

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 225**

51 Int. Cl.:

C07D 498/18 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2019** **PCT/IB2019/060957**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020** **WO20128861**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2019** **E 19836546 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024** **EP 3898637**

54 Título: **Derivados de la rapamicina**

30 Prioridad:

18.12.2018 US 201862781242 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2025

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.00%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BONAZZI, SIMONE;
CONNOLLY, MICHAEL;
GLASS, DAVID J.;
MIHALIC, MANUEL;
PATTERSON, ANDREW W.;
ROGGO, SILVIO;
SHAVLAKADZE, TEA y
ZUEGER, PATRIK

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 014 225 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de la rapamicina

Reivindicación de prioridad

Con esta Solicitud se reivindica prioridad de USSN 62/781,242 presentada el 18 de diciembre de 2018.

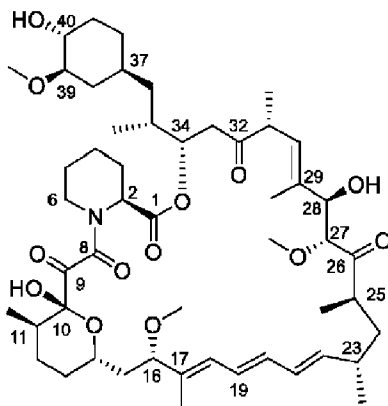
5 Campo

La explicación proporciona derivados de 32-deoxo-rapamicina, su preparación y sus métodos de uso.

Antecedentes

En las células de mamíferos, la cinasa diana de la rapamicina (mTOR) existe en dos complejos multiproteicos distintos, descritos como el complejo mTORC1 y el complejo mTORC2, los cuales detectan la disponibilidad de nutrientes y energía, e integran entradas de factores de crecimiento y señalización de estrés. mTORC1 integra señales de factores de crecimiento y nutrientes y controla el crecimiento celular y el metabolismo (Laplanche M. et al. *Cell*. (2012) 149(2):274-93), y es un regulador clave de la traducción de proteínas y la autofagia. El complejo mTORC1 es sensible a los inhibidores alostéricos de mTOR como la rapamicina y los análogos de la rapamicina (los llamados «rapálogos»). El modo de acción de la rapamicina y de los rapálogos producidos previamente implica la formación de un complejo intracelular con las proteínas de unión, y de las proteínas de unión, a FK506, como FKBP12, FKBP12.6, FKBP13, FKBP25, FKBP51 o FKBP52 (estas FKBP se denominarán aquí «FKBP» o «FKBP»), seguida de la unión del complejo FKBP-rapálogo al dominio FRB (unión a FK506-rapamicina) de mTOR. März A. M. et al. *Mol Cell Biol*. (2013) 33(7):1357-1367. Dicha interacción del complejo FKBP-rapálogo con mTORC1 da como resultado la inhibición alostérica del complejo. La rapamicina y los rapálogos, como RAD001 (everolimus; Afinitor®), han adquirido relevancia clínica al inhibir la actividad de mTORC1, que se asocia con trastornos de proliferación tanto benignos como malignos. Royce M. E. et al. *Breast Cancer* (Auckl). (2015) 9:73-79; Pleniceanu O. et al. *Kidney Int Rep*. (2018) 3(1):155-159.

La rapamicina es un antibiótico macrólido conocido producido por *Streptomyces hygroscopicus*, véase, por ejemplo, McAlpine, J. B., et al., *J. Antibiotics* (1991) 44:688; Schreiber, S. L.; et al., *J. Am. Chem. Soc.* (1991) 113:7433; la Patente de EE. UU. n.º 3,929,992. A continuación, se muestra la siguiente convención de numeración para la rapamicina y sus derivados usados en este documento:



La rapamicina es un potente inmunodepresor y también se ha demostrado que tiene actividad antitumoral y antifúngica. Se ha demostrado que es útil para prevenir o tratar el lupus eritematoso sistémico, la inflamación pulmonar, la diabetes mellitus insulino dependiente, los trastornos de la piel como la psoriasis, la proliferación de células musculares lisas y el engrosamiento de la íntima después de una lesión vascular, la leucemia / el linfoma de linfocitos T adultos, los carcinomas, la enfermedad inflamatoria cardíaca, la anemia y el aumento del crecimiento de los axones. Sin embargo, su utilidad como fármaco está restringida por su biodisponibilidad muy baja y variable. Asimismo, la rapamicina es difícil de formular, lo que dificulta la obtención de composiciones galénicas estables.

En modelos animales, los rapálogos prolongan la esperanza de vida y retrasan la aparición de enfermedades seniles. El envejecimiento, al igual que otros procesos biológicos, está regulado por rutas de señalización como la ruta TOR (denominada «TOR» en este caso, para incluir los sistemas de la levadura y *C. elegans*) y, en mamíferos, la ruta mTORC1. La modulación de la señalización TOR y mTORC1 prolonga la esperanza de vida y retrasa la aparición de enfermedades seniles en una amplia gama de organismos, desde moscas hasta mamíferos. Por poner un ejemplo, la inhibición de la ruta TOR por mutación genética extendió la vida útil en levaduras, *C. elegans* y drosófila, y la inhibición de la ruta mTORC1 extendió la vida útil en ratones (Kaeberlein et al., *Science* (2005) 310: 1193-1196; Kapahi et al., *Curr Biol* (2004) 14:885-890; Selman et al., *Science* (2009) 326:140-144; Vellai et al., *Nature* (2003) 426:620). Es más, el inhibidor de mTORC1 rapamicina extendió la vida útil de los ratones incluso cuando se administró en una etapa avanzada de la vida (Harrison et al., *Nature* (2009) 460(7253):392-395). Estos datos plantean la posibilidad de que los

fármacos que se dirigen a la ruta TOR de los mamíferos (mTOR) tengan efectos terapéuticos en el envejecimiento y las enfermedades seniles en los seres humanos. M. Leslie describió un informe de un ensayo clínico en el que se usó rapamicina en hombres de edad avanzada en *Science*, 2013, 342. J. Mannick et al. describen en *Sci Transl Med.* (2014) 6(268): 268ra179 que la inhibición de mTOR mejora la función inmunitaria en los ancianos. Sin embargo, los investigadores han sido cautelosos a la hora de usar los inhibidores de mTOR actualmente disponibles en ensayos sobre el envejecimiento humano debido a sus efectos secundarios (incluida la inmunodepresión, las citopenias, la estomatitis, el malestar gastrointestinal y la neumonitis intersticial).

La inhibición farmacológica de la ruta mTOR, ya sea antes o inmediatamente después de las lesiones neurológicas, puede prevenir cambios patológicos en los cerebros animales y el desarrollo de convulsiones recurrentes espontáneas en un modelo de epilepsia adquirida (Zeng et al., «The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy»; *J. Neurosci.*, (2009) pp. 6964-6972). Por lo tanto, se considera que la rapamicina y los rapálogos también tienen un valor potencial en tales indicaciones.

Se ha demostrado que los rapálogos son eficaces en seres humanos en el contexto de la fibrosis hepática. Véase, por ejemplo, *Liver Int.* (2014) 34(10):1513-21.

La miopatía mitocondrial (MM) es la manifestación más común de la enfermedad mitocondrial de inicio en la edad adulta y muestra una respuesta al estrés multifacética y específica de los tejidos: (1) respuesta transcripcional, que incluye las citocinas metabólicas FGF21 y GDF15; (2) remodelación del metabolismo de un carbono; y (3) la respuesta de la proteína desplegada mitocondrial. En *Cell Metabolism* 26, 419-428, 1 de agosto de 2017, Khan et al. describen que estos procesos son parte de una respuesta al estrés mitocondrial integrada (ISRmt), que está controlada por mTORC1 en el músculo esquelético. Un defecto de replicación del ADNmt activa mTORC1, que impulsa una respuesta al estrés mitocondrial integrada a través de la activación de ATF4, induciendo la síntesis *de novo* de nucleótidos y serina, el ciclo 1C y la producción de FGF21 y GDF15. La inhibición de mTORC1 por rapamicina redujo la regulación de todos los componentes de ISRmt (la respuesta integrada al estrés mitocondrial), mejoró todas las características distintivas de la MM y revirtió la progresión incluso de la MM en etapa avanzada, sin inducir la biogénesis mitocondrial. Por lo tanto, la rapamicina y los rapálogos también se consideran de valor potencial en tales indicaciones.

Así, sigue existiendo la necesidad de proporcionar nuevos inhibidores de mTOR que sean buenos candidatos a fármacos que muestren un equilibrio entre buena potencia, estabilidad y biodisponibilidad.

Sumario

Los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de mTORC1 y son útiles en el tratamiento de trastornos, en particular, trastornos seniles, o enfermedades y trastornos para los que actualmente se ha aprobado el tratamiento con rapálogos. La reducción total de la cetona en C32 y la sustitución del grupo metoxi C16 como se describe en este documento proporciona compuestos que muestran un equilibrio de buena potencia, estabilidad y biodisponibilidad.

Cualquier referencia a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción debe interpretarse únicamente como referencia a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

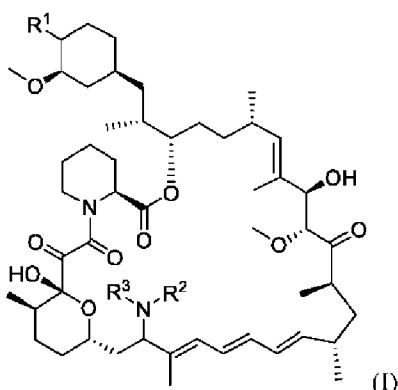
Sin querer limitarse a ninguna teoría, los compuestos de Fórmula (I) son eficaces para inhibir mTORC1 uniéndose a FKBP12 en entornos en los que las concentraciones de FKBP12 son suficientes para inhibir mTORC1. Los compuestos de Fórmula (I) también pueden ser eficaces para inhibir mTORC1 uniéndose a FKBP25, FKBP51 y/o FKBP52 en entornos en los que las concentraciones de FKBP12 son insuficientes para inhibir mTORC1, pero en los que FKBP25, FKBP51 y/o FKBP52 son suficientes para inhibir mTORC1. Así, en ciertos tipos de células (por ejemplo, y, por lo tanto, en diferentes indicaciones potenciales, por ejemplo, como las enfermedades y los trastornos descritos en este documento), las concentraciones de FKBP pueden variar. Como resultado, RAD001 puede ser eficaz en dichos tipos de células con concentraciones suficientes de FKBP12. Sin embargo, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser eficaces en ciertos tipos de células con concentraciones suficientes o insuficientes de FKBP12. Los siguientes documentos se relacionan con análogos de rapamicina:

Dickman D. A., Ding H., Li Q., Nilus A. M., Balli D. J., Ballaron S. J., Trevillyan J. M., Smith M. L., Seif L. S., Kim K., Sarthy A. Análogos antimicóticos de rapamicina con actividad inmunodepresora reducida. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 3 de julio de 2000; 10(13): 1405-8.

Bayle J. H., Grimley J. S., Stankunas K., Gestwicki J. E., Wandless T. J., Crabtree G. R. Los análogos de rapamicina con especificidad de unión diferencial permiten el control ortogonal de la actividad proteica. *Química y biología*. 1 de enero de 2006; 13(1):99-107.

Luengo J. I., Yamashita D. S., Dunnington D., Beck A. K., Rozamus L. W., Yen H. K., Bossard M. J., Levy M. A., Hand A., Newman-Tarr T., Badger A. Estudios de estructura y actividad de análogos de rapamicina: evidencia de que el grupo metoxi C-7 es parte del dominio efector y está ubicado en la interfaz FKBP12-FRAP. *Química y biología*. 1 de julio de 1995; 2(7):471-81. WO96/41865A1

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:



R¹ se selecciona del grupo que consiste en -OR^a y un heteroarilo de 5-6 miembros;

5 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, -OR^b, -alquilenilo C₀₋₆-SO₂R⁴ y -C(O)OR⁵;

R⁴ es -OR⁵, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₀₋₆;

R⁵ es H o alquilo C₁₋₆;

10 R^a se selecciona del grupo que consiste en H, -P(O)(R^b)₂, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; y

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆.

15 En una realización, la explicación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la explicación proporciona una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más agentes terapéuticamente activos.

20 En otro aspecto, la explicación proporciona un método para tratar un trastorno o una enfermedad mediada por la ruta mTOR en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una composición farmacéutica, o una combinación farmacéutica de este.

25 En otro aspecto, la explicación proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto, en donde el tejido, el órgano o las células diana asociadas con la patología de la enfermedad o el trastorno tienen concentraciones de FKBP12 insuficientes para inhibir mTORC1, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en este documento, o una combinación farmacéutica descrita en este documento.

30 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este tiene una mayor afinidad de unión a FKBP12, FKBP51 y/o FKBP52, suficiente para inhibir mTORC1, por ejemplo, en comparación con la rapamicina o RAD001.

En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede formar complejos con FKBP12, FKBP25, FKBP51 y/o FKBP52, para unirse e inhibir mTORC1 de manera más potente en comparación con la rapamicina o RAD001.

35 En una realización, la unión de mayor afinidad a FKBP12, FKBP25, FKBP51 y/o FKBP52 da como resultado una mayor eficacia, por ejemplo, en comparación con la rapamicina o RAD001.

En una realización, la eficacia del tratamiento se determina empíricamente, por ejemplo, en comparación con la rapamicina o RAD001.

En otro aspecto, la explicación proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto que tiene, o se determina que tiene, concentraciones de FKBP12 insuficientes para inhibir mTORC1, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en este documento, o una combinación farmacéutica descrita en este documento.

En una realización, el sujeto tiene, o se determina que tiene, concentraciones de FKBP12 en el tejido, el órgano o las células diana asociados con la patología de la enfermedad o el trastorno insuficientes para inhibir mTORC1.

En una realización, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este tiene una mayor afinidad de unión a FKBP12, FKBP25, FKBP51 y/o FKBP52, suficiente para inhibir mTORC1, por ejemplo, en comparación con la rapamicina o RAD001.

En una realización, la eficacia del tratamiento se determina empíricamente, por ejemplo, en comparación con la rapamicina o RAD001.

En otro aspecto, la explicación proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto que tiene, o se ha determinado previamente que tiene, concentraciones de FKBP12 suficientes para inhibir mTORC1, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en este documento, o una combinación farmacéutica descrita en este documento.

En otro aspecto, la explicación proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno senil en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en este documento, o una combinación farmacéutica descrita en este documento.

En una realización, la enfermedad o el trastorno se selecciona de sarcopenia, atrofia cutánea, angiomas cereza, queratosis seborreicas, atrofia cerebral (también denominada demencia), aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, hipertensión arterial, disfunción eréctil, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a diabetes, deterioro de la funcionalidad hepática, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia endometrial, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad (p. ej., debilidad), deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión, disfunción cardíaca que da como resultado una disminución de la fracción de eyección, senescencia inmunitaria, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, senescencia inmunitaria que conduce al cáncer debido a una disminución de la vigilancia inmunitaria, infecciones debido a una disminución de la función inmunológica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, pérdida del gusto, pérdida del olfato, artritis y diabetes tipo II (incluidas las complicaciones derivadas de la diabetes, como insuficiencia renal, ceguera y neuropatía).

En otro aspecto, la explicación proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica, o una combinación farmacéutica de este, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona de:

- rechazo agudo o crónico de trasplante de órganos o tejidos
- vasculopatías del trasplante
- proliferación y migración de células musculares lisas que conducen al engrosamiento de la íntima de los vasos, obstrucción de los vasos sanguíneos, aterosclerosis coronaria obstructiva y reestenosis
- enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias
- asma
- resistencia a múltiples fármacos (MDR, por sus siglas en inglés)
- infecciones por hongos
- inflamación
- infección
- enfermedades seniles
- enfermedades neurodegenerativas

- trastornos proliferativos, por ejemplo, cáncer
- convulsiones y trastornos relacionados con convulsiones
- miopatía mitocondrial y estrés mitocondrial

5 En otro aspecto, la explicación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en este documento, o una combinación farmacéutica descrita en este documento.

En una realización, el método comprende además un inhibidor de PD-1/PDL-1.

10 En una realización, el cáncer se selecciona entre cáncer renal, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, sarcoma uterino, cáncer uterino endometrial, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, fibrosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, melanoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, glioblastoma, cáncer de vejiga, mesotelioma, cáncer de cabeza, rhabdomyosarcoma, sarcoma, linfoma y cáncer de cuello.

15 En una realización, el trastorno es un trastorno hepático que incluye el proceso de fibrosis y/o inflamación, por ejemplo, fibrosis hepática que ocurre en la enfermedad hepática terminal; cirrosis hepática; insuficiencia hepática debido a toxicidad; esteatosis hepática no asociada al alcohol o NASH (por sus siglas en inglés) y esteatosis asociada al alcohol.

En una realización, el trastorno es un trastorno renal que incluye el proceso de fibrosis o inflamación en el riñón, por ejemplo, fibrosis renal, que se produce como resultado de una lesión renal aguda, lo que conduce a enfermedad renal crónica y nefropatía diabética.

20 En una realización, el trastorno es una disfunción cardíaca, por ejemplo, infarto de miocardio o hipertrofia cardíaca. En una realización, la disfunción cardíaca es disfunción sistólica y/o diastólica. En una realización, la disfunción cardíaca es hipertensión. En una realización, la disfunción cardíaca da como resultado un descenso de la fracción de eyección.

25 En una realización, el trastorno es una senescencia inmunológica que conduce al cáncer debido a una disminución de la vigilancia inmunológica.

En una realización, el trastorno es cáncer, incluidos tumores que se tratan con inmunoterapia y aquellos que se han tratado previamente con rapamicina, RAD001 u otro rapálogo. En una realización, el cáncer incluye tumores en los que se ha demostrado que la ruta mTOR está activada, incluidos entornos en los que hay una mutación en el gen Tsc1 o en los que el microambiente del tumor se trata adecuadamente con un rapálogo.

30 Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia en esta descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en dichos métodos.

35 En el presente documento se exponen los detalles de una o más realizaciones de la presente explicación. Otros rasgos, objetivos y ventajas de la presente explicación se desprenderán de las figuras, la descripción detallada, los ejemplos y las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la estructura del cocrystal de rayos X del compuesto 2 con FKBP12. El sustituyente C16 está en configuración (S).

40 La figura 2 muestra la estructura del cocrystal de rayos X del compuesto 29 con FKBP12. El sustituyente C16 está en configuración (R).

La figura 3A muestra un gráfico de líneas que muestra el contenido en sangre de RAD001 en ratas después de la administración intravenosa (i.v.) y oral. Eje Y: contenido en sangre de RAD001 (nM). Eje X: tiempo (horas) para la recolección de sangre después de la administración de RAD001. Los datos son la media $\pm$ desviación estándar de 3 ratas.

45 La figura 3B muestra un gráfico de líneas que muestra el contenido en sangre del Compuesto 2 en ratas luego de la administración intravenosa (i.v.) y oral. Eje Y: contenido en sangre del Compuesto 2 (nM). Eje X: tiempo (horas) para la recolección de sangre luego de la administración del Compuesto 2. Los datos son la media $\pm$ desviación estándar de 3 ratas.

50 Las figuras 4A y 4B muestran que el Compuesto 2 inhibe la ruta mTORC1 en el hígado de ratas. Se dio a las ratas una dosis oral única del Compuesto 2 a 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg, y se recogieron muestras de hígado a las 3 horas posteriores a la administración de la dosis. Las ratas tratadas con un vehículo se usaron

como control. La figura 4A muestra imágenes de inmunotransferencia de proteínas S6 fosforiladas (p-) y totales (t-) en hígados de ratas tratadas con un vehículo o 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg del Compuesto 2 y analizadas a las 3 horas posteriores al tratamiento. Se usó GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) para controlar la carga de proteínas. El histograma de la figura 4B muestra la cuantificación densitométrica de p-S6 a t-S6. En el histograma representado en la figura 4B, los valores arbitrarios promedio que indican las proporciones p-S6/t-S6 se muestran encima de cada barra. El eje X representa las dosis administradas por vía oral (1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg). El eje Y representa unidades arbitrarias. Se usaron seis ratas en cada grupo experimental. Los datos son la media $\pm$ desviación estándar. Los datos se analizaron con un ANOVA de una vía seguido de pruebas de comparación múltiple de Dunnett, donde las medias de todos los grupos se compararon con el grupo tratado con el vehículo. ****P < 0,001.

Las figuras 5A-5D representan gráficos de líneas que muestran la inhibición de S6K1(Thr389) en células 293T naturales (Figura 5A), inactivación de FKBP12 (Figura 5B), inactivación de FKBP12/12.6/13/52/51 (Figura 5C) e inactivación de FKBP12/12.6/25/52/51 (Figura 5D), después del tratamiento con el Compuesto 2 (línea continua) o RAD001 (línea de puntos). Las células se trataron por triplicado. El eje Y representa el porcentaje de inhibición en relación con la concentración de S6K1(Thr389) en células tratadas con medio más DMSO. El eje X representa los contenidos del Compuesto 2 o RAD001.

Descripción detallada

Los compuestos explicados en este documento son inhibidores de mTORC1 útiles en el tratamiento de trastornos, particularmente trastornos seniles, o trastornos para los que actualmente se ha aprobado el tratamiento usando rapálogos, como RAD001.

Definiciones

A menos que se especifique lo contrario, el término «compuestos de la explicación», «compuesto de la explicación», «un compuesto de Fórmula (I)» y «compuestos de Fórmula (I)» se refiere a compuestos de acuerdo con la invención de Fórmula (I), subfórmulas (I)-A, (I)-B, (I)-C, (I)-D, (I)-E, (I)-F, compuestos ejemplificados y sales de estos, así como todos los estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluidas sustituciones de deuterio), así como restos formados inherentemente.

El término «una cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto de la explicación se refiere a una cantidad del compuesto de la explicación que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorará síntomas, aliviará afecciones, ralentizará o retrasará la progresión de una enfermedad, o permitirá la prevención una enfermedad, etc. En una realización, el término «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la explicación que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar o mejorar al menos parcialmente una afección, un trastorno o una enfermedad (i) mediados por la ruta mTOR, o (ii) asociada con la actividad mTOR, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anómala) de mTOR; o (2) reducir o inhibir la actividad de mTOR; o (3) reducir o inhibir la expresión de mTOR. En una realización, el término «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la explicación que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de mTOR; o para reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de mTOR.

Tal como se usa en el presente documento, el término «sujeto» se refiere a primates (por ejemplo, seres humanos, machos o hembras), perros, gatos, conejos, cobayas, cerdos, ratas y ratones. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Los términos «administrar», «administrando» o «administración», tal como se usan en este documento, se refieren a implantar, absorber, ingerir, inyectar, inhalar o introducir de otro modo un compuesto inventivo o una composición farmacéutica de este.

Tal como se usa en este documento, el término «inhibir», «inhibición» o «inhibiendo» se refiere a la reducción o supresión de una determinada condición, síntoma, trastorno o enfermedad, o a una disminución significativa de la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

Tal como se usa en el presente documento, el término «tratar», «tratando» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a aliviar la enfermedad o el trastorno, retrasar su aparición, mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta); o aliviar o mejorar al menos un parámetro físico o biomarcador asociado con la enfermedad o el trastorno, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles para el paciente. En una realización, «tratamiento», «tratar» y «tratando» requieren que se hayan desarrollado o se hayan observado signos o síntomas de la enfermedad, el trastorno o la afección. En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de signos o síntomas de la enfermedad o afección. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (p. ej., a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para retrasar o prevenir la recurrencia.

Tal como se usa en este documento, el término «prevenir», «previniendo» o «prevención» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o el trastorno; o retrasar la aparición o progresión de la enfermedad o el trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, «enfermedad o trastorno senil» se refiere a cualquier enfermedad o trastorno cuya incidencia en una población o gravedad en un individuo se correlaciona con la progresión de la edad. Más específicamente, una enfermedad o un trastorno senil es una enfermedad o un trastorno cuya incidencia es al menos 1,5 veces mayor entre los individuos humanos mayores de 65 años en relación con los individuos humanos de entre 25 y 35 años. Los ejemplos de trastornos seniles incluyen, entre otros: sarcopenia, atrofia cutánea, angiomas cereza, queratosis seborreicas, atrofia cerebral (también denominada demencia), aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, hipertensión arterial, disfunción eréctil, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a la diabetes, deterioro de la funcionalidad hepática, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia endometrial, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad (p. ej., debilidad), deterioro cognitivo, rigidez de los tendones, disfunción cardíaca como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión, disfunción cardíaca que da como resultado un descenso de la fracción de eyección, senescencia inmunitaria, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, senescencia inmunitaria que conduce al cáncer debido a una disminución de la vigilancia inmunológica, infecciones debidas a un descenso de la función inmunológica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, pérdida del gusto, pérdida del olfato, artritis y diabetes tipo II (incluidas las complicaciones derivadas de la diabetes, como insuficiencia renal, ceguera y neuropatía).

Tal como se usa en este documento, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho tratamiento le beneficiaría biológica, médicamente o en calidad de vida.

Tal como se usa en este documento, el término «un», «una», «el/la» y términos similares usados en el contexto de la explicación (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse como que cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en este documento o el contexto lo contradiga claramente.

El término «alquilo» se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono («alquilo C₁₋₆»). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono («alquilo C₁₋₅»). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono («alquilo C₁₋₄»). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono («alquilo C₁₋₃»). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono («alquilo C₁₋₂»). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono («alquilo C₁»). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono («alquilo C₂₋₆»). Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), propilo (C₃) (por ejemplo, n-propilo, isopropilo), butilo (C₄) (por ejemplo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, iso-butilo), pentilo (C₅) (por ejemplo, n-pentilo, 3-pentanilo, amilo, neopentilo, 3-metil-2-butanilo, amilo terciario) y hexilo (C₆) (por ejemplo, n-hexilo).

«Alquilen» se refiere a un radical divalente de un grupo alquilo, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂-.

«Heteroalquilo» se refiere a un grupo alquilo, que incluye además al menos un heteroátomo (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre dentro de una o más posiciones terminales de la cadena principal (es decir, insertado entre átomos de carbono adyacentes de esta) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena principal. En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal («heteroalquilo C₁₋₆»). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal («heteroalquilo C₁₋₅»). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal («heteroalquilo C₁₋₄»). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y 1 heteroátomo dentro de la cadena principal («heteroalquilo C₁₋₃»). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y 1 heteroátomo dentro de la cadena principal («heteroalquilo C₁₋₂»). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 átomo de carbono y 1 heteroátomo («heteroalquilo C₁»). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal («heteroalquilo C₂₋₆»).

«Haloalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente por un halógeno, por ejemplo, flúor, bromo, cloro o yodo e incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). En algunas realizaciones, el resto haloalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono («haloalquilo C₁₋₆»). En algunas realizaciones, el resto haloalquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono («haloalquilo C₁₋₄»). En algunas realizaciones, el resto haloalquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono («haloalquilo C₁₋₃»). En algunas realizaciones, el resto haloalquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono («haloalquilo C₁₋₂»). Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CFCl₂, -CF₂Cl y similares.

«Hidroxiálquilo C₁₋₆» se refiere a un grupo álquilo sustituido con uno o más grupos -OH. Algunos ejemplos de grupos hidroxiálquilo C₁₋₆ incluyen HO-CH₂-, HO-CH₂CH₂- y -CH₂-CH(OH)CH₃.

«Cicloálquilo» se refiere a grupos hidrocarbonados no aromáticos cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen de 3 a 12 carbonos. En una realización, el cicloálquilo es monocíclico y tiene de 3 a 6 carbonos. Los grupos cicloálquilo pueden contener anillos condensados o espiro. Los anillos condensados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de restos cicloálquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

«Cicloálquilálquilo» se refiere a un radical (cicloálquil)-álquilo donde cicloálquilo y álquilo son como se explica en este documento. El «cicloálquilálquilo» está unido a la estructura molecular principal a través del grupo álquilo. En una realización, el resto cicloálquilálquilo es un grupo cicloálquil C₃-álquilo C₁₋₆. En una realización, el resto cicloálquilálquilo es un grupo cicloálquil C₄-álquilo C₁₋₆. En una realización, el cicloálquilálquilo es un grupo cicloálquil C₅-álquilo C₁₋₆. En una realización, el cicloálquilálquilo es un grupo cicloálquil C₆-álquilo C₁₋₆. En una realización, el resto cicloálquilálquilo es un grupo cicloálquil C₃-álquilo C₁₋₃. En una realización, el resto cicloálquilálquilo es un grupo cicloálquil C₄-álquilo C₁₋₃. En una realización, el cicloálquilálquilo es un grupo cicloálquil C₅-álquilo C₁₋₃. En una realización, el cicloálquilálquilo es un grupo cicloálquil C₆-álquilo C₁₋₃.

«Heteroarilo» se refiere a un radical de anillo estable, aromático, monocíclico o bicíclico que tiene el número especificado de átomos en el anillo y que comprende uno o más heteroátomos seleccionados individualmente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o heteroátomo. En una realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. En una realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. En una realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazínilo, pirimidilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, oxadiazolilo, benzotiazolilo, quinoxalínilo y similares.

Como se usa en este documento, «hidroxi» o «hidroxilo» se refiere a -OH.

Tal como se usa en este documento, la definición de cada expresión, por ejemplo, álquilo, m, n, etc., cuando aparece más de una vez en cualquier estructura, es independiente de su definición en otra parte en la misma estructura.

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75.^a ed., contratapa, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe allí. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5.^a edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3.^a edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Ciertos compuestos de la explicación pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Si, por poner un ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la explicación, se puede preparar mediante síntesis asimétrica o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, como amino, o un grupo funcional ácido, como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o una base ópticamente activos adecuados, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también incluyen formas geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace Z y E, y los isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los compuestos explicados están dentro del alcance de la explicación. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la explicación están dentro del alcance de la explicación. Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras explicadas que incluyen el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de esta explicación. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la explicación.

El «exceso enantiomérico» o «porcentaje de exceso enantiomérico» de una composición se puede calcular usando la ecuación que se muestra a continuación. En el ejemplo que se muestra a continuación, una composición contiene el 90 % de un enantiómero, por ejemplo, el enantiómero S, y el 10 % del otro enantiómero, es decir, el enantiómero R.

$$ee = (90-10)/100 * 100 \% = 80 \%$$

- 5 Así, se dice que una composición que contiene el 90 % de un enantiómero y el 10 % del otro enantiómero tiene un exceso enantiomérico del 80 %. Los compuestos o las composiciones descritos en este documento pueden contener un exceso enantiomérico de al menos el 50 %, el 75 %, el 90 %, el 95 % o el 99 % de una forma del compuesto, por ejemplo, el enantiómero S. En otras palabras, dichos compuestos o composiciones contienen un exceso enantiomérico del enantiómero S sobre el enantiómero R.
- 10 Cuando se prefiere un enantiómero particular, en algunas realizaciones puede proporcionarse sustancialmente sin el enantiómero correspondiente, y también puede denominarse «ópticamente enriquecido». «Ópticamente enriquecido», como se usa en el presente documento, significa que el compuesto está formado por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertas realizaciones, el compuesto está formado por al menos aproximadamente el 90 % en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones, el compuesto está formado por al menos
- 15 aproximadamente el 95 %, el 98 % o el 99 % en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por los expertos en la materia, incluida la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales o prepararse mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Estereoquímica de compuestos de carbono* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tablas de agentes de resolución y resoluciones ópticas*, p. 268 (E. L. Eliel, ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).
- 20

25 Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o del lenguaje ejemplificativo (por ejemplo, «como») que se proporcionan en este documento tiene como único fin ilustrar mejor la explicación y no supone una limitación del alcance de la explicación que se reivindica de otro modo.

Cualquier mezcla de isómeros resultante puede separarse, en función de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

- 30 Los racematos resultantes de los productos finales o intermedios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear así un resto básico para resolver los compuestos de la explicación en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido
- 35 tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-O'-p-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un adsorbente quiral.

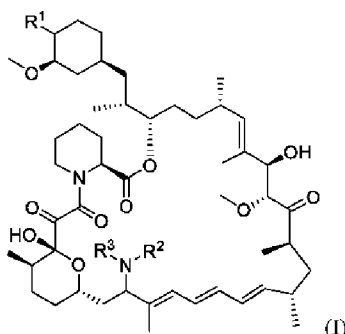
40 Los compuestos explicados en el presente documento también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, como, por ejemplo, deuterio (^2H), tritio (^3H), carbono-13 (^{13}C) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos explicados en el presente documento, ya sean radiactivos o no, están comprendidas dentro del alcance de la presente explicación. Es más, todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento están dentro del alcance de la explicación.

45 El término «tautómeros» se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Así, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (normalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomería son las formas aci- y nitro- del fenilnitrometano que asimismo se forman mediante el tratamiento con

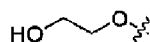
50 ácidos o bases. Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para lograr la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

Compuestos

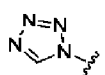
En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:



- 5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en -OR^a y un heteroarilo de 5-6 miembros;
- R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, -OR^b, -alquilenos C₀₋₆-SO₂R⁴ y -C(O)OR⁵;
- R⁴ es -OR⁵, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₆;
- R⁵ es H o alquilo C₁₋₆;
- 10 R^a se selecciona del grupo que consiste en H, -P(O)(R^b)₂, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;
- cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; y
- cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆.
- 15 En una realización, R¹ es -OR^a. En una realización, R¹ es un heteroarilo de 5-6 miembros, por ejemplo, un heteroarilo de 5 miembros. En una realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo,

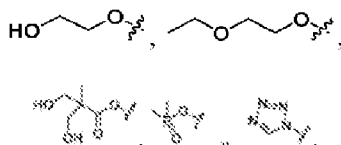


y



- 20 En una realización, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y -OR^b. En una realización, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y -alquilenos C₀₋₆-SO₂R⁴. En una realización, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, hidroxilo, -alquilenos C₀₋₆-SO₂R⁴ y -C(O)OR⁵.
- 25 En una realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo,



- 30 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, hidroxilo, -alquilenos C₀₋₆-SO₂R⁴ y -C(O)OR⁵;
- R⁴ es -OR⁵, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₆; y
- R⁵ es H o alquilo C₁₋₆. En una realización, R² es H, hidroxilo o alquilo C₁₋₆; y R³ es -alquilenos C₀₋₆-SO₂R⁴ o -C(O)OR⁵.

