_{45}H_{52}N_{16}O_6$	[M + Na] = 935,42	[M + Na] = 935,3
 Producto intermedio B2-17	$C_{43}H_{48}N_{16}O_5$	[M + Na] = 891,39	[M + Na] = 891,4
 Producto intermedio B2-18	$C_{41}H_{54}N_{16}O_6$	[M + H] = 867,45	[M + H] = 867,3
 Producto intermedio B2-19	$C_{47}H_{56}N_{16}O_6$	[M + H] = 941,47	[M + H] = 941,2
 Producto intermedio B2-20	$C_{48}H_{58}N_{16}O_6$	[M + H] = 955,48	[M + H] = 955,2

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio B2-21	$C_{45}H_{52}N_{16}O_5$	[M + H] = 897,44	[M + H] = 897,3
 Producto intermedio B2-22	$C_{48}H_{58}N_{16}O_8$	[M + H] = 987,47	[M + H] = 987,42
 Producto intermedio B2-23	$C_{48}H_{58}N_{16}O_7$	[M + H] = 971,48	[M + H] = 971,31
 Producto intermedio B2-24	$C_{44}H_{55}N_{13}O_7$	[M + H] = 878,44	[M + H] = 878,5
 Producto intermedio B2-25	$C_{37}H_{51}N_{15}O_6$	[M + H] = 802,42	[M + H] = 802,4
 Producto intermedio B2-26	$C_{43}H_{53}N_{15}O_6$	[M + H] = 876,44	[M + H] = 876,4

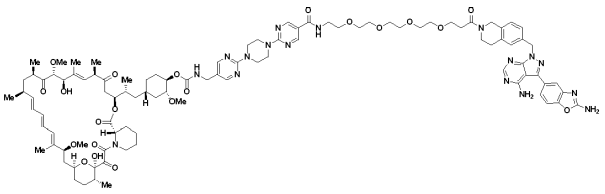
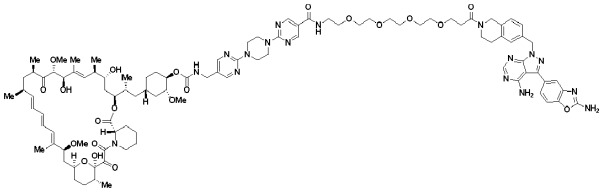
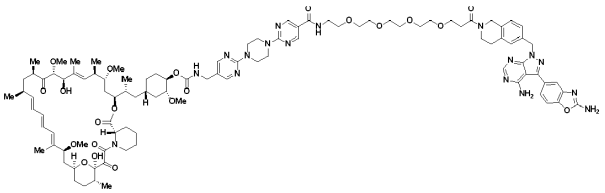
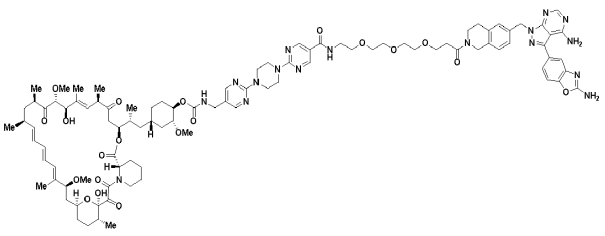
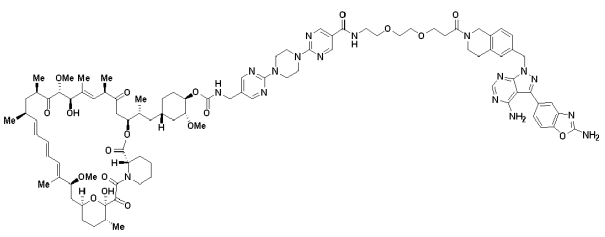
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio B2-27	$C_{37}H_{51}N_{15}O_5$	[M + H] = 786,43	[M + H] = 786,5
 Producto intermedio B2-28	$C_{50}H_{58}N_{16}O_9$	[M + H] = 1027,47	[M + H] = 1027,1
 Producto intermedio B2-29	$C_{35}H_{43}N_{17}O_4$	[M + H] = 766,38	[M + H] = 766,3
 Producto intermedio B2-30	$C_{41}H_{45}N_{17}O_4$	[M + H] = 840,39	[M + H] = 840,4
 Producto intermedio B2-31	$C_{47}H_{57}N_{17}O_7$	[M + H] = 972,47	[M + H] = 972,5
 Producto intermedio B2-32	$C_{48}H_{59}N_{17}O_7$	[M + H] = 986,49	[M + H] = 986,4

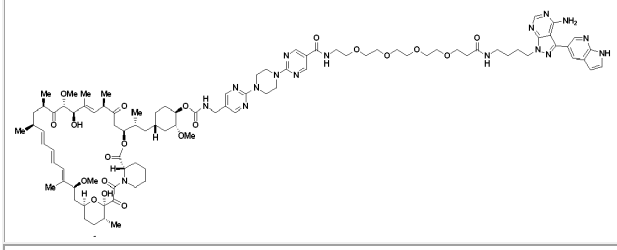
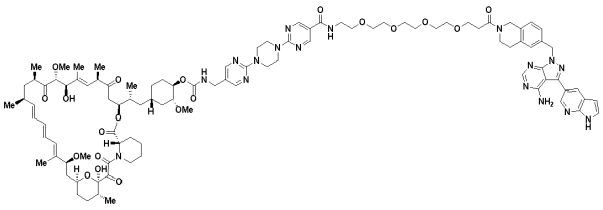
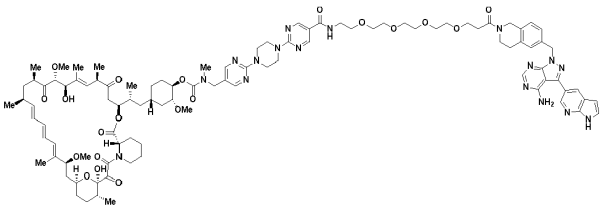
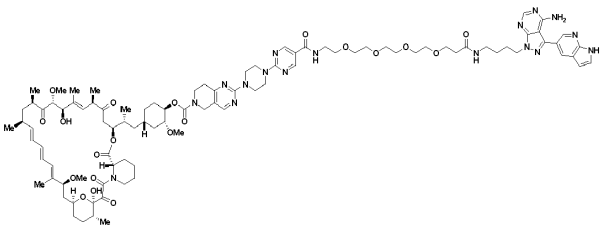
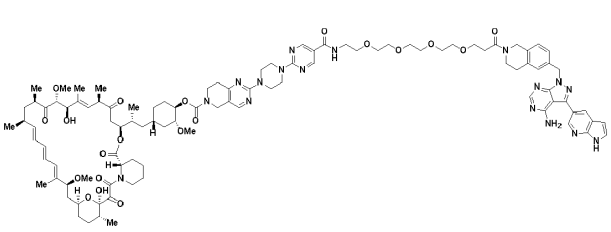
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio B2-33	$C_{47}H_{57}N_{17}O_6$	[M + H] = 956,48	[M + H] = 956,3
 Producto intermedio B2-34	$C_{49}H_{59}N_{17}O_6$	[M + H] = 982,49	[M + H] = 982,2
 Producto intermedio B2-35	$C_{44}H_{61}N_{11}O_9$	[M + H] = 888,48	[M + H] = 888,3
 Producto intermedio B2-36	$C_{44}H_{51}N_{17}O_4$	[M + H] = 882,44	[M + H] = 882,4
 Producto intermedio B2-37	$C_{43}H_{52}N_{14}O_4$	[M + H] = 829,44	[M + H] = 829,3
 Producto intermedio B2-38	$C_{41}H_{56}N_{10}O_8$	[M + H] = 817,44	[M + H] = 817,2
	$C_{43}H_{59}N_{11}O_9$	[M + H] = 874,46	[M + H] = 874,3

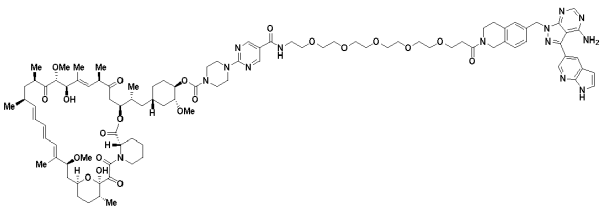
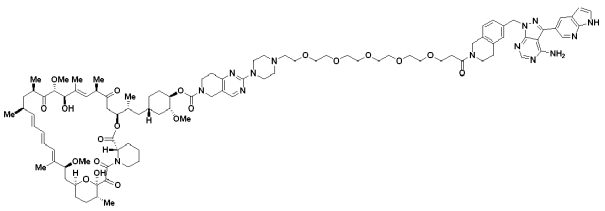
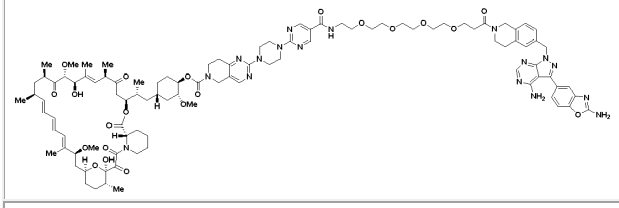
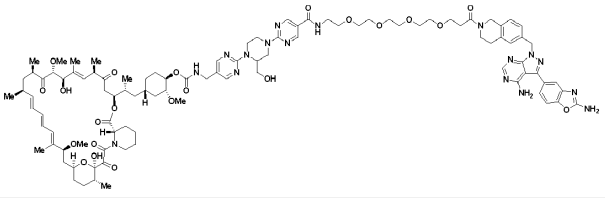
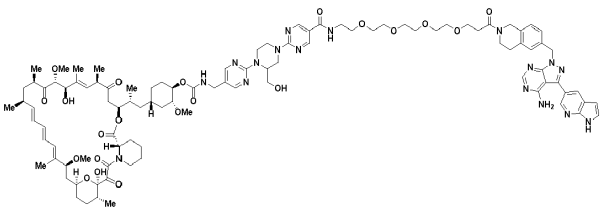
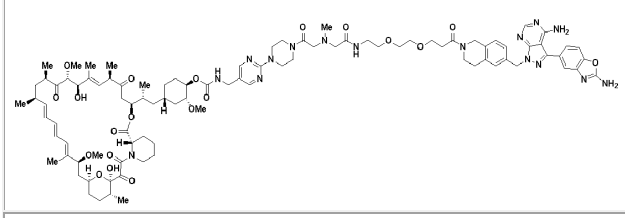
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
Producto intermedio B2-39			

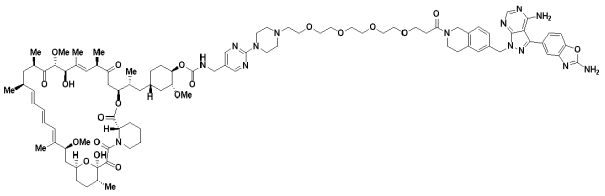
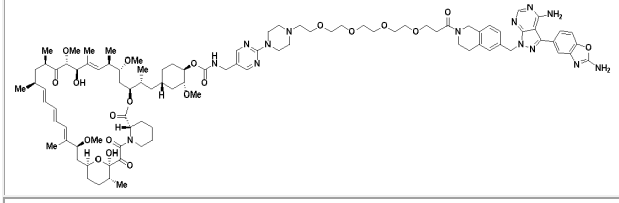
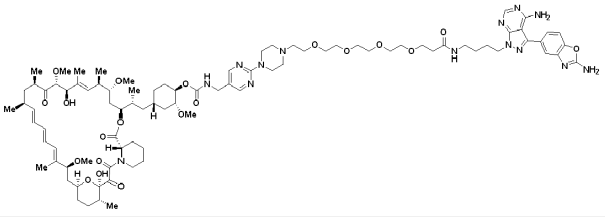
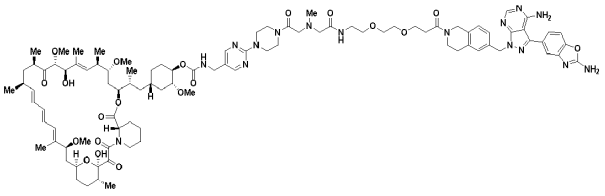
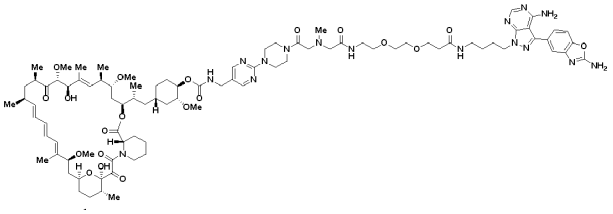
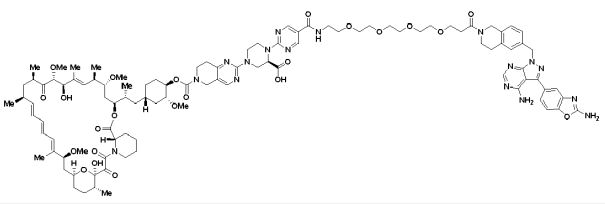
Siguiendo el Procedimiento general 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado en la Tabla 1 y los Productos intermedios B2 de las Tablas 9, 11, y 13 y 14, se sintetizaron los análogos bivalentes de la serie 2 en la Tabla 15:

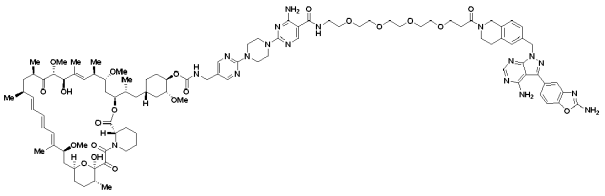
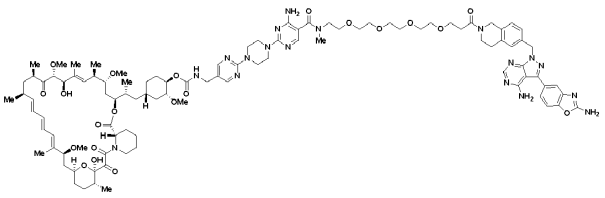
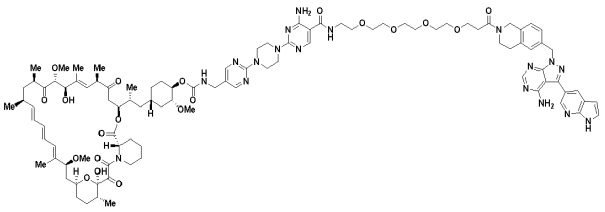
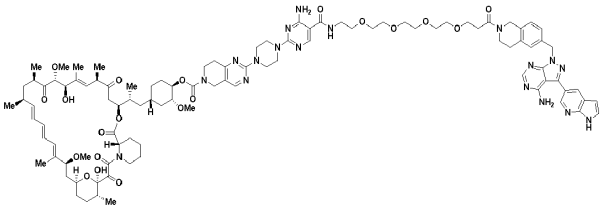
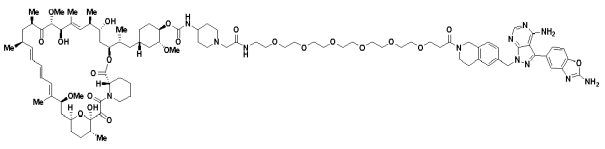
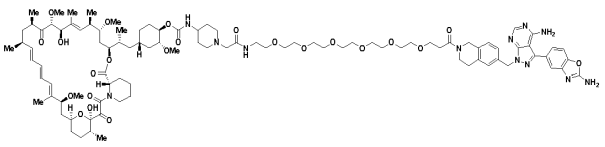
Tabla 15. Compuestos bivalentes de la serie 2:

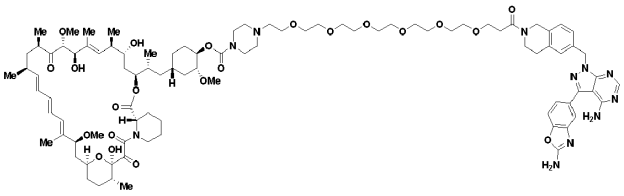
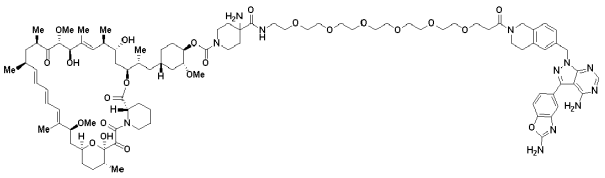
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 27	$C_{99}H_{133}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1896,99	[M + H] = 1896,7
 Ejemplo 28	$C_{99}H_{135}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1899,01	[M + H] = 1899,1
 Ejemplo 29	$C_{100}H_{137}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1913,03	[M + H] = 1913,0
 Ejemplo 30	$C_{97}H_{129}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1852,97	[M + H] = 1852,9
	$C_{95}H_{125}N_{17}O_{19}$	[M + H] = 1808,94	[M + H] = 1809,0

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
Ejemplo 31			
	$C_{93}H_{131}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1806,98	[M + H] = 1806,7
Ejemplo 32			
	$C_{99}H_{133}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1881,00	[M + H] = 1881,0
Ejemplo 33			
	$C_{100}H_{135}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1895,01	[M + H] = 1895,1
Ejemplo 34			
	$C_{95}H_{133}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1833,00	[M + H] = 1832,9
Ejemplo 35			
	$C_{101}H_{135}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1907,01	[M + H] = 1907,0
Ejemplo 36			

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 37	$C_{96}H_{132}N_{14}O_{21}$	[M + H] = 1817,98	[M + H] = 1817,9
 Ejemplo 38	$C_{98}H_{136}N_{14}O_{20}$	[M + H] = 1830,01	[M + H] = 1830,1
 Ejemplo 39	$C_{101}H_{135}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1923,01	[M + H] = 1923,1
 Ejemplo 40	$C_{100}H_{135}N_{17}O_{22}$	[M + H] = 1927,01	[M + H] = 1927,0
 Ejemplo 41	$C_{100}H_{135}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1911,01	[M + H] = 1911,0
 Ejemplo 42	$C_{95}H_{130}N_{16}O_{20}$	[M + H] = 1815,97	[M + H] = 1816,0

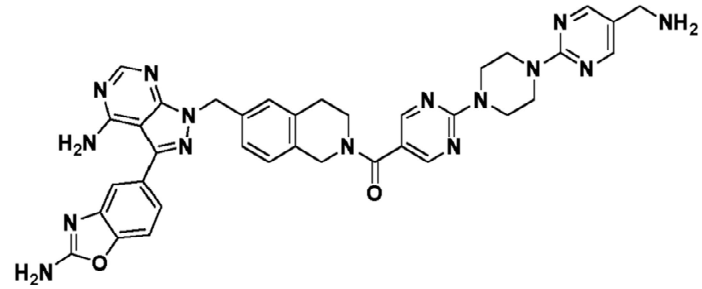
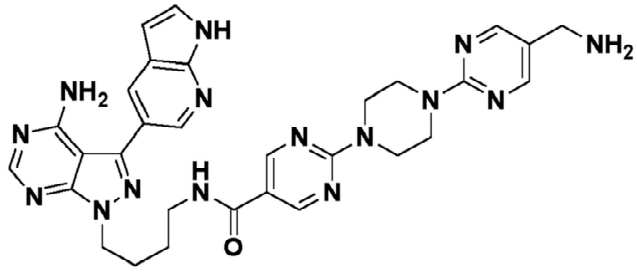
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 43	$C_{94}H_{130}N_{14}O_{20}$	[M + H] = 1775,97	[M + H] = 1775,9
 Ejemplo 44	$C_{95}H_{134}N_{14}O_{20}$	[M + H] = 1791,99	[M + H] = 1791,8
 Ejemplo 45	$C_{89}H_{132}N_{14}O_{20}$	[M + H] = 1717,98	[M + H] = 1717,9
 Ejemplo 103	$C_{96}H_{134}N_{16}O_{20}$	[M + H] = 1832,00	[M + H] = 1832,0
 Ejemplo 104	$C_{90}H_{132}N_{16}O_{20}$	[M + H] = 1757,99	[M + H] = 1757,9
 Ejemplo 105	$C_{103}H_{139}N_{17}O_{23}$	[M + H] = 1983,03	[M + H] = 1983,0

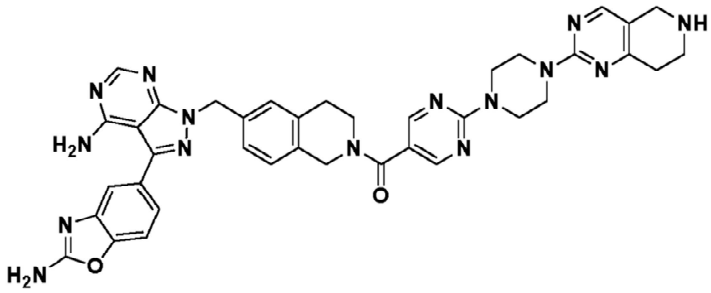
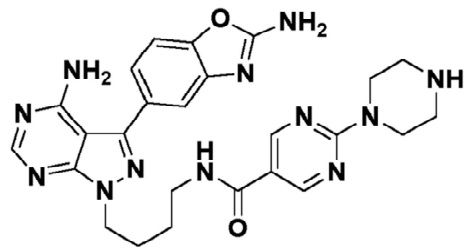
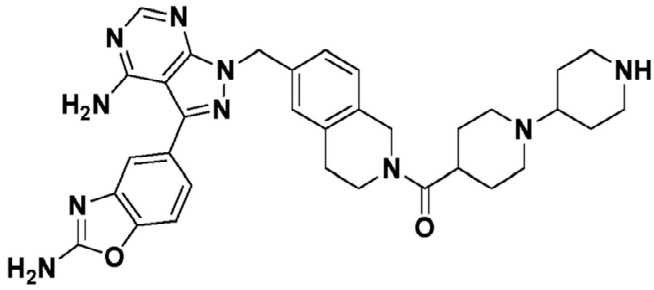
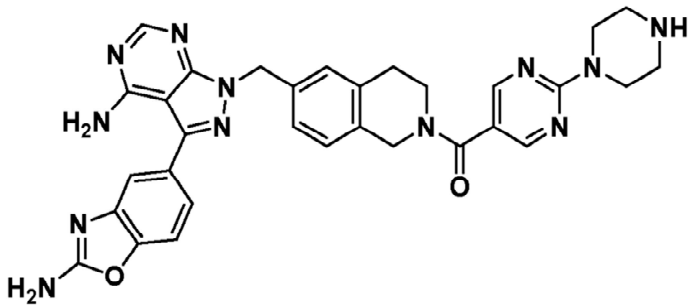
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 106	$C_{100}H_{138}N_{18}O_{21}$	[M + H] = 1928,04	[M + H] = 1927,9
 Ejemplo 107	$C_{101}H_{140}N_{18}O_{21}$	[M + H] = 1942,05	[M + H] = 1942,1
 Ejemplo 108	$C_{99}H_{134}N_{18}O_{20}$	[M + H] = 1896,01	[M + H] = 1896,0
 Ejemplo 109	$C_{101}H_{136}N_{18}O_{20}$	[M + H] = 1922,03	[M + H] = 1922,1
 Ejemplo 110	$C_{96}H_{140}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1830,02	[M + H] = 1829,9
 Ejemplo 111	$C_{97}H_{142}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1844,04	[M + H] = 1843,9

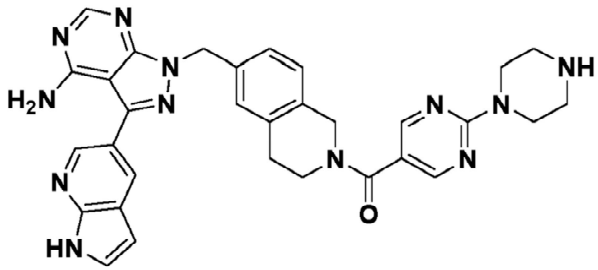
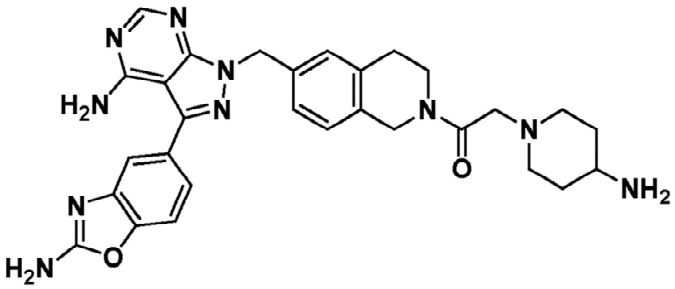
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 149	$C_{93}H_{135}N_{11}O_{22}$	[M + H] = 1758,99	[M + H] = 1758,9
 Ejemplo 150	$C_{95}H_{138}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1816,01	[M + H] = 1815,9

Siguiendo el Procedimiento general 1, pero usando los inhibidores de sitio activo que contienen amina apropiados en la Tabla 2 y preconectores que contienen amina en la Tabla 4, se prepararon los Productos intermedios C1 en la Tabla 16:

Tabla 16. Aminas adicionales preparadas

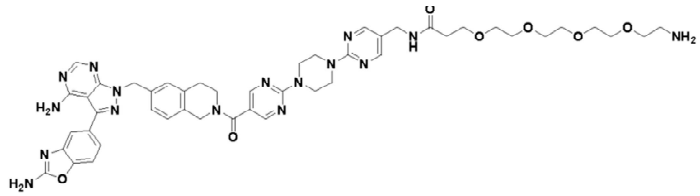
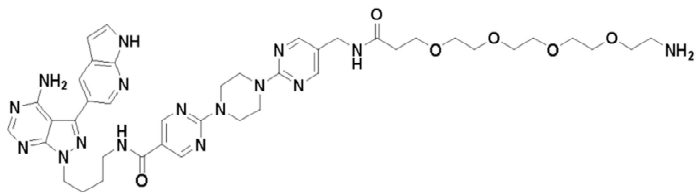
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio C1-1	$C_{36}H_{35}N_{15}O_2$	[M + H] = 710,32	[M + H] = 710,2
 Producto intermedio C1-2	$C_{30}H_{33}N_{15}O$	[M + H] = 620,31	[M + H] = 620,2

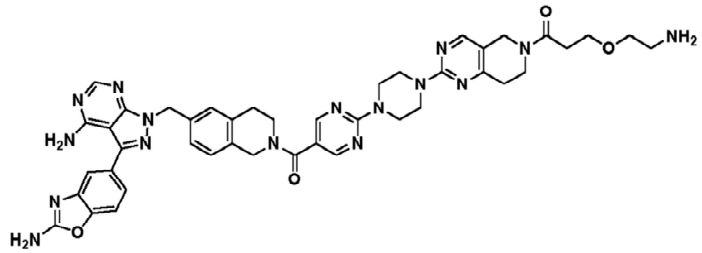
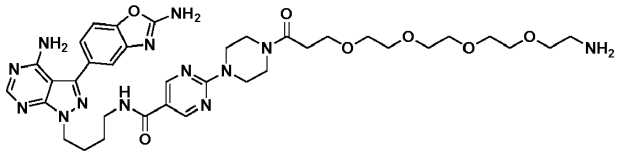
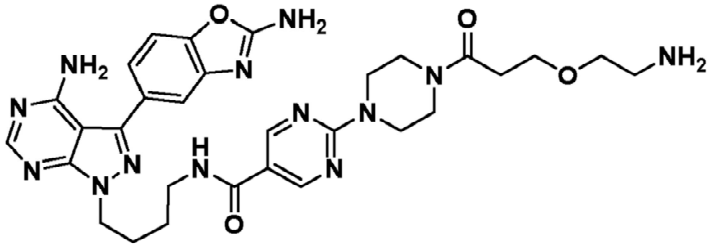
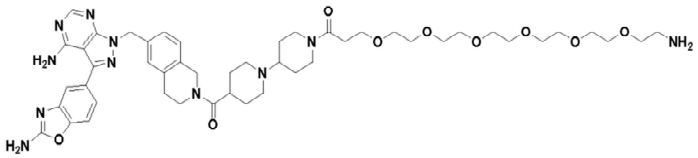
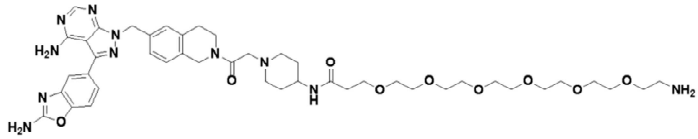
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio C1-3	$C_{38}H_{37}N_{15}O_2$	[M + H] = 736,34	[M + H] = 736,2
 Producto intermedio C1-4	$C_{25}H_{28}N_{12}O_2$	[M + H] = 529,26	[M + H] = 529,5
 Producto intermedio C1-5	$C_{33}H_{38}N_{10}O_2$	[M + H] = 607,33	[M + H] = 607,3
 Producto intermedio C1-6	$C_{31}H_{30}N_{12}O_2$	[M + H] = 603,27	[M + H] = 603,3

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio C1-7	$C_{31}H_{30}N_{12}O$	[M + H] = 587,28	[M + H] = 587,3
 Producto intermedio C1-8	$C_{29}H_{32}N_{10}O_2$	[M + H] = 553,28	[M + H] =

Siguiendo el Procedimiento general 1, pero usando los ácidos carboxílicos de PEG y Productos intermedios C1 en la Tabla 16, se prepararon los Productos intermedios C2 en la Tabla 17:

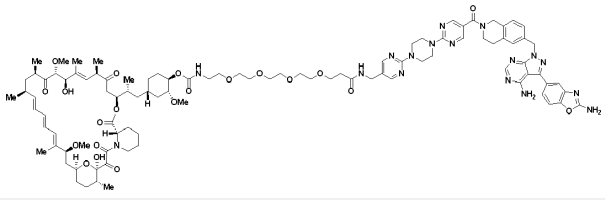
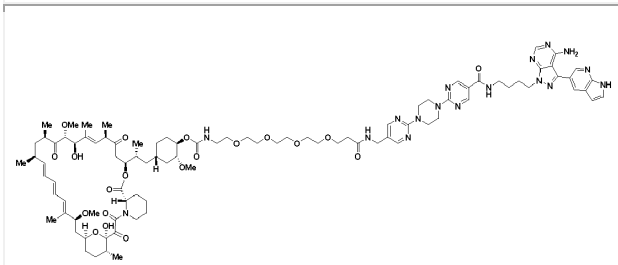
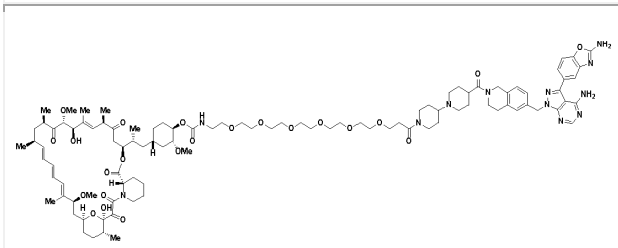
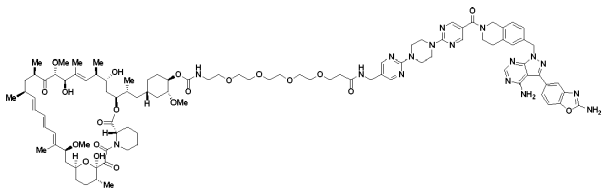
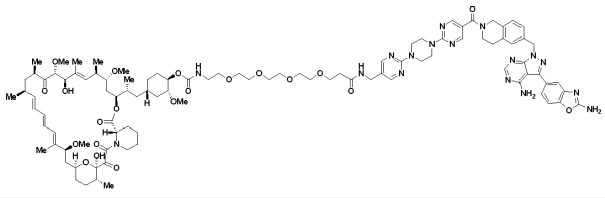
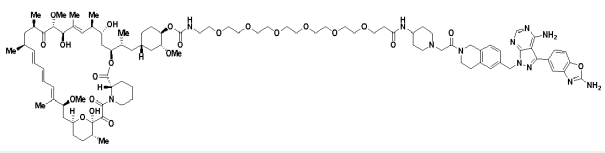
Tabla 17. Aminas adicionales preparadas

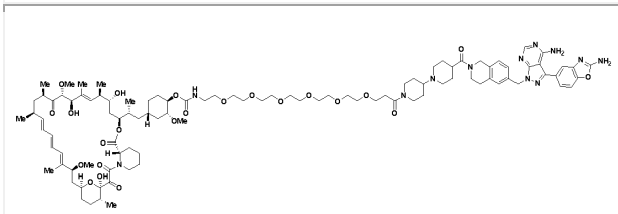
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio C2-1	$C_{47}H_{56}N_{16}O_7$	[M + H] = 957,46	[M + H] = 957,7
 Producto intermedio C2-2	$C_{41}H_{54}N_{16}O_6$	[M + H] = 867,45	[M + H] = 867,2

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio C2-3	$C_{43}H_{46}N_{16}O_4$	[M + H] = 851,40	[M + H] = 851,2
	$C_{36}H_{49}N_{13}O_7$	[M + H] = 776,40	[M + H] = 776,3
Producto intermedio C2-4			
 Producto intermedio C2-5	$C_{30}H_{37}N_{13}O_4$	[M + H] = 644,32	[M + H] = 644,3
 Producto intermedio C2-6	$C_{48}H_{67}N_{11}O_9$	[M + H] = 942,52	[M + H] = 943,2
 Producto intermedio C2-7	$C_{44}H_{61}N_{11}O_9$	[M + H] = 888,48	[M + H] = 888,3

Siguiendo el Procedimiento general 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado en la Tabla 1 y Productos intermedios C2 de la Tabla 17, se sintetizaron los análogos bivalentes de la serie 3 en la Tabla 18:

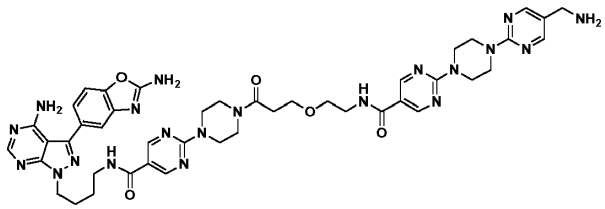
Tabla 18. Compuestos bivalentes de la serie 3

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 46	$C_{99}H_{133}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1896,99	[M + H] = 1897,3
 Ejemplo 47	$C_{93}H_{131}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1806,98	[M + H] = 1806,8
 Ejemplo 48	$C_{100}H_{144}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1882,06	[M + H] = 1882,1
 Ejemplo 49	$C_{99}H_{135}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1899,01	[M + H] = 1899,1
 Ejemplo 50	$C_{100}H_{137}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1913,03	[M + H] = 1913,1
 Ejemplo 112	$C_{96}H_{140}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1830,02	[M + H] = 1829,9

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
	$C_{100}H_{146}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1884,07	[M + H] = 1883,7
Ejemplo 113			

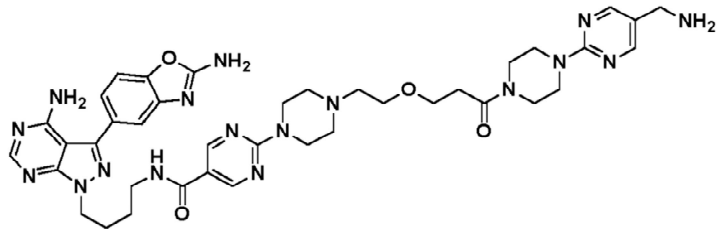
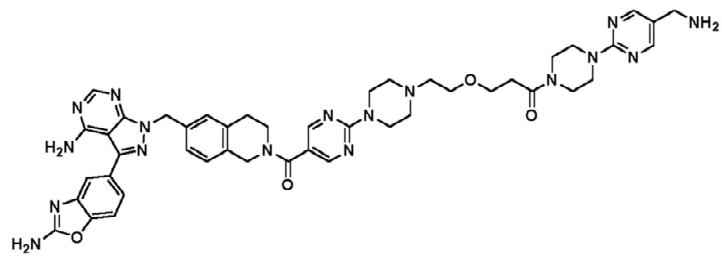
Siguiendo el Procedimiento general 1, pero usando los Productos intermedios C2 apropiados en la Tabla 17 y preconectores que contienen amina en la Tabla 4, se prepararon los productos intermedios D1 en la Tabla 19:

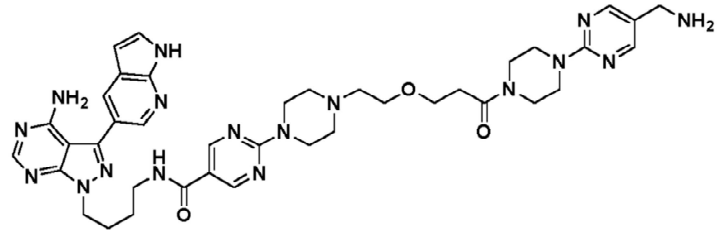
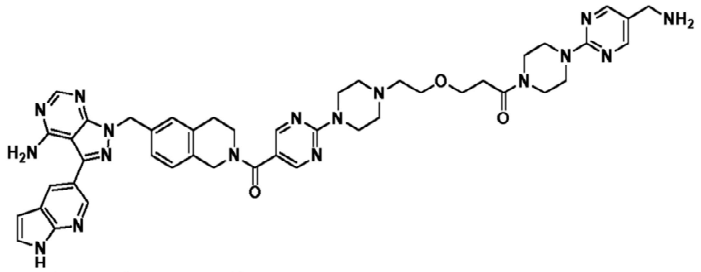
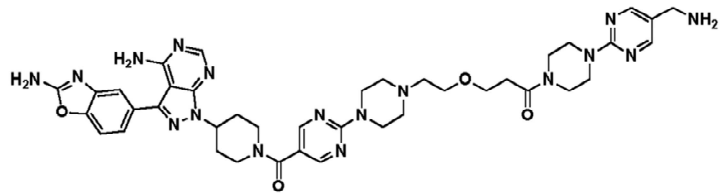
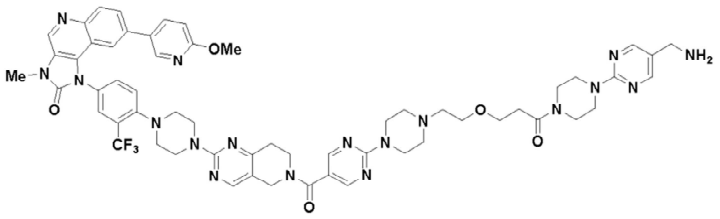
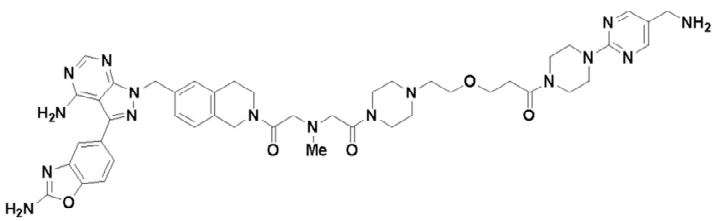
Tabla 19. Aminas adicionales preparadas

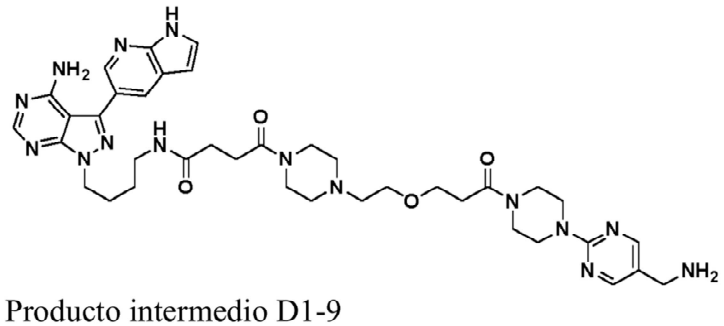
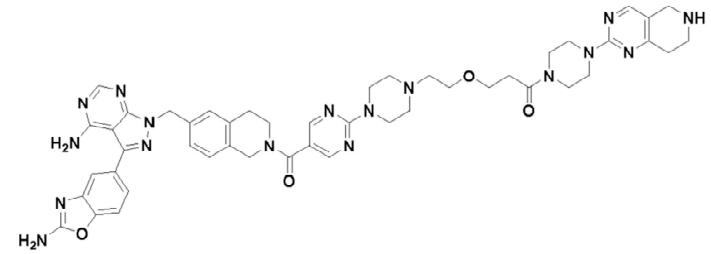
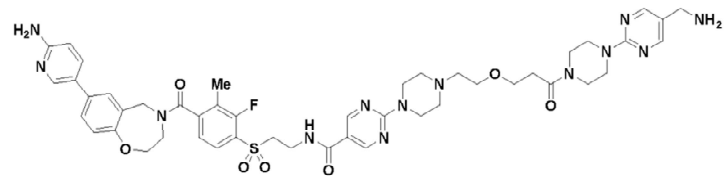
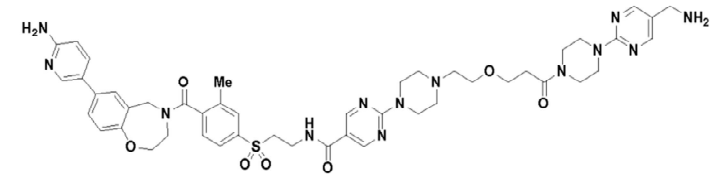
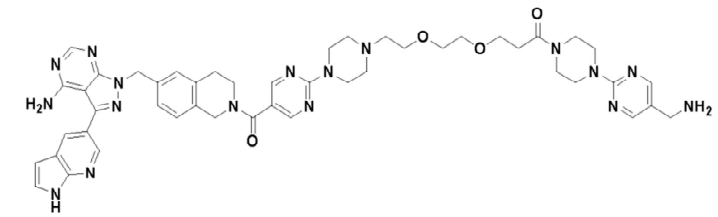
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
	$C_{44}H_{52}N_{20}O_5$	[M + H] = 941,45	[M + H] = 941,5
Producto intermedio D1-1			

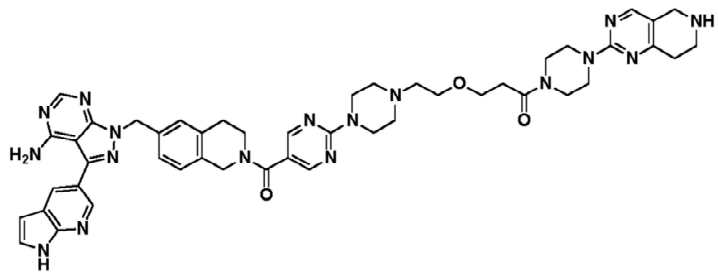
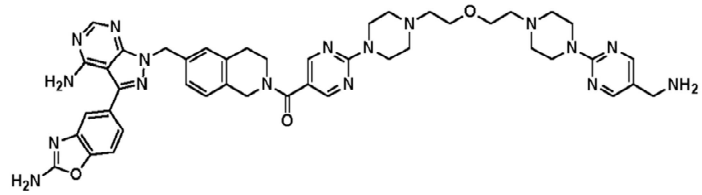
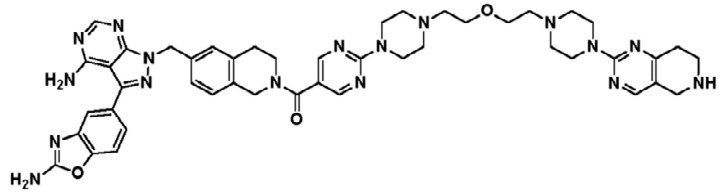
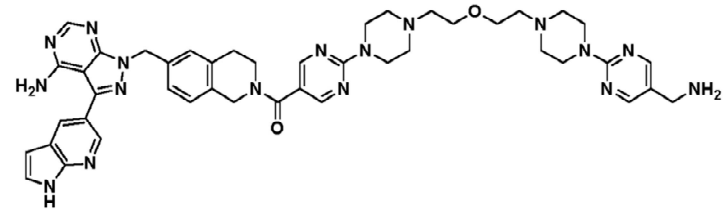
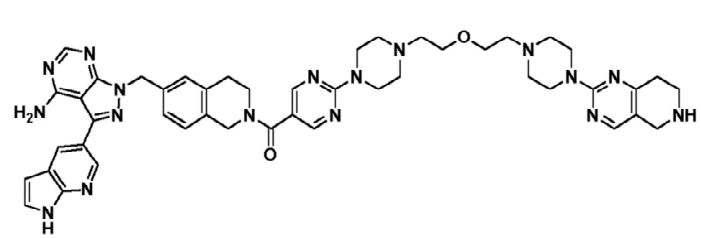
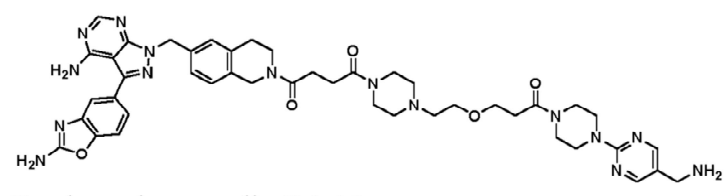
Siguiendo el Procedimiento general 1, pero usando los inhibidores de sitio activo que contienen amina apropiados en la Tabla 2 y preconectores que contienen amina en la Tabla 4, se prepararon los Productos intermedios D1 en la Tabla 20:

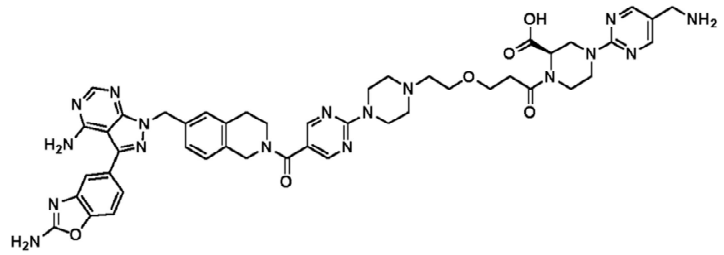
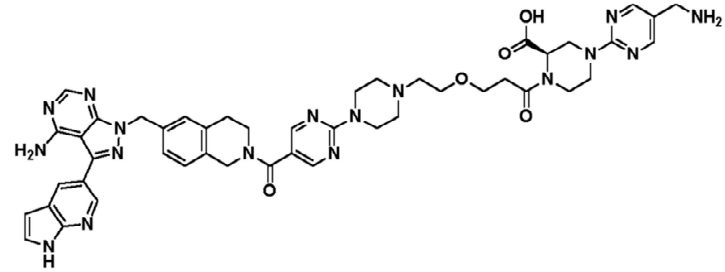
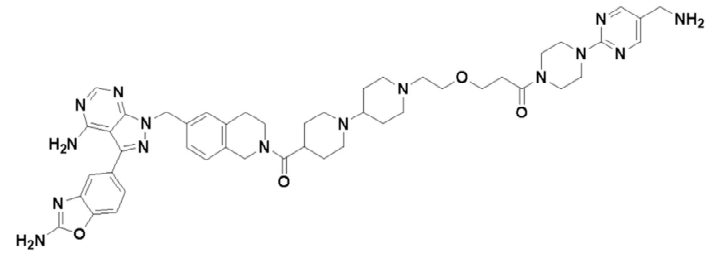
Tabla 20. Aminas adicionales preparadas、

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio D1-2	$C_{39}H_{49}N_{17}O_4$	[M + H] = 820,43	[M + H] = 820,4
 Producto intermedio D1-3	$C_{45}H_{51}N_{17}O_4$	[M + H] = 894,44	[M + H] = 894,4

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio D1-4	$C_{39}H_{49}N_{17}O_3$	[M + H] = 804,43	[M + H] = 804,4
 Producto intermedio D1-5	$C_{45}H_{51}N_{17}O_3$	[M + H] = 878,45	[M + H] = 878,4
 Producto intermedio D1-6	$C_{40}H_{49}N_{17}O_4$	[M + H] = 832,43	[M + H] = 832,4
 Producto intermedio D1-7	$C_{58}H_{63}F_3N_{18}O_5$	[M + H] = 1149,53	[M + H] = 1149,4
 Producto intermedio D1-8	$C_{45}H_{56}N_{16}O_5$	[M + H] = 901,47	[M + H] = 901,4

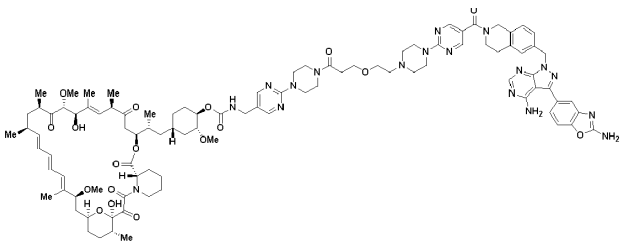
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio D1-9	$C_{38}H_{51}N_{15}O_4$	[M + H] = 782,43	[M + H] = 782,4
 Producto intermedio D1-10	$C_{47}H_{53}N_{17}O_4$	[M + H] = 920,46	[M + H] = 920,4
 Producto intermedio D1-11	$C_{47}H_{56}FN_{13}O_7S$	[M + H] = 966,42	[M + H] = 966,3
 Producto intermedio D1-12	$C_{47}H_{57}N_{13}O_7S$	[M + H] = 948,43	[M + H] = 948,4
 Producto intermedio D1-13	$C_{47}H_{55}N_{17}O_4$	[M + H] = 922,47	[M + H] = 922,4

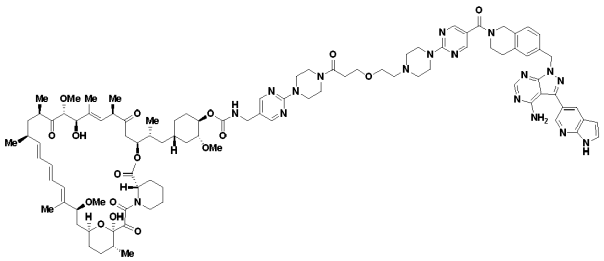
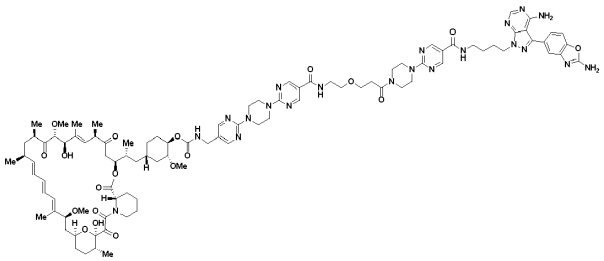
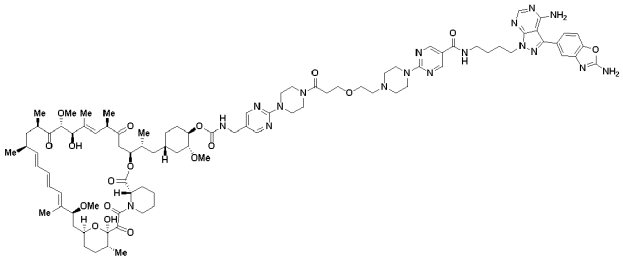
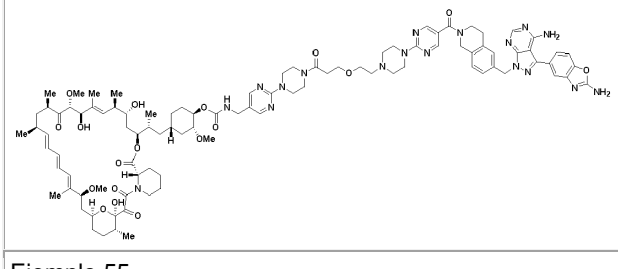
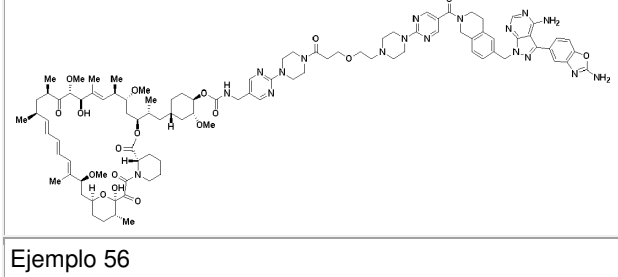
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio D1-14	$C_{47}H_{53}N_{17}O_3$	[M + H] = 904,46	[M + H] = 904,4
 Producto intermedio D1-15	$C_{44}H_{51}N_{17}O_3$	[M + H] = 866,45	[M + H] = 866,3
 Producto intermedio D1-16	$C_{46}H_{53}N_{17}O_3$	[M + H] = 892,46	[M + H] = 892,3
 Producto intermedio D1-17	$C_{44}H_{51}N_{17}O_2$	[M + H] = 850,45	[M + H] = 850,3
 Producto intermedio D1-18	$C_{46}H_{53}N_{17}O_2$	[M + H] = 876,47	[M + H] = 876,3
 Producto intermedio D1-19	$C_{44}H_{53}N_{15}O_5$	[M + H] = 872,45	[M + H] = 872,3

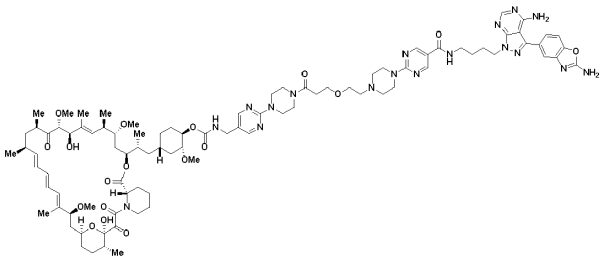
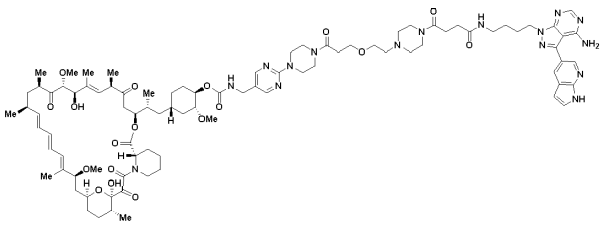
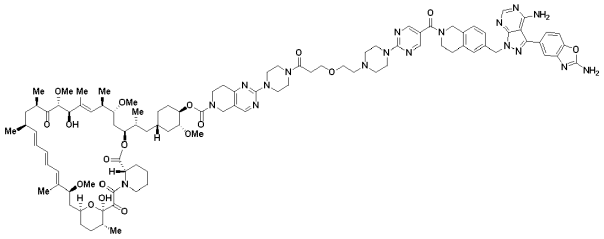
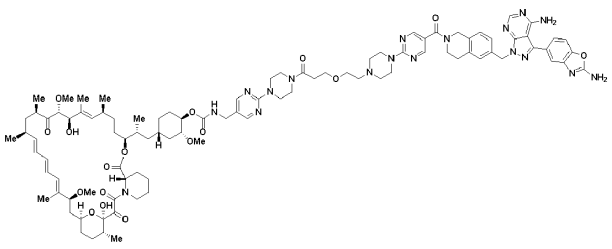
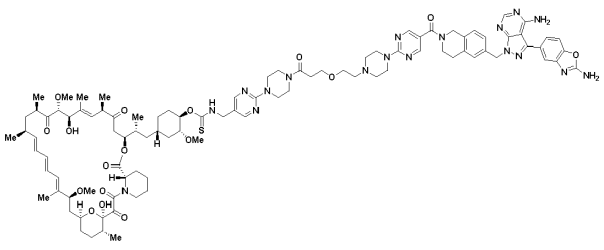
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio D1-20	$C_{46}H_{51}N_{17}O_6$	[M + H] = 938,61	[M + H] = 938,3
 Producto intermedio D1-21	$C_{46}H_{51}N_{17}O_5$	[M + H] = 922,44	[M + H] = 922,3
 Producto intermedio D1-22	$C_{47}H_{59}N_{15}O_4$	[M + H] = 898,50	[M + H] = 898,4

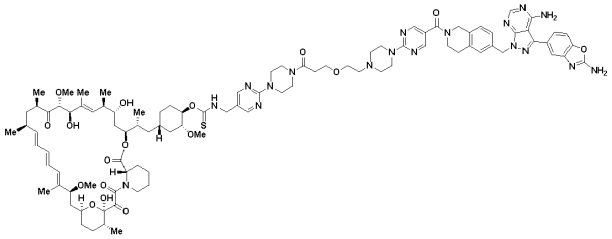
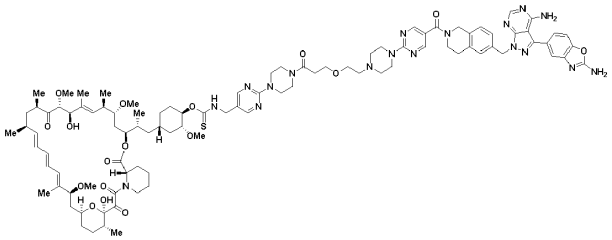
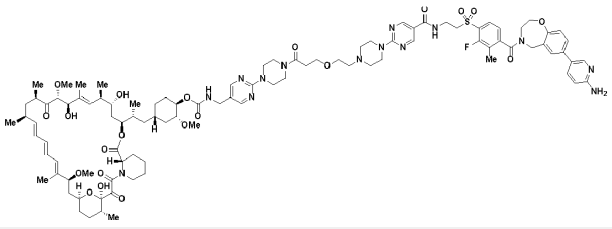
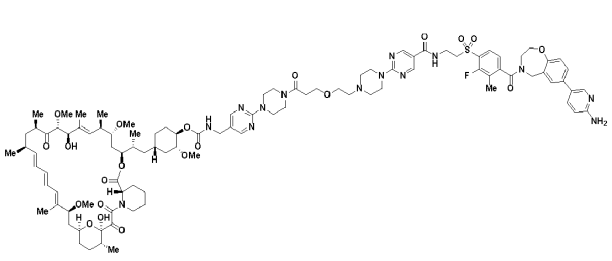
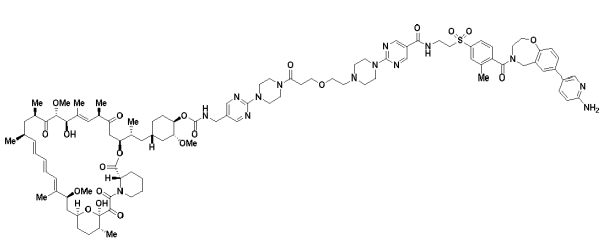
Siguiendo el Procedimiento general 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado en la Tabla 1 y Productos intermedios D1 de las Tablas 19 y 20, se sintetizaron los análogos bivalentes de la serie 4 en la Tabla 21:

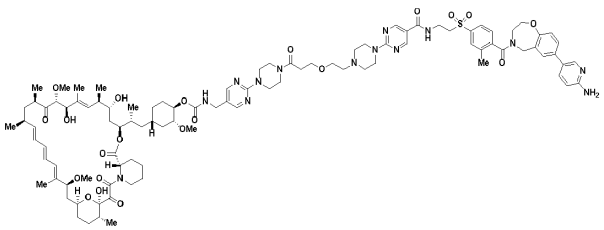
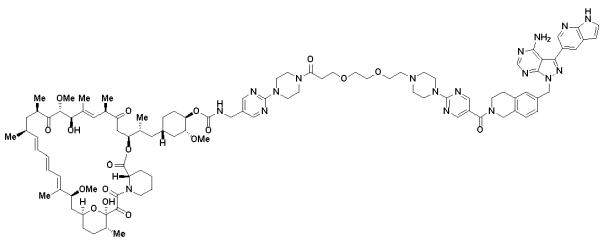
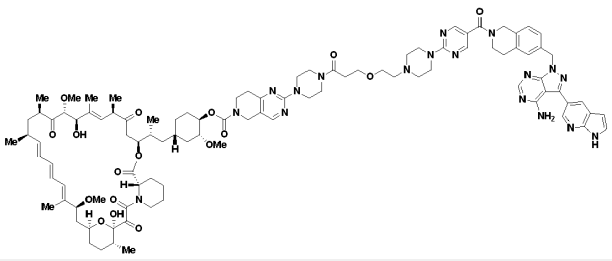
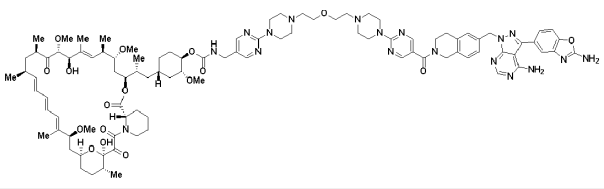
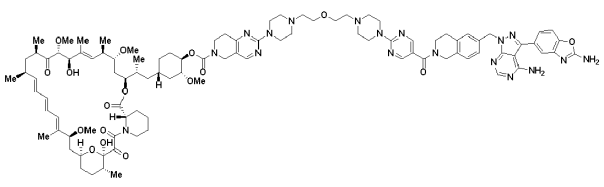
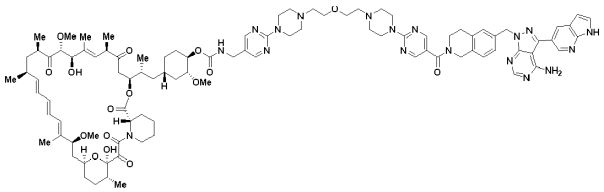
Tabla 21. Compuestos bivalentes de la serie 4

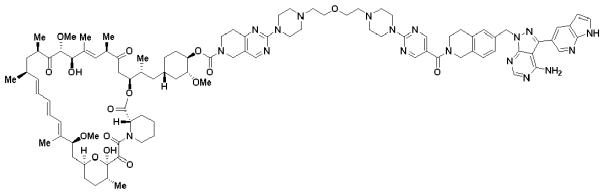
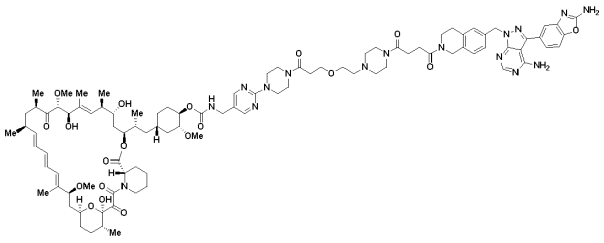
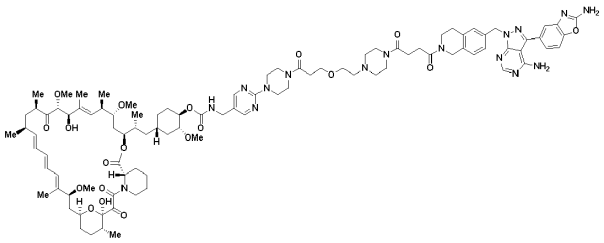
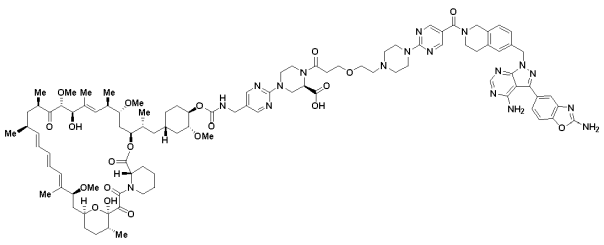
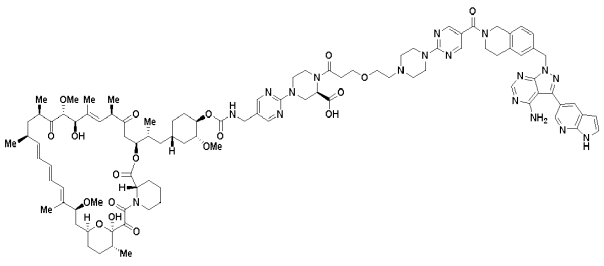
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 51	$C_{97}H_{128}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1833,98	[M + H] = 1834,1

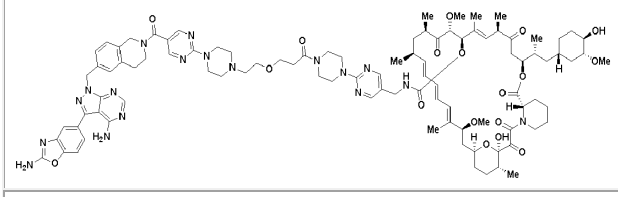
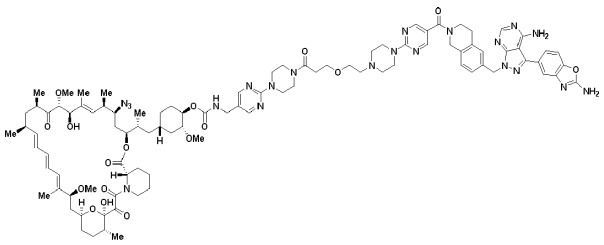
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 52	$C_{97}H_{128}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1817,98	[M + H] = 1817,9
 Ejemplo 53	$C_{96}H_{129}N_{21}O_{19}$	[M + H] = 1880,99	[M + H] = 1881,0
 Ejemplo 54	$C_{91}H_{126}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1759,96	[M + H] = 1760,0
 Ejemplo 55	$C_{97}H_{130}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1835,99	[M + H] = 1835,8
 Ejemplo 56	$C_{98}H_{132}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1850,01	[M + H] = 1849,8

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 57	$C_{92}H_{130}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1775,99	[M + H] = 1775,9
 Ejemplo 58	$C_{90}H_{128}N_{16}O_{18}$	[M + H] = 1721,97	[M + H] = 1721,9
 Ejemplo 114	$C_{100}H_{134}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1876,02	[M + H] = 1876,1
 Ejemplo 115	$C_{97}H_{130}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1819,99	[M + H] = 1820,1
 Ejemplo 116	$C_{97}H_{128}N_{18}O_{17}S$	[M + H] = 1849,95	[M + H] = 1849,9

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 117	$C_{97}H_{130}N_{18}O_{17}S$	[M + H] = 1851,97	[M + H] = 1851,9
 Ejemplo 118	$C_{98}H_{132}N_{18}O_{17}S$	[M + H] = 1865,98	[M + H] = 1865,7
 Ejemplo 119	$C_{99}H_{135}FN_{14}O_{21}S$	[M + H] = 1907,97	[M + H] = 1908,0
 Ejemplo 120	$C_{100}H_{137}FN_{14}O_{21}S$	[M + H] = 1921,99	[M + H] = 1922,0
 Ejemplo 121	$C_{99}H_{134}N_{14}O_{21}S$	[M + H] = 1887,96	[M + H] = 1888,0

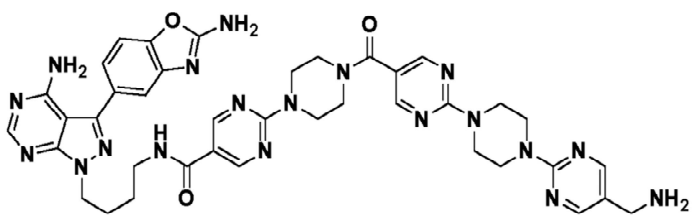
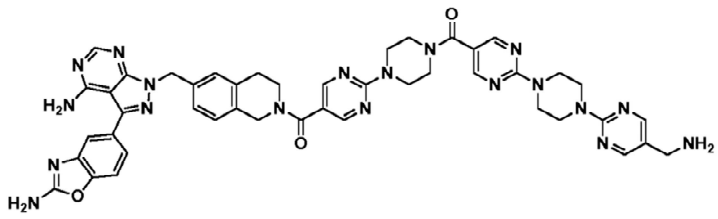
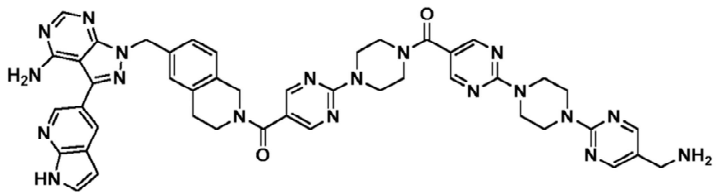
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 122	$C_{99}H_{136}N_{14}O_{21}S$	[M + H] = 1889,98	[M + H] = 1890,0
 Ejemplo 123	$C_{99}H_{132}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1862,00	[M + H] = 1861,9
 Ejemplo 124	$C_{99}H_{130}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1843,99	[M + H] = 1844,1
 Ejemplo 125	$C_{97}H_{132}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1822,01	[M + H] = 1822,0
 Ejemplo 126	$C_{99}H_{134}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1848,03	[M + H] = 1848,0
	$C_{96}H_{128}N_{18}O_{16}$	[M + H] = 1789,98	[M + H] = 1789,9

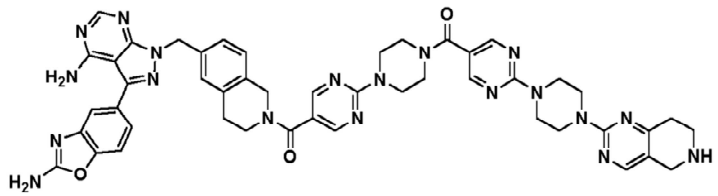
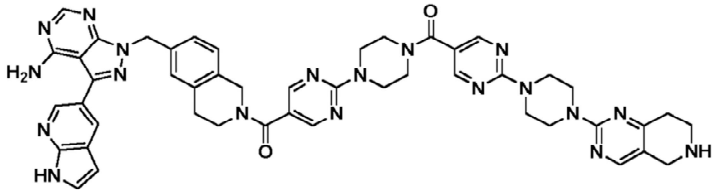
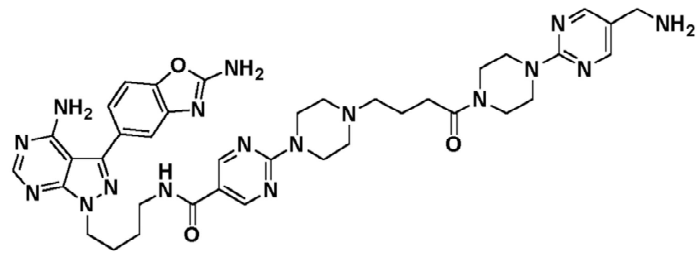
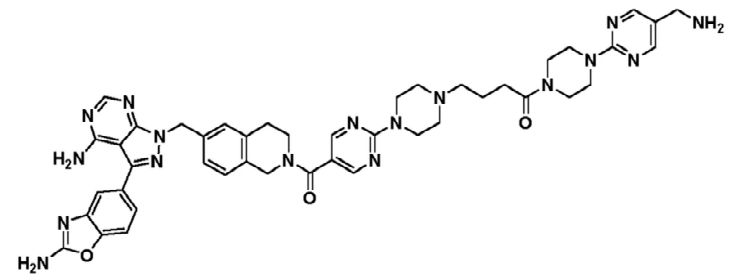
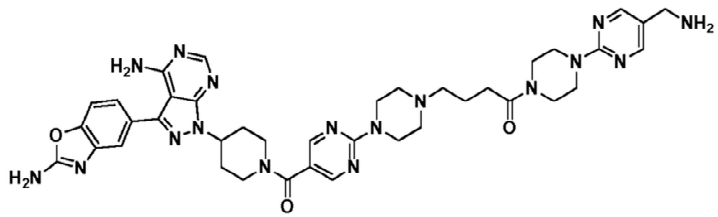
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
Ejemplo 127			
	$C_{98}H_{130}N_{18}O_{16}$	[M + H] = 1816,00	[M + H] = 1815,9
Ejemplo 128			
	$C_{96}H_{132}N_{16}O_{19}$	[M + H] = 1813,99	[M + H] = 1814,0
Ejemplo 129			
	$C_{97}H_{134}N_{16}O_{19}$	[M + H] = 1828,01	[M + H] = 1828,0
Ejemplo 130			
	$C_{99}H_{132}N_{18}O_{20}$	[M + H] = 1893,99	[M + H] = 1894,0
Ejemplo 131			
	$C_{98}H_{128}N_{18}O_{19}$	[M + H] = 1861,97	[M + H] = 1861,9
Ejemplo 132			

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 133	$C_{97}H_{128}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1833,97	[M + H] = 1833,9
 Ejemplo 151	$C_{97}H_{129}N_{21}O_{17}$	[M + H] = 1861,00	[M + H] = 1860,8

Siguiendo el Procedimiento general 1, pero usando los Productos intermedios C1 apropiados en la Tabla 16 y preconectores que contienen amina en la Tabla 4, se prepararon los Productos intermedios E1 en la Tabla 22:

Tabla 22. Aminas adicionales preparadas

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio E1-1	$C_{39}H_{43}N_{19}O_3$	[M + H] = 826,39	[M + H] = 826,5
 Producto intermedio E1-2	$C_{45}H_{45}N_{19}O_3$	[M + H] = 900,41	[M + H] = 900,2
 Producto intermedio E1-3	$C_{45}H_{45}N_{19}O_2$	[M + H] = 884,41	[M + H] = 884,4