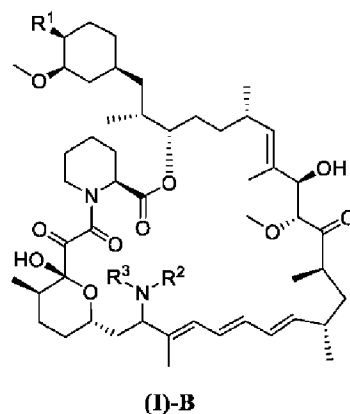
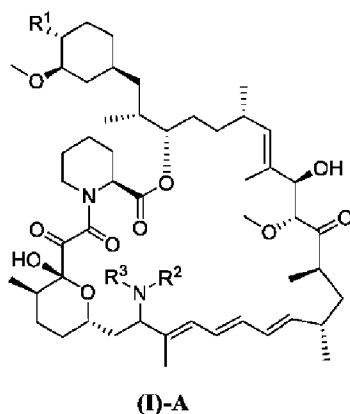
En una realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es hidroxilo;

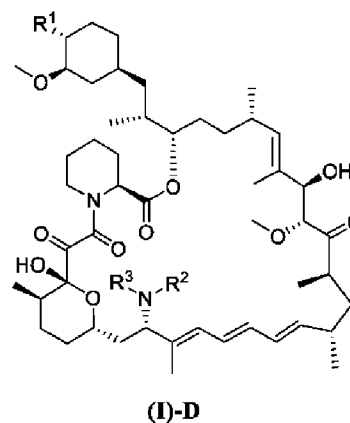
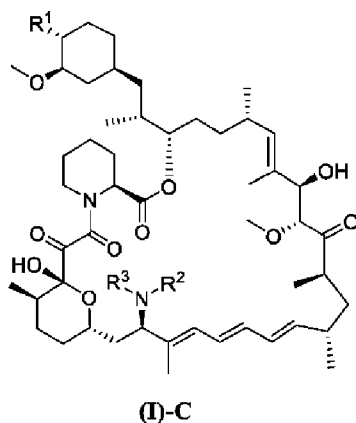
R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y -alquileo $C_{0-6}-SO_2R^4$; y

5 R^4 es alquilo C_{1-6} . En una realización, uno de R^2 y R^3 es H y el otro es -alquileo $C_{0-6}-SO_2R^4$.

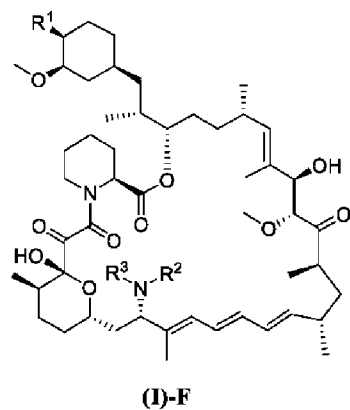
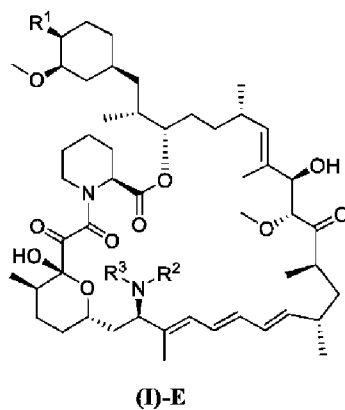
En una realización, el compuesto es un compuesto que tiene la Fórmula estructural (I)-A o (I)-B:



En una realización, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula estructural (I)-C o (I)-D:

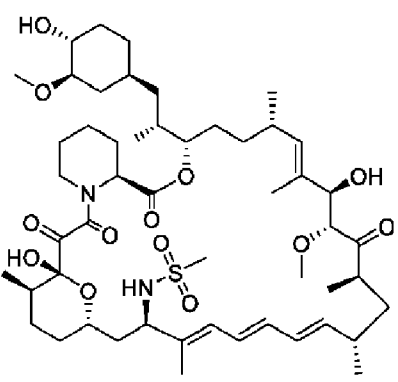
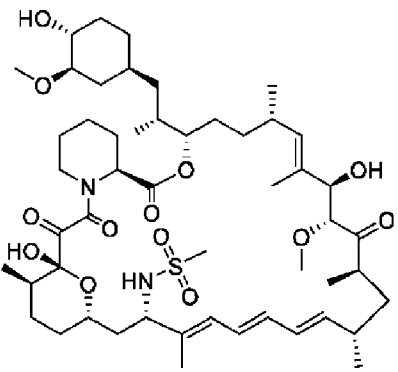
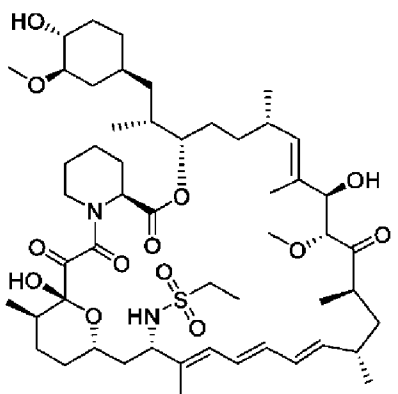


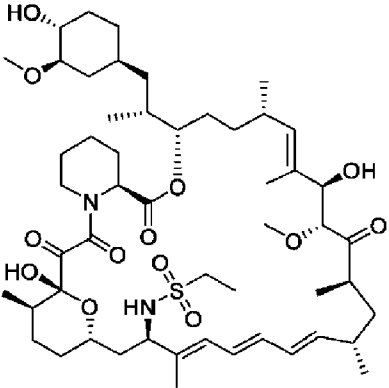
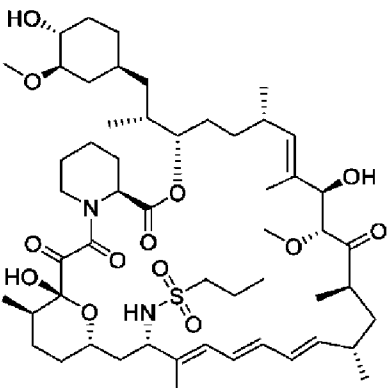
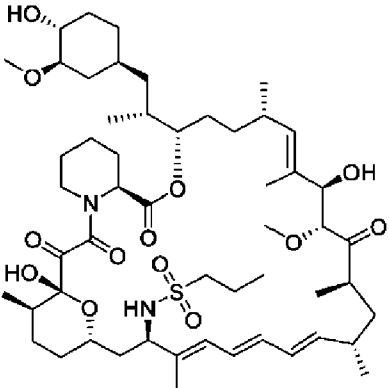
10 En una realización, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula estructural (I)-E o (I)-F:

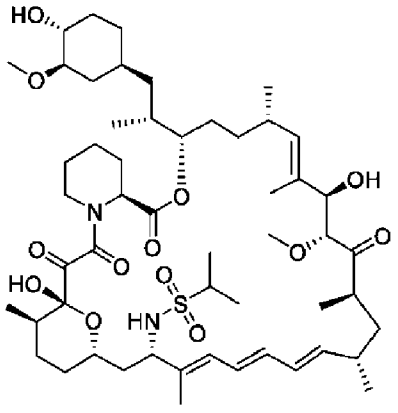
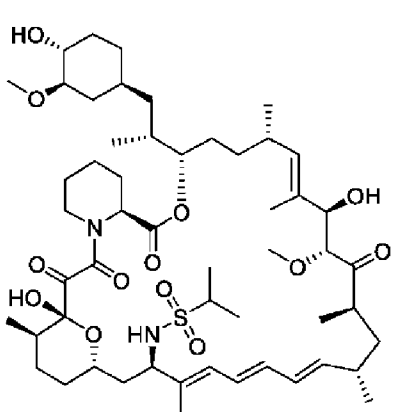
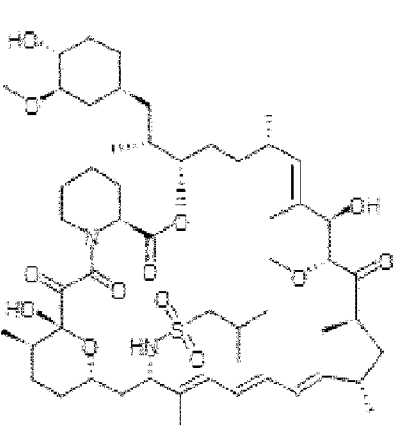


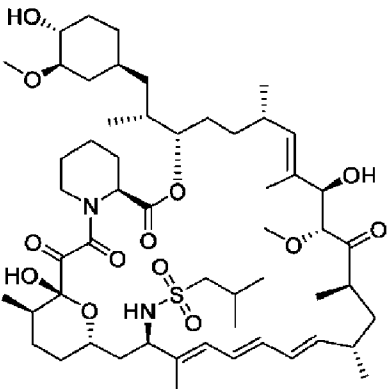
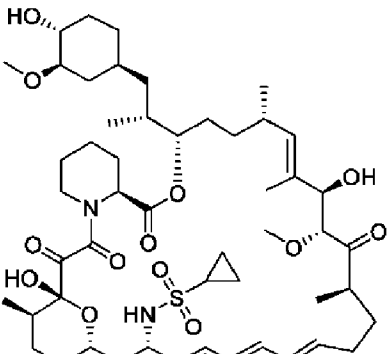
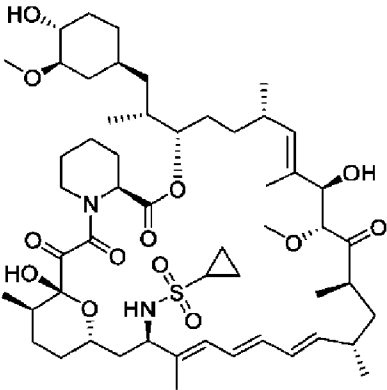
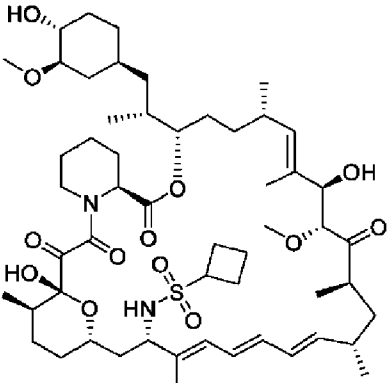
En una realización, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de este se selecciona de la Tabla 1:

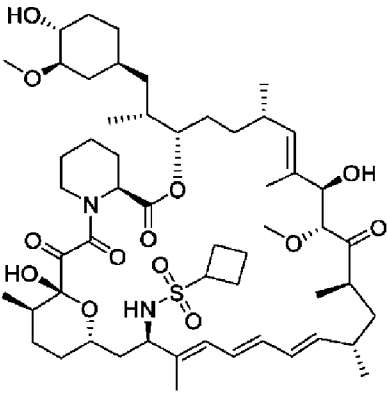
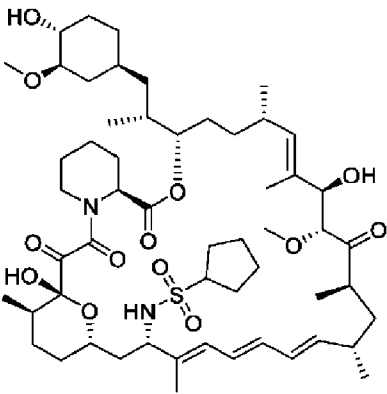
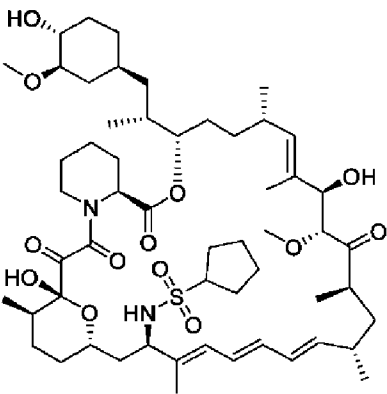
Tabla 1

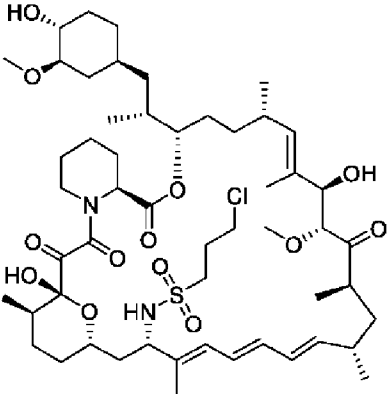
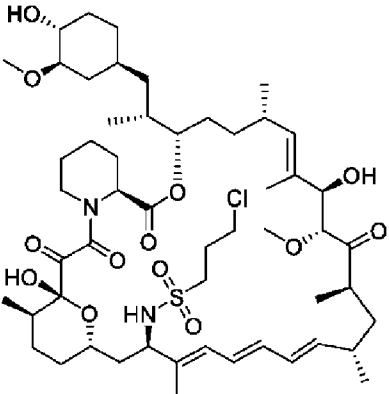
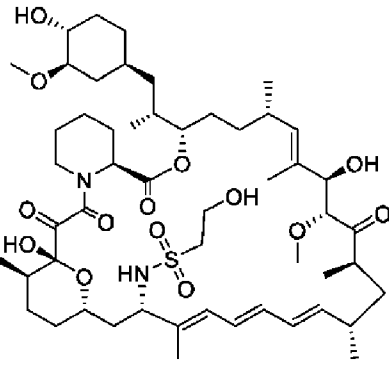
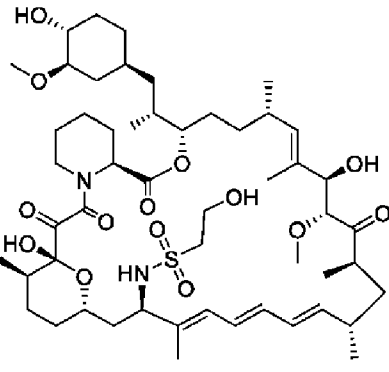
Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	

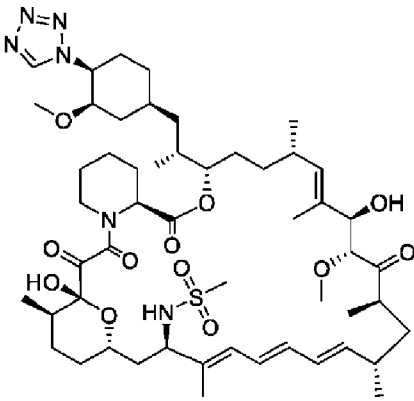
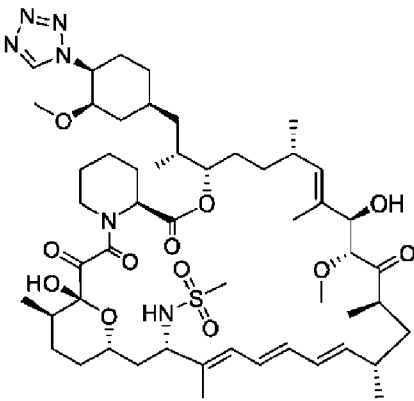
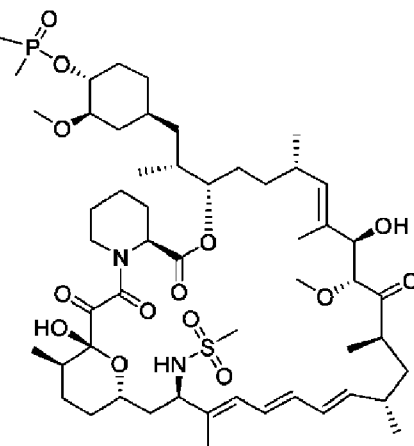
Compuesto	Estructura
	
5	
6	
7	

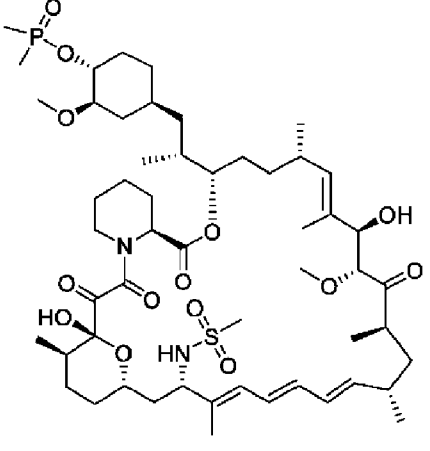
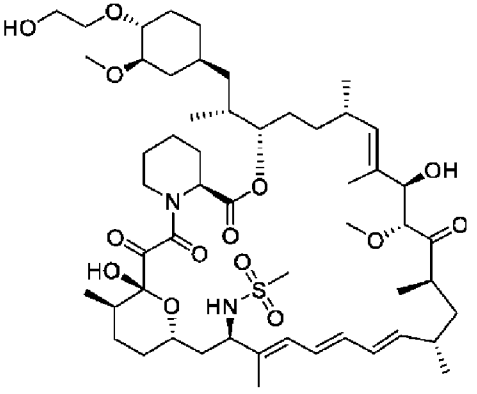
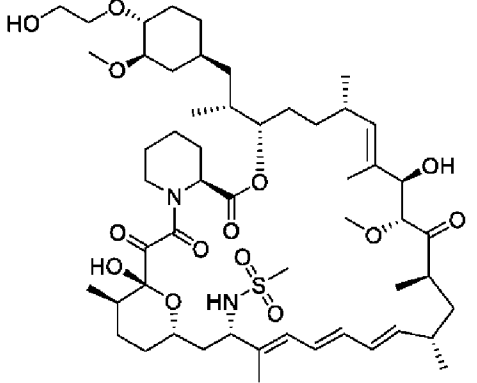
Compuesto	Estructura
	 The chemical structure of compound 8 is a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple double bonds, including a conjugated triene system. Key functional groups include a hydroxyl group on a cyclohexyl ring, a methoxy group, a sulfonamide group (HN-SO₂-), and several ester and amide linkages. The structure is highly branched and contains multiple stereocenters indicated by wedged and dashed bonds.
8	 This is an identical copy of the chemical structure of compound 8 shown in the previous row.
9	 The chemical structure of compound 9 is a complex macrocyclic molecule, similar to compound 8 but with distinct differences in the arrangement of its functional groups and stereochemistry. It features a long chain with multiple double bonds, including a conjugated triene system. Key functional groups include a hydroxyl group on a cyclohexyl ring, a methoxy group, a sulfonamide group (HN-SO₂-), and several ester and amide linkages. The structure is highly branched and contains multiple stereocenters indicated by wedged and dashed bonds.
10	

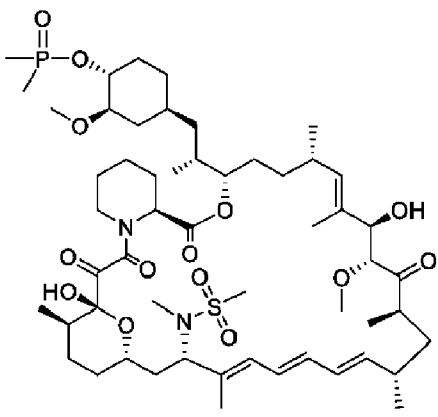
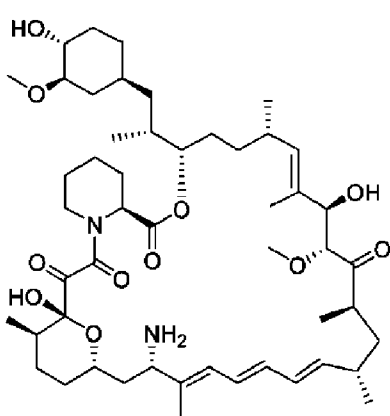
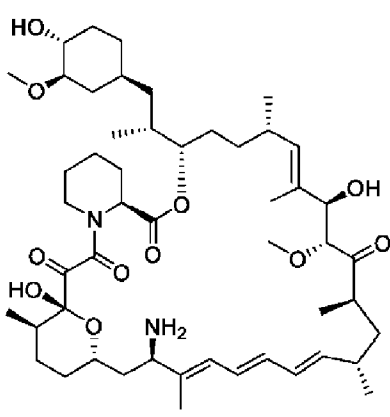
Compuesto	Estructura
	 Chemical structure of compound 11, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group, and a cyclohexane ring with a hydroxyl group and a methoxy group.
11	 Chemical structure of compound 12, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group, and a cyclohexane ring with a hydroxyl group and a methoxy group.
12	 Chemical structure of compound 13, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group, and a cyclohexane ring with a hydroxyl group and a methoxy group.
13	 Chemical structure of compound 14, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group, and a cyclohexane ring with a hydroxyl group and a methoxy group.

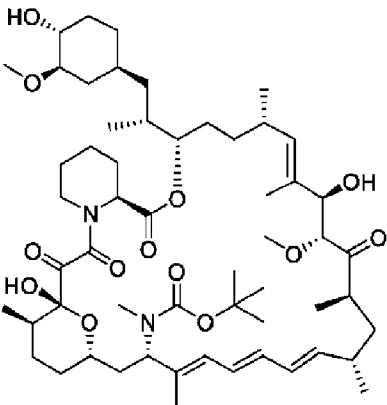
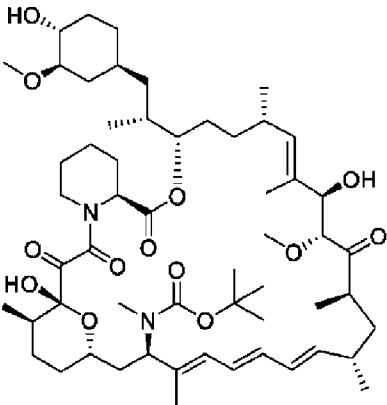
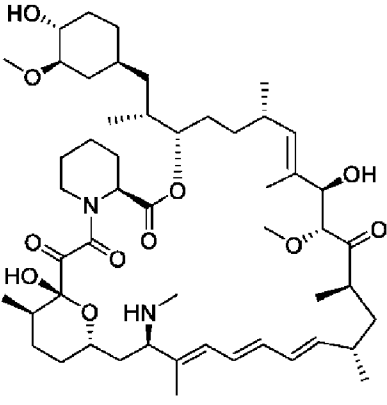
Compuesto	Estructura
14	 The chemical structure of compound 14 is a complex polycyclic molecule. It features a central macrocyclic ring system. Attached to this system are several side chains, including a cyclohexyl ring with a hydroxyl group and a methoxy group, a piperidine ring, and a sulfonamide group. The molecule also contains multiple chiral centers, indicated by wedge and dash bonds, and a long, branched alkyl chain with several double bonds.
15	 The chemical structure of compound 15 is very similar to compound 14, but it differs in the size of the ring attached to the sulfonamide group. In compound 15, this ring is a cyclopentane ring, whereas in compound 14 it is a cyclobutane ring. The rest of the molecule, including the macrocyclic core and other side chains, remains the same.
16	 The chemical structure of compound 16 is identical to compound 15. It features the same macrocyclic core, side chains, and a cyclopentane ring attached to the sulfonamide group.
17	

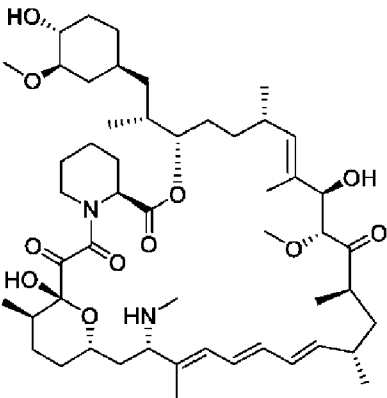
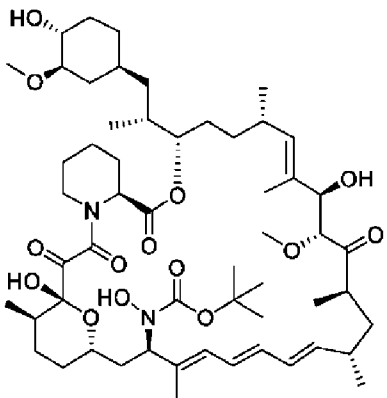
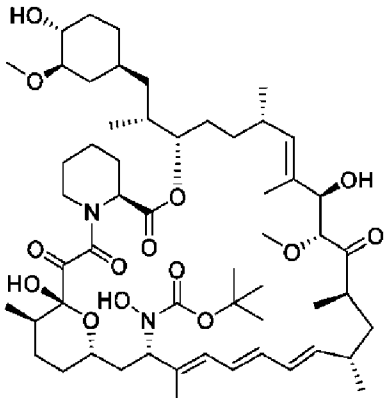
Compuesto	Estructura
	 Chemical structure of compound 18, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group (HN-SO₂), a chlorine atom (Cl), and a hydroxyl group (OH). The structure is highly branched and includes a cyclohexane ring with a hydroxyl group (HO) and a methoxy group (OCH₃).
18	 Chemical structure of compound 19, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group (HN-SO₂), a chlorine atom (Cl), and a hydroxyl group (OH). The structure is highly branched and includes a cyclohexane ring with a hydroxyl group (HO) and a methoxy group (OCH₃).
19	 Chemical structure of compound 20, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group (HN-SO₂), a hydroxyl group (OH), and a methoxy group (OCH₃). The structure is highly branched and includes a cyclohexane ring with a hydroxyl group (HO) and a methoxy group (OCH₃).
20	 Chemical structure of compound 20, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group (HN-SO₂), a hydroxyl group (OH), and a methoxy group (OCH₃). The structure is highly branched and includes a cyclohexane ring with a hydroxyl group (HO) and a methoxy group (OCH₃).

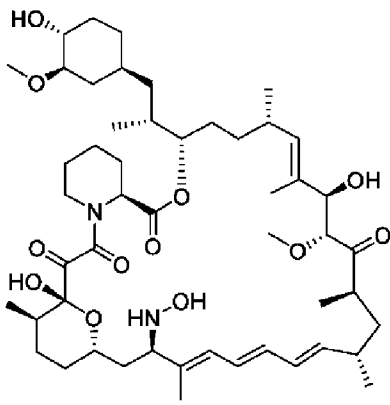
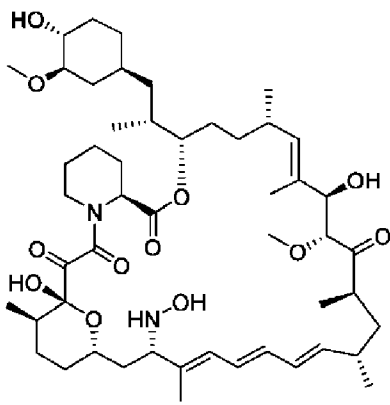
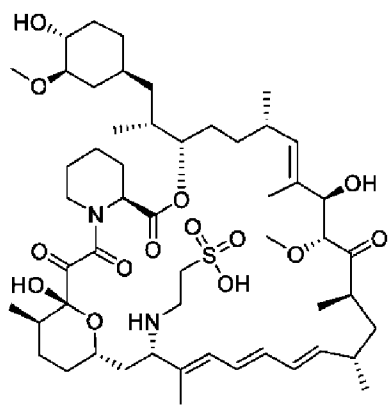
Compuesto	Estructura
21	 Chemical structure of compound 21, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a hydroxyl group, a sulfonamide group (HN-SO₂), a piperidine ring, a pyrazole ring, and a methoxy group.
22	 Chemical structure of compound 22, identical to compound 21. It features a long chain with multiple methyl groups, a hydroxyl group, a sulfonamide group (HN-SO₂), a piperidine ring, a pyrazole ring, and a methoxy group.
23	 Chemical structure of compound 23, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a hydroxyl group, a sulfonamide group (HN-SO₂), a piperidine ring, a pyrazole ring, a methoxy group, and a phosphate group (P=O, O-).
24	

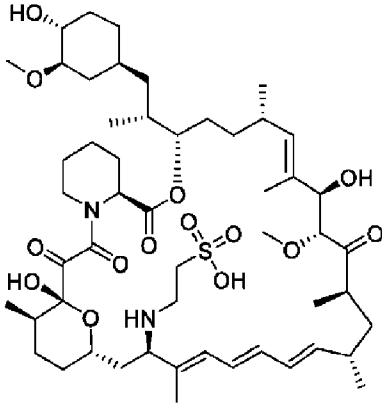
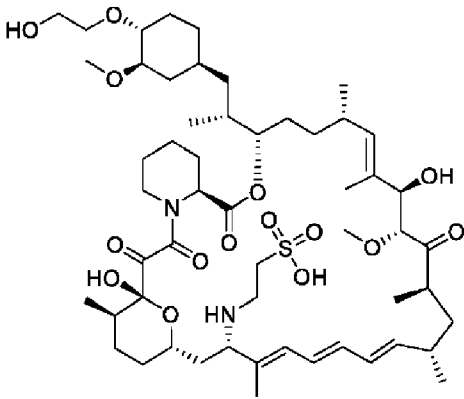
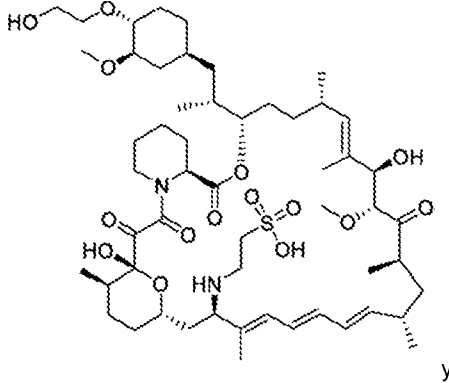
Compuesto	Estructura
	 Chemical structure of compound 24, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group (HN-SO₂-), a hydroxyl group (OH), and a phosphate group (P=O, O-). The structure is highly branched and contains several stereocenters indicated by wedges and dashes.
25	 Chemical structure of compound 25, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group (HN-SO₂-), a hydroxyl group (OH), and a hydroxymethyl group (HO-CH₂-). The structure is highly branched and contains several stereocenters indicated by wedges and dashes.
26	 Chemical structure of compound 26, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group (HN-SO₂-), a hydroxyl group (OH), and a hydroxymethyl group (HO-CH₂-). The structure is highly branched and contains several stereocenters indicated by wedges and dashes.
27	

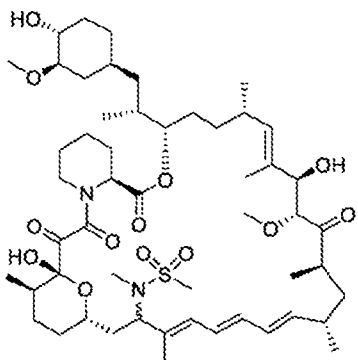
Compuesto	Estructura
	 The chemical structure of compound 28 is a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple stereocenters, including a cyclohexane ring substituted with a methoxy group and a hydroxyl group. A piperidine ring is linked via an amide bond to a sulfonamide group. The macrocycle is terminated by a long alkyl chain with several double bonds and a terminal hydroxyl group. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.
28	 The chemical structure of compound 29 is similar to compound 28, but it lacks the sulfonamide group. Instead, it features a primary amine group (NH₂) at the position where the sulfonamide was in compound 28. The rest of the macrocyclic structure, including the cyclohexane and piperidine rings, remains the same.
29	 The chemical structure of compound 30 is identical to compound 29, showing a macrocyclic molecule with a primary amine group (NH₂) and various stereocenters, including a cyclohexane and a piperidine ring.
30	

Compuesto	Estructura
	 Chemical structure of compound 30, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a hydroxyl group, a methoxy group, and a piperidine ring. The structure is highly branched and contains several ester and amide linkages.
31	 Chemical structure of compound 31, which is identical to compound 30. It features a long chain with multiple methyl groups, a hydroxyl group, a methoxy group, and a piperidine ring. The structure is highly branched and contains several ester and amide linkages.
32	 Chemical structure of compound 32, which is identical to compound 30. It features a long chain with multiple methyl groups, a hydroxyl group, a methoxy group, and a piperidine ring. The structure is highly branched and contains several ester and amide linkages.
33	

Compuesto	Estructura
	 The structure of compound 33 is a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple double bonds, including a conjugated triene system. Key functional groups include a hydroxyl group on a cyclohexane ring, a methoxy group, a piperidine ring, and several ester and amide linkages. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes throughout the structure.
34	 The structure of compound 34 is similar to 33 but includes an additional hydroxyl group on the macrocyclic chain and a different ester linkage. The stereochemistry and overall framework are consistent with the previous compound.
35	 The structure of compound 35 is identical to compound 34, showing the same macrocyclic framework, functional groups, and stereochemistry.
36	

Compuesto	Estructura
	 The structure of compound 36 is a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple stereocenters, including a hydroxyl group (HO) and a methoxy group (OCH₃) on a cyclohexane ring. The chain contains several amide bonds, a hydroxylamine group (HN-OH), and a long polyene chain with multiple double bonds. The stereochemistry is indicated with wedges and dashes.
37	 The structure of compound 37 is identical to the structure shown in the first row, representing compound 36.
38	 The structure of compound 38 is a complex macrocyclic molecule, similar to the previous ones but with a different substitution pattern. It features a long chain with multiple stereocenters, including a hydroxyl group (HO) and a methoxy group (OCH₃) on a cyclohexane ring. The chain contains several amide bonds, a hydroxylamine group (HN-OH), and a long polyene chain with multiple double bonds. The stereochemistry is indicated with wedges and dashes.
39	

Compuesto	Estructura
	 The structure of compound 40 is a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a sulfonamide group (-SO₂NH-), a piperidine ring, and a cyclohexane ring substituted with a methoxy group and a hydroxyl group. The molecule is highly branched and contains several stereocenters indicated by wedges and dashes.
40	 The structure of compound 41 is similar to compound 40, but it includes an additional hydroxymethyl group (-CH₂OH) attached to the cyclohexane ring via an ether linkage.
41	 The structure of compound 42 is identical to compound 41, showing the same complex macrocyclic framework with the additional hydroxymethyl group.
42	

Compuesto	Estructura
	 * Estereoquímica absoluta en C16 sin determinar

Sales farmacéuticamente aceptables

También se contemplan sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos para los usos descritos en el presente documento. Tal como se usan en el presente documento, los términos «sal» o «sales» se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la explicación. Las «sales» incluyen, en particular, «sales farmacéuticamente aceptables». El término «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos explicados en el presente documento y que, por lo general, no son indeseables biológicamente ni de otro modo. En muchos casos, los compuestos explicados en el presente documento permiten formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Algunas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la explicación proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F en acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato en forma de sal.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la explicación proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El término «portador farmacéuticamente aceptable» se refiere a un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante, involucrado en el transporte de cualquier composición en cuestión o componente de esta. Cada portador debe ser «aceptable» en el sentido de ser compatible con la composición en cuestión y sus componentes y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa y sus derivados, como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, como propilenglicol; (11) polioles, como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón, como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua sin pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Las composiciones de la presente explicación se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un reservorio implantado. El término «parenteral» tal como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o perfusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente explicación se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta explicación pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Es más, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas galénicas farmacéuticamente aceptables, incluidas emulsiones y suspensiones. También se pueden usar para fines de formulación otros tensioactivos de uso habitual, como Tween®, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas galénicas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta explicación pueden administrarse por vía oral en cualquier forma galénica oralmente aceptable, incluidas, entre otras, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden por lo general agentes lubricantes, como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta explicación pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derrita en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta explicación también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluidas enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase más arriba) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos tópicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta explicación incluyen, entre otros, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, entre otros, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta explicación también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales. La cantidad de los compuestos de la presente explicación que puede combinarse con los materiales de portador para producir una composición en una forma galénica única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones deben formularse de manera que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal al día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

Compuestos marcados isotópicamente

Un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este también representa formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la explicación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. La explicación incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés), incluidos ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos usualmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y las preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular, deuterio (es decir, ^2H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término «factor de enriquecimiento isotópico» como se usa en este documento significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de la explicación se expresa como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (el 52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (el 60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (el 67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (el 75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (el 82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (el 90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (el 95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (el 97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (el 99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (el 99,5 % de incorporación de deuterio).

Dosis

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos de la explicación, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables y las variantes deuteradas, se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación. La LD_{50} es la dosis letal para el 50 % de la población. La ED_{50} es la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población. La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos ($\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$) es el índice terapéutico. Se prefieren los compuestos que presentan índices terapéuticos elevados. Si bien se pueden usar compuestos que presentan efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado de diseñar un sistema de suministro que dirija dichos compuestos al sitio del tejido afectado para minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, de ese modo, reducir los efectos secundarios.

Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivo celular y estudios en animales se pueden usar para formular un intervalo de dosis para uso en seres humanos. La dosis de dichos compuestos puede encontrarse dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED_{50} con poca toxicidad o ninguna. La dosis puede variar

dentro de este intervalo dependiendo de la forma galénica empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración plasmática circulante que incluya la IC₅₀ (es decir, el contenido del compuesto de prueba que logra una inhibición de los síntomas a la mitad del máximo) determinada en el cultivo celular. Dicha información se puede usar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en seres humanos. Las concentraciones en plasma se pueden medir, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

También debe entenderse que una dosis específica y un régimen de tratamiento para un paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de un compuesto de la presente explicación en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o del lenguaje ejemplificativo (por ejemplo, «como») que se proporcionan en este documento tiene como único fin ilustrar mejor la explicación y no supone una limitación del alcance de la explicación que se reivindica de otro modo.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos de la explicación puede estar presente en configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R), (S) o (R, S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un exceso enantiomérico del 50 %, al menos un exceso enantiomérico del 60 %, al menos un exceso enantiomérico del 70 %, al menos un exceso enantiomérico del 80 %, al menos un exceso enantiomérico del 90 %, al menos un exceso enantiomérico del 95 %, o al menos un exceso enantiomérico del 99 % en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma cis (Z) o trans (E).

Por consiguiente, tal como se usa en el presente documento, un compuesto de la explicación puede estar en forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como estereoisómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de estos.

Cualquier mezcla resultante de estereoisómeros se puede separar, en función de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Los racematos resultantes de los compuestos de la explicación o de los compuestos intermedios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear, así, un resto básico para resolver los compuestos de la explicación en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-O,O'-p-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de la explicación o los compuestos intermedios racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Enfermedades y trastornos

Los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F son útiles en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno senil seleccionado entre:

- rechazo agudo o crónico de trasplante de órgano o tejido;
- vasculopatías del trasplante;
- proliferación y migración de células musculares lisas que conducen al engrosamiento de la íntima de los vasos, obstrucción de los vasos sanguíneos, aterosclerosis coronaria obstructiva y reestenosis;
- enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias;
- asma;
- resistencia a múltiples fármacos (MDR);
- infecciones por hongos;
- inflamación;

- infección;
- enfermedades seniles;
- enfermedades neurodegenerativas;
- trastornos proliferativos, por ejemplo, cáncer;
- 5 - convulsiones y trastornos relacionados con convulsiones; y
- miopatía mitocondrial y estrés mitocondrial.

En otro aspecto, un compuesto explicado en este documento se puede usar para tratar afecciones que han demostrado que hacen que las enfermedades seniles sean más probables, como entornos en los que hay un aumento en las citocinas que inducen senescencia (por ejemplo, 11,6).

- 10 En otro aspecto, un compuesto explicado en el presente documento se puede usar para tratar trastornos que incluyan el proceso de fibrosis y/o inflamación, por ejemplo, trastornos hepáticos y renales. Los ejemplos incluyen fibrosis hepática, que se produce en la enfermedad hepática terminal; cirrosis hepática; insuficiencia hepática debido a toxicidad; esteatosis hepática no asociada al alcohol o NASH; y esteatosis asociada al alcohol. Otro ejemplo es la fibrosis renal, que se produce como resultado de una lesión renal aguda, que conduce a una enfermedad renal crónica.
- 15 La nefropatía diabética puede inducir fibrosis e inflamación renal. A menudo, la enfermedad renal causa insuficiencia cardíaca, como resultado de un aumento de la presión arterial; esto también puede estar asociado con fibrosis cardíaca.

- 20 En otro aspecto, los compuestos de la explicación se pueden usar para tratar la insuficiencia cardíaca. (Buss, S. J. et al. Efectos beneficiosos de la inhibición de la diana de rapamicina en mamíferos en la remodelación del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio. *J Am Coll Cardiol.* (2009) 54(25): 2435-46; Buss, S. J. et al. Aumento de la autofagia mediante la inhibición de mTOR en el infarto de miocardio: cuando el tamaño importa. *Autofagia.* (2010) 6(2):304-6.

- 25 En otro aspecto, los compuestos de la explicación se pueden usar para tratar la fibrosis hepática en pacientes que se han sometido a trasplantes de hígado. (Villamil, F. G. et al. Progresión de la fibrosis en pacientes con trasplante de hígado de mantenimiento con recurrencia de hepatitis C: un estudio aleatorizado de RAD001 frente a inhibidores de calcineurina. *Liver Int.* (2014) 34(10): 1513-21).

- 30 Tratamiento del rechazo agudo o crónico de trasplantes de órganos o tejidos, que incluye el tratamiento de receptores de, por ejemplo, trasplantes de corazón, pulmón, trasplantes combinados de corazón y pulmón, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea. Los compuestos de la explicación también están indicados para la prevención de la enfermedad de injerto contra el huésped, como después de un trasplante de médula ósea.

Las vasculopatías del trasplante incluyen la aterosclerosis.

- 35 Las enfermedades autoinmunitarias y las afecciones inflamatorias incluyen, en particular, afecciones inflamatorias con una etiología que incluye un componente autoinmunitario, como la artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis crónica progresiva y artritis deformante) y las enfermedades reumáticas. Las enfermedades autoinmunitarias específicas para las que se pueden emplear los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F incluyen trastornos hematológicos autoinmunitarios (incluyendo, por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, psoriasis, síndrome de Stevens-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal
- 40 autoinmunitaria (incluyendo, por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes *mellitus* de tipo I), uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluido el síndrome nefrótico idiopático o la nefropatía por cambios mínimos) y dermatomiositis infantil.

- 45 Los compuestos de la explicación también pueden ser útiles en el tratamiento de la resistencia a múltiples fármacos (MDR, por sus siglas en inglés), lo que incluye mejorar la eficacia de otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento y control de afecciones resistentes a múltiples fármacos, como el cáncer resistente a múltiples fármacos o el sida resistente a múltiples fármacos. La MDR es particularmente problemática en pacientes con cáncer y pacientes con sida que no responderán a la quimioterapia convencional porque el medicamento es bombeado fuera de las células por Pgp.
- 50

Los compuestos de la explicación también pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones, que incluye infecciones por patógenos que tienen Mip o factores similares a Mip.

Las enfermedades seniles también incluyen: sarcopenia, atrofia cutánea, angiomas cereza, queratosis seborreicas, atrofia cerebral (también conocida como demencia), aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, presión arterial alta, disfunción eréctil, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a diabetes, deterioro de la funcionalidad hepática, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia endometrial, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad (p. ej., debilidad), deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión, disfunción cardíaca que resulta en un descenso de la fracción de eyección, senescencia inmunológica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, senescencia inmunológica que conduce al cáncer debido a una disminución de la vigilancia inmunológica, infecciones debido a un descenso de la función inmunológica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, pérdida del gusto, pérdida del olfato, artritis y diabetes tipo II (incluidas las complicaciones derivadas de la diabetes, como insuficiencia renal, ceguera y neuropatía).

Las enfermedades neurodegenerativas incluyen la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la ataxia espinocerebelosa tipo 3, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de las motoneuronas y la neuropatía periférica.

Los trastornos proliferativos incluyen cáncer. Dichas afecciones incluyen las enumeradas en la Patente de EE. UU. n.º 9,669,032, por ejemplo, cáncer renal, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, sarcoma uterino, cáncer uterino endometrial, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, fibrosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, melanoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, glioblastoma, cáncer de vejiga, mesotelioma, cáncer de cabeza, rabdomiosarcoma, sarcoma, linfoma o cáncer de cuello.

Las convulsiones y los trastornos relacionados con las convulsiones incluyen el síndrome de West, la displasia cortical focal (FCD), el complejo de esclerosis tuberosa (TSC), la epilepsia de ausencia infantil, las epilepsias focales benignas de la infancia, la epilepsia mioclónica juvenil (JME), la epilepsia del lóbulo temporal, la epilepsia del lóbulo frontal, la epilepsia refractaria, el síndrome de Lennox-Gastaut, la epilepsia del lóbulo occipital, el síndrome de Proteus, el síndrome de hemi-megalencefalia (HMEG), el síndrome de megalencefalia (MEG), la malformación capilar-megalencefalia (MCAP) y el síndrome de megalencefalia-polimicrogiria-polidactilia-hidrocefalo (MPPH) (todos por sus siglas en inglés).

La miopatía mitocondrial y el estrés mitocondrial son trastornos mitocondriales como se describe en Chinnery, P. F. (2015); *EMBO Mol. Med.* 7, 1503-1512; Koopman, W. J. et al., (2016); *EMBO Mol. Med.* 8, 311-327 y Young, M. J., y Yound y Copeland, W. C. (2016); *Curr. Opin. Genet. Dev.* 38, 52-62.

Entre las enfermedades tratables que se ha demostrado que aumentan la probabilidad de aparición de enfermedades seniles se encuentran la senescencia, por ejemplo, la senescencia inmunitaria. Esta se diagnostica por (i) un aumento de las citocinas circulantes, como IL-6, pero también por (ii) las células senescentes que se encuentran en los músculos, los riñones, el hígado, el cerebro, las neuronas, el hígado, el páncreas o el corazón; o también (iii) un descenso de la eficiencia de la reparación del ADN, que puede demostrarse por un aumento de la transcripción de elementos repetitivos, incluidos los genes codificados por transposones.

Métodos de tratamiento

La explicación proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el tratamiento de enfermedades y trastornos descritos en este documento, por ejemplo, trastornos seniles o enfermedades y trastornos para los que actualmente se ha aprobado el tratamiento usando rapálogos, tales como RAD001.

En un aspecto, la explicación proporciona un método para tratar un trastorno o una enfermedad mediada por la ruta mTOR en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la explicación proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto, en donde el tejido, el órgano o las células diana asociadas con la patología de la enfermedad o el trastorno tienen concentraciones de FKBP12 insuficientes para inhibir mTORC1, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este tiene una mayor afinidad de unión a FKBP12, FKBP25, FKBP51 y/o FKBP52, por ejemplo, en comparación con la rapamicina o RAD001.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este tiene una unión de alta afinidad a FKBP12, FKBP25, FKBP51 y/o FKBP52 suficiente para inhibir mTORC1.

En una realización, la eficacia del tratamiento se determina empíricamente, por ejemplo, en comparación con rapamicina o RAD001.

5 En otro aspecto, la explicación proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto que tenga, o se haya determinado que tiene, concentraciones de FKBP12 insuficientes para inhibir mTORC1, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este tiene una mayor afinidad de unión a FKBP12, FKBP25, FKBP51 y/o FKBP52, por ejemplo, en comparación con la rapamicina o RAD001.

En una realización, el sujeto tiene, o se determina que tiene, concentraciones de FKBP12 en el tejido, el órgano o las células diana insuficientes para inhibir mTORC1.

En una realización, la eficacia del tratamiento se determina empíricamente, por ejemplo, en comparación con rapamicina o RAD001.

15 En otro aspecto, la explicación proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto que tenga, o se haya determinado previamente que tiene, concentraciones de FKBP12 suficientes para inhibir mTORC1, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en este documento, o una combinación farmacéutica descrita en este documento.

20 En una realización, la enfermedad o el trastorno se selecciona de sarcopenia, atrofia cutánea, angiomas cereza, queratosis seborreicas, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, hipertensión arterial, disfunción eréctil, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a diabetes, deterioro de la funcionalidad hepática, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia endometrial, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad, deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión, disfunción cardíaca que da como resultado un descenso de la fracción de eyección, senescencia inmunitaria, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, senescencia inmunitaria que conduce al cáncer debido a una disminución de la vigilancia inmunitaria, infecciones debido a un descenso de la actividad inmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, pérdida del gusto, pérdida del olfato, artritis y diabetes tipo II, incluidas las complicaciones derivadas de la diabetes, como insuficiencia renal, ceguera y neuropatía.

En una realización, el trastorno es fibrosis hepática.

35 En otro aspecto, la explicación proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona de:

- rechazo agudo o crónico de trasplante de órganos o tejidos;
- vasculopatías del trasplante;
- proliferación y migración de células musculares lisas que conducen al engrosamiento de la íntima de los vasos, obstrucción de los vasos sanguíneos, aterosclerosis coronaria obstructiva y reestenosis;
- 45 - enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias;
- asma;
- resistencia a múltiples fármacos (MDR);
- infecciones por hongos;
- inflamación;
- 50 - infección;
- enfermedades seniles;

- enfermedades neurodegenerativas;
- trastornos proliferativos, en particular, cáncer;
- convulsiones y trastornos relacionados con convulsiones; y
- miopatía mitocondrial y estrés mitocondrial.

5 En una realización, el trastorno es un trastorno que incluye el proceso de fibrosis y/o inflamación.

En una realización, el trastorno se selecciona entre trastornos hepáticos y renales.

En una realización, el trastorno hepático se selecciona entre fibrosis hepática, que ocurre en enfermedad hepática terminal; cirrosis hepática; insuficiencia hepática debido a toxicidad; esteatosis hepática no asociada al alcohol o NASH; y esteatosis asociada al alcohol.

10 En una realización, el trastorno renal es fibrosis renal.

En una realización, la fibrosis renal se produce como resultado de una lesión renal aguda.

En una realización, el trastorno renal es un trastorno renal crónico.

En una realización, el trastorno renal es nefropatía diabética.

15 En otro aspecto, la explicación proporciona un método para tratar un trastorno o una enfermedad seniles en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona de sarcopenia, atrofia cutánea, angiomas cereza, queratosis seborreica, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, hipertensión arterial, disfunción eréctil, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a diabetes, deterioro de la funcionalidad hepática, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia endometrial, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad, deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión, disfunción cardíaca que resulta en un descenso de la fracción de eyección, senescencia inmunológica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, senescencia inmunológica que conduce al cáncer debido a una disminución de la vigilancia inmunológica, infecciones debido a un descenso de la función inmunológica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, pérdida del gusto, pérdida del olfato, artritis y diabetes tipo II, incluidas las complicaciones derivadas de la diabetes, como insuficiencia renal, ceguera y neuropatía.

35 En otro aspecto, la explicación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

40 En una realización, el método comprende además un inhibidor de PD-1/PDL-1.

En una realización, el cáncer se selecciona entre cáncer renal, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, sarcoma uterino, cáncer uterino endometrial, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, fibrosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, melanoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, glioblastoma, cáncer de vejiga, mesotelioma, cáncer de cabeza, rhabdomyosarcoma, sarcoma, linfoma y cáncer de cuello.

45 En otro aspecto, la explicación proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como medicamento.

En otro aspecto, la explicación proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediados por la ruta mTOR.

En otro aspecto, la explicación proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad seleccionados entre:

- rechazo agudo o crónico de trasplante de órganos o tejidos;
- vasculopatías del trasplante;
- proliferación y migración de células musculares lisas que conducen al engrosamiento de la íntima de los vasos, obstrucción de los vasos sanguíneos, aterosclerosis coronaria obstructiva y reestenosis;
- enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias;
- asma;
- resistencia a múltiples fármacos (MDR);
- infecciones por hongos;
- inflamación;
- infección;
- enfermedades seniles;
- enfermedades neurodegenerativas;
- trastornos proliferativos, en particular, cáncer;
- convulsiones y trastornos relacionados con convulsiones; y
- miopatía mitocondrial y estrés mitocondrial.

En otro aspecto, la explicación proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que incluye el proceso de fibrosis y/o inflamación.

En una realización, el trastorno se selecciona entre trastornos hepáticos y renales.

En una realización, el trastorno hepático se selecciona entre fibrosis hepática, que ocurre en enfermedad hepática terminal; cirrosis hepática; insuficiencia hepática debido a toxicidad; esteatosis hepática no asociada al alcohol o NASH; y esteatosis asociada al alcohol.

En una realización, el trastorno renal es la fibrosis renal, que se produce como resultado de una lesión renal aguda.

En una realización, el trastorno renal es un trastorno renal crónico.

En una realización, el trastorno renal es nefropatía diabética.

En otro aspecto, la explicación proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y

- Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad seniles seleccionada entre sarcopenia, atrofia cutánea, angiomas cereza, queratosis seborreicas, atrofia cerebral (también denominada demencia), aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, presión arterial alta, disfunción eréctil, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a diabetes, deterioro de la funcionalidad hepática, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia endometrial, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad (p. ej., debilidad), deterioro cognitivo, rigidez de los tendones, disfunción cardíaca como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión, disfunción cardíaca que da como resultado un descenso de la fracción de eyección, senescencia inmunitaria, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, senescencia inmunitaria que conduce al cáncer debido a una disminución de la vigilancia inmunitaria, infecciones debido a un descenso de la actividad inmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, pérdida del gusto, pérdida del olfato, artritis y diabetes tipo II (incluidas las complicaciones derivadas de la diabetes, como insuficiencia renal, ceguera y neuropatía).
- En otro aspecto, la explicación proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer.
- En otro aspecto, la explicación proporciona un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de cáncer renal, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, sarcoma uterino, cáncer uterino endometrial, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, fibrosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, melanoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, glioblastoma, cáncer de vejiga, mesotelioma, cáncer de cabeza, rabdomiosarcoma, sarcoma, linfoma o cáncer de cuello.
- En otro aspecto, la explicación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento.
- En otro aspecto, la explicación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediados por la ruta mTOR.
- En otro aspecto, la explicación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad seleccionados entre:
- rechazo agudo o crónico de trasplante de órganos o tejidos;
 - vasculopatías del trasplante;
 - proliferación y migración de células musculares lisas que conducen al engrosamiento de la íntima de los vasos, obstrucción de los vasos sanguíneos, aterosclerosis coronaria obstructiva y reestenosis;
 - enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias;
 - asma;
 - resistencia a múltiples fármacos (MDR);
 - infecciones por hongos;
 - inflamación;
 - infección;
 - enfermedades seniles;
 - enfermedades neurodegenerativas;

- trastornos proliferativos, por ejemplo, cáncer;
- convulsiones y trastornos relacionados con convulsiones; y
- miopatía mitocondrial y estrés mitocondrial.

5 En otro aspecto, la explicación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que incluye el proceso de fibrosis o inflamación.

En una realización, el trastorno se selecciona entre trastornos hepáticos y renales.

10 En una realización, el trastorno hepático se selecciona entre fibrosis hepática, que ocurre en enfermedad hepática terminal; cirrosis hepática; insuficiencia hepática debido a toxicidad; esteatosis hepática no asociada al alcohol o NASH; y esteatosis asociada al alcohol.

En una realización, el trastorno renal es la fibrosis renal, que se produce como resultado de una lesión renal aguda.

En una realización, el trastorno renal es un trastorno renal crónico.

En una realización, el trastorno renal es nefropatía diabética.

15 En otro aspecto, la explicación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad seniles seleccionada entre sarcopenia, atrofia cutánea, angiomas cereza, queratosis seborreicas, atrofia cerebral (también denominada demencia), aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, hipertensión arterial, disfunción eréctil, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a diabetes, deterioro de la funcionalidad hepática, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia endometrial, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad, deterioro cognitivo, rigidez de los tendones, disfunción cardíaca como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión, disfunción cardíaca que resulta en un descenso de la fracción de eyección, senescencia inmunológica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, senescencia inmunológica que conduce al cáncer debido a una disminución de la vigilancia inmunológica, infecciones debido a una disminución de la función inmunológica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, pérdida del gusto, pérdida del olfato, artritis y diabetes tipo II (incluidas las complicaciones derivadas de la diabetes, como insuficiencia renal, ceguera y neuropatía).

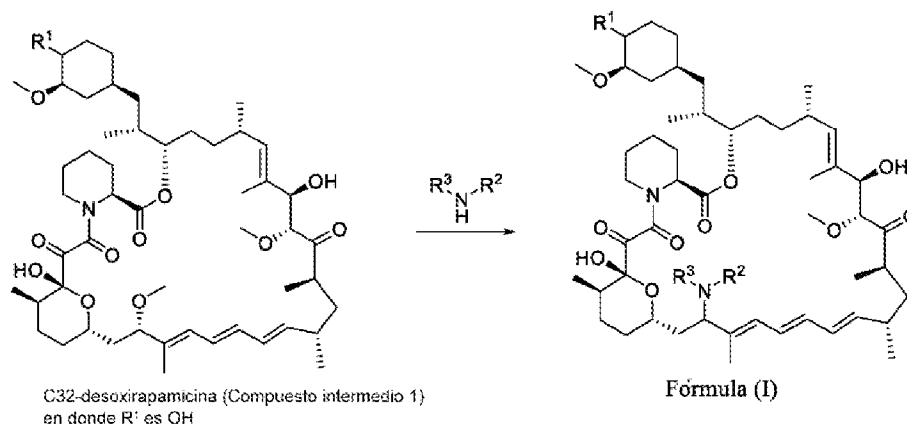
En otro aspecto, la explicación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento del cáncer.

35 En otro aspecto, la explicación proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I)-A, Fórmula (I)-B, Fórmula (I)-C, Fórmula (I)-D, Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer renal, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, sarcoma uterino, cáncer uterino endometrial, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, fibrosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, melanoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, glioblastoma, cáncer de vejiga, mesotelioma, cáncer de cabeza, rabdomiosarcoma, sarcoma, linfoma o cáncer de cuello.

Métodos para preparar un compuesto de Fórmula (I)

En otro aspecto, la explicación proporciona un método para preparar un compuesto de la explicación de acuerdo con los Esquemas 1, 2 y 3.

Esquema 1:

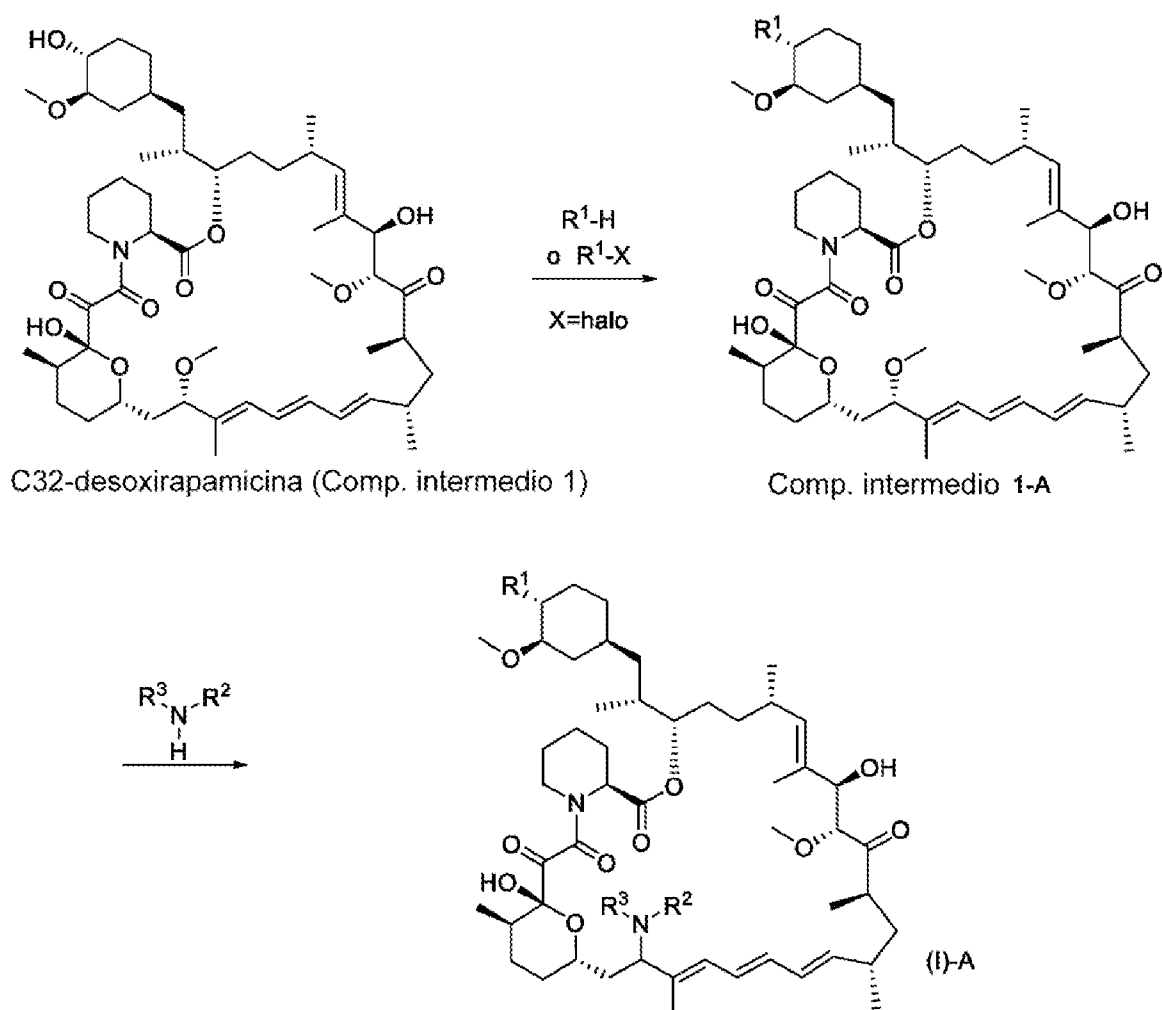


Un compuesto de Fórmula (I), en el que R² y R³ son como se definen en la Fórmula (I), se puede obtener haciendo reaccionar C32-desoxirapamicina (Compuesto intermedio 1) con (R²)(R³)NH, en donde R² y R³ son como se definen en la Fórmula (I), en presencia de un reactivo adecuado para una reacción de sustitución, por ejemplo, cloruro de cinc (II), en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano. Las condiciones adecuadas son las siguientes:

- 1) (R²)(R³)NH, ácido p-toluenosulfónico-H₂O, diclorometano, temperatura ambiente
- 2) (R²)(R³)NH, ácido trifluoroacético, -40 °C, diclorometano (véase EP1212331B1)
- 3) (R²)(R³)NH, LiClO₄ 5 M, Et₂O (0,1 M), temperatura ambiente (véase TL, 1995, 43, 7823)
- 4) (R²)(R³)NH, Cp₂HfCl₂-AgClO₄ (catalizador de Suzuki), 4A MS, diclorometano, temperatura ambiente (véase TL, 1995, 43, 7823)
- 5) (R²)(R³)NH, BF₃-OEt₂ o Zn(OTf)₂, THF, 0 °C (véase TL, 1994, 37, 6835)
- 6) (R²)(R³)NH, ZnCl₂, diclorometano, 0 °C (véase JOC, 1994, 59, 6512).
- 7) (R²)(R³)NH, ácido metanosulfónico, diclorometano, temperatura ambiente
- 8) (R²)(R³)NH, ácido fosfórico, diclorometano, temperatura ambiente
- 9) (R²)(R³)NH, ácido polifosfórico, diclorometano, temperatura ambiente

La C32-desoxirapamicina usada como material de partida se puede preparar mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en WO2007/085400.

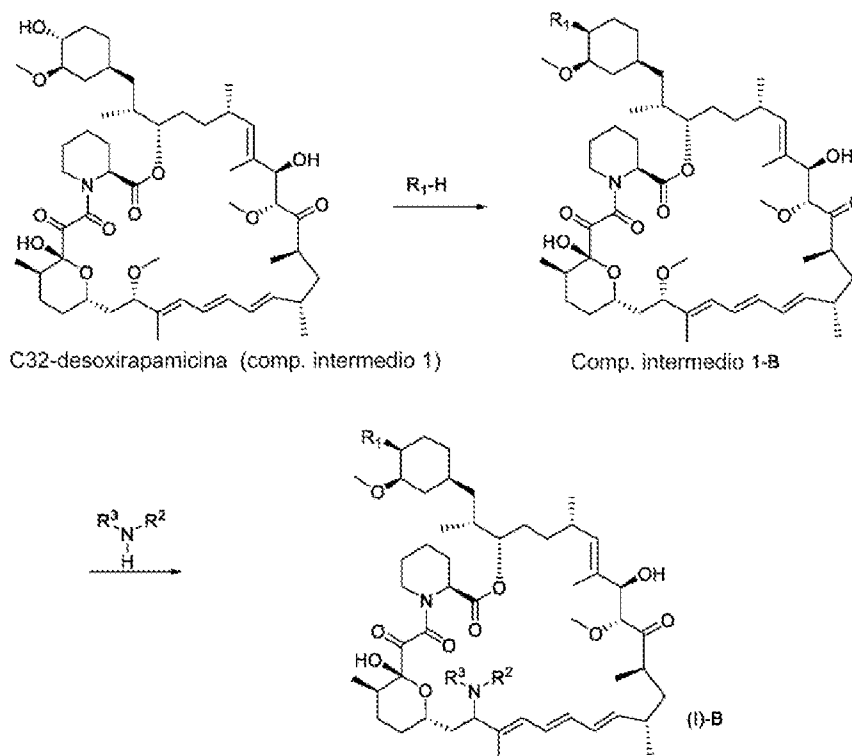
Esquema 2:



5

Un compuesto de Fórmula (I)-A, en donde R^1 es $-OR^a$; R^a se selecciona del grupo que consiste en H, $P(O)(R^b)_2$, alquilo C_{1-6} e hidroalquilo C_{1-6} ; y R^2 y R^3 son como se definen en la Fórmula (I), se puede obtener haciendo reaccionar el comp. intermedio 1 con R^1-H o R^1-X seguido de reacción con $(R^2)(R^3)NH$. En una realización, el comp. intermedio 1 se hace reaccionar con R^1-H o R^1-X en condiciones de alquilación, fosfinación o esterificación para proporcionar el compuesto intermedio 1-A. En una realización, el compuesto intermedio 1-A se hace reaccionar con $(R^2)(R^3)NH$ en condiciones de reacción de sustitución, por ejemplo, como se proporciona en el presente documento, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I)-A. Un compuesto de Fórmula (I)-C y Fórmula (I)-D también se puede preparar de manera análoga a la ruta sintética mostrada en el Esquema 2.

Esquema 3:



Un compuesto de Fórmula (I)-B, en donde R¹ es ; y R² y R³ son como se definen en la Fórmula (I), pueden obtenerse haciendo reaccionar el compuesto intermedio 1-B con R¹-H seguido de la reacción con (R²)(R³)NH. En una realización, el compuesto intermedio 1-B se activa y se hace reaccionar en condiciones nucleofílicas para proporcionar el compuesto intermedio 1-B. En una realización, el compuesto intermedio 1-B se hace reaccionar con (R²)(R³)NH en condiciones de reacción de sustitución, por ejemplo, como se proporciona en el presente documento, para dar el compuesto de Fórmula (I)-B. Un compuesto de Fórmula (I)-E y Fórmula (I)-F también puede prepararse de manera análoga a la ruta sintética que se muestra en el Esquema 3.

Ejemplos

En la explicación se establecen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos proporcionados en este documento y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de su alcance.

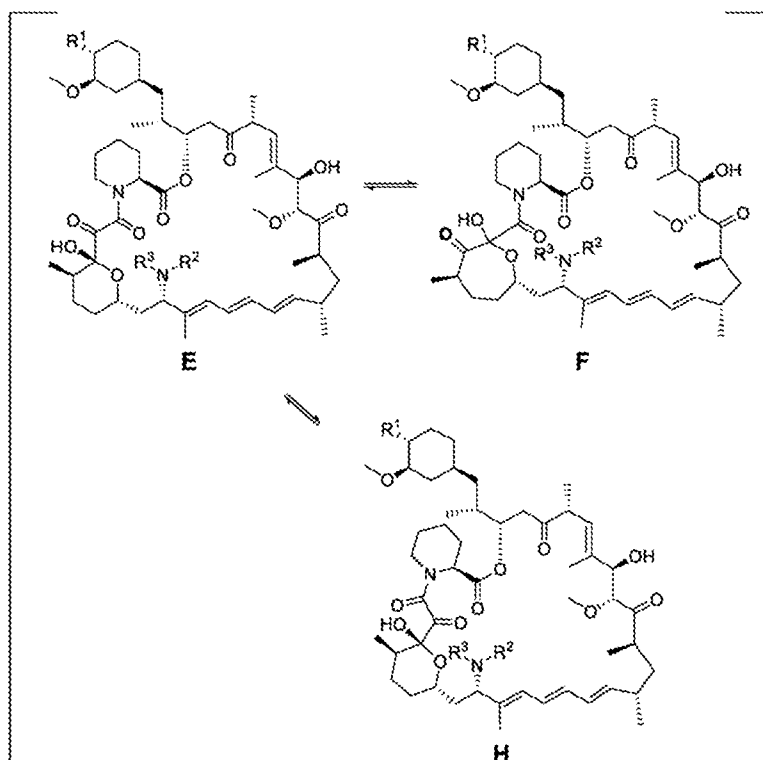
Los compuestos proporcionados en este documento pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando modificaciones de los protocolos de síntesis específicos que se exponen a continuación y que serán bien conocidos por los expertos en la materia. Se apreciará que, cuando se dan condiciones de proceso generales o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de agentes reaccionantes, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los agentes reaccionantes o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden determinarlas los expertos en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y la desprotección, son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, en Greene et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, New York, 1991, y en las referencias citadas en este, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación.

La rapamicina y sus derivados, por ejemplo, compuestos de fórmula (I), existen como un disolvente y un equilibrio dependiente del pH de formas hemiacetales de seis y siete miembros que se muestran a continuación como E y F (Esquemas 4 y 5). Véase *The Journal of Antibiotics* (Tokio) (1991) 44(6):688-90; y *Tetrahedron Letters* (1992) 33(33):4139-4142. La rapamicina y sus derivados también existen como una mezcla de amidas cis y trans que se

muestran a continuación como E, H, J y K (Esquemas 4 y 5). [Véase Mierke, D. F., Schmieder, P., Karuso, P. y Kessler, H. (1991), Análisis conformacional de los isómeros cis y trans de FK506 por RMN y dinámica molecular. *Helvetica Chimica Acta*, 74: 1027-1047]. Los datos de caracterización de RMN que se muestran en los ejemplos corresponden únicamente a la forma de equilibrio principal observada en las condiciones de disolvente deuterio informadas.

5 Esquema 4:



en donde:

R^1 es- OR^a ;

10 R^a se selecciona del grupo que consiste en H, $P(O)(R^b)_2$, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} ;

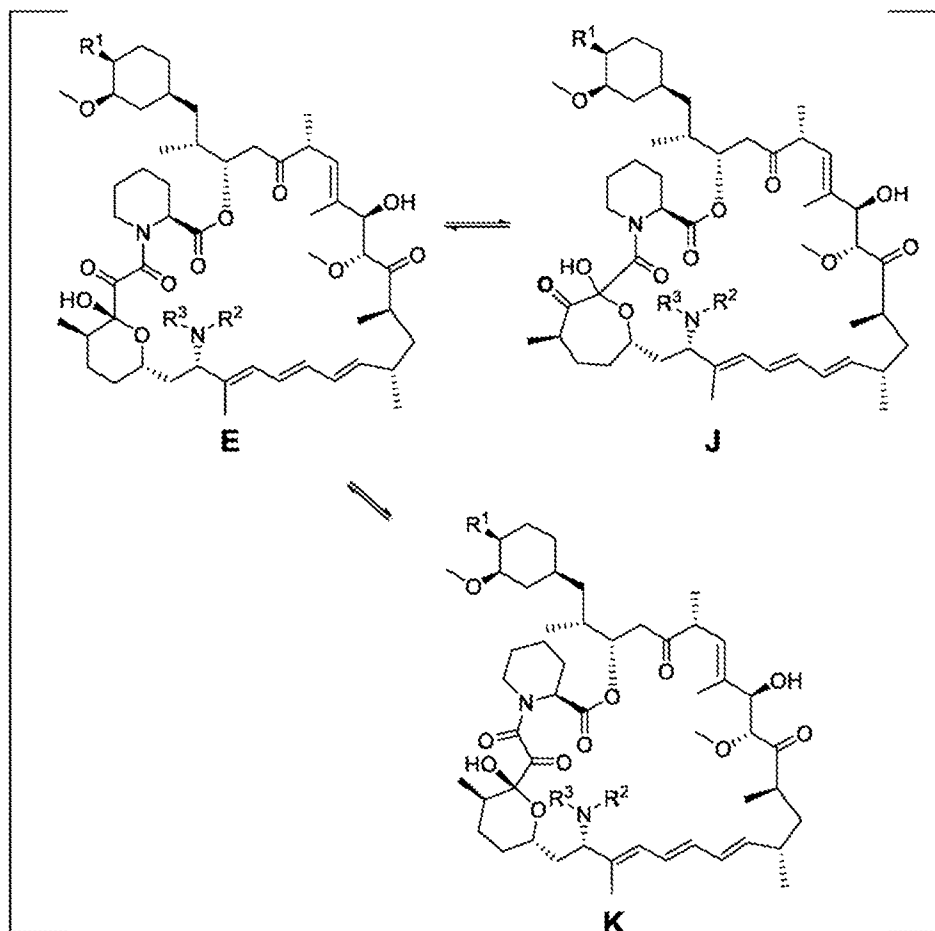
R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , OR^b , -alquileno C_{0-6} - SO_2R^4 y $-C(O)OR^5$;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ;

R^4 es $-OR^5$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{0-6} ; y

15 R^5 es H o alquilo C_{1-6} .

Esquema 5:



en donde:

R¹ es heteroarilo, p. ej., un heteroarilo de 5 miembros, p. ej.,

5 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, OR^b, -alquileno C₀₋₆-SO₂R⁴ y -C(O)OR⁵;

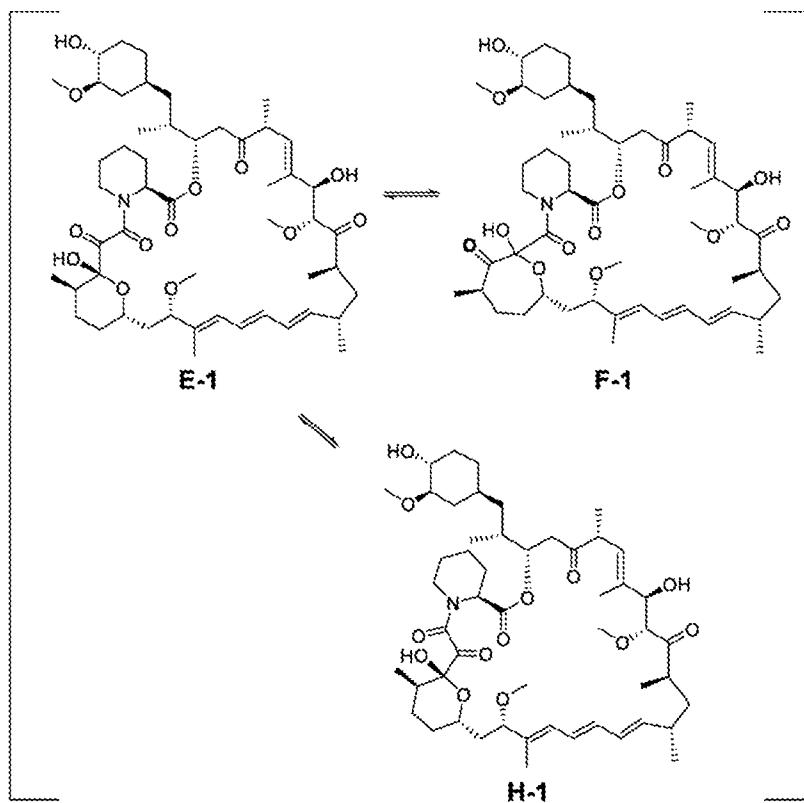
cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

R⁴ es -OR⁵, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₆; y

R⁵ es H o alquilo C₁₋₆.