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio E1-4	$C_{47}H_{47}N_{19}O_3$	[M + H] = 926,42	[M + H] = 926,6
 Producto intermedio E1-5	$C_{47}H_{47}N_{19}O_2$	[M + H] = 910,43	[M + H] = 910,2
 Producto intermedio E1-6	$C_{38}H_{47}N_{17}O_3$	[M + H] = 790,41	[M + H] = 790,4
 Producto intermedio E1-7	$C_{44}H_{49}N_{17}O_3$	[M + H] = 864,43	[M + H] = 864,3
 Producto intermedio E1-8	$C_{39}H_{47}N_{17}O_3$	[M + H] = 802,41	[M + H] = 802,3

Siguiendo el Procedimiento general 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado en la Tabla 1 y Productos intermedios E1 de la Tabla 22, se sintetizaron los análogos bivalentes de la serie 5 en la Tabla 23:

Tabla 23. Compuestos bivalentes de la serie 5

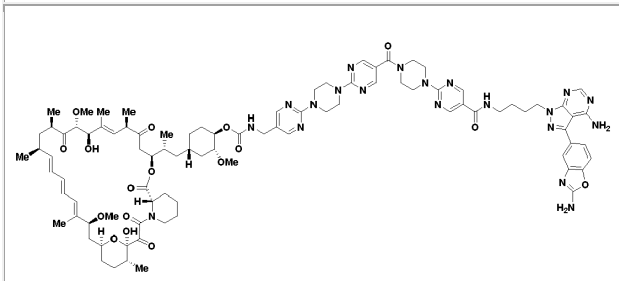
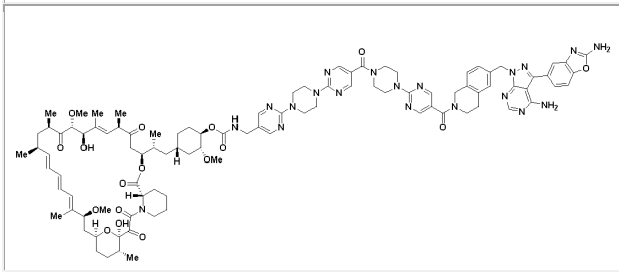
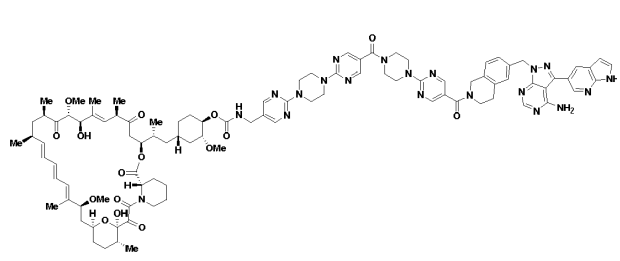
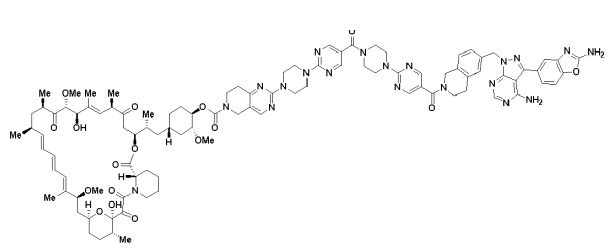
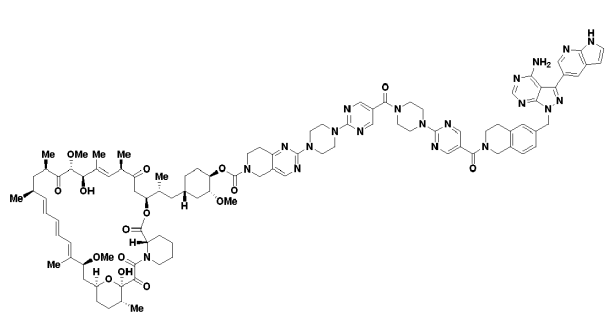
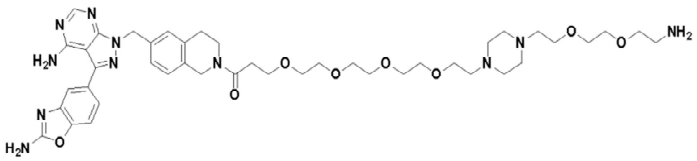
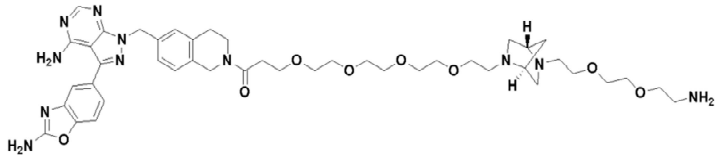
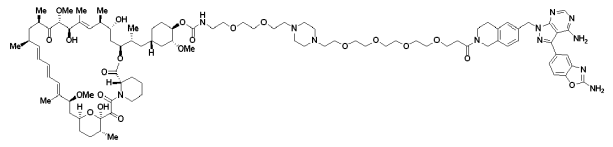
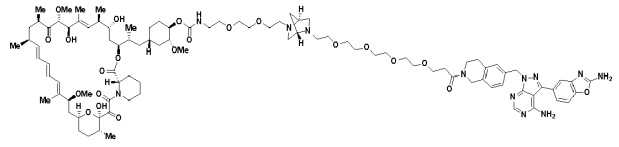
Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 59	$C_{91}H_{120}N_{20}O_{17}$	[M + H] = 1765,92	[M + H] = 1765,9
 Ejemplo 60	$C_{97}H_{122}N_{20}O_{17}$	[M + H] = 1839,94	[M + H] = 1840,0
 Ejemplo 61	$C_{97}H_{122}N_{20}O_{16}$	[M + H] = 1823,94	[M + H] = 1823,9
 Ejemplo 62	$C_{99}H_{124}N_{20}O_{17}$	[M + H] = 1865,95	[M + H] = 1865,8
 Ejemplo 134	$C_{99}H_{124}N_{20}O_{16}$	[M + H] = 1849,96	[M + H] = 1850,0

Tabla 24. Aminas adicionales preparadas

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio F1-1	$C_{43}H_{61}N_{11}O_8$	[M + H] = 860,48	[M + H] = 860,4
 Producto intermedio F1-2	$C_{44}H_{61}N_{11}O_8$	[M + H] = 872,48	[M + H] = 872,2

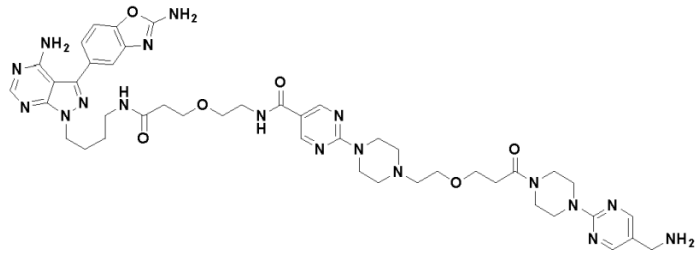
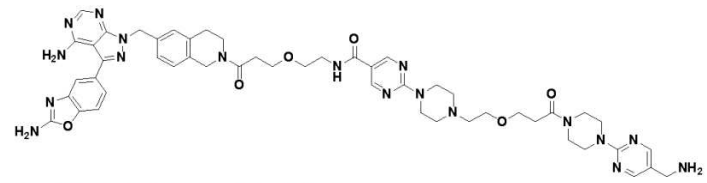
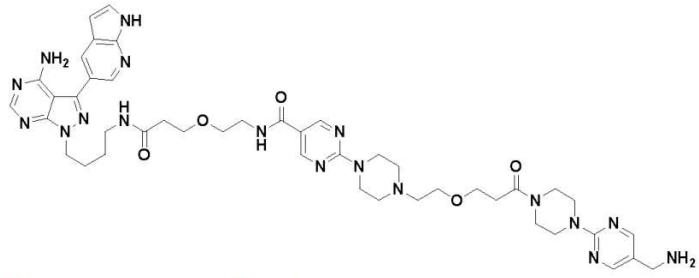
Siguiendo el Procedimiento general 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado en la Tabla 1 y Productos intermedios F1 de la Tabla 24, se sintetizaron los análogos bivalentes de la serie 6 en la Tabla 25:

Tabla 25. Compuestos bivalentes de la serie 6

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 135	$C_{95}H_{140}N_{12}O_{22}$	[M + H] = 1802,03	[M + H] = 1802,5
 Ejemplo 152	$C_{96}H_{140}N_{12}O_{22}$	[M + H] = 1814,03	[M + H] = 1813,9

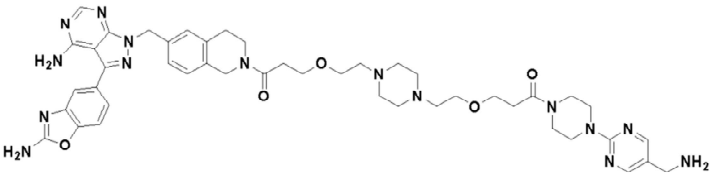
Siguiendo el Procedimiento general 1, pero usando los Productos intermedios A1 apropiados en la Tabla 5 y preconectores que contienen amina en la Tabla 4, se prepararon los Productos intermedios G1 en la Tabla 26:

Tabla 26. Aminas adicionales preparadas

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio G1-1	$C_{44}H_{58}N_{18}O_6$	[M + H] = 935,49	[M + H] = 935,5
 Producto intermedio G1-2	$C_{50}H_{60}N_{18}O_6$	[M + H] = 1009,50	[M + H] = 1009,5
 Producto intermedio G1-3	$C_{44}H_{58}N_{18}O_5$	[M + H] = 919,49	[M + H] = 919,5

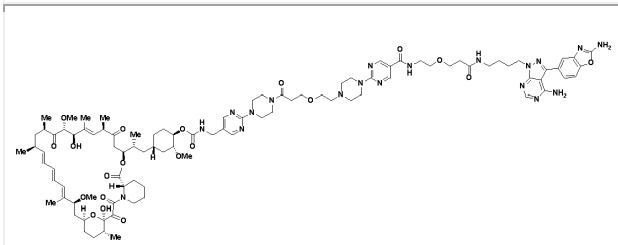
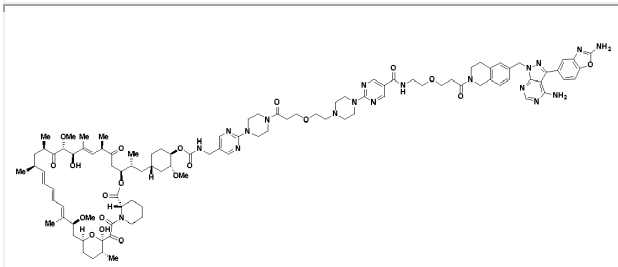
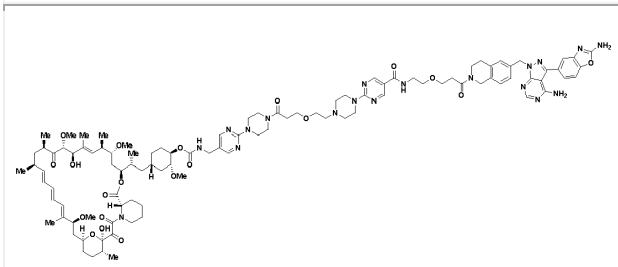
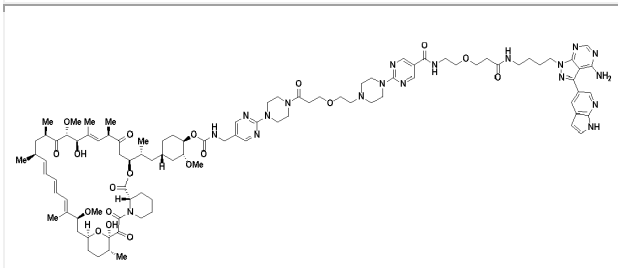
Siguiendo el Procedimiento general 6, pero usando los Productos intermedios B3 apropiados en la Tabla 10 y preconectores que contienen amina en la Tabla 4, se prepararon los Productos intermedios G1 en la Tabla 27:

Tabla 27. Aminas adicionales preparadas

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio G1-4	$C_{45}H_{57}N_{15}O_5$	[M + H] = 888,48	[M + H] = 888,4

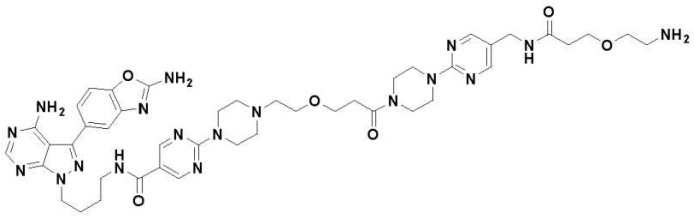
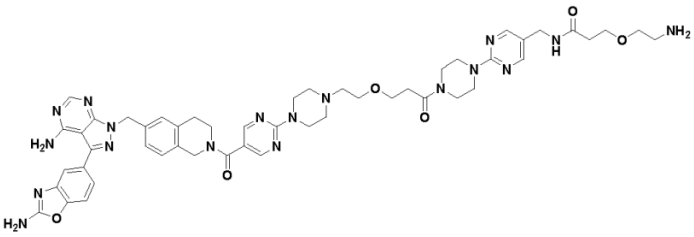
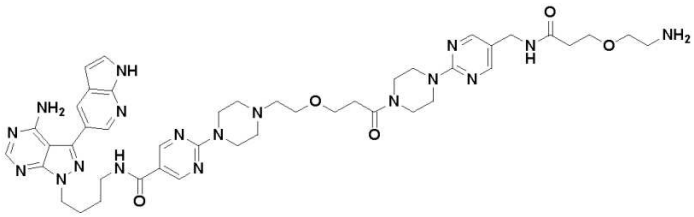
Siguiendo el Procedimiento general 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado en la Tabla 1 y Productos intermedios G1 de las Tablas 26 y 27, se sintetizaron los análogos bivalentes de la serie 7 en la Tabla 28:

Tabla 28. Compuestos bivalentes de la serie 7

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 63	$C_{96}H_{135}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1875,02	[M + H] = 1874,9
 Ejemplo 64	$C_{102}H_{137}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1949,04	[M + H] = 1949,0
 Ejemplo 65	$C_{103}H_{141}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1965,07	[M + H] = 1965,0
 Ejemplo 66	$C_{96}H_{135}N_{19}O_{19}$	[M + H] = 1859,03	[M + H] = 1859,0

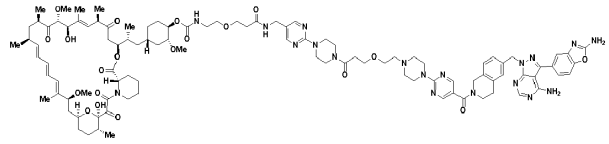
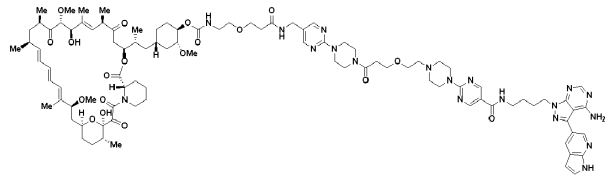
Siguiendo el Procedimiento general 1, pero usando los Productos intermedios D1 apropiados en las Tablas 19 y 20 y ácidos carboxílicos de PEG, se prepararon los Productos intermedios H1 en la Tabla 29:

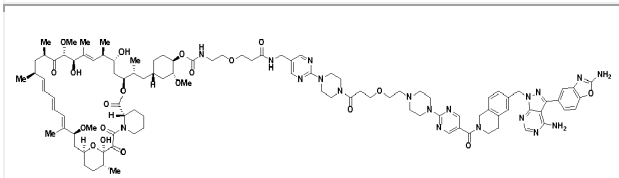
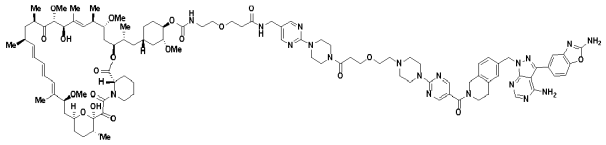
Tabla 29. Aminas adicionales preparadas

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Producto intermedio H1-1	$C_{44}H_{58}N_{18}O_6$	[M + H] = 935,49	[M + H] = 935,5
 Producto intermedio H1-2	$C_{50}H_{60}N_{18}O_6$	[M + 2H]/2 = 505,23	[M+ 2H]/2 = 505,4
 Producto intermedio H1-3	$C_{44}H_{58}N_{18}O_5$	[M + 2H]/2 = 460,25	[M+ 2H]/2 = 460,3

Siguiendo el Procedimiento general 2, pero usando el monómero de rapamicina que contiene carbonato de 4-nitrofenilo apropiado en la Tabla 1 y Productos intermedios H1 de la Tabla 29, se sintetizaron los análogos bivalentes de la serie 8 en la Tabla 30:

Tabla 30. Compuestos bivalentes de la serie 8:

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 67	$C_{102}H_{137}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1949,04	[M + H] = 1949,0
 Ejemplo 68	$C_{96}H_{135}N_{19}O_{19}$	[M + H] = 1859,03	[M + H] = 1859,0

Estructura	Fórmula molecular	MW calculado	MW observado
 Ejemplo 69	$C_{102}H_{139}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1951,05	[M + H] = 1951,1
 Ejemplo 70	$C_{103}H_{141}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1965,07	[M + H] = 1965,1

Ejemplos biológicos

Ensayos AlphaLISA basados en células para determinar CI50 para la inhibición de P-Akt (S473), P-4E-BP1 (T37/46) y P-P70S6K (T389) en células MDA-MB-468

Ensayo celular de cinasa mTOR

Para medir la actividad funcional de mTORC1 y mTORC2 en células, se monitorizó la fosforilación de 4EBP1 (Thr37/46) y P70S6K (Thr389), y AKT1/2/3 (Ser473) usando AlphaLisa SureFire Ultra Kits (Perkin Elmer). Se cultivaron células MDA-MB-468 (ATCC® HTB-132) en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos y se trataron con compuestos en la divulgación a concentraciones variables desde 0,017 - 1.000 nM durante dos a cuatro horas a 37 °C. Las incubaciones se terminaron por retirada de tampón de ensayo y adición de tampón de lisis proporcionados por el kit del ensayo. Se procesaron muestras según las instrucciones del fabricante. Se midió por duplicado la señal de Alpha de las fosfoproteínas respectivas usando un lector de microplacas (Envision, Perkin-Elmer o Spectramax M5, Molecular Devices). Se analizaron curvas de respuesta a concentración de inhibidor usando un ajuste de curva de regresión de CI_{50} normalizado con normalización basada en controles.

Como un ejemplo, se informan a continuación los valores de CI_{50} medidos para compuestos seleccionados:

	CI_{50} para la inhibición de la fosforilación de sustrato de mTORC1 y mTORC2 (nM)		
Compuesto	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP 1-(T3 7/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
MLN-128	1,4	16	3,7
Rapamicina	0,2	>1.000	>1.000

Como un ejemplo, se informan a continuación los valores de pCI_{50} medidos para compuestos seleccionados:

Ejemplo	pCI_{50} para la inhibición de la fosforilación de sustrato de mTORC1 y mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
1	+++	+++	++
2	+++	+++	++
3	+++	+++	++
4	+++	+++	++
5	+++	+++	+
6	+++	+++	++
7	+++	+++	++
8	+++	+++	++
9	+++	+++	++

Ejemplo	pCI_{50} para la inhibición de la fosforilación de sustrato de mTORC1 y mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
10	+++	-	-
11	+++	+++	++
12	+++	+++	+
13	+++	+++	++
14	++	+++	++
15	+++	+++	++
16	+++	+++	+++
17	+++	+++	++
18	+++	++	+
19	+++	+++	+++
20	+++	+++	+++
21	+++	+++	+
27	+++	+++	++
28	+++	+++	-
29	+++	+++	-
30	+++	+++	++
31	+++	+++	++
32	+++	+++	++
33	+++	+++	-
34	+++	-	-
35	+++	+++	++
36	+++	+++	-
37	+++	+++	-
38	+++	-	-
39	+++	+++	+++
40	+++	+++	++
41	+++	+++	-
42	+++	+++	++
43	+++	+++	++
46	+++	+++	++
47	+++	+++	++
48	+++	+++	++
49	+++	+++	++
50	+++	+++	+
51	+++	+++	+++
52	+++	+++	-
53	+++	+++	++
54	+++	+++	+++
55	+++	+++	++

Ejemplo	pCI_{50} para la inhibición de la fosforilación de sustrato de mTORC1 y mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
56	+++	+++	-
59	+++	+++	+++
60	+++	++	+
61	+++	-	-
62	++	-	-
63	+++	+++	+++
64	+++	+++	++
65	+++	+++	+
66	+++	+++	++
67	+	+	+
68	+	+	-
69	+++	+++	++
70	+++	+++	+
71	+++	+++	++
72	+++	+++	+++
73	+++	+++	+
74	+++	+++	+
75	+++	+++	++
76	+++	+++	++
77	+++	++	+
78	+++	+++	+++
79	+++	+++	+
80	+++	+++	+++
81	+++	++	-
82	+++	+++	-
83	+++	+++	++
84	+++	+++	++
85	+++	+++	++
86	+++	+++	++
87	+++	+++	++
88	+++	+++	++
89	+++	+++	-
90	+++	-	-
91	+++	+++	++
92	+++	+++	++
93	+++	+++	++
94	+++	+++	+++
95	+++	+++	++
96	+++	+++	+

Ejemplo	pCI_{50} para la inhibición de la fosforilación de sustrato de mTORC1 y mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
97	+++	+++	++
98	+++	+++	++
99	+++	+++	-
100	+++	+++	++
101	+++	+++	++
102	+++	+++	++
103	+++	-	-
104	+++	+++	-
105	+++	++	-
106	+++	++	-
107	+++	-	-
108	++	-	-
109	+	-	-
110	++	-	-
111	+++	+++	-
112	+++	-	-
113	+++	+++	++
114	+++	+++	-
115	+++	+++	+++
116	+++	+++	-
117	+++	+++	++
118	+++	+++	++
119	+++	+++	++
120	+++	+++	++
121	+++	+++	-
122	+++	+++	++
123	+++	+++	+
124	+++	+++	++
125	+++	+++	++
126	+++	++	-
127	+++	++	-
128	+++	++	+
129	+++	+++	-
130	+++	+++	-
131	+++	+++	++
132	+++	+++	++
133	+++	+++	++
134	+++	+++	-
135	+++	-	-

Ejemplo	pCI_{50} para la inhibición de la fosforilación de sustrato de mTORC1 y mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
136	+++	++	++
137	+++	+++	++
138	+++	+++	+++
139	+++	+++	+
140	+	+	-
141	+++	+++	+
142	++	-	-
143	+++	++	-
144	+++	+++	++
145	+++	++	+
146	-	-	-
147	+++	+++	++
148	+++	+++	++
149	+++	+++	++
150	+++	+++	+
151	+++	++	-
152	+++	+++	+

Nota:	
pCI50 (p-P70S6K-(T389))	
≥9	+++
9>pCI50 ≥8	++
8>pCI50 ≥6	+
<6	-

pCI50 (p-4E-BP1-(T37/46) o p-AKT1/2/3-(S473))	
≥8,5	+++
8,5>pCI50 ≥7,5	++
7,5>pCI50 ≥6,0	+
<6	-

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Revolution Medicines, Inc.

<120> Análogos de rapamicina unidos en C40, C28 y C-32 como inhibidores de mTOR

<130> REME-008/01WO 323913-2136

<150> US 62/836,036
<151> 2019-04-18

<150> US 62/752,874
<151> 2018-10-30

<150> US 62/665,435
<151> 2018-05-01

<160> 5

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 2549
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Leu Gly Thr Gly Pro Ala Ala Ala Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ser
1 5 10 15

Ser Asn Val Ser Val Leu Gln Gln Phe Ala Ser Gly Leu Lys Ser Arg
20 25 30

Asn Glu Glu Thr Arg Ala Lys Ala Ala Lys Glu Leu Gln His Tyr Val
35 40 45

Thr Met Glu Leu Arg Glu Met Ser Gln Glu Glu Ser Thr Arg Phe Tyr
50 55 60

Asp Gln Leu Asn His His Ile Phe Glu Leu Val Ser Ser Ser Asp Ala
65 70 75 80

Asn Glu Arg Lys Gly Gly Ile Leu Ala Ile Ala Ser Leu Ile Gly Val
85 90 95

Glu Gly Gly Asn Ala Thr Arg Ile Gly Arg Phe Ala Asn Tyr Leu Arg
100 105 110

Asn Leu Leu Pro Ser Asn Asp Pro Val Val Met Glu Met Ala Ser Lys
115 120 125

Ala Ile Gly Arg Leu Ala Met Ala Gly Asp Thr Phe Thr Ala Glu Tyr
130 135 140

Val Glu Phe Glu Val Lys Arg Ala Leu Glu Trp Leu Gly Ala Asp Arg
145 150 155 160

Asn Glu Gly Arg Arg His Ala Ala Val Leu Val Leu Arg Glu Leu Ala
165 170 175

Ile Ser Val Pro Thr Phe Phe Phe Gln Gln Val Gln Pro Phe Phe Asp
180 185 190

Asn Ile Phe Val Ala Val Trp Asp Pro Lys Gln Ala Ile Arg Glu Gly
195 200 205

Ala Val Ala Ala Leu Arg Ala Cys Leu Ile Leu Thr Thr Gln Arg Glu
210 215 220

Pro Lys Glu Met Gln Lys Pro Gln Trp Tyr Arg His Thr Phe Glu Glu
225 230 235 240

Ala Glu Lys Gly Phe Asp Glu Thr Leu Ala Lys Glu Lys Gly Met Asn
245 250 255

Arg Asp Asp Arg Ile His Gly Ala Leu Leu Ile Leu Asn Glu Leu Val
260 265 270

Arg Ile Ser Ser Met Glu Gly Glu Arg Leu Arg Glu Glu Met Glu Glu
275 280 285

Ile Thr Gln Gln Gln Leu Val His Asp Lys Tyr Cys Lys Asp Leu Met
290 295 300

Gly Phe Gly Thr Lys Pro Arg His Ile Thr Pro Phe Thr Ser Phe Gln
305 310 315 320

Ala Val Gln Pro Gln Gln Ser Asn Ala Leu Val Gly Leu Leu Gly Tyr
325 330 335

Ser Ser His Gln Gly Leu Met Gly Phe Gly Thr Ser Pro Ser Pro Ala
340 345 350

Lys Ser Thr Leu Val Glu Ser Arg Cys Cys Arg Asp Leu Met Glu Glu
355 360 365

Lys Phe Asp Gln Val Cys Gln Trp Val Leu Lys Cys Arg Asn Ser Lys
370 375 380

Asn Ser Leu Ile Gln Met Thr Ile Leu Asn Leu Leu Pro Arg Leu Ala
385 390 395 400

Ala Phe Arg Pro Ser Ala Phe Thr Asp Thr Gln Tyr Leu Gln Asp Thr
405 410 415

Met Asn His Val Leu Ser Cys Val Lys Lys Glu Lys Glu Arg Thr Ala
420 425 430

Ala Phe Gln Ala Leu Gly Leu Leu Ser Val Ala Val Arg Ser Glu Phe
435 440 445

Lys Val Tyr Leu Pro Arg Val Leu Asp Ile Ile Arg Ala Ala Leu Pro
450 455 460

Pro Lys Asp Phe Ala His Lys Arg Gln Lys Ala Met Gln Val Asp Ala
465 470 475 480

Thr Val Phe Thr Cys Ile Ser Met Leu Ala Arg Ala Met Gly Pro Gly
485 490 495

Ile Gln Gln Asp Ile Lys Glu Leu Leu Glu Pro Met Leu Ala Val Gly
500 505 510

Leu Ser Pro Ala Leu Thr Ala Val Leu Tyr Asp Leu Ser Arg Gln Ile
515 520 525

Pro Gln Leu Lys Lys Asp Ile Gln Asp Gly Leu Leu Lys Met Leu Ser
530 535 540

Leu Val Leu Met His Lys Pro Leu Arg His Pro Gly Met Pro Lys Gly
545 550 555 560

Leu Ala His Gln Leu Ala Ser Pro Gly Leu Thr Thr Leu Pro Glu Ala
565 570 575

Ser Asp Val Gly Ser Ile Thr Leu Ala Leu Arg Thr Leu Gly Ser Phe
580 585 590

Glu Phe Glu Gly His Ser Leu Thr Gln Phe Val Arg His Cys Ala Asp
595 600 605

His Phe Leu Asn Ser Glu His Lys Glu Ile Arg Met Glu Ala Ala Arg
610 615 620

Thr Cys Ser Arg Leu Leu Thr Pro Ser Ile His Leu Ile Ser Gly His
625 630 635 640

Ala His Val Val Ser Gln Thr Ala Val Gln Val Val Ala Asp Val Leu
645 650 655

Ser Lys Leu Leu Val Val Gly Ile Thr Asp Pro Asp Pro Asp Ile Arg
660 665 670

Tyr Cys Val Leu Ala Ser Leu Asp Glu Arg Phe Asp Ala His Leu Ala
675 680 685

Gln Ala Glu Asn Leu Gln Ala Leu Phe Val Ala Leu Asn Asp Gln Val
690 695 700

Phe Glu Ile Arg Glu Leu Ala Ile Cys Thr Val Gly Arg Leu Ser Ser
705 710 715 720

Met Asn Pro Ala Phe Val Met Pro Phe Leu Arg Lys Met Leu Ile Gln
725 730 735

Ile Leu Thr Glu Leu Glu His Ser Gly Ile Gly Arg Ile Lys Glu Gln
740 745 750

Ser Ala Arg Met Leu Gly His Leu Val Ser Asn Ala Pro Arg Leu Ile
755 760 765

Arg Pro Tyr Met Glu Pro Ile Leu Lys Ala Leu Ile Leu Lys Leu Lys
770 775 780

Asp Pro Asp Pro Asp Pro Asn Pro Gly Val Ile Asn Asn Val Leu Ala
785 790 795 800

Thr Ile Gly Glu Leu Ala Gln Val Ser Gly Leu Glu Met Arg Lys Trp
805 810 815

Val Asp Glu Leu Phe Ile Ile Ile Met Asp Met Leu Gln Asp Ser Ser
820 825 830

Leu Leu Ala Lys Arg Gln Val Ala Leu Trp Thr Leu Gly Gln Leu Val
835 840 845

Ala Ser Thr Gly Tyr Val Val Glu Pro Tyr Arg Lys Tyr Pro Thr Leu
850 855 860

Leu Glu Val Leu Leu Asn Phe Leu Lys Thr Glu Gln Asn Gln Gly Thr
865 870 875 880

Arg Arg Glu Ala Ile Arg Val Leu Gly Leu Leu Gly Ala Leu Asp Pro
885 890 895

Tyr Lys His Lys Val Asn Ile Gly Met Ile Asp Gln Ser Arg Asp Ala
900 905 910

Ser Ala Val Ser Leu Ser Glu Ser Lys Ser Ser Gln Asp Ser Ser Asp
915 920 925

Tyr Ser Thr Ser Glu Met Leu Val Asn Met Gly Asn Leu Pro Leu Asp
930 935 940

Glu Phe Tyr Pro Ala Val Ser Met Val Ala Leu Met Arg Ile Phe Arg
945 950 955 960

Asp Gln Ser Leu Ser His His His Thr Met Val Val Gln Ala Ile Thr
965 970 975

Phe Ile Phe Lys Ser Leu Gly Leu Lys Cys Val Gln Phe Leu Pro Gln
980 985 990

Val Met Pro Thr Phe Leu Asn Val Ile Arg Val Cys Asp Gly Ala Ile
995 1000 1005

Arg Glu Phe Leu Phe Gln Gln Leu Gly Met Leu Val Ser Phe Val
1010 1015 1020

Lys Ser His Ile Arg Pro Tyr Met Asp Glu Ile Val Thr Leu Met
1025 1030 1035

Arg Glu Phe Trp Val Met Asn Thr Ser Ile Gln Ser Thr Ile Ile
1040 1045 1050

Leu Leu Ile Glu Gln Ile Val Val Ala Leu Gly Gly Glu Phe Lys
1055 1060 1065

Leu Tyr Leu Pro Gln Leu Ile Pro His Met Leu Arg Val Phe Met
1070 1075 1080

His Asp Asn Ser Pro Gly Arg Ile Val Ser Ile Lys Leu Leu Ala
1085 1090 1095

Ala Ile Gln Leu Phe Gly Ala Asn Leu Asp Asp Tyr Leu His Leu
1100 1105 1110

Leu Leu Pro Pro Ile Val Lys Leu Phe Asp Ala Pro Glu Ala Pro
1115 1120 1125

Leu Pro Ser Arg Lys Ala Ala Leu Glu Thr Val Asp Arg Leu Thr
1130 1135 1140

Glu Ser Leu Asp Phe Thr Asp Tyr Ala Ser Arg Ile Ile His Pro
1145 1150 1155

Ile Val Arg Thr Leu Asp Gln Ser Pro Glu Leu Arg Ser Thr Ala
1160 1165 1170

Met Asp Thr Leu Ser Ser Leu Val Phe Gln Leu Gly Lys Lys Tyr
1175 1180 1185

Gln Ile Phe Ile Pro Met Val Asn Lys Val Leu Val Arg His Arg
1190 1195 1200

Ile Asn His Gln Arg Tyr Asp Val Leu Ile Cys Arg Ile Val Lys
1205 1210 1215

Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Glu Glu Glu Asp Pro Leu Ile Tyr Gln
1220 1225 1230

His Arg Met Leu Arg Ser Gly Gln Gly Asp Ala Leu Ala Ser Gly
1235 1240 1245

Pro Val Glu Thr Gly Pro Met Lys Lys Leu His Val Ser Thr Ile
1250 1255 1260

Asn Leu Gln Lys Ala Trp Gly Ala Ala Arg Arg Val Ser Lys Asp
1265 1270 1275

Asp Trp Leu Glu Trp Leu Arg Arg Leu Ser Leu Glu Leu Leu Lys
1280 1285 1290

Asp Ser Ser Ser Pro Ser Leu Arg Ser Cys Trp Ala Leu Ala Gln
1295 1300 1305

Ala Tyr Asn Pro Met Ala Arg Asp Leu Phe Asn Ala Ala Phe Val
1310 1315 1320

Ser Cys Trp Ser Glu Leu Asn Glu Asp Gln Gln Asp Glu Leu Ile
1325 1330 1335

Arg Ser Ile Glu Leu Ala Leu Thr Ser Gln Asp Ile Ala Glu Val
1340 1345 1350

Thr Gln Thr Leu Leu Asn Leu Ala Glu Phe Met Glu His Ser Asp
1355 1360 1365

Lys Gly Pro Leu Pro Leu Arg Asp Asp Asn Gly Ile Val Leu Leu
1370 1375 1380

Gly Glu Arg Ala Ala Lys Cys Arg Ala Tyr Ala Lys Ala Leu His
1385 1390 1395

Tyr Lys Glu Leu Glu Phe Gln Lys Gly Pro Thr Pro Ala Ile Leu
1400 1405 1410

Glu Ser Leu Ile Ser Ile Asn Asn Lys Leu Gln Gln Pro Glu Ala
1415 1420 1425

Ala Ala Gly Val Leu Glu Tyr Ala Met Lys His Phe Gly Glu Leu
1430 1435 1440

Glu Ile Gln Ala Thr Trp Tyr Glu Lys Leu His Glu Trp Glu Asp
1445 1450 1455

Ala Leu Val Ala Tyr Asp Lys Lys Met Asp Thr Asn Lys Asp Asp
1460 1465 1470

Pro Glu Leu Met Leu Gly Arg Met Arg Cys Leu Glu Ala Leu Gly
1475 1480 1485

Glu Trp Gly Gln Leu His Gln Gln Cys Cys Glu Lys Trp Thr Leu
1490 1495 1500

Val Asn Asp Glu Thr Gln Ala Lys Met Ala Arg Met Ala Ala Ala
1505 1510 1515

Ala Ala Trp Gly Leu Gly Gln Trp Asp Ser Met Glu Glu Tyr Thr
1520 1525 1530

Cys Met Ile Pro Arg Asp Thr His Asp Gly Ala Phe Tyr Arg Ala
1535 1540 1545

Val Leu Ala Leu His Gln Asp Leu Phe Ser Leu Ala Gln Gln Cys
1550 1555 1560

Ile Asp Lys Ala Arg Asp Leu Leu Asp Ala Glu Leu Thr Ala Met
1565 1570 1575

Ala Gly Glu Ser Tyr Ser Arg Ala Tyr Gly Ala Met Val Ser Cys
1580 1585 1590

His Met Leu Ser Glu Leu Glu Glu Val Ile Gln Tyr Lys Leu Val
1595 1600 1605

Pro Glu Arg Arg Glu Ile Ile Arg Gln Ile Trp Trp Glu Arg Leu
1610 1615 1620

Gln Gly Cys Gln Arg Ile Val Glu Asp Trp Gln Lys Ile Leu Met
1625 1630 1635

Val Arg Ser Leu Val Val Ser Pro His Glu Asp Met Arg Thr Trp
1640 1645 1650

Leu Lys Tyr Ala Ser Leu Cys Gly Lys Ser Gly Arg Leu Ala Leu
1655 1660 1665

Ala His Lys Thr Leu Val Leu Leu Leu Gly Val Asp Pro Ser Arg
1670 1675 1680

Gln Leu Asp His Pro Leu Pro Thr Val His Pro Gln Val Thr Tyr
1685 1690 1695

Ala Tyr Met Lys Asn Met Trp Lys Ser Ala Arg Lys Ile Asp Ala
1700 1705 1710

Phe Gln His Met Gln His Phe Val Gln Thr Met Gln Gln Gln Ala
1715 1720 1725

Gln His Ala Ile Ala Thr Glu Asp Gln Gln His Lys Gln Glu Leu
1730 1735 1740

His Lys Leu Met Ala Arg Cys Phe Leu Lys Leu Gly Glu Trp Gln
1745 1750 1755

Leu Asn Leu Gln Gly Ile Asn Glu Ser Thr Ile Pro Lys Val Leu
1760 1765 1770

Gln Tyr Tyr Ser Ala Ala Thr Glu His Asp Arg Ser Trp Tyr Lys
1775 1780 1785

Ala Trp His Ala Trp Ala Val Met Asn Phe Glu Ala Val Leu His
1790 1795 1800

Tyr Lys His Gln Asn Gln Ala Arg Asp Glu Lys Lys Lys Leu Arg
1805 1810 1815

His Ala Ser Gly Ala Asn Ile Thr Asn Ala Thr Thr Ala Ala Thr
1820 1825 1830

Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr Ala Ser Thr Glu Gly Ser Asn
1835 1840 1845