10 En una realización, los compuestos de fórmula (I), fórmula (I)-A y fórmula (I)-B existen como un disolvente y un equilibrio dependiente del pH de las formas de hemiacetal de seis miembros y de siete miembros que se muestran a continuación como E-1 y F-1 (Esquema 6). En una realización, los compuestos de fórmula (I), fórmula (I)-A y fórmula (I)-B existen como una mezcla de cis- y trans-amidas E-1 y H-1.

Esquema 6:



R^1 es-OR^a;

5 R^a se selecciona del grupo que consiste en H, P(O)(R^b)₂, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, OR^b, -alquilenos C₀₋₆-SO₂R⁴ y -C(O)OR⁵;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

R^4 es -OR⁵, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₆; y

10 R^5 es H o alquilo C₁₋₆.

Preparación de compuestos

Los compuestos de la invención se pueden preparar como se describe en los siguientes Ejemplos.

Lista de abreviaturas

Las siguientes abreviaturas usadas en este documento tienen los significados correspondientes:

15 A angstrom

d doblete

dd doblete de dobletes

MCD diclorometano

DMSO dimetilsulfóxido

20 ESIMS espectrometría de masas por ionización por electropulverización

AtOAc acetato de etilo

eq equivalente

FA ácido fórmico

RMN HSQC Resonancia magnética nuclear de coherencia cuántica única heteronuclear

HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento

5 Hz hercio

MeCN acetonitrilo

MeOH metanol

M molar

m multiplete

10 mg miligramo

MHz megahercio

ml mililitro(s)

mmol milimol

RMN resonancia magnética nuclear

15 PEI Polietilenimina

PPU Propil-piridil-urea

c cuartete

μl microlitro(s)

μM micromolar

20 s singlete

SFC Cromatografía de fluidos supercríticos

t triplete

Métodos empleados en la purificación de los ejemplos

25 La purificación de los compuestos intermedios y finales se llevó a cabo mediante cromatografía de fase normal o inversa.

Cromatografía ultrrápida

La cromatografía en fase normal se llevó a cabo usando cartuchos de SiO₂ preempaquetados (por ejemplo, columnas RediSep® Rf de Teledyne Isco, Inc.) eluyendo con gradientes de sistemas de solventes apropiados (por ejemplo, hexanos y acetato de etilo; DCM y MeOH; o a menos que se indique lo contrario).

30 La cromatografía de fase inversa se llevó a cabo usando cartuchos C18 preempaquetados (por ejemplo, columnas RediSep® Rf de Teledyne Isco, Inc.) eluyendo con gradientes de sistemas de solventes apropiados (por ejemplo, acetonitrilo y agua; o a menos que se indique lo contrario).

La SFC se llevó a cabo usando los métodos que se describen a continuación:

Método 1: Columna Reprospher PEI de 5 μm (100 Å) (30 mm x 250 mm); CO₂/MeOH

35 Método 2: Columna Princeton PPU de 5 μm (100 Å) (30 mm x 250 mm); CO₂/MeOH

Método 3: Columna Kinetex BiPhenyl 5 μm (100 Å) (30 mm x 250 mm); CO₂/MeOH

Los gradientes se seleccionaron en función de la separación analítica.

La HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo usando los métodos que se describen a continuación:

Método 1: Phenomenex Luna C18; columna de 5 μ m (30 mm x 250 mm); 0,1 % de ácido fórmico y 5 % de agua en acetonitrilo; 0,1 % de ácido fórmico y 5 % de acetonitrilo en agua. Los gradientes se seleccionaron en función de la separación analítica.

5 Método 2: YMC Actus Triart C18; columna de 5 μ m (20 mm x 150 mm); acetonitrilo/agua. Los gradientes se seleccionaron en función de la separación analítica.

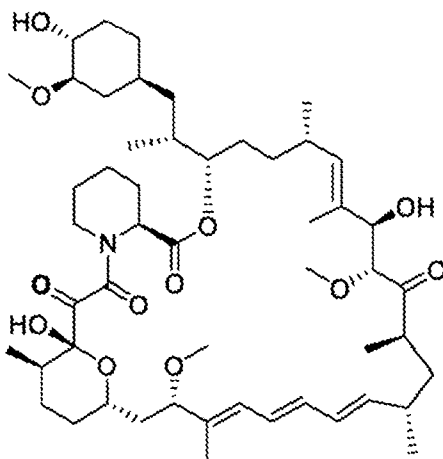
Método 3: YMC Actus Triart C18ExRS; columna de 5 μ m (20 mm x 150 mm); 0,1 % de ácido fórmico y 5 % de agua en acetonitrilo; 0,1 % de ácido fórmico y 5 % de acetonitrilo en agua. Los gradientes se seleccionaron en función de la separación analítica.

10 Método 4: YMC Actus Triart C8; columna de 5 μ m (20 mm x 150 mm); 0,1 % de ácido fórmico y 5 % de agua en acetonitrilo; 0,1 % de ácido fórmico y 5 % de acetonitrilo en agua. Los gradientes se seleccionaron en función de la separación analítica.

Preparación de compuestos intermedios

Preparación de los compuestos intermedios 1 al 9

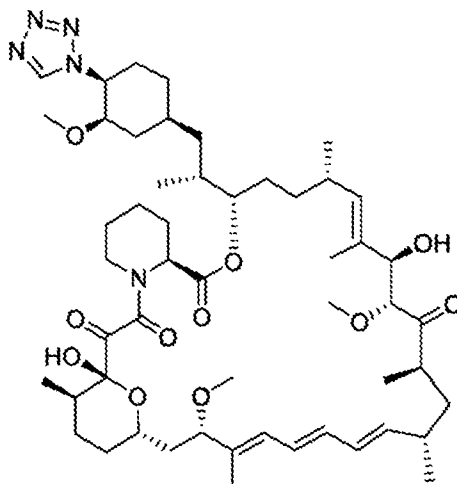
15 Compuesto intermedio 1: C32-deoxo-rapamicina



Compuesto intermedio 1

El compuesto intermedio 1 se preparó de acuerdo con procedimientos conocidos en la literatura, incluidos los explicados en WO2007/085400 A1.

20 Compuesto intermedio 2:



Compuesto intermedio 2

El compuesto intermedio 1 (4,37 g; 4,86 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (20 ml). Se añadió tolueno anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad en un evaporador rotatorio. Este proceso de secado azeotrópico se repitió dos veces más.

- 5 El material de partida seco se combinó con 2,6-lutidina (1,39 ml; 11,9 mmol) en diclorometano anhidro (58 ml). Se tapó el matraz y se purgó la mezcla al vacío dos veces con nitrógeno. La mezcla se enfrió a -30 °C en un baño de acetonitrilo / hielo seco.

Se añadió anhídrido triflico (1,20 ml; 7,16 mmol) gota a gota mediante una jeringa durante un período de cuatro minutos. La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un baño de agua helada a 0 °C y se agitó durante 20 minutos a 0 °C.

La mezcla de reacción se colocó en el evaporador rotatorio y se concentró sin calor. Se añadió acetato de isopropilo (22 ml). Se añadió tetrazol (1,17 g; 16,7 mmol) en una sola porción. El matraz se tapó rápidamente y se purgó al vacío dos veces con nitrógeno. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (4,18 ml; 23,9 mmol) mediante una jeringa durante un período de un minuto. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

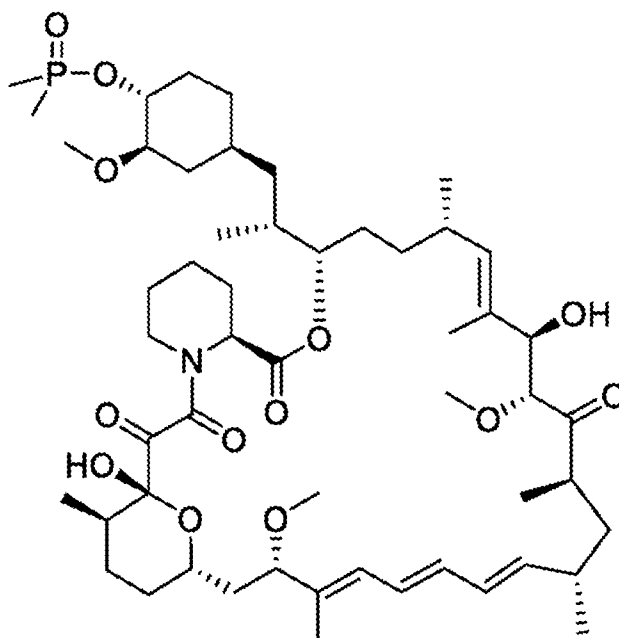
- 15 La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El concentrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice en fase normal (gradiente de elución del 0 % al 40 % de acetona-heptano, columna de sílice de 80 g, cromatografía en capa fina con acetona-heptano al 40 %, visualización con luz ultravioleta).

Las fracciones del segundo pico de elución (determinadas mediante absorbancia UV a 279 nm) se agruparon y se concentraron para dar el compuesto intermedio 2 (2,19 g; 2,30 mmol, rendimiento del 47,4 %) como un sólido blanco.

- 20 Compuesto intermedio 2: ESIMS $[M+NH_4]^+$ 969,8; ESIMS $[MH]^+$ 950,8.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (d, J = 6,4 Hz, 1H); 6,58-6,41 (m, 2H); 6,35-6,14 (m, 2H); 6,09-5,98 (m, 1H); 5,55-5,43 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 5,05 (m, 1H); 5,00-4,93 (m, 1H); 4,87-4,79 (m, 1H); 4,67-4,56 (m, 1H); 3,98-3,87 (m, 1H); 3,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 3,61 (m, 2H); 3,55 (dd, J = 11,8, 1,9 Hz, 1H); 3,49-3,38 (m, 1H); 3,31-3,17 (m, 4H); 3,10 (m, 4H); 3,04 (s, 3H); 2,88-2,75 (m, 1H); 2,29-2,09 (m, 3H); 2,07-1,86 (m, 3H); 1,88-1,60 (m, 9H); 1,59-1,44 (m, 7H); 1,43-1,01 (m, 11H); 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 5H); 0,95-0,77 (m, 7H); 0,72 (m, 4H).

Compuesto intermedio 3:



Compuesto intermedio 3

- 30 El compuesto intermedio 1 (0,233 g; 0,259 mmol) se combinó con 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (0,424 g; 2,07 mmol) en diclorometano anhidro (2,6 ml). La mezcla de reacción se purgó al vacío una vez con nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de agua helada. Se añadió cloruro dimetilfosfínico sólido (0,145 g; 1,29 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 80 minutos.

La reacción se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se decantaron y se concentraron para dar un producto bruto de alquitrán incoloro (0,77 g).

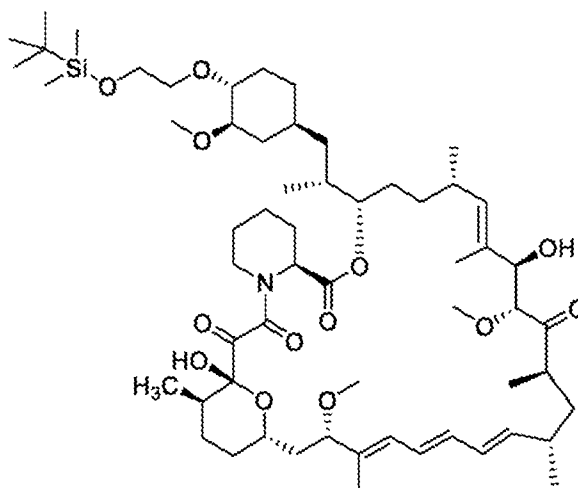
- 5 El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (elución en gradiente de acetona-heptano al 0 %-80 %, columna de sílice de 24 g, TLC en EtOAc-heptano al 80 %, visualización con UV). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para dar el compuesto intermedio 3 (0,09 g; 0,09 mmol, rendimiento del 34,4 %) como un sólido blanco.

Compuesto intermedio 3: ESIMS $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 993,7, ESIMS $[\text{MH}]^-$ 974,7.

HRMS: Calculado: 999,5812 (aducto de Na^+). Encontrado: 999,5807.

- 10 RMN ^1H (600 MHz, cloroformo- d) δ 6,47-6,26 (m, 2H); 6,22-6,08 (m, 1H); 6,02-5,83 (m, 1H); 5,54 (m, 1H); 5,35-5,26 (m, 1H); 5,21 (m, 1H); 4,85-4,76 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); 3,93-3,81 (m, 1H); 3,67 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 3,62 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H); 3,60-3,53 (m, 1H); 3,53-3,44 (m, 1H); 3,42-3,36 (m, 3H); 3,32 (m, 3H); 3,28-3,18 (m, 1H); 3,13 (m, 3H); 3,05 (m, 1H); 2,82 (m, 1H); 2,42-2,21 (m, 3H); 2,16-2,08 (m, 3H); 1,99 (m, 1H); 1,95-1,83 (m, 1H); 1,83-1,72 (m, 4H); 1,71-1,57 (m, 9H); 1,57-1,43 (m, 12H); 1,39 (m, 1H); 1,34-1,20 (m, 4H); 1,20-1,10 (m, 1H); 1,05 (m, 4H); 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H);
- 15 0,95 (dd, $J = 6,6$ Hz, 2,1 Hz; 3H); 0,92 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,91-0,84 (m, 4H); 0,77 (c, $J = 12,1$ Hz, 1H).

Compuesto intermedio 4:



Compuesto intermedio 4

- 20 Se disolvió 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etanol (0,471 g; 2,67 mmol) en tolueno anhidro (0,95 ml) en un vial de reacción. Se tapó el vial y luego se purgó al vacío con nitrógeno. Se añadió N, N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,490 ml; 2,81 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de agua helada. Se añadió anhídrido triflico (Tf_2O) (0,438 ml; 2,59 mmol) gota a gota a 0 °C durante un período de aproximadamente dos minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos.

- 25 Se sacó el vial del baño frío. Se añadió DIPEA (0,490 ml; 2,81 mmol) mediante una jeringa. Se abrió el vial y se añadió rápidamente el compuesto intermedio 1 sólido (0,600 g; 0,667 mmol) en una sola porción. Se volvió a tapar rápidamente el vial y se purgó la mezcla al vacío con nitrógeno. Se añadió tolueno (0,5 ml).

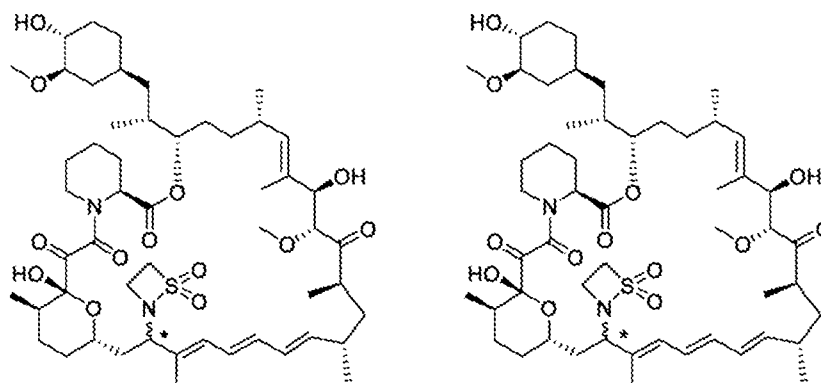
- 30 La reacción se agitó a 40 °C bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla enfriada rápidamente se extrajo con EtOAc cinco veces. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron al vacío a través de celite y se concentraron para proporcionar un producto bruto sólido blanco ceroso.

El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (el 0 %-35 % acetona-heptano, elución en gradiente, columna de sílice de 40 g, TLC en acetona-heptano al 35 %, visualización bajo UV) para dar el compuesto intermedio 4 deseado (0,245 g; 0,231 mmol, rendimiento del 34,7 %) como un vidrio que se usó inmediatamente «tal cual» en el siguiente paso.

- 35 Compuesto intermedio 4: ESIMS $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 1076,1; ESIMS $[\text{MH}]^-$ 1056,0.

Compuesto intermedio 5: C16-(1,1-dióxido-1,2-tiazetidín-2-il)-C32-deoxo-rapamicina (diastereómero 1)

Compuesto intermedio 6: C16-(1,1-dióxido-1,2-tiazetidín-2-il)-C32-deoxo-rapamicina (diastereómero 2)



Compuestos intermedios 5 y 6

* Estereoquímica absoluta en C16 indeterminada

- 5 A una solución del compuesto intermedio 1 (150 mg; 0,167 mmol) y 1,1-dióxido de 1,2-tiazetidina (891 mg; 0,833 mmol) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,5 ml; 0,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida. El producto bruto de la mezcla diastereomérica se separó por cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 0:100 a 100:0).

- 10 La purificación final del primer diastereómero eluyente mediante HPLC preparativa (método 2) produjo el compuesto intermedio 5 (18 mg, rendimiento del 10 %) como un sólido blanco.

Compuesto intermedio 5: ESIMS [M+NH₄]⁺ 992,6; [M+FA-H]⁻ 1019,6.

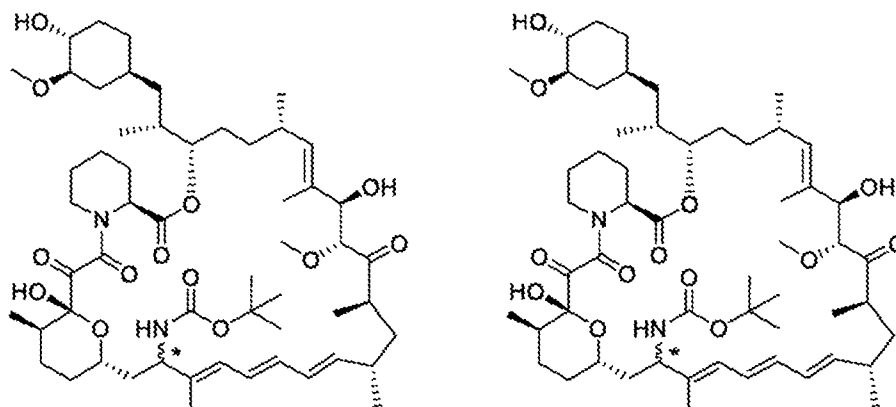
- 15 RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,39 (dd, J = 14,8 Hz; 9,8 Hz; 1H), 6,34 (dd, J = 14,8 Hz; 10,3 Hz; 1H), 6,18-6,10 (m, 1H), 6,02 (d, J = 10,3 Hz; 1,5 Hz; 1H); 5,66 (dd, J = 15,1 Hz; 8,6 Hz; 1H); 5,38 (s, 1H); 5,32 (dd, J = 6,4 Hz; 1,8 Hz; 1H); 5,23 (d, J = 9,6 Hz; 1H); 4,87-4,76 (m, 1H); 4,12-4,06 (m, 1H); 3,99 (ddd, J = 12,0 Hz; 8,2 Hz; 6,2 Hz; 1H); 3,92-3,86 (m, 1H); 3,84 (dd, J = 10,7 Hz; 4,4 Hz; 1H); 3,81-3,74 (m, 1H); 3,63-3,59 (m, 2H); 3,59 (d, J = 3,6 Hz; 1H); 3,46 (d, J = 7,6 Hz; 1H); 3,43 (s, 3H); 3,40-3,37 (m, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,04 (ddd, J = 8,2 Hz; 5,8 Hz; 3,8 Hz; 1H); 3,00-2,94 (m, 1H); 2,94-2,89 (m, 1H); 2,88-2,84 (m, 1H); 2,64 (d, J = 6,7 Hz; 1H); 2,47-2,38 (m, 1H); 2,36-2,27 (m, 2H); 2,21-2,12 (m, 1H); 2,03-1,97 (m, 1H); 1,95-1,77 (m, 7H); 1,76-1,67 (m, 5H); 1,65 (s, 3H); 1,60-1,50 (m, 6H); 1,47-1,39 (m, 2H); 1,38-1,27 (m, 4H); 1,25-1,10 (m, 3H); 1,08-1,04 (m, 1H); 1,03-1,01 (m, 3H); 1,00 (d, J = 1,4 Hz; 3H); 0,99-0,97 (m, 3H); 0,97 (d, J = 6,6 Hz; 3H); 0,93 (d, J = 6,8 Hz; 3H); 0,75-0,66 (m, 1H).

La purificación final del segundo diastereómero eluyente mediante cromatografía SFC (método 2) produjo el compuesto intermedio 6 (16 mg, rendimiento del 9,2 %) como un sólido blanco.

Compuesto intermedio 6: ESIMS [M+NH₄]⁺ 992,7; [M+FA-H]⁻ 1019,6.

- 25 RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,46 (dd, J = 14,2 Hz; 10,9 Hz; 1H); 6,22 (dd, J = 14,2 Hz; 10,6 Hz; 1H); 6,14 (dd, J = 14,5 Hz; 10,6 Hz; 1H); 6,00 (d, J = 10,9 Hz; 1H); 5,38 (dd, J = 14,5 Hz; 9,6 Hz; 1H); 5,27-5,19 (m, 1H); 5,12-5,05 (m, 1H); 4,66-4,59 (m, 1H); 4,59-4,53 (m, 1H); 4,25 (d, J = 1,8 Hz; 1H); 4,17-4,06 (m, 3H); 4,02 (ddd, J = 11,8 Hz; 8,0 Hz; 3,5 Hz; 1H); 3,66 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 3,60-3,52 (m, 2H); 3,43-3,34 (m, 4H); 3,28 (s, 3H); 3,17-3,07 (m, 1H); 3,03-2,95 (m, 1H); 2,95-2,89 (m, 1H); 2,84-2,73 (m, 1H); 2,65-2,62 (m, 1H); 2,35-2,26 (m, 1H); 2,27-2,21 (m, 1H); 2,21-2,12 (m, 3H); 2,12-2,05 (m, 1H); 2,02-1,98 (m, 1H); 1,97-1,95 (m, 3H); 1,91-1,83 (m, 1H); 1,82-1,70 (m, 3H); 1,70-1,51 (m, 10H); 1,50-1,17 (m, 10H); 1,11-1,06 (m, 1H); 1,06-1,02 (m, 6H); 1,01-0,96 (m, 1H); 0,93 (d, J = 6,8 Hz; 4H); 0,89 (d, J = 6,6 Hz; 3H); 0,86 (d, J = 6,8 Hz; 3H); 0,64 (c, J = 11,9 Hz; 1H).

Compuestos intermedios 7 y 8:



Compuestos intermedios 7 y 8

* Estereoquímica absoluta en C16 indeterminada

- 5 A una mezcla de compuesto intermedio 1 (500 mg; 0,555 mmol) y carbamato de terc-butilo (976 mg; 8,33 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (5,3 mg; 0,028 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción completa se separó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 0:100 a 25:75). El primer diastereómero aislado que eluyó proporcionó el compuesto intermedio 7 (105 mg, rendimiento del 15,4 %) como un sólido amarillo.

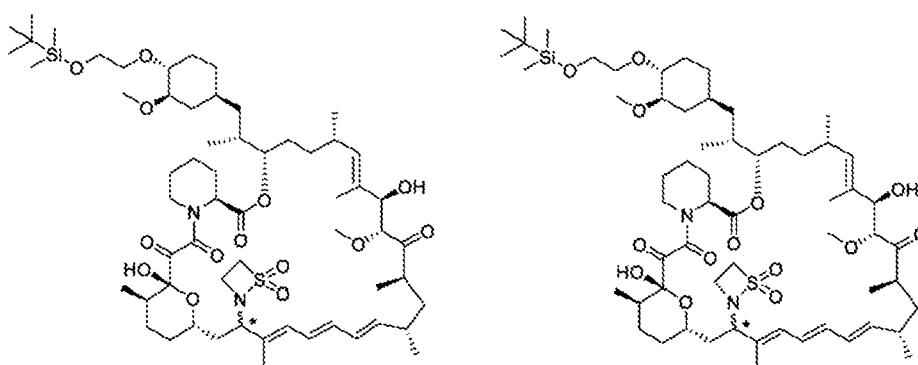
- 10 Compuesto intermedio 7: ESIMS $[M+Na]^+$ 1008,0; ESIMS $[MH]^-$ 984,0.

El segundo diastereómero eluyente aislado proporcionó el compuesto intermedio 8 (220 mg, rendimiento del 36,2 %) como un sólido amarillo.

Compuesto intermedio 8: ESIMS $[M+Na]^+$ 1008,1; ESIMS $[MH]^-$ 984,7.

HRMS: Calculado para $C_{55}H_{89}N_2O_{13}$ -985,6365. Encontrado-985,6379.

- 15 Compuesto intermedio 9 y compuesto intermedio 10:



Compuesto intermedio 9

Compuesto intermedio 10

* Estereoquímica absoluta de C16 indeterminada

- 20 A una solución del compuesto intermedio 4 (120 mg; 0,113 mmol) y 1,1-dióxido de 1,2-tiazetidina (121 mg; 1,13 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,57 ml; 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros. La mezcla diastereomérica se separó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 0:100 a 40:60).
- 25

El primer diastereómero eluyente se purificó mediante cromatografía SFC (método 2) para proporcionar el compuesto intermedio 9 (18,3 mg, rendimiento del 13,5 %) como un sólido blanco.

Compuesto intermedio 9: ESIMS $[M+NH_4]^+$ 1151,1; $[M+FA-H]^-$ 1178,2

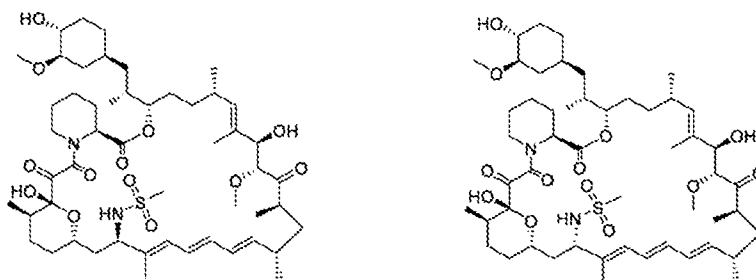
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6,57-6,37 (m, 2H); 6,32-6,12 (m, 2H); 6,04 (dd, J = 22,7 Hz; 10,9 Hz; 1H); 5,60-5,48 (m, 1H); 5,06 (d, J = 9,1 Hz; 1H); 4,98-4,91 (m, 1H); 4,90-4,83 (m, 1H); 4,68-4,59 (m, 1H); 4,17-3,99 (m, 3H); 3,92-3,86 (m, 1H); 3,69-3,61 (m, 3H); 3,59-3,49 (m, 3H); 3,49-3,41 (m, 1H); 3,34 (s, 3H); 3,28 (d, J = 8,9 Hz; 1H); 3,17-3,09 (m, 4H); 3,09-3,03 (m, 1H); 3,01-2,93 (m, 2H); 2,91-2,80 (m, 1H); 2,29-2,12 (m, 2H); 2,12-2,00 (m, 2H); 1,99-1,88 (m, 3H); 1,82 (s, 3H); 1,78-1,62 (m, 6H); 1,58-1,54 (m, 1H); 1,53-1,32 (m, 10H); 1,34-1,20 (m, 3H); 1,18-1,09 (m, 3H); 1,06-0,94 (m, 7H); 0,92-0,83 (m, 13H); 0,80 (d, J = 6,7 Hz; 3H); 0,77-0,68 (m, 4H); 0,68-0,59 (m, 1H); 0,03 (s, 6H).

El segundo diastereómero eluyente se purificó usando cromatografía SFC (método 2) para proporcionar el compuesto intermedio 10 (7,3 mg, rendimiento del 5,5 %) como un sólido blanco.

Compuesto intermedio 10: ESIMS $[M+NH_4]^+$ 1151,3; $[M+FA-H]^-$ 1178,4

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6,44 (dd, J = 13,9, 11,0 Hz; 1H); 6,26-6,12 (m, 2H); 6,10-6,05 (m, 1H); 5,98 (s, 1H); 5,52 (dd, J = 14,1 Hz; 9,4 Hz; 1H); 5,15-5,04 (m, 1H); 5,04-5,00 (m, 1H); 4,96 (d, J = 9,7 Hz; 1H); 4,67-4,57 (m, 1H); 4,20-4,00 (m, 4H); 3,98-3,89 (m, 1H); 3,65 (t, J = 5,2 Hz; 2H); 3,58-3,49 (m, 4H); 3,42-3,35 (m, 1H); 3,33 (s, 3H); 3,22-3,16 (m, 1H); 3,16-3,09 (m, 4H); 3,09-3,03 (m, 1H); 3,00-2,92 (m, 1H); 2,75-2,65 (m, 1H); 2,27-2,12 (m, 2H); 2,12-2,01 (m, 2H); 2,00-1,88 (m, 3H); 1,83 (s, 3H); 1,78-1,66 (m, 2H); 1,64-1,57 (m, (d, J = 6,7 Hz; 3H); 0,62 (c, J = 11,9 Hz; 1H); 0,03 (s, 6H).

Ejemplo 1. Síntesis del compuesto 1 y del compuesto 2



Compuesto 1

Compuesto 2

A una solución de Compuesto intermedio 1 (125 mg; 0,139 mmol) y metanosulfonamida (264 mg; 2,78 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,69 ml; 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros. La mezcla diastereomérica se separó mediante cromatografía HPLC preparativa de fase inversa (Método 1).

Se aisló el primer diastereómero que eluyó para proporcionar el Compuesto 1 (6,5 mg, rendimiento del 4,6 %) como un sólido blanco.

Compuesto 1: ESIMS $[MH]^-$ 961,6

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,30 (d, J = 7,9 Hz; 1H); 6,47 (s, 1H); 6,39 (dd, J = 13,7, 11,2 Hz; 1H); 6,22-6,08 (m, 2H); 6,05 (d, J = 11,0 Hz; 1H); 5,54 (dd, J = 14,2 Hz; 8,8 Hz; 1H); 5,07-4,98 (m, 3H); 4,69-4,62 (m, 1H); 4,59 (d, J = 4,6 Hz; 1H); 4,00-3,96 (m, 1H); 3,96-3,87 (m, 1H); 3,80-3,69 (m, 2H); 3,62 (d, J = 14,5 Hz; 1H); 3,31 (d, J = 1,7 Hz; 3H); 3,23-3,10 (m, 5H); 2,89 (s, 3H); 2,86-2,76 (m, 1H); 2,58-2,52 (m, 1H); 2,28-2,19 (m, 1H); 2,19-1,98 (m, 3H); 1,94-1,86 (m, 1H); 1,82-1,70 (m, 5H); 1,70-1,34 (m, 17H); 1,34-1,11 (m, 6H); 1,10-0,88 (m, 6H); 0,87-0,81 (m, 6H); 0,79 (d, J = 6,7 Hz; 3H); 0,75 (d, J = 6,6 Hz; 3H); 0,54 (c, J = 11,8 Hz; 1H).

El segundo diastereómero eluyente se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para proporcionar el Compuesto 2 (7,5 mg, rendimiento del 5,3 %) como un sólido blanco.

Compuesto 2: ESIMS $[MH]^-$ 961,7

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,49 (d, J = 9,3 Hz; 1H); 6,60 (s, 1H); 6,44 (dd, J = 14,3 Hz; 11,0 Hz; 1H); 6,31-6,11 (m, 2H); 5,98 (d, J = 11,0 Hz; 1H); 5,51 (dd, J = 14,5 Hz; 9,5 Hz; 1H); 5,05 (s, 1H); 4,99-4,92 (m, 1H); 4,87-4,77 (m, 1H); 4,66-4,53 (m, 2H); 3,95-3,85 (m, 2H); 3,77-3,68 (m, 1H); 3,68-3,57 (m, 1H); 3,49-3,39 (m, 1H); 3,39-3,28 (m, 3H); 3,26-3,14 (m, 2H); 3,12 (s, 3H); 2,91-2,78 (m, 2H); 2,71 (s, 3H); 2,22 (s, 1H); 2,17-1,83 (m, 6H); 1,81 (s, 3H); 1,79-1,57 (m, 5H); 1,56-1,08 (m, 17H); 1,06-0,89 (m, 8H); 0,86 (d, J = 6,6 Hz; 4H); 0,79 (d, J = 6,7 Hz; 3H); 0,74 (d, J = 6,7 Hz;

3H); 0,65-0,54 (m, 2H).

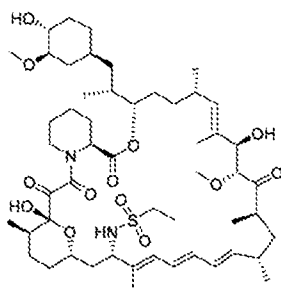
La configuración absoluta del sustituyente C16 en el compuesto 2 se determinó mediante cocristalización cristalográfica de rayos X con FKBP12. [Véase Stuart L. Schrieber y Jon Clardy, et al., Atomic Structure of the Rapamycin Humano Immunophilin FKBP-12 Complex, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 7433-7434.] La estructura cristalina se representa en la Figura 1.

La proteína FKBP12(1-108) pura se concentró a 9 mg/ml en Tris 50 mM, pH 8,0; NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, TCEP 1 mM. El complejo para la cocristalización se preparó mezclando la proteína con 3 mM de compuesto (de una solución madre 50 mM preparada en 90 % de DMSO, 10 % de D₂O). El complejo se incubó durante dos horas a 4 °C y luego se centrifugó a 1047 rad/s (10 000 rpm) durante 2 minutos para eliminar cualquier posible sedimento antes de la cristalización. Los cocristales se obtuvieron a 20 °C y mediante difusión de vapor en gotas asentadas usando un cribado de matriz de microsemillas [Allan D'Arcy et al., An automated microseed matrix-screening method for protein crystallization, *Acta Cryst.*, (2007) D63, 550-554.] Las gotas estaban compuestas por 200 nl de solución de proteína, 160 nl de solución de pocillo y 40 nl de material de siembra. Los cristales aparecieron en unos pocos días en la condición A1 del cribado de «sulfato de amonio» disponible comercialmente de Qiagen. La solución de reserva consistía en sulfato de amonio 2,2 M. Los cristales se crioprotegieron en una solución de reserva suplementada con el 20 % de etilenglicol y se congelaron ultrarrápidamente en nitrógeno líquido. Los datos se recopilaron en la Swiss Light Source Facility (SLS, Villigen, Suiza) en la línea de luz X10SA.

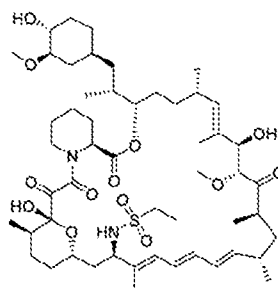
Los datos se procesaron con XDS (Kabsch, W. (2010), XDS. *Acta Cryst. D*, 66: 125-132). Las estructuras se determinaron por reemplazo molecular (Collaborative Computational Project, número 4 (1994). *Acta Cryst.* D50, 760-763) usando estructuras de rayos X FKBP12 previas como modelo de búsqueda. Se usaron los programas REFMAC (Murshudov G. N., Skubák P., Lebedev AA., et al., REFMAC5 para el refinamiento de estructuras cristalinas macromoleculares. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. 2011;67(Pt 4):355-367) y COOT (Emsley P., Lohkamp B., Scott W. G., Cowtan K. Características y desarrollo de Coot, *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. 2010;66(Pt 4):486-501) para el refinamiento y la (re)construcción del modelo.

Según la estructura del cocristal de rayos X, el sustituyente C16 del compuesto 2 se encuentra en la configuración (S). La estructura cristalina se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 2. Compuesto 3 y compuesto 4



Compuesto 3



Compuesto 4

A una solución de Compuesto intermedio 1 (120 mg; 0,133 mmol) y etanosulfonamida (218 mg; 2,00 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,67 ml; 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 minutos. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros. La mezcla diastereomérica se separó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 0:100 a 50:50).

El primer diastereómero que eluyó se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para obtener el Compuesto 3 (13,4 mg, rendimiento del 10,1 %) como un sólido blanco.

Compuesto 3: ESIMS [M+NH₄]⁺ 994,7; [M+FA-H]⁻ 1021,7

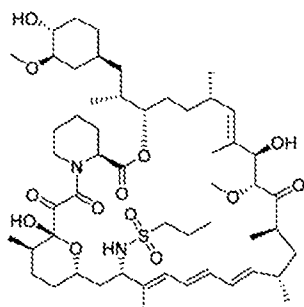
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,43 (dd, J = 14,2 Hz; 11,0 Hz; 1H); 6,24 (dd, J = 14,2 Hz; 10,6 Hz, 1H); 6,17 (dd, J = 14,2 Hz; 10,7 Hz, 1H); 5,96 (d, J = 10,9 Hz; 1,6 Hz, 1H); 5,50 (dd, J = 14,4 Hz; 9,6 Hz; 1H); 5,04 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 4,96-4,89 (m, 1H); 4,87-4,78 (m, 1H); 4,69-4,54 (m, 2H); 4,00-3,91 (m, 1H); 3,88 (dd, J = 9,3 Hz; 4,7 Hz, 1H); 3,76-3,67 (m, 1H); 3,67-3,58 (m, 1H); 3,50-3,40 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,25-3,15 (m, 2H); 3,12 (s, 3H); 2,92-2,79 (m, 3H); 2,77-2,65 (m, 1H); 2,29-2,17 (m, 1H); 2,17-2,10 (m, 1H); 2,10-1,98 (m, 2H); 1,97-1,86 (m, 3H); 1,82 (s, 3H); 1,80-1,76 (m, 1H); 1,74-1,68 (m, 2H); 1,67-1,60 (m, 2H); 1,55-1,49 (m, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,46-1,33 (m, 4H); 1,32-1,24 (m, 1H); 1,22-1,11 (m, 6H); 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 1,07-1,01 (m, 1H); 1,01-0,94 (m, 7H); 0,89-0,82 (m, 4H); 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 0,70-0,63 (m, 1H); 0,63-0,54 (m, 1H).

El segundo diastereómero eluyente se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para proporcionar el Compuesto 4 (28,6 mg, rendimiento del 21,5 %) como un sólido blanco.

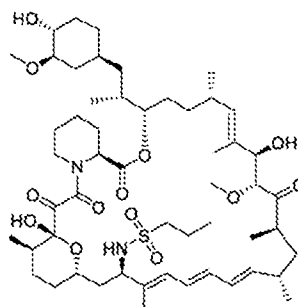
Compuesto 4: ESIMS $[M+NH_4]^+$ 994,8; $[MH]^-$ 976,0

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,41-6,34 (m, 1H), 6,19-6,10 (m, 2H), 6,10-6,04 (m, 1H), 5,54 (dd, $J = 14,2$ Hz; 8,9 Hz, 1H), 5,06-5,00 (m, 3H), 4,66 (ddd, $J = 9,4$ Hz; 6,0 Hz; 2,5 Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,75 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,62 (dd, $J = 9,9$ Hz; 6,3 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,23-3,10 (m, 5H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,82 (ddd, $J = 11,0$ Hz; 8,7 Hz; 4,3 Hz, 1H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 5H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 4H), 1,56-1,50 (m, 6H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 3H), 1,30-1,23 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 7H), 1,11-1,01 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,96-0,87 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 7H), 0,79 (d, $J = 6$, Hz, 3H), 0,75 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,54 (c, $J = 11,8$ Hz, 1H).

Ejemplo 3. Síntesis del compuesto 5 y del compuesto 6



Compuesto 5



Compuesto 6

15 A una solución de Compuesto intermedio 1 (120 mg; 0,133 mmol) y propano-1-sulfonamida (328 mg; 2,67 mmol) en DCM (7 ml) se añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,67 ml; 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros. La mezcla diastereomérica se separó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 100:0 a 50:50).

20 El primer diastereómero que eluyó se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 0:100 a 40:60) seguida de HPLC preparativa de fase inversa (método 2) para obtener el Compuesto 5 (2,5 mg; rendimiento del 1,8 %) como un sólido blanco.

Compuesto 5: ESIMS $[M+NH_4]^+$ 1008,8; $[M+FA-H]^-$ 1035,8

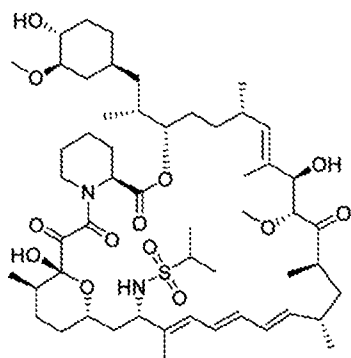
25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,53 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,43 (dd, $J = 14,2$ Hz; 11,0 Hz, 1H), 6,25 (dd, $J = 14,2$ Hz; 10,5 Hz, 1H), 6,18 (dd, $J = 14,4$ Hz; 10,6 Hz, 1H), 6,01-5,92 (m, 1H), 5,50 (dd, $J = 14,5$ Hz; 9,6 Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,66-4,53 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,87 (dd, $J = 9,3$, 4,6 Hz, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,89-2,78 (m, 3H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,78-1,69 (m, 3H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,45-1,35 (m, 3H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,23-1,09 (m, 6H), 1,07-1,01 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 3,3$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 3,4$ Hz, 3H), 0,89-0,84 (m, 7H), 0,79 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,74 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,70-0,65 (m, 1H), 0,64-0,54 (m, 1H).

El segundo diastereómero eluyente se purificó usando cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18; MeCN/agua 10:90 a 100:0) para proporcionar el Compuesto 6 (3 mg, rendimiento del 2,2 %) como un sólido blanco.

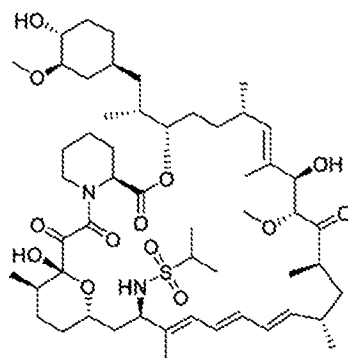
35 Compuesto 6: ESIMS $[M+NH_4]^+$ 1008,8; $[M+FA-H]^-$ 1035,8

40 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,53-7,06 (m, 1H), 6,51-6,30 (m, 2H), 6,19-6,09 (m, 2H), 6,06 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,53 (dd, $J = 14,3$ Hz; 8,7 Hz, 1H), 5,15-4,95 (m, 3H), 4,66 (td, $J = 7,5$ Hz; 6,0 Hz; 2,4 Hz, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,77 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,24-3,09 (m, 5H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,57-2,43 (m, 1H), 2,35-2,21 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 5H), 1,70-1,56 (m, 8H), 1,56-1,48 (m, 6H), 1,48-1,32 (m, 4H), 1,32-1,09 (m, 6H), 1,08-1,00 (m, 1H), 1,00-0,92 (m, 6H), 0,92-0,86 (m, 3H), 0,86-0,80 (m, 6H), 0,78 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,53 (c, $J = 11,8$ Hz, 1H).

Ejemplo 4. Síntesis del compuesto 7 y del compuesto 8



Compuesto 7



Compuesto 8

A una solución de Compuesto intermedio 1 (120 mg; 0,133 mmol) y propano-2-sulfonamida (164 mg; 1,33 mmol) en DCM (6 ml) se añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,67 ml; 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros. La mezcla diastereomérica se separó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 0:100 a 40:60).

El primer diastereómero eluyente se purificó mediante cromatografía SFC (método 1) para obtener el Compuesto 7 (9,1 mg, rendimiento del 6,7 %) como un sólido blanco.

Compuesto 7: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1008,8; [M+FA-H]⁺ 1035,9

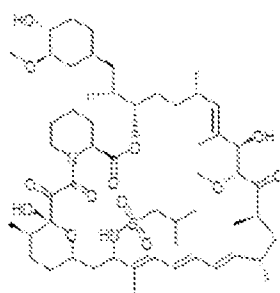
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,47 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,42 (dd, J = 14,0 Hz; 11,0 Hz, 1H), 6,29-6,19 (m, 1H), 6,16 (dd, J = 13,7 Hz; 10,1 Hz, 1H), 5,97-5,89 (m, 1H), 5,49 (dd, J = 14,2 Hz; 9,6 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,87-4,77 (m, 1H), 4,66-4,55 (m, 2H), 4,03-3,90 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 9,2, 4,6 Hz, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,94-2,76 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,17-2,00 (m, 3H), 2,00-1,87 (m, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 3H), 1,59-1,45 (m, 6H), 1,45-1,34 (m, 3H), 1,34-1,22 (m, 2H), 1,22-1,14 (m, 7H), 1,15-1,12 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,07-0,99 (m, 2H), 1,00-0,93 (m, 6H), 0,89-0,82 (m, 4H), 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,72-0,64 (m, 1H), 0,64-0,52 (m, 1H).

El segundo diastereómero eluyente se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para proporcionar el Compuesto 8 (19,8 mg, rendimiento del 14,5 %) como un sólido blanco.

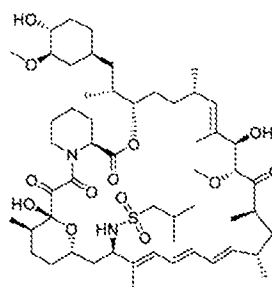
Compuesto 8: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1008,7; [MH]⁻ 989,7

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,43-6,37 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,18-6,04 (m, 3H), 5,54 (dd, J = 14,0, 8,9 Hz, 1H), 5,08-4,98 (m, 3H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,21-3,09 (m, 6H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 5H), 1,68-1,56 (m, 4H), 1,56-1,49 (m, 6H), 1,49-1,32 (m, 6H), 1,32-1,25 (m, 1H), 1,25-1,10 (m, 11H), 1,09-1,01 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 7H), 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,53 (c, J = 11,8 Hz, 1H).

Ejemplo 5. Síntesis del compuesto 9 y del compuesto 10



Compuesto 9



Compuesto 10

A una solución del compuesto intermedio 1 (120 mg; 0,133 mmol) y 2-metilpropano-1-sulfonamida (274 mg; 2,00 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,67 ml; 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros. La mezcla diastereomérica se separó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 0:100 a 50:50).

El primer diastereómero que eluyó se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para obtener el Compuesto 9 (13,9 mg, rendimiento del 10,2 %) como un sólido blanco.

Compuesto 9: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1022,8; [MH]⁻ 1003,8

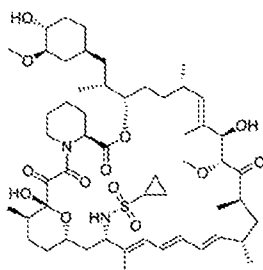
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,43 (dd, J = 14,2 Hz; 11,0 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 14,3 Hz; 10,6 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 14,4 Hz; 10,5 Hz, 1H), 6,01-5,91 (m, 1H), 5,50 (dd, J = 14,4 Hz; 9,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,67-4,54 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,78-1,59 (m, 5H), 1,58-1,50 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,45-1,35 (m, 3H), 1,35-1,24 (m, 2H), 1,23-1,08 (m, 6H), 1,05-1,00 (m, 2H), 1,00-0,96 (m, 9H), 0,91-0,87 (m, 4H), 0,85 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,76 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,70-0,63 (m, 1H), 0,63-0,54 (m, 1H).

El segundo diastereómero eluyente se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para proporcionar el Compuesto 10 (24,6 mg, rendimiento del 18,0 %) como un sólido blanco.

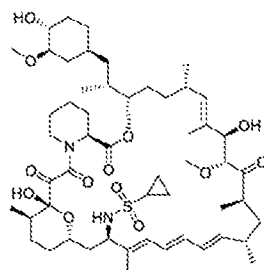
Compuesto 10: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1022,9; [MH]⁻ 1004,0

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,47-6,33 (m, 2H), 6,20-6,10 (m, 2H), 6,09-6,03 (m, 1H), 5,53 (dd, J = 14,2 Hz; 8,8 Hz, 1H), 5,10-4,97 (m, 3H), 4,73-4,62 (m, 1H), 4,59 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,22-3,09 (m, 5H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,56-2,42 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 5H), 1,68-1,56 (m, 5H), 1,56-1,50 (m, 5H), 1,50-1,43 (m, 3H), 1,43-1,33 (m, 3H), 1,31-1,11 (m, 6H), 1,09-0,95 (m, 10H), 0,95-0,87 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 7H), 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,53 (c, J = 11,8 Hz, 1H).

Ejemplo 6. Síntesis del compuesto 11 y del compuesto 12



Compuesto 11



Compuesto 12

A una solución de Compuesto intermedio 1 (120 mg; 0,133 mmol) y ciclopropanosulfonamida (323 mg; 2,67 mmol) en DCM (7 ml) se añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,67 ml; 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros. La mezcla diastereomérica se separó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 0:100 a 100:0).

El primer diastereómero que eluyó se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para proporcionar el Compuesto 11 (4,4 mg, rendimiento del 3,2 %) como un sólido blanco.

Compuesto 11: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1006,7; [M+FA-H]⁻ 1033,7

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,43 (dd, J = 14,1 Hz; 11,0 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 14,2 Hz; 10,5 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 14,4 Hz; 10,8 Hz, 1H), 6,00-5,91 (m, 1H), 5,50 (dd, J = 14,3 Hz; 9,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,69-4,54 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,91-2,78 (m, 2H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,46-1,27 (m, 5H), 1,24-1,09 (m, 6H), 1,09-1,00 (m, 2H), 1,00-0,94 (m, 6H), 0,89-0,85 (m, 4H), 0,85-0,81 (m, 4H), 0,79 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,74 (d,

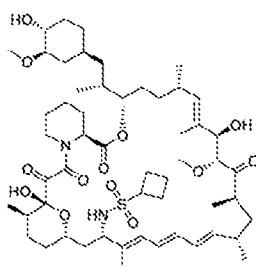
J = 6,7 Hz, 3H), 0,73-0,66 (m, 1H), 0,60 (c, J = 11,8 Hz, 1H).

El segundo diastereómero eluyente se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para proporcionar el Compuesto 12 (16,7 mg, rendimiento del 12,4 %) como un sólido blanco.

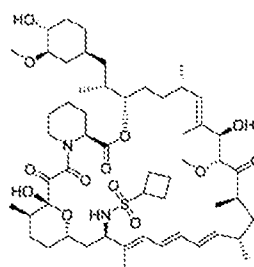
Compuesto 12: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1006,4 [MH]⁻ 987,5

- 5 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,47-6,37 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,20-6,09 (m, 2H), 6,05 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 14,3 Hz; 8,7 Hz, 1H), 5,10-4,96 (m, 3H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,71 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 4H), 2,82 (ddd, J = 11,0 Hz; 8,7 Hz; 4,3 Hz, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 5H), 1,69-1,57 (m, 5H), 1,57-1,50 (m, 7H), 1,50-1,44 (m, 2H), 1,44-1,33 (m, 2H), 1,32-1,12 (m, 6H), 1,12-1,01 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,94-0,88 (m, 6H), 0,88-0,82 (m, 7H), 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,54 (c, J = 11,8 Hz, 1H).
- 10

Ejemplo 7. Síntesis del compuesto 13 y del compuesto 14



Compuesto 13



Compuesto 14

- 15 A una solución de Compuesto intermedio 1 (120 mg; 0,133 mmol) y ciclobutanosulfonamida (270 mg; 2,00 mmol) en DCM (7 ml) se añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,67 ml; 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante once minutos. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros. La mezcla diastereomérica se separó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 0:100 a 80:20).
- 20 El primer diastereómero que eluyó se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para obtener el Compuesto 13 (12,3 mg, rendimiento del 9,19 %) como un sólido blanco.

Compuesto 13: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1020,8; [M+FA-H]⁻ 1047,9

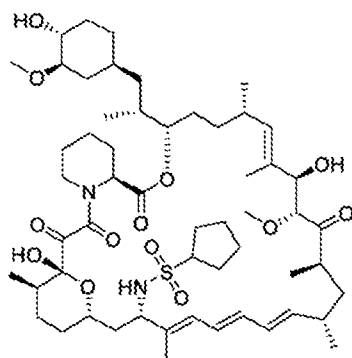
- 25 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,46 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,43 (dd, J = 13,9 Hz; 11,0 Hz, 1H), 6,29-6,21 (m, 1H), 6,21-6,13 (m, 1H), 5,92 (dd, J = 11,0 Hz; 1,5 Hz, 1H), 5,50 (dd, J = 14,2 Hz; 9,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,65-4,56 (m, 2H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 3H), 2,17-2,09 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 3H), 1,96-1,87 (m, 3H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 5H), 1,69-1,59 (m, 3H), 1,57-1,50 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,45-1,35 (m, 3H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,22-1,08 (m, 6H), 1,07-1,00 (m, 1H), 1,00-0,93 (m, 7H), 0,89-0,82 (m, 4H), 0,78 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,71-0,63 (m, 1H), 0,63-0,54 (m, 1H).
- 30

El segundo diastereómero eluyente se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para proporcionar el Compuesto 14 (26,6 mg, rendimiento del 19,5 %) como un sólido blanco.

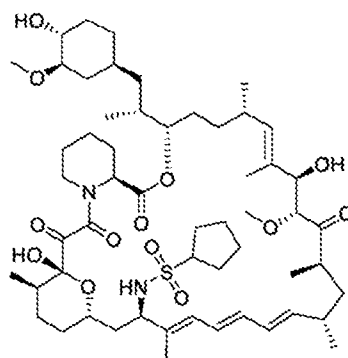
Compuesto 14: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1020,9; [MH]⁻ 1002,0

- 35 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,44-6,34 (m, 1H), 6,17-6,09 (m, 2H), 6,04 (dd, J = 11,1 Hz; 1,6 Hz, 1H), 5,58-5,47 (m, 1H), 5,07-4,98 (m, 3H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,20-3,09 (m, 5H), 2,81 (ddd, J = 11,2 Hz; 8,6 Hz; 4,3 Hz, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 6H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 3H), 1,77-1,70 (m, 5H), 1,64-1,58 (m, 5H), 1,58-1,53 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,49-1,43 (m, 1,43-1,33 (m, 3H), 1,33-1,23 (m, 1H), 1,23-1,11 (m, 5H), 1,09-1,01 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 7H), 0,80-0,74 (m, 6H), 0,53 (c, J = 11,8 Hz, 1H).
- 40

Ejemplo 8. Síntesis del compuesto 15 y del compuesto 16



Compuesto 15



Compuesto 16

A una solución de Compuesto intermedio 1 (120 mg; 0,133 mmol) y ciclopentanosulfonamida (298 mg; 2,00 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,67 ml; 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante once minutos. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros. La mezcla diastereomérica se separó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 0:100 a 50:50).

El primer diastereómero que eluyó se purificó mediante cromatografía SFC (método 1) seguida de HPLC preparativa (método 2) para obtener el Compuesto 15 (4,8 mg, rendimiento del 3,4 %) como un sólido blanco.

Compuesto 15: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1034,9; [MH]⁻ 1015,9

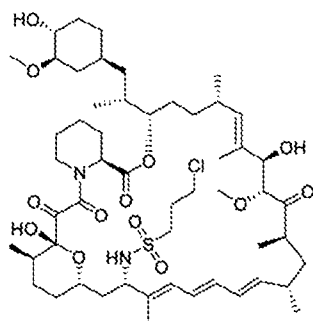
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,43 (dd, J = 14,1 Hz; 11,0 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 14,3 Hz; 10,7 Hz, 1H), 6,20-6,11 (m, 1H), 5,95 (dd, J = 10,9 Hz; 1,6 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 14,2 Hz; 9,6 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,97-4,89 (m, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,71-4,51 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,24-3,20 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 3H), 1,85-1,78 (m, 7H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 6H), 1,53-1,46 (m, 8H), 1,44-1,36 (m, 3H), 1,34-1,26 (m, 2H), 1,22-1,09 (m, 6H), 1,02-0,93 (m, 8H), 0,88-0,83 (m, 4H), 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,70-0,63 (m, 1H), 0,63-0,53 (m, 1H).

El segundo diastereómero eluyente se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para obtener el Compuesto 16 (22,8 mg, rendimiento del 16,3 %) como un sólido blanco.

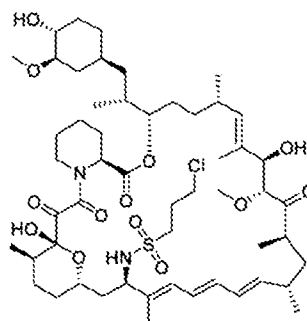
Compuesto 16: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1034,5; [MH]⁻ 1015,5

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,53-7,11 (m, 1H), 6,47-6,30 (m, 2H), 6,19-6,09 (m, 2H), 6,09-6,02 (m, 1H), 5,53 (dd, J = 14,1 Hz; 8,9 Hz, 1H), 5,18-4,90 (m, 3H), 4,66 (ddd, J = 9,5 Hz; 6,2 Hz; 2,5 Hz, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,79 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 5H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 5H), 1,79-1,69 (m, 5H), 1,69-1,61 (m, 5H), 1,60-1,53 (m, 7H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 3H), 1,31-1,27 (m, 1H), 1,24-1,13 (m, 5H), 1,09-1,01 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,94-0,87 (m, 3H), 0,86-0,80 (m, 6H), 0,78 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,53 (c, J = 11,9 Hz, 1H).

Ejemplo 9. Síntesis del compuesto 17 y del compuesto 18



Compuesto 17



Compuesto 18

A una solución de Compuesto intermedio 1 (100 mg; 0,111 mmol) y 3-cloropropano-1-sulfonamida (263 mg; 1,67 mmol) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,56 ml; 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante diez minutos. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros. La mezcla diastereomérica se separó por cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 0:100 a 40:60).

El primer diastereómero que eluyó se purificó usando cromatografía SFC (Método 1) para obtener el Compuesto 17 (8,0 mg, rendimiento del 6,8 %) como un sólido blanco.

Compuesto 17: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1042,4; [MH]⁻ 1023,3

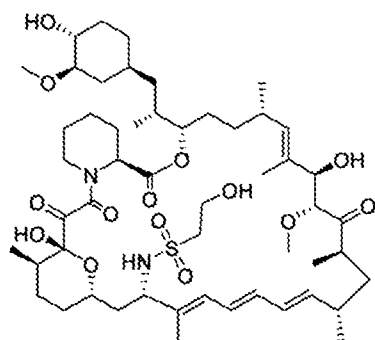
- 10 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,41 (dd, J = 14,1 Hz; 11,0 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 14,1 Hz; 10,5 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 14,4 Hz; 10,5 Hz, 1H), 6,03-5,91 (m, 1H), 5,49 (dd, J = 14,4 Hz; 9,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,68-4,55 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 9,2, 3,8 Hz, 1H), 3,77-3,56 (m, 4H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,25-3,16 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 4H), 1,96-1,87 (m, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,78-1,60 (m, 5H), 1,55-1,45 (m, 6H), 1,44-1,34 (m, 4H), 1,32-1,25 (m, 1H), 1,23-1,08 (m, 6H), 1,04-0,94 (m, 8H), 0,88-0,82 (m, 4H), 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 0,63-0,51 (m, 1H).

El segundo diastereómero eluyente se purificó usando cromatografía SFC (Método 1) para obtener el Compuesto 18 (15,0 mg, rendimiento del 12,9 %) como un sólido blanco.

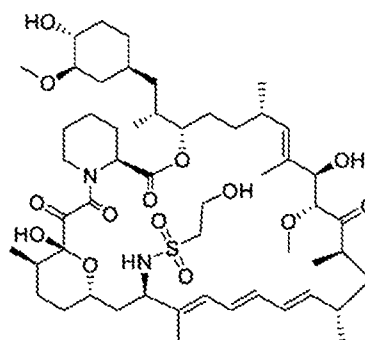
Compuesto 18: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1042,4; [MH]⁻ 1023,4

- 20 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,43-6,35 (m, 1H), 6,20-6,10 (m, 2H), 6,09-6,03 (m, 1H), 5,53 (dd, J = 14,2 Hz; 8,9 Hz, 1H), 5,09-4,97 (m, 3H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 4H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,20-3,11 (m, 6H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 11,1 Hz; 8,6 Hz; 4,3 Hz, 1H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 5H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 5H), 1,69-1,34 (m, 16H), 1,33-1,10 (m, 6H), 1,09-1,02 (m, 1H), 1,00-0,97 (m, 3H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 7H), 0,79 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,54 (c, J = 11,9 Hz, 1H).

Ejemplo 10. Síntesis del compuesto 19 y del compuesto 20



Compuesto 19



Compuesto 20

- 30 A una solución de Compuesto intermedio 1 (100 mg; 0,111 mmol) y 2-hidroxietanosulfonamida (139 mg; 1,11 mmol) en DCM (7 ml) se añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,55 ml; 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros. La mezcla diastereomérica se separó por cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 0:100 a 70:30).

- 35 El primer diastereómero que eluyó se purificó mediante cromatografía SFC (método 1) para proporcionar el Compuesto 19 (2,2 mg, rendimiento del 1,8 %) como un sólido blanco.

Compuesto 19: ESIMS [MH]⁻ 991,9

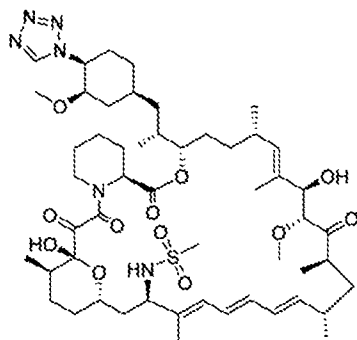
- 40 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,44 (dd, J = 14,0 Hz; 10,9 Hz, 1H), 6,29-6,13 (m, 2H), 5,96 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,50 (dd, J = 14,2 Hz; 9,6 Hz, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,82 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H), 3,97-3,84 (m, 2H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 3H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,39-3,26 (m, 3H), 3,24-3,13 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,05-2,79 (m, 4H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,18-1,99 (m, 3H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,79-1,58 (m, 5H), 1,57-1,08 (m, 17H), 1,06-0,89 (m, 8H), 0,89-0,82 (m, 4H), 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,70-0,53 (m, 2H).

El segundo diastereómero eluyente se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para proporcionar el Compuesto 20 (9,0 mg, rendimiento del 7,8 %) como un sólido blanco.

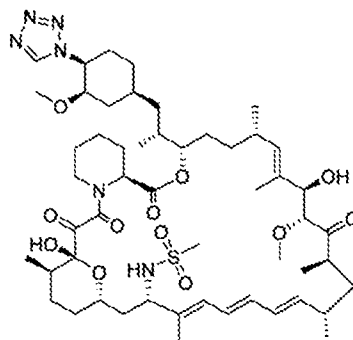
Compuesto 20: ESIMS [MH]⁻ 991,9

5 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,50-6,32 (m, 2H), 6,21-6,08 (m, 2H), 6,08-6,03 (m, 1H), 5,56 (dd, J = 14,1 Hz; 8,7 Hz, 1H), 5,06-4,99 (m, 3H), 4,85 (s, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,81-3,67 (m, 4H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,37-3,25 (m, 3H), 3,20-3,09 (m, 7H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,19-1,96 (m, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 5H), 1,69-1,35 (m, 16H), 1,33-1,11 (m, 6H), 1,11-0,96 (m, 4H), 0,95-0,81 (m, 9H), 0,79 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,54 (c, J = 11,8 Hz, 1H).

Ejemplo 11. Síntesis del compuesto 21 y del compuesto 22



Compuesto 21



Compuesto 22

10
15 A una solución de Compuesto intermedio 2 (100 mg; 0,105 mmol) y metanosulfonamida (100 mg; 1,05 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió cloruro de cinc (II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,53 ml; 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros. La mezcla diastereomérica se separó mediante cromatografía HPLC preparativa de fase inversa. (Método 1)

El primer diastereómero que eluyó se purificó utilizando cromatografía SFC (método 1) para proporcionar el Compuesto 21 (4,5 mg, rendimiento del 4,0 %) como un sólido blanco.

Compuesto 21: ESIMS [MH]⁻ 1014,0

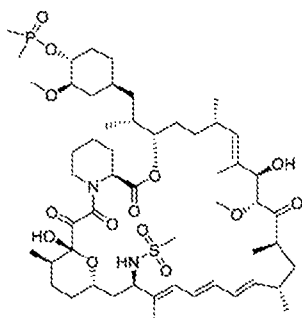
20 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,28 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,58-6,34 (m, 2H), 6,26-6,08 (m, 2H), 6,09-6,00 (m, 1H), 5,53 (dd, J = 14,1 Hz; 8,8 Hz, 1H), 5,24-5,12 (m, 1H), 5,09-4,97 (m, 3H), 4,76-4,64 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,67 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,45-3,17 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,30-2,08 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,83-1,34 (m, 22H), 1,33-1,14 (m, 5H), 1,12-0,79 (m, 16H), 0,69 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

25 El segundo diastereómero eluyente se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para obtener el Compuesto 22 (5,5 mg, rendimiento del 4,8 %) como un sólido blanco.

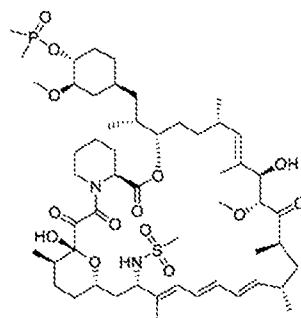
Compuesto 22: ESIMS [MH]⁻ 1014,1

30 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,32 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,72-6,38 (m, 2H), 6,33-6,12 (m, 2H), 5,98 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,50 (dd, J = 14,2 Hz; 9,6 Hz, 1H), 5,26-5,15 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,83 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 3,97-3,80 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,30-1,85 (m, 7H), 1,80 (s, 3H), 1,77-1,61 (m, 5H), 1,61-1,35 (m, 13H), 1,33-0,89 (m, 14H), 0,86 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,77-0,55 (m, 4H).

Ejemplo 12. Síntesis del compuesto 23 y del compuesto 24



Compuesto 23



Compuesto 24

A una solución del Compuesto intermedio 3 (100 mg; 0,102 mmol) y metanosulfonamida (97 mg; 1,0 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,51 ml; 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros. La mezcla diastereomérica se separó mediante cromatografía HPLC preparativa de fase inversa (método 1).

Se aisló el primer diastereómero que eluyó para obtener el Compuesto 23 (5,6 mg, rendimiento del 4,6 %) como un sólido blanco.

Compuesto 23: ESIMS [MH]⁻ 1037,4

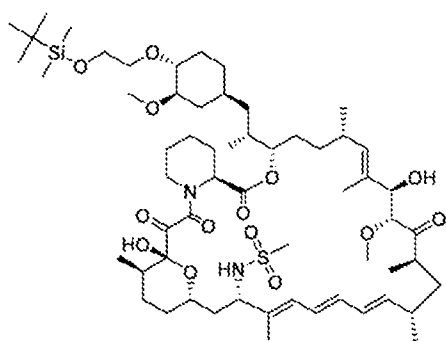
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,46-6,33 (m, 1H), 6,23-6,08 (m, 2H), 6,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 14,2, 8,8 Hz, 1H), 5,11-4,97 (m, 3H), 4,73-4,62 (m, 1H), 4,06-3,84 (m, 3H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 3H), 3,21-3,11 (m, 4H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,30-1,86 (m, 6H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,66-1,46 (m, 14H), 1,46-1,11 (m, 14H), 1,10-0,87 (m, 7H), 0,88-0,82 (m, 6H), 0,79 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,69-0,52 (m, 1H).

El segundo diastereómero eluyente se purificó mediante cromatografía SFC (método 1), seguido de cromatografía HPLC preparativa de fase inversa (método 3) para obtener el Compuesto 24 (5,3 mg, rendimiento del 4,7 %) como un sólido blanco.

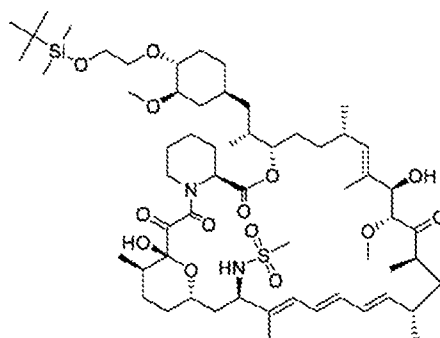
Compuesto 24: ESIMS [MH]⁻ 1037,9

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,49 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,45 (dd, J = 14,1 Hz; 11,1 Hz; 1H), 6,31-6,11 (m, 2H), 5,98 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,50 (dd, J = 14,3 Hz; 9,6 Hz; 1H), 5,06 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 4,82 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,06-3,80 (m, 3H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,91-2,77 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,30-1,84 (m, 8H), 1,81 (s, 3H), 1,78-1,59 (m, 4H), 1,58-1,27 (m, 19H), 1,26-1,09 (m, 4H), 1,08-0,90 (m, 10H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,76-0,60 (m, 4H).

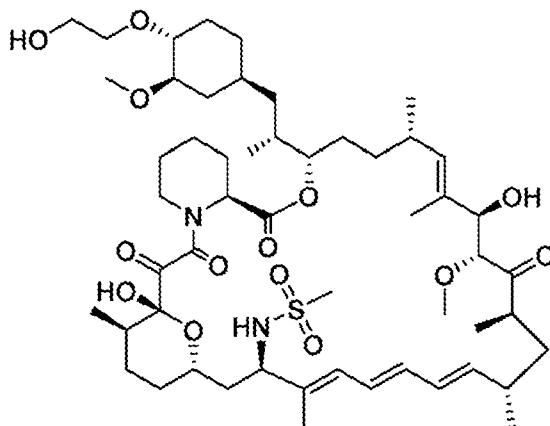
Ejemplo 13. Síntesis del compuesto intermedio 4-A, el compuesto intermedio 4-B y el compuesto 25



Compuesto intermedio 4A



Compuesto intermedio 4B



Compuesto 25

A una solución del Compuesto intermedio 4 (100 mg; 0,094 mmol) y metanosulfonamida (180 mg; 1,88 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,47 ml; 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; ciclohexano/EtOAc 100:0 a 0:100).

El primer pico de elución, que contenía una mezcla de diastereómeros, se separó mediante cromatografía SFC (método 1) para obtener el compuesto intermedio 4-A (6,0 mg, rendimiento del 5,4 %) como un sólido blanco.

Compuesto intermedio 4-A: ESIMS [MH]⁻ 1119,9

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,49 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,43 (dd, J = 14,4 Hz; 11,1 Hz; 1H), 6,30-6,11 (m, 2H), 5,98 (d, J = 11,2 Hz; 1,5 Hz; 1H), 5,51 (dd, J = 14,6 Hz; 9,5 Hz; 1H), 5,05 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 3,99-3,80 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 3H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,16-3,05 (m, 4H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,17-1,84 (m, 7H), 1,81 (s, 3H), 1,77-1,59 (m, 3H), 1,59-1,45 (m, 6H), 1,44-1,08 (m, 12H), 1,07-0,91 (m, 8H), 0,90-0,81 (m, 14H), 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,70-0,57 (m, 1H), 0,03 (s, 6H).

La fracción de la purificación de SFC, que contenía el segundo diastereómero, se purificó mediante cromatografía HPLC preparativa de fase inversa (método 4) para proporcionar el compuesto intermedio 4-B (5,0 mg, rendimiento del 4,2%) como un sólido blanco.

Compuesto intermedio 4-B: ESIMS [MH]⁻ 1119,6

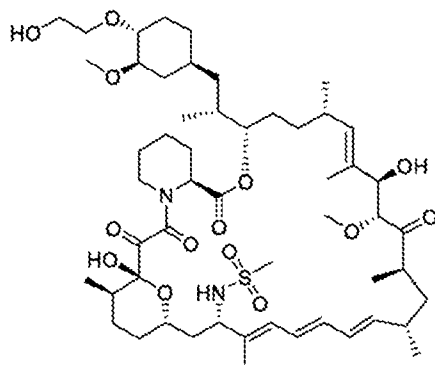
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,44-6,33 (m, 1H), 6,23-6,08 (m, 2H), 6,05 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 14,2 Hz; 9,0 Hz; 1H), 5,07-4,96 (m, 3H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 3H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,38-3,25 (m, 3H), 3,23-3,11 (m, 4H), 3,10-3,00 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 3H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,70-1,46 (m, 17H), 1,46-1,00 (m, 6H), 1,00-0,91 (m, 4H), 0,91-0,81 (m, 16H), 0,80-0,69 (m, 7H), 0,65-0,51 (m, 1H), 0,03 (s, 6H).

El segundo pico de elución se purificó mediante cromatografía SFC (método 1) para proporcionar el Compuesto 25 (5,5 mg, rendimiento del 5,5 %) como un sólido blanco.