Ser Glu Ser Glu Ala Glu Ser Thr Glu Asn Ser Pro Thr Pro Ser
1850 1855 1860

Pro Leu Gln Lys Lys Val Thr Glu Asp Leu Ser Lys Thr Leu Leu
1865 1870 1875

Met Tyr Thr Val Pro Ala Val Gln Gly Phe Phe Arg Ser Ile Ser
1880 1885 1890

Leu Ser Arg Gly Asn Asn Leu Gln Asp Thr Leu Arg Val Leu Thr
1895 1900 1905

Leu Trp Phe Asp Tyr Gly His Trp Pro Asp Val Asn Glu Ala Leu
1910 1915 1920

Val Glu Gly Val Lys Ala Ile Gln Ile Asp Thr Trp Leu Gln Val
1925 1930 1935

Ile Pro Gln Leu Ile Ala Arg Ile Asp Thr Pro Arg Pro Leu Val
1940 1945 1950

Gly Arg Leu Ile His Gln Leu Leu Thr Asp Ile Gly Arg Tyr His
1955 1960 1965

Pro Gln Ala Leu Ile Tyr Pro Leu Thr Val Ala Ser Lys Ser Thr
1970 1975 1980

Thr Thr Ala Arg His Asn Ala Ala Asn Lys Ile Leu Lys Asn Met
1985 1990 1995

Cys Glu His Ser Asn Thr Leu Val Gln Gln Ala Met Met Val Ser
2000 2005 2010

Glu Glu Leu Ile Arg Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met Trp His
2015 2020 2025

Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn
2030 2035 2040

Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met
2045 2050 2055

Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala
2060 2065 2070

Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr
2075 2080 2085

Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala Trp Asp Leu
2090 2095 2100

Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Gln Leu Pro Gln Leu
2105 2110 2115

Thr Ser Leu Glu Leu Gln Tyr Val Ser Pro Lys Leu Leu Met Cys
2120 2125 2130

Arg Asp Leu Glu Leu Ala Val Pro Gly Thr Tyr Asp Pro Asn Gln
2135 2140 2145

Pro Ile Ile Arg Ile Gln Ser Ile Ala Pro Ser Leu Gln Val Ile
2150 2155 2160

Thr Ser Lys Gln Arg Pro Arg Lys Leu Thr Leu Met Gly Ser Asn
2165 2170 2175

Gly His Glu Phe Val Phe Leu Leu Lys Gly His Glu Asp Leu Arg
2180 2185 2190

Gln Asp Glu Arg Val Met Gln Leu Phe Gly Leu Val Asn Thr Leu
2195 2200 2205

Leu Ala Asn Asp Pro Thr Ser Leu Arg Lys Asn Leu Ser Ile Gln
2210 2215 2220

Arg Tyr Ala Val Ile Pro Leu Ser Thr Asn Ser Gly Leu Ile Gly
2225 2230 2235

Trp Val Pro His Cys Asp Thr Leu His Ala Leu Ile Arg Asp Tyr
2240 2245 2250

Arg Glu Lys Lys Lys Ile Leu Leu Asn Ile Glu His Arg Ile Met
2255 2260 2265

Leu Arg Met Ala Pro Asp Tyr Asp His Leu Thr Leu Met Gln Lys
2270 2275 2280

Val Glu Val Phe Glu His Ala Val Asn Asn Thr Ala Gly Asp Asp
2285 2290 2295

Leu Ala Lys Leu Leu Trp Leu Lys Ser Pro Ser Ser Glu Val Trp
2300 2305 2310

Phe Asp Arg Arg Thr Asn Tyr Thr Arg Ser Leu Ala Val Met Ser
2315 2320 2325

Met Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Pro Ser Asn
2330 2335 2340

Leu Met Leu Asp Arg Leu Ser Gly Lys Ile Leu His Ile Asp Phe
2345 2350 2355

Gly Asp Cys Phe Glu Val Ala Met Thr Arg Glu Lys Phe Pro Glu
2360 2365 2370

Lys Ile Pro Phe Arg Leu Thr Arg Met Leu Thr Asn Ala Met Glu
2375 2380 2385

Val Thr Gly Leu Asp Gly Asn Tyr Arg Ile Thr Cys His Thr Val
2390 2395 2400

Met Glu Val Leu Arg Glu His Lys Asp Ser Val Met Ala Val Leu
2405 2410 2415

Glu Ala Phe Val Tyr Asp Pro Leu Leu Asn Trp Arg Leu Met Asp
2420 2425 2430

Thr Asn Thr Lys Gly Asn Lys Arg Ser Arg Thr Arg Thr Asp Ser
2435 2440 2445

Tyr Ser Ala Gly Gln Ser Val Glu Ile Leu Asp Gly Val Glu Leu
2450 2455 2460

Gly Glu Pro Ala His Lys Lys Thr Gly Thr Thr Val Pro Glu Ser
2465 2470 2475

Ile His Ser Phe Ile Gly Asp Gly Leu Val Lys Pro Glu Ala Leu
2480 2485 2490

Asn Lys Lys Ala Ile Gln Ile Ile Asn Arg Val Arg Asp Lys Leu
2495 2500 2505

Thr Gly Arg Asp Phe Ser His Asp Asp Thr Leu Asp Val Pro Thr
2510 2515 2520

Gln Val Glu Leu Leu Ile Lys Gln Ala Thr Ser His Glu Asn Leu
2525 2530 2535

Cys Gln Cys Tyr Ile Gly Trp Cys Pro Phe Trp
2540 2545

<210> 2
<211> 8733
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 2
gctcccggct tagaggacag cggggaaggc gggcggtggg gcaggggggcc tgaagcggcg 60

gtaccggtgc tggcggcggc agctgaggcc ttggccgaag ccgcgcgaac ctcagggcaa 120

gatgcttgga accggacctg ccgccgccac caccgctgcc accacatcta gcaatgtgag 180

cgtcctgcag cagtttgcca gtggcctaaa gagccggaat gaggaaacca gggccaaagc 240

cgccaaggag ctccagcact atgtcaccat ggaactccga gagatgagtc aagaggagtc 300

tactcgcttc tatgaccaac tgaaccatca cattttgaa ttggtttcca gctcagatgc 360

caatgagagg aaaggtggca tcttggccat agctagcctc ataggagtgg aaggtgggaa 420

tgccacccga attggcagat ttgccaacta tcttcggaac ctcctcccct ccaatgaccc 480

agttgtcatg gaaatggcat ccaaggccat tggccgtctt gccatggcag gggacacttt 540

taccgctgag tacgtggaat ttgaggtgaa gcgagccctg gaatggctgg gtgctgaccg 600

caatgagggc cggagacatg cagctgtcct ggttctccgt gagctggcca tcagcgtccc 660

taccttcttc ttccagcaag tgcaaccctt ctttgacaac atttttgtgg ccgtgtggga 720

ccccaaacag gccatccgtg agggagctgt agccgccctt cgtgcctgtc tgattctcac 780

aacccagcgt gagccgaagg agatgcagaa gcctcagtgg tacaggcaca catttgaaga 840

agcagagaag ggatttgatg agaccttggc caaagagaag ggcatgaatc gggatgatcg 900

gatccatgga gccttgttga tccttaacga gctggtccga atcagcagca tggagggaga 960

gcgtctgaga gaagaaatgg aagaaatcac acagcagcag ctggtacacg acaagtactg 1020

caaagatctc atgggcttcg gaacaaaacc tcgtcacatt acccccttca ccagtttcca 1080

ggctgtacag ccccagcagt caaatgcctt ggtggggctg ctggggtaca gctctcacca 1140

aggcctcatg ggatttggga cctcccccag tccagctaag tccaccctgg tggagagccg 1200

gtgttgcaga gacttgatgg aggagaaatt tgatcaggtg tgccagtggg tgctgaaatg 1260

caggaatagc aagaactcgc tgatccaaat gacaatcctt aatttgttgc cccgcttggc 1320

tgcattccga ccttctgcct tcacagatac ccagtatctc caagatacca tgaaccatgt 1380

cctaagctgt gtcaagaagg agaaggaacg tacagcggcc ttccaagccc tggggctact 1440

ttctgtggct gtgaggtctg agtttaaggt ctatttgcct cgcgtgctgg acatcatccg 1500

agcggccctg cccccaaagg acttcgccca taagaggcag aaggcaatgc aggtggatgc 1560

cacagtcttc acttgcatca gcatgctggc tcgagcaatg gggccaggca tccagcagga 1620

tatcaaggag ctgctggagc ccatgctggc agtgggacta agccctgccc tcactgcagt 1680

gctctacgac ctgagccgtc agattccaca gctaaagaag gacattcaag atgggctact 1740

gaaaatgctg tccctggtcc ttatgcacaa acccccttcgc cacccaggca tgcccaaggg 1800

cctggcccat cagctggcct ctcctggcct cacgaccctc cctgaggcca gcgatgtggg 1860

cagcatcact cttgccctcc gaacgcttgg cagctttgaa tttgaaggcc actctctgac 1920

ccaatttgtt cgccactgtg cggatcattt cctgaacagt gagcacaagg agatccgcat 1980

ggaggctgcc cgcacctgct cccgcctgct cacaccctcc atccacctca tcagtggcca 2040

tgctcatgtg gttagccaga ccgcagtgca agtggtggca gatgtgctta gcaaactgct 2100

cgtagttggg ataacagatc ctgaccctga cattcgctac tgtgtcttgg cgtccctgga 2160

cgagcgcttt gatgcacacc tggcccaggc ggagaacttg caggccttgt ttgtggctct 2220

gaatgaccag gtgtttgaga tccgggagct ggccatctgc actgtgggcc gactcagtag 2280

catgaaccct gcctttgtca tgcctttcct gcgcaagatg ctcatccaga ttttgacaga 2340

gttggagcac agtgggattg gaagaatcaa agagcagagt gcccgcatgc tggggcacct 2400

ggtctccaat gccccccgac tcatccgccc ctacatggag cctattctga aggcattaat 2460

tttgaaactg aaagatccag accctgatcc aaacccaggt gtgatcaata atgtcctggc 2520

aacaatagga gaattggcac aggttagtgg cctggaaatg aggaaatggg ttgatgaact 2580

ttttattatc atcatggaca tgctccagga ttcctctttg ttggccaaaa ggcaggtggc 2640

tctgtggacc ctgggacagt tggtggccag cactggctat gtagtagagc cctacaggaa 2700

gtaccctact ttgcttgagg tgctactgaa ttttctgaag actgagcaga accagggtac 2760

acgcagagag gccatccgtg tgttagggct tttaggggct ttggatcctt acaagcacaa 2820

agtgaacatt ggcatgatag accagtcccg ggatgcctct gctgtcagcc tgtcagaatc 2880

caagtcaagt caggattcct ctgactatag cactagtgaa atgctggtca acatgggaaa 2940

cttgcctctg gatgagttct acccagctgt gtccatggtg gccctgatgc ggatcttccg 3000

agaccagtca ctctctcatc atcacaccat ggttgtccag gccatcacct tcatcttcaa 3060

gtccctggga ctcaaatgtg tgcagttcct gccccaggtc atgcccacgt tccttaacgt 3120

cattcgagtc tgtgatgggg ccatccggga atttttgttc cagcagctgg gaatgttggt 3180

gtcctttgtg aagagccaca tcagacctta tatggatgaa atagtcaccc tcatgagaga 3240

attctgggtc atgaacacct caattcagag cacgatcatt cttctcattg agcaaattgt 3300

ggtagctctt gggggtgaat ttaagctcta cctgccccag ctgatcccac acatgctgcg 3360

tgtcttcatg catgacaaca gcccaggccg cattgtctct atcaagttac tggctgcaat 3420

ccagctgttt ggcgccaacc tggatgacta cctgcattta ctgctgcctc ctattgttaa 3480

gttgtttgat gcccctgaag ctccactgcc atctcgaaag gcagcgctag agactgtgga 3540

ccgcctgacg gagtccctgg atttcactga ctatgcctcc cggatcattc accctattgt 3600

tcgaacactg gaccagagcc cagaactgcg ctccacagcc atggacacgc tgtcttcact 3660

tgtttttcag ctggggaaga agtaccaaat tttcattcca atggtgaata aagttctggt 3720

gcgacaccga atcaatcatc agcgctatga tgtgctcatc tgcagaattg tcaagggata 3780

cacacttgct gatgaagagg aggatccttt gatttaccag catcggatgc ttaggagtgg 3840

ccaaggggat gcattggcta gtggaccagt ggaaacagga cccatgaaga aactgcacgt 3900

cagcaccatc aacctccaaa aggcctgggg cgctgccagg agggtctcca aagatgactg 3960

gctggaatgg ctgagacggc tgagcctgga gctgctgaag gactcatcat cgccctccct 4020

gcgctcctgc tgggccctgg cacaggccta caacccgatg gccagggatc tcttcaatgc 4080

tgcatttgtg tcctgctggt ctgaactgaa tgaagatcaa caggatgagc tcatcagaag 4140

catcgagttg gccctcacct cacaagacat cgctgaagtc acacagaccc tcttaaactt 4200

ggctgaattc atggaacaca gtgacaaggg ccccctgcca ctgagagatg acaatggcat 4260

tgttctgctg ggtgagagag ctgccaagtg ccgagcatat gccaaagcac tacactacaa 4320

agaactggag ttccagaaag gccccacccc tgccattcta gaatctctca tcagcattaa 4380

taataagcta cagcagccgg aggcagcggc cggagtgtta gaatatgcca tgaaacactt 4440

tggagagctg gagatccagg ctacctggta tgagaaactg cacgagtggg aggatgccct 4500

tgtggcctat gacaagaaaa tggacaccaa caaggacgac ccagagctga tgctgggccg 4560

catgcgctgc ctcgaggcct tgggggaatg gggtcaactc caccagcagt gctgtgaaaa 4620

gtggaccctg gttaatgatg agacccaagc caagatggcc cggatggctg ctgcagctgc 4680

atggggttta ggtcagtggg acagcatgga agaatacacc tgtatgatcc ctcgggacac 4740

ccatgatggg gcattttata gagctgtgct ggcactgcat caggacctct tctccttggc 4800

acaacagtgc attgacaagg ccagggacct gctggatgct gaattaactg cgatggcagg 4860

agagagttac agtcgggcat atggggccat ggtttcttgc cacatgctgt ccgagctgga 4920

ggaggttatc cagtacaaac ttgtccccga gcgacgagag atcatccgcc agatctggtg 4980

ggagagactg cagggctgcc agcgtatcgt agaggactgg cagaaaatcc ttatggtgcg 5040

gtcccttgtg gtcagccctc atgaagacat gagaacctgg ctcaagtatg caagcctgtg 5100

cggcaagagt ggcaggctgg ctcttgctca taaaacttta gtgttgctcc tgggagttga 5160

tccgtctcgg caacttgacc atcctctgcc aacagttcac cctcaggtga cctatgccta 5220

catgaaaaac atgtggaaga gtgcccgcaa gatcgatgcc ttccagcaca tgcagcattt 5280

tgtccagacc atgcagcaac aggcccagca tgccatcgct actgaggacc agcagcataa 5340

gcaggaactg cacaagctca tggcccgatg cttcctgaaa cttggagagt ggcagctgaa 5400

tctacagggc atcaatgaga gcacaatccc caaagtgctg cagtactaca gcgccgccac 5460

agagcacgac cgcagctggt acaaggcctg gcatgcgtgg gcagtgatga acttcgaagc 5520

tgtgctacac tacaaacatc agaaccaagc ccgcgatgag aagaagaaac tgcgtcatgc 5580

cagcggggcc aacatcacca acgccaccac tgccgccacc acggccgcca ctgccaccac 5640

cactgccagc accgagggca gcaacagtga gagcgaggcc gagagcaccg agaacagccc 5700

caccccatcg ccgctgcaga agaaggtcac tgaggatctg tccaaaaccc tcctgatgta 5760

cacggtgcct gccgtccagg gcttcttccg ttccatctcc ttgtcacgag gcaacaacct 5820

ccaggataca ctcagagttc tcaccttatg gtttgattat ggtcactggc cagatgtcaa 5880

tgaggcctta gtggaggggg tgaaagccat ccagattgat acctggctac aggttatacc 5940

tcagctcatt gcaagaattg atacgcccag acccttggtg ggacgtctca ttcaccagct 6000

tctcacagac attggtcggt accacccccа ggccctcatc tacccactga cagtggcttc 6060

taagtctacc acgacagccc ggcacaatgc agccaacaag attctgaaga acatgtgtga 6120

gcacagcaac accctggtcc agcaggccat gatggtgagc gaggagctga tccgagtggc 6180

catcctctgg catgagatgt ggcatgaagg cctggaagag gcatctcgtt tgtactttgg 6240

ggaaaggaac gtgaaaggca tgtttgaggt gctggagccc ttgcatgcta tgatggaacg 6300

gggcccccag actctgaagg aaacatcctt taatcaggcc tatggtcgag atttaatgga 6360

ggcccaagag tggtgcagga agtacatgaa atcagggaat gtcaaggacc tcacccaagc 6420

ctgggacctc tattatcatg tgttccgacg aatctcaaag cagctgcctc agctcacatc 6480

cttagagctg caatatgttt ccccaaaact tctgatgtgc cgggaccttg aattggctgt 6540

gccaggaaca tatgacccca accagccaat cattcgcatt cagtccatag caccgtcttt 6600

gcaagtcatc acatccaagc agaggccccg gaaattgaca cttatgggca gcaacggaca 6660

tgagtttgtt ttccttctaa aaggccatga agatctgcgc caggatgagc gtgtgatgca 6720

gctcttcggc ctggttaaca cccttctggc caatgaccca acatctcttc ggaaaaacct 6780

cagcatccag agatacgctg tcatcccttt atcgaccaac tcgggcctca ttggctgggt 6840

tccccactgt gacacactgc acgccctcat ccgggactac agggagaaga agaagatcct 6900

tctcaacatc gagcatcgca tcatgttgcg gatggctccg gactatgacc acttgactct 6960

gatgcagaag gtggaggtgt ttgagcatgc cgtcaataat acagctgggg acgacctggc 7020

caagctgctg tggctgaaaa gccccagctc cgaggtgtgg tttgaccgaa gaaccaatta 7080

tacccgttct ttagcggtca tgtcaatggt tgggtatatt ttaggcctgg gagatagaca 7140

cccatccaac ctgatgctgg accgtctgag tgggaagatc ctgcacattg actttgggga 7200

ctgctttgag gttgctatga cccgagagaa gtttccagag aagattccat ttagactaac 7260

aagaatgttg accaatgcta tggaggttac aggcctggat ggcaactaca gaatcacatg 7320

ccacacagtg atggaggtgc tgcgagagca caaggacagt gtcatggccg tgctggaagc 7380

ctttgtctat gacccttgc tgaactggag gctgatggac acaaatacca aaggcaacaa 7440

gcgatcccga acgaggacgg attcctactc tgctggccag tcagtcgaaa ttttggacgg 7500

tgtggaactt ggagagccag cccataagaa aacggggacc acagtgccag aatctattca 7560

ttctttcatt ggagacggtt tggtgaaacc agaggcccta aataagaaag ctatccagat 7620

tattaacagg gttcgagata agctcactgg tcgggacttc tctcatgatg acactttgga 7680

tgttccaacg caagttgagc tgctcatcaa acaagcgaca tcccatgaaa acctctgcca 7740

gtgctatatt ggctggtgcc ctttctggta actggaggcc cagatgtgcc catcacgttt 7800

tttctgaggc ttttgtactt tagtaaatgc ttccactaaa ctgaaaccat ggtgagaaag 7860

tttgactttg ttaaatattt tgaaatgtaa atgaaaagaa ctactgtata ttaaaagttg 7920

gtttgaacca actttctagc tgctgttgaa gaatatattg tcagaaacac aaggcttgat 7980

ttggttccca ggacagtgaa acatagtaat accacgtaaa tcaagccatt cattttgggg 8040

aacagaagat ccataacttt agaaatacgg gttttgactt aactcacaag agaactcatc 8100

ataagtactt gctgatggaa gaatgaccta gttgctcctc tcaacatggg tacagcaaac 8160

tcagcacagc caagaagcct caggtcgtgg agaacatgga ttaggatcct agactgtaaa 8220

gacacagaag atgctgacct caccctgcc acctatccca agacctcact ggtctgtgga 8280

cagcagcaga aatgtttgca agataggcca aaatgagtac aaaaggtctg tcttccatca 8340

gacccagtga tgctgcgact cacacgcttc aattcaagac ctgaccgcta gtagggaggt 8400

ttattcagat cgctggcagc ctcggctgag cagatgcaca gaggggatca ctgtgcagtg 8460

ggaccaccct cactggcctt ctgcagcagg gttctgggat gttttcagtg gtcaaaatac 8520

tctgtttaga gcaagggctc agaaaacaga aatactgtca tggaggtgct gaacacaggg 8580

aaggtctggt acatattgga aattatgagc agaacaaata ctcaactaaa tgcacaaagt 8640

ataaagtgta gccatgtcta gacaccatgt tgtatcagaa taatttttgt gccaataaat 8700

gacatcagaa ttttaaacat atgtaaaaaa aaa 8733

<210> 3
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe
1 5 10 15

Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu
20 25 30

Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys
35 40 45

Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val
50 55 60

Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp
65 70 75 80

Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala
85 90 95

Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu
100 105

<210> 4
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ser Gly Gly Ser Ser Cys Ser Gln Thr Pro Ser Arg Ala Ile Pro
1 5 10 15

Ala Thr Arg Arg Val Val Leu Gly Asp Gly Val Gln Leu Pro Pro Gly
20 25 30

Asp Tyr Ser Thr Thr Pro Gly Gly Thr Leu Phe Ser Thr Thr Pro Gly
35 40 45

Gly Thr Arg Ile Ile Tyr Asp Arg Lys Phe Leu Met Glu Cys Arg Asn
50 55 60

Ser Pro Val Thr Lys Thr Pro Pro Arg Asp Leu Pro Thr Ile Pro Gly
65 70 75 80

Val Thr Ser Pro Ser Ser Asp Glu Pro Pro Met Glu Ala Ser Gln Ser
85 90 95

His Leu Arg Asn Ser Pro Glu Asp Lys Arg Ala Gly Gly Glu Glu Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Met Asp Ile
115

<210> 5
<211> 480
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Ser Asp Val Ala Ile Val Lys Glu Gly Trp Leu His Lys Arg Gly
1 5 10 15

Glu Tyr Ile Lys Thr Trp Arg Pro Arg Tyr Phe Leu Leu Lys Asn Asp
20 25 30

Gly Thr Phe Ile Gly Tyr Lys Glu Arg Pro Gln Asp Val Asp Gln Arg
35 40 45

Glu Ala Pro Leu Asn Asn Phe Ser Val Ala Gln Cys Gln Leu Met Lys
50 55 60

Thr Glu Arg Pro Arg Pro Asn Thr Phe Ile Ile Arg Cys Leu Gln Trp
65 70 75 80

Thr Thr Val Ile Glu Arg Thr Phe His Val Glu Thr Pro Glu Glu Arg
85 90 95

Glu Glu Trp Thr Thr Ala Ile Gln Thr Val Ala Asp Gly Leu Lys Lys
100 105 110

Gln Glu Glu Glu Glu Met Asp Phe Arg Ser Gly Ser Pro Ser Asp Asn
115 120 125

Ser Gly Ala Glu Glu Met Glu Val Ser Leu Ala Lys Pro Lys His Arg
130 135 140

Val Thr Met Asn Glu Phe Glu Tyr Leu Lys Leu Leu Gly Lys Gly Thr
145 150 155 160

Phe Gly Lys Val Ile Leu Val Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Tyr Tyr
165 170 175

Ala Met Lys Ile Leu Lys Lys Glu Val Ile Val Ala Lys Asp Glu Val
180 185 190

Ala His Thr Leu Thr Glu Asn Arg Val Leu Gln Asn Ser Arg His Pro
195 200 205

Phe Leu Thr Ala Leu Lys Tyr Ser Phe Gln Thr His Asp Arg Leu Cys
210 215 220

Phe Val Met Glu Tyr Ala Asn Gly Gly Glu Leu Phe Phe His Leu Ser
225 230 235 240

Arg Glu Arg Val Phe Ser Glu Asp Arg Ala Arg Phe Tyr Gly Ala Glu
245 250 255

Ile Val Ser Ala Leu Asp Tyr Leu His Ser Glu Lys Asn Val Val Tyr
260 265 270

Arg Asp Leu Lys Leu Glu Asn Leu Met Leu Asp Lys Asp Gly His Ile
275 280 285

Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Cys Lys Glu Gly Ile Lys Asp Gly Ala
290 295 300

Thr Met Lys Thr Phe Cys Gly Thr Pro Glu Tyr Leu Ala Pro Glu Val
305 310 315 320

Leu Glu Asp Asn Asp Tyr Gly Arg Ala Val Asp Trp Trp Gly Leu Gly
325 330 335

Val Val Met Tyr Glu Met Met Cys Gly Arg Leu Pro Phe Tyr Asn Gln
340 345 350

Asp His Glu Lys Leu Phe Glu Leu Ile Leu Met Glu Glu Ile Arg Phe
355 360 365

Pro Arg Thr Leu Gly Pro Glu Ala Lys Ser Leu Leu Ser Gly Leu Leu
370 375 380

Lys Lys Asp Pro Lys Gln Arg Leu Gly Gly Gly Ser Glu Asp Ala Lys
385 390 395 400

Glu Ile Met Gln His Arg Phe Phe Ala Gly Ile Val Trp Gln His Val
405 410 415

Tyr Glu Lys Lys Leu Ser Pro Pro Phe Lys Pro Gln Val Thr Ser Glu
420 425 430

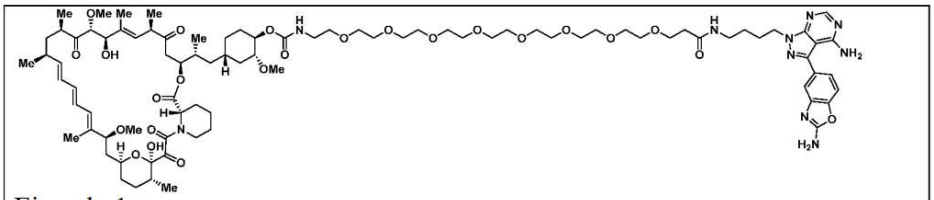
Thr Asp Thr Arg Tyr Phe Asp Glu Glu Phe Thr Ala Gln Met Ile Thr
435 440 445

Ile Thr Pro Pro Asp Gln Asp Asp Ser Met Glu Cys Val Asp Ser Glu
450 455 460

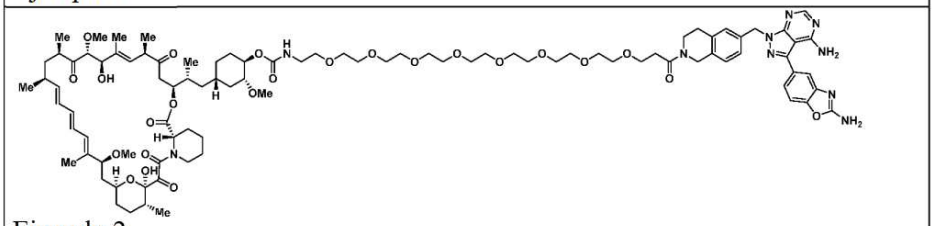
Arg Arg Pro His Phe Pro Gln Phe Ser Tyr Ser Ala Ser Gly Thr Ala
465 470 475 480

REIVINDICACIONES

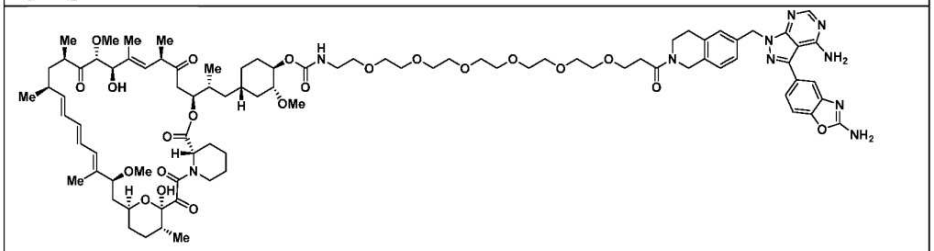
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