Compuesto 25: ESIMS [MH]⁻ 1005,4

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,40 (dd, J = 13,7 Hz; 11,2 Hz; 1H), 6,20-6,08 (m, 2H), 6,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 14,3 Hz; 8,8 Hz; 1H), 5,08-4,97 (m, 3H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,55-3,41 (m, 4H), 3,37-3,24 (m, 3H), 3,22-3,10 (m, 4H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,18-1,99 (m, 3H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 4H), 1,70-1,34 (m, 15H), 1,32-1,00 (m, 7H), 1,00-0,88 (m, 5H), 0,88-0,81 (m, 8H), 0,81-0,69 (m, 6H), 0,59 (c, J = 11,7 Hz, 1H).

Ejemplo 14. Síntesis del compuesto 26



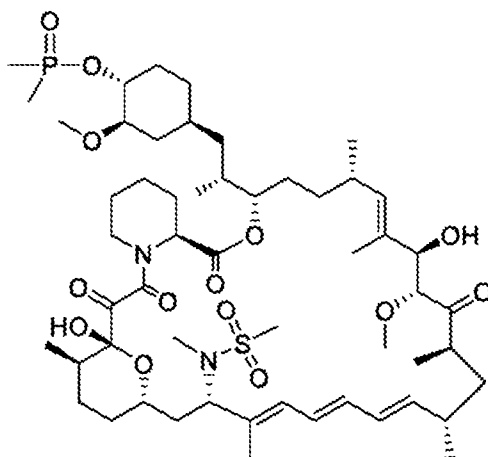
Compuesto 26

- 5 A una mezcla de Compuesto intermedio 4-B (30 mg; 0,027 mmol) en hexano (1 ml), EtOAc (1 ml) y H₂O (1 ml) se le añadió ácido acético (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía SFC (método 1) para proporcionar el compuesto 26 (4,5 mg, rendimiento del 16 %) como un sólido blanco.

Compuesto 26: ESIMS [MH]⁻ 1005,9

- 10 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,49 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,44 (dd, J = 14,3 Hz; 11,0 Hz; 1H), 6,30-6,11 (m, 2H), 6,02-5,94 (m, 1H), 5,50 (dd, J = 14,5 Hz; 9,5 Hz; 1H), 5,05 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,98-4,89 (m, 1H), 4,82 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,99-3,78 (m, 2H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,57-3,41 (m, 5H), 3,40-3,26 (m, 3H), 3,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,10-2,93 (m, 2H), 2,91-2,77 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,28-1,83 (m, 8H), 1,81 (s, 3H), 1,77-1,46 (m, 10H), 1,45-1,07 (m, 12H), 1,07-0,89 (m, 8H), 0,89-0,82 (m, 4H), 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,71-0,55 (m, 1H).
- 15

Ejemplo 15. Síntesis del compuesto 27



Compuesto 27

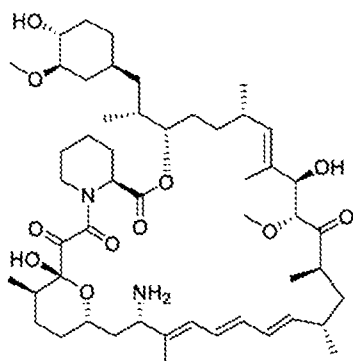
- 20 A una solución del Compuesto intermedio 3 (100 mg; 0,102 mmol) y N-metilmetanosulfonamida (112 mg; 1,02 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió cloruro de cinc(II) (solución 1 M en éter dietílico; 0,51 ml; 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó usando cromatografía SFC (método 1) para proporcionar el compuesto 27 (25 mg, rendimiento del 22 %) como un sólido blanco.

Compuesto 27: ESIMS [MH]⁻ 1051,4

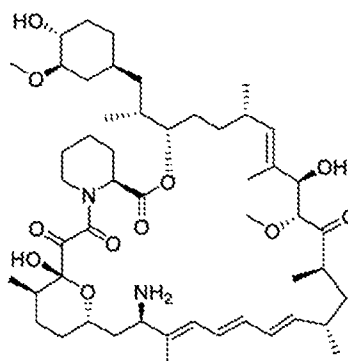
- 25 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,49 (dd, J = 14,1 Hz; 10,9 Hz; 1H), 6,35 (s, 1H), 6,30-6,12 (m, 2H), 5,99 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,46 (dd, J = 14,4 Hz; 9,7 Hz; 1H), 5,07 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,98-4,87 (m, 2H), 4,75-4,63 (m, 1H), 4,60-4,48 (m, 1H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,53-3,26 (m, 5H), 3,22-2,97 (m, 7H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,29-2,13 (m, 2H), 2,13-1,89 (m, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,76-1,06 (m, 30H), 1,04-0,90 (m, 8H),

0,88 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,83-0,59 (m, 8H).

Ejemplo 16. Síntesis del compuesto 28 y del compuesto 29



Compuesto 28



Compuesto 29

5

Diastereómero 1: Una solución del compuesto intermedio 7 (68 mg; 0,069 mmol) en HCl (solución 4 M en dioxano; 1,35 ml; 5,52 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se liofilizó directamente para dar el producto bruto. El diastereómero bruto se purificó por HPLC preparativa (método 1) para proporcionar el compuesto 28 (4,4 mg, rendimiento del 6,7 %) como un sólido blanco.

10 Compuesto 28: ESIMS $[M+H]^+$ 885,6; $[M+FA-H]^-$ 929,6

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6,47-6,40 (m, 1H), 6,21-6,12 (m, 2H), 5,96-5,87 (m, 1H), 5,46 (dd, $J = 14,0$ Hz; 9,2 Hz; 1H), 4,98-4,93 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 5H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 6H), 1,44-1,37 (m, 3H), 1,34-1,27 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 6H), 1,07-1,00 (m, 2H), 0,98-0,95 (m, 6H), 0,88-0,83 (m, 4H), 0,79 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,75-0,69 (m, 4H), 0,59 (c, $J = 11,9$ Hz, 1H).

15

Diastereómero 2: Se agitó una solución del compuesto intermedio 8 (75 mg; 0,076 mmol) en HCl (solución 4 M en dioxano, 0,95 ml; 3,8 mmol) a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se liofilizó directamente para dar el producto bruto. El diastereómero bruto se purificó por HPLC preparativa (método 1) para dar el compuesto 29 (10,9 mg, rendimiento del 15,8 %) como un sólido blanco.

20

Compuesto 29: ESIMS $[M+H]^+$ 885,9; $[M+FA-H]^-$ 930,2

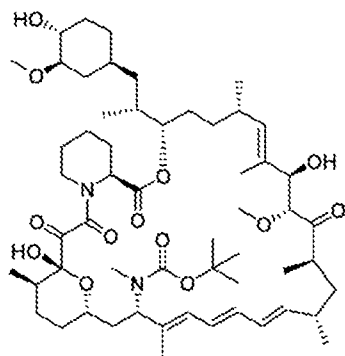
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6,50-6,40 (m, 1H), 6,24-6,11 (m, 3H), 5,60 (dd, $J = 14,1$ Hz; 8,7 Hz; 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,95 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,82 (ddd, $J = 11,2$ Hz; 8,7 Hz; 4,4 Hz; 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 3H), 1,78-1,71 (m, 3H), 1,68-1,55 (m, 5H), 1,55-1,49 (m, 6H), 1,49-1,46 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,33-1,10 (m, 7H), 1,02-0,97 (m, 4H), 0,92-0,85 (m, 5H), 0,84-0,79 (m, 6H), 0,74 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,57 (c, $J = 11,8$ Hz, 1H).

25

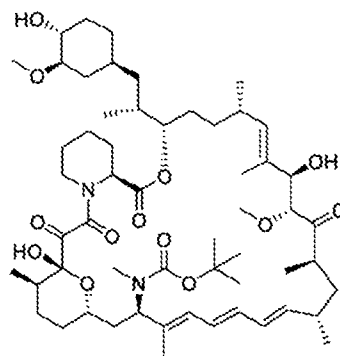
La configuración absoluta del sustituyente C16 en el Compuesto 29 se determinó mediante cocrystalización cristalográfica de rayos X con FKBP12. Según la estructura del cocrystal de rayos X, el sustituyente C16 en el Compuesto 29 está en la configuración (R). La estructura cristalina se muestra en la Figura 2.

30

Ejemplo 17. Síntesis del compuesto 30 y del compuesto 31



Compuesto 30



Compuesto 31

A una mezcla de Compuesto intermedio 1 (350 mg; 0,389 mmol) y metilcarbamato de terc-butilo (765 mg; 5,83 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (74 mg; 0,389 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción completa que contenía una mezcla de productos de ambos diastereoisómeros se separó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18; MeCN/H₂O 40:60 a 90:10).

El primer diastereómero que eluyó se purificó usando cromatografía SFC (método 3) seguida de HPLC preparativa (método 2) para proporcionar el Compuesto 30 (22 mg, rendimiento del 5,4 %) como un sólido blanco.

Compuesto 30: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1017,2; [M+FA-H]⁻ 1044,2

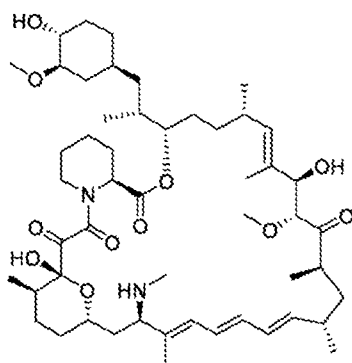
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,61-6,51 (m, 1H), 6,50-6,45 (m, 1H), 6,24-6,15 (m, 2H), 5,99 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,66 (dd, J = 14,2 Hz; 8,4 Hz; 1H), 5,07 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 4,89 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,48-4,29 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 8,6 Hz; 4,6 Hz; 1H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,20-3,16 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 8H), 1,56-1,46 (m, 6H), 1,43-1,26 (m, 17H), 1,23-1,09 (m, 4H), 1,07-1,02 (m, 1H), 1,01-0,94 (m, 6H), 0,89-0,81 (m, 8H), 0,73 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,58 (c, J = 11,9 Hz, 1H).

El segundo diastereómero eluyente se purificó usando cromatografía SFC (método 3) seguida de HPLC preparativa (método 2) para proporcionar el Compuesto 31 (45 mg, rendimiento del 11,2 %) como un sólido blanco.

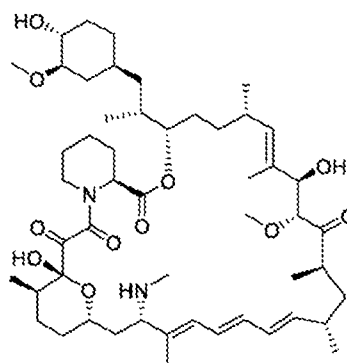
Compuesto 31: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1017,2; [M+FA-H]⁻ 1044,3

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,49-6,40 (m, 1H), 6,27-6,11 (m, 2H), 5,98-5,84 (m, 1H), 5,53-5,36 (m, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 5,02-4,91 (m, 2H), 4,64-4,54 (m, 2H), 4,44-4,19 (m, 1H), 4,06-3,92 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,26-2,13 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 5H), 1,67-1,65 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 10H), 1,47-1,44 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 12H), 1,29-1,22 (m, 3H), 1,22-1,12 (m, 4H), 1,12-1,01 (m, 1H), 1,01-0,95 (m, 4H), 0,92-0,81 (m, 8H), 0,80-0,73 (m, 6H), 0,60 (c, J = 11,9 Hz, 1H).

Ejemplo 18. Síntesis del compuesto 32 y del compuesto 33



Compuesto 32



Compuesto 33

Diastereómero 1: Se agitó una solución del compuesto 31 (44 mg; 0,044 mmol) en HCl (solución 4 M en dioxano, 550 µl; 2,20 mmol) a temperatura ambiente durante seis minutos. La reacción se liofilizó directamente para dar el producto bruto. El diastereómero bruto se purificó por HPLC preparativa (método 2) para proporcionar el Compuesto 32 (11,5 mg, rendimiento del 27,4 %) como un sólido blanco.

5 Compuesto 32: ESIMS [M+H]⁺ 899,9; [M+FA-H]⁻ 945,2

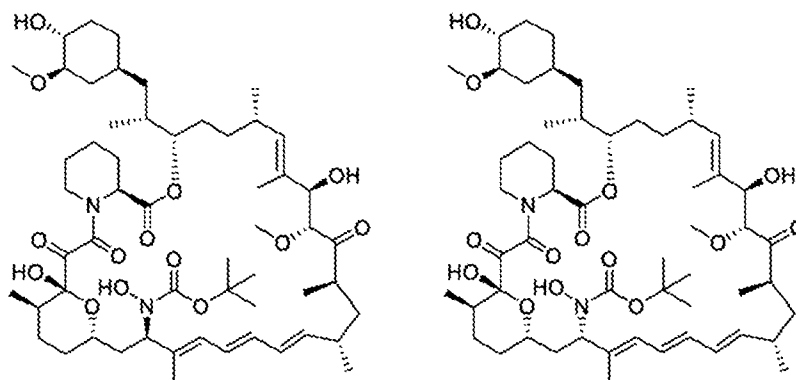
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,08-8,59 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,51-6,41 (m, 1H), 6,34-6,17 (m, 3H), 5,71-5,60 (m, 1H), 5,12-5,07 (m, 2H), 4,96 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,14-4,03 (m, 1H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,43-2,37 (m, 3H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,78-1,68 (m, 4H), 1,65-1,44 (m, 11H), 1,41-1,36 (m, 1H), 1,35-1,24 (m, 5H), 1,18-1,09 (m, 3H), 1,01-0,97 (m, 4H), 0,96-0,92 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,87-0,79 (m, 7H), 0,73 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,56 (c, J = 11,8 Hz, 1H).

Diastereómero 2: Se agitó una solución del compuesto 30 (60 mg; 0,060 mmol) en HCl (solución 1,25 M en metanol, 2,9 ml; 3,60 mmol) a temperatura ambiente durante ocho horas. La reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El diastereómero bruto se purificó mediante HPLC preparativa (método 2) para proporcionar el Compuesto 33 (3,6 mg, rendimiento del 6,3 %) en forma de un sólido blanco.

Compuesto 33: ESIMS [M+H]⁺ 900,0; [M+FA-H]⁻ 944,0

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,19 (d, J = 150,7 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,48 (dd, J = 14,3 Hz; 11,1 Hz; 1H), 6,31-6,16 (m, 3H), 5,56 (dd, J = 14,6 Hz; 9,5 Hz; 1H), 5,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 6,4 Hz; 1,9 Hz; 1H), 4,81 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,67-4,59 (m, 2H), 4,17-4,05 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 9,2 Hz; 4,9 Hz; 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,23-2,10 (m, 3H), 2,09-2,03 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,80-1,63 (m, 5H), 1,56-1,50 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,44-1,35 (m, 4H), 1,33-1,25 (m, 1H), 1,24-1,09 (m, 6H), 1,04-0,94 (m, 8H), 0,90-0,87 (m, 1H), 0,84 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,72-0,66 (m, 1H), 0,65-0,54 (m, 1H).

25 Ejemplo 19. Síntesis del compuesto 34 y del compuesto 35



Compuesto 34

Compuesto 35

A una mezcla de compuesto intermedio 1 (150 mg; 0,167 mmol) e hidroxycarbamato de terc-butilo (333 mg; 2,50 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (9,51 mg; 0,0501 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción completa se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; MeCN/DCM 0:100 a 100:0). El segundo pico de elución proporcionó una mezcla de productos de ambos diastereómeros.

La mezcla diastereomérica se separó mediante cromatografía SFC (método 1).

El primer diastereómero que eluyó proporcionó el compuesto 34 (32,4 mg, rendimiento del 19,0 %) como un sólido blanco.

Compuesto 34: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1019,1; [M+FA-H]⁻ 1046,1

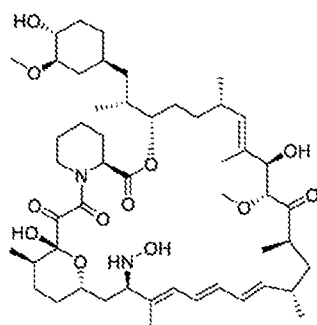
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,78 (s, 1H), 6,47-6,37 (m, 1H), 6,22-6,10 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,97-5,90 (m, 1H), 5,50-5,39 (m, 1H), 5,06 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,02-4,94 (m, 2H), 4,65-4,53 (m, 3H), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,84 (ddd, J = 11,2 Hz; 8,6 Hz; 4,3 Hz; 1H), 2,71-2,59 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 5H), 1,64-1,46 (m, 10H), 1,44-1,35 (m, 13H), 1,30-1,13 (m, 8H), 1,11-1,03 (m, 1H), 1,00-0,95 (m, 4H), 0,92-0,82 (m, 8H), 0,79 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,76 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,58 (c, J = 11,9 Hz, 1H).

El segundo diastereómero que eluyó proporcionó el compuesto 35 (17 mg, rendimiento del 10,3 %) como un sólido blanco.

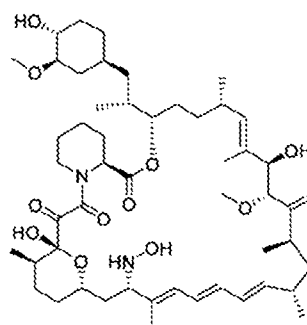
Compuesto 35: ESIMS [M+NH₄]⁺ 1019,1; [M+FA-H]⁻ 1046,1

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,02 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,51-6,41 (m, 1H), 6,24-6,13 (m, 2H), 5,96-5,90 (m, 1H), 5,59-5,46 (m, 1H), 5,02 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,60 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,45-4,36 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 9,1 Hz; 4,4 Hz, 1H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,79-1,62 (m, 6H), 1,55-1,46 (m, 6H), 1,44-1,27 (m, 14H), 1,25-1,09 (m, 6H), 1,06-0,95 (m, 8H), 0,89-0,83 (m, 4H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,72 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 0,59 (c, J = 11,8 Hz, 1H).

Ejemplo 20. Síntesis del compuesto 36 y del compuesto 37



Compuesto 36



Compuesto 37

Diastereómero 1: Se agitó una solución del compuesto 34 (29,7 mg; 0,030 mmol) en HCl (solución 4 M en dioxano, 445 µl; 1,78 mmol) a temperatura ambiente durante 13 minutos. La reacción se liofilizó directamente para dar el producto bruto. El diastereómero bruto se purificó por HPLC preparativa (método 2) para proporcionar el Compuesto 36 (10,5 mg, rendimiento del 38,1 %) como un sólido blanco.

Compuesto 36: ESIMS [M+H]⁺ 902,0; [M+FA-H]⁻ 946,0

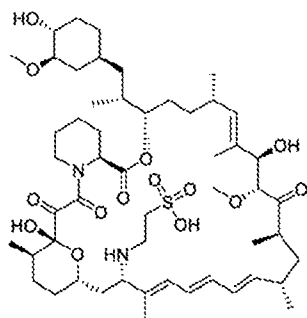
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,81-6,74 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,48-6,39 (m, 1H), 6,17-6,08 (m, 2H), 5,96 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 14,1 Hz; 8,9 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,03-4,98 (m, 2H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 1H), 3,16-3,12 (m, 4H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 4H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 5H), 1,48-1,45 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 1H), 1,37-1,27 (m, 4H), 1,25-1,22 (m, 1H), 1,21-1,14 (m, 4H), 1,07-1,02 (m, 1H), 1,00-0,96 (m, 4H), 0,89-0,85 (m, 5H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,56 (c, J = 11,8 Hz, 1H).

Diastereómero 2: Se agitó una solución del compuesto 35 (15,7 mg; 0,0157 mmol) en HCl (solución 4 M en dioxano, 392 µl; 1,57 mmol) a temperatura ambiente durante 13 minutos. La reacción se liofilizó directamente para dar el producto bruto. El diastereómero bruto se purificó por HPLC preparativa (método 2) para proporcionar el Compuesto 37 (4,0 mg, rendimiento del 27,5 %) como un sólido blanco.

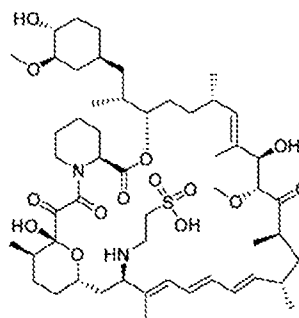
Compuesto 37: ESIMS [M+H]⁺ 901,6; [M+FA-H]⁻ 945,6

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,05-6,89 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,46-6,39 (m, 1H), 6,18-6,10 (m, 2H), 5,89 (dd, J = 11,1 Hz; 1,6 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 14,0 Hz; 9,4 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,66-4,58 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 8,9 Hz; 3,8 Hz, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,36-3,26 (m, 5H), 3,20-3,16 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 3H), 1,80-1,72 (m, 5H), 1,70-1,61 (m, 4H), 1,54-1,47 (m, 6H), 1,43-1,27 (m, 5H), 1,23-1,11 (m, 6H), 1,03-0,94 (m, 8H), 0,88-0,83 (m, 4H), 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 0,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,60 (c, J = 11,9 Hz, 1H).

Ejemplo 21. Síntesis del compuesto 38 y del compuesto 39



Compuesto 38



Compuesto 39

Diastereómero 1: A una solución del compuesto intermedio 5 (15,4 mg; 0,0160 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (3,0 mg; 0,016 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción completa se purificó directamente mediante HPLC preparativa (método 2) para proporcionar el compuesto 38 (11,3 mg, rendimiento del 70,6 %) en forma de un sólido blanco.

Compuesto 38: ESIMS [M+H]⁺ 994,0; [MH]⁻ 992,1

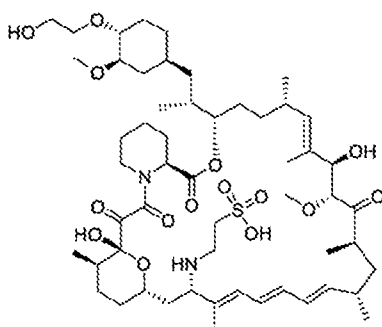
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,88-8,30 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,49 (dd, J = 14,6 Hz; 11,0 Hz; 1H), 6,35-6,24 (m, 2H), 6,20 (dd, J = 14,8 Hz; 10,7 Hz; 1H), 5,57 (dd, J = 14,8 Hz; 9,6 Hz; 1H), 5,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,81 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,66-4,61 (m, 1H), 4,60 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,06-2,91 (m, 2H), 2,89-2,74 (m, 4H), 2,25-2,08 (m, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,78-1,62 (m, 5H), 1,55-1,45 (m, 6H), 1,44-1,28 (m, 5H), 1,24-1,08 (m, 6H), 1,04-0,93 (m, 8H), 0,89-0,82 (m, 4H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,69-0,54 (m, 2H).

Diastereómero 2: A una solución del compuesto intermedio 6 (13,7 mg; 0,0141 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (2,67 mg; 0,0141 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción completa se purificó directamente mediante HPLC preparativa (método 2) para obtener el compuesto 39 (9,1 mg, rendimiento del 63,9 %) en forma de un sólido blanco.

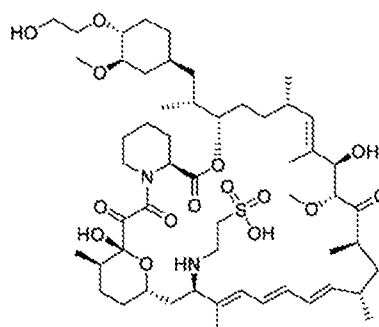
Compuesto 39: ESIMS [M+H]⁺ 993,9; [MH]⁻ 991,9

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,85-8,07 (m, 2H), 6,53-6,45 (m, 1H), 6,36 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,30-6,20 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,74 (dd, J = 14,3 Hz; 8,1 Hz; 1H), 5,12-5,08 (m, 1H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,93 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 7,7 Hz; 5,0 Hz; 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 5H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 4H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,77-1,68 (m, 4H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 8H), 1,46-1,38 (m, 1H), 1,37-1,22 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 3H), 1,04-0,97 (m, 4H), 0,94-0,88 (m, 4H), 0,87-0,78 (m, 7H), 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,56 (c, J = 11,9 Hz, 1H).

Ejemplo 22. Síntesis del compuesto 40 y del compuesto 41



Compuesto 40



Compuesto 41

Diastereómero 1: A una solución del compuesto intermedio 9 (20 mg; 0,018 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (5,0 mg; 0,026 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción completa se purificó directamente mediante HPLC preparativa (método 2) para proporcionar el compuesto 40 (9,6 mg, rendimiento del 50,9 %) en forma de un sólido blanco.

Compuesto 40: ESIMS [M+H]⁺ 1038,1; [MH]⁻ 1036,1

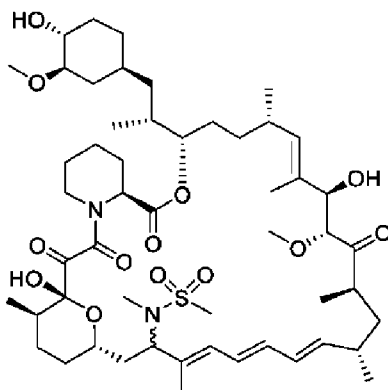
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,85-8,39 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,53-6,43 (m, 1H), 6,37-6,24 (m, 2H), 6,23-6,14 (m, 1H), 5,57 (dd, J = 15,0 Hz; 9,6 Hz; 1H), 5,03 (d, J = 4,9 Hz; 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,81 (d, J = 9,8 Hz; 1H), 4,67-4,54 (m, 1H), 4,45 (t, J = 5,4 Hz; 1H), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,92-3,78 (m, 2H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 3,23 (d, J = 9,1 Hz; 1H), 3,12 (s, 3H), 3,10-3,01 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,25-2,07 (m, 3H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,74-1,62 (m, 4H), 1,58-1,50 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,45-1,26 (m, 6H), 1,26-1,06 (m, 6H), 1,07-0,95 (m, 8H), 0,94-0,90 (m, 1H), 0,84 (d, J = 6,5 Hz; 3H), 0,80 (d, J = 6,7 Hz; 3H), 0,75 (d, J = 6,7 Hz; 3H), 0,70-0,56 (m, 2H).

Diastereómero 2: A una solución del compuesto intermedio 10 (9 mg; 0,008 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (2,3 mg; 0,012 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción completa se purificó directamente mediante HPLC preparativa (método 2) para proporcionar el compuesto 41 (3,0 mg, rendimiento del 35,3 %) en forma de un sólido blanco.

Compuesto 41: ESIMS [M+H]⁺ 1037,9; [MH]⁻ 1036,1

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,90-8,13 (m, 2H), 6,52-6,44 (m, 1H), 6,34 (d, J = 11,0 Hz; 1H), 6,28-6,20 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,74 (dd, J = 14,2 Hz; 7,9 Hz; 1H), 5,11-5,06 (m, 2H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,44 (t, J = 5,4 Hz; 1H), 4,11-3,97 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 7,6 Hz; 4,9 Hz; 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,08-2,92 (m, 4H), 2,89-2,78 (m, 3H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,75-1,59 (m, 6H), 1,56-1,50 (m, 7H), 1,46-1,40 (m, 1H), 1,38-1,23 (m, 7H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,09-1,05 (m, 1H), 1,03-0,98 (m, 4H), 0,93-0,89 (m, 4H), 0,86-0,81 (m, 7H), 0,74 (d, J = 6,7 Hz; 3H), 0,62 (c, J = 11,7 Hz; 1H).

Ejemplo 23: Síntesis del compuesto 42



* Estereoquímica absoluta de C16 indeterminada

El compuesto intermedio 1 (0,185 g; 0,206 mmol) se combinó con N-metilmetanosulfonamida (0,188 ml; 2,06 mmol) en diclorometano anhidro (1,0 ml) en un vial de reacción. El vial se tapó y la mezcla se purgó al vacío dos veces con nitrógeno. Se añadió ácido trifluoroacético (0,047 ml; 0,62 mmol) gota a gota durante un período de veinte segundos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

La reacción se enfrió rápidamente con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla enfriada rápidamente se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se decantaron y se concentraron.

El producto bruto se purificó por cromatografía ultrápida en columna de gel de sílice (0 %-50 % de acetona-heptano) para dar el Compuesto 42 (0,063 g; 0,061 mmol; 29,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Compuesto 42: ESIMS [M+NH₄]⁺ 995,8; [MH]⁻ 976,0

HRMS: Calculado para C₅₂H₈₄N₂O₁₃Na (aducto de sodio) 999,5592. Se encontró 999,5591

RMN 1H (600 MHz, cloroformo-d) δ 6,43 (dd, J = 14,7 Hz; 10,9 Hz; 1H), 6,23 (dd, J = 14,7 Hz; 10,6 Hz; 1H), 6,12 (dd, J = 14,9 Hz; 10,7 Hz; 1H), 5,97 (d, J = 10,9 Hz; 1H), 5,35 (dd, J = 14,9 Hz; 9,8 Hz; 1H), 5,19 (d, J = 5,9 Hz; 1H), 5,14 (d, J = 9,9 Hz; 1H), 4,83 (d, J = 12,2 Hz; 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,18 (d, J = 5,7 Hz; 1H), 3,91 (t, J = 11,2 Hz; 1H), 3,85 (t, J = 8,1 Hz; 1H), 3,63 (d, J = 13,9 Hz; 1H), 3,47-3,32 (m, 8H), 3,30 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,25 (m, 4H), 2,18-2,04 (m, 4H), 1,99 (dd, J = 12,9 Hz; 4,3 Hz; 2H), 1,88-1,83 (m, 4H), 1,80-1,68 (m, 3H), 1,68-1,60 (m, 4H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,44-1,40 (m, 2H), 1,40-1,17 (m, 4H), 1,09-1,03 (m, 4H), 1,02-0,96 (m, 4H), 0,96-0,88 (m, 4H), 0,87-0,84 (m, 6H), 0,65 (c, J = 12,0 Hz; 1H).

Determinación de la configuración absoluta

La configuración absoluta de los compuestos en la posición C16 se asignó usando los desplazamientos químicos de los átomos de hidrógeno H25 y H27, así como los desplazamientos relativos Δf_2 del átomo de hidrógeno H6 de los respectivos espectros de RMN HSQC. Los espectros se registraron en un Bruker Spectrospin (400 MHz). Generalmente se usó DMSO-d₆ como disolvente. Los desplazamientos químicos relativos de H25 y H27 fueron característicos de los estereoisómeros (R)-C16 y (S)-C16.

Tabla 2

Desplazamiento químico del epímero (R)-C16 en H16 (ppm):	2,5-2,9
Desplazamiento químico del epímero (S)-C16 en H16 (ppm):	2,8-2,9
Desplazamiento químico del epímero (R)-C16 en H27 (ppm):	3,5-3,8
Desplazamiento químico del epímero (S)-C16 en H27 (ppm):	3,2-3,4

Los desplazamientos químicos relativos (Δf_2) de los dos hidrógenos C6 son indicativos de la configuración absoluta de los epímeros C16.

Tabla 3

Desplazamiento químico relativo Δf_2 de H6 para el epímero (R)-C16 (Hz):	150,6-202,3
Desplazamiento químico relativo Δf_2 de H6 para el epímero (S)-C16 (Hz):	54,5-80,9

Las estructuras de rayos X del Compuesto 2 (configuración absoluta (S)-C16) y del Compuesto 29 (configuración absoluta (R)-C16) sirvieron como referencias para las asignaciones estereoquímicas.

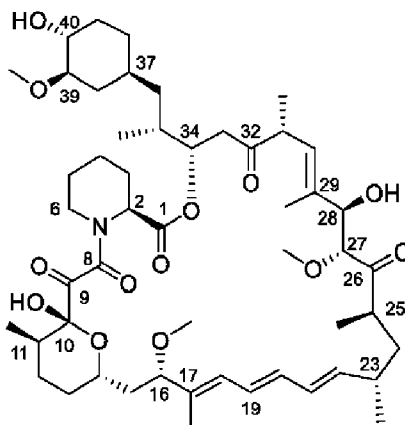


Tabla 4

Compuesto	Configuración absoluta en C16	H25 [ppm]	H27 [ppm]	Δf_2 H6 [Hz]
1	R	2,5	3,7	180,3
2	S	2,9	3,2	75,3
3	S	2,9	3,2	77,8
4	R	2,5	3,8	187,6

ES 3 014 225 T3

Compuesto	Configuración absoluta en C16	H25 [ppm]	H27 [ppm]	Δf_2 H6 [Hz]
5	S	2,9	3,2	76,9
6	R	2,5	3,8	202,3
7	S	2,9	3,2	80,1
8	R	2,5	3,8	199,3
9	S	2,8	3,2	77,7
10	R	2,5	3,8	200,8
11	S	2,9	3,2	73,2
12	R	2,6	3,7	177,3
13	S	2,9	3,2	74,4
14	R	2,5	3,8	199,7
15	S	2,9	3,2	80,9
16	R	2,5	3,8	208,5
17	S	2,8	3,2	67,5
18	R	2,5	3,8	187,2
19	S	2,9	3,2	75,4
20	R	2,5	3,7	189,4
21	R	2,6	3,7	157,9
22	S	2,8	3,2	72,1
23	R	2,6	3,7	186,8
24	S	2,8	3,2	72,5
25	R	2,5	3,7	180,2
26	S	2,9	3,2	72,6
27	S	2,8	3,4	55,4
4-A	S	2,9	3,2	42,8
4-B	R	2,6	3,7	178,2
28	S	2,8	3,3	51,4

Compuesto	Configuración absoluta en C16	H25 [ppm]	H27 [ppm]	Δf_2 H6 [Hz]
29	R	2,7	3,6	158,5
30	S	2,9	3,3	0,0
31	R	2,7	3,6	62,6
32	R	2,8	3,5	201,2
33	S	2,9	3,2	54,5
34	R	2,6	3,6	78,5
35	S	2,9	3,2	67,9
36	R	2,6	3,7	150,6
37	S	2,8	3,3	59,6
38	S	2,9	3,2	64,5
39	R	2,9	3,5	173,8
40	S	2,9	3,2	61,2
41	R	2,9	3,5	172,7

Ejemplo 24: Ensayos y datos biológicos

La actividad de un compuesto de acuerdo con la explicación se evaluó mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

5 Caracterización farmacológica

Materiales y métodos

Ensayo basado en células para la determinación de la potencia de los rapálogos. La potencia de los rapálogos se determinó usando el ensayo a base de células MEF TSC1^{-/-}. Las células MEF TSC1^{-/-} son fibroblastos embrionarios de ratón deficientes en la proteína de esclerosis tuberosa-TSC1, que regula negativamente la señalización de mTORC1 y, así, muestra una activación constitutiva de mTORC1, lo que da como resultado la fosforilación (activación) de moléculas posteriores. Este ensayo a base de células se usa para medir la inhibición (desfosforilación) de S6 y 4EBP1 por rapálogos u otros inhibidores de mTOR.

Las células MEF TSC1^{-/-} se sembraron en placas de fondo transparente Griener de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina y se incubaron durante la noche a 37 °C, 5 % de CO₂. Al día siguiente, las células se lavaron 8 veces con solución «Hard starve» (1 l de DPBS + 1 g de D-(+) glucosa + 10 ml de bicarbonato de sodio al 7,5 % + 20 ml de HEPES 1 M) y se incubaron durante 2 horas más en la misma solución. A continuación, las células se trataron con compuestos con concentraciones decrecientes (8 puntos a diluciones de 3,16 veces) y se incubaron durante 2 horas a 37 °C, 5 % de CO₂. Las células se fijaron con paraformaldehído al 4 % durante 30 min y se lavaron 5 veces con TBS-EDTA, seguido de inmunotinción con anticuerpos marcados con marcadores fluorescentes para pS6 (Ser240/244) (Cell Signaling n.º 9468) y p4EBP1 (Thr 37/46) (Cell Signaling n.º 5123). Los núcleos se visualizaron con tinción de Hoechst (ThermoFisher Scientific n.º H3570). Se obtuvieron imágenes de las células (InCell 600) usando los respectivos canales de fluorescencia y la potencia de los inhibidores de mTOR se definió por la CI₅₀ de pS6 (nM).

Mantenimiento de los animales, tratamiento con compuestos y recolección de tejidos. Todos los procedimientos que involucraron animales fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de los Institutos Novartis para la Investigación Biomédica, Cambridge, MA, EE. UU. Se adquirieron ratas macho adultas Sprague Dawley (SD) de Envigo (Indianápolis, EE. UU.). Una vez importadas, las ratas se mantuvieron en instalaciones

específicas sin patógenos con temperatura y luz controladas (22 °C, ciclo de 12 h de luz / 12 h de oscuridad: luces encendidas a las 0600 h / luces apagadas a las 1800 h) y con acceso *ad libitum* a comida y agua. Las ratas se aclimataron durante al menos 3 días antes de comenzar los experimentos.

El compuesto 2 y el RAD001 se formularon para administración oral (por vía oral). Las formulaciones en blanco (sin el compuesto 2 o el RAD001) sirvieron como controles del vehículo. Las ratas recibieron una dosis única del compuesto 2, el RAD001 o un vehículo respectivo por vía oral. En momentos predeterminados después del tratamiento, las ratas fueron anestesiadas con isoflurano al 3,5 % y sacrificadas. Se recogieron varios órganos y se congelaron en nitrógeno líquido. La sangre se recogió a través de una vena de la cola o una punción cardíaca (terminal) y se congeló para realizar más análisis farmacocinéticos. Todos los tejidos se almacenaron a -80 °C hasta su análisis.

Determinación de las concentraciones del compuesto 2 y RAD001 en sangre. Las concentraciones se determinaron mediante HPLC / espectrometría de masas.

Extracción de proteínas e inmunotransferencia. Para la extracción de proteínas, los tejidos congelados rápidamente se lisaron en tampón de lisis MSD (MSD, Rockville, Maryland), suplementado con inhibidor de proteasa sin EDTA completo y tabletas de inhibidor de fosfatasa PhosSTOP (Roche, Mannheim, Alemania), y se centrifugaron a 13 000 g durante 20 min a 4 °C. El sobrenadante resultante se usó para inmunotransferencia. La proteína se cuantificó con el ensayo de proteínas BCA (Thermo Scientific, MA). Las muestras se resolvieron en geles de proteína prefabricada Criterion™ TGX™ Midi al 4-20 % (Bio-Rad, CA) y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (Bio-Rad, CA) usando un sistema Trans Turbo Blot (Bio-Rad, CA). La inmunotransferencia se realizó con anticuerpos contra p-S6 y t-S6 de Cell Signaling Technologies (todos 1:1000 en TBS-T con 5 % de BSA). Los prefijos «p» y «t» significan formas «fosforiladas» y «totales», respectivamente. La gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) detectada con un anticuerpo anti-GAPDH (n.º 5174, Cell Signaling Technologies, MA) se usó como control de carga de proteína. Los anticuerpos secundarios conjugados con HRP contra conejo (n.º 7074) eran de Cell Signaling Technologies, MA. La señal de quimioluminiscencia se generó usando el sustrato quimioluminiscente mejorado SuperSignal™ West Femto (n.º 34095, Thermo Scientific, MA) o el sustrato quimioluminiscente mejorado Western Lightning® Plus-ECL (NEL103001EA, Perkin Elmer, MA) y se capturó usando el sistema de imágenes ChemiDoc MP (Bio-Rad). Las imágenes digitales resultantes se convirtieron a un formato TIFF y se cuantificaron usando el *software* ImageJ.

Generación de células *knock-out* FKBP. Se usó un sistema CRISPR/Cas9 para suministrar complejos de ribonucleoproteína que contenían secuencias de ARN guía (gRNA) dirigidas a FKBP12 (GCCACTACTCACCGTCTCCT, ubicación 1392950), FKBP12.6 (TGCCCCAAGCTCATCTAGCA, ubicación 24063057), FKBP13 (GCAGATCGGGGTCAAGAAGC, ubicación 64242479), FKBP25 (GGTTATAGGCTGTAACCAAG, ubicación 45130715), FKBP52 (AAGACTCGGTCCCAATCAT, ubicación 2797173) y FKBP51 (TCATCAAGGCATGGGACATT, ubicación 35620248) en células 293T, usando el kit Amaxa® 4D-Nucleofector™ X (Lonza, V4XC-2032). Los clones celulares se examinaron mediante inmunotransferencia con anticuerpos específicos anti-FKBP: FKBP12 (Novus, NB300-508), FKBP12.6 (Abnova, H00002281-M01), FKBP13 (R&D Systems, MAB4356), FKBP25 (R&D Systems, MAB3955), FKBP52 (Cell signaling Technology, n.º 11826) y FKBP51 (Cell signaling Technology, n.º 12210). Se seleccionaron clones de células individuales que eran deficientes para cada FKBP. Se generaron células *knock-out* quintuples de FKBP12/12.6/13/52/51 y células *knock-out* de FKBP12/12.6/25/52/51 mediante la eliminación secuencial de cinco genes FKBP.

Tratamiento de células 293T naturales (WT, en inglés) y deficientes en FKBP con RAD001 y compuesto 2. Las células 293T naturales (WT), deficientes en FKBP12, deficientes en FKBP12/12.6/13/52/51 o deficientes en FKBP12/12.6/25/52/51 se sembraron a una densidad de 30 000 células por pocillo en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Corning, n.º 354461) en medio Eagle modificado por Dulbecco (ThermoFisher, n.º 11995-065) suplementado con 10 % de suero bovino fetal (ThermoFisher, n.º 16140-071). Las células se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 48 horas hasta que alcanzaron una confluencia de ~80 %. Las células se trataron con RAD001 o el compuesto 2 usando un intervalo de dosis de 12 puntos o 10 puntos de 1000 nM a 0,0033 nM durante 2 horas a 37 °C por triplicado. Se usó un medio suplementado con dimetilsulfóxido (DMSO) en blanco como control para ambos compuestos. Se detectaron cantidades fosforiladas de S6K1 (Thr389) mediante un kit ELISA tipo sándwich (Cell signaling, n.º 7063C) siguiendo el protocolo del fabricante.

Ensayo SPR para determinar la afinidad de unión a las proteínas de unión a FK506 (FKBP)

Las proteínas de fusión FKBP marcadas con avi-his6 en el extremo N se expresaron en *E. coli* y se purificaron con cromatografía de níquel usando procedimientos estándar. Las his-avi-FKBP biotiniladas se inmovilizaron en un chip de estreptavidina usando un Biacore 8K (GE Healthcare). Para determinar la afinidad cinética de los rapálogos por las FKBP, los rapálogos se diluyeron en DMSO a una concentración de trabajo de 50X. A continuación, se añadieron 3,1 µl de cada solución de rapálogo a 150 µl de tampón (Tris 50 mM, pH 7,5 / NaCl 150 mM / 0,01 % Tween 20 / DTT 1 mM) en una placa de 384 pocillos profundos (greiner bio-one/78127) y se mezclaron usando un Biomek FX. Los gradientes de solución de rapálogos (6 concentraciones / diluciones de 2 veces, 3,1 nM-100 nM o 31 nM-1000 nM o 310 nM-10000 nM) se inyectaron a 45 µl/min durante 120 segundos: el tiempo de contacto y el tiempo de disociación fueron de 1800 segundos en tampón de funcionamiento (Tris 50 mM, pH 7,5 / NaCl 150 mM / 0,01% Tween 20 / DTT 1 mM / 2 % DMSO). Los datos cinéticos de ciclo único se ajustaron a un modelo de unión 1:1 para medir la tasa de asociación k_a (1/Ms), la tasa de disociación k_d (1/s) y la afinidad K_D (M). Para determinar la cinética-afinidad aparente

5 para la formación de complejos ternarios para rapálogos unidos a FKBP con mTOR, los rapálogos se diluyeron en DMSO de modo que la concentración final en DMSO fuera de 500 μ M. El his6-mTOR (aminoácidos 2019-2112) se diluyó en un tampón (Tris 50 mM, pH 7,5 / NaCl 150 mM / 0,01 % Tween 20 / DTT 1 mM) para preparar un gradiente de concentración (6 concentraciones / diluciones dobles, 15,6 nM-500 nM). Se añadieron 3,1 μ l de las soluciones de rapálogo de 500 μ M a 150 μ l de las muestras de mTOR en una placa de 384 pocillos profundos (greiner bio-one/78127) y se mezclaron usando un Biomek FX. A continuación, se inyectaron los gradientes de la solución de mTOR a 45 μ l/min durante 120 segundos: el tiempo de contacto y el tiempo de disociación fueron de 1800 segundos en un tampón de ejecución (Tris 50 mM, pH 7,5 / NaCl 150 mM / 0,01 % Tween 20 / DTT 1 mM / 2 % DMSO). Los datos cinéticos de un solo ciclo se ajustaron a un modelo de unión 1:1 para medir la tasa de asociación k_a (1/Ms), la tasa de disociación k_d (1/s) y la afinidad aparente K_D (M) para la formación de complejos ternarios. Consulte las Tablas 6 y 7 a continuación.

Se puede lograr una farmacología diferencial de los rapálogos en diferentes tipos de células o tejidos dependiendo de 1) la abundancia relativa de homólogos de FKBP en estas células/tejidos y 2) la especificidad de la unión a estos diferentes homólogos de FKBP (*Mol. Cell Biol.* (2013) 33:1357-1367).

15 Resultados

La potencia *in vitro* de los inhibidores de mTOR se definió por la IC_{50} de pS6 (nM) en células MEF TSC1-/-.

Tabla 5

Compuesto	IC_{50} (nM)
1	0,55
2	0,11
3	0,26
4	1,2
5	1,8
6	13
7	2,4
8	4,5
9	2,7
10	12
11	0,94
12	1,1
13	5,3
14	7,2
15	3,6
16	50
17	1,6
18	6,6
19	0,34
20	1,7
21	2,1
22	0,11
23	26
24	0,52
25	1,8
26	0,086
27	1,9

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
28	0,35
29	30
30	NA
31	NA
32	18
33	0,67
34	27
35	4,4
36	1,6
37	0,21
38	>500
39	>500
40	160
41	33
42	0,300
Compuesto intermedio 8	0,180
Los valores de IC ₅₀ se calculan como el promedio de múltiples ensayos.	

Las constantes de disociación de equilibrio (K_D) para FKBP12, FKBP51 y FKBP52 se muestran a continuación en la Tabla 6.

Tabla 6

Compuesto	FKBP12 K_D nM	FKBP51 K_D nM	FKBP52 K_D nM
RAD001	500	811	1766
1	0,061	11	9,8
2	4,8	144	374
3	0,20	40	61
4	0,55	315	256
11	0,29	45	63
12	0,39	117	135
18	0,73	573	436
24	0,54	25	90
26	0,83	47	80
42	6,5	1231	1383

La afinidad aparente K_D (M) para la formación de complejos ternarios se muestra a continuación en la Tabla 7.

Tabla 7

Compuesto	FKBP12 K_D nM	FKBP12.6 K_D nM	FKBP13 K_D nM	FKBP25 K_D nM	FKBP51 K_D nM	FKBP52 K_D nM
RAD001	21	47	21	75	348	253
2	25	55	127	2	52	36

Perfil farmacocinético del compuesto 2 en ratas. Para comparar la biodisponibilidad del compuesto 2 frente al RAD001 en ratas, los compuestos se formularon como formulaciones en solución: el compuesto 2 se formuló al 15 % de PEG300, el 7,5 % de Solutol, el 7,5 % de Cremophore EL en agua MilliQ y el RAD001 se formuló al 10 % de PEG300, el 10 % de Solutol HS15, el 10 % de Cremophore EL en PBS. Los compuestos se administraron a ratas de 7 a 9 semanas de edad ($N = 3$ por grupo) por vía oral a 3 mg/kg y por vía intravenosa (i.v.) a 1 mg/kg (Figura 3A y 3B). Para el compuesto 2 y el RAD001, respectivamente, la biodisponibilidad fue del 16 % y el 19 %, la semivida terminal intravenosa fue de 19 h y 9,5 h, el aclaramiento fue de 13 ml/min/kg y 32 ml/min/kg.

El compuesto 2 inhibe la ruta mTORC1 en el hígado de ratas. La capacidad del compuesto 2 para inhibir la ruta mTORC1 *in vivo* se determinó en ratas de 4 a 6 meses de edad (Figuras 4A y 4B). Una dosis única del compuesto 2 a 1 mg/kg, 3 mg/kg y 10 mg/kg (formulada como un preconcentrado de microemulsión hecho a medida, véase, por ejemplo, Shavliakadze et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 73(7): 845-852, 2018) resultó en una desfosforilación significativa (inactivación) de S6 en hígados de ratas (en comparación con el control del vehículo) (Figuras 4A y 4B).

El efecto inhibitor del Compuesto 2 depende menos de FKBP12, en comparación con RAD001. Inicialmente, se midieron las cantidades fosforiladas de S6K1 (Thr389) en células WT y 293T *knock-out* de FKBP12, tratadas con el Compuesto 2 o RAD001 (Figura 5A y 5B). S6K1 es un objetivo descendente de mTORC1 y la fosforilación de su sitio Thr389 sensible al rapalog se usa como una lectura funcional de la actividad de mTORC1 (Lee, C. H., Inoki, K. y Guan, K. L. (2007). «mTOR pathway as a target in tissue hypertrophy». *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 47, 443-467). En las células WT 293T, tanto RAD001 como el Compuesto 2 fueron eficaces para lograr una inhibición de ~80 % de la fosforilación de S6K1(Thr389) (Figura 5A). En ausencia de FKBP12, se logró una desfosforilación de ~70 % de S6K1(Thr389) con el Compuesto 2, mientras que solo se logró una desfosforilación de ~40 % de S6K1(Thr389) con RAD001 (Figura 5B). Estos resultados indican que, en ausencia de FKBP12, otros homólogos de FKBP pueden ser responsables de la eficacia del Compuesto 2.

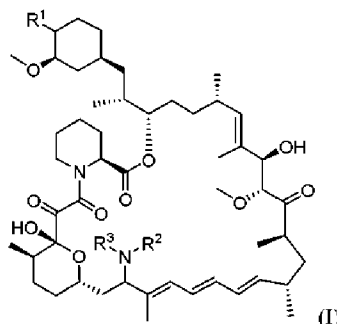
A continuación, se evaluó el efecto inhibitor (potencia) del Compuesto 2 y RAD001 en células 293T que carecían de cinco FKBP: FKBP12/12.6/13/52/51 midiendo las cantidades fosforiladas de S6K1 (Thr389) (Figura 5C). En estas células, RAD001 perdió casi toda su potencia, mientras que el Compuesto 2 fue eficaz en la inhibición de S6K1 (Thr389) (Figura 5C): en la concentración más alta probada, el Compuesto 2 inhibió S6K1 (Thr389) en ~90 % (Figura 5C). Este resultado indica que en ausencia de FKBP12/12.6/13/52/51, el efecto farmacológico del Compuesto 2 puede estar mediado por otro homólogo de FKBP.

Para identificar un homólogo de FKBP responsable del efecto inhibitor del Compuesto 2 en ausencia de FKBP12/12.6/13/51/52, se evaluó la potencia del Compuesto 2 y RAD001 en células 293T que carecían de FKBP12/12.6/25/52/51 midiendo las cantidades fosforiladas de S6K1 (Thr389) (Figura 5D). En estas células, ni RAD001 ni el Compuesto 2 fueron eficaces para inhibir S6K1 (Thr389) (Figura 5D). Este resultado indica que FKBP25 es suficiente para mediar el efecto inhibitor del Compuesto 2, en ausencia de otros homólogos de FKBP (FKBP 12/12.6/13/51/52).

Sin querer limitarnos a la teoría, en ausencia de FKBP12, otras FKBP pueden potenciar el efecto inhibitor del Compuesto 2. Así, el Compuesto 2 puede dirigirse a una gama más amplia de tipos de células en comparación con RAD001, incluidos los tipos de células con concentraciones bajas de expresión de FKBP12 y concentraciones suficientes de otras FKBP.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:



R¹ se selecciona del grupo que consiste en -OR^a y un heteroarilo de 5-6 miembros;

5 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, -OR^b, -alquilenos C₀₋₆-SO₂R⁴ y -C(O)OR⁵;

R⁴ es -OR⁵, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₆;

R⁵ es H o alquilo C₁₋₆;

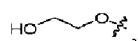
10 R^a se selecciona del grupo que consiste en H, -P(O)(R^b)₂, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; y

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹ es -OR^a o heteroarilo de 5-6 miembros.

15 3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo,



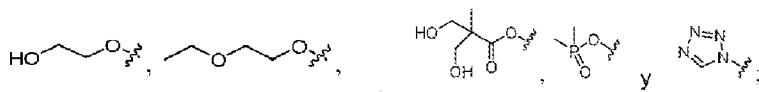
y un heteroarilo de 5 miembros.

20 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, -OR^b, alquilo C₁₋₆ y -alquilenos C₀₋₆-SO₂R⁴.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, hidroxilo, -C₀₋₆alquilenos-SO₂R⁴ y -C(O)OR⁵.

25 6. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo,

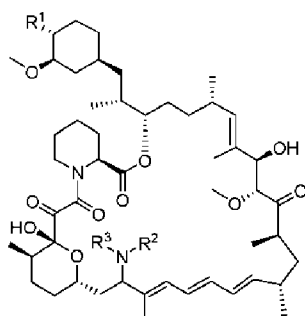


R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, -OR^b, -alquilenos C₀₋₆-SO₂R⁴ y -C(O)OR⁵;

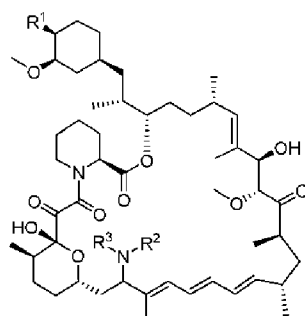
30 R⁴ es -OR⁵, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₆;

R⁵ es H o alquilo C₁₋₆.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable de este que tiene la Fórmula estructural (I)-A o (I)-B:

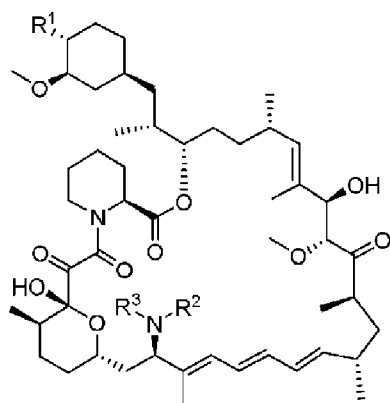


(I)-A

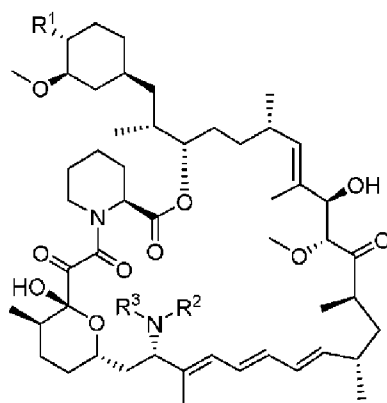


(I)-B

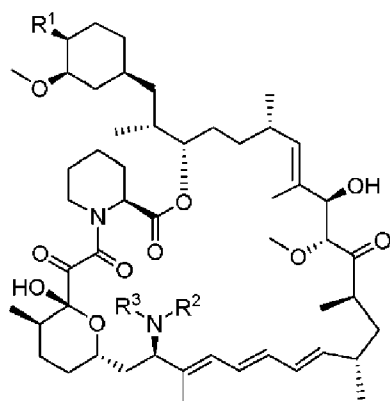
5 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este que tiene la Fórmula estructural (I)-C o (I)-D o la Fórmula (I)-E o (I)-F:



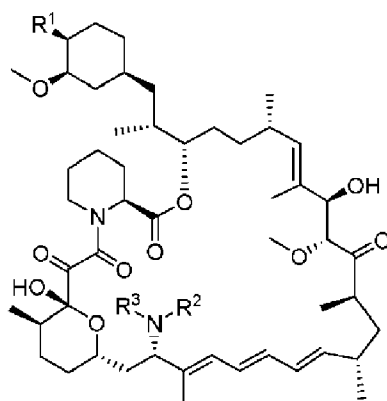
(I)-C



(I)-D



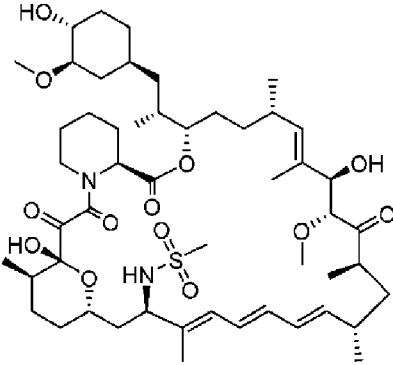
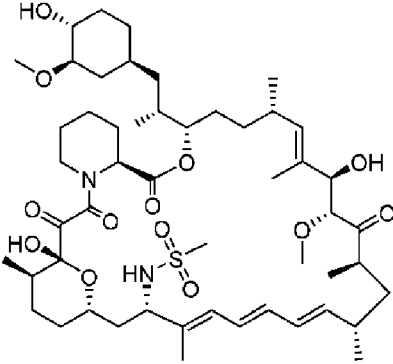
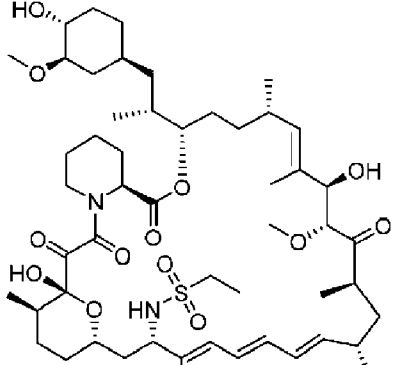
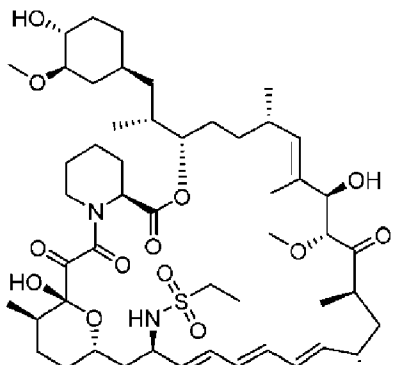
(I)-E

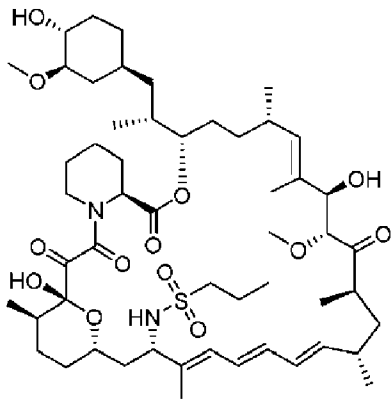
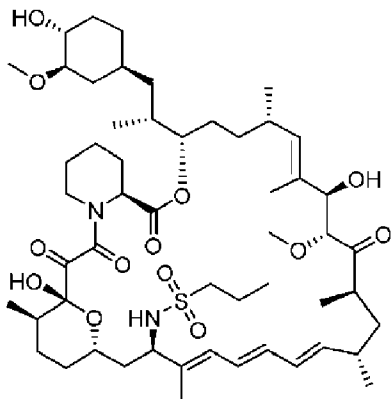
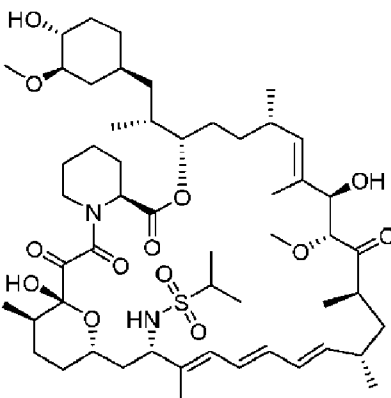
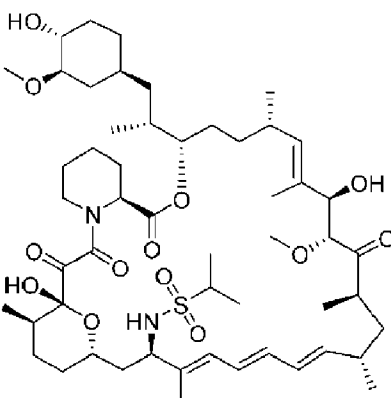


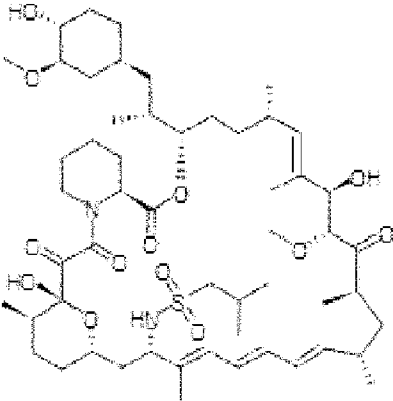
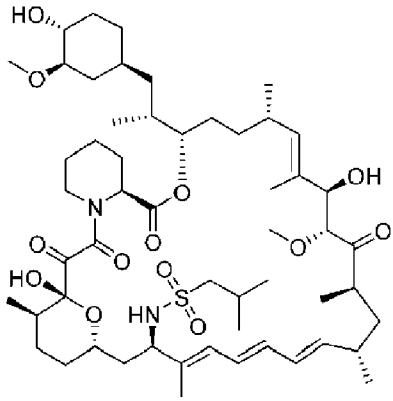
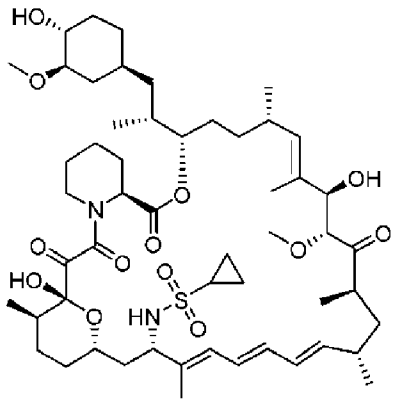
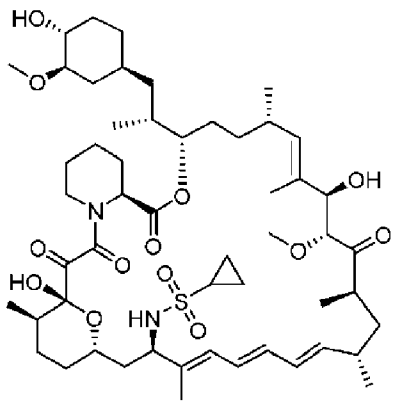
(I)-F

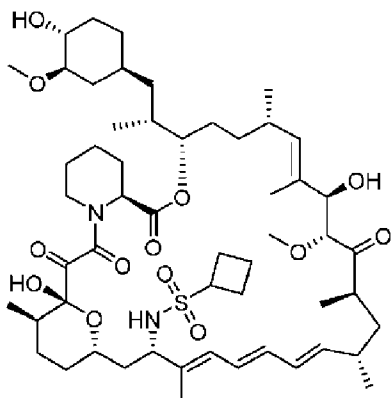
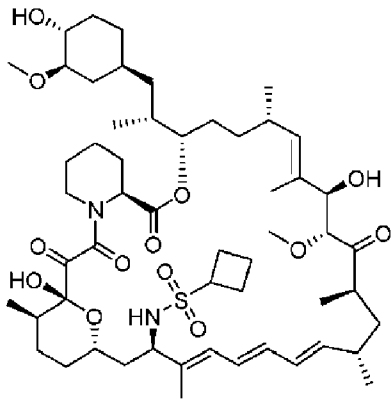
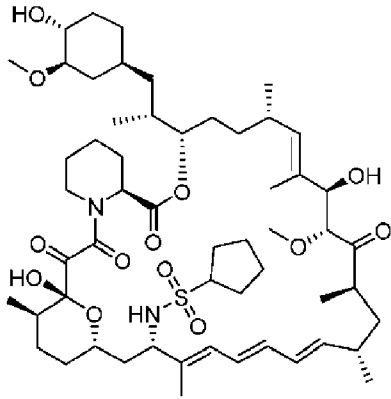
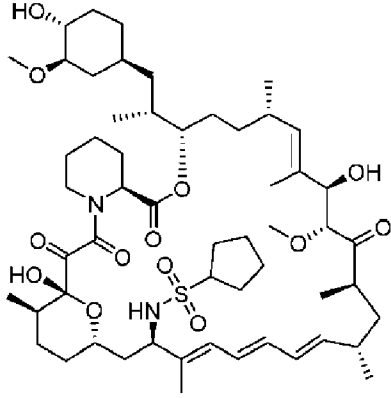
10 9. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto se selecciona entre:

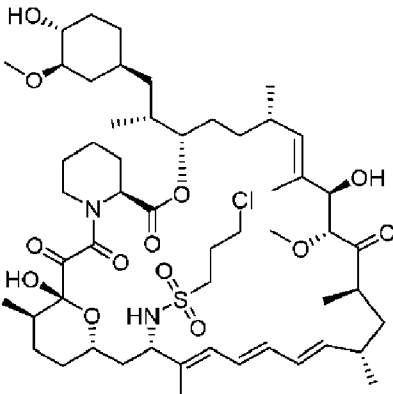
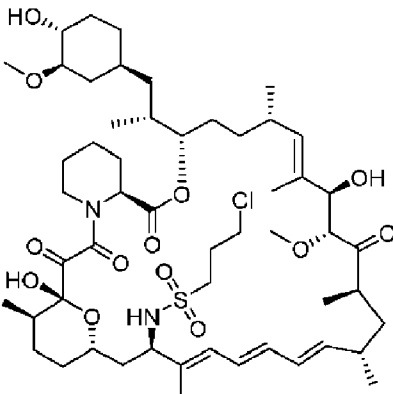
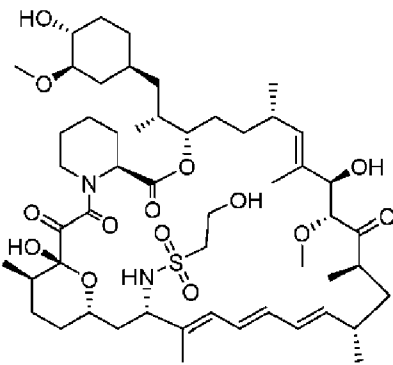
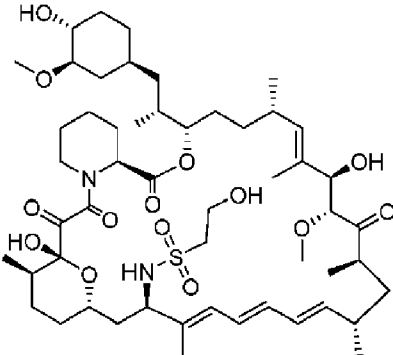
Compuesto	Estructura
1	

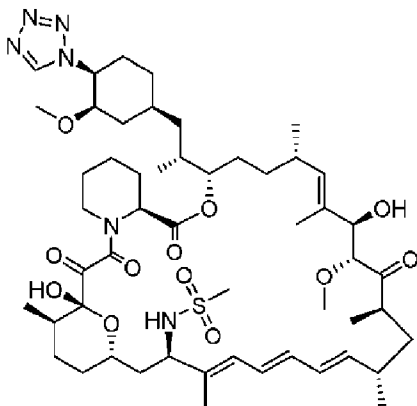
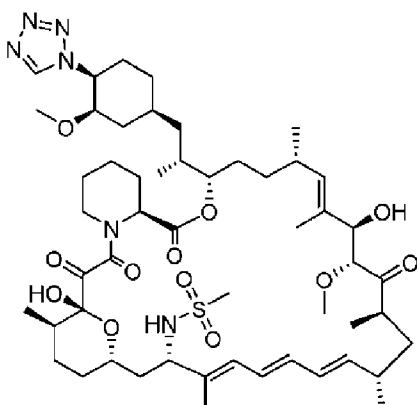
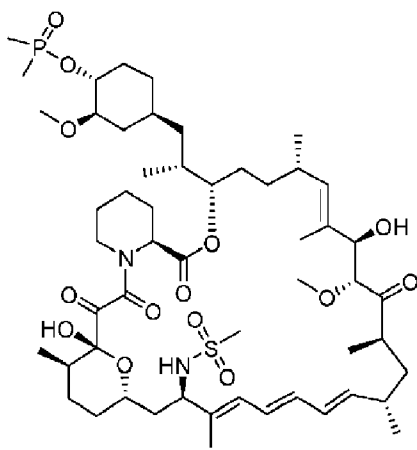
Compuesto	Estructura
	 Chemical structure of compound 1, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group (HN-SO₂-CH₃), and a cyclohexane ring with a hydroxyl group and a methoxy group.
2	 Chemical structure of compound 2, identical to compound 1.
3	 Chemical structure of compound 3, identical to compound 1.
4	 Chemical structure of compound 4, identical to compound 1.
5	

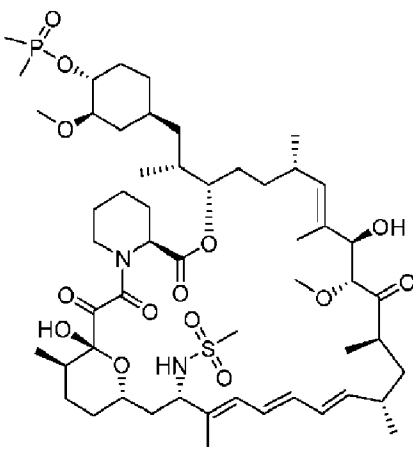
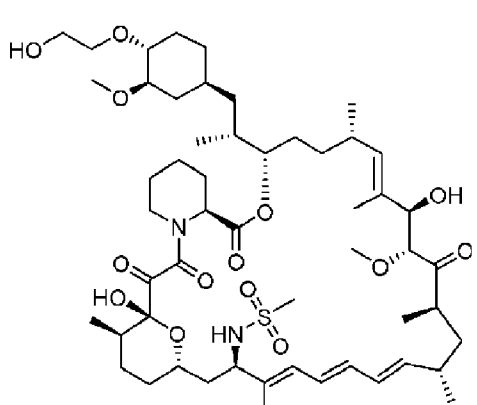
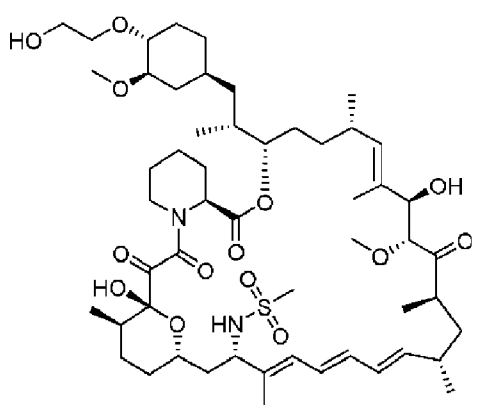
Compuesto	Estructura
	 The chemical structure of compound 6 is a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple double bonds, a piperidine ring, a sulfonamide group (HN-SO₂-), and a hydroxyl group (OH). The structure is highly detailed with stereochemistry indicated by wedges and dashes.
6	 This is a duplicate of the chemical structure of compound 6, showing the same complex macrocyclic molecule with its various functional groups and stereochemistry.
7	 The chemical structure of compound 7 is similar to compound 6 but includes an isopropyl group attached to the sulfonamide nitrogen (HN-SO₂-CH(CH₃)₂). The rest of the macrocyclic structure, including the long chain with double bonds and the piperidine ring, remains the same.
8	 This is a duplicate of the chemical structure of compound 7, showing the macrocyclic molecule with the isopropyl-sulfonamide group and its associated stereochemistry.
9	

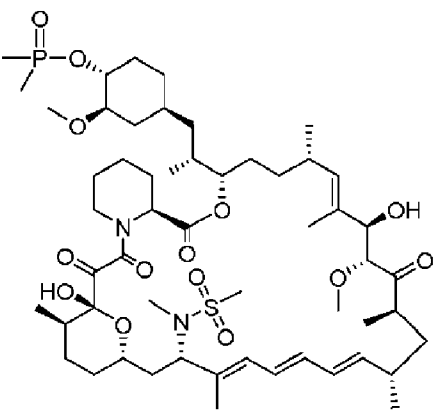
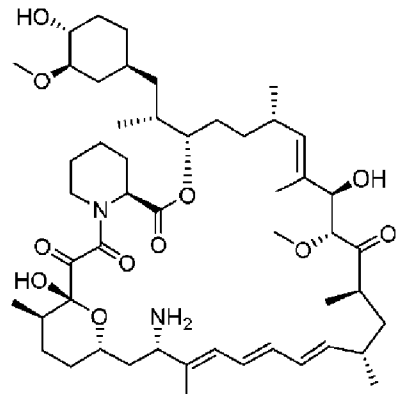
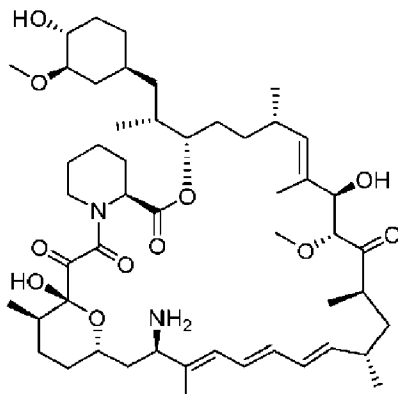
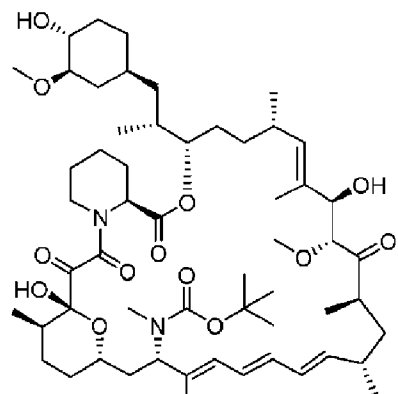
Compuesto	Estructura
	
10	
11	
12	

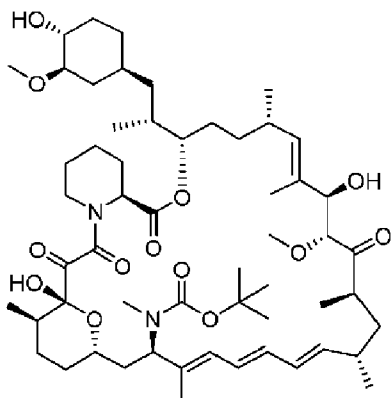
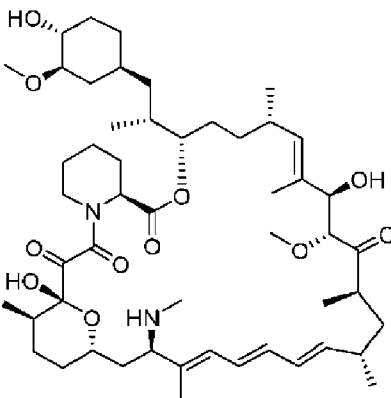
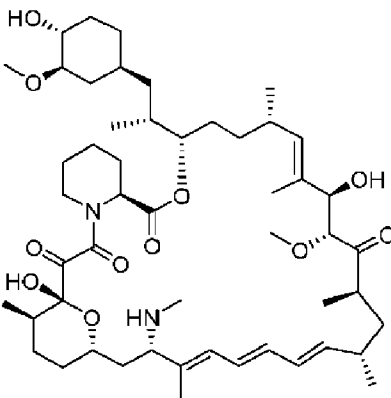
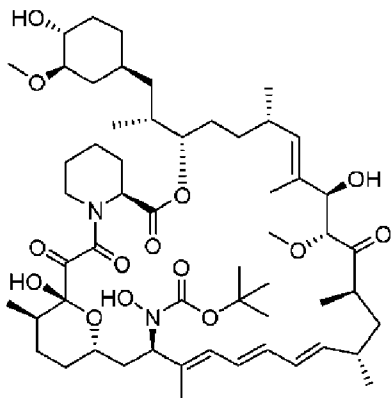
Compuesto	Estructura
13	 Chemical structure of compound 13, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group, and a cyclobutane ring. The structure is highly branched and includes several stereocenters indicated by wedges and dashes.
14	 Chemical structure of compound 14, which is identical to compound 13. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group, and a cyclobutane ring. The structure is highly branched and includes several stereocenters indicated by wedges and dashes.
15	 Chemical structure of compound 15, which is identical to compound 13. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group, and a cyclobutane ring. The structure is highly branched and includes several stereocenters indicated by wedges and dashes.
16	 Chemical structure of compound 16, which is identical to compound 13. It features a long chain with multiple methyl groups, a piperidine ring, a sulfonamide group, and a cyclobutane ring. The structure is highly branched and includes several stereocenters indicated by wedges and dashes.