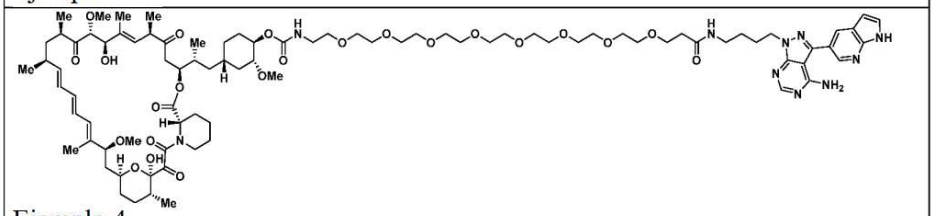
Ejemplo 1



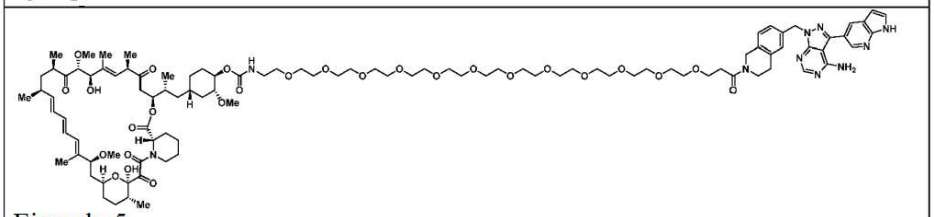
Ejemplo 2



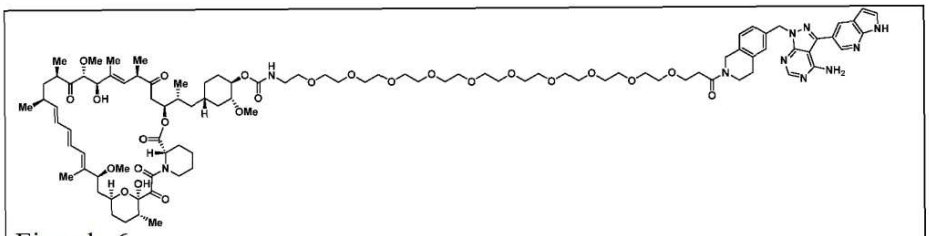
Ejemplo 3



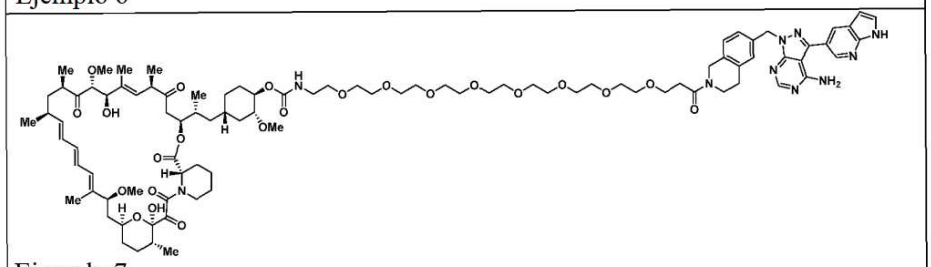
Ejemplo 4



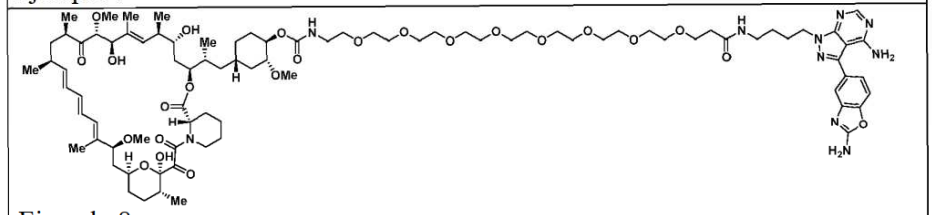
Ejemplo 5



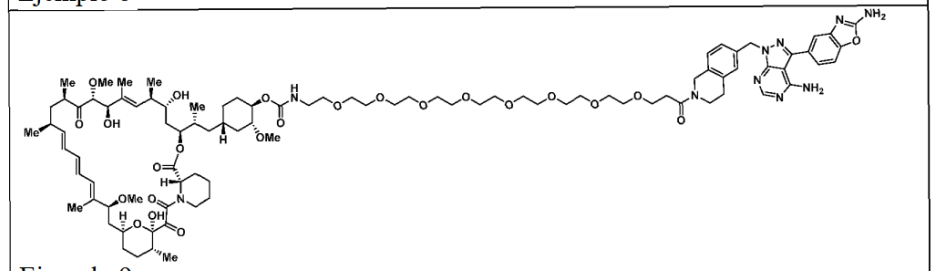
Ejemplo 6



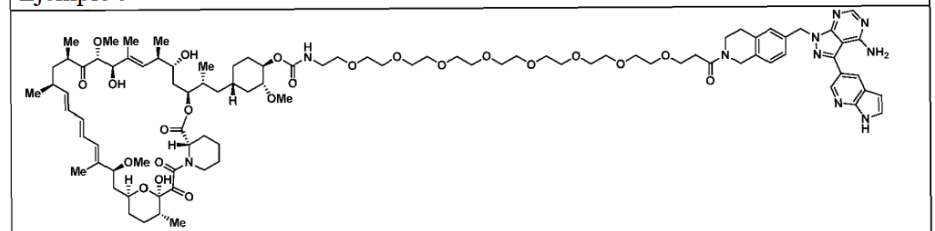
Ejemplo 7



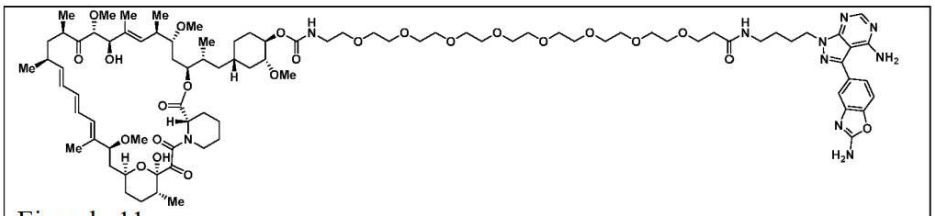
Ejemplo 8



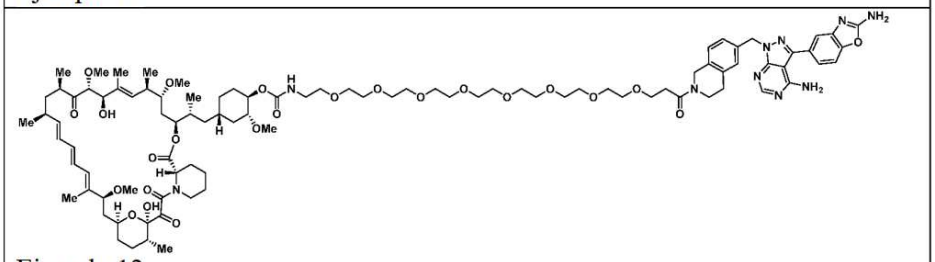
Ejemplo 9



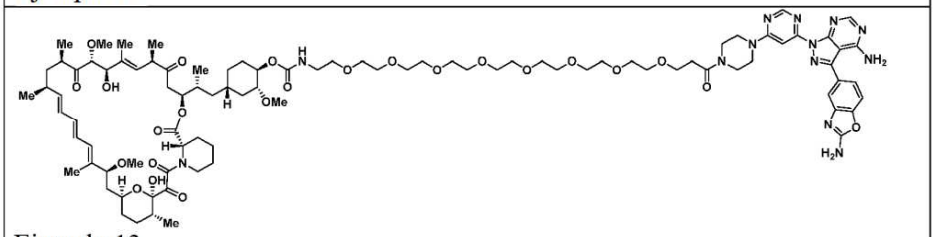
Ejemplo 10



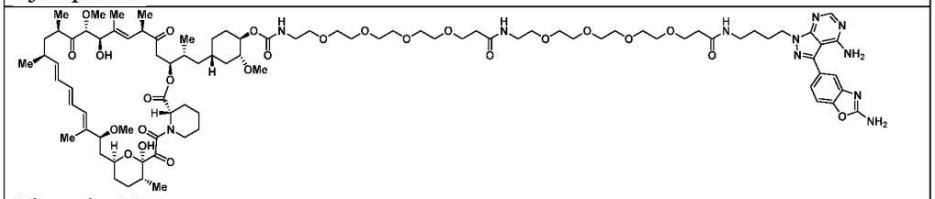
Ejemplo 11



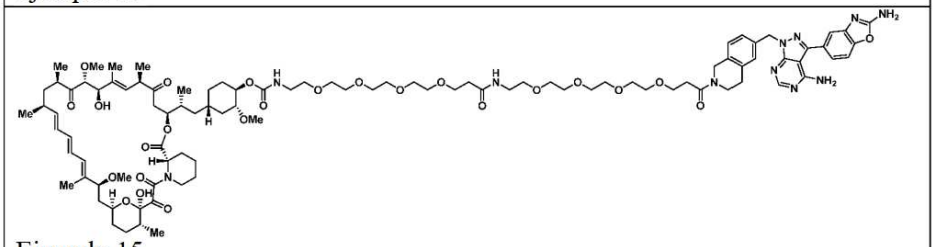
Ejemplo 12



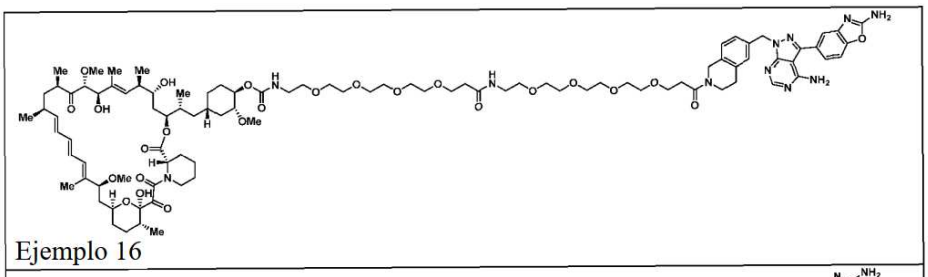
Ejemplo 13



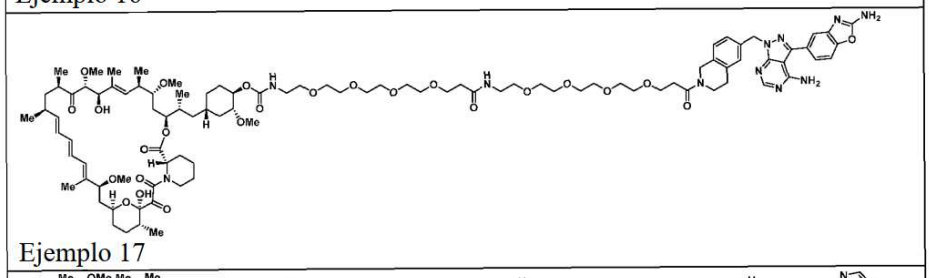
Ejemplo 14



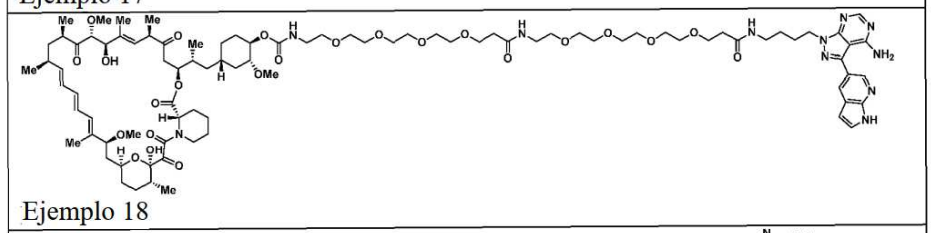
Ejemplo 15



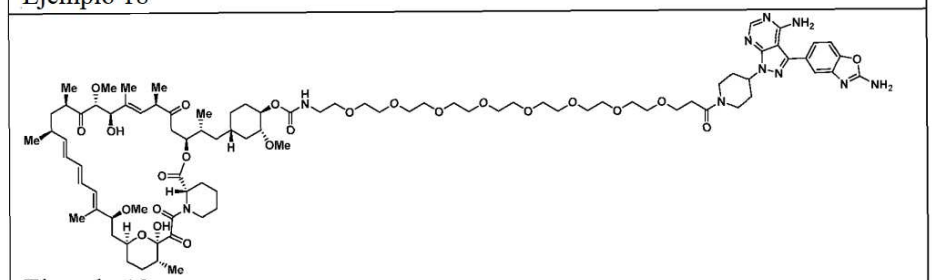
Ejemplo 16



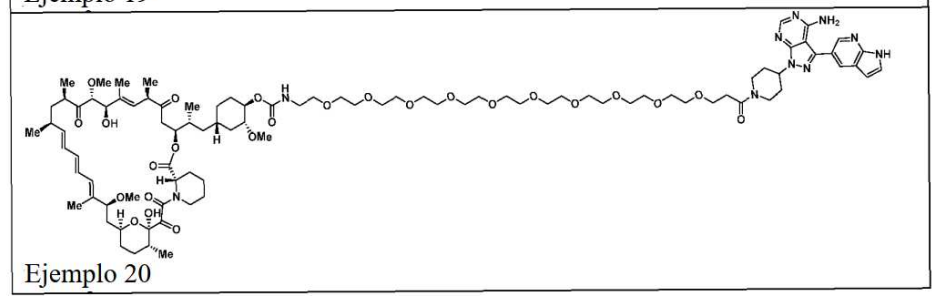
Ejemplo 17



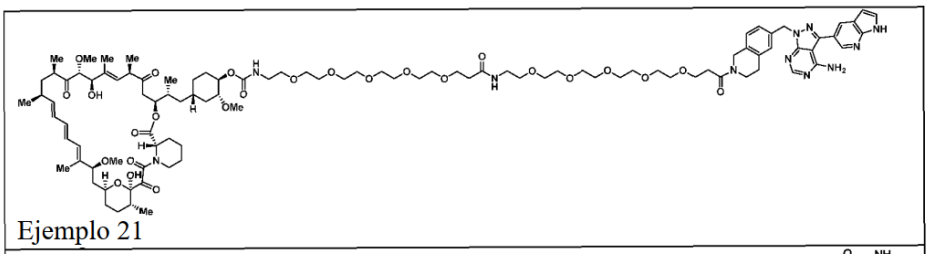
Ejemplo 18



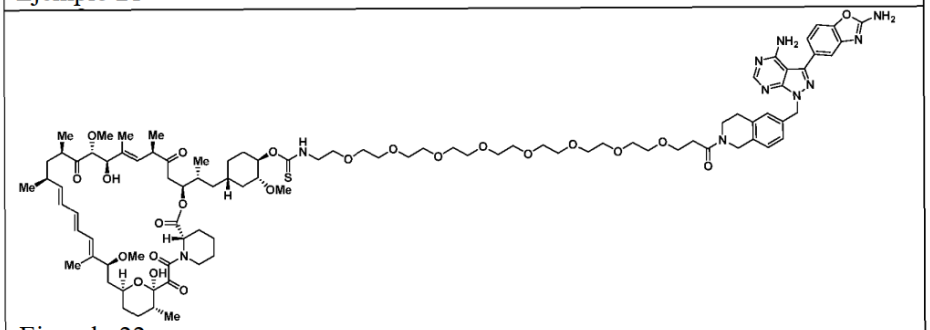
Ejemplo 19



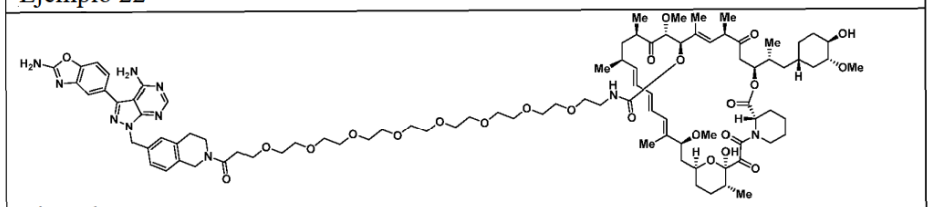
Ejemplo 20



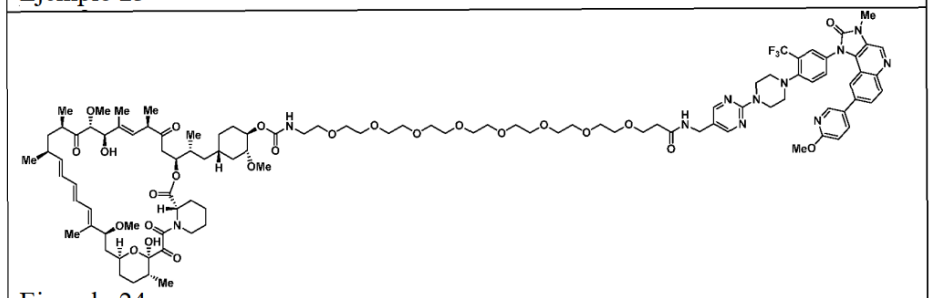
Ejemplo 21



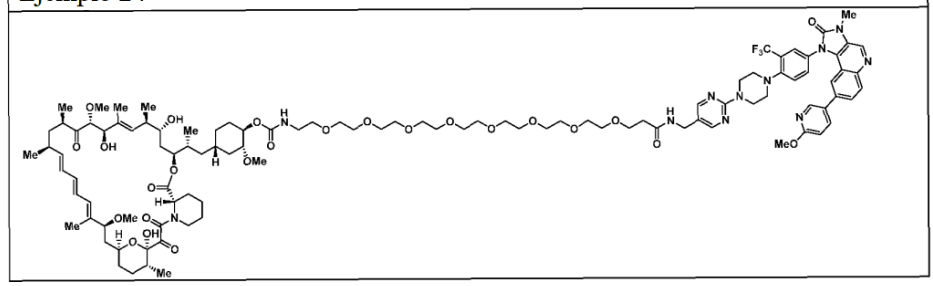
Ejemplo 22



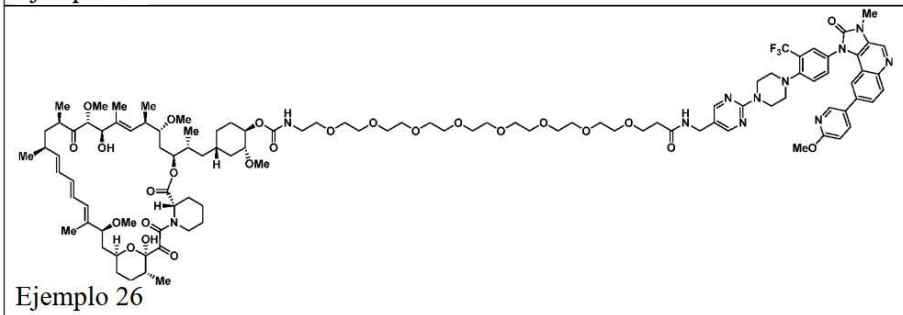
Ejemplo 23



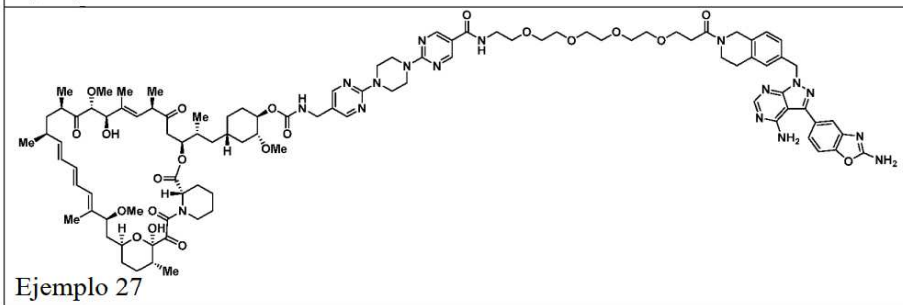
Ejemplo 24



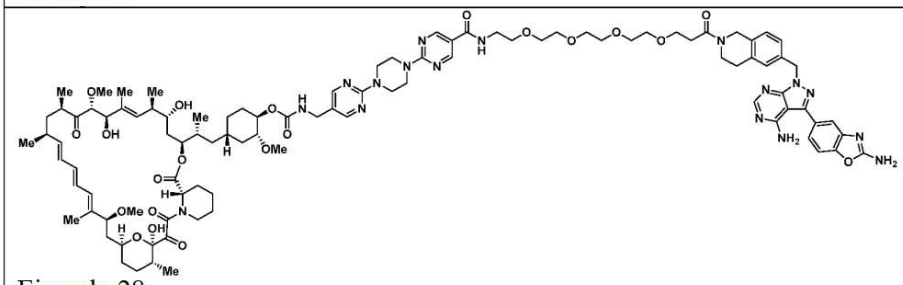
Ejemplo 25



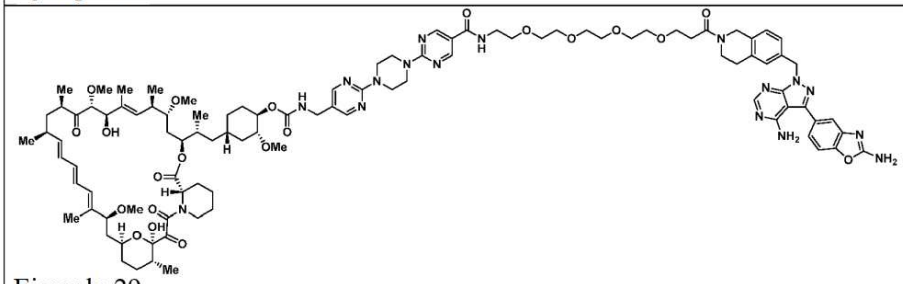
Ejemplo 26



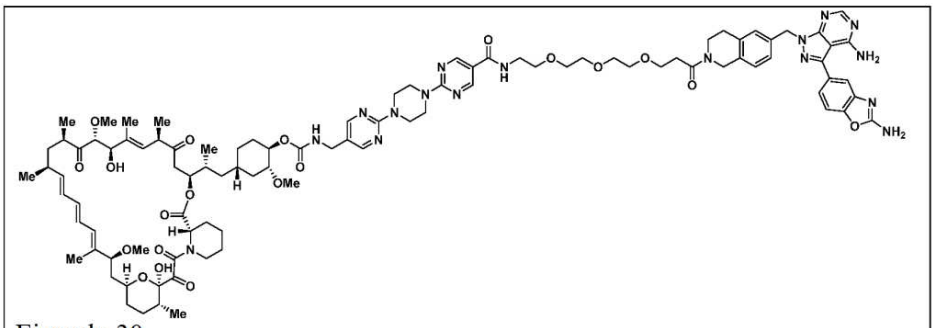
Ejemplo 27



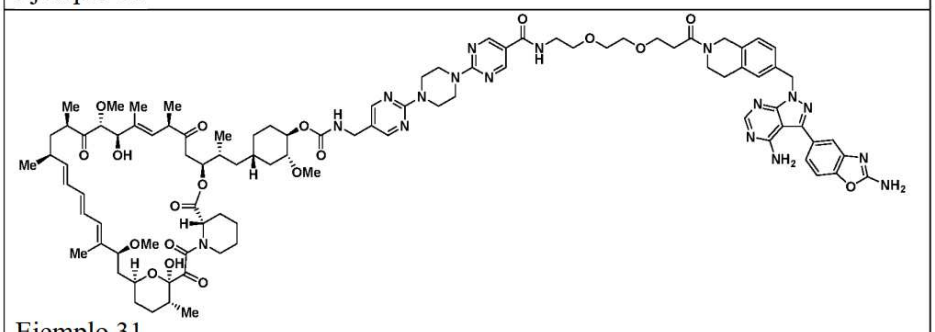
Ejemplo 28



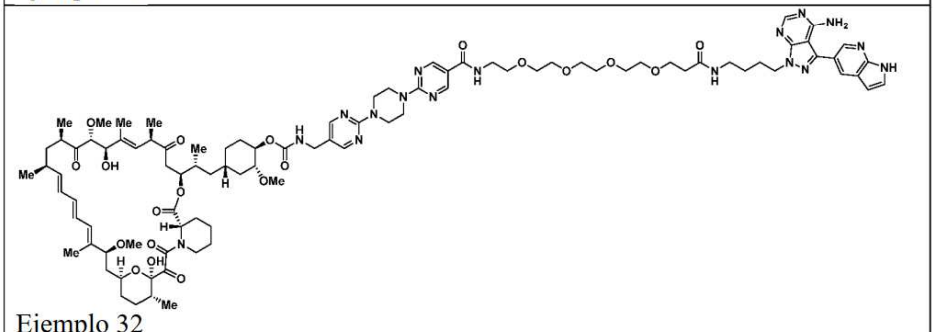
Ejemplo 29



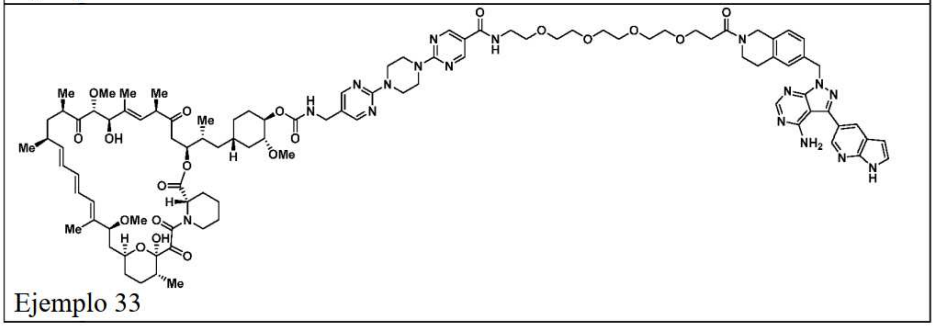
Ejemplo 30



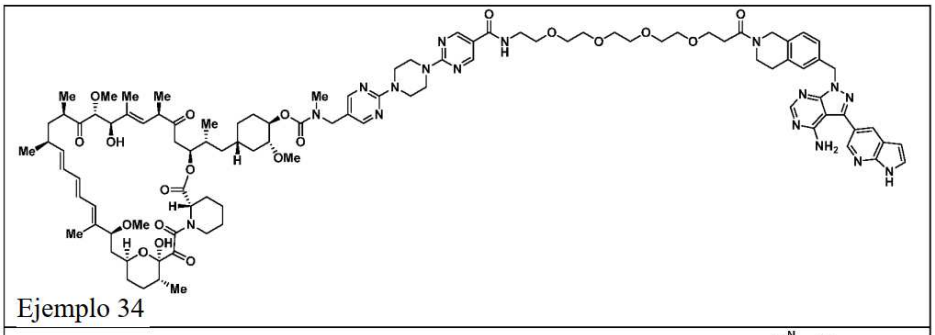
Ejemplo 31



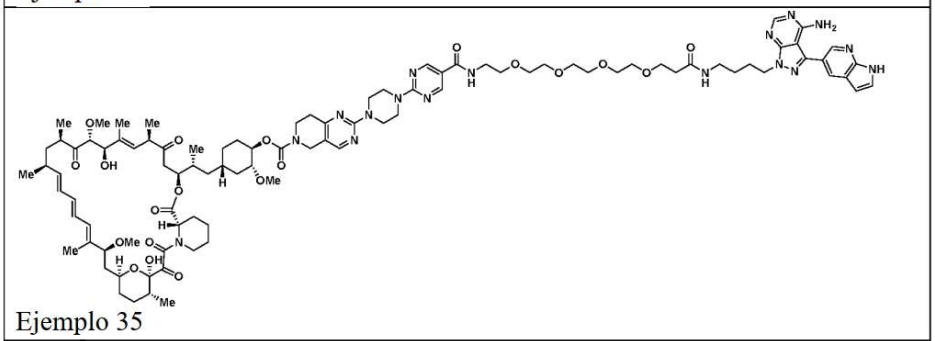
Ejemplo 32



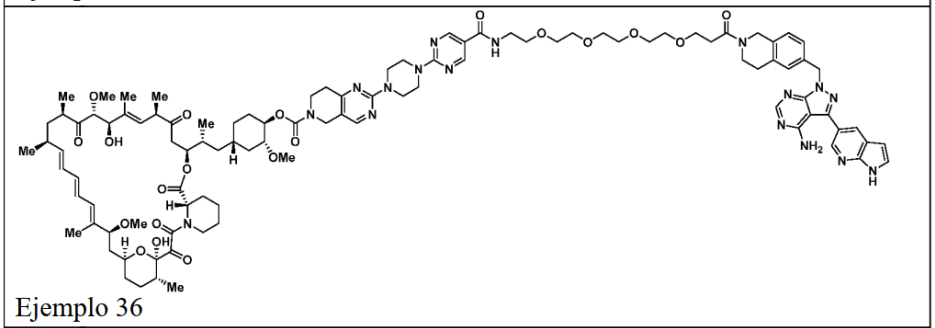
Ejemplo 33



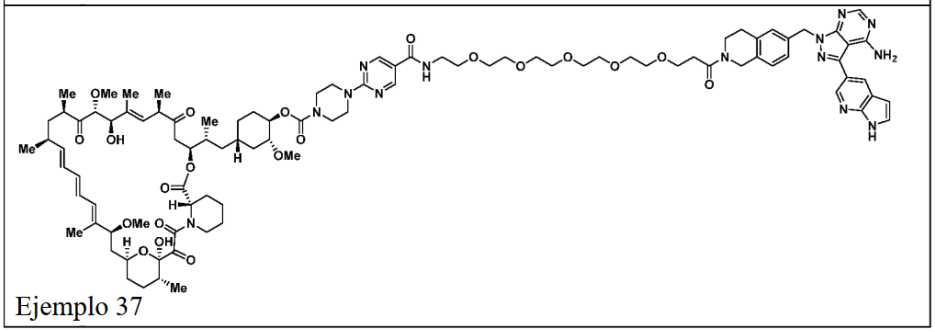
Ejemplo 34



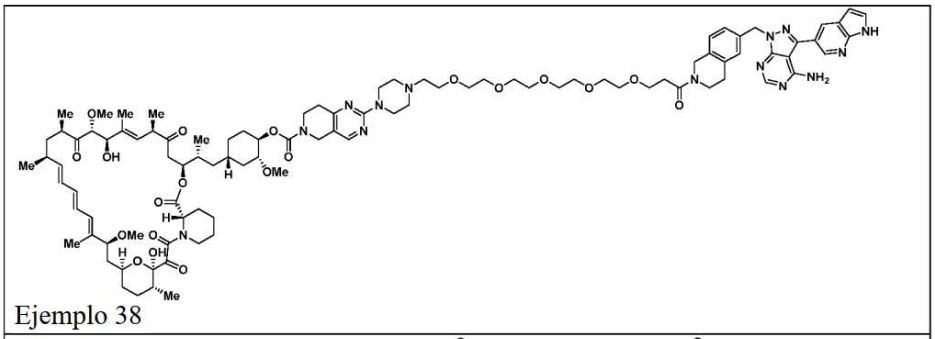
Ejemplo 35



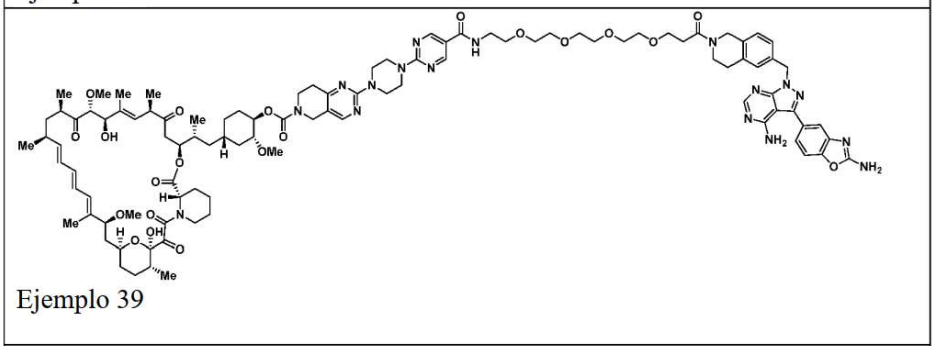
Ejemplo 36



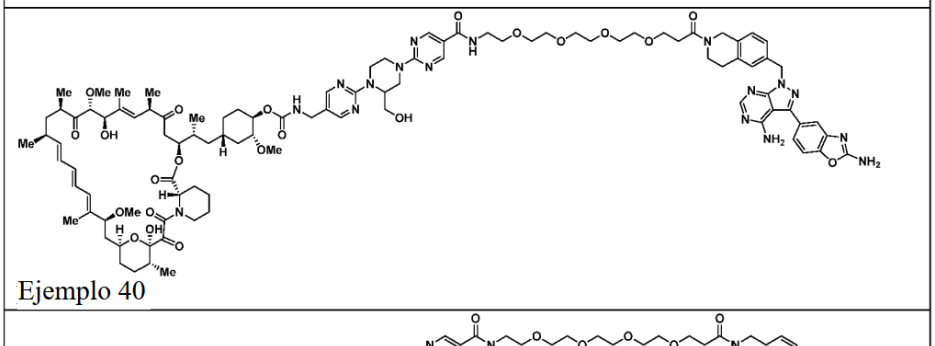
Ejemplo 37



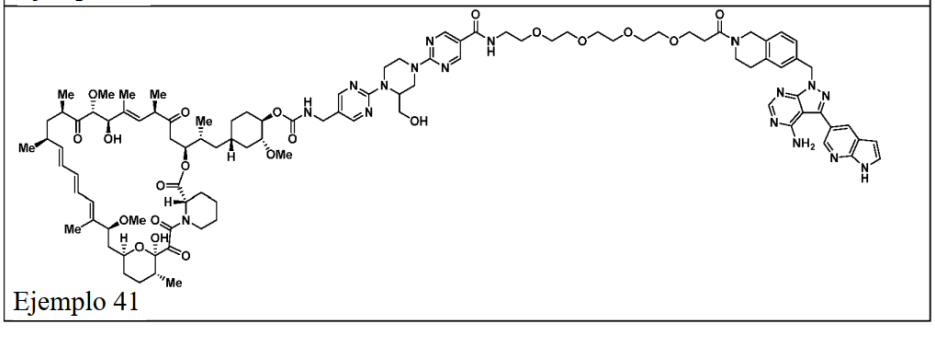
Ejemplo 38



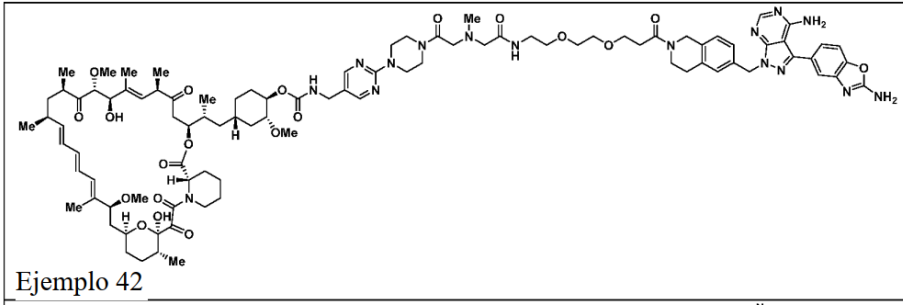
Ejemplo 39



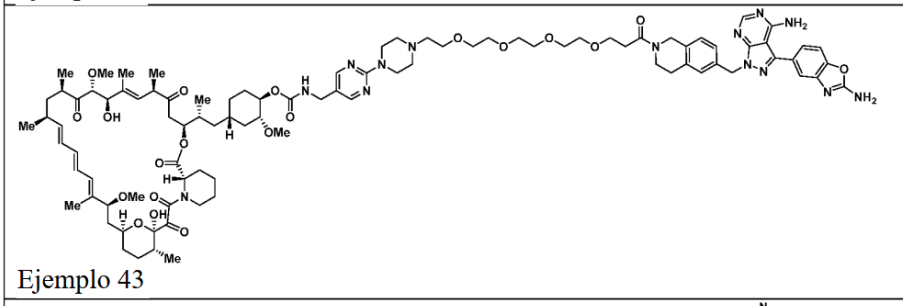
Ejemplo 40



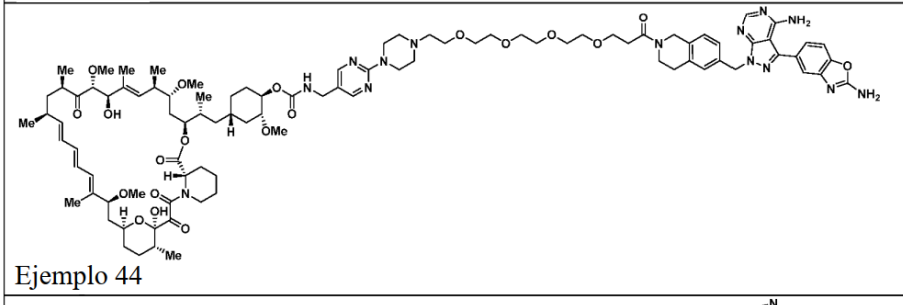
Ejemplo 41



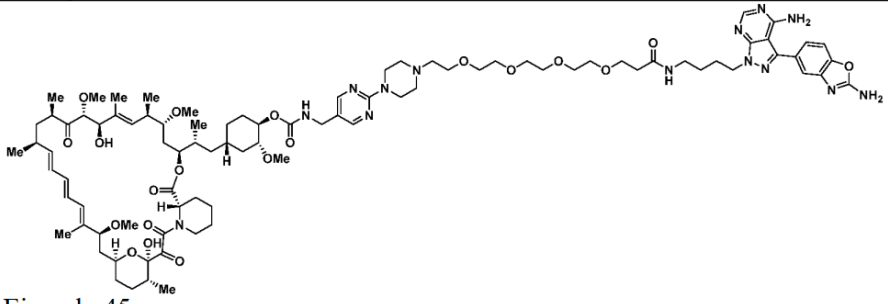
Ejemplo 42



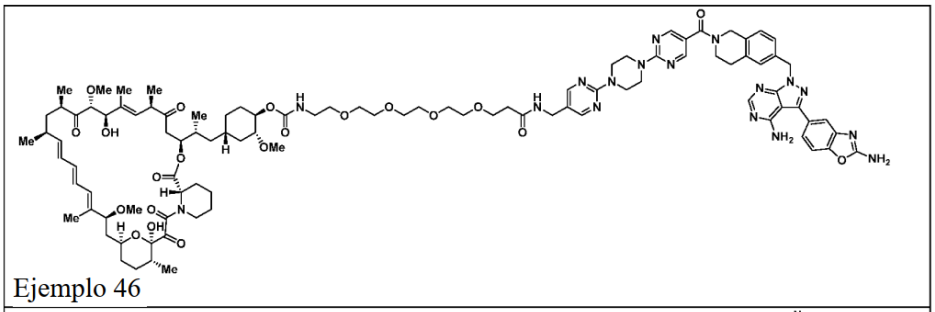
Ejemplo 43



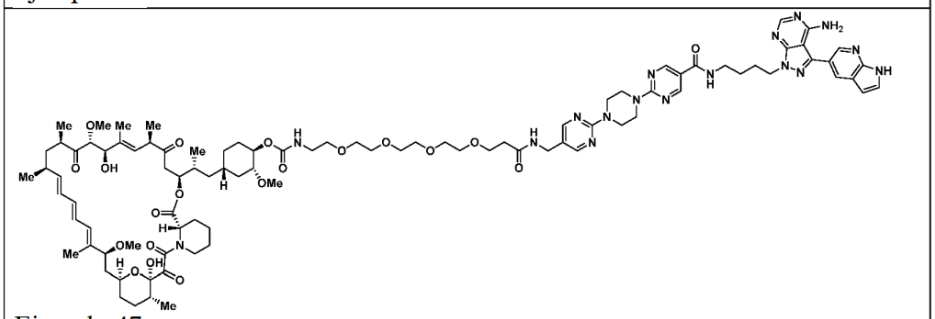
Ejemplo 44



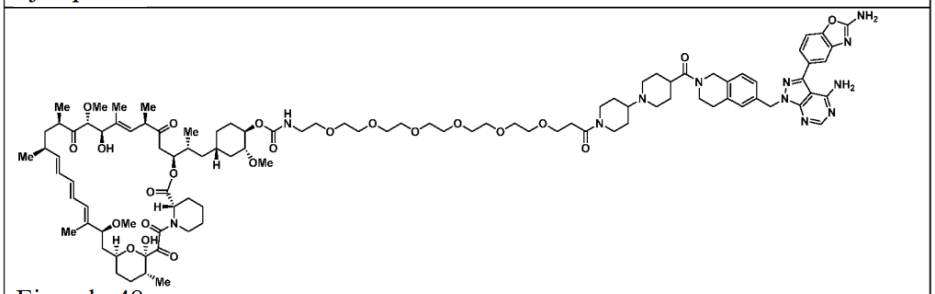
Ejemplo 45



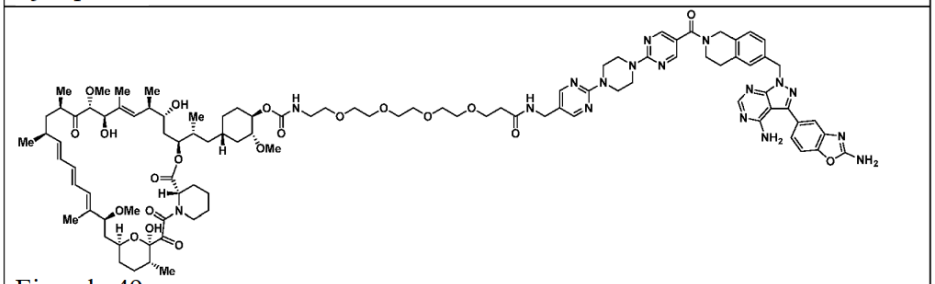
Ejemplo 46



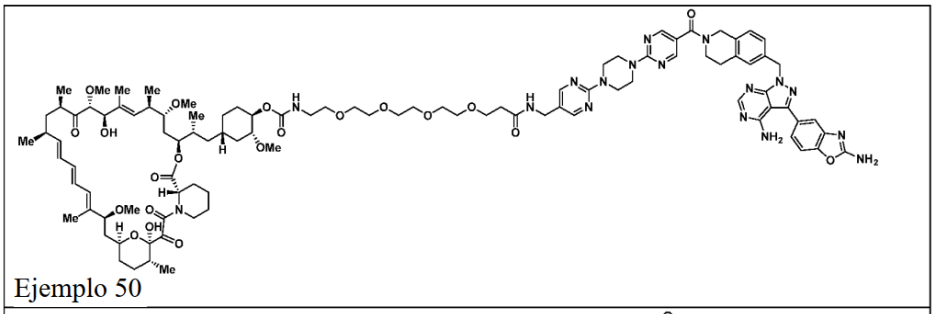
Ejemplo 47



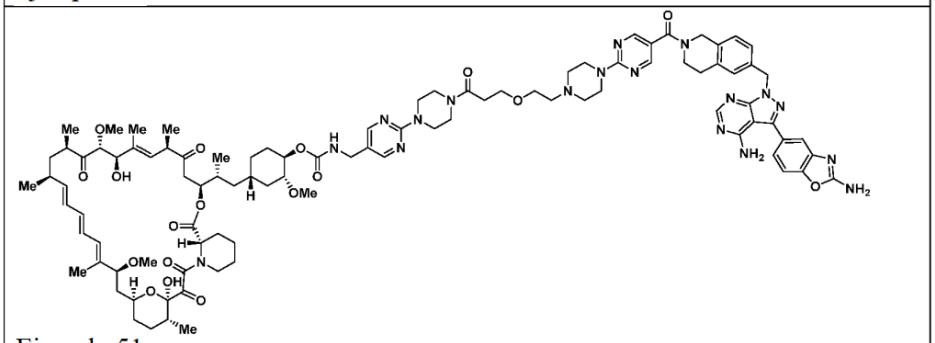
Ejemplo 48



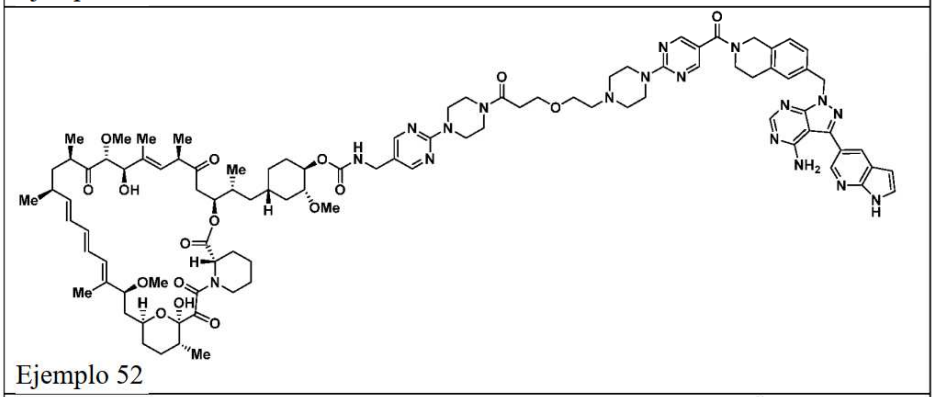
Ejemplo 49



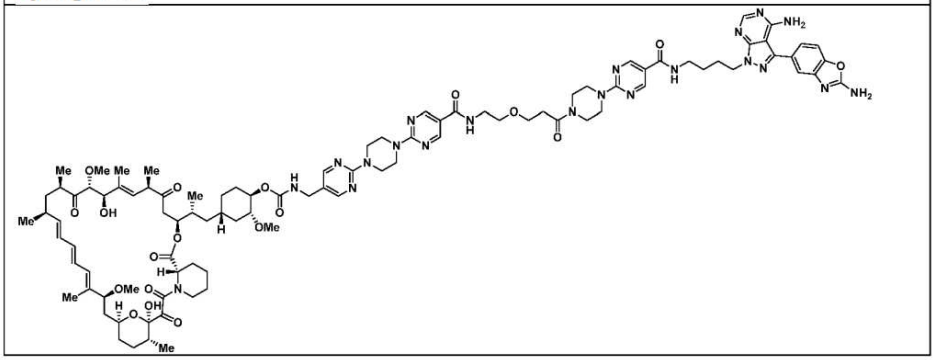
Ejemplo 50

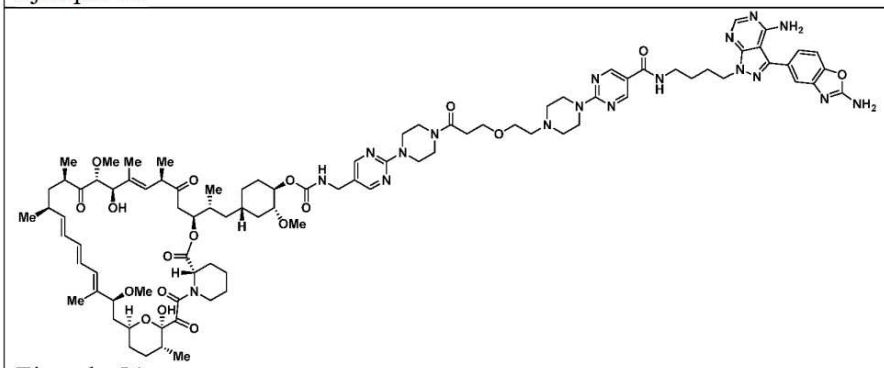
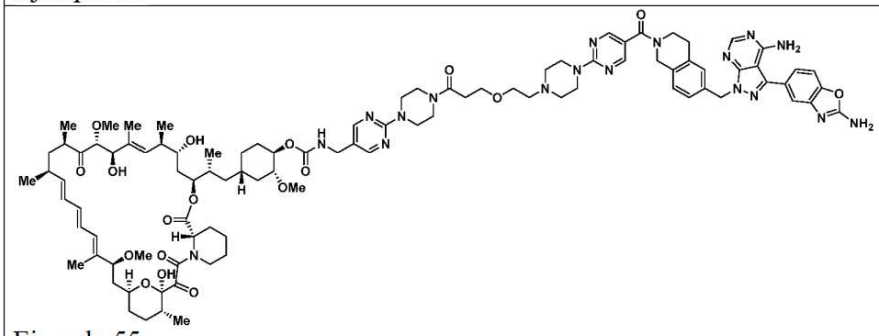
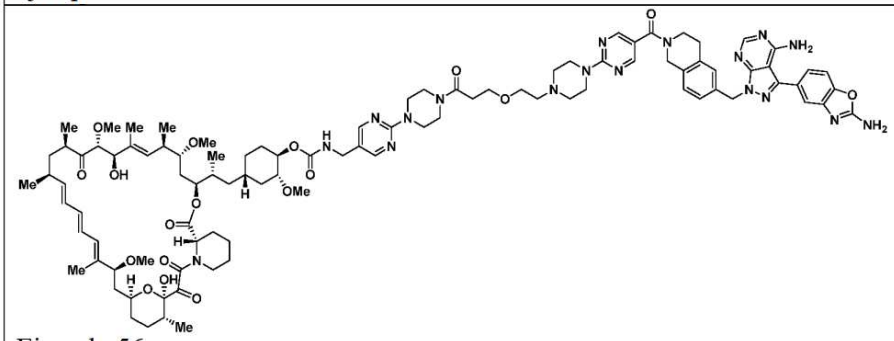


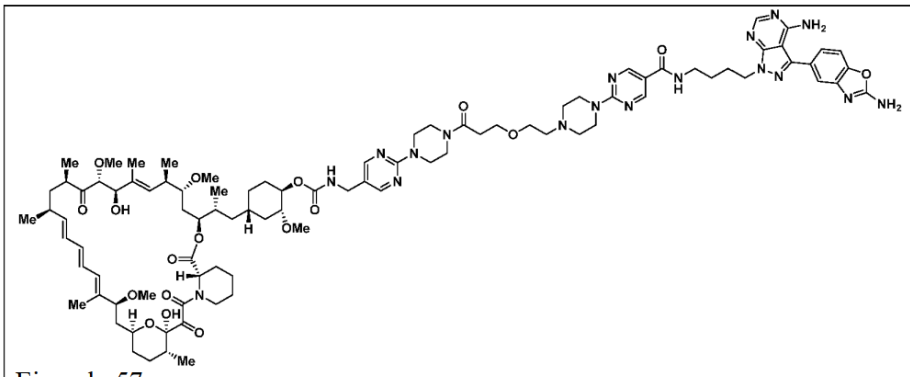
Ejemplo 51



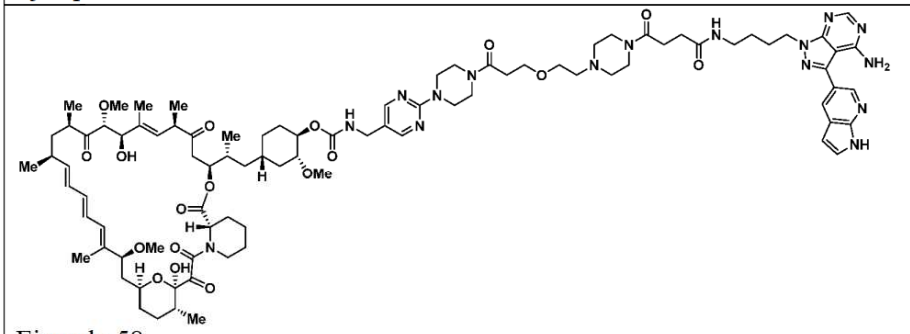
Ejemplo 52



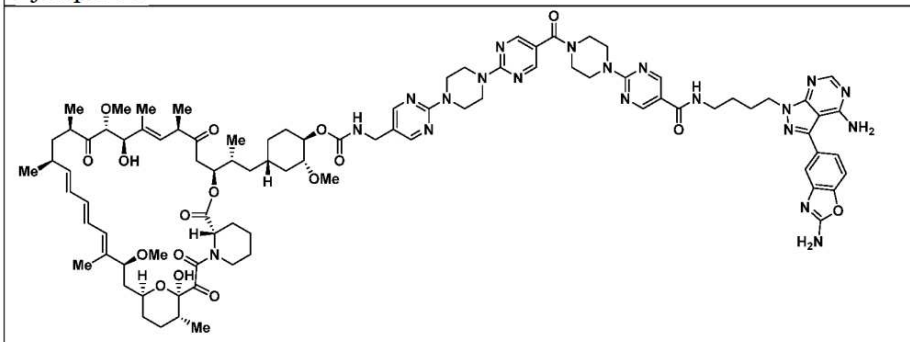
Ejemplo 53

Ejemplo 54

Ejemplo 55

Ejemplo 56



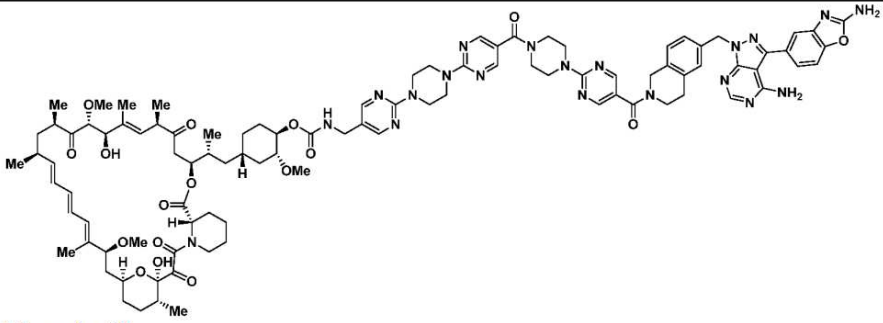
Ejemplo 57



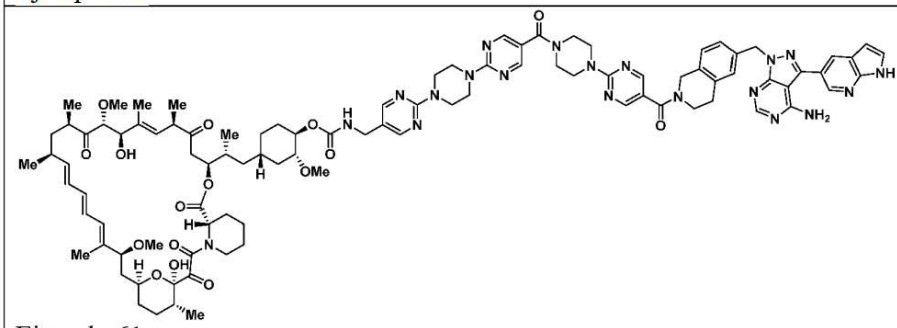
Ejemplo 58



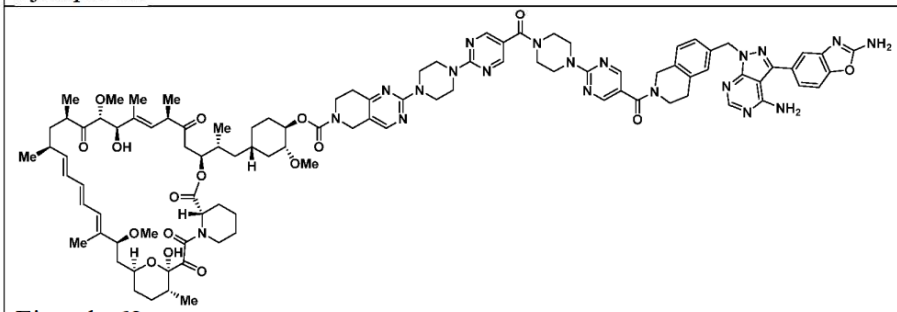
Ejemplo 59



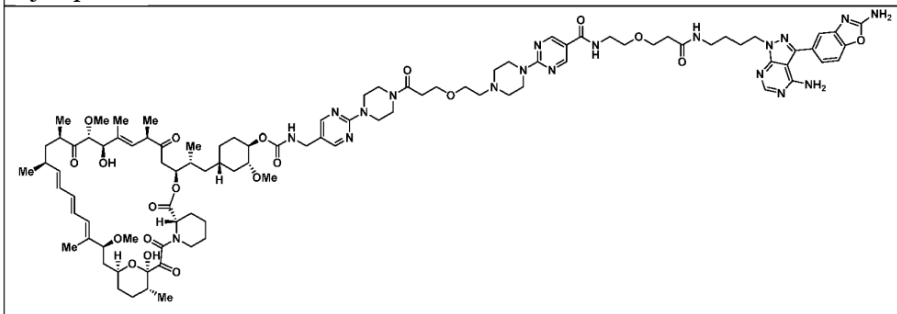
Ejemplo 60



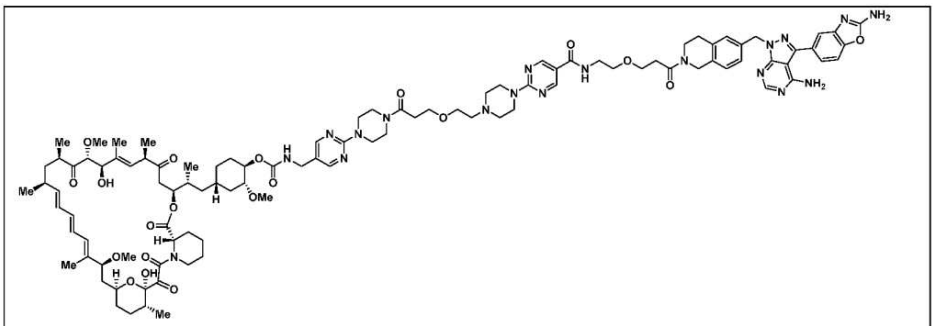
Ejemplo 61



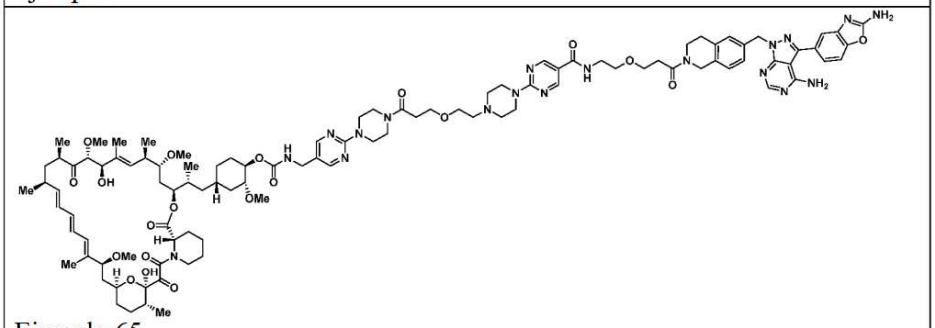
Ejemplo 62



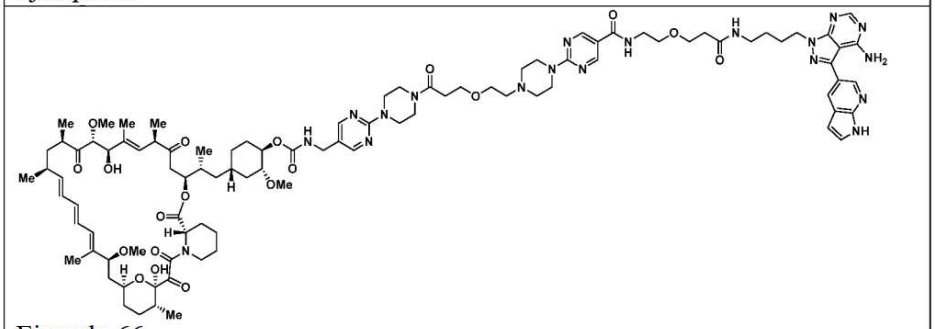
Ejemplo 63



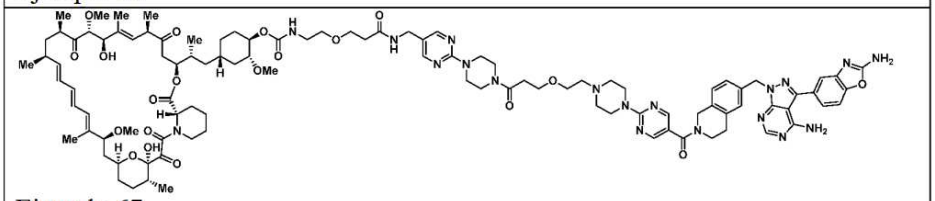
Ejemplo 64



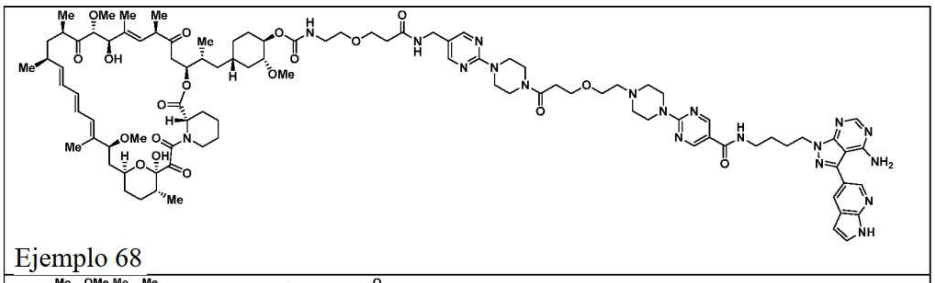
Ejemplo 65



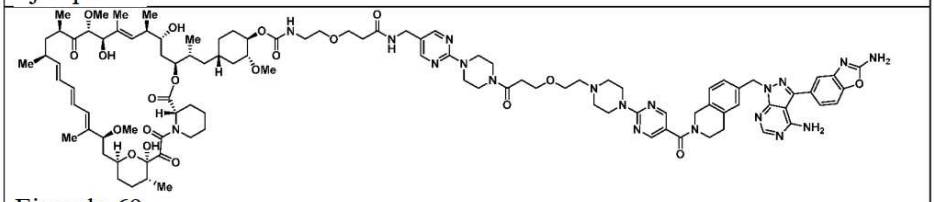
Ejemplo 66



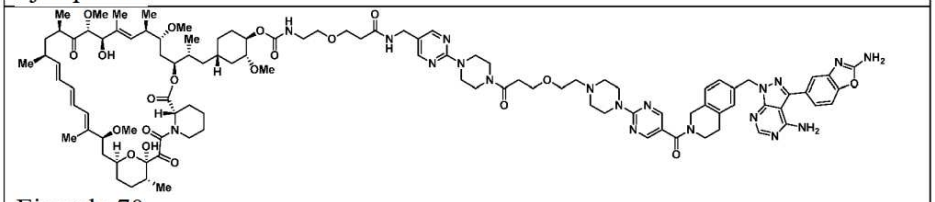
Ejemplo 67



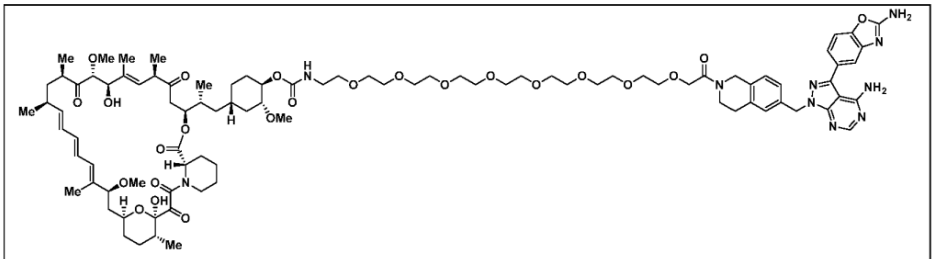
Ejemplo 68



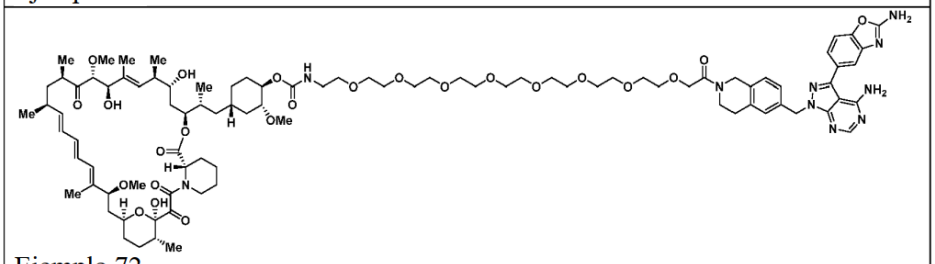
Ejemplo 69



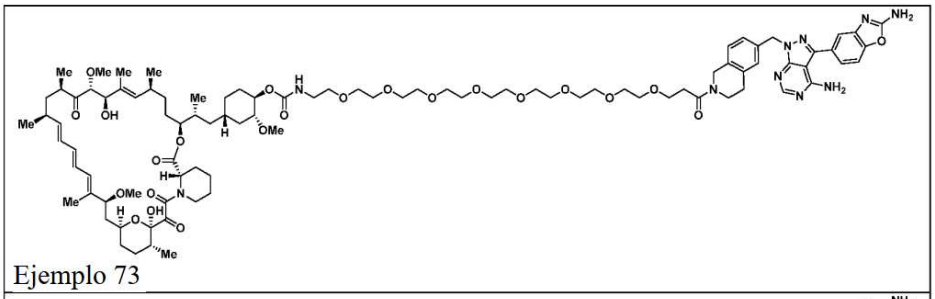
Ejemplo 70



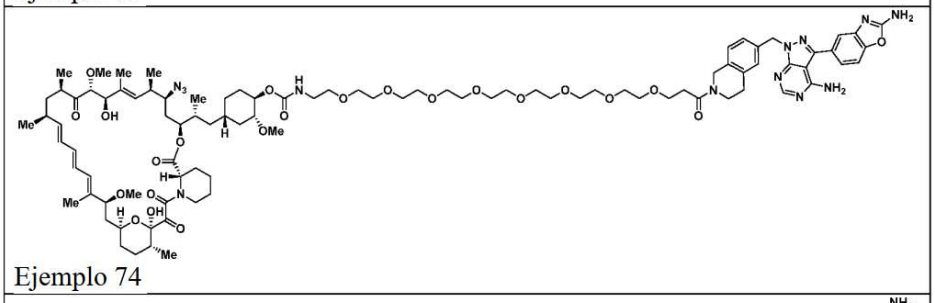
Ejemplo 71



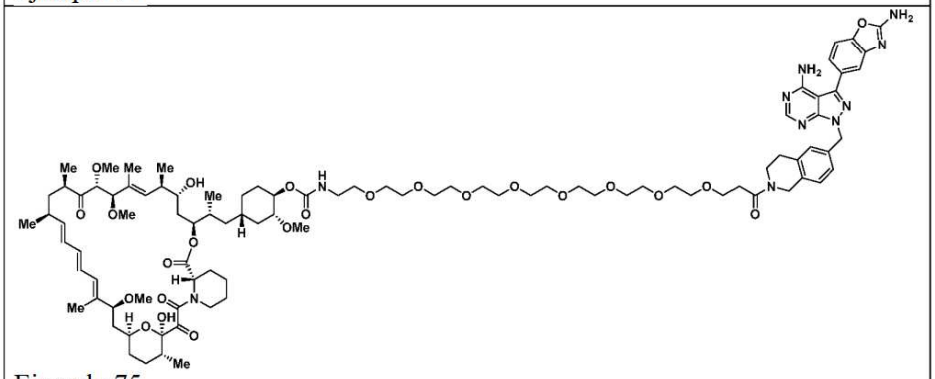
Ejemplo 72



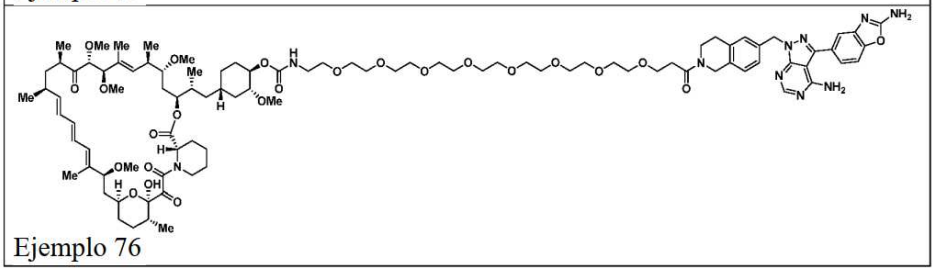
Ejemplo 73



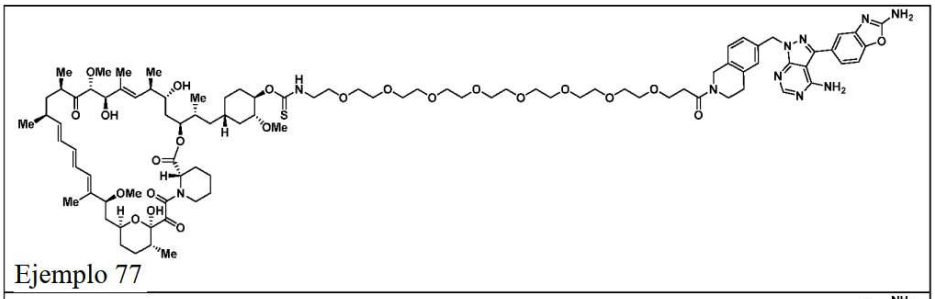
Ejemplo 74



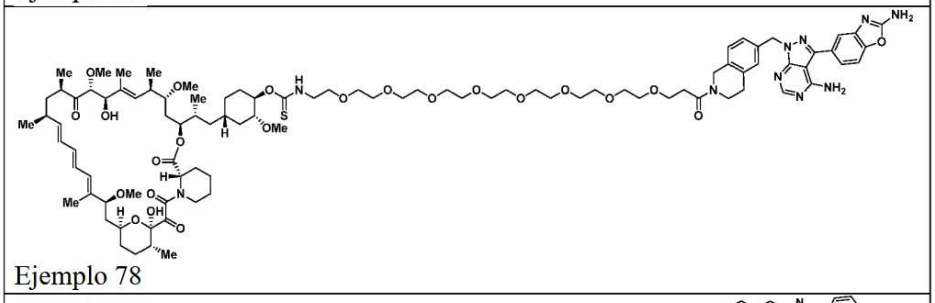
Ejemplo 75



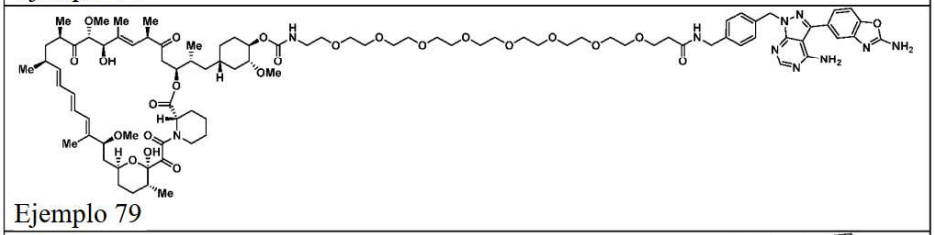
Ejemplo 76



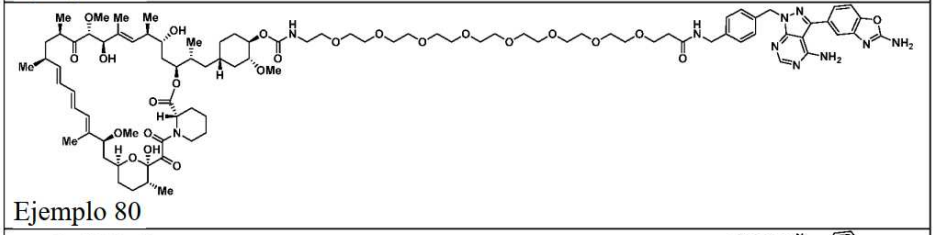
Ejemplo 77



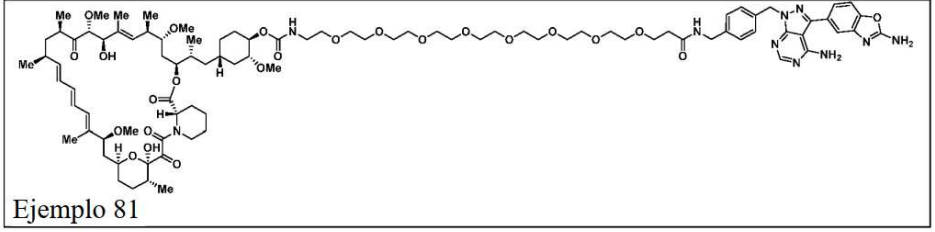
Ejemplo 78



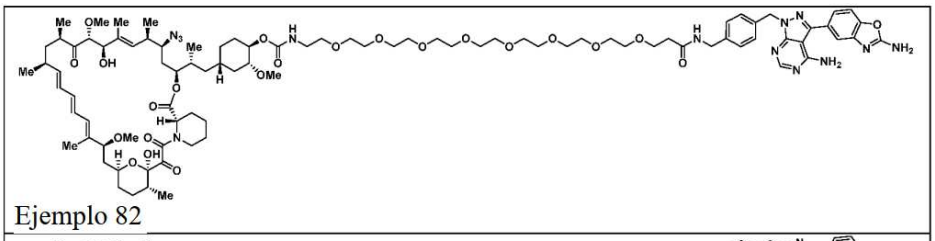
Ejemplo 79



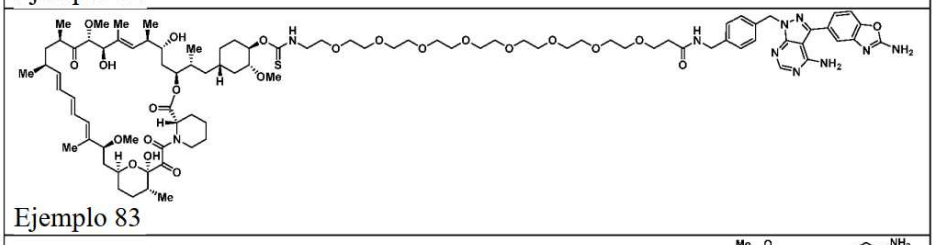
Ejemplo 80



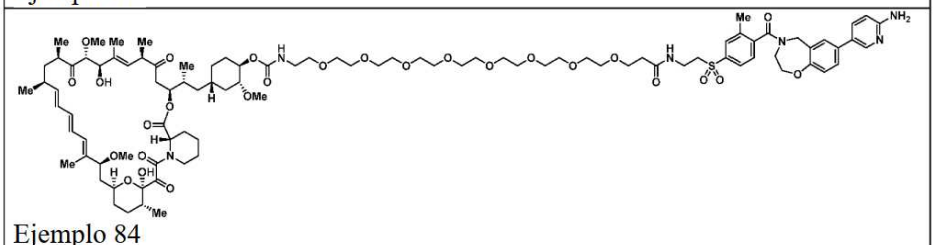
Ejemplo 81



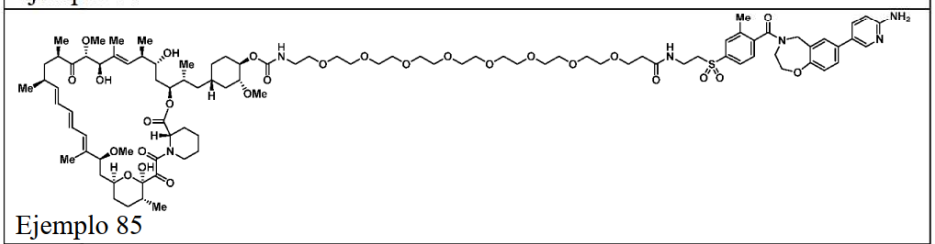
Ejemplo 82



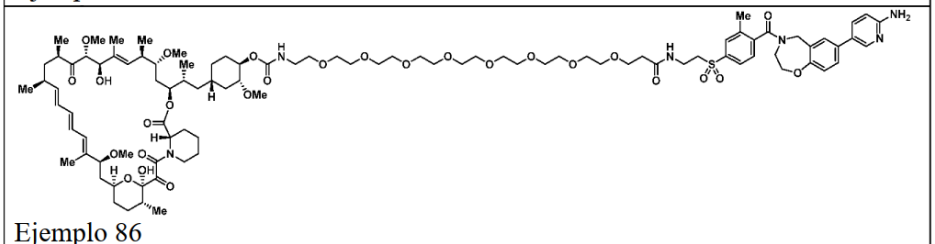
Ejemplo 83



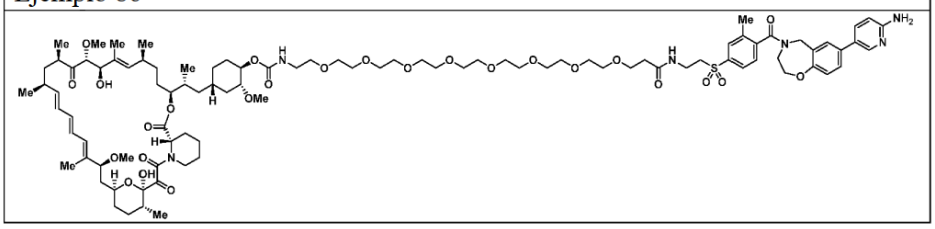
Ejemplo 84



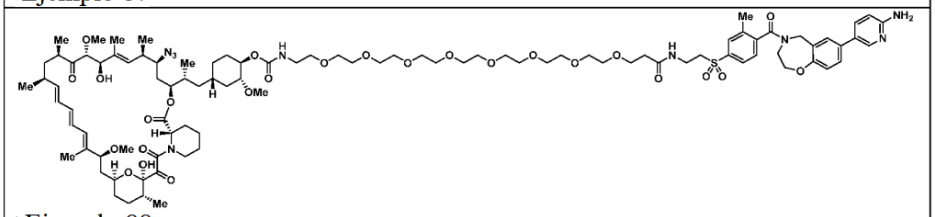
Ejemplo 85



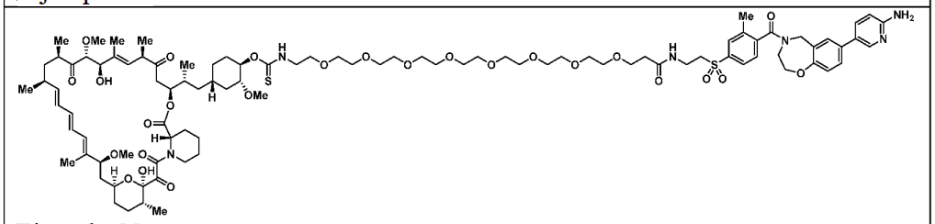
Ejemplo 86



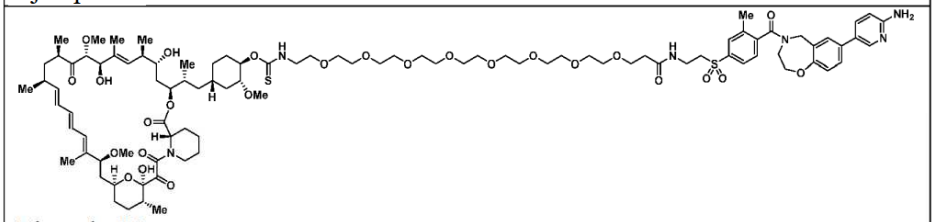
Ejemplo 87



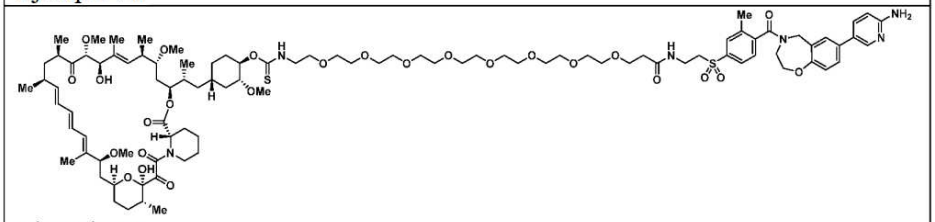
Ejemplo 88



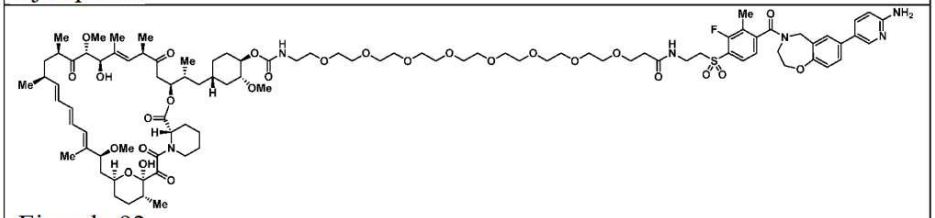
Ejemplo 89



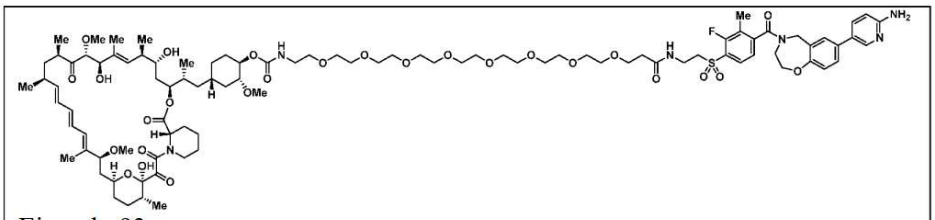
Ejemplo 90



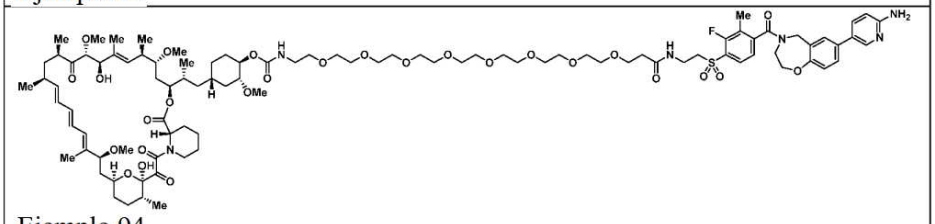
Ejemplo 91



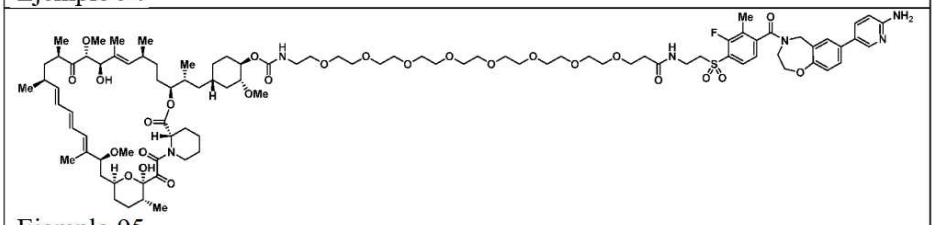
Ejemplo 92



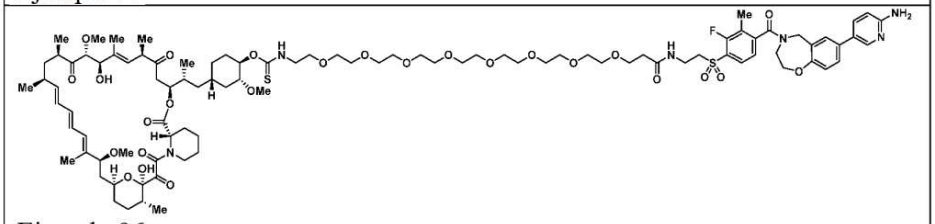
Ejemplo 93



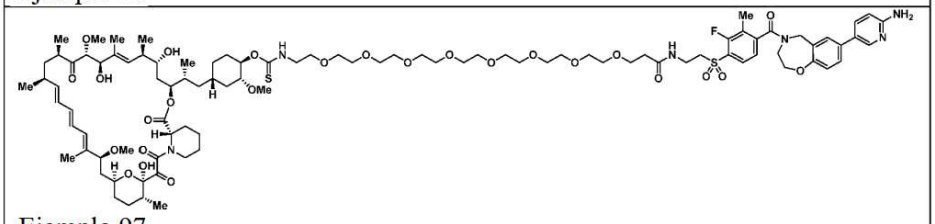
Ejemplo 94



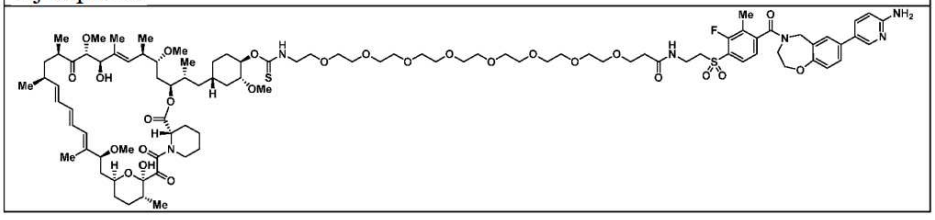
Ejemplo 95



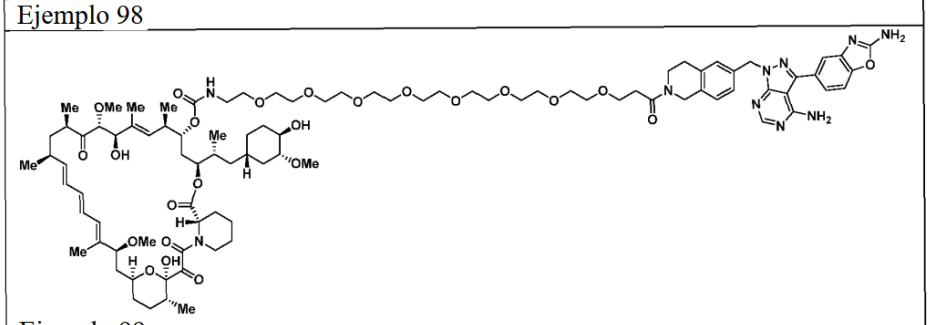
Ejemplo 96



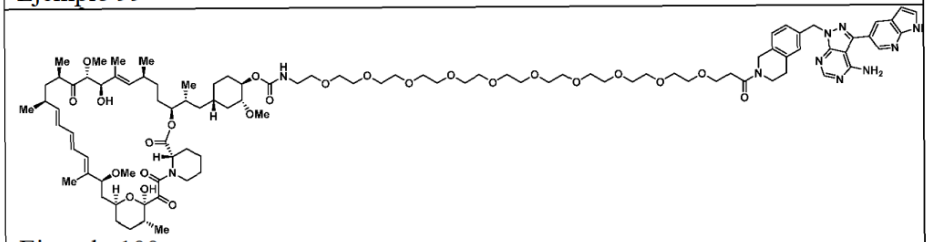
Ejemplo 97



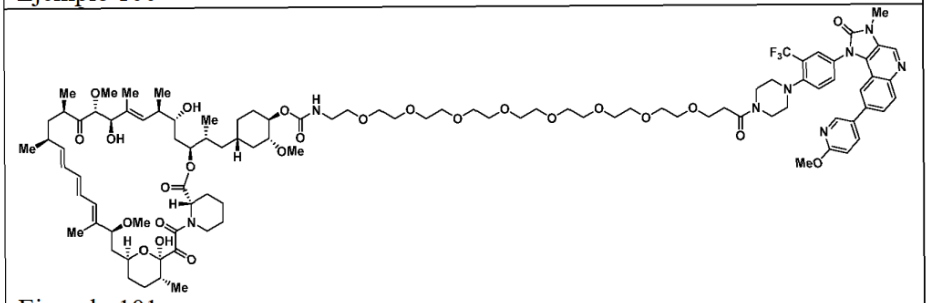
Ejemplo 98



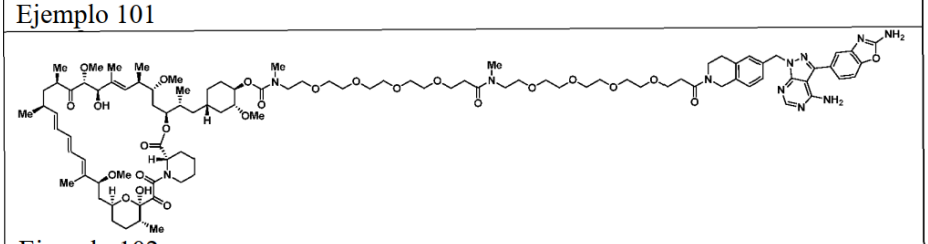
Ejemplo 99



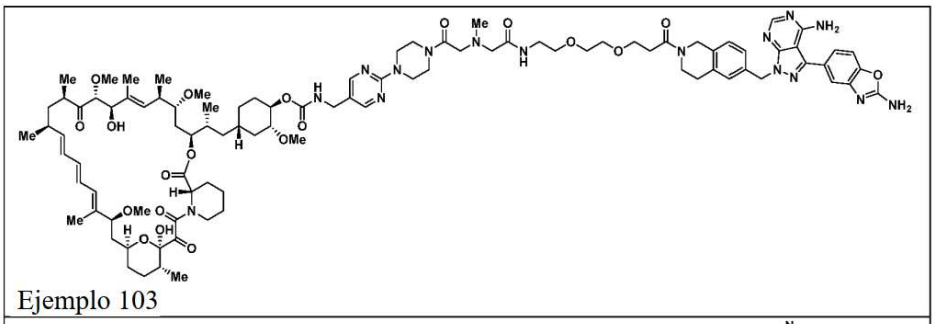
Ejemplo 100



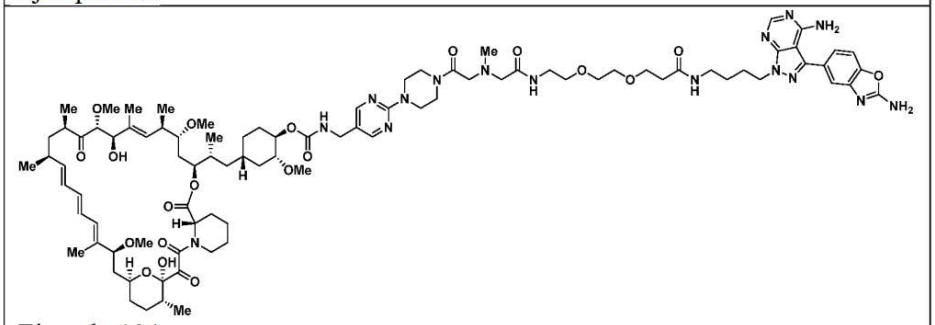
Ejemplo 101



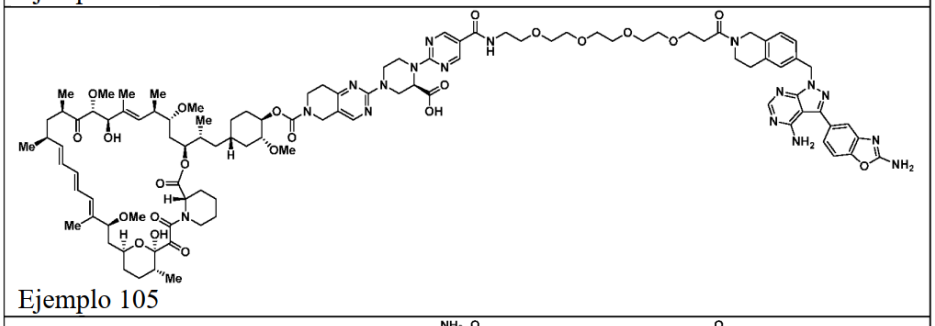
Ejemplo 102



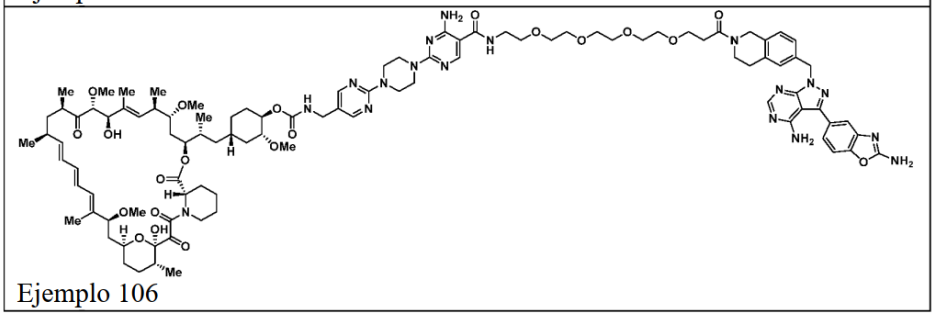
Ejemplo 103



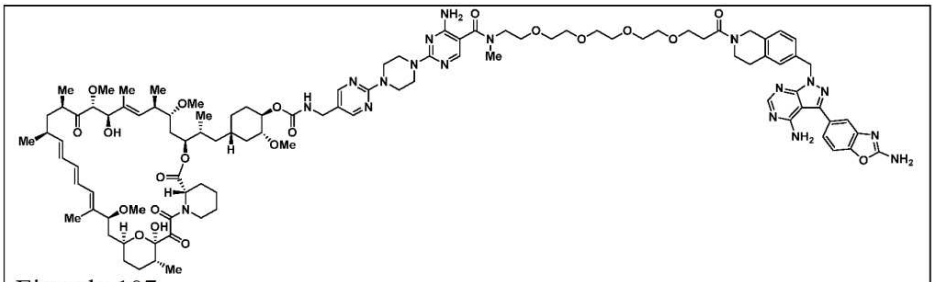
Ejemplo 104



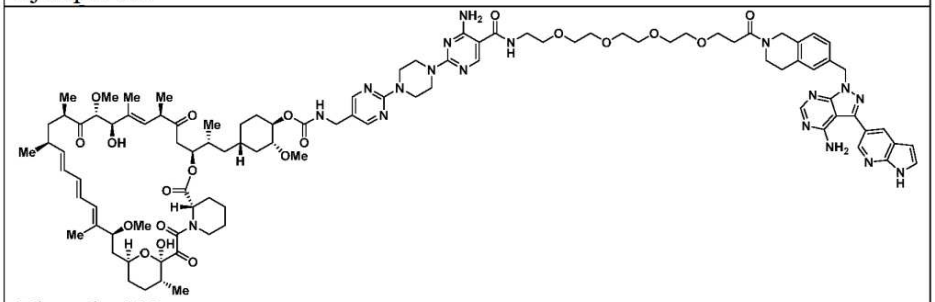
Ejemplo 105



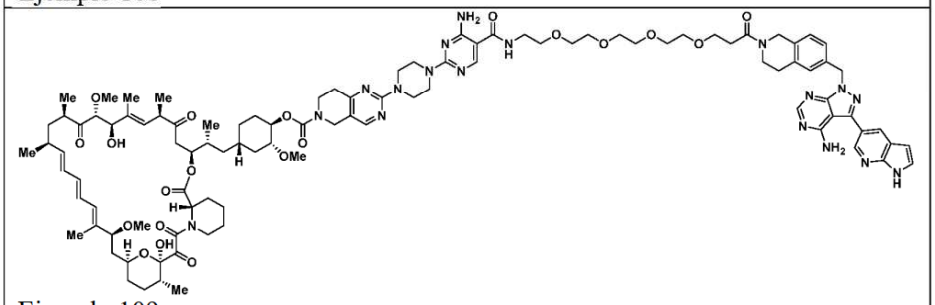
Ejemplo 106



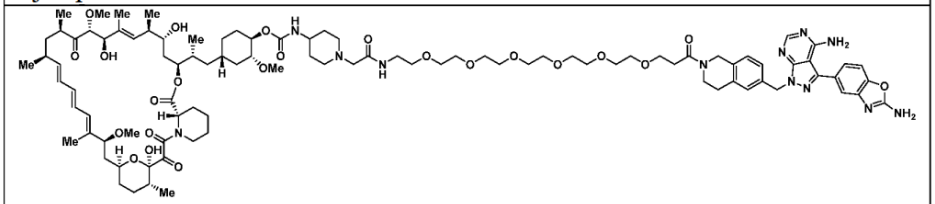
Ejemplo 107



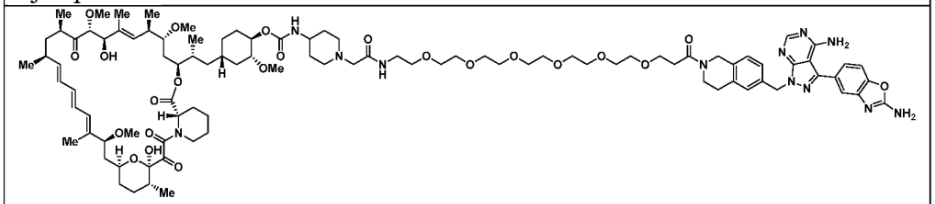
Ejemplo 108



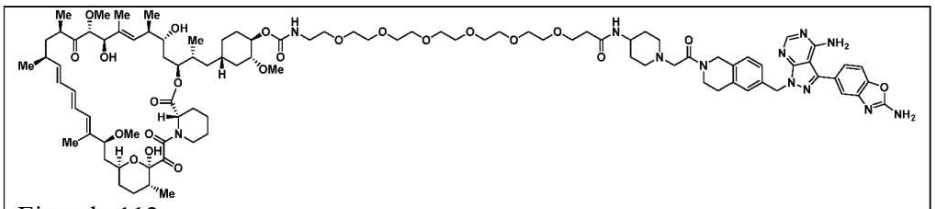
Ejemplo 109



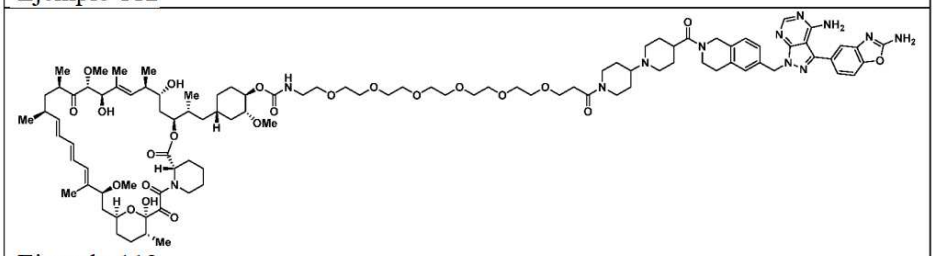
Ejemplo 110



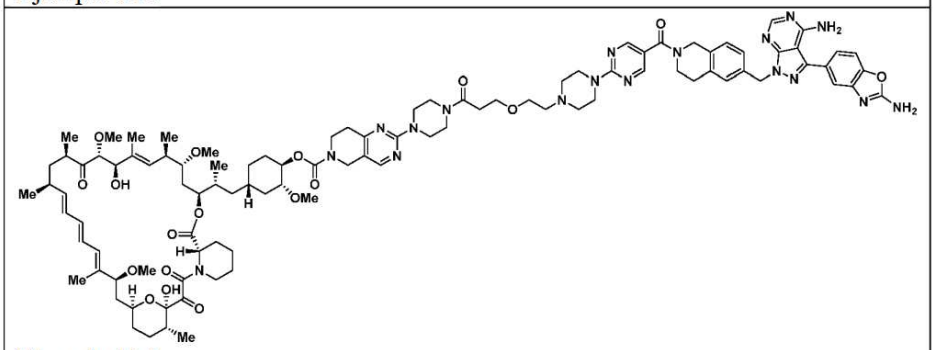
Ejemplo 111



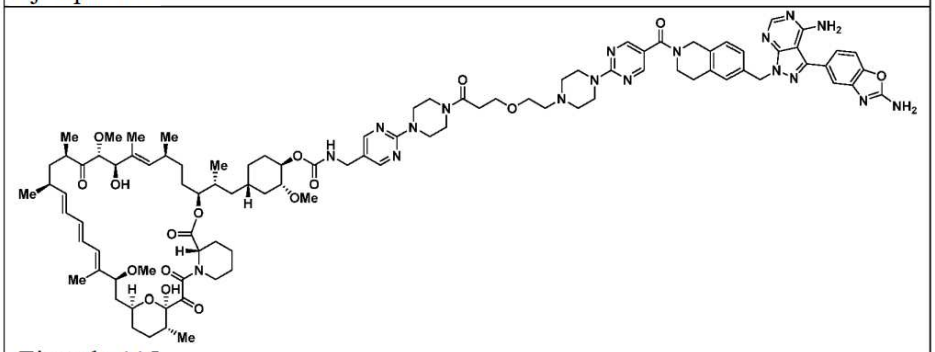
Ejemplo 112



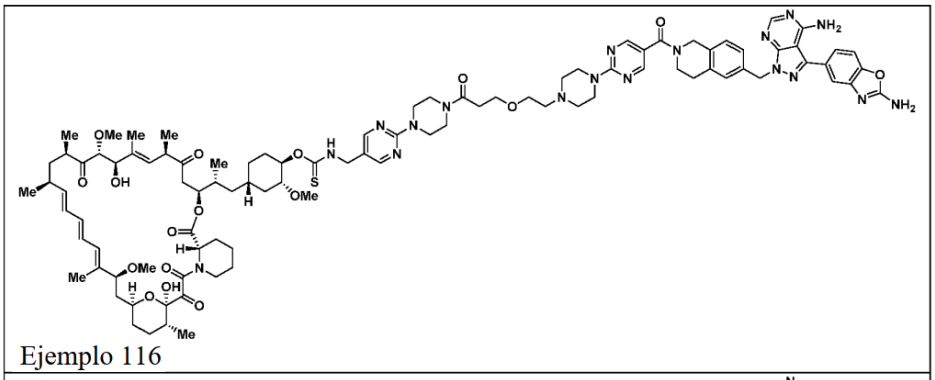
Ejemplo 113