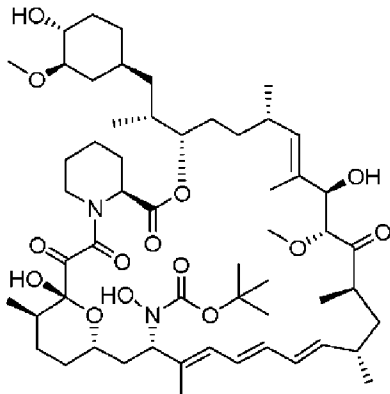
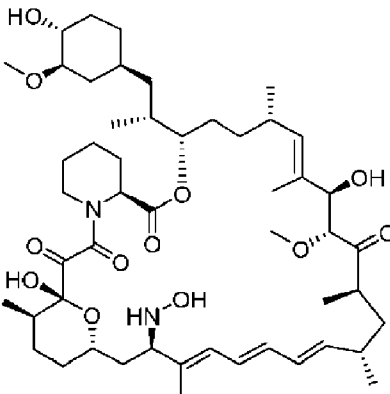
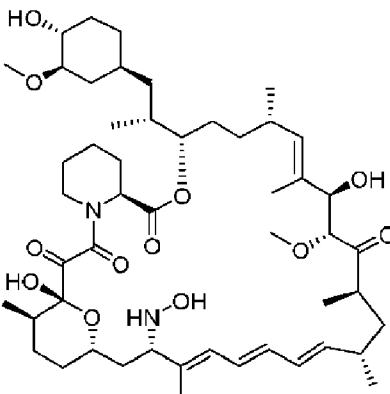
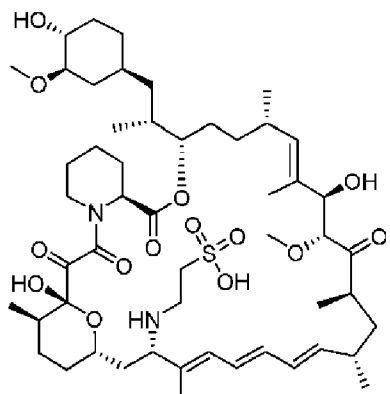
Compuesto	Estructura
17	
18	
19	
20	
21	

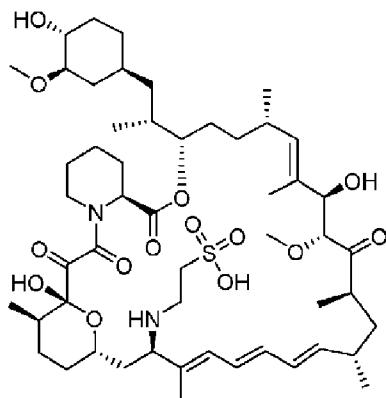
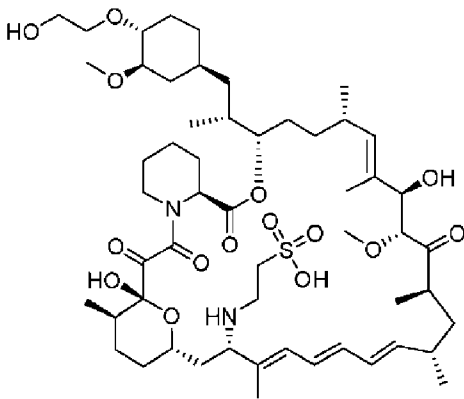
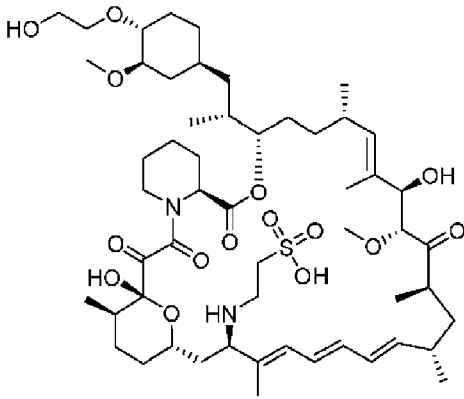
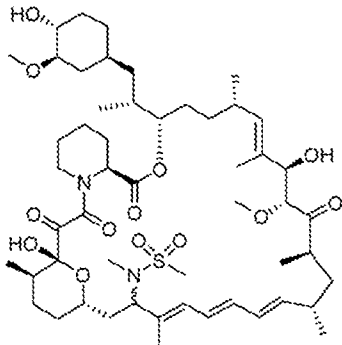
Compuesto	Estructura
	 The chemical structure of compound 22 is a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple stereocenters, including a piperidine ring substituted with a 1,2,3-triazole group and a methoxy group. The chain also contains a sulfonamide group (HN-SO₂-CH₃), a hydroxyl group, and a ketone group. The macrocycle is closed by an ester linkage.
22	 This is an identical copy of the chemical structure of compound 22, showing a complex macrocyclic molecule with a piperidine ring, a triazole group, a sulfonamide, and various stereocenters.
23	 The chemical structure of compound 23 is similar to compound 22 but includes an additional dimethylphosphoryl group (P(=O)(CH₃)₂) attached to the piperidine ring via an ester linkage.
24	

Compuesto	Estructura
	
25	
26	
27	

Compuesto	Estructura
	 Chemical structure of compound 28, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple stereocenters, including a cyclohexane ring with a methoxy group and a phosphate ester, a piperidine ring, a sulfonamide group, and several hydroxyl groups. The structure is highly branched and contains multiple chiral centers.
28	 Chemical structure of compound 29, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple stereocenters, including a cyclohexane ring with a hydroxyl group and a methoxy group, a piperidine ring, an amine group, and several hydroxyl groups. The structure is highly branched and contains multiple chiral centers.
29	 Chemical structure of compound 30, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple stereocenters, including a cyclohexane ring with a hydroxyl group and a methoxy group, a piperidine ring, an amine group, and several hydroxyl groups. The structure is highly branched and contains multiple chiral centers.
30	 Chemical structure of compound 31, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple stereocenters, including a cyclohexane ring with a hydroxyl group and a methoxy group, a piperidine ring, an amine group, and several hydroxyl groups. The structure is highly branched and contains multiple chiral centers.

Compuesto	Estructura
31	
32	
33	
34	

Compuesto	Estructura
35	 Chemical structure of compound 35, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a hydroxyl group, and a piperidine ring. The structure is highly branched and includes a carboxylic acid group.
36	 Chemical structure of compound 36, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a hydroxyl group, and a piperidine ring. The structure is highly branched and includes a carboxylic acid group.
37	 Chemical structure of compound 37, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a hydroxyl group, and a piperidine ring. The structure is highly branched and includes a carboxylic acid group.
38	 Chemical structure of compound 38, a complex macrocyclic molecule. It features a long chain with multiple methyl groups, a hydroxyl group, and a piperidine ring. The structure is highly branched and includes a carboxylic acid group.

Compuesto	Estructura
39	
40	
41	
42	 * Estereoquímica absoluta en C16 indeterminado

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
- 5 11. Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más agentes terapéuticamente activos.
12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición farmacéutica de la reivindicación 10, o la combinación farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso como medicamento.
- 10 13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición farmacéutica de la reivindicación 10, o la combinación farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la ruta mTOR.
- 15 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición farmacéutica de la reivindicación 10, o la combinación farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad seleccionados entre:
- rechazo agudo o crónico de trasplante de órganos o tejidos;
 - vasculopatías del trasplante;
 - proliferación y migración de células musculares lisas que conducen al engrosamiento de la íntima de los vasos, obstrucción de los vasos sanguíneos, aterosclerosis coronaria obstructiva y reestenosis;
 - 20 - enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias;
 - asma;
 - resistencia a múltiples fármacos (MDR);
 - infecciones por hongos;
 - inflamación;
 - 25 - infección;
 - enfermedades seniles;
 - enfermedades neurodegenerativas;
 - cáncer;
 - convulsiones y trastornos relacionados con convulsiones; y
 - 30 - miopatía mitocondrial y estrés mitocondrial.
15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición farmacéutica de la reivindicación 10, o la combinación farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que incluye el proceso de fibrosis o inflamación, preferiblemente en donde el trastorno se selecciona de trastornos hepáticos y renales, preferiblemente en donde el trastorno hepático se selecciona de fibrosis hepática, que se produce en la enfermedad hepática terminal; cirrosis hepática; insuficiencia hepática debido a toxicidad; esteatosis hepática no asociada al alcohol o NASH; y esteatosis asociada al alcohol, y preferiblemente en donde el trastorno renal es fibrosis renal, que se produce como resultado de una lesión renal aguda, un trastorno renal crónico o una nefropatía diabética; o
- 35 para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad seniles seleccionada entre sarcopenia, atrofia cutánea, angiomas cereza, queratosis seborreicas, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, hipertensión arterial, disfunción eréctil, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a diabetes, deterioro de la funcionalidad hepática, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia endometrial, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de
- 40 movilidad, deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión, disfunción cardíaca que da como resultado un descenso de la fracción de eyección, senescencia inmunitaria, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, senescencia inmunitaria que conduce al cáncer debido a una disminución de la vigilancia inmunitaria, infecciones debido a un descenso de la actividad inmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, pérdida del gusto,
- 45 pérdida del olfato, artritis y diabetes tipo II; o
- 50

5 para su uso en el tratamiento del cáncer, preferiblemente en donde el cáncer se selecciona de cáncer renal, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, sarcoma uterino, cáncer uterino endometrial, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, fibrosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, melanoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, glioblastoma, cáncer de vejiga, mesotelioma, cáncer de cabeza, rabdomiosarcoma, sarcoma, linfoma o cáncer de cuello.

Figura 1

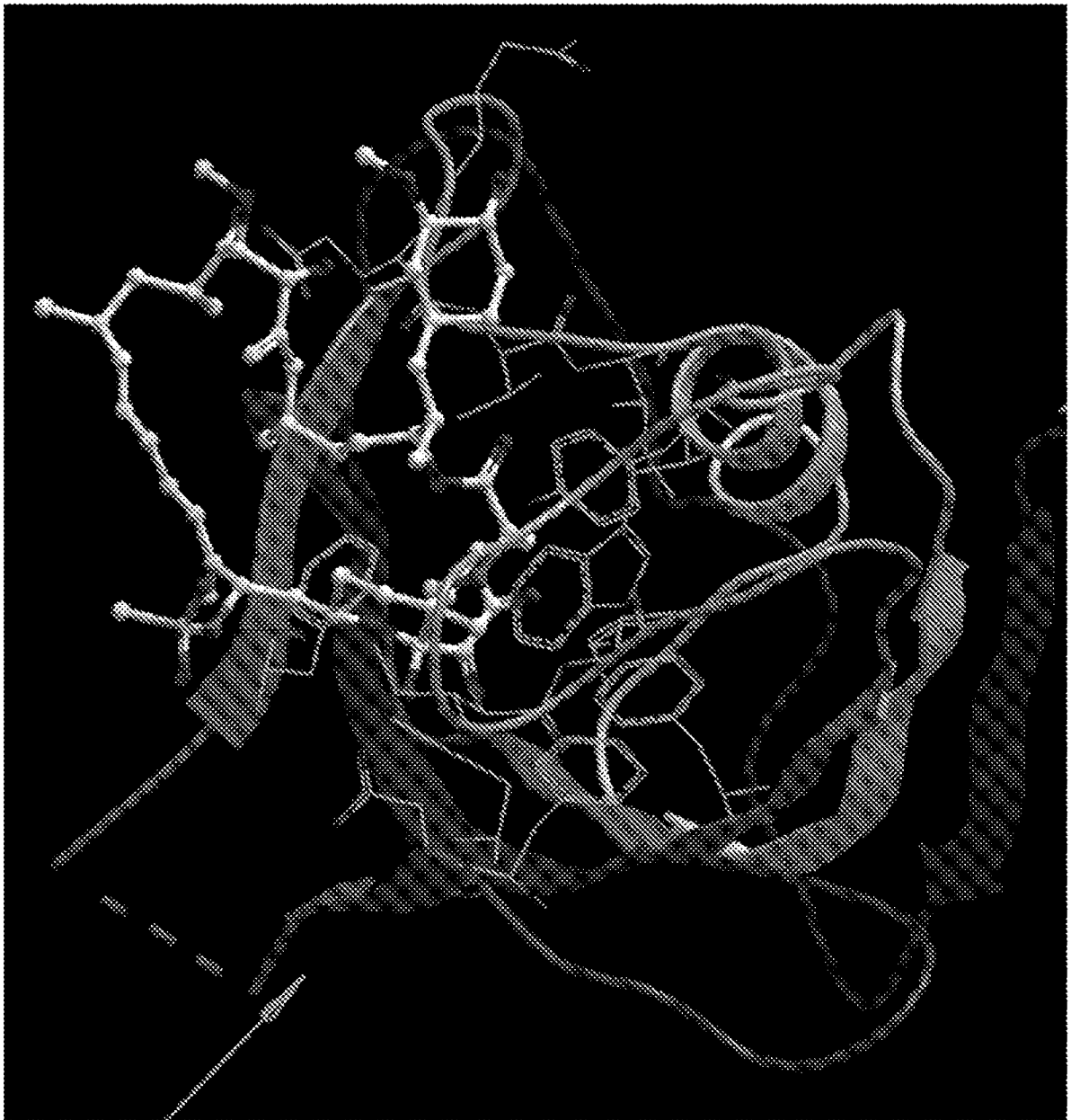


Figura 2

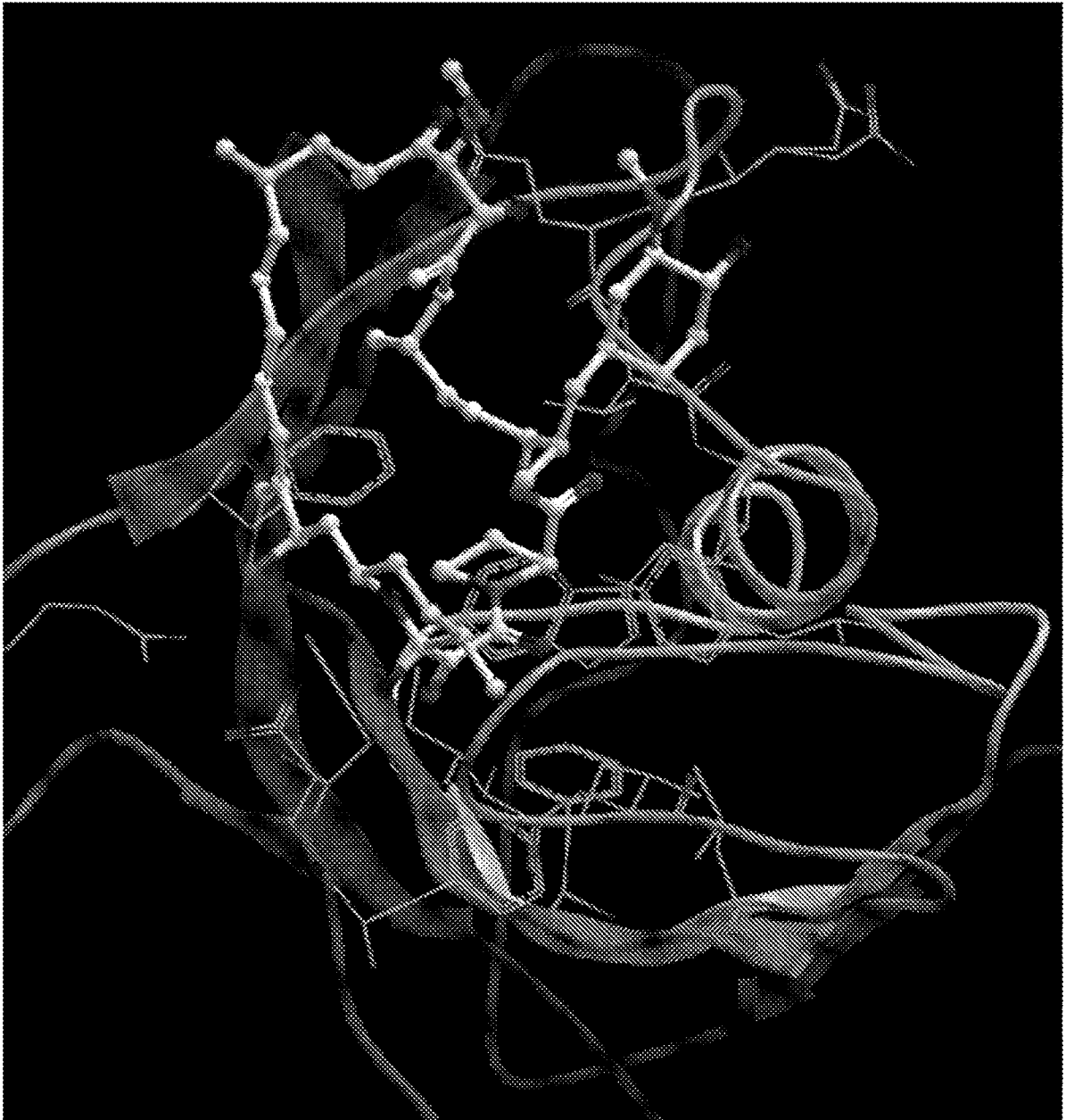


Figura 3A

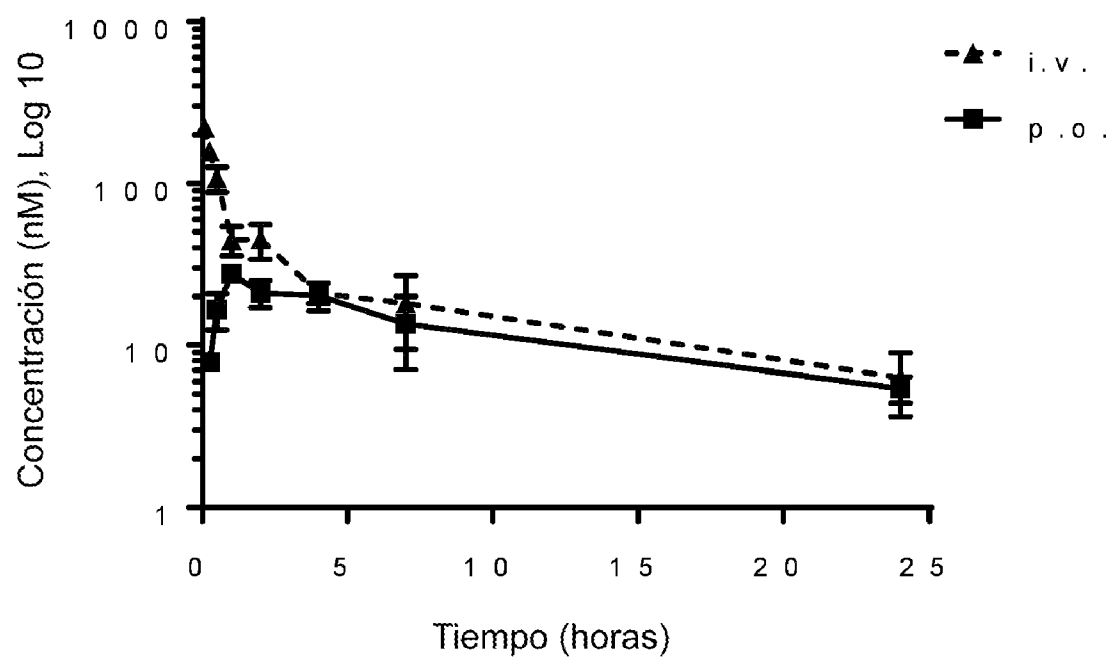


Figura 3B

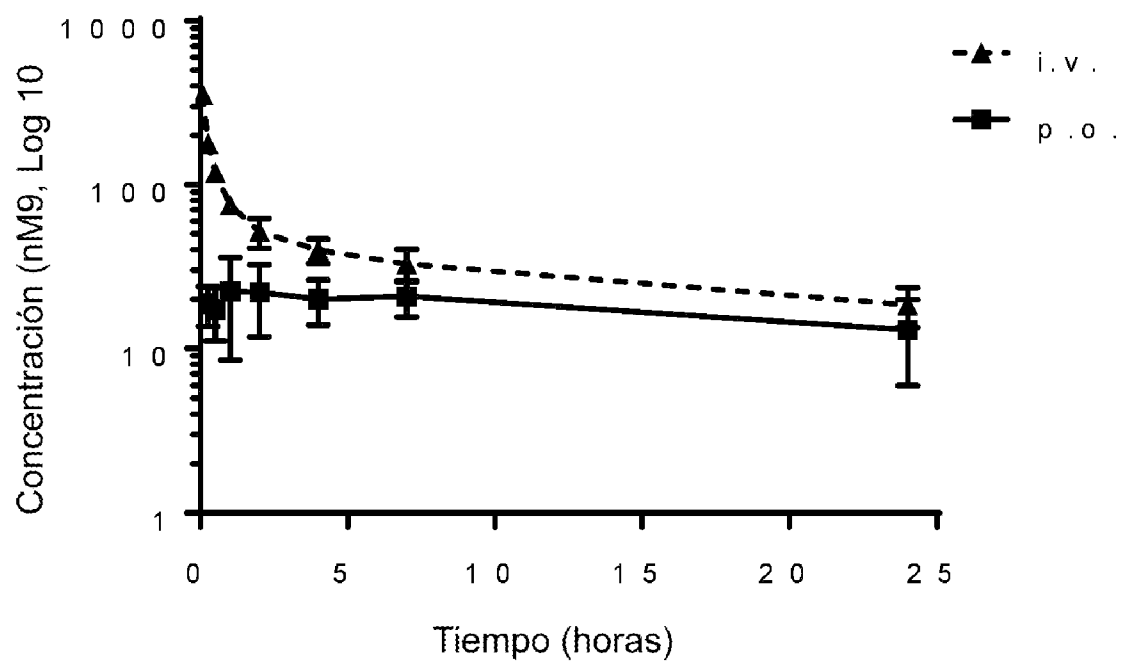


Figura 4A

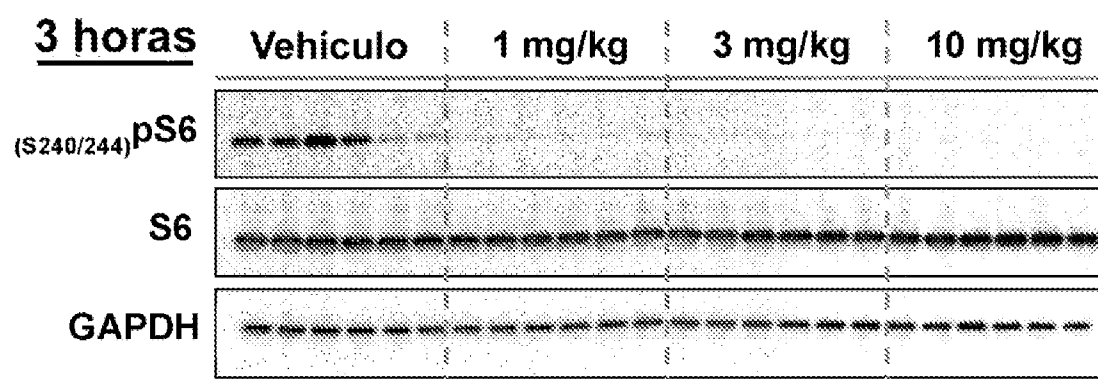


Figura 4B

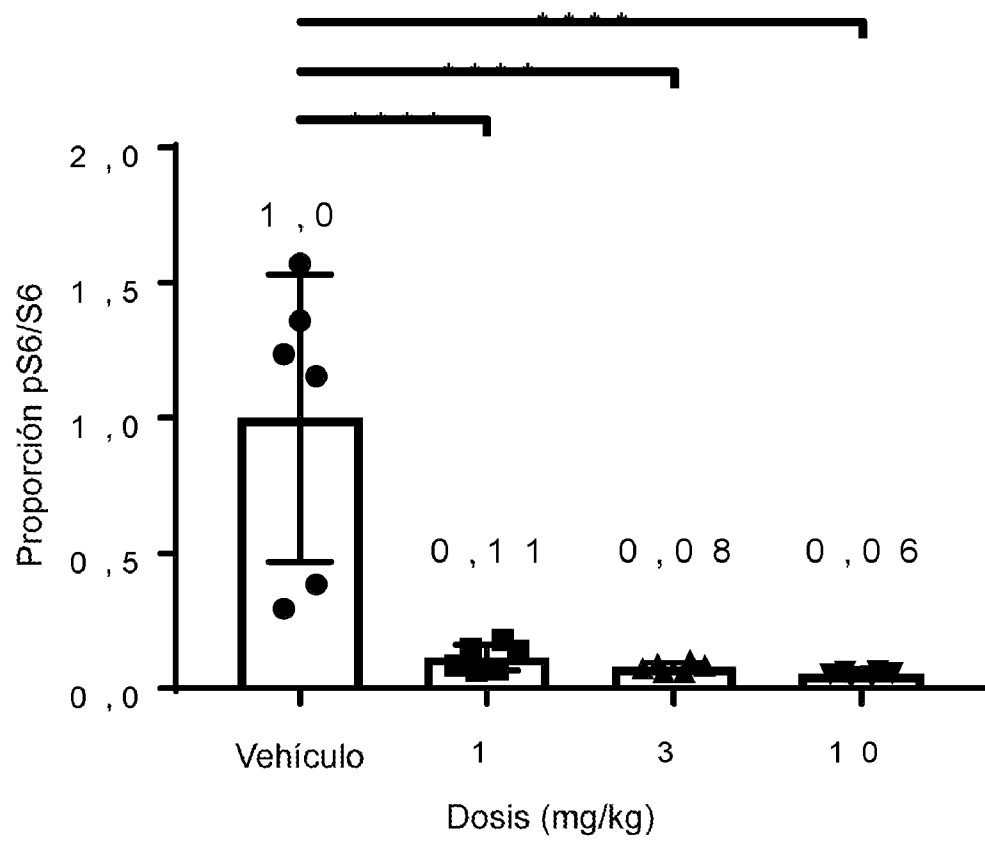


Figura 5A

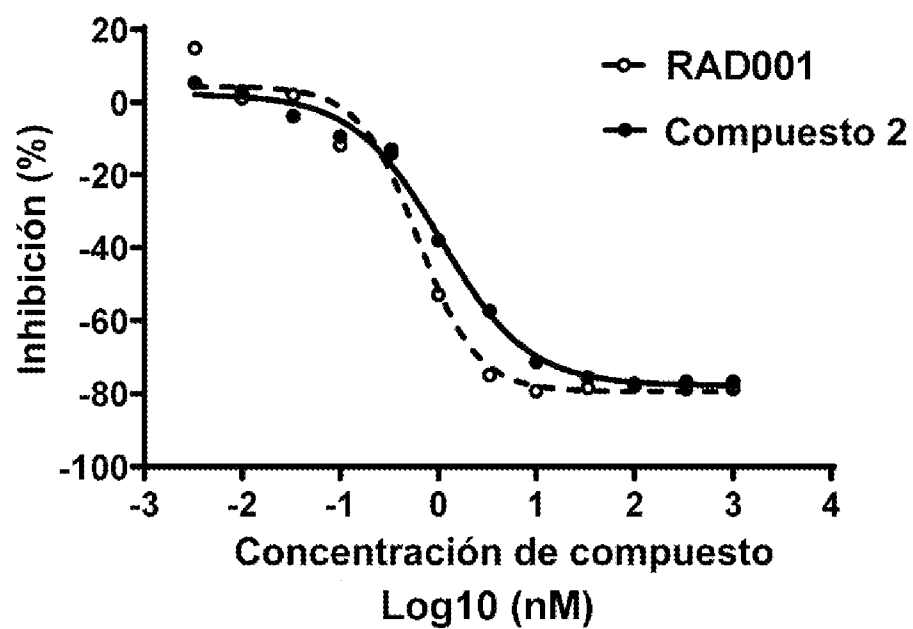


Figura 5B

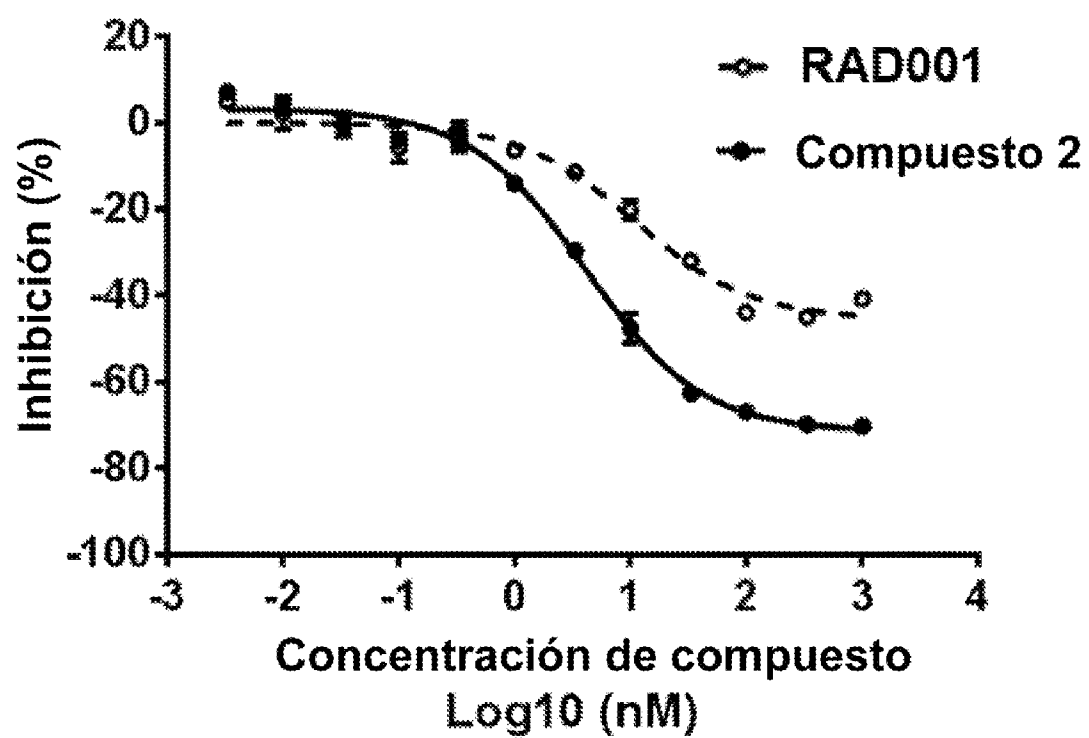


Figura 5C

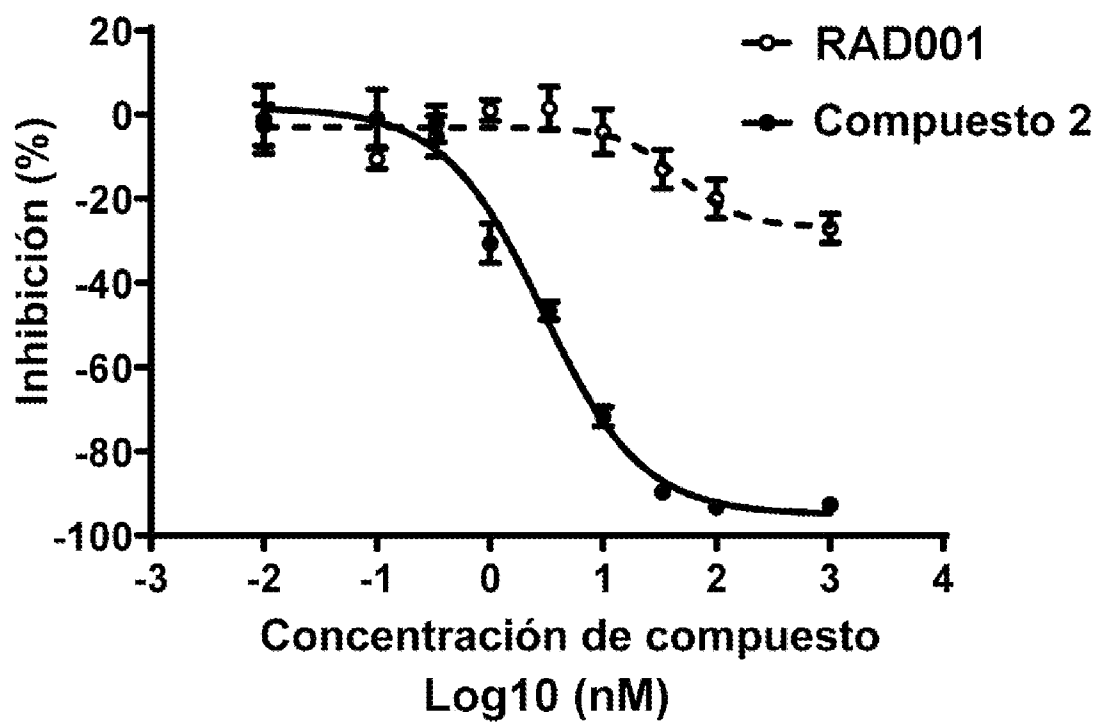


Figura 5D