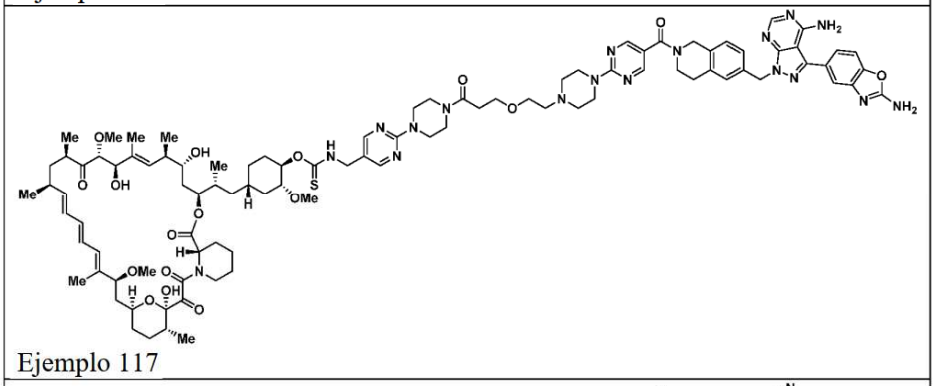
Ejemplo 114



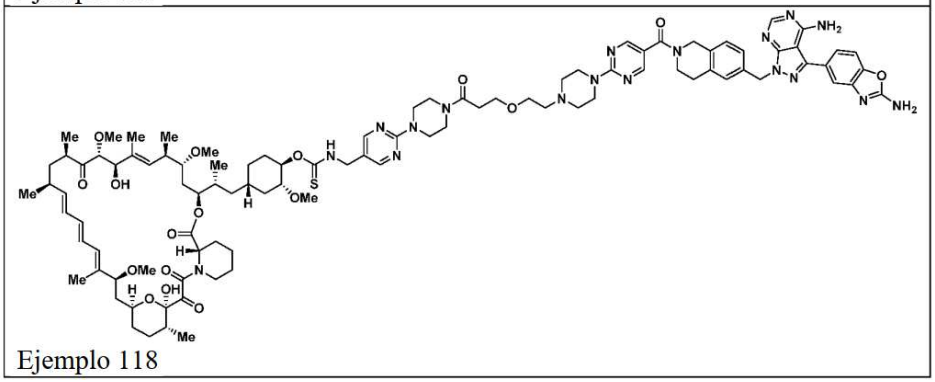
Ejemplo 115



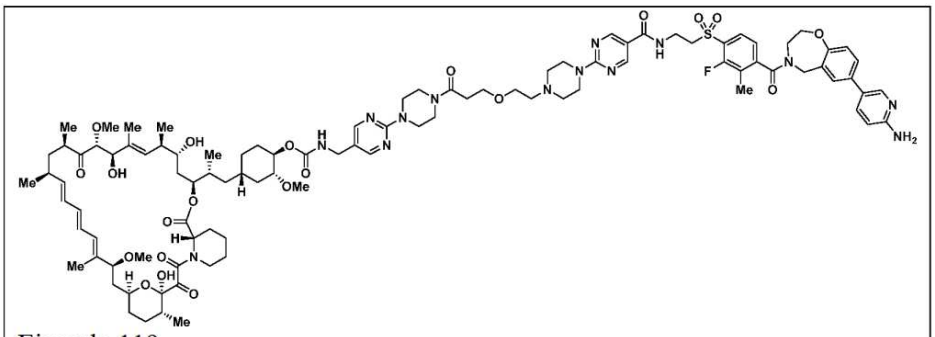
Ejemplo 116



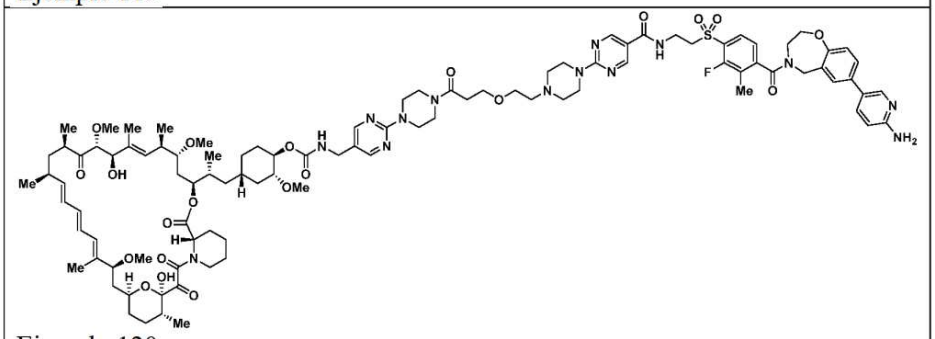
Ejemplo 117



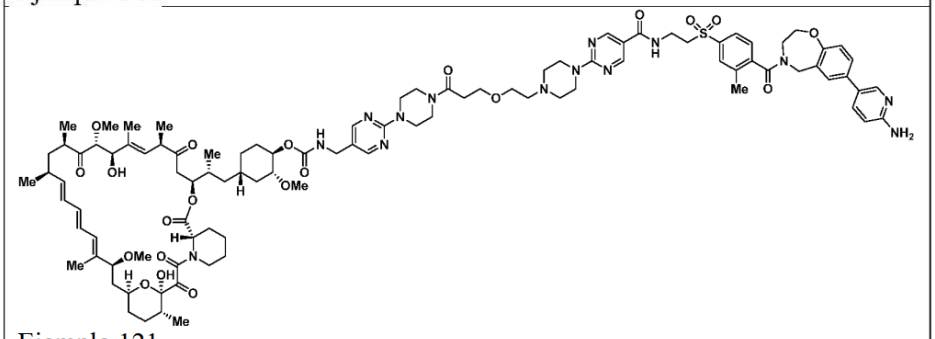
Ejemplo 118



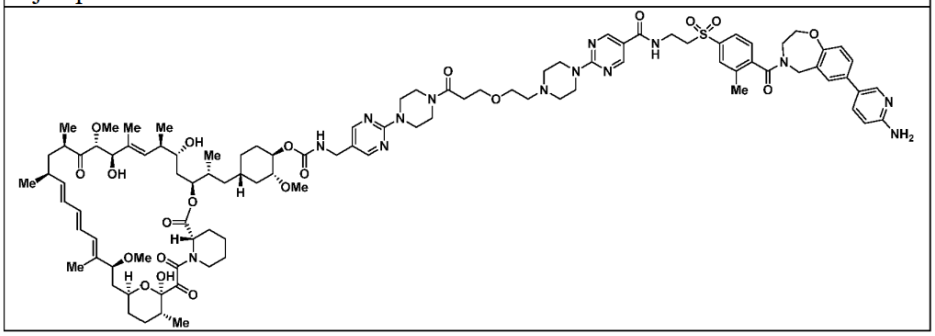
Ejemplo 119



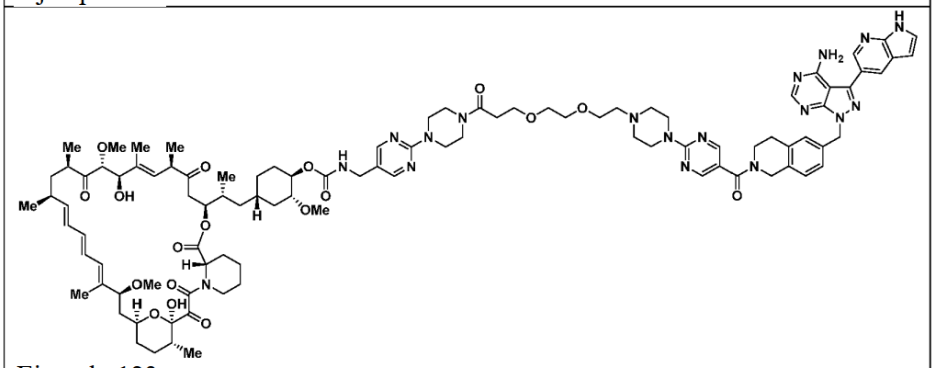
Ejemplo 120



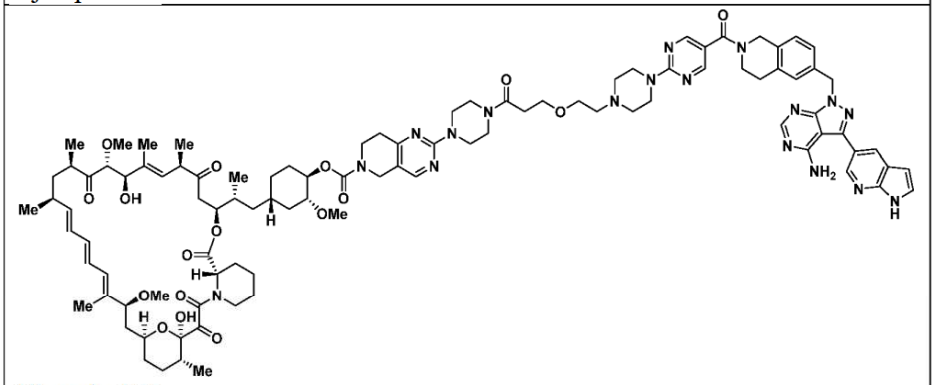
Ejemplo 121



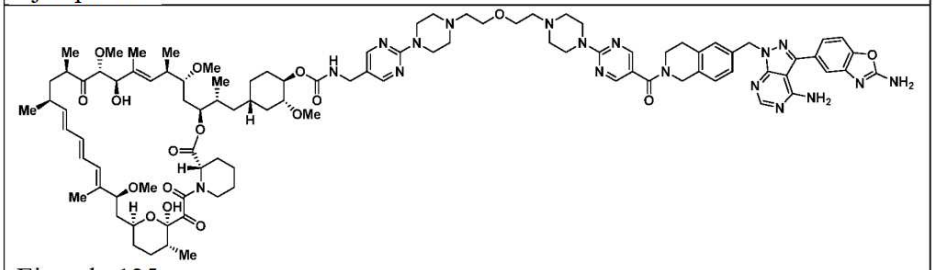
Ejemplo 122



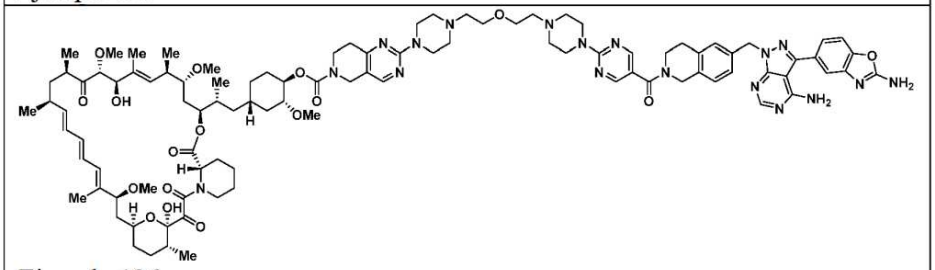
Ejemplo 123



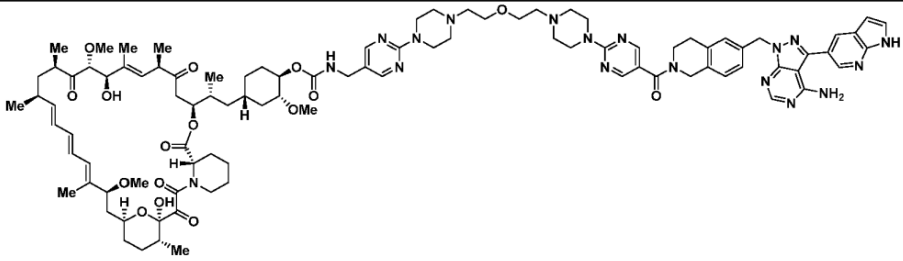
Ejemplo 124



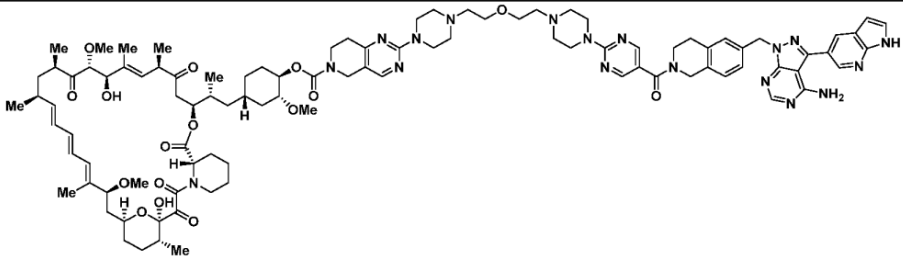
Ejemplo 125



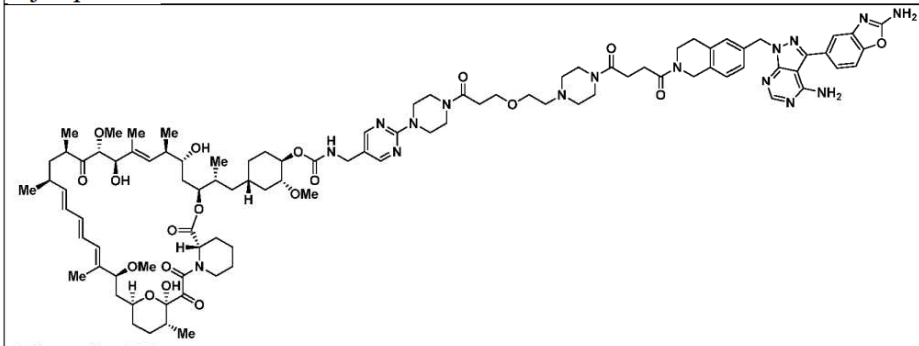
Ejemplo 126



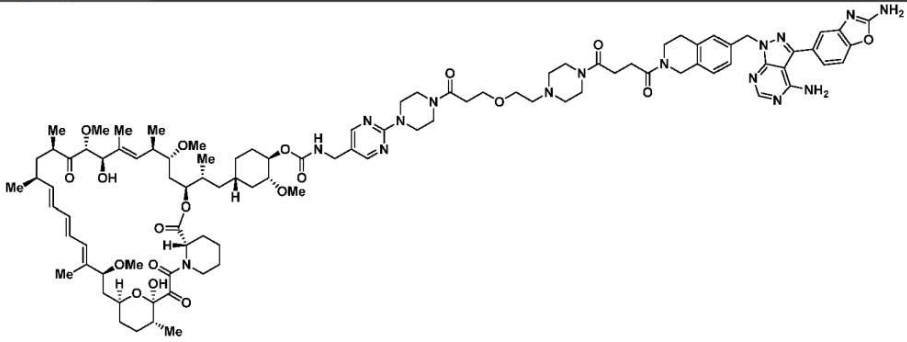
Ejemplo 127



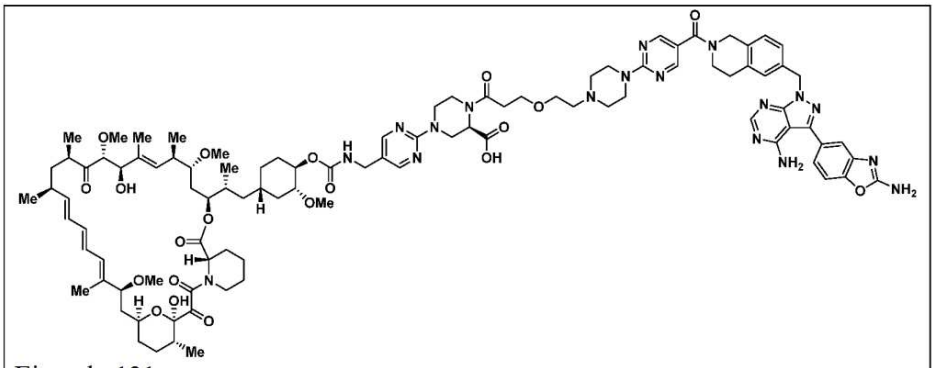
Ejemplo 128



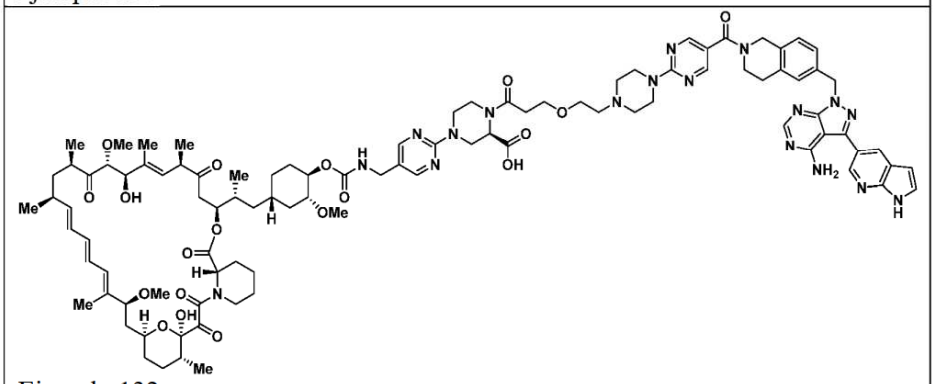
Ejemplo 129



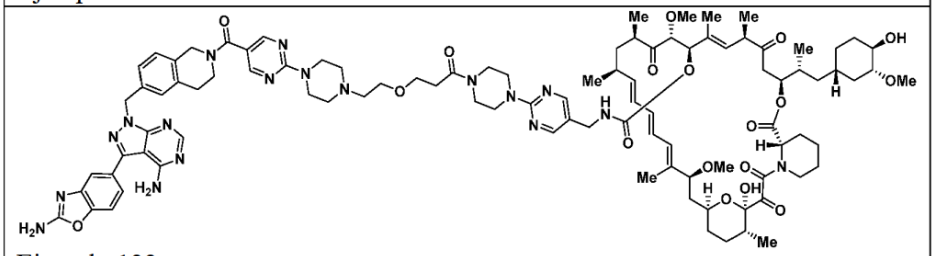
Ejemplo 130



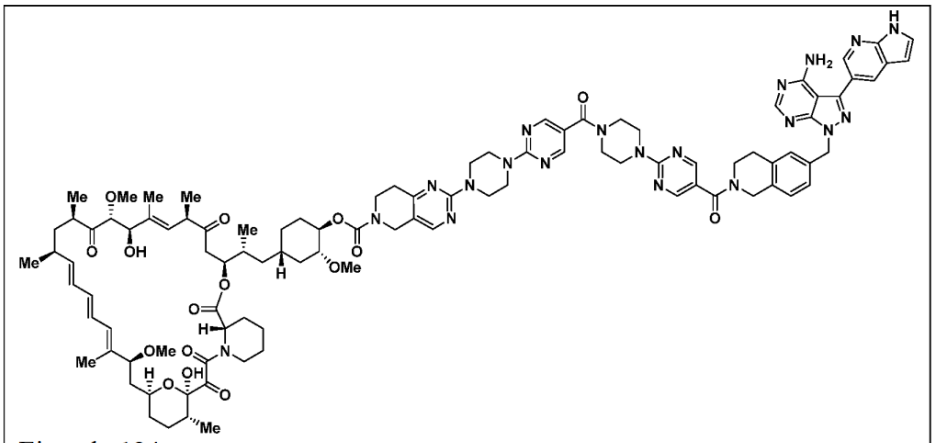
Ejemplo 131



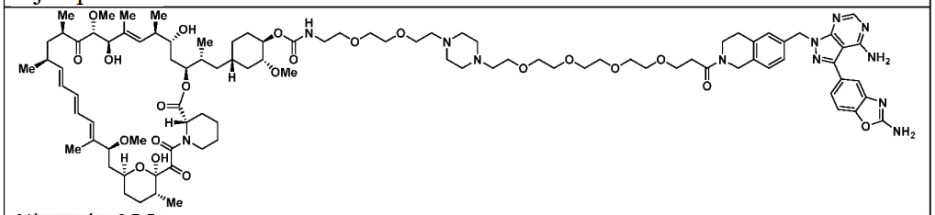
Ejemplo 132



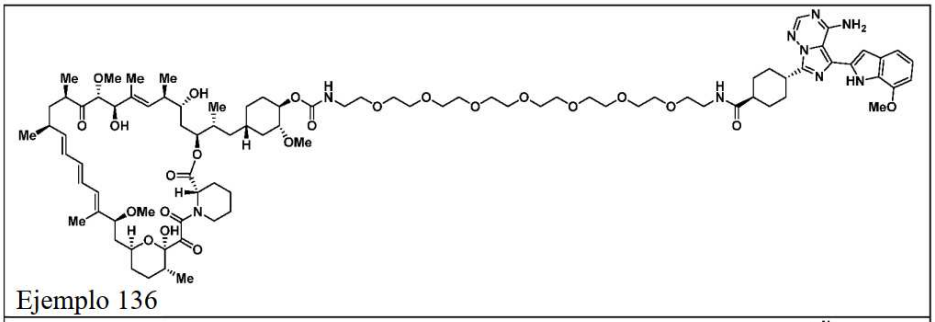
Ejemplo 133



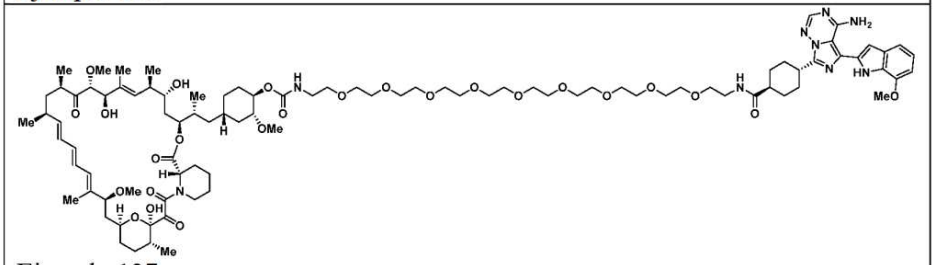
Ejemplo 134



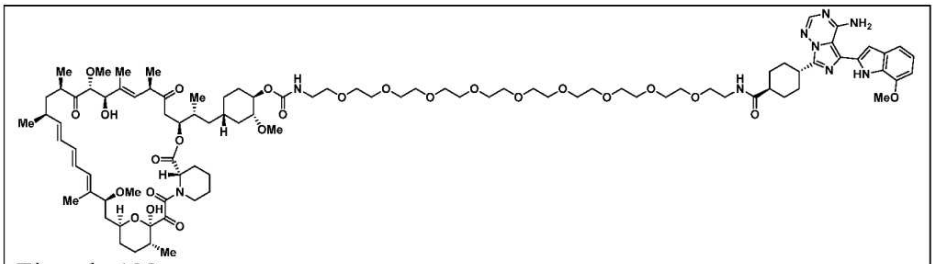
Ejemplo 135



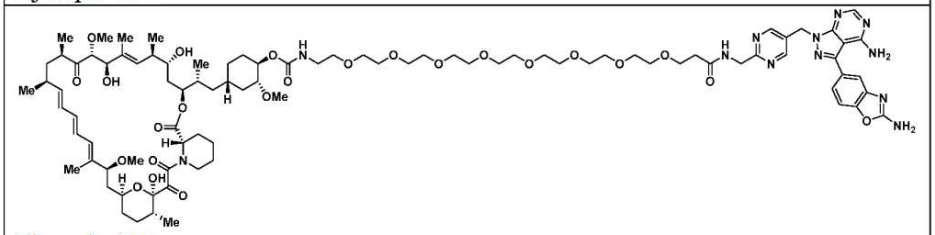
Ejemplo 136



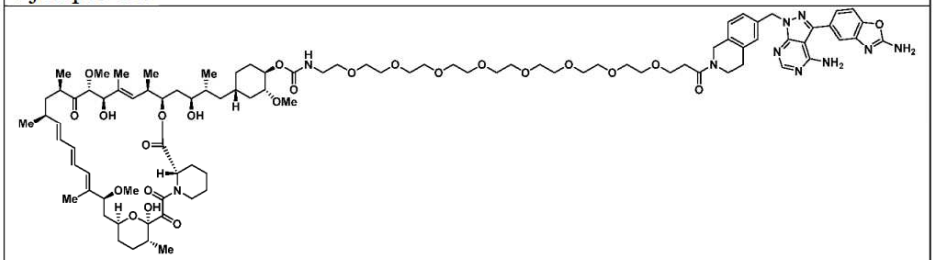
Ejemplo 137



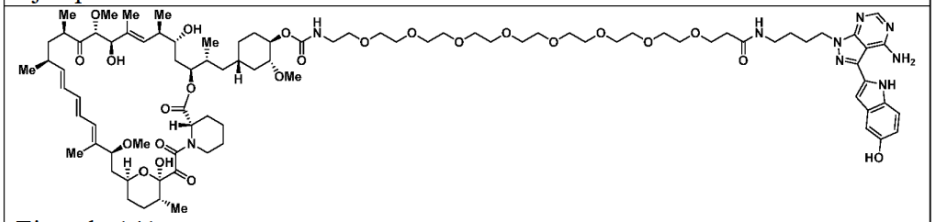
Ejemplo 138



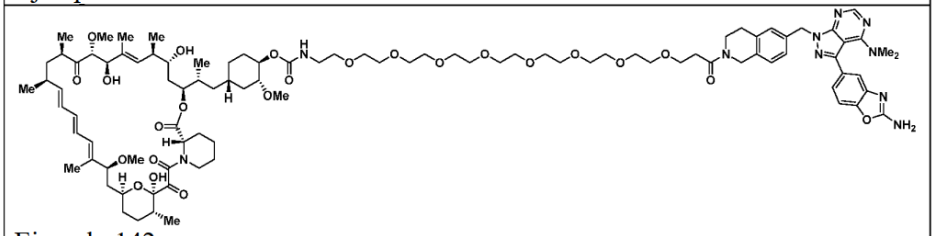
Ejemplo 139



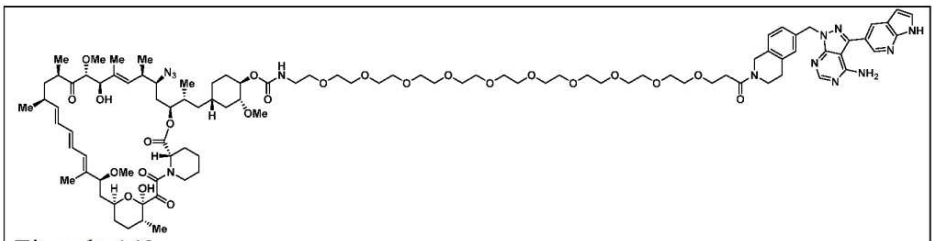
Ejemplo 140



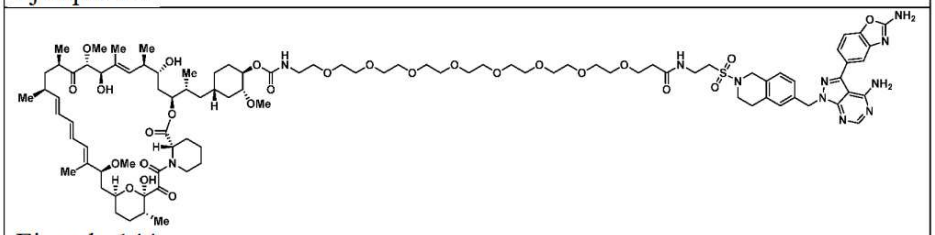
Ejemplo 141



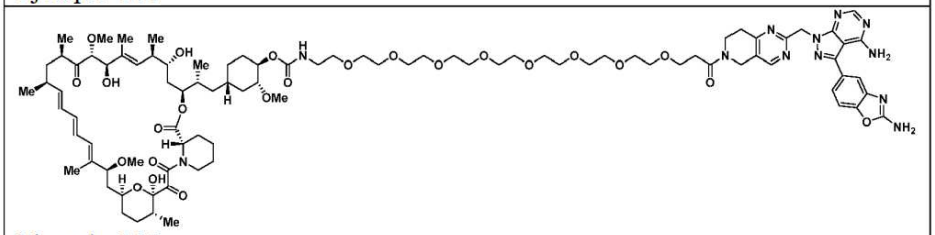
Ejemplo 142



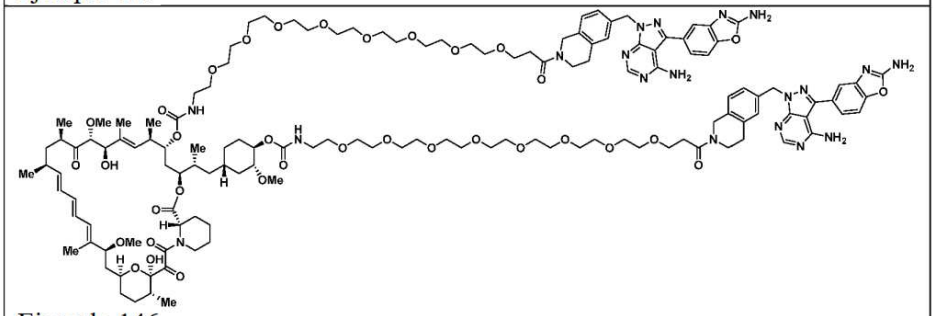
Ejemplo 143



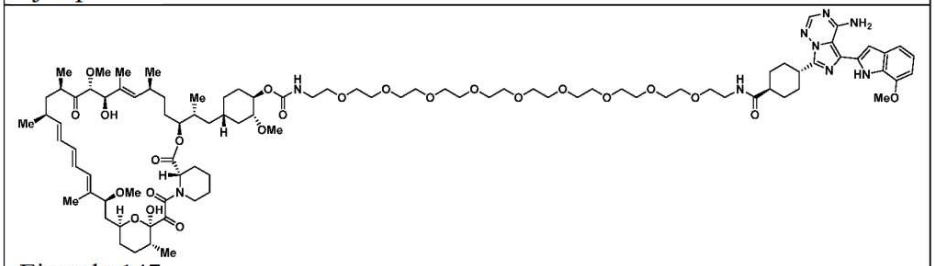
Ejemplo 144



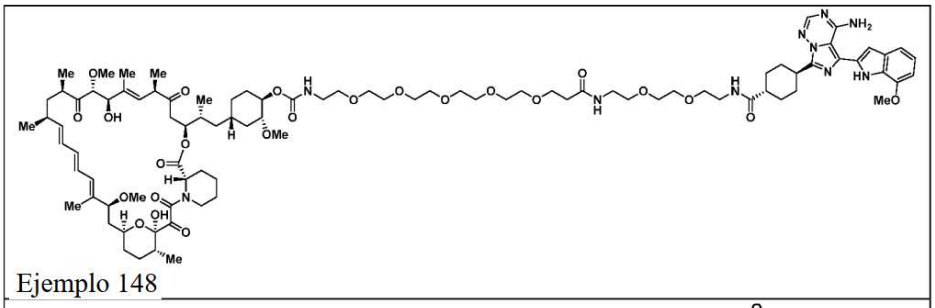
Ejemplo 145



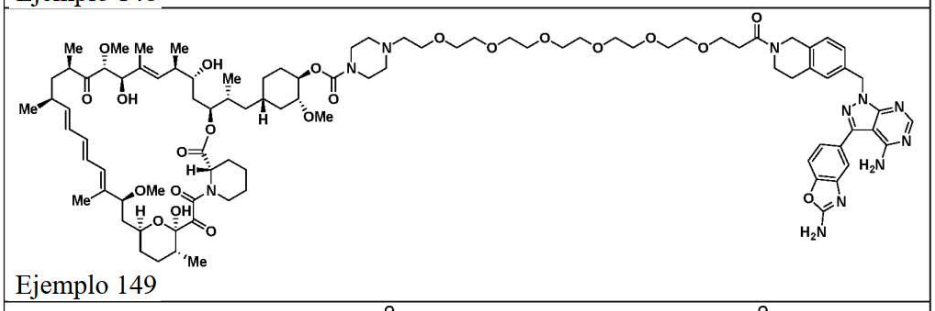
Ejemplo 146



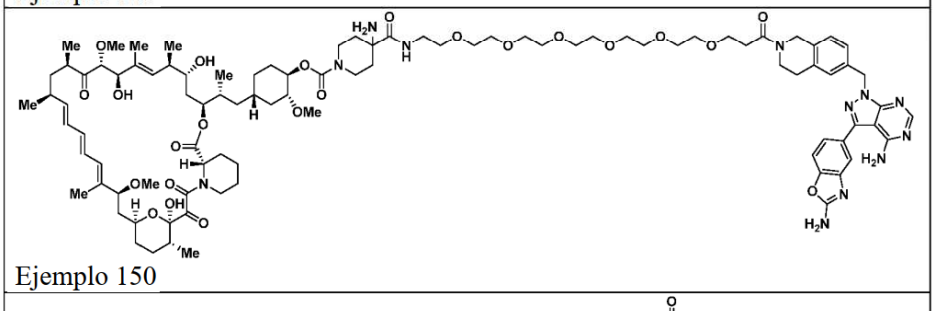
Ejemplo 147



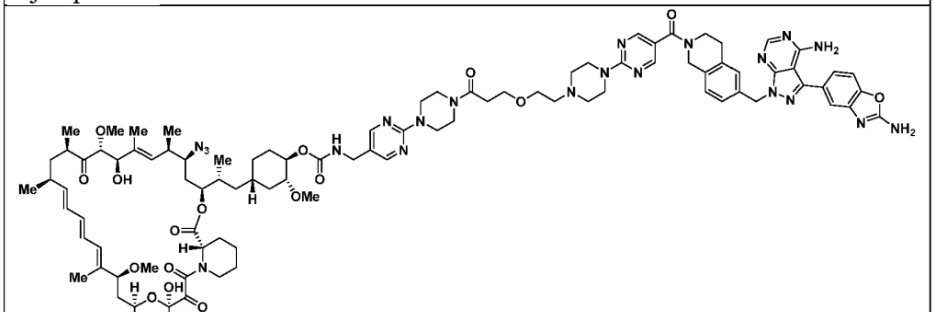
Ejemplo 148



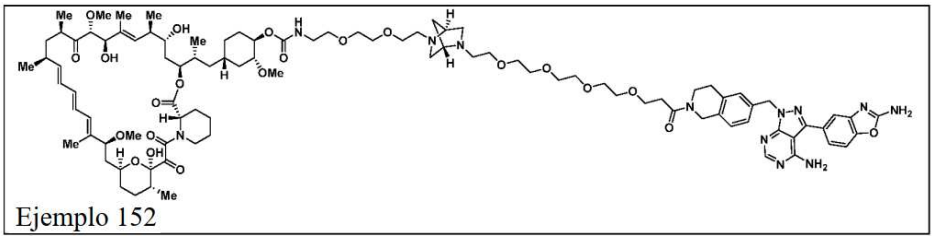
Ejemplo 149



Ejemplo 150



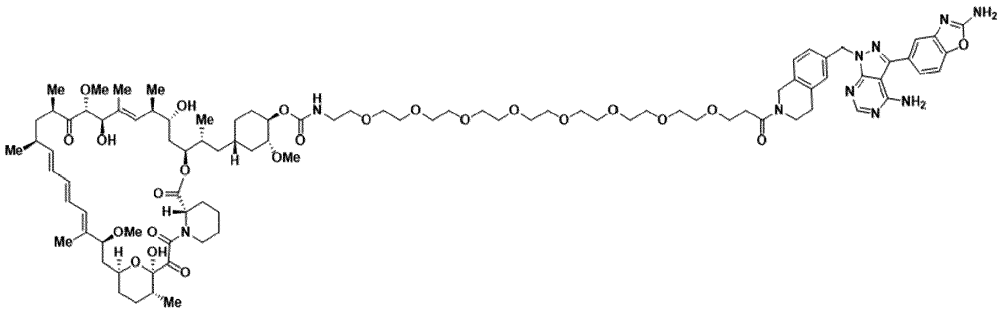
Ejemplo 151



Ejemplo 152

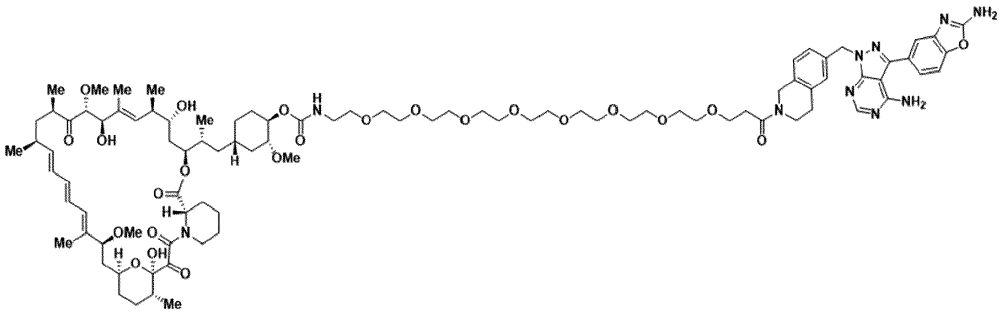
o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



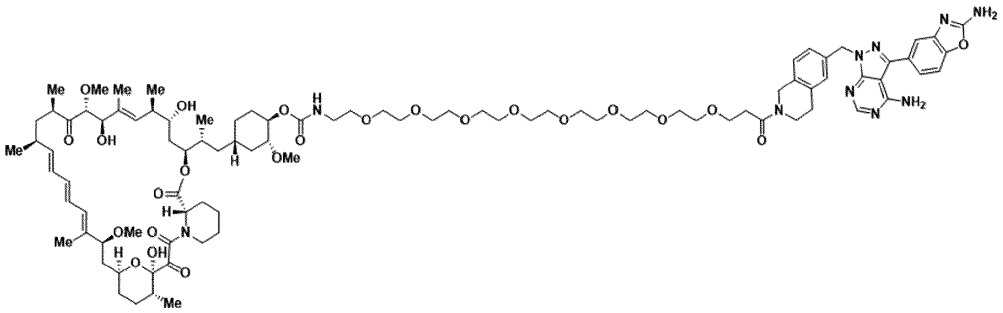
o un estereoisómero del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



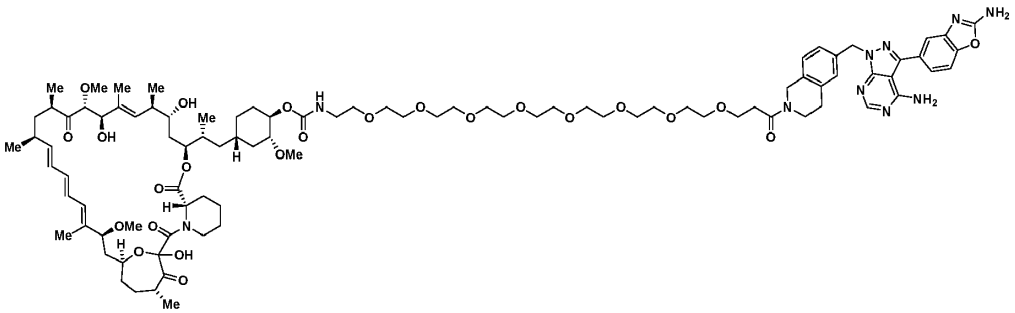
o un tautómero del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



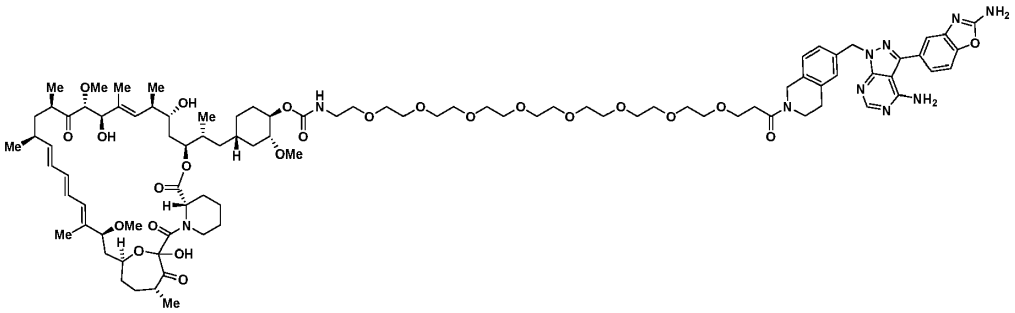
o un isómero de oxepano del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



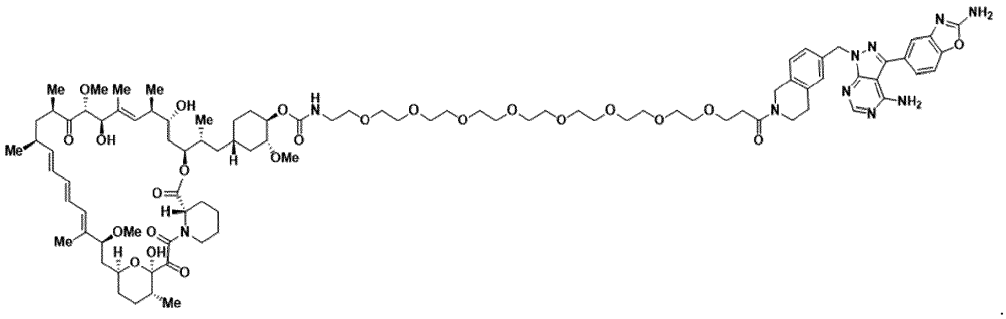
o un estereoisómero del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula

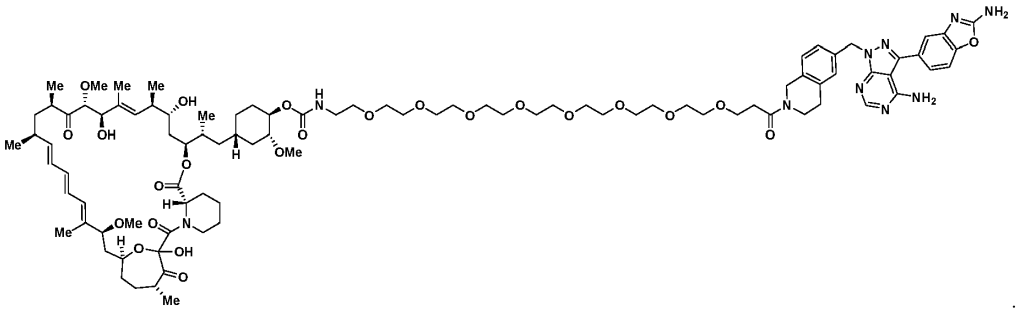


o un tautómero del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula

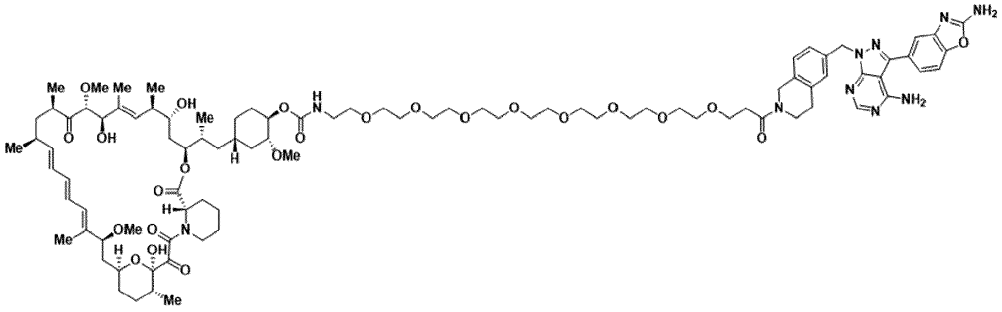


8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula

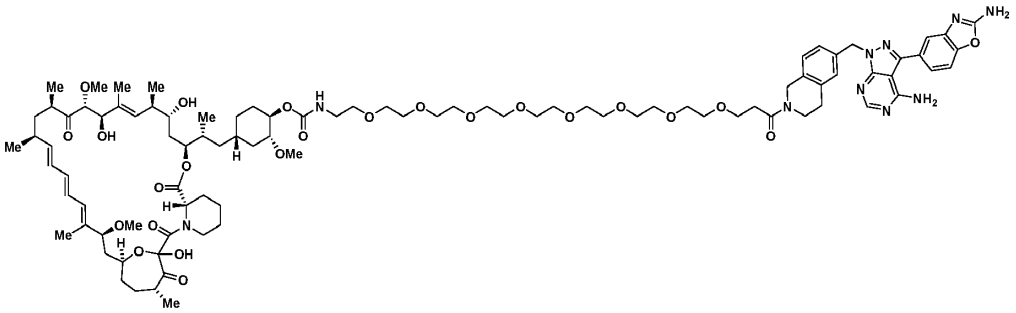


9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende una mezcla de



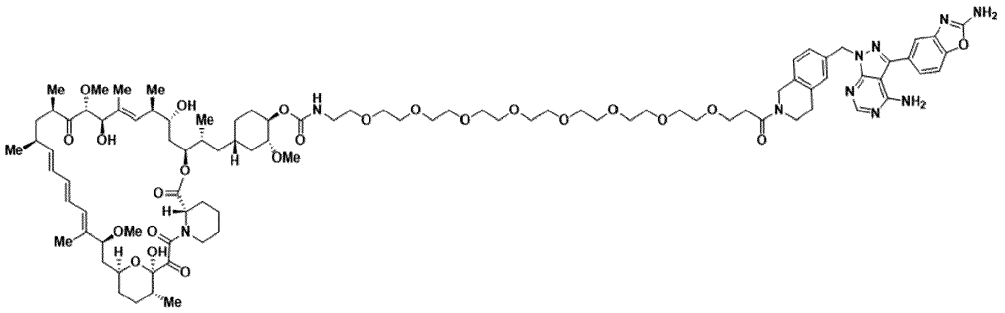
o un estereoisómero o tautómero del mismo y



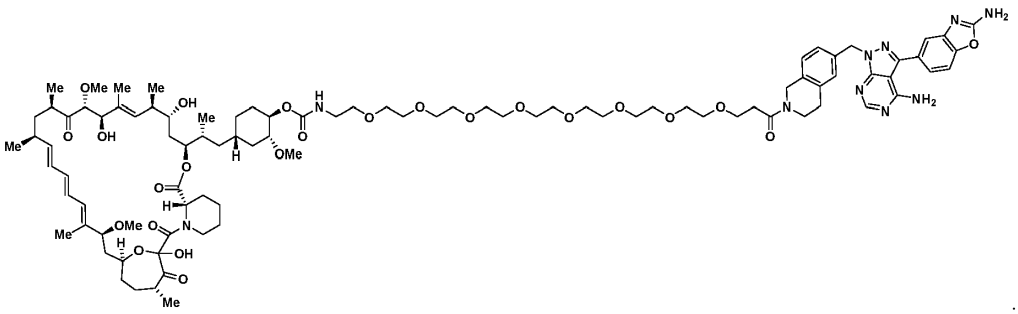
o un estereoisómero o tautómero del mismo.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende una mezcla de



Y



13. La composición de la reivindicación 12, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, prevención o reducción del riesgo de una enfermedad o trastorno mediado por mTOR.

15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, en donde la enfermedad es cáncer o una enfermedad mediada por inmunidad.

16. El compuesto para el uso de la reivindicación 15, en donde el cáncer se selecciona de tumores cerebrales y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, cánceres neurológicos, cánceres del bazo, cánceres pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer endometrial, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de huesos, cánceres musculares, cánceres de tejido blando, cáncer intestinal o de recto, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de las vías biliares, cáncer ocular, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos.

17. El compuesto para el uso de la reivindicación 15, en donde la enfermedad mediada por la inmunidad se selecciona de resistencia por trasplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestino delgado, extremidad, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedad injerto

contra huésped causada por trasplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

19. El compuesto para el uso de la reivindicación 18, en donde el cáncer se selecciona de tumores cerebrales y neurovasculares, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer linfoide, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, endometriosis de ovario, cáncer testicular, cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de piel, melanoma, cánceres neurológicos, cánceres del bazo, cánceres pancreáticos, trastornos proliferativos de la sangre, linfoma, leucemia, cáncer endometrial, cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de próstata, cáncer de pene, cánceres de huesos, cánceres musculares, cánceres de tejido blando, cáncer intestinal o de recto, cáncer anal, cáncer de vejiga, cáncer de las vías biliares, cáncer ocular, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos.

20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por inmunidad.

21. El compuesto para el uso de la reivindicación 20, en donde la enfermedad mediada por la inmunidad se selecciona de resistencia por trasplante de corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestino delgado, extremidad, músculo, nervios, duodeno, intestino delgado o células de los islotes pancreáticos; enfermedad injerto contra huésped causada por trasplante de médula ósea; artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveítis, encefalomielitis alérgica y glomerulonefritis.

22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección senil.

23. El compuesto para el uso de la reivindicación 22, en donde la afección senil se selecciona de sarcopenia, atrofia de la piel, atrofia muscular progresiva, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, hipertensión arterial, disfunción eréctil, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular senil, cáncer de próstata, accidente cerebrovascular, reducida esperanza de vida, deterioro de la función renal y sordera parcial senil, incapacidad de movilidad relacionada con el envejecimiento (por ejemplo, fragilidad), deterioro cognitivo, demencia senil, deterioro de la memoria, rigidez de los tendones, disfunción cardíaca, tal como hipertrofia cardíaca y disfunción sistólica y diastólica, inmunosenescencia, cáncer, obesidad y diabetes.